

- Tema 2

- Genómica de poblaciones. Dinámica de los genes en las poblaciones. Darwinismo y genética de poblaciones. Conceptos básicos. Equilibrio Hardy-Weinberg.

- Tema 3

- El papel de la mutación y de la migración. Apareamientos no aleatorios. El papel del azar y de la necesidad en la evolución. Selección natural. Deriva genética.

Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la Evolución

Theodosius Dobzhansky

**Nada en Evolución va a tener sentido si no es a la luz de la Genómica
y nada en Genómica tendrá sentido si no es a la luz de la Evolución**

Genómica poblacional o evolutiva

Can be broadly defined as the simultaneous study of numerous loci or genome regions, to better understand the roles of evolutionary processes (such as mutation, RANDOM GENETIC DRIFT, GENE FLOW and natural selection) that influence variation across genomes and populations

- EL PARADIGMA POBLACIONAL:
 - la variación en el seno de las poblaciones es la materia prima de la evolución

La problemática de la genética de poblaciones es la descripción y explicación de la variación genética dentro y entre poblaciones

Variabilidad Genética

- Sustrato de la Selección Natural
- Técnicas Moleculares para su detección: secuenciación, SNPs, RFLPs, ...
- La Genética de Poblaciones usa métodos de cuantificación de esta variabilidad

Métodos de análisis de la variabilidad genética

Marcador	Características	Ventajas	Desventajas
Variación fenotípica	Variantes observables y cuantificables	<ul style="list-style-type: none"> - Se pueden observar en las poblaciones - En muchas ocasiones son adaptativos - Comparable con fósiles 	<ul style="list-style-type: none"> - No representan la variación genética en todo el genoma - Pueden reflejar plasticidad - Muchas veces son poligénicos
Aloenzimas	Variación en la migración de las enzimas durante la electroforesis, por cambios de aminoácidos	<ul style="list-style-type: none"> - Muchos loci son polimórficos - Codominantes (identifica homocigos y heterocigos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Poca variación - No detecta mutaciones silenciosas - Pocos marcadores a lo largo del genoma - Difíciles de montar
RFLPs	Variación en los fragmentos generados por enzimas de restricción, debido a cambios mutacionales en los sitios de reconocimiento		<ul style="list-style-type: none"> - Información limitada - Complicados de montar - Dominantes
RAPDs	Variación en la amplificación de fragmentos anónimos, que depende de la presencia diferencial de sitios de unión (mutación y cambios estructurales)	<ul style="list-style-type: none"> - Muchos sitios polimórficos a lo largo del genoma - Alta variación - Oligonucleótidos universales 	<ul style="list-style-type: none"> - Dominantes - Cada sitio poco informativo - Poco reproducibles - Se desconocen los sitios amplificados - Muchos artefactos - Difíciles de leer
ISSRs	Similar a los RAPDs, pero los oligonucleótidos son secuencias más complejas y largas en tándem (microsatélites)	<ul style="list-style-type: none"> - Muchos sitios polimórficos - Alta variación - Más reproducibles que los RAPDs - Oligonucleótidos universales 	<ul style="list-style-type: none"> - Dominantes - Cada sitio poco informativo - Se desconocen los sitios amplificados - Difíciles de montar - Difíciles de leer
AFLPs	Variación en la amplificación de fragmentos cortados con enzimas de restricción y ligados con adaptadores	<ul style="list-style-type: none"> - Genera muchísimos fragmentos - Alta variación - Muy reproducibles - Oligonucleótidos universales - Alta representación genómica 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy complicados de montar - Dominantes - Cada sitio poco informativo - Difíciles de leer
Microsatélites	Variación en el número de repeticiones de secuencias en tándem de ADN por inserción o pérdida de motivos	<ul style="list-style-type: none"> - Muy polimórficos - Codominantes - Se conoce la región en la que se encuentran - En muchos casos se conoce la tasa de mutación 	<ul style="list-style-type: none"> - Difíciles de montar - Modelos de mutación complicados - Error en la estimación de tasas y modelos de mutación genera resultados erróneos - Alta homoplasia - Alelos nulos
SNPs	Mutaciones puntuales en secuencias de ADN Se pueden obtener por medio de RAD-tags o GBS (ver texto) o micro-arreglos	<ul style="list-style-type: none"> - Existen miles en el genoma - Permite entender la evolución a nivel genómico - Nuevas herramientas de secuenciación permiten la obtención de miles de SNPs - En sitios neutrales y codificantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Caros - Cada SNP es poco informativo por sí solo - Difícil de analizar

Tabla 1. Descripción de los principales marcadores moleculares utilizados en genética de poblaciones.

Concepto de alelo

Fenilcetonuria: Parte II

La fenilcetonuria fue presentada después del capítulo 6 como estudio de un caso para ilustrar muchos de los conceptos de la genética de la transmisión y ayudar a integrar los conceptos genéticos en los niveles individual, molecular y poblacional. Aquí introducimos algunos de los aspectos moleculares de la fenilcetonuria y los relacionamos con las características genéticas y fenotípicas de lo que aprendimos en los seis primeros capítulos del libro.

Como aprendimos en la primera Integración Estudio de Casos sobre fenilcetonuria (pp.156-159), esta enfermedad suele considerarse un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por retardo mental, eccema y piel blanca. El defecto subyacente es una mutación del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, una enzima que normalmente metaboliza el aminoácido fenilalanina. Cuando esta enzima es defectuosa, el aminoácido fenilalanina no es convertido a tirosina y la fenilalanina aumenta en los tejidos corporales, produciendo retardo mental y los demás síntomas de la enfermedad.

El locus de PAH

El locus que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH) se ubica en el brazo largo del cromosoma 12 en la región cromosómica 12q23.2. Este locus, que ha sido totalmente secuenciado, tiene una longitud aproximada de 90 000 pb, con 13 exones (fig. 1). Este locus codifica una molécula de mRNA que tiene 2 400 nucleótidos de longitud y especifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, que contiene 452 aminoácidos.

