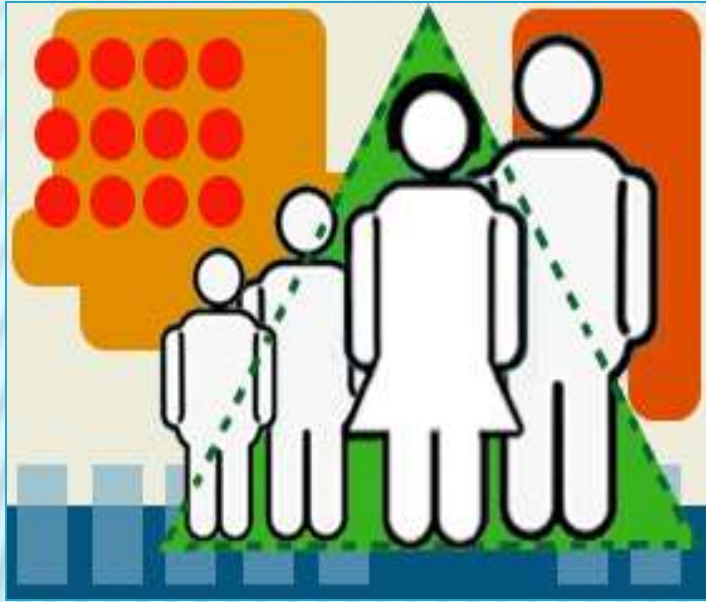


GÉNETICA POBLACIONAL

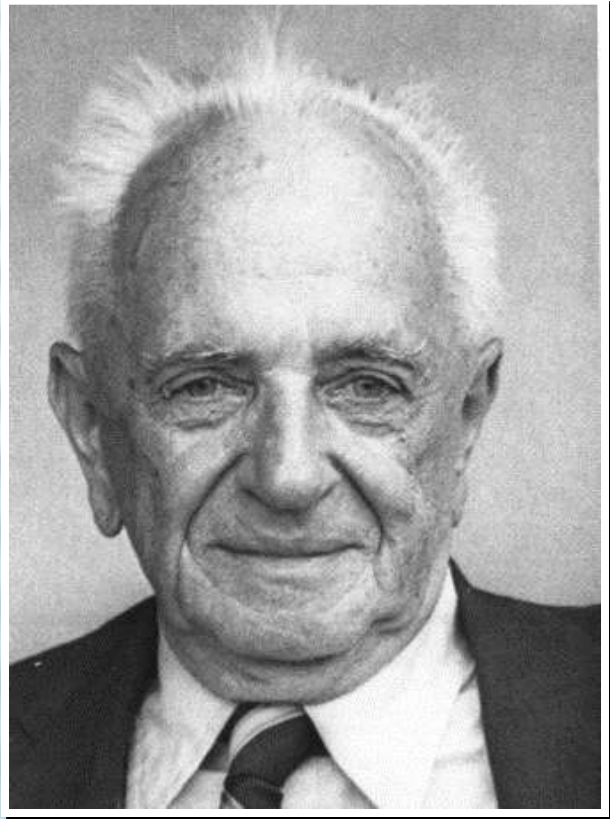


Dra. María Teresa Lemus Valdés
Especialista en Genética Clínica.
Profesora Auxiliar

Parte I

Más que en ninguna otra especialidad médica, los pacientes de Genética son un reflejo de la familia y de la población a la que pertenecen





La problemática de la genética de poblaciones es la descripción y explicación de la variación genética dentro y entre poblaciones.

Theodosios Dobzhansky

¿Cuánta variación genética hay en una población?

