

# Genética de Poblaciones y Equilibrio Hardy-Weinberg

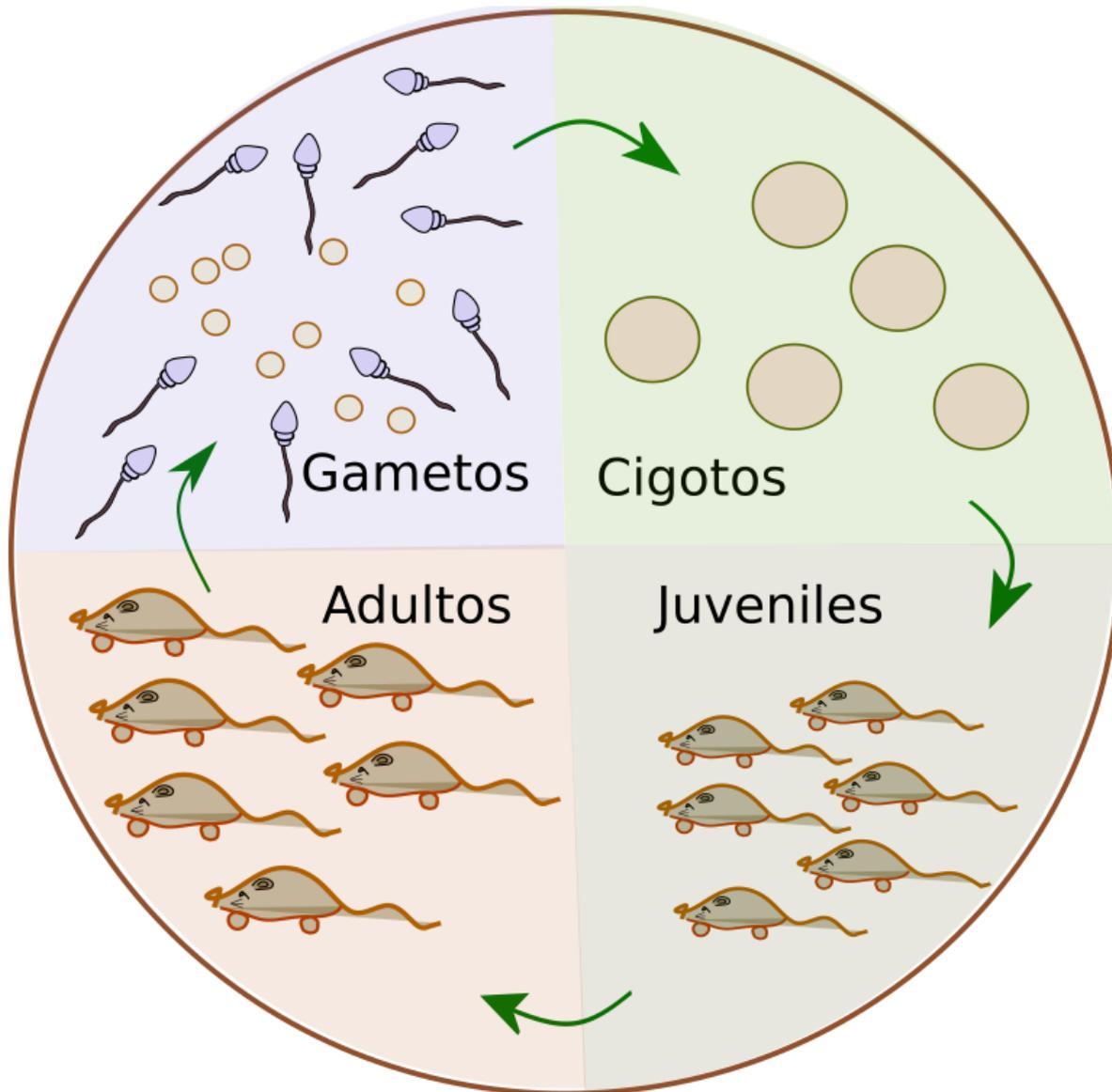
- Conceptos clave de Genética de Poblaciones para Evolución
- El Equilibrio de Hardy-Weinberg (modelo nulo)
- Desviaciones del Eq. H-W: Deriva génica, **Mutaciones**, Flujo génico, Endogamia y **Selección Natural**

Bibliografía:

Capítulos 9 y 12 D. Futuyma (2005, 2013)

Capítulo 6 Freeman y Herron

# Población



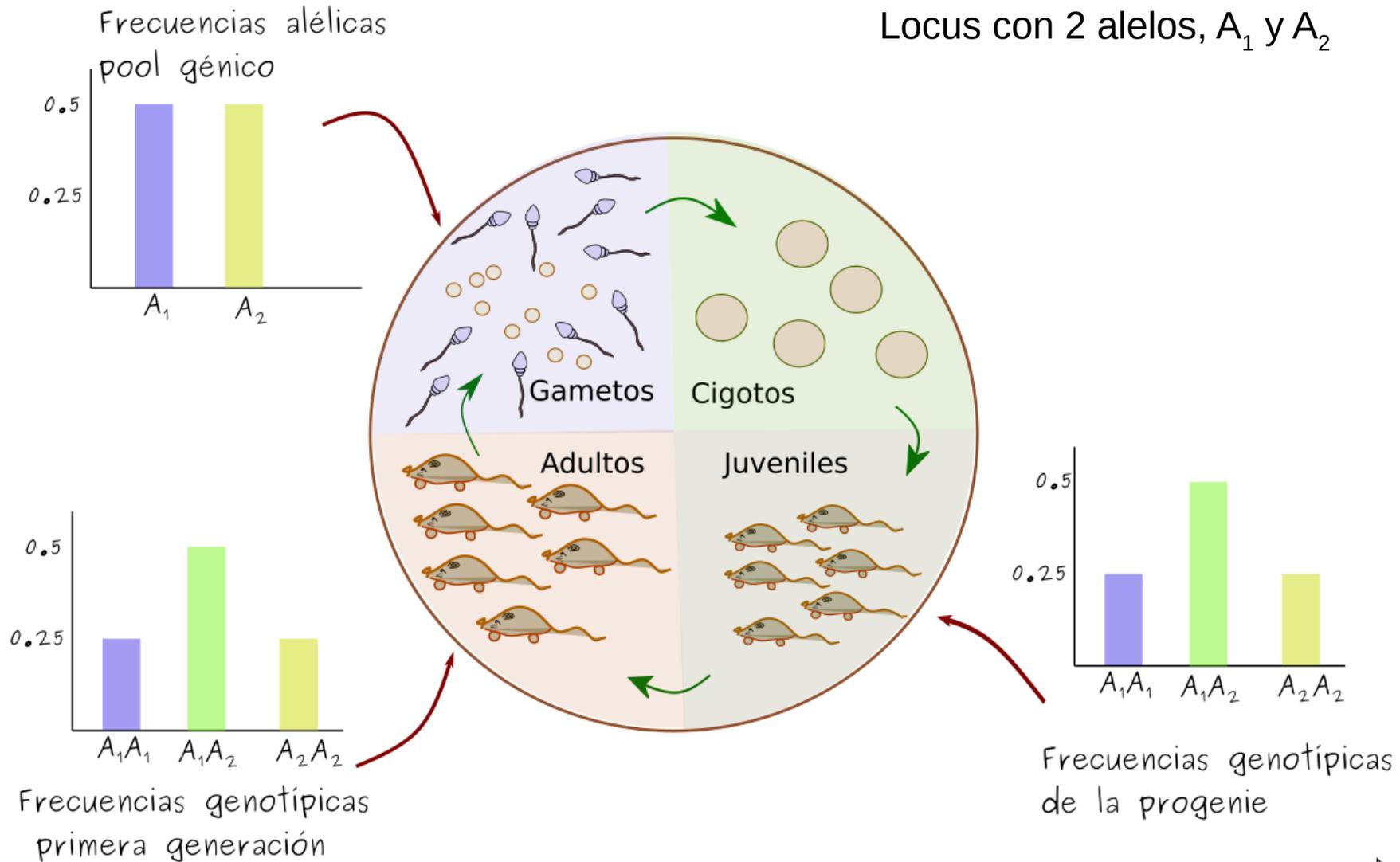
Alelos

Frecuencias alélicas

Frecuencias Genotípicas

# Genética de Poblaciones

Locus con 2 alelos,  $A_1$  y  $A_2$



Una alteración en las frecuencias genotípicas, alterará las frecuencias alélicas y esto provocará un cambio en las frecuencias genotípicas de la siguiente generación: Evolución

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

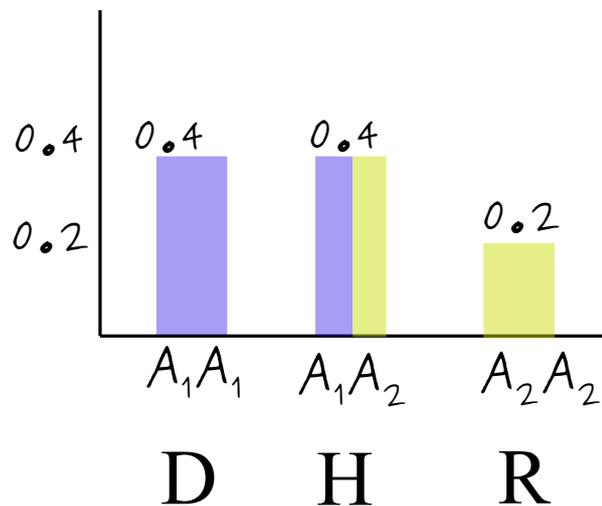
Población diploide: 1000 individuos

	$A_1$	$A_2$	
$A_1A_1$	400 individuos		$D=0.4$
$A_1A_2$	400 individuos		$H=0.4$
$A_2A_2$	200 individuos		$R=0.2$

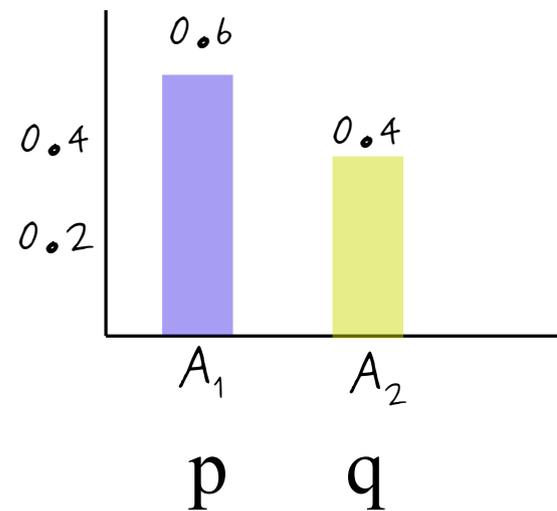
$$p = D + H/2$$

$$q = R + H/2$$

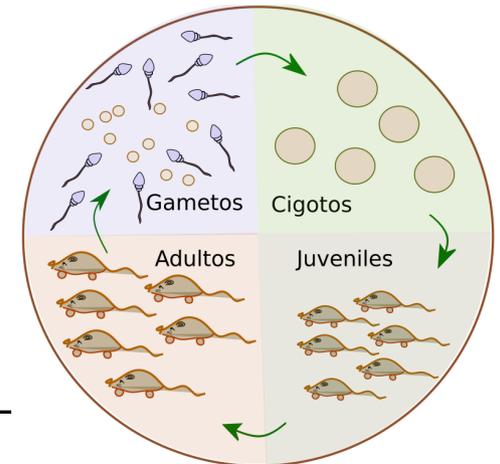
$p = 0.6$   
 $q = 0.4$



Frecuencias genotípicas parentales



Frecuencias alélicas parentales



- Cruzamiento al azar
- Cada genotipo es igualmente representado por hembras y machos

