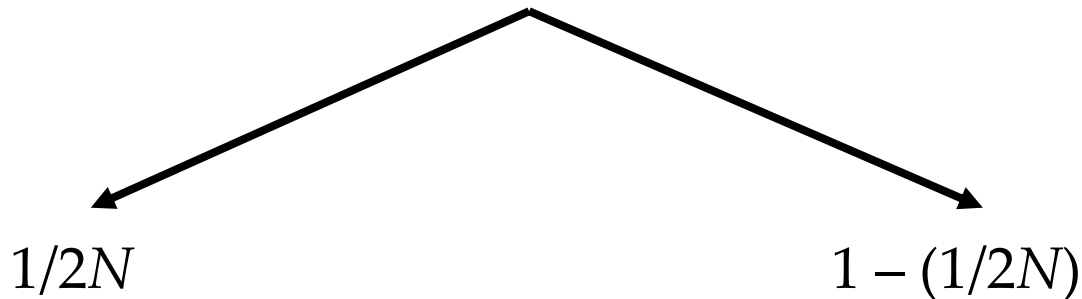


Deriva genetica

La probabilità di fissazione di un allele dipende dalla sua frequenza nella popolazione

In presenza di una mutazione neutra, la probabilità che il nuovo allele venga fissato o eliminato per effetto della deriva genetica casuale:



Probabilità di fissazione

Probabilità di eliminazione

Quanto più N è piccolo, quanto più bassa è la possibilità che possano insorgere nuove mutazioni, ma se ciò dovesse avvenire la probabilità di fissazione è più alta

Deriva genetica

La dimensione della popolazione influenza l'entità della deriva genetica

L'effetto sarà minimo nelle popolazioni più grandi

Costituisce la componente evolutiva maggiore nelle popolazioni più piccole

Misura del grado di eterozigosità nel corso delle generazioni

Summary of Genetic Drift

Small N_e (Effective Population Size) *



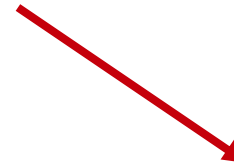
Chance Sampling Errors



Genetic Drift



Decrease in Genetic
variation Within-
Populations



Increase in
Genetic variation
among-Populations

Fixation, Homozygosity, Inbreeding

* N_e = number of individuals actively contributing gametes to next generation.

INBREEDING E DERIVA GENETICA

- **INBREEDING** AUMENTA LE FREQUENZE DEGLI OMOZIGOTI= *DEVIATIONE EQUILIBRIO DI H.W.*
- **LA DERIVA** AUMENTA LA FREQUENZA DI UNO DEGLI OMOZIGOTI = *Potrebbe non determinare DEVIATIONE EQUILIBRIO DI H.W.*

Effetti deriva ed inbreeding sono distinguibili sulle frequenze GENOTIPICHE

possono essere simili sulle frequenze FENOTIPICHE?

- *depressione da inincrocio*

DALLA SOMIGLIANZA TRA DERIVA ED INBREEDING SONO STATE SVILUPPATE LE STATISTICHE F espresse in frequenze

Variazione genetica a **3 LIVELLI**:

INTRA – POPOLAZIONE

INTER – POPOLAZIONE

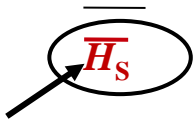
METAPOPOLAZIONE

H_I eterozigosità osservata

H_T eterozigosità attesa metapopolazione

H_S eterozigosità attesa

$$F_{IS} = \frac{\overline{H_S} - \overline{H_I}}{\overline{H_S}}$$



 valore medio

INTRA – POPOLAZIONE

$F_{IS} = F_{\text{inbreeding}}$ misura riduzione di eterozigosità dovuta ad inbreeding nelle popolazioni

$$F_{ST} = \frac{H_T - \overline{H_S}}{H_T}$$

INTER – POPOLAZIONE

F_{ST} misura il differenziamento tra sottopopolazioni della metapopolazione

- misura la riduzione dell'eterozigosità

H_1 eterozigotità osservata

H_S eterozigotità attesa

H_T eterozigotità attesa metapopolazione

INDICE INTER – POPOLAZIONE

F_{ST} indice di fissazione: aumenta mano a mano che le popolazioni si fissano per un allele.

$p = q = 0.5$ se le frequenze si spostano da questi valori

F_{ST} aumenta e H_S diminuisce

$H_S = 2pq$ raggiunge il suo massimo quando le frequenze p e q sono 0,5.

$$F_{ST} = \frac{V}{\overline{pq}}$$

V varianza delle frequenze alleliche tra le sottopopolazioni

Popolazioni naturali

Nelle popolazioni naturali le cause dell'evoluzione vengono inferite attraverso l'interpretazione di schemi di variazione.

Tali procedure sono possibili sulla base di teorie che predicano l'atteso nel caso una o l'altra tra le molteplici cause abbia avuto maggiore rilevanza.

Schemi di variazione genetica molecolare con influenza della deriva sui loci

Ipotesi: ciascun granaio ospita popolazioni indipendenti

Risultati: le popolazioni piccole e grandi presentavano simili frequenze medie, tuttavia la variazione (varianza) nelle frequenze era molto maggiore nelle piccole.

Tabella 10.1 Frequenze alleliche a due loci in relazione alle dimensioni della popolazione nel topo domestico

Dimensioni stimate della popolazione	Numero di popolazioni campionate	Media della frequenza allelica		Varianza della frequenza allelica ^a	
		<i>Es-3b</i>	<i>Hbb</i>	<i>Es-3b</i>	<i>Hbb</i>
Piccola (mediana = 10)	29	0,418	0,849	0,0506	0,1883
Grande (mediana = 200)	13	0,372	0,843	0,0125	0,0083

