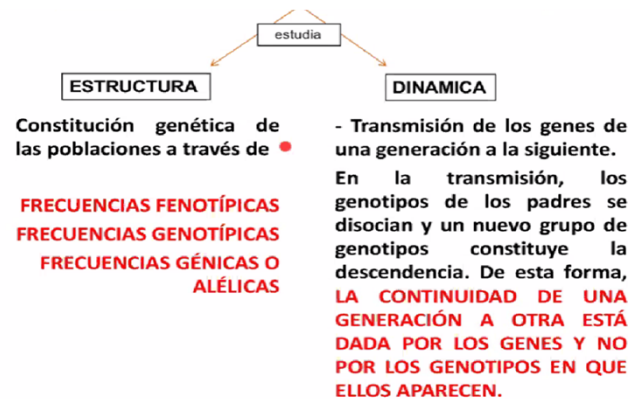


2. Genómica de poblaciones.

Definición: uso de nueva tecnología genómica y numerosos loci para abordar cuestiones de genética de poblaciones

La principal ventaja de la genómica en sentido amplio es que proporciona muchos más marcadores genéticos, a menudo en varios órdenes de magnitud, que las técnicas anteriores, y a menudo por costos y esfuerzos de investigación similares. Esto da como resultado la posibilidad de lograr una precisión mucho mayor en las estimaciones de los parámetros genéticos de la población. Un ejemplo de un estudio de genómica poblacional de sentido amplio sería utilizar miles o decenas de miles de SNP anónimos para estimar los coeficientes de endogamia de los individuos utilizando parámetros tradicionales (p. ej., heterocigosidad individual)

Genómica de poblaciones

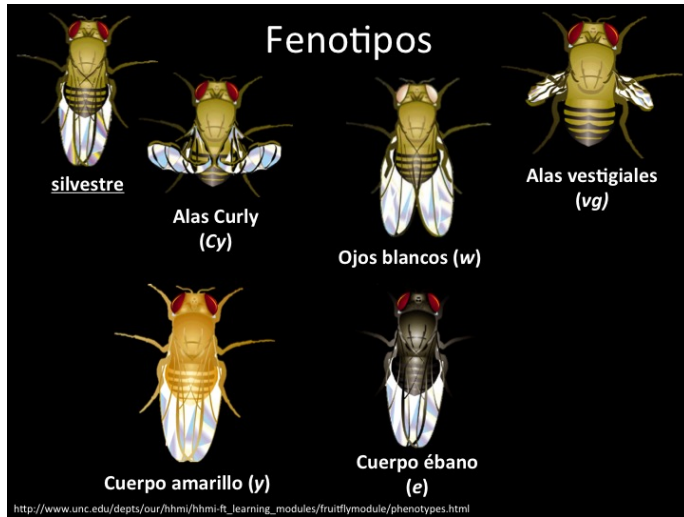





Las poblaciones son **dinámicas**, pueden crecer o disminuir en tamaño debido a cambios en las tasas de nacimientos o fallecimientos, por migración o por fusión con otras poblaciones. Esto tiene consecuencias importantes y con el tiempo pueden dar lugar a un cambio en la estructura genética de una población. Así, los atributos que definen la estructura: frecuencias alélicas y genotípicas pueden ser modificados.

