



La **genetica di popolazione** è la disciplina che studia la **frequenza dei geni e dei genotipi** in gruppi di individui e la variazione di tali frequenze in generazioni successive basandosi sull'applicazione dei principi mendeliani a livello di popolazione

Se tutti i gameti prodotti da una popolazione mendeliana sono considerati come un ipotetico miscuglio di unità genetiche dalle quali nascerà la generazione successiva, ne emerge il concetto di ***pool genico***

POPOLAZIONE: comunità di individui di una data specie che occupano una determinata area e che possono scambiarsi geni

Per studiare la composizione di una tale popolazione da un punto di vista genetico è necessario descrivere quantitativamente il pool genico calcolando le frequenze genotipiche e le frequenze alleliche della popolazione

GENETICA DI POPOLAZIONI

POPOLAZIONE
MENDELIANA




Gruppo di individui interfertili
che condividono un insieme di
geni comuni (pool genico)

La **GENETICA DI POPOLAZIONI** studia l'ereditarietà in un gruppo di individui, quindi la variabilità genetica e come la struttura genetica delle popolazioni si evolve nel tempo e nello spazio.

Per comprendere la genetica dei processi evolutivi si studia il pool genico di una popolazione mendeliana piuttosto che i genotipi degli individui che la costituiscono. Infatti, l'evoluzione si verifica a livello di popolazioni e non di individui.

La comprensione della **struttura genetica** di una popolazione è la chiave per capire le risorse genetiche e l'importanza dei geni per la conservazione della biodiversità e delle specie

STRUTTURA GENETICA DELLE POPOLAZIONI

La struttura genetica di una  popolazione viene descritta in termini sia di frequenze genotipiche che di frequenze alleliche



Vale a dire le proporzioni di ciascun allele sul totale degli alleli di quel locus nella popolazione

Gli organismi geneticamente sono strutturati nel seguente livello gerarchico

Geni → Genotipi (individui) → popolazioni → specie

Diventa essenziale avere una misura quantitativa di questa gerarchia quando si vuole stimare la diversità genetica

La descrizione della struttura genetica di una popolazione e la sua dinamica è basata sull'analisi delle frequenze alleliche e genotipiche in una popolazione campionata prendendo in considerazione caratteri ad eredita mendeliana

Se ci sono k alleli ad un locus ci sono $k(k+1)$ numeri di differenti possibili genotipi

Genetica di popolazioni

Alcune definizioni

- **Frequenza allelica**: la proporzione di uno specifico allele in un dato locus, considerando che la popolazione può avere da uno a più alleli a quel locus
- **Frequenza genotipica**: la proporzione di uno specifico genotipo ad un dato locus, considerando che sono possibili molti genotipi diversi
- **Frequenza fenotipica**: la proporzione di individui in una popolazione con un dato fenotipo



**FREQUENZA
GENOTIPICA**

=

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ di individui con un dato genotipo ad un dato locus}}{\text{N}^\circ \text{ totale di individui nella popolazione}}$$

FREQUENZA GENOTIPICA

Es:- in una popolazione di falene il locus genico per il colore delle ali presenta due alleli **R** (dominante) e **r** (recessivo). Gli omozigoti dominanti **RR** e gli eterozigoti **Rr** hanno colore delle ali rosso. Invece, gli omozigoti recessivi **rr** hanno colore delle ali giallo.

N° individui	genotipo	fenotipo
453	RR	rosso
43	Rr	rosso
2	rr	giallo

La popolazione studiata è composta da 497 individui, di cui 453 hanno genotipo **RR**, 43 hanno genotipo **Rr** e 2 hanno genotipo **rr**.

$$f(\mathbf{RR}) = 453/497 = 0,909$$

$$f(\mathbf{Rr}) = 43/497 = 0,087$$

$$f(\mathbf{rr}) = 2/497 = 0,004$$

FREQUENZA ALLELICA

$$\left\{ \begin{array}{l} = \frac{\text{N}^\circ \text{ di copie di un dato allele nella popolazione}}{\text{N}^\circ \text{ totale di tutti gli alleli nella popolazione}} \\ = \text{Frequenza genotipica degli omozigoti per l'allele} + \\ \quad 1/2 \text{ frequenza genotipica degli eterozigoti per lo} \\ \quad \text{stesso allele} \end{array} \right.$$

È chiaro che:

la frequenza allelica è un numero che varia fra 0 e 1.

