

Curso de Evolución 2023
Facultad de Ciencias
Montevideo, Uruguay

<http://eva.fcien.universidad.edu.uy/>

<https://www.youtube.com/@CursoEvolucion/videos>



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.

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).

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

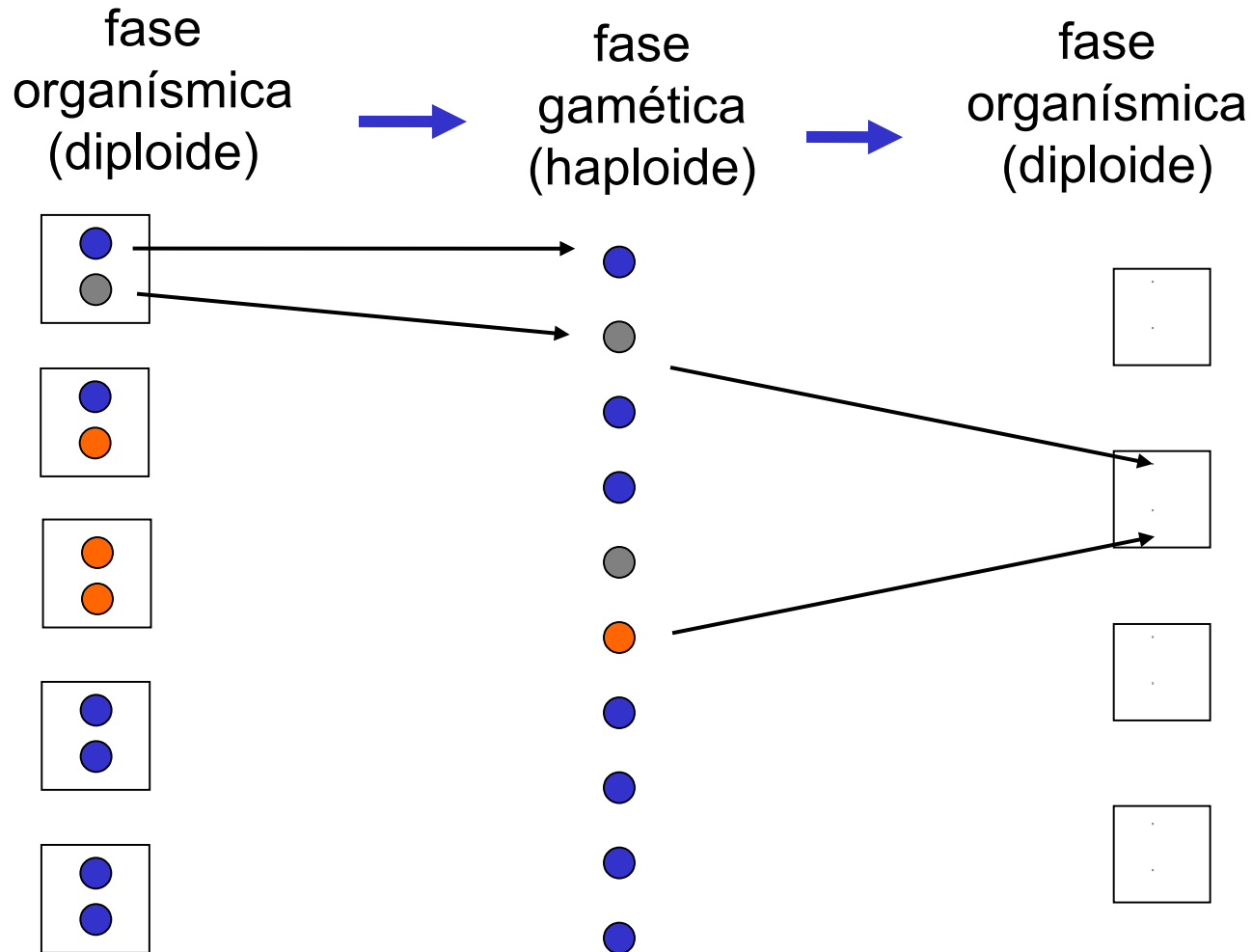
No hay mutación

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	A	a
frecuencia	p	q

