

Legge di Hardy-Weinberg

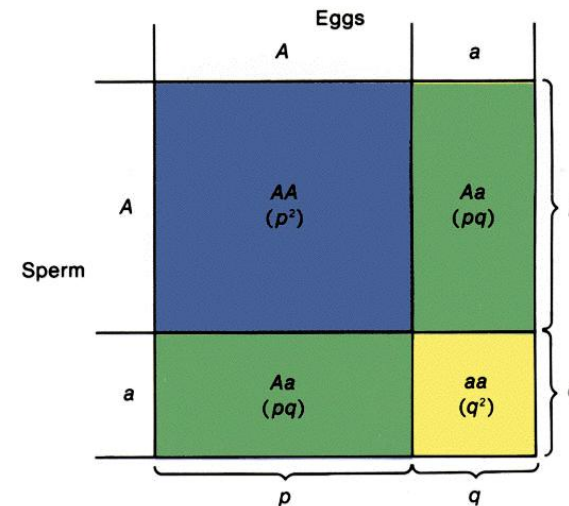
Popolazione in equilibrio

- Popolazione infinitamente grande
- No mutazioni
- No migrazione (geni non sono introdotti o persi)
- No selezione
- **Incroci casuali**

Unione fra genotipi è casuale
(panmissia)



Unione fra gameti è casuale



$$F(A) = p$$
$$F(a) = q$$

$$p + q = 1$$

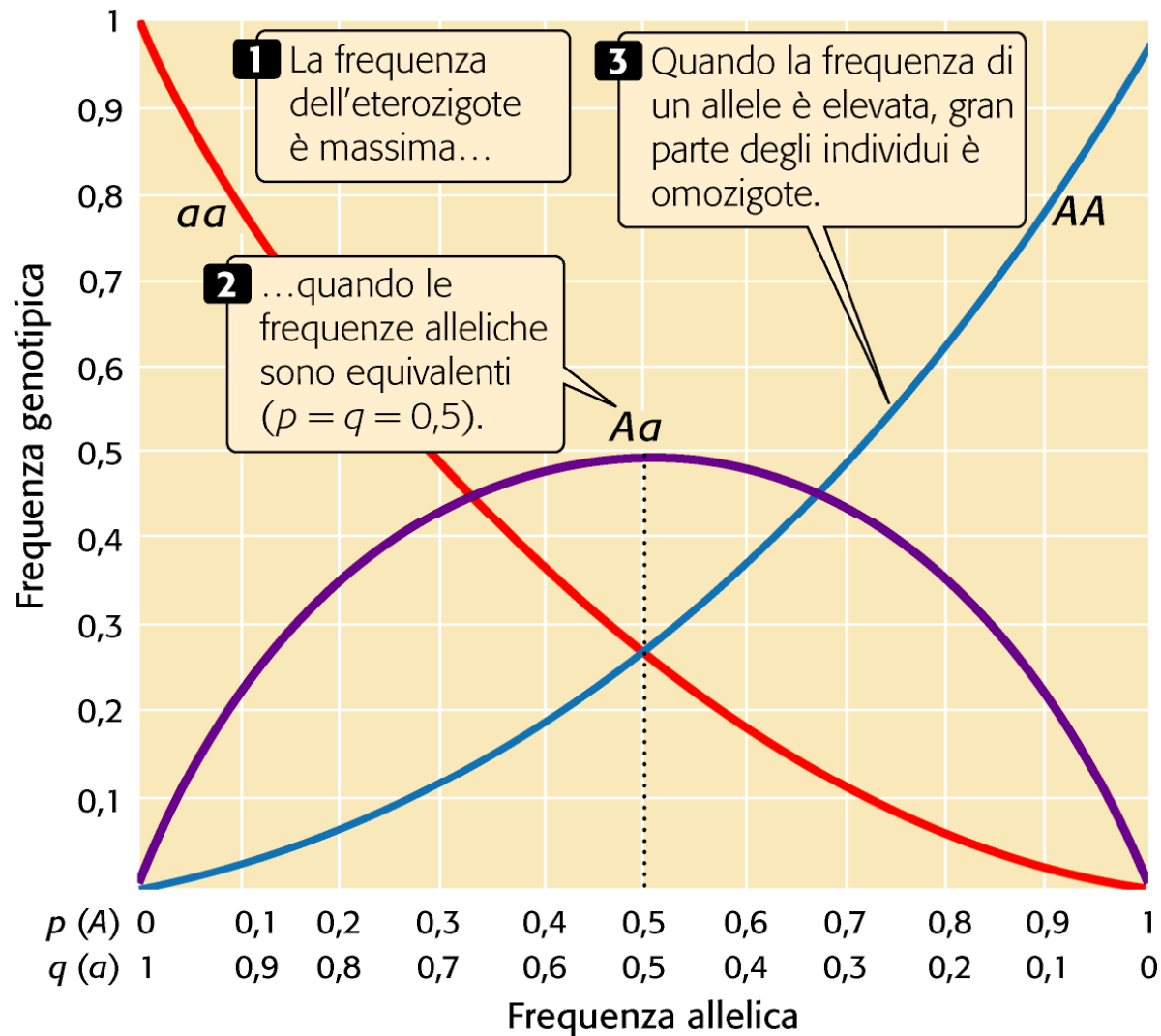
$$F(AA) = p^2$$

$$F(Aa) = 2pq$$

$$F(aa) = q^2$$

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

Grafico che dimostra la correlazione fra frequenze alleliche e frequenze dei genotipo corrispondenti nella popolazione secondo la legge di Hardy-Weinberg



Per un gene autosomico,

- 1) alla generazione N, indipendentemente dall'equilibrio, le frequenze alleliche sono

$$F(A) = p$$

$$F(a) = q$$

$$p + q = 1$$

- 2) alla generazione successiva (N+1), soddisfacendo le condizione della popolazione in equilibrio,

Gameti		♂	
		A = p	a = q
♀	A = p	AA p^2	Aa pq
	a = q	Aa pq	aa q^2

	AA	Aa	aa
F(A)	$2p^2$	$2pq$	
F(a)		$2pq$	$2q^2$

$$F(A) = (2 \times AA + Aa) / 2N$$

$$F(a) = (Aa + 2aa) / 2N$$

a) frequenze alleliche

$$F(A) = (2p^2 + 2pq) / 2 = p^2 + pq = p \times (p + q) = p$$

$$F(a) = (2q^2 + 2pq) / 2 = q^2 + pq = q \times (p + q) = q$$