Progenie

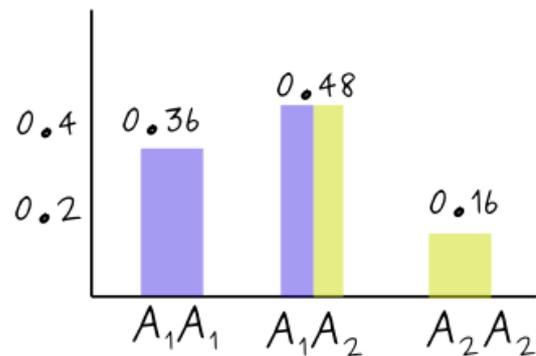
$$A_1A_1 \quad \Pr[A_1 \circ] \times \Pr[A_1 \uparrow] \quad p^2 = 0.36$$

$$A_1A_2 \quad \begin{aligned} &\Pr[A_1 \circ] \times \Pr[A_2 \uparrow] \\ &\Pr[A_2 \circ] \times \Pr[A_1 \uparrow] \end{aligned} \quad 2pq = 0.48$$

$$A_2A_2 \quad \Pr[A_2 \circ] \times \Pr[A_2 \uparrow] \quad q^2 = 0.16$$

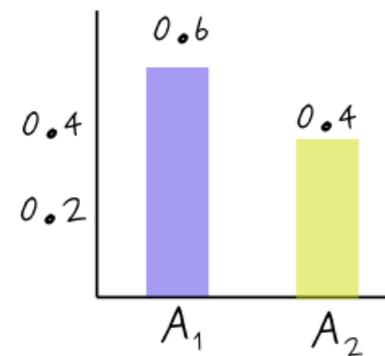
$p$  = frecuencia del alelo  $A_1$

$q$  = frecuencia del alelo  $A_2$



D H R

Frecuencias genotípicas  
de la progenie



p q

Frecuencias alélicas  
de la progenie

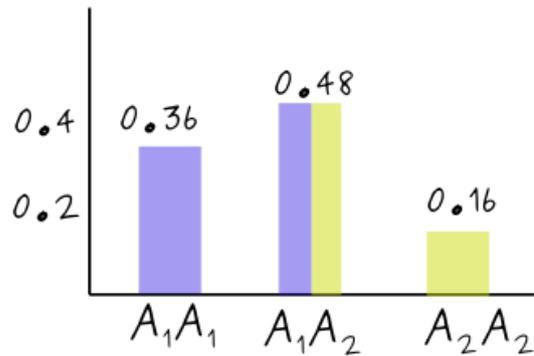
- Cruzamiento al azar
- Cada genotipo es igualmente representado por hembras y machos

Progenie

$$A_1A_1 \quad \Pr[A_1 \circ] \times \Pr[A_1 \uparrow] \quad p^2 = 0.36$$

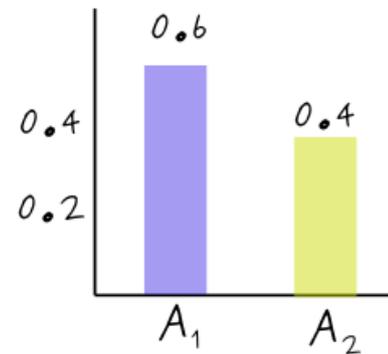
$$A_1A_2 \quad \begin{aligned} &\Pr[A_1 \circ] \times \Pr[A_2 \uparrow] \\ &\Pr[A_2 \circ] \times \Pr[A_1 \uparrow] \end{aligned} \quad 2pq = 0.48$$

$$A_2A_2 \quad \Pr[A_2 \circ] \times \Pr[A_2 \uparrow] \quad q^2 = 0.16$$



D H R

Frecuencias genotípicas de la progenie



p q

Frecuencias alélicas de la progenie

La frecuencia de alelos no cambió de una generación a la siguiente, aunque los alelos se distribuyeron entre los genotipos en nuevas proporciones

## Ecuación de HW

$$p^2 \quad 2pq \quad q^2$$

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  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$ .
- 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.

# Ejemplo

Locus humano Mn

Muestra de 320 individuos

MM: 187

MN: 114

NN: 19

Frecuencia de cada genotipo: MM (D)

Mn (H)

NN (R)

Frecuencia de p y de q

**p=**

**q=**



Genotipo	MM	MN	NN
Freq. Esperada H-W			
N° esperado			
N° observado			
$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$			

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

# Ejemplo

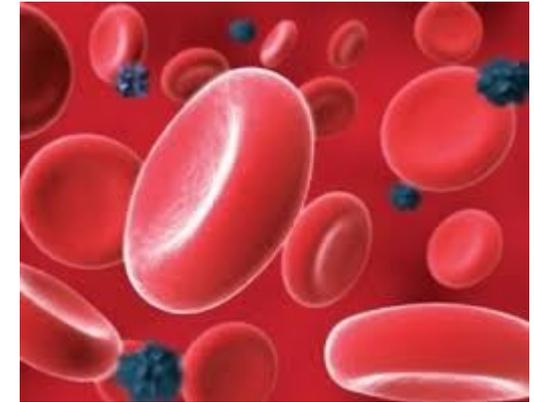
Locus humano Mn

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  $p = [(187 \cdot 2) + 114] / 640 = 0.763$ ;  $q = [(19 \cdot 2) + 114] / 640 = 0.237$

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:

$A_1A_1$ : 400

$A_1A_2$ : 400

$A_2A_2$ : 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)				
$\chi^2 = \Sigma(O - E)^2 / E$				

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

# Otro ejemplo

Muestra de individuos:

$A_1A_1$ : 400

$A_1A_2$ : 400

$A_2A_2$ : 200

Total: 1000 individuos

D? 0.4

H? 0.4

R? 0.2

p? 0.6

q? 0.4

$p^2$     $2pq$     $q^2$



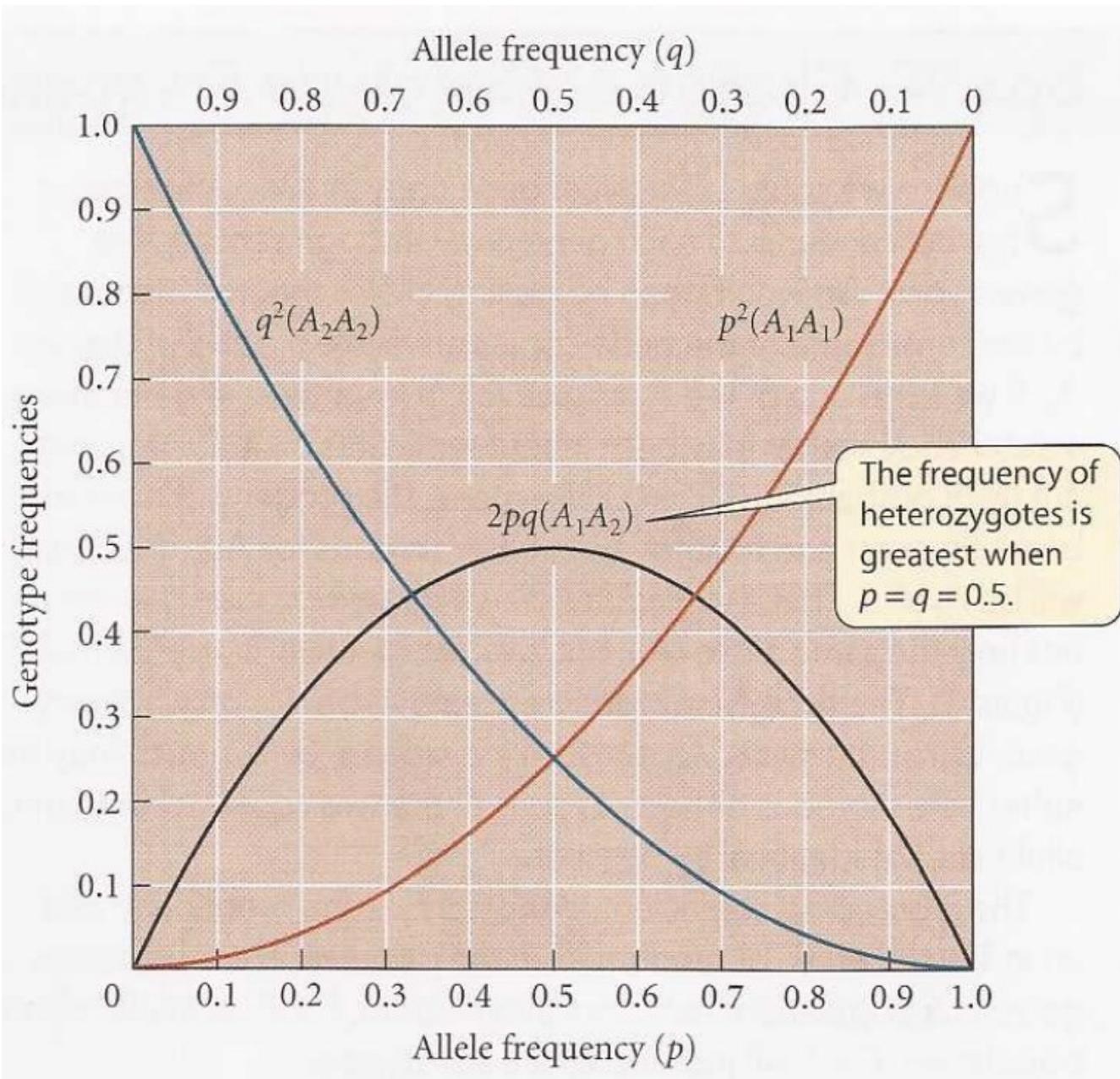
E.B. Ford, 1939 -1970

	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$	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
$\chi^2 = \sum(O - E)^2 / E$	$(400-360)^2/360 = 4,44$	$400-480/480 = 13,33$	$200-160/160 = 10$	<b>27,77</b>

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

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

## Frecuencias de alelos, genotipos y fenotipos



Cuando un alelo es raro (poco frecuente) casi todas sus copias son portadas por heterocigotas.

↓  
Muestreo grande!

Dominancia: efecto fenotípico en heterocigosis

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

## Generalización a k alelos

$A_1, A_2, A_3, A_k$

Frecuencia de homocigotas para cualquier alelo:  $A_i = p_i^2$

Frecuencia de heterocigotas para cualquiera dos alelos:  $A_i$  y  $A_j, = 2p_i p_j$

Frecuencia total de todos los heterocigotas combinados:  $H = 1 - p_i^2$

Ejemplo, tres alelos:

$A_1, A_2, A_3$  con frecuencias  $p_1, p_2, p_3$

$A_1 A_1, A_2 A_2, A_3 A_3$

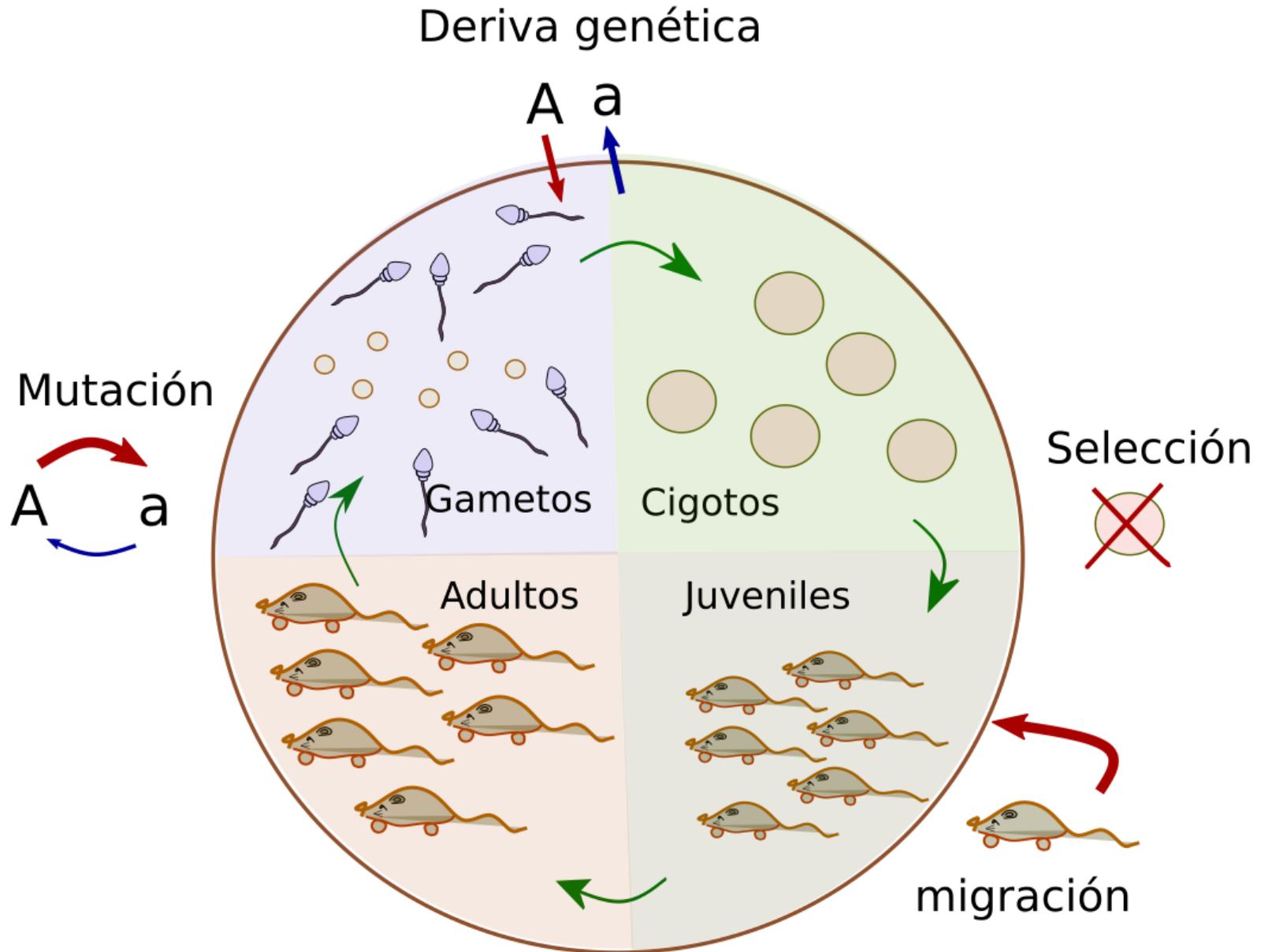
$p_1^2, p_2^2, p_3^2$

Frecuencia total de heterocigotas:  $H = 1 - (p_1^2, p_2^2, p_3^2)$

# Supuestos del equilibrio de Hardy-Weinberg

- Organismos diploides
- Reproducción sexual
- Generaciones no superpuestas
- Apareamientos al azar
- Poblacion de tamaño infinito
- No entran ni salen individuos de la poblacion
- Los genes no mutan de un estado alélico a otro
- Todos los individuos tienen igual probabilidad de sobrevivir y reproducirse

