

Agentes Evolutivos I

- **Sistemáticos** (cambio de frecuencias en un mismo sentido):
 - Mutación
 - Migración
 - Selección (eficacia biológica)
- **Dispersivos** (cambio de frecuencias al azar):
 - Deriva Genética
 - Endogamia (consanguinidad)

El **aumento natural de variabilidad genética** (que contrarresta el efecto de la deriva genética) en una población se debe a:

- **Flujo génico:** Migración de individuos entre poblaciones
 - Evita pérdida heterocigosidad
 - Permite homogenidad entre poblaciones
 - Por ej., basta que llegue tan sólo un individuo nuevo cada generación a una población aislada de 100 individuos para que los efectos de la deriva genética sean insignificantes.
- **Mutación normal de genes**
- Las tasas de mutación normales en la naturaleza (entre 1 por cada 1000 y 1 por cada 10000 por gen y generación) sólo bastan para contrarrestar la pérdida de alelos en las poblaciones grandes, no en las pequeñas (<100 individuos).
- **Recombinación meiótica**

Mutación

Efectos de la mutación sobre las frecuencias génicas y genotípicas

- **Fuente primaria de variabilidad**
- **Altera las frecuencias alélicas (unos alelos cambian hacia otros)**
- **Normalmente su influencia en las frecuencias alélicas es baja**
- Tasa de mutación: número de mutaciones nuevas por gen y por gameto
- Unos genes tienen más posibilidades de mutar que otros
- La mutación es un proceso de cambio lento dentro de las poblaciones
- No produce cambios espectaculares en las frecuencias alélicas por sí sola
- Sin tener en cuenta otros factores, un alelo originado en los inicios de la humanidad tendría una representación del 4%
- Es la selección natural la que da relevancia a nuevos alelos

Mutación

- Una mutación es un cambio en la secuencia del ADN de un organismo. ¿Qué causa una mutación? Las mutaciones pueden ser causadas por fuentes de alta energía como la radiación o por sustancias químicas en el medio ambiente. También pueden aparecer espontáneamente durante la replicación del ADN.
- Las mutaciones generalmente se dividen en dos tipos: mutaciones puntuales y aberraciones cromosómicas. En mutaciones puntuales, se cambia un par de bases.

Original DNA data:

<i>Epinephelus miliaris</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTCCTGT
<i>Epinephelus nigritus</i>	ATGAAATGACACGCTAACTCTGACCTTCCTCT
<i>Mycteroperca tigris</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTCCTCT
<i>Plectropomus leopardus</i>	ATGAAATGACACGCTAACTCTGACCCCTGCTGTGCTCCCTGCCTCT
<i>Plectropomus maculatus</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTGCTGTGCTCCCTTCTTTT
<i>Variola louti</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTGCTGTGCTCCCTTCTTTT

Data after alignment:

<i>Epinephelus miliaris</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTT-----CCTGT
<i>Epinephelus nigritus</i>	ATGAAATGACACGCTAACTCTGACCTT-----CCTCT
<i>Mycteroperca tigris</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTT-----CCTCT
<i>Plectropomus leopardus</i>	ATGAAATGACACGCTAACTCTGACCCCTGCTGTGCTCCCTGCCTCT
<i>Plectropomus maculatus</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTGCTGTGCTCCCTTCTTTT
<i>Variola louti</i>	ATGAGATGACACGCTAACCCCTGACCTTGCTGTGCTCCCTTCTTTT

point substitutions

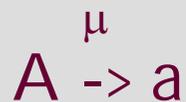
deletion

Carácter pre-adaptativo de la mutación

- La mutación ocurre al azar, es aleatoria y sin finalidad alguna. Las mutaciones **no tienen ninguna dirección respecto a la adaptación**, son como un cambio al azar de una letra por otra en un texto. Suele producir una falta de significado, y por eso la mayoría de las mutaciones son deletéreas.
- Pero a veces ciertos cambios pueden introducir nuevos significados, permitiendo nuevas funciones.
- Una característica es beneficiosa solo dependiendo del ambiente
- Solo se manifestará si se dan las condiciones ambientales precisas y actúa la selección natural
- Concepto de pre-adaptación

Mutación

- **Mutación:** cambio estable en el material genético
 - Fuente última de variación genética. Genera variación *de novo*.
 - Es aleatoria (independiente, no dirigida) de la función del gen
 - Las tasas de mutación espontáneas son muy bajas, ~ 10⁻⁵, 10⁻⁶, y por ello no pueden producir cambios de frecuencias (por generación) rápidos en las poblaciones



