

## GENETICA

### Fattori che alterano l'equilibrio di H-W → EVOLUZIONE

Organismi diploidi con riproduzione sessuale che non si sovrappongono.

Le condizioni per l'equilibrio di H-W:

- Unione casuale;
- Popolazione grande;
- Mutazione trascurabile;
- Migrazione trascurabile;
- Mortalità indipendente dal genotipo;
- Fertilità indipendente dal genotipo.

L'unione casuale è alterato dall'UNIONE ASSORTATIVA E L'INBREEDING.

### Unione non casuale o associativa

La scelta del partner riproduttivo non è casuale rispetto al suo GENOTIPO.

Può essere:

- Positiva: tra partner geneticamente affini (dimensioni corporee simili, morfologia e cambiamento, incrocio in base alla fioritura);
- Negativa: tra partner genotipicamente diversi (le freq. omoz. diminuirà ed aumenterà quella degli eterozigoti; meno frequente);
- Tra parenti: inbreeding.

Nell'incrocio assortativo ci si riferisce a determinati locus, mentre l'inbreeding interessa tutti i geni dell'individuo inincrociato.

NB: le frequenze alleliche non cambiano, ma si modifica l'unione degli alleli nei genotipi.

Esempio estremo di inincrocio è l'autofecondazione.

Non andrà a modificare le frequenze alleliche e quindi non costituisce una FORZA DELL'EVOLUZIONE.

Può però interagire con una delle forze evolutive per modificare il tasso di cambiamento di frequenza allelica.

Unione assortativa POSITIVA: A e a sono codominanti → diminuzione degli eterozigoti perchè tenderanno ad accoppiarsi tra di loro (i fenotipi AA e Aa sono diversi). Se A è dominante su a → la progressione è più lenta perchè il fenotipo Aa = fenotipo AA e quindi vengono rimosse meno unioni.

Unione assortativa NEGATIVA: A dominante su a → diminuiscono gli omozigoti (i 2 fenotipi solo =). Se A è codominante di a → gli omozigoti diminuiscono più lentamente (i 2 fenotipi sono ≠).

Unione assortativa	Freq omozigoti	Freq eterozigoti
Positiva	<b>aumenta</b>	diminuisce
Negativa	diminuisce	<b>aumenta</b>
Inincrocio	<b>aumenta</b>	diminuisce

Nell'incrocio assortativo ci si riferisce a determinato/i locus /i mentre l'inbreeding o inincrocio interessa tutti i geni dell'individuo inincrociato.

Esempio estremo di inincrocio è l'autofecondazione

*le frequenze alleliche non cambiano, ma si modifica l'unione degli alleli nei genotipi*

### Inbreeding (inincrocio)

Le unioni non sono casuali, ma avviene tra individui consanguinei.

## GENETICA

Può essere la conseguenza di unioni tra membri di comunità ristrette e geograficamente isolate.

**Evento estremo: autofecondazione**

Gli eterozigoti si riducono ad ogni generazione di  $\frac{1}{2}^N$  N=numero delle generazioni per autofecondazione → SONO LE FREQUENZE GENOTIPICHE.

NB: le frequenze alleliche NON cambiano.

Questa formula vale se ci si riferisce solo ad un locus.

Se dovessimo riferirci a due locus A e B, allora:

Alla fine avremmo una riduzione delle frequenze genotipiche eterozigote, fino ad arrivare ad avere solo genotipi omozigoti (per alleli diversi). Varrà la formula → genotipi omozigoti:  $2^n$  dove n=numero dei loci.

Es: un solo locus (n=1): 2 linee pure possibili;

Quattro loci (n=4): 16 linee pure possibili;

un polibrido con n=100: miliardi di possibili linee pure.

Faccio la formula, poi devo guardare la tabella:

Nelle popolazioni ibride di organismi autogami l'eterozigosi diminuisce nel corso di successive generazioni di autofecondazione, mentre la frazione di omozigoti ai loci inizialmente eterozigoti aumenta in base alle seguente espressione:

$$\text{Frazione di omozigoti} \quad x = \left[ \frac{(2^N - 1)}{2^N} \right]^M$$

**M** : coppie alleliche in condizione eterozigote,

**N**: n° di generazioni

**X = frazione di omozigoti dopo N generazioni di autofecondazione di eterozigoti in M coppie alleliche**

No. di loci eterozigoti	No. di generazioni segreganti								
	1 (F <sub>2</sub> )	2 (F <sub>3</sub> )	3 (F <sub>4</sub> )	4 (F <sub>5</sub> )	5 (F <sub>6</sub> )	6 (F <sub>7</sub> )	7 (F <sub>8</sub> )	8 (F <sub>9</sub> )	9 (F <sub>10</sub> )
1	50,00	75,00	87,50	93,75	96,88	98,44	99,22	99,61	99,80
2	25,00	56,25	76,56	87,89	93,85	96,90	98,44	99,22	99,61
5	3,13	23,73	51,29	72,42	85,32	92,43	96,15	98,06	99,03
10	0,10	5,63	26,31	55,45	72,80	85,43	92,46	96,16	98,06
20	0,00	0,32	6,92	27,51	52,99	72,98	85,48	92,47	96,17
40	0,00	0,001	0,48	7,57	28,08	53,26	73,07	85,51	92,48
100	0,00	0,000	0,00	0,16	4,18	20,70	45,64	67,61	82,24

Percentuale di individui **omozigoti** a tutti i loci considerati dopo varie generazioni di autofecondazione a partendo da individui ibridi ad un numero crescente di loci

Ricapitolando: l'autofecondazione andrà ad aumentare gli omozigoti, diminuirà gli eterozigoti, mentre le frequenze alleliche rimarranno invariate.