Frequenze alleliche rimangono costanti attraverso le generazioni

b) frequenze genotipiche

$$F(AA) = p^2$$

$$F(Aa) = 2pq$$

$$F(aa) = q^2$$

Frequenze genotipiche si distribuiscono in accordo all'equilibrio e rimangono costanti nelle generazioni successive

Cosa vuol dire equilibrio?

Se in una popolazione ci sono 80 alleli “A” e 120 “a”:

$$p = 80/200 = 0,4$$

$$q = 1 - p = 0,6$$

Possibili distribuzioni dei genotipi

	AA	Aa	aa	p
	40	0	60	0,4
	35	10	55	0,4
	20	40	40	0,4
Equilibrio	16	48	36	0,4
	10	60	30	0,4
	0	80	20	0,4

Genotipi distribuiti secondo la legge di Hardy-Weinber

Come si verifica lo stato di equilibrio?

Test statistico χ^2 (chi-quadrato)

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{numero osservato} - \text{numero atteso})^2}{(\text{numero atteso})}$$

- Il test indica la probabilità (P) che la differenza tra i valori osservati e quelli attesi sia dovuta al caso.
- E' stato arbitrariamente scelto il valore $P=0,05$ come limite per accettare o rifiutare l'ipotesi.
- Quando $P>0,05$, si assume che la differenza sia dovuta al caso. Quando $P<0,05$, si presume che un fattore diverso dal caso abbia prodotto la differenza.
- Per ogni esperimento bisogna definire i gradi di libertà

