Legge di Hardy-Weinberg

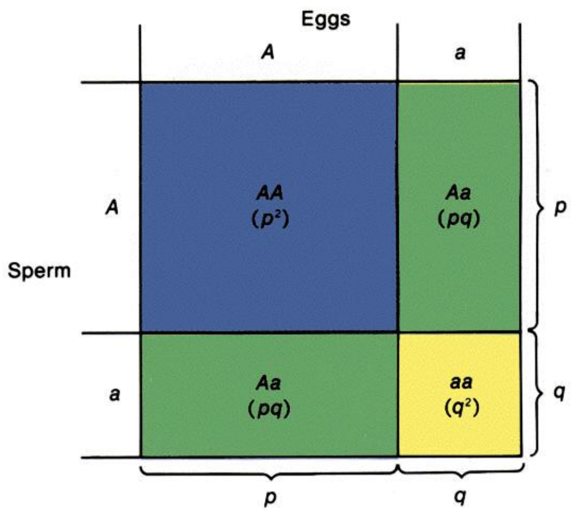
Popolazione in equilibrio

- **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



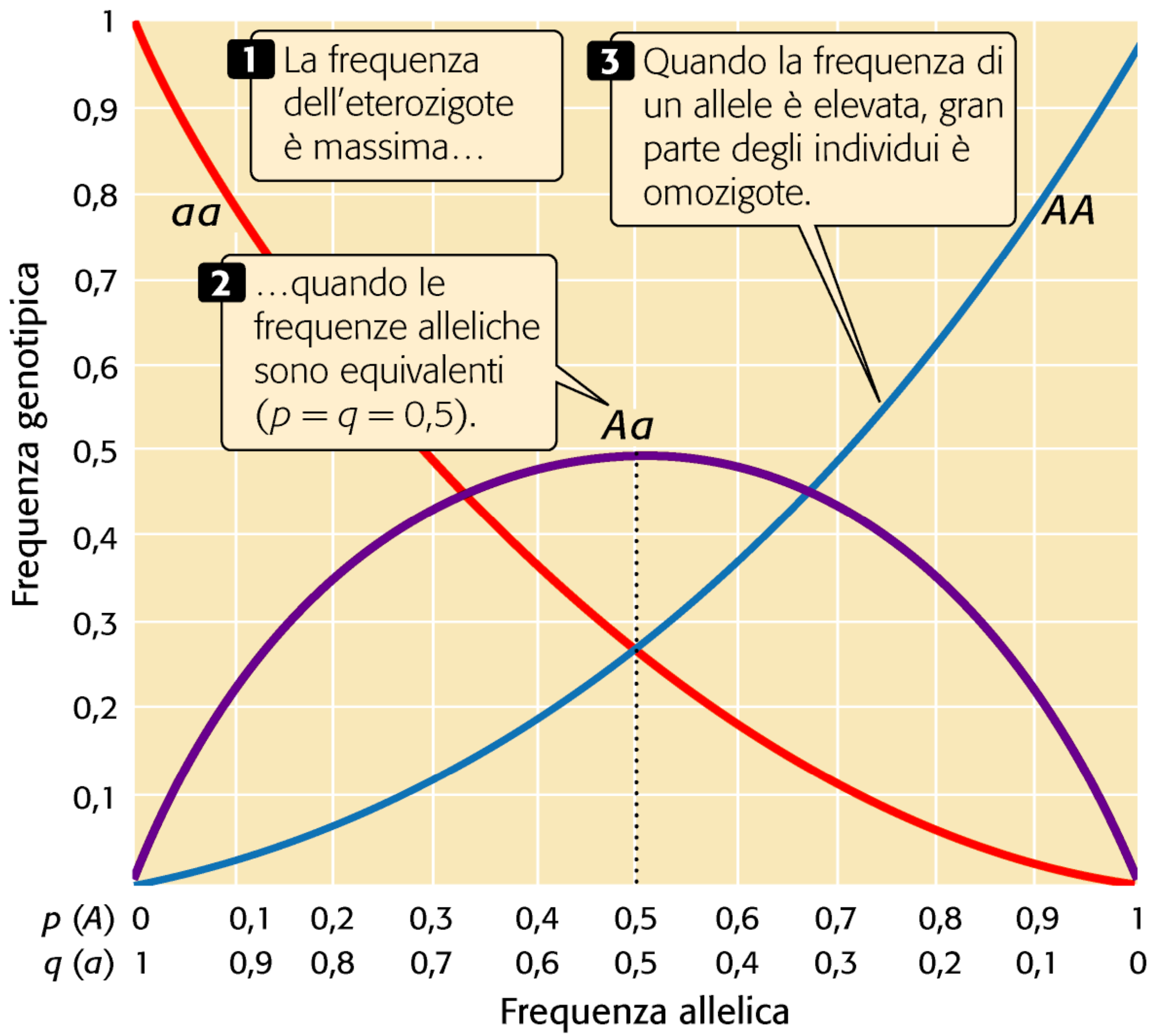
F(A) = p
F(a) = q

$p + q = 1$

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), soddisfando 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) = (2xAA + 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)