Al igual que en la mayoría de los genes en los eucariontes complejos, el locus de PAH tiene intrones que son considerablemente más largos que sus exones y, por lo tanto, la mayor parte de la secuencia del DNA del gen no codifica para los aminoácidos de la proteína. Dentro del locus de PAH, los exones comprenden alrededor del 3% de la secuencia del gen. El exón más corto (exón 9) tiene sólo 57 pares de bases y el exón más largo (exón 13) tiene solo 892 pares de bases (cuadro 1). Por su parte los intrones varían en longitud desde 556 pares de bases en el intrón 10 hasta 17 874 pares de bases en el intrón 2. Estos tamaños de los exones e intrones son típicos de los de muchos genes de mamíferos.

Secuencias reguladoras

Corriente arriba y corriente abajo de la porción codificante

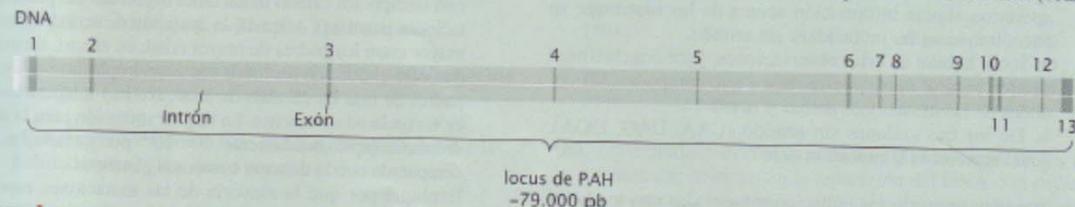


Fig. 1. El locus para la fenilalanina hidroxilasa tiene unos 90 000 pb de longitud e incluye 13 exones. Los intrones están numerados consecutivamente del 1 al 12, comenzando el intrón 1 inmediatamente a la derecha del exón 1.

Cuadro 1 Tamaño de los exones e intrones del locus de PAH humano

Exón	Tamaño (pares de bases)	Intrón	Tamaño (pares de bases)
1	60	1	4 172
2	108	2	17 874
3	184	3	17 187
4	89	4	10 875
5	68	5	11 271
6	197	6	2 185
7	136	7	1 058
8	70	8	4 737
9	57	9	2 463
10	96	10	556
11	134	11	3 130
12	116	12	1 181
13	892		

del locus de PAH están las regiones del DNA que son importantes para la transcripción, el procesamiento del RNA y la traducción del mRNA. Estas regiones incluyen alrededor de 27 000 pares de bases de DNA corriente arriba del cordón de inicio y alrededor de 64 500 pares de bases de DNA corriente abajo del sitio en el exón 13 donde se agrega la cola poli(A). Dentro del último exón hay tres secuencias de comienzo de poliadenilación, la tercera de las cuales es la más utilizada.

El locus de PAH tiene varios sitios en los cuales se puede iniciar potencialmente la transcripción. El más 5' de estos sitios está 154 pares de bases corriente arriba del codón de iniciación. Inmediatamente proximal a estos sitios de inicio de la transcripción se encuentra el promotor central para el gen, que carece de la caja TATA que se encuentra en muchos genes eucariontes que codifican proteínas pero no en todos ellos (véan-

Concepto de alelo

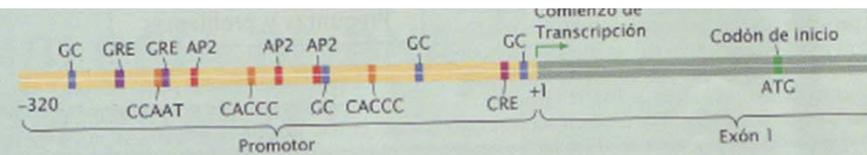


Fig. 2. El promotor del locus de PAH contiene algunas secuencias reguladoras que sirven como sitios de fijación para las proteínas activadoras de la transcripción.

se p. 362 en cap. 13). Más proximal existen algunos sitios de potenciales de fijación para las proteínas activadoras de la transcripción, que incluyen varias cajas GC, una caja CAAT y varias secuencias reguladoras adicionales (fig. 2).

Mutaciones en el locus de PAH

Se han identificado más de 450 mutaciones en todo el mundo en el locus de PAH. Alrededor de 30 de estas mutaciones son variantes naturales (denominadas polimorfismos) que no tienen ningún efecto obvio sobre el metabolismo de la fenilalanina. El resto son mutaciones causantes de enfermedades, la mayor parte de las cuales conducen a los síntomas de fenilcetonuria.

Una variedad de tipos diferentes de mutaciones en el locus de PAH conducen a la fenilcetonuria (cuadro 2). Más del 60% son mutaciones de cambio de sentido, en las que la sustitución de un par de bases conduce a un cambio de un único aminoácido en la fenilalanina hidroxilasa. Sin embargo, algunos otros tipos de mutaciones también conducen a fenilcetonuria, que incluyen mutaciones sin sentido, deleciones pequeñas, inserciones, y mutaciones de corte y empalme. Varias mutaciones afectan el procesamiento del mRNA de la PAH. En un caso, una mutación en un exón que inicialmente fue clasificada como mutación silenciosa se demostró con posterioridad que afectaba el corte y empalme, de modo tal que el exón 11 era totalmente eliminado como intrón. La eliminación del exón 11 condujo a un cambio de marco de lectura que afectó la traducción y la producción de una proteína que no tenía ninguna actividad catalítica PAH.

Cuadro 2 Frecuencia de los diferentes tipos de mutaciones que ocasionan fenilcetonuria

Tipo de mutación de la fenilcetonuria	Redundancia de todas las mutaciones para fenilcetonuria
Cambio de sentido	67%
Deleción	14%
Corte y empalme	12%
Sin sentido	6%
Inserción	1%

Solo algunas de estas mutaciones son frecuentes entre las personas con fenilcetonuria; la gran mayoría de las mutaciones son individualmente raras y se denominan mutaciones privadas. Esta situación —unas pocas mutaciones frecuentes y muchas mutaciones individualmente raras— se observa en muchos genes que producen enfermedades genéticas recesivas en los seres humanos. Diremos más acerca de la distribución poblacional de las mutaciones que producen fenilcetonuria en el capítulo 23.