Generación 0: $p_0 = 1; q_0 = 0$

Generación 1: $q_1 = \mu p_0$

Generación 2: $q_2 = \mu p_1 + q_1$

Generación n: $q_n = q_{n-1} + \mu p_{n-1}$

$$q_n = 1 - p_0 (1 - \mu)^n = 1 - (1 - \mu)^n$$

Equilibrio mutación-retromutación



$$q_n = q_{n-1} + \mu p_{n-1} - v q_{n-1}$$

$$\Delta q = q_n - q_{n-1} = \mu p_{n-1} - v q_{n-1}$$

$$\Delta q = 0$$

$$\hat{q} = \mu / (\mu + v)$$

$$\hat{p} = v / (\mu + v)$$

Teoría neutra de evolución molecular

- Los altos niveles de variación genética se podrían mantener en poblaciones sin muerte selectiva excesiva, si la selección natural no fue la fuerza impulsora en la evolución molecular
- Mutaciones neutrales podrían perderse (por lo general) o fijarse (muy ocasionalmente) por la deriva genética:

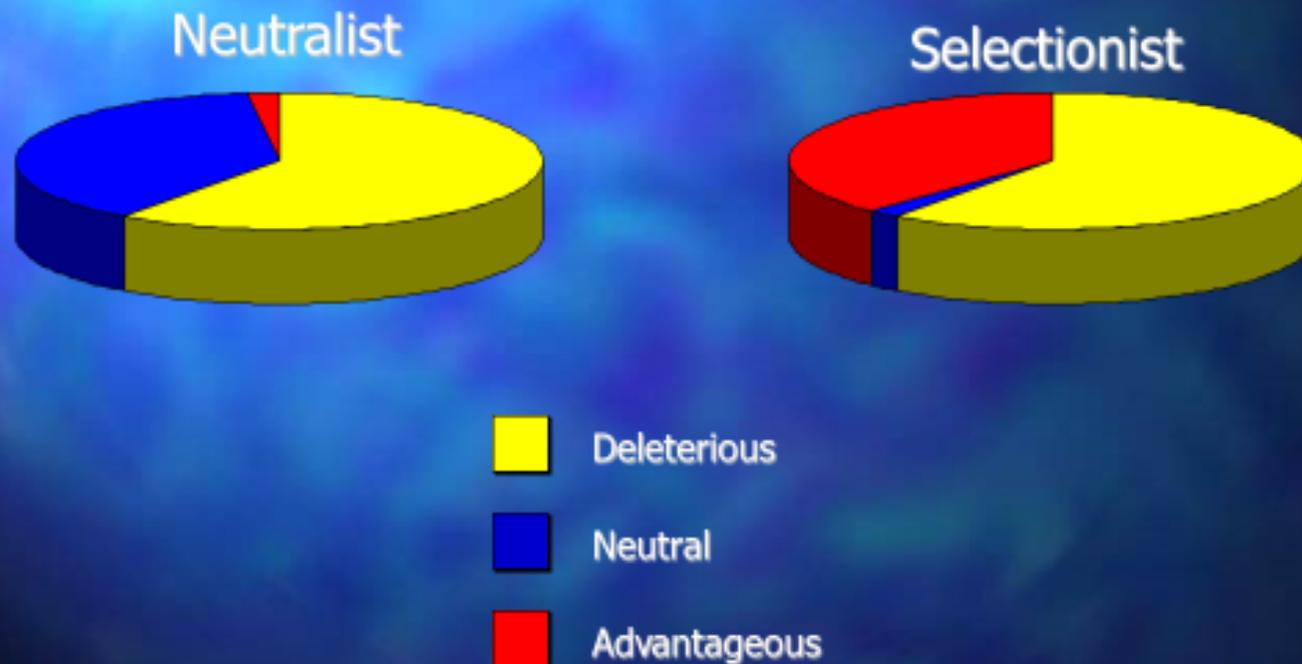
La teoría neutral de la evolución molecular sugiere que la mutación y la deriva predominan

La escuela seleccionista cree que la selección es la fuerza dominante

Ambos coinciden en que la selección elimina alelos deletéreos

Dogma central de azar vs. necesidad

Neutralist and selectionist models of molecular evolution



Migración

- Traslase de genes entre poblaciones
- Evita la divergencia genética entre las poblaciones
- Aumenta la variabilidad genética dentro de las poblaciones
- Depende de:
 - Tamaño de la población migratoria
 - Frecuencias alélicas de las dos poblaciones
 - Tamaño de la población receptora

