

Seminar despre principiul HARDY-WEINBERG

Echilibrul Hardy-Weinberg

Enunț: "Într-o populație mare în care împerecherea este întâmplătoare, frecvența genelor și fenotipurilor sunt constante din generație în generație în absența mutației, migrației și selecției, iar frecvența genotipurilor este determinată de frecvența genelor" (Hardy, 1908; Weinberg, 1908). Tabelul 1 sintetizează observațiile cu privire la echilibru și condițiile în care acesta are loc (Falconer și Mackay, 1996).

Tabelul 1. Cadrul în care are loc echilibrul Hardy-Weinberg

(The frame of the Hardy-Weinberg equilibrium)

Pasul (Step)	Observabile (Observables)	Condiții (Conditions)
1a	Frecvența genelor la părinți Frecvența genelor la descendenți	(1) Segregarea normală a genelor (2) Fertilitate egală a părinților
1b	Frecvența genelor în gameții care formează zigoții	(3) Capacitate egală de fertilizare a gameților (4) Populație mare
2	Frecvența genotipică la zigoți	(5) Înmulțire întâmplătoare (6) Frecvența egală a genelor la părinți
3	Frecvența genotipică la descendenți	(7) Viabilitate egală
4	Frecvența genelor la descendenți	

Detalierea pașilor prezentați în Tabelul 1 este:

- De la frecvența genelor la părinți, la frecvența genelor gameților produși de aceștia. Fie ca generația parentală să prezinte următoarele frecvențe de gene și genotipuri (pasul 1a din Tabelul 1):
 - Gene parentale $A_1(p)$; $A_2(q)$; Genotipuri filiale $A_1A_1(P)$; $A_1A_2(H)$; $A_2A_2(Q)$;
 - Frecvența genelor în zigoți este neschimbată și determină gameți cu diferite alele care nu diferă prin capacitatea de fertilizare; zigoții formați reprezintă un eșantion mai mare a gameților părinților (pasul 1b, Tabelul 1): $A_1A_1(p^2)$; $A_1A_2(pq)$; $A_1A_2(pq)$; $A_2A_2(q^2)$;
- De la frecvența genelor din gameți la frecvența genotipurilor în zigoți: împerecherea întâmplătoare între indivizi este echivalentă cu unirea întâmplătoare a gameților acestora: $A_1A_1(p^2)$; $A_1A_2(2pq)$; $A_2A_2(q^2)$; Dacă părinții sunt împerecheați la întâmplare, frecvența genotipurilor în generația parentală depinde numai de frecvența genelor în generația parentală.
- De la zigoți la adulți: frecvența genotipurilor la zigoți dedusă pe baza legii Hardy-Weinberg este: Gene la părinți: $A_1(p)$, $A_2(q)$; Genotipuri la descendenți: $A_1A_1(p^2)$; $A_1A_2(pq)$; $A_2A_2(q^2)$;
Procesul deductiv nu se încheie aici, deoarece aceste frecvențe nu pot fi observate decât dacă capacitatea de supraviețuire a zigoților este egală până când aceștia se pot clasifica pentru genotip.
- De la frecvența genotipurilor la frecvența genelor în generația filială: demonstrează că frecvența genelor nu s-a modificat. Proporția genotipului A_1 : $p^2 + \frac{1}{2}(2pq) = p(p+q) = p$
Observații:
 - Deoarece frecvența genelor este identică în generația parentală și filială, relația dintre frecvența genelor și genotipurilor se aplică doar unei singure generații.
 - Frecvența genotipurilor în generația filială depinde doar de frecvența genelor din generația parentală (indiferent de frecvența genotipurilor).Proprietățile unei populații, ce decurg din legea Hardy-Weinberg, referitor la un singur locus sunt:
 - Populație mare, cu împerechere întâmplătoare, în absența mutației, migrației și selecției - este stabilă în ceea ce privește frecvența genelor și a genotipurilor.
 - Frecvența genotipurilor la descendenți obținuți prin împerecherea întâmplătoare a indivizilor din generația parentală, este determinată numai de frecvența genelor la părinți. O populație în echilibru prezintă în orice generație relația între frecvențele genelor și ale genotipurilor indiferent de frecvența genotipurilor părinților.