Un interrogante importante es: ¿De qué modo los alelos mutantes en el locus del PAH conducen a la pérdida de actividad de la enzima y a los niveles excesivos de fenilalanina en el paciente? Para muchas enfermedades genéticas causadas por defectos en las enzimas metabólicas, se supone que la mayor parte de las mutaciones afectan los aminoácidos que están en el sitio activo de la enzima y a su alrededor, y que disminuyen la capacidad de la proteína para llevar a cabo su función enzimática. A diferencia de esta idea general, la mayor parte de las mutaciones de la fenilcetonuria no disminuyen la actividad de las moléculas individuales de la enzima. Más bien, la mayor parte de las mutaciones de la fenilcetonuria hacen que la enzima PAH se despliegue incorrectamente y se agregue, conduciendo a su rápida degradación. Por lo tanto, los niveles elevados de fenilalanina asociados con la fenilcetonuria son más a menudo el resultado de menos moléculas de PAH, no de la actividad disminuida de las moléculas presentes. La fenilalanina hidroxilasa parece ser particularmente sensible a cambios de aminoácidos en casi cualquier parte de la enzima y esta sensibilidad debe, en gran parte, al efecto de las sustituciones sobre el plegamiento de la molécula.

Factores complicantes

Varios factores complican la opinión tradicional de la fenilcetonuria como una enfermedad autosómica recesiva simple. Primero, aunque el fenotipo bioquímico de una persona con fenilcetonuria, en general, puede predecirse a partir del conocimiento de los alelos de PAH específicos que posee esa persona, el fenotipo cognitivo en las personas no tratadas no está bien correlacionado con los alelos en el locus de PAH. Por ejemplo, algunos hermanos que tienen exactamente el mismo genotipo de PAH presentan capacidades mentales muy diferentes. Esta diferencia sugiere que otros factores, tal vez genéticos y ambientales, afectan el modo en que las concentraciones elevadas de fenilalanina dañan el encéfalo.

Un segundo factor complicante es que en alrededor del 2% de las personas con fenilcetonuria, mutaciones en loci distintos de los de PAH producen niveles elevados de fenilalanina (véa-

Descripción genética de una población: parámetros

- **Frecuencia alélica:** es la frecuencia relativa de un alelo en una población mendeliana determinada.
- **Frecuencia genotípica:** es la frecuencia de cada uno de los genotipos posibles que aparecen en esa población mendeliana determinada.
- **Frecuencia fenotípica:** es la proporción o frecuencia de los distintos fenotipos en esa población.

Medidas de la diversidad genética: Cálculo de las Frecuencias

Grupo MN

- 50 individuos MM
- 20 individuos MN
- 30 individuos NN
- 100 TOTAL

Frecuencias alélicas

$$frec(M) = \frac{(2 \times 50) + 20}{200} = 0,6$$

$$frec(N) = \frac{(2 \times 30) + 20}{200} = 0,4$$

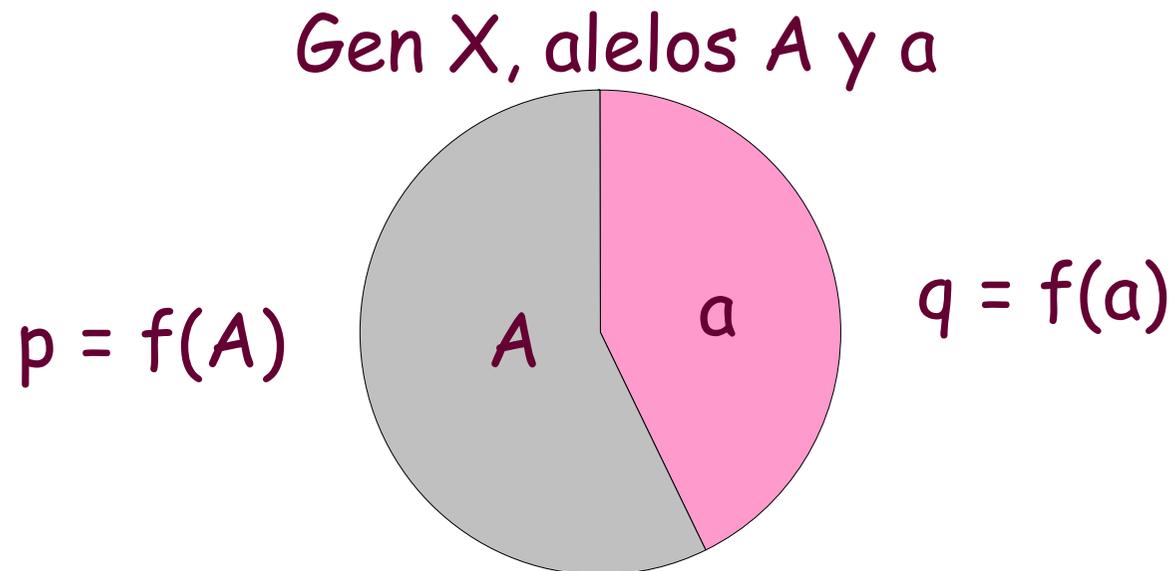
Frecuencias genotípicas

$$frec(MM) = \frac{50}{100} = 0,5$$

$$frec(MN) = \frac{20}{100} = 0,2$$

$$frec(NN) = \frac{30}{100} = 0,3$$

- Variación genética o polimorfismo genético: existencia en una población de dos o más formas alélicas en frecuencias apreciables
- Frecuencia génica o alélica (unidad básica de evolución):
 $f(A)$ proporción de un alelo dado en la población



- La genética de poblaciones inicialmente consideraba explorar, en un solo gen, el comportamiento de dos alelos que segregan de acuerdo a las leyes de Mendel. Este caso se analiza de manera sencilla, y el famoso Equilibrio de Hardy-Weinberg describe cómo se comporta la variación en ausencia de cualquier fuerza evolutiva y es una especie *modelo nulo* de que sucede si no opera ningún proceso evolutivo. De esta manera se explora el efecto de cada fuerza evolutiva... pero, ¿qué pasa al considerar a modelos más realistas (y por lo tanto más complicados) de la genética?

