

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

Para poder responder estas preguntas necesitamos conocer como se comporta el alelo CCR5 Δ 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.

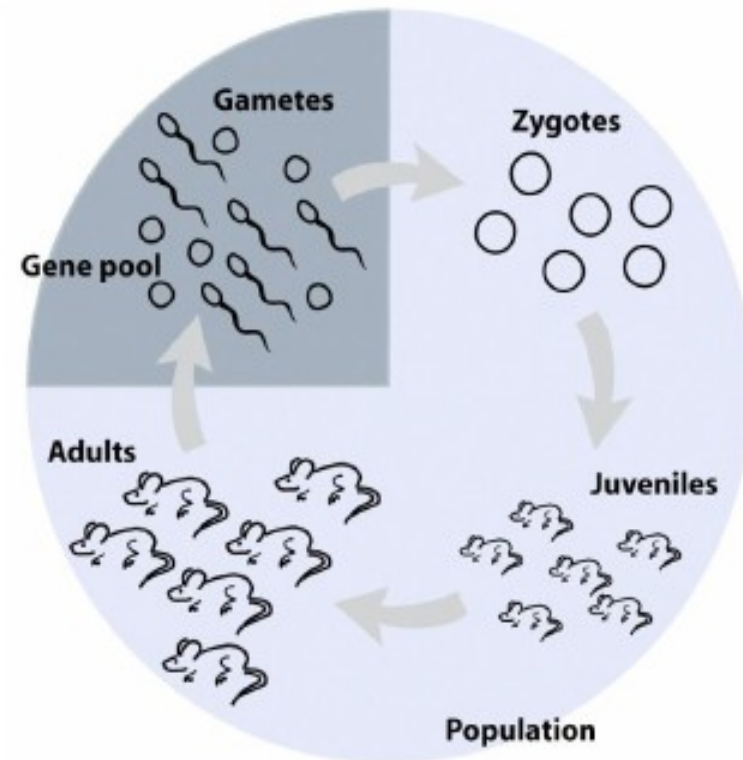


La variación genética es la base fundacional de la evolución

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

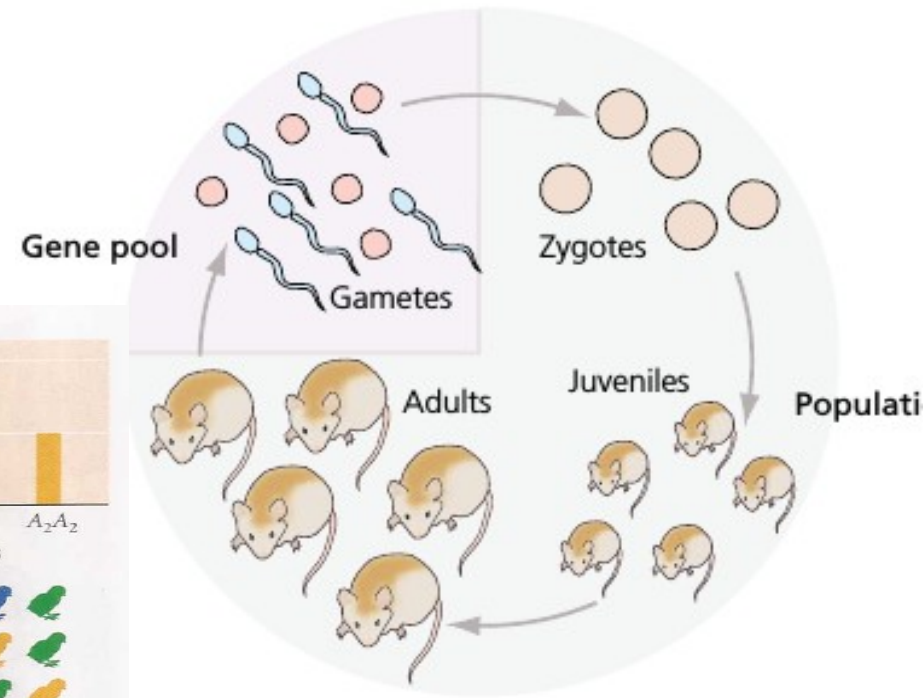
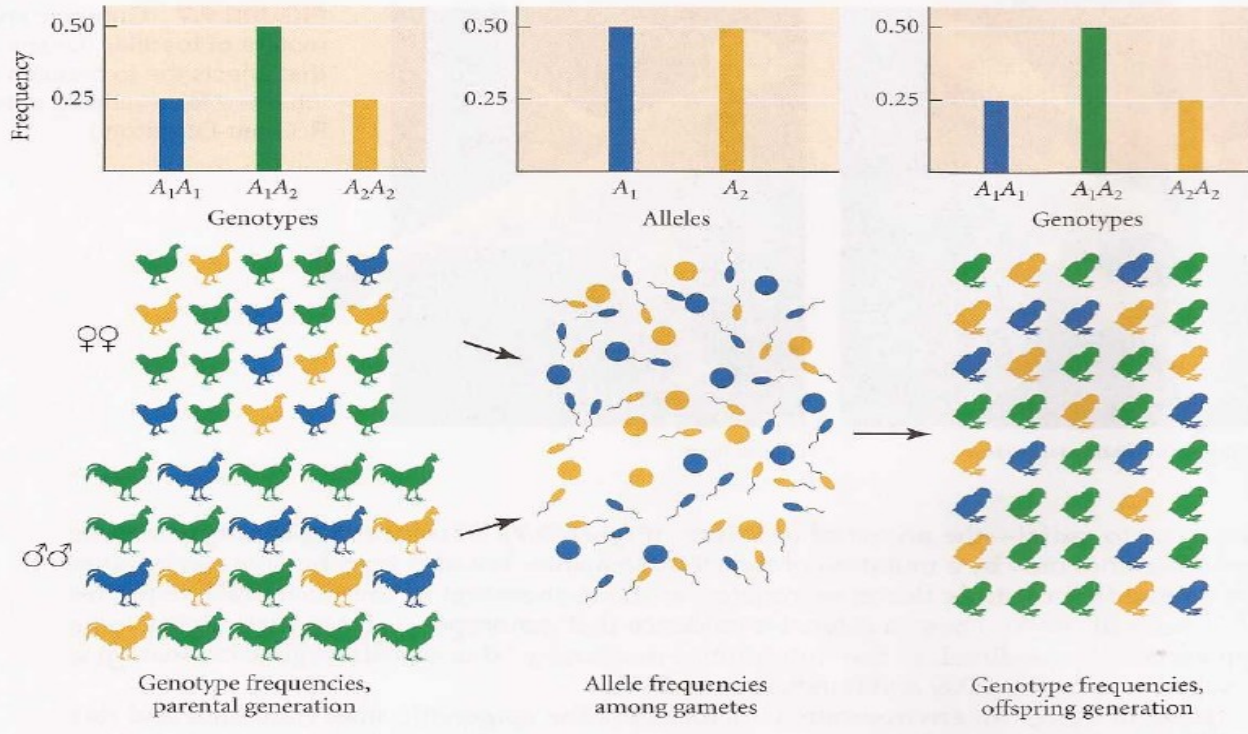