Frecvența împerecherilor

Fie un locus cu două alele la care frecvențele genelor și genotipurilor la părinți sunt cele prezentate. Există 9 posibilități de împerechere, pentru care frecvența în situația împerecherii la întâmplare este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Frecvența împerecherilor aleatorii mamă-tată

(Frequency of random mother-father hybridizations)

Genotipul (Genotype)		A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
	Frecvența (Frequency)	P	H	Q
A_1A_1	P	P^2	PH	PQ
A_1A_2	H	PH	H^2	HQ
A_2A_2	Q	PQ	HQ	Q^2

Dacă sexul părintelui nu influențează frecvența împerecherilor aleatorii, atunci există tipuri de împerechere similare și numărul tipurilor de împerechere se reduce la 6.

Genotipurile și frecvența acestora la descendenți este redată în Tabelul 3.

Tabelul 3. Genotipuri și frecvența la descendenți

(Genotypes and their frequencies in progenies)

Tipul de împerechere (Crossover type)	Frecvența (Frequency)	Frecvența la descendenți (Descendants frequencies)		
		A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
$A_1A_1 \times A_1A_1$	P^2	P^2		
$A_1A_1 \times A_1A_2$	2PH	PH	PH	
$A_1A_1 \times A_2A_2$	2PQ		2PQ	
$A_1A_2 \times A_1A_2$	H^2	$\frac{1}{4}H^2$	$\frac{1}{2}H^2$	$\frac{1}{4}H^2$
$A_1A_2 \times A_2A_2$	2HQ		HQ	HQ
$A_2A_2 \times A_2A_2$	Q^2			Q^2
Total		$P^2+PH+\frac{1}{4}H^2$	$PH+2PQ+\frac{1}{2}H^2+HQ$	$\frac{1}{4}H^2+HQ+Q^2$
Total		$(P+\frac{1}{2}H)^2$	$2(P+\frac{1}{2}H)(Q+\frac{1}{2}H)$	$(Q+\frac{1}{2}H)^2$
Total		p^2	$2pq$	q^2

Se demonstrează că frecvențele din echilibrul Hardy-Weinberg sunt păstrate după o generație de împerechere la întâmplare, indiferent de frecvența genotipurilor la părinți.

Alele multiple

Dacă q_1 și q_2 sunt frecvențele a doua alele A_1 și A_2 dintr-o serie multiplă atunci frecvența genotipurilor conform legii Hardy-Weinberg sunt (Li, 1955): $A_1A_1 - q_1^2$; $A_1A_2 - 2q_1q_2$; $A_2A_2 - q_2^2$. Aceste frecvențe sunt, de asemenea, atinse după o generație de împerechere la întâmplare.

Dacă toate alelele sunt co-dominate, astfel toate genotipurile sunt reflectate în fenotipuri, frecvența genelor se poate determina din fenotipuri prin simplă numărare. Dacă una sau mai multe gene sunt recesive, frecvența genelor nu poate fi obținută prin numărarea alelelor, ci trebuie estimată prin metoda maximizării șansei („maximum-likelihood”; Weir, 1990).

Gene legate de cromozomii de sex

Legătura dintre frecvența genelor și frecvența genotipurilor la sexul homogamic este aceeași ca și la genele autosomale; sexul heterogamic prezintă însă numai 2 genotipuri, fiecare individ purtând o singură genă în loc de două. Astfel, $\frac{2}{3}$ din genele legate de sex din populație sunt purtate de sexul homogamic și $\frac{1}{3}$ de sexul heterogamic.

Fie două alele A_1 și A_2 cu frecvențele p și q . Frecvențele genotipurilor la cele două sexe sunt următoarele (vezi și Tabelul 4):

- Feminin: A_1A_1 (P); A_1A_2 (H); A_2A_2 (Q);
- Masculin: A_1 (R); A_2 (S);

Tabelul 4. Încrușări într-o generație oarecare pentru număr diferit de alele

(Cross overs in a generation for different number of alleles)

