

Hardy - Weinberg

LEZIONE 4



La Genetica di popolazione



La genetica di popolazione studia l'ereditarietà di caratteri determinati da uno o pochi geni in **gruppi di individui**



La genetica di popolazione



La genetica di popolazione studia l'ereditarietà di caratteri determinati da uno o pochi geni in gruppi di individui : **in una popolazione mendeliana**

Popolazione mendeliana: gruppo di individui interfertili che condividono un insieme di alleli: **il pool genico.**



Tutti gli individui di una specie condividono gli stessi locus.

* **I locus possono presentare più alleli: gruppi di individui possono presentare assortimenti allelici differenti: genotipi differenti**



Domande



☹️ Quanta variabilità esiste in una popolazione naturale e da cosa è originata ?

☹️ Quali processi evolutivi modellano la struttura genetica delle popolazioni ?

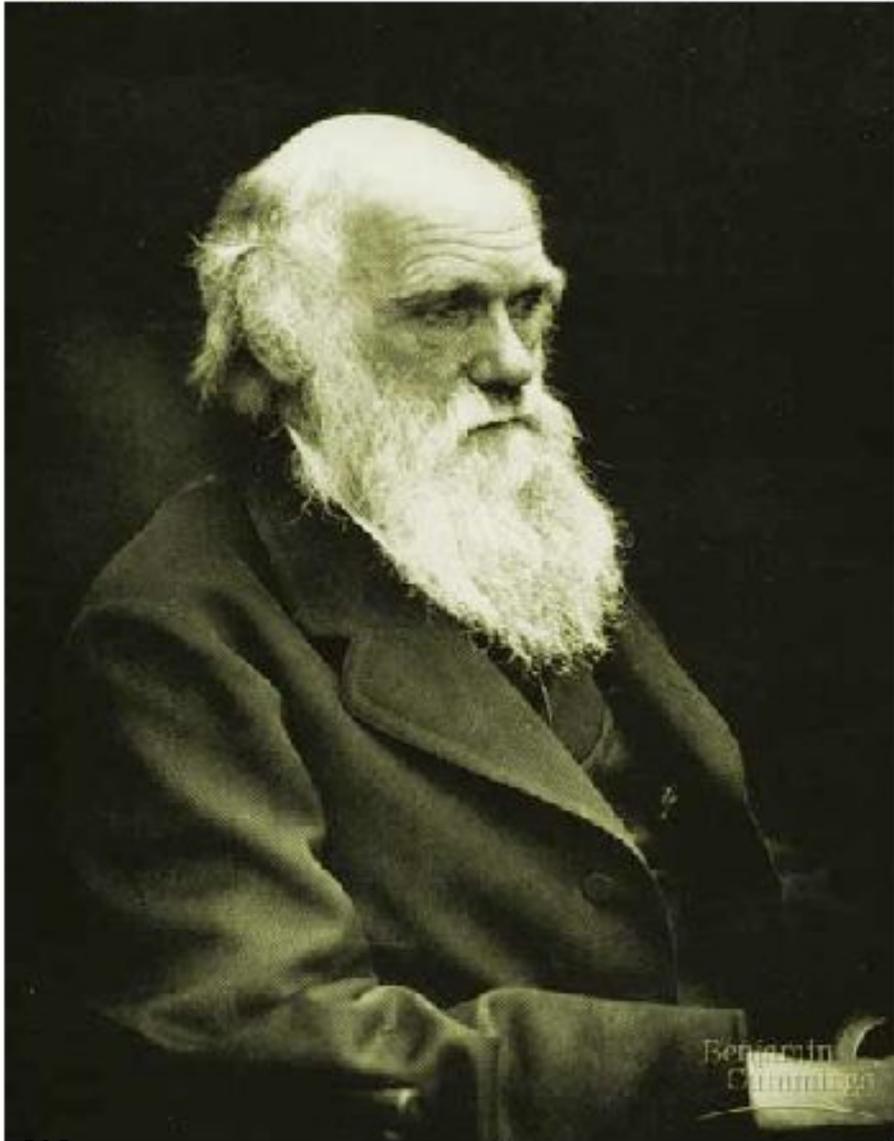
☹️ Da cosa sono provocate le differenze nella struttura genetica delle diverse popolazioni ?

☹️ In che modo le caratteristiche biologiche influenzano il pool genico di una popolazione ?



