Genética de Poblaciones y Equilibrio Hardy-Weinberg

Capítulos 9 y 10 Evolution (2013); Capítulo 6 Evolutionary Analysis (2014) + lecturas específicas TP

Conceptos clave de Genética de Poblaciones para Evolución
El Equilibrio de Hardy-Weinberg (modelo nulo)
Desviaciones del Eq. H-W
Deriva génica, Mutaciones y Selección Natural

La evolución ocurre en dos pasos:

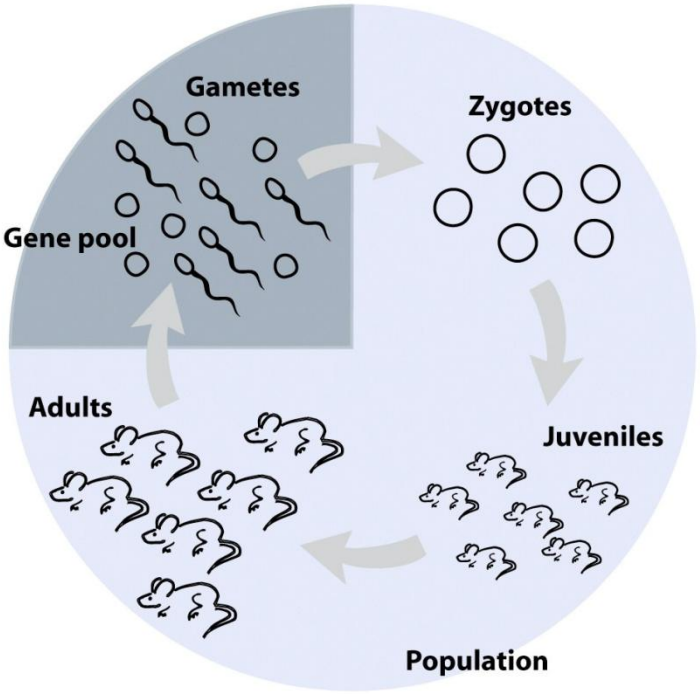
1. Surgen variaciones entre los individuos

Al menos una parte de esa variabilidad debe ser heredada.

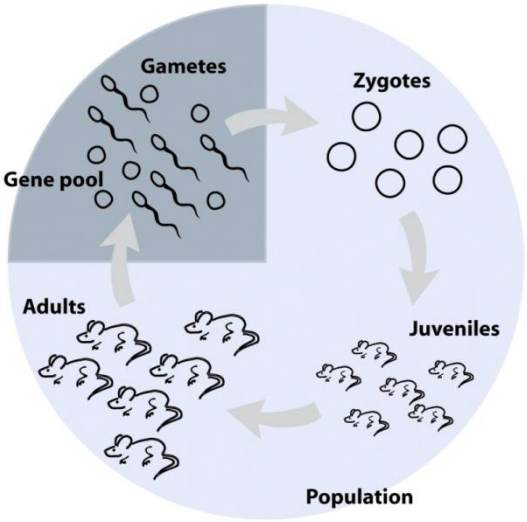
La variación genética es la base fundacional de la evolución

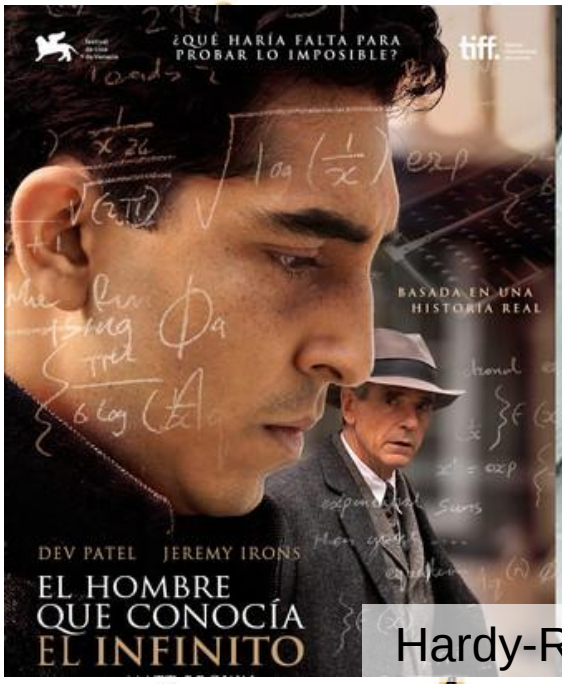
2. Las proporciones de estas variaciones cambian en la población entre generaciones

Definición de evolución



Gametas en la población

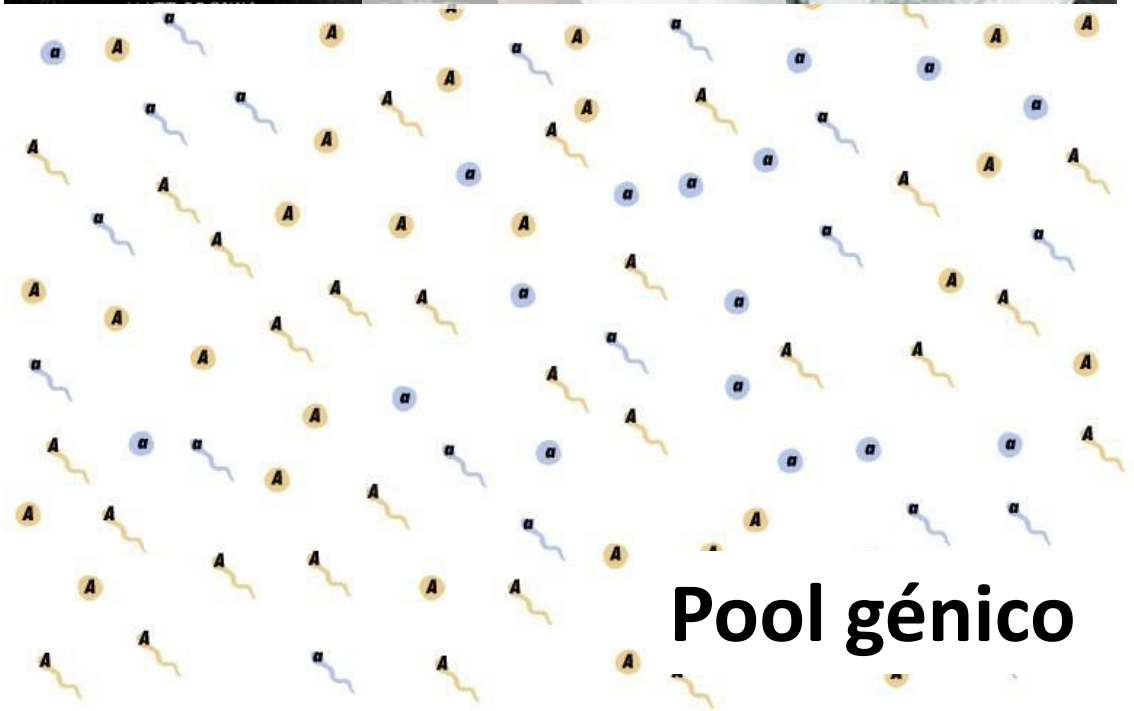




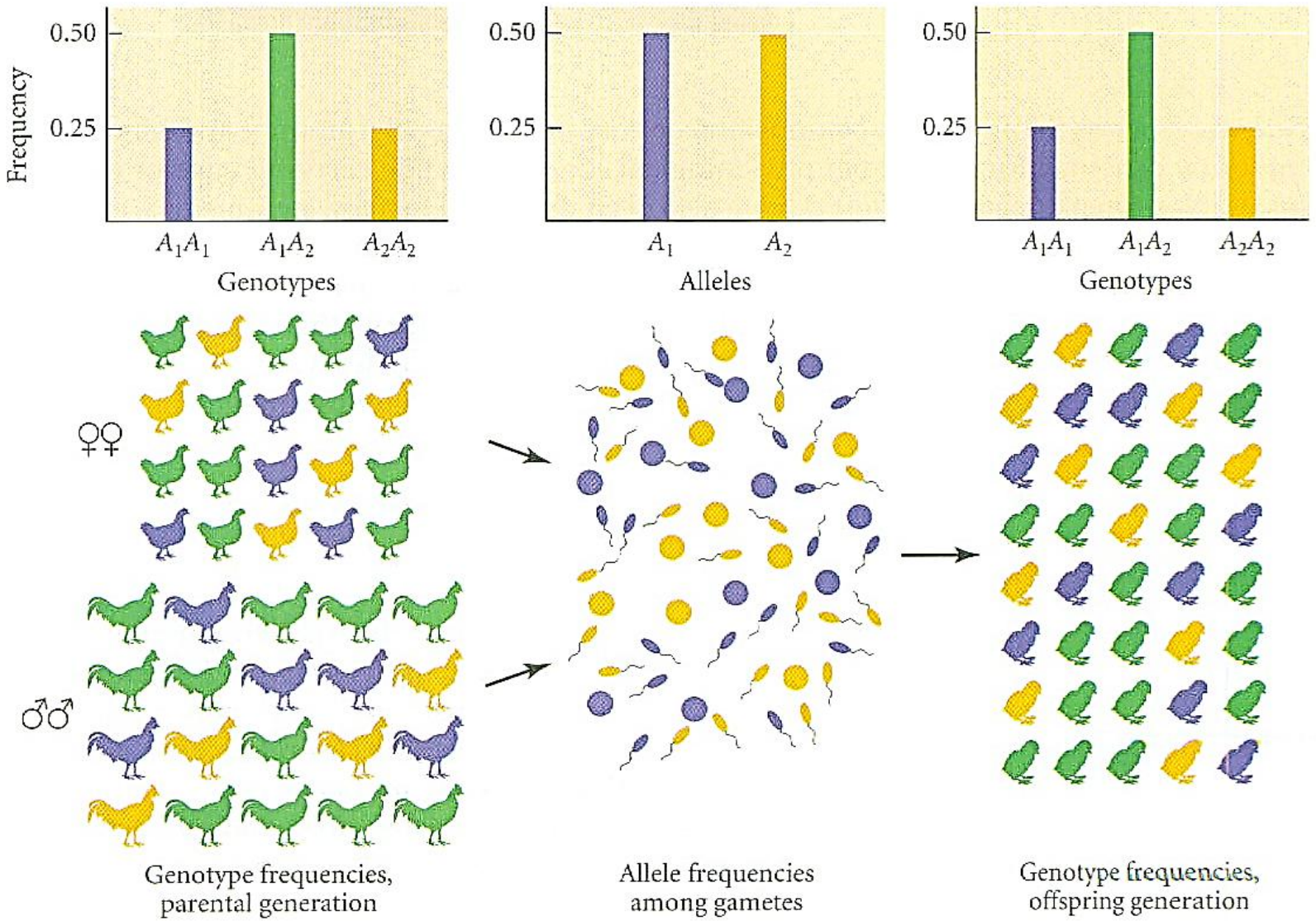
Hardy-Ramanuja

Godfrey Harold Hardy

Wilhelm Weinberg



Pool génico


Frequency
0.50
0.25
A_1A_1
A_1A_2
A_2A_2
Genotypes
0.50
0.25
A_1
A_2
Alleles
0.50
0.25
A_1A_1
A_1A_2
A_2A_2
Genotypes
♀♀
♂♂
Genotype frequencies, parental generation
Allele frequencies among gametes
Genotype frequencies, offspring generation

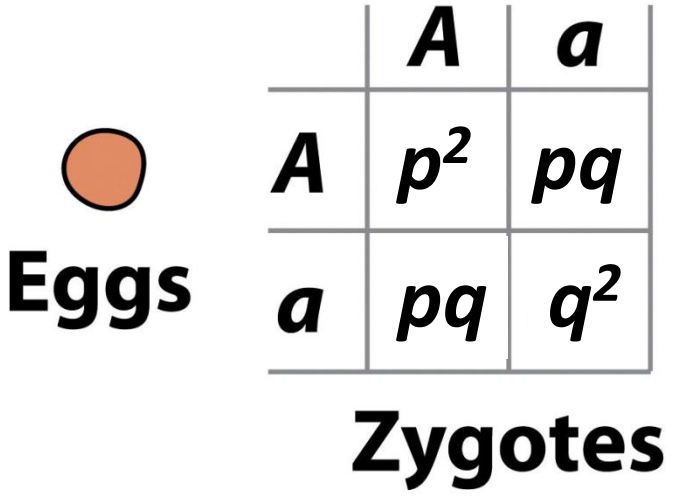
Gametas en la población

Proporción de A = *p*
Proporción de a = *q*

Se cruzan al azar

Proporción de genotipos en la próxima generación:

AA → $p \times p = p^2$
aa → $q \times q = q^2$
Aa → $pq + pq = 2pq$



Ley de segregación de Mendel

Equilibrio de Hardy-Weinberg (1908)

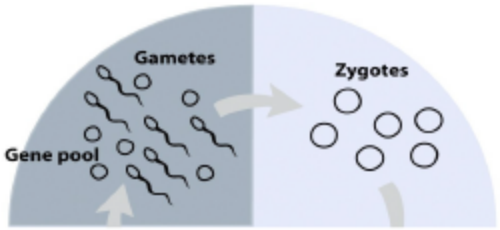
Entonces ⟶ $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

"Si no existe ningún proceso o mecanismo evolutivo (selección natural, deriva génica, mutación o migración) que modifique las proporciones de genes (frecuencias alélicas) de una población y mientras exista apareamiento aleatorio (panmixia), las frecuencias genotípicas permanecerán en unos valores específicos, denominadas de equilibrio, durante sucesivas generaciones."