L'autofecondazione è una condiziona estrema dell'inbreeding, tuttavia tutte le forme di inbreeding portano ad una riduzione dell'eterozigosità.

## GENETICA

L'inbreeding tra consanguinei determina la comparsa nella progenie di un eccesso di omozigoti ed un deficit di eterozigoti.

La quantità di inbreeding viene misurata tramite F, coefficiente di inbreeding. Maggiore è F e maggiore sarà la riduzione degli eterozigoti.

F può essere misurato:

- dalle frequenze genotipiche (deficit di eterozigoti) → si misura la quantità di inincrocio valutando la riduzione di eterozigosità rispetto alle attese dell'equilibrio di Hardy-Weinberg.
- dagli alberi genealogici.

### F = coefficiente di inbreeding (calcolo dalle frequenze genotipiche)

$F_{oss}(Aa)$  frequenza osservata degli eterozigoti = H

$F_{att}(Aa)$  frequenza attesa degli eterozigoti ( $2pq$ ) =  $H_a$

**Coefficiente di inbreeding**  $F = (H_a - H) / H_a$

riduzione degli eterozigoti rispetto all'atteso in condizioni di equilibrio HW

$$F H_a = H_a - H$$

$$H = H_a - F H_a \quad \text{ma } H_a = 2pq$$

$$H = 2pq - 2pqF$$

$$H = 2pq (1 - F)$$

Un coefficiente di inbreeding pari a F porta ad un deficit di eterozigoti pari a (1-F): metà AA e metà aa  
Se F=0 = unioni casuali

AA	$p^2 + pqF$
Aa	$2pq - 2pqF = 2pq(1-F)$
aa	$q^2 + pqF$

### Depressione da inincrocio:

Si verifica in tutte le specie **ALLOGAME** ed è dovuto ad un aumento dell'omozigosità di alleli recessivi rari e deleteri → COMPARSA DI MALATTIE RARE AR.

Quindi, con l'Inbreeding avremmo un aumento della probabilità di comparsa di malattie rare.

Il numero degli antenati è dato da  $2^N$ .

L'impatto genetico dell'inbreeding dipende dalla vicinanza delle relazioni fra genitori ed è significativo se antenati comuni sono presenti nel giro di poche generazioni.

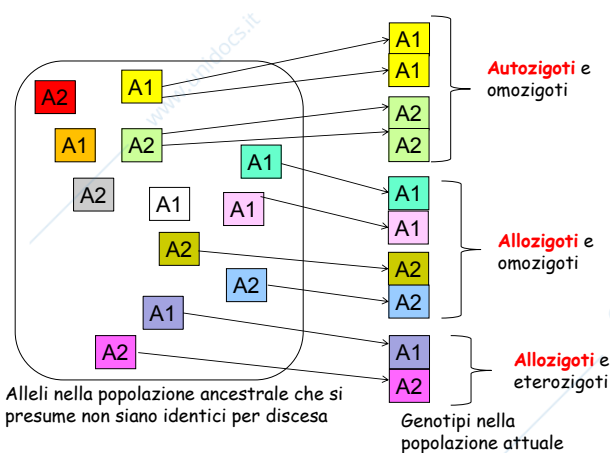
F : coefficiente di inincrocio ( o di inbreeding), oltre ad esprimere l'inincrocio medio di tutti i membri di una popolazione per una data generazione, il coefficiente di inincrocio è anche "una **misura della probabilità** che un **individuo inbred** (generato tramite inincrocio) possieda in un determinato locus due alleli che siano identici per trasmissione ereditaria da uno stesso antenato comune (**identità per discesa**)".

Omozigosi : l'identità dei due alleli può essere dovuta a:

• **Identità per discesa**: i due alleli sono identici perché sono stati ereditati da un antenato comune (**autozigoti**).

• **Identità di fatto**: gli alleli identici non derivano da un antenato comune (**allozigoti**).

F esprime la probabilità dell'identità per discesa.



Valutare la probabilità di autozigosità in I dovuta ad un allele (es: allele A1) tramite l'albero geologico:

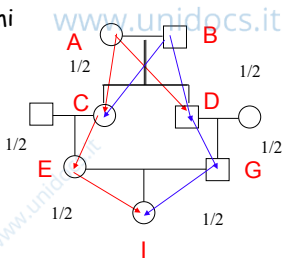
Conto numero di parenti →  $\frac{1}{2}^n$  n=numero di antenati. Sommo poi i 2 alleli!

La formula finale sarà  $F=2(\frac{1}{2})^n$

n: è il numero dei passaggi di un percorso circolare e il 2 riguarda i due alleli.

Formula semplificata:  $F=(\frac{1}{2})^{(z-1)}$

cugini primi



ECADG ECBDG

$$F = [(1/2)^6 + (1/2)^6] + [(1/2)^6 + (1/2)^6] = 1/16$$

$$(1/2)^6 + (1/2)^6 = 2/64 = 1/32 \text{ allele A1}$$

$$(1/2)^6 + (1/2)^6 = 2/64 = 1/32 \text{ allele A2}$$

Somma  $1/32 + 1/32 = 2/32 = 1/16$

Le probabilità relative all'uno o all'altro allele si sommano

## GENETICA

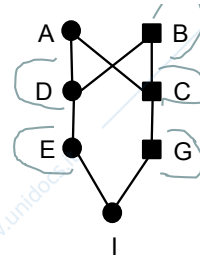
Z-1 = i: numero di individui che si trovano nell'anello dall'antenato comune, senza considerare l'individuo inbred sotto analisi (numero dei passaggi nel pedigree)

In caso ci siano 2 possibili percorsi (cugini) → sarà  $2 \cdot (1/2)^n$  solo per UN allele.