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

1809-1882



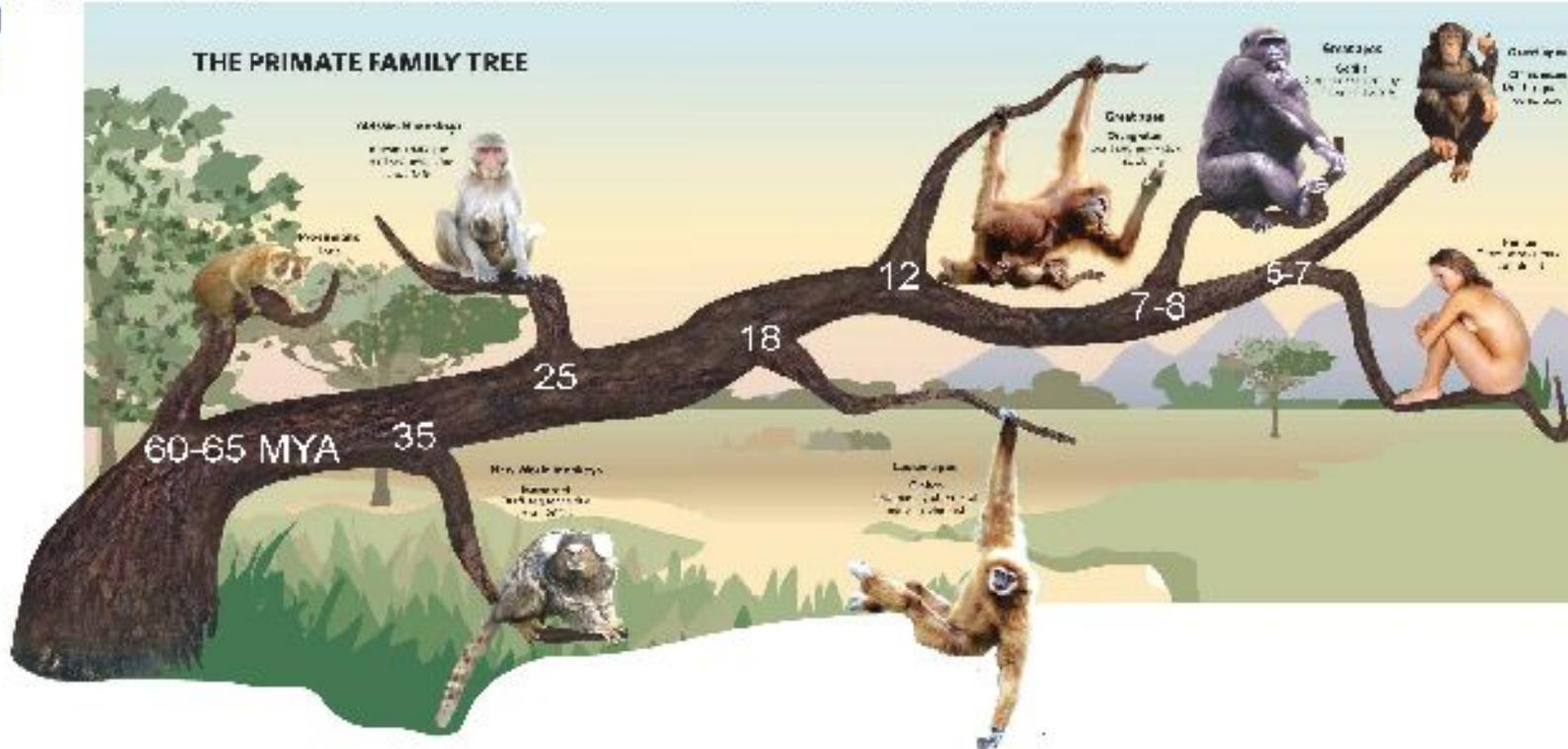
Darwin, 1859

**L'origine delle specie
attraverso la selezione
naturale**

Leggi di Mendel: 1865



1)



Linneo aveva visto le somiglianze, ma...