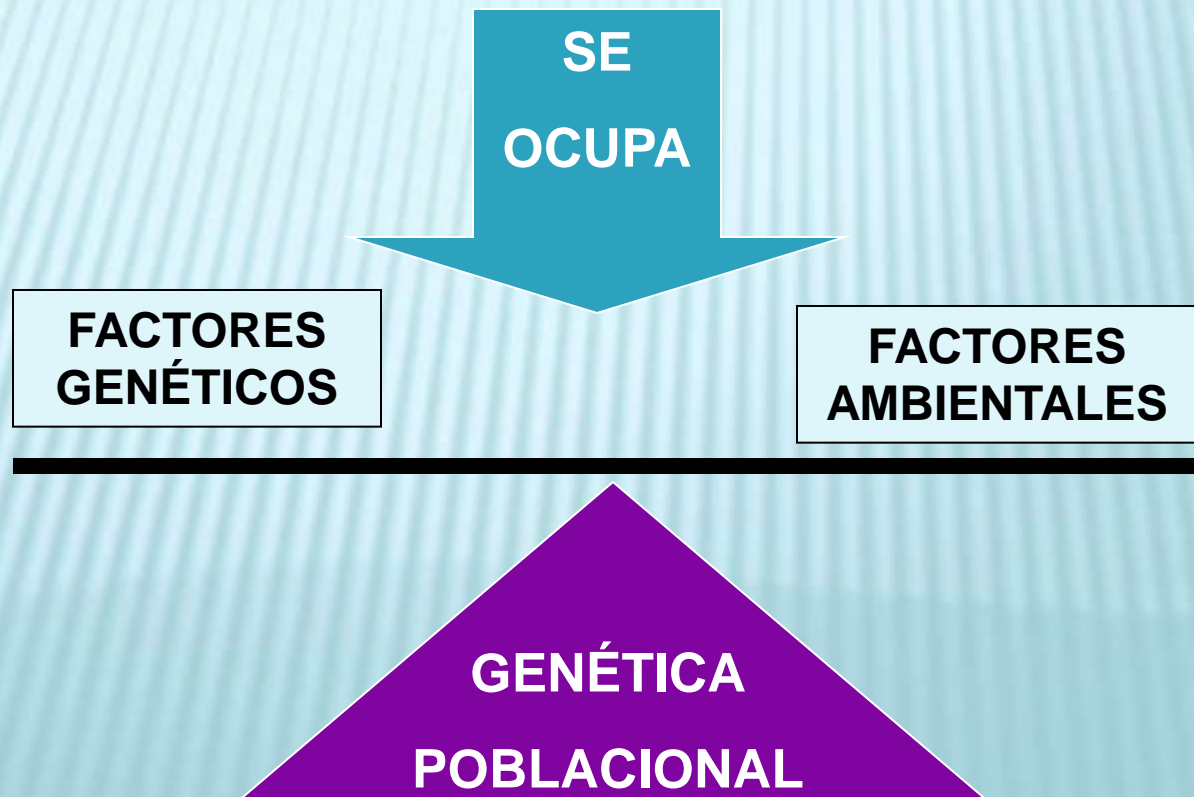
¿Cuál es su origen?

¿Cómo se mantiene?

¿Cómo cambia en el tiempo?

¿QUÉ ESTUDIA LA GENÉTICA POBLACIONAL?

La distribución de los genes en las poblaciones, y la manera en que las frecuencias génicas y genotípicas cambian o se mantienen constantes.