Gametos femeninos	alelo	frecuencia		
	A	p	AA p^2	Aa pq
	a	q	aA qp	aa q^2

Frecuencias alélicas en la población

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

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

Frecuencias genotípicas esperadas según H-W

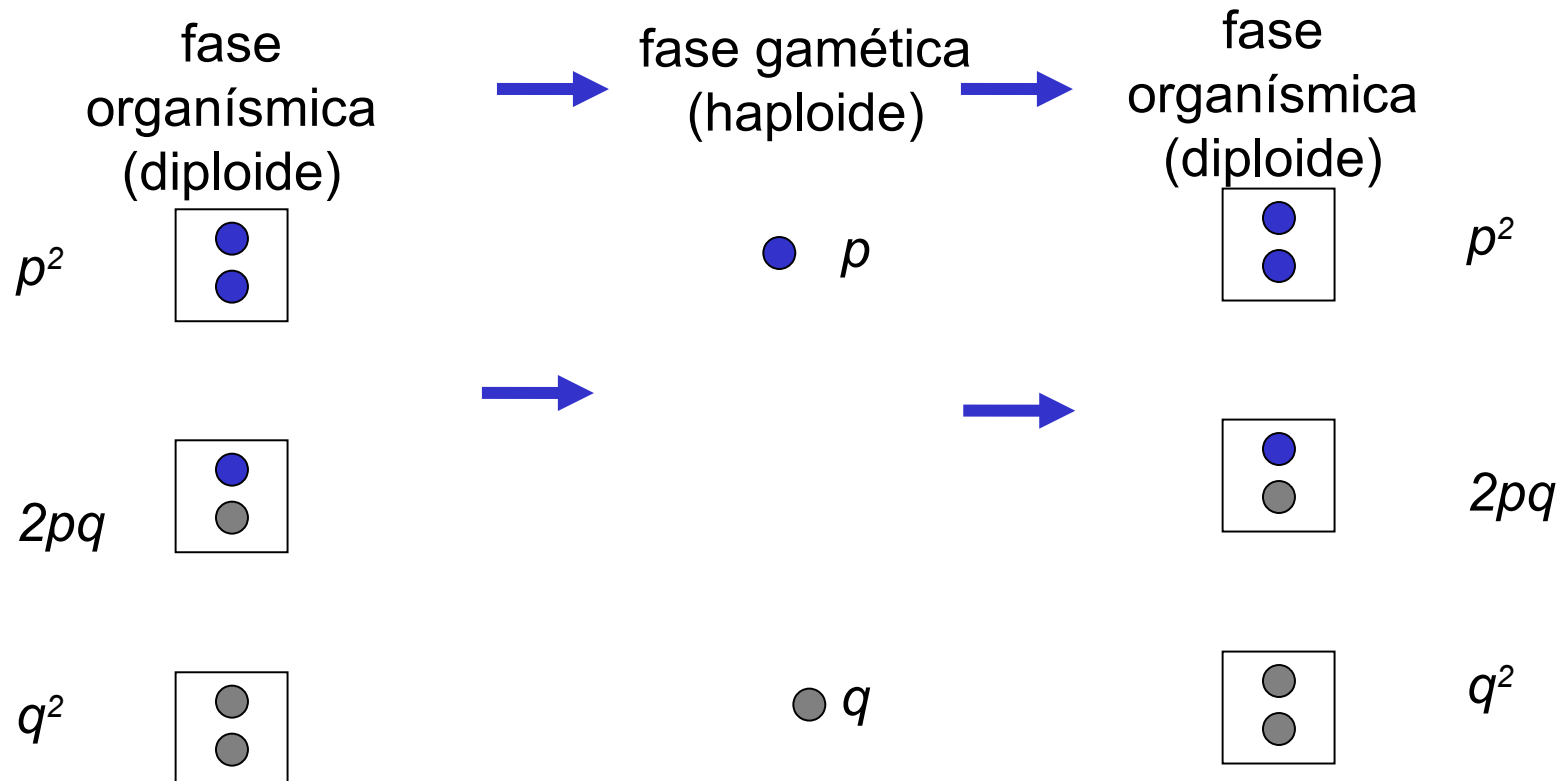
$$\text{frec. } AA = p^2$$

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

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

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

