CLASE 3

FUNDAMENTOS DE GENÉTICA POBLACIONAL.

DBT 792
GENÉTICA Y GENÓMICA EN PRODUCCIÓN ANIMAL

Profesor
Dr. José Gallardo

PLAN DE LA CLASE

REVISIÓN DE TAREA

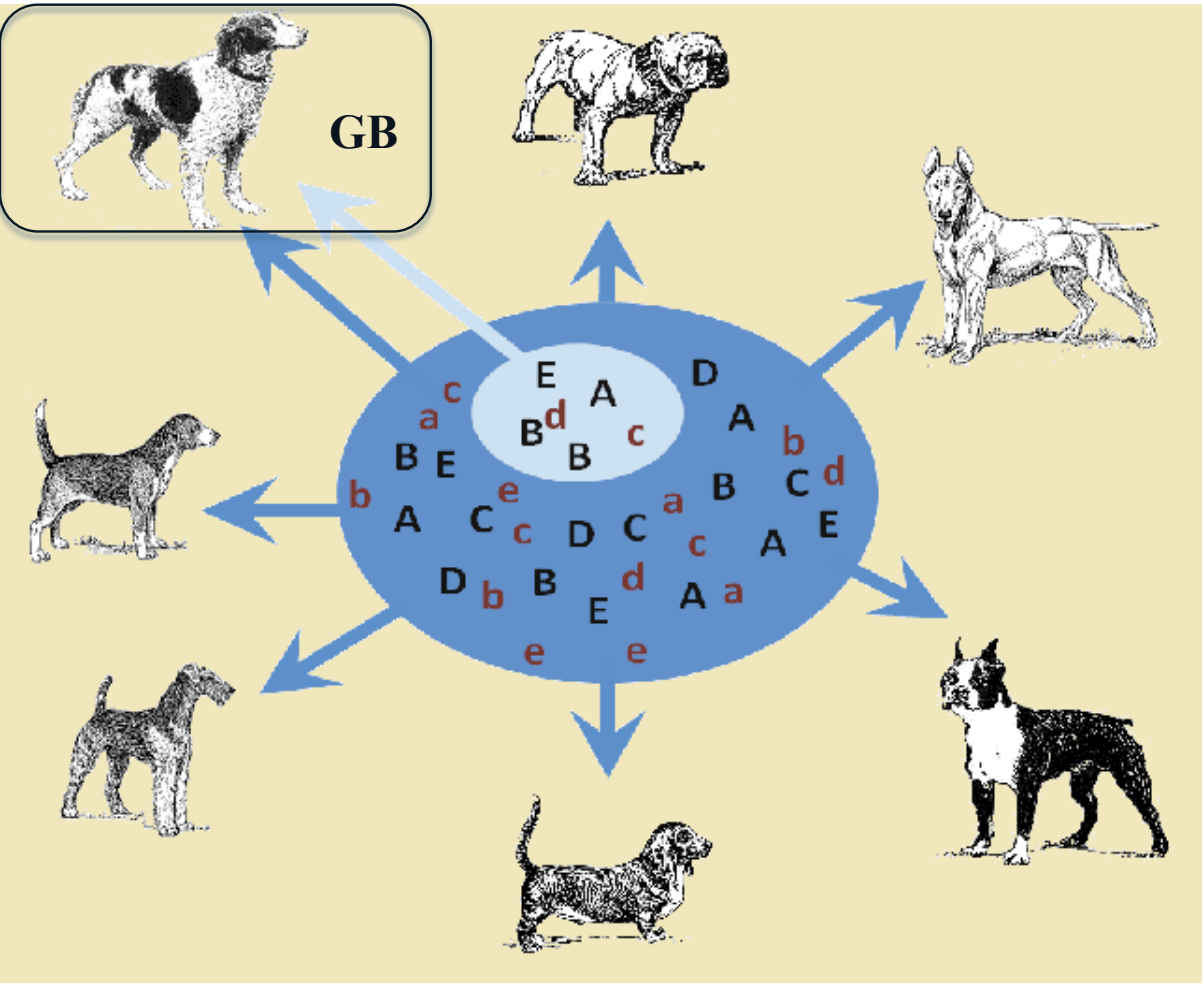
CONCEPTOS DE GENÉTICA DE POBLACIONES.

MODELO BÁSICO: 1 GEN CON DOS ALELOS

EJERCICIOS CON R: 1 GEN CON DOS ALELOS

CONCEPTOS DE GENÉTICA DE POBLACIONES

ACERVO GENÉTICO



Alelos de la Especie

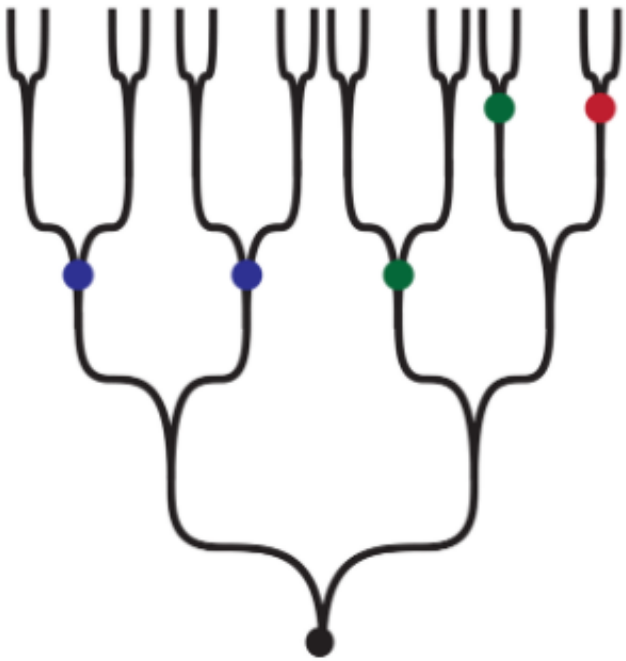
A,a,B,b,C,c,D,d,E,e

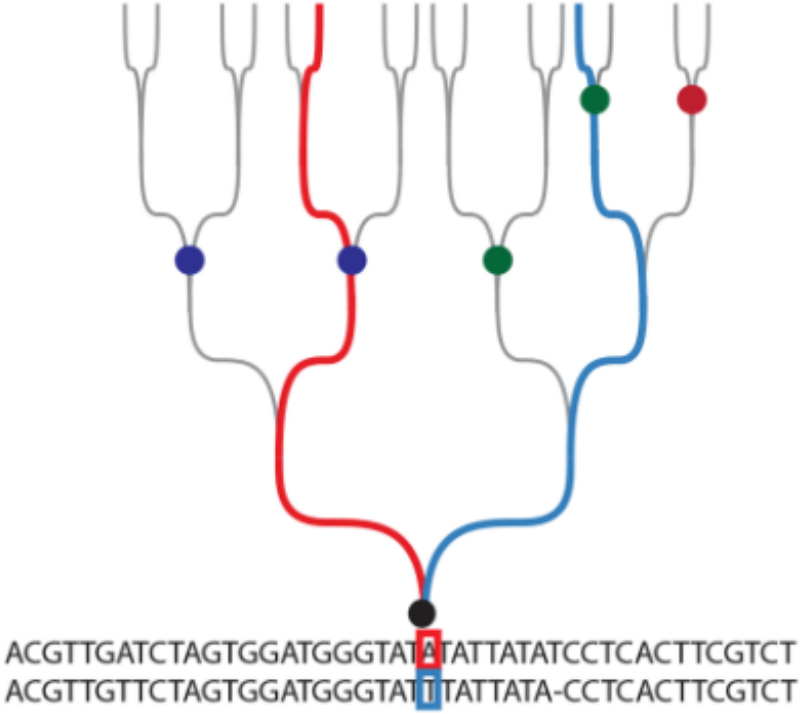
Alelos población GB

A,B,c,d,E

¿Por qué son distintos?

