

EL DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

La expresión "desequilibrio de ligamiento" es una de las más desafortunadas expresiones usadas en genética cuantitativa, puesto que puede no haber ligamiento entre genes y existir desequilibrio de ligamiento, o por el contrario genes ligados pueden no presentar este desequilibrio de ligamiento. La forma correcta de expresar la relación entre genes o alelos es decir si hay o no *independencia estadística* entre ellos.

Supongamos que un carácter está regulado por dos loci con dos alelos cada uno, (A,a) y (B,b) en cromosomas diferentes. Supongamos que podemos identificar a los nueve tipos de individuos que existirían en nuestra población: AABB, AABb, AAbb, AaBB, AaBb, Aabb, aaBB, aaBb, aabb. Si los alelos fueran *independientes estadísticamente*, se podría calcular las frecuencias de los genotipos conociendo las frecuencias génicas.

Tabla 1: Frecuencias de equilibrio para dos genes

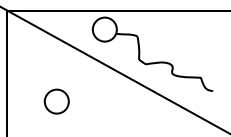
	AB $p \cdot r$	Ab $p \cdot s$	aB $q \cdot r$	Ab $q \cdot s$
AB $p \cdot r$	AABB $p^2 r^2$	AABb $p^2 r s$	AaBB $p q r^2$	AaBb $p q r s$
Ab $p \cdot s$	AABb $p^2 r s$	AAbb $p^2 s^2$	AaBb $p q r s$	Aabb $p q s^2$
aB $q \cdot r$	AaBB $p q r^2$	AaBb $p q r s$	aaBB $q^2 r^2$	aaBb $r s$
ab $q \cdot s$	AaBb $p q r s$	Aabb $p q s^2$	aaBb $q^2 r s$	aabb $q^2 s^2$

Tabla 2: Ejemplo

Tenemos una población de 200 individuos con dos genes A,a) y (B,b) en cromosomas diferentes (no ligados) con los genotipos AABB, AaBB, aaBB, AABb, AaBb, aaBb, aaBB, aaBb, aabb, distribuidos como se indica en el cuadro:

	BB	Bb	bb	
AA	50	42	6	98
Aa	20	44	20	84
aa	2	10	6	18
	72	96	32	200

Las frecuencias génicas son

$$frec(A) = p = \frac{98 + \frac{84}{2}}{200} = 0.70$$

$$frec(a) = q = 1 - p = 0.30$$

$$frec(B) = r = \frac{72 + \frac{96}{2}}{200} = 0.60$$

$$frec(b) = s = 1 - r = 0.40$$

1. Equilibrio para dos genes

Obsérvese que cuando intentamos calcular las frecuencias genotípicas a partir de las génicas, los resultados son diferentes a los predichos en la tabla 1. Por ejemplo, si calculamos la frecuencia del genotipo AaBB a partir de las frecuencias génicas (tabla 1), tendríamos

$$\begin{aligned} \text{frec}_{\text{EQ}}(\text{AaBB}) &= \text{frec}_{\text{EQ}}[\text{espermatozoide (AB) con óvulo (aB)}] + \text{frec}_{\text{EQ}}[\text{espermatozoide (aB) con óvulo (AB)}] = \\ &= (p \cdot r) \cdot (q \cdot r) + (q \cdot r) \cdot (p \cdot r) = p \cdot q \cdot r^2 + p \cdot q \cdot r^2 = 2 \cdot p \cdot q \cdot r^2 = 2 \cdot 0.7 \cdot 0.3 \cdot 0.6^2 = 0.1512 \end{aligned}$$

mientras que en la tabla 2, la frecuencia observada del genotipo AaBB es¹

$$\text{frec}(\text{AaBB}) = \frac{20}{200} = 0.10$$

No hay *independencia estadística entre alelos*, por lo que la población no está en equilibrio de ligamiento. Obsérvese que los dos genes están en cromosomas diferentes, no pueden estar ligados, pero se usa esta desafortunada frase, *desequilibrio de ligamiento*, para describir su dependencia estadística.