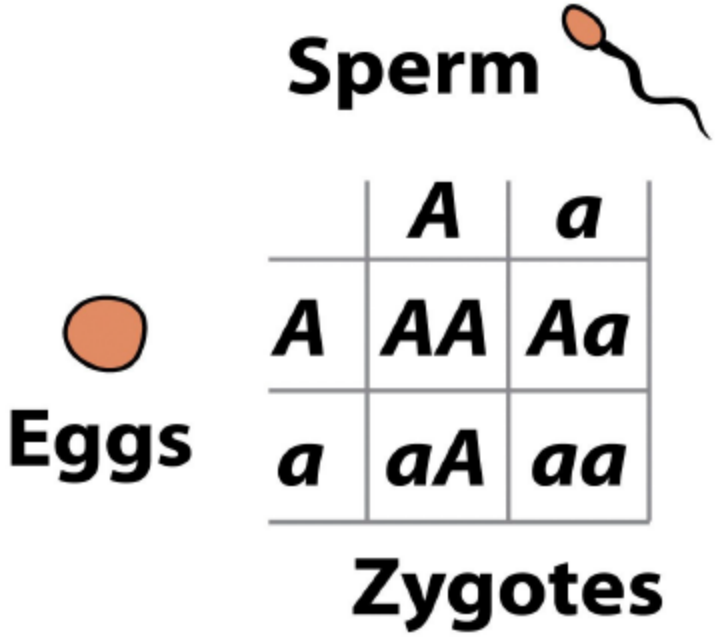
Gametas en la población

$A \rightarrow 0.60 = p$

$a \rightarrow 0.40 = q$



Se cruzan al azar



Proporción de genotipos en la próxima generación

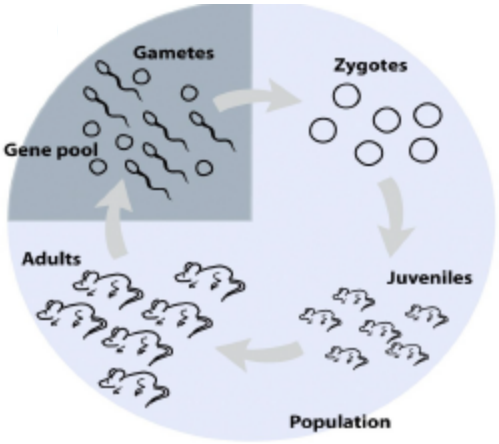
$AA \rightarrow 0,6 \times 0,6 = 0,36 = p^2$

$Aa \rightarrow (0,6)(0,4) + (0,6)(0,4) = 0,48 = 2pq$

$aa \rightarrow 0,4 \times 0,4 = 0,16 = q^2$

Equilibrio de Hardy-Weinberg **0,36 + 0,48 + 0,16 = 1**

¿Cuál es la proporción de gametas en la nueva generación?



AA → 0,60 x 0,60 = 0,36

Aa → (0,60x0,40) + (0,60x0,40) = 0,48

aa → 0,40 x 0,40 = 0,16

↓

Genotipo	prop gametas A	prop gametas a
AA (*D*)	0,36	0
Aa (*H*)	0,48 / 2 = 0,24	0,48 / 2 = 0,24
aa (*R*)	0	0,16

TOTAL = 0,36 + 0,24 A y 0,16 + 0,24 a → 0,60 A y 0,40 a

Principio de Hardy - Weinberg

- Establece que 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 Modelo de Hardy-Weinberg

Organismos diploides

Reproducción sexual

Generaciones no superpuestas

Apareamientos al azar

Población de tamaño infinito

No hay migración

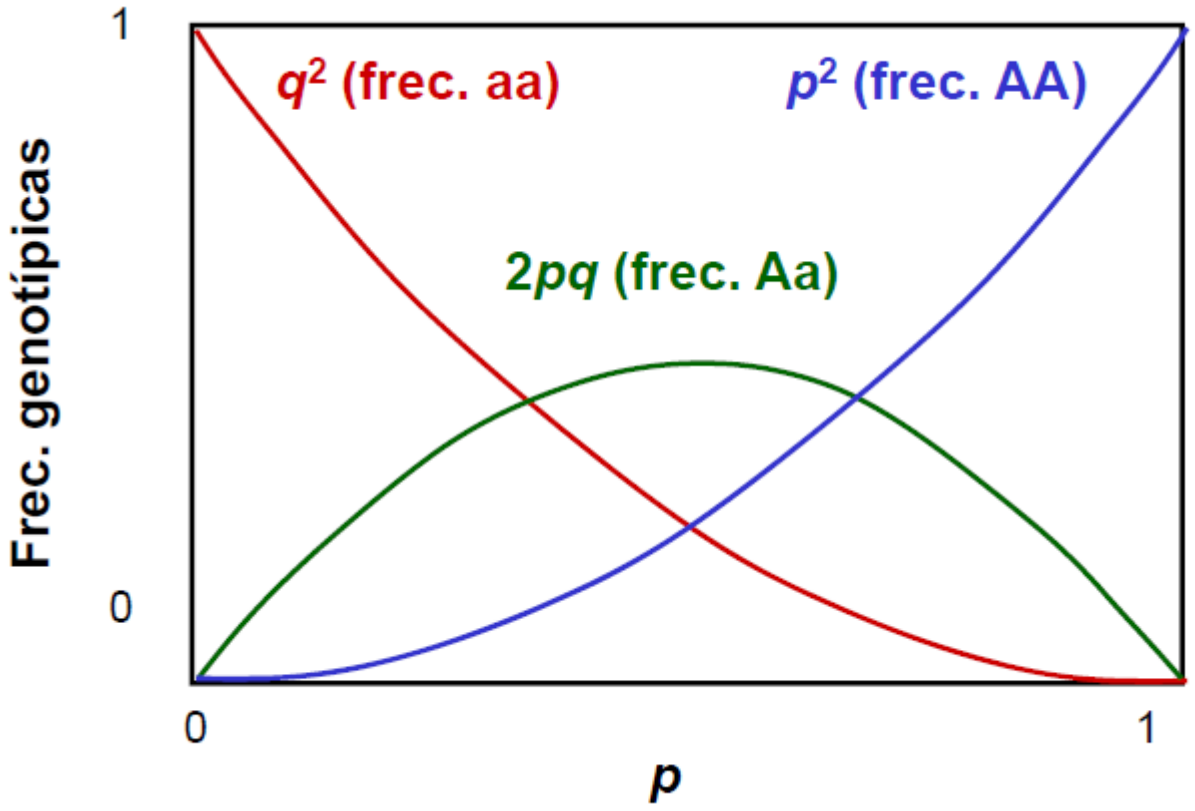
No hay mutación

No actúa la selección

Gen autosómico con 2 alelos (generalizable a k alelos)

Las frecuencias alélicas no difieren entre sexos

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



Frecuencia de alelos y genotipos

el caso de *Panaxia dominula*

Tres fenotipos en respuesta a tres genotipos: A_1A_1; A_1A_2; A_2A_2

Muestra de individuos:

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	TOTAL
400	400	200	1000

Total de individuos = 1000

E.B. Ford, 1939 -1970

Frecuencia de alelos y genotipos

el caso de *Panaxia dominula*

Tres fenotipos en respuesta a tres genotipos: A_1A_1; A_1A_2; A_2A_2

Muestra de individuos:

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	TOTAL
400	400	200	1000

Total de individuos = 1000

Frecuencia (proporción) de GENOTIPOS:

A_1A_1 (*D*)	A_1A_2 (*H*)	A_2A_2 (*R*)	TOTAL
0.40 (A_1A_1/TOTAL)	0.40 (A_1A_2/TOTAL)	0.20 (A_2A_2/TOTAL)	1

E.B. Ford, 1939 -1970

Frecuencia de alelos y genotipos

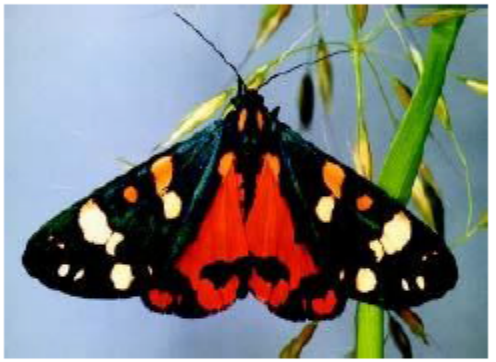
el caso de *Panaxia dominula*

Tres fenotipos en respuesta a tres genotipos: A_1A_1; A_1A_2; A_2A_2

Muestra de individuos:

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	TOTAL
400	400	200	1000

Total de alelos = 1000 x 2 = 2000



Frecuencia (proporción) de ALELOS:

A_1 (p)	A_2 (q)	TOTAL
A_1A_1: 400 x 2 = 800	A_2A_2: 200 x 2 = 400	
A_1A_2: 400 x 1 = 400	A_1A_2: 400 x 1 = 400	1
800 + 400 = 1200	400 + 400 = 800	(p + q)
1200/ 2000 = 0,60	800 / 2000 = 0,40	
0.60 = p	**0.40 = q**	

Si p = 0,6 y q = 0,4 ➡ $p^2 = 0,36$; $2pq = 0,48$ y $q^2 = 0,16$

	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	**Total**
Observado (O)	400	400	200	1000
Esperado por HW (E)	0,36x1000= 360	0,48x1000= 480	0,16x1000= 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 H_0: la población no está en equilibrio!!!

¿Qué puede estar causando que la población no esté en equilibrio?

1. Que algunos los individuos tengan mayor probabilidad de supervivencia (selección natural)
2. Que haya cambios de un estado alélico a otro (mutación)
3. Que entren genes a la población (migración)
4. Que la población esté expuesta a deriva génica (poblaciones pequeñas)
5. Que el apareamiento no sea al azar (proporciones no mendelianas)

Consecuencias del Equilibrio Hardy-Weinberg

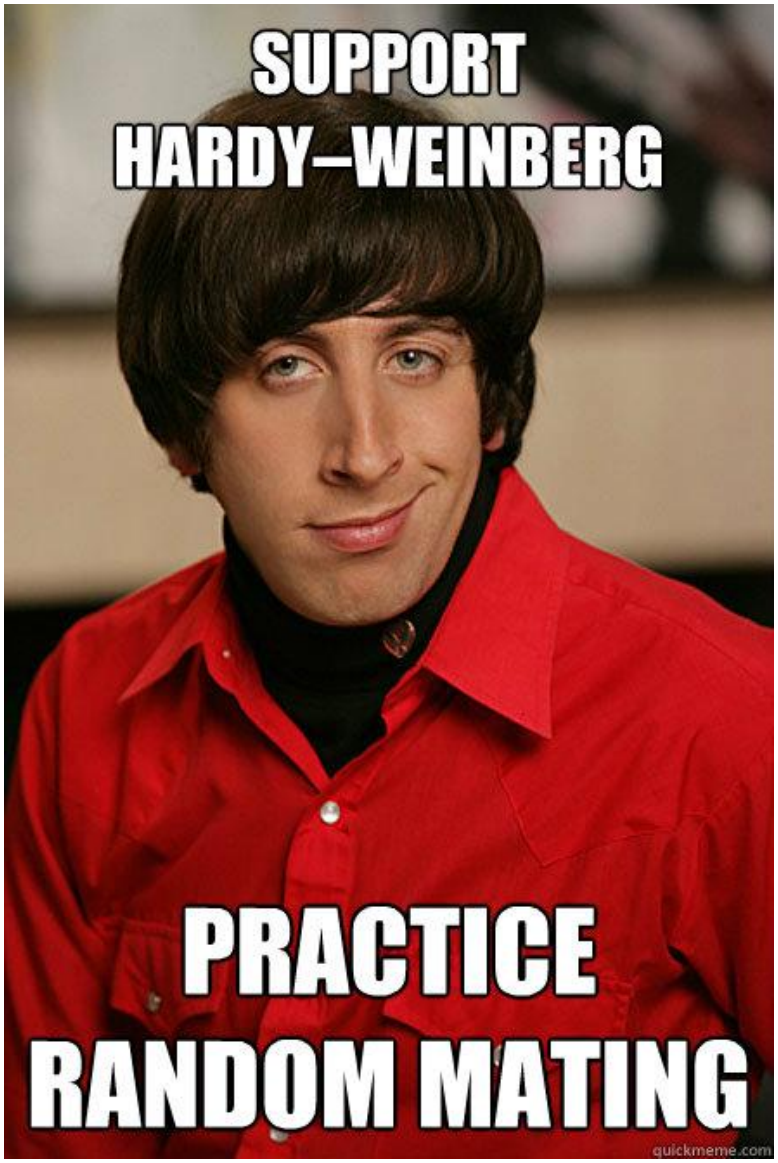
1) Una vez que se alcanzó el equilibrio, las frecuencias alélicas y genotípicas se mantienen constantes a través del tiempo.