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

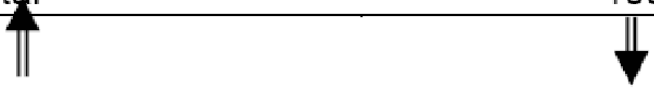
MN 489

NN 213

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

Ejercicio 2:

Genotipos	Frecuencias genotípicas absolutas observadas	Frecuencias genotípicas absolutas esperadas
MM	298	294,3
MN	489	496,4
NN	213	209,3
Muestra total	1000	1000



Frecuencia estimada del alelo M = 0,5425

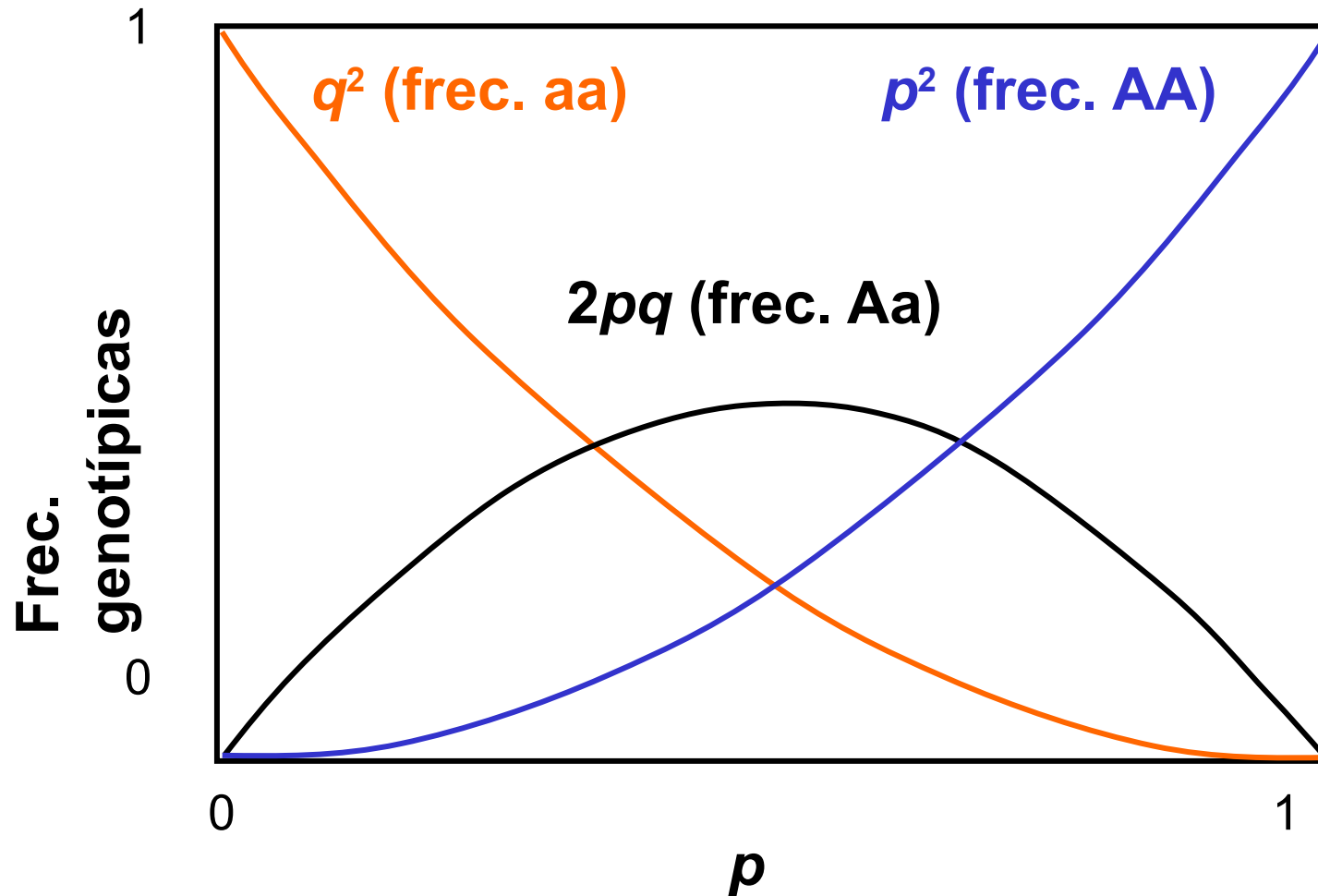
Frecuencia estimada del alelo N = 0,4575