2. Equilibrio para un gen

Si calculamos la frecuencia observada de los genotipos AA, Aa, aa estas son (tabla 2):

$$\text{frec}(\text{AA}) = \frac{98}{200} = 0.49 \quad \text{frec}(\text{Aa}) = \frac{84}{200} = 0.42 \quad \text{frec}(\text{aa}) = \frac{18}{200} = 0.09$$

Que son las que se obtienen al calcularlas a partir de las frecuencias génicas

$$\text{frec}_{\text{EQ}}(\text{AA}) = p^2 = 0.7^2 = 0.49 \quad \text{frec}_{\text{EQ}}(\text{Aa}) = 2pq = 2 \cdot 0.7 \cdot 0.3 = 0.42 \quad \text{frec}_{\text{EQ}}(\text{aa}) = q^2 = 0.3^2 = 0.09$$

y lo mismo ocurre con los genotipos (BB, Bb, bb)

$$\text{frec}(\text{BB}) = \frac{72}{200} = 0.36 \quad \text{frec}(\text{Bb}) = \frac{96}{200} = 0.48 \quad \text{frec}(\text{bb}) = \frac{32}{200} = 0.16$$

$$\text{frec}_{\text{EQ}}(\text{BB}) = r^2 = 0.6^2 = 0.36 \quad \text{frec}_{\text{EQ}}(\text{Bb}) = 2rs = 2 \cdot 0.6 \cdot 0.4 = 0.48 \quad \text{frec}_{\text{EQ}}(\text{bb}) = s^2 = 0.4^2 = 0.16$$

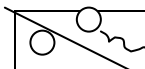
con lo que llegamos a la aparentemente sorprendente conclusión de que el gen (A,a) está en equilibrio (esto es, en situación de independencia estadística) y el gen (B,b) también, pero juntos no lo están.

3. Condiciones de equilibrio para un gen

Esta situación no es sorprendente, puesto para que haya independencia estadística (equilibrio) dentro de un gen sólo hace falta que los apareamientos se produzcan al azar. El que el espermatozoide que lleva el alelo A se una con el óvulo que lleva el alelo A son sucesos independientes y su probabilidad es el producto de las probabilidades de que haya un espermatozoide con el alelo A y un óvulo con el alelo A; esto es, $p \cdot p = p^2$, y lo mismo ocurre con los otros posibles sucesos (tabla 3).

¹ Llamaré frec_{EQ} a las frecuencias que corresponden al estado de equilibrio, y a las observadas en el ejemplo les llamaremos frec simplemente.

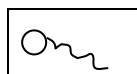
Tabla 3. Frecuencias de equilibrio para un gen

	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p ²)	Aa (p·q)
a (q)	aA (q·p)	aa (q ²)

4. Condiciones para el equilibrio de dos genes

Sin embargo, para que haya independencia estadística (equilibrio) entre dos genes hacen falta **dos condiciones**. Una es el apareamiento al azar, pero *hace falta además que los alelos que van dentro del espermatozoide (o del óvulo) estén también en estado de independencia estadística*, esto es, que reunir juntos un alelo A y un alelo B en un espermatozoide sea el resultado de dos sucesos independientes, aleatorios, con lo que su probabilidad será el producto de las probabilidades p·r (tabla 4).

Tabla 4. Frecuencias de equilibrio para cada uno de los gametos

	A (p)	a (q)
B (r)	AB (p·r)	aB (q·r)
b (s)	Ab (p·s)	ab (q·s)

y lo mismo, claro, con el óvulo. Entonces, cuando se apareen al azar el espermatozoide y el óvulo, la frecuencia de AaBB será, como se indica en la **tabla 1**, la de la unión de un espermatozoide (AB) con un óvulo (aB), esto es (p·r)·(q·r)= p·q·r², o de un espermatozoide (aB) con un óvulo (AB), esto es (q·r)·(p·r)=p·q·r², y en conjunto $frec(AaBB)=2pqr^2$. Por ejemplo, en nuestro caso, para que la población esté en equilibrio, es necesario que el gameto AB (espermatozoide y óvulo) esté en una frecuencia

$$frec_{EQ}(AB) = p \cdot r = 0.7 \cdot 0.6 = 0.42$$

y además que los apareamientos se hagan al azar. Las demás frecuencias de equilibrio se calculan de la misma forma.