Totale assenza = 0

Unicità = 1

FREQUENZA ALLELICA

Prendendo nuovamente in considerazione la popolazione di falene già descritta in precedenza, se indichiamo con p la frequenza ("f") dell'allele dominante R e con q la frequenza dell'allele recessivo r abbiamo che:

$$p = f(R) = (2 \times 453 + 43) / 2 \times 497 = 0,95$$

$$q = f(r) = (2 \times 2 + 43) / 2 \times 497 = 0,05$$

Oppure

$$p = f(R) = 0,909 + (1/2 \times 0,087) = 0,95$$

$$q = f(r) = 0,004 + (1/2 \times 0,087) = 0,05$$

Frequenza genotipica

$$f(RR) = 453/497 = 0,909$$

$$f(Rr) = 43/497 = 0,087$$

$$f(rr) = 2/497 = 0,004$$

$$p + q = 0,95 + 0,05 = 1$$

$$p + q = 1$$

Se si eleva al quadrato entrambi i membri l'uguaglianza rimane

$$(p + q)^2 = 1$$

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

Le frequenze p e q degli alleli R ed r di questo nostro gene sono equivalenti alle probabilità che un gamete della popolazione porti uno di questi alleli.

Pertanto se gli accoppiamenti avvengono in modo del tutto casuale, la generazione figliare può essere considerata il prodotto dell'associazione casuale fra due tipi di gameti maschili (R ed r) con due tipi di gameti femminili (R ed r)

$$(p + q)(p + q) = (p + q)^2$$

Ma questo calcolo può essere rappresentato con una tabella a due entrate come voi eravate abituati a fare a suo tempo per lo studio del principio di segregazione

IL PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG

Tutto nacque da una provocazione: come mai se una mutazione è dominante non siamo tutti soggetti a suddetta mutazione

Equilibrio di Hardy-Weinberg

Il principio di Hardy-Weinberg permette di stimare le frequenze genotipiche partendo dalle frequenze alleliche. Ma solo se tutte le assunzioni sono vere.

Una deviazione significativa dalle previsioni dell'equilibrio di Hardy-Weinberg ci dice che almeno una delle assunzioni non è vera.

Sta allo sperimentatore cercare di capirne il perchè.

Condizioni per l'equilibrio di Hardy-Weinberg

- Organismo diploide, riproduzione sessuata
- Generazioni non sovrapposte
- Unione casuale
- Popolazione grande
- Mutazione trascurabile
- Migrazione trascurabile
- Mortalità indipendente dal genotipo
- Fertilità indipendente dal genotipo

Se una popolazione è in equilibrio

- Le frequenze genotipiche dipendono esclusivamente dalle frequenze alleliche o aplotipiche della generazione precedente
- Le frequenze alleliche o aplotipiche non cambiano attraverso le generazioni

Quindi, se c'è equilibrio non c'è evoluzione, e viceversa

Approfondimento

Il principio di Hardy-Weinberg

Il principio di Hardy-Weinberg descrive il rapporto che c'è tra le frequenze alleliche e le frequenze dei differenti genotipi per un particolare gene (in una specie che si riproduce sessualmente)

Esso permette ai genetisti di determinare la frequenza di ciascun allele partendo dalle frequenze dei differenti genotipi o viceversa di stimare la frequenza attesa dei diversi genotipi (e fenotipi) a partire dalla conoscenza della frequenza relativa degli alleli di un gene nella popolazione

Esso si applica ad una popolazione ideale in cui gli individui si incrociano a caso, non c'è selezione naturale non ci sono mutazioni o migrazioni da altre popolazioni