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



# selección

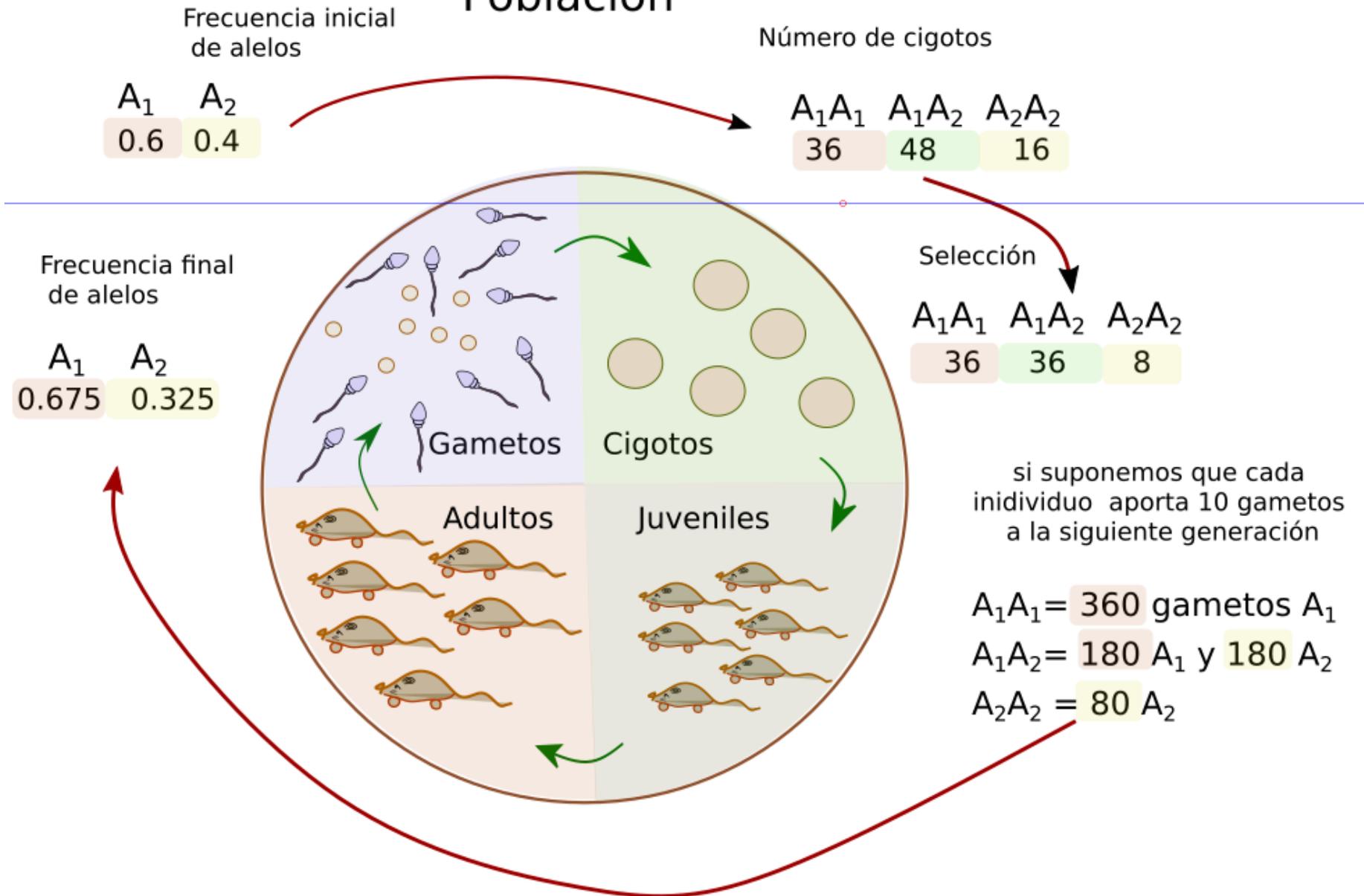
Supuesto de HW: Todos los individuos sobreviven a la misma tasa y contribuyen con igual número de gametos al pool génico.

Individuos con **un fenotipo particular** sobreviven a la madurez sexual a tasas mayores (o tienen una progenie mas numerosa) que individuos con otros fenotipos.

Éxito reproductivo  
diferencial

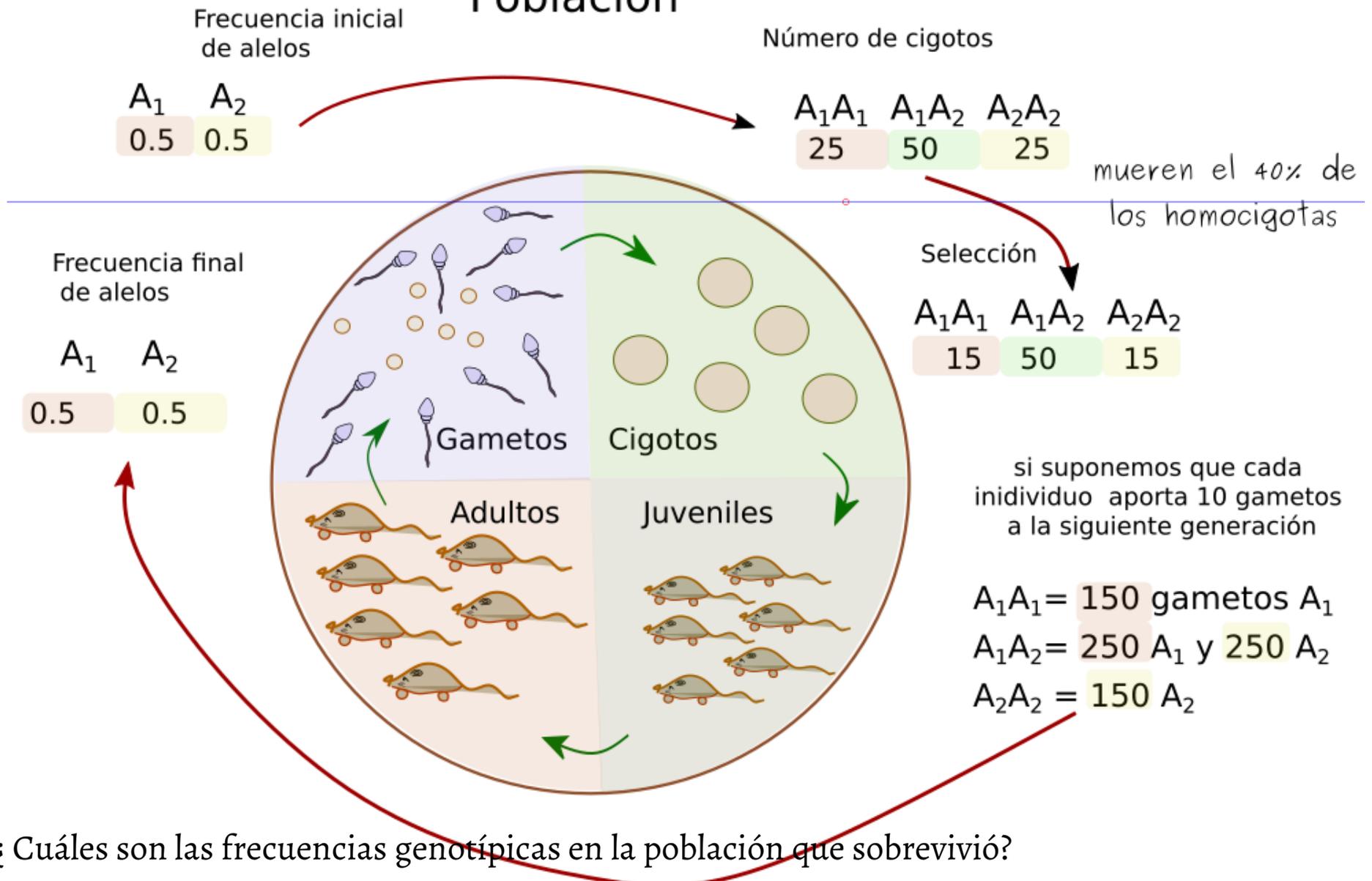
- Asumimos que el fenotipo es dictado directamente por el genitopo (no es lo mas común). Entonces, podemos decir que es el genotipo el que posee determinado **fitness**

# Población



Violación de la conclusión 1 de HW  
 Las frecuencias alélicas cambiaron

# Población



¿ Cuáles son las frecuencias genotípicas en la población que sobrevivió?