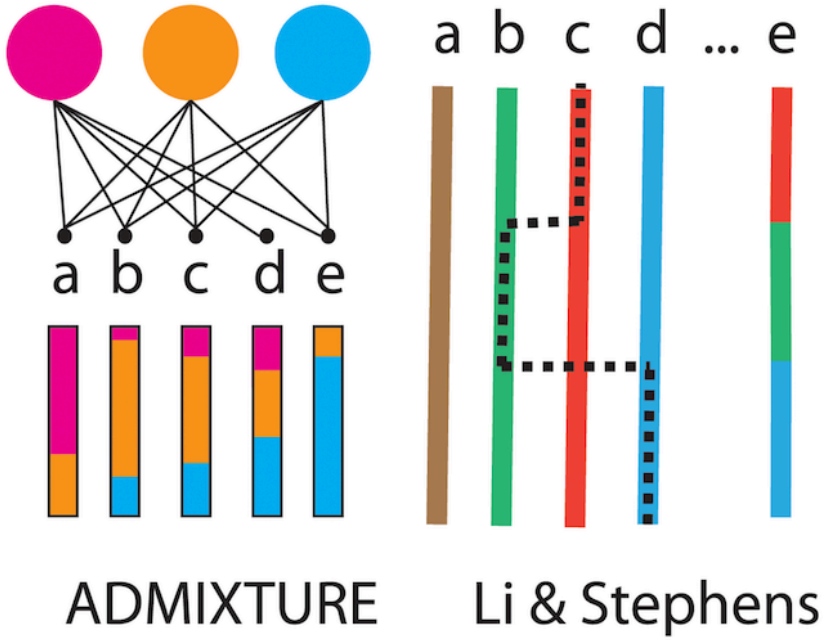
ANCESTRIA GENEALÓGICA





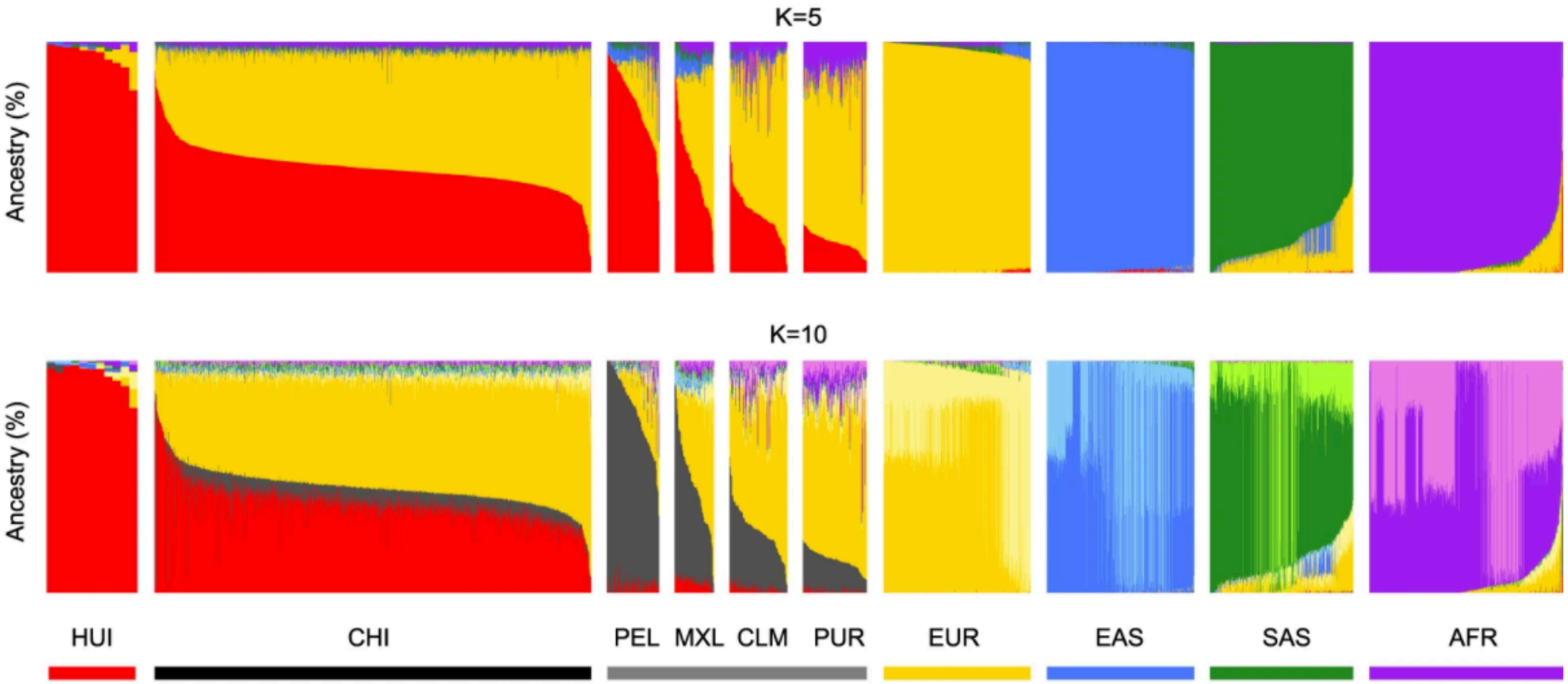
Mathieson I, Scally A (2020) What is ancestry?. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008624

ANCESTRIA GENÉTICA



Mathieson I, Scally A (2020) What is ancestry?. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008624