2) ¡El equilibrio H-W se alcanza con una generaciones de apareamiento al azar! (para un locus autosómico).

4) La heterocigosis esperada aumenta con el número de alelos, y se maximiza cuando, para k alelos, sus frecuencias son 1/k.

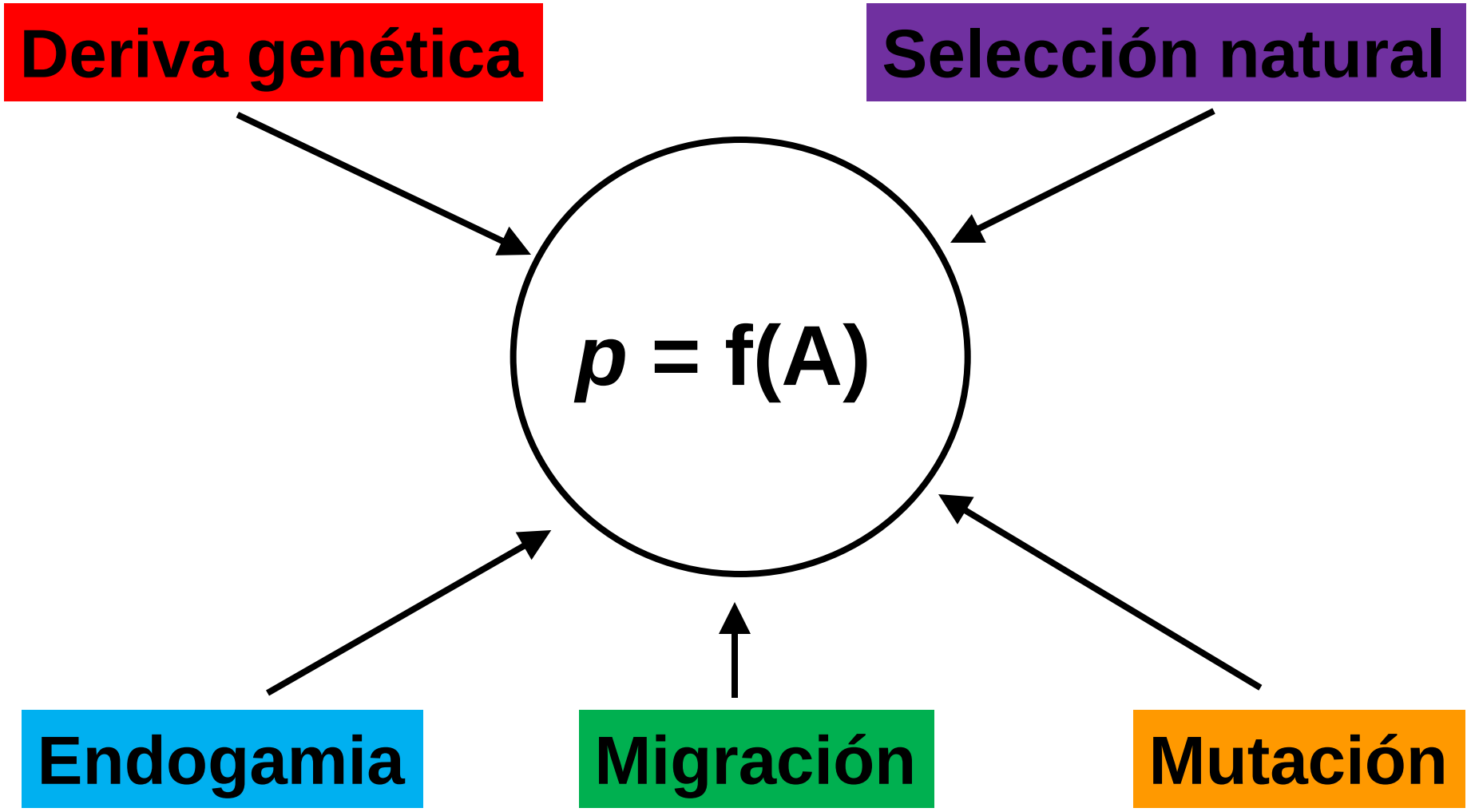
5) La importancia y utilidad del modelo de H-W radica en su simplicidad y falta de realismo. Se utiliza como hipótesis nula.

6) El modelo pese a la falta de realismo del modelo, las poblaciones naturales suelen encontrarse cerca del equilibrio H-W.

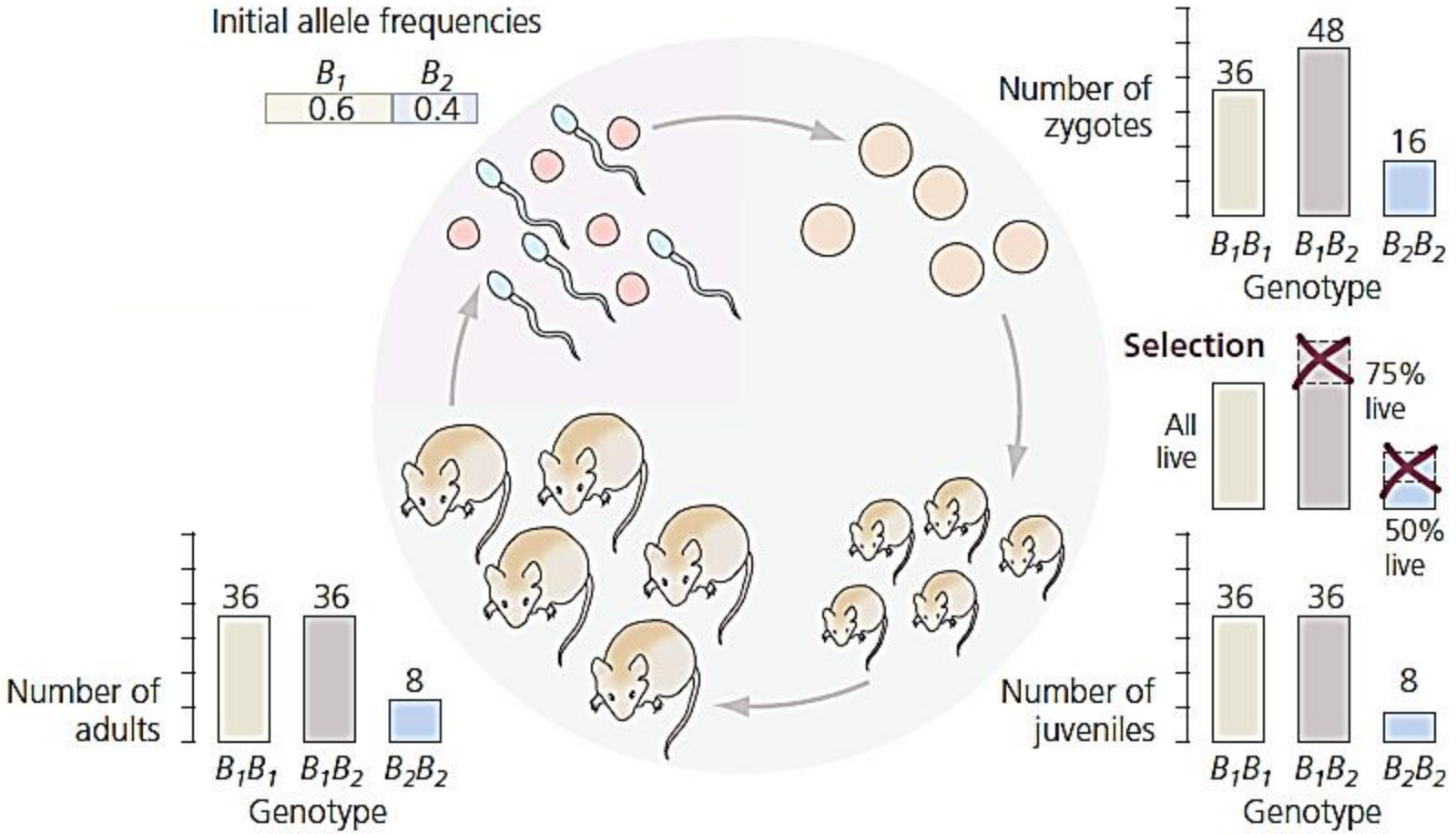

SUPPORT
HARDY–WEINBERG
PRACTICE
RANDOM MATING
quickmeme.com

FACTORES DE EVOLUCIÓN

Capítulos 10 y 11 Evolution (2013); Capítulos 6 y 7 Evolutionary Analysis (2014)