E infatti le deviazioni dall'equilibrio di Hardy-Weinberg possono essere usate per determinare che sono in atto fenomeni selettivi in quella popolazione

Si consideri un gene con due alleli, **a** e **A**

Sia **p** la frequenza di **A** e **q** la frequenza di **a**

(la frequenza varia tra 0 e 1 ad es: 0.3)

Se ci sono solo due alleli allora **p + q = 1** (ovvero **p = 1 - q**)

Se **p + q = 1** allora anche **(p + q)² = 1** e cioè:

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

Frequenza di
AA

Frequenza di
Aa

Frequenza di **aa**

Infatti anche la somma delle frequenze dei 3 genotipi deve fare 1

Tramite il principio di Hardy-Weinberg si può calcolare la frequenza di un genotipo sapendo quella degli alleli e viceversa

Se la frequenza dell'allele **a** nella popolazione è 0.3 (cioè il 30%):

- il genotipo **aa** avrà frequenza $(0.3)^2$ e cioè $0.3 \times 0.3 = \mathbf{0.09}$

(cioè il 9%)

Per calcolare la frequenza di **AA**:

1) frequenza di **A**: $p = 1 - q = 1 - 0.3 = \mathbf{0.7}$

2) il genotipo **AA** avrà frequenza $(0.7)^2$ e cioè $0.7 \times 0.7 = \mathbf{0.49}$

(cioè il 49%)

Per calcolare la frequenza di **Aa** posso sottrarre 0,09 e 0,49 da 1 oppure calcolare $2pq$ (in entrambi i casi il risultato è $\mathbf{0.42}$)

Viceversa conoscendo la frequenza di **aa** posso calcolare quella di **a** (che sarà la radice quadrata della prima) $\sqrt{\mathbf{0.09}} = \mathbf{0.3}$

e di **A** $(1 - q) \quad 1 - 0.3 = \mathbf{0.7}$

Dal principio di Hardy-Weinberg si deriva che in assenza di forze esterne perturbanti **le frequenze** di due alleli in una popolazione **rimangono costanti** generazione dopo generazione

Situazione attuale

Gameti

Genotipi	AA	Aa	aa
Frequenza dei genotipi nella popolazione	0,49	0,42	0,09
Frequenza degli alleli nei gameti	A = 0,49 + 0,21 = 0,7		a = 0,21 + 0,09 = 0,3

(a)

Segregazione degli alleli e fecondazione casuale:

Frequenze alleliche nei gameti femminili



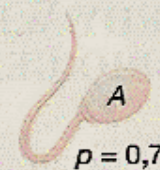
$p = 0,7$



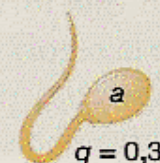
$q = 0,3$

Quadrato di Punnet

Frequenze alleliche nei gameti maschili



$p = 0,7$



$q = 0,3$

AA $p^2 = 0,7 \times 0,7 = 0,49$	Aa $pq = 0,7 \times 0,3 = 0,21$
Aa $pq = 0,7 \times 0,3 = 0,21$	aa $q^2 = 0,3 \times 0,3 = 0,09$

(b)

Prossima generazione

Se vengono rispettate le condizioni del principio di Hardy-Weinberg, la popolazione si trova in equilibrio e ci si aspetta che:

- (1) le frequenze alleliche non cambino al trascorrere delle generazioni e che, pertanto, il pool genetico non si evolva per quel locus
- (2) le frequenze genotipiche si trovino nelle proporzioni p^2 , $2pq$ e q^2 dopo ogni generazione di accoppiamento casuale
- (3) le proporzioni genotipiche restino in questa situazione sino a che sono rispettate le condizioni richieste dal principio di Hardy-Weinberg

Il principio di Hardy-Weinberg ci fornisce l'ipotesi zero sulla quale saggiare ipotesi di lavoro circa gli effetti che una serie di processi possono avere sulla struttura genetica delle popolazioni

Qualunque siano i valori di p e q , se la distribuzione dei genotipi della popolazione si adatta alla relazione $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, la popolazione si trova in equilibrio genetico e non sta evolvendo.