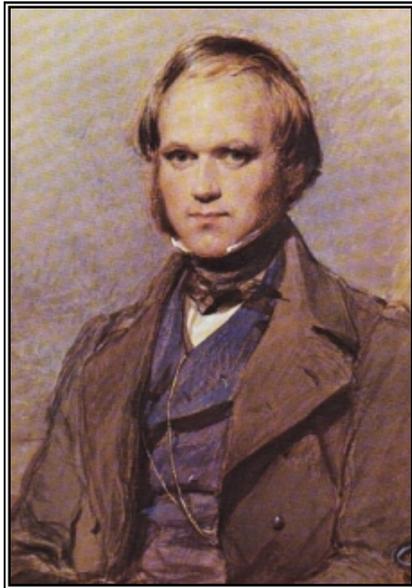


Nature (2016) 2016 Published online 21 September 2016

- El panel (GPGB), un conjunto de datos de 483 genomas humanos de alta cobertura de 148 poblaciones de todo el mundo, incluyendo 379 nuevos genomas de 125 poblaciones, agrupados en función de su diversidad y patrones de selección. Analizan este conjunto de datos para perfeccionar las estimaciones de patrones de heterocigosidad de todos los continentes, flujo de genes, mezcla con ADN arcaico, y los cambios en el tamaño efectivo de la población a través del tiempo, así como las señales de selección positiva o de equilibrio. Encuentran que en los habitantes de Papua de hoy en día, el 2% de su genoma se origina a partir de una expansión anterior y en gran medida extinta a la de los humanos anatómicamente modernos (AMHS) fuera de África. Este resultado junto con evidencia del registro fósil de Asia occidental, así como a la mezcla AMHS entre neandertales anteriores a la principal expansión euroasiática, contribuyen la creciente evidencia de la presencia de AMHS fuera de África hace más 75.000 años.

Selección natural

- Variación fenotípica
- Relación entre la variación fenotípica y la aptitud biológica
- La variación es heredable



Eficacia biológica (w)

- Reproducción diferencial de los individuos
- Los alelos presentes en la población presentan distinta Eficacia Biológica (fitness) (w)
- Eficacia biológica: Es el éxito reproductivo **relativo** de un genotipo frente a los otros genotipos. Varía entre 0 y 1

Definición de Selección Natural

- Tres condiciones:
 - Existe variabilidad entre individuos en algún carácter o rasgo
 - Existe relación directa entre ese carácter y la eficacia biológica relativa
 - El carácter es heredable.

- Si esto ocurre entonces la frecuencia de ese carácter cambiará de dos formas
 - I - Dentro de generación más de lo esperado exclusivamente por procesos ontogenéticos
 - II - Entre generaciones de forma predecible hasta que se alcance un equilibrio.

- ***Selección Natural* es la reproducción DIFERENCIAL de genotipos.**

El entorno es **crucial** para la selección natural

Los límites del entorno son los que determinan que caracteres son los beneficiosos

Los cambios en el entorno tanto en espacio como tiempo traen consigo cambios en los caracteres de los organismos

→ En el espacio, dentro de una especie: produce gradientes

→ En el tiempo, dentro de un linaje: evolución, cambio morfológico.

El entorno incluye otros organismos:

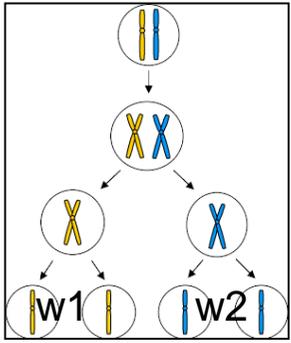
Un nuevo competidor, depredador, patógeno, constituyen nuevos factores del entorno para ser tomados en cuenta

- La selección natural no puede predecir el futuro. Solo puede mejorar la estructura en el contexto de su utilidad actual