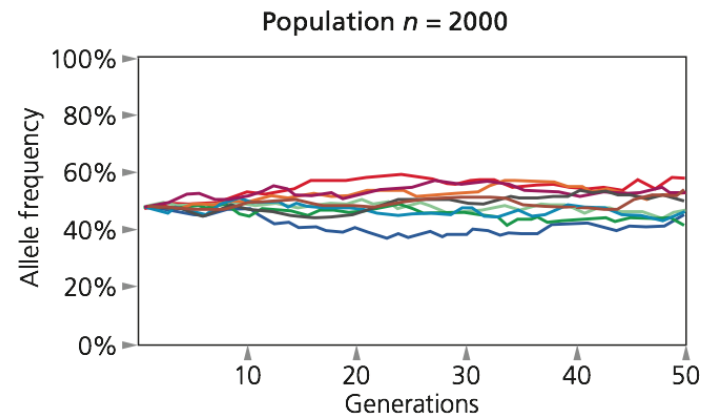
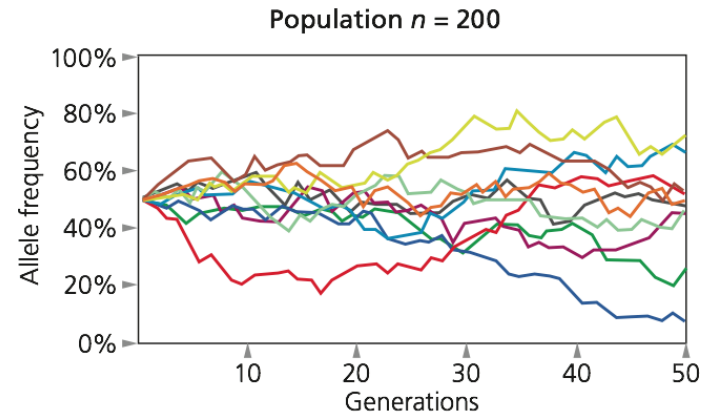
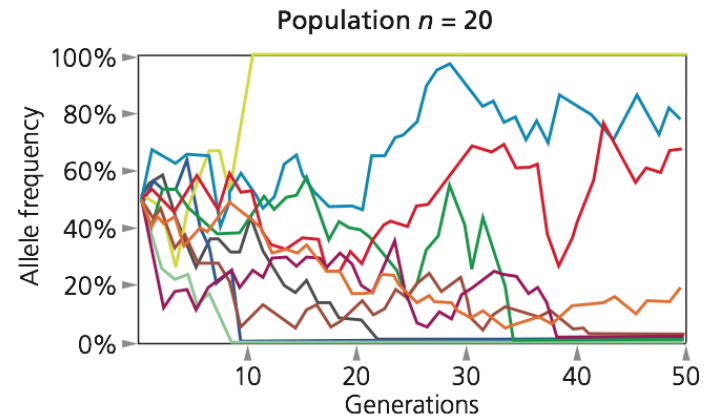
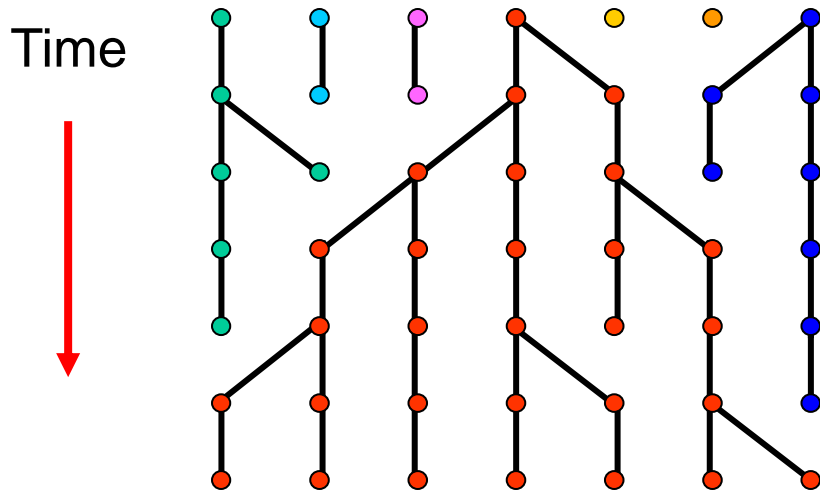
Fonte: da Selander 1970.

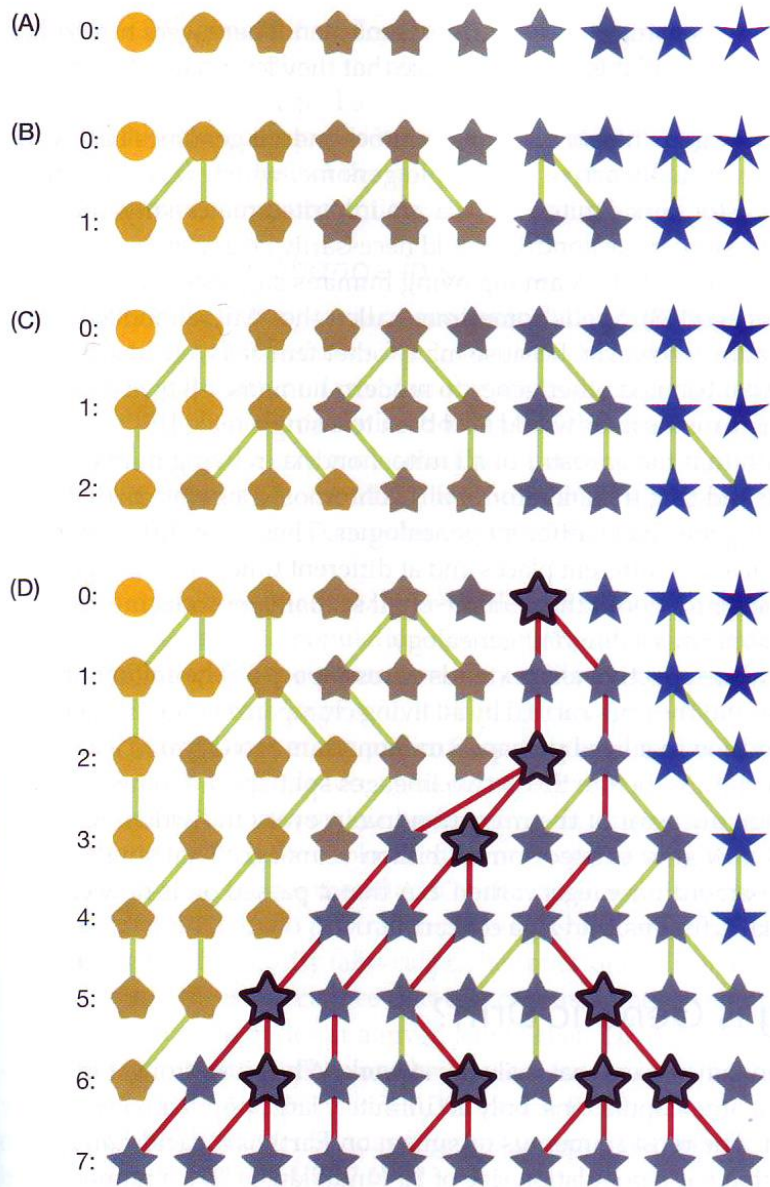
^aDa notare che la varianza della frequenza allelica è maggiore tra le popolazioni più piccole rispetto a quelle più grandi.