2)

Selezione naturale

che sceglie tra la variabilità enorme
(generata dalle **mutazioni**, **casuali**;

Darwin non sapeva cosa fossero le mutazioni)

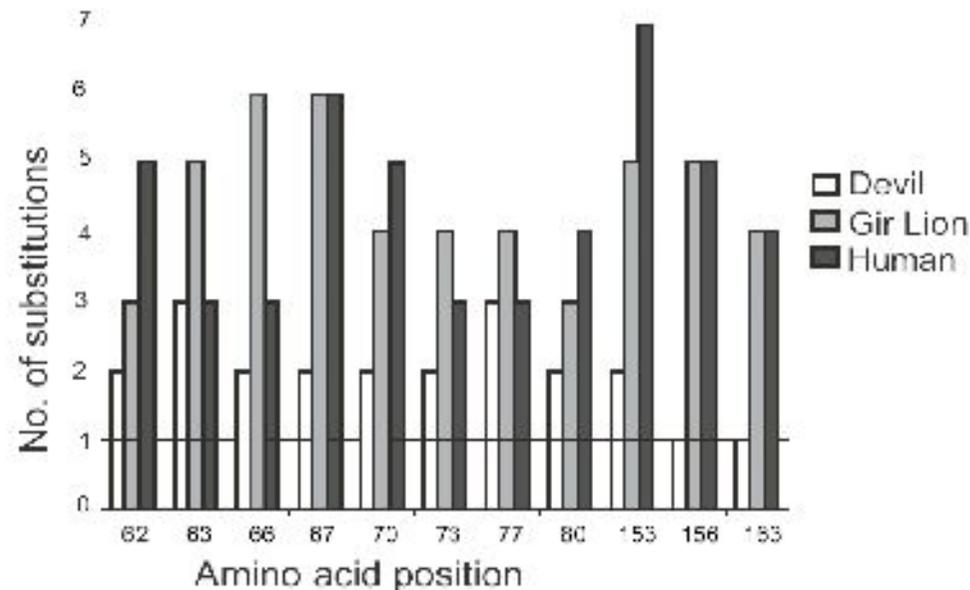


LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Transmission of a fatal clonal tumor by biting occurs due to depleted MHC diversity in a threatened carnivorous marsupial