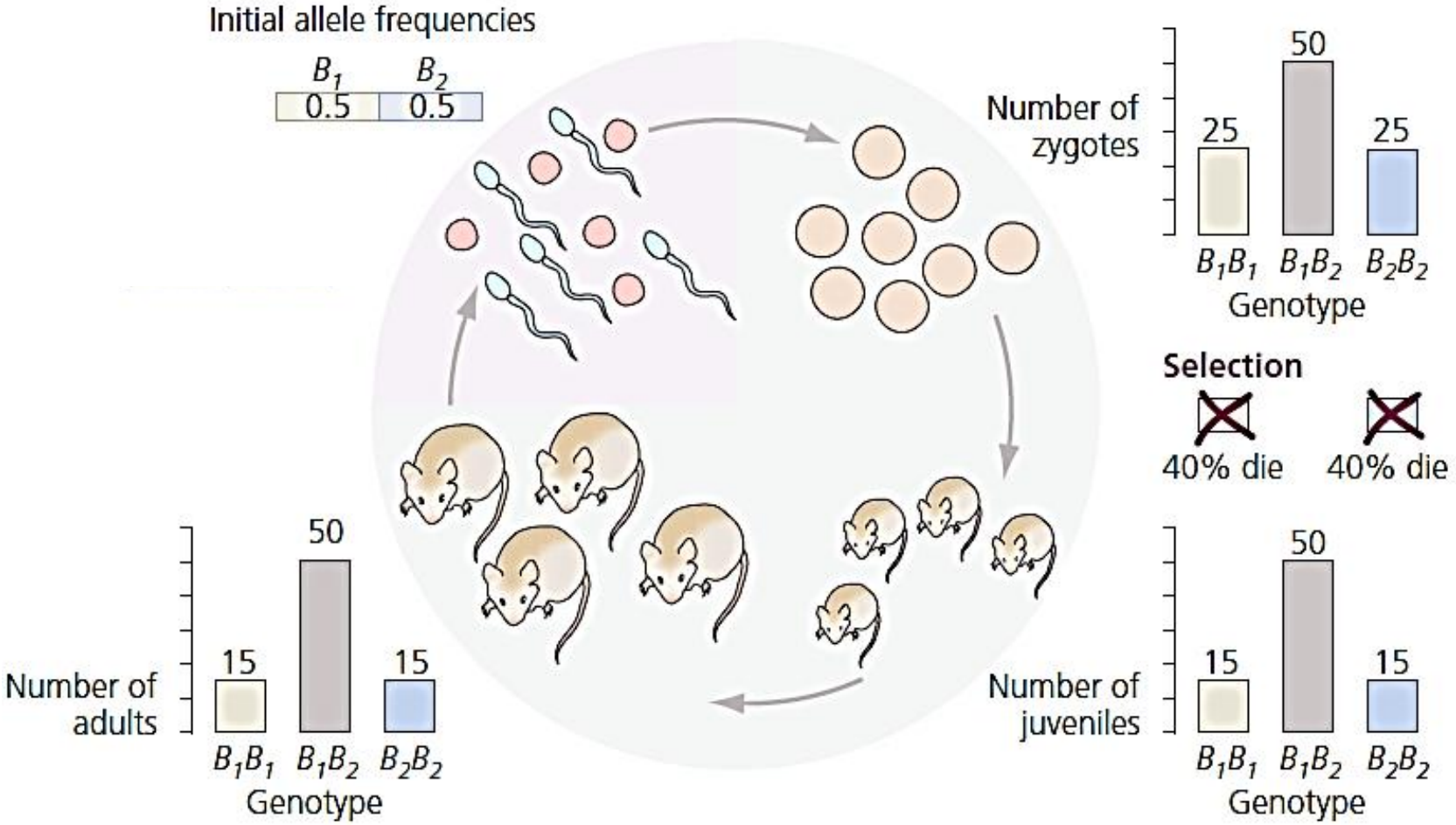


Equilibrio de H-W y evolución
Selección

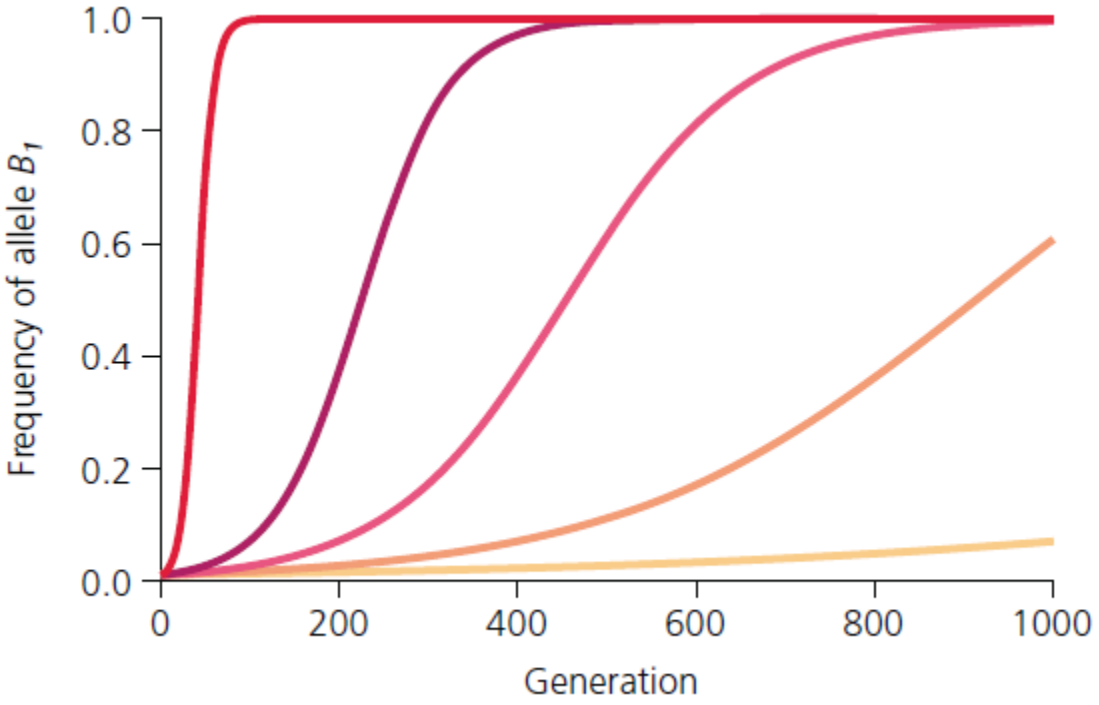


La violación del supuesto de no selección viola la 1er y 2da condición del Eq. H-W:
Cambian las frecuencias alélicas y genotípicas en la próxima generación
LA POBLACIÓN EVOLUCIONA!!!

Equilibrio de H-W y evolución
Selección



La violación del supuesto de no selección viola la 2da condición del Eq. H-W:
Cambian las frecuencias genotípicas en la próxima generación
LA POBLACIÓN EVOLUCIONA!!!



Selection scheme

	Percentage surviving		
	B_1B_1	B_1B_2	B_2B_2
Strong			
	100	90.0	80.0
	100	98.0	96.0
	100	99.0	98.0
	100	99.5	99.0
	100	99.8	99.6
Weak			

Eficacia darwiniana (fitness o valor adaptativo)

La eficacia darwiniana (fitness) es una medida de la supervivencia y reproducción de los individuos de una clase genotípica.

Aquellos individuos que dejan el mayor número de descendencia que llega a la madurez, tienden a ser los más adaptados.

Esto se puede alcanzar de varias formas:

a) supervivencia / mortalidad diferencial

b) fertilidad / fecundidad diferencial

c) éxito de apareamiento diferencial (selección sexual)

Eficacia darwiniana y Coeficiente de Selección

Eficacia absoluta = número de descendientes que un individuo de una clase genotípica aporta **en promedio** a la siguiente generación. Está dada por la probabilidad de sobrevivir hasta la edad reproductiva y la capacidad que dicho genotipo (clase) tenga de dejar descendencia.

Eficacia relativa w = las eficacias de todos los genotipos con respecto al fenotipo de mayor eficacia absoluta

Coeficiente de selección = s

$$w = 1 - s \qquad s = 1 - w$$

Algunas técnicas para estimar eficacia

1) Medir la supervivencia o fertilidad relativa de los genotipos dentro de una generación.

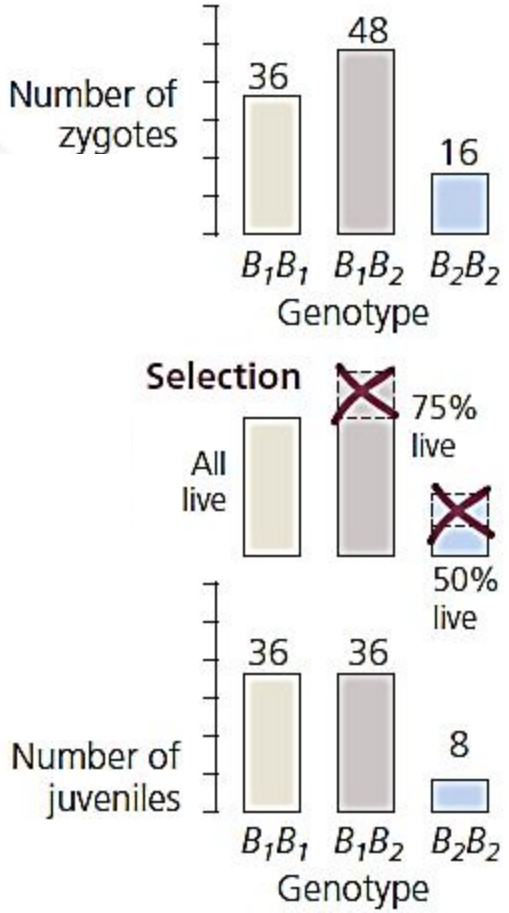
2) Medir los cambios en las frecuencias alélicas entre generaciones.

3) Medir desvíos del equilibrio Hardy-Weinberg.

Fitness absoluto, Fitness relativo (w), Coeficiente de selección

	B_1B_1	B_1B_2	B_2B_2
Fitness absoluto	36/36 = 1	36/48 = 0,75	8/16 = 0,5
Fitness relativa (w)	1	0,75	0,5
Coeficiente de selección (s)	0	0,25	0,5

	B_1B_1	B_1B_2	B_2B_2
Fitness absoluto	34/36 = 0,94	36/48 = 0,75	8/16 = 0,5
Fitness relativa (w)	0,94/0,94 = 1	0,75/0,94 = 0,8	0,5/0,94 = 0,53
Coeficiente de selección (s)	0	0,2	0,47



Genotipo	Frec. Obs. adultos	Frec. Esp. H-W	O / E	Eficacia relativa
SS	29	187.4	0.155	**0.14**
SA	2 993	2 672.4	1.120	**1.00**
AA	9 365	9 527.2	0.983	**0.88**
Total	12 387	12 387		

Eficacia		
	SS	0.155 / 1.12 = **0.14**
	SA	1.12 / 1.12 = **1.00**
	AA	0.983 / 1.12 = **0.88**

Supuestos implícitos en el concepto de fitness

• El *fitness* no es una propiedad de un individuo sino de una clase de individuos.

• El *fitness* es una propiedad de una clase genotípica y no de los genes, ya que las unidades de selección son los individuos.

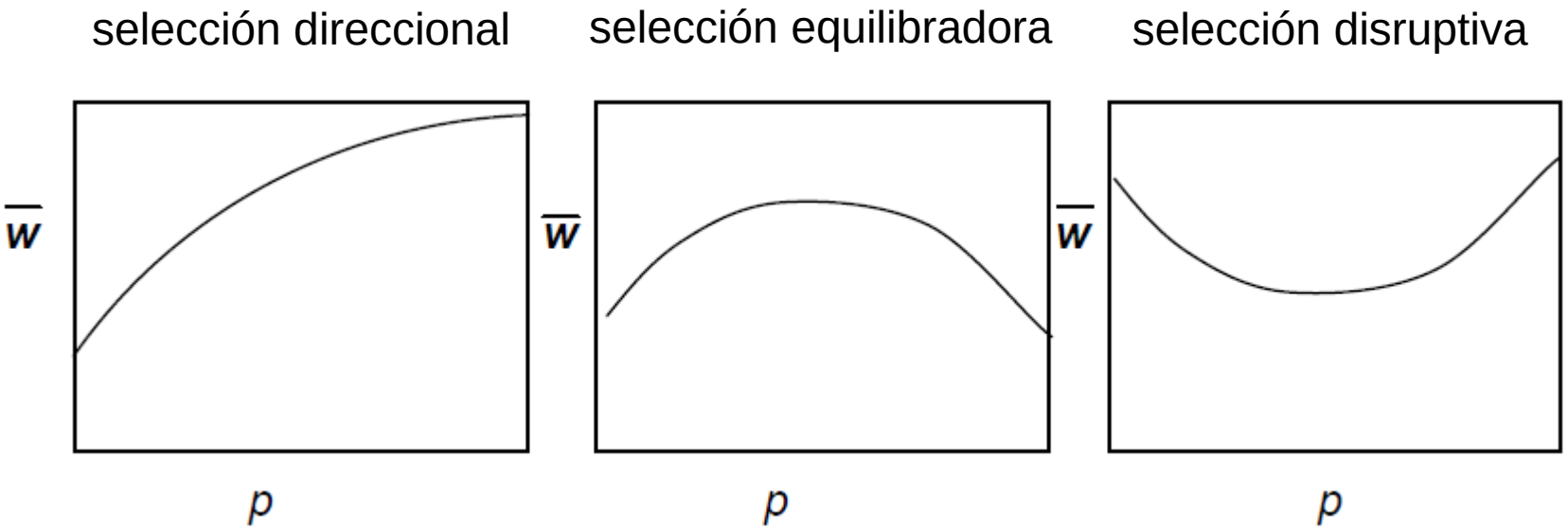
• Bajo su modelo más simple, la GdeP calcula el *fitness* con respecto a un único locus suponiendo que el resto del genoma genera en cada individuo un **ruido de fondo** cuyo promedio en la población no afecta significativamente la dinámica del gen que se estudia.

• El *fitness* de una clase genotípica está asociado a un ambiente.

• El *fitness* es una medida que se establece desde un estadio específico del ciclo de vida (por ej.: cigoto) hasta el mismo estadio en la siguiente generación. En la mayor parte de los modelos se lo considera constante durante sucesivas generaciones.

• Las poblaciones no poseen *fitness* ya que éstas no se reproducen.

Tipos de Selección y sus efectos (paisajes adaptativos)



Selección contra un alelo recesivo, o uno dominante

Selección a favor del heterocigota (heterosis positiva)

Selección contra los heterocigotas (heterosis negativa)

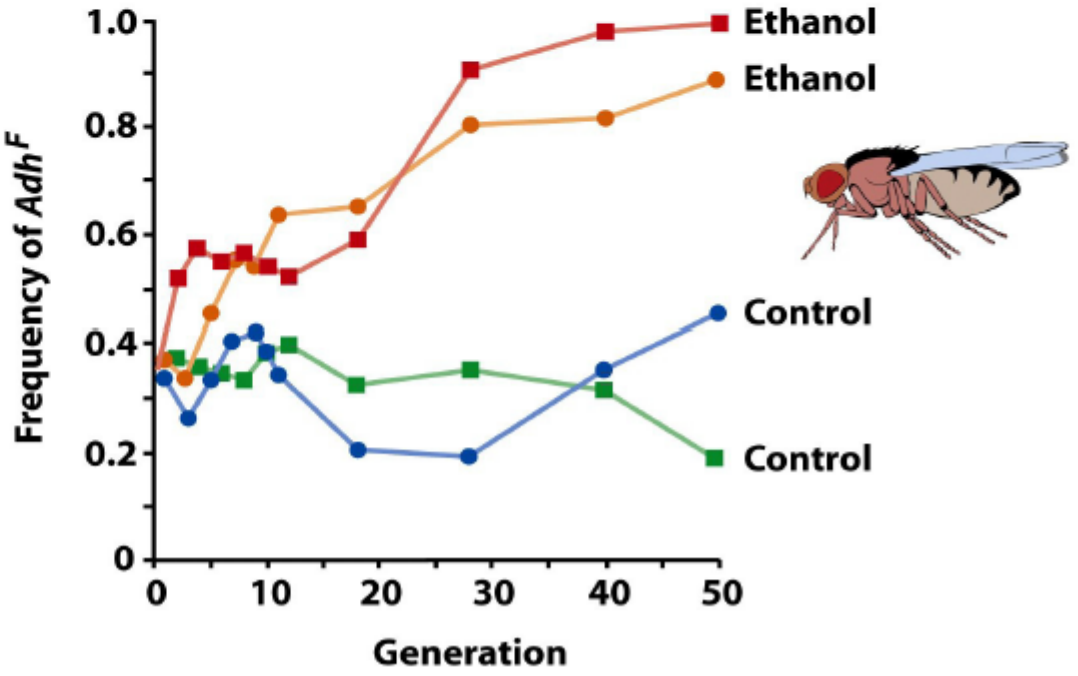
La selección tiende a aumentar la eficacia media de los individuos de la población ($\overline{w}$), puesto que los genotipos más eficaces dejan mayor descendencia, tendiendo a aumentar su representación a expensas de los menos aptos.