RISULTATO ATTESO IN CASO DI DERIVA GENETICA CASUALE

La deriva riduce la variazione genetica in una popolazione

- Gli alleli sono persi ad una velocità più alta nelle piccole popolazioni
- Quando tutti gli alleli alternativi sono persi, uno solo raggiunge la fissazione

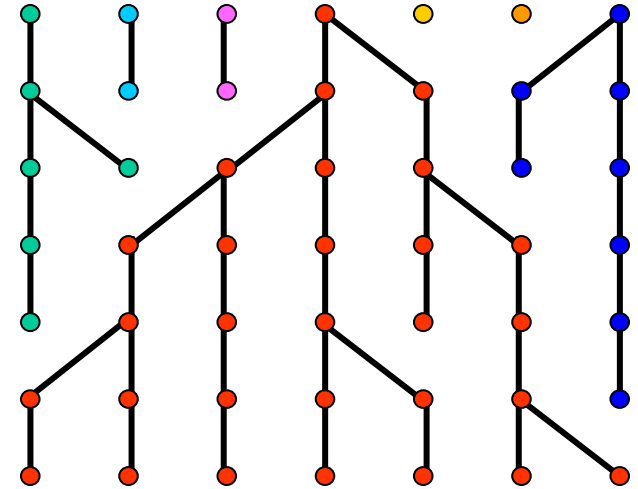




Evolution of a gene tree. In this example, there is no selection, and differences in the number of descendants left by different copies of the gene are entirely the result of random genetic drift. (A) The population begins at generation 0 with five diploid individuals, so there are a total ten copies of the gene. The shapes and colors are to help distinguish the different copies, which may or may not differ in their DNA sequences. (D) By generation 7, all of the gene copies are descendants from a single copy in generation 0. Their gene tree is shown by the red lines. Coalescence events are shown by gene copies with bold outlines. The most recent common ancestor of all gene copies in generation 7 is in bold at the top of the gene tree in generation 0.

COALESCENCE THEORY

- We can trace the descendants of a gene just like a haploid organism.
- If we look back in time, all of the current gene copies shared a single common ancestor.



- THE GENEALOGY OF THE PRESENT SEQUENCES **COALESCES** TO A SINGLE COMMON ANCESTOR.
- This process is due to the random extinction of lineages.
- Eventually, in the absence of new mutation, coalescence will result in the fixation of a single allele in the population.

principio di coalescenza

A partire da un insieme finito di geni o alleli, che non siano soggetti a selezione ma a un tasso costante di mutazione, si può arrivare sempre a trovare un punto di coalescenza, cioè un progenitore comune della popolazione.

Secondo approccio al concetto di deriva genica

Tutte le copie del gene al tempo t , guardando indietro nel tempo, discendono da una singola copia ancestrale del gene, perchè , dato un tempo sufficientemente lungo, tutte le altre linee di discendenza dei geni originari si sono estinte.

La probabilità che un determinato allele venga fissato è uguale alla sua frequenza iniziale. Tutti i mitocondri dell'intera specie umana discenderebbero da una singola donna chiamata "Eva mitocondriale", che non era l'unica donna in quel periodo ma....

La composizione genetica delle popolazioni divergerà per motivi casuali se questo processo si estende a geni nucleari ed ad un gran numero di popolazioni indipendenti.

Cambieranno le frequenze alleliche, e di conseguenza quelle genotipiche, secondo l'equilibrio di H. Weinberg tra i nuovi zigoti di ciascuna generazione

LA TEORIA DELLA DERIVA GENETICA APPLICATA ALLO STUDIO DELLA VARIAZIONE MOLECOLARE

- fine anni trenta: polimorfismo legato alla fitness
- Lewontin e Hubby (1966) dimostrarono alta frequenza di loci polimorfici.

Selezione naturale?

- Motoo Kimura (1968) calcolò i tassi di evoluzione di sequenze di aminoacidi in diverse proteine: una proteina può evolvere a tasso simile in diverse linee filetiche.

Risultato atteso se la variazione è causata da mutazione e deriva.

Teoria neutrale dell'evoluzione molecolare

Teoria neutrale dell'evoluzione molecolare

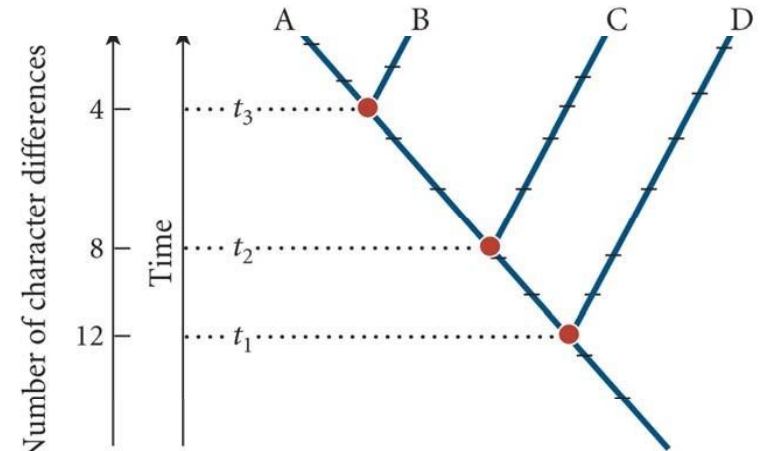
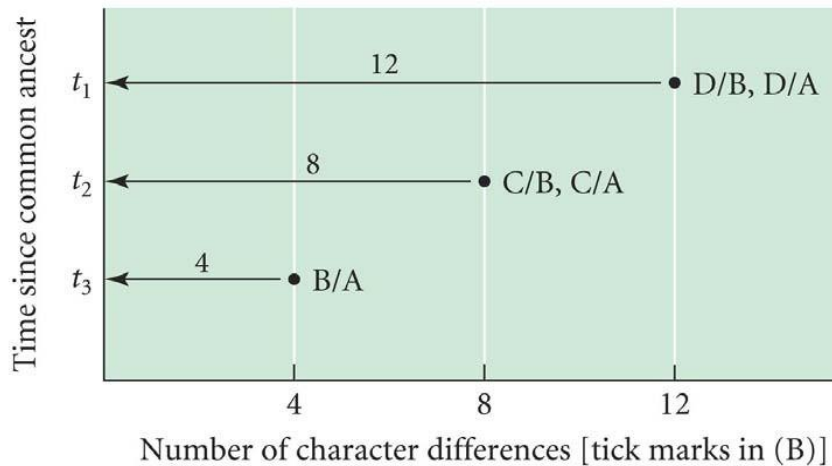
Sebbene una minoranza di mutazioni nelle sequenze di DNA e proteine siano vantaggiose e tendano ad essere fissate dalla selezione naturale, ed al contrario molte siano svantaggiose e tendano ad essere eliminate, *la grande maggioranza sono neutrali rispetto alla fitness e sono fissate per deriva genetica.*