Definición de evolución



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

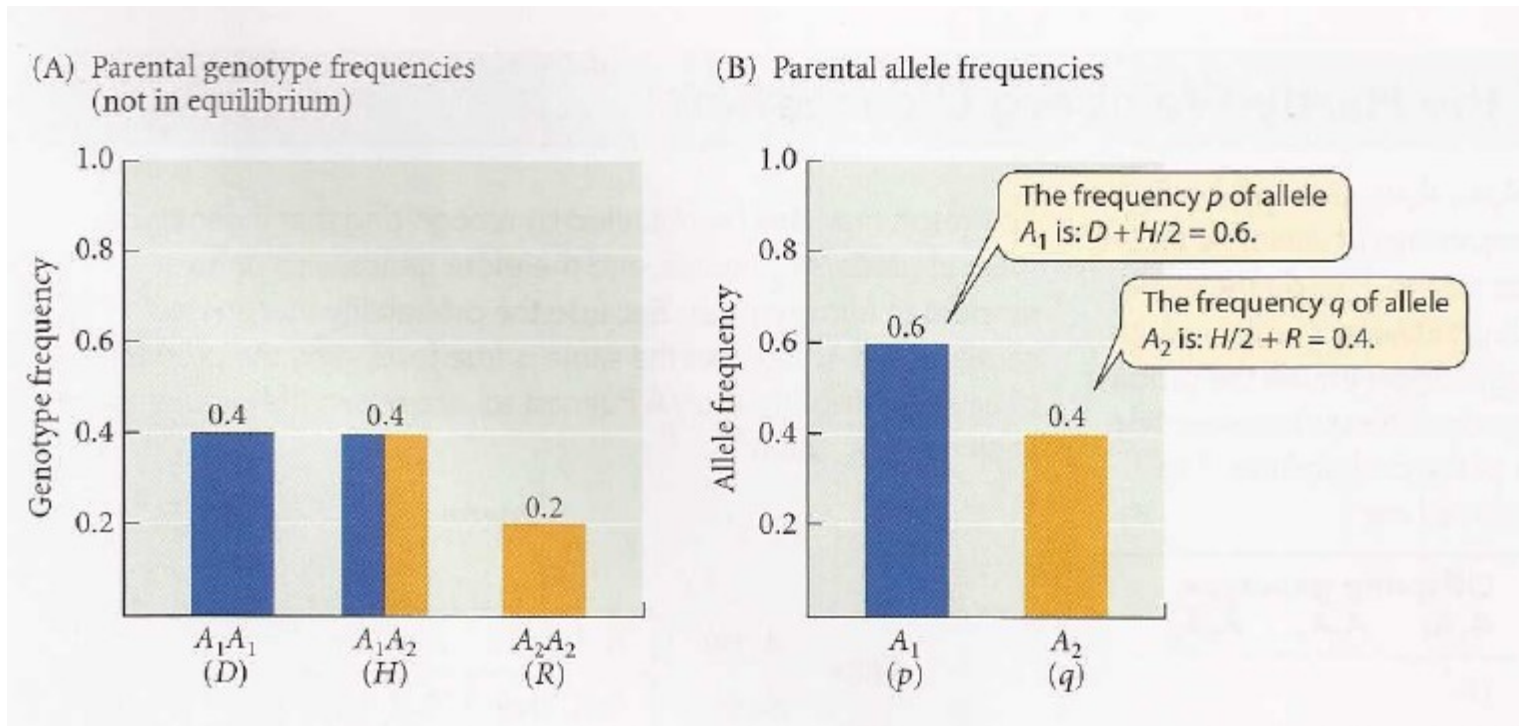
Frecuencia de alelos y genotipos- El equilibrio de Hardy-Weinberg

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

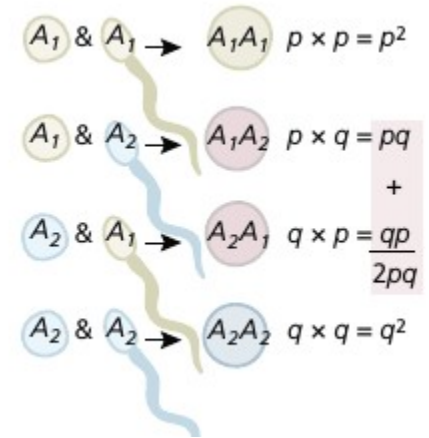
$$A_1A_1 = \Pr [A_1 \text{ egg}] \times \Pr [A_1 \text{ sperm}] = p \times p = p^2 = 0.36$$