Equilibrio de H-W y evolución
Selección
Caso empírico en *Drosophila melanogaster*

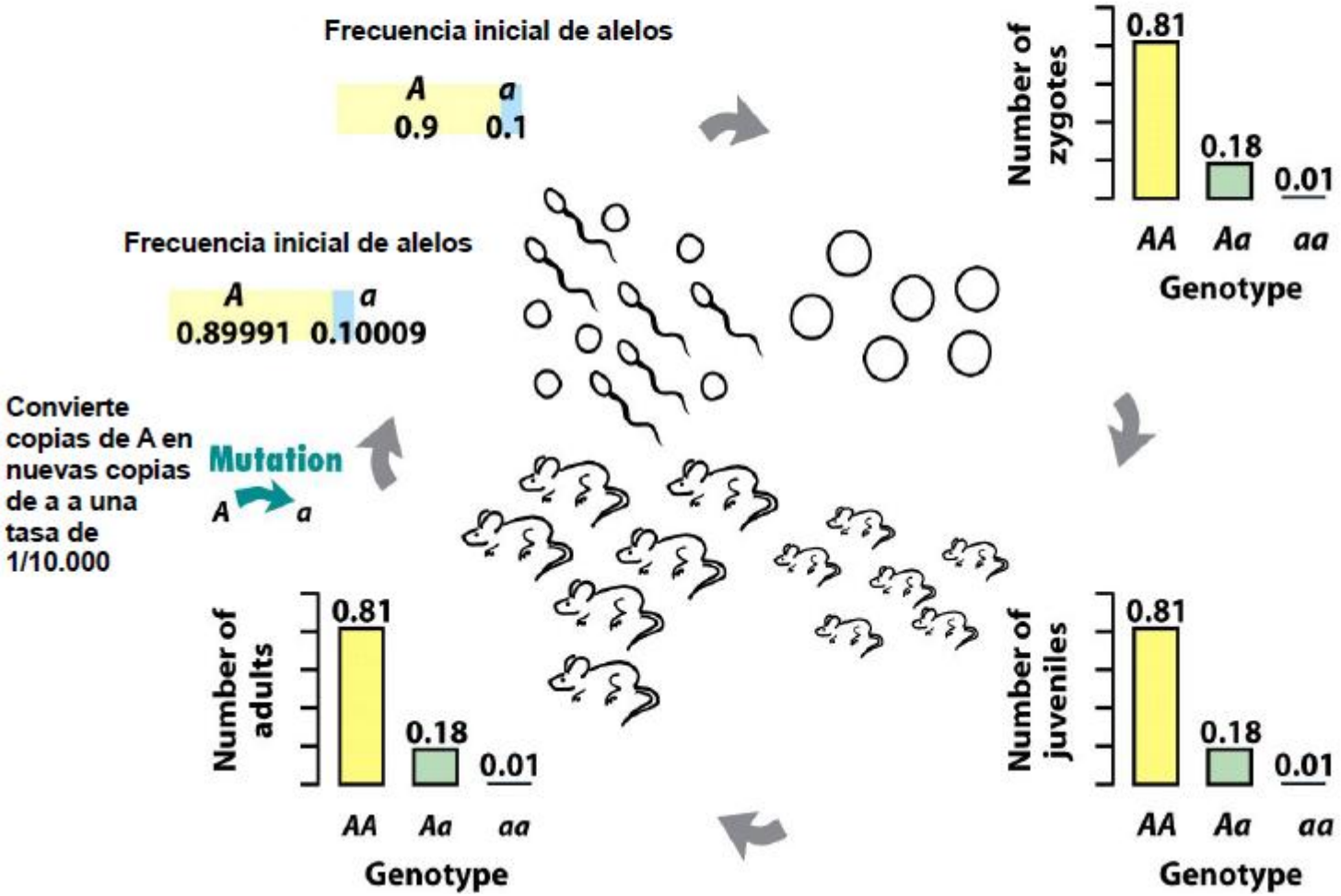
Frecuencia de enzima deshidrogenasa Adh^F y Adh^S
Adh^F otorga eficiencia en metabolizar el alcohol

Cuatro poblaciones:
2 en alcohol y 2 en control

Conclusión:
Hay selección por Adh^F en alcohol.
Cambia la proporción de alelos



Equilibrio de H-W y evolución
Mutación

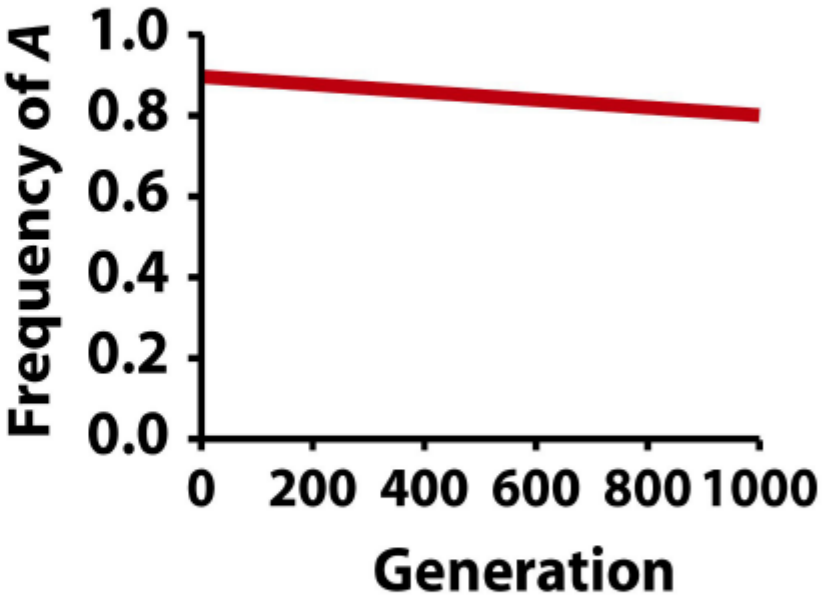


Las nuevas frecuencias del alelo son prácticamente idénticas a las viejas frecuencias del alelo. Como mecanismo de evolución, la mutación no ha tenido casi ningún efecto. Casi ningún efecto no es lo mismo que exactamente ningún efecto.

Equilibrio de H-W y evolución
Mutación

La mutación es un mecanismo de evolución débil. Incluso a una tasa rápida de mutación hacen falta muchas generaciones

A lo largo del tiempo, sin embargo, mutaciones sostenidas pueden cambiar la frecuencia de alelos en una población.



La mutación es la fuente esencial de variabilidad genética → en conjunto con selección es una pieza crucial para el proceso evolutivo.

Equilibrio de H-W y evolución
Deriva génica

"Error de muestreo" como causante de evolución

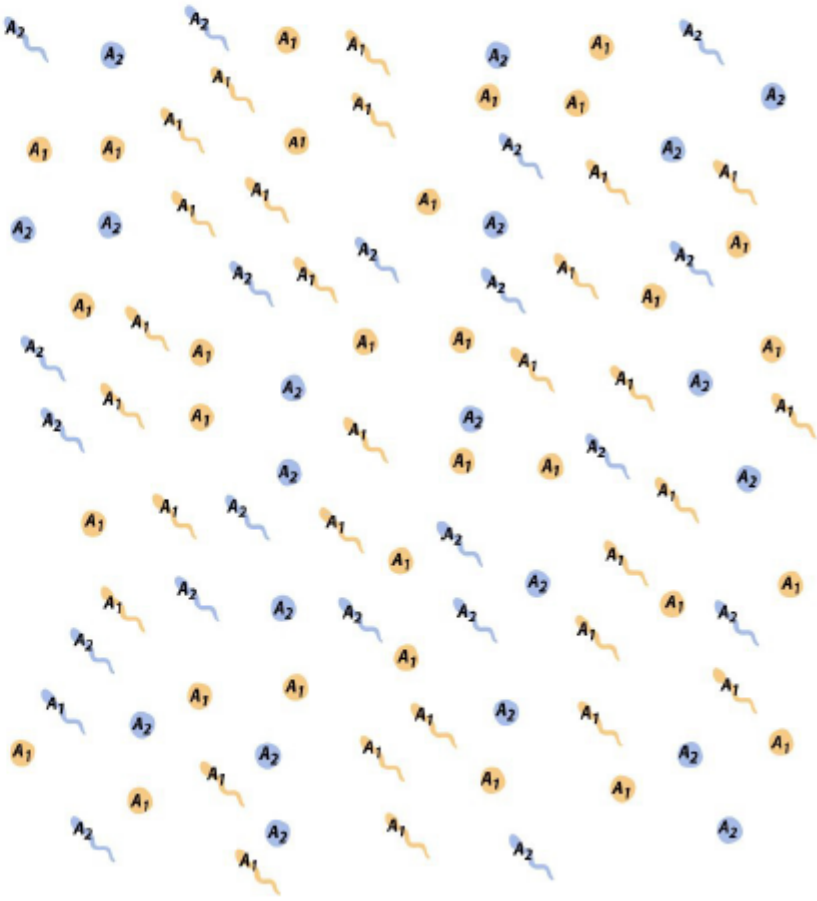
1. Cuando la población es chica "el muestreo" tiene más error

2. Eventos azarosos determinan el pase de alelos entre generaciones

¿Se puede decir que la población evolucionó?

↓

Hay evolución pero no adaptación



Deriva génica. El papel de la contingencia

Deriva génica: fluctuación azarosa de frecuencias alélicas → Evolución no adaptativa

Toda población es finita → sujeta a deriva

Junto con selección natural son los dos factores más importantes de evolución en poblaciones naturales

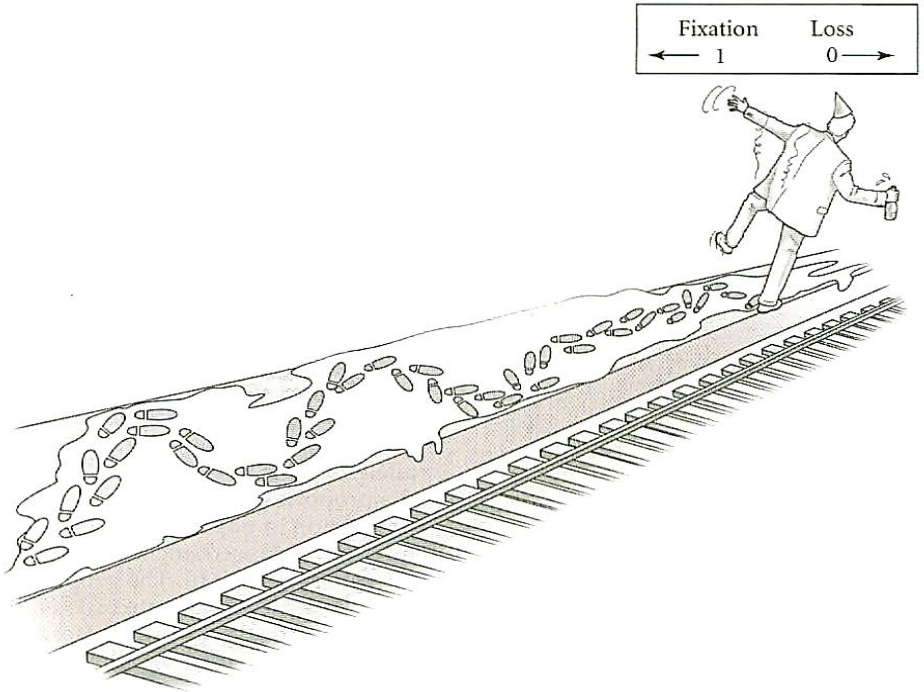
Deriva génica = hipótesis nula → no podemos asumir que hay selección hasta no descartar deriva génica

