

La Genetica di popolazioni studia i fattori che influenzano la trasmissione dei caratteri ereditari a livello di popolazioni e i processi evolutivi che ne modificano la composizione genetica nello spazio e nel tempo

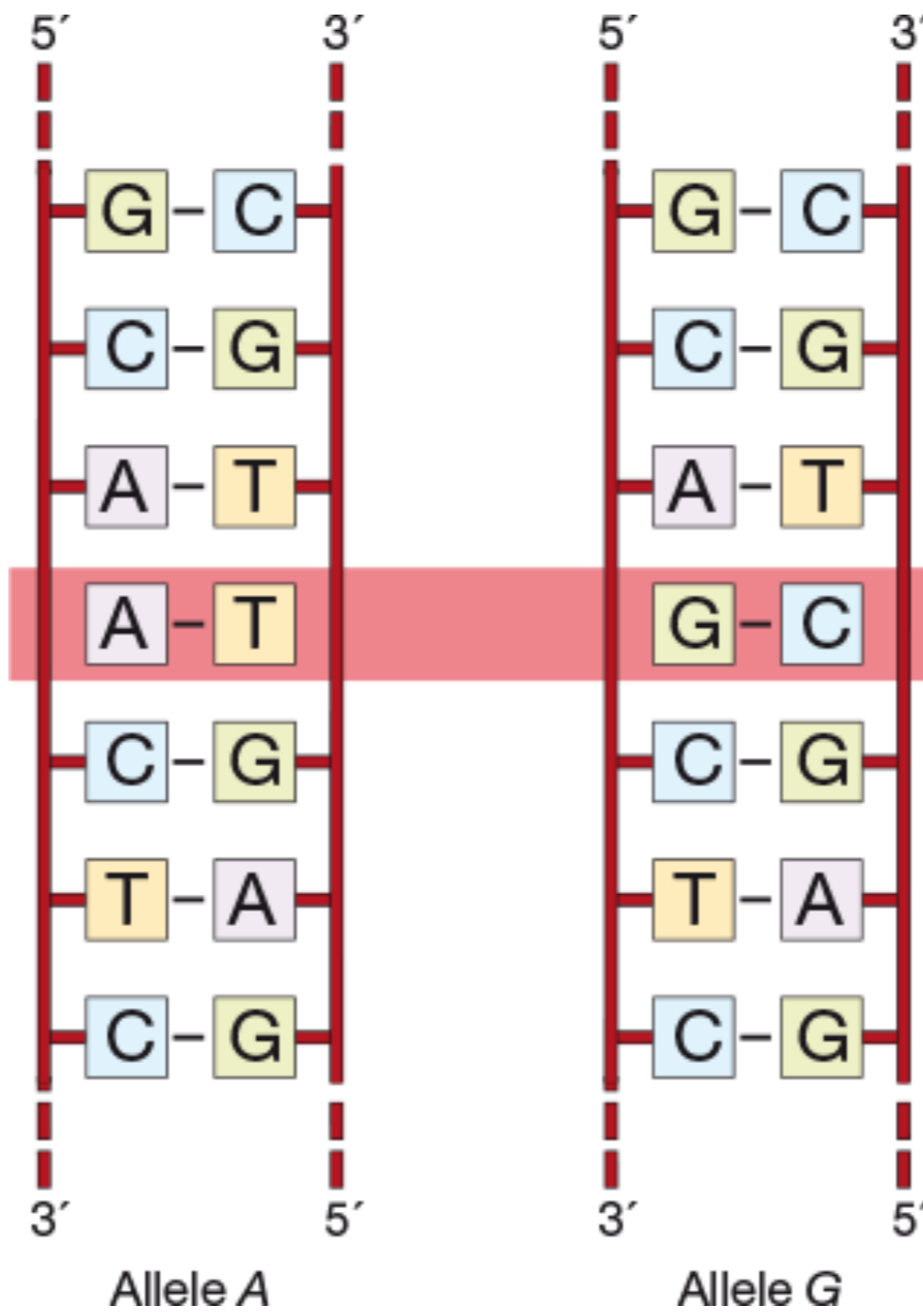
Una popolazione è una comunità di individui appartenenti alla stessa specie che possono effettivamente incrociarsi per dare origine agli individui della generazione successiva. I membri della popolazione hanno quindi un patrimonio di geni in comune (**pool genico**)

Il legame genetico di una popolazione di  $n$  individui con la generazione precedente è rappresentato dai  $2n$  gameti che hanno dato loro origine.

