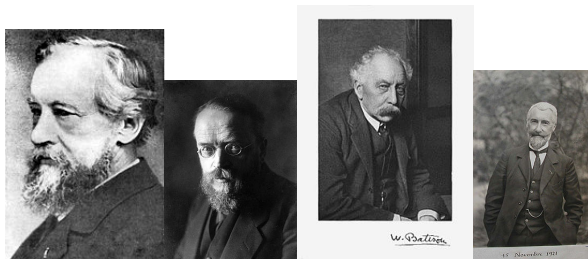


Il modello malthusiano nella genetica di popolazioni

La genetica nasce con le leggi di Mendel, pubblicate nel 1866. Al momento della pubblicazione le leggi non ricevono grande attenzione

Nel 1900, quasi simultaneamente, i botanici Hugo de Vries in Olanda e Carl Erich Correns in Germania le riscoprono.



Subito dopo W. Bateson e L. Cuenot mostrano che le stesse leggi valgono anche per il mondo animale.

Nasce l'esigenza di ripensare l'evoluzione sulle basi del mendelismo.

Le leggi di Mendel spiegano come si realizza **la variabilità** nelle specie, cioè come mai individui della stessa specie sono diversi tra loro.

Come Darwin aveva già osservato, l'evoluzione si realizza proprio a causa della diversità tra gli organismi.

Un cambiamento trasmesso alla discendenza ha conseguenze sull'evoluzione di tutta la specie, quindi anche le specie cambiano nel tempo e possono dare origine a nuove specie (*principio della divergenza*)

Nel modello darwiniano ciò che porta le specie a modificarsi è il processo di **adattamento**. A causa di questo processo gli individui di una specie arrivano a possedere i **caratteri** che li fanno sopravvivere meglio nel loro ambiente.

Come si realizza il cambiamento dei caratteri (ereditari)?

A causa del fatto che si modifica il patrimonio genetico degli individui di quella specie, cioè **variano le frequenze geniche**.

Intorno al 1930 gli inglesi **Ronald Fisher** e **John Haldane** e l'americano **Sewall Wright** cominciano ad analizzare in profondità il problema dell'evoluzione come **variazione delle frequenze geniche nelle popolazioni**: nasce il neodarwinismo (teoria sintetica dell'evoluzione).



Per studiare il problema della variazione delle frequenze geniche nelle popolazioni e programmare esperimenti vengono elaborati modelli matematici di dinamica di popolazione.

A partire dalla meta' degli anni '60 del Novecento, con l'introduzione delle tecniche di biologia molecolare, si ottengono grandi conferme sperimentali dei risultati teorici. In particolare le tecniche di sequenziamento degli amminoacidi e l'introduzione dell'elettroforesi permettono di studiare congiuntamente sia la storia dell'evoluzione che i meccanismi che la regolano.

Il processo che genera evoluzione e' dovuto, come abbiamo detto, alla **variazione della frequenza dei geni di una popolazione.**

In mancanza di questa variazione, si ha equilibrio, cioe' **non vi e' evoluzione.**

Questa affermazione non e' ovvia e richiede una dimostrazione.

La legge di Hardy e Weinberg (o dell'equilibrio delle frequenze geniche)

PREMESSE

Frequenza dei genotipi in una popolazione

- N individui appartenenti ad una popolazione molto numerosa di organismi diploidi che si riproducono sessualmente.
- Locus biallelico (il gene può avere la forma A oppure a)

SEGUE

a quel locus la frequenza relativa di ogni genotipo (insieme degli alleli presenti per ogni gene) e'

Genotipo	AA	Aa	aa	Totale
Numero ind.	x	y	z	N
Frequenza rel.	$P = \frac{x}{N}$	$Q = \frac{y}{N}$	$R = \frac{z}{N}$	1

Se il numero degli individui che compongono la popolazione e' molto grande ($N \rightarrow \infty$),

la frequenza relativa e' la probabilita'

di ciascun genotipo nella popolazione.