Applicazione legge di Hardy-Weinberg

1. Determinare se una popolazione è in equilibrio

	GENOTIPO			
	+/+	+/-	-/-	totale
Individui osservati	16	28	20	64
Numero di alleli +	32	28	0	60
Numero di alleli -	0	28	40	68
Somma	32	56	40	128
Frequenza allelica di + = $60/128 = 0.469 = p$				
Frequenza allelica di - = $68/128 = 0.531 = q$				
Frequenza attesa	p^2	$2pq$	q^2	
relativa	0.220	0.498	0.282	1
Individui attesi	14.1	31.9	18.0	64
$\chi^2 = \sum [(O - A)^2/A]$	0.256	0.477	0.222	0.955
Gradi di libertà = 1				

Gradi di libertà per l'equilibrio di H-W = 1

$$\text{Gradi di libertà} = (CF - 1) - (NA - 1) = CF - NA$$

CF: numero delle classi fenotipiche

NA: numero degli alleli

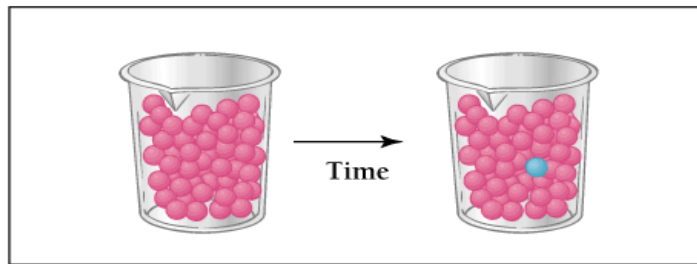
$$\chi^2 = 0.955$$

Equilibrio								Non equilibrio		
Tabella 10.5 Probabilità di chi-quadrato										
df	Probabilità								0,01	0,001
	0,95	0,90	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05		
1	0,004	0,016	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64	10,83
2	0,10	0,21	0,71	1,39	2,41	3,22	4,61	5,99	9,21	13,82
3	0,35	0,58	1,42	2,37	3,67	4,64	6,25	7,82	11,35	16,27
4	0,71	1,06	2,20	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28	18,47
5	1,15	1,61	3,00	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09	20,52
6	1,64	2,20	3,83	5,35	7,23	8,56	10,65	12,59	16,81	22,46
7	2,17	2,83	4,67	6,35	8,38	9,80	12,02	14,07	18,48	24,32
8	2,73	3,49	5,53	7,34	9,52	11,03	13,36	15,51	20,09	26,13
9	3,33	4,17	6,39	8,34	10,66	12,24	14,68	16,92	21,67	27,88
10	3,94	4,87	7,27	9,34	11,78	13,44	15,99	18,31	23,21	29,59
11	4,58	5,58	8,15	10,34	12,90	14,63	17,28	19,68	24,73	31,26
12	5,23	6,30	9,03	11,34	14,01	15,81	18,55	21,03	26,22	32,91
13	5,89	7,04	9,93	12,34	15,12	16,99	19,81	22,36	27,69	34,53
14	6,57	7,79	10,82	13,34	16,22	18,15	21,06	23,69	29,14	36,12
15	7,26	8,55	11,72	14,34	17,32	19,31	22,31	25,00	30,58	37,70
20	10,85	12,44	16,27	19,34	22,78	25,04	28,41	31,41	37,57	45,32
25	14,61	16,47	20,87	24,34	28,17	30,68	34,38	37,65	44,31	52,62
30	18,49	20,60	25,51	29,34	33,53	36,25	40,26	43,77	50,89	59,70
50	34,76	37,69	44,31	49,34	54,72	58,16	63,17	67,51	76,15	86,66
								← Accettare Rifiutare al livello di 0,05 →		
Fonte: Estratto dalla Tabella IV in Statistical Tables for Biological, Agricultural, and Medical Research di Fisher e Yates, 6ª ed., 1974, Ri-stampato per gent. conc. di Addison Wesley Longman Ltd.										