$$E(f(MM)) = p^2 \approx 0,2943$$

$$E(f(MN)) = 2pq \approx 0,4964$$

$$E(f(NN)) = q^2 \approx 0,2093$$

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

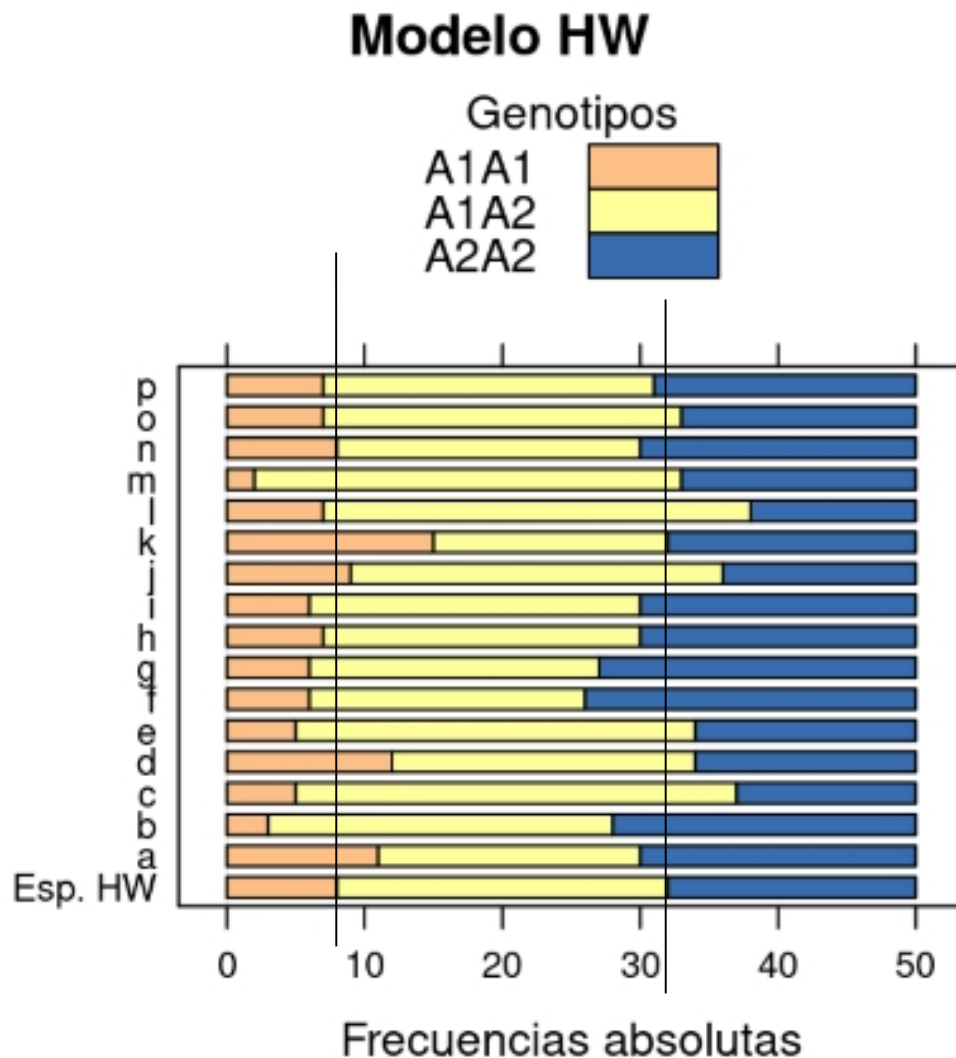
Consecuencias del Equilibrio Hardy-Weinberg