	F	M	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	A_1	A_2
$A_1A_1 \times A_1$	P	R	$\frac{1}{2}PR$	-	-	$\frac{1}{2}PR$	-
$A_1A_1 \times A_2$	P	S	-	$\frac{1}{2}PS$	-	$\frac{1}{2}PS$	-
$A_1A_2 \times A_1$	H	R	$\frac{1}{4}HR$	$\frac{1}{4}HR$	-	$\frac{1}{4}HR$	$\frac{1}{4}HR$
$A_1A_2 \times A_2$	H	S	-	$\frac{1}{4}HS$	$\frac{1}{4}HS$	$\frac{1}{4}HS$	$\frac{1}{4}HS$

$A_2A_2 \times A_1$	Q	R	-	$\frac{1}{2}QR$	-	-	$\frac{1}{2}QR$
$A_2A_2 \times A_2$	Q	S	-	-	$\frac{1}{2}QS$	-	$\frac{1}{2}QS$

Frecvența lui A_1 la genul feminin este $p_f = P + \frac{1}{2}H$ iar la sexul masculin de $p_m = R$. Frecvența genei A_1 în întreaga populație este:

$$p = \frac{2}{3}p_f + \frac{1}{3}p_m = \frac{1}{3}(2p_f + p_m) = \frac{1}{3}(2P + H + R)$$

Deoarece frecvențele genelor la sexul feminin și masculin sunt diferite, populația nu este în echilibru. Frecvența genelor în populația luată în ansamblu nu se schimbă, însă distribuția între cele două sexe alternează în timp ce populația se apropie de echilibru.

Masculii primesc genele lor legate de sex numai de la mamele lor ($p_m = p_{f-ant}$, unde p_{f-ant} = frecvența genelor din populația anterioară), în timp ce femelele primesc genele lor legate de sex în mod egal de la ambii părinți ($p_f = \text{media}(p_{f-ant}, p_{m-ant})$). Diferența între frecvențe la cele două sexe este:

$$p_f - p_m = \frac{1}{2}(p_{f-ant} + p_{m-ant}) - p_{f-ant} = -\frac{1}{2}(p_{f-ant} - p_{m-ant})$$

Distribuția genelor între cele două sexe oscilează, însă diferența este înjumătățită în generații succesive, încât populația se apropie rapid de starea de echilibru, în care frecvențele celor două sexe sunt egale (vezi Figura 1).

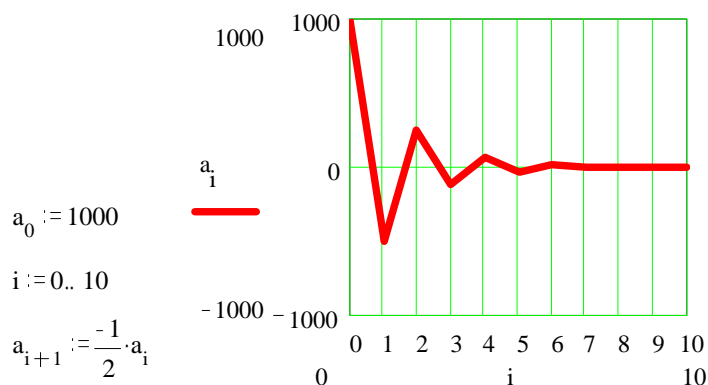


Figura 1. Evoluția (rapidă) către echilibru a diferenței între frecvențele sexelor ((fast) Evolution to equilibrium of the difference between sex frequencies)

Locii multipli

Atingerea echilibrului în frecvența genotipurilor după o generație de împerechere la întâmplare se realizează pentru locii autosomali considerați separat.

Să considerăm o populație alcătuită dintr-un număr egal de indivizi $A_1A_1B_1B_1$ și $A_2A_2B_2B_2$ de ambele sexe. Cu două alele pentru fiecare din cei doi loci există 9 genotipuri posibile, dar doar 3 dintre acestea vor apărea în prima generație (2 homozigotul dublu original și 1 heterozigot dublu; genotipul $A_1A_1B_2B_2$ va fi absent, deși frecvența sa într-o populație în echilibru este de $\frac{1}{16}$). Genotipurile absente vor apărea în generațiile ulterioare, însă nu neapărat cu frecvența lor de echilibru. Dacă cei doi loci sunt înlănțuiți, atingerea frecvențelor de echilibru va necesita mai mult timp, deoarece apariția genotipurilor absente depinde de recombinarea dintre cei doi loci. Dezechilibrul cu respectarea a doi sau mai mulți loci se numește dezechilibru gametic de fază sau dezechilibru de înlănțuire.