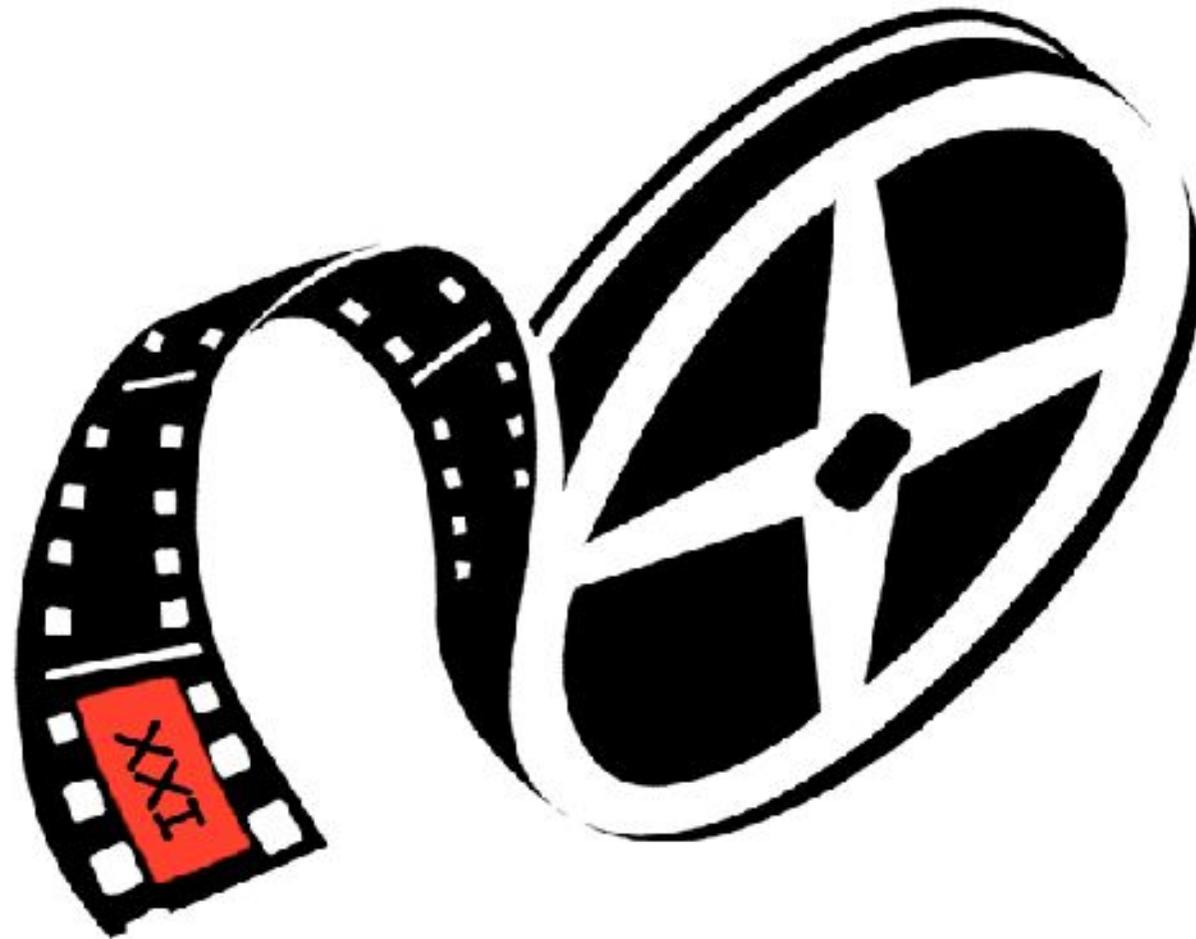
PNAS 105:16221-16226, 2007

Hannah V. Siddle[†], Alexandre Kreiss[‡], Mark D. B. Eldridge^{§¶}, Erin Noonan^{||}, Candice J. Clarke^{††}, Stephen Pyecroft^{||}, Gregory M. Woods[‡], and Katherine Belov^{†‡‡}





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014





Frequenze genotipiche I



☹ Quanta variabilità esiste in una popolazione naturale e da cosa è originata?

💣 La struttura genetica di una popolazione viene espressa in termini sia di frequenza allelica che genotipica

* Per calcolare la frequenza genotipica basta contare gli individui con un certo fenotipo e dividere per il totale degli individui. La somma dei diversi genotipi deve essere = 1 sempre che ci sia la certezza che ogni genotipo corrisponde ad un fenotipo riconoscibile





Frequenze alleliche

☺ E' piu' vantaggioso descrivere il pool genico in termini di frequenza degli alleli: negli organismi a riproduzione sessuale sono gli alleli ad essere trasmessi alla generazione successiva. Inoltre gli alleli sono meno dei genotipi: se ci sono 2 alleli ad un locus ci sono 3 genotipi, se 3 alleli 6 genotipi e cosi' via.



☹ Le frequenze genotipiche derivano dalla quantita' di gameti che portano un certo allele: la probabilita' che si origini un certo genotipo dipende dalla frequenza degli alleli che lo compongono.





Frequenze alleliche: come si calcolano



/ Per calcolare la frequenza degli alleli di un certo locus possiamo utilizzare:

/ i numeri assoluti dei diversi genotipi: quanti individui con i diversi genotipi sono stati osservati

// le frequenze genotipiche calcolate dividendo il numero dei genotipi per il totale delle osservazioni



Frequenze alleliche: esempio



/ a partire dai numeri assoluti dei diversi genotipi (quanti individui con i diversi genotipi sono stati osservati)

/ Popolazione di 1000 individui:

A^1A^1 353, A^1A^2 494, A^2A^2 153

/ Frequenza allelica = numero di copie di un allele
totale degli alleli

☹ Se considero il pool genico di questo locus come un sacchetto contenente tutti gli alleli:
quanti sono gli alleli A^1 e quanti A^2 ?





Frequenze alleliche esempio



☺ Gli alleli A^1 sono: 353×2 (gli omozigoti introducono nel sacchetto 2 alleli) + 494 (gli eterozigoti introducono solo 1 allele A^1)

☺ Gli alleli A^2 sono: 153×2 (gli omozigoti introducono nel sacchetto 2 alleli) + 494 (gli eterozigoti introducono solo 1 allele A^2)



ANCHE IL TOTALE DEVE ESSERE MOLTIPLICATO X 2: GLI ORGANISMI DIPLOIDI INTRODUCONO NEL POOL 2 ALLELI INDIPENDENTEMENTE DA QUALE ALLELE



Frequenze alleliche



/ Per calcolare la frequenza degli alleli di un certo locus possiamo utilizzare:

/ i numeri assoluti dei diversi genotipi: quanti individui con i diversi genotipi sono stati osservati

// le frequenze genotipiche: calcolate dividendo il numero dei genotipi per il totale delle osservazioni