La proporzione di alleli nelle generazioni successive sarà sempre la stessa, ma devono essere rispettate le condizioni previste dal principio di Hardy-Weinberg:

- (1) accoppiamento casuale
- (2) assenza di mutazione
- (3) popolazione di grandi dimensioni
- (4) assenza di migrazione
- (5) assenza di selezione naturale

Il principio di Hardy-Weinberg può essere utilizzata come ipotesi zero contro la quale confrontare la struttura genetica di una qualsiasi popolazione. Se la struttura genetica osservata non è in accordo con quella attesa secondo il principio, possiamo cominciare a chiederci quale delle assunzioni risulti essere violata.

Per stabilire se i genotipi di una popolazione siano in accordo con il principio di Hardy-Weinberg si deve:

1. Calcolare p e q dalle frequenze genotipiche osservate
2. Dalle frequenze alleliche p e q ottenere le frequenze genotipiche attese secondo il principio di Hardy-Weinberg

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

3. Confrontare le frequenze genotipiche attese con quelle effettivamente osservate mediante test del χ^2

Esempio:- nel locus genico per il carattere colore dei capelli sono presenti solo due alleli, **B** e **b**. L'allele **B** esercita dominanza completa sull'allele **b** (genotipo **BB** = fenotipo capelli neri; genotipo **Bb** = fenotipo capelli neri; genotipo **bb** = fenotipo capelli biondi).

p è la frequenza dell'allele dominante **B**

q è la frequenza dell'allele recessivo **b**

$$p + q = 1$$

Esaminando una popolazione di 1000 individui, si osservano 90 individui con i capelli biondi (quindi omozigoti recessivi). Possiamo determinare la frequenza del genotipo **bb**, q^2 , come $90/1000 = 0,09$

$$q^2 = 0,09 \Rightarrow q = 0,3 \Rightarrow p = 0,7$$

La frequenza degli omozigoti dominanti è $p^2 = 0,49$

La frequenza degli eterozigoti è $2pq = 0,42$

Quindi, ci si aspetta di trovare 490 individui omozigoti dominanti e 420 eterozigoti

$$(490 + 420 = 910)$$

UTILIZZO DEL PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG PER LA STIMA DELLE FREQUENZE ALLELICHE

Esempio: l'albinismo nell'uomo è il risultato di un gene autosomico recessivo; normalmente questo carattere è raro ($1/20000$ individui), ma l'albinismo è piuttosto comune tra gli indiani Hopi dell'Arizona.

Woolf CM, Dukepoo FC
"Hopi indians,
inbreeding and albinism"
Science, 1969, Apr 4;
164 (875): 30-7

1969: Woolf e Dukepoo visitano i villaggi Hopi e osservano **26 casi** di albinismo su una popolazione di circa **5000 individui**.

$$26/5000 = 0,0052$$

0,0052 è la frequenza del carattere albino, ma come si può calcolare la frequenza del gene, dato che non si può distinguere tra omozigoti ed eterozigoti per l'allele dominante?

Se assumiamo che la popolazione sia in equilibrio si possono calcolare le frequenze alleliche partendo dal principio di Hardy-Weinberg:

$$q^2 = 0,0052 \Rightarrow q = 0,072$$

$$p = 1 - q = 0,928$$

$$2pq = 0,134$$

più di 1 Hopi su 8 è portatore dell'allele per l'albinismo!!

