

Genètica de poblacions

La genètica humana és una especialitat singular entre les diverses disciplines de la medicina: normalment centra la seva atenció en una **família** i no en el pacient com a individu.

En aquesta ciència no solament interessa fer un diagnòstic correcte en un cas particular. Interessa també la **determinació dels genotips** d'altres membres de la família i el **càlcul del risc de recurrència** pel pare de la persona afectada, pels seus germans i fins i tot per la família més allunyada.

Tal com ja sabem en el risc influeixen els genotips dels familiars directes. Sobre tot, però, també influeixen els **genotips de les persones de la població concreta a la que pertany la família estudiada** i que poden entrar en aquesta amb la formació de noves parelles

Així doncs, tant per realitzar un diagnòstic clínic genèricament correcte com per determinar el risc de recurrència, **és important saber si** una família té els seus orígens en les Illes Britàniques o en la Mediterrània, les seves característiques ètniques, si presenten o no consanguinitat etc.

En genètica, més que en qualsevol altre especialitat mèdica, el pacient és un reflex de la població a la que pertany.

Genètica de poblacions

Estudia la distribució dels al·lels en les poblacions i la manera com la freqüència dels al·lels, genotips i fenotips es mantenen o canvien en les poblacions.

Intenta explicar la distribució dels caràcters heretables entre diversos grups de poblacions i perquè la seva freqüència pot canviar amb el temps.

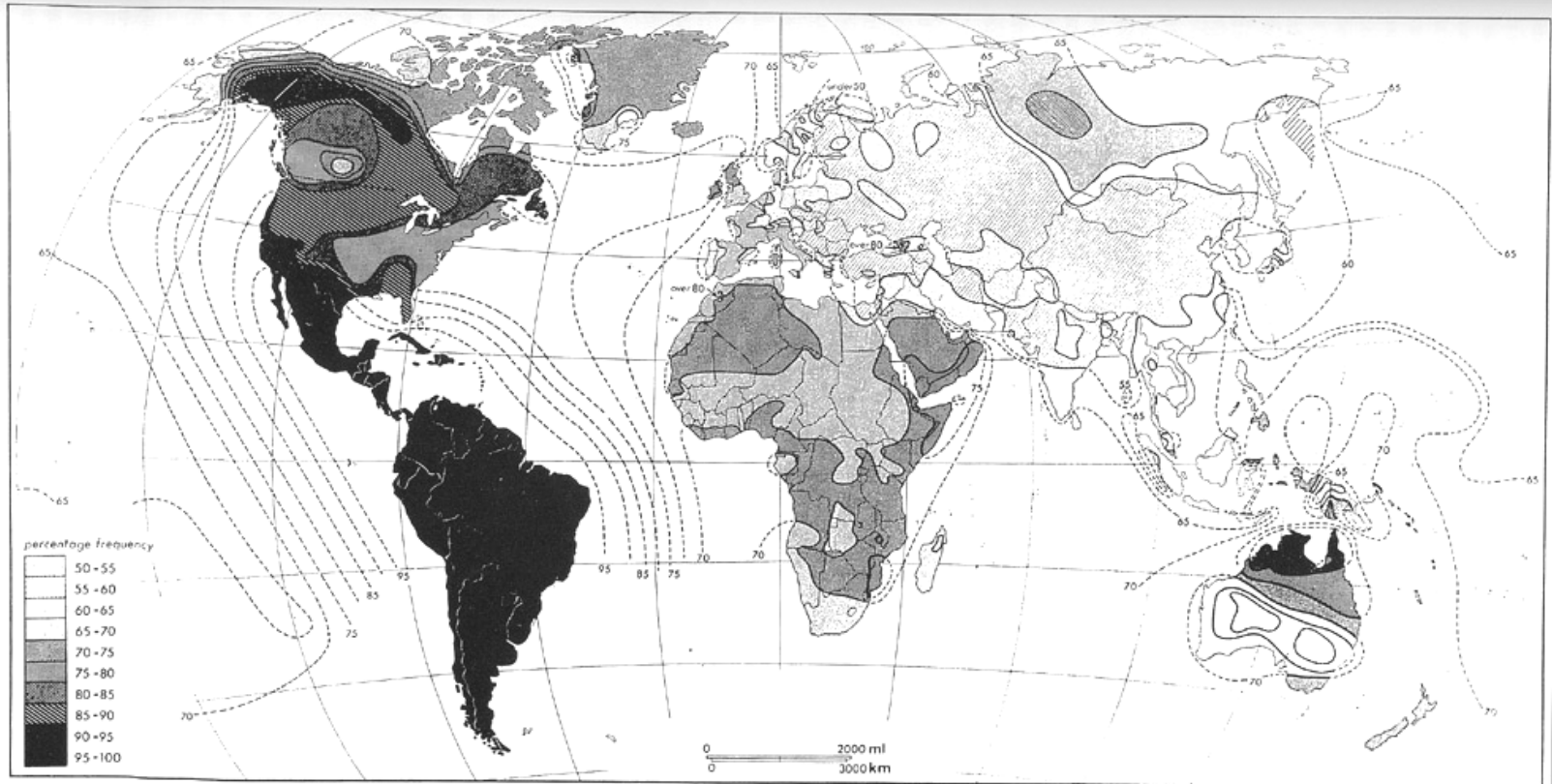


Fig.12.27.c Frequency distribution of allele 0 in the aboriginal populations of the world. (From Mourant et al. 1976 [94])

Definicions

Població: grup d'individus d'una mateixa espècie relativament aïllats d'altres grups de la mateixa espècie.