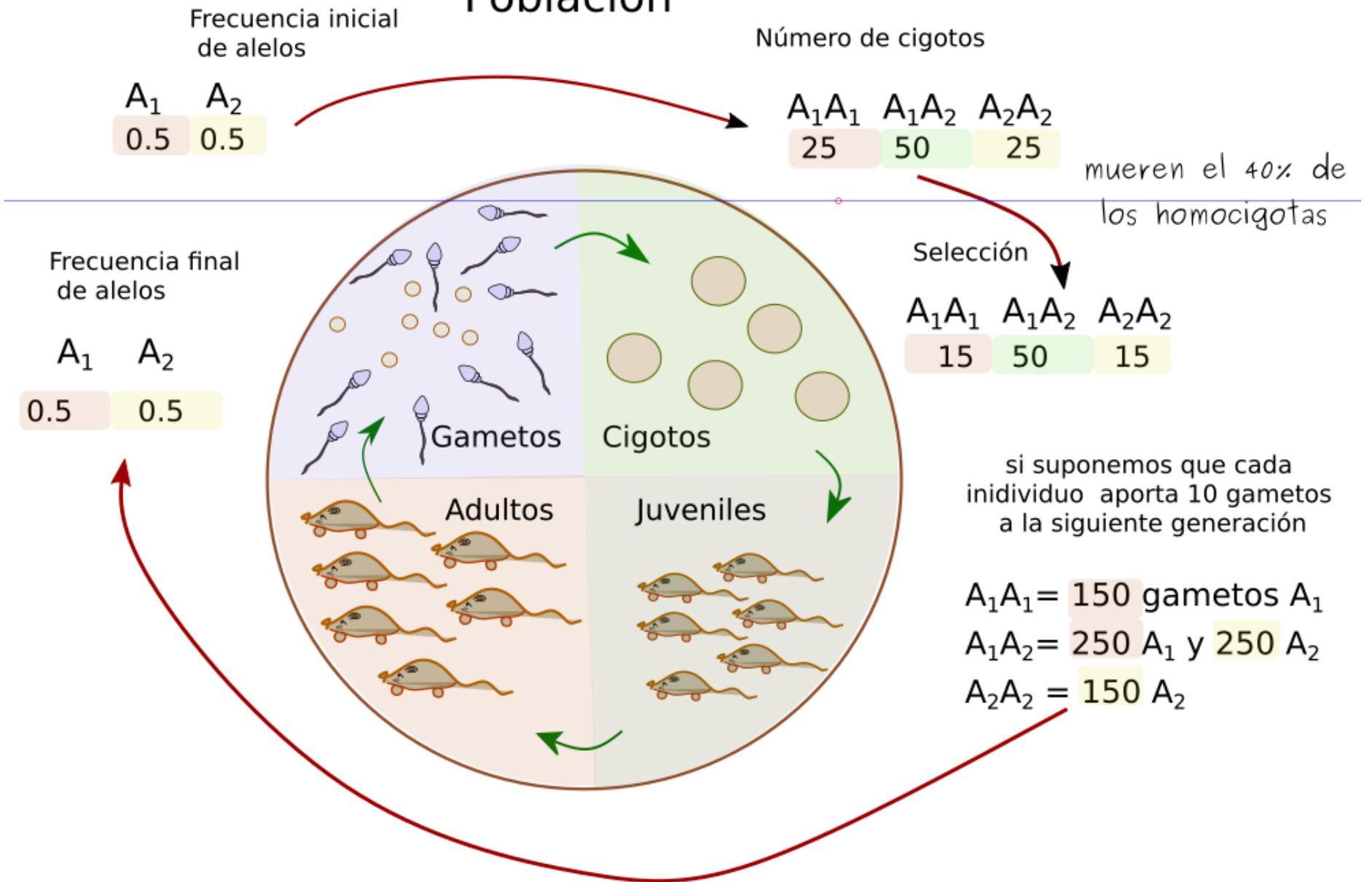
$15/80 =$

$50/80 =$

$15/80 =$

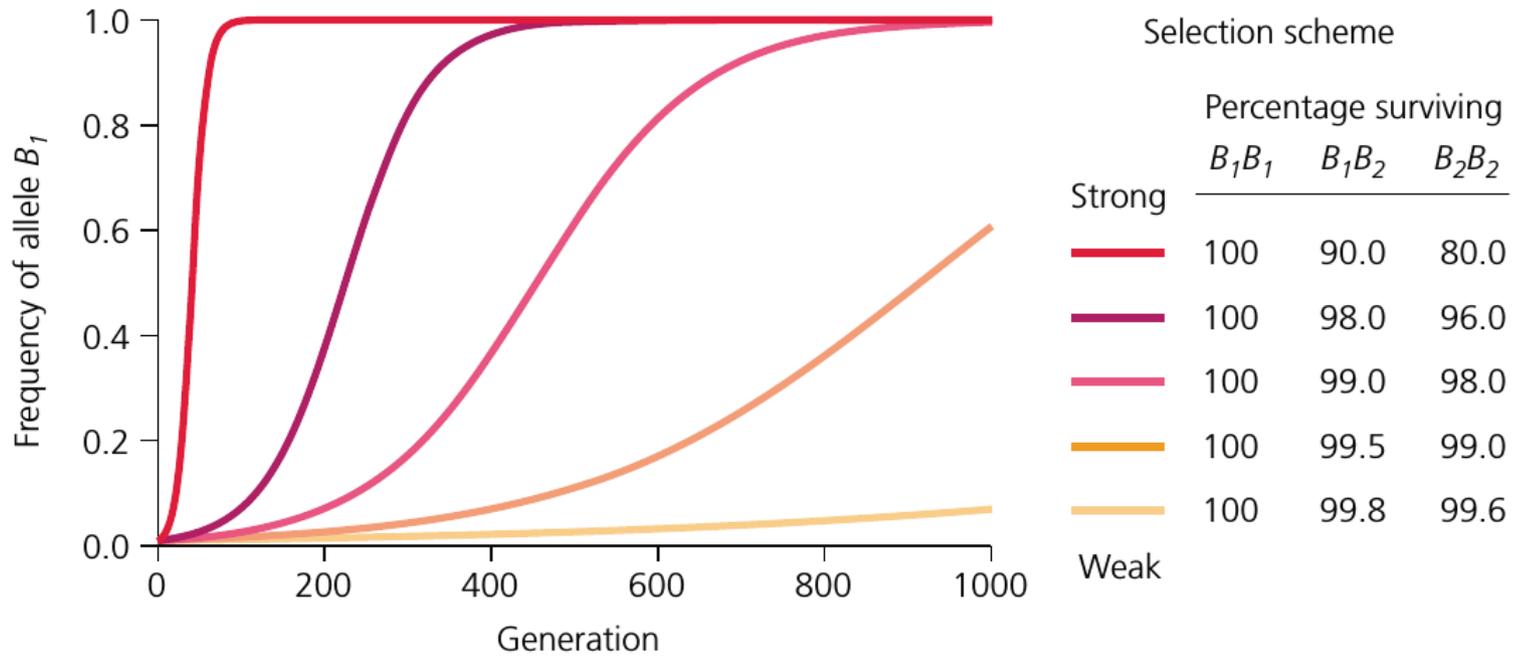
Las podemos calcular a partir de las frecuencias alélicas?

# Población



Violación del segundo supuesto de HW

# Presión de selección



El ejemplo anterior utilizó una muy alta presión de selección. En general las presiones de selección no son tan fuertes como para causar ese cambio en una sola generación.

# Selección

- Selección natural no es lo mismo que evolución: la evolución es un proceso en dos pasos.

La selección natural no tendrá efecto evolutivo a menos que las diferencias fenotípicas sean heredables (es útil atribuir el fitness a un genotipo)

- Una característica no evolucionará por selección natural a menos que afecte la supervivencia y el éxito reproductivo (cola del caballo)

# Definiendo fitness

Las consecuencias de la selección dependen de:

- relación entre fenotipo y fitness,
- relación entre fenotipo y genotipo.

Modos de selección:

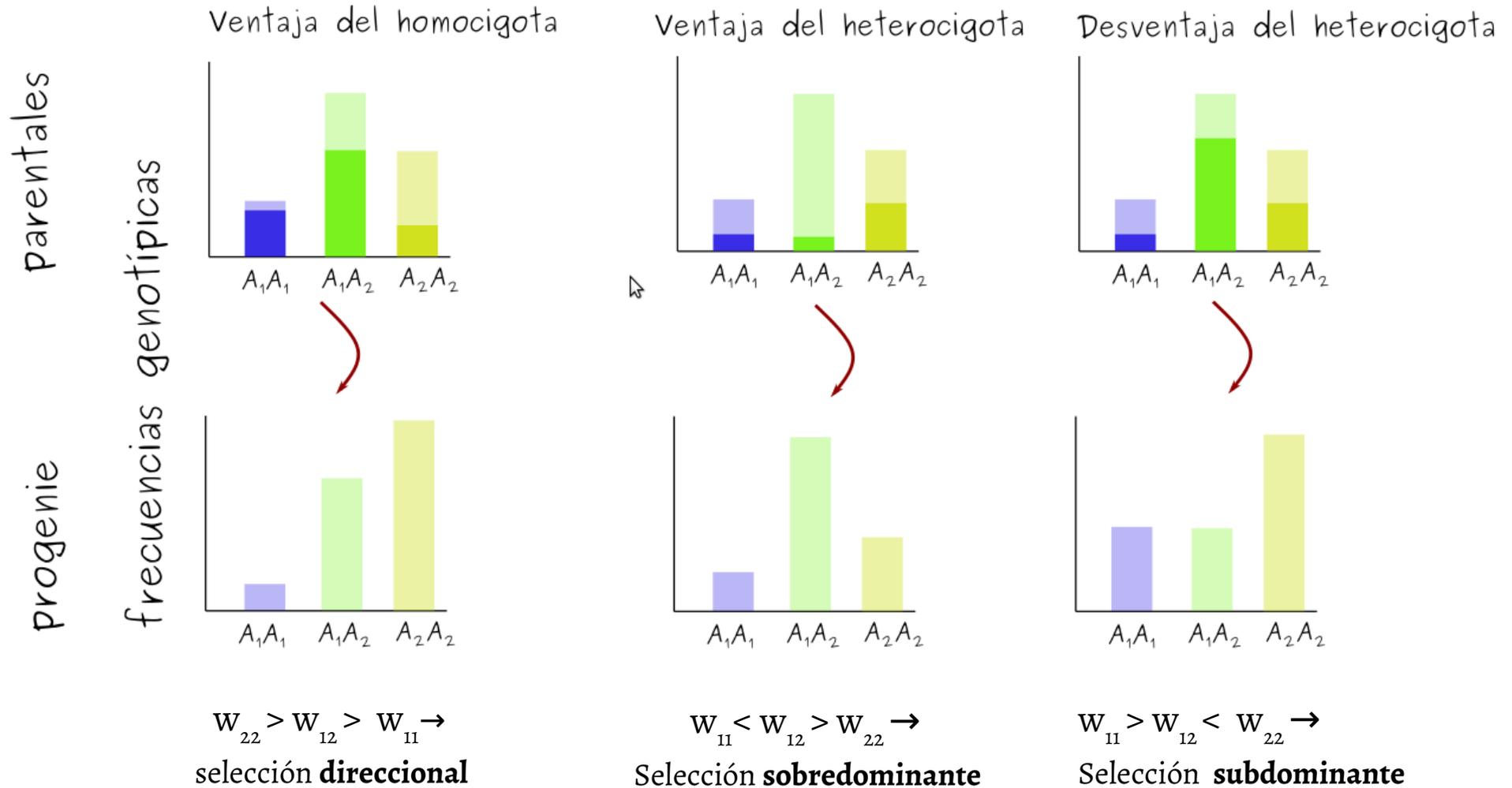
$A_1$  y  $A_2$ ,  
w= fitness de cada  
**genotipo**

$$A_1A_1 = w_{11}$$

$$A_1A_2 = w_{12}$$

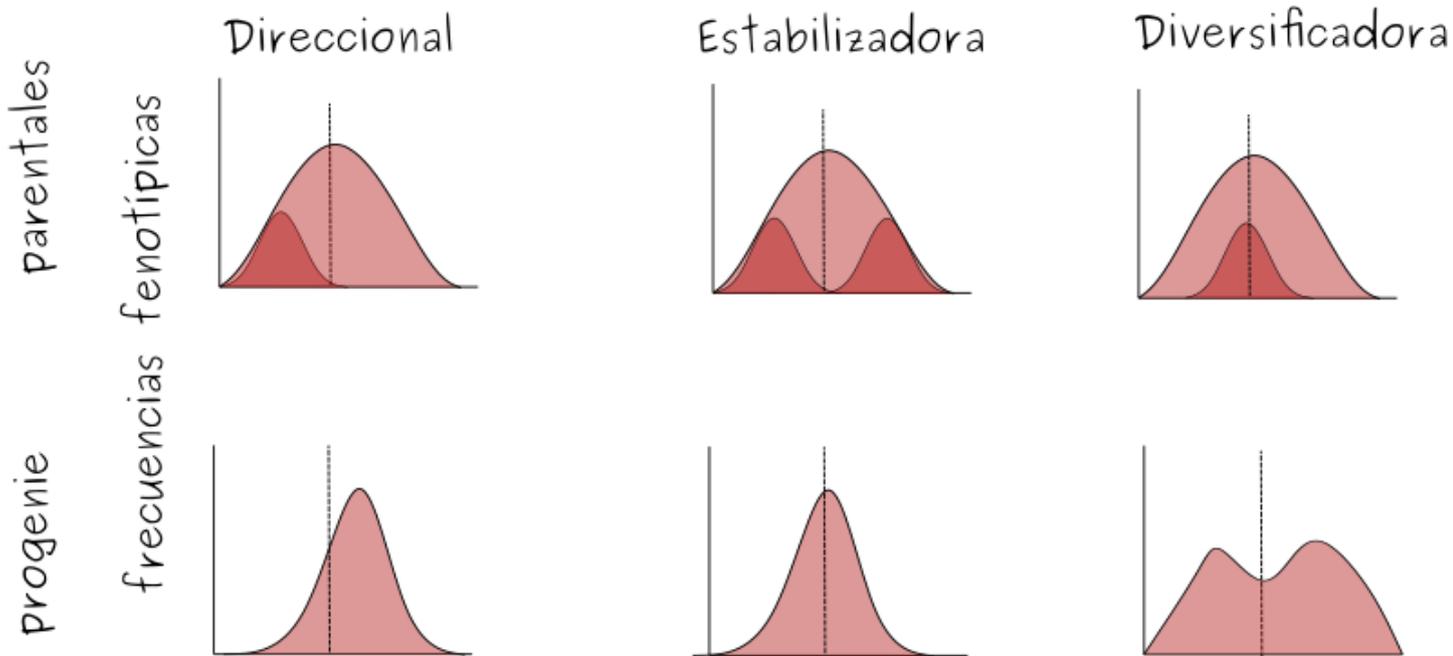
$$A_2A_2 = w_{22}$$

# Modos de selección



# Modos de selección

Si la característica en estudio es cuantitativa...



¿Cuál genotipo tendrá el mayor fitness bajo una determinada presión de selección?

Depende de la relación entre **genotipo y fenotipo**.