Supongamos que los apareamientos se hacen al azar y que los genes no están ligados, está en cromosomas diferentes. Podemos calcular las frecuencias con las que se presentarán los gametos AB, Ab, aB y ab. Los gametos AB son producidos por individuos AABB, AABb, AaBB y AaBb, aunque no todos los producen por igual; los individuos AABB sólo producen gametos AB pero los individuos AABb y AaBB producen la mitad de sus gametos AB, y los AaBb producen sólo la cuarta parte de sus gametos AB. La frecuencia de los gametos de la siguiente generación será

$$frec(AB) = \frac{50 + \frac{42}{2} + \frac{20}{2} + \frac{44}{4}}{200} = 0.46 \quad frec(Ab) = \frac{\frac{42}{2} + 6 + \frac{44}{4} + \frac{20}{2}}{200} = 0.24$$

$$frec(aB) = \frac{\frac{20}{2} + \frac{44}{4} + 2 + \frac{10}{2}}{200} = 0.14 \quad frec(ab) = \frac{\frac{44}{4} + \frac{20}{2} + \frac{10}{2} + 6}{200} = 0.16$$

Obsérvese que la frecuencia observada de AB, 0.46, no coincide con la de equilibrio, 0.42. A la diferencia entre ambas se llama *desequilibrio de ligamiento*, y puede existir haya ligamiento o no lo haya (de hecho en el ejemplo nuestros genes están en cromosomas distintos).

5. Desequilibrio de ligamiento

Definición: Se llama *desequilibrio de ligamiento* a la diferencia entre la frecuencia observada de un gameto y la que debería tener si estuviera en equilibrio (esto es, en condiciones de *independencia estadística*).

En nuestro caso, el desequilibrio de AB es

$$D(AB) = \text{frec}(AB) - \text{frec}_{\text{EQ}}(AB) = 0.46 - 0.42 = 0.04$$

Y el desequilibrio de los gametos restantes

$$D(Ab) = \text{frec}(Ab) - \text{frec}_{\text{EQ}}(Ab) = 0.24 - (0.7 \cdot 0.4) = -0.04$$

$$D(aB) = \text{frec}(aB) - \text{frec}_{\text{EQ}}(aB) = 0.14 - (0.3 \cdot 0.6) = -0.04$$

$$D(ab) = \text{frec}(ab) - \text{frec}_{\text{EQ}}(ab) = 0.16 - (0.3 \cdot 0.4) = 0.04$$

Como se puede ver, las frecuencias gaméticas observadas son las de equilibrio, sumándole o restándole una cantidad $D=0.4$.

La siguiente generación tendrá una frecuencia de genotipos AABB, si los apareamientos son al azar,

$$\text{frec}(AABB) = \text{frec}(AB) \cdot \text{frec}(AB) = 0.46 \cdot 0.46 = 0.2116$$

que no es la de equilibrio,

$$\text{frec}_{\text{EQ}}(AABB) = p^2 \cdot r^2 = 0.7^2 \cdot 0.6^2 = 0.1764$$

a pesar de que los apareamientos sean al azar, porque en los gametos la frecuencia de los alelos no es el producto de las frecuencias; esto es, $\text{frec}(AB)$ no es $[\text{frec}(A) \cdot \text{frec}(B)]$.

Análogamente, y siguiendo la tabla 1 :

$$\text{frec}(AABb) = \text{frec}(AB) \cdot \text{frec}(Ab) + \text{frec}(Ab) \cdot \text{frec}(AB) = 2 \cdot 0.46 \cdot 0.24 = 0.2208$$

$$\text{frec}(AaBB) = \text{frec}(AB) \cdot \text{frec}(aB) + \text{frec}(aB) \cdot \text{frec}(AB) = 2 \cdot 0.46 \cdot 0.14 = 0.1288$$

$$\begin{aligned} \text{frec}(AaBb) &= \text{frec}(AB) \cdot \text{frec}(ab) + \text{frec}(ab) \cdot \text{frec}(AB) + \text{frec}(Ab) \cdot \text{frec}(aB) + \text{frec}(aB) \cdot \text{frec}(Ab) = \\ &= 2 \cdot 0.46 \cdot 0.16 + 2 \cdot 0.24 \cdot 0.14 = 0.2144 \end{aligned}$$

y lo mismo con las demás frecuencias.