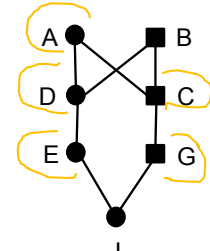
I percorsi si escludono mutuamente in quanto se un individuo è autozigote per un allele ereditato lungo un percorso, non può allo stesso tempo essere autozigote per un allele ereditato lungo un altro percorso. Quindi le probabilità di autozigosità per ogni percorso si sommano.

$$F = (1/2)^i \times 1 + F_{ca}$$

$F_{ca}$ : coefficiente di inincrocio dell'antenato comune. Se  $F_{ca}$  è 0, allora  $F = (1/2)^i$



$$(1/2)^5 = 1/32$$



$$(1/2)^5 = 1/32$$

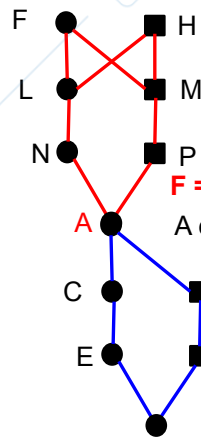
primi cugini

Ciascun percorso esclude gli altri cosicché le loro probabilità si sommano

$$F = (1/2)^5 + (1/2)^5 = 2/32 = 1/16$$

$$F = 1/16$$

$F_{ca}$ : quando ho F di un antenato.



$$F = (1/2)^5 + (1/2)^5 = 1/32 + 1/32 = 1/16 = (1/2)^4$$

A è figlio di primi cugini

$$F = (1/2)^5 + (1/2)^5 \cdot (1/2)^4$$

$$F = (1/2)^5 (1 + (1/2)^4)$$

$$F = (1/2)^5 = 1/32$$

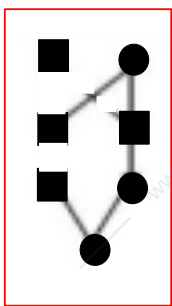
ECADG

$$F = (1/2)^i \times (1 + F_{ca})$$

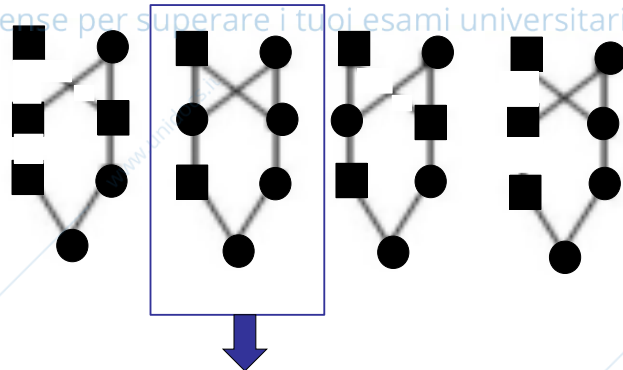
I è figlio di due fratellastri

Per i geni legati all'X

I maschi trasmettono al figlio maschio solo il cromosoma Y (con una probabilità di 1 e non  $1/2$ ), quindi i percorsi con due o più maschi consecutivi si possono ignorare.



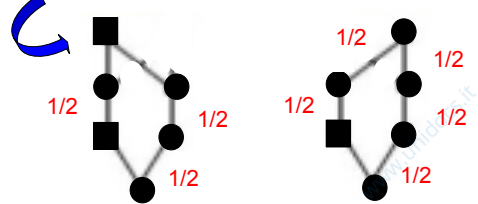
Non ha percorsi di consanguineità (un cromosoma X non può essere trasmesso attraverso due maschi successivi)



Nel caso in cui sono sorelle le madri dei cugini, i percorsi sono identici a quelli dei geni autosomici ma il coefficiente di inincrocio non è lo stesso perché ciascun maschio deve trasmettere lo stesso cr X che ha ricevuto dalla madre

Le madri sono sorelle

In questo percorso non vanno addizionate le probabilità dei due alleli perché l'antenato è maschio ed ha un solo allele



$(1/2)^3$

Per allele A  $(1/2)^5$   
Per allele a  $(1/2)^5$

$(1/2)^3 + (1/2)^5 + (1/2)^5 = 3/16$

**Fattori che alterano l'eq. Di H-W → MUTAZIONE**

Si considera la mutazione nei **gameti** (non nelle cellule somatiche)

$\mu$  = tasso di mutazione → è la probabilità di mutazione per locus per generazione. Il tasso di mutazione è una stima della probabilità media di mutazione nel lungo periodo. Il numero di mutazioni in ogni generazione potrebbe essere ogni volta maggiore o minore. La frequenza delle mutazioni, il  $\mu$  medio, può variare molto da gene a gene a seconda della mutazione e a seconda delle diverse specie.

Uomo : tasso medio di mutazione puntiforme per sito :  $2,3 \times 10^{-8}$ .

