

La epidemia global de sida incrementará la frecuencia del alelo CCR5  $\Delta$ 32 en la población humana? Cuan rapido??

Para poder responder estas preguntas necesitamos conocer como se comporta el alelo CCR5 $\Delta$  32 en ausencia de la epidemia

Modelo nulo del comportamiento de los alelos en la población generación tras generación

# Genética de Poblaciones y Equilibrio Hardy-Weinberg

Conceptos clave de Genética de Poblaciones para Evolución

El Equilibrio de Hardy-Weinberg (modelo nulo)

Desviaciones del Eq. H-W

Deriva génica, Mutaciones, Flujo génico, Endogamia y Selección Natural

Capítulos 9 y 10 Evolution, D. Futuyma (2005, 2013) + lecturas específicas  
TP

# La evolución ocurre en dos pasos:

1. Surgen variaciones entre los individuos



Al menos una parte de esa variabilidad debe ser heredada.

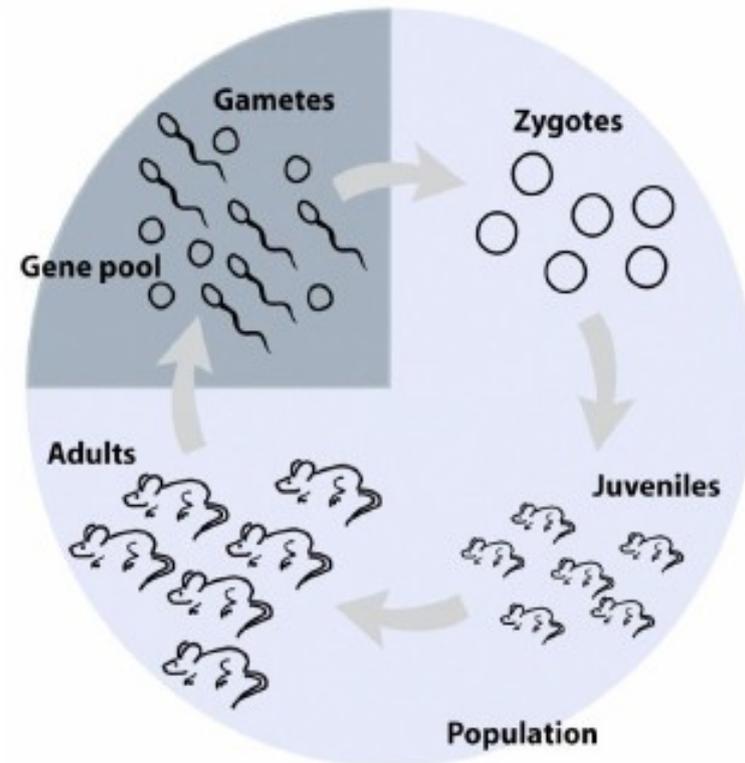


La variación genética es la base fundacional de la evolución

2. Las proporciones de estas variaciones cambian en la población entre generaciones

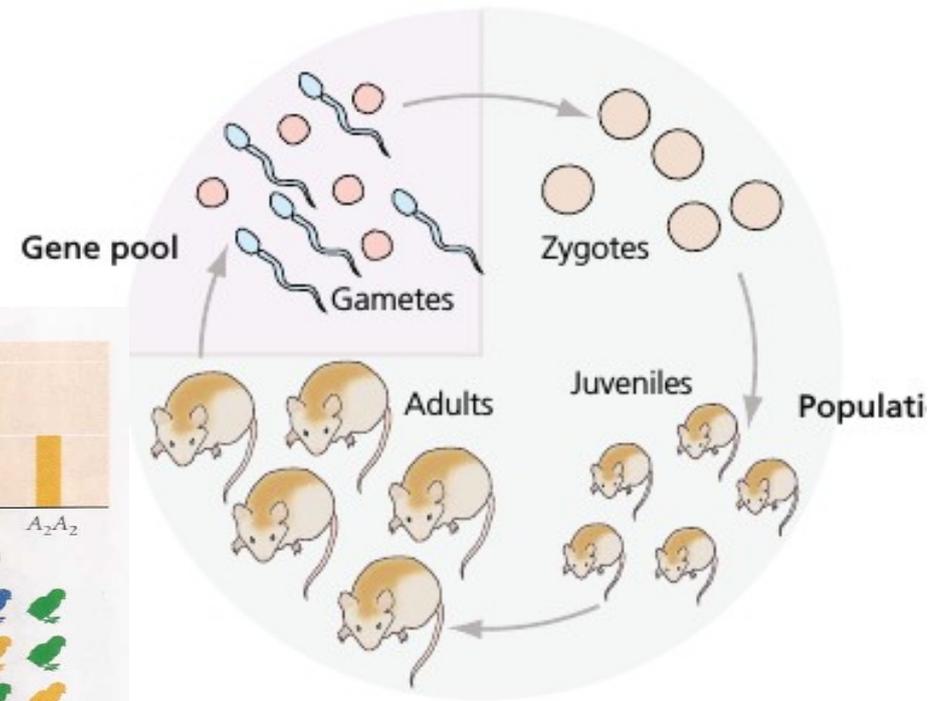
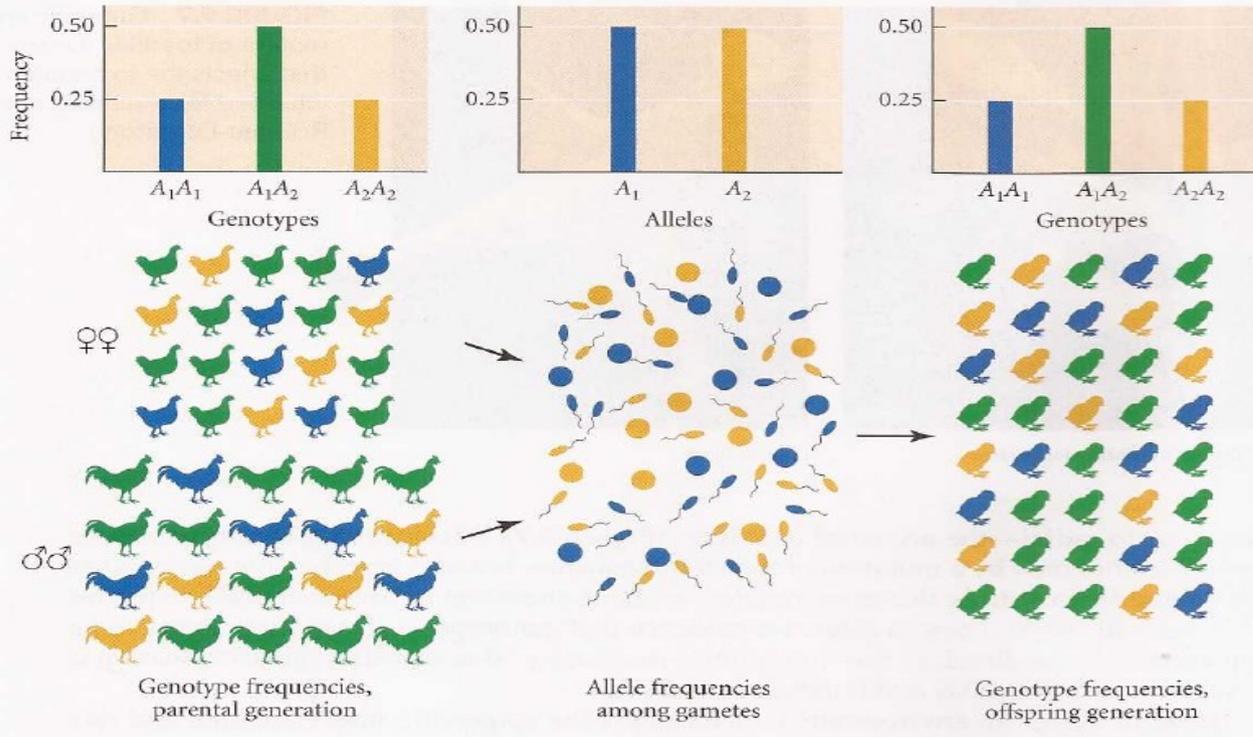


