

**Curso de Evolución 2022**  
**Facultad de Ciencias**  
**Montevideo, Uruguay**

<http://evolucion.fcien.edu.uy/>  
<http://eva.fcien.udelar.edu.uy/>



G. H. Hardy    W. Weinberg

3. Introducción a la microevolución. Variación genética.  
Equilibrio Hardy-Weinberg y factores que producen  
desviaciones del mismo.

# Teoría sintética (neodarwinista)

*“los genes mutan, los organismos compiten (y son seleccionados), las especies (poblaciones) evolucionan”* E. Sober

La teoría:

- incluye una jerarquía de niveles de organización
- pero la selección y más en general los procesos relevantes de la evolución operan a un nivel (el poblacional) involucrando un tipo de individuos (los organismos)
- el destino de los alelos depende exclusivamente de su efecto en la eficacia reproductiva de los organismos

## Teoría sintética (neodarwinista)

- En otras palabras, la teoría sintética privilegia un proceso (la selección natural) operando en un nivel (el poblacional), en el que se dirime el destino de un tipo de individuos (los organismos).
- En esta tradición, las palabras **individuo** y **organismo** son intercambiables.

# La microevolución en el contexto de la teoría de la evolución

niveles	individuos (interactores)	procesos	
diversidad filogenética	especies	selección de especies	
poblacional	organismos	selección natural	deriva genética
celular	células	selección...	
genómico	secuencias autorreplicables	selección...	

# Genética de Poblaciones

- Parte central del estudio de la **microevolución** (evolución de las especies o poblaciones).
- Es el estudio genético del proceso de la evolución: **cambio en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas; origen y destino de la variación genética.**
- Fuertemente dependiente de **modelos matemáticos.**
- Empieza a desarrollarse a partir de comienzos del siglo XX (Hardy, Weinberg, Wright, Haldane, Fisher).

## Década

## Desarrollo

1850	Darwin y Wallace formulan la teoría de evolución por selección natural.
1860	Mendel establece los fundamentos de la genética.
1900	Las leyes de Mendel son redescubiertas y valoradas. Hardy y Weinberg establecen los fundamentos de la genética de poblaciones teórica.
1910	Fisher y Wright desarrollan la genética de poblaciones, expresando la teoría darwinista de la selección en modelos poblacionales.
1920	Se inicia la formulación de la moderna teoría sintética de la evolución.
1920-1930	Se consolida la noción de que los genes están localizados en los cromosomas, pese a que se desconoce su naturaleza. 6

## Década

## Desarrollo

---

1940	Muller establece que la radiación ultravioleta produce mutaciones. Se establece que el ADN es el material hereditario.
1950	Watson y Crick proponen el modelo de doble hélice del ADN. Primeras secuencias de proteínas.
1960	Determinación del código genético vinculando la información del ADN con la secuencia de las proteínas. Se consolida la idea de reloj molecular. La electroforesis de proteínas provee la primera vía sistemática de examinar la variación genética en las poblaciones naturales. Kimura formula su teoría neutralista de la evolución molecular.
1970	Primeras secuencias de ADN.
1980	Estudios de ADN mitocondrial sugieren el origen africano de la especie humana moderna. Mullis inventa la reacción de PCR ( <i>polymerase chain reaction</i> ). Kingman define el coalescente como modelo de análisis genético-poblacional.

## Factores causantes de los cambios en las frecuencias génicas:

- Mutación / Recombinación
- Deriva genética
- Apareamientos no al azar
- Flujo génico
- Selección Natural

### (Fuentes adicionales de variación genética)

- Duplicación génica
- Transferencia horizontal de genes
- Inserción de retrocopias
- ...



# Modelo de Hardy-Weinberg

G. H. Hardy y W. Weinberg (1908)

Supuestos que asume el modelo:

Organismos diploides

Reproducción sexual

Generaciones no solapantes

→ Apareamientos al azar

Población de tamaño infinito

No hay migración

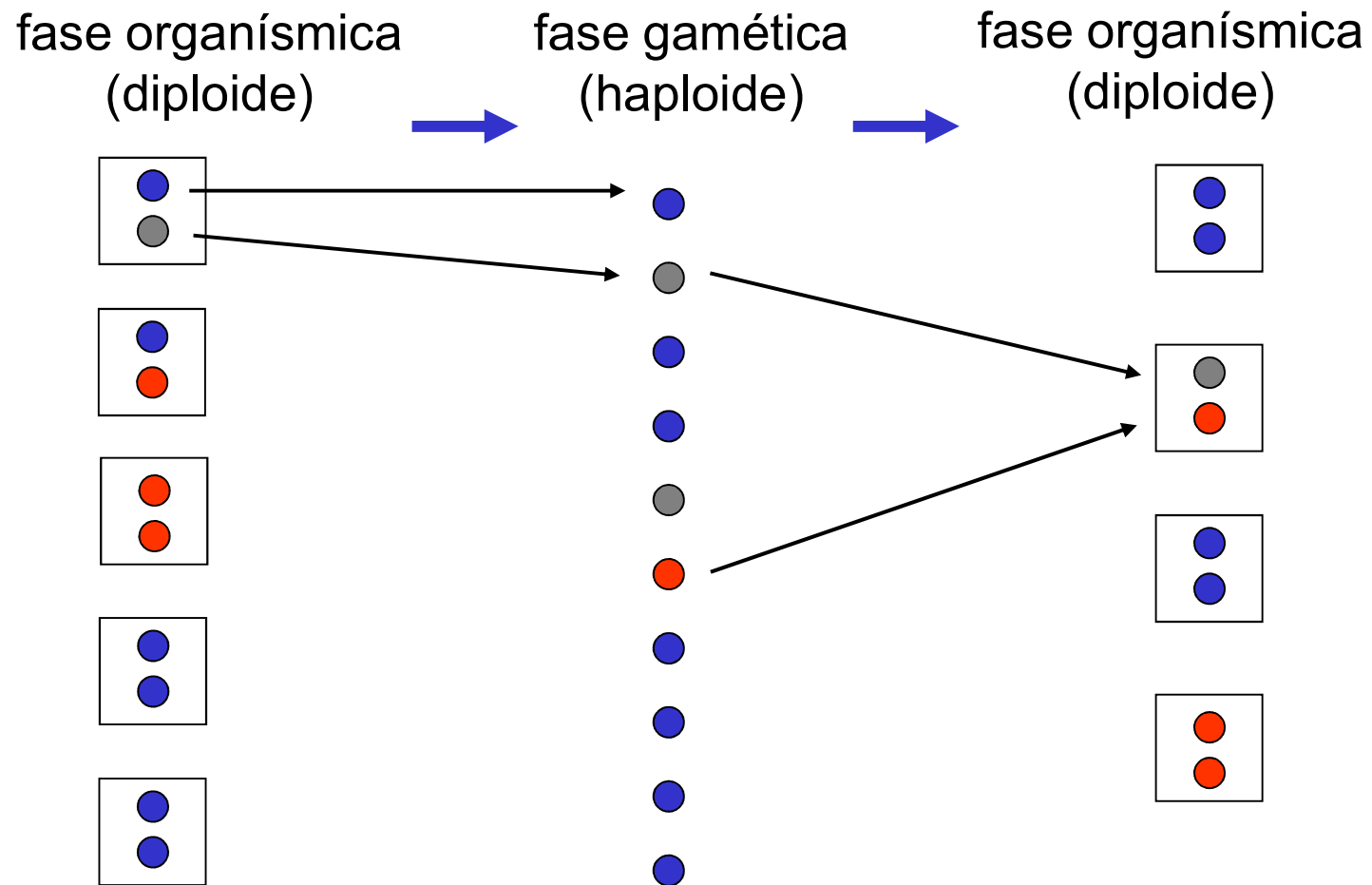
No hay mutación

No actúa la selección

**Gen autosómico con 2 alelos (generalizable a k alelos)**

Las frecuencias alélicas no difieren entre sexos

## Generaciones no solapantes/ separación de fases



**Un locus  
con 2 alelos**

**Gametos masculinos**

alelo	<b>A</b>	<b>a</b>
frecuencia	<b>p</b>	<b>q</b>

**Gametos  
femeninos**

alelo	frecuencia
<b>A</b>	<b>p</b>
<b>a</b>	<b>q</b>

<b>AA</b> <b>p<sup>2</sup></b>	<b>Aa</b> <b>pq</b>
<b>aA</b> <b>qp</b>	<b>aa</b> <b>q<sup>2</sup></b>