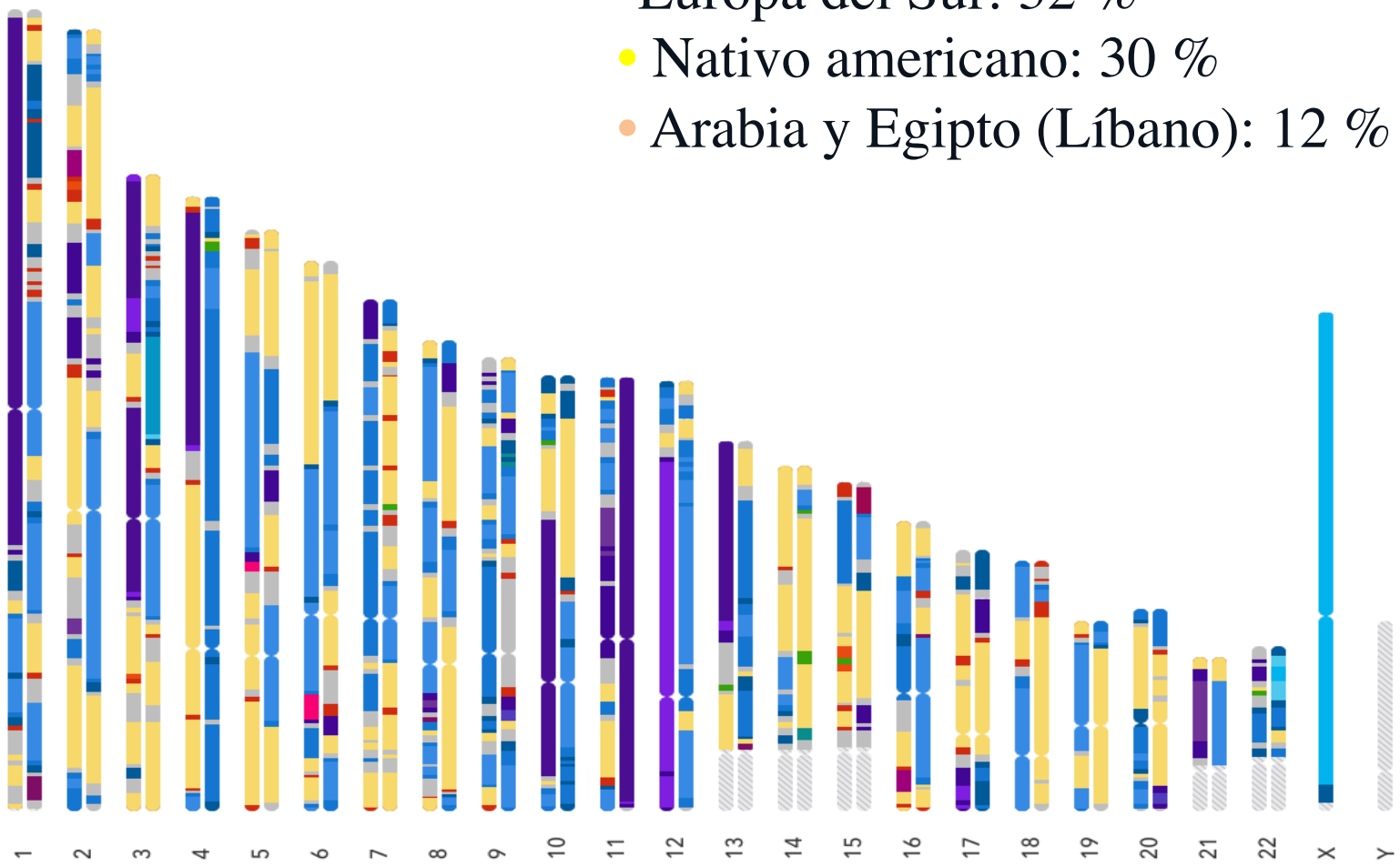
CON ESTRUCTURA POBLACIONAL



https://www.nature.com/articles/s41598-019-39391-z

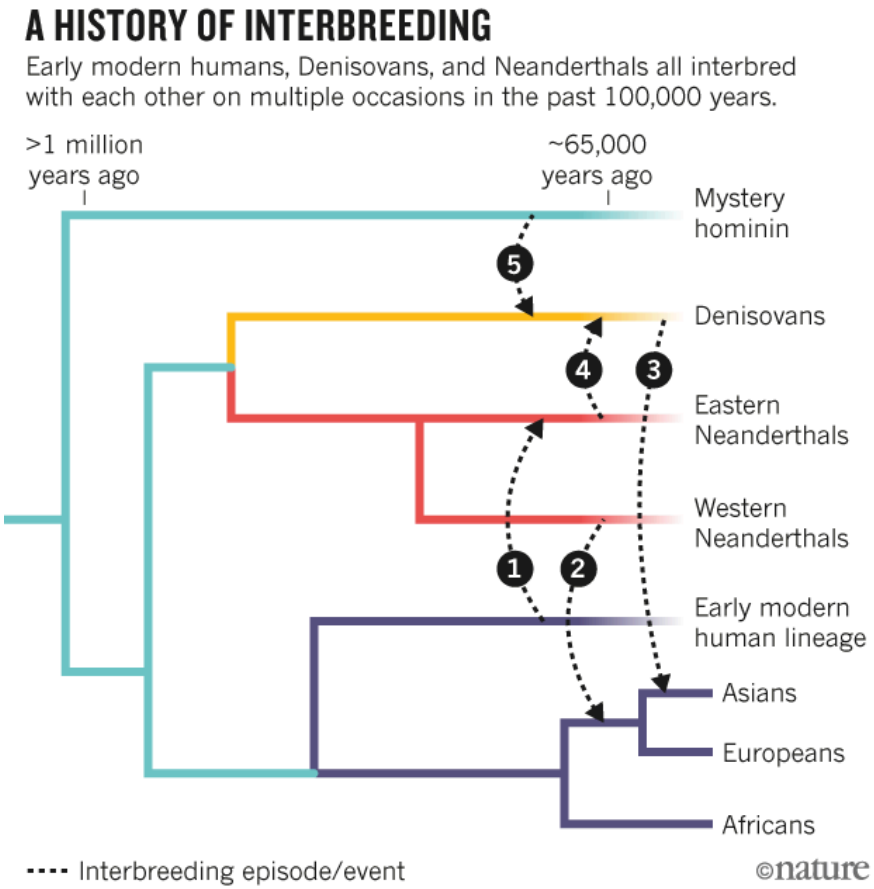
ANCESTRIA EN LOS CROMOSOMAS

- Europa del Sur: 32 %
- Nativo americano: 30 %
- Arabia y Egipto (Líbano): 12 %

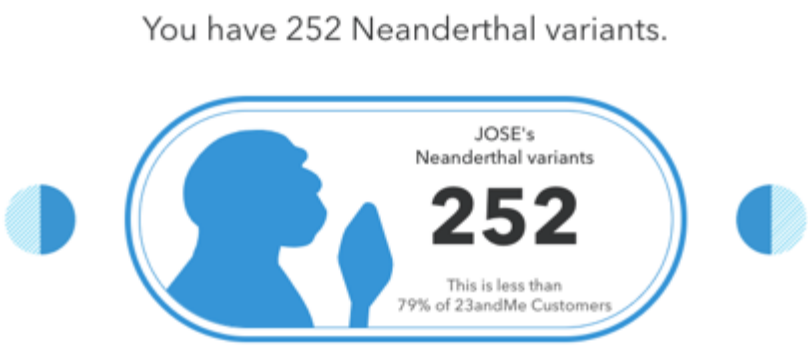


EVIDENCIAS A NIVEL EVOLUTIVO

Mi genotipo Neanderthal



Neanderthal gene flow into modern humans outside Africa (3.3–5.8%)



Nature doi:10.1038/nature.2016.19394

FUERZAS QUE MODIFICAN LA ESTRUCTURA GENÉTICA DE LAS POBLACIONES

- **Procesos sistemáticos:**

Tienden a cambiar la frecuencia de los genes en una manera predecible, tanto en cantidad como en dirección: **Migración, Mutación y Selección.**

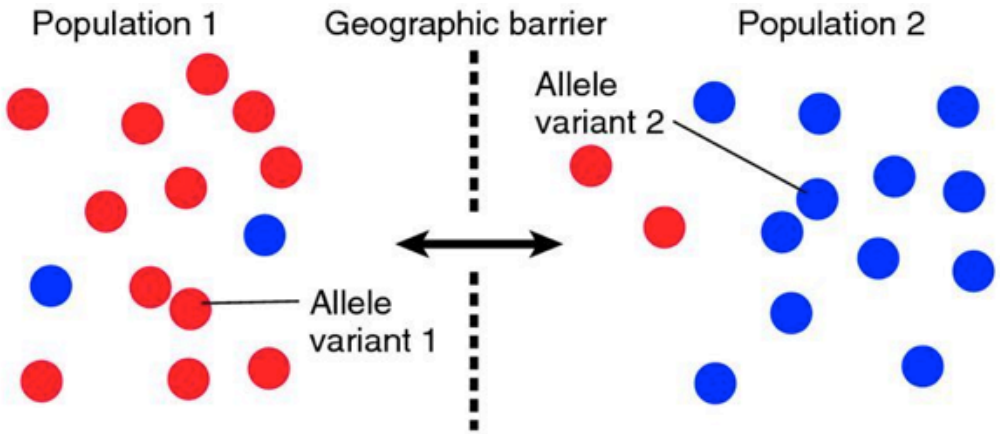
- **Procesos dispersivos:**

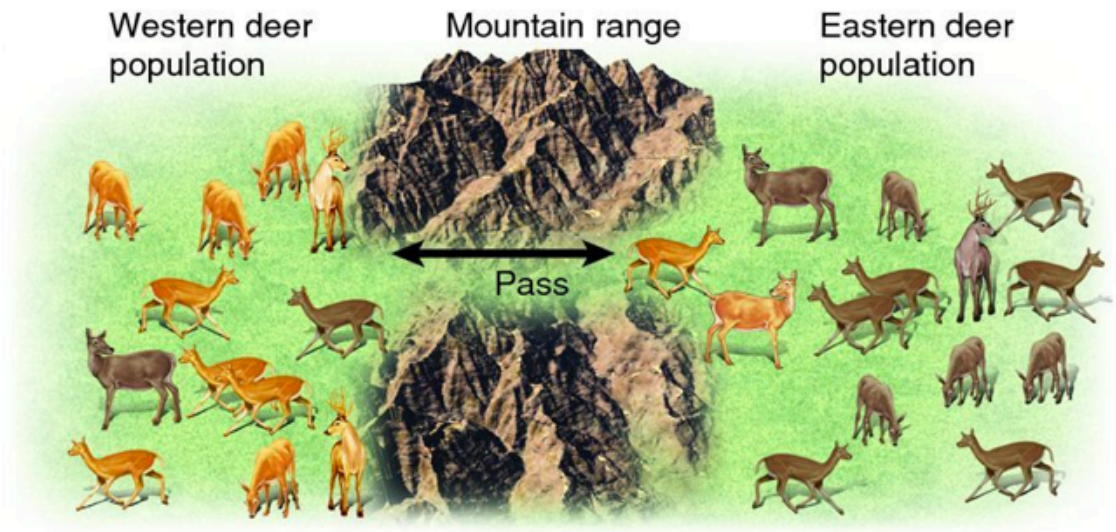
Por azar algunos genes pasan a la siguiente generación y otros no.

Muy importantes en poblaciones pequeñas producto de los efectos de "muestreo de genes" en la reproducción.

Este proceso es predecible en cantidad pero no en dirección: **Deriva genética**

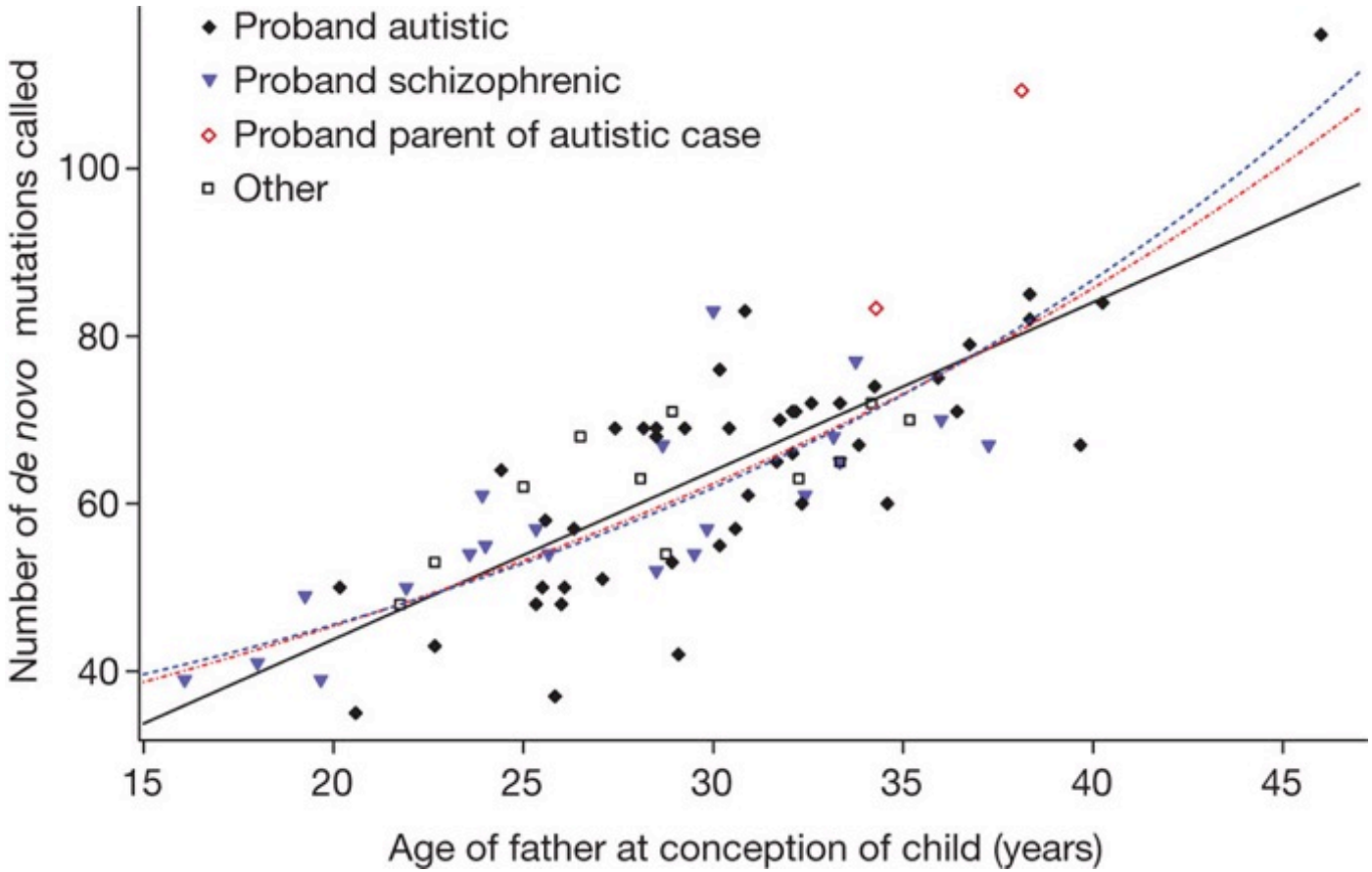
FLUJO DE GENES Y MIGRACIÓN.