Todos los alelos están sujetos a deriva pero no a selección

La deriva no produce adaptación, la selección sí

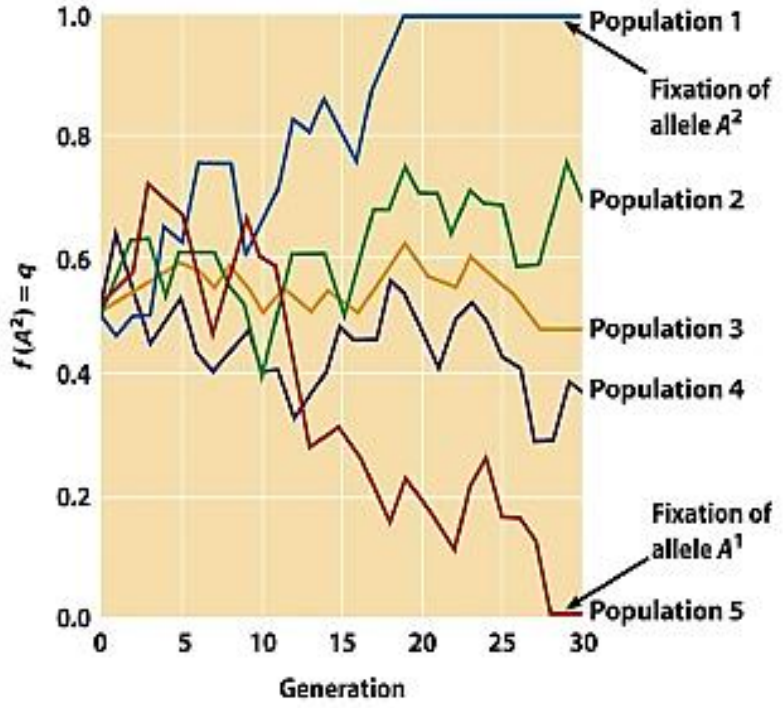
Para entender Deriva Génica

Caminata al azar (Random walk)



La probabilidad de que se fije un alelo por deriva es igual a su frecuencia

La varianza de posibles resultados aumenta de generación en generación



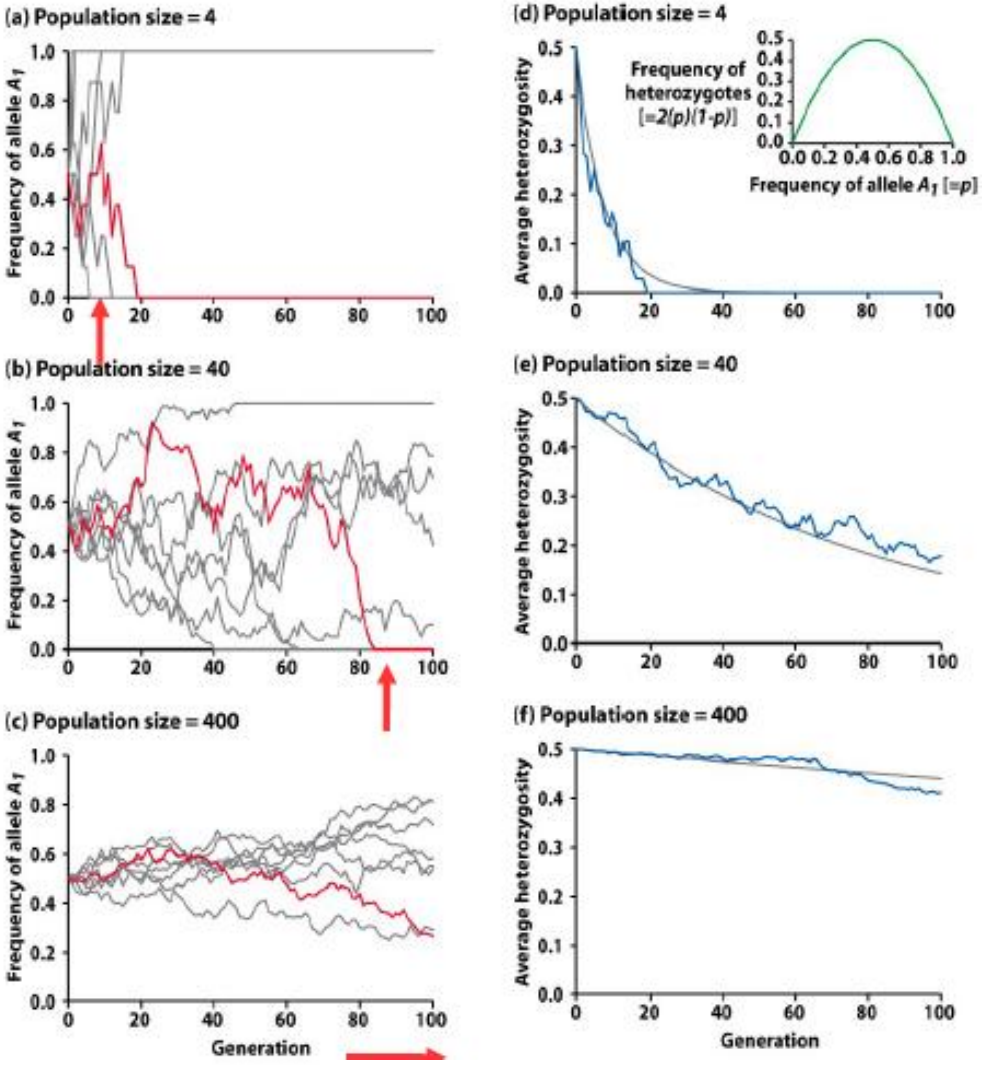
Estimación de la magnitud del cambio de frecuencias alélicas por deriva:

conocidos N, *p* y *q*:

$$s = \sqrt{\frac{pq}{2N}}$$

Evolución por deriva génica: 5 puntos importantes

1. La fluctuación de frec. alélica es al azar y eventualmente algún alelo se fija.
2. La evolución por deriva génica es más rápida en poblaciones pequeñas
3. La probabilidad de fijación de un alelo en un momento *t* es igual a su frecuencia en ese momento
4. El tiempo de fijación promedio es más corto en poblaciones chicas
5. La deriva génica reduce la variabilidad genética dentro de la población



Experimento de Laboratorio

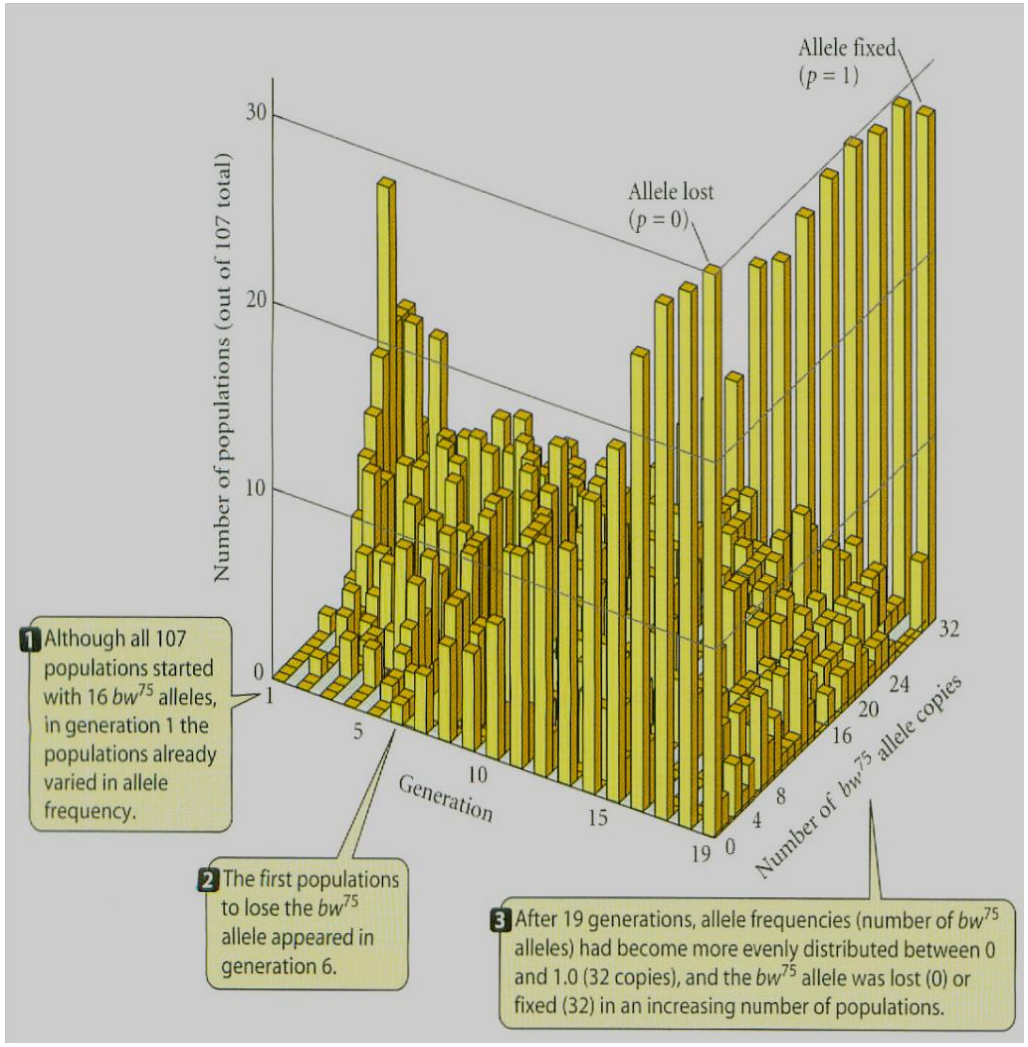
• Peter Buri (1956)

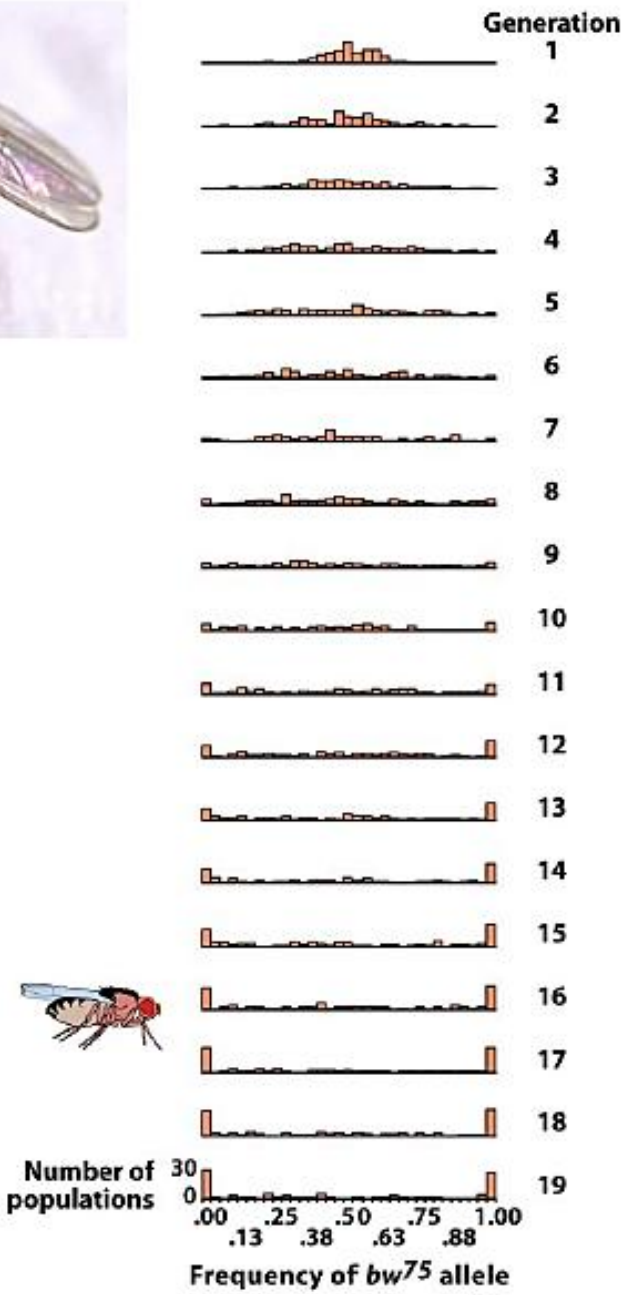
• 107 poblaciones de *Drosophila melanogaster* con 16 individuos (8♀ y 8♂), todos heterocigotos para bw (ojos rojos) y bw^{75} (ojos blancos).

• Frecuencia inicial bw = 0.5, bw^{75} = 0.5

• Cada población se reprodujo por 19 generaciones y en cada una se retiraban 16 individuos (8♀ y 8♂) al azar.