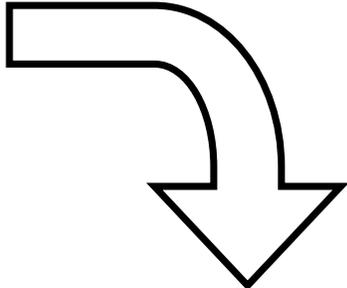
Componentes de selección



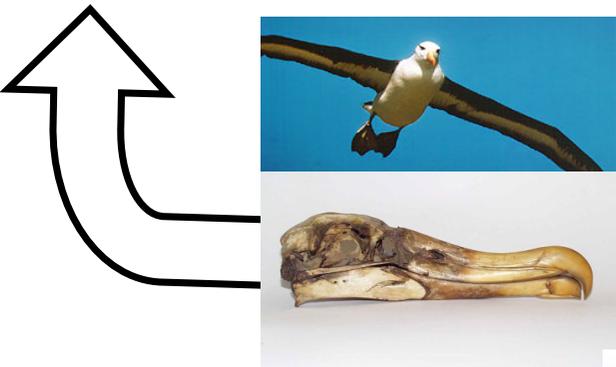
Selección sexual



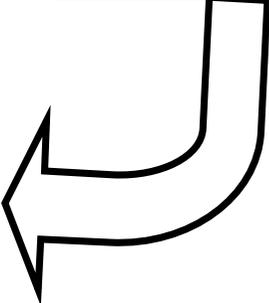
Deriva meiótica



fecundidad



Supervivencia



Ejemplo efectos SN: resistencia a insecticidas, mosquitos, *ace-1* (acetilcolina-esterasa), cambio de GGC, glicina a AGC (serina), la misma mutación en todos los linajes resistente a los organofosfatos...

TABLE 3.2 Nucleotide polymorphism in exon 3 of gene *ace-1* in *Culex pipiens* mosquitoes (Weill *et al.*, 2003). Samples are listed according to subspecies (*C. p. pipiens* and *C. p. quinquefasciatus*), presence of resistance (R) or susceptibility (S), and country of origin. Only polymorphic sites are indicated, and a dash indicates identity with the R consensus sequence for the subspecies (top line). The position of the G119S mutation at nucleotide position 739 is indicated by an asterisk.

			Nucleotide position																						
			4	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8
			5	5	7	9	2	6	7	0	5	9	9	1	3	3	4	5	7	7	8	9	9	1	4
Subspecies	R or S	Country	0	3	1	8	8	4	3	3	1	1	6	4	2	9	7	3	4	7	0	0	8	3	6
<i>C. p. pipiens</i>	R	Consensus	T	C	A	T	G	G	G	C	G	C	C	C	C	A	C	C	C	C	C	G	G	A	T
	R	Burkina Faso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Zimbabwe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Ivory Coast	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Mali	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Martinique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Brazil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	United States	-	T	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G
	S	United States	-	T	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G
	S	United States	-	T	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	A	-	-	-
	S	United States	-	T	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	A	-	-	-
	S	China	-	T	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	T	-	-	-	-	-
	S	China	-	T	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	T	-	-	-	-	-
	S	Thailand	-	T	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G
	S	India	-	T	-	C	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G
	S	South Africa	-	T	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G
	S	South Africa	-	T	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	T	-	-	-	-	-
	S	Ivory Coast	-	T	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	Congo	-	T	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	T	-	-	-	-	G
	S	Brazil	-	T	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	T	-	-	-	-	-	-	G
S	Polynesia	-	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	G	
<i>C. p. quinque</i>	R	Consensus	A	T	A	C	G	G	A	C	C	A	G	T	T	A	C	T	C	T	T	G	G	G	T
	R	Tunisia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Portugal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	Italy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	Belgium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	Belgium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	Australia	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	Holland	-	-	-	-	A	-	-	A	-	-	-	-	-	C	G	-	-	-	C	-	-	A	-

Ejemplo de cálculo eficacia biológica (w) y coeficiente de selección (s)

- **Primero:** cálculo eficacia biológica w
- La w es la proporción relativa, que se obtiene dividiendo las w_s absolutas entre la w absoluta mayor

Genotipo	Nº inic.	Nº final	W abs.	W rel.	Coef. (s)
AA	100	80	0.8	1	$1-w = 0$
Aa	100	64	0.64	0.8	$1-w = 0.2$
aa	100	48	0.48	0.6	$1-w = 0.4$