MUTACIÓN

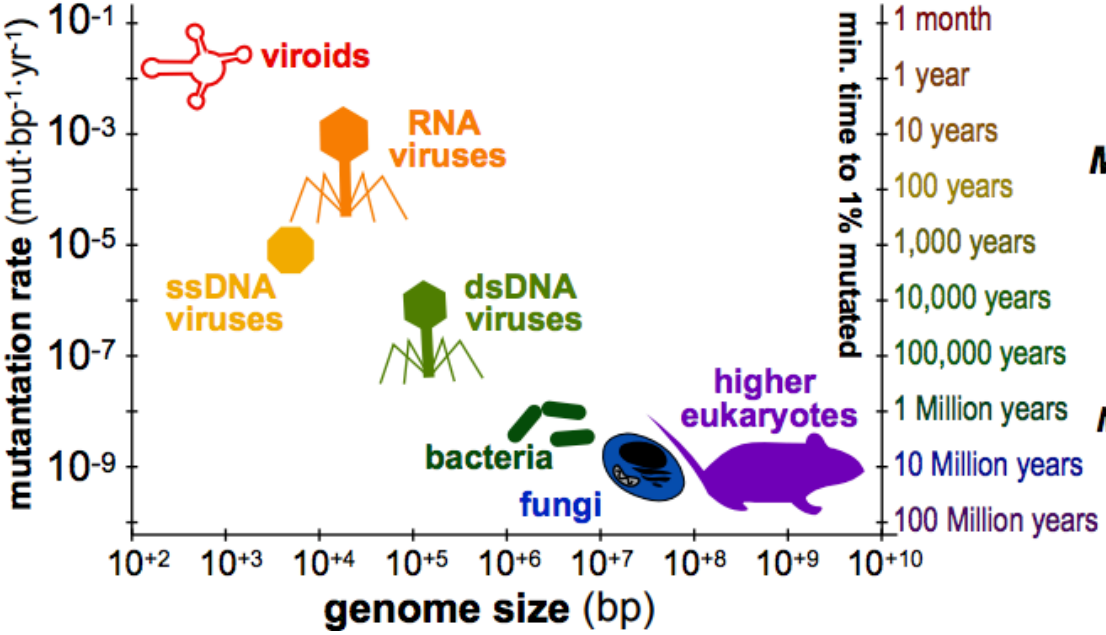
Father's age and number of de novo mutations.



A Kong et al. Nature **488**, 471-475 (2012) doi:10.1038/nature11396

MUTACIÓN

Mutation Rate(*Individuals*) = Maximum/Neutral Substituion Rate(*Populations*)



DNA polymerase

$$\textit{Mutation Rate} = \textit{Error Rate}\ \frac{\textit{Damage Rate}}{\textit{Repair Rate}}$$

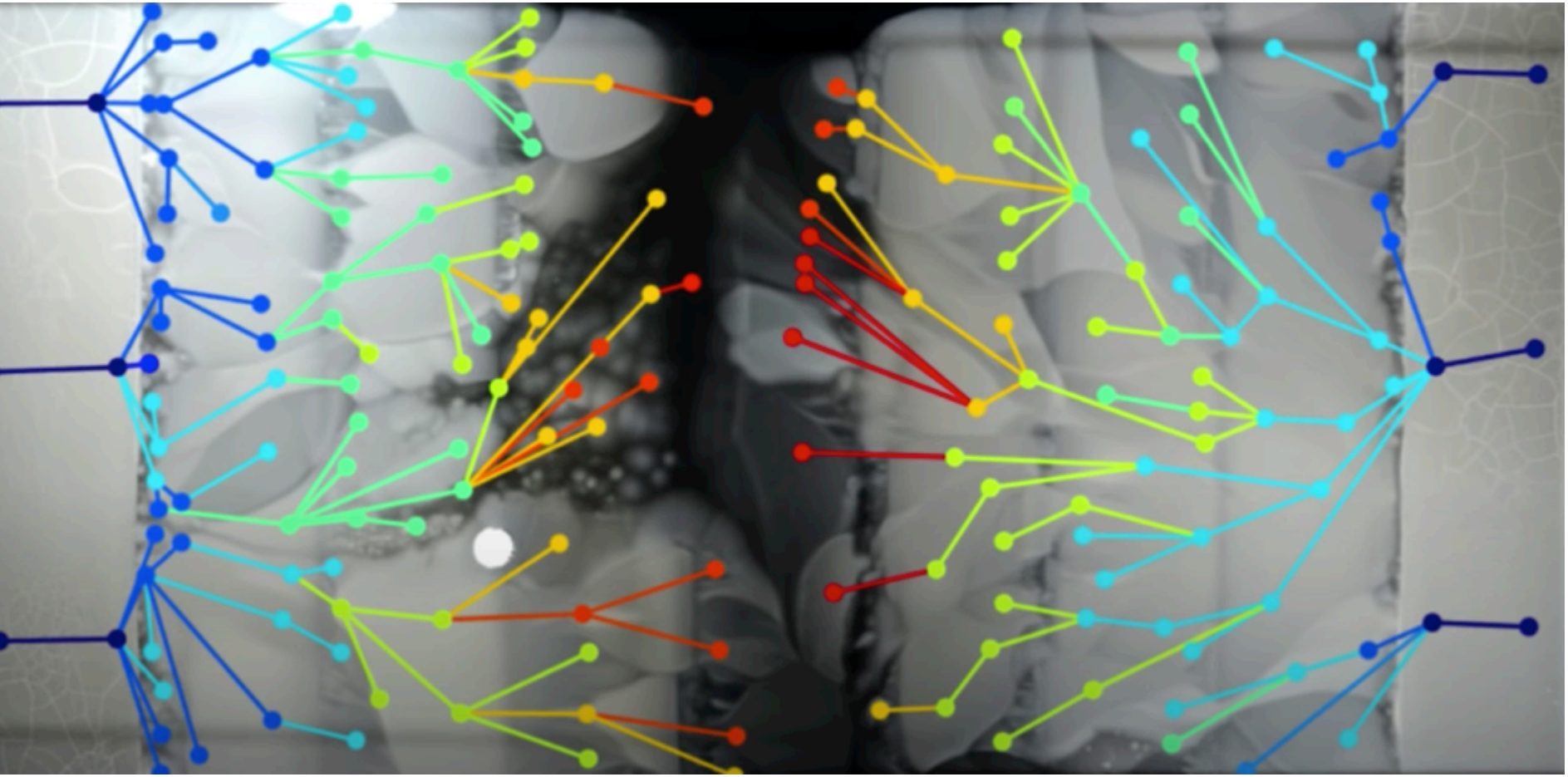
# of population mutations

$$\textit{Max. Subst. Rate} = \frac{\textit{Population} \times \textit{Mutation Rate}}{\textit{Population}}$$