- Actualmente, sabemos mucho más sobre el material genético del que se sabía cuando Dobzhansky inició sus estudios empíricos de la genética de las poblaciones naturales en los años 30 del siglo pasado. Sabemos que el material genético es el ADN, y cómo operan las mutaciones que lo cambian. Es obvio que no sólo tenemos un gen (locus) con dos alelos, sino que tenemos miles de genes en los genomas (unos 23 mil en el caso del humano, por ejemplo), cada uno con muchísimas posibles versiones (i.e., alelos) y puede haber mutaciones a lo largo de toda la secuencia del gen, por lo que, teóricamente, es posible que exista un número casi infinito de formas de cada uno de los genes, que a su vez están rodeados e incluyen grandes cantidades de material genético no codificante, a veces con funciones de regulación de la expresión de los genes, pero otras veces sin una función clara.

Genética de Poblaciones

Estudia la **composición genética de las poblaciones** y las fuerzas que provocan sus cambios

Relaciona los procesos evolutivos con los conceptos de la herencia genética

Genética de Poblaciones

- **Población Natural:** conjunto de individuos de la misma especie que viven en una misma área geográfica y que, por tanto, pueden reproducirse entre ellos
- **Población Panmíctica:** es un concepto teórico de población con infinito número de individuos en la que cualquiera de ellos tiene igual probabilidad de cruzarse con cualquier otro (panmixia)

La población es la unidad de evolución

Medidas de la diversidad genética: Cálculo de las Frecuencias

Ejemplo: Estudio electroforético de la enzima glucosa fosfato isomerasa en una población de ratones

	Genotipo			Total
	F/F	F/S	S/S	
N. individuos	4	7	5	16
N. alelos F	8	7	0	15
N. alelos S	0	7	10	17
N. alelos F + S	8	14	10	32

• Frecuencia genotípica

$$f(FF) = 4 / 16 \quad f(FS) = 7 / 16 \quad f(SS) = 5 / 16$$

• Frecuencia alélica o génica

$$\hat{p} = f(F) = \frac{4 + (1/2) 7}{16} = 0,469 \quad \hat{q} = 1 - \hat{p} = 0,531$$

16

Ley de Hardy - Weinberg

- Enunciada por G.H. Hardy y W. Weinberg como el principio relacionado con la frecuencia de los genes y de los genotipos homo y heterocigoto en una población panmíctica.
- **No siempre los alelos dominantes son los más frecuentes**
- En ausencia de fuerzas que afecten a las frecuencias génicas, las poblaciones pueden tener cualquier proporción de caracteres dominantes y recesivos y la frecuencia relativa del alelo tiende a permanecer constante de generación en generación

- Establece que las **frecuencias alélicas** y las **frecuencias genotípica** de una población permanecen iguales por generaciones.
- Si ocurre algún cambio en la frecuencia indica que ha ocurrido evolución.

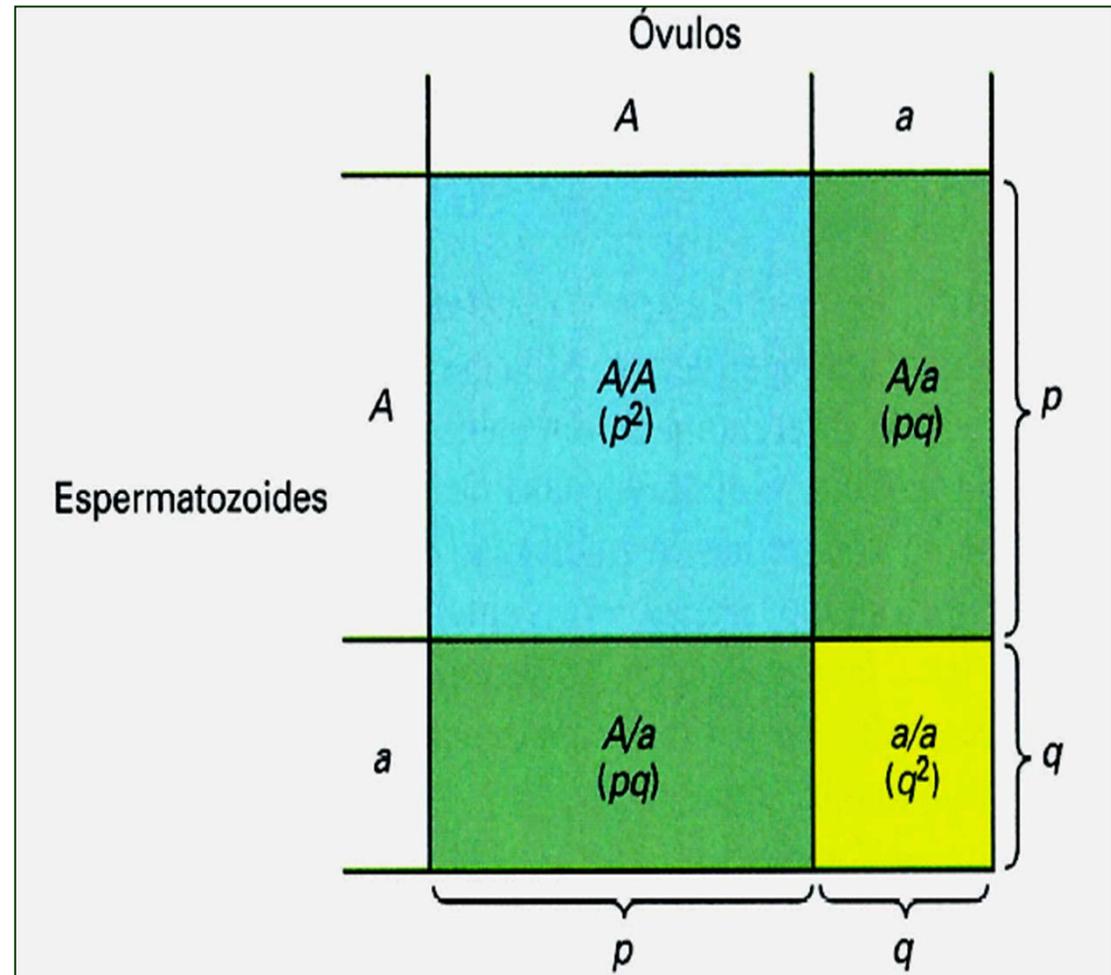
Condiciones necesarias para mantener el equilibrio de H-W

