

Genética de Poblaciones

Bioinformática Genómica para Ingeniería en Bioinformática

12 de julio 2016

Eduardo Castro-Nallar, PhD

Center for Bioinformatics and Integrative Biology

www.cbib.cl

www.castrolab.org

- Conceptos básicos, qué es, qué es lo que se hace
- Genes, alelos, individuos y poblaciones
- Flujo genético, deriva génica, mutación, selección natural
- efecto fundador, bottlenecks

Ámbito de la genética de poblaciones

- ¿Cuáles son los mecanismos que hacen que especies y poblaciones evolucionen?
- Era genómica —> “genómica de poblaciones”
- “Population genetics is concerned with the origin, amount, and distribution of genetic variation present in populations of organisms and the fate of this variation through space and time.” Alan Templeton
- “[...] **evolution** is the genetic transformation of reproducing populations over space and time. **Population genetics** is therefore at the very heart of evolutionary biology and can be thought of as the science of the mechanisms responsible for microevolution, **evolution within species**”

Premisas básicas de la genética de poblaciones

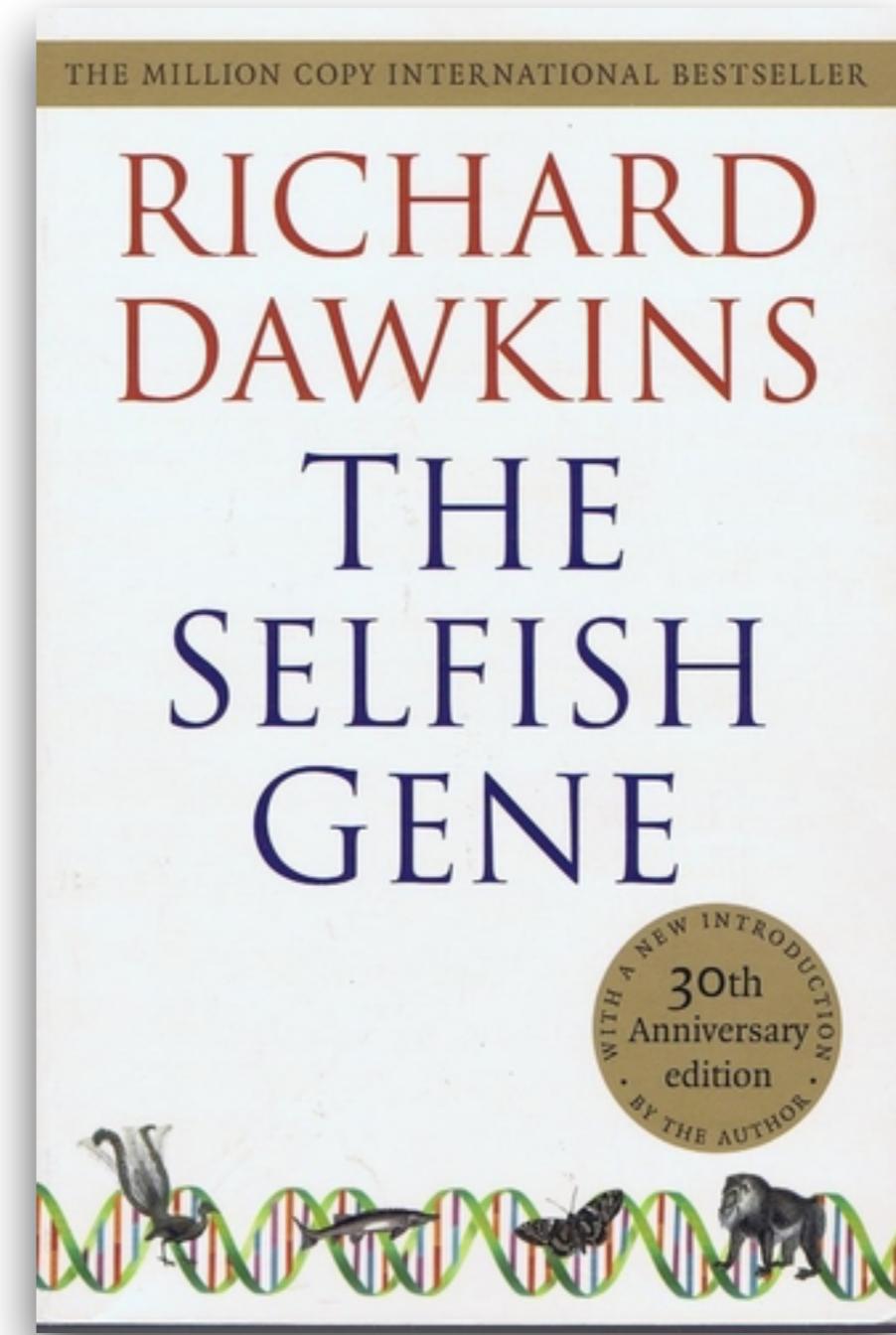
- DNA se puede replicar
- DNA puede mutar y recombinar
- Los fenotipos emergen de la interacción entre genotipos y el ambiente

Premisas básicas de la genética de poblaciones

- DNA se puede replicar
 - genes son pasados de generación en generación y pueden existir en muchos individuos
 - genes trascienden individuos en espacio y tiempo
 - **individuos** no tienen continuidad espacial o temporal; individuos son eventos únicos finitos que viven y mueren y **no pueden evolucionar**

Premisas básicas de la genética de poblaciones

- Genes “tratan” de maximizar su bienestar (fitness) dentro de una población
- El individuo es un vehículo



Conceptos básicos: ¿Qué es una población?

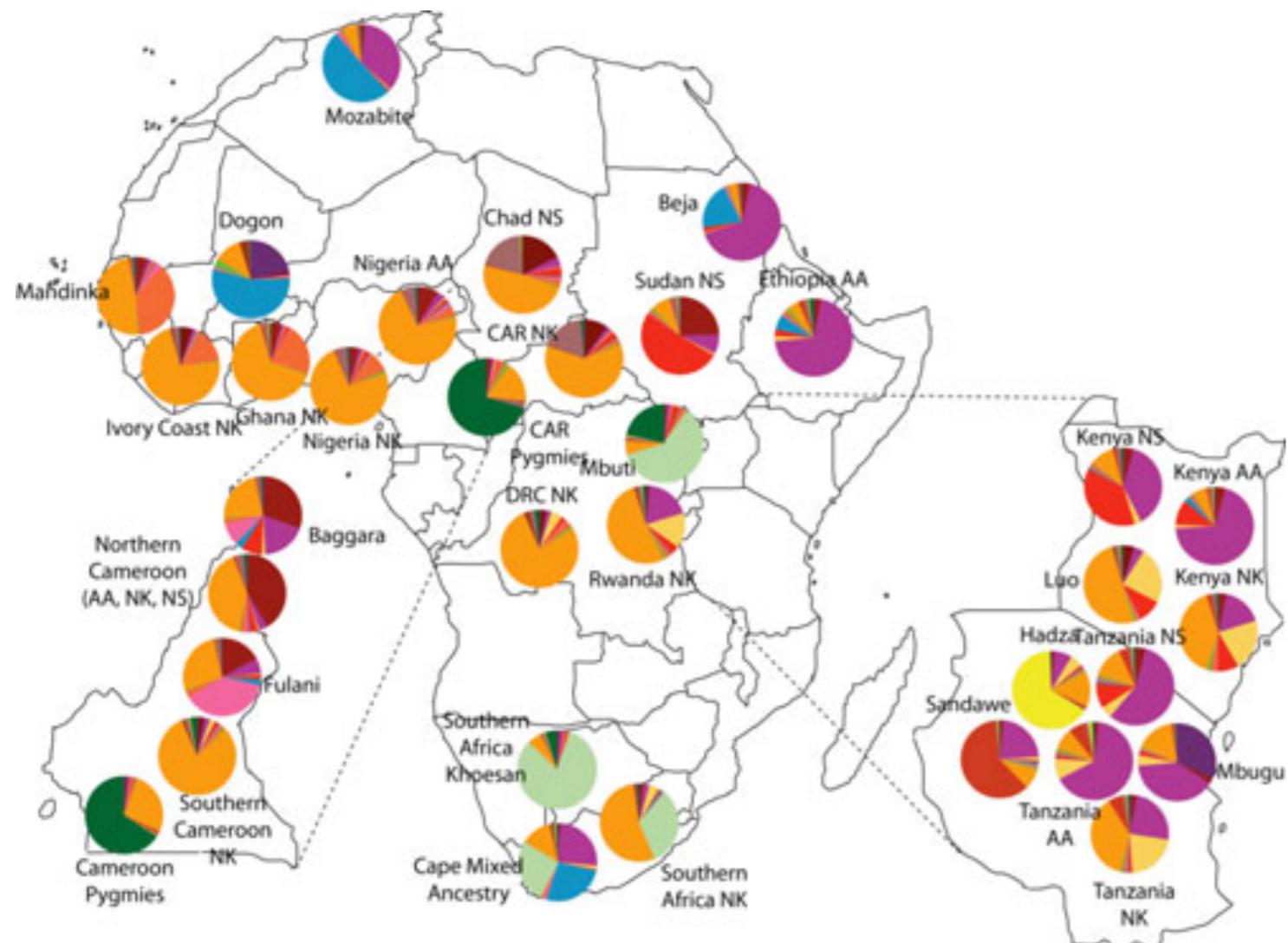
- Se entiende como un conjunto de individuos que se reproducen entre ellos, que viven en proximidad suficiente para que compartan el mismo *sistema de reproducción**

**reglas por las cuales los organismos se reproducen*

Una población de individuos posee un pozo genético o *gene pool*

- *El conjunto de genes compartidos colectivamente dentro de una población*
- Alt: población de potenciales gametos