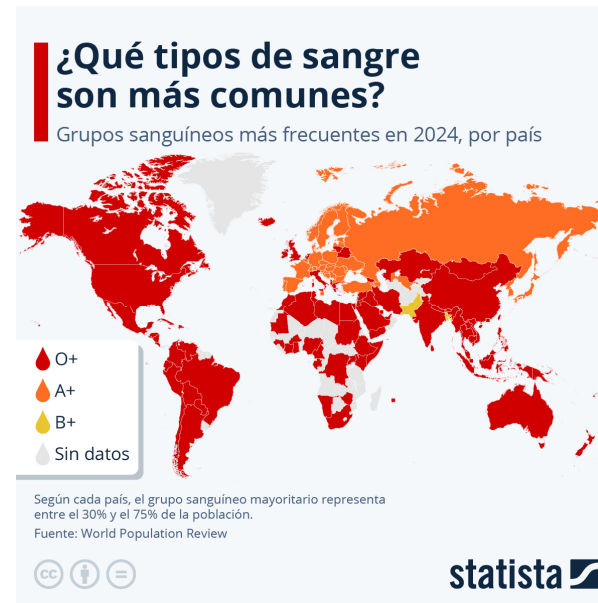
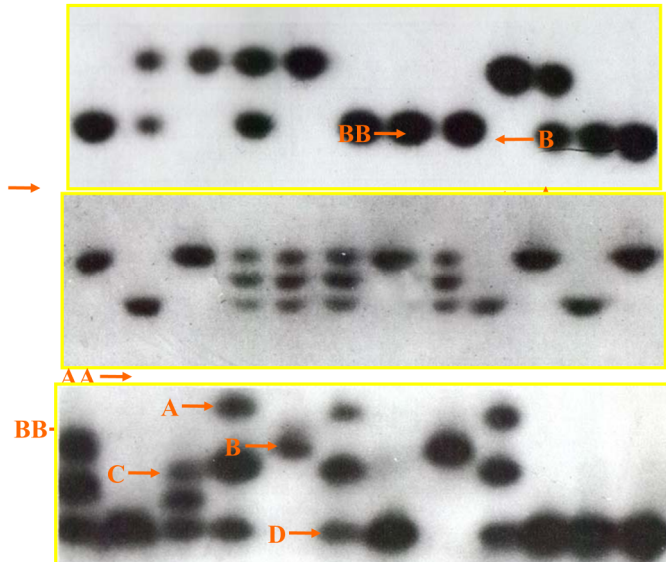


Para cuantificar y comprender esos cambios en el espacio y en el tiempo, necesitamos un **sistema de referencia**, es decir, un **modelo nulo** sobre el que probar la existencia de esos cambios.

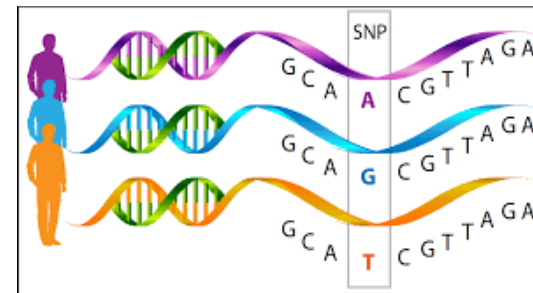
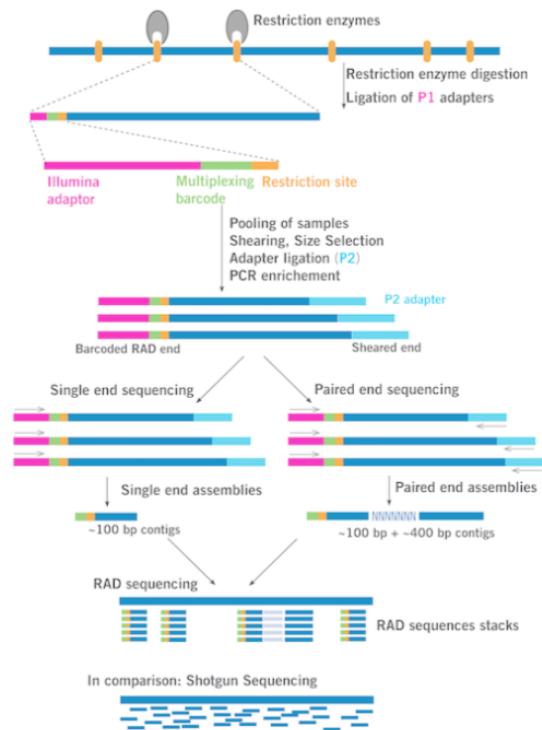
¿Cómo se estudiaba la variabilidad?