Antigeni M e N



popolazione	# individui	fenotipi osservati			frequenze geniche	
		M	MN	N	p(M)	q(N)
Pueblo	140	83	46	11	0,76	0,24
Brooklyn	1849	541	903	405	0,54	0,46
aborigeni australiani	102	3	44	55	0,25	0,75
beduini	208	119	76	13	0,76	0,24



Frequenze alleliche: alleli multipli

Se un locus ha piu' di due alleli il modo di calcolare le frequenze alleliche e genotipiche non cambia. E' solo un po' piu' lungo.

$$/ \quad p=f(A^1)= \frac{(2x A^1 A^1) + A^1 A^2 + A^1 A^3 + A^1 A^4 \text{ etc...}}{2x \text{ num. totale degli individui}}$$

$$/ \quad q=f(A^2)= \frac{(2x A^2 A^2) + A^1 A^2 + A^2 A^3 + A^2 A^4 \text{ etc...}}{2x \text{ num. totale degli individui}}$$

$$/ \quad r=f(A^3)= \frac{(2x A^3 A^3) + A^1 A^3 + A^2 A^3 + A^3 A^4 \text{ etc...}}{2x \text{ num. totale degli individui}}$$

 **Non** si sommano tutti gli eterozigoti, ma solo quelli che hanno l'allele considerato di volta in volta





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Frequenze alleliche: varianti dell'emoglobina



Genotipi: AA(2017) AS(783) SS(4) AC(173) SC(14) CC(11) totale 3002

frequenza GENOTIPICA= N. individui di un dato genotipo/N.tot.degli individui

$$f(AA) = \frac{2017}{3002} = 0,672$$

$$f(AS) = \frac{783}{3002} = 0,261$$

$$f(SS) = \frac{4}{3002} = 0,0013$$

$$f(AC) = \frac{173}{3002} = 0,058$$

$$f(SC) = \frac{14}{3002} = 0,0047$$

$$f(CC) = \frac{11}{3002} = 0,0037$$

frequenza allelica dalle frequenze genotipiche: $f(A1) = f(A1A1) + 1/2f(A1A2) + 1/2f(A1A3)$

$$f(A) = 0,672 + 1/2 \times 0,261 + 1/2 \times 0,058 = 0,853$$

$$f(S) = 0,0013 + 1/2 \times 0,261 + 1/2 \times 0,0047 = 0,134$$

$$f(C) = 0,0037 + 1/2 \times 0,058 + 1/2 \times 0,0047 = 0,035$$

frequenza ALLELICA=N.di copie di un allele nella popolazione/totale degli alleli nella popolazione

$$f(A1) = \frac{(2 \times \# \text{individui } A1A1) + \# A1A2 + \# A1A3}{2 \times \# \text{tot. individui}}$$

$$f(A) = \frac{2 \times 2017 + 783 + 173}{2 \times 3002} = \frac{4990}{6004} = 0,831$$

$$f(S) = \frac{2 \times 4 + 783 + 14}{2 \times 3002} = \frac{805}{6004} = 0,134$$

$$f(C) = \frac{2 \times 11 + 173 + 14}{2 \times 3002} = \frac{209}{6004} = 0,035$$



Frequenze alleliche: locus X-linked

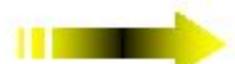


 In questo caso la situazione e' complicata dal fatto che i maschi posseggono un solo allele e le femmine eterozigoti due alleli

/ a partire dai numeri assoluti dei diversi genotipi (quanti individui con i diversi genotipi sono stati osservati)

$$/ \quad p=f(A^1)= \frac{(2x A^1 A^1)_{\text{femmine}} + A^1 A^2_{\text{femmine}} + A^1_{\text{maschi}}}{(2x \text{ num. tot. delle femmine}) + \text{ num. tot. dei maschi}}$$

$$/ \quad p=f(A^2)= \frac{(2x A^2 A^2)_{\text{femmine}} + A^1 A^2_{\text{femmine}} + A^2_{\text{maschi}}}{(2x \text{ num. tot. delle femmine}) + \text{ num. tot. dei maschi}}$$