Las poblaciones tienen estructura genética

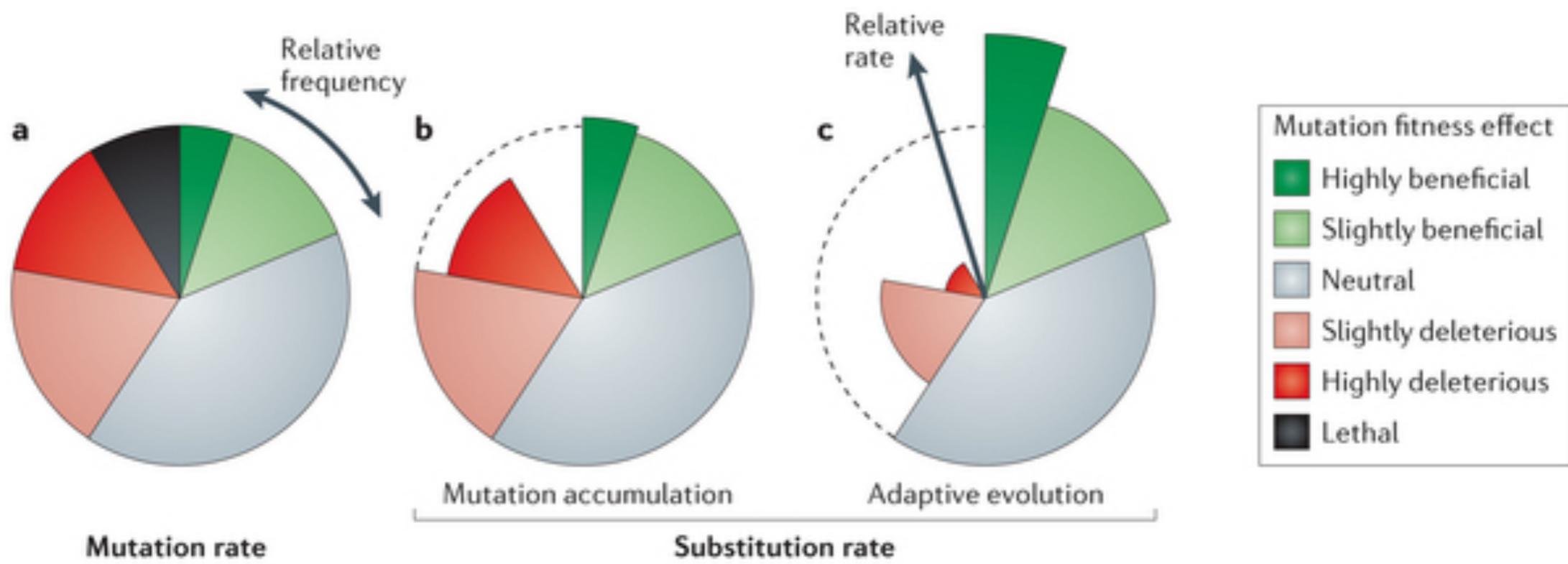


- *individuos de una población tienen una mayor probabilidad de reproducirse con individuos de la misma población*

Premisas básicas de la genética de poblaciones

- DNA puede mutar y recombinar
 - Si la replicación fuera 100% exacta no habría evolución
 - Evolución requiere diversidad genética, la cual surge a través de errores en la replicación (mutaciones) que se fijan en la población (sustituciones)

Premisas básicas de la genética de poblaciones



Nature Reviews | Genetics

Premisas básicas de la genética de poblaciones

- DNA puede mutar y recombinar
 - Alelos son formas alternativas de genes
 - Haplótipo = forma alternativa de una región homóloga de DNA, no necesariamente un gen
 - Mutaciones generan diversidad alélica
 - Recombinación = cualquier mecanismo molecular que genera nuevas combinaciones de alelos o haplotipos

Premisas básicas de la genética de poblaciones

Table 1.1. Numbers of Alleles Known in 1997 at 20 Loci within Human *MHC (HLA)* Region

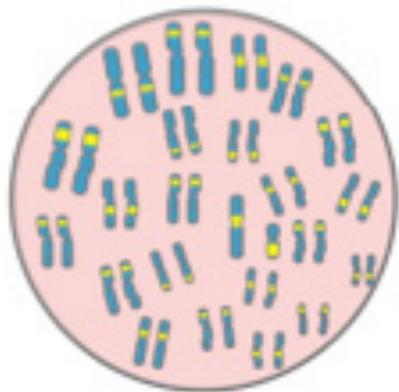
Locus	Number of Alleles
<i>MHC-I</i>	83
<i>MHC-B</i>	186
<i>MHC-C</i>	42
<i>MHC-E</i>	5
<i>MHC-G</i>	7
<i>MHC-DRA</i>	2
<i>MHC-DRB1</i>	184
<i>MHC-DRB3</i>	11
<i>MHC-DRB4</i>	9
<i>MHC-DRB5</i>	12
<i>MHC-DQAI</i>	18
<i>MHC-DQBI</i>	31
<i>MHC-DOB</i>	1
<i>MHC-DMA</i>	4
<i>MHC-DMB</i>	5
<i>MHC-DNA</i>	1
<i>MHC-DPAI</i>	10
<i>MHC-DPB1</i>	77
<i>TAP1</i>	5
<i>TAP2</i>	4
Total	698

Premisas básicas de la genética de poblaciones

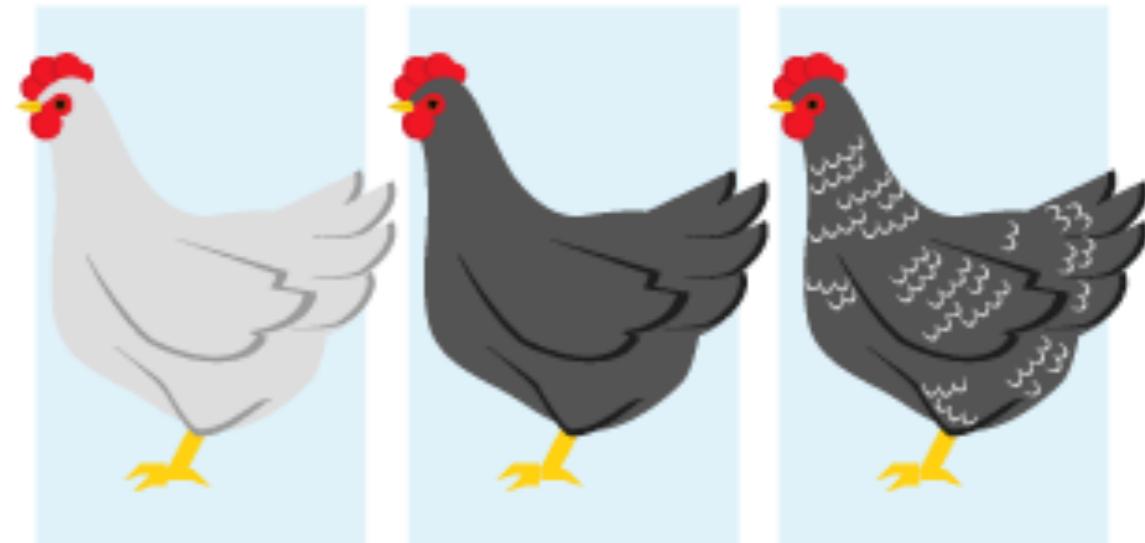
- Los fenotipos emergen de la interacción entre genotipos y el ambiente
 - un fenotipo es cualquier rasgo medible en un individuo
 - fenotipo “cáncer de pulmón”: genotipo desfavorable x fumar tabaco

Premisas básicas de la genética de poblaciones

A **genotype** is the genetic makeup of a person



A **phenotype** is the physical manifestation of an inherited trait or disease



Phenotype	WHITE	BLACK	SPECKLED
Genotype	WW	BB	BW

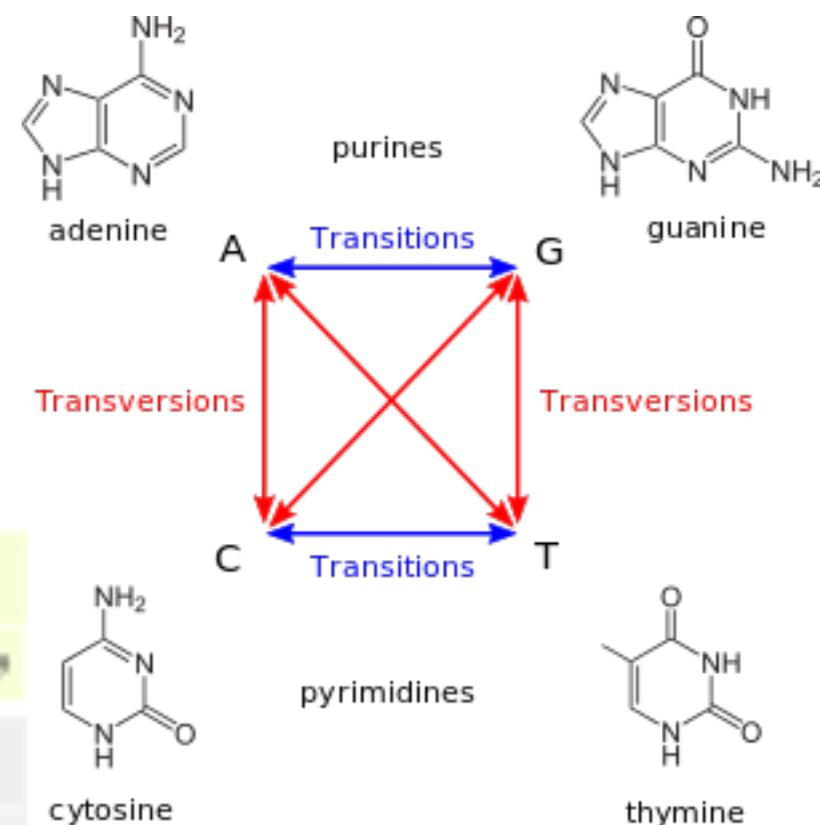
Cuatro fuerzas básicas en genética

- Mutación → generan diversidad
- Flujo génico → reduce diversidad
- Deriva génica → aumenta o reduce diversidad
- Selección natural → reduce diversidad

