

Legge di Hardy-Weinberg

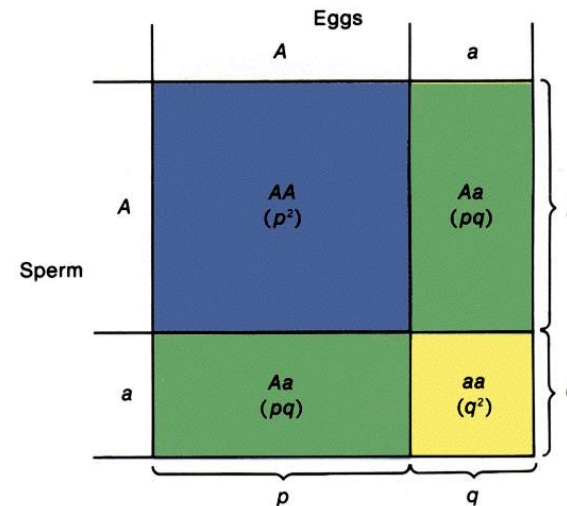
Popolazione in equilibrio

- 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



$$F(A) = p$$

$$F(a) = q$$

$$p + q = 1$$

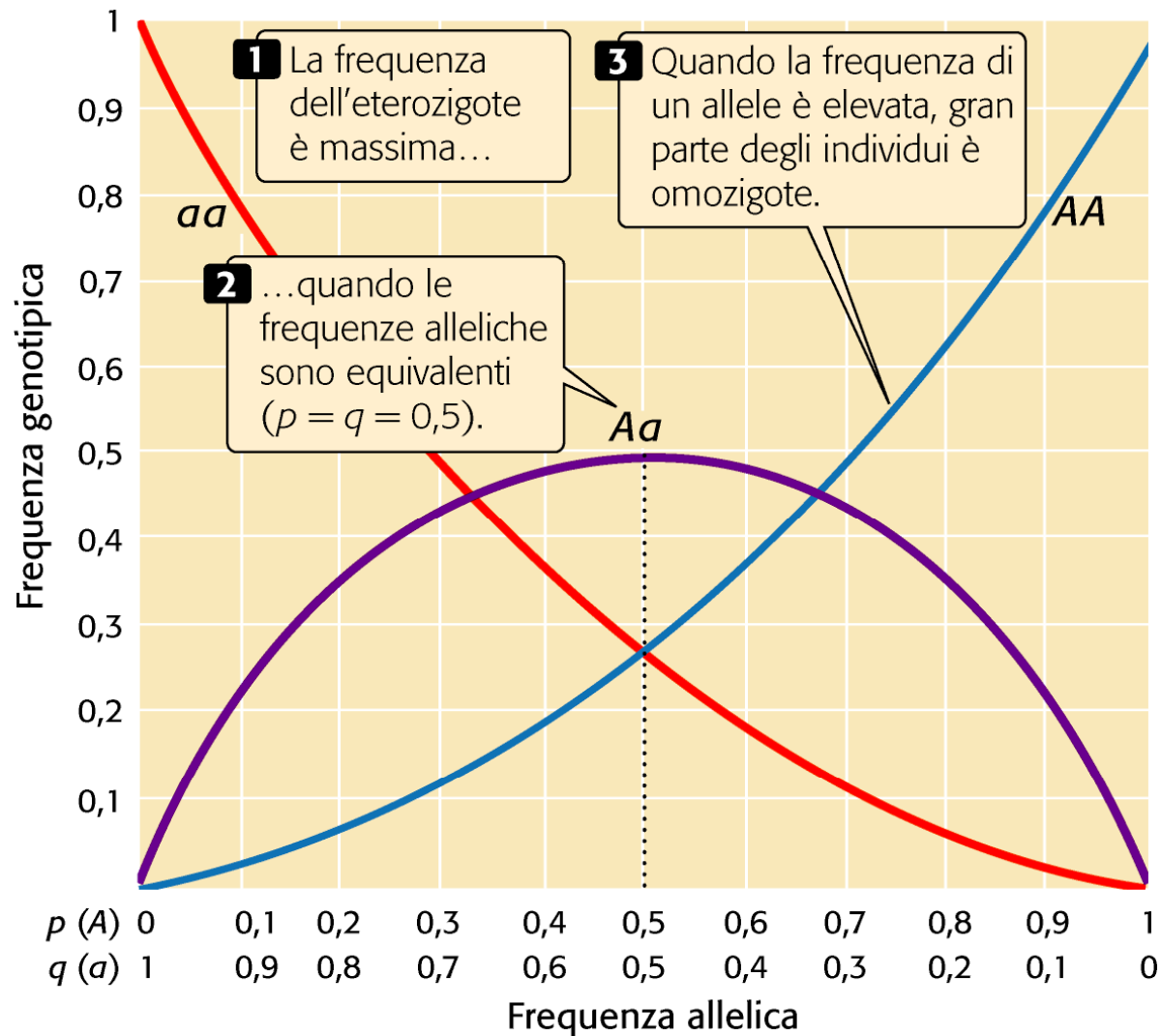
$$F(AA) = p^2$$

$$F(Aa) = 2pq$$

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

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

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 condizioni 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

Se in una popolazione iniziale ci sono 98.100 AA, 1.800 Aa e 100 aa che si incrociano in modo casuale, quanti individui AA, Aa e aa sono attesi nei 100.000 individui della successiva popolazione?

Generazione N

AA = 98100

Aa = 1800

aa = 100

$$p = (2 \times 98100 + 1800) / 200000 = 0,99$$

$$q = (2 \times 100 + 1800) / 200000 = 0,01$$



Incroci casuali

Generazione N+1

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

$$0,99^2 + 2 \times 0,99 \times 0,01 + 0,01^2 = 1$$