- 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.

Frecuencias esperadas vs. varias muestras al azar ($p = 0.4$, 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

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

Coeficiente 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:

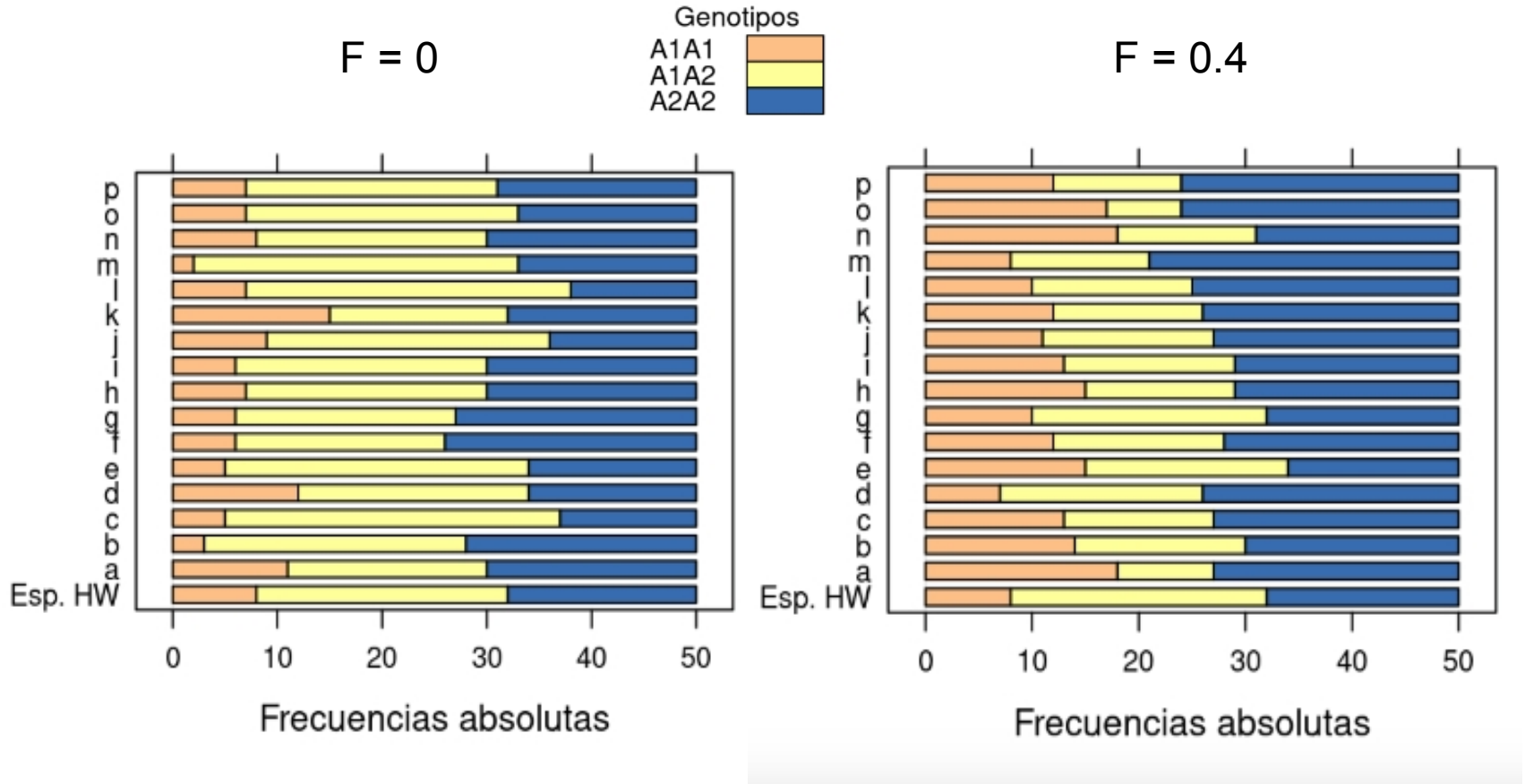