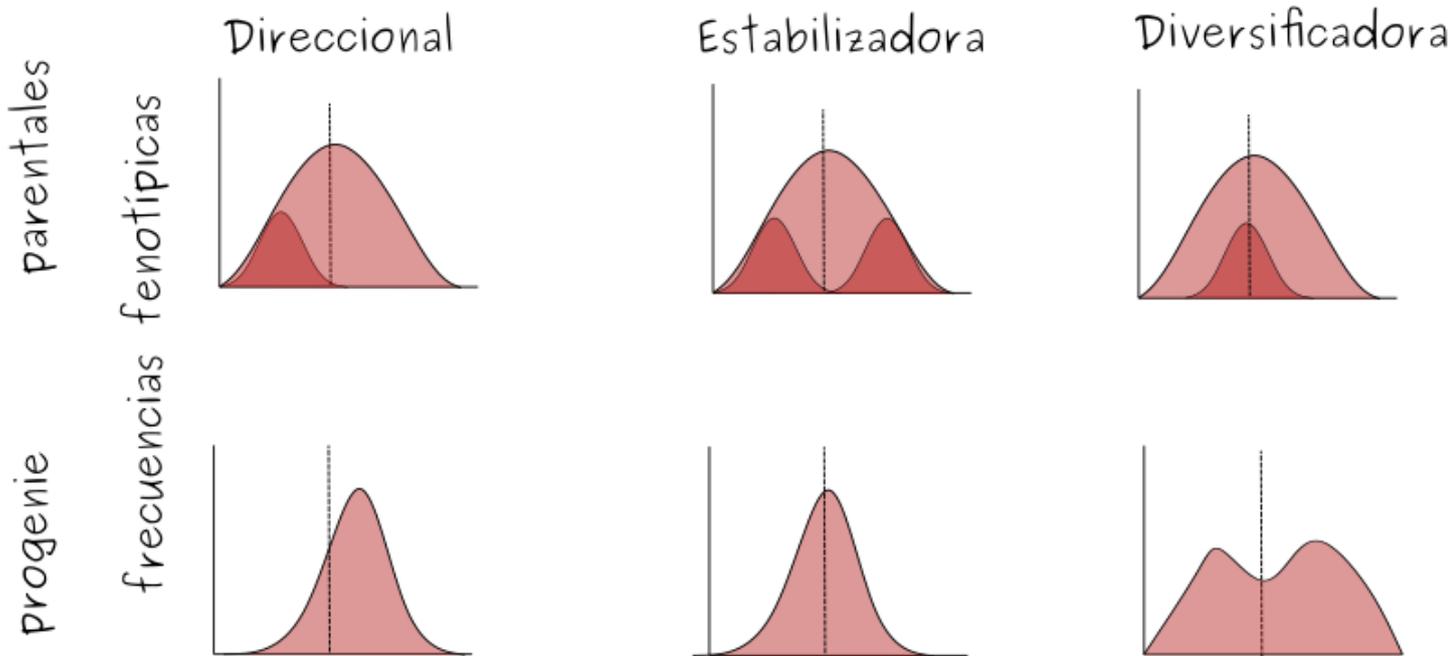
Esta relación tiene importantes resultados evolutivos:

¿Qué pasará en una selección direccional si el fenotipo de mayor fitness es  $A_1A_1$ ?

¿Qué pasará si el fenotipo de mayor fitness es  $A_1A_2$ ?

# Modos de selección

Si la característica en estudio es cuantitativa...



¿Cuál genotipo tendrá el mayor fitness bajo una determinada presión de selección?

Depende de la relación entre **genotipo y fenotipo**.

Esta relación tiene importantes resultados evolutivos:

¿Qué pasará en una **selección direccional** si el fenotipo de mayor fitness es  $A_1A_1$ ?

¿Qué pasará si el fenotipo de mayor fitness es  $A_1A_2$ ?

El fenotipo se fijará si el mayor fitness corresponde al homocigota pero no si corresponde al heterocigota

# Definiendo fitness

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 =  $s$  ( es el valor por el cual el fitness de un genotipo es diferente del fitness de referencia)

$$w = 1 - s$$

$$s = 1 - w$$

El Coeficiente de selección mide la ventaja selectiva del fenotipo con mayor fitness o la fuerza de selección contra el fenotipo con menor fitness

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.

## Método para determinar cambios en las frecuencias alélicas debido a selección

GENOTIPOS	$A^1A^1$	$A^1A^2$	$A^2A^2$
Frecuencias genotípicas iniciales	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Adecuación biológica de los genotipos (W)	$W_{11}$	$W_{12}$	$W_{22}$
Contribución proporcionada de genotipos a la población	$p^2 W_{11}$	$2pq W_{12}$	$q^2 W_{22}$
Frecuencia genotípica después de la selección	$\frac{p^2 W_{11}}{W^*}$	$\frac{2pq W_{12}}{W^*}$	$\frac{q^2 W_{22}}{W^*}$

$$W^* = p^2 W_{11} + 2pq W_{12} + q^2 W_{22}$$

Frecuencias alélicas después de la selección:

$$p' = f(A^1) = f(A^1A^1) + \frac{1}{2} f(A^1A^2)$$

$$q' = 1 - p$$

### PROBLEMA:

El alcohol es una sustancia común en las frutas en descomposición, donde las larvas de la mosca de la fruta crecen y se desarrollan. Las larvas usan la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) para destoxificar los efectos de este alcohol. En algunas poblaciones de moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*), dos alelos están presentes en el locus que codifica ADH:  $ADH^F$ , que codifica una forma de la enzima que migra rápidamente (fast) sobre un gel de electroforesis y  $ADH^S$ , que migra lentamente (slow). Las moscas de la fruta hembras producen los siguientes números de descendientes cuando el alcohol está presente:

---

Genotipo	Nº medio de descendientes
$ADH^F ADH^F$	120
$ADH^F ADH^S$	60
$ADH^S ADH^S$	30

- Calcule el fitness relativo ( $W$ ) de las hembras que tienen esos genotipos.
- Si una población de moscas de la fruta tiene una frecuencia inicial de  $ADH^F$  igual a 0,2, ¿cuál será la frecuencia en la próxima generación cuando el alcohol está presente?

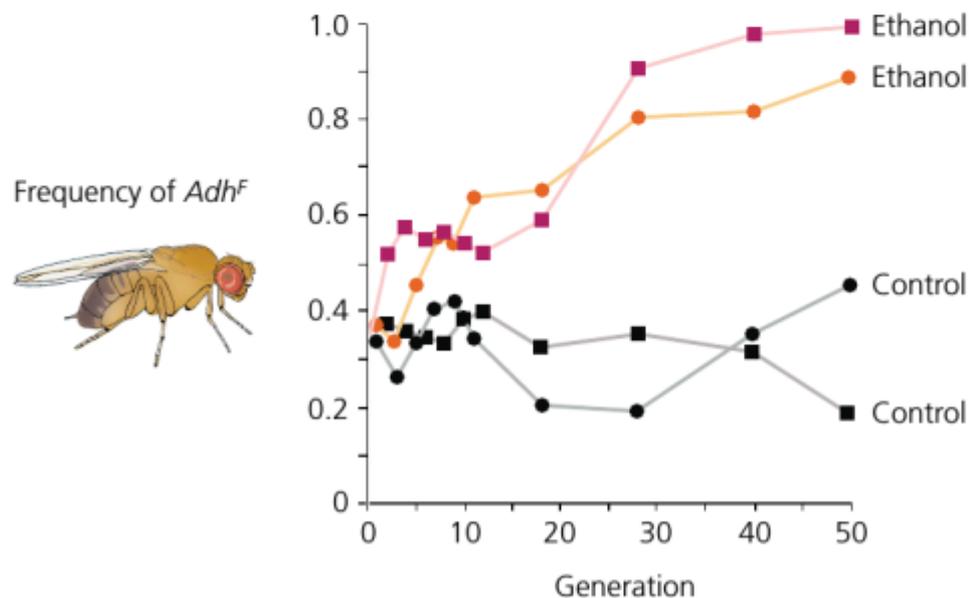
# Supuestos implícitos en el concepto de fitness

- 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.

## Para pensar

La mosca de la fruta normalmente se alimenta de frutas en descomposición que pueden estar fermentadas y contener grandes cantidades de alcohol. Douglas Cavener y Michael Clegg estudiaron las frecuencias alélicas en el locus de la alcohol deshidrogenasa (*Adh*) en poblaciones experimentales de *D. melanogaster*. Las poblaciones experimentales se establecieron a partir de moscas atrapadas en la naturaleza y criadas en jaulas en el laboratorio.

Se criaron dos poblaciones estándar con una dieta de harina de maíz, melaza y agar. A otras dos poblaciones, además se les agregó 10% de etanol. Las 4 poblaciones se muestrearon periódicamente para determinar las frecuencias alélicas de los dos alelos  $Adh^F$  y  $Adh^S$ . Las frecuencias se muestran en el gráfico.



¿Qué fuerza evolutiva estará actuando? Sobre qué alelo?

# Patrones de selección: predicciones en genética de poblaciones

Predecir la dirección y la tasa de cambio de las frecuencias alélicas bajo una variedad de esquemas de selección.

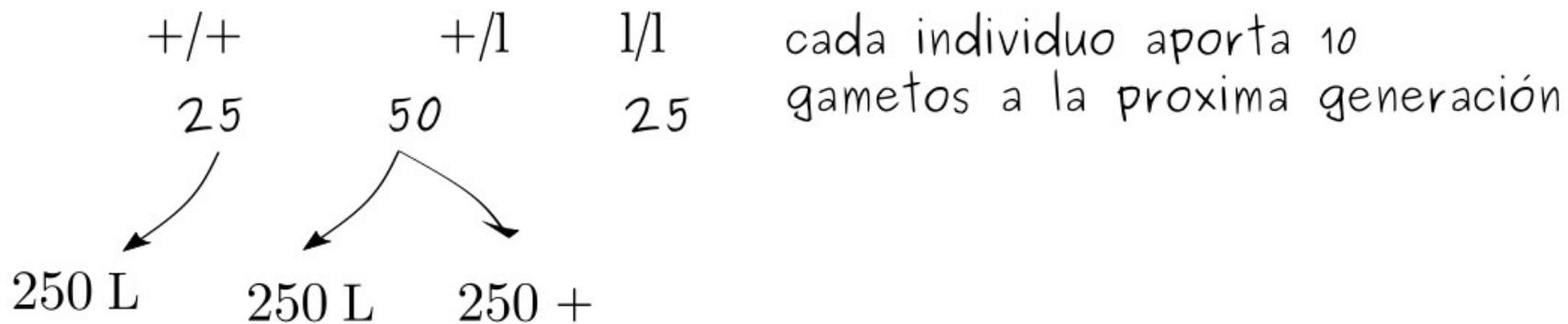
- Alelos dominantes, alelos recesivos
- Homocigotas, Heterocigotas
- Alelos favorecidos en ciertas circunstancias y desfavorecidos en otras.