El coeficiente de selección (s)

$$s = 1 - W$$

Modelos sencillos de selección

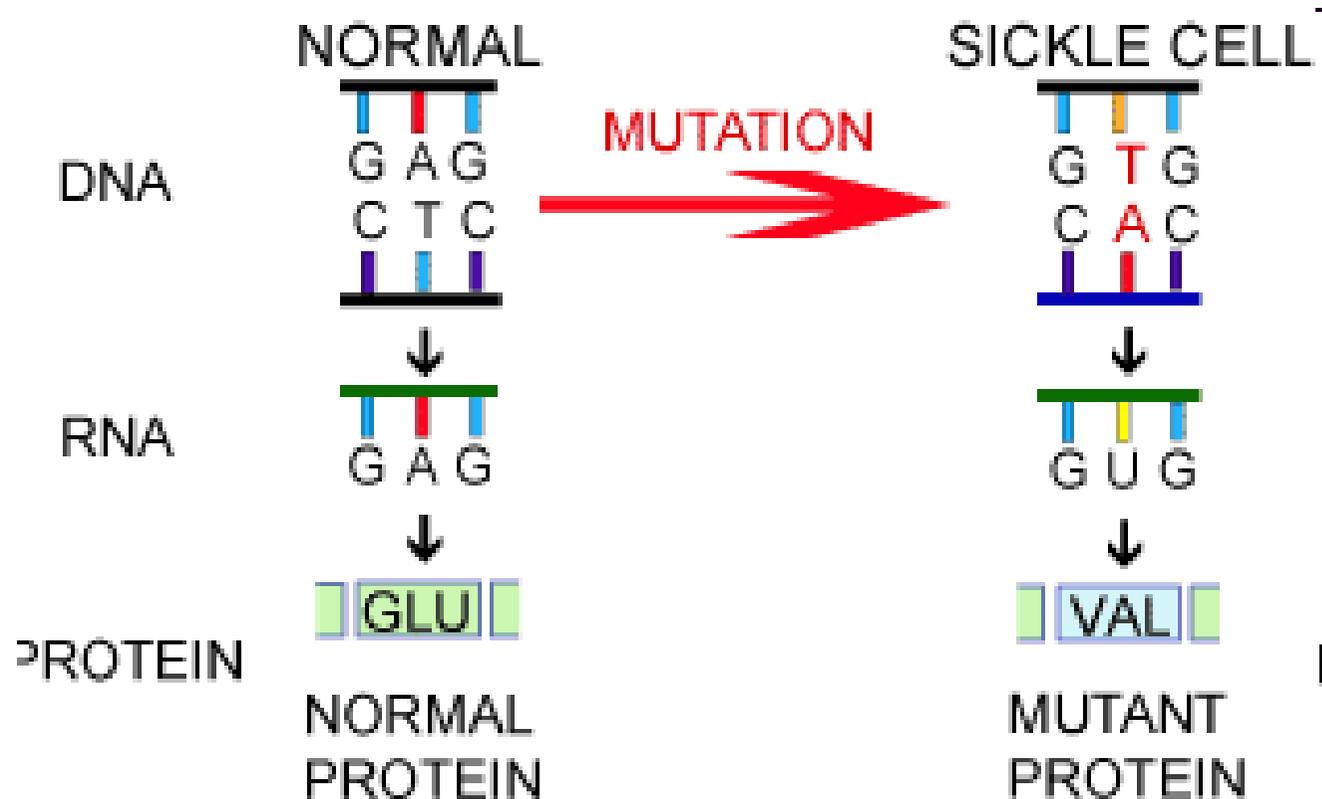
• Selección a favor del heterocigoto

	Genotipo			Total
	AA	Aa	aa	
Frec. genotípica	p^2	$2pq$	q^2	1
Eficacia biológica (W)	w_{AA}	w_{Aa}	w_{aa}	
	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
Prop. tras selección	$p^2(1-s_1)$	$2pq$	$q^2(1-s_2)$	$1-s_1p^2-s_2q^2 = \bar{w}$
Frec. genotípicas tras selección	$p^2(1-s_1)/\bar{w}$	$2pq/\bar{w}$	$q^2(1-s_2)/\bar{w}$	1