Frequenze genotipiche

$$0,9801 + 0,0198 + 0,0001 = 1$$

AA Aa aa

Numero individui

AA = 98010

Aa = 1980

aa = 10

$$p = (2 \times 98010 + 1980) / 200000 = 0,99$$

$$q = (2 \times 10 + 1980) / 200000 = 0,01$$

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

(ottenuta come proporzione

es: $0.220 : 1 = x : 64$ $x = 0.220 \times 64 = 14.1$

$$\chi^2 = \sum [(O - A)^2 / A] \quad \mathbf{0.256} \quad \mathbf{0.477} \quad \mathbf{0.222} \quad \mathbf{0.955}$$

Gradi di libertà = 1

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

Gradi di libertà = (n° delle classi - 1) - n° parametri stimati

n° di classi = 3 (date 3 classi solo 2 sono libere di variare, la terza è determinata)

n° parametri stimati = 1 (frequenza di p o q)

$$\chi^2 = 0.955$$

Tabella 10.5 Probabilità di chi-quadrato

df	Probabilità									
	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

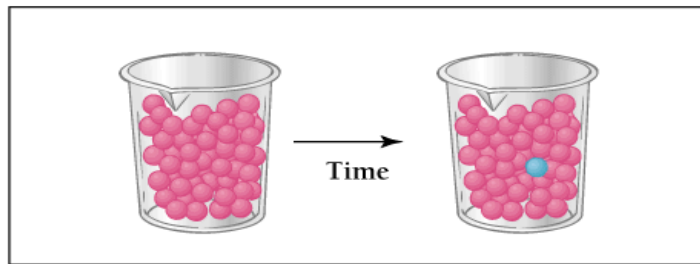
←—————|—————→
Accettare | Rifiutare
al livello di 0,05