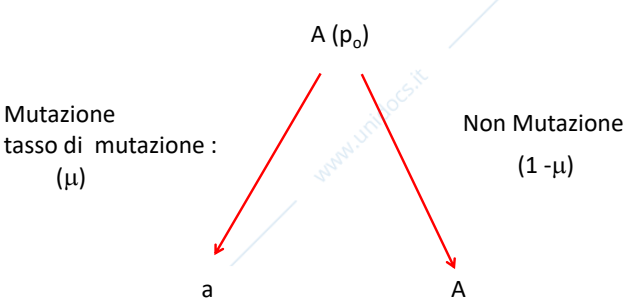
Uomo : tasso medio di mutazione indel per sito :  $2,3 \times 10^{-9}$ .

- Si considera la mutazione nei gameti non nelle cellule somatiche;
- La mutazione è la causa primaria delle variazioni genetiche su cui agiscono altre forze evolutive;
- E' necessaria ma non sufficiente per i cambiamenti evolutivi;
- La mutazione da sola non provoca cambiamenti importanti nelle frequenze alleliche anche in lunghi periodi di tempo;

**Mutazione unidirezionale**

(consideriamola irreversibile anche se in natura non esiste).

**Mutazione unidirezionale (irreversibile)**



Un po' degli alleli [A] resteranno normali e altri daranno mutazione in [a]. Quando gli [A] restano uguali avremo non mutazione  $(1 - \mu)$ .

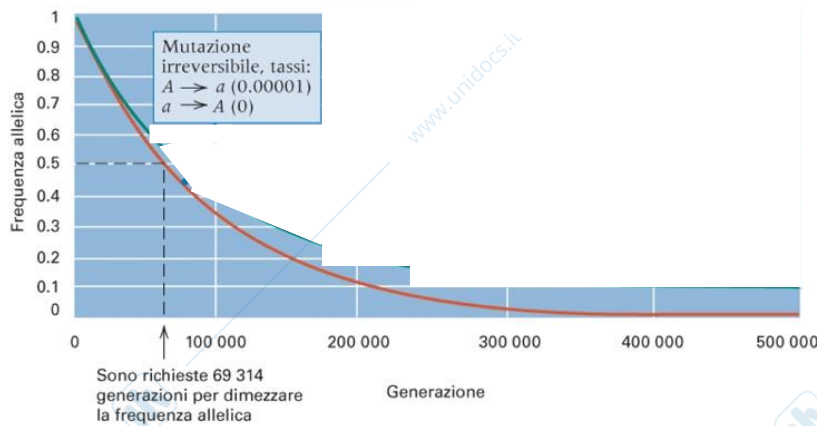
Se invece si ha la mutazione in [a] avremo  $\mu$ .

$p_1 = p_0 (1-\mu)$        $q_1 = 1-p_1$

$P_t = P_0 (1-\mu)^t$        $t = n$  di generazioni.

Cambiamento molto lento in migliaia di generazioni. Solo con tasso molto alto si può osservare un cambiamento significativo.

Gli effetti delle mutazioni sulle frequenze alleliche sono molto ridotti perchè i tassi di mutazione sono generalmente molto bassi



Ci vogliono 70.000 generazioni per dimezzare la freq allelica da 1 a 0.5

$$\text{Tasso mut} = 1 \times 10^{-5}$$

### Mutazioni reversibili

#### Mutazione reversibile

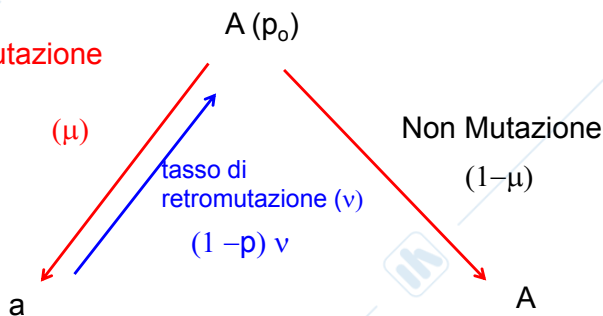
In questo caso dobbiamo tenere conto anche del **tasso di retromutazione (v)**.

Quindi:  $p_t = p_{t-1} (1-\mu) + (1-p_{t-1})v$   $q_t = 1-p_t$

$\Delta p$  è la variazione delle freq. alleliche [A].

$$\Delta p = p_t - p_{t-1} = -p_{t-1}\mu + (1-p_{t-1})v$$

tasso di mutazione



$$p_1 = p_0 (1 - \mu) + (1 - p_0) v$$

$$p_t = p_{t-1} (1 - \mu) + (1 - p_{t-1}) v$$

$$q_t = 1 - p_t$$

$$\Delta p = -p_{t-1} \mu + (1 - p_{t-1}) v$$

$$\Delta p = -\mu p + v q$$

alleli A eliminati

Alleli A aggiunti per retromutazione

$$\Delta q = (1 - q_{t-1}) \mu - q_{t-1} v$$

$$\Delta q = \mu p - v q$$

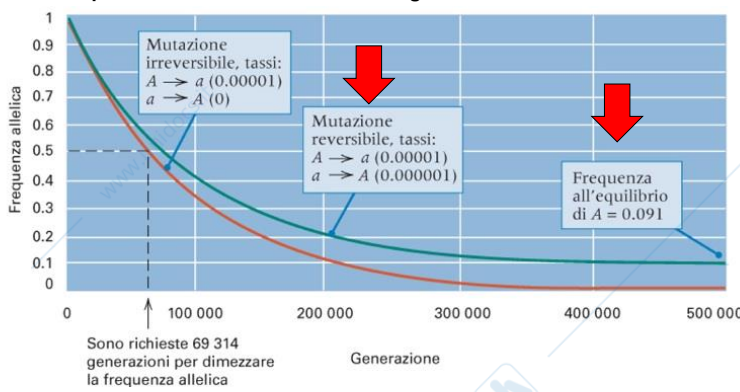
alleli a aggiunti

Alleli a eliminati per retromutazione

Quando i due valori si bilanciano tra loro si raggiunge lo stato di equilibrio (cioè senza ulteriori cambiamenti delle frequenze alleliche)

$$\Delta q = 0 \quad \Delta p = 0$$

Gli effetti delle mutazioni sulle frequenze alleliche sono molto ridotti perchè i tassi di mutazione sono generalmente molto bassi



Quale sarà la frequenza allelica (p o q) all'equilibrio?