Mutant "Fixation" Probability

SELECCIÓN

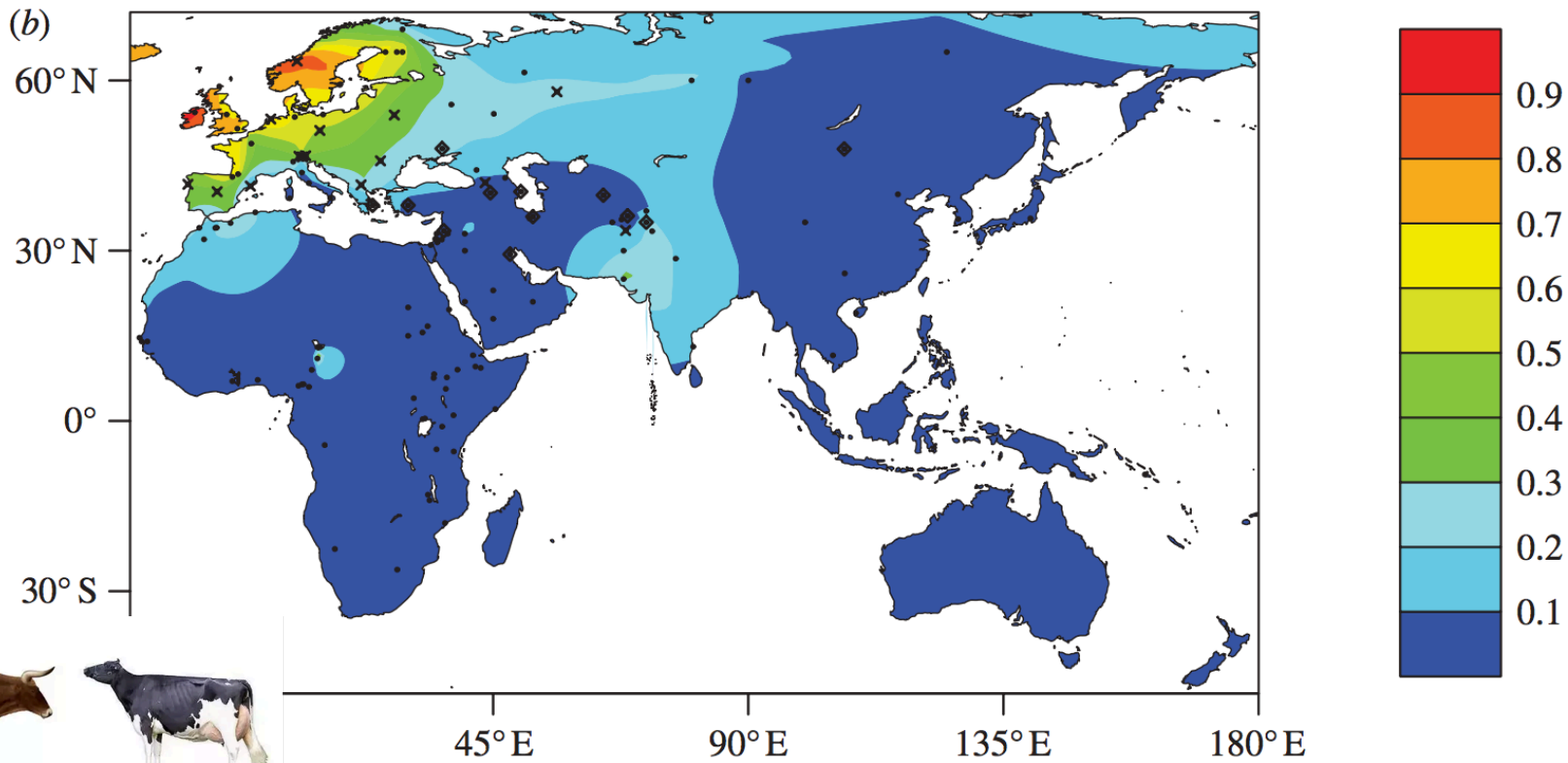
Antibiotic resistance allele originated by mutation (Kishony Lab)



https://www.youtube.com/watch?v=plVk4NVIUh8

SELECCIÓN

Distribution of the **allele A** associated to Lactase persistance.



Auroch (Wild cow: ancestor of all domesticated cattle)

VS

Domesticated Dairy Cow

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3048992/#!po=1.63043

DERIVA GENÉTICA

En poblaciones de tamaño limitado se producen fluctuaciones de las frecuencias genéticas sólo por azar.

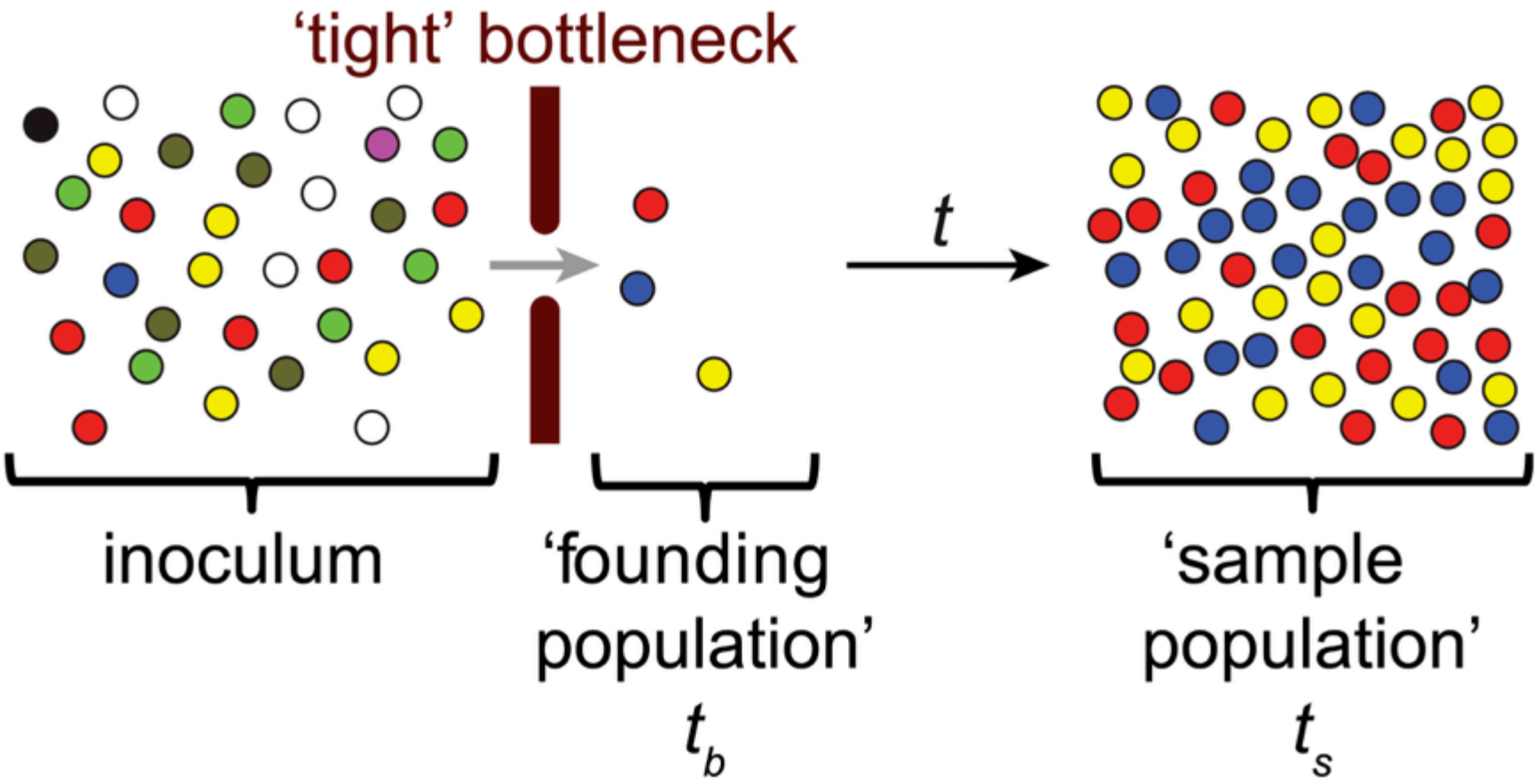
Estas fluctuaciones se producen por un efecto de muestreo de los alelos que contribuyen a la próxima generación.

Normalmente resultan en una disminución en la diversidad genética de la población.

Las causas pueden ser muy diversas:

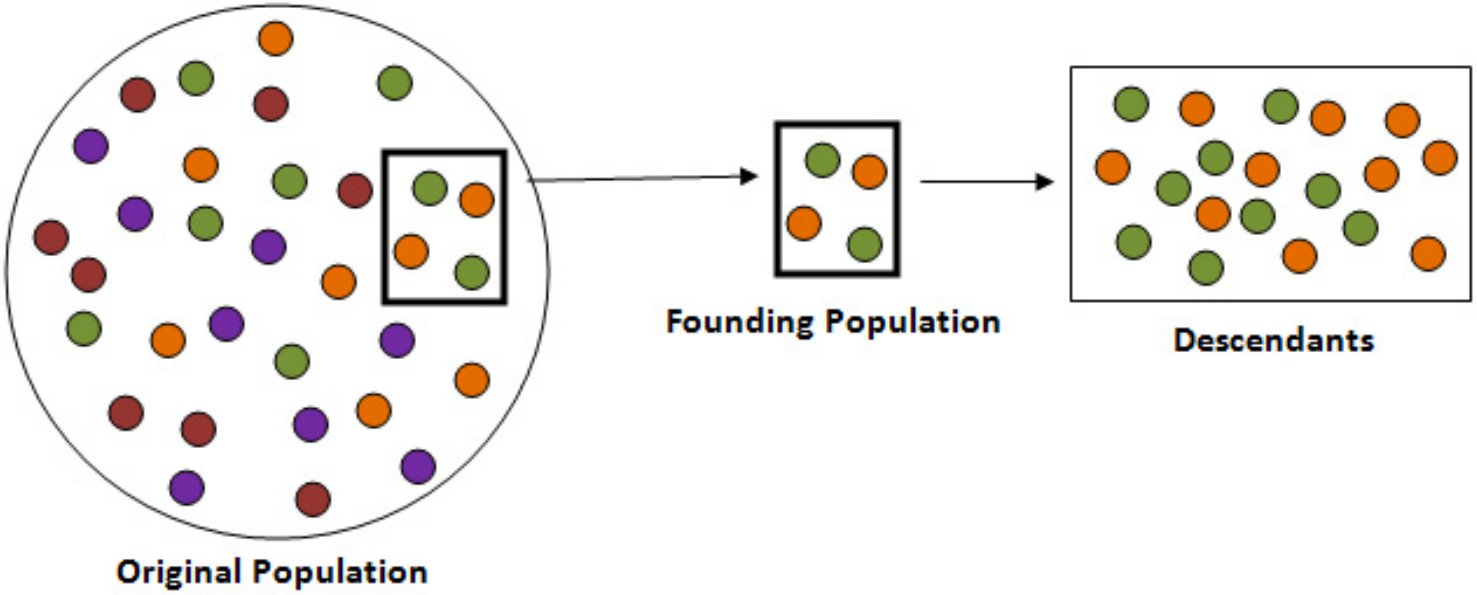
- Desastre natural.
- Pandemia con elevada mortalidad.
- Colonización a un nuevo continente o isla.
- Fragmentación de hábitat.