- **Deriva genética**
 - Asume que no hay cambios en la frecuencia alélica debido a fluctuación al azar.
 - Asume que las poblaciones son grandes.
- **Selección**
 - Asume que no hay selección.
 - Pero en la “vida real” algunos genotipos tienen mayor “preferencia” para reproducirse que otros.
- **Mutaciones**
 - Asume que no hay mutaciones
 - No es muy significativo ya que normalmente estas ocurren en el orden de 1×10^{-5} o 1×10^{-6} .
- **Migración**
 - Asume que no hay migración.
 - Si ocurre migración se pueden introducir nuevos genes a la población, puede ocurrir variabilidad.
- **Todos los individuos se cruzan.**

Equilibrio de Hardy-Weinberg

$$p+q=1$$

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



Prueba de ajuste a Hardy-Weinberg

	<u>Genotipo</u>			Total
	MM	MN	NN	
N. individuos	1787	3037	1305	6129
N. alelos M	3574	3037	0	6611
N. alelos N	0	3037	2610	5647
N. alelos M + N	3574	6074	2610	12258

Frecuencia alélica M = $6611/12258 = 0,53932 = p$

Frecuencia alélica N = $5647/12258 = 0,46068 = q$

Frecuencia esperada	$p^2 = 0,2908$	$2pq = 0,4969$	$q^2 = 0,2122$	1,000
Número esperada (Frecuencia X 6129)	1782,7	3045,6	1300,7	6129

$$X^2 = \sum \frac{(\text{número observado} - \text{número esperado})^2}{\text{número esperado}} = 0,04887$$

$$\chi_{0,05;1g.l.}^2 = 3,84$$

Estimación de las frecuencias alélicas con la ley de H-W

- si suponemos que una población está en equilibrio con respecto a un locus entonces la frecuencia de homocigotos recesivos (aa) será q^2
- Por tanto la frecuencia alélica es la raíz cuadrada de la frecuencia genotípica

- $$q = \sqrt{q^2(f\ aa)}$$

Ejemplo

- La frecuencia del albinismo en la población humana (considerando que esta en equilibrio) es de 1 entre 10.000. Calcula la frecuencia de individuos homocigotos y la frecuencia del alelo para el albinismo. Y la proporción de individuos heterocigotos
- Respuesta
- $q^2 = 1/10.000 = 0.0001$
- $q = \sqrt{0.0001} = 0.01$
- Individuos heterocigotos $= 2pq = 2 \times 0.99 \times 0.01 = 0.0198$

Conclusiones

- Ninguna población es lo suficientemente grande
- No pueden evitarse los problemas de selección
- No pueden evitarse mutaciones, etc.



Resulta sorprendente encontrar que muchos genes se comportan dentro de los límites estadísticamente aceptables con las condiciones del equilibrio de H-W en 2 generaciones sucesivas



Estos cambios insignificantes pueden irse acumulando durante muchas generaciones para producir alteraciones considerables en la estructura genética de las poblaciones

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)

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

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, $\sim 10^{-5}$, 10^{-6} , y por ello no pueden producir cambios de frecuencias (por generación) rápidos en las poblaciones



Generación 0: $p_0 = 1; q_0 = 0$

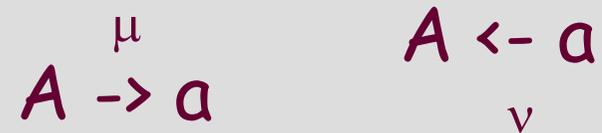
Generación 1: $q_1 = \mu p_0$

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



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

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

$$\Delta q = 0$$

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

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

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

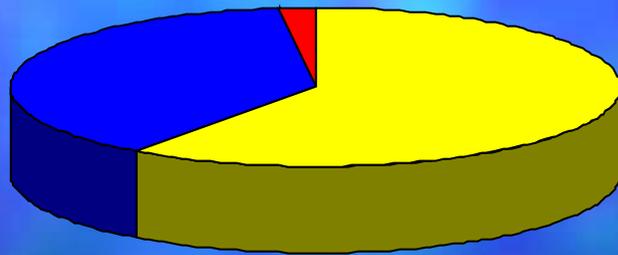
La escuela seleccionista cree que la selección es la fuerza dominante

Ambos coinciden en que la selección elimina alelos deletéreos

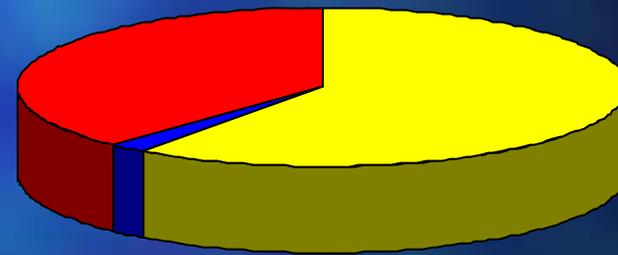
Dogma central de azar vs. necesidad

Neutralist and selectionist models of molecular evolution

Neutralist



Selectionist



Migración

- Traspase 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

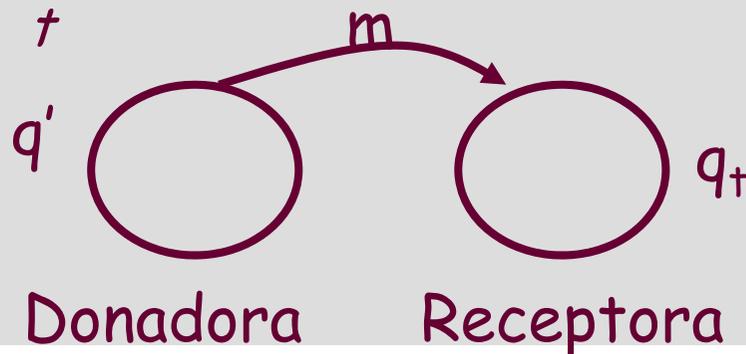
Migración

- **Migración:** movimiento de genes entre poblaciones
 - Si las poblaciones difieren en frecuencias alélicas, la migración puede producir cambios importantes en las frecuencias alélicas
 - El movimiento de genes de una población a otra se denomina *flujo genético*
 - Los cambios en frecuencias alélicas son proporcionales a las diferencias de frecuencia entre la población donadora y receptora y a la tasa de migración