Se $p = p(A)$ e' la probabilita' dell'allele A nella popolazione e $q = 1 - p = p(a)$ la probabilita' dell'allele a nella popolazione, tenendo conto della **regola del prodotto** in teoria della probabilita' , le probabilita' dei genotipi AA , Aa e aa sono

$$P = p(AA) = p(A \cap A) = p^2, \quad Q = p(A \cap a) + p(a \cap A) = 2pq$$

$$R = p(a \cap a) = q^2$$

$$P + Q + R = p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1$$

Le ipotesi

Se

- la popolazione è mendeliana (è formata da gruppo di individui interfertili che condividono un insieme di alleli), è molto estesa ($N \rightarrow \infty$) e si accoppia casualmente (panmixia);
- non c'è selezione in atto, cioè ogni genotipo ha la stessa probabilità di sopravvivere e la stessa capacità riproduttiva di tutti gli altri;
- la popolazione è isolata (non c'è né immigrazione né emigrazione);
- non c'è mutazione da uno stato allelico all'altro o, se c'è, A muta in a con la stessa frequenza con cui a muta in A

allora la probabilità genotipica totale ad ogni locus è **costante** generazione dopo generazione.

Le affermazioni precedenti implicano che, **sotto le precedenti ipotesi, nella popolazione, generazione dopo generazione, la frequenza totale dei genotipi è in equilibrio e non c'è evoluzione**

Dimostrazione del teorema

Consideriamo una generazione fissata ($t=0$) e un locus biallelico a A .

Se $p_0 = p(t=0)$ è la probabilità della presenza dell'allele A nella popolazione, p_0^2 e' la probabilità del genotipo AA .

Analogamente se $q_0 = q(t=0)$ è la probabilità della presenza dell'allele a nella popolazione, allora $2p_0q_0$ e q_0^2 sono, rispettivamente, le probabilità del genotipo aA e del genotipo aa .

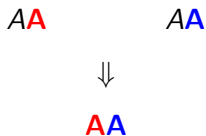
La probabilità totale dei genotipi a quel locus, per quella generazione, è

$$p_0^2 + 2p_0q_0 + q_0^2 = (p_0 + q_0)^2 = 1$$

Studiamo con quale frequenza si eredita alla successiva generazione ($t=1$) il genotipo AA (gli altri casi sono analoghi).

CASI POSSIBILI:

(1) Alla generazione di partenza **entrambi i genitori** sono portatori del genotipo AA a quel locus, \Rightarrow anche il figlio sarà certamente portatore di AA .



In ciascun genitore la probabilità del genotipo AA è p_0^2 , se l'accoppiamento è casuale e l'assortimento è indipendente nel figlio la frequenza di AA sarà

$$p_1^2 = p_{(t=1)}(AA \cap AA) = p_0^2 p_0^2 = p_0^4$$

(2) Uno dei due genitori (il padre) e' portatore di AA (con probabilità p_0^2), l'altro (la madre) e' portatore di aA oppure Aa (con probabilità p_0q_0), \Rightarrow nel figlio si ha il genotipo AA oppure aA



Il primo genotipo si osservera' con frequenza $p_0^2(p_0q_0) = p_0^3q_0$ (il genitore AA produce tutti gameti A mentre quello Aa produce meta' dei gameti a e meta' A), l'altro, Aa , si osservera' con frequenza $p_0^2(p_0q_0) = p_0^3q_0$.

Le stesse frequenze si osservano se, viceversa, la madre e' portatrice di AA mentre il padre e' portatore di aA , quindi

$$p_1^2 = 2p_0q_0^3 \quad q_1 = p(Aa) + p(aA) = 2p_0^3q_0$$

(3) Sia il padre che la madre sono portatori di aA (con probabilità p_0q_0) (entrambi i genitori producono meta' dei gameti A e meta' a) \Rightarrow il figlio puo' essere portatore di AA , di aA oppure di aa ,

in tutti i casi la probabilita' e' sempre $(p_0q_0)(p_0q_0) = p_0^2q_0^2 = (p_0q_0)^2$

Conclusione

Alla prima generazione il genotipo AA compare se si realizza uno dei casi precedenti.