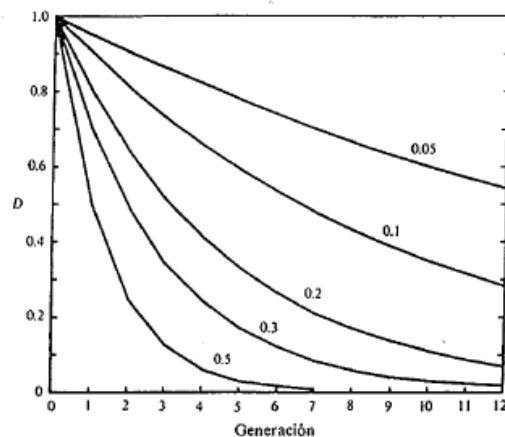
Como antes, podemos calcular la nueva frecuencia de gametos AB a partir de las frecuencias de los genotipos, puesto que los gametos AB son producidos por individuos AABB, AABb, AaBB y AaBb,

$$\text{frec}(AB) = \text{frec}(AABB) + \frac{1}{2} \text{frec}(AABb) + \frac{1}{2} \text{frec}(AaBB) + \frac{1}{4} \text{frec}(AaBb) = 0.44$$

El desequilibrio de ligamiento es ahora

$$D(AB) = \text{frec}(AB) - \text{frec}_{\text{EQ}}(AB) = 0.46 - 0.44 = 0.02$$

Obsérvese que el desequilibrio era antes 0.04 y ahora 0.02, se ha reducido a la mitad. Repitiendo la operación, se irá reduciendo a la mitad de generación en generación. Si los loci están ligados, la situación se complica, puesto que entonces A y B aparecen juntos frecuentemente debido al ligamiento, son más dependientes estadísticamente y se llega al equilibrio más despacio. En la figura que sigue (tomada de Falconer) se puede ver cómo cambia el desequilibrio de ligamiento según lo ligados que estén los genes. La línea con 0.5 se refiere a loci no ligados. Las leyes de equilibrio que hemos expuesto se generalizan a varios alelos, varios genes, y a frecuencias dependientes del sexo.



En la Figura se representa la aproximación al equilibrio a lo largo de las generaciones en función del ligamiento. D es el desequilibrio de ligamiento. La gráfica con 0.5 se refiere a locus *no ligados*

Hay varias consecuencias para la mejora genética:

- Las asociaciones entre marcadores moleculares (SNPs, microsatélites, etc.) y genes (tanto QTLs como genes menores) se irán deshaciendo de generación en generación. Esto implica que no se pueden aplicar las asociaciones encontradas en una generación ni a datos antiguos ni a datos nuevos después de unas generaciones.
- Puede haber marcadores no ligados a genes cuantitativos que sin embargo estén en desequilibrio con ellos, y seleccionando el marcador se seleccione también el gen de interés, aunque estas asociaciones desaparezcan rápidamente en las siguientes generaciones. Se trata simplemente de que no estén en estado de independencia estadística.
- El desequilibrio de ligamiento; esto es, la falta de dependencia estadística, se genera de varias formas, una de ellas es la selección, puesto que al seleccionar estamos alterando las frecuencias de los gametos y favoreciendo a unas frente a otras, con lo que la independencia estadística se pierde.
- Cuando hay desequilibrio de ligamiento, por ejemplo, cuando se cruzan dos razas, hay caracteres que aparecen como más relacionados de lo que están, y su asociación se va perdiendo con el tiempo. Hay que tener cuidado al estimar correlaciones genéticas en poblaciones en las que hay desequilibrio de ligamiento, por ejemplo en poblaciones seleccionadas.
- Asumimos que en el modelo infinitesimal los caracteres se distribuyen de forma Normal porque están controlados por muchos genes **independientes** de pequeño efecto cada uno. La selección produce desequilibrio de ligamiento (dependencia estadística) como acabamos de decir, por lo que no se cumple una de las condiciones del teorema central del límite y no se puede invocar a la normalidad en este caso. Aunque existe la sensación de que este efecto no es importante, depende de las circunstancias (tamaño efectivo de la población, intensidad de la selección, etc.).
- Otra consecuencia es que la varianza aditiva total ya no es la suma de las de cada gen, sino que hay que contar las covarianzas entre genes; esto es particularmente importante en el caso de que la población esté seleccionada, porque se ha producido desequilibrio de ligamiento (dependencia estadística) por la selección y estas covarianzas ya no son nulas. De hecho son negativas, aunque parezca contraintuitivo (da la impresión de que al seleccionar, los genes que van en la misma dirección deberían aumentar todos su frecuencia y las covarianzas ser positivas), y la varianza aditiva disminuye; es lo que se conoce como "Efecto Bulmer".