Deriva génica en poblaciones reales Resultados



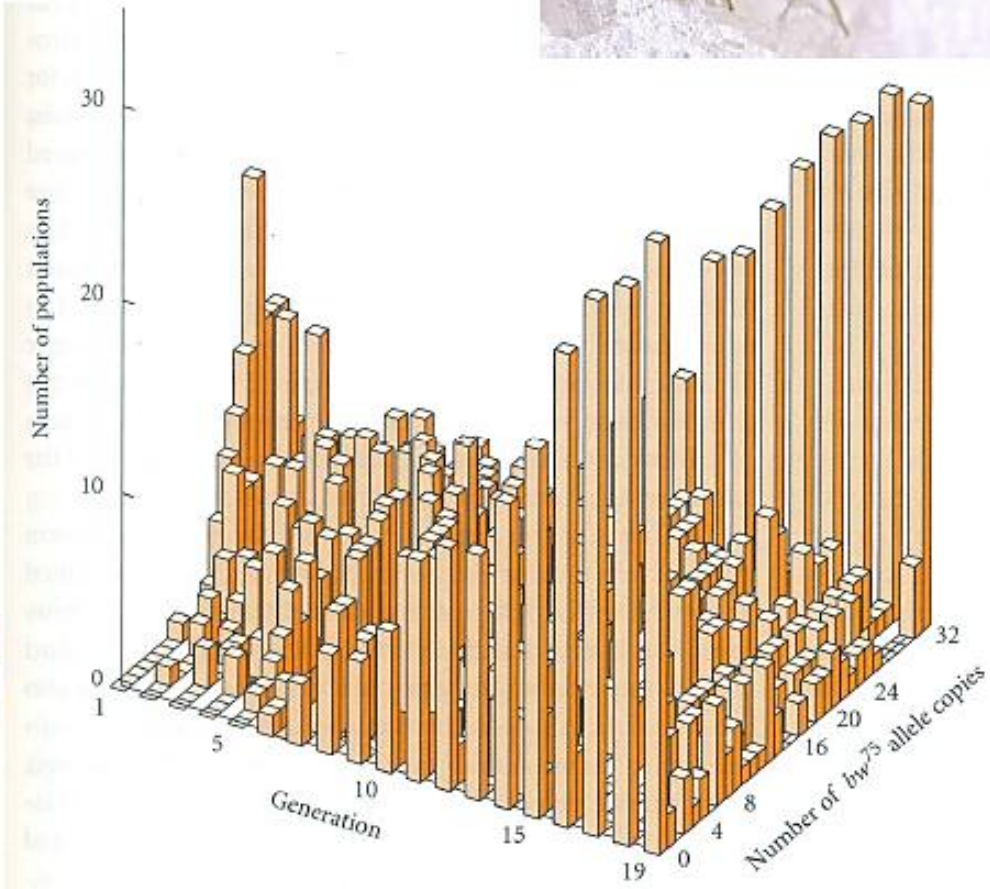


Deriva génica en poblaciones reales

Resultados:

1. En la mayoría de las poblaciones se termina perdiendo alguno de los alelos

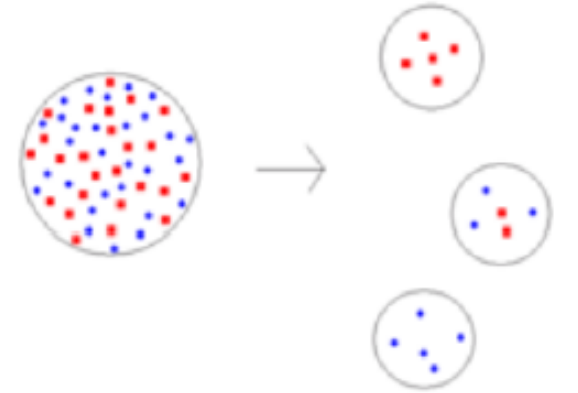
2. La tasa de deriva fue mayor que lo esperado para N = 16. Se calculó que N_e=9



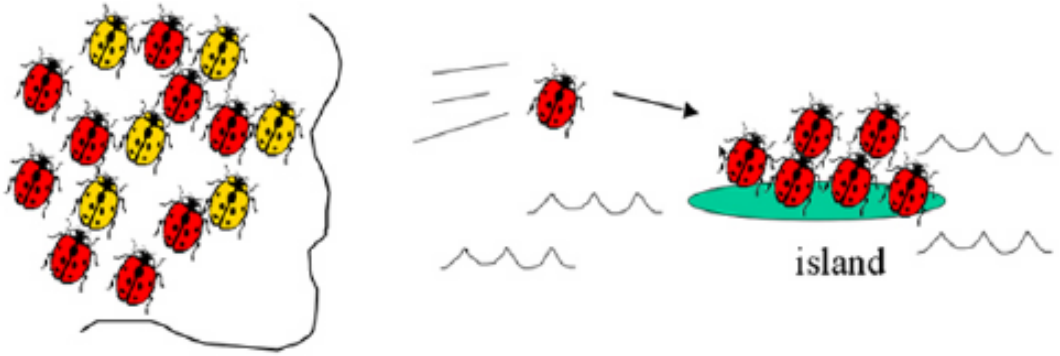
3. No hay diferencias en supervivencia entre los alelos → resultado de la deriva génica

Cuello de botella y efecto fundador

- **Cuello de botella**: restricciones de tamaño por las que pasan las poblaciones.
- **Efecto fundador:** formación de una nueva población a partir de un número pequeño de individuos. Puede llevar a especiación.



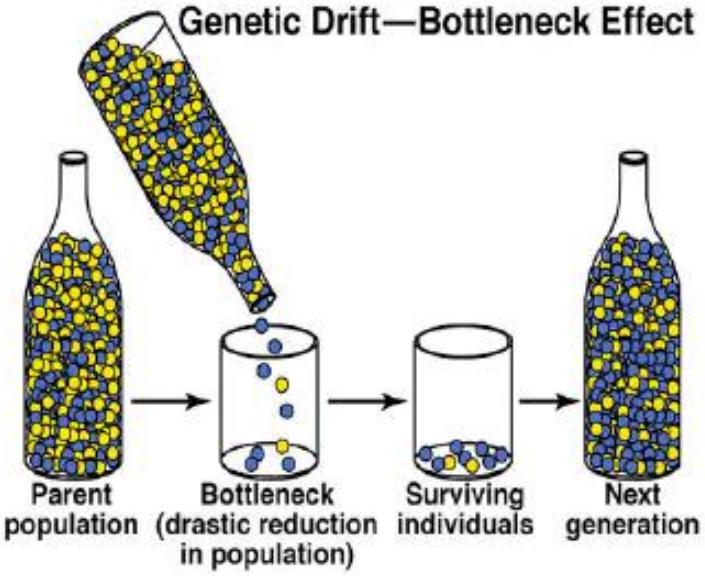
- **founder effect**: a few individuals from a population start a new population with a different allele frequency than the original population

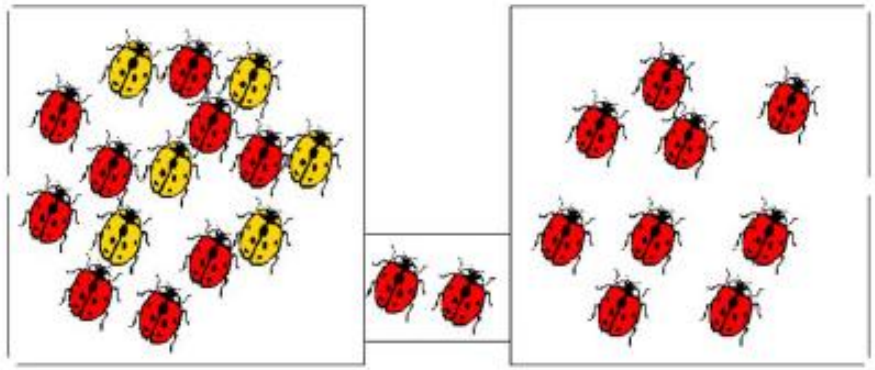


Cuello de botella y efecto fundador

- **Cuello de botella**: restricciones de tamaño por las que pasan las poblaciones.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





- bottleneck example

Cuello de botella en poblaciones reales

- Experimento de Edwyn Bryant con la mosca doméstica
- En poblaciones experimentales que sufren cuello de botella de 1, 4, y 16 parejas de moscas de una población natural. Control de 1000 moscas.
- Las poblaciones crecen hasta 1000 individuos y se someten nuevamente al cuello de botella.
- Luego de la recuperación del cuello de botella se mide frecuencia de alelos en 4 sitios polimórficos (con electroforesis) y el número total de alelos.
- Se espera que la heterocigosidad promedio se reduzca

Cuello de botella en poblaciones reales

- Resultados
- Heterocigosidad disminuyó después de cada evento de cuello de botella
- En poblaciones con 1 pareja > 4 parejas > 16 parejas
- La pérdida de alelos raros fue mayor que la pérdida de heterocigosidad

Table 11.1 **The proportion of average heterozygosity ($\bar{H}$) in bottlenecked populations of houseflies, relative to control populations[a]**

EPISODE		BOTTLENECK SIZE (NUMBER OF PAIRS)		
		1	4	16
1	Observed	0.681[b]	0.910[b]	0.986
	Expected	0.750	0.938	0.984
3	Observed	0.386[b]	0.891[b]	0.934
	Expected	0.422	0.824	0.954
5	Observed	0.284[b]	1.006	0.921
	Expected	0.237	0.724	0.924

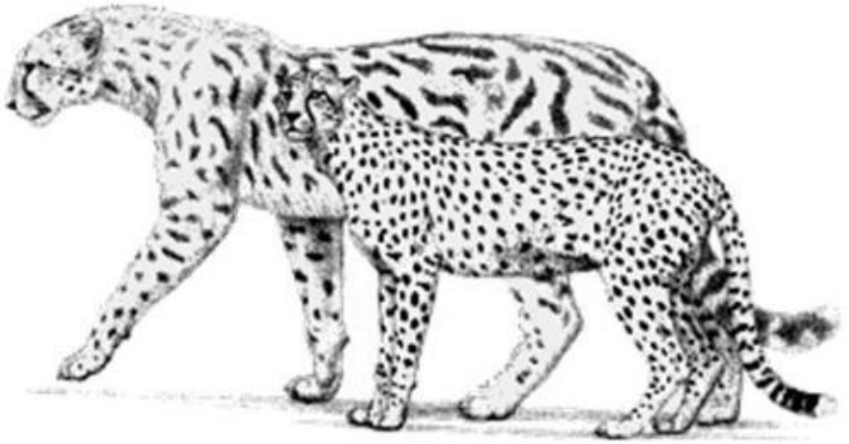
Source: McCommas and Bryant (1990).

[a]The values are averaged over 4 replicate populations at each bottleneck size for 1 and 3 bottleneck episodes, and over 2 replicates for 5 episodes.

[b]Represents a statistically significant difference in heterozygosity between bottlenecked and control populations.

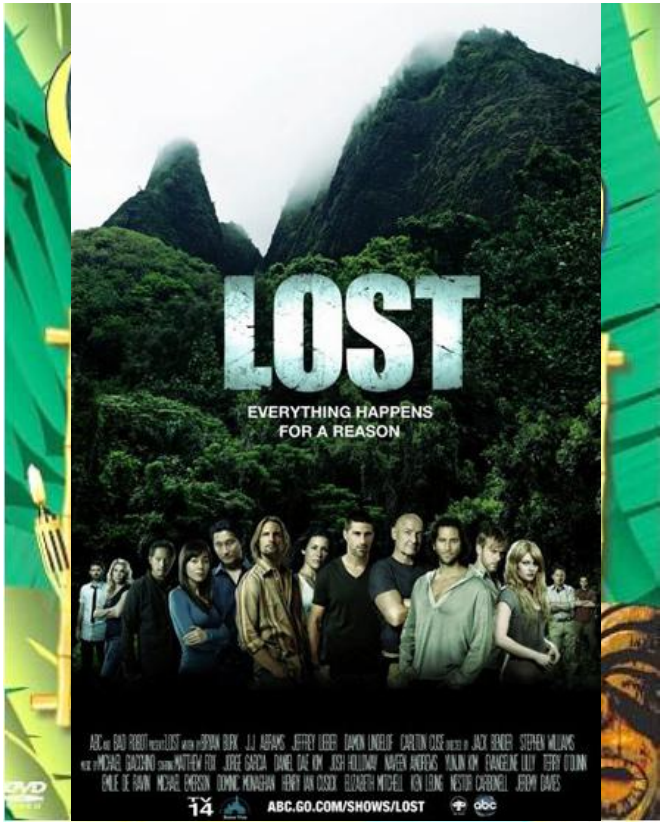
Efecto cuello de botella

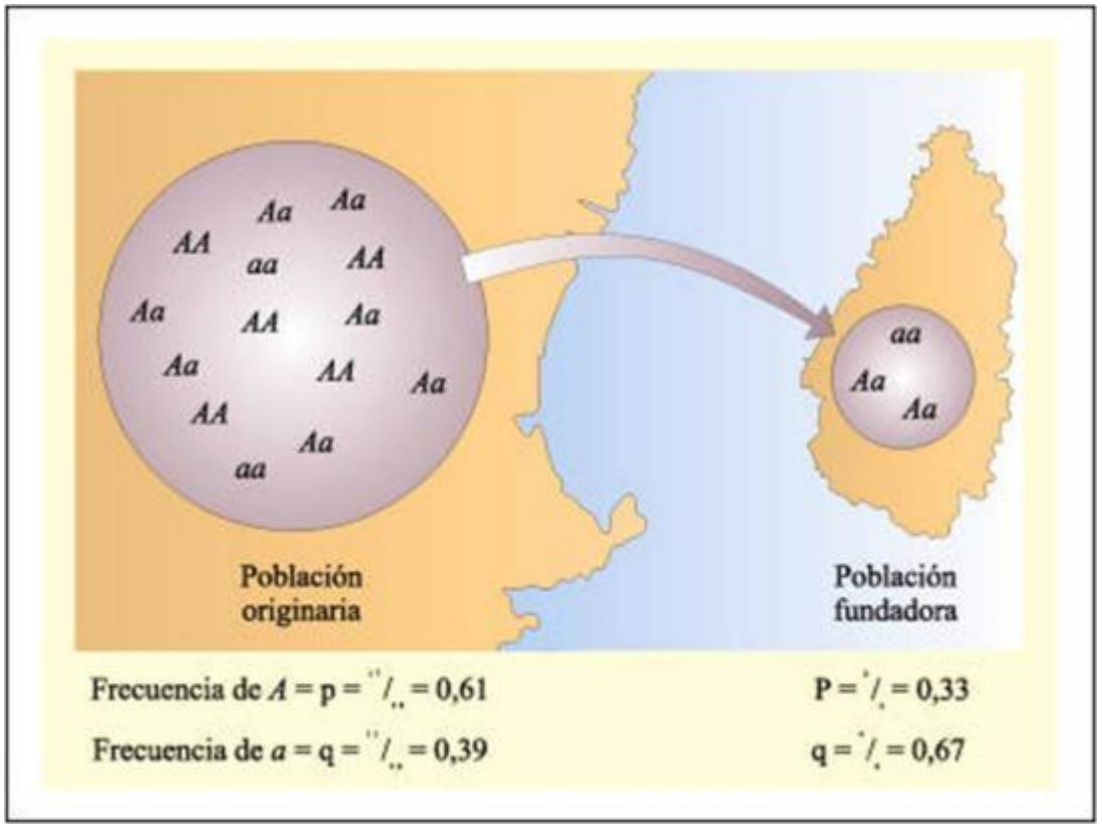
El elefante marino del norte *Mirounga angustirostris* estuvo al borde de la extinción en 1890: de 30.000 solo 20 individuos sobrevivireron.



