

Genética de poblaciones

Población

Intuitivamente: grupo local de individuos de la misma especie (implicaciones demográficas) que se reproducen entre sí (implicaciones genéticas).

Conjuntos de individuos que mantienen una cierta información genética común (pool o acervo génico) que pueden separarse y volverse a reunir a medida que los individuos nacen, se reproducen y mueren.

Especie: conjunto de poblaciones (al menos una, pero normalmente varias o muchas) capaces de reproducirse entre sí

El paradigma poblacional

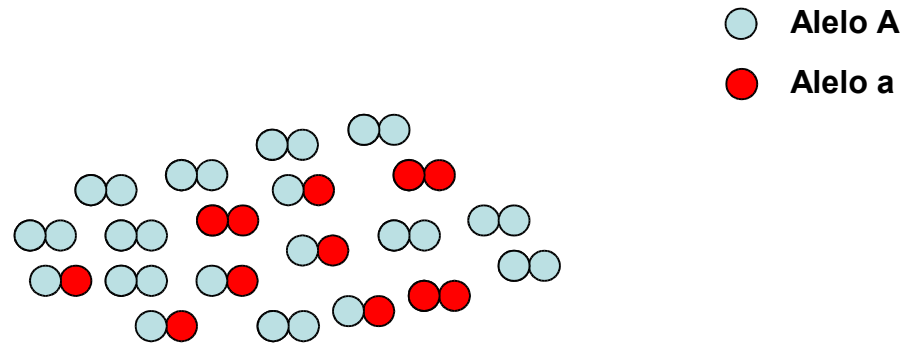


La variación en el seno de las poblaciones es la materia prima de la evolución

¿Que estudia la genética de poblaciones?

- La variación genética dentro y entre poblaciones y su cambio en el tiempo y en el espacio.
- **Constitución genética.** Tipos de alelos que portan los individuos.
- **Frecuencias génicas o alélicas.** Frecuencias de cada alelo en la población.
- **Frecuencias genotípicas.** Frecuencias de los genotipos resultantes de la combinación de los alelos de cada locus.
- **Pool o acervo génico.** Es la suma de todos los genotipos de los individuos de una población.

Frecuencias génicas y genotípicas



Frecuencias genotípicas

	Genotipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
	AA	11	11/20
	Aa	6	6/20
	aa	3	3/20

Frecuencias génicas

	A	28	28/40
	a	12	12/40

Frecuencias génicas y genotípicas

Sean n_1 , n_2 y n_3 la cantidad de individuos con los genotipos AA, Aa y aa, respectivamente de modo que $n_1 + n_2 + n_3 = N$, siendo N el nro. Total de individuos de la población.

Las frecuencias génicas:

$$p(A) = (2n_1 + n_2) / 2N = (n_1 + 1/2 n_2) / N$$

$$q(a) = (2n_3 + n_2) / 2N = (n_3 + 1/2 n_2) / N$$

Las frecuencias genotípicas:

$$p^2(AA) = n_1 / N$$

$$2pq(Aa) = n_2 / N$$

$$q^2(aa) = n_3 / N$$

Calculo de frecuencias génicas (alélicas) y genotípicas

Ejemplo: En una muestra de 6129 individuos a los que se determino el grupo sanguíneo MN, 1787 fueron MM; 3037 fueron MN y 1305 NN.

Solución

N=6129

Las **frecuencias genotípicas** son:

n1=MM=1787 Frec. MM=1787/6129= 0,292 (29,2%)

n2=MN=3037 Frec. MN=3037/6129= 0,495 (49,5%)

n3=NN=1305 Frec. NN=1305/6129= 0,213 (21,3%)
1,000 100%

Calculo de frecuencias génicas (alélicas) y genotípicas

Frecuencias alelicas son:

N: 6129

2N=12258

n_1 = nro. individuos MM=1787

n_2 = nro. individuos MN=3037

n_3 = nro. individuos NN=1305

Las **frecuencias génicas** son:

p=Frec. M q=Frec. N

$$p = (n_1 + n_2/2)/N = (1787 + 3037/2)/6129 = 0,539 \quad 53,9\%$$

$$q = (n_3 + n_2/2)/N = (1305 + 3037/2)/6129 = 0,461 \quad 46,1\%$$

$$\frac{1,000}{100\%}$$

$$p = (2n_1 + n_2)/2N = (3574 + 3037)/12258 = 0,539 \quad 53,9\%$$

$$q = (2n_3 + n_2)/2N = (2610 + 3037)/12258 = 0,461 \quad 46,1\%$$

$$\frac{1,000}{100\%}$$

Como $p + q = 1$: entonces si $p = 0,539$ $q = 1 - p = 1 - 0,539 = 0,461$

Variación genética

Aquellas variantes cuya frecuencia en la población es $\geq 1\%$ se denominan **polimorfismo**.

- **Variación morfológica.** Textura y color de la semilla de los guisantes usados por Mendel.
- **Variación cromosómica.** Translocaciones recíprocas, inversiones, cromosomas supernumerarios, etc.
- **Polimorfismos inmunológicos.** ABO, Rh+, MN, etc.
- **Variación proteica.** Hemoglobina, enzimas (esterasa-5, xantina oxidasa, etc) Aprox. 1/10 de loci de cualquier especie sería heterocigoto y 1/3 de los loci tendría dos o más alelos segregando.
- **Polimorfismos de ADN.** RFLPs, repeticiones en tandem de tamaño variable (VNTRs), SNPs.

Variación dentro y entre poblaciones

- En las poblaciones humanas la mayor parte de la variación se encuentra dentro de las distintas poblaciones.
- Estudios en polimorfismos proteicos y grupos sanguíneos han mostrado que el 85% de la diversidad genética total humana ocurre entre poblaciones locales.
- Alrededor de un 8% de la diversidad se da entre poblaciones locales de las razas geográficas principales.
- El restante 7% de la diversidad es atribuible a variación entre las razas geográficas humanas.

Frecuencias genotípicas y alélicas para el locus del grupo sanguíneo MN en varias poblaciones

Población	Genotipo			Frecuencias alélicas	
	MM	MN	NN	p(M)	p(N)
Esquimal	0,835	0,156	0,009	0,913	0,087
Aborígen Australia	0,024	0,304	0,672	0,176	0,824
Egiptia	0,278	0,489	0,233	0,523	0,477
Alemania	0,297	0,507	0,196	0,550	0,450
China	0,332	0,486	0,182	0,575	0,425
Nigeria	0,301	0,495	0,204	0,548	0,452

Frecuencia de los alelos I^A , I^B , e i en el locus del grupo sanguíneo ABO en varias poblaciones humanas

Población	I^A	I^B	i
Esquimal	0,333	0,026	0,641
Sioux	0,035	0,010	0,955
Belga	0,257	0,058	0,684
Japonés	0,279	0,172	0,549
Pigmea	0,227	0,219	0,554

Fuentes de la variación

- **Mutación.** La mutación es la fuente de toda la variación existente. Debido a que la tasa de mutación es muy baja esta no puede explicar por si sola la rápida evolución de las poblaciones y especies.
- **Recombinación.** Aunque no genera nueva variación por si misma permite la formación de nuevas combinaciones gaméticas.
- **Migración.** Aumento de la variación por la migración de poblaciones con nuevos alelos o con frecuencias alélicas distintas.

La problemática de la genética de poblaciones es la descripción y explicación de la variación genética dentro y entre poblaciones. Para cuantificar y comprender esos cambios en el espacio y en el tiempo, necesitamos un sistema de referencia, es decir, un modelo nulo sobre el que probar la existencia de esos cambios.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

En 1908, Hardy en Inglaterra y Weinberg en Alemania demostraron que en una población panmíctica (es decir, donde los individuos se aparean al azar), de gran tamaño y donde todos los individuos son igualmente viables y fecundos, el proceso de la **herencia**, por sí mismo, **no cambia las frecuencias alélicas ni genotípicas** de un determinado locus”

Condiciones del equilibrio de Hardy-Weinberg

Panmixia. Apareamiento al azar
Infinitamente grande. No deriva génica
No mutación.
No selección natural.
No migración.
Reproducción sexual.
Sexos separados.
Generaciones no solapantes.

