

Guía Genética de Poblaciones

(C. Valenzuela 2007; L. Castañeda 2020)

I. Introducción

El objetivo de la genética de poblaciones es el conocimiento de la composición genética de las poblaciones y de las fuerzas que determinan y cambian su composición. Las poblaciones naturales, incluyendo a las humanas, generalmente son genéticamente polimórficas, es decir dentro de la población se presentan dos o más alternativas genéticas (alelos diferentes) para un locus determinado, de modo tal que la alternativa menos frecuente no se puede explicar por la tasa de cambios producidos por mutaciones. En términos operacionales, se dice que un locus es polimórfico, cuando presenta al menos 2 alternativas alélicas, siendo la frecuencia del alelo menos frecuente superior al 1%. En contraposición, se considera que un locus es monomórfico, cuando presenta sólo un alelo en toda la población.

Los factores que determinan, mantienen y modifican la frecuencia de los genes en las poblaciones, cumplen con los principios básicos de la herencia mendeliana. La distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas responde a modelos matemáticos sencillos que permiten predecir el comportamiento de estas frecuencias en una población que cumpla con ciertas premisas determinadas.

El equilibrio genético de Hardy-Weinberg, describe la mantención de las frecuencias genotípicas y génicas en una población en el curso de las generaciones y permite evaluar si una población natural se encuentra o no en equilibrio. Para que el modelo de Hardy-Weinberg se cumpla, la población debe tener algunas características determinadas. Los genes deben segregarse cumpliendo las leyes de Mendel; los cruzamientos entre los individuos deben ocurrir al azar (panmixia); el tamaño de la población debe ser infinito o al menos muy grande; no debe existir mutaciones nuevas en los loci que se analizan; no debe haber aporte ni pérdida de alelos debido a flujo génico y por último, los portadores de los diversos genotipos deben tener en promedio igual número de descendientes. La ausencia de equilibrio genético en una población indica que ella está cambiando su estructura genética debido a distintos mecanismos evolutivos, tales como selección, deriva génica, migración y mutaciones.

II. Objetivos

- a) Evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg en una población hipotética.
- b) Evaluar mediante simulaciones los factores que alteran las frecuencias genotípicas y génicas de las poblaciones: deriva génica y selección natural.
- c) Evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg en poblaciones humanas.

III. Bibliografía

- Futuyma DJ & Kirkpatrick M. 2017. "Evolution". Fourth edition. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, MA, USA.
- Mendez MA & Navarro J. 2014. "Introducción a la Biología Evolutiva". Sociedad Chilena de Evolución & Sociedad Europea de Biología Evolutiva.
- Valenzuela C & Harb Z. 1977. Socioeconomic assortative mating in Santiago, Chile: a demonstration using stochastic matrices of mother-child relationships applied to ABO blood groups. *Social Biology* 24: 225-233.

IV. Actividades

Actividad 1. Simulando poblaciones de tamaño finito.

Materiales por grupo:

- Planilla de apareamientos (Tabla 1).
- Planilla de genotipos (Planilla 1).
- Planilla de frecuencias alélicas (Planilla 2).
- Un dado de 15 caras (<https://tirardado.com/dado-de-15-caras-d15>)
- Una moneda.

En esta actividad se formarán grupos de seis estudiantes, cada uno de ellos representará un individuo de una población hipotética.

A continuación, simularemos una población con seis individuos por generación, las cuales no se sobreponen (es decir, individuos de distintas generaciones no pueden aparearse entre sí). En esta población hay un locus simple con dos alelos A_1 y A_2 .

Instrucciones

1. Cada estudiante representará a un individuo de la población (individuo 1, 2, 3, 4, 5 y 6) y mantendrá la identidad asignada durante cada generación.
2. La simulación comenzará con todos los individuos siendo heterocigotos (A_1A_2). ¿Cuál es la frecuencia genotípica y alélica en esta generación?
3. En cada generación, se realizarán seis apareamientos que producirán seis descendientes para la siguiente generación. Los apareamientos serán determinados a través de seis lanzamientos de dados, donde el resultado de cada lanzamiento especifica una pareja usando el esquema que se muestra en la tabla 1. Ya que esto es un proceso aleatorio, es posible que algunos apareamientos se repitan en alguna de las generaciones.