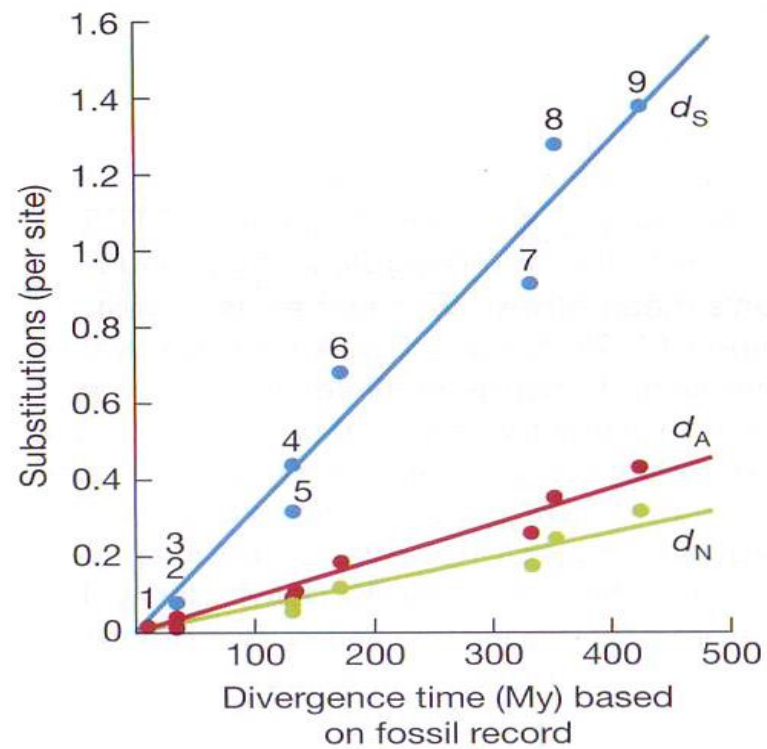
Sulla base di tale teoria si sostiene che le sostituzioni a livello molecolare procedano nel corso dell'evoluzione a tasso approssimativamente costante, così che il grado di differenziamento nelle sequenze di diverse specie può funzionare come *orologio molecolare.*

The Molecular Clock - early in the history of the study of molecular evolution it was hypothesized that:

- Molecular evolution may be different than morphological evolution.
- Molecular evolution may proceed at a constant rate.

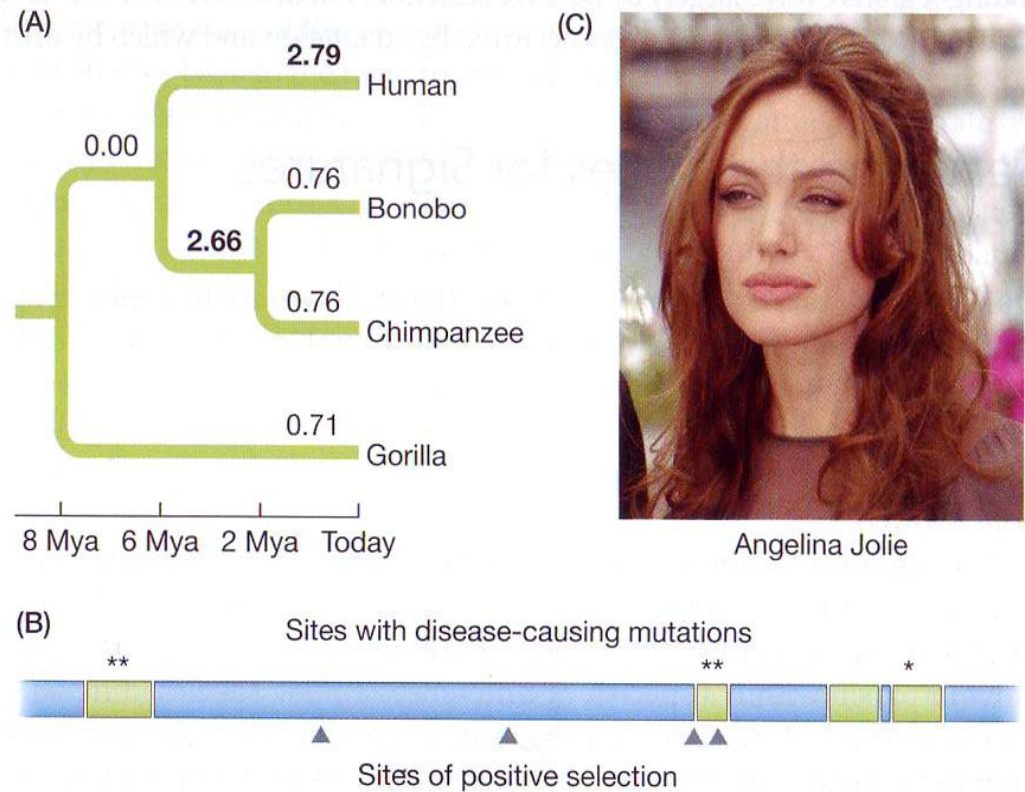
If the molecular clock hypothesis is true, the time since divergence of two species could be estimated by the number of DNA base pair differences between species.





Molecular clocks based on three kinds of data run at different rates. The x-axis shows time since the most recent common ancestor of humans and nine other vertebrates, as determined from fossils. The y-axis plots the number of amino acid substitutions (d_A), number of synonymous DNA substitutions (d_S), and number of nonsynonymous DNA substitutions (d_N) per site between humans and those species, based on 4198 loci. Humans are compared with: 1 = chimpanzee, 2 = orangutan, 3 = macaque, 4 = mouse, 5 = cow, 6 = opossum, 7 = chicken, 8 = western clawed frog, 9 = zebrafish. (After [29].)

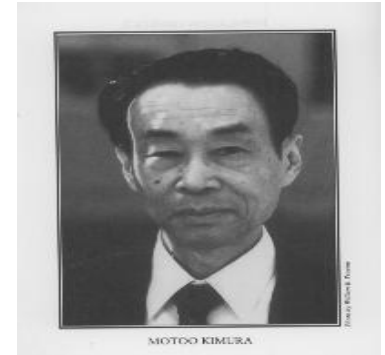
The *BRCA1* gene, which is responsible for many cases of breast cancer, shows evidence of rapid evolution by positive selection in our recent evolutionary past. (A) A phylogeny of great apes showing the ratio of nonsynonymous to synonymous substitutions, d_N/d_S , along each branch. Ratios in bold are significantly greater than 1, suggesting evolution by positive selection. The d_N/d_S ratios on the branches leading to humans and to chimps have the highest values observed. (B) Schematic of *BRCA1*, showing sites of mutations known to cause disease in humans and sites that have recently evolved under positive selection. The colored bands correspond to domains of the *BRCA1* protein. (C) The actress Angelina Jolie made the brave decision to undergo a double mastectomy after learning she had an 80 percent risk of developing breast cancer as a result of her genotype at *BRCA1*. (After [22].)



Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche

Teoria Neutrale dell'evoluzione molecolare Motoo Kimura (1924-1994):

- Le mutazioni sono prevalentemente neutrali
- La selezione rimuove solo quelle dannose
- Evoluzione: *la deriva agisce sulla maggioranza delle mutazioni*



La deriva genetica fa fluttuare casualmente le frequenze alleliche nel tempo:

Alcuni alleli si estinguono: $p = 0$

Altri si fissano: $q = 1$

Probabilità di fissazione aumenta nel

- quale allele si fissi è **strettamente casuale**.
- è più probabile che si perdano gli alleli rari ($p = 0$).

Il tempo di fissazione/perdita varia in funzione di N_e e delle frequenze iniziali.

Le mutazioni neutrali possono essere utilizzate per stimare il **tempo di divergenza** tra due popolazioni/specie rispetto ad un antenato comune.

Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche

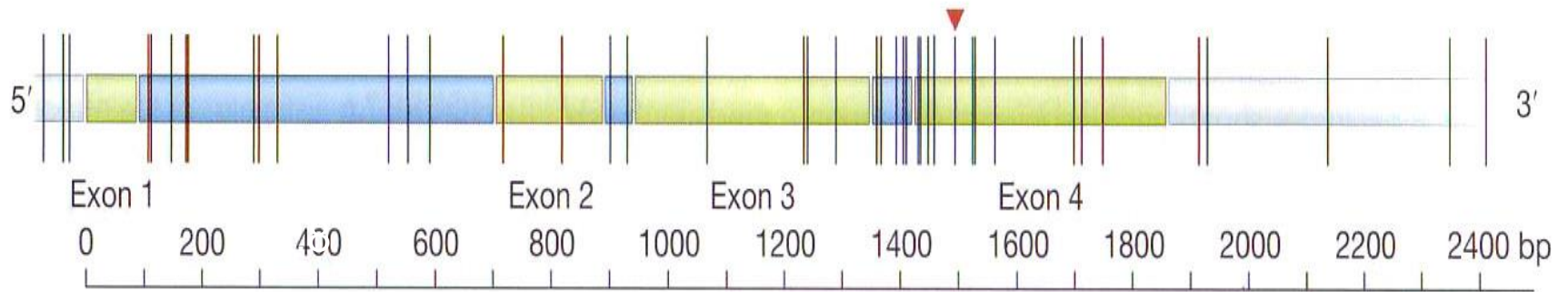
La deriva genetica fa fluttuare casualmente le frequenze alleliche nel tempo:

- In un gene le **mutazioni** avvengono ad un **tasso costante** μ_T per gamete per generazione
- La maggior parte della variazione è selettivamente neutrale:
(frazione mut. neutrale f_o) **tasso mutazione neutrale** $\mu_o = f_o \mu_T$
- Il tasso di comparsa di alleli effettivamente neutrali per mutazione, u_o , dipende dalla funzione del gene.

Se molti degli aminoacidi della proteina non possono essere modificati senza modificare l'attività della proteina, allora molte mutazioni saranno deleterie, invece che neutrali. **Locus con vincoli funzionali**

Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche

- All'interno di regioni di DNA che codificano per proteine si osserveranno:
 - 1) un tasso di mutazioni neutrali maggiori in corrispondenza delle posizioni della III base dei codoni, e II (riscontro del più alto e del più basso grado di ridondanza del codice genetico)
 - 2) vincoli minori o assenti per sequenze di DNA non trascritte, es. introni e pseudogeni.