Bajo estos supuestos, una vez alcanzado el equilibrio las frecuencias alélicas (génicas) y genotípicas se mantendrán constantes de generación en generación. Y las frecuencias genotípicas tendrán una relación directa con las frecuencias alélicas.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Supongamos que analizamos un locus con dos alelos codominantes (A1 y A2) en una población que se inicia con las frecuencias:

0,4 A1A1; 0,4 A1A2 y 0,2 A2A2.

Las frecuencias alélicas serán:

$p = \text{Frec. A1} = 0,4 + 0,4/2 = 0,6$ y $q = \text{Frec. A2} = 0,2 + 0,4/2 = 0,4$

Si el apareamiento es al azar, ¿cuales serán las frecuencias alélicas en la generación siguiente?

		Machos		
Hembras		A_1A_1 (0.4)	A_1A_2 (0.4)	A_2A_2 (0.2)
A_1A_1 (0.4)		0.16	0.16	0.08
A_1A_2 (0.4)		0.16	0.16	0.08
A_2A_2 (0.2)		0.08	0.08	0.04

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Las frecuencias genotípicas en la descendencia serán:

Tipos de cruce	Nro de cruces		Proporción de descendientes		
	por sexo	Frecuencia	A1A1	A1A2	A2A2
A1A1 x A1A1	1	0,16	0,16		
A1A1 x A1A2	2	0,32	0,16	0,16	
A1A1 x A2A2	2	0,16		0,16	
A1A2 x A1A2	1	0,16	0,04	0,08	0,04
A1A2 x A2A2	2	0,16		0,08	0,08
A2A2 x A2A2	1	0,04			0,04
Total	9	1,00	0,36	0,48	0,16

Frecuencias alélicas en la generación anterior: **Frec. A1=0,6; Frec. A2=0,4**

Frecuencias alélicas en la siguiente generación: **Frec. A1=0,6; Frec. A2=0,4**

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Si se dan las condiciones del **equilibrio de Hardy-Weinberg** (esencialmente: **panmixia**, tamaño poblacional **grande** y ausencia de diferencias de **eficacia biológica** entre los individuos), **las frecuencias alélicas de la siguiente generación serán las mismas que las de la generación parental.**

Imaginemos ahora que la población inicial hubiese tenido las misma frecuencia alelicas pero otras frecuencias genotípicas:

0,25 A1A1; 0,70 A1A2 y 0,05 A2A2

Entonces en la siguiente generación las frecuencias genotípicas y alélicas serán las siguientes:

Condiciones del equilibrio de Hardy-Weinberg

Tipos de cruce	Nro de cruces		Proporción de descendientes		
	por sexo	Frecuencia	A1A1	A1A2	A2A2
A1A1 x A1A1	1	$0,25 \times 0,25 = 0,0625$	0,0625		
A1A1 x A1A2	2	$2 \times 0,25 \times 0,70 = 0,35$	0,1750	0,1750	
A1A1 x A2A2	2	$2 \times 0,25 \times 0,05 = 0,025$		0,0250	
A1A2 x A1A2	1	$0,70 \times 0,70 = 0,490$	0,1225	0,2450	0,1225
A1A2 x A2A2	2	$2 \times 0,70 \times 0,05 = 0,07$		0,0350	0,0350
A2A2 x A2A2	1	$0,05 \times 0,05 = 0,0025$			0,0025
Total	9	1,00	0,3600	0,4800	0,1600

Equilibrio de Hardy-Weinberg

En los dos supuestos anteriores se han alcanzado las mismas frecuencias genotípicas en la descendencia (0,36, 0,48, 0,16) y las frecuencias genicas o alélicas no han cambiado.