# Selección sobre alelos recesivos y dominantes

$+/+$  y  $+/l$   $\longrightarrow$  sobreviven

$l/l$   $\longrightarrow$  no sobreviven

frecuencia alélica inicial de  $l$  y  $+$  = 0.5



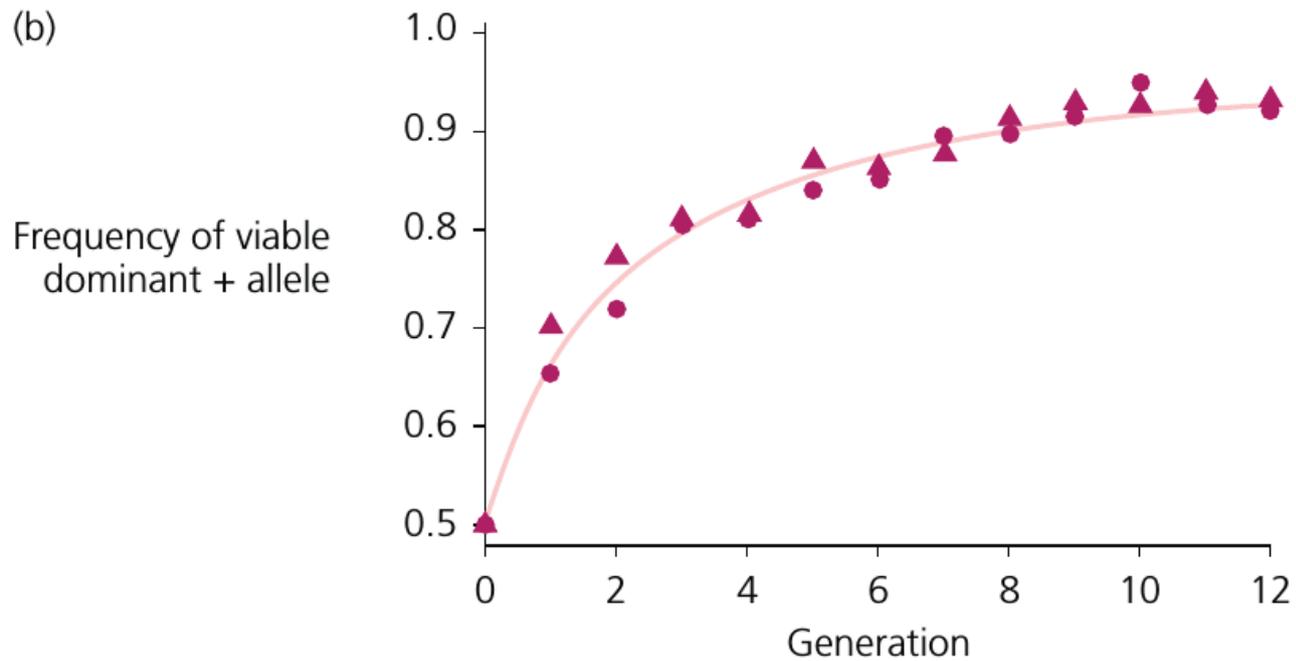
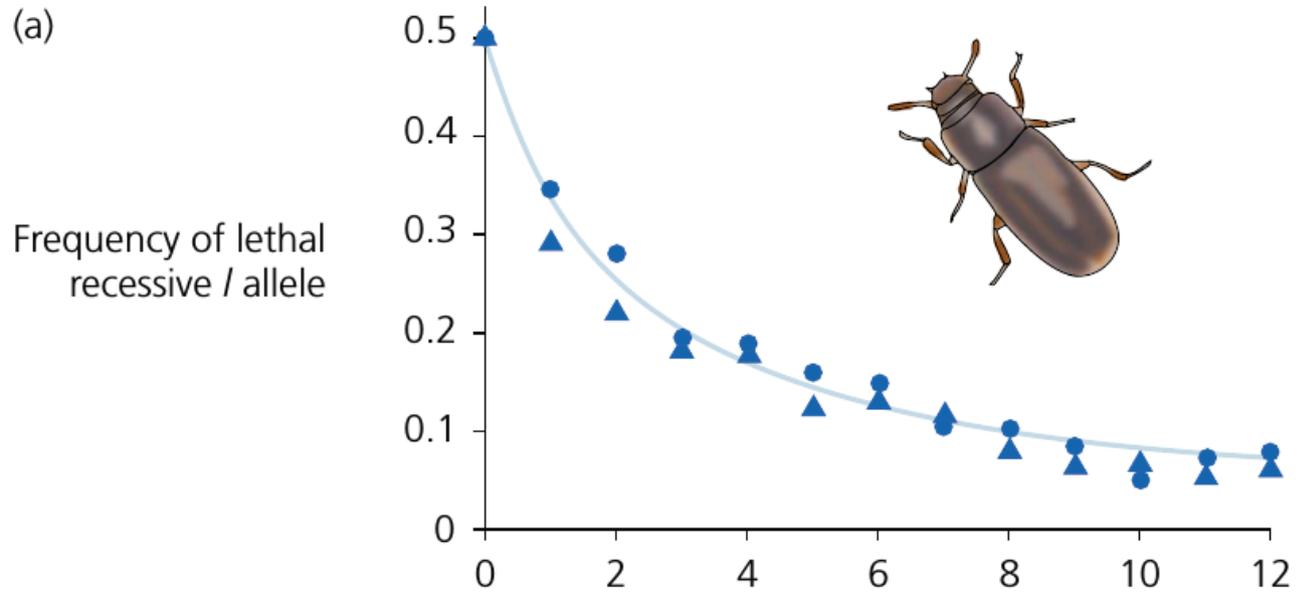
nuevas frecuencias alélicas?

$$+ = 0.67$$

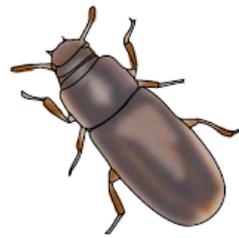
$$l = 0.33$$

¿que pasará luego de 12 generaciones?

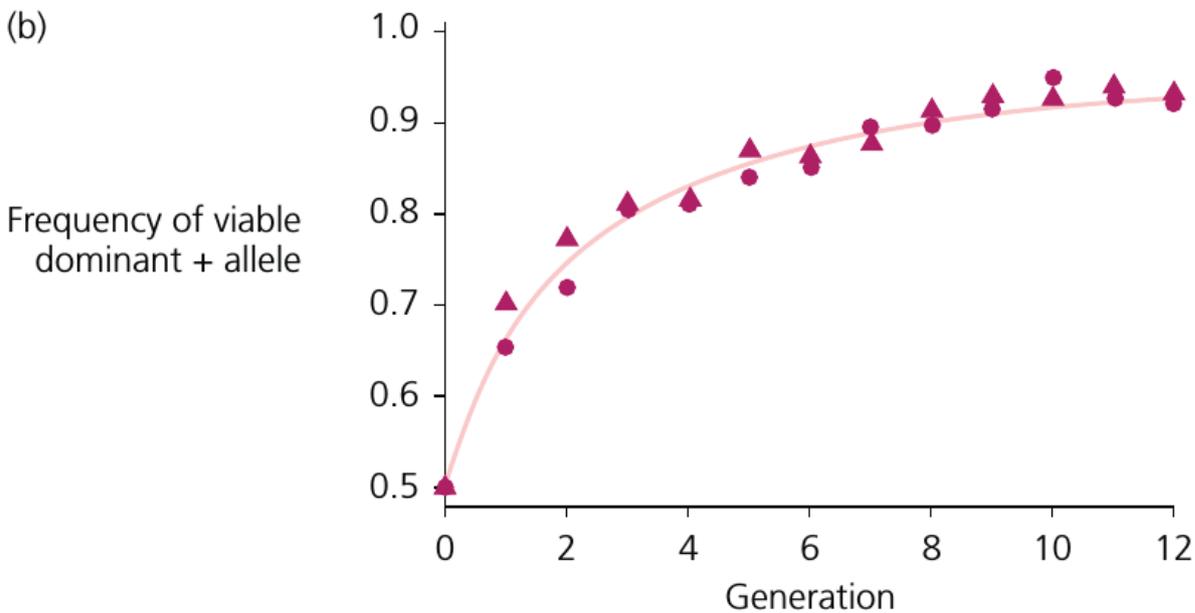
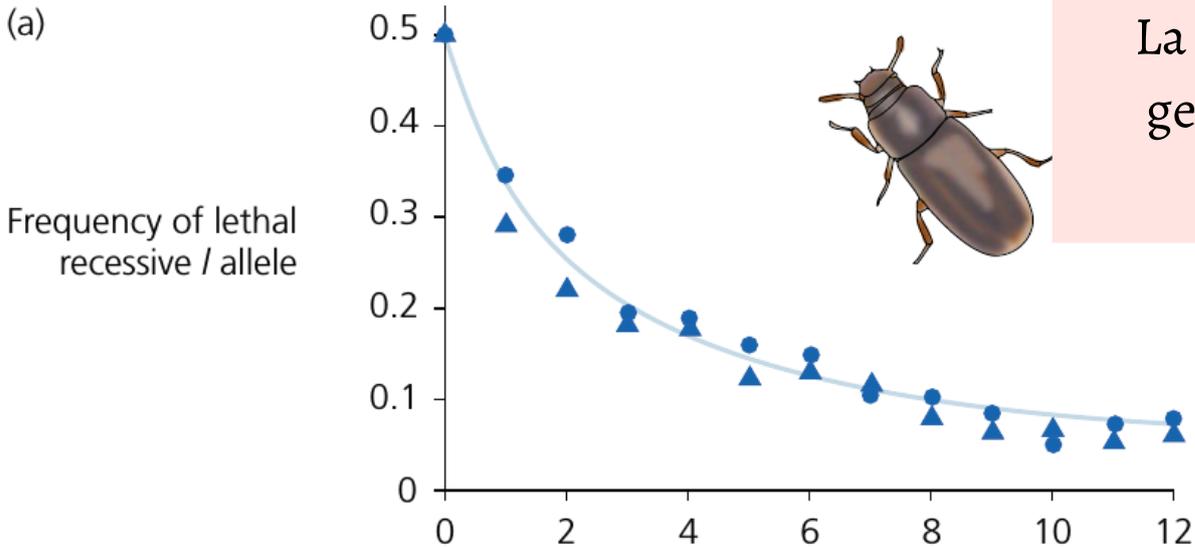
# Selección sobre alelos recesivos y dominantes



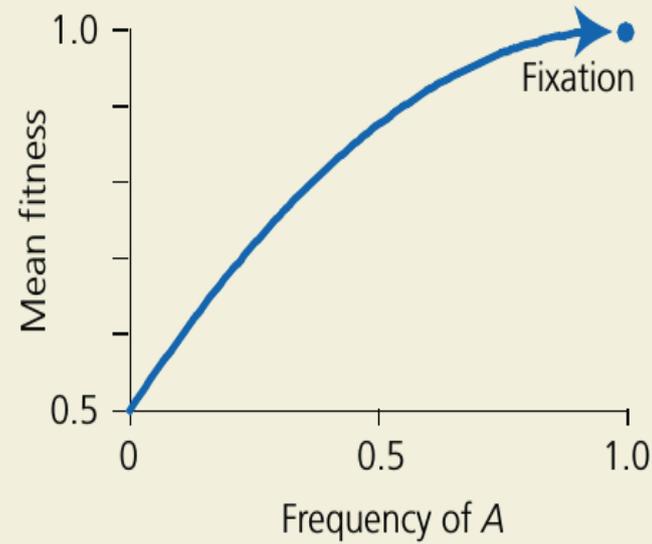
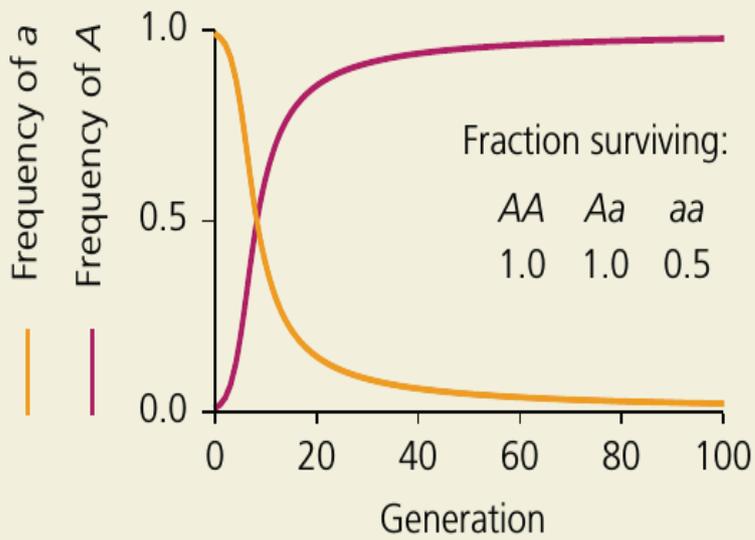
# Selección sobre alelos recesivos y dominantes



La evolución será rápida en las primeras generaciones y mas lenta a medida que avanzan las generaciones



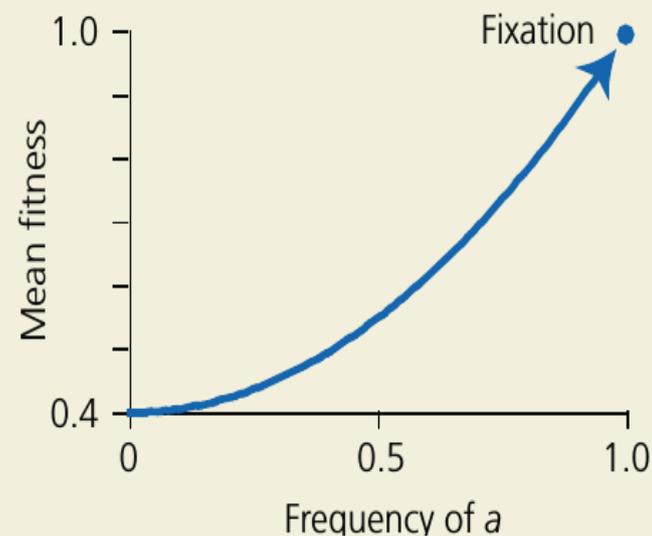
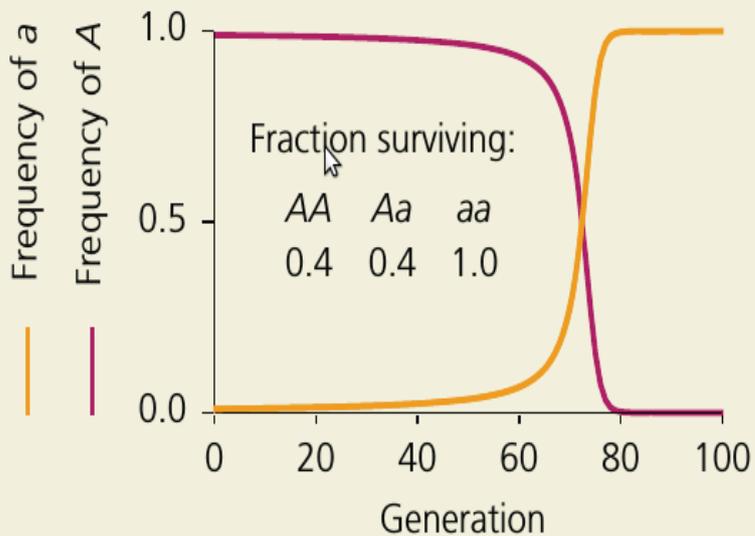
(a) Selection against a recessive allele ( $s = 0.5$ ) and for a dominant allele



La dominancia y la frecuencia de los alelos interactúan para determinar la tasa de evolución

Cuando un alelo recesivo es común, la selección natural es rápida

(b) Selection for a recessive allele and against a dominant allele ( $s = 0.6$ )



Cuando un alelo recesivo es raro y el dominante es común la selección natural es lenta...

