

Genética de Poblaciones

Prof. Elena Llop R.

Parámetros Utilizados en Genética de Poblaciones

- Frecuencia Fenotípica : Cuociente entre el número de individuos de cada fenotipo para un locus y el total de individuos para ese locus.
- Frecuencia Genotípica : Cuociente entre el número de individuos de cada genotipo para un locus y el total de individuos para ese locus.
- Frecuencia Génica : Cuociente entre el número de alelos de cada tipo para un locus y el total de genes para ese locus.

Grupo Sanguíneo MN en una Población de Santiago

Fenotipo	Genotipo	Número de personas
M	$L^M L^M$	66
MN	$L^M L^N$	139
N	$L^N L^N$	53
Total		258

Frecuencias Fenotípicas

M: $66 / 258 = 0.2558$
 MN: $139 / 258 = 0.5388$
 N: $53 / 258 = 0.2054$

Frecuencias Genotípicas

$L^M L^M$: $66 / 258 = 0.2558$
 $L^M L^N$: $139 / 258 = 0.5388$
 $L^N L^N$: $53 / 258 = 0.2054$

Frecuencias Génicas

L^M : $\frac{(2 \times 66) + 139}{2 \times 258} = 0.5252$
 L^N : $\frac{(2 \times 53) + 139}{2 \times 258} = 0.4748$

Frecuencias para el Sistema MN en algunas Poblaciones

Localidad	L^M	L^N
España	0.554	0.446
Alemania	0.540	0.460
Israel	0.518	0.482
Irán	0.666	0.334
India	0.649	0.351
Nigeria	0.463	0.537
Alaska	0.824	0.176
Groenlandia	0.925	0.075
Mexico (Indios de San Pablo)	0.782	0.218
Brasil (Indios Cayapó)	0.761	0.239
Chile (Indígenas Atacameños)	0.628	0.372
Chile (Indígenas Pehuenches)	0.693	0.307
Australia	0.180	0.820

Fuente: Datos obtenidos de Roychoudhury, A. and Nei, M. Human Polymorphic Genes. World Distribution Oxford University Press, New York, 1988.



¿Qué postula el Modelo de Hardy-Weinberg?

Postulados del Modelo de Equilibrio de Hardy-Weinberg

- En una población dada, la distribución de frecuencias genotípicas, corresponde a la expansión del cuadrado del binomio de las frecuencias génicas.
- Las frecuencias genotípicas y génicas permanecen constantes de generación en generación.

Distribución de Frecuencias Genotípicas según el Modelo de Hardy-Weinberg

- Si tenemos 1 locus A, con dos alelos A y a, y denominamos la frecuencia génica de los alelos :

$$\left. \begin{array}{l} A = p \\ a = q \end{array} \right\} \rightarrow$$

- La distribución de genotipos esperada de acuerdo al modelo de Hardy-Weinberg para este locus será:

$$[A(p) + a(q)]^2 = p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa$$

¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe existir selección natural. Es decir, es necesario que los portadores de los distintos genotipos para un locus dado tengan en promedio el mismo número de descendientes y por lo tanto que no exista selección natural.
- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.
- No debe haber deriva genética. La población debe ser muy grande para que no existan fluctuaciones en las frecuencias génicas y genotípicas, de generación en generación debidas al azar.
- No deben ocurrir mutaciones. Las mutaciones implican la aparición de nuevos alelos lo cual haría cambiar la composición genética de la población.
- Debe haber panmixia. Es decir, es necesario que los cruzamientos ocurran al azar.

¿Cómo podemos saber si una población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg?



Para analizar si una población se encuentra en equilibrio de Hardy – Weinberg para un locus dado, se debería evaluar si se cumplen los dos postulados del modelo.

- En una población dada, la distribución de frecuencias genotípicas, corresponde a la expansión del cuadrado del binomio de las frecuencias génicas.
- Las frecuencias genotípicas y génicas permanecen constantes de generación en generación.

Frecuencias Genotípicas Observadas y Esperadas

Frecuencias Genotípicas Observadas
$L^M L^M = 0.2558$
$L^M L^N = 0.5388$
$L^N L^N = 0.2054$

Frecuencias genotípicas esperadas de acuerdo a Hardy-Weinberg
$L^M L^M = p^2 = 0.2758$
$L^M L^N = 2pq = 0.4988$
$L^N L^N = q^2 = 0.2254$

Denominaremos p , a la frecuencia del alelo L^M y q , a la frecuencia del alelo L^N . En este caso :

$$L^M = p = 0.5252 \quad L^N = q = 0.4748$$

Grupo Sanguíneo MN en una Población X

Fenotipo	Genotipo	Número de personas
M	$L^M L^M$	450
MN	$L^M L^N$	100
N	$L^N L^N$	450
Total		1.000