En los dos supuestos partimos de las mismas frecuencias alélicas (0,6 y 0,4). Por lo tanto:

En condiciones de apareamiento al azar (panmixia) en una población grande en la que todos los genotipos son igualmente viables y fecundos, **las frecuencias genotípicas de una generación particular dependen de las frecuencias génicas de la generación anterior y no de las frecuencias genotípicas.**

Si p y q son las frecuencias de dos alelos de un locus autosómico, para cualquier frecuencia de estos una sola generación de apareamiento aleatorio es suficiente para que se alcance el equilibrio en las frecuencias genicas y genotípicas.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

La relación general entre frecuencias génicas y genotípicas puede describirse en términos algebraicos

Si p es la frecuencia del alelo A_1 y q es la del alelo A_2 , y no existen más que esos alelos en la población entonces: $p + q = 1$

Por lo tanto las frecuencias genotípicas del equilibrio vienen dadas por:

p^2 (A_1A_1), $2pq$ (A_1A_2), q^2 (A_2A_2)

Por ejemplo,

Si $p=0,6$ y $q=0,4$, las frecuencias genotípicas son:

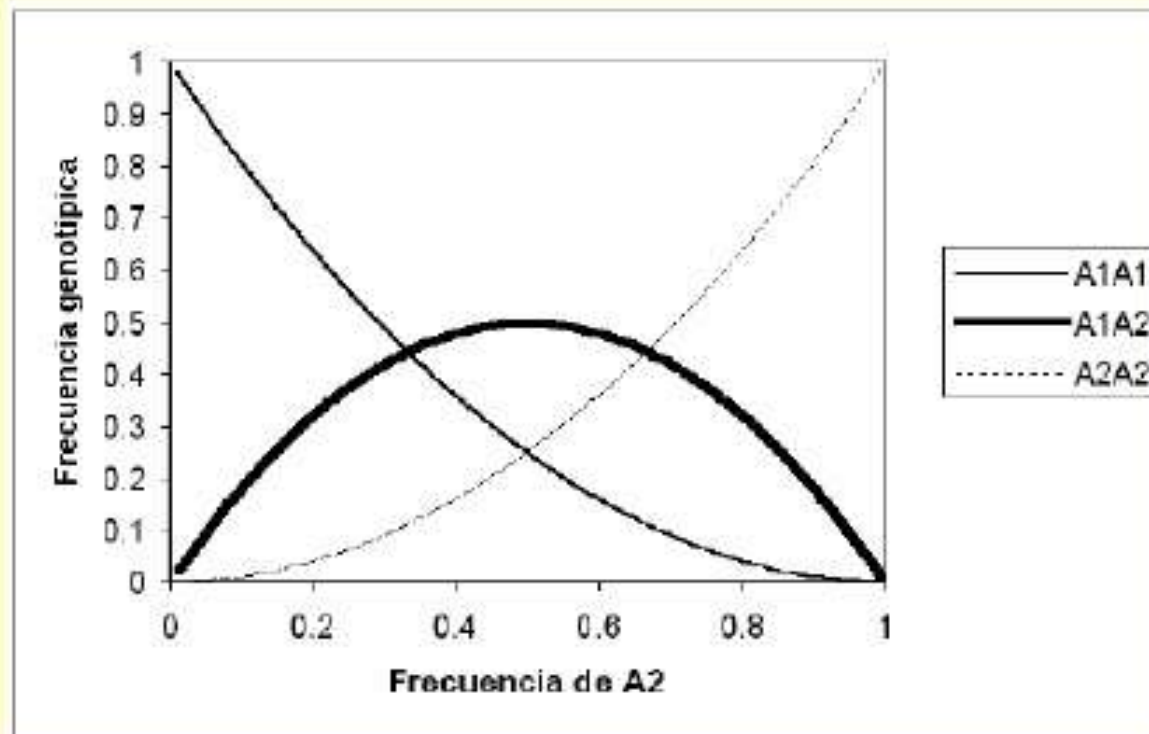
$p^2=0,36$ (A_1A_1), $2pq=0,48$ (A_1A_2), $q^2=0,16$ (A_2A_2)

Obsérvese que las frecuencias genotípicas resultan del desarrollo de:

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

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Frecuencias genotípicas de equilibrio para distintos valores de las frecuencias alélicas



Loci autosomicos:

Codominancia. Pueden distinguirse fenotipicamente todos los genotipos.