Se a un determinato locus è presente un solo allele (**allele monomorfico**), tutti gli individui sono uguali e omozigoti e l'allele è **fissato** nella popolazione.

Se coesistono almeno due alleli a un locus si dice che il locus è **variabile** e il grado di variabilità è determinato dalla frequenza di ciascuno dei suoi alleli.

La frequenza di un allele è la proporzione di gameti portatori di quel particolare allele tra i  $2n$  gameti che, unendosi a due a due, hanno dato origine agli  $n$  individui della popolazione (**frequenza allelica**).



**Tabella 15.1** Frequenze genotipiche osservate in due popolazioni.

Genotipi	Frequenze	
	1 <sup>a</sup> popolazione	2 <sup>a</sup> popolazione
AA	245	350
AG	210	0
GG	45	150
Totale	500	500

Frequenze genotipiche della popolazione I:

$$AA = 245 / 500 = 0,49$$

$$AG = 210 / 500 = 0,42$$

$$GG = 45 / 500 = 0,09$$

Tabella 15.1 Frequenze genotipiche osservate in due popolazioni.

Genotipi	Frequenze	
	1 <sup>a</sup> popolazione	2 <sup>a</sup> popolazione
AA	245	350
AG	210	0
GG	45	150
Totale	500	500

Frequenze alleliche:

1<sup>o</sup> popolazione

$2n = 2 \times 500 = 1000$  gameti

$(2 \times 245) + (1 \times 210) = 700$  gameti con l'allele A

$(1 \times 210) + (2 \times 45) = 300$  gameti con l'allele G

$700 / 1000 = 0,7$  frequenza di A (p)

$300 / 1000 = 0,3$  frequenza di G (q)

**Tabella 15.1** Frequenze genotipiche osservate in due popolazioni.

Genotipi	Frequenze	
	1 <sup>a</sup> popolazione	2 <sup>a</sup> popolazione
AA	245	350
AG	210	0
GG	45	150
Totale	500	500

Frequenze genotipiche della popolazione 2:

$$AA = 350 / 500 = 0.70$$

$$AG = 0 / 500 = 0$$

$$GG = 150 / 500 = 0,30$$

**Tabella 15.1** Frequenze genotipiche osservate in due popolazioni.

Genotipi	Frequenze	
	1 <sup>a</sup> popolazione	2 <sup>a</sup> popolazione
AA	245	350
AG	210	0
GG	45	150
Totale	500	500

2<sup>o</sup> popolazione

$2n = 2 \times 500 = 1000$  gameti

$(2 \times 350) + (1 \times 0) = 700$  gameti con l'allele A

$(1 \times 0) + (2 \times 150) = 300$  gameti con l'allele G

$700 / 1000 = 0,7$  frequenza di A (p)

$300 / 1000 = 0,3$  frequenza di G (q)



Differenti popolazioni possono avere a un dato locus **frequenze alleliche** uguali, ma differenti distribuzioni di **frequenze genotipiche**

Il procedimento per stimare le frequenze alleliche consiste nel determinare il fenotipo per il locus in questione in un campione di individui presi a caso nella popolazione

Se gli alleli sono codominanti, a ogni fenotipo corrisponde un genotipo e il numero degli alleli è contato direttamente.

Per prevedere la **composizione genetica** della popolazione alla generazione successiva bisogna tener conto di:

- frequenze genotipiche dei genitori,
- frequenze delle possibili unioni dei gameti a due a due
- segregazione mendeliana nei gameti prodotti da genitori eterozigoti

# Legge di Hardy-Weinberg

Se le unioni dei gameti avvengono a caso, le frequenze genotipiche sono deducibili da quelle alleliche (**regola del prodotto delle probabilità**)

In popolazioni molto grandi e isolate, con tasso di mutazione trascurabile e in assenza di selezione, le frequenze alleliche e quelle genotipiche rimarranno costanti attraverso le generazioni