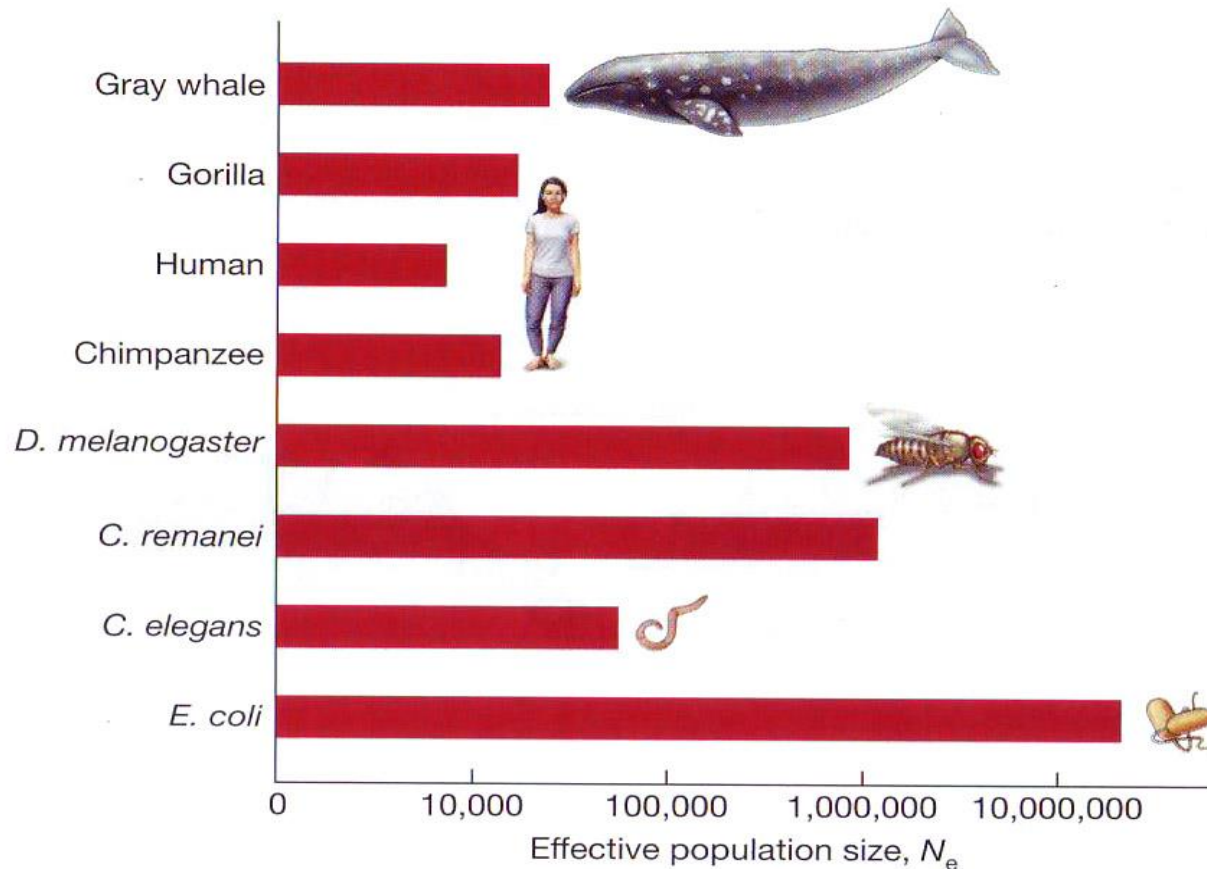


Nucleotide variation at the *Adh* locus in *Drosophila melanogaster*. Four exons (green) are separated by introns (blue). The vertical lines show the positions of 43 DNA polymorphisms (SNPs) found in a sample of 11 chromosomes. Of all the SNPs, 17 are in exons, but only 1 of these (shown by the triangle) causes an amino acid change in the alcohol dehydrogenase enzyme. (After [18].)

Eterozigosità da mutazioni neutrali che evolvono per deriva.

$$\Pi = 4 N_e \mu_o$$

Il polimorfismo aumenta con la taglia effettiva della popolazione e il grado di mutazione neutrale



Effective population sizes (N_e), estimated from levels of DNA polymorphism. The species are ordered by body size; notice that large organisms tend to have smaller effective population sizes. The horizontal scale is logarithmic, so that each vertical line shows a change of N_e by a factor of 10. Humans have a very small N_e : although there are now more than 7 billion people, we descended from only about 10,000 individuals living 100,000 years ago. Two nematode worms are shown. The effective population size of *Caenorhabditis remanei*, which does not self-fertilize, is 20 times larger than that of *C. elegans*, which does self-fertilize. The gut bacterium *Escherichia coli* has an effective population size much larger than that of any of the animals or plants. (Data from [7].)

Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche

Il tasso di fissazione per le mutazioni è teoricamente costante ed è pari al tasso di mutazione neutrale:

base teorica dell'orologio molecolare tramite il quale è possibile datare il tempo di divergenza tra linee evolutive diverse

Se due specie cominciano a divergere dal loro ultimo antenato comune t generazioni fa e se in ciascuna si sono verificate sostituzioni per generazione (in relazione all'allele nel comune antenato), allora le differenze (D) fra le sequenze di basi delle due specie sarà:

$$D = 2 u_o t$$

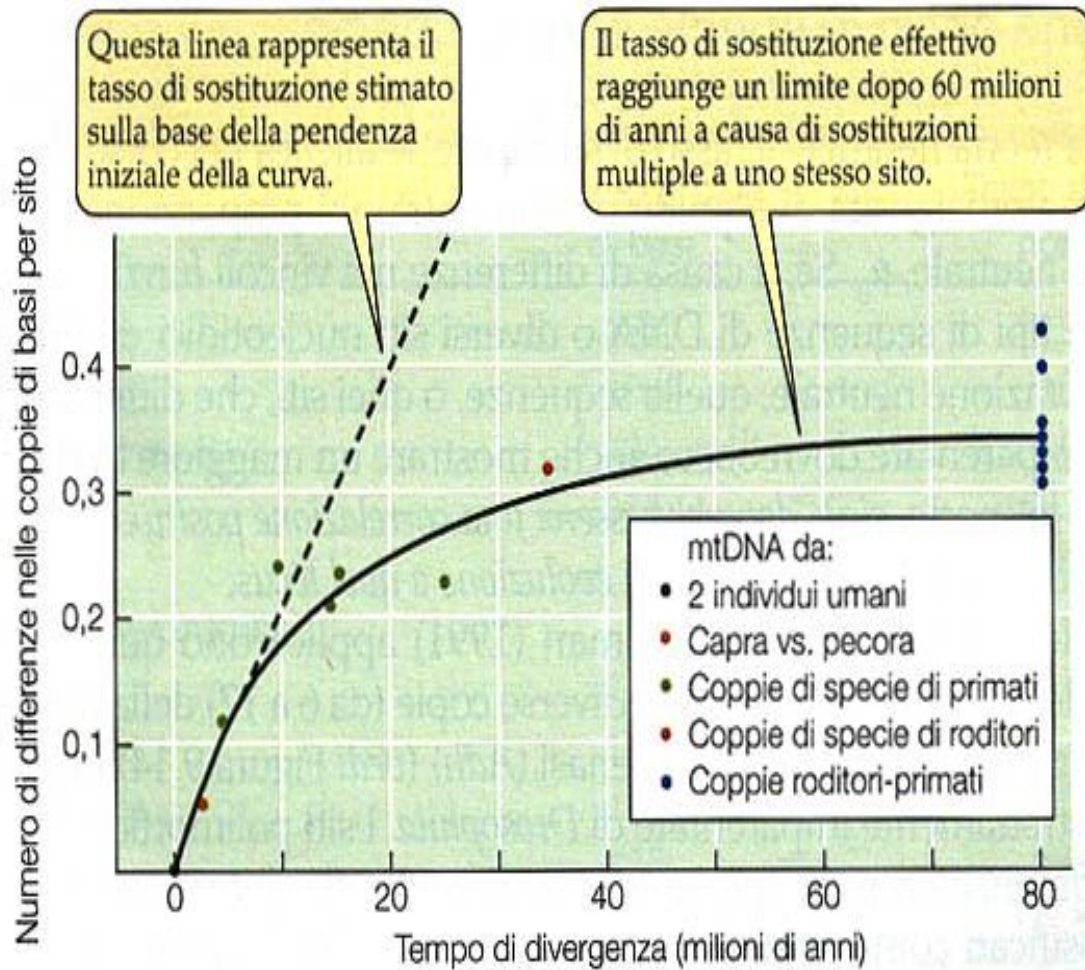
Sulla base del numero di generazioni succedute dalla divergenza il tasso di mutazioni sarà:

$$u_o = D/(2t)$$

Va precisato che: in un tempo sufficientemente lungo, in alcuni siti di una sequenza di DNA : da $A \rightarrow C$, poi da $C \rightarrow T$, o da $C \rightarrow A$