MM=1787 MN=3037 NN=1305

Las frecuencias alélicas calculadas son:

p=Frec.M=0,539 y q=Frec.N=0,461

Entonces el número de individuos de cada genotipo esperado
asumiendo equilibrio de Hardy-Weinberg son:

MM=p²xN=(0,539)²x6129= 1780,6

MN=2pqxN=2x(0,539x0,461)x6129= 3045,9

NN=q²xN= (0,461)²x6129 = 1302,5

El número de individuos esperados con el supuesto de Hardy-Weinberg se compara con el número observado para testar si la población se encuentra en equilibrio. Se usan test como el X²

El número esperado de individuos bajo el supuesto de Hardy-Weinberg se compara con el número observado para testar si la población se encuentra en equilibrio. La hipótesis nula H_0 es que se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg, es decir que las frecuencias genotípicas son p^2 , $2pq$ y q^2

	Observados	Esperados	(O – E)	(O – E) ² /E
MM	1787	1780,6	6,4	0,023
MN	3037	3045,9	-8,9	0,026
NN	1305	1302,5	2,5	0,005
	6129	6129	0	$\chi^2=0,054$

χ^2 teórica con 1 grado de libertad al 5% de significancia: 3,84

Con este nivel de significancia no podemos rechazar la hipótesis de que la población esta en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Loci dominantes

No puede distinguirse fenotípicamente el genotipo heterocigoto Aa del homocigoto dominante AA , razón por la cual no pueden determinarse las frecuencias génicas ya que se desconocen dos de las frecuencias genotípicas.

Una aproximación es calcular la frecuencia q , como la raíz cuadrada de q^2 del genotipo homocigoto recesivo.

Sin embargo esto solo es válido para locus que se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Población 1 (equilibrio): 0,25AA 0,5Aa 0,25aa **frec.a = $\sqrt{0,25} = 0,5$**

Población 2 (no equilibrio): 0,5AA 0,25Aa 0,25aa **frec.a = $\sqrt{0,25} = 0,5$**

Solamente en la primera población la estimación es correcta ya que en la segunda población la **frec.a = $0,25 + 0,25/2 = 0,375$**

Equilibrio de H-W para genes ligados al cromosoma X

Si la determinación sexual es XX/XY para un gen con dos alelos hay cinco genotipos posibles,

A_1A_1 , A_1A_2 y A_2A_2 en hembras y

A_1 y A_2 en machos.

Si p es la frecuencia de A_1 y q la de A_2 , las frecuencias genotípicas de equilibrio son:

$p^2(A_1A_1)$, $2pq(A_1A_2)$ y $q^2(A_2A_2)$ en las hembras, y

$p(A_1)$ y $q(A_2)$ en los machos. En estos las frecuencias alélicas coinciden con las frecuencias genotípicas.

Si hubiese diferencias en las frecuencias alélicas de machos y hembras, la población no estaría en equilibrio.

Por ejemplo, en una población con las proporciones

0,2A1 y 0,8A2 en los machos y

0,2A1A1, 0,6A1A2 y 0,2A2A2 en las hembras,

La frecuencia de **A1 es 0,2** en los machos y **0,5 en las hembras**.

¿Cuáles serían las frecuencias de equilibrio de los cinco genotipos?

¿Cuánto se tardaría en alcanzar esas frecuencias?

Equilibrio de H-W para genes ligados al cromosoma X

Como en los machos solo hay un cromosoma X y en las hembras dos, **los machos llevaran 1/3 de todos los alelos de genes ligados al cromosoma X** y **las hembras llevaran 2/3**. En consecuencia la frecuencia media de un alelo ligado al cromosoma X en una población reproductiva con el mismo número de machos que de hembras, **será igual a 1/3 de la frecuencia en machos mas 2/3 de la frecuencia en hembras**:

$$p_{eq} = 1/3 p_m + 2/3 p_h = (p_m + 2p_h)/3$$

En el ejemplo anterior la frecuencia de A1 en el equilibrio es **$p_{eq} = (0,2 + 2 \times 0,5)/3 = 0,4$** y la frecuencia de **A2, 0,6**.