Geoffrey Hardy,
Matemático inglés



Wilhelm Weinberg,
Médico alemán

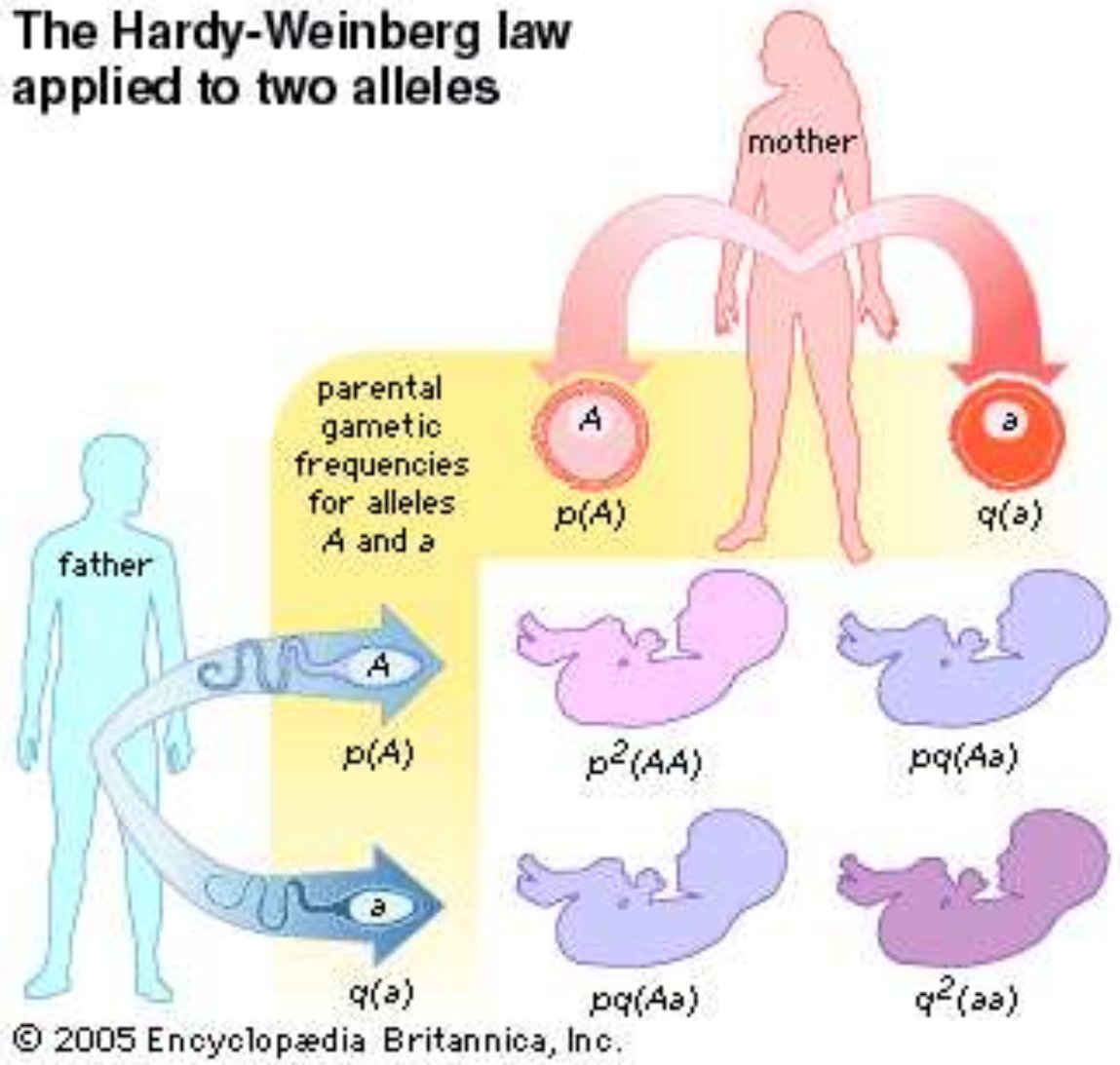
1908

LEY DE HARDY WEINBERG

Los genotipos generados por 2 ó más alelos de un locus, se distribuyen en las poblaciones, en correspondencia con sus frecuencias, y por tanto las frecuencias de los alelos como las frecuencias de los genotipos generados por estos, se mantienen constantes de generación en generación.

LA LEY DE HARDY WEINBERG: PIEDRA ANGULAR DE LA GENÉTICA POBLACIONAL

The Hardy-Weinberg law
applied to two alleles



LEYES Y FACTORES QUE RIGEN LA GENÉTICA POBLACIONAL:

- Ley de Hardy Weinberg.
- Los factores principales que rompen este equilibrio.
- Las categorías en las que se basa el manejo del estudio de las poblaciones genéticas.

Ley de Hardy Weinberg:

- La Ley de Hardy Weinberg constituye la piedra angular de la Genética Poblacional.
- La Ley de Hardy Weinberg anuncia que los genotipos generados por dos o más alelos de un locus, se distribuyen en las poblaciones, en correspondencia con sus frecuencias, y que tanto las frecuencias de los alelos como las frecuencias de los genotipos generados por estos, se mantienen constantes de generación en generación.

El equilibrio enunciado en la Ley de Hardy-Weinberg se mantiene:

- en poblaciones muy grandes,
- que se caractericen porque los matrimonios sean al azar,
- donde la tasa de mutaciones sea constante,
- y no existan factores de selección, ni de migración.