Població Panmítica: població on l'aparellament es dona a l'atzar, no existeix una selecció de la parella en funció del fenotip d'un gen concret.

Freqüència gènica = Freqüència al·lèlica: nombre de còpia que apareix un al·lel dividit pel nombre d'al·lels total que té una població.

Freqüència Genotípica: nombre de còpia que apareix un genotip concret dividit pel nombre de genotips total que presenta la població.

Freqüència Fenotípica: nombre de còpia que apareix un fenotip concret dividit pel nombre de fenotips total que presenta la població.

Càlcul de freqüències al·lèliques

Freqüència gènica = Freqüència al·lèlica: nombre de còpia que apareix un al·lel dividit pel nombre d'al·lels total que té una població.

Si la població té 200 individus, tenim 400 al·lels en la població

Al·lels que tenim pel gen A:

114 individus AA → 228 al·lels A

56 individus Aa → 56 al·lels A + 56 al·lels a

30 individus aa → 60 al·lels aa



284 Al·lels A

116 Al·lels a

Freq al·lèlica (A) = al·lels A / al·lels total = 284/400 = 0.71 = **p**

$$= \text{Freq (AA)} + \frac{1}{2} \text{Freq (Aa)} = \mathbf{p}$$

Freq al·lèlica (a) = al·lels a / al·lels total = 116/400 = 0.29 = **q**

$$= \text{Freq (aa)} + \frac{1}{2} \text{Freq (Aa)} = \mathbf{q}$$

La suma de les freqüències al·lèliques sempre dóna 1

$\mathbf{1 = p + q}$

Exemple pràctic

L'anèmia falciforme és una malaltia genètica causada per un al·lel de dosi doble (HbS).

En una població de 2000 persones es troben els següents genotips:

HbA/HbA 1804

HbA/HbS 192

HbS/HbS 4

Digues les freqüències genotípiques, fenotípiques i al·lèliques per aquest gen?

Freq. Genotípiques:

$$\text{HbA/HbA} = 1804/2000 = 0.902$$

$$\text{HbA/HbS} = 192/2000 = 0.096$$

$$\text{HbS/HbS} = 4/2000 = 0.002$$

Freq. Fenotípiques:

$$\text{Normal (HbA}_-\text{)} = 0.998$$

$$\text{Malalt (HbS/HbS)} = 0.002$$

Freq Al·lèliques:

$$\text{HbA} = (2 \times 1804 + 192) / (2000 \times 2) = 0.95$$

$$\text{HbS} = (2 \times 4 + 192) / (2000 \times 2) = 0.05$$

Llei de Hardy-Weinberg

Al 1908 van trobar una llei que relaciona les freqüències al·lèliques i genotípiques en una població **d'individus diploides** que es **reprodueixen sexualment**, sempre que es doni:

- Aparellament a l'atzar
- Tamany de població molt gran
- No hi ha mutació
- No hi ha migració entre les poblacions
- No hi ha selecció natural

Llei de Hardy-Weinberg

Diuen que:

- 1.- En una població les freqüències al·lèliques d'un locus autosòmic (p i q) no canvien d'una generació a la següent.
- 2.- Les freqüències genotípiques de la població estan determinades de manera predictable per les freqüències al·lèliques*
- 3.- L'equilibri és neutre, si es pertorba la població l'equilibri es refà en una sola generació d'aparellament a l'atzar.