Per la **regola della somma** la probabilità $p_1^2 = p_1(AA)$ e' data da

$$p_0^4 + 2p_0^3q_0 + (p_0q_0)^2 = p_0^2(p_0^2 + 2p_0q_0 + q_0^2) = p_0^2(1) = p_0^2$$

(cioe' **nelle ipotesi del teorema**, se il genotipo AA ha probabilità p_0^2 , alla generazione di partenza, anche a tutte le generazioni seguenti ha probabilità $p_1^2 = p_0^2$.)

Per gli altri genotipi si puo' ripetere lo stesso ragionamento, e si puo' dimostrare che la probabilità non cambia.

Si conclude quindi, alla prima generazione, la probabilità totale dei genotipi ad un locus bialeleico e' costante.

Ma il ragionamento si ripete a tutte le generazioni e la probabilità totale dei genotipi ad un locus biallelico è costante per sempre e non vi può essere evoluzione .

Se anche una sola delle ipotesi del teorema di Hardy-Weinberg non vale, deve esserci evoluzione, cioè le probabilità geniche devono variare

Mutazioni

Supponiamo che ad un locus biallelico A a vi siano **mutazioni**,



cioè A possa cambiare in a e viceversa (quindi variano nel tempo $p = p(A)$ e $q = p(a)$ le probabilità delle forme alleliche a e A).

Studiamo cosa accade.

Modello di mutazione di Fischer e Wright

(Modello di tipo malthusiano)

S. Wright Evolution in mendelian populations Genetics (1931) 16 pp. 97-159 (nella cartella Articoli al sito elearning)

vedere anche il libro : *Masatoshi Nei Molecular evolutionary genetics (1987) Columbia University Press*

Questo semplice modello permette ancora oggi di valutare **il tasso medio di sostituzione degli amminoacidi**, fondamentale negli studi di evoluzione asintotica, **il tasso di eterozigosita'** e di misurare **il polimorfismo di proteine** o del DNA fra popolazioni diverse o nell'ambito della stessa popolazione.

La probabilita' di trovare, ad un locus l'allele A , al tempo t , sia

$$p_A(t) = p(t).$$

La probabilita' di trovare, allo stesso istante l'allele a deve essere quindi

$$1 - p(t) = q_a(t).$$

Sia $m\Delta t$ = tasso di mutazione da A ad a (percentuale degli alleli A che diventano a su numero totale degli alleli) nell'intervallo di tempo Δt ,

sia $M\Delta t$ = tasso di mutazione da a ad A nello stesso intervallo di tempo

La probabilita' di trovare a quel locus l'allele A , al tempo $t + \Delta t$, e' data da

$$p(t + \Delta t) = p(t) - m\Delta t p(t) + M\Delta t(1 - p(t))$$

(la probabilita' di trovare, a quel locus, l'allele A e' data dalla probabilita' con cui si trovava allo stesso locus l'allele A al tempo t , meno la probabilita' con cui, nell'intervallo Δt e' avvenuta la mutazione da A ad a sommata alla probabilita' di mutazione da a ad A)

Sottraiamo $p(t)$ da ambo i membri e poi dividiamo per Δt . Si ha

$$\begin{aligned} p(t + \Delta t) - p(t) &= -m\Delta t p(t) + M\Delta t(1 - p(t)) = \\ &= M\Delta t - (m + M)p(t)\Delta t \Rightarrow \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{p(t + \Delta t) - p(t)}{\Delta t} &= M - (m + M)p(t) = \\ &= (m + M)\left[\frac{M}{m + M} - p(t)\right] = (m + M)[\hat{p} - p(t)] \end{aligned}$$

(abbiamo diviso per $m + M$ e, per definizione, abbiamo posto $\hat{p} = M/(m + M)$)

Calcolando il limite di ambo i membri per $\Delta t \rightarrow 0$ si ha

$$\begin{aligned} p'(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(t + \Delta t) - p(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} (m + M)[\hat{p} - p(t)] = \\ &= (m + M)[-p(t) + \hat{p}] \end{aligned}$$

quindi la variazione istantanea della probabilita' $p_A(t) = p(t)$ e' data da

$$p'(t) = -(m + M)p(t) + \hat{p}(m + M)$$

$$p'(t) = -(m + M)p(t) + \hat{p}(m + M)$$

e' un'equazione differenziale del primo ordine, lineare non omogenea di tipo malthusiano con "immigrazione costante" ($\hat{p}(m + M)$).