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

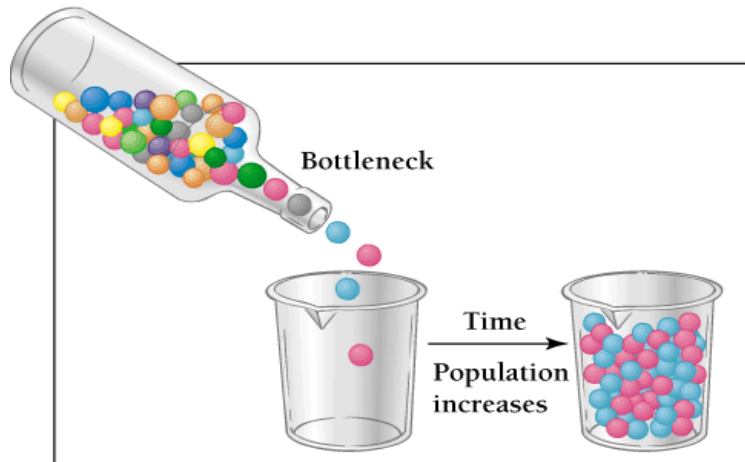
La differenza tra osservati e attesi non è significativa

La popolazione è in equilibrio

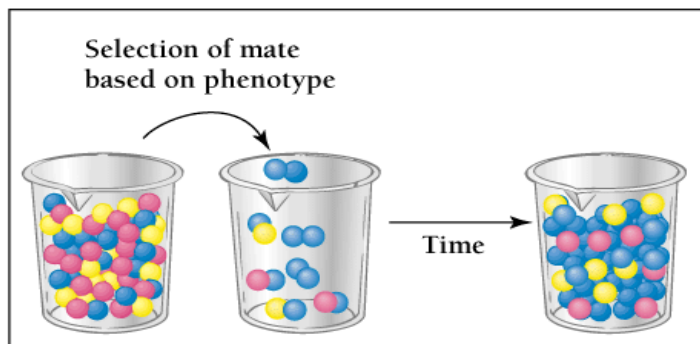
Fattori che influenzano l'equilibrio di Hardy-Weinberg (cambiamenti delle frequenze alleliche)