## Frecuencias alélicas en la población

$$\text{frec. A} = p$$

$$\text{frec. a} = q$$

## Frecuencias genotípicas esperadas según H-W

$$\text{frec. AA} = p^2$$

$$\text{frec. aa} = q^2$$

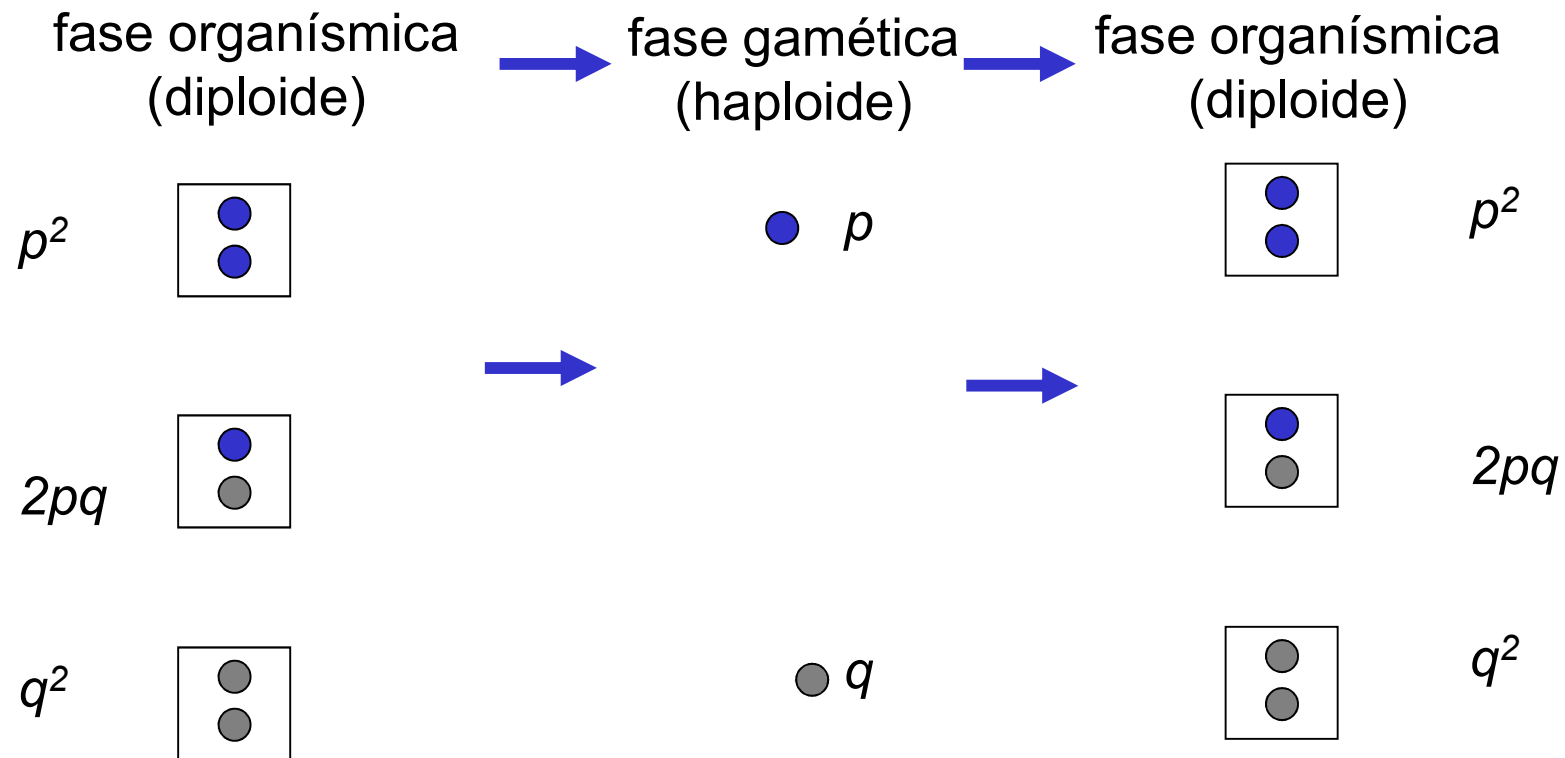
$$\text{frec. Aa} = 2pq$$

$$p^2 + q^2 + 2pq = 1$$

- si se cumplen las condiciones del modelo, las frecuencias alélicas determinan las frecuencias genotípicas,

- que determinan las frecuencias alélicas, que determinan...