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

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

$$p ? 0.6$$

$$q ? 0.4$$



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

alelo	frecuencia	AA	Aa
		A	p^2
a	q	q <p>aA</p>	q^2

Generalización a k alelos

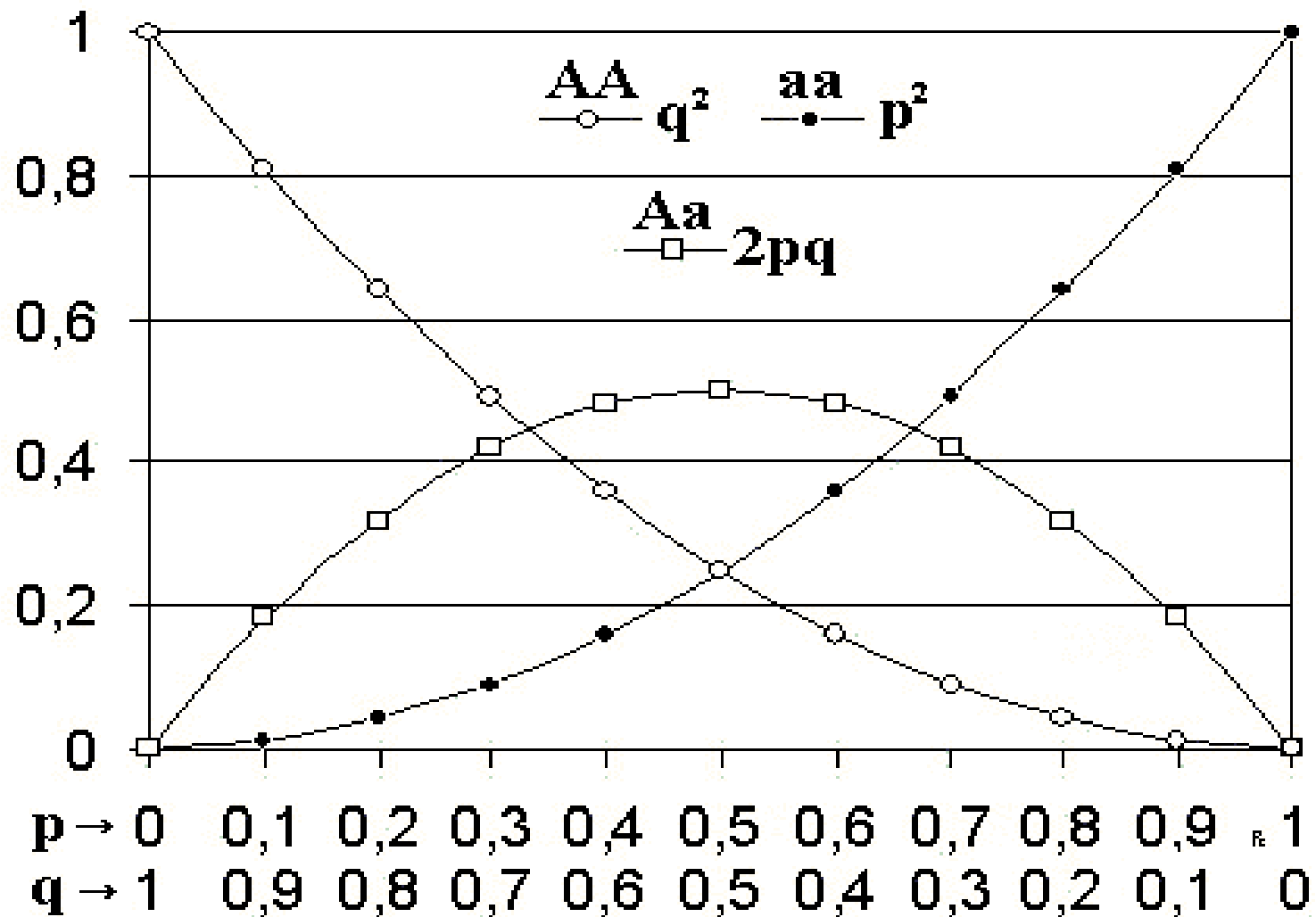
	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5
p_1	p_1^2				
p_2		p_2^2			
p_3			p_3^2		
p_4				p_4^2	
p_5					p_5^2