*Si Gen autosòmic amb al·lèls A i a

Freq(A)= p

Freq(a)= q



$$\text{Freq}(AA) = p^2$$

$$\text{Freq}(Aa) = 2pq$$

$$\text{Freq}(aa) = q^2$$

$$p + q = 1$$

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

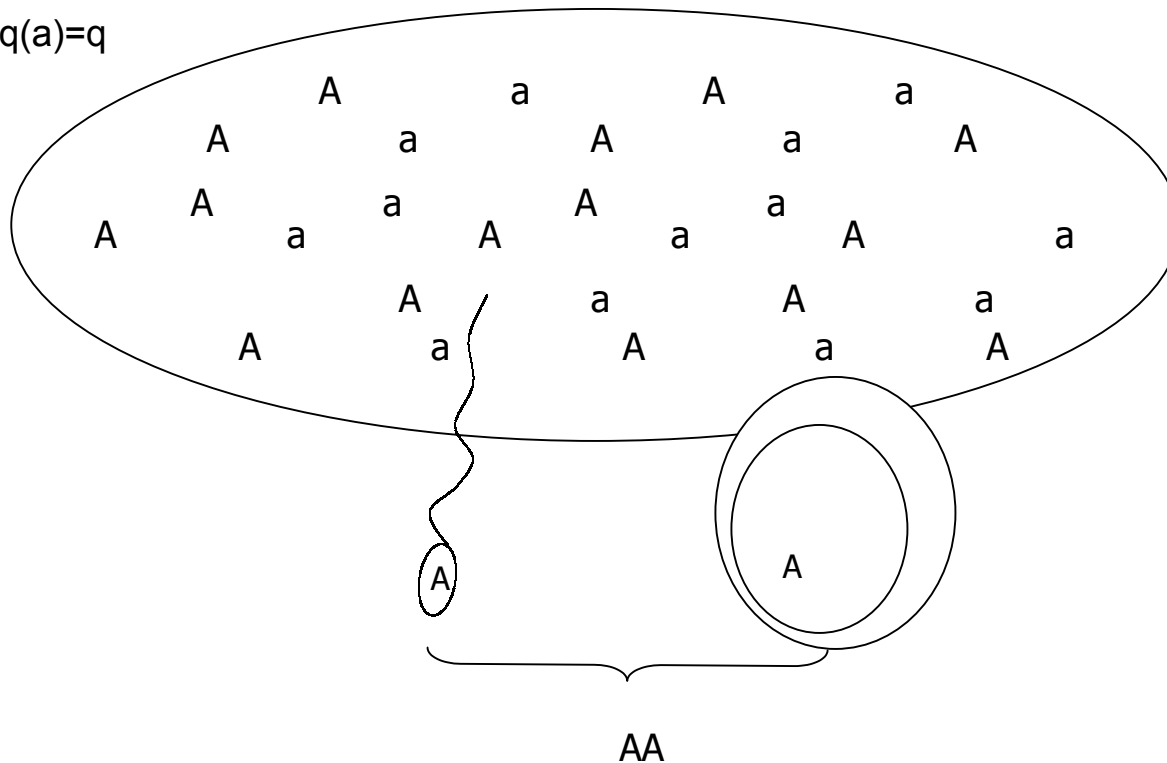
Llei de Hardy-Weinberg

demostració

Gen autosòmic A amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir oòcit amb "A" = freq al·lèlica A = p

$$\text{Freq de AA} = p \times p = p^2$$

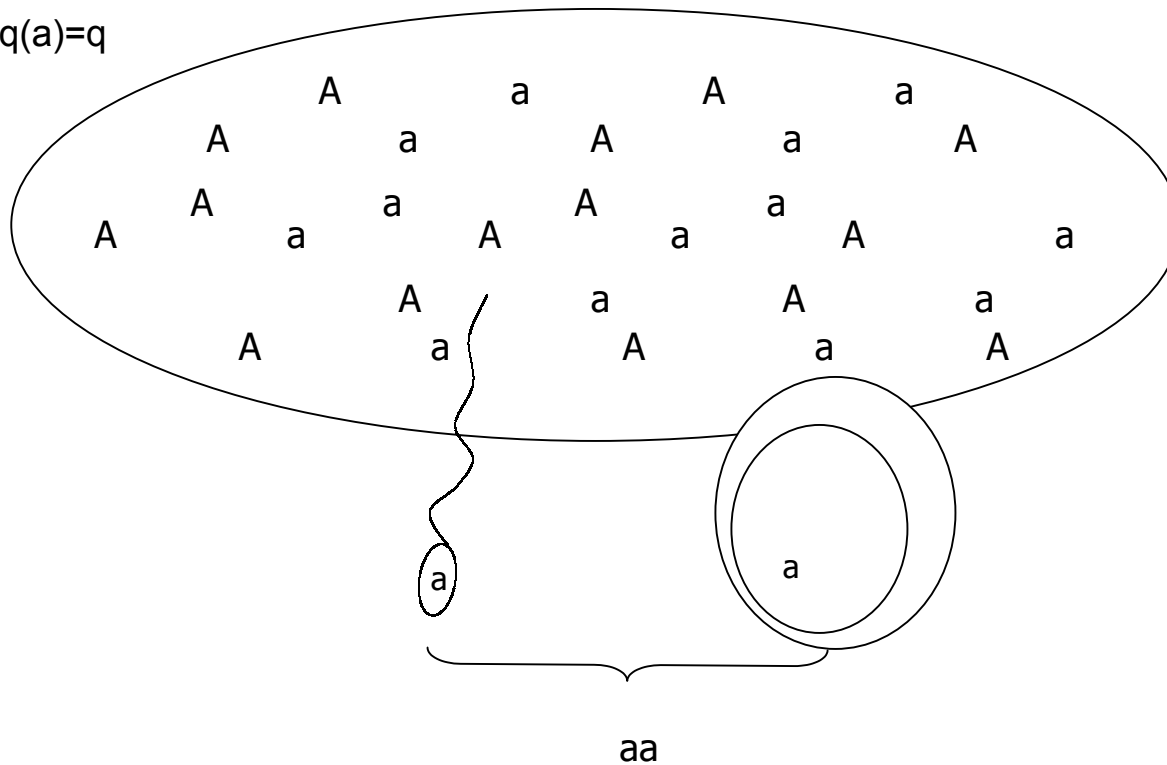
Llei de Hardy-Weinberg

demostració

Gen autosòmic A amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "a" = freq al·lèlica a = q