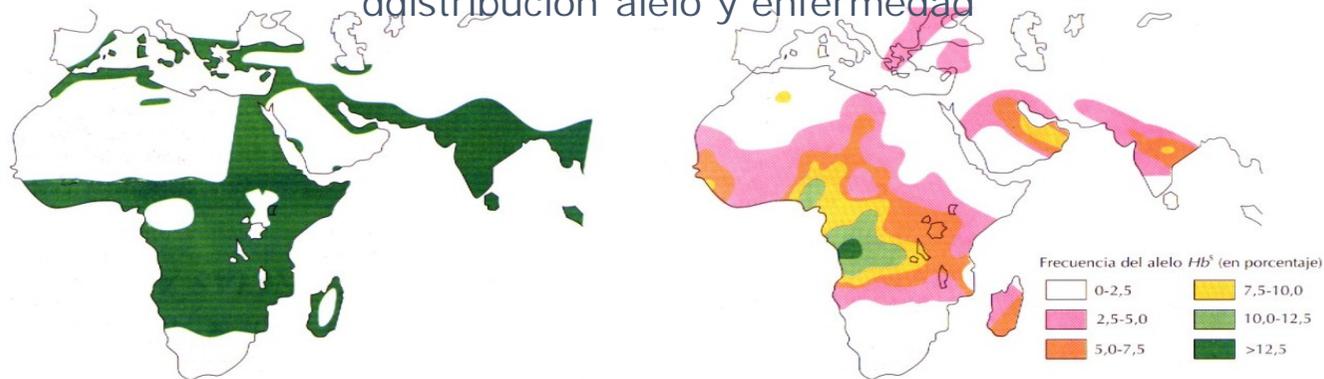
$$\Delta q = \frac{pq(s_1p - s_2q)}{\bar{w}} = 0 \quad (s_1p - s_2q) = 0 \quad \hat{q} = \frac{s_1}{s_1 + s_2}$$

Anemia falciforme (Hbs) y malaria (paludismo) II

Nivel Gen: ADN



Anemia falciforme (Hb^s) y malaria (paludismo) III:
distribución alelo y enfermedad



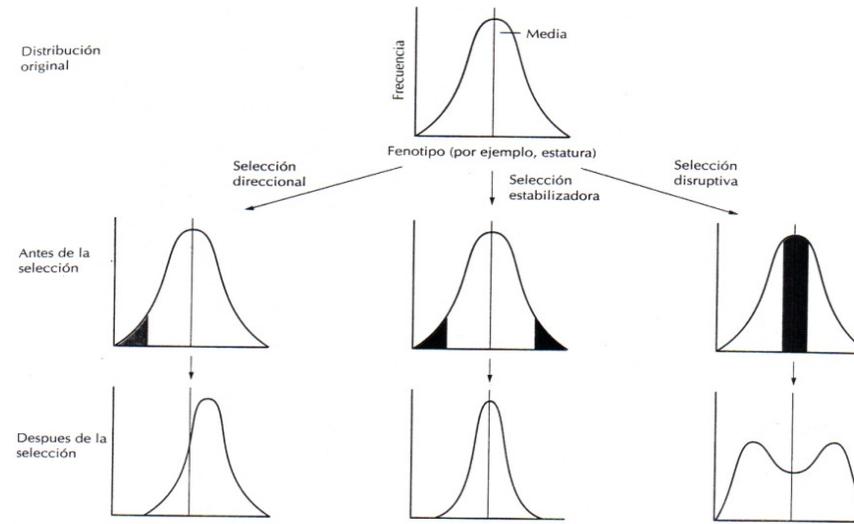
distribución de la **malaria falciparum**
(causada por *Plasmodium falciparum*)

distribución del **alelo de la anemia falciforme (Hb^s)**

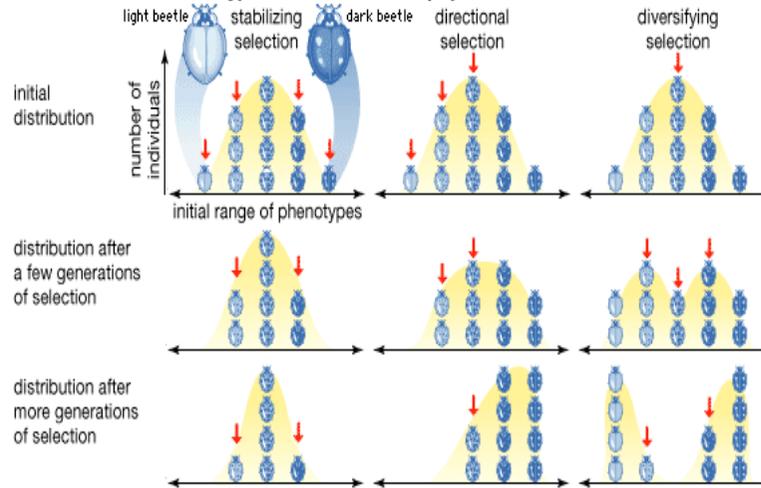
Tabla 20.11
Eficacia biológica de los tres genotipos del locus de la anemia falciforme en una población de Nigeria.