EFECTO CUELLO DE BOTELLA
Reducción drástica del tamaño poblacional



Abel et al. (2015) Analysis of Bottlenecks in Experimental Models of Infection. PLoS Pathog 11(6): e1004823

EFECTO FUNDADOR
Colonización de un pequeño número de individuos



https://www.liberaldictionary.com/founder-effect/

GENÉTICA DE POBLACIONES

MODELO BÁSICO

ESTRUCTURA GÉNICA: 1 GEN CON 2 ALELOS.

Frecuencia de genes y genotipos para una población diploide

N_{AA} = número de individuos del genotipo **AA,**
N_{Aa} = número de individuos del genotipo **Aa**
N_{aa} = número de individuos del genotipo **aa**

$$N = N_{AA} + N_{Aa} + N_{aa}$$

*Luego, la FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS se define como:
$AA = N_{AA} / N = P$
$Aa = N_{Aa} / N = H$
$aa = N_{aa} / N = Q$ $\qquad (P + H + Q) = 1$

* y la FRECUENCIA DE LOS ALELOS se define como:
$A = P + ½ H = p$
$a = Q + ½ H = q$ $\qquad (p + q = 1)$

CALCULO FREC. GÉNICAS Y GENOTÍPICAS.

		AA	Aa	aa	Total	
Nº ind.		30	60	10	100	
Nº genes	**A**	60	60	0	120	200
	a	0	60	20	80	

Frec. Genotipos: AA = 0.3; Aa = 0.6 y aa = 0.1.

Frec. Genes: A = 0.6 y a = 0.4.

EJERCICIO.

Dadas las siguientes frecuencia genotípicas para el grupo sanguíneo M-N de una población de Islandia y de otra de Groenlandia, calcule las frecuencias génicas de los alelos M y N en cada población.

	Grupo sanguíneo			
Población	**M**	**MN**	**N**	**Nº ind.**
Groenlandia	83.5	15.6	0.9	569
Islandia	31.2	51.5	17.3	747

LEY DE HARDY-WEINBERG.

Luego de una generación de cruzamientos aleatorios, **las frecuencias alélicas y genotípicas no cambian de generación en generación** alcanzando un equilibrio.

En el equilibrio, existe una relación matemática que permite **predecir** las frecuencias alélicas a partir de las frecuencias genotípicas y viceversa.

		Espermios	
		A (p)	a (q)
Óvulos	A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
	a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

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

EQUILIBRIO DE H-W.

1.- Calcule la frec. de A y a en la primera generación.
2.- Luego calcule la frecuencia de los genotipos considerando que los cruzamientos son aleatorios.
3.- Calcule la frec. de A y a en la segunda generación.

Generación	*f* (AA)	*f* (Aa)	*f* (aa)	*f* A	*f* a
I	0.3	0.0	0.7		
II					
III					

SUPUESTOS LEY DE HARDY-WEINBERG.

1. La población es infinitamente grande.
2. El apareamiento es al azar.
3. No hay ventaja selectiva de ningún genotipo (igual fertilidad y supervivencia).
4. No hay mutación.
5. No hay migración.

GENES LIGADOS AL SEXO.

	Hembras			Machos	
	AA	**Aa**	**aa**	**A**	**a**
Frecuencia	*P*	*H*	*Q*	*R*	*S*

La frec. de A en las hembras es = p_f = P +1/2 H.

La frec. de A en los machos es = p_m = R.

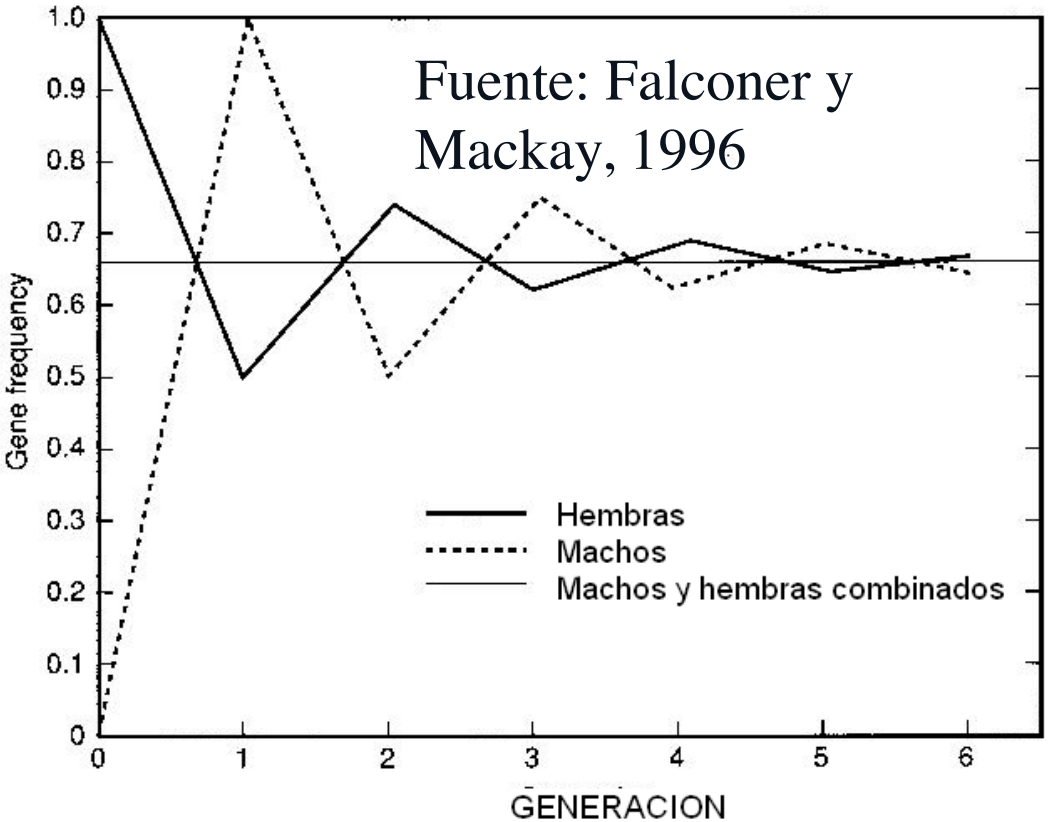
La frec. de A en la población total es

$$pt = 2/3\ p_f + 1/3\ p_m.$$
$$pt = 1/3\ (2p_f + p_m)$$
$$pt = 1/3\ (2P + H + R)$$

EQUILIBRIO EN GENES LIGADOS AL SEXO.

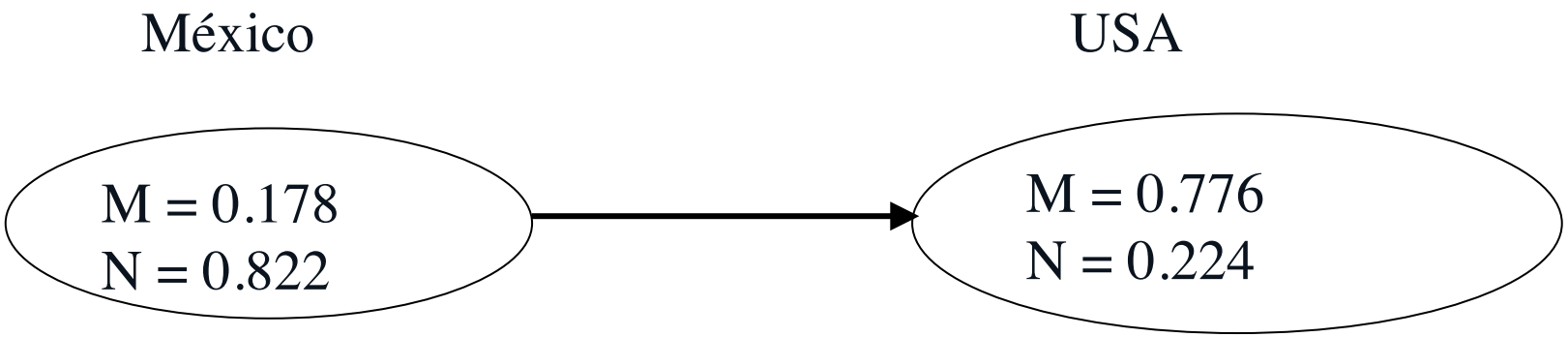
1. Machos heredan sus genes ligados al sexo solo de sus madres, por lo tanto:
   $pm\ (t) = p_f\ (t\text{-}1)$.