Probabilitat de tenir oòcit amb "a" = freq al·lèlica a = q

$$\text{Freq de aa} = q \times q = q^2$$

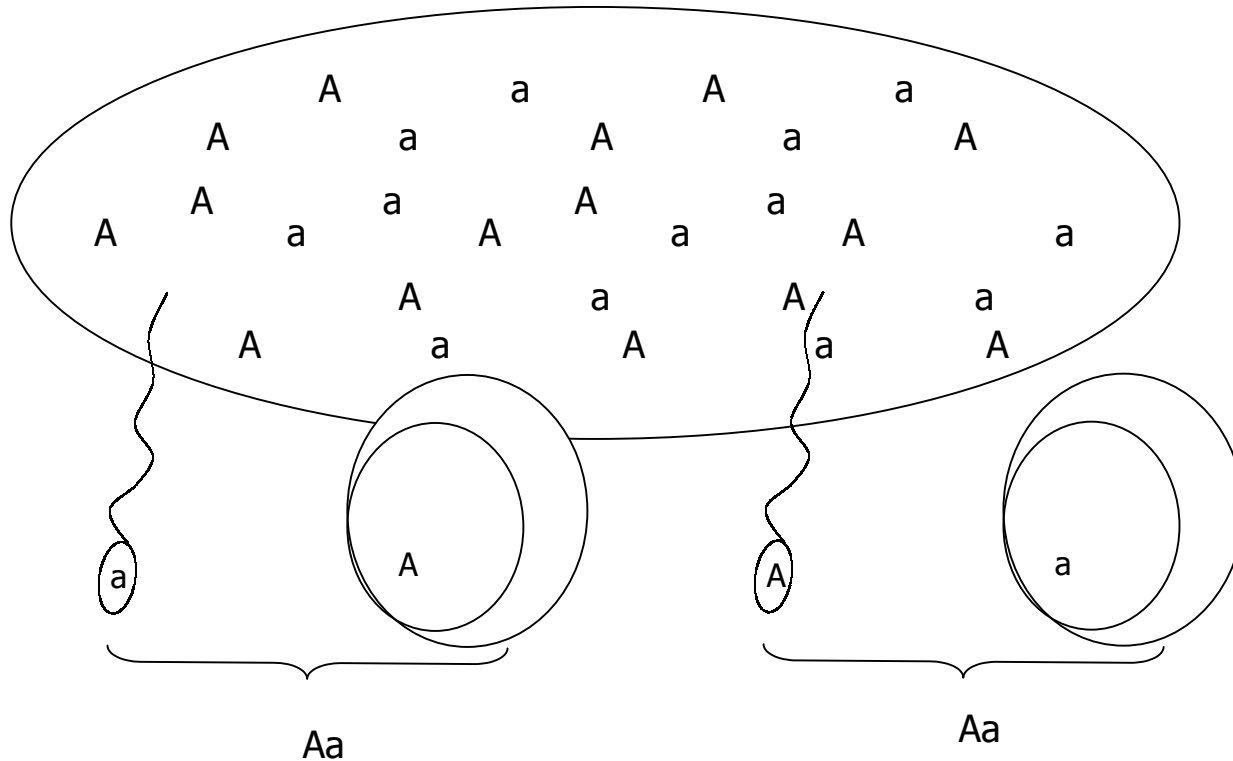
Llei de Hardy-Weinberg

demostració

Gen autosòmic A amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "a" = freq al·lèlica a = q

Probabilitat de tenir oòcit amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir espermatozoide amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir oòcit amb "a" = freq al·lèlica a = q

$$\text{Freq de Aa} = (p \times q) + (p \times q) = 2pq$$

Llei de Hardy-Weinberg

demostració

Les freqüències es mantenen en cada generació:

Ex:

$$\text{Freq (AA)} = P = p^2$$

$$\text{Freq (Aa)} = Q = 2pq$$

$$\text{Freq (aa)} = R = q^2$$

$$\text{Freq (A)} = p = P + Q/2$$

$$\text{Freq (a)} = q = R + Q/2$$

Possibles aparellaments:

	AA	Aa	aa
AA	p^2	PQ	PR
Aa	PQ	Q^2	QR
aa	PR	QR	R^2

Llei de Hardy-Weinberg

demostració

Quines seran les freqüències genotípiques de la següent generació?

APARELLAMENT	FREQ	DESCENDENTS		
		AA	Aa	aa
AA x AA	P^2	1	-	-
AA x Aa	$2PQ$	$1/2$	$1/2$	-
AA x aa	$2PR$	-	1	-
Aa x Aa	Q^2	$1/4$	$1/2$	$1/4$
Aa X aa	$2QR$	-	$1/2$	$1/2$
aa x aa	R^2	-	-	1
		P'	Q'	R'

$$P' = P^2 + \frac{1}{2} 2PQ + \frac{1}{4} Q^2 = (P + Q/2)^2 = p^2$$

$$Q' = \frac{1}{2} 2PQ + 2PR + \frac{Q^2}{2} + \frac{2QR}{2} = 2(P + Q/2)(R + Q/2) = 2pq$$

$$R' = \frac{Q^2}{4} + \frac{2QR}{2} + R^2 = (R + Q/2)^2 = q^2$$

Llei de Hardy-Weinberg demostració

Quines seran les freqüències gèniques de la següent generació?

$$\mathbf{p}' = P' + Q'/2 = p^2 + 2pq/2 = p(p + q) = \mathbf{p}$$

$$\mathbf{q}' = R' + Q'/2 = q^2 + 2pq/2 = q(q + p) = \mathbf{q}$$



Tant les freqüències gèniques com les genotípiques es mantenen en les següents generacions

Exemple pràctic

L'alcaptonúria és una malaltia autosòmica recessiva deguda a l'al·lel k (de dosi doble). En una població 1 de cada 25000 nadons presenta la malaltia.