m = Tasa de migración por generación

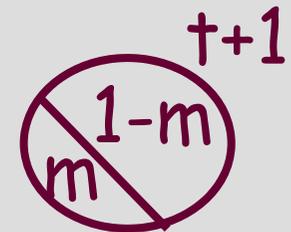
q' = Frecuencia alelo a en población donadora

q_t = Frecuencia alelo a en población receptora en generación t



$$q_{t+1} = mq' + (1-m)q_t$$

$$\Delta q = m(q' - q_t)$$



Efecto global de la migración

- Produce gran similitud entre las poblaciones
- Agrega variación genética a las poblaciones

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 homogeneidad 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**



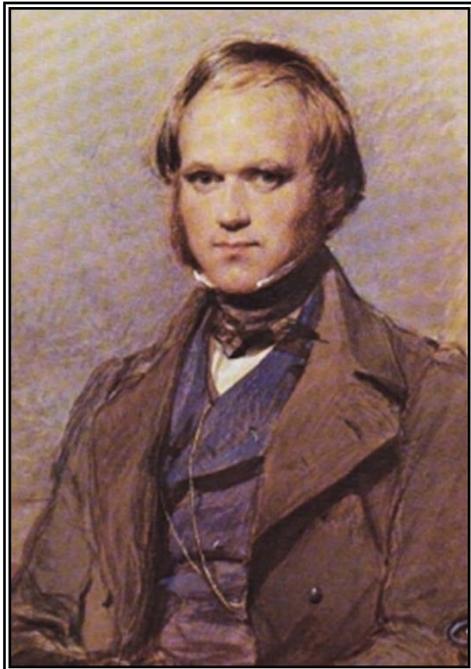
Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia

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:

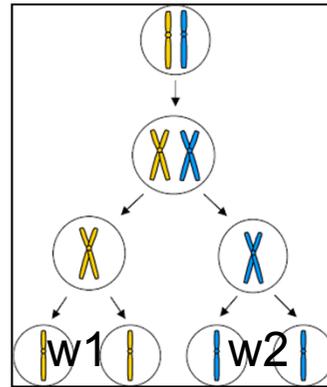
Un nuevo competidor, depredador, patógeno, constituyen nuevos factores del entorno para ser tomados en cuenta

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

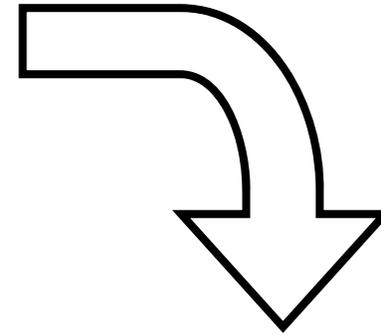
Componentes de selección



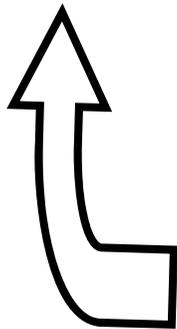
Selección sexual



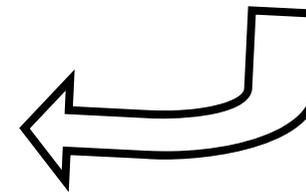
Deriva meiótica



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...

			Nucleotide position																						
			4	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7*	7	7	7	7	7	7	8	8	
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	-	-

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.

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)

$$s = 1-W$$

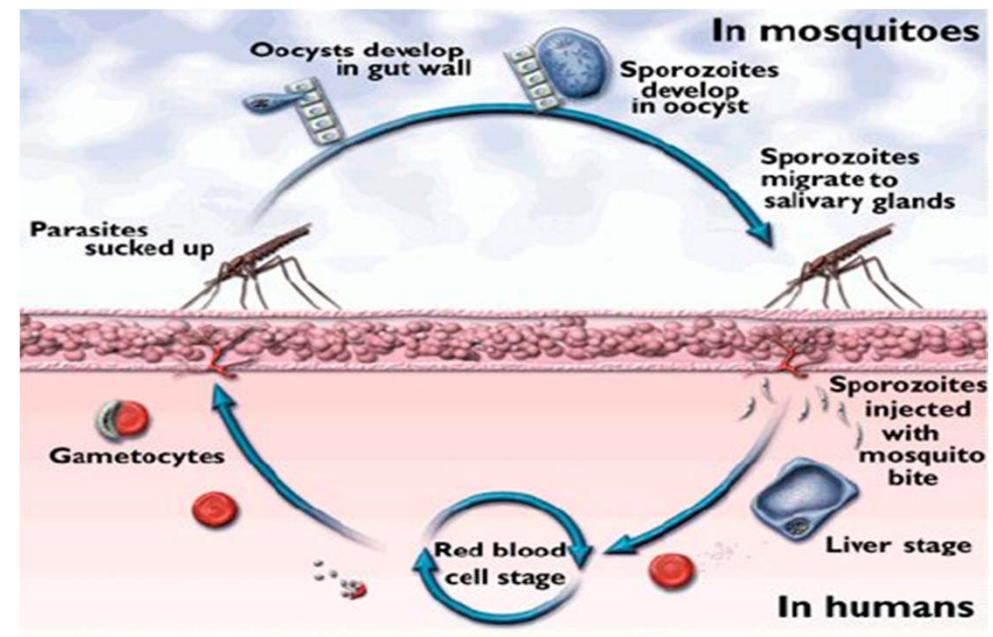
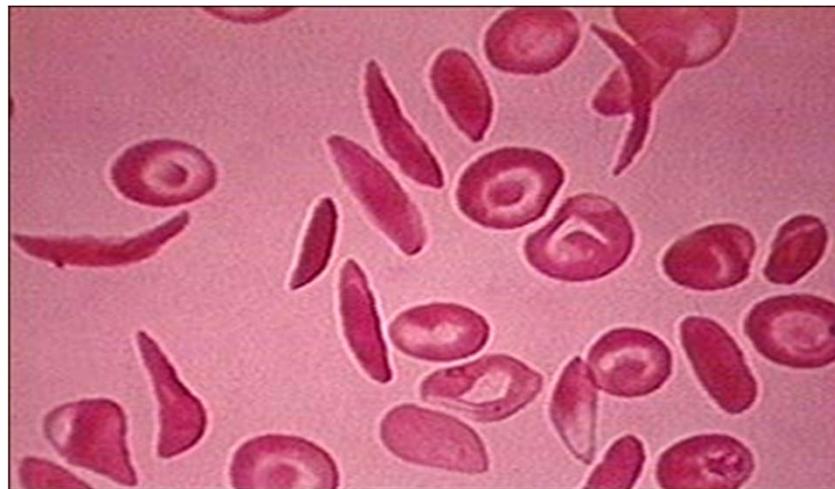
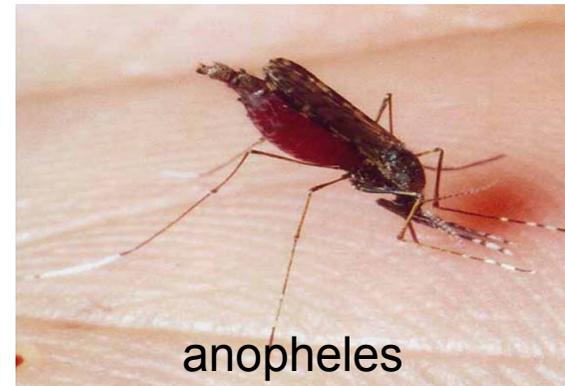
Modelos sencillos de selección