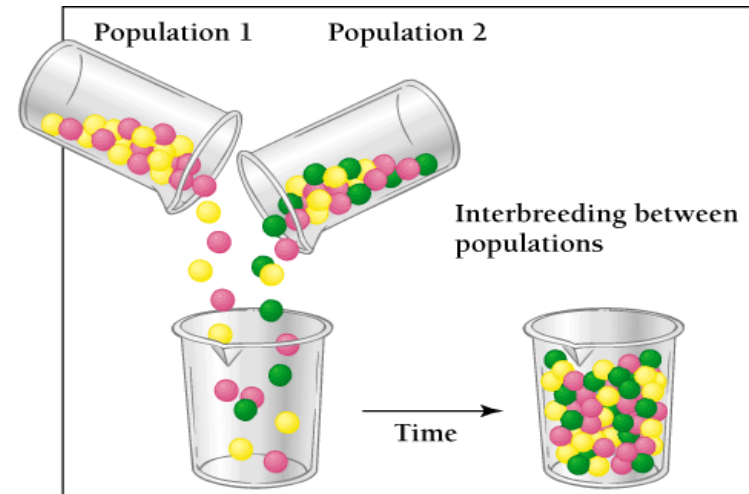
A. New mutation



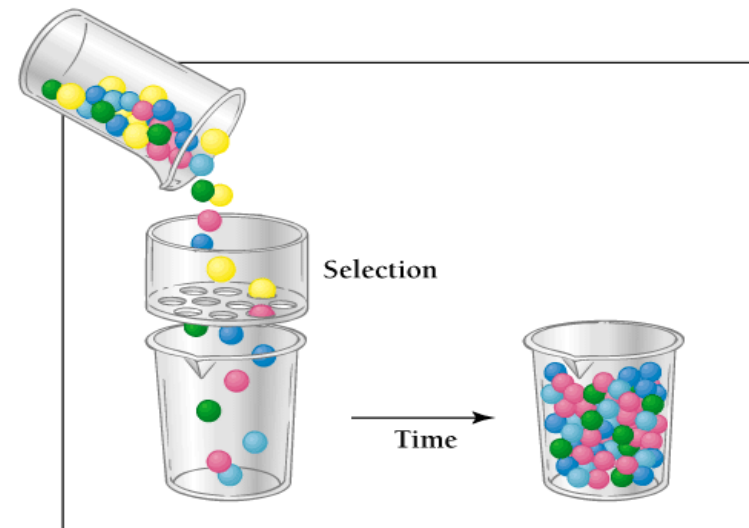
B. Genetic drift



C. Nonrandom mating



D. Gene flow



E. Natural selection

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?

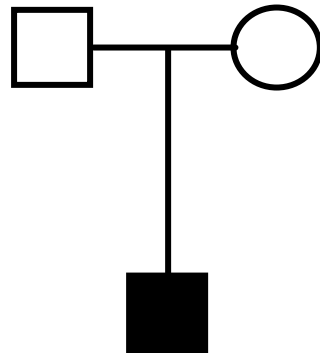
$$q^2 = 1/2500$$

$$q = 1/50$$

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

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

Probabilità che due eterozigoti si incrocino è



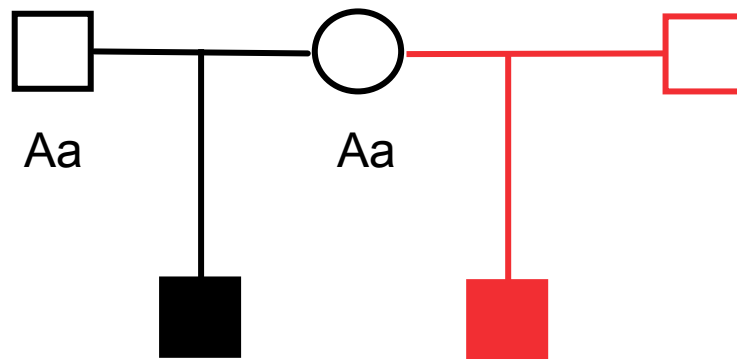
$$1/25 \times 1/25 = 1/625$$

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
(2pq)

x

Probabilità che
entrambi trasmettano
l'allele a

1

x

1/25

x

1/4

= 1/100

ALLELI RARI (< 0,01)

- **Frequenza portatori di alleli rari = $2q$**
Essendo q molto piccolo, $p \rightarrow 1$
- **Per malattie autosomiche recessive, proporzione alleli recessivi presenti negli omozigoti = q**
 $2q^2 / (2q^2 + 2pq) = 2q^2 / 2q(q + p) = q$
- **Per malattie X-linked recessive, proporzione di alleli presenti nei maschi affetti = $1/3$**
 $q / ((q + 2pq + 2q^2) = q / (q + 2q(q + p)) = q / 3q = 1/3$
- **Eliminando gli omozigoti, la proporzione di alleli eliminati (perché dannosi) è molto bassa**

3. Calcolo del numero dei portatori

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". Se in un campione di 2570 individui si trovano 2159 Rh+ e 411 Rh-, quanti sono i portatori?

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

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

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

$$p^2 = 0,36$$

$$RR = 0,36 \times 2570 = 925$$

$$2pq = 2 \times 0,6 \times 0,4 = 0,48$$

$$Rr = 0,48 \times 2570 = 1234$$

4. Calcolo frequenze alleliche in loci con più alleli: gruppo sanguigno AB0

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

$$F(I^A) = p$$

$$F(I^B) = q$$

$$F(i) = r$$

$$p + q + r = 1$$

$$r^2 = .49$$

$$r = .70$$

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

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

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

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

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

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

5. 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?

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

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

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

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

	Maschi		Femmine		
Genotipi	X(A)	X(a)	X(A)X(A)	X(A)X(a)	X(a)X(a)
Frequenza	p	q	p ²	2pq	q ²
osservata		0,08			
attesa	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**