Por lo tanto en el equilibrio las frecuencias genotípicas esperadas son: **Hembras $p^2(A1A1) = 0,16$; $2pq(A1A2) = 0,48$ y $q^2(A2A2) = 0,36$**

Machos $p(A1) = 0,4$ y $q(A2) = 0,6$

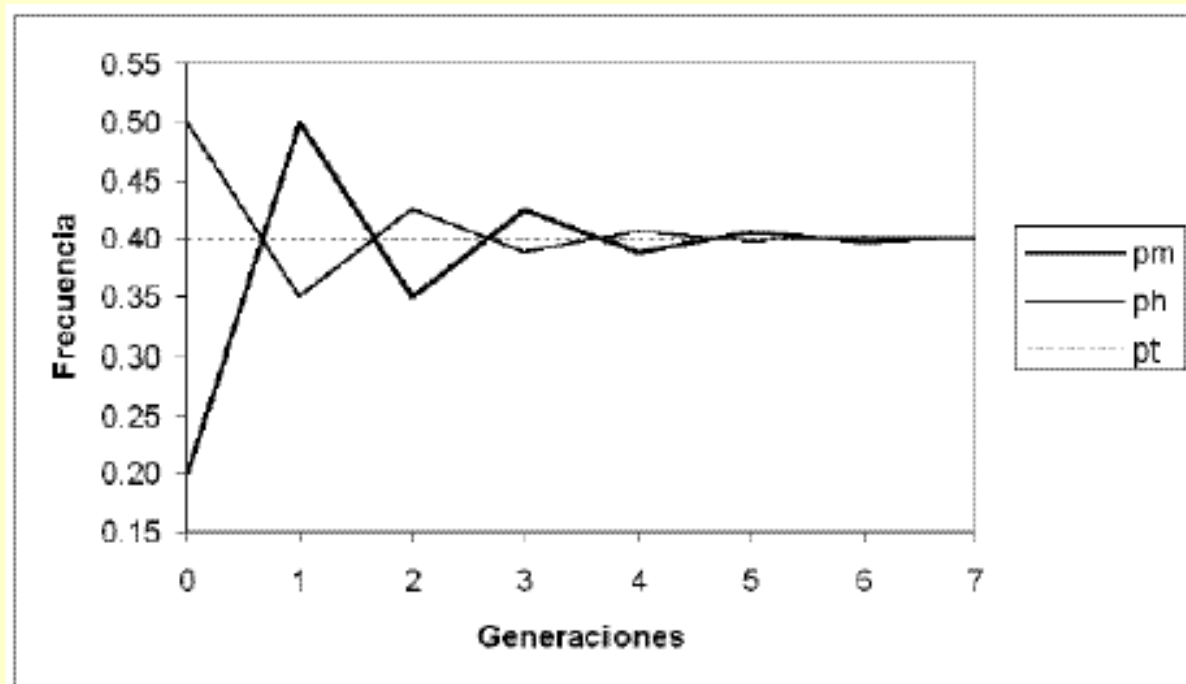
Cuando la frecuencia de un gen ligado al cromosoma X es diferente entre machos el equilibrio no se alcanza en una generación

Como los machos heredan sus cromosomas X únicamente de sus madres, **la frecuencia en los machos de un gen ligado al X será igual a la frecuencia materna en la generación anterior.** Por lo tanto si la frecuencia materna de A1 en la generación anterior era $p_h = 0,5$ en la generación actual la frecuencia en los machos de A1 $p_m = 0,5$.

Las hembras sin embargo heredan un cromosoma X del padre y otro de la madre por lo que **la frecuencia de un gen ligado al X en hembras será igual a la media aritmética de las frecuencias parentales.**

$$P_h' = (p_h + p_m)/2$$

Los valores de p se irán aproximando al valor de equilibrio (0.4) a través de las generaciones:



Algunas aplicaciones

- **Identificación humana**

 - Análisis de paternidad

 - Análisis forense

- **Mapeo genico**

 - Estudios de asociación

- **Epidemiología genética**

- **Farmacogenética**

Alteraciones del equilibrio de Hardy-Weinberg

- Apareamiento no aleatorio

 - Endogamia

 - Exogamia

- Migración

- Deriva génica

- Selección