- **UN EQUILIBRIO ESTABLE**



## Ejercicio 1:

determinar cuánto demora en establecerse el equilibrio Hardy-Weinberg

- partiendo de un punto fuera del equilibrio
- bajo las condiciones del modelo
  
- ejemplo: formamos una población con 100% de hembras AA y 100% de machos aa

Alelo	frecuencia en hembras	frecuencia en machos	frecuencia total
A	1.00	0.00	0.50
a	0.00	1.00	0.50

## Ejercicio 1:

determinar cuánto demora en establecerse el equilibrio Hardy-Weinberg

Alelo	frecuencia en hembras	frecuencia en machos	frecuencia total
A	1.00	0.00	0.50
a	0.00	1.00	0.50

- Primera ronda de apareamientos:

$$f(Aa) = 1$$

$$f(AA) = f(aa) = 0$$

- Segunda ronda de apareamientos al azar:

$$f(AA) = \frac{1}{4} = p^2$$

$$f(Aa) = \frac{1}{2} = 2pq$$

$$f(aa) = \frac{1}{4} = q^2$$

## Ejercicio 2:

1) Un estudio del sistema MN de 1000 individuos en en Gran Bretaña dio los siguientes resultados:

MM      298

MN      489

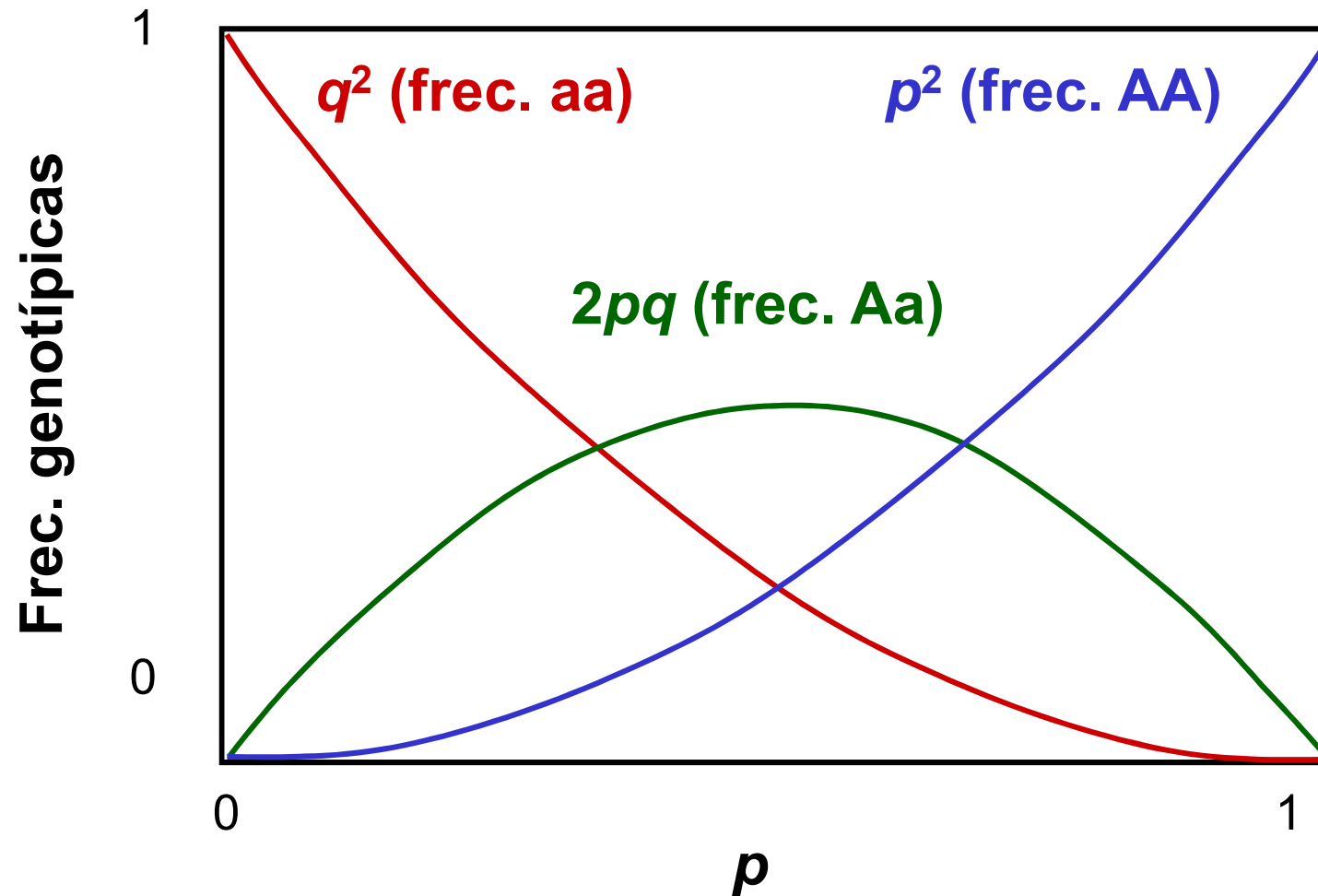
NN      213

Determinar si la población se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg.