Frequenze alleliche locus X-linked



/ a partire dalle frequenze genotipiche calcolate dividendo il numero dei genotipi per il totale delle osservazioni

$$/ p=f(A^1)= f(A^1 A^1)_{\text{femmine}} +1/2f(A^1 A^2)_{\text{femmine}} +f(A^1)_{\text{maschi}}$$

$$/ q=f(A^2)= f(A^2 A^2)_{\text{femmine}} +1/2f(A^1 A^2)_{\text{femmine}} +f(A^2)_{\text{maschi}}$$

☺ OVVIAMENTE LE FREQUENZE DEI DIVERSI GENOTIPI SONO DELLE PERCENTUALI E SI CALCOLANO SEMPRE: NUM. DEGLI INDIVIDUI CON QUEL GENOTIPO (MASCHI + FEMMINE) DIVISO IL TOTALE DELLE OSSERVAZIONI



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

HARDY-WEINBERG

Quando una popolazione e' all'equilibrio per un certo locus con 2 alleli presenti nella popolazione con frequenza p e q le frequenze genotipiche saranno uguali a: $p^2 + 2pq + q^2$



☹ Da dove viene questa formula? ☺ Dalla I legge di Mendel:

♀ \ ♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

♀ \ ♂	p	q
p	p^2	pq
q	pq	q^2



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Prova algebrica dell'equilibrio genetico in una popolazione naturale



Tipo di incrocio		Frequenza dell'incrocio	Frequenza della progenie di ogni incrocio		
F	M		AA	Aa	aa
p^2AA	$x p^2AA$	p^4	p^4	--	--
p^2AA $2pqAa$	$x 2pqAa$ $x p^2AA$	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	--
p^2AA q^2aa	$x q^2aa$ $x p^2AA$	$2p^2q^2$	--	$2p^2q^2$	--
$2pqAa$	$x 2pqAa$	$4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
$2pqAa$ q^2aa	$x q^2aa$ $x 2pqAa$	$4pq^3$	--	$2pq^3$	$2pq^3$
q^2aa	$x q^2aa$	q^4	--	--	q^4
Totali		$(p^2+2pq+q^2)^2=1$	$p^2(p^2+2pq+q^2)=p^2$	$2pq(p^2+2pq+q^2)=2pq$	$q^2(p^2+2pq+q^2)=q^2$

Frequenze genotipiche = $(p+q)^2 = p^2+2pq+q^2= 1$ in ogni generazione successiva

Frequenze alleliche = $p(A) + q(a) = 1$ in ogni generazione successiva



Cosa vuol dire equilibrio



In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione le frequenze alleliche in locus con 2 alleli non cambiano nel tempo, e le frequenze genotipiche si stabilizzano secondo le proporzioni: $p^2 + 2pq + q^2$. La somma sara' sempre =1

💣 Stiamo parlando di un singolo locus: la legge di Hardy-wienberg si applica ad un locus alla volta.

💣 Va sempre tenuto presente che H -W e' un modello matematico che ci fornisce "un'ipotesi zero" cioe' un punto di partenza per saggiare gli effetti che possono modificare le frequenze alleliche: ci permette di individuare le forze che fanno evolvere una popolazione naturale





Deriva genetica I

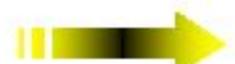


☹ Cosa vuol dire " **infinitamente grande**"?

☺ Le popolazioni non sono infinite, ma di solito sono sufficientemente grandi da vanificare gli effetti casuali delle variazioni alleliche cioè di annullare la deriva genetica.

Le variazioni casuali sono originate da fenomeni che non hanno niente a che vedere con il pool genico della popolazione. o con il singolo locus che si sta considerando.

Esempio tipico sono le catastrofi naturali che non uccidono gli individui sulla base del loro patrimonio genetico. Oppure il numero ridotto di progenie che non permette a tutte le possibili combinazioni di verificarsi





Deriva genetica II

Il numero ridotto di progenie e' una delle cause principali della deriva genetica: e' come lanciare una moneta un numero limitato di volte. Si verifica un errore di campionamento



Un modo per calcolare il peso della deriva e' quello di considerare la grandezza effettiva della popolazione



Il senso comune porterebbe a considerare che la grandezza effettiva sia semplicemente numero degli individui in grado di riprodursi.



SBAGLIATO!





Deriva genetica III



● Nelle popolazioni a riproduzione sessuata e' importante considerare il rapporto femmine/maschi: entrambi contribuiscono al 50% del pool genetico della generazione successiva. Se il rapporto non e' 1, in realta' e' come se la popolazione fosse molto piu' piccola e quindi piu' esposta alle fluttuazioni casuali.