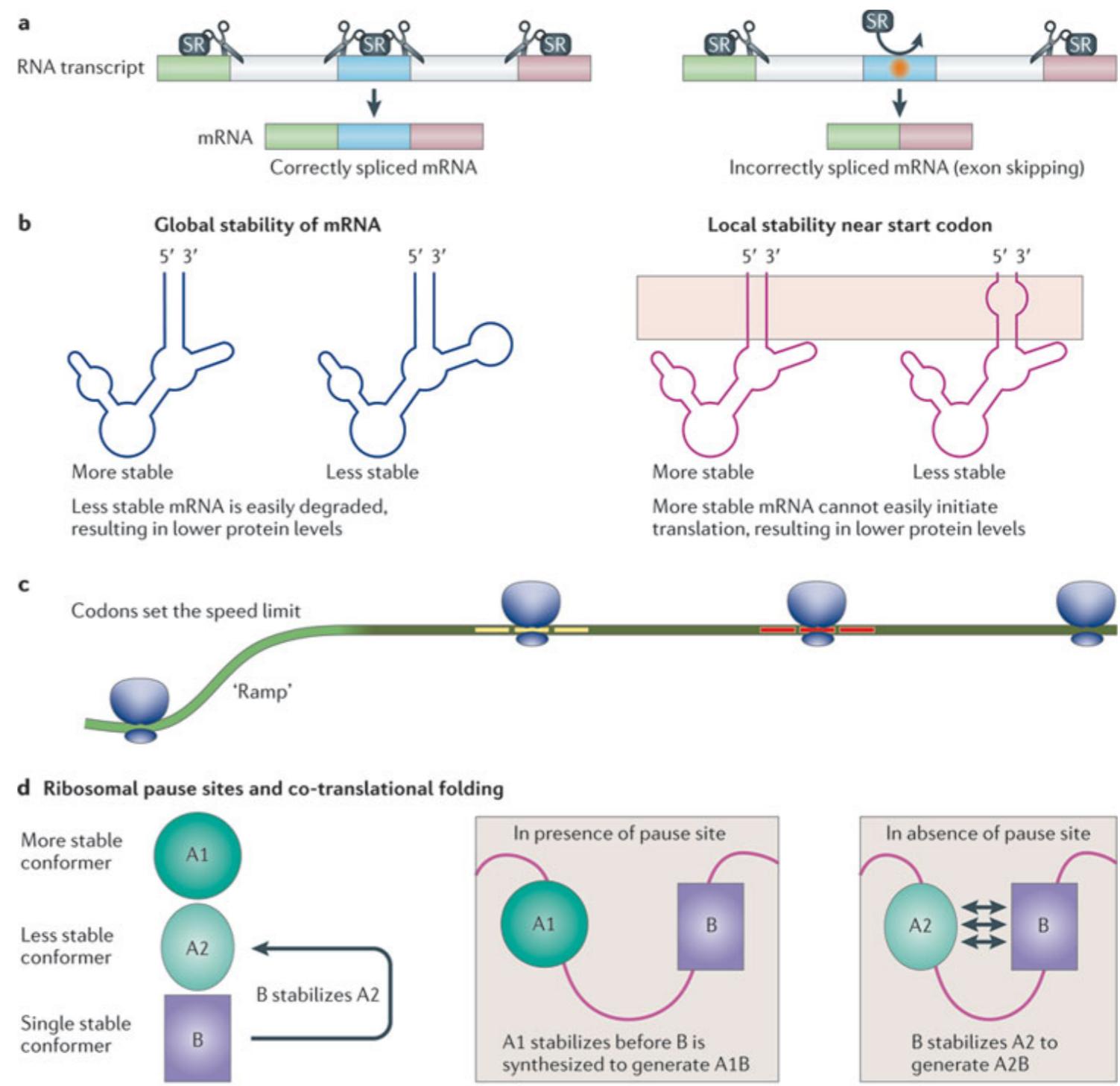
Mutación

Base del cambio evolutivo en poblaciones
Distintos tipos
Genera diversidad

Point mutations					
No mutation	Silent	Nonsense	Missense		
			conservative	non-conservative	
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
					basic polar



Mutaciones sinónimas no son necesariamente silenciosas



Nature Reviews | Genetics

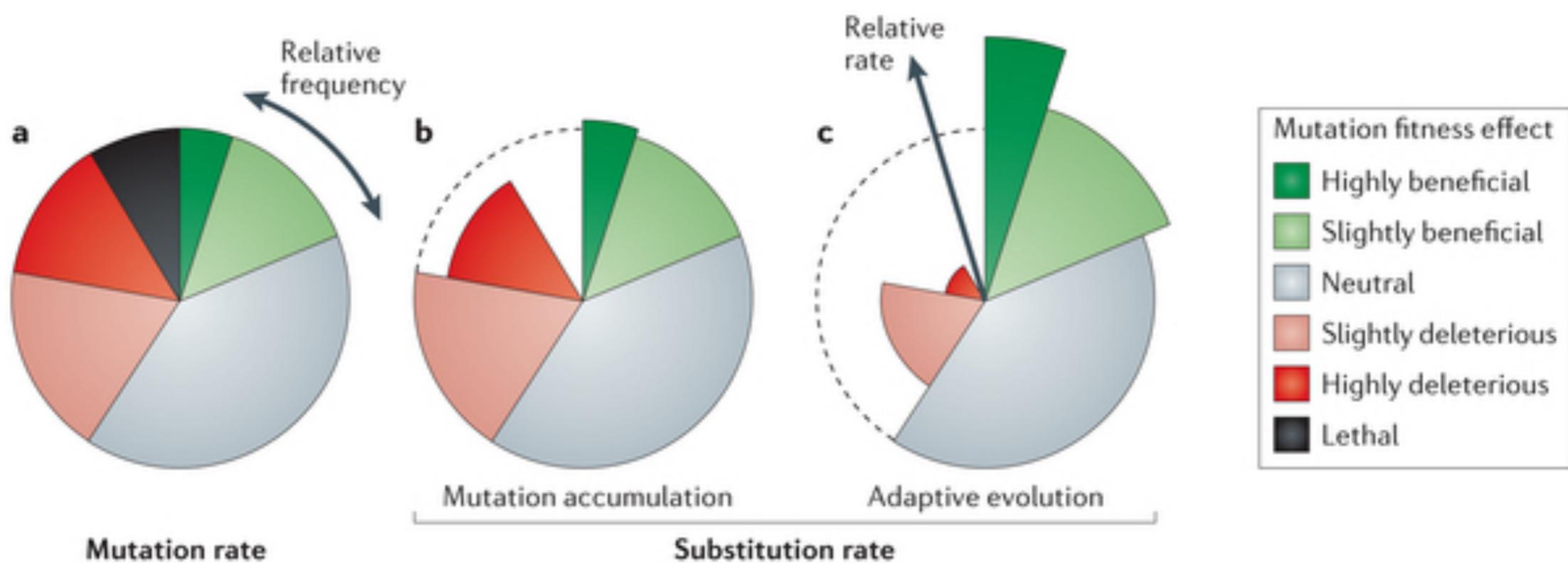
- Exon skipping results in truncated mRNAs, which can result in non-functional proteins.
- Synonymous mutations can result in a less stable mRNA
- Genome-wide trends in codon usage have been used to determine some 'rules' that show how control of the kinetics of translation
- Synonymous mutations can generate translation 'pause sites' resulting in alternative conformers during co-translational folding