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

- 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

Gradi di libertà = (CF – 1) – (NA – 1) = CF – NA

CF: numero delle classi fenotipiche
NA: numero degli alleli

Equilibrio | Non equilibrio

Tabella 10.5 Probabilità di chi-quadrato

	Probabilità									
df	0,95	0,90	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01	0,001
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

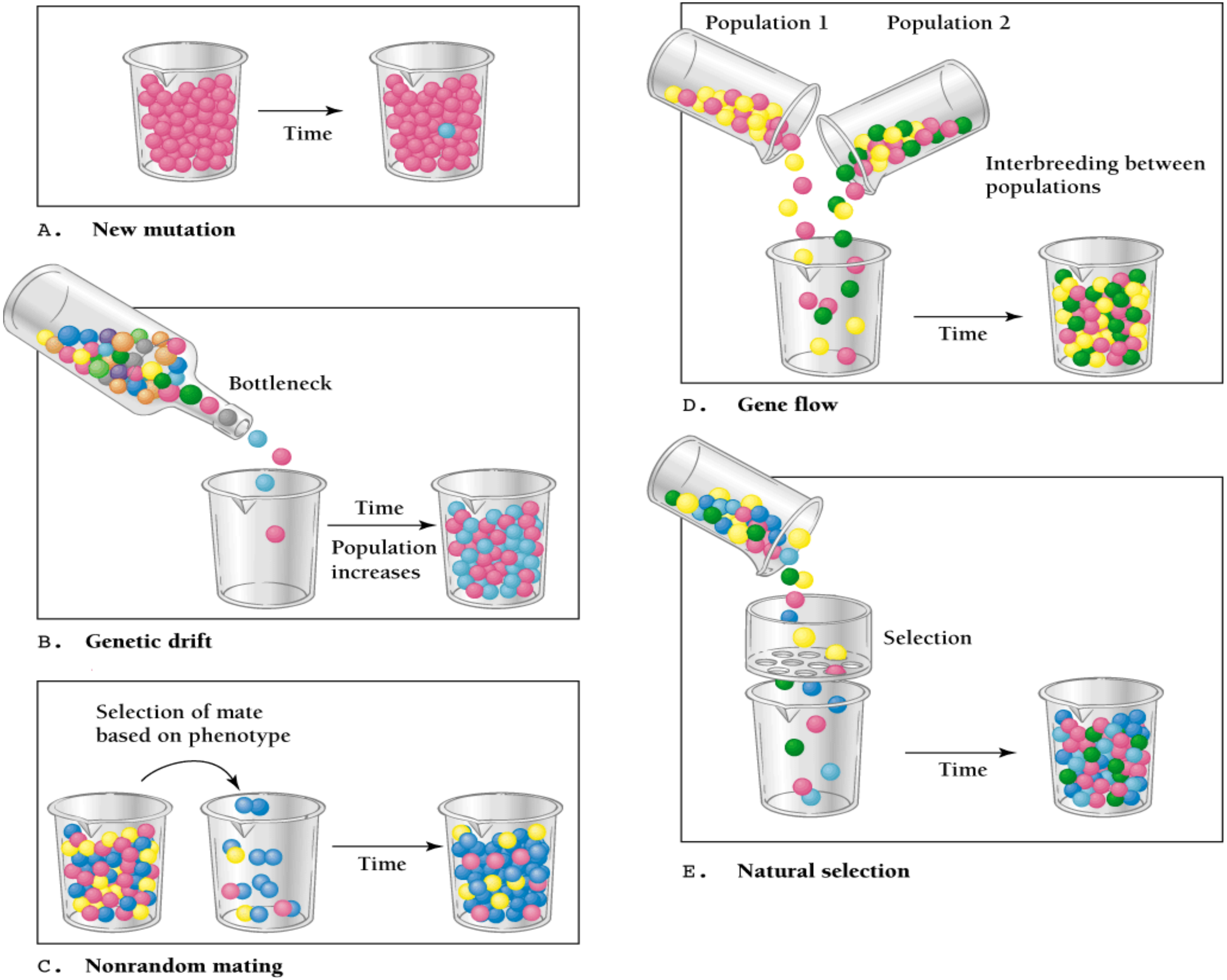
Fonte: Estratto dalla Tabella IV in *Statistical Tables for Biological, Agricultural, and Medical Research* di Fisher e Yates, 6ª ed., 1974, Ristampato per gent. conc. di Addison Wesley Longman Ltd.