$$H_o = H_e(1 - F)$$

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

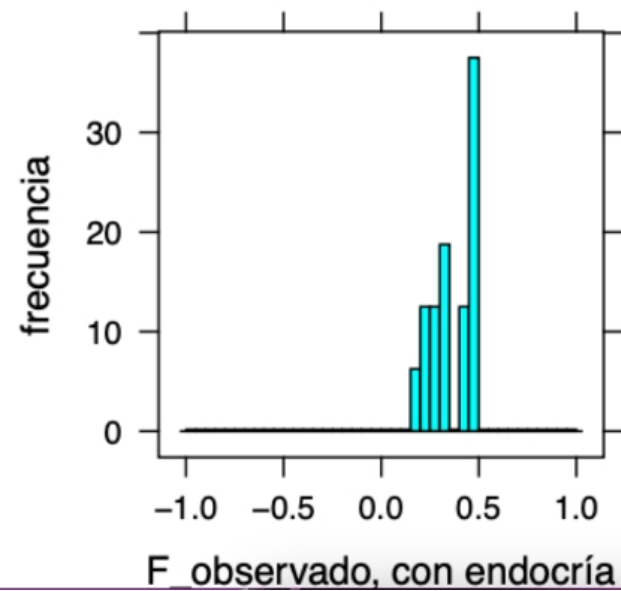
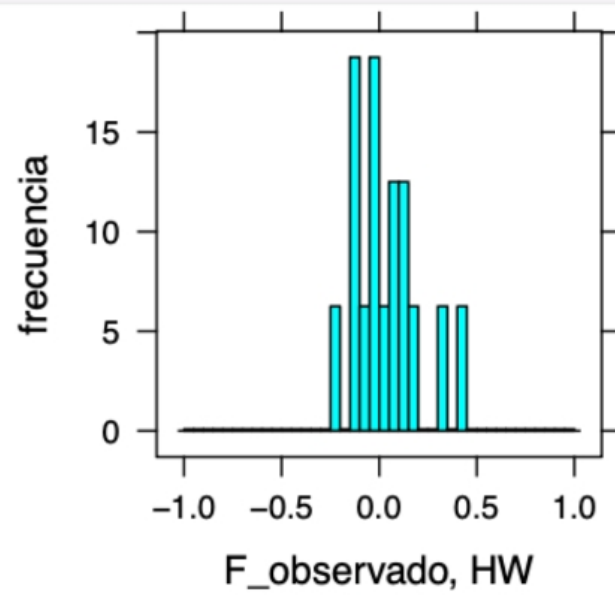
F es la diferencia entre la heterocigosidad observada y la esperada, normalizada al dividir dicha diferencia por la heterocigosidad esperada.