La formula che si applica e': $N^e = 4 \times N^f \times N^m / (N^f + N^m)$

Es.: 70 femmine e 2 maschi

Alla generazione successiva gli alleli maschili deriveranno per 1/2(0.5) da uno dei maschi e 1/2(0.5) dall'altro per un totale di 0.25.

Se considero 2 femmine contribuiranno $1/70 \times 1/70 = 0.007$



Deriva genetica IV



Come conseguenza della deriva un allele puo' andare perso . Si dice che il rimanente (nel caso di 2 alleli) si e' fissato. Non ci sara' piu' variazione di frequenza per lui (finche' per effetto di una nuova mutazione o di migrazioni non si presentera' un altro allele)

**Due effetti sono stati individuati
come causa della deriva**

Effetto del fondatore

Effetto del collo di bottiglia



Antigeni M e N

popolazione	# individui	fenotipi osservati			frequenze geniche	
		M	MN	N	p(M)	q(N)
Pueblo	140	83	46	11	0,76	0,24
Brooklyn	1849	541	903	405	0,54	0,46
aborigeni australiani	102	3	44	55	0,25	0,75
beduini	208	119	76	13	0,76	0,24



Cosa vuol dire equilibrio



In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione le frequenze alleliche in locus con 2 alleli non cambiano nel tempo, e le frequenze genotipiche si stabilizzano secondo le proporzioni: $p^2 + 2pq + q^2$. La somma sara' sempre =1

💣 Stiamo parlando di un singolo locus: la legge di Hardy-wienberg si applica ad un locus alla volta.

💣 Va sempre tenuto presente che H -W e' un modello matematico che ci fornisce "un'ipotesi zero" cioe' un punto di partenza per saggiare gli effetti che possono modificare le frequenze alleliche: ci permette di individuare le forze che fanno evolvere una popolazione naturale





Incroci casuali

In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione



☹️ Cosa vuol dire incroci casuali ?

😊 Che i fenotipi originati dagli alleli del locus che sto considerando non condizionano la possibilita' di riprodursi del portatore: cioe' tutti i genotipi hanno la stessa possibilita' di fornire alleli al pool della generazione successiva. Es. gruppi sanguigni .

💣 **BI SOGNA SCEGLIERE CON ATTENZIONE IL LOCUS DA STUDIARE**



Mutazioni



In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione



Le mutazioni sono all'origine dell'insorgenza degli alleli. In una popolazione dove c'è un solo allele ovviamente non ha senso parlare di equilibrio. Se in una popolazione ci sono più di un allele e per effetto dell'ambiente continuano ad originarsi nuovi alleli questi non raggiungeranno mai l'equilibrio e le loro frequenze cambieranno nel tempo.



Migrazione



In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione



La migrazione ottiene lo stesso effetto: se individui provenienti da una popolazione migrano nell'habitat di un'altra porteranno nella seconda i loro alleli che potrebbero essere diversi. La frequenza cambia e se i flussi genici continuano nel tempo non si raggiungera' mai l'equilibrio



Selezione

In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione



La selezione naturale agisce selezionando nel pool genico di una popolazione i genotipi piu' adatti ad un certo ambiente: un certo genotipo ha piu' possibilita' dell'altro di contribuire alla generazione successiva: **HA FITNESS MAGGIORE** (Es talassemia, falcemia etc)



HARDY- WEINBERG II

In una popolazione infinitamente grande, in cui gli incroci avvengono casualmente, in cui non vi siano mutazioni, ne' migrazioni, ne' selezione le frequenze alleliche in locus con 2 alleli non cambiano nel tempo, e le frequenze genotipiche si stabilizzano secondo le proporzioni: $p^2 + 2pq + q^2$.