Imaginemos un alelo recesivo con una frecuencia alta: 0.95

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 0.05^2 = 0.0025 & 2 \cdot 0.05 \cdot 0.95 = 0.095 & 0.95^2 = 0.9025 \end{array}$$

90% de los individuos llevarán el fenotipo recesivo, 10% el dominante. **Ambos están bien representados.**

Imaginemos un alelo recesivo con una frecuencia baja: 0.05

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 0.95^2 = 0.9025 & 2 \cdot 0.95 \cdot 0.05 = 0.095 & 0.05^2 = 0.0025 \end{array}$$

Casi el 100% llevan el fenotipo dominante, casi 0% el recesivo.

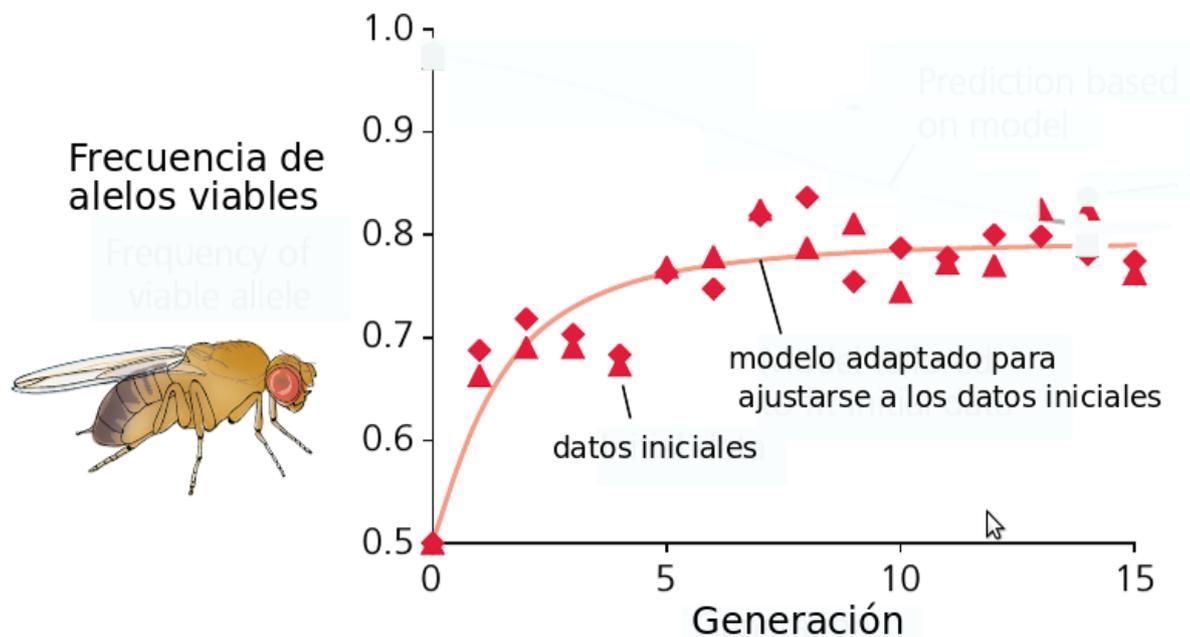
La selección natural es un mecanismo de evolución potente cuando actúa sobre alelos recesivos comunes (y dominantes raros). Cuando un alelo recesivo es raro, la mayoría de sus copias están ocultas en los heterocigotas y por lo tanto son inmunes a la selección.

# Selección sobre alelos homocigotas y heterocigotas

V/V y V/L = sobreviven

L/L = no sobreviven

Frecuencia inicial de la población 0.5% de cada alelo.



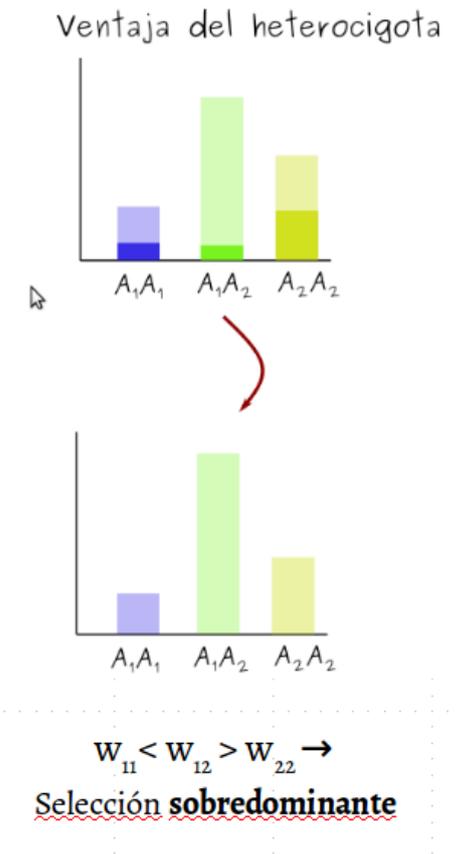
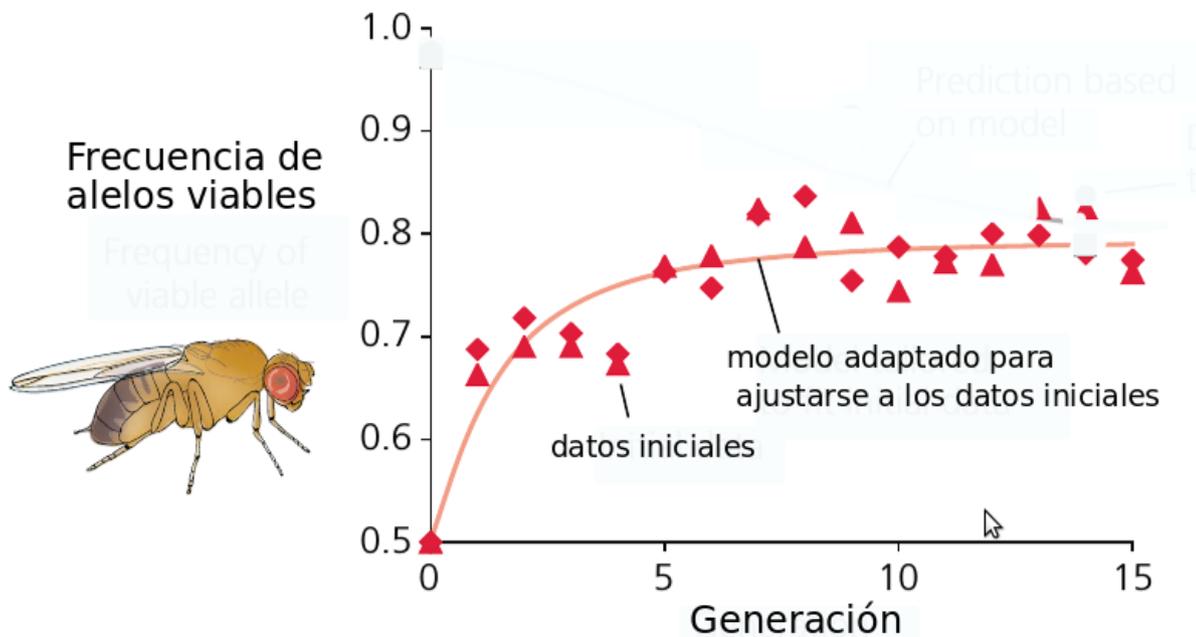
Superioridad del heterocigota: en el equilibrio, la ventaja selectiva del alelo letal en estado heterocigota, supera la desventaja que posee cuando esta en homocigocis

La superioridad del heterocigota puede mantener la diversidad indefinidamente

# Selección sobre alelos homocigotas y heterocigotas

V/V y V/L = sobreviven  
L/L = no sobreviven

Frecuencia inicial de la población 0.5% de cada alelo.



Superioridad del heterocigota: en el equilibrio, la ventaja selectiva del alelo letal en estado heterocigota, supera la desventaja que posee cuando esta en homocigosis

La superioridad del heterocigota puede mantener la diversidad indefinidamente

# Selección sobre alelos homocigotas y heterocigotas

## Sobredominancia

V/V y V/L = sobreviven

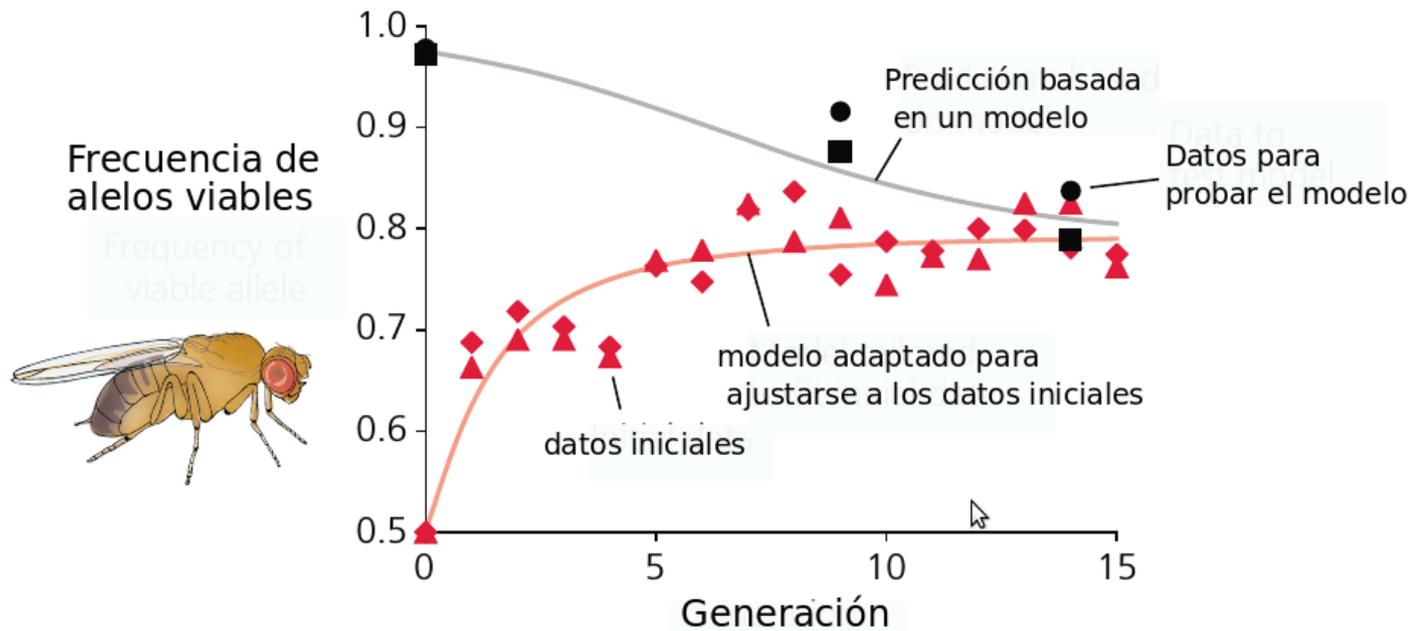
L/L = no sobreviven

Fitness de los 3 genotipos: V/V = 0.735

V/L = 1.0

L/L = 0.0

Frecuencia inicial de la población 0.975% de cada alelo.