	Genotipo			Total	Frecuencia de Hb^s (q)
	$Hb^A Hb^A$	$Hb^A Hb^S$	$Hb^S Hb^S$		
1. Número observado	9365	2993	29	12 387	
2. Frecuencia observada	0,7560	0,2416	0,0023	1	0,1232
3. Frecuencia esperada	0,7688	0,2160	0,0152	1	0,1232
4. Eficacia de supervivencia (observada/esperada)	0,98	1,12	0,15		
5. Eficacia biológica relativa (supervivencia/1,12)	0,88	1	0,13		

Tipos de selección natural a nivel fenotípico



The effects of different types of selection on a population



Los resultados de la S.N. son evidentes pero difíciles de observar:

- Los cambios evolutivos son extremadamente lentos
- Cambios significativos en frecuencias génicas toman más tiempo que el ciclo de vida del hombre
- Este es el mayor obstáculo para el estudio de la evolución y entonces la mayoría de nuestro entendimiento sobre la evolución viene de argumentos teóricos y matemáticos
- La directa observación del proceso evolutivo es muy rara. Cuando se observa es por que:
 - la fuerza de la selección es tan grande que ocurre muy rápido
 - los organismos tienen un tiempo de generación muy corto
- **El resultado final de la Selección Natural es:**
 - Eliminar uno u otro alelo (sin considerar mutación)
 - Mantener un polimorfismo estable con dos o más alelos

Genómica de poblaciones y adaptación



- El espinoso o espinocho (*Gasterosteus aculeatus*) es un pez de la familia oriundo de [Europa](#), del norte de [Asia](#) y de [Norteamérica](#). Es marino, aunque existen variedades [anádromas](#) y de agua dulce.
- De manera independiente, en diferentes ríos, las poblaciones de este pez se han adaptado recientemente a vivir en agua dulce.
- Mediante el análisis 45,000 SNPs en 20 individuos en cada una de cinco poblaciones del pez en Alaska: dos poblaciones marinas y tres de ríos. Con análisis de F_{ST} pareadas entre poblaciones encontraron, que aunque cada población es diferente en las frecuencias de ciertos alelos, existen zonas del genoma con claras diferencias en las frecuencias alélicas entre las poblaciones dulce-acuáticas y marinas.
- Estas diferencias son el resultado de selección natural divergente entre los ambientes y representan adaptaciones fisiológicas convergentes al agua dulce.
- Los genes adaptativos están involucrados a sistemas de regulación asociados con la osmoregulación, así como con el desarrollo de los huesos y la morfología del esqueleto. Detectaron 31 genes candidatos, ocho relacionados a la respuesta al estrés osmótico y desarrollo de órganos de osmoregulación y 23 loci relacionados con patrones y homeostasis del esqueleto.

Agentes Evolutivos II

- **Dispersivos** (cambio de frecuencias al azar):
 - **Deriva Genética**
 - **Endogamia** (consanguinidad)

Deriva Genética (error de muestreo)

Es la fluctuación aleatoria de las frecuencias alélicas de generación en generación, como consecuencia del tamaño finito de las poblaciones naturales

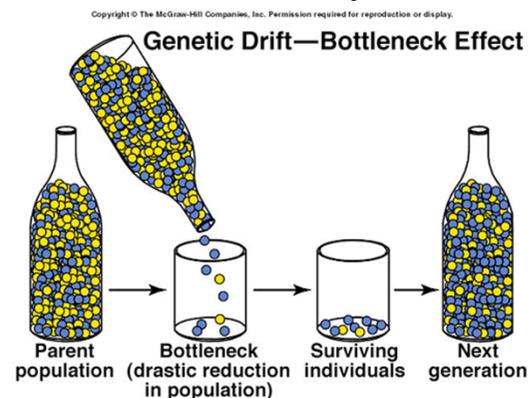
- debida a que en cada generación, hay un muestreo al azar de los gametos para formar la generación siguiente (equivalente evolutivo al error de muestreo)

- no tiene dirección

- reduce la variabilidad genética de las poblaciones. Provoca la pérdida y la fijación de alelos (su efecto último es la fijación de uno de los alelos en la población)

- intensidad (tasa de fijación) inversamente proporcional al tamaño de la población

- casos extremos: cuello de botella y efecto fundador



Deriva Genética

- **Tamaño efectivo de la población (N_e):** número de progenitores que contribuyen a la generación siguiente
- La **probabilidad de que se fije un alelo** por deriva es igual a su frecuencia
- **Generaciones que se tarda en fijar un alelo** = $4N_e$

Estima de la magnitud del cambio por deriva, conocidos N , p y q mediante la varianza en las frecuencias alélicas entre las poblaciones