1) Il numero di sostituzioni osservate potrebbe essere minore

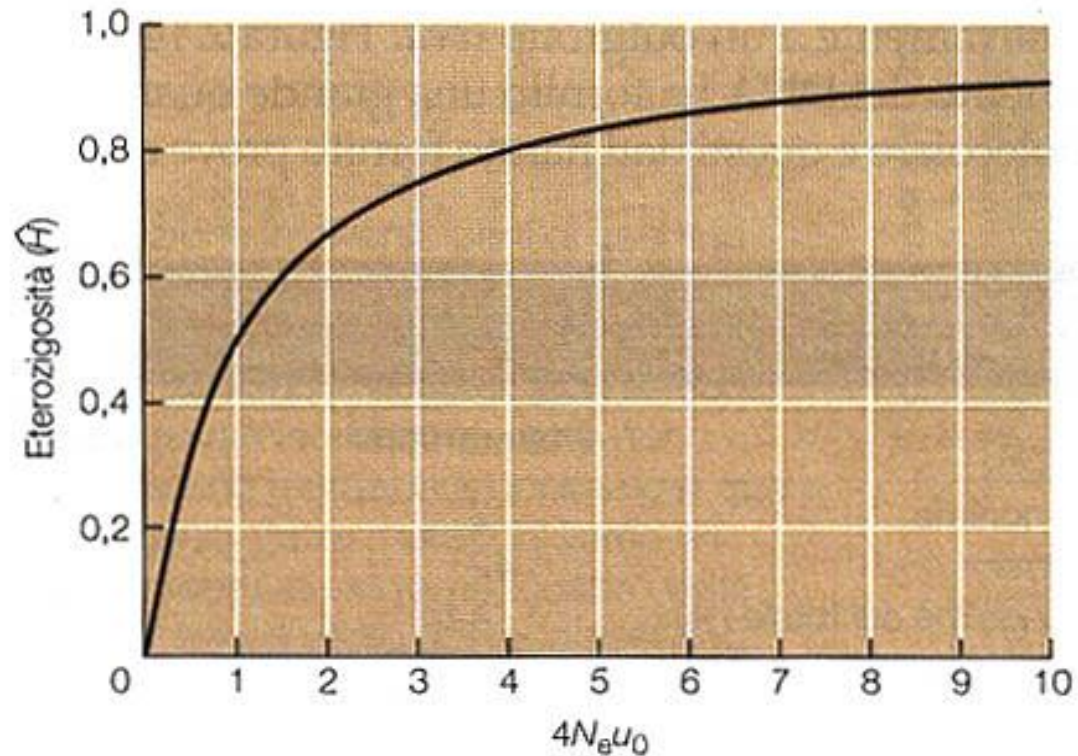
Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche



Numero di differenze nelle sequenze nucleotidiche del DNA mitocondriale tra coppie di taxa di mammiferi, rispetto al tempo stimato dalla divergenza dal loro antenato comune più recente

2) Il numero di differenze raggiunge un valore limite con il passare del tempo.

Effetti della deriva genetica sulle frequenze alleliche



Equilibrio mutazione-deriva genetica quando il tasso a cui gli alleli compaiono per mutazione è bilanciato dal tasso al quale sono perduti per deriva

Frequenza degli eterozigoti: valore di equilibrio.

L'eterozigosità (H) aumenta in funzione delle dimensioni effettive della popolazione (N_e) e del tasso di mutazione neutrale (u₀). (da Hartl e Clark 1989)

Il confronto tra specie supporta la teoria neutrale?

Tabella 10.3 Tassi di sostituzioni sinonima e non sinonima in alcuni geni codificanti proteine, calcolati dalla divergenza tra la specie umana e diverse specie di roditori

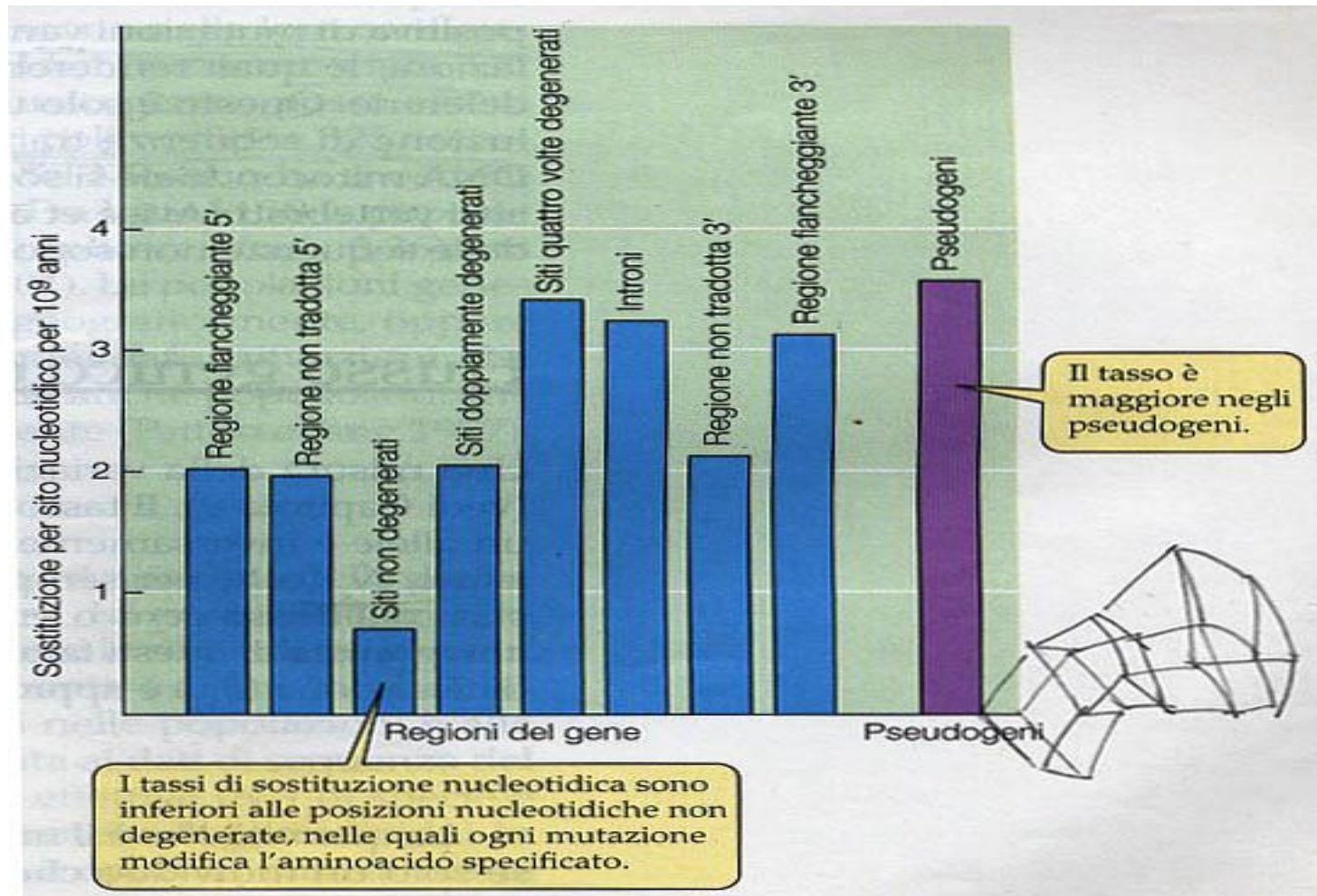
	Numero di paia di basi	Tasso di sostituzione non sinonima ^a	Tasso di sostituzione sinonima ^a
Istone H3	135	0,00 ± 0,00	4,52 ± 0,87
Istone H4	102	0,00 ± 0,00	3,94 ± 0,81
Proteina ribosomale S17	134	0,06 ± 0,04	2,69 ± 0,53
Actina α	376	0,01 ± 0,04	2,92 ± 0,34
Insulina	51	0,20 ± 0,10	3,03 ± 1,02
Peptide C della proinsulina	31	1,07 ± 0,37	4,78 ± 2,14
globina α	141	0,56 ± 0,11	4,38 ± 0,77
globina β	146	0,78 ± 0,14	2,58 ± 0,49
Immunoglobulina κ	106	2,03 ± 0,30	5,56 ± 1,18
Interferone γ	136	3,06 ± 0,37	5,50 ± 1,45
Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi	332	0,20 ± 0,04	2,30 ± 0,30
Lattato deidrogenasi A	331	0,19 ± 0,04	4,06 ± 0,49