2. Hembras heredan sus genes ligados al sexo desde sus dos padres, por lo tanto:
   $pf\ (t) = ½\ (p_m\ (t\text{-}1) + p_f\ (t\text{-}1))$



PROCESOS SISTEMÁTICOS

MIGRACIÓN
FLUJO DE GENES DE UNA POBLACIÓN A OTRA



$$\Delta p = m\,(p_m - p)$$

m= coeficiente de migración (proporción de genes emigrantes que entran en la población por generación).

p_m= frecuencia del alelo M en los inmigrantes.

Δp= Cambio en una generación.

EFECTO DE LA MIGRACIÓN.

Ejemplo: Si la frecuencia de $p = 0.776$ y $p_m = 0.178$, y si la tasa de migración es de un 10% (m=0.1).

$$\Delta p = m\,(p_m - p)$$

El cambio en la frecuencia de genes en una generación es:

$\Delta p = 0.1\,(0.178 - 0.776) = -\,0.0598$

$p1 = p + \Delta p$

$p1 = 0.776 - 0.0598 = 0.7162$

Ejercicio: Si la frecuencia de $p = 0.7162$ y $pm = 0.178$, y si la tasa de migración es de un 20% (m=0.2). Calcule la frec. de p luego de la migración.

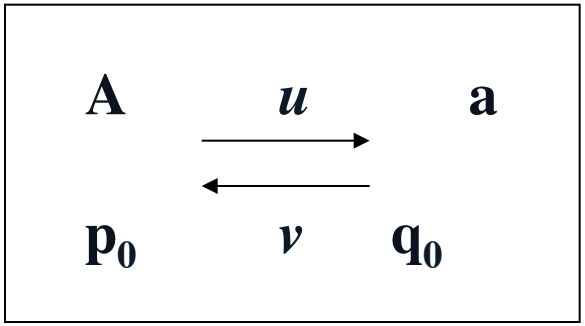
MUTACIÓN

Las mutaciones ocurren a nivel de la secuencia de ADN y pueden dar origen a nuevos alelos. Las mutaciones se puede clasificar en:

- **Mutación puntual**:
  - Aquella que ocurre como un único evento en un individuo de una población.
  - Usualmente se pierden en la población a no ser que sean muy favorables para la supervivencia y la reproducción.

- **Mutación recurrente:**
  - Son mutaciones que ocurren de manera frecuente en distintos individuos de la población.
  - Las mutaciones recurrentes tienen un efecto sobre las frecuencias de los genes sólo en el largo plazo.
  - Pueden ser directas o reversas: El silvestre puede cambiar a mutante y viceversa.

MUTACIÓN



¿Cuál es la frecuencia de **a** luego de una generación de mutación (q_1) con una tasa de mutación directa y reversa de **u** y **v** ?

$$q_1 = q_0 + \boxed{u\, p_0} - \boxed{v\, q_0}$$

ganancia y pérdida de alelos q.

EJEMPLO DEL EFECTO DE LA MUTACIÓN.

Si $p_0 = M = 0.776$ y $q_0 = N = 0.224$.

¿Cuál es la frecuencia de N luego de una generación de mutación (q_1) con una tasa de mutación directa de u = 2x10-5 y reversa de v = 1x10-5?

$q_1 = q_0 + u\, p_0 - v\, q_0$
$q_1 = 0.224 + (2x10\text{-}5 \times 0.776) - (1x10\text{-}5 \times 0.224)$
$q_1 = 0.224 + (0.00001552) - (0.00000224)$
$q_1 = 0.22401328$

¿Cuál es el cambio producido en q?

$\Delta q = q_1 - q_0 = u\, p_0 - v\, q_0 = 0.0001328.$

EQUILIBRIO DEBIDO A MUTACIÓN.

¿Cuál es la frec. de equilibrio q_e?

$\Delta q = 0 = u\, p_e - v\, q_e$

$u\, p_e = v\, q_e$

$u\,(1 - q_e) = v\, q_e$

$u - u\, q_e = v\, q_e$

$u = v\, q_e + u\, q_e$

q_e equilibrio $= u / (u + v)$

Note que la frecuencia de equilibrio solo depende de las tasas de mutación y no de la frecuencia inicial de q.

SELECCIÓN

La selección es la principal fuerza que cambia las frecuencias de los genes en poblaciones y es uno de los factores más importantes que regulan el cambio evolutivo y el mejoramiento genético con fines productivos.

Características:

- La selección natural actúa sobre el fenotipo (genotipo + ambiente).
- La selección genera supervivencia o reproducción diferencial entre individuos.

Adecuación biológica o fitness (w): Medida de la supervivencia y del éxito reproductivo de un individuo o genotipo dado.

Coeficiente de selección (s): Medida cuantitativa de la fuerza selectiva. Se expresa como la reducción de la contribución de gametos de un genotipo con respecto a otro (usualmente el más favorable).

$$w = 1 - s$$

EFECTO DE LA SELECCIÓN.

- Suponga que el homocigoto "aa" no deja descendencia porque produce infertilidad.

- Suponga que la frecuencia del gen $q_a = 0.5$ y que existe equilibrio de HW.

Genotipos	**AA**	**Aa**	**aa**	**Total**
Frec. HW	0.25	0.50	0.25	1
w	1	1	0	
Contribución gamética	0.25	0.50	0	0.75

Análisis: Se pierden alelos recesivos ¿pero **cuántos?**

EFECTO DE LA SELECCIÓN.

Análisis: La nueva frecuencia de los alelos se calcula con base a los supervivientes (0.75), como:

$$p_1 = (P + ½ H) / 0.75 = (0.25 + ½ 0.5) / 0.75 = 0.66$$

$$q_1 = 1 - p = 0.33$$

Por lo tanto,

$$\mathbf{\Delta q} = q_1 - q_0 = 0.33 - 0.50 = \mathbf{-}\ 0.17$$

$$\mathbf{\Delta p} = p_1 - p_0 = 0.66 - 0.50 = \mathbf{+}\ 0.17$$

Genotipos	AA	Aa	aa	Total
Frec. padres	0.25	0.50	0.25	1
Frec. progenie (después de la selección)	0.44	0.44	0.12	1

FITNESS SUPONIENDO VARIACIÓN DE SELECCIÓN Y DOMINANCIA

Grado de dominancia (h): Medida del grado de dominancia entre genes. Sin dominancia h=0.5. Dominancia completa h=0; Dominancia parcial A1, 0<h<0.5.

	w		
Grado de dominancia / Tipo de selección	**A_1A_1**	**A_1A_2**	**A_2A_2**
Dom. Completa / Selec. en contra A_2	1	1	1 – s
Sobredominancia / Selección a favor del heterocigoto	$1-s_1$	1	$1-s_2$
Dom. Completa / Selec. A favor de A_2	1-s	1-s	1
Dom. Parcial de A1/ Selec. en contra A_2	1	1-hs	1-s
Sin dominancia / Selec. en contra A_2	1	1-0.5s	1-s

GENERALIZACIÓN
SELECCIÓN EN CONTRA DE ALELOS RECESIVOS

Genotipos	AA	Aa	aa	Total
Frec inicial	p^2	2pq	q^2	1
w	1	1	1 – s	
Contribución gamética	p^2	2pq	$q^2(1 – s)$	$1- sq^2$

Proporción de sobrevivientes

¿Cuál es la frecuencia de **a** luego de una generación de selección (q_1) con un coef. de selección **s** ?

$$q_1 = (\tfrac{1}{2} H + Q) / (1-sq^2) = \frac{pq + q^2(1 – s)}{1 – sq^2} = \frac{q-sq^2}{1-sq^2}$$

¿Cuál es el cambio producido en q ?

$$\Delta q = q_1 – q_0 = \frac{– sq^2 (1 – q)}{1 – sq^2}$$

CAMBIO DE LA FREC. DE GENES POR SELECCIÓN.

Una población de bovinos tiene una frecuencia de alelos
p = 0.25 y q = 0.75.

¿ Si eliminamos totalmente a los homocigoto recesivos (ej. Gen perjudicial), cuál sería la frecuencia del alelo q luego de una generación?

$$q1 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2} =$$

EFECTIVIDAD DE LA SELECCIÓN EN ELIMINAR ALELOS RECESIVOS PERJUDICIALES.

Número de generaciones requeridas para efectuar una reducción en la frecuencia del alelo recesivo (q) para 3 valores extremos del coeficiente de selección (s).