Quando i due valori si bilanciano tra loro si raggiunge lo stato di equilibrio (cioè senza ulteriori cambiamenti)

$$\Delta q = 0 \quad \Delta p = 0$$

Tasso mut =  $1 \times 10^5$ , retromutaz  $1 \times 10^6$ .  
L'equilibrio si creerebbe dopo 500.000 generazioni!  
**Mutazione reversibile**

Quale sarà la frequenza allelica (p o q) all'equilibrio?

$$p_{eq} = v / (\mu + v)$$

$$q_{eq} = \mu / (\mu + v)$$

Quale sarà la frequenza allelica dopo t generazioni ?

$$p_t = p_{eq} + (1 - \mu - v)^t (p_o - p_{eq})$$

### Fattori che alterano l'eq. Di H-W → MIGRAZIONE

Può essere:

- Unidirezionale (continente isola; fondatore satellite);
- Bidirezionale;
- A stepping-stone;
- Isolamento per distanza.

Si ha **FLUSSO GENICO**.

Modello *unidirezionale*: la popolazione del continente è molto grande e la sua struttura genetica non risente della emigrazione. Il tasso di migrazione è costante nel tempo in cui il flusso avviene. Dal continente all'isola. La popolazione di partenza rimane la stessa.

Modello *bidirezionale*: ogni popolazione riceve e dà migranti ad ognuna delle altre popolazioni con la stessa frequenza (m) ad ogni generazione. Ogni popolazione è composta dallo stesso numero di individui (N costante). Si tratta quindi di una migrazione simmetrica tra tutte le popolazioni e indipendente dalla posizione nello spazio. N e M rimangono costanti! Ci sono movimenti simmetrici da un'isola all'altra, in tutte le varie direzioni. Non si considera la componente spaziale, tutte le isole hanno la stessa possibilità di accogliere migranti. Ogni popolazione riceve e dà migranti (cambia) ad ognuna delle altre popolazioni con la stessa frequenza (m = numero di migranti) ad ogni generazione. Ogni popolazione è composta dallo stesso numero di individui (N costante). Si tratta quindi di una migrazione simmetrica tra tutte le popolazioni e indipendente dalla posizione nello spazio;

Modello *a stepping-stone*: a differenza dei precedenti, si considera l'elemento spaziale, gli individui sono in grado di scambiare geni con le popolazioni spazialmente adiacenti.

Migrazione simmetrica da e verso le sottopopolazioni adiacenti. Decremento esponenziale della somiglianza genetica in funzione del numero di passi che separano due popolazioni. N e M costanti.

## GENETICA

**Modello a isolamento per distanza:** migrazione simmetrica in funzione della distanza geografica fra popolazioni. Ogni individuo si sposta a corta distanza (in media). Se in media le distanze percorse dagli individui sono piccole, allora in media gli individui sono più geneticamente correlati agli individui geograficamente più vicini. Decremento esponenziale della somiglianza genetica in funzione della distanza geografica. Bidirezionale. A differenza del secondo modello si considera tutto il territorio con la distanza, con molti spostamenti nelle piccole distanze e pochi nelle grandi. Si considera la spazialità dei vari posti.  $N$  è costante, migrazione simmetrica in funzione della distanza geografica fra popolazioni. Ogni individuo si sposta a corta distanza (in media). Se in media le distanze percorse dagli individui sono piccole, allora in media gli individui sono più geneticamente correlati agli individui geograficamente più vicini. Solo  $N$  è costante.

### Modello unidirezionale

La popolazione di partenza rimane inalterata. Si andranno ad introdurre nuovi alleli in una popolazione → grazie allo scambio dei geni, le due popolazioni diventano più simili.

Continente:  $P_x$ ; Isola:  $P_y$ .

**m: tasso di migrazione:** la proporzione degli alleli nella popolazione dell'isola che provengono dai migranti nella generazione precedente.

**1-m** la proporzione degli alleli nella popolazione dell'isola che provengono dagli alleli dell'isola stessa.

Dopo una generazione:  $P_{y1} = P_y (1-m) + P_x m$ .

$\Delta p = m (p_x - p_y)$ .

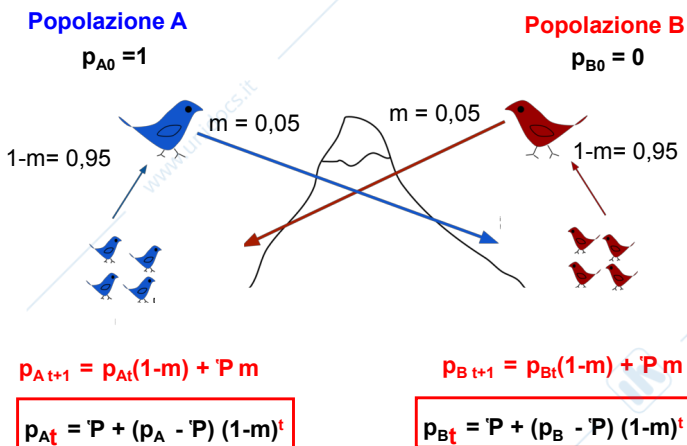
Dopo tot generazioni:  $p_{yt} = p_x + (p_y - p_x) (1-m)^t$ .