Fonte: Da Li 1997.

^aIl tasso è il numero di sostituzioni per paio di basi per 10⁹ anni. Il tempo di divergenza tra uomo e roditori è stimato in 80 milioni (8 x 10⁷) di anni. Da notare che i tassi di sostituzione sinonima sono molto più alti dei tassi di sostituzione non sinonima.

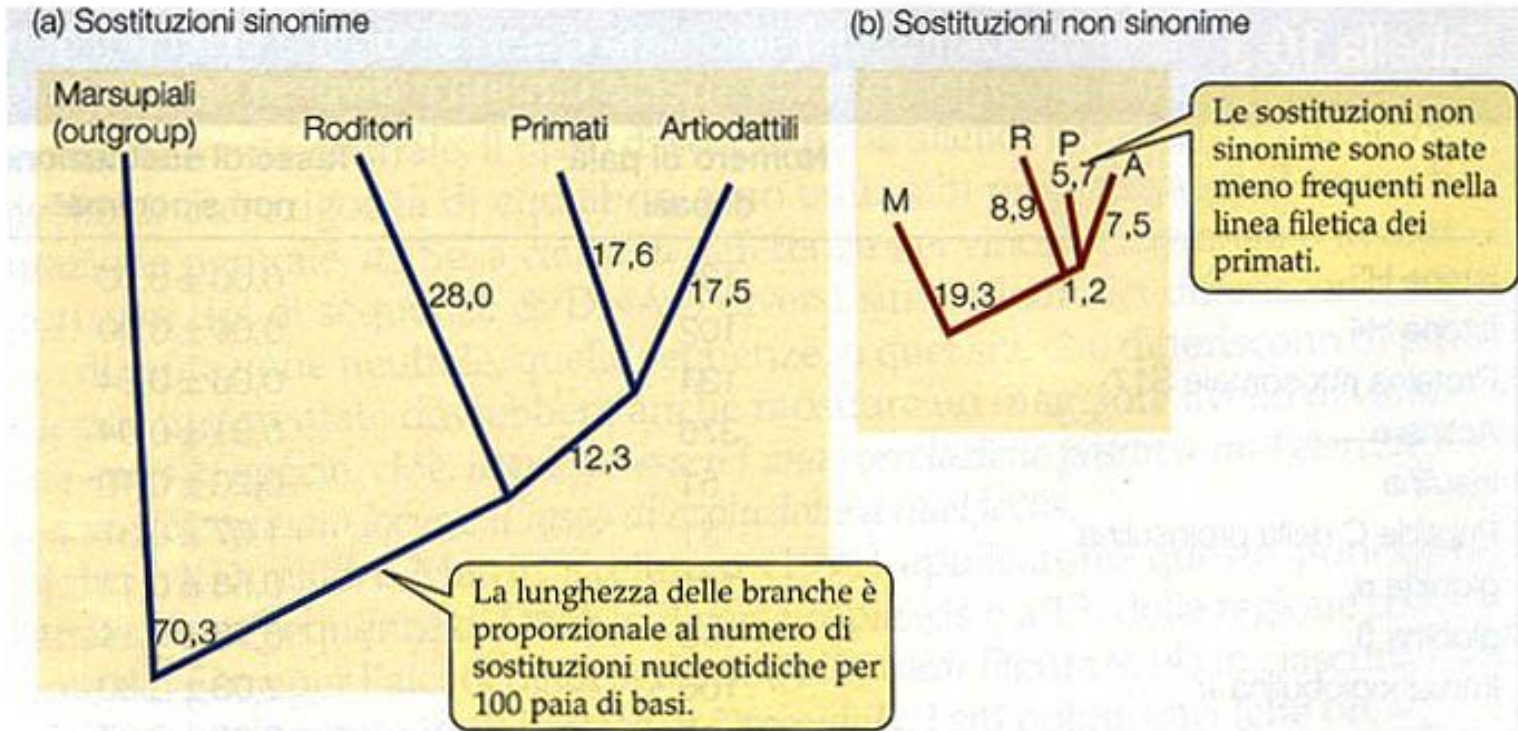
Il tasso di evoluzione molecolare, come misurato dalle differenze nelle sequenze tra specie, sembra essere più costante per le sostituzioni sinonime rispetto a quelle non sinonime.

Il confronto tra specie supporta la teoria neutrale?



Tasso medio di sostituzione in diverse parti di geni e in pseudogeni, stimato dal confronto tra la specie umana e i roditori

Il confronto tra specie supporta la teoria neutrale?



I tassi di evoluzione nelle sequenze dovrebbero essere uguali e costanti nelle diverse linee filetiche per la teoria di evoluzione per deriva genetica

Esempio: i tassi di sostituzioni sinonime sono molto simili nelle diverse linee.

I tassi di sostituzioni non sinonime sono significativamente diversi.

Tasso maggiore sost. non sinonime nei roditori: o per azione della selezione o per le minori dimensioni delle popolazioni