• Selección a favor del heterocigoto

	Genotipo			Total
	AA	Aa	aa	
Frec. genotípica	p^2	$2pq$	q^2	1
Eficacia biológica (W)	w_{AA} $1-s_1$	w_{Aa} 1	w_{aa} $1-s_2$	
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

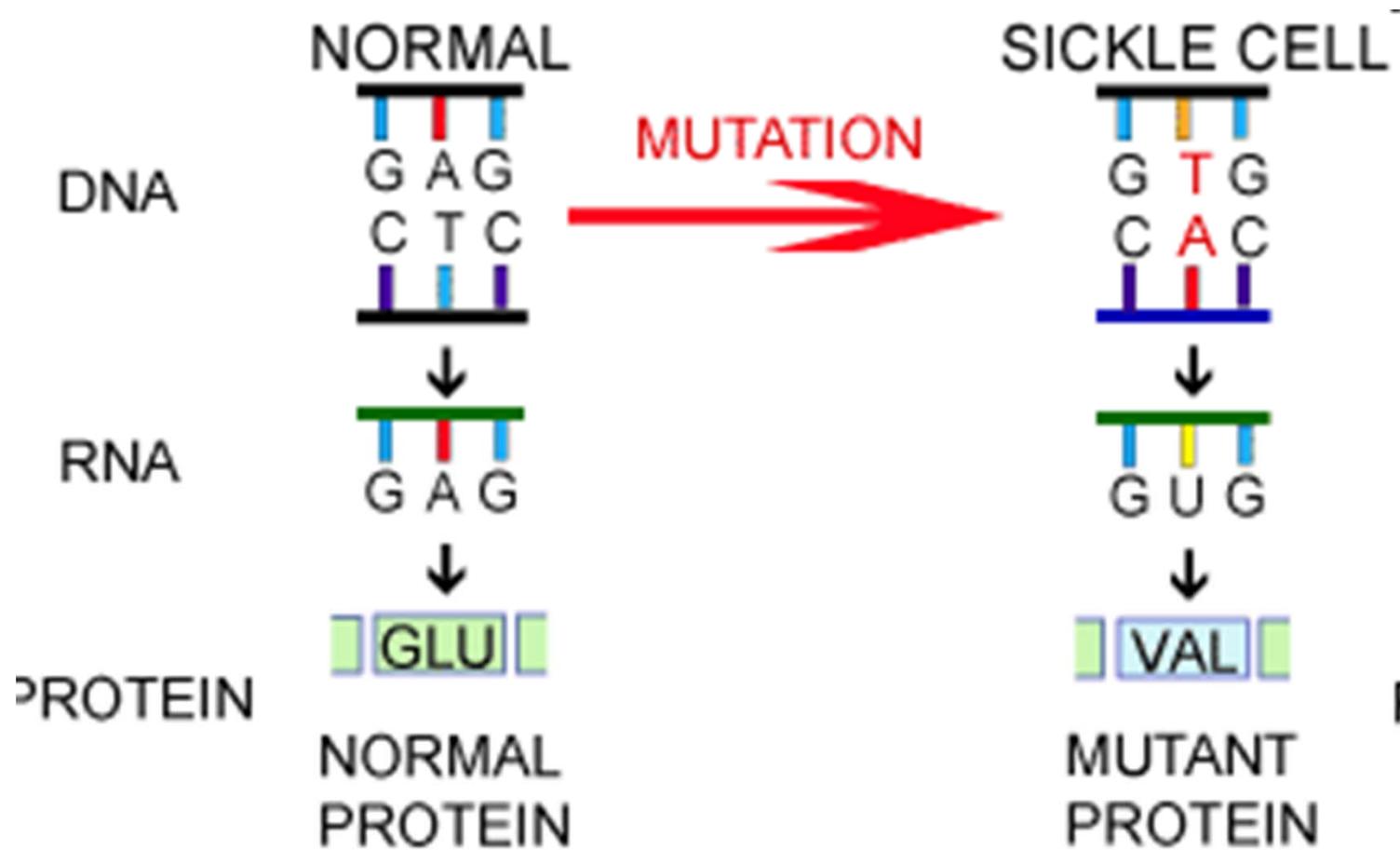
$$\Delta q = \frac{pq(s_1p - s_2q)}{\bar{w}} = 0 \quad (s_1p - s_2q) = 0 \quad \hat{q} = \frac{s_1}{s_1 + s_2}$$

Selección a favor del heterocigoto: Anemia falciforme (Hbs) y malaria (paludismo) I



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		

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 espinucho (*Gasterosteus aculeatus*) es un pez 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.