Nel tempo, con migrazione costante, le frequenze alleliche dell'isola diverranno simili a quelle del continente. Dopo una generazione senza flusso genico, si ristabilisce l'equilibrio di H.W.

### Modello bidirezionale

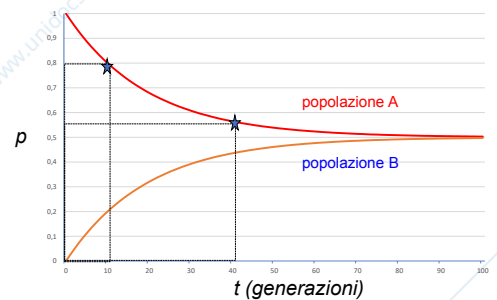
Il tasso di migrazione  $m$  è uguale in tutte e due le direzioni!

È necessario considerare che da ogni popolazione c'è una emigrazione. Si utilizza il valore medio di  $p$  tra le due popolazioni ' $P$ '.



$m = 0,05$  (per ogni generazione)

$p_A = 1$   
 $p_B = 0$



$$p_{A_t} = P + (p_A - P) (1-m)^t$$

$p$  medio

$p$  medio

$$0,5 + (1-0,5) (1-0,05)^{10} = 0,79$$

$$0,5 + (1-0,5) (1-0,05)^{40} = 0,56$$

Nel tempo, con migrazione costante, le frequenze alleliche delle popolazioni diverranno simili tra loro. La convergenza tra le due popolazioni avviene in tempi più rapidi se il valore di  $m$  è alto. Dopo una generazione senza flusso genico, si ristabilisce l'equilibrio di H.W.

la migrazione o flusso genico:

- Può introdurre nuovi alleli in una popolazione;
- Aggiunge variabilità genetica **entro** le popolazioni;
- Tende a rendere omogenee le frequenze **tra** le popolazioni (diminuisce la variabilità genetica tra le popolazioni).

## GENETICA

**Fattori che alterano l'equilibrio di HW → DERIVA GENETICA (popolazione grande)**

Una forza evolutiva di grande efficacia. Fluttuazioni **casuali** delle frequenze alleliche al momento del campionamento dei gameti. Le frequenze alleliche sono soggette a cambiamenti continui e **casuali**; conseguentemente anche le frequenze genotipiche devieranno rispetto a quelle attese.

La variabilità genetica tra le popolazioni aumenta. L'eterozigosi diminuisce, l'omozigosi aumenta. La variabilità genetica entro popolazione diminuisce. La frequenza allelica può cambiare di generazione in generazione per effetto del caso (non esiste un processo direzionale).

Il tempo in cui la fissazione o l'estinzione avverranno dipende dalle **dimensioni** della popolazione. Ogni popolazione finita andrà verso la fissazione o la estinzione di un allele (**non è un processo direzionale**).

La probabilità della fissazione di un allele è uguale alla frequenza iniziale dell'allele (modello basato su numero infinito di simulazioni).

La probabilità di estinzione di un allele è uguale a 1 - la frequenza iniziale dell'allele (modello basato su numero infinito di simulazioni).

## Deriva ed eterozigosi

La eterozigosi attesa in una popolazione dopo t generazioni di deriva genetica è

$$H_t = H_0 \left[ 1 - \frac{1}{2N} \right]^t$$

Al crescere di t, H diminuisce avvicinandosi al limite di H=0

$H_0$  = eterozigosi iniziale della popolazione  
t = 0

Più piccola è la dimensione della popolazione e maggiore è la riduzione di H

eterozigosi attesa in una popolazione dovuta a deriva genetica nella successiva generazione

$$H_t = H_{t-1} \left[ 1 - \frac{1}{2N} \right]$$

Probabilità che due alleli **non** siano ereditati da un antenato comune

In una popolazione di 2N alleli:

- la probabilità di ereditare uno specifico allele è  $1/2N$ ;
- la probabilità di ereditare lo stesso allele due volte è  $1/2N \times 1/2N$ ;
- considerando uno qualunque degli alleli presenti, allora la probabilità che qualcuno abbia lo stesso allele per discendenza comune sarà  $(1/2N \times 1/2N) \times 2N = 1/2N$ .

L'eterozigosi si riduce ad ogni generazione.

Numerosità effettiva di una popolazione:  $N_e$  è la dimensione di una popolazione ideale che avrebbe lo stesso effetto di campionamento casuale delle frequenze alleliche (la stessa dose di perdita di eterozigosi) della popolazione reale (Wright).  $N_e$  è generalmente minore di N (numero reale di individui). È il numero di individui per il quale ci si attende un effetto della deriva pari a quello osservato.

Principali motivi per cui  $N_e$  è generalmente minore di N (numero reale di individui) sono:

- 1) la fluttuazione delle dimensioni della popolazione da una generazione all'altra;
- 2) la varianza nelle dimensioni delle famiglie;
- 3) squilibrio tra i sessi.