Tabla 1. Planilla de apareamientos

Resultado del lanzamiento	Apareamiento entre individuos
1	1 y 2
2	1 y 3
3	1 y 4
4	1 y 5
5	1 y 6
6	2 y 3
7	2 y 4
8	2 y 5
9	2 y 6
10	3 y 4
11	3 y 5
12	3 y 6
13	4 y 5
14	4 y 6
15	5 y 6

4. Los individuos homocigotos solo tendrán un alelo que aportar, mientras que para los heterocigotos será necesario determinar qué alelo transmitirán en el gameto debido a la meiosis (Principio de Segregación de Mendel). Esto se determinará lanzando una moneda al aire: si sale cara, se transmitirá el alelo A₁; si sale sello, se transmitirá el alelo A₂. Dado que todos los individuos son heterocigotos en la generación 1, la primera iteración requerirá de lanzar la moneda dos veces para cada uno de los seis apareamientos. En las siguientes generaciones, los apareamientos podrían requerir dos, uno o ningún lanzamiento, dependiendo de los genotipos de los individuos parentales.

5. En la generación 2, el genotipo de un individuo es determinado por el resultado del apareamiento correspondiente de la generación anterior. Por ejemplo, el individuo 1 de la generación 2 es un descendiente del apareamiento 1 de la generación 1.

6. Los apareamientos continuarán hasta la generación 5. Al final de esta simulación, algunos alelos podrían haberse fijado (frecuencia igual a 1) o perdido (frecuencia igual a 0). Las frecuencias van a variar entre 0 y 1.

7. Anote en la planilla 1 los genotipos de cada uno de los 6 individuos de cada generación. Con esta información calcule las frecuencias alélicas de A₁ y A₂ en cada una de las generaciones.

8. Grafique las frecuencias alélicas de A₁ a lo largo de las generaciones.

9. Calcule las frecuencias genotípicas en cada generación en base a la Ley de Hardy-Weinberg.

10. ¿A qué se debe el cambio de las frecuencias alélicas en la simulación que acaba de realizar?

Planilla 1

Individuo	Generación 1	Generación 2	Generación 3	Generación 4	Generación 5
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Planilla 2

Frecuencia	Generación 1	Generación 2	Generación 3	Generación 4	Generación 5
A ₁					
A ₂					

Actividad 2a. Evaluando el efecto del tamaño poblacional sobre las frecuencias alélicas.

1. Usando el siguiente enlace (<https://www.biologysimulations.com/population-genetics>), simule el efecto del tamaño poblacional sobre las frecuencias del alelo rojo. Para esto fijamos la frecuencia inicial del alelo rojo (R) en 0.5, el número de generaciones en 100, y la chance de sobrevivir (fitness) en 1 para los tres genotipos. Solo modificaremos el tamaño poblacional efectivo (N_e).
2. Corra la simulación con 10, 100 y 1000 individuos. ¿Qué ocurre con la frecuencia del alelo rojo en el tiempo (generaciones) en las distintas poblaciones?
3. ¿Qué ocurre con la heterocigosidad?
4. Repita 5 veces cada simulación con los mismos parámetros. Observe y describa qué sucede con los valores de frecuencias alélicas.

Actividad 2b. Evaluando el efecto de la selección natural y el tamaño poblacional sobre las frecuencias alélicas.

En esta actividad observaremos el efecto de la variabilidad en el valor adaptativo (fitness) de diversos genotipos y el efecto de tamaño poblacional sobre la diversidad alélica en una población. Para esto usaremos el mismo enlace (<https://www.biologysimulations.com/population-genetics>).

Para el primer ejercicio, fijamos la frecuencia del alelo rojo (R) en 0.5 y el número de generaciones en 100. Solo modificaremos la adecuación biológica (fitness) para los tres genotipos y el tamaño poblacional efectivo (N_e).

1. Simule una población de tamaño poblacional igual a 500, la cual posee tres genotipos: rojo (RR), morado (RB) y azul (BB). Frente a un evento selectivo, los individuos rojos tienen una probabilidad de sobrevivir de 1, los individuos morados tienen una probabilidad de 0.90, y los individuos azules tienen una probabilidad de 0.80.
2. Describa la respuesta de la frecuencia del alelo R en la población ¿Cómo se podría revertir este resultado?
3. Repita 10 veces esta simulación con los mismos parámetros, pero con tamaño poblacional de 10 individuos. ¿Qué alelo se fija? Explique.