Características	Dominante	Hibrido	Recesivo
Pico de Viuda	 EE Presente	 Ee Presente	 ee Ausente



Genómica de poblaciones: SNPs



Dinámica de los genes en las poblaciones.

- Un parámetro fundamental en genética de poblaciones es la cantidad de variación genética presente en una población.
- Esto se puede cuantificar de varias maneras:
 - Polimorfismo, (P)
 - la heterocigosidad esperada (H_e)
 - o la diversidad de nucleótidos (π), que se puede estimar a partir de datos de SNP

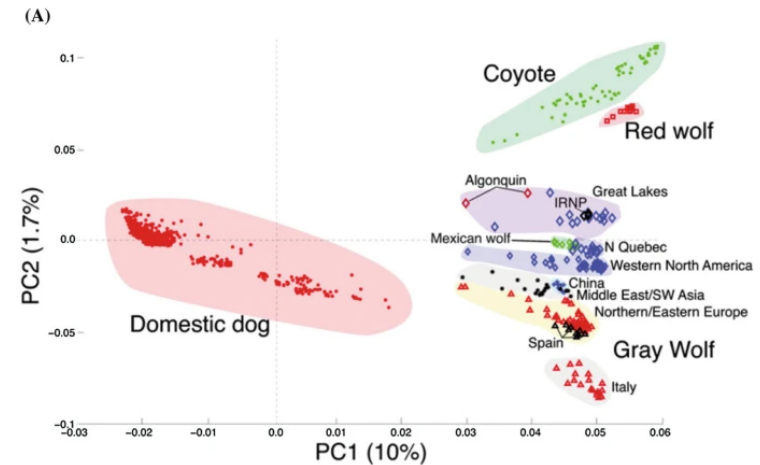
La variación genética en todo el genoma es el resultado de múltiples procesos interactivos, incluida la mutación, la deriva genética, la selección y la estructura poblacional, que afectan al genoma en su conjunto.

Dinámica de los genes en las poblaciones.

- Las poblaciones existen en todo el espacio y la distribución espacial de la variación genética es un foco importante de la genética de poblaciones. Cuantificar la estructura poblacional y los niveles de diferenciación genética entre poblaciones (p. ej., estimar el parámetro F_{ST}) ha sido factible con herramientas genéticas de poblaciones tradicionales, pero nuevamente las técnicas genómicas brindan mayor poder estadístico y precisión para estimar parámetros

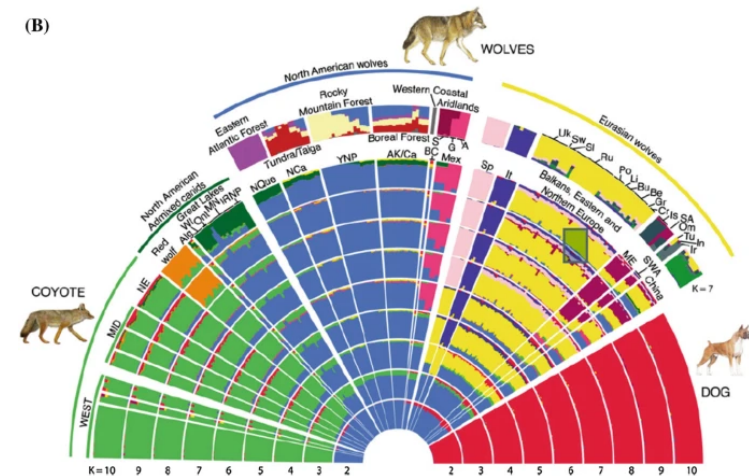
Dos métodos para visualizar patrones de diferenciación genética entre poblaciones o taxones estrechamente relacionados:

A análisis de componentes principales y



B análisis de agrupamiento bayesiano.

Aquí, estos métodos se aplican a datos de una matriz de genotipado de 48.000 SNP de lobos y sus parientes.



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

Variabilidad Genética

- Sustrato de la Selección Natural
- Técnicas Moleculares para su detección: secuenciación, SNPs, RFLPs, ...