**Definición de evolución**



# Principios fundamentales de la variación genética

- Población
- Alelos
- Frecuencia Alélica
- Frecuencia Genotípica



Una alteración de las frecuencias genotípicas en una generación alterará la frecuencia de los alelos portados por los gametos, y alterará las frecuencias genotípicas en la siguiente generación

**Evolución**

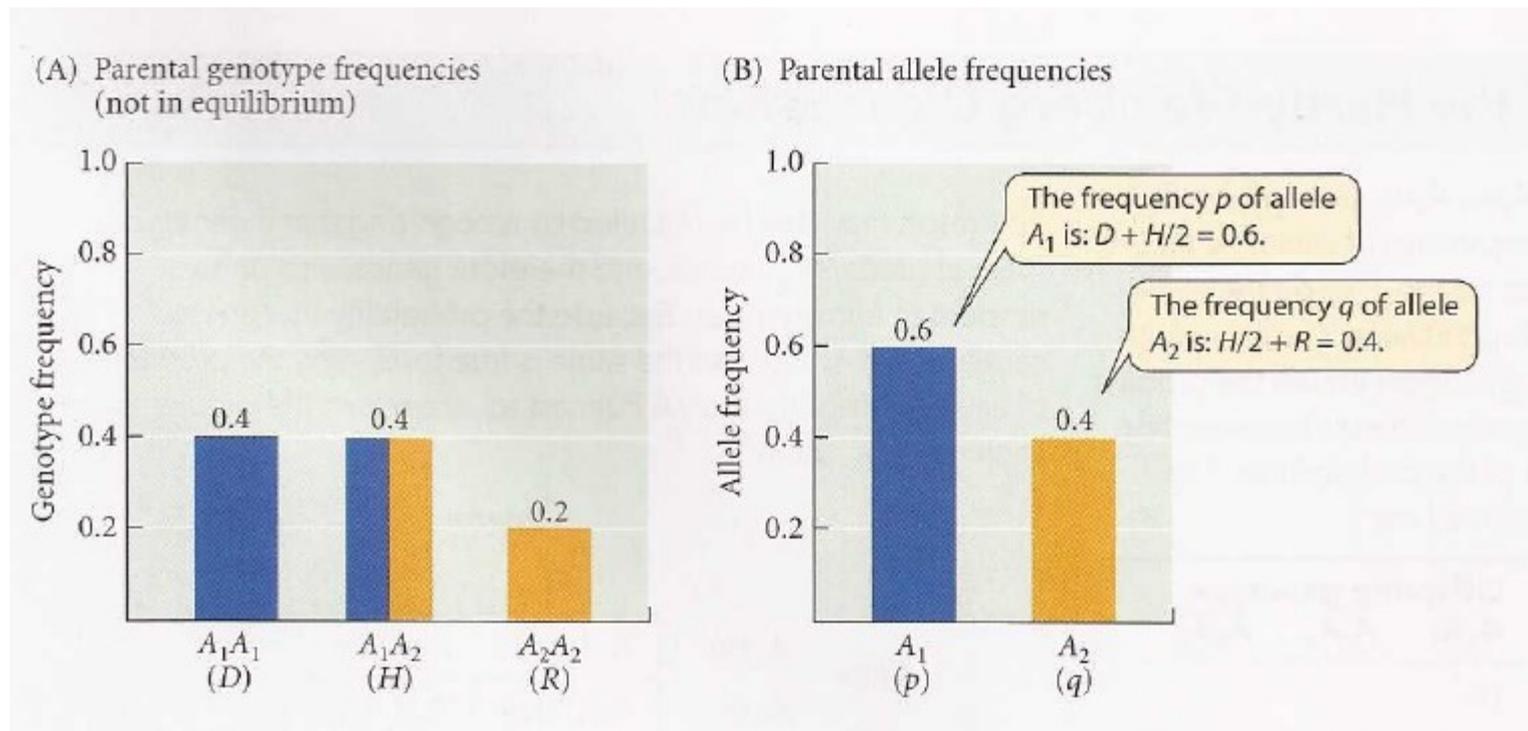
# Frecuencia de alelos y genotipos- El equilibrio de Hardy-Weinberg