Calcula les freqüències gèniques, genotípiques i fenotípiques per aquesta població

$$1/25000 = 0.00004 = \text{freq}(kk) = q^2 \rightarrow \mathbf{q = 0.002} \rightarrow \mathbf{p = 1 - q = 0.998}$$



Freq genotípiques:

$$\text{Freq}(KK) = p^2 = 0.996$$

$$\text{Freq}(Kk) = 2pq = 0.00384$$

$$\text{Freq}(kk) = q^2 = 1.6 \times 10^{-9}$$

Freq fenotípiques:

$$\text{Freq}(K_) = p^2 + 2pq = 0.99984$$

$$\text{Freq}(kk) = q^2 = 1.6 \times 10^{-9}$$

Exemple pràctic (2)

Quina probabilitat tindrà una parella d'aquesta població de tenir fills amb la malaltia si ells dos no la pateixen?

Per tenir fills afectats tots dos han de ser portadors:

Prob de ser portador=freq de (Kk) = $2pq = 0.00384$

Prob de que els dos de la parella siguin portadors= $2pq \times 2pq = 16 \times 10^{-6}$

Prob de que una parella de portadors tingui descendència afectada= 0.25

Prob de que una parella qualsevol de no afectats de la població tingui descendència afectada d'alcaptonúria:

$$\underbrace{16 \times 10^{-6}}_{\text{Prob Pares Kk}} \times \underbrace{0.25}_{\text{Prob fill kk}} = \mathbf{4 \times 10^{-6}}$$

Llei de Hardy-Weinberg

Aplicat a gen amb 3 al·lels

Si Gen autosòmic amb al·lels A, B i C

$$\text{Freq (A)} = p$$

$$\text{Freq (B)} = q$$

$$\text{Freq (C)} = r$$

$$\text{Freq (AA)} = p^2$$

$$\text{Freq (AB)} = 2pq$$

$$\text{Freq (AC)} = 2pr$$

$$\text{Freq (BB)} = q^2$$

$$\text{Freq (BC)} = 2qr$$

$$\text{Freq (CC)} = r^2$$

$$p + q + r = 1$$

$$p^2 + 2pq + 2pr + q^2 + 2qr + r^2 = 1$$

Exemple pràctic

Entre els Grecs d'Atenes tenim les següents freqüències gèniques pel gen I del sistema AB0:

$$\text{Freq (A)} = p = 0.25$$

$$\text{Freq (B)} = q = 0.10$$

$$\text{Freq (C)} = r = 0.65$$

Freqüències fenotípiques?

$$\text{Freq (A)} = \text{freq (AA)} + \text{freq (AO)} = 0.25^2 + 2 \times 0.25 \times 0.65 = 0.39$$

$$\text{Freq (B)} = \text{freq (BB)} + \text{freq (BO)} = 0.10^2 + 2 \times 0.10 \times 0.65 = 0.14$$

$$\text{Freq (O)} = \text{freq (OO)} = 0.65^2 = 0.42$$

Llei de Hardy-Weinberg

Aplicada als gens lligats al cromosoma X

En les dones:

$$\text{Freq}(AA) = p^2$$

$$\text{Freq}(Aa) = 2pq$$

$$\text{Freq}(aa) = q^2$$

En els homes:

$$\text{Freq}(AY) = p$$

$$\text{Freq}(aY) = q$$

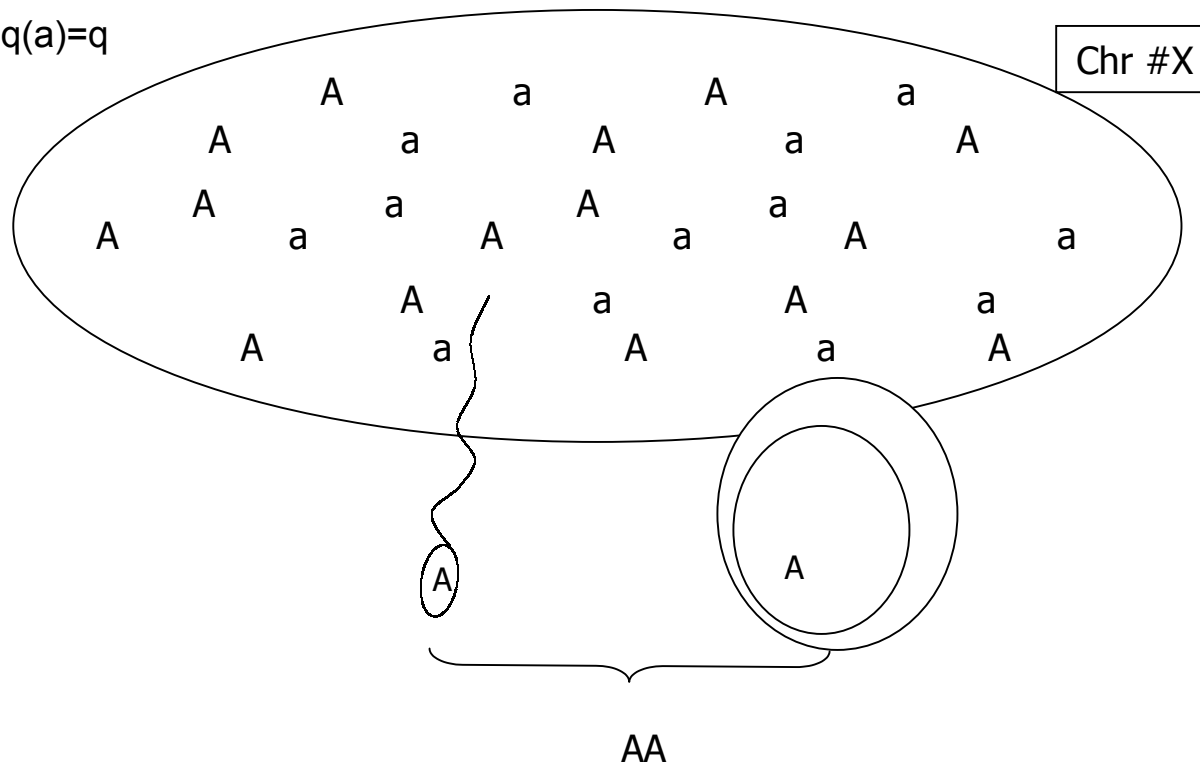
Llei de Hardy-Weinberg gen lligat al cromosoma X demostració

Gen lligat a X amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$

DONES
Obtenir AA



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir oòcit amb "A" = freq al·lèlica A = p

$$\text{Freq de AA} = p \times p = p^2$$

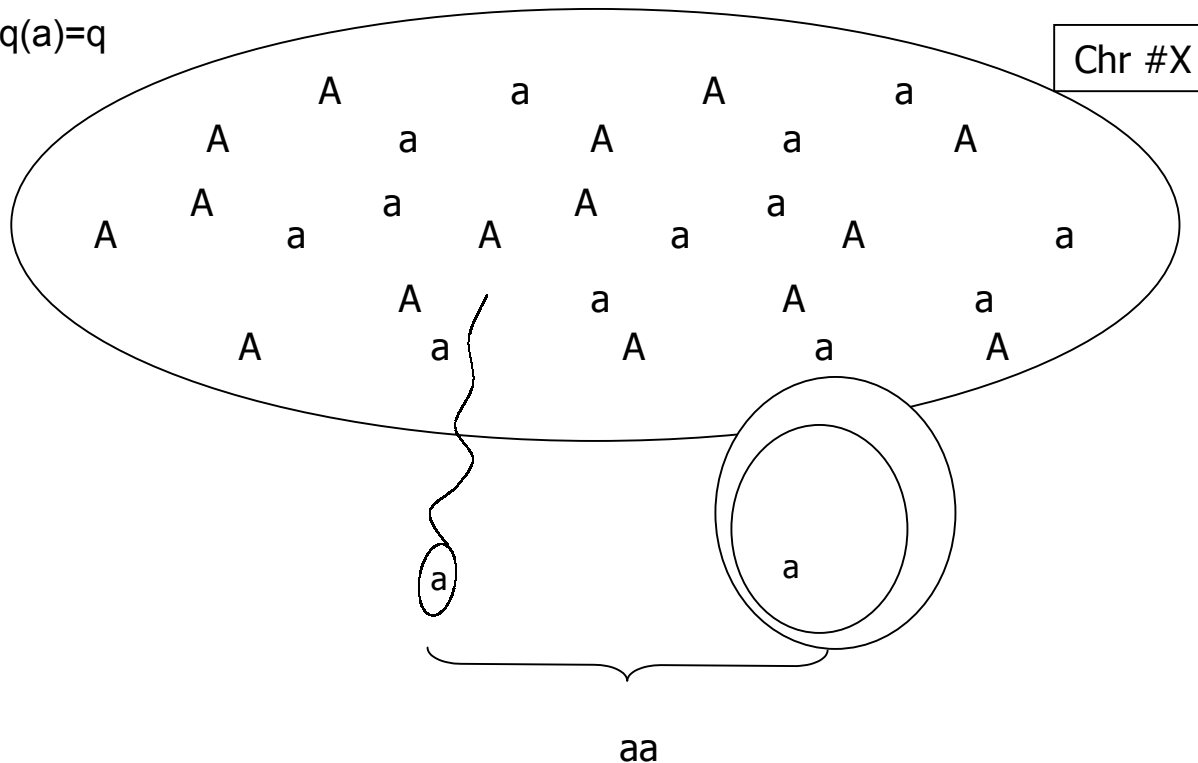
Llei de Hardy-Weinberg gen lligat al cromosoma X demostració