POLIMORFISMO GENÉTICO

MEDIDAS DE VARIACIÓN GENÉTICA

Heterozigosidad: H (diversidad génica)

La más común $H = 1 - (p_i^2 + q^2)$

Loci polimórficos

$$P = x / m$$

- x = número de loci polimórficos en una muestra de m loci

• Índice de Wright

$$F_{ST} = \frac{H_T - H_S}{H_T}$$

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

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

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

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

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

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

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 pm.
 - **No siempre los alelos dominantes son los más frecuentes (es decir no aparecen en la proporción 3:1) y hacen a sus portadores más fuertes.**
 - Los autores demostraron que en ausencia de fuerzas que afectan 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.

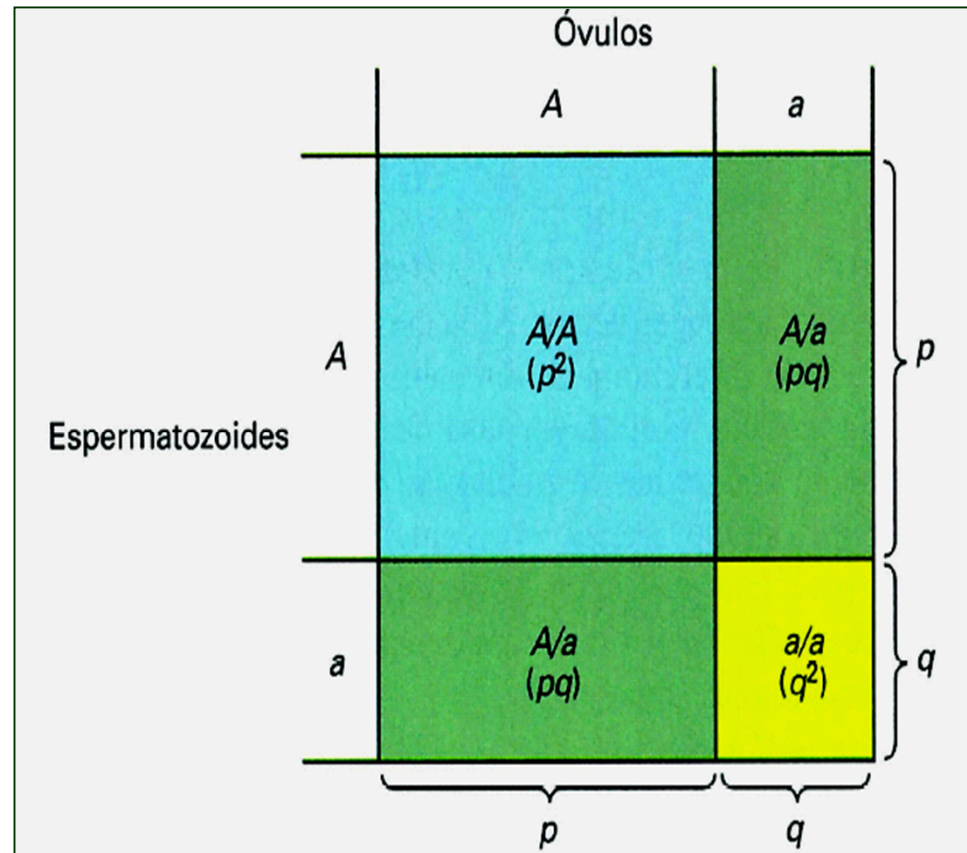
Condiciones necesarias para mantener el equilibrio de H-W

- **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

$$p+q=1$$

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



Consecuencias de la ley de Hardy-Weinberg

- Los supuestos de la ley de H-W se aplican a un locus individual
- Una población no puede evolucionar si cumple los supuestos de H-W, dado que la evolución supone cambio en las frecuencia alélicas.
- Cuando una población está en equilibrio las frecuencias genotípicas están determinadas por las frecuencias alélicas.
- Una sola generación de apareamiento produce las frecuencias genotípicas de equilibrio.

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 1782,7 3045,6 1300,7 6129
 (Frecuencia X 6129)

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

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

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