Cauzele care pot determina dezechilibru sunt:

- Împerecherea a două populații diferite (cu frecvențe de gene diferite).
- Șansa: în populațiile mici.
- Selecția prin favorizarea unei alele, în comparație cu cealaltă alelă.

Frecvențele de atingere a echilibrului în cazul unei populații cu împerechere la întâmplare sunt:

Gena	A_1	A_2	B_1	B_2
Frecvența genei	p_A	q_A	p_B	q_B
Tip de gamet	A_1B_1	A_1B_2	A_2B_1	A_2B_2
Frecvența, echilibru	p_Ap_B	p_Aq_B	q_Ap_B	q_Aq_B
Frecvența, actual	r	s	t	u
Diferența de la echilibru	$+D$	$-D$	$-D$	$+D$

Dacă populația e în echilibru, atunci $r \cdot u = s \cdot t$. Diferența $D = r \cdot u - s \cdot t$ dă o măsură a gradului de depărtare față de echilibru. Această diferență este înjumătățită în fiecare generație succesivă de împerecheri la întâmplare (așa cum s-a reprezentat în Figura 1), apropierea de echilibru fiind astfel destul de rapidă. Dacă sunt considerați mai mult de 2 loci, apropierea de echilibru devine din ce în ce mai lentă, pe măsură ce numărul locilor crește.

Când o populație cu dezechilibru de înlănțuire se împerechează aleatoriu, valoarea dezechilibrului se reduce progresiv cu fiecare generație succesivă. Rata cu care aceasta se întâmplă depinde de frecvența tipului gametic în două generații succesive. Aceasta se poate vizualiza ușor dacă cei doi loci sunt înlănțuiți pe același cromozom. Dezechilibrul în generația filială se poate obține din frecvența oricărui tip de gameți din cele 4 posibilități, de exemplu A_1B_1 . Acest genotip poate să apară în generația filială prin:

- Non-recombinarea genotipului A_1B_1/A_xB_x unde x semnifică prezența oricărei alele din cele două posibile. Frecvența acestui genotip este $r \cdot (1-c)$ unde r = frecvența A_1B_1 în gameții paterni și c = frecvența de recombinare;
- Recombinare a genotipului A_1B_x/A_xB_1 . Dacă notăm cu p_A frecvența cromozomului A_1B_x și cu p_B = frecvența cromozomului A_xB_1 frecvența de apariție a lui A_1B_1 = $p_A p_B$. Astfel, frecvența A_1B_1 în generația filială este: $r' = r \cdot (1-c) + p_A p_B$ și dezechilibrul în generația filială este: $D' = r' - p_A p_B = r \cdot (1-c) + p_A p_B - p_A p_B = r \cdot (1-c) = D \cdot (1-c)$; după încă o generație $D'' = D \cdot (1-c)^2$, iar după t generații, dezechilibrul e dat de $D_t = D \cdot (1-c)^t$.

Cu cât numărul de loci este mai mare, cu atât probabilitatea de recombinare este mai mică (pentru 2 loci neînlănțuiți este de 1/2; pentru 3 este de 1/4, pentru 4 este de 1/8). Astfel, dezechilibrul pe mai mulți loci descrește mai repede decât pentru 2 loci, ceea ce va domina dezechilibrul total. O consecință practică decurge imediat: când avem la dispoziție un număr de loci pentru studiu, dezechilibrul mai degrabă se găsește cu perechi de loci, decât cu un număr mare de loci consecutiv înlănțuiți.

Dezechilibrul înlănțuit se poate identifica în populații naturale între loci între care recombinarea nu a avut suficient timp să împrăștie dezechilibrul inițial.

Exemple de nișe în dezechilibru ecologic:





- ÷ Unni Vik, Marte H. Jørgensen, Håvard Kauserud, Inger Nordal, Anne K. Brysting, 2010. Microsatellite markers show decreasing diversity but unchanged level of clonality in *dryas octopetala* (rosaceae) with increasing latitude. *American Journal of Botany* 97(6): 000-000, [Vik&others_2010.pdf - Table 5 - TEMA Laborator/Proiect](#)