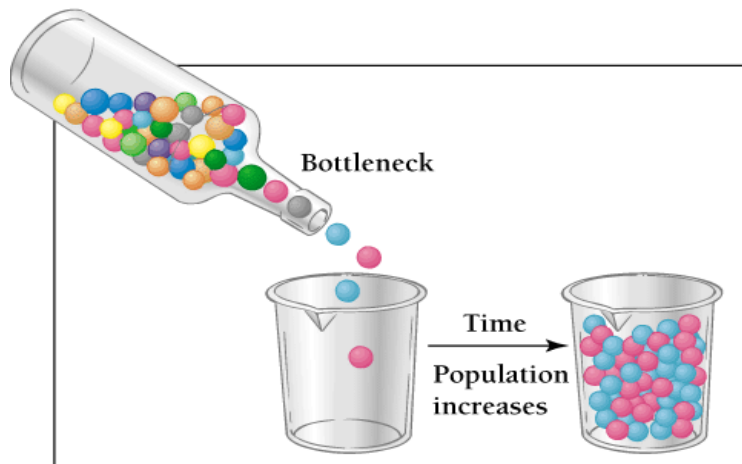
La differenza tra osservati e attesi non è significativa

La popolazione è in equilibrio

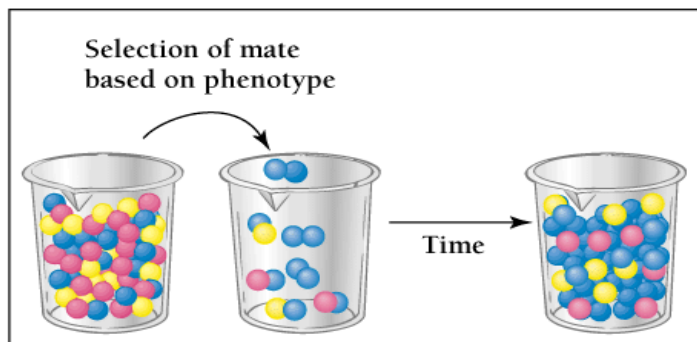
Fattori che influenzano l'equilibrio di Hardy-Weinberg (cambiamenti delle frequenze alleliche)