Gen lligat a X amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$

DONES
Obtenir aa



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "a" = freq al·lèlica a = q

Probabilitat de tenir oòcit amb "a" = freq al·lèlica a = q

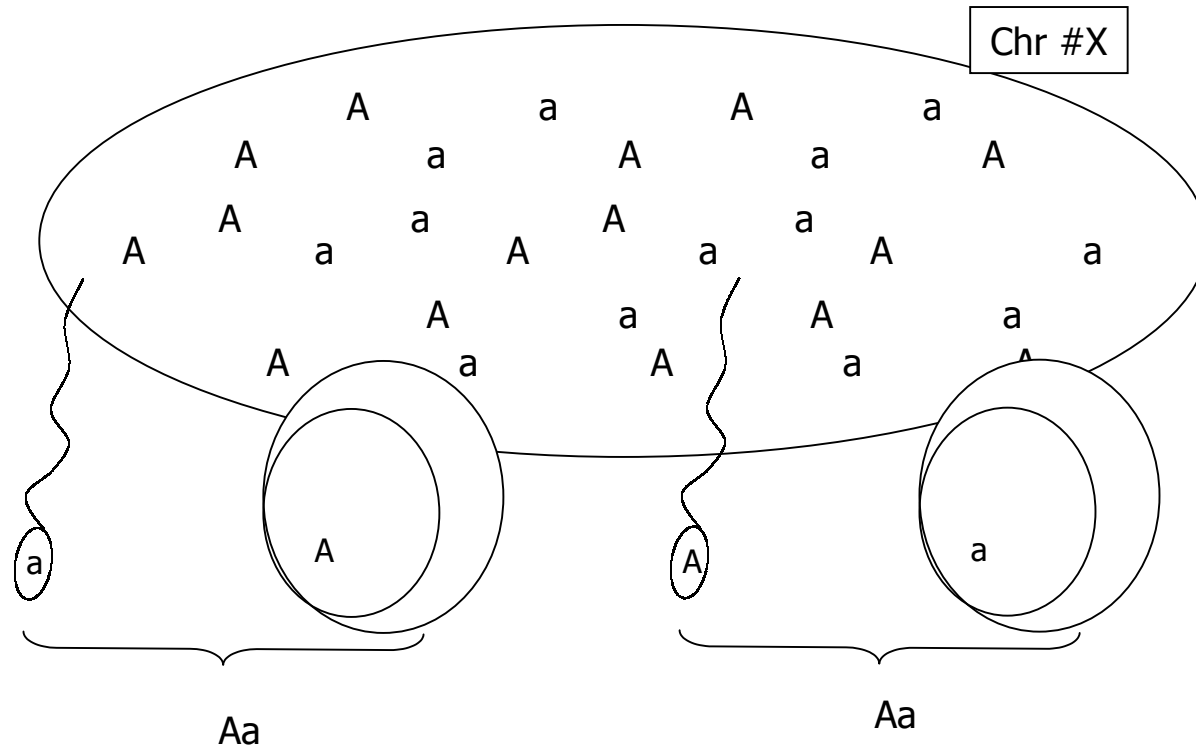
$$\text{Freq de aa} = q \times q = q^2$$

Llei de Hardy-Weinberg demostració

Gen lligat a X amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$



Probabilitat de tenir espermatozoide amb "a" = freq al·lèlica a = q

Probabilitat de tenir oòcit amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir espermatozoide amb "A" = freq al·lèlica A = p

Probabilitat de tenir oòcit amb "a" = freq al·lèlica a = q

$$\text{Freq de Aa} = (p \times q) + (p \times q) = 2pq$$

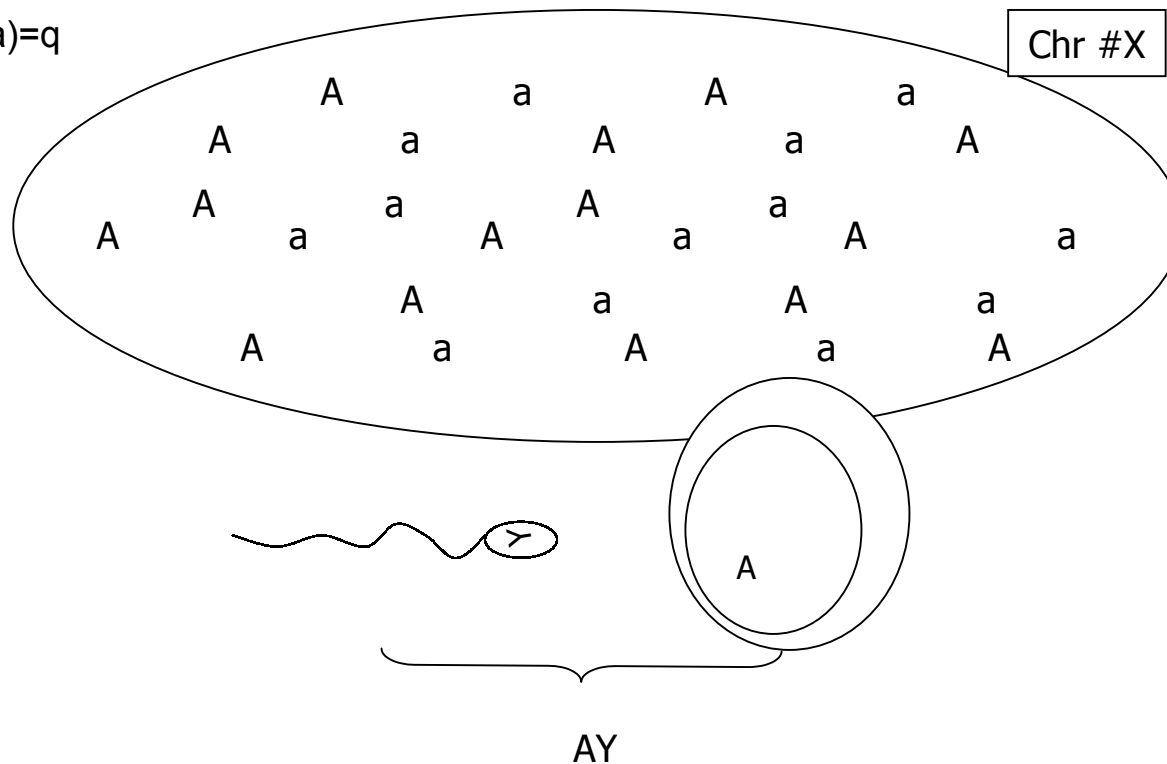
Llei de Hardy-Weinberg gen lligat al cromosoma X demostració