Frecuencias Fenotípicas
M : $450 / 1.000 = 0.450$
MN : $100 / 1.000 = 0.100$
N : $450 / 1.000 = 0.450$

Frecuencias Genotípicas
$L^M L^M : 450 / 1.000 = 0.450$
$L^M L^N : 100 / 1.000 = 0.100$
$L^N L^N : 450 / 1.000 = 0.450$

Frecuencias Génicas
$L^M : \frac{(2 \times 450) + 100}{2.000} = 0.5$
$L^N : \frac{(2 \times 450) + 100}{2.000} = 0.5$

Si el Alelo $L^M = p$ y el Alelo $L^N = q$:

Frecuencias Genotípicas esperadas de acuerdo al modelo de Hardy-Weinberg
$L^M L^M : p^2 = 0.250$
$L^M L^N : 2pq = 0.500$
$L^N L^N : q^2 = 0.250$

Utilización del Modelo de Equilibrio de Hardy-Weinberg en Genética Humana

- Estimación de las frecuencias génicas y genotípicas para sistemas con dominancia en una determinada población.
- Indagar si una población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg para un locus dado
- Estimación del número de individuos heterocigotos para un locus dado, en una población determinada.

Calculo de Frecuencias Génicas y Genotípicas en Loci con Dominancia

Ej.: Sistema Rh:

Tenemos una muestra de población de Santiago en la cual se observa para el sistema de grupo sanguíneo Rh (locus D):

Fenotipos	N	Genotipos
Rh+	640	DD y Dd
Rh(-)	39	dd
Total	679	

Frecuencias Fenotípicas

$$Rh+ = \frac{640}{679} = 0.94 \quad Rh(-) = \frac{39}{679} = 0.06$$

- Frecuencias Genotípicas? = No se pueden calcular
- Frecuencias Génicas = No se pueden calcular

Si denominamos:
Alelo D = p
Alelo d = q

- La frecuencia del genotipo recesivo $dd = q^2$, en este caso es 0.06
Si $q^2 = 0.06 \Rightarrow q = \sqrt{0.06} = 0.24$

Luego, dado que $p + q = 1$
 $p = 1 - q$
 $p = 1 - 0.24$
 $p = 0.76$

Las **Frecuencias Génicas** son por lo tanto

$$D(p) = 0.76 \quad \text{y} \quad d(q) = 0.24$$

- Ahora puedo calcular las **Frecuencias Genotípicas** suponiendo nuevamente que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg.

$$\begin{array}{lll} DD(p^2) & + & Dd(2pq) & + & dd(q^2) \\ DD(0.76)^2 & + & Dd(2 \cdot 0.76 \cdot 0.24) & + & dd(0.24)^2 \\ (DD)0.58 & + & (Dd) 0.36 & + & (dd) 0.06 \end{array}$$

Estimación del Número de Heterocigotos para Fibrosis Quística en Chile

En Chile se estima que la frecuencia de individuos con fibrosis quística es de 2.6/10.000.

Si suponemos que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg:

Gen Normal = F(p)
Gen Fibrosis Quística = f(q)

$$\begin{aligned} ff(q^2) &= 2.6 / 10.000 \\ f(q) &= \sqrt{2.6 / 10.000} = 0.0161 \\ F(p) &= 1 - 0.0161 = 0.9839 \\ Ff(2pq) &= 0.03168 \end{aligned}$$

Esto \Rightarrow que el número esperado de heterocigoto en Chile sería:

$$0.03168 \times 15.000.000 = 475.200 \text{ individuos}$$

¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.

Frecuencias Génicas ABO en Diversas Poblaciones

Aborígenes	Chilena Mixta	Europea
1) Aymaraes A = 0.00 B = 0.00 O = 1.00	6) Arica A = 0.059 B = 0.034 O = 0.907	Españoles A = 0.294 B = 0.063 O = 0.642
2) Atacameños A = 0.010 B = 0.002 O = 0.988	7) Santiago A = 0.186 B = 0.071 O = 0.743	Andaluces A = 0.302 B = 0.096 O = 0.602
4) Pehuenches A = 0.026 B = 0.004 O = 0.969	7) Valparaíso A = 0.217 B = 0.043 O = 0.733	Arabe A = 0.249 B = 0.149 O = 0.603
4) Mapuches A = 0.028 B = 0.008 O = 0.964	7) Temuco A = 0.135 B = 0.044 O = 0.731	Alemanes A = 0.285 B = 0.093 O = 0.623
9) Alacalufes A = 0.035 B = 0.009 O = 0.965	10) Puerto Montt A = 0.131 B = 0.054 O = 0.815	Yugoslavos A = 0.300 B = 0.127 O = 0.573
	11) Punta Arenas A = 0.149 B = 0.064 O = 0.786	

¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.
- No debe existir selección natural. Es decir, es necesario que los portadores de los distintos genotipos para un locus dado tengan en promedio el mismo número de descendientes y por lo tanto que no exista selección natural.