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



## Generalización a $k$ alelos

Homocigosidad esperada

$$G = \sum_{i=1}^k p_i^2$$

Heterocigosidad esperada

$$H_{HW} = 1 - G$$

$$H_{HW} = 1 - \sum_{i=1}^k p_i^2$$

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

## 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 o dos generaciones de apareamiento al azar! (para un locus autosómico)
- 3) Si las frecuencias alélicas difieren entre sexos, en la primera generación de apareamiento al azar las mismas se igualan, y en la segunda, las frecuencias genotípicas llegan al equilibrio.
- 4) La heterocigosidad 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) Pese a la falta de realismo del modelo, las poblaciones naturales suelen encontrarse cerca del equilibrio H-W.

## Estudiando poblaciones naturales

- En la práctica:
  - Estudiamos las **poblaciones** a través de **muestras**.
  - Por lo tanto, no conocemos ni las frecuencias alélicas ni las genotípicas; más bien, tenemos **estimaciones** de dichas frecuencias.
- Usaremos R para:
  - Explorar la distribución binomial.
  - Aplicarla para obtener **muestras** de genotipos de poblaciones de tipo HW.
  - Estos materiales están disponibles en EVA y son considerados como apoyo a éste y otros contenidos del curso.

## La distribución binomial

Se define una variable aleatoria que cuenta el número de casos favorables ( $i$ ) en una muestra de tamaño  $n$ , dada una probabilidad  $p$  de observar un caso favorable.

$$P(i) = \binom{n}{i} p^i (1 - p)^{n-i} \quad i = 0, 1, \dots, n$$

$$\binom{n}{i} = \frac{n!}{i!(n-i)!} \quad \text{Coeficiente binomial}$$

Cada individuo (genotipo) es una muestra de dos alelos ( $n=2$ ).

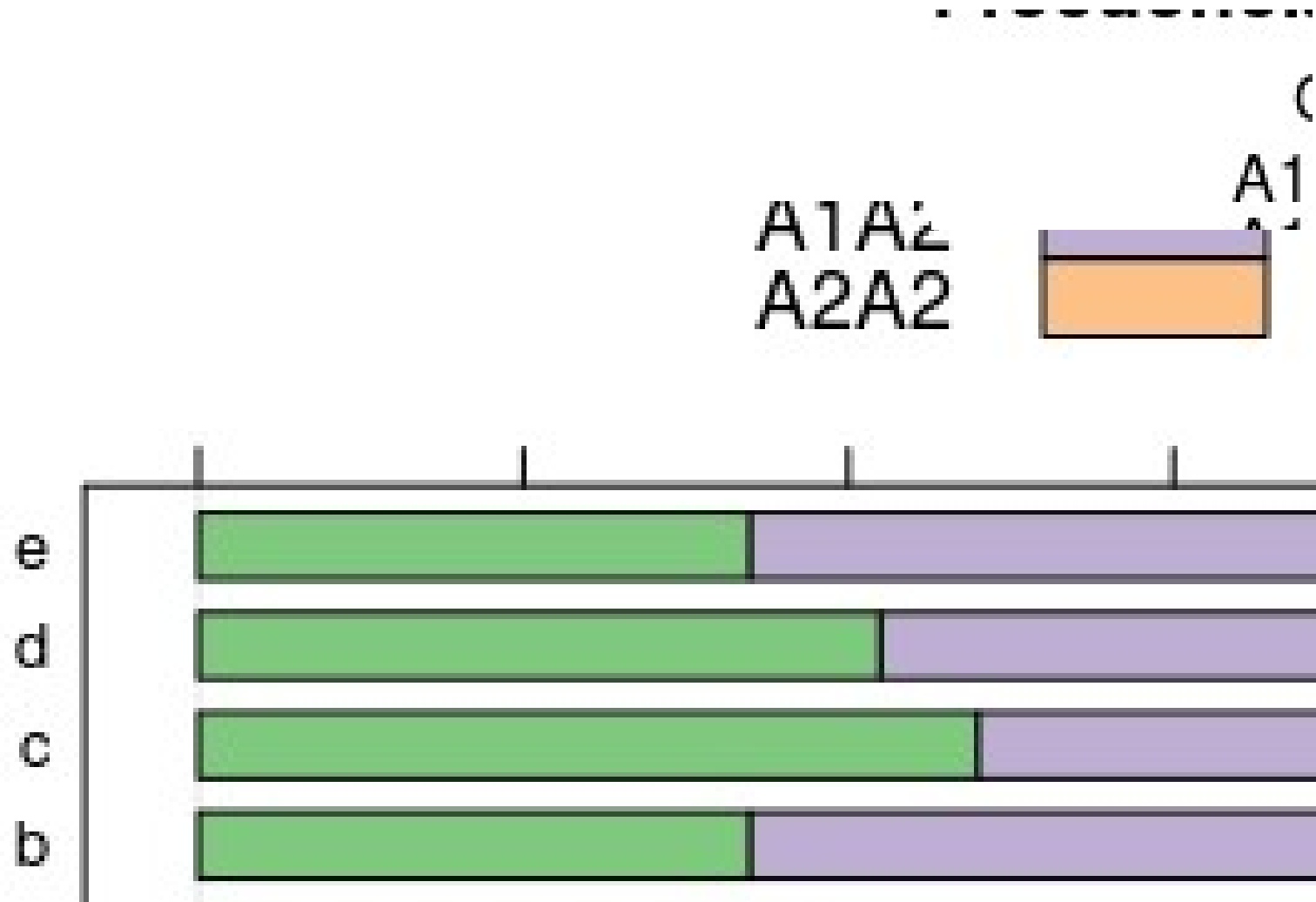
Observamos que:

$P(0)$ : el genotipo es  $A_2A_2$  con probabilidad  $(1-p)^2 = q^2$

$P(1)$ : el genotipo es  $A_1A_2$  con probabilidad  $2pq$

$P(2)$ : el genotipo es  $A_1A_1$  con probabilidad  $p^2$

Frecuencias esperadas y 5 muestras al azar  
( $p = 0,6$  , 50 genotipos)



## Endocría

Supongamos que las combinaciones de alelos (tomados de la fase gamética) son de dos tipos:

- Una fracción  $F$  combina solamente alelos del mismo tipo (autocigotas)
- El resto,  $(1-F)$  se combinan al azar, de acuerdo al modelo HW (alocigotas)

Como resultado:  $f(A_1A_1) = p^2(1 - F) + pF$

$$f(A_1A_2) = 2pq(1 - F)$$

$$f(A_2A_2) = q^2(1 - F) + qF$$

autocigotas



## F: coeficiente de consanguinidad

Genotipo	Caso general	Panmixia	Autofertilización
	$0 \leq F \leq 1$	$F=0$	$F=1$
	Alocigotos + autocigotos		
<b>AA</b>	$p^2(1-F) + pF$	$p^2$	$p$
<b>Aa</b>	$2pq(1-F)$	$2pq$	$0$
<b>aa</b>	$q^2(1-F) + qF$	$q^2$	$q$

## Coefficiente de endocría F

Observamos que F es la fracción de apareamientos no aleatorios, que resulta en una reducción proporcional de la heterocigosidad esperada:

$$f(A_1A_2) = 2pq(1 - F)$$

Usamos ahora  $H_o$  y  $H_e$  para la heterocigosidad observada y esperada, respectivamente y despejamos F:

$$H_o = H_e(1 - F)$$

$$F = \frac{H_e - H_o}{H_e}$$

F es la diferencia entre la heterocigosidad observada y la esperada, normalizada al dividir dicha diferencia por la heterocigosidad esperada.

F=0: equilibrio HW; F>0: endocría o endogamia; F<0: exogamia

## Extensiones

2) Los regímenes de apareamiento se aproximan de manera “instantánea” a su equilibrio (en términos de frecuencias genotípicas). Esta escala es muy diferente, y por tanto tiene muy pocas interacciones, con la de la mayoría de los fenómenos poblacionales (en particular mutación, recombinación, subdivisión, flujo génico).

3) Un modelo de HW, modificado con un coeficiente de endocría  $F$  modesto, suele ajustar muy bien a las poblaciones naturales.