Genómica bacteriana y adaptación

- Se ha avanzado mucho en estudios genómicos en bacterias por lo que existen ya muchos genomas completos. Por ejemplo, *E. coli*, bacteria que puede ser patógena o comensal y de vida libre. Se comparó la dinámica evolutiva del genoma central, que tienen todas las cepas, contra la del llamado genoma flexible, que sólo se encuentra en algunas y corresponde a diferentes adaptaciones incluyendo los genes que las vuelven patógenas. Se encontró que las cepas patógenas de ave y extra-intestinales e intestinales de humano presentan mayor diversidad genética que las cepas no-patógenas de vida libre y comensales de humano, no sólo a nivel del genoma flexible, sino también al del genoma central. Al igual, las cepas patógenas mostraron señales de selección positiva en genes con funciones variadas (como en genes de transporte/ patogenicidad, metabolismo energético y de transcripción), a diferencia de las cepas no-patógenas, en las cuales predominó la selección purificadora. Podemos concluir que la adaptación de *E. coli* a diferentes nichos no ocurre solamente por la adquisición horizontal de genes, sino que la evolución del genoma central, así como la regulación de la expresión génica de esta parte del genoma, juegan un papel importante en este proceso.

Agentes Evolutivos

- **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

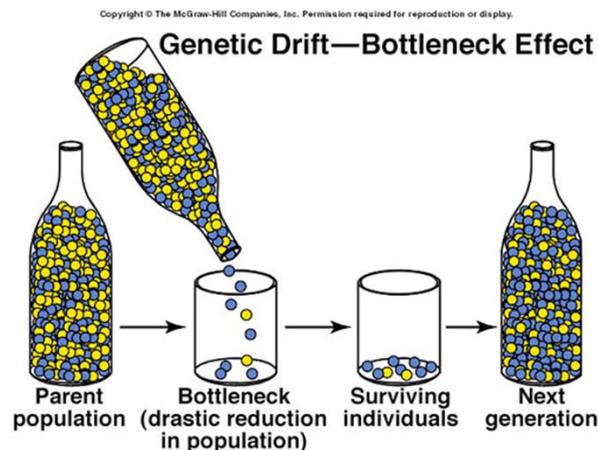
- debida a que en cada generación, hay un muestreo al azar de los gametos para formar la generación siguiente (equivalente evolutivo al error de muestreo)

- 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

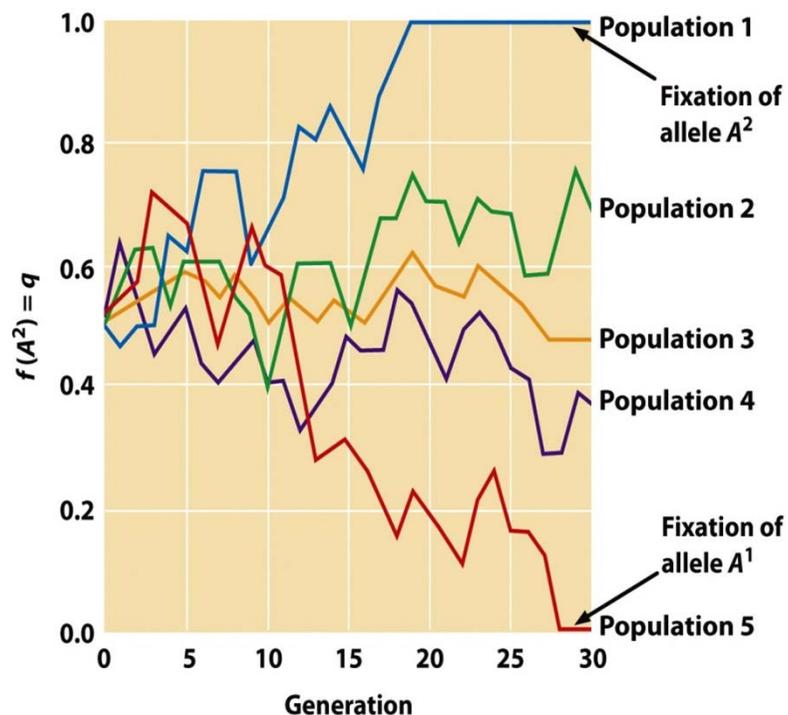


Figure 25-13
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition
© 2009 W.H. Freeman and Company

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.

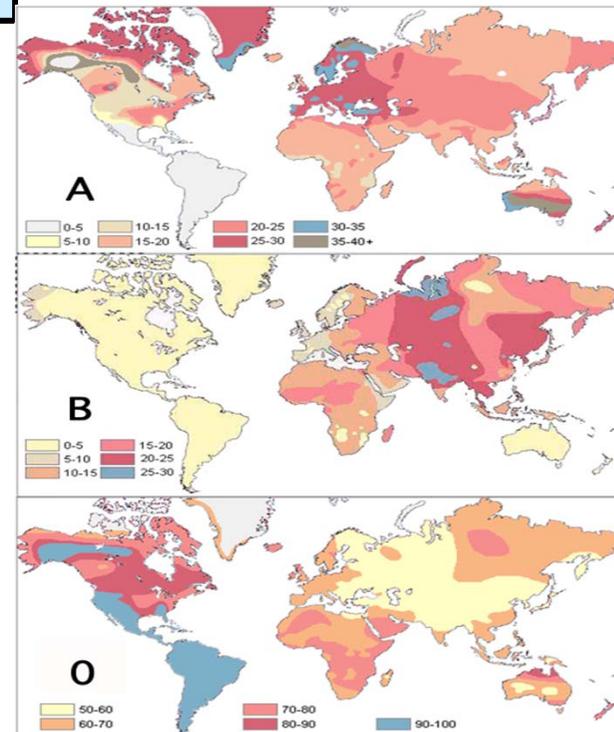


cuello de botella:
guepardo
(*Acinonyx jubatus*)

• 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	$q^2 + pqF$

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