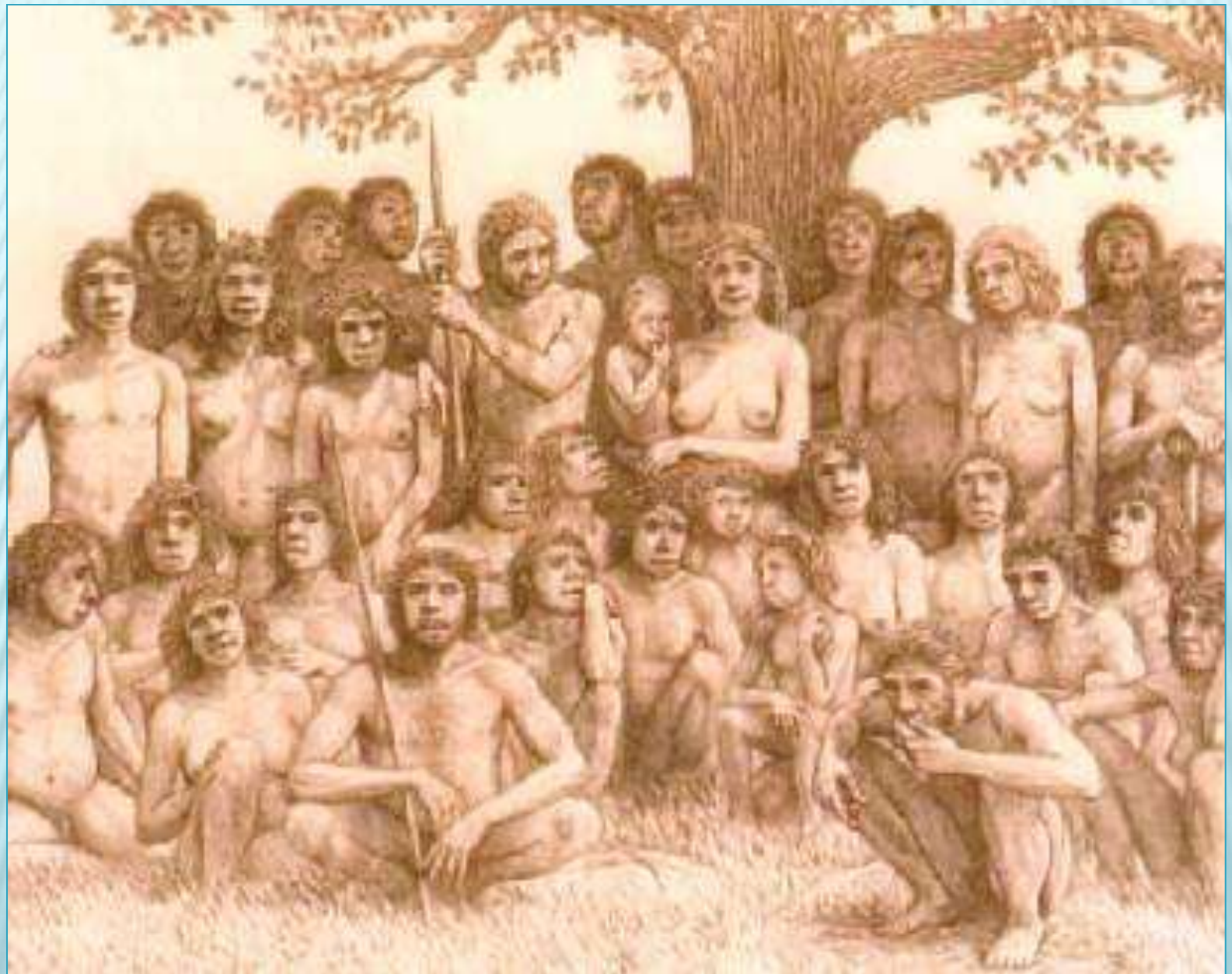
Las frecuencias génicas o alélicas pueden calcularse a partir de las frecuencias genotípicas, pero no se pueden calcular las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias génicas o alélicas.

POBLACIÓN MENDELIANA

Conjunto de individuos intercruzables que comparten un acervo genético común



Sin embargo, cuando los apareamientos en esa población mendeliana son aleatorios, se dice que es una población panmíctica.



PRINCIPIOS DE HARDY WEINBERG

1. La ley de H-W afirma el equilibrio de la población genética cuando se cumplen las condiciones de panmixia, tamaño de la población y ausencia de migración, mutación y selección.
2. En las condiciones anteriores, las frecuencias genotípicas de la descendencia dependen sólo de las frecuencias génicas de la generación parental.
3. Si por cualquier causa se alterara el equilibrio en una población, pero volvieran a restablecerse las condiciones de H-W, el equilibrio se alcanzaría en la siguiente generación, aunque con nuevas frecuencias génicas y genotípicas.