Mutación vs. sustitución

Base del cambio evolutivo en poblaciones

Distintos tipos

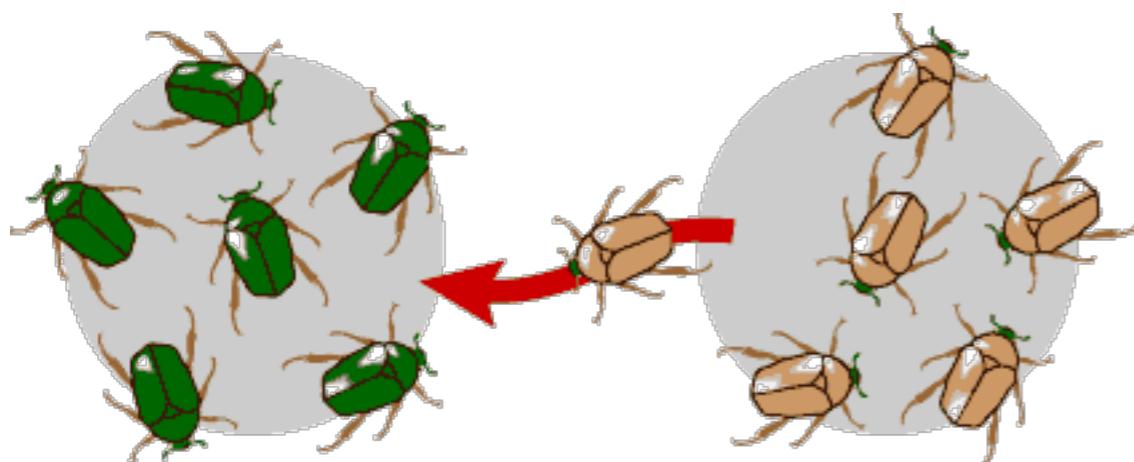
Genera diversidad



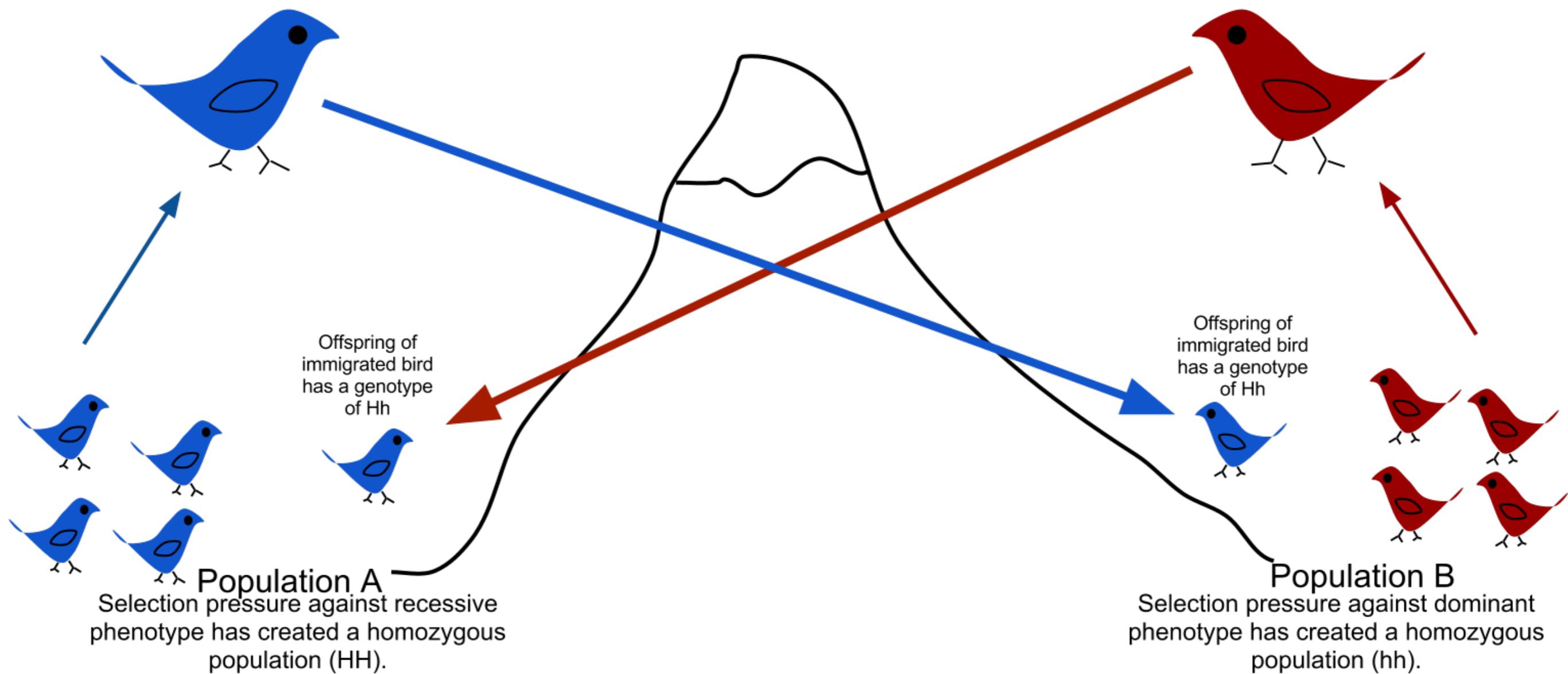
Flujo génico

Movimiento de individuos o del material genético que poseen, desde una población a otra

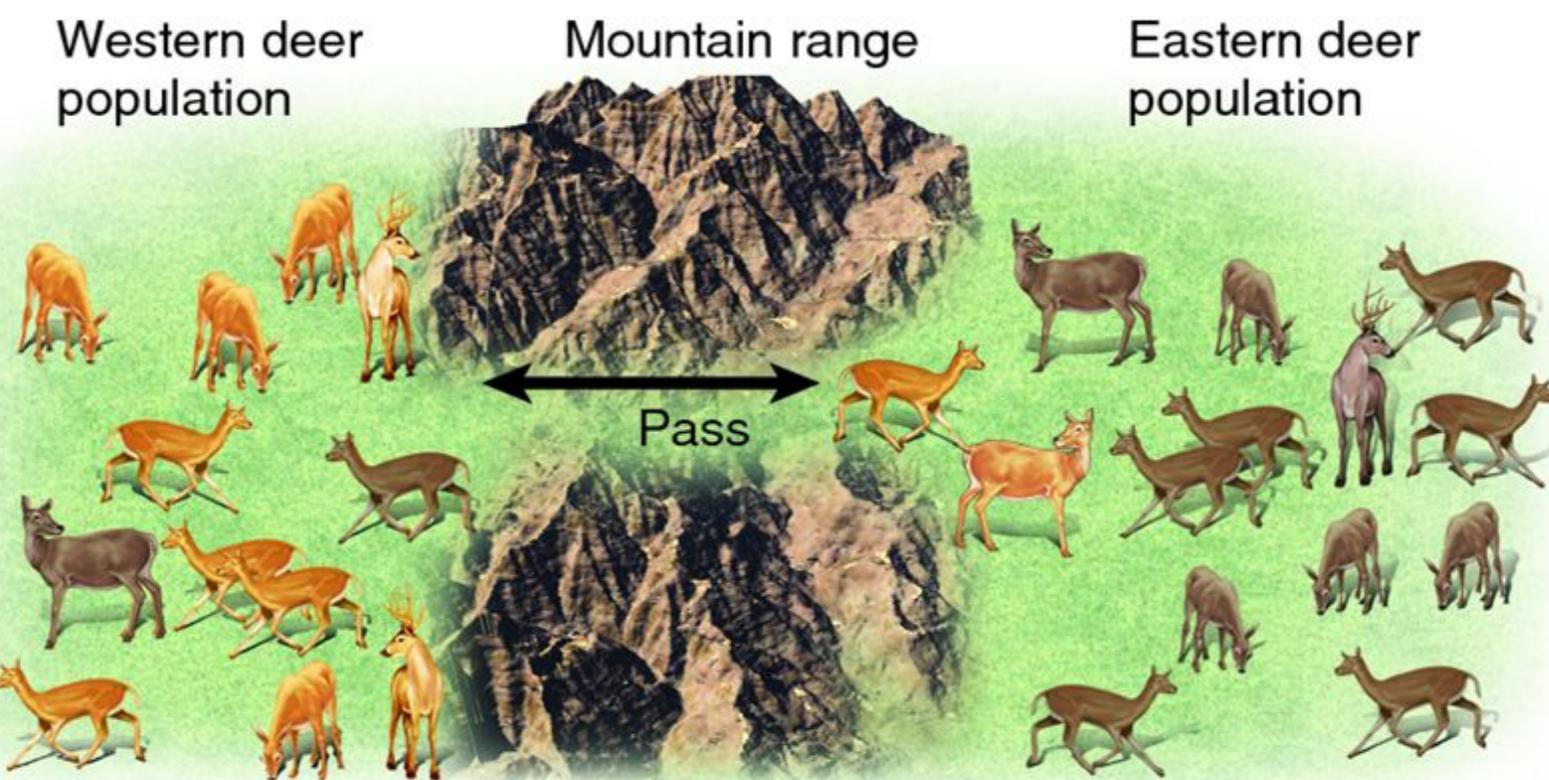
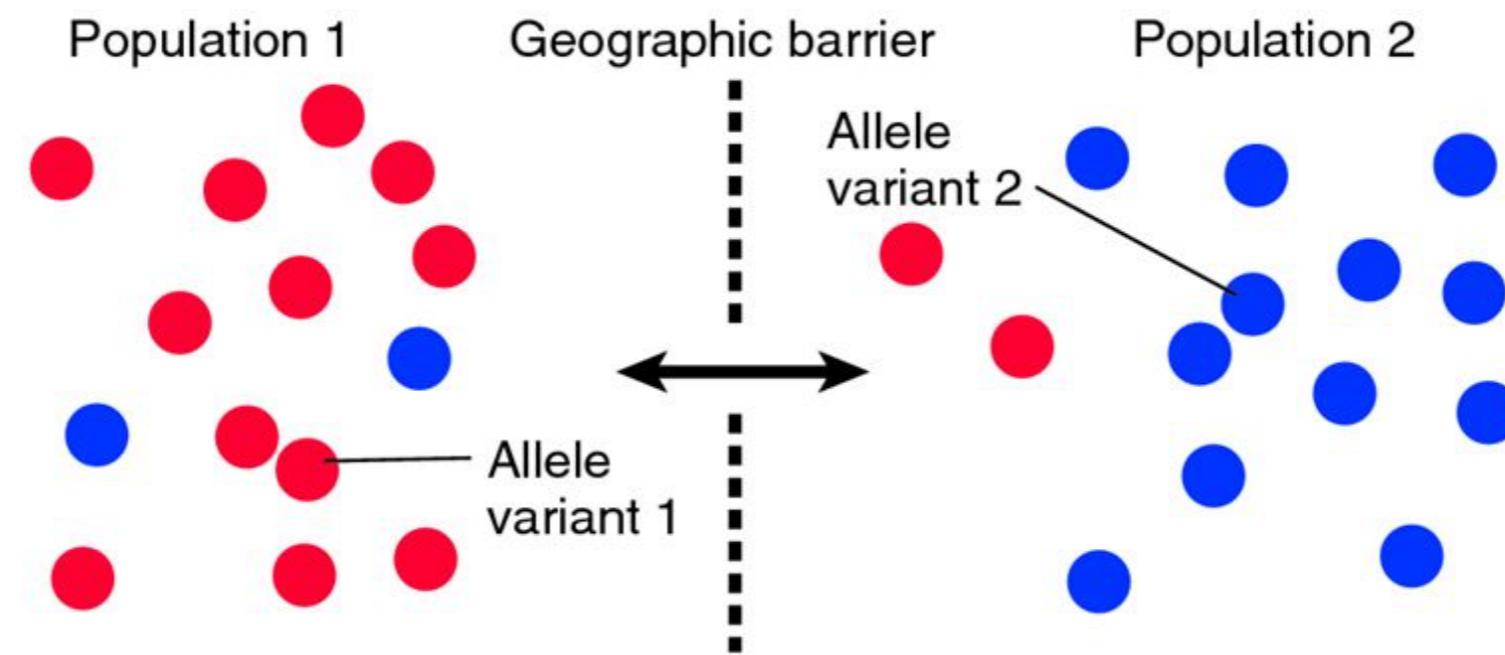
A veces, aleros no están presentes en la población recipiente = aumento en la diversidad