"Hopi indians, cultural selection and albinism" Philip W. Hedrick
American Journal of physical anthropology
121:151-156 (2003)

Se non si incontrano queste condizioni:

- | | |
|---------------------------------------|-----------------|
| • Unione casuale | Inbreeding |
| • Popolazione grande | Deriva genetica |
| • Mutazione trascurabile | Mutazione |
| • Migrazione trascurabile | Migrazione |
| • Mortalità indipendente dal genotipo | Selezione |
| • Fertilità indipendente dal genotipo | Selezione |

In caso si studi più di un locus:

- Associazione casuale degli alleli sui cromosomi Linkage disequilibrium

Unione non casuale

- Quando la scelta del partner riproduttivo non è casuale rispetto al suo genotipo si parla di unione assortativa
- L'unione assortativa è positiva quando si scelgono preferenzialmente partner geneticamente affini, negativa quando avviene il contrario

Unione non casuale

- L'unione assortativa positiva provoca un deficit di eterozigoti rispetto alle attese di Hardy-Weinberg
- Il deficit di eterozigoti viene misurato dal coefficiente F di inbreeding
- Coefficienti di inbreeding possono essere stimati dalle frequenze genotipiche o dagli alberi genealogici
- L'inbreeding è conseguenza anche del fatto che il numero di antenati di ognuno raddoppia ad ogni generazione, mentre le popolazioni hanno dimensioni finite

Unione assortativa positiva: autofecondazione

$$f(AA) = \frac{1}{4}$$

$$f(Aa) = \frac{1}{2}$$

$$f(aa) = \frac{1}{4}$$

$\frac{1}{4} AA \times AA \rightarrow 100\% AA$

$\frac{1}{2} Aa \times Aa \rightarrow \frac{1}{4} AA, \frac{1}{2} Aa, \frac{1}{4} aa$

$\frac{1}{4} aa \times aa \rightarrow 100\% aa$

$$f(AA) = \frac{1}{4} + \left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{4}\right) \quad f(Aa) = \frac{1}{2} \quad f(aa) = \frac{1}{4} + \left(\frac{1}{2} \times \frac{1}{4}\right)$$

$$f(AA) = \frac{3}{8}$$

$$f(Aa) = \frac{1}{4}$$

$$f(aa) = \frac{3}{8}$$

Unione assortativa positiva: autofecondazione

$$f(AA) = 3/8$$

$$f(Aa) = 1/4$$

$$f(aa) = 3/8$$

$3/8$ AA x AA \rightarrow 100% AA

$1/4$ Aa x Aa \rightarrow $1/4$ AA, $1/2$ Aa, $1/4$ aa

$3/8$ aa x aa \rightarrow 100% aa

$$f(AA) = 3/8 + (1/4 \times 1/4) \quad f(Aa) = 1/4 \quad f(aa) = 3/8 + (1/4 \times 1/4)$$