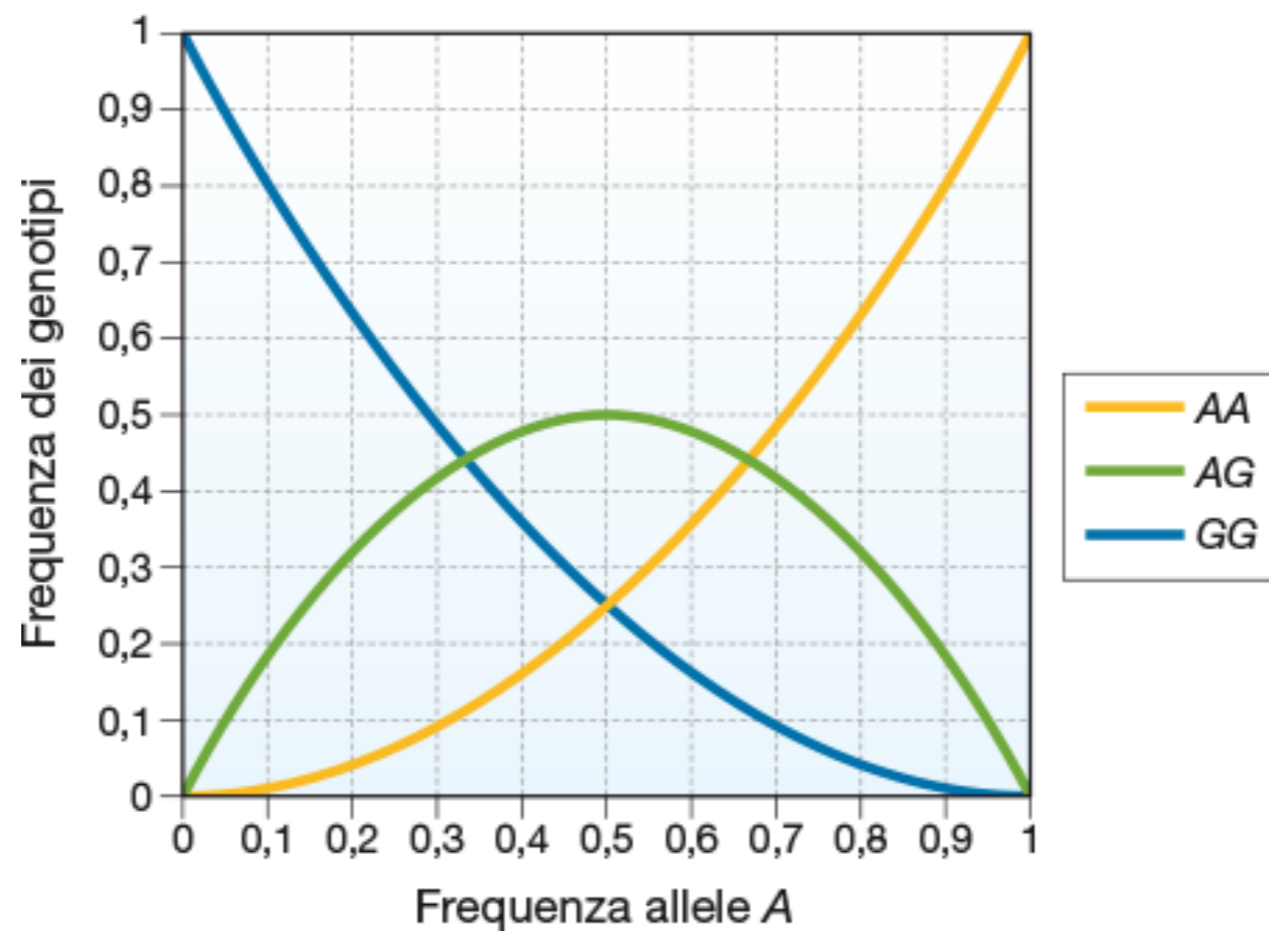


		Gameti maschili	
		Allele A (frequenza = $p$ )	Allele G (frequenza = $q$ )
Gameti femminili	Allele A (frequenza = $p$ )	Genotipo AA frequenza = $p^2$	Genotipo AG frequenza = $pq$
	Allele G (frequenza = $q$ )	Genotipo AG frequenza = $pq$	Genotipo GG frequenza = $q^2$

# Legge di Hardy-Weinberg

In una popolazione all'equilibrio si avrà:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$