Poblacion diploide-1000 individuos

$A_1$      $A_2$

posibles genotipos??     $A_1A_1$      $A_1A_2$      $A_2A_2$

400 $A_1A_1$	D	?	0.4	$A_1$	$p$	?	0.6	D+H/2	$p+q=1$
400 $A_1A_2$	H	?	0.4	$A_1$	$p$	?	0.6	H/2 + R	
200 $A_2A_2$	R	?	0.2	$A_2$	$q$	?	0.4		



■ Cruzamiento al azar

■ Cada genotipo es igualmente representado en hembras y machos

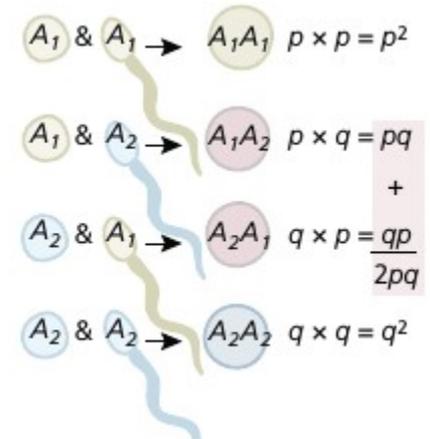
$$A_1A_1 = \Pr [A_1 \text{ egg}] \times \Pr [A_1 \text{ sperm}] = p \times p = p^2 = 0.36$$

$$\left. \begin{array}{l} A_2A_1 = \Pr [A_1 \text{ egg}] \times \Pr [A_2 \text{ sperm}] = p \times q = 0.24 \\ \Pr [A_1 \text{ sperm}] \times \Pr [A_2 \text{ egg}] = p \times q = 0.24 \end{array} \right\} = 2 \times p \times q = 0.48$$

$$A_2A_2 = \Pr [A_2 \text{ egg}] \times \Pr [A_2 \text{ sperm}] = q \times q = q^2 = 0.16$$

$$p ? 0.6$$

$$q ? 0.4$$



Las frecuencias alélicas no cambiaron de una generación a la otra aunque los alelos se distribuyeron entre los tres genotipos en nuevas proporciones

## $p^2 : 2 \times p \times q : q^2$ distribución de las frecuencias de genotipos de Hardy-Weinberg- $(p+q)^2$

- Conclusión 1: Cuando no entran en juego **otros factores**, las frecuencias alélicas en una población no cambiarán generación tras generación
- Conclusión 2: si las frecuencias alélicas en una población están dadas por  $p$  y  $q$  las frecuencias genotípicas estarán dadas por  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$ .

**Un locus  
con 2 alelos**

		Gametos masculinos	
		alelo	frecuencia
Gametos femeninos	alelo	A	a
	frecuencia	p	q
A	p	AA $p^2$	Aa pq
	q	aA qp	aa $q^2$