💣 Va sempre tenuto presente che H -W e' un modello matematico che ci fornisce "un'ipotesi zero" cioe' un punto di partenza per saggiare gli effetti che possono modificare le frequenze alleliche: ci permette di individuare le forze che fanno evolvere una popolazione naturale

💣 Quando esaminando una popolazione trovo che le frequenze genotipiche si discostano significativamente dall'atteso vuol dire che una delle condizioni e' venuta meno



Una applicazione di H-W



Bisogna ricordare che la frequenza di un allele raro e recessivo e' piu' alta della frequenza del carattere e questo e' ancora piu' vero per gli alleli patologici Sono gli eterozigoti che trasmettono l'allele alle generazioni successive



Albinismo da mancanza di attivita' tirosinocinasi

$$1/40.000 (0.000025) \quad aa = q^2 \quad a = q = 0.005$$

$$A = p = 1 - 0.005 = 0.995 \quad Aa = 2pq = 0.00995 (\sim 1\%)$$



Una applicazione di H-W

/ Albinismo da mancanza di attivita' tirosinochinasica
 $1/40.000$ (0.000025) $aa = q^2$ $a = q = 0.005$ $A = p = 1 - 0.005 = 0.995$
 $Aa = 2pq = 0.00995$ (~1%)



Albinismo da mancanza di attivita' tirosinochinasica
nella tribu' Hopi: $26/6000$ $aa = q^2$ (0.0043)

$a = q = 0.065$ $A = p = 1 - q = 1 - 0.065 = 0.935$ $Aa = 2pq = 0,122$



e' evidente che c'e' una differenza significativa : ci deve essere stato nel corso del tempo qualcosa che ha permesso la diffusione dell'allele



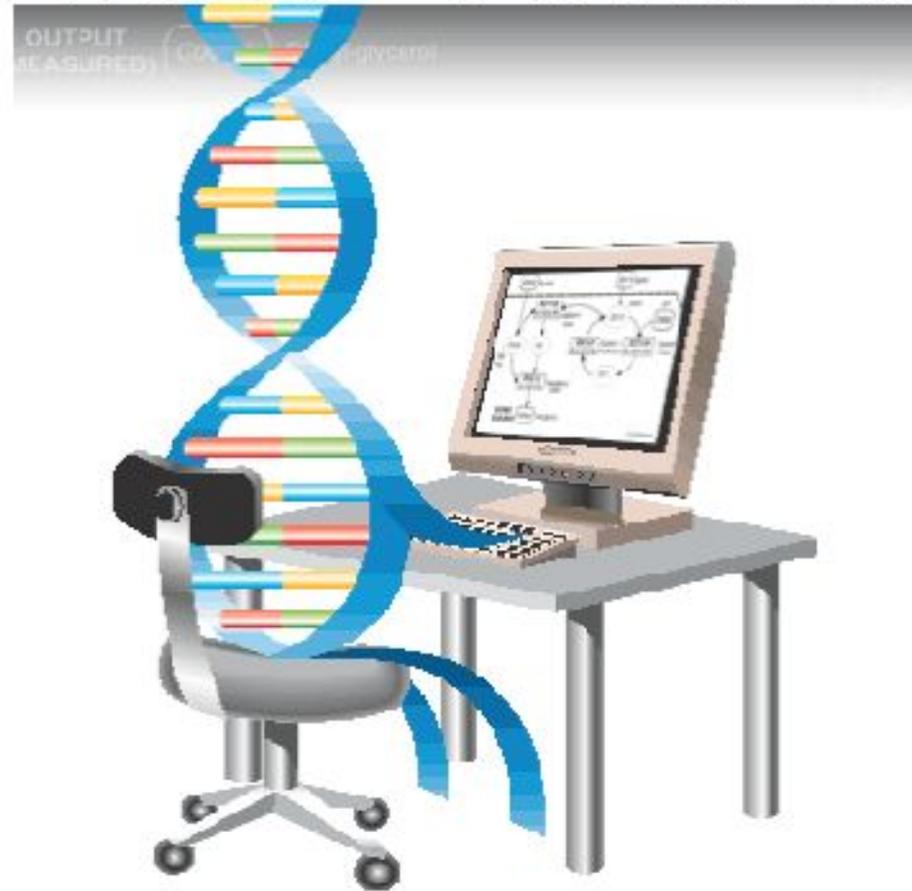
Domande



- ☹️ **Quanta variabilita' esiste in una popolazione naturale e da cosa e' originata ?**
- ☹️ **Quali processi evolutivi modellano la struttura genetica delle popolazioni ?**
- ☹️ **Da cosa sono provocate le differenze nella struttura genetica delle diverse popolazioni ?**
- ☹️ **In che modo le caratteristiche biologiche influenzano il pool genico di una popolazione ?**



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



Il materiale didattico e' presente in rete:

<http://www.dipartimentodibiologiabari.it/didattica>

NON sono dispense, ma un ausilio allo studio sul **libro**