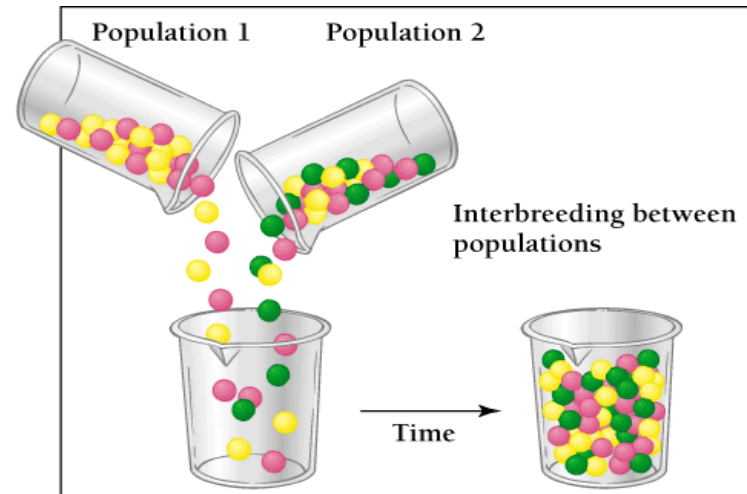
A. New mutation



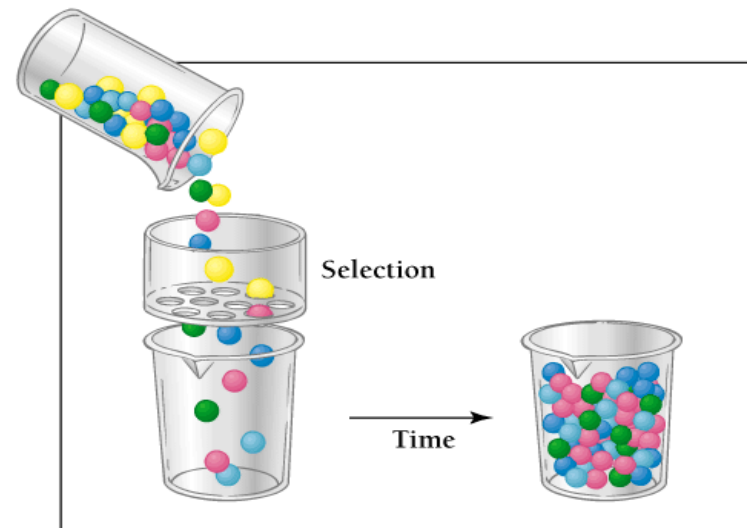
B. Genetic drift



C. Nonrandom mating



D. Gene flow



E. Natural selection

Applicazione legge di Hardy-Weinberg

2. Calcolo della frequenza degli eterozigoti (malattia AR)

La fibrosi cistica (CF), malattia autosomica recessiva, colpisce circa 1/2500 neonati. Qual è la frequenza degli eterozigoti?

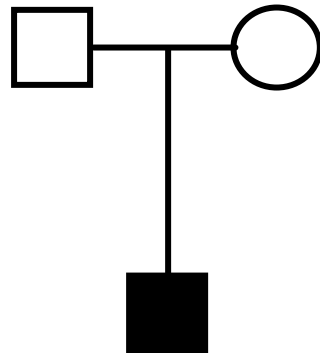
$$q^2 = 1/2500$$

$$q = 1/50$$

$$p = 1 - 1/50 = 49/50$$

$$2pq = 2 \times 49/50 \times 1/50 = 1/25$$

Probabilità che due eterozigoti si incrocino è



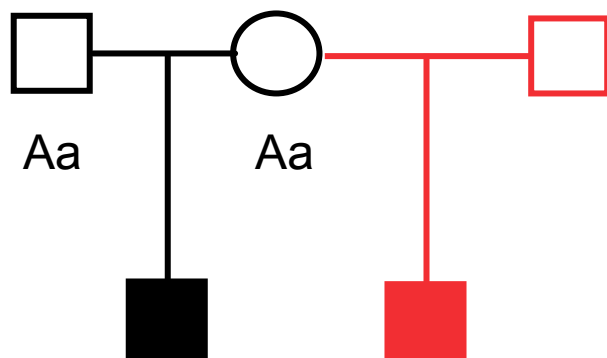
$$1/25 \times 1/25 = 1/625$$

Tra i loro figli 1/4 avrà la CF

$$1/625 \times 1/4 = 1/2500$$

Cioè come osservato

Se il genitore di un bambino con CF si risposa,
qual è il rischio di avere un figlio malato?



Rischio portatore x Rischio portatore

1 x 1/25

$$1/25 \times 1/4 = 1/100$$

Applicazione legge di Hardy-Weinberg

3. Calcolo della frequenza degli eterozigoti (malattia X-linked)

Frequenza del daltonismo (X-linked recessivo) è 1/12 maschi (Inghilterra). Qual è la frequenza delle femmine portatrici e affette?

$$q = 1/12 \text{ (XY)}$$

$$p = 1 - 1/12 = 11/12 \text{ (XY)}$$

$$2pq = 2 \times 11/12 \times 1/12 = 11/72 \text{ (XX = 15\%)}$$

$$p^2 = (1/12)^2 = 1/144 \text{ (XX = 0,7\%)}$$

	Maschi		Femmine		
Genotipi	X(A)	X(a)	X(A)X(A)	X(A)X(a)	X(a)X(a)
Frequenze	p	q	p ²	2pq	q ²
osservate		0,08			
calcolate	0.92		0,846	0,147	0,007

da notare ...

La relazione tra maschi e femmine con fenotipo recessivo è:

$$q / q^2 = 1 / q$$

q	XY	XX	XY / XX
0.1	0.1	0.01	10
0.01	0.01	0.0001	100
0.001	0.001	0.000001	1000

**Se la frequenza dei maschi emofiliaci è 1/10.000
la frequenza attesa di donne emofiliache è 1/100 milioni**