## Generalización a k alelos

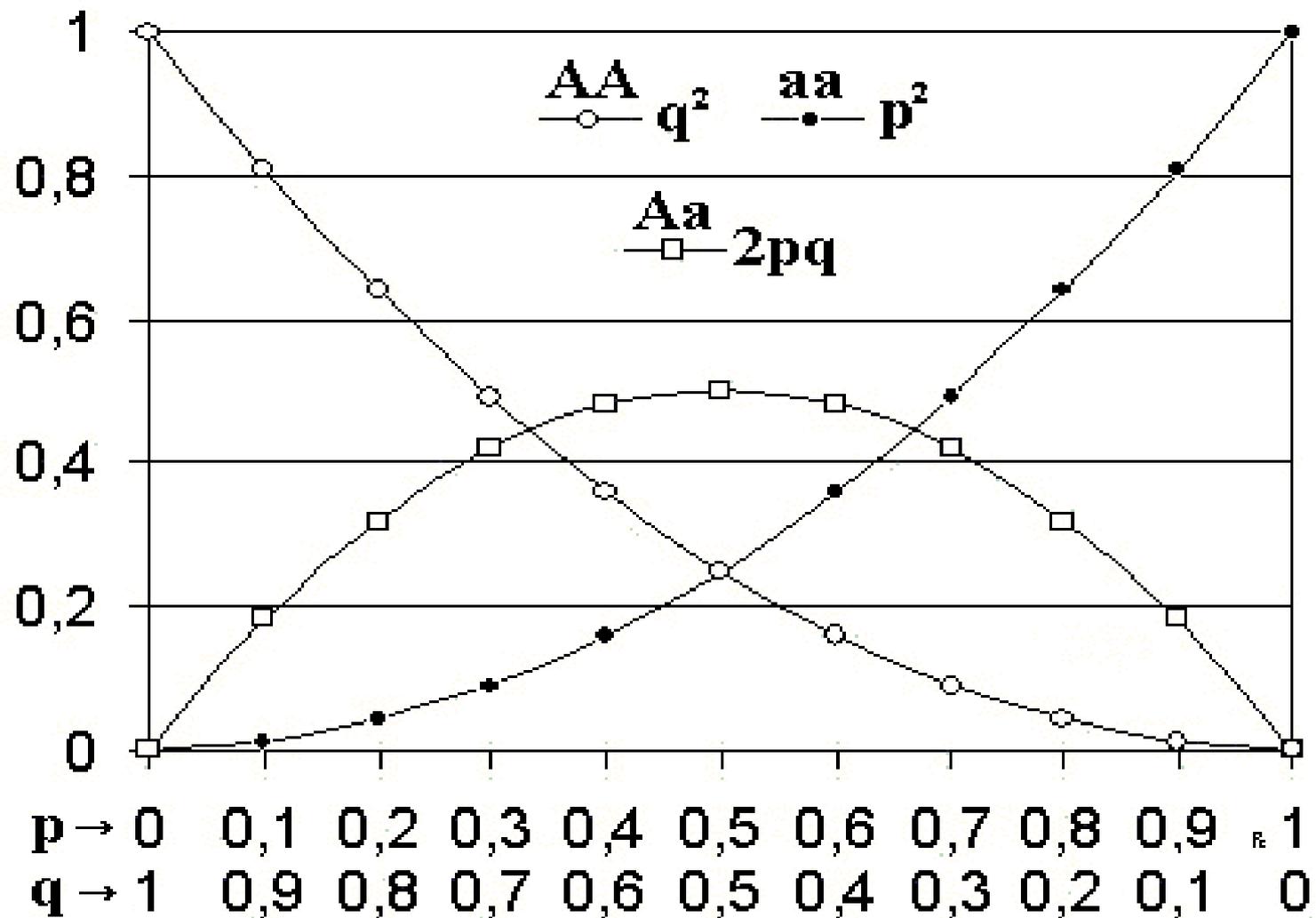
	$p_1$	$p_2$	$p_3$	$p_4$	$p_5$
$p_1$	$p_1^2$				
$p_2$		$p_2^2$			
$p_3$			$p_3^2$		
$p_4$				$p_4^2$	
$p_5$					$p_5^2$

3 alelos:

$$p_1 + p_2 + p_3 = 1$$

$$(p_1 + p_2 + p_3)^2 = p_1^2 + p_2^2 + p_3^2 + 2p_1p_2 + 2p_1p_3 + 2p_2p_3$$

La mayor frecuencia de heterocigotas se obtiene cuando las frecuencias alélicas son idénticas