$1/2N$  : probabilità per uno qualunque degli alleli 2N di avere lo stesso allele per discesa

La fluttuazione delle dimensioni della popolazione da una generazione all'altra:

$$N_e = \frac{t}{\sum(1/N)}$$

t = numero di generazioni considerate  
N = la dimensione per ogni generazione considerata)

Variazioni a lungo termine nella dimensione della popolazione (causa: catastrofi, estinzione ecc) influiscono sul valore totale di  $N_e$ . La dimensione a lungo termine di una popolazione per un periodo di t generazioni è data dalla **media armonica** (il reciproco della media aritmetica dei reciproci):

GUARDO LA FORMULA.

## GENETICA

La varianza nelle dimensioni delle famiglie:

Dovuti a un eccesso di individui che non producono progenie, il che comporta che  $N_e < N$ . Stime effettuate su un'ampia gamma di specie diverse ci dicono che la numerosità effettiva dovuta a questo motivo è:

$$N_e = \frac{4N - 4}{2 + V}$$

V= varianza del numero di discendenti di ogni coppia

Squilibrio tra i sessi:

Il numero di individui di due sessi in una popolazione può influenzare la dimensione effettiva della popolazione:

$$N_e = \frac{4N_M N_F}{N_M + N_F}$$

**Deriva e la storia evolutiva della popolazione**

Le variazioni delle frequenze alleliche dovute a deriva genetica sono importanti nella storia evolutiva delle popolazioni solo quando si verifica una delle seguenti situazioni:

- 1) quando  $N_e$  della popolazione rimane piccola per più generazioni;
- 2) quando  $N_e$  viene drasticamente ridotta a causa di eventi naturali (**effetto collasso di bottiglia**). (catastrofe che non seleziona un fenotipo più adatto, ma colpisce a caso);
- 3) quando una nuova popolazione viene fondata a partire da un numero ristretto di individui di una popolazione già esistente (**effetto del fondatore**).

Effetto “**fondatore**”: un piccolo gruppo di individui si stacca da una popolazione più ampia. Un allele **raro** nella pop originaria può diventare frequente nella nuova popolazione. La nuova popolazione ha una minore variabilità genetica rispetto alla popolazione originale.

**Fattori che alterano l'equilibrio di HW → SELEZIONE (Mortalità e fertilità indipendente dal genotipo)**

**Selezione naturale:** i genotipi più **adattati** al loro ambiente rispetto ad altri con maggiore capacità di sopravvivenza e di riproduzione) (**fitness**) lasciano in media una progenie più numerosa dei genotipi meno adatti.

Cambiamento graduale delle frequenze alleliche nella popolazione della successiva generazione e nelle seguenti con un maggiore adattamento all'ambiente.

**FITNESS**, esprime l'efficienza riproduttiva di un genotipo per un dato ambiente = capacità dell'individuo di trasmettere i propri geni alla generazione successiva

Componenti della fitness:

- sopravvivenza
- tasso di sviluppo
- successo nell'accoppiamento
- fertilità (numero di gameti)
- durata del periodo riproduttivo

## GENETICA

$w$  = fitness relativa di un genotipo.

$w = 1 \Rightarrow$  genotipo che si riproduce di più.

È la probabilità relativa che un fenotipo sopravviva e contribuisca al pool genico della generazione successiva.

fitness relativa di un genotipo:

$$w = \frac{\text{numero medio di prole del genotipo}}{\text{numero medio di prole del genotipo più prolifico}}$$

È la probabilità relativa che un **fenotipo sopravviva e** contribuisca al pool genico della generazione successiva.

In una popolazione in equilibrio di H-W tutti i genotipi con valore di fitness relativa uguale ad 1.

coefficiente di selezione:  $s=1-w$ .

$s=1 \Rightarrow$  genotipo è geneticamente letale.

$w = 1-s$ .

$s+w=1$ .

Il coefficiente di selezione misura il livello di selezione a sfavore di un certo genotipo.

Effetto della selezione sulle frequenze alleliche

Condizioni del modello:

- Diploidia degli organismi;
- Riproduzione sessuale;
- Generazioni che non si sovrappongono;
- Dimensione infinita della popolazione;
- Accoppiamento casuale;
- Assenza di migrazione;
- Assenza di mutazione;
- **Presenza di selezione fitness costanti ed uguali nei due sessi.**

### Effetto della selezione sulle frequenze alleliche

### Effetto della selezione sulle frequenze alleliche

	Genotipi		
	A1A1	A1A2	A2A2
Freq iniziali	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Fitness	$w_{11}$	$w_{12}$	$w_{22}$
Freq dopo selezione	$p^2 w_{11}$	$2pq w_{12}$	$q^2 w_{22}$
Freq genotipica relativa dopo selezione	$f(A1A1)' = \frac{p^2 w_{11}}{w_m}$	$f(A1A2)' = \frac{2pq w_{12}}{w_m}$	$f(A2A2)' = \frac{q^2 w_{22}}{w_m}$
Freq alleliche dopo selezione $p'$ $q'$	$p' = f(A1A1)' + 1/2 f(A1A2)'; \quad q' = 1-p'$		
Variazione freq allelica dopo selezione			

→ la somma non è più =1  
 $w_m = p^2 w_{11} + 2pq w_{12} + q^2 w_{22}$   
 Fitness media della popolazione

	Genotipi		
	A1A1	A1A2	A2A2
Freq iniziali	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Fitness	$w_{11}$	$w_{12}$	$w_{22}$
Freq dopo selezione	$p^2 w_{11}$	$2pq w_{12}$	$q^2 w_{22}$
Freq genotipica relativa dopo selezione	$f(A1A1)' = \frac{p^2 w_{11}}{w_m}$	$f(A1A2)' = \frac{2pq w_{12}}{w_m}$	$f(A2A2)' = \frac{q^2 w_{22}}{w_m}$
Freq alleliche dopo selezione $p'$ $q'$	$p' = f(A1A1)' + 1/2 f(A1A2)'; \quad q' = 1-p'$		
Variazione freq allelica dopo selezione			