Acinonyx jubatus y Acinonyx pardinensis

Efecto fundador



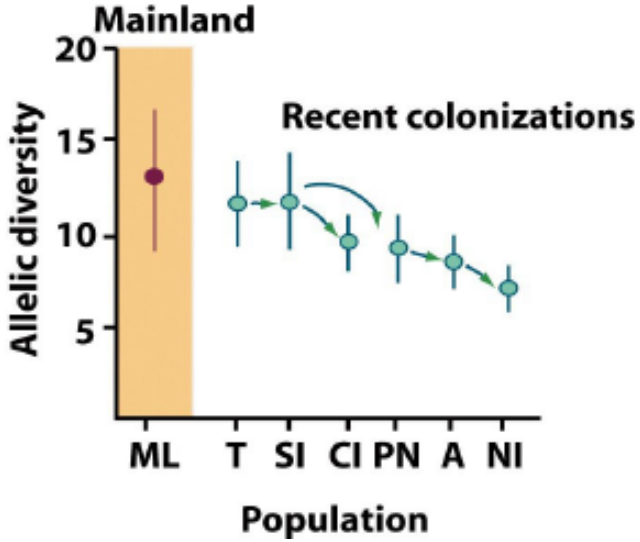


Las poblaciones de muchas islas alejadas de los continentes son producto de la colonización inicial de unos pocos individuos como consecuencia de su dispersión accidental.

Efecto fundador

Ej. *Zosterops lateralis* en Oceanía

1. Poblaciones recién establecidas son pequeñas → efecto fundador
2. El efecto fundador es una forma de deriva génica → error de muestreo
3. La diversidad de alelos decrece en sucesivas colonizaciones



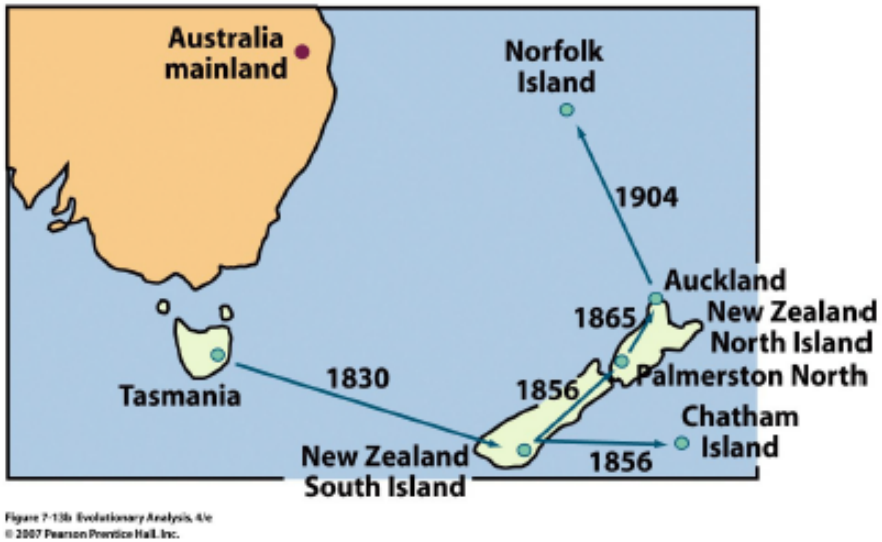


Figure 7-13b Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Efecto fundador (efecto acumulativo)

Teleogryllus oceanicus
(Grillo de campo del Pacífico)

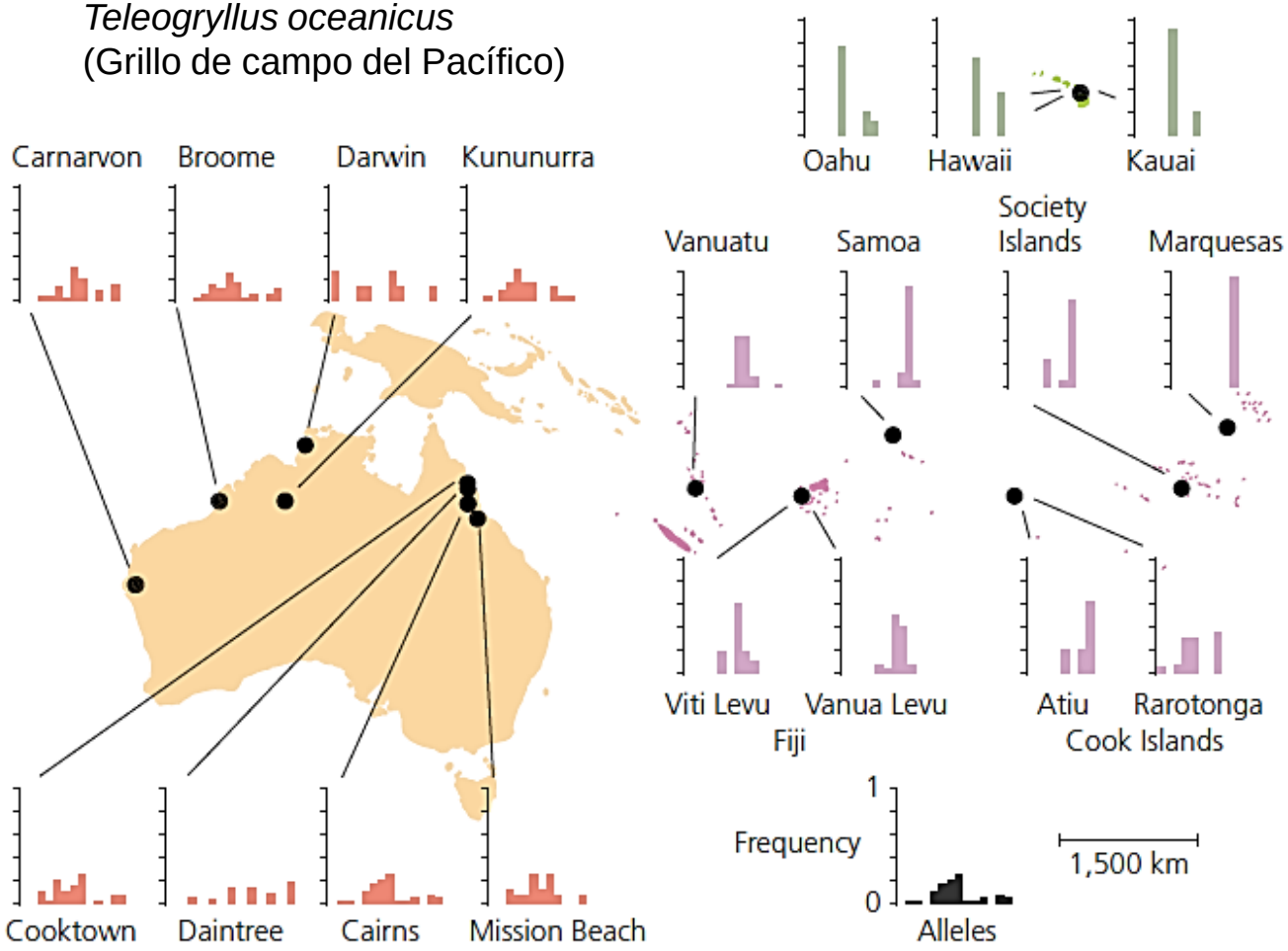
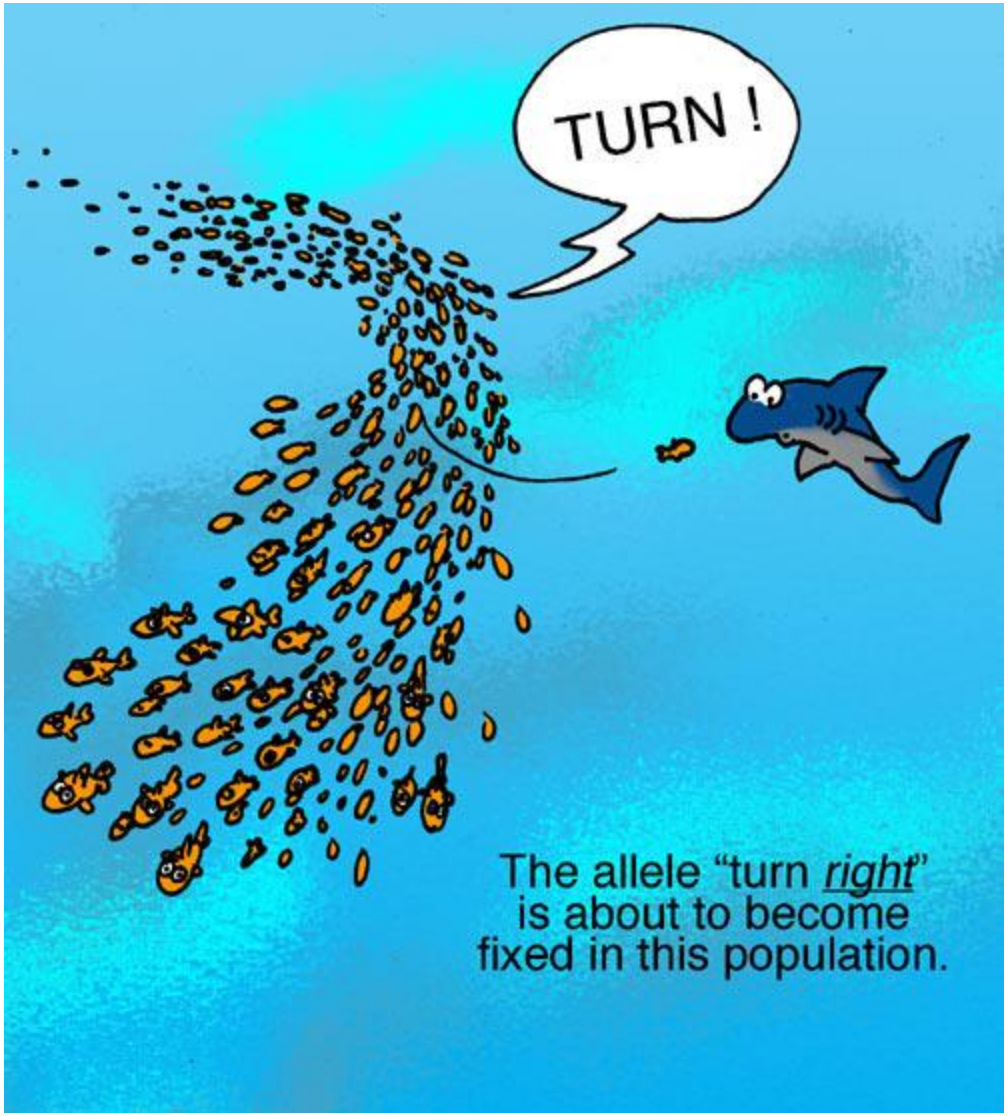


Figure 7.12 Allelic diversity at a representative microsatellite locus in Pacific field cricket populations from Australia, Oceania, and Hawaii The bar graphs show the frequencies of alleles of the Totri 9a locus in eight populations from Australia (orange), eight populations from Oceania (purple), and three populations from Hawaii (green). Sample sizes range from 5 to 25 individuals per population. Redrawn from Tinghitella et al. (2011).


TURN !
The allele "turn *right*" is about to become fixed in this population.