Popolazione in cui dei tre genotipi possibili AA, AG, GG, solo due sono stati osservati: AA e GG con frequenze assolute di 40 e 60

$$p = [(2 \times 40) + (1 \times 0)] / 200 = 0,4$$

$$q = [(2 \times 60) + (1 \times 0)] / 200 = 0,6$$

In equilibrio di Hardy-Weinberg

$$\text{frequenza di AA} = p^2 \times n = 0,4 \times 0,4 \times 100 = 16$$

$$\text{frequenza di AG} = 2pq \times n = 2 \times 0,4 \times 0,6 \times 100 = 48$$

$$\text{frequenza di GG} = q^2 \times n = 0,6 \times 0,6 \times 100 = 36$$



**Tabella 15.2** Frequenze genotipiche osservate dopo una generazione di accoppiamenti casuali.

Accoppiamenti	Frequenza dell'accoppiamento	Figli		
		<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
<i>AA</i> × <i>AA</i>	$0,4 \times 0,4 = 0,16$	0,16	–	–
<i>AA</i> × <i>GG</i>	$2 \times 0,4 \times 0,6 = 0,48$	–	0,48	–
<i>GG</i> × <i>GG</i>	$0,6 \times 0,6 = 0,36$	–	–	0,36
Totale	1	0,16	0,48	0,36

Per il raggiungimento dell'equilibrio di Hardy-Weinberg nella progenie, l'accoppiamento casuale tra gli individui è equivalente all'unione casuale dei gameti

Sebbene le frequenze genotipiche iniziali siano molto diverse da quelle attese, con una sola generazione di accoppiamenti casuali si raggiunge l'equilibrio di Hardy-Weinberg

La variabilità interna di una popolazione dipende da:

Il numero di alleli identificati a un locus

Il grado di eterozigosità osservata

$H_{oss} = n \text{ genotipi eterozigoti} / n \text{ genotipi totali}$

Il grado di eterozigosità attesa

$H_{att} = 1 - \text{sommatoria } p_i^2$

# Estensioni dell'equilibrio di Hardy-Weinberg

## **Allelia multipla:**

Caso di un microsatellite dinucleotidico con ripetizioni variabili

Genotipi omozigoti:

$$(GT)_{10}(GT)_{10}=p^2; (GT)_{11}(GT)_{11}=q^2 (GT)_{12}(GT)_{12}=r^2$$

Genotipi eterozigoti:

$$(GT)_{10}(GT)_{11}=2pq; (GT)_{10}(GT)_{12}=2pr; (GT)_{11}(GT)_{12}=2qr$$

# Estensioni dell'equilibrio di Hardy-Weinberg

**Alleli dominanti e recessivi:** stima delle frequenze assumendo che la popolazione è all'equilibrio. La frequenza del genotipo recessivo è  $q^2$ . La frequenza dell'allele recessivo è  $\sqrt{q^2}$ . Le frequenze degli altri genotipi possono essere dedotte.

Se gli alleli non sono codominanti, la frequenza allelica dell'allele recessivo  $q$  si calcola facendo la radice quadrata della frequenza genotipica dell'omozigote recessivo, il cui fenotipo è distinguibile sia dall'omozigote dominante sia dall'eterozigote.

La frequenza allelica dell'allele dominante  $p$  si calcola sottraendo a 1 la frequenza  $q$

$$p = 1 - q$$

**Linkage disequilibrium:** se si considerano due loci contemporaneamente, le frequenze all'equilibrio dei genotipi possibili saranno determinate non solo dal tipo di unione dei gameti, ma anche dal fatto che le frequenze dei quattro tipi di gameti siano esse stesse all'equilibrio. Le frequenze gametiche sono all'equilibrio (**equilibrio gametico**) quando la frequenza di ciascuno di essi corrisponde al prodotto delle frequenze degli alleli che il gamete contiene.

Il parametro  $D$  misura quanto si è lontani dall'equilibrio gametico, cioè se delle combinazioni gametiche sono presenti a una frequenza più elevata, in ultima analisi quanto i due loci sono associati sul cromosoma.