$\chi^2 = 0.955$

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)



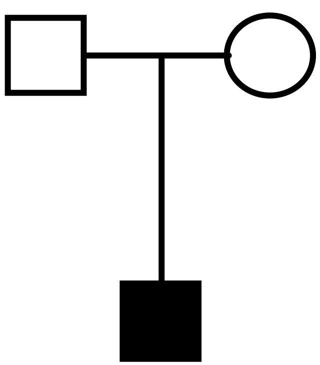
Applicazione legge di Hardy-Weinberg

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



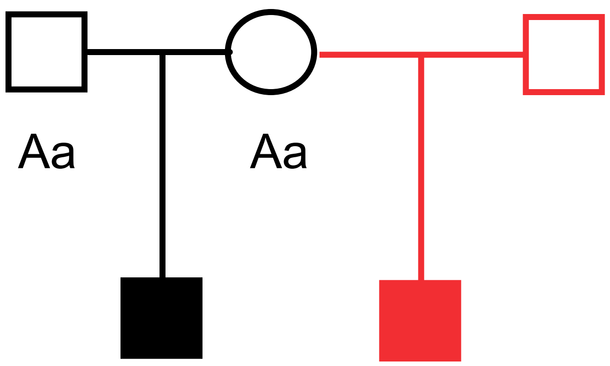
1/25 x 1/25 = 1/625

Tra i loro figli 1/4 avrà la CF

1/625 x 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 x 1/4 = 1/100

2a. Calcolo della frequenza degli eterozigoti

Il gruppo sanguigno Rh è determinato da due alleli "R" associato al carattere Rh+ che è dominante su Rh-, che è determinato dall'allele "r". In un campione di 2570 individui, si trovano 2159 Rh+ e 411 Rh-, quali sono le frequenze F(R) e F(r)? Quanti sono i portatori?

$rr = 411 / 2570 = 0{,}16 = q^2$

$F(r) = 0{,}4$ $\qquad$ $q = 0{,}4$

$F(R) = 1 - q = 0{,}6$ $\qquad$ $p = 0{,}6$

$p^2 = 0{,}36$ $\qquad$ $RR = 0{,}36 \times 2570 = 925$

$2pq = 2 \times 0{,}6 \times 0{,}4 = 0{,}48$ $\qquad$ $Rr = 0{,}48 \times 2570 = 1234$

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 femminine portatrici e affette?

q = 1/12 (XY)
p = 1 - 1/12 = 11/12 (XY)
2pq = 2 x 11/12 x 1/12 = 11/72 (XX = 15%)
p^2 = $(1/12)^2$ = 1/144 (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

Esercizio. Se un disordine recessivo legato al cromosoma X colpisce una donna su 1.000.000 in una popolazione, qual è la frequenza attesa dei maschi affetti? E quella delle donne portatrici?

$X^A X^A = p^2$

$X^A X^a = 2pq$

$2 \times \sim 1 \times 1/1000 = 1/500$

$X^a X^a = q^2$

$1/1000000 = q^2$

$q = 1/1000$

$X^A Y = p$

$X^a Y = q$

$q = 1/1000$

ALLELI MULTIPLI: gruppo sanguigno AB0 - calcolo frequenze alleliche (supponendo che la popolazione sia in equilibrio)

$F(I^A) = p$ $F(I^B) = q$ $F(i) = r$

$$p + q + r = 1$$

Gruppo sanguigno	N° individui	Frequenza fenotipo	Genotipo	Frequenza genotipo
A	**604**	**.36**	I^AI^A	p^2
			iI^A	$2pr$
B	**201**	**.12**	I^BI^B	q^2
			iI^B	$2qr$
AB	**50**	**.03**	I^AI^B	$2pq$
0	**822**	**.49**	ii	r^2
Totale	**1677**	**1.00**		**1**

$$F(A) = p^2 + 2pr$$

Aggiungere ad entrambe le parti F(0)

$$F(A) + F(0) = p^2 + 2pr + r^2 = (p + r)^2$$

$$\sqrt{F(A) + F(0)} = p + r$$

$r^2 = .49$

$r = .70$

$$\sqrt{0{,}36 + 0{,}49} = p + 0{,}7$$

$$p = 0{,}92 - 0{,}70 = 0{,}22$$

$$q = 1 - p - r = 1 - 0{,}22 - 0{,}7 = 0{,}08$$