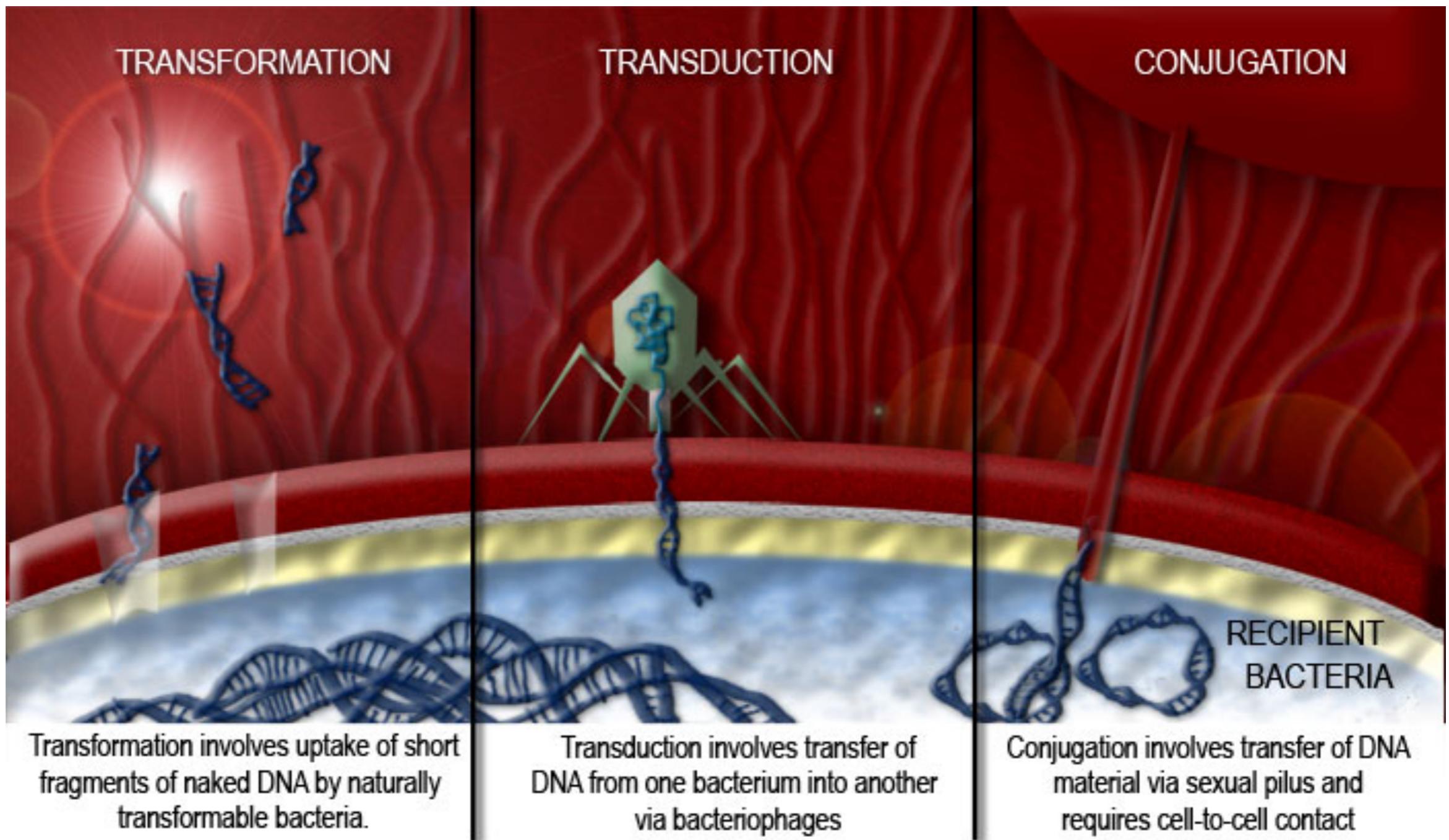
Flujo génico



Flujo génico

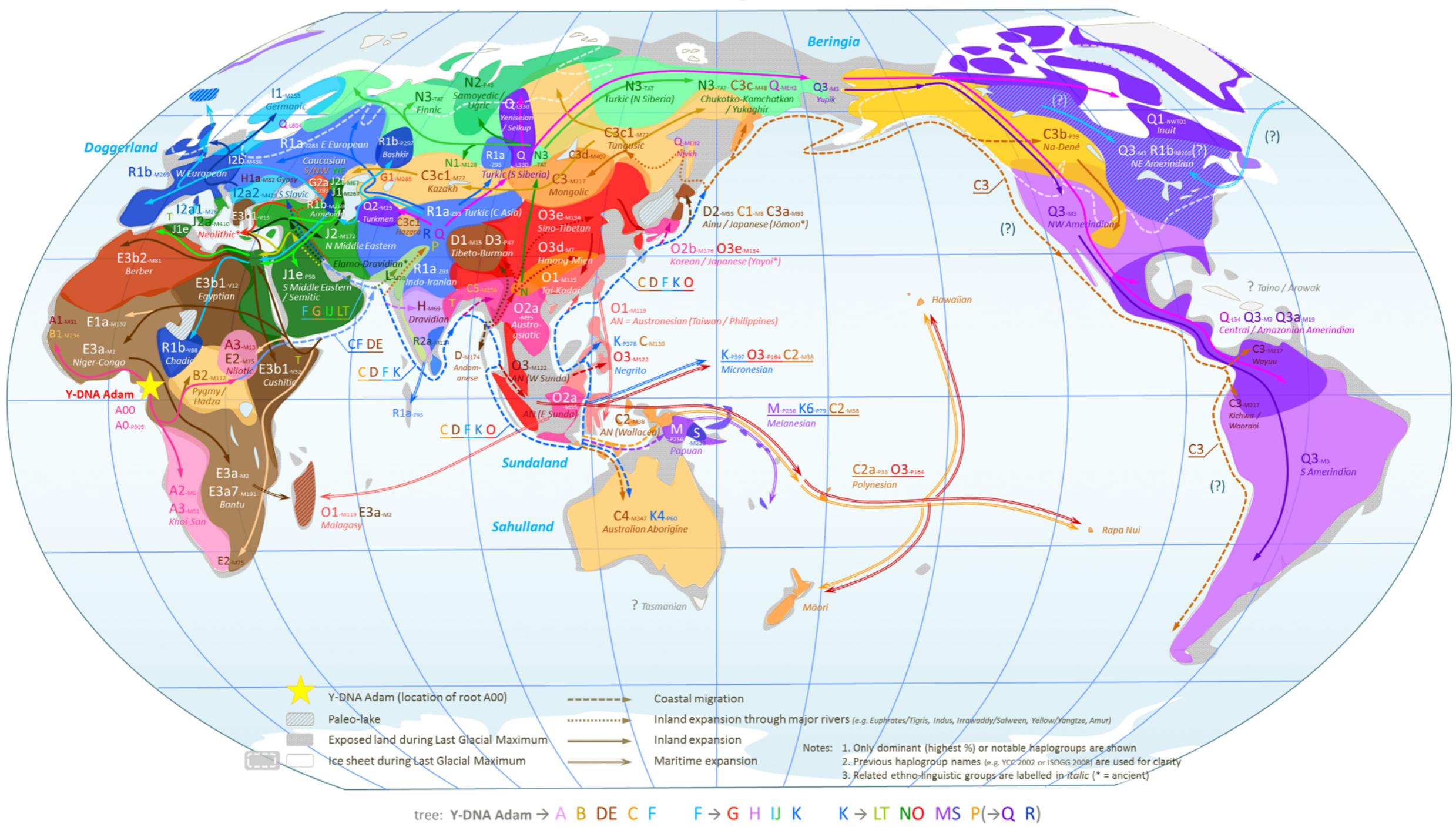


Flujo génico



Flujo génico

World Map of Y-DNA Haplogroups
 Dominant Haplogroups in Native Populations
 with Possible Migration Routes



Deriva génica

ge·net·ic drift

noun BIOLOGY

variation in the relative frequency of different genotypes in a small population, owing to the chance disappearance of particular genes as individuals die or do not reproduce.



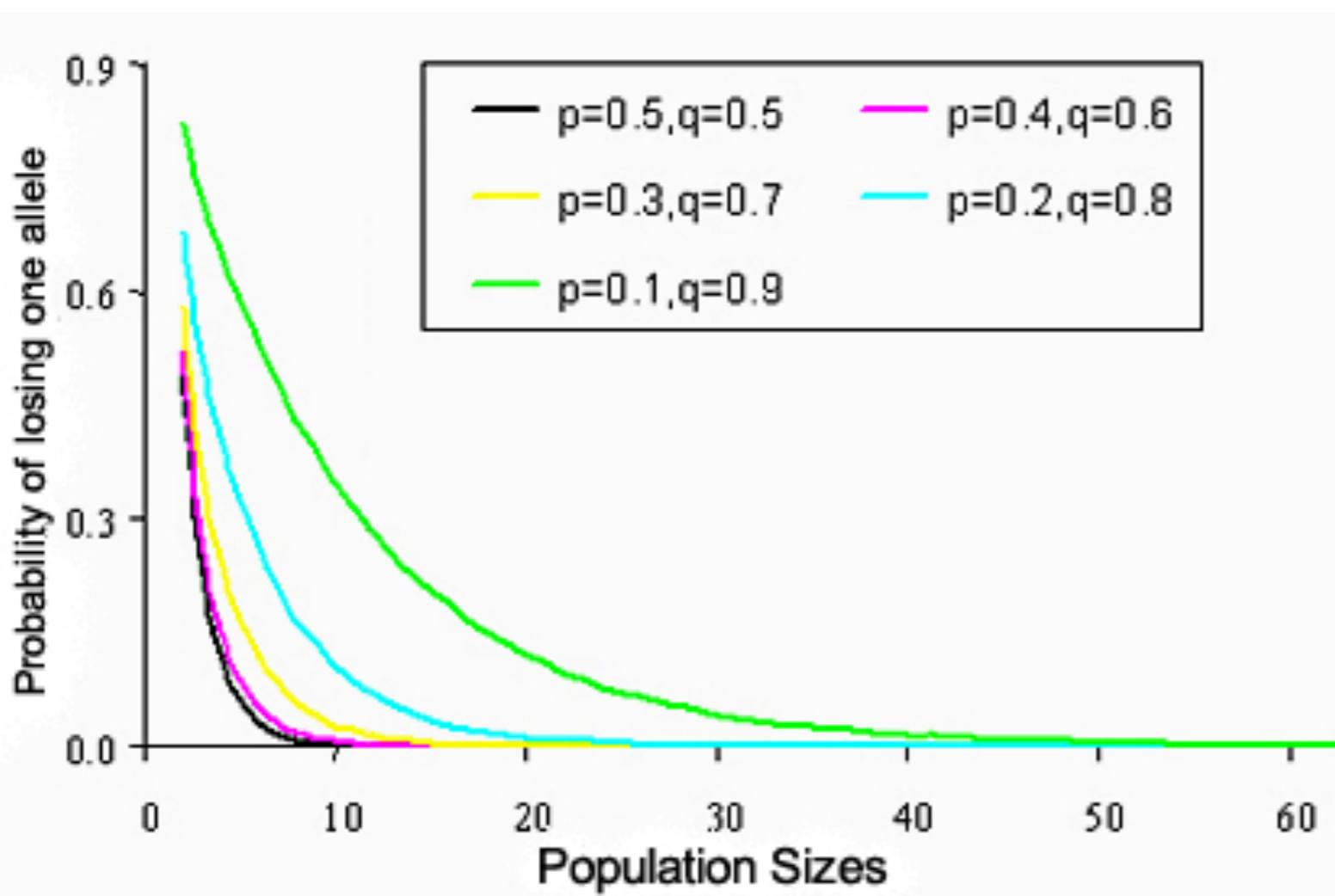
Fluctuaciones aleatorias en la frecuencia alélica de una población. No se debe a alguna ventaja reproductiva sino a chance