Unione non casuale:

Quando la scelta del partner non è casuale riguardo al fenotipo si parla di **accoppiamento assortativo**

L'accoppiamento non casuale tra consanguinei (inincrocio) è un particolare tipo di unione non casuale. L'inincrocio determina una riduzione della frequenza di eterozigoti secondo la formula

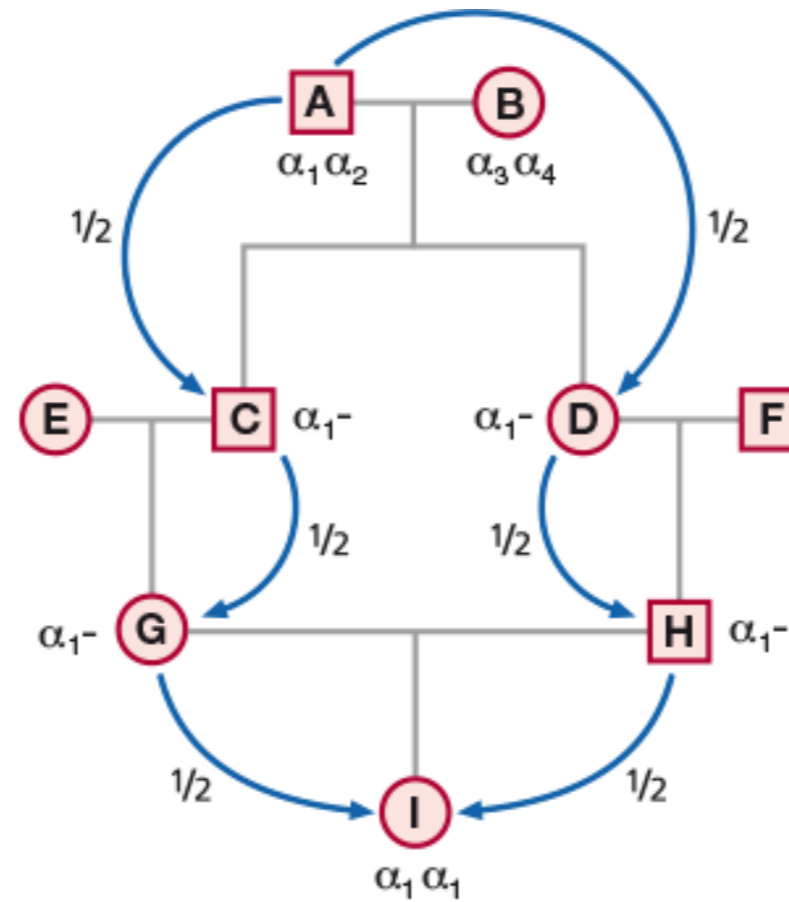
$$H_{oss} = 2pq - 2pqF$$

e un eccesso degli omozigoti pari a  $pqF$  (principio di Wright) dove  $F$  è il coefficiente di inincrocio



**Tabella 15.3** Frequenze genotipiche e frequenze alleliche per diversi valori di  $F$ .

	$F = 0$	Frequenze $F = 0,125$	$F = 1$
<b>Genotipi</b>			
AA	$p^2$	$p^2 + pq \times 0,125$	$p$
AG	$2pq$	$2pq - 2pq \times 0,125$	0
GG	$q^2$	$q^2 + pq \times 0,125$	$q$
<b>Alleli</b>			
A	$p$	$p$	$p$
G	$q$	$q$	$q$



$$\begin{aligned}
 P(\alpha_1 \alpha_1) &= (1/2)^6 \\
 P(\alpha_2 \alpha_2) &= (1/2)^6 \\
 P(\alpha_3 \alpha_3) &= (1/2)^6 \\
 P(\alpha_4 \alpha_4) &= (1/2)^6 \\
 F &= P(\alpha_1 \alpha_1) + P(\alpha_2 \alpha_2) + P(\alpha_3 \alpha_3) + P(\alpha_4 \alpha_4) = (1/2)^4
 \end{aligned}$$

# I fattori dell'evoluzione

Le frequenze alleliche rimangono costanti nel tempo se sono mantenute alcune condizioni:

La popolazione è così grande da essere considerata infinita;

Lo scambio di geni con altre popolazioni (flusso genico o migrazione) è trascurabile

La mutazione è trascurabile

Tutti i genotipi producono in media lo stesso numero di figli (assenza di selezione)

## **Popolazioni di dimensioni finite:**

Le frequenze alleliche subiscono delle fluttuazioni casuali nel passaggio da una generazione all'altra  
**(deriva genetica casuale)**