-
-

$$s = \sqrt{pq/2N}$$

Efectos de la deriva

- 1º Produce un cambio en las frecuencia alélicas
- 2º Reduce la variabilidad genética dentro de las poblaciones
- 3º Las poblaciones con el tiempo divergen entre sí

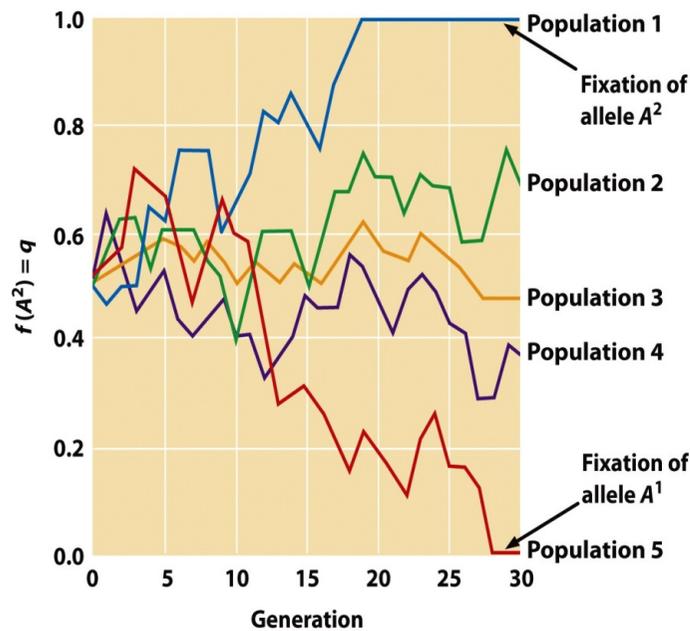


Figure 25-13
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition
© 2009 W. H. Freeman and Company

CUELLO DE BOTELLA

Cuando una población es muy pequeña, los alelos menos comunes se pierden, lo que origina una disminución del número de alelos y de la heterocigosidad. Esto ocasiona una disminución de la eficacia biológica de los individuos.

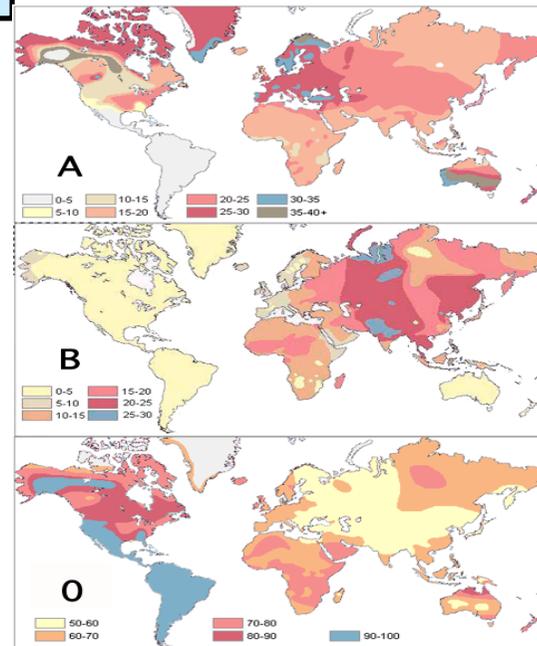


cuello de botella:
guepardo
(*Acinonyx jubatus*)

• EFECTO FUNDADOR

• Se produce cuando unos pocos individuos se separan de una población grande para establecer otra nueva. Es un caso especial de "cuello de botella".

• La nueva población posee menor variabilidad genética que la población original grande y tiene, por lo tanto, menor capacidad de persistir.



efecto fundador
(y cuello de botella):
distribución grupo sanguíneo ABO

Endogamia

- El cruce de individuos emparentados (endogámicos) da lugar a la consanguinidad
- Da lugar a un incremento en la homocigosis y una reducción en la variabilidad genética
- Disminuye el valor adaptativo de los individuos
- El coeficiente de consanguinidad mide la probabilidad de que un individuo herede dos copias idénticas del mismo alelo procedente de uno solo de sus antepasados comunes

Consanguinidad

Población no consanguínea		Población consanguínea F		Total
AA	p^2	AA	p	$p^2 + pqF$
Aa	$2pq$	Aa	-	$2pq - 2pqF$
aa	q^2	aa	q	$q^2 + pqF$

$$F = \frac{H_e - H_o}{H_e} = \frac{2pq - (2pq - 2pqF)}{2pq}$$