Deriva génica

ge·net·ic drift

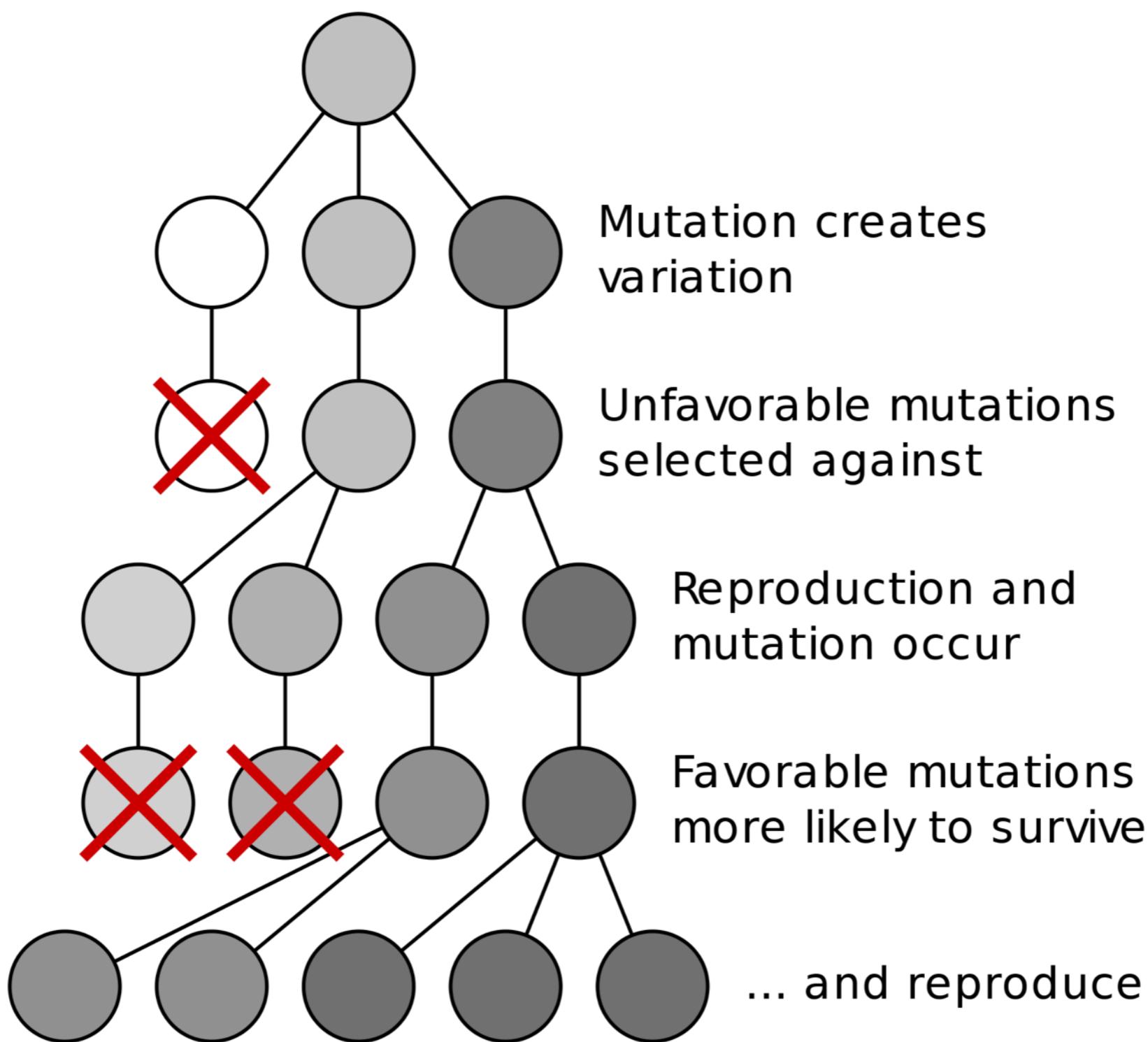
noun BIOLOGY

variation in the relative frequency of different genotypes in a small population, owing to the chance disappearance of particular genes as individuals die or do not reproduce.