→ la somma non è più =1  
 $w_m = p^2 w_{11} + 2pq w_{12} + q^2 w_{22}$   
 Fitness media della popolazione

$$p' = \frac{p(pw_{11} + qw_{12})}{w_m}$$

$$q' = \frac{q(qw_{22} + pw_{12})}{w_m}$$

Freq alleliche dopo selezione alla generazione t+1

$$\Delta p = p' - p$$

$$\frac{p(pw_{11} + qw_{12})}{w_m} - p$$

$$p_{t+1} = \frac{p_t(p_t w_{11} + q_t w_{12})}{w_m}$$

$$q_{t+1} = \frac{q_t(p_t w_{12} + q_t w_{22})}{w_m}$$

$$p' = \frac{p(pw_{11} + qw_{12})}{W_m}$$

diploide

$$\Delta p = \frac{pq[p(w_{11} - w_{12}) + q(w_{12} - w_{22})]}{W_m}$$

Organismo aploide (es batteri)

Organismo aploide (es batteri)

$$p' = \frac{pw_1}{W_m}$$

$$\Delta p = \frac{pq(w_1 - w_2)}{W_m}$$

$$W_m = pw_1 + qw_2$$

$$W_m = pw_1 + qw_2$$

### Selezione direzionale

	$W_{11}$	$W_{12}$	$W_{22}$		
Caso 1	1	1	1-s	$W_{11} = W_{12} > W_{22}$	} direzionale
Caso 2	1-s	1-s	1	$W_{11} = W_{12} < W_{22}$	
Caso 3	1	1-s/2	1-s	$W_{11} > W_{12} > W_{22}$	
Caso 4	1	1-s	1	$W_{11} > W_{12} < W_{22}$	divergente
Caso 5	1-s	1	1-t	$W_{11} < W_{12} > W_{22}$	stabilizzante

- 1- Selezione direzionale contro l'omozigote recessivo
- 2- Selezione direzionale contro allele dominante
- 3- Selezione direzionale con alleli codominanti (codominanza)
- 4- Selezione contro l'eterozigote (sottodominanza)
- 5- Selezione stabilizzante a favore dell'eterozigote (sovradominanza)

Dominanza: Un allele A1 è dominante quando la fitness del genotipo A1A1 è uguale alla fitness del genotipo A1A2. (I due omozigoti hanno fitness diversa, l'eterozigote ha fitness uguale a quella di uno dei due omozigoti)

Caso 1:

È una selezione direzionale *contro l'omozigote recessivo*.

La fitness media sarà massima quando  $q = 0$ .

$$W_m = 1 - sq^2$$

La fitness sarà tanto minore quanto maggiori saranno  $q$  e  $s$ .

$$W_{11} = W_{12} > W_{22}$$

Maggiore sarà  $s$  e più rapido sarà la diminuzione di  $q$ .

$\Delta q$  sarà negativo:  $q$  sarà in diminuzione.

Tanto più è bassa la frequenza dell'allele nella popolazione e tanto più sarà difficile eliminarlo perchè persiste negli eterozigoti. Ogni genoma umano porta circa 1000 alleli deleteri.

$Q$  diminuisce.

## GENETICA

## Caso 2:

È una selezione direzionale contro l'allele dominante.

$$W_{11} = W_{12} < W_{22}$$

$$W_m = 1 - s + sq^2$$

Maggiore sarà  $q$  (e quindi minore sarà  $p$ ) e maggiore sarà la fitness media.

La fitness media sarà massima quando  $p$  sarà 0.

Nel caso di  $s = 1$  (allele letale),  $p$  diventa 0 e l'allele è eliminato in una generazione.

Allele dominante può scomparire in una singola generazione se l'allele è letale sia in omozigosi che in eterozigosi. E' l'unico caso in cui la selezione può eliminare un allele in una singola generazione.

$\Delta p$  sarà negativo:  $p$  sarà in diminuzione.

Maggiore sarà  $s$  e più rapido sarà il cambiamento.

Un valore di  $s$  più grande elimina l'allele dominante più rapidamente.

$P$  diluisce.

## Caso 3:

È una selezione direzionale con alleli codominanti (codominanza).

Contro uno dei due alleli che sono codominanti.

$$W_{11} > W_{12} > W_{22}$$

La fitness dell'eterozigote è la media dei valori di fitness dei due omozigoti.

La fitness media è massima quando è stata raggiunta la completa fissazione ( $p = 1, q = 0$ ) ed aumenta costantemente man mano che la frequenza allelica si avvicina al punto di fissazione ( $p = 1$ ).

$\Delta q$  sarà negativo:  $q$  sarà in diminuzione.

La diminuzione di  $q$  continuerà fino a quando arriverà a zero. La velocità dipenderà anche da  $s$  e dalla frequenza allelica di partenza.

Il cambiamento di  $q$  sarà più veloce rispetto alla selezione contro omozigote recessivo) perchè in questo caso (allele codominante) l'eterozigote ha la fitness più bassa e viene selezionato contro.

$Q$  diminuisce.

## Caso 4:

Selezione deleteria, contro l'eterozigote (sottodominanza).

## Caso 5:

Selezione stabilizzante (bilanciata), a favore dell'eterozigote (sovradominanza).