UTILIZACIÓN DE LA LEY DE HARDY WEINBERG

1. Permite calcular frecuencias de alelos (p y q), o frecuencias de genotipos ($p^2 + 2pq + q^2$) para poblaciones idealizadas.
2. Permite comparar frecuencias de poblaciones observadas e idealizadas con la prueba de Chi Cuadrado.

FRECUENCIA FENOTÍPICA

Número de individuos que expresan una cualidad del fenotipo en estudio, en relación con el total de individuos de la población problema.

Se expresa en porcentaje (%)

$$FF = \frac{\text{NÚMERO DE INDIVIDUOS CON UN DETERMINADO FENOTIPO}}{\text{NÚMERO TOTAL DE INDIVIDUOS}}$$

FRECUENCIA GENOTÍPICA

A su vez, las veces en que aparecen cada uno de los genotipos generados por las combinaciones, dos a dos de los alelos involucrados en el locus en estudio, en relación con el total de genotipos (que será igual al total de individuos contemplados en el estudio), recibe la denominación de frecuencia genotípica.

Su resultado se expresa tanto en % como en proporción.

$$\text{FG} = \frac{\text{NÚMERO DE INDIVIDUOS CON UN DETERMINADO GENOTIPO}}{\text{NÚMERO TOTAL DE INDIVIDUOS}}$$

Según Hardy Weinberg: $f(AA)=p^2$, $f(Aa)=2pq$, $f(aa)=q^2$

FRECUENCIA GÉNICA O ALÉLICA

El término frecuencia génica, se refiere al número de veces que un alelo, se encuentra presente en relación con el número total de alelos, de la población en estudio, para ese locus.

Se expresa sólo en proporción.

FGénica = Frecuencia absoluta de un alelo determinado

No. total de alelos de la población para un locus

Según Hardy Weinberg: $p+q=1$

DETERMINACIÓN DE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS ENTRE DOS ALELOS CON DOMINANCIA COMPLETA

Población de 600 habitantes de La Habana:

Población	Fenotipo	Genotipos
450	Rh +	DD Dd
150	Rh -	dd
600		

SOLUCIÓN:

Calculo de Frecuencia fenotípica:

$$\text{FF} = \frac{\text{NÚMERO DE INDIVIDUOS CON UN DETERMINADO FENOTIPO}}{\text{NÚMERO TOTAL DE INDIVIDUOS}}$$

$$\text{FF (Rh+)} = 450 / 600 \times 100 = 75 \%$$
$$\text{FF(Rh-)} = 150 / 600 \times 100 = 25 \%$$

$$\text{FG} = \frac{\text{NÚMERO DE INDIVIDUOS CON UN DETERMINADO GENOTIPO}}{\text{NÚMERO TOTAL DE INDIVIDUOS}}$$

Los genotipos DD y Dd están juntos en los 450 (Rh +) y las FF y FG de dd coinciden, por lo tanto debemos conocer antes las FRECUENCIAS GÉNICAS de los alelos D y d:

SOLUCIÓN:

Si:

$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ $p = D$ y $q = d$ y a su vez las frecuencias de los genotipos serán equivalentes a: $p^2 + 2pq$ a los genotipos DD y Dd según la distribución de los gametos D y d en la población:

GAMETOS	D	d
D	DD	Dd
d	dD	dd

$$DD + 2Dd = Rh+$$

Entonces q^2 será igual a la FF tanto y FG de los individuos $Rh-$ que representan el 25%, por lo tanto la frecuencia del alelo d puede ser determinada:

$$q^2 = \sqrt{0.25} = q = 0.5 \text{ Frecuencia Génica del alelo } d$$

Continuación de la solución:

Si:

$p + q = 1$, la frecuencia de $p = 1 - q$,
entonces la Frecuencia génica del alelo D será 0.5

Las frecuencias Genotípicas de DD y Dd se
pueden calcular:

$p = D = 0.5$ y $q = d = 0.5$, sustituyendo en:

$$p^2 + 2pq$$

$(0.5)^2 = \mathbf{0.25 \text{ ó } 25\%}$ para los Homocigóticos

Dominantes DD

$2(0.5 \times 0.5) = \mathbf{0.5 \text{ ó } 50\%}$ para los Heterocigóticos

DETERMINACIÓN DE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS ENTRE DOS ALELOS CODOMINANTES

Población de 1419 personas clasificadas como sigue:

Fenotipos y No.	Genotipos	Alelos y locus
M (392)	MM (392)	M y N
MN (707)	MN (707)	
N (320)	NN (320)	
1419	1419	

SOLUCIÓN:

Los fenotipos que se clasifican son tres: M, MN y N
Cuando los alelos que se estudian son Codominantes, la frecuencia fenotípica y genotípica coinciden:
Las frecuencias génicas serán, de acuerdo al concepto:

$$\text{Todos los genes M} = (392 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0.53$$

$$\text{Todos los genes N} = (320 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0.47$$

Cálculos de Frecuencia fenotípica y genotípica:

Fenotipos	Genotipos	Frecuencias
$M=392/1419 \times 100=27.6$	$MM=392/1419 \times 100=27.6$	27.6 %
$MN=707/1419 \times 100=49.8$	$MN=707/1419 \times 100=49.8$	49.8 %
$N=320/1419 \times 100=22.6$	$NN=320/1419 \times 100=22.6$	22.6 %

DETERMINACIÓN DE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS ENTRE ALELOS MÚLTIPLES

	Genes		
	A ₁	A ₂	A ₃
Frecuencias	p	q	r

Equilibrio H-W para 1 locus con 3 alelos:
 $(p+q+r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + r^2 + 2pr + 2qr$

O ₃ + O	A ₁ p	A ₂ q	A ₃ r
A ₁ p	A ₁ A ₁ p ²	A ₁ A ₂ p.q	A ₁ A ₃ p.r
A ₂ q	A ₁ A ₂ p.q	A ₂ A ₂ q ²	A ₂ A ₃ q.r
A ₃ r	A ₁ A ₃ p.r	A ₂ A ₃ q.r	A ₃ A ₃ r ²

Genotipos	Frecuencias genotípicas
A ₁ A ₁	p ²
A ₁ A ₂	2.p.q
A ₁ A ₃	2.p.r
A ₂ A ₂	q ²
A ₂ A ₃	2.q.r
A ₃ A ₃	r ²

DETERMINACIÓN DE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS ENTRE ALELOS MÚLTIPLES

Población de 180 personas según Grupo Sanguíneo ABO:

	A	B	AB	O	TOTAL
Fenotipos	74	17	7	82	180
Frecuencia fenotípica	41.11%	9.44%	3.89%	44.89%	
Genotipos	AA + AO	BB + BO	AB	OO	
Frecuencias genotípicas	$p^2 ; 2pr$	$q^2 ; 2qr$	$2pq$	r^2	

Debemos calcular las frecuencias génicas de los alelos p, q y r:

$O=r^2=82/180$ $r=\sqrt{82/180}$ $r = 0.67$. Los individuos que tienen los alelos p y r

en el binomio $(p + r) = p^2 + 2pr + r^2$ $p + r = \sqrt{74/180 + 82/180}$

$$\begin{array}{c}
 \underbrace{\hspace{10em}} \downarrow \\
 \text{Fenotipos} \quad A \quad O \\
 \quad \quad (74) \quad (82) \quad p + r = 0.92 \\
 \quad \quad \quad \quad \quad p = 1 - r = 0.92 - 0.67
 \end{array}$$

$$p = 0.25$$

Continuamos el cálculo:

Entonces:

Si $p + q + r = 1$

$$q = 1 - p - r \quad q = 1 - 0.25 - 0.675 \quad q = 0.080$$

Las frecuencias génicas de los alelos A, B y O en la población estudiada de 180 individuos serán:

$$O = r = 0.67 \quad A = p = 0.25 \quad B = q = 0.08$$

Y las frecuencias genotípicas:

Genotipos	AA	AO	BB	BO	AB	OO
Frecuencias Genotípicas	p^2	$2pr$	q^2	$2qr$	$2pq$	r^2
	6.25 %	33.50 %	0.64 %	10.72 %	4.00 %	44.89%