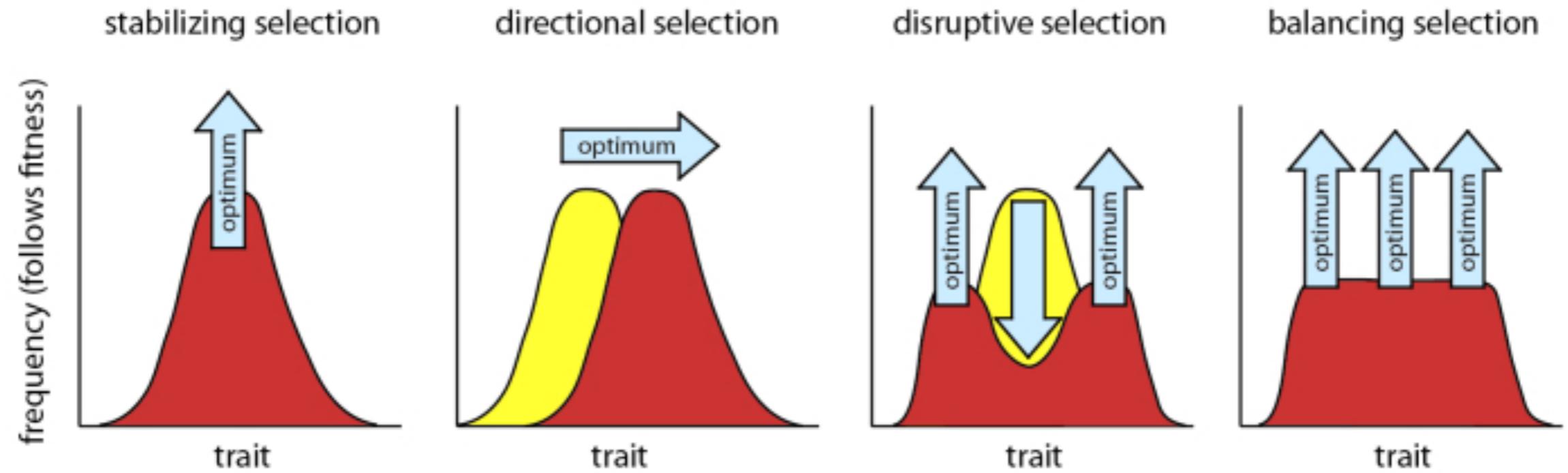


La severidad de la deriva fénica depende del tamaño de la población

Selección natural

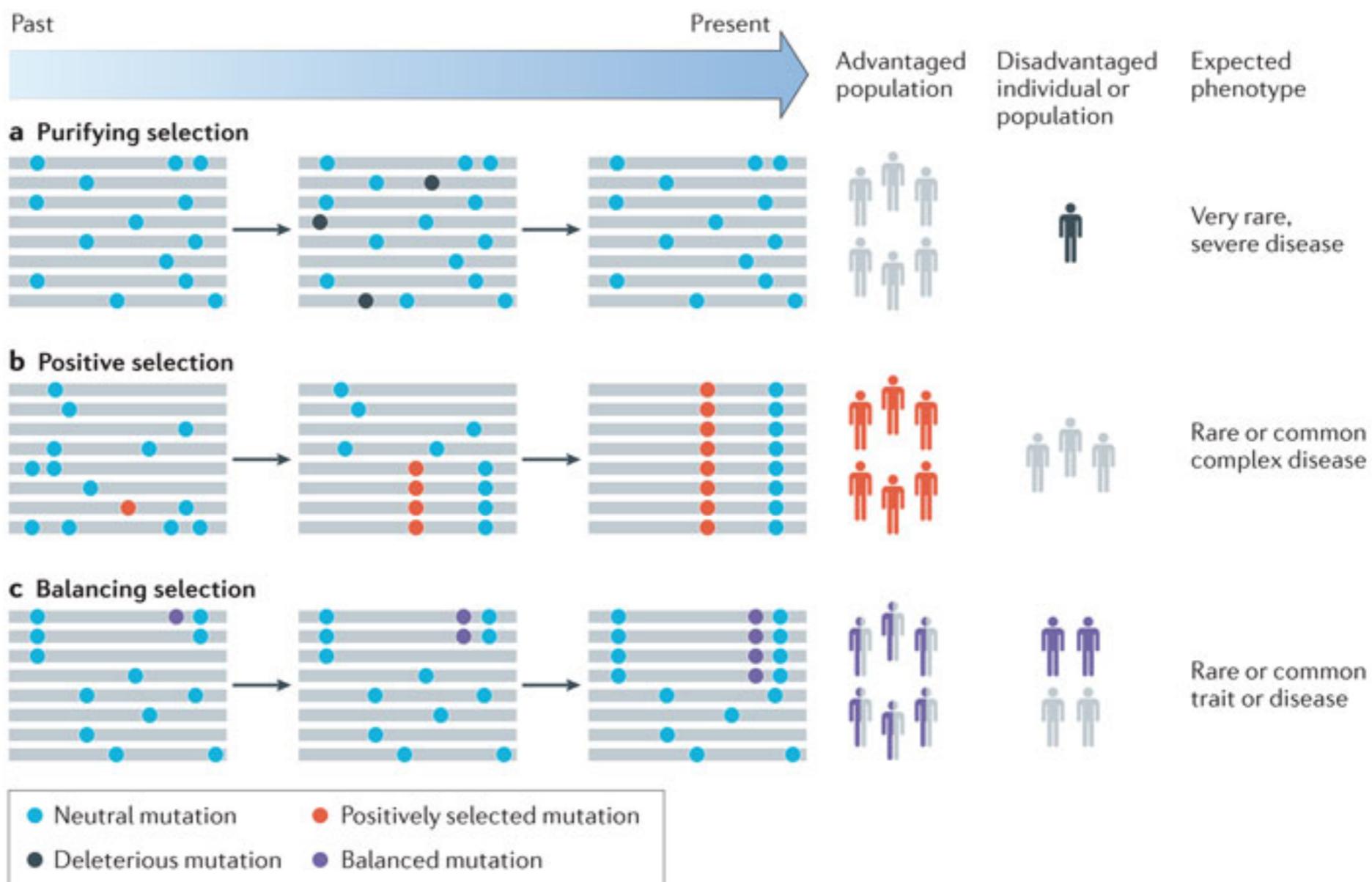


Tipos de selección natural



- ★ Stabilizing selection keeps the population at one stable optimal value
- ★ Directional selection transforms the value of a trait by increasing the frequency of individuals closer to a distant optimum
- ★ Disruptive selection increases the frequency of large and small values of a trait at the expense of intermediate values
- ★ Balancing selection selects the optimal compromise among several constraints

Selección negativa o purificante



Selección natural



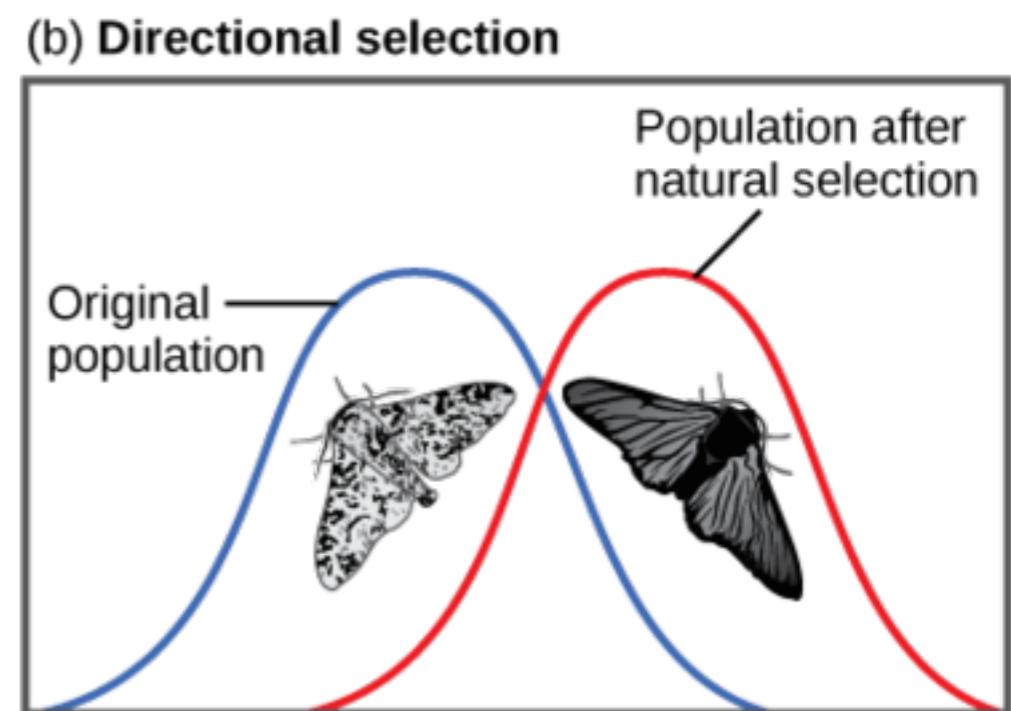
Normalmente dos “morfos”
Polilla blanca es dominante



Polilla blanca es dominante por
la capacidad de camuflarse y
evadir depredadores



Durante la Revolución
Industrial, los árboles sucios
con contaminación de las
fábricas funcionaron como
presión de selección en contra
de las polillas blancas y a favor
de las negras



The first black Peppered Moth was recorded in Manchester in 1848 and by 1895 98% of Peppered Moths in the city were black.

Selección natural

The Theory of Evolution by Natural Selection

1 Overproduction

Every species tends to produce more individuals than can survive to maturity.



2 Variation

The individuals of a population have many characteristics that differ.



3 Selection

Some individuals survive longer and reproduce more than others do.



4 Adaptation

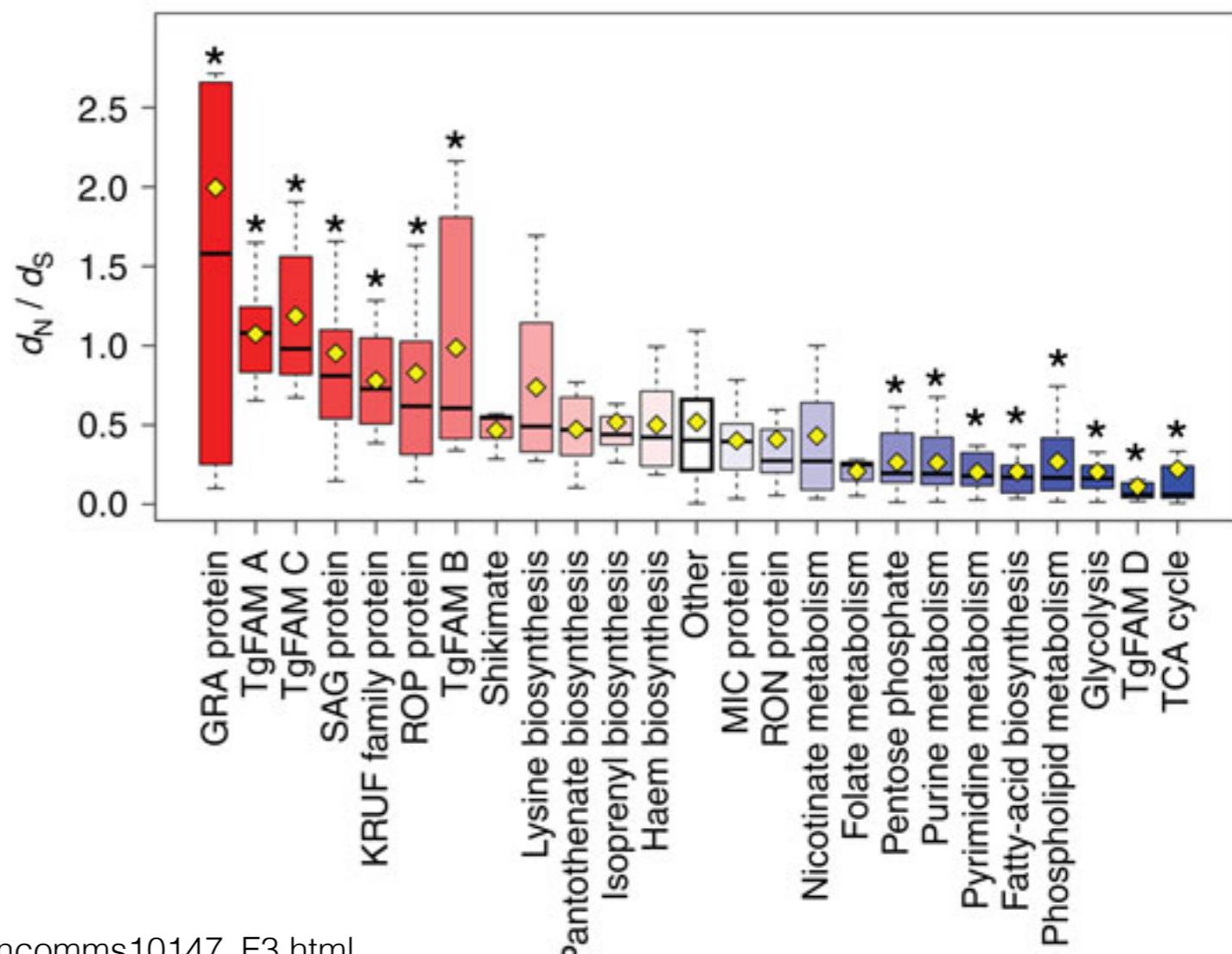
The traits of those individuals that survive and reproduce will become more common in a population.