Selección Natural

- Es un proceso mediante el cual se expresa una capacidad reproductiva diferencial de los individuos portadores de los diferentes genotipos en una población
- Valor Adaptativo (w):** Es un parámetro genético poblacional que corresponde a la capacidad relativa de los individuos poseedores de un determinado genotipo de transmitir sus genes a las generaciones siguientes.
- Calculo del Valor Adaptativo:** Dado que es un valor relativo al genotipo más favorable se le da un valor $W = 1$
- Ejemplo:** Dados 3 genotipos para un locus, si el promedio de hijos de cada uno es:

Genotipo	AA	Aa	aa
Promedio Hijos	3	3	2

- El valor adaptativo de cada genotipo es:

$$W_{AA} = \frac{\bar{X}_{AA}}{\bar{X}_0} \quad W_{Aa} = \frac{\bar{X}_{Aa}}{\bar{X}_0} \quad W_{aa} = \frac{\bar{X}_{aa}}{\bar{X}_0}$$

- \bar{X} = Promedio de hijos

- \bar{X}_0 = Promedio de hijos del genotipo más favorecido

- En este caso:

$$W_{AA} = \frac{3}{3} = 1 \quad W_{Aa} = \frac{3}{3} = 1 \quad W_{aa} = \frac{2}{3} = 0.666$$

- Se puede cuantificar la intensidad de la selección operando en contra de cada genotipo, para lo cual se utiliza el coeficiente de selección, en que:

$$s = 1 - W$$

- Por lo tanto:

$$s_{AA} = 1 - 1 = 0$$

$$s_{Aa} = 1 - 1 = 0$$

$$s_{aa} = 1 - 0.666 = 0.333$$

W : oscila entre 0 - 1

s : oscila entre 0 - 1

¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.
- No debe existir selección natural. Es decir, es necesario que los portadores de los distintos genotipos para un locus dado tengan en promedio el mismo número de descendientes y por lo tanto que no exista selección natural.
- No deben ocurrir mutaciones. Las mutaciones implican la aparición de nuevos alelos lo cual haría cambiar la composición genética de la población.

Estimaciones de Tasa de Mutación para Genes Humanos Seleccionados

Gen	Herencia	Tasa de Mutación*
Acondroplasia	AD	$0,6-4 \times 10^{-5}$
Aniridia	AD	$2,5-5 \times 10^{-6}$
Distrofia muscular de Duchenne	XR	$0,4-1 \times 10^{-4}$
Hemofilia A	XR	$3-6 \times 10^{-5}$
Hemofilia B	XR	$2-3 \times 10^{-6}$
Neurofibromatosis tipo 1	AD	$0,4-1 \times 10^{-4}$
Enfermedad poliquística renal	AD	$0,6-1,2 \times 10^{-4}$
Retinoblastoma	AD	$5-12 \times 10^{-6}$

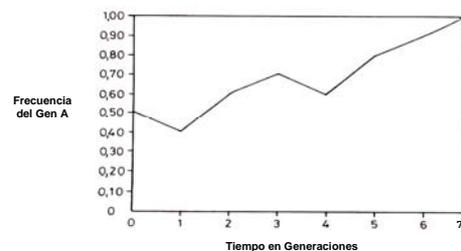
¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.
- No debe existir selección natural. Es decir, es necesario que los portadores de los distintos genotipos para un locus dado tengan en promedio el mismo número de descendientes y por lo tanto que no exista selección natural.
- No deben ocurrir mutaciones. Las mutaciones implican la aparición de nuevos alelos lo cual haría cambiar la composición genética de la población.
- No debe haber deriva genética. La población debe ser muy grande para que no existan fluctuaciones en las frecuencias génicas y genotípicas, de generación en generación debidas al azar.

Gráfico que exhibe los resultados de un experimento para ilustrar la deriva genética.



¿Qué debe ocurrir en las poblaciones para que se cumpla el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg?



Supuestos del Modelo de Hardy-Weinberg

- No debe haber migraciones. Es decir, no debe haber aporte ni pérdida de genes por flujo génico.
- No debe existir selección natural. Es decir, es necesario que los portadores de los distintos genotipos para un locus dado tengan en promedio el mismo número de descendientes y por lo tanto que no exista selección natural.
- No deben ocurrir mutaciones. Las mutaciones implican la aparición de nuevos alelos lo cual haría cambiar la composición genética de la población.
- No debe haber deriva genética. La población debe ser muy grande para que no existan fluctuaciones en las frecuencias génicas y genotípicas, de generación en generación debidas al azar.
- **Debe haber panmixia. Es decir, es necesario que los cruzamientos ocurran al azar.**