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

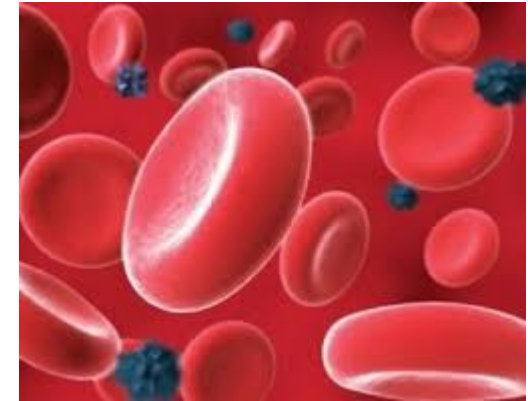
Locus humano Mn

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



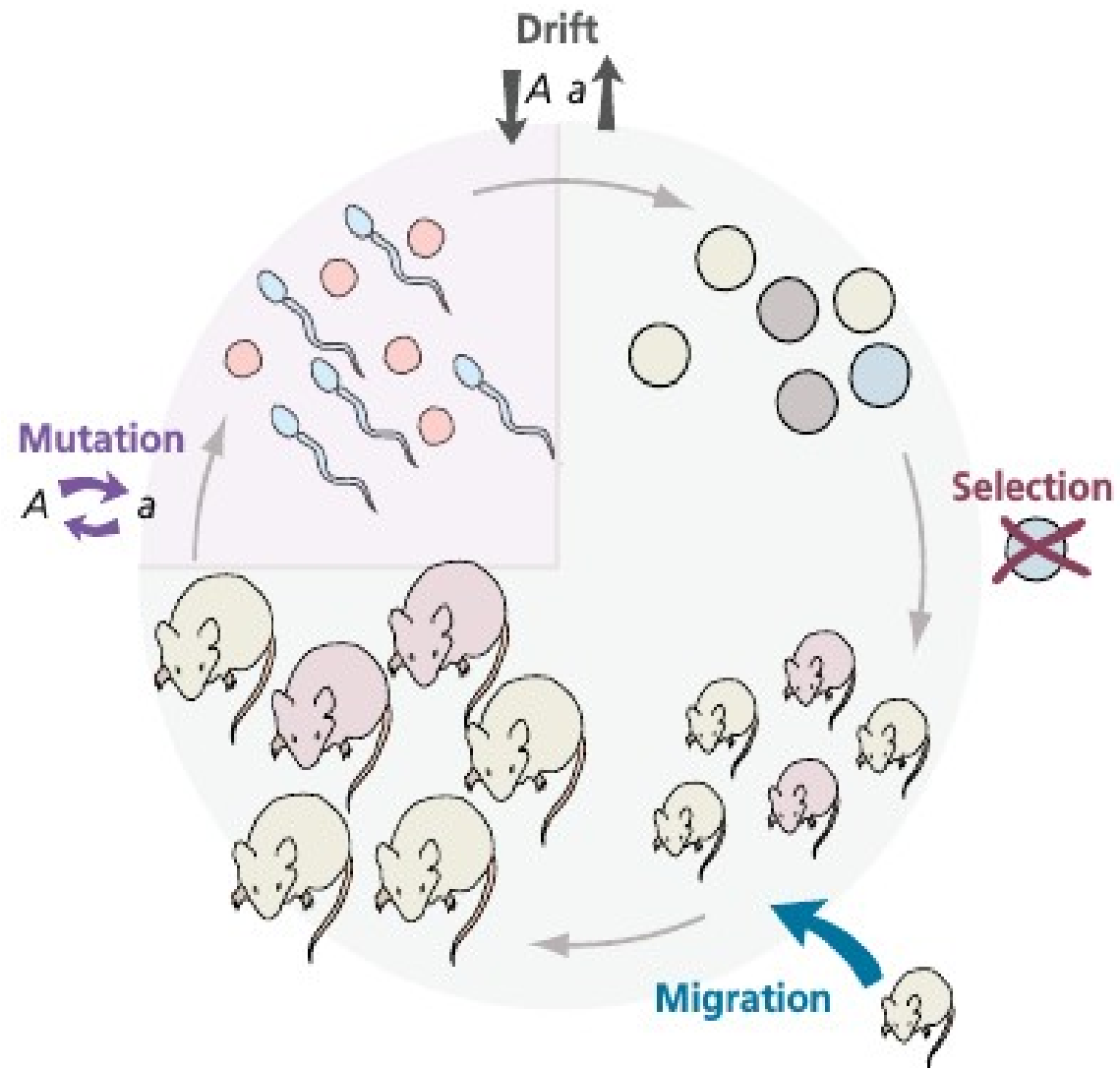
E.B. Ford, 1939 -1970

	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
$\chi^2 = \Sigma(O - E)^2 / E$	$(400-360)^2/360 = 4,44$	$400-480/480 = 13,33$	$200-160/160 = 10$	27,77

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

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 Δ 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 Δ 32 no va a cambiar....