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

Simulaciones de frec. Genotípicas sin y con endocría



Documento “2. Equilibrio HW y endocría” disponible en EVA



Un ejemplo

En una población de tucu-tucus (*Ctenomys rionegrensis*) se obtuvieron los siguientes valores de heterocigosidades observadas (H_o) y esperadas (H_e), para varios loci de microsatélites de una misma población:

Locus	H_o	H_e	F
1	.60	.62	
2	.66	.84	
3	.73	.84	
4	.47	.48	
5	.54	.63	

Calcular el coeficiente de endocría F para cada locus, y el valor promedio para los 5 loci. ¿Cómo pueden interpretarse estos resultados?

Más en general, la mayor parte de los loci de esta población resultaron en H_o menores que H_e . Sin embargo, un locus adicional resultó en los siguientes datos:

Locus	H_o	H_e	F
6	.80	.60	

¿Qué factores pueden explicar esta discordancia entre el último locus y los anteriores?

Un ejemplo

En una población de tucu-tucus (*Ctenomys rionegrensis*) se obtuvieron los siguientes valores de heterocigosidades observadas (H_o) y esperadas (H_e), para varios loci de microsatélites de una misma población:

Locus	H_o	H_e	F
1	.60	.62	.03
2	.66	.84	.21
3	.73	.84	.13
4	.47	.48	.02
5	.54	.63	.14

Calcular el coeficiente de endocría F para cada locus, y el valor promedio para los 5 loci. ¿Cómo pueden interpretarse estos resultados?

Más en general, la mayor parte de los loci de esta población resultaron en H_o menores que H_e . Sin embargo, un locus adicional resultó en los siguientes datos:

Locus	H_o	H_e	F
6	.80	.60	-.33

¿Qué factores pueden explicar esta discordancia entre el último locus y los anteriores?

Coeficiente de endocría

- Podemos usar F como un **descriptor** del grado de apartamiento de lo esperado para el modelo HW.
 - Si $F = 0$, no hay razones para desprenderse del modelo nulo (HW).
 - Si $F \neq 0$, debemos examinar la o las causas de dicho apartamiento.
- Regla general:
 - El régimen de apareamientos, y más en general las características e historia demográficas de la población (estructura social y geográfica, migración entre poblaciones, historia poblacional, etc.) se ve reflejada en todos los loci de igual modo de herencia (por ej., autosomas).
 - En cambio, la selección natural es idiosincrática, y varía entre loci, aunque el ligamiento entre loci genera efectos de “vecindario” (parte del “modo de herencia” mencionado más arriba).
- $F \neq 0$ y comparable para muchos loci: pensamos en factores comunes, e.g., demográficos
 - El régimen de apareamiento (endogamia (=endocría), panmixia, exogamia) es uno de muchos factores.
 - Estructura poblacional local y geográfica.
 - Historia demográfica de las poblaciones.
 - ...
- $F \neq 0$ y distinto de la norma para ciertos loci: buscamos explicaciones particulares (por ej., selección) para esos loci **por contraste** con el resto.

Extensiones

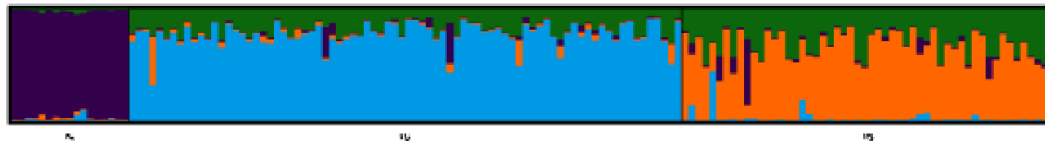
- 1) Los sistemas multilocus contienen información sustantiva sobre los parentescos entre individuos y la estructura de las poblaciones. Una aplicación muy utilizada en el programa Structure (Pritchard et al. 2000 y derivados).

La información genotípica puede sugerir agrupamientos en subpoblaciones y ancestralidad de los individuos. Esquema basado en datos de microsatélites de una especie de aves.

K=3



K=4



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.