$$f(AA) = 7/16$$

$$f(Aa) = 1/8$$

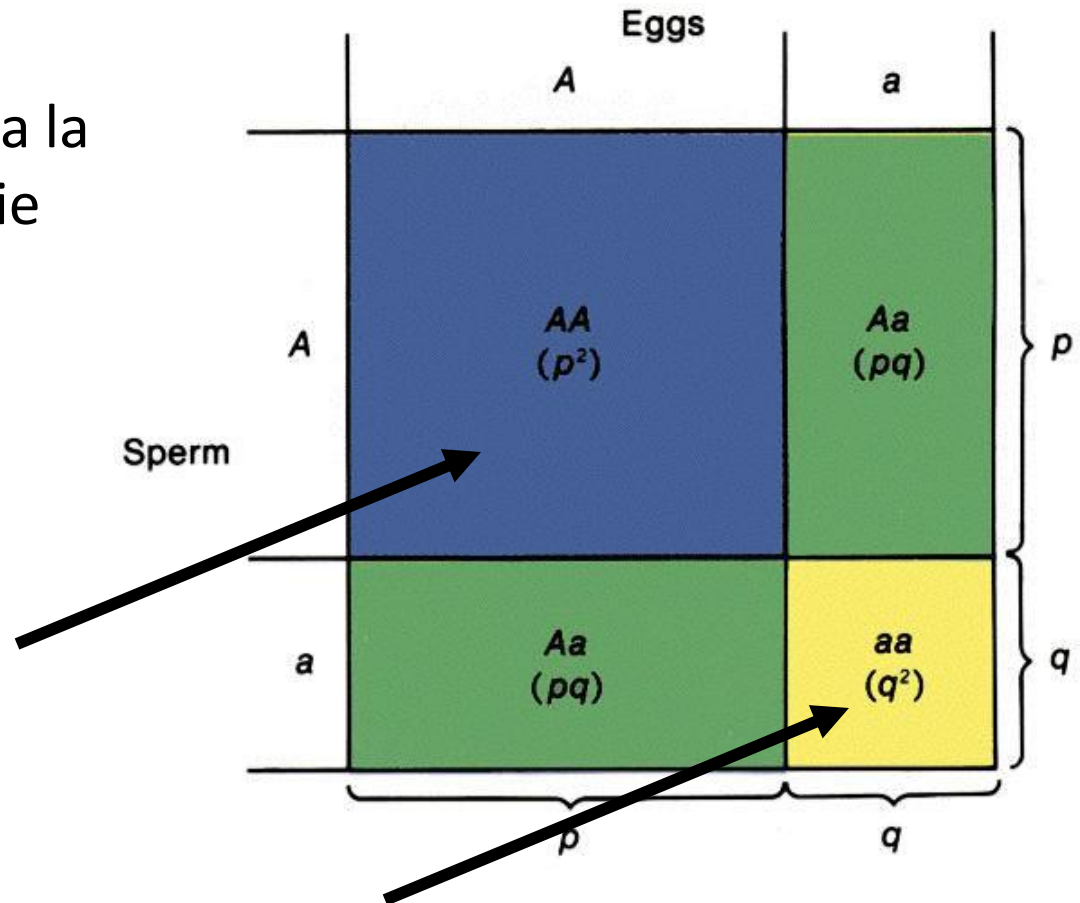
$$f(aa) = 7/16$$

Unione assortativa positiva: autofecondazione

Generazione	AA	Aa	aa	
1		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
2	$\frac{3}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{8}$	
3	$\frac{7}{16}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{7}{16}$	
4		$\frac{15}{32}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{15}{32}$
N		$\frac{1}{2^N}$		

Effetti dell'inbreeding

- La tendenza ad accoppiarsi fra consanguinei determina la comparsa nella progenie di un eccesso di omozigoti:



Unione assortativa positiva: inbreeding

$$\text{Se } F_{\text{oss}}(\text{Aa}) = H$$

$$F_{\text{att}}(\text{Aa}) = H_0 = 2pq$$

$$(H_0 - H) / H_0 = F \quad \text{coefficiente di inbreeding}$$

$$FH_0 = H_0 - H$$

$$H = H_0 - FH_0, \quad \text{ma } H_0 = 2pq$$

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

Un coefficiente di inbreeding pari a F porta a un deficit di eterozigoti pari a $(1-F)$: metà AA e metà aa

Effetto dell'inbreeding

Genotipo	Hardy-Weinberg	con inbreeding
AA	p^2	$p^2 + pqF$
Aa	$2pq$	$2pq (1-F)$
aa	q^2	$q^2 + pqF$

L'inbreeding non altera le frequenze alleliche

Genotipo	F = 0	F = 0,15	F = 0,50	F = 0,85	F = 1
A ₁ A ₁	0,160	0,196	0,280	0,364	0,400
A ₁ A ₂	0,480	0,408	0,240	0,072	0,000
A ₂ A ₂	0,360	0,396	0,480	0,564	0,600

Nessuno è immune dall'inbreeding

40 generazioni fa (1000 dC): 1 000 000 000 000 antenati (2^{40} di mamme e papà)
Popolazione stimata della terra: 6.000.000.000

80 generazioni fa (nascita di cristo): 10^{30} antenati
Popolazione stimata della terra: 100 000 000

1000 generazioni fa: 10^{300} antenati
Popolazione stimata della terra: 1 000 000 **Quindi:**

Del milione di individui presenti 25 000 anni fa, molti non hanno lasciato discendenti, molti non sono nostri antenati, altri lo sono miliardi di volte

Le nostre genealogie sono tutte fortemente intrecciate