Actividad 3. Evaluando el equilibrio de Hardy-Weinberg en poblaciones humanas

La composición genética de la población chilena se explica principalmente por la contribución de un **componente caucasoide** (de origen español) y de un **componente amerindio** (de origen mayoritariamente mapuche). Estos grupos se caracterizan por poseer distintas frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo ABO: predominantemente O en los habitantes del Chile prehispánico y frecuencias apreciables de los alelos A y B en los españoles. Así, el análisis de las frecuencias fenotípicas del sistema ABO observadas

en nuestra población permite conocer el grado de mezcla caucasoide (española) y, por defecto, poner a prueba hipótesis sobre la ocurrencia de panmixia entre los grupos que la constituyen. Evidencias obtenidas en las últimas décadas sugieren que los grupos socioeconómicos de mayores ingresos poseen mayores frecuencias de los alelos A y B, mientras que los de menores ingresos presentan menores frecuencias de dichos alelos.

En este seminario se pondrá a prueba la **hipótesis nula (Ho) de ocurrencia de panmixia** entre ambos grupos socioeconómicos mediante el análisis de las frecuencias fenotípicas del sistema ABO. Para ello se utilizarán muestras representativas de estas subpoblaciones para los fenotipos del sistema ABO, obtenidas de madres que se atienden en el Hospital San José (HSJ) y en la Clínica Alemana (CAL), de Santiago. La hipótesis de nulidad se pondrá a prueba mediante un test de χ^2 para las frecuencias observadas respecto de las frecuencias esperadas en cada grupo.

La siguiente tabla muestra la distribución de fenotipos sanguíneos para el sistema ABO obtenidos de madres en HSJ y CAL (Valenzuela & Harb, 1977):

Grupo sanguíneo	Madres HSJ	Madres CAL
AB	17	60
A	279	856
B	83	235
O	589	1210

1. La siguiente tabla muestra las frecuencias observadas (mismos datos que la tabla anterior) y las frecuencias esperadas calculadas para cada uno de los grupos sanguíneos en cada hospital. Dada esta tabla de contingencia, estas frecuencias esperadas se calculan como la multiplicación de los totales marginales para esa celda, dividido por el total general de la tabla.

Ejemplo: Frecuencia esperada AB-HSJ = $(77 \times 968) / 3329 = 22.4$

Fenotipo	AB		A		B		O		Total marginal hospital
	Obs.	Esp.	Obs.	Esp.	Obs.	Esp.	Obs.	Esp.	
Hospital HSJ	17	22.4	279	330.0	83	92.5	589	523.1	968
CAL	60	54.6	856	805.0	235	225.5	1210	1275.9	2361
Total marginal fenotipo	77		1135		318		1799		3329

2. En base a la tabla anterior se han calculado los valores de χ^2 parciales para cada categoría, la suma de estos es el χ^2 total para la tabla de contingencia.

		HSJ				CAL			
Fenotipo		AB	A	B	O	AB	A	B	O
O-E		-5.4	-51.0	-9.5	65.9	5.4	51.0	9.5	-65.9
(O-E) ²		29.1	2604.4	89.6	4341.5	29.1	2604.4	89.6	4341.5
χ^2	(O-E) ² /E	1.3	7.9	1.0	8.3	0.5	3.2	0.4	3.4
									χ^2 total: 26.0

3. De acuerdo con estos resultados, ¿existe panmixia en la ciudad de Santiago? Fundamente su respuesta.

4. ¿Qué cree usted que va a suceder con las diferencias genéticas entre HSJ y CAL a lo largo de las generaciones? Fundamente.

5. Describa un factor evolutivo que aumentaría estas diferencias entre ambos hospitales.

6. Describa un factor evolutivo que disminuiría estas diferencias entre ambos hospitales.

ANEXO. Tabla de chi cuadrado.

DISTRIBUCION DE χ^2

Grados de libertad	Probabilidad											
	0,95	0,90	0,80	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01	0,001	
1	0,004	0,02	0,06	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64	10,83	
2	0,10	0,21	0,45	0,71	1,39	2,41	3,22	4,60	5,99	9,21	13,82	
3	0,35	0,58	1,01	1,42	2,37	3,66	4,64	6,25	7,82	11,34	16,27	
4	0,71	1,06	1,65	2,20	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28	18,47	
5	1,14	1,61	2,34	3,00	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09	20,52	
6	1,63	2,20	3,07	3,83	5,35	7,23	8,56	10,64	12,59	16,81	22,46	
7	2,17	2,83	3,82	4,67	6,35	8,38	9,80	12,02	14,07	18,48	24,32	
8	2,73	3,49	4,59	5,53	7,34	9,52	11,03	13,36	15,51	20,09	26,12	
9	3,32	4,17	5,38	6,39	8,34	10,66	12,24	14,68	16,92	21,67	27,88	
10	3,94	4,86	6,18	7,27	9,34	11,78	13,44	15,99	18,31	23,21	29,59	
	No significativo								Significativo			