# Principio de Hardy – Weinberg

- Las frecuencias alélicas en un locus autosómico no cambian de una generación a otra (equilibrio de las frecuencias alélicas).
- Las frecuencias genotípicas de una población están determinadas de una manera predecible por las frecuencias génicas (equilibrio de las frecuencias genotípicas).  
 $p^2 + 2pq + q^2$
- El equilibrio es neutro. Es decir, si se perturba la población, el equilibrio se restablece en una sola generación de apareamiento al azar, pero con nuevas frecuencias alélicas (si todos los restantes requisitos se mantienen).
- Cambios en las frecuencias alélicas indican que ha ocurrido evolución.

# Supuestos del equilibrio de Hardy-Weinberg

- Organismos diploides
- Reproducción sexual
- Generaciones no superpuestas
- Apareamientos al azar
- Población de tamaño infinito
- Factores de evolución

# Ejemplo

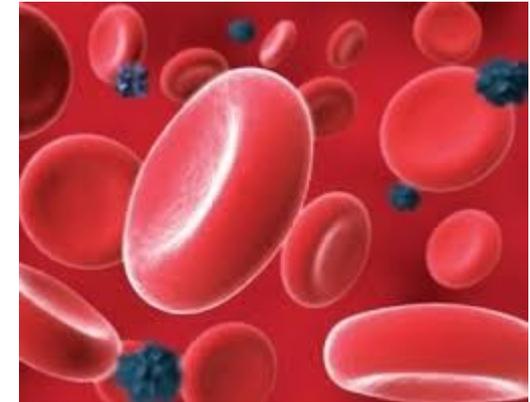
Locus humano Mn

Muestra de 320 individuos

MM: 187

MN:114

NN: 19



Frecuencia de cada genotipo: MM (D) 0.584  
Mn (H) 0.356  
NN (R) 0.059

Frecuencia de p y de q p= 0.763; q= 0.237

Genotipo	MM	MN	NN
Freq. Esperada H-W	0.582	0.362	0.056
N° esperado	186	116	18
N° observado	187	114	19
$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{((187-186)^2)}{186}$ 0.0053	$\frac{((114-116)^2)}{116}$ 0.03	$\frac{((19-18)^2)}{18}$ 0.055

La diferencia entre observados y esperados no es significativa! La poblacion esta en equilibrio!

$$\chi^2_{0,05; gl:1} = 3,84$$

# Otro ejemplo

Muestra de individuos:

A1A1: 400

A1A2: 400

A2A2: 200

Total: 1000 individuos

D? 0.4

H? 0.4

R? 0.2

P? 0.6

Q? 0.4

$p^2$     $2pq$     $q^2$



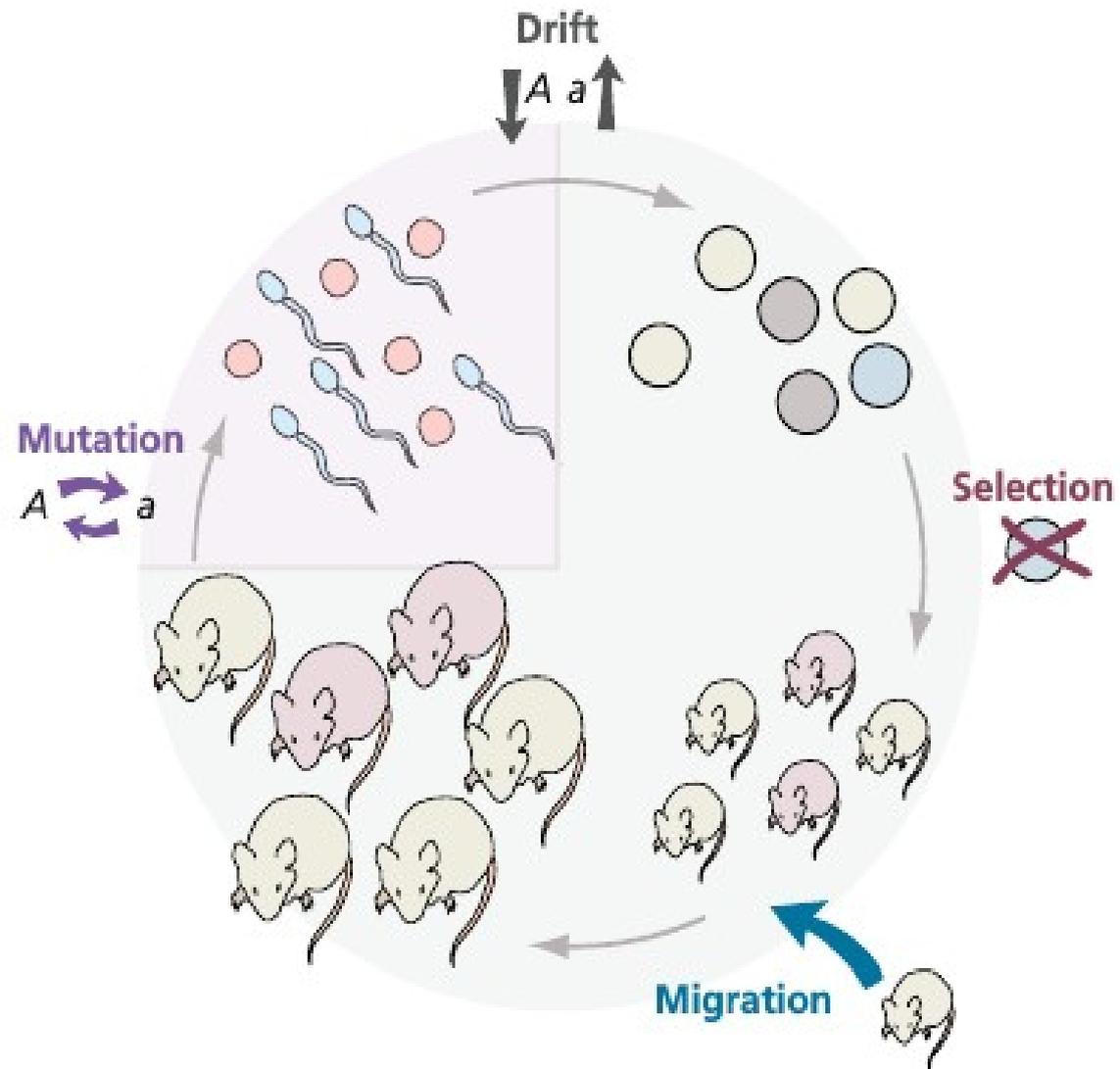
E.B. Ford, 1939 -1970

	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$	Total
Observado (O)	400	400	200	1000
Esperado por HW (E)	$0,36 \times 1000 = 360$	$0,48 \times 1000 = 480$	$0,16 \times 1000 = 160$	1000
$\chi^2 = \Sigma(O - E)^2 / E$	$(400-360)^2/360 = 4,44$	$400-480/480 = 13,33$	$200-160/160 = 10$	<b>27,77</b>

$$\chi^2_{0,05; gl:1} = 3,84$$

Se rechaza la H0: la población no está en equilibrio!!!!

Que puede estar causando que la población no esté en equilibrio??



# Factores de evolución

- Que algunos individuos tengan mayor probabilidad de supervivencia (selección natural)
- Que haya cambios de un estado alelico a otro (mutación)
- Que entren genes a la población
- Que la población esté expuesta a deriva génica (poblaciones pequeñas)
- Que el apareamiento no sea al azar

## Volviendo al alelo CCR5 $\Delta$ 32

Siempre que

- los genotipos de CCR5 sobrevivan y se reproduzcan a tasas iguales
- No ocurran mutaciones que conviertan algunos alelos en otros
- No se trasladen de una poblacion a la otra
- Las poblaciones sean infinitamente grandes
- Los individuos se apareen al azar

Entonces la frecuencia del alelo CCR5  $\Delta$ 32 no va a cambiar....