Cálculo de frecuencias observadas y esperadas en una población en equilibrio de Hardy Weinberg:

Hace 20 años se realizó una investigación en una población y se conoció que para el sistema de grupos sanguíneos MN, la frecuencia de los alelos M y N fue:

$$M = 0.53 \quad \text{y} \quad N = 0.47$$

Deseamos conocer si en esa población se mantienen las frecuencias génicas y genotípicas en equilibrio Hardy – Weinberg:

Si determinamos los grupos sanguíneos M y N en una población de 2000 sujetos, utilizando un test estadístico como el Chi-Cuadrado (χ^2)

Fenotipos	Número de individuos esperados siendo $M=p=0.53$ y $N=q=0.47$	Número observado según nueva hemoclasificación
M	$p^2 \times 2000 = 562$	567
MN	$2pq \times 2000 = 996$	998
N	$q^2 \times 2000 = 442$	435
Total	2000	2000

$$\chi^2 = \sum[(O - E)^2 / E] = 0.158 \quad (\text{No significativo para un grado de libertad})$$

La población se mantiene en equilibrio H-W para este marcador.

FRECUENCIAS DE GENES Y GENOTIPOS DE GENES LIGADOS AL CROMOSOMA X

El cálculo es sencillo en estos casos, pues el hombre tiene carácter hemicigótico. Si conocemos la incidencia del fenotipo en varones en los que solamente hay dos alternativas que corresponden a las frecuencias génicas de p y q

En el caso de las mujeres como pueden tener tres alternativas, la estimación de la frecuencia genotípica se hará como corresponde a la distribución de estos alelos según $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$

Un Ej. : frecuencia de la ceguera para el color (Daltonismo)

Supongamos que cada 1000 hombres, 80 sean daltónicos, la frecuencia génica de $q = 80/1000 = 0.08$ y $p = 0.92$ y a partir de estas frecuencias génicas se pueden estimar las frecuencias genotípicas en las mujeres sustituyendo en:

$$p^2 + 2pq + q^2$$

IMPLICACIONES DE LA LEY DE HARDY WEINBERG

🌸 La frecuencia de los tres genotipos: AA, Aa, y aa, viene dada por los términos de la fórmula binomial:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

🌸 Las frecuencias genotípicas no cambian de generación en generación, es decir las frecuencias genotípicas poblacionales permanecen constantes, en equilibrio, si las frecuencias alélicas permanecen constantes.

🌸 Matemáticamente: $p+q=1$, $p^2+2pq+q^2=1$.

ALGUNAS CONSIDERACIONES

- En las herencias autosómicas dominantes, las frecuencias genotípicas no se podrán calcular a partir de la frecuencia fenotípica del rasgo dominante.
- En las herencias dominantes, la frecuencia fenotípica del rasgo recesivo coincide con la frecuencia genotípica, y la raíz cuadrada de esta última determinará la frecuencia del alelo recesivo, si se cumple el equilibrio génico de Hardy Weinberg.
- En las herencias de genes codominantes, las frecuencias fenotípicas coinciden con las frecuencias genotípicas.

...Sin embargo para que se cumpla el equilibrio de Hardy Weinberg, se deben de cumplir supuestos

¿CUÁLES SON ESTOS?

UNA GRAN POBLACIÓN REPRODUCTIVA

Una población grande que se reproduzca ayuda para asegurar que no se desestabilice el equilibrio genético. En una población pequeña, pueden existir pocos alelos. Si para alguna razón los organismos con esos alelos no se reproducen exitosamente, la frecuencia alélica cambiará.



APAREAMIENTO AL AZAR Y SELECTIVO

apareamiento al azar



Los pólipos del coral dispersan su espermatozoides en las corrientes del océano. La unión con el huevo de otro coral es completamente fortuita.

apareamiento no al azar



Cierto tipo de escarabajos prefieren entrecruzarse con ejemplares del mismo tamaño.

NINGÚN CAMBIO EN LA FRECUENCIA ALÉLICA DEBIDO A LA MUTACIÓN

Para que una población esté en equilibrio, según Hardy - Weinberg no puede haber ningún cambio en la frecuencia alélica debido a las mutaciones. Cualquier mutación en un gen particular cambiaría el balance de los alelos, en el *pool* génico.



Fin Parte I