Gen lligat a X amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$

HOMES
Obtenir AY



Probabilitat de tenir oòcit amb "A" = freq al·lèlica A = p

Freq de AY = p

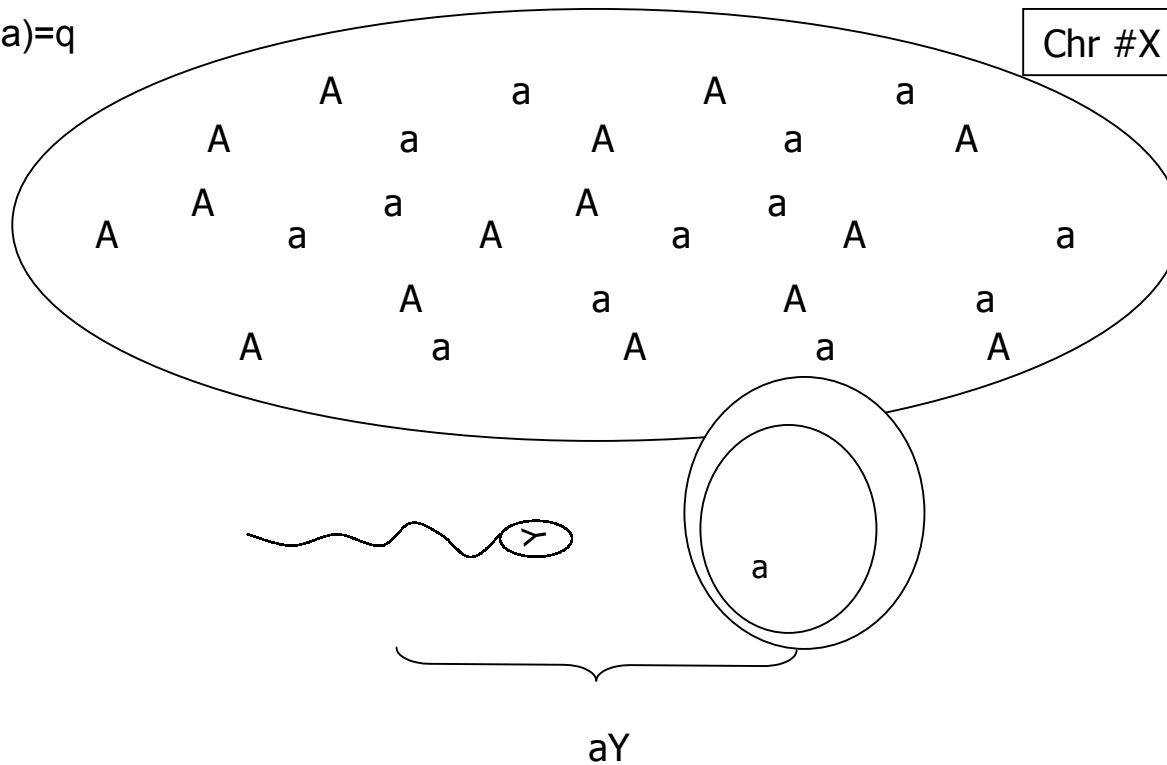
Llei de Hardy-Weinberg gen lligat al cromosoma X demostració

Gen lligat a X amb al·lels A i a

Si $\text{Freq}(A)=p$

$\text{Freq}(a)=q$

HOMES
Obtenir aY



Probabilitat de tenir oòcit amb "a" = freq al·lèlica a = q

Freq de aY = q

Exemple pràctic

Un de cada 10000 homes pateix hemofília. Quina és la freqüència en les dones?

$$1/10000 = \text{Freq (hY)} = q \rightarrow \text{Freq (hh)} = q^2 = \mathbf{10^{-8}}$$

1 de cada 100 milions de dones pateix la malaltia