Il "tasso di crescita", e' negativo ($-(m + M)$) ed e' detto **coefficiente di richiamo all'equilibrio**

Si ha **EQUILIBRIO** se $p'(t) = 0$.

Visto che $p'(t) = -(m + M)[p(t) - \hat{p}]$, si ha equilibrio (cioe' $p(t) = cost$) se

$$m = M = 0$$

(i tassi di mutazione sono nulli)

Questo e' un equilibrio banale perche' se non vi e' mutazione non variano le probabilita' $p(t)$ e $q(t)$.

Visto che $p'(t) = -(m + M)[p(t) - \hat{p}]$, si ha equilibrio (cioè $p(t) = \text{cost}$) anche se

$$p(t) - \hat{p} = 0 \Rightarrow p(t) = \hat{p} = M/(m + M)$$

per ogni t

(Se all'istante iniziale la probabilità di trovare a quel locus l'allele A risulta $p(0) = \hat{p}$, si ha $p(t) = \hat{p}$ per sempre)

N.B. I valori di m e M sono, in genere, dell'ordine di 10^{-5} per generazione quindi la variazione di frequenza genetica dovuta alla mutazione e' un processo molto molto lento.

La mutazione, sebbene sia la causa ultima della variazione, risulta un fattore trascurabile nel determinare la **velocita'** del processo di evoluzione.

Studio dei valori per cui $p(t)$ cresce o decresce

Dall'equazione di evoluzione $p'(t) = -(m + M)[p(t) - \hat{p}]$
 se $m + M > 0$, si ha che $p'(t) > 0$, e dunque $p(t)$ crescente, se risulta
 $-(p(t) - \hat{p}) > 0$ cioè se

$$p(t) < \hat{p}$$

(se inizialmente è $p(0) < \hat{p}$ (minore della probabilità di equilibrio), la probabilità di trovare l'allele A a quel locus cresce. Non è difficile vedere che tende asintoticamente al valore di equilibrio)

Se invece si ha $\hat{p} - p(t) < 0$, cioè se $p(0) > \hat{p}$, (maggiore della probabilità di equilibrio), allora la probabilità $p(t)$ di trovare l'allele A a quel locus decresce, tendendo asintoticamente al valore di equilibrio.

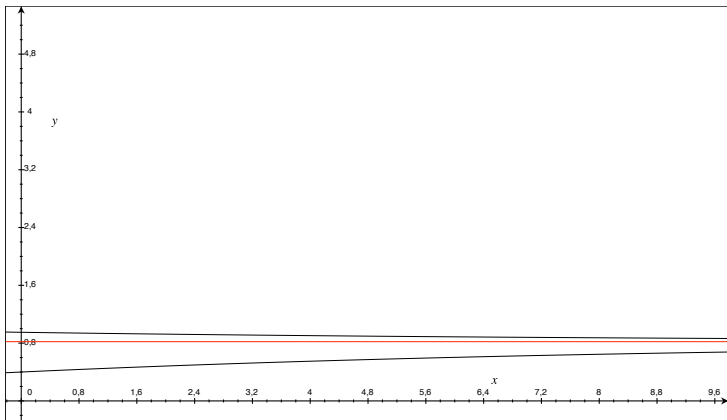


Grafico di $p(t)$ con $m = 0.02$, $M = 0.09$. Equilibrio (rosso)

$\hat{p} = M/(m + M) = 0.82$.

Curva sup. $p_0 = 0.95$, curva inf. $p_0 = 0.4$

CONCLUDENDO:

In conseguenza della sola mutazione, si ha variazione delle frequenze geniche, cioè' evoluzione.

Ad un locus biallelico, per effetto della sola mutazione, asintoticamente, cioè' su tempi lunghi, la frequenza allelica raggiunge sempre il valore di equilibrio