Superioridad del heterocigota: en el equilibrio, la ventaja selectiva del alelo letal en estado heterocigota, supera la desventaja que poseen cuando esta en homocigosis

La superioridad del heterocigota puede mantener la diversidad indefinidamente

# Selección sobre alelos homocigotas y heterocigotas

## Subdominancia

$A_1A_1$

mutación o flujo génico   $A_2$

la mayor parte de los  $A_2$  será  
portada por heterocigotas



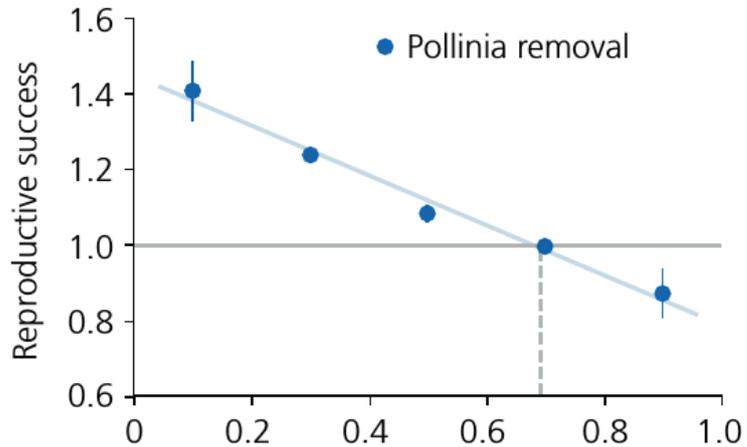
debido a que su fitness es menor,  
la frecuencia de  $A_2$  llegará a cero

Para pensar:

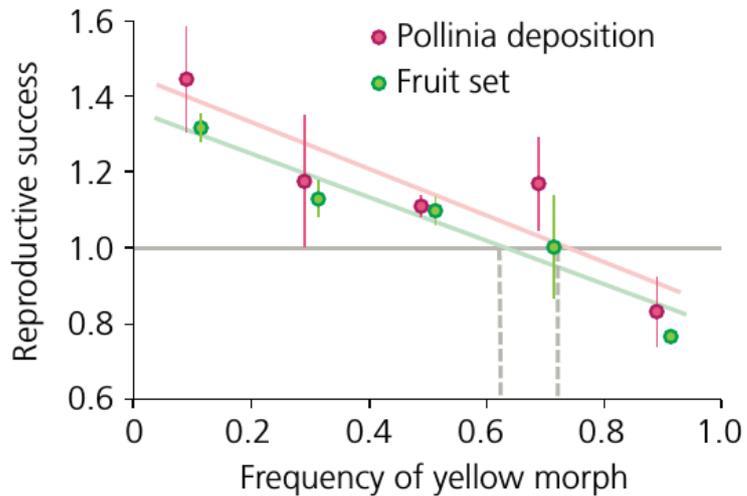
¿Qué pasa si el fitness de los homocigotas es diferente (pero mayor que los heterocigotas) y en la población se fijó el homocigota con menos fitness? ¿Cómo será el fitness medio de la población?

# Selección dependiente de la frecuencia

(b) Relative male reproductive success



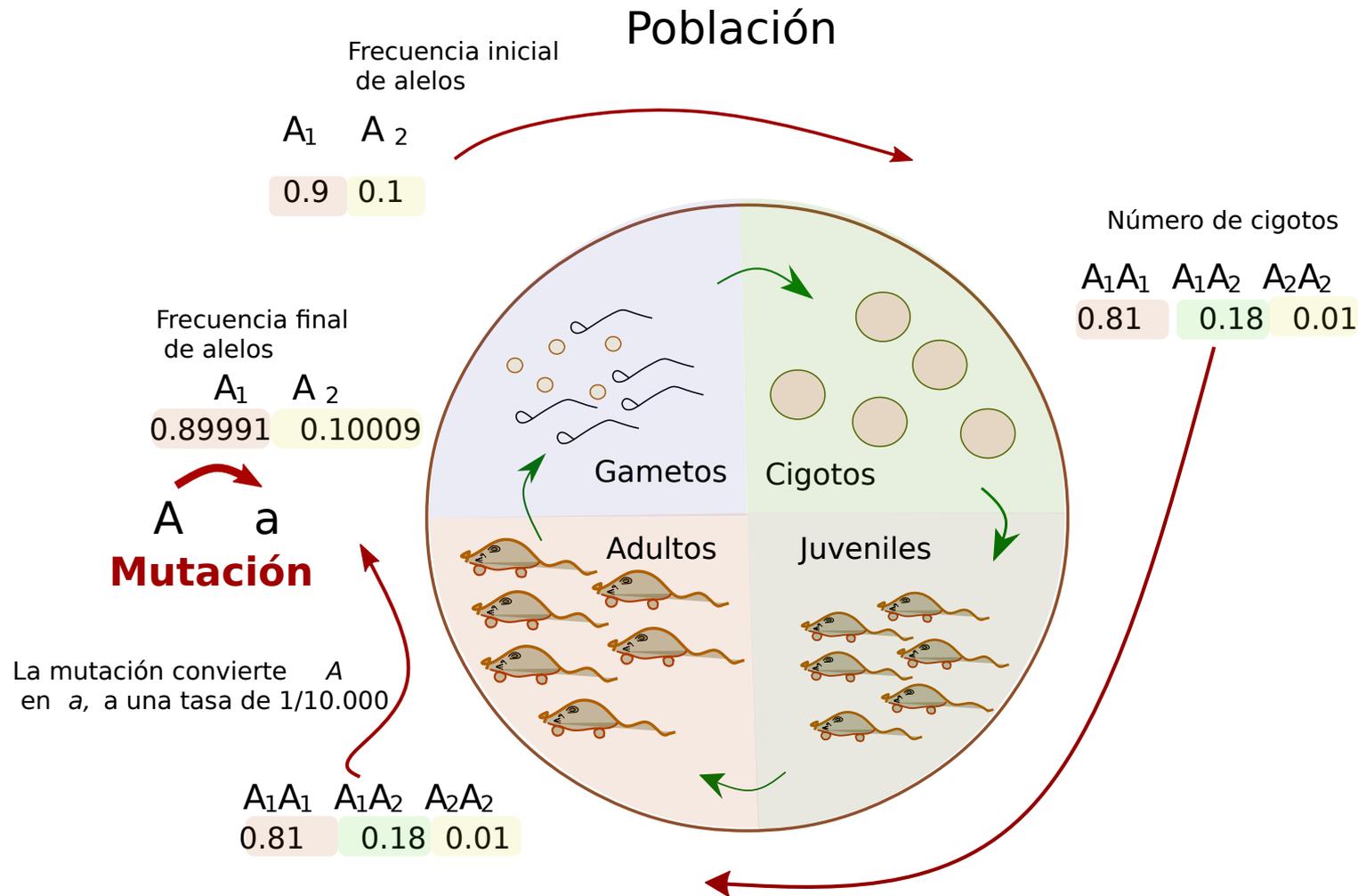
(c) Relative female reproductive success



Al igual que la superioridad del heterocigota, la SN dependiente de la frecuencia ayuda a aumentar la variabilidad en una población

# Mutación

La mutación es la fuente de la variación.. pero que tan fuerte es como factor evolutivo?  
Cómo cambiará las frecuencias alélicas en una población?

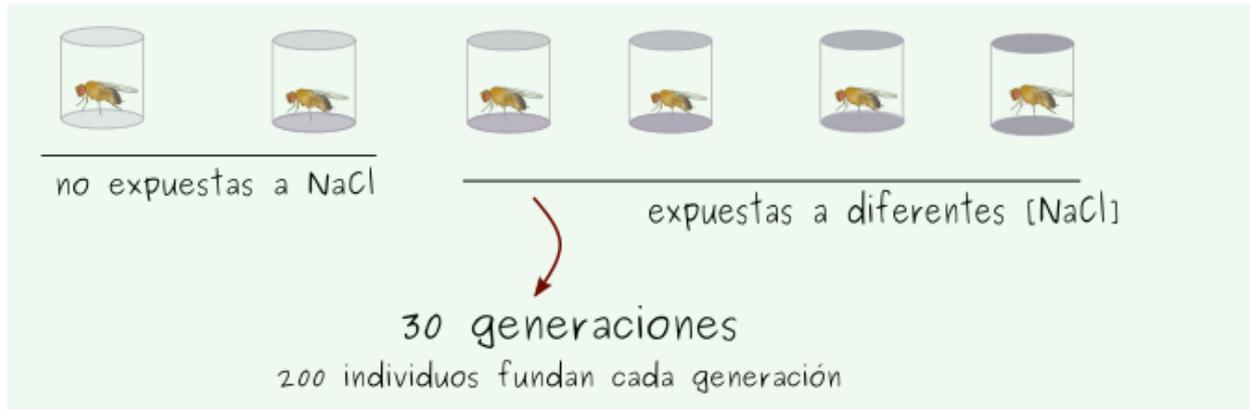
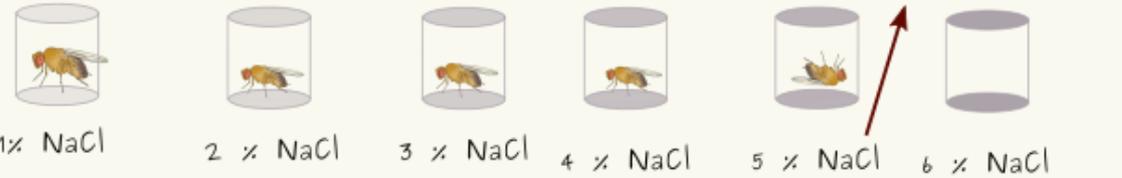


Las mutaciones pueden cambiar sustancialmente las frecuencias de los alelos en una población, pero lo hacen de manera muy lenta.

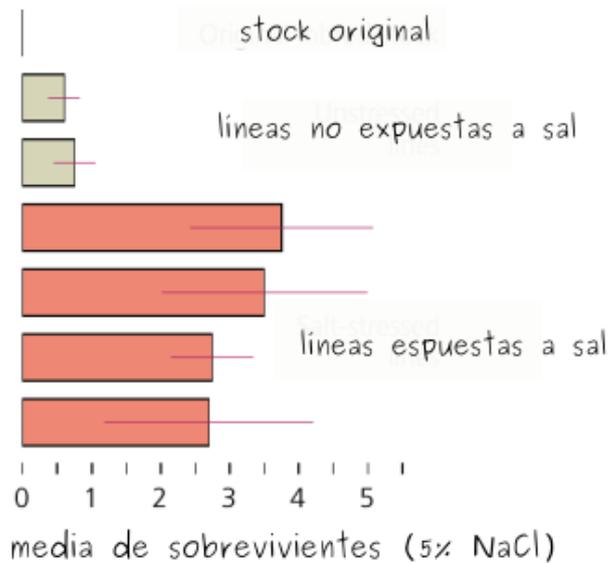
# Mutación y selección

*D. melanogaster*  
150 generaciones de endogamia

Ensayo de tolerancia a la sal



ensayo de tolerancia a la sal de cada población (5%)

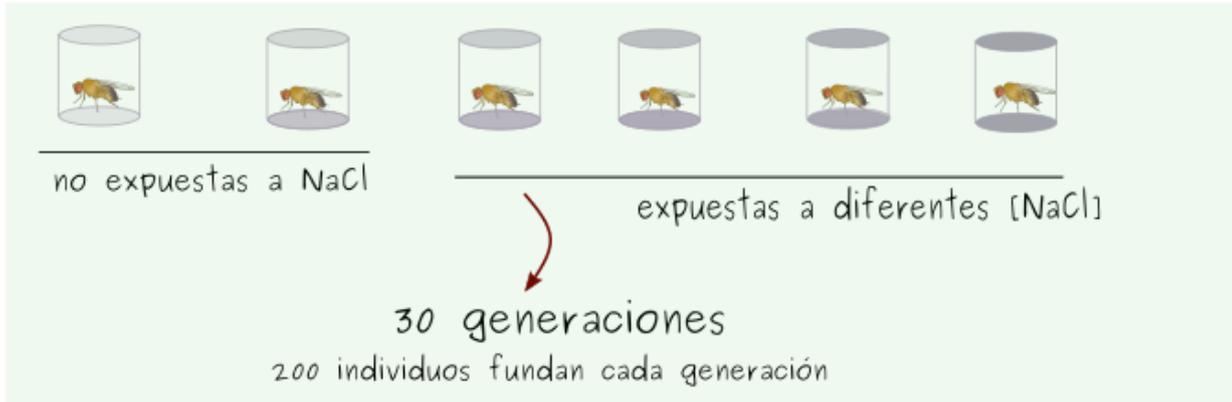
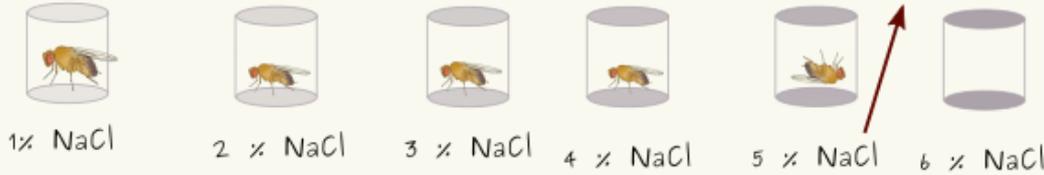


*D. melanogaster*  
150 generaciones de endogamia

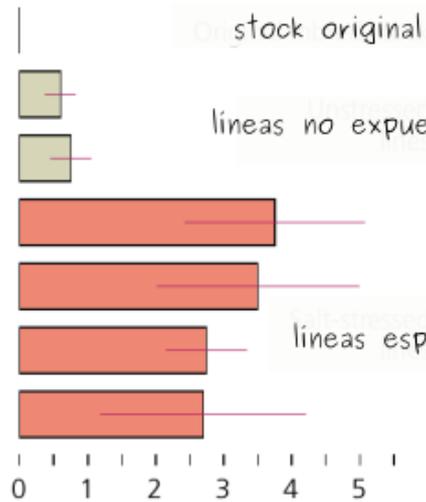
# Mutación y selección

Ensayo de tolerancia a la sal

Todas las larvas murieron



ensayo de tolerancia a la sal de cada población (5%)



Sólo mutación

Mutación y selección

media de sobrevivientes (5% NaCl)