Effetto collo di bottiglia

Effetto del fondatore

Isolamento riproduttivo

Fissazione ed estinzione di una mutazione neutra

## **Migrazione:**

Scambio di geni tra sottopopolazioni (flusso genico)

## **Modello continente-isola**

In assenza di migrazione le frequenze alleliche di ogni popolazione locale possono variare per effetto della deriva genetica generando variabilità fra sottopopolazioni. La migrazione, invece si oppone alla deriva aumentando la diversità all'interno della sottopopolazione ma diminuendo quella della popolazione

## **Mutazione:**

Prima fonte di variabilità genetica ma è una forza relativamente debole nel cambiare le frequenze alleliche

## **Selezione:**

Una popolazione è sottoposta a selezione naturale quando uno o più genotipi hanno una maggiore o minore probabilità di sopravvivenza e/o di fecondità/fertilità rispetto agli altri genotipi (diversa idoneità biologica o **fitness**).

La selezione agisce sul fenotipo, ma se esso è determinato geneticamente, la selezione può essere descritta in termini di variazioni di frequenze alleliche e genotipiche.

La selezione naturale ha generalmente l'effetto di ridurre la variabilità interna di una popolazione, ma alcuni tipi di selezione sono in grado di mantenere due o più alleli a frequenze relativamente elevate e stabili:

Selezione contro l'omozigote recessivo

Selezione a favore degli eterozigoti

Selezione dipendente dalla frequenza

Il coefficiente di selezione  $s$  è una misura dell'intensità della selezione. Per le mutazioni letali  $s = 1$ , per le mutazioni neutre  $s = 0$

Il coefficiente di fitness  $w = 1$  quando  $s = 0$ ;

$w = 0$  quando  $s = 1$



**Tabella 15.4** Valori di fitness assoluta e relativa e dei corrispondenti coefficienti di selezione associati a tre genotipi.

	Genotipi		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Fitness assoluta (numero medio di figli)	2	3	2
Fitness relativa ( <i>w</i> )	0,67	1	0,67
Coefficiente di selezione ( <i>s</i> )	0,33	0	0,33

**Tabella 15.5** Modello di selezione contro l'omozigote recessivo.

	Genotipi			Totale
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	
Frequenza iniziale	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1
Fitness relativa	1	1	$1 - s$	
Frequenza dopo la selezione	$p^2$	$2pq$	$q^2 (1 - s)$	$1 - sq^2$

**Tabella 15.7** Modello di selezione a favore dell'eterozigote.

	Genotipi			Totale
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	
Frequenza iniziale	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1
Fitness relativa	$1 - s_1$	1	$1 - s_2$	
Dopo la selezione	$p^2 (1 - s_1)$	$2pq$	$q^2 (1 - s_2)$	$1 - s_1 p^2 - s_2 q^2$

Equilibrio tra forze evolutive:

Nelle popolazioni naturali il destino di alleli mutanti dipende molto spesso da più fattori evolutivi che agiscono contemporaneamente

Selezione e deriva genetica possono portare ad estinzione un allele deleterio in una piccola popolazione;

Selezione positiva e mutazione ricorrente possono portare alla fissazione di un allele vantaggioso

Mentre l'equilibrio di Hardy-Weinberg può essere raggiunto in una sola generazione, l'equilibrio tra forze evolutive opposte può richiedere molto tempo

Selezione negativa e mutazione: la selezione elimina alleli deleteri che vengono continuamente reintrodotti per nuovi eventi di mutazione (**equilibrio mutazione-selezione**)

Altro esempio: la mutazione e/o la migrazione si oppongono alla deriva genetica.

Si arriva ad un equilibrio in presenza di forze evolutive opposte.

Una delle forze evolutive che è in grado da sola di portare le frequenze alleliche ad un equilibrio stabile è la selezione a vantaggio dell'eterozigote (polimorfismo bilanciato)

# Applicazioni della Genetica di Popolazioni

- Genetica Umana
  - Quando e dove è comparsa la specie umana
  - Quando e come ha colonizzato un territorio
  - Quando e dove si sono sviluppati l'agricoltura e l'allevamento
- Biologia della Conservazione
  - Ecologia e Genetica di specie in via di estinzione
  - Descrizione della biodiversità e mantenimento della variabilità genetica
- Etica e Politica
  - Ha senso parlare di razze umane?
- Genetica Forense