Cuando s= 1; $t = (1/ q_t)-(1/q_o)$

Calcule el Nº de generaciones necesarias para eliminar un gen recesivo letal (s=1).

	s = 1
0,99 a 0,50	
0,50 a 0,10	
0,10 a 0,01	

Conclusión: Mientras más baja es la frecuencia del gen la selección es menos eficiente en eliminarlo.

PROCESOS DISPERSIVOS

POBLACIÓN IDEALIZADA

1.- Ilimitado número de reproductores.

2.- Igual número de machos y hembras.

3.- Igual probabilidad de reproducirse, incluyendo autofecundación.

4.- Generaciones discretas

5.- Sin procesos sistemáticos de selección, mutación o migración.

CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS DISPERSIVOS

1.- **Perdida de diversidad genética:** Solo algunos alelos se conservan, mientras que otros se pierden

2.- **Diferenciación entre sub-poblaciones:** La deriva ocurre de manera independiente en diferentes sub-poblaciones generando diferenciación entre ellas.

3.- **Uniformidad dentro de una subpoblación:** La variación genética dentro de una población se reduce de forma continua, y por lo tanto, los individuos son más parecidos entre si (responden de manera similar a un ambiente determinado).

4.- **Incremento de la homocigosidad:** Incrementa el % de genes o individuos homocigotos a expensas de los heterocigotos. Como los alelos perjudiciales recesivos están enmascarados por alelos dominantes, los alelos perjudiciales expresan sus efectos en poblaciones pequeñas donde la consanguinidad (apareo entre parientes) es mayor.

CUANTIFICANDO MAGNITUD DE PROCESOS DISPERSIVOS

El cambio en la frecuencia de los genes debido a la deriva génica es aleatorio en el sentido de que la dirección es impredecible, puede aumentar o disminuir la frecuencia de un gen.

Sin embargo, la magnitud se puede predecir en términos de la varianza del cambio.

$$\sigma^2_{\Delta q} = \frac{p_o q_o}{2N}$$

CUANTIFICANDO EFECTO DE LA DERIVA SEGÚN TAMAÑO POBLACIONAL

Calcule la varianza del cambio en q, cuando p = q = 0.5

N	$\sigma^2_{\Delta q}$
1.000	
10.000	
100.000	
∞	

$$\sigma^2_{\Delta q} = \frac{\mathbf{p_o q_o}}{2N}$$

PROCESOS DISPERSIVOS Y ENDOGAMIA

$$\sigma^2_{\Delta q} = \frac{\boxed{p_o q_o}}{2N} = \boxed{p_o \; q_o} \; \Delta F$$

En una población idealizada, la tasa de consanguinidad es una función del tamaño poblacional y no de la frecuencia de los genes.

$$\Delta F = \frac{1}{2N}$$

TAMAÑO EFECTIVO DE LA POBLACIÓN *Ne*

Tamaño efectivo de la población *Ne*: Número de individuos reproductores que determinan una varianza o tasa de consanguinidad equivalente a la población idealizada, pero que no cumple con alguno de los supuestos de aquella.

Distinto numero de machos y hembras

$$\Delta F = \frac{1}{2Ne}$$

$$\mathbf{Ne = \frac{4 * Nm * Nh}{Nm + Nh}}$$

CUANTIFICANDO PROCESOS DISPERSIVOS: POBLACIÓN REDUCIDA

Calcule los parámetros considerando que p = q = 0.5

$$Ne = \frac{4 * Nm * Nh}{Nm + Nh}$$

$$\sigma^2_{\Delta q} = \frac{\mathbf{p_o q_o}}{2N} = \mathbf{p_o}\ \mathbf{q_o}\ \Delta F$$

Machos	Hembras	Ne	ΔF	$\sigma^2_{\Delta q}$
100	100			
50	100			
10	100			
1	100			

¿QUÉ APRENDIMOS HOY?

1.- Conceptos: Acervo genético y ancestría.

2.- Estructura genética de las poblaciones: 1 gen con dos alelos.

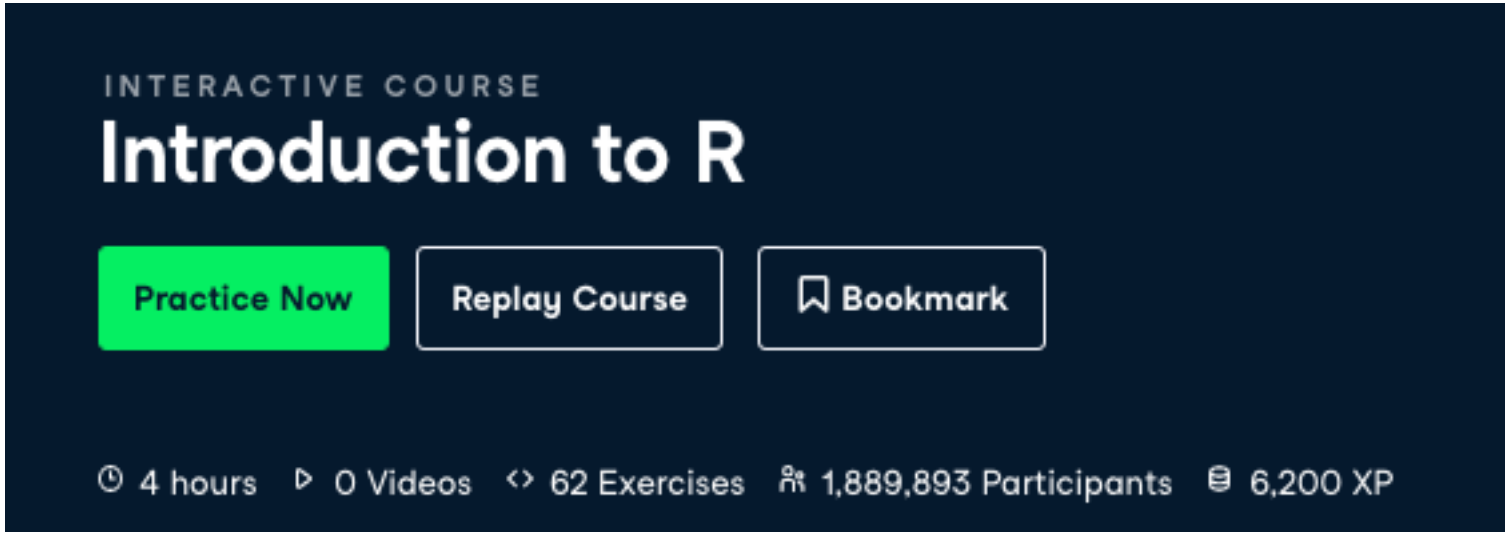
3.- Equilibrio de Hardy – Weinberg.

4.- Procesos sistemáticos que cambian la frecuencia de los genes:

Migración, selección y mutación.

5.- Deriva génica: efecto fundador y efecto cuello de botella.

TAREA DATACAMP

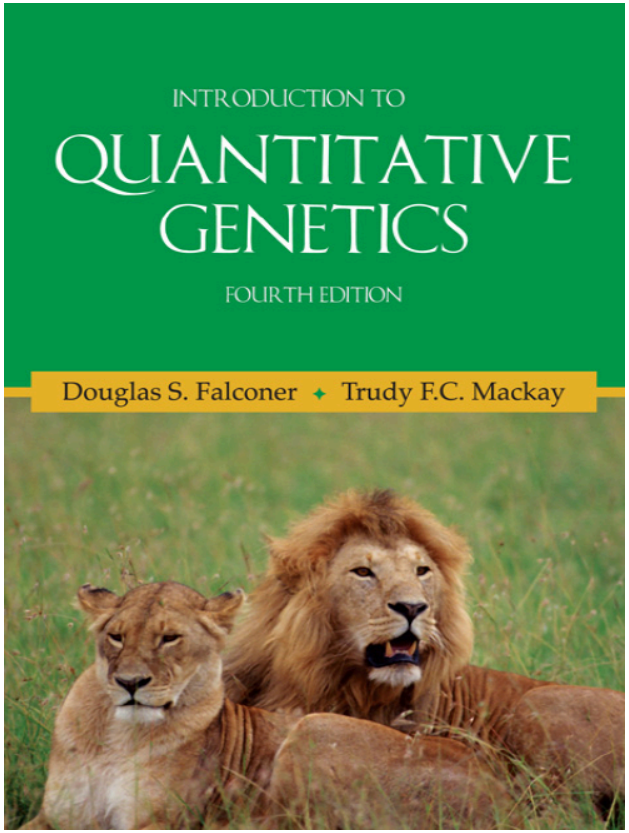


LECTURAS RECOMENDADAS

Mi unidad > DBT - 792 > Papers

Nombre	Propietario	Última modificaci...	Tamaño de archivo
2020 - What is ancestry.pdf	yo	14 abr 2021	453 kB
2019 - Huilliche ancestry.pdf	yo	14 abr 2021	17 MB
2007. Rapid domestication of marine species.pdf	yo	8 abr 2021	193 kB
2004b-gallardo-et-al Inbreeding and inbreeding depres...	yo	7:42	192 kB
2004a-gallardo-et-al. Mating and kinship.pdf	yo	7:43	117 kB

TAREA



Capítulo 1-5.