Selección natural

Evidence of selection: dN/dS ratio

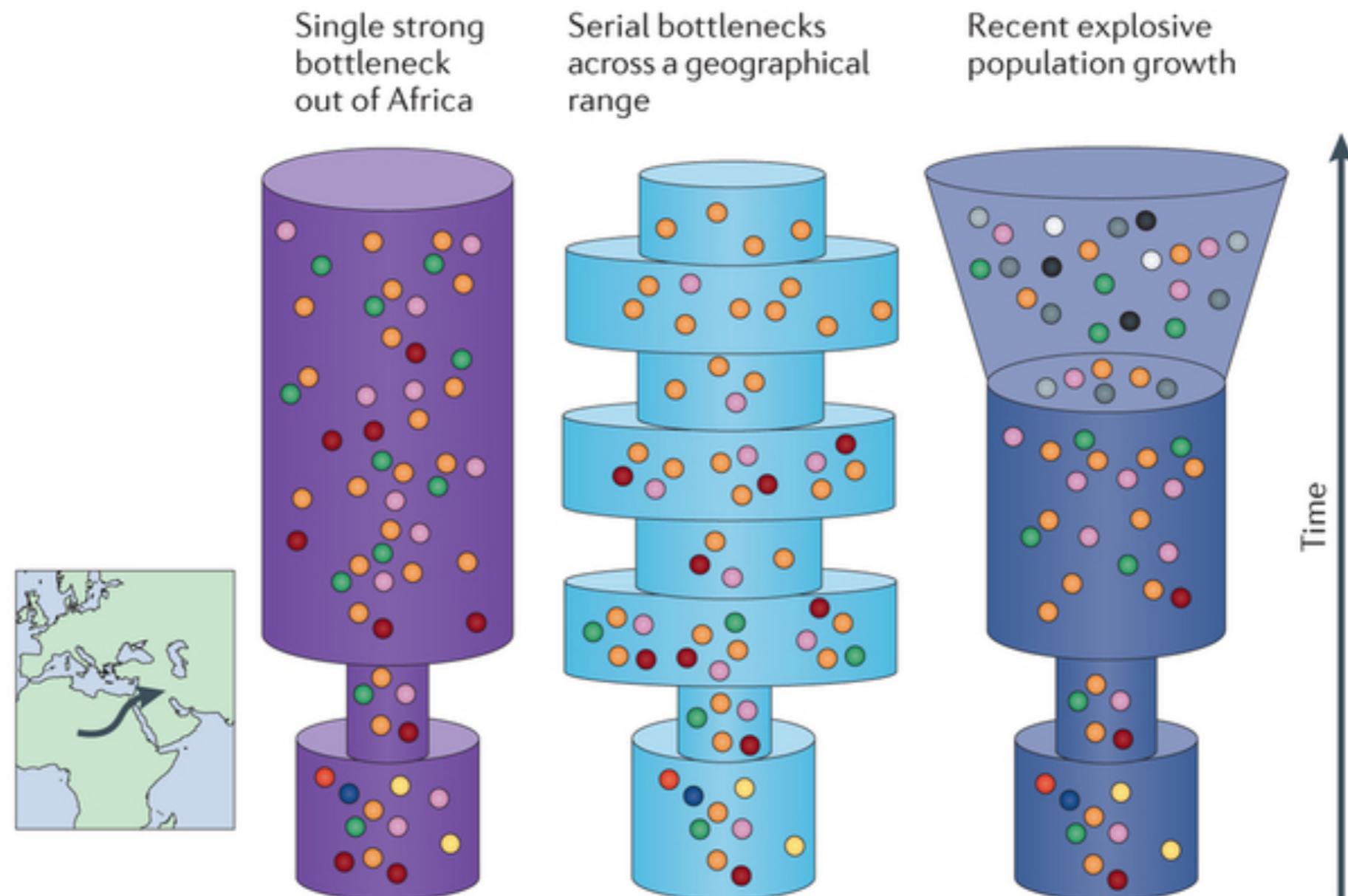
- Or K_a/K_s or ω , the **ratio of non-synonymous over synonymous substitutions**
 - $dN/dS > 1$: **positive selection**
 - $dN/dS \approx 1$: **neutral evolution?**
 - $dN/dS < 1$: **stabilizing selection**



¿Parámetros que medimos en genética de poblaciones?

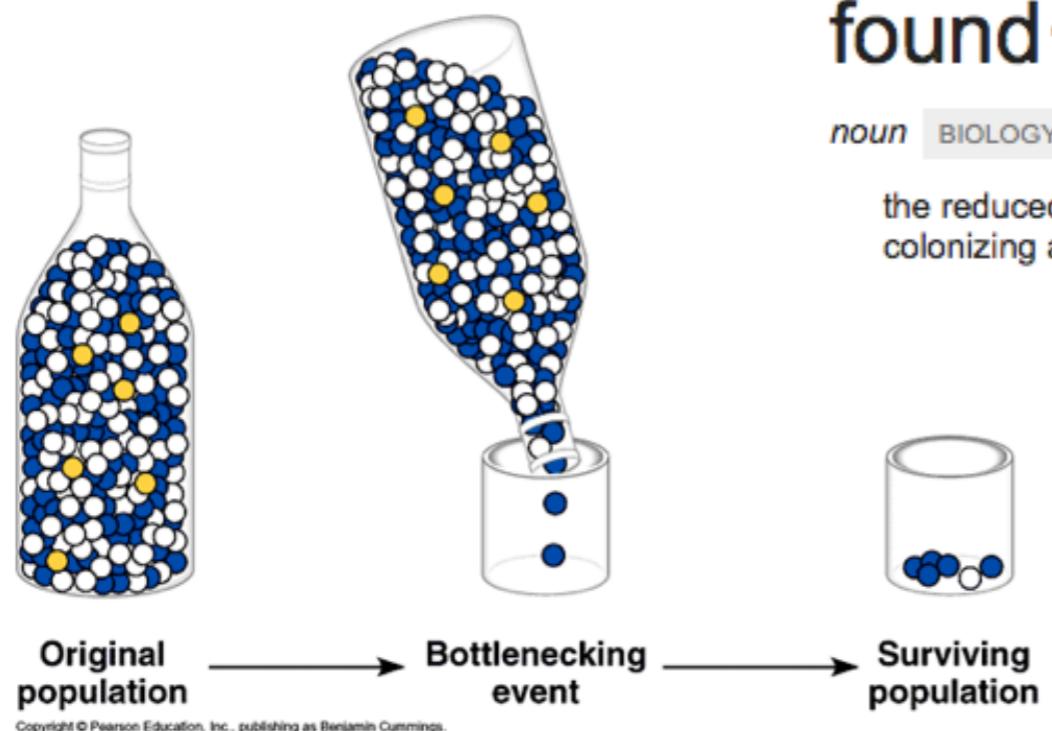
- Tasa de sustitución, recombinación
- Tasa de migración
- Tamaño de población efectivo
- Sustituciones sinónimas y no sinónimas

Ejemplos: cuello de botella, “Population bottleneck”



Nature Reviews | Genetics

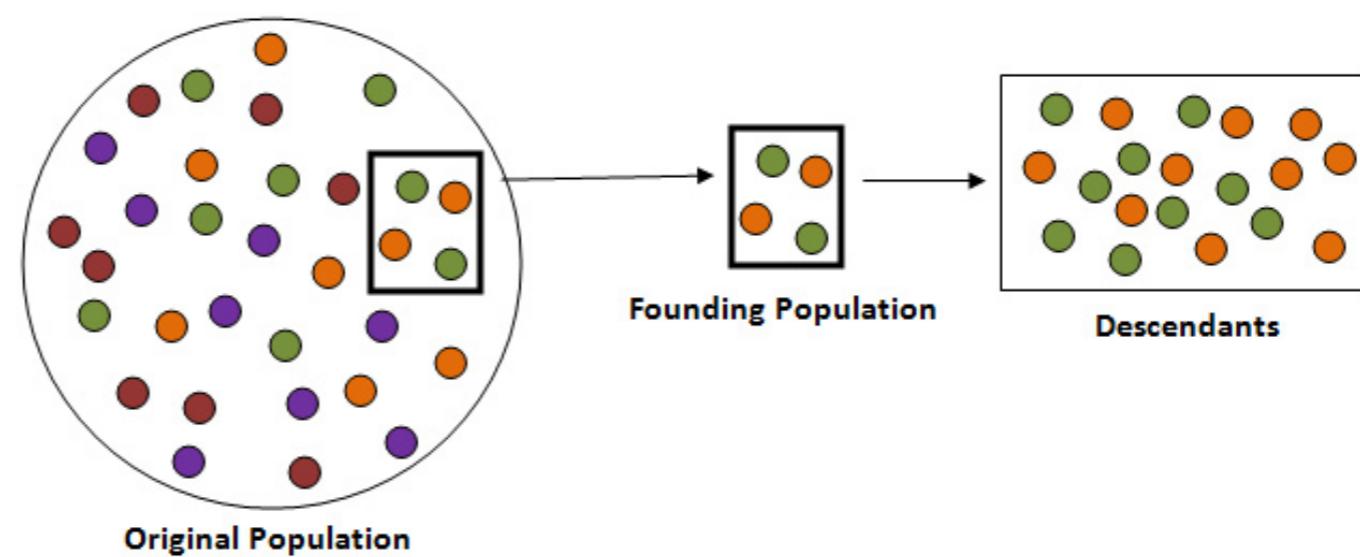
Ejemplos: efecto fundador, “Founder effect”



found·er ef·fect

noun BIOLOGY

the reduced genetic diversity that results when a population is descended from a small number of colonizing ancestors.



*“Let us try to teach generosity and altruism,
because we are born selfish. Let us understand
what our own selfish genes are up to, because
we may then at least have the chance to upset
their designs, something that no other species
has ever aspired to do.”*

— Richard Dawkins, *The Selfish Gene*

Presentación próxima semana

Nature Genetics **39**, 31 - 40 (2007)
Published online: 10 December 2006 | doi:10.1038/ng1946

Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe

Sarah A Tishkoff^{1,9}, Floyd A Reed^{1,9}, Alessia Ranciaro^{1,2}, Benjamin F Voight³, Courtney C Babbitt⁴, Jesse S Silverman⁴, Kweli Powell¹, Holly M Mortensen¹, Jibril B Hirbo¹, Maha Osman⁵, Muntaser Ibrahim⁵, Sabah A Omar⁶, Godfrey Lema⁷, Thomas B Nyambo⁷, Jilur Ghori⁸, Suzannah Bumpstead⁸, Jonathan K Pritchard³, Gregory A Wray⁴ & Panos Deloukas⁸