

# Genética cuantitativa y Ecológica 2020

Aproximación a la Genómica Cuantitativa

---

Pilar Suárez

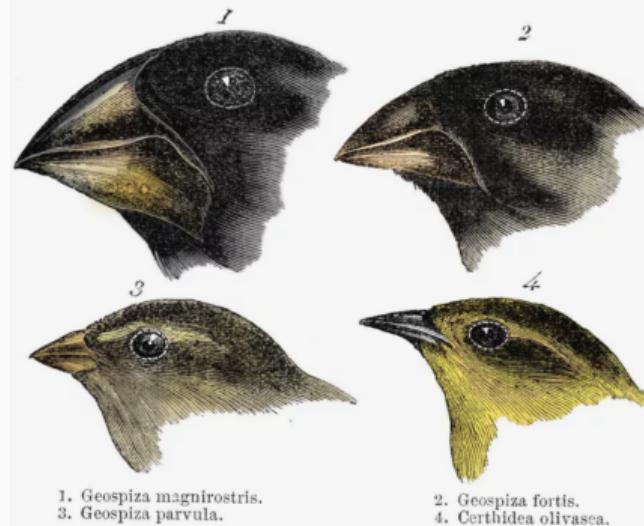
Posgrado en Ciencias Biológicas, Programa de Fortalecimiento a Posgrados Nacionales (Conacyt)

# Programa

1. Genómica de poblaciones y genética cuantitativa
2. Genómica cuantitativa
3. Aproximaciones y métodos
4. Aplicaciones
  - Evolución en vida silvestre
  - Cambio climático
  - Genética de la conservación

# Desafío en biología evolutiva

Entender las bases genéticas de caracteres de importancia ecológica, que incrementen la capacidad de los organismos para sobrevivir y reproducirse en ambientes naturales.



1. *Geospiza magnirostris*.  
3. *Geospiza parvula*.

2. *Geospiza fortis*.  
4. *Certhidea olivacea*.

---

Figura tomada de [ToughtCo](#).

## Preguntas ecológicas y genéticas

- ¿Cuántos genes influyen en los caracteres de importancia ecológica y cuál es su efecto relativo?
- ¿Cuáles son las fuerzas evolutivas y ecológicas que mantienen la variación en éstos loci?
- ¿Ambientes ecológicos similares favorecen los mismos genes?
- ¿Es posible adquirir los mismos fenotipos con diferentes mecanismos genéticos?

## Genómica de poblaciones

---

# ¿Qué es la genómica de poblaciones?

- Extensión de genética de poblaciones a *gran escala*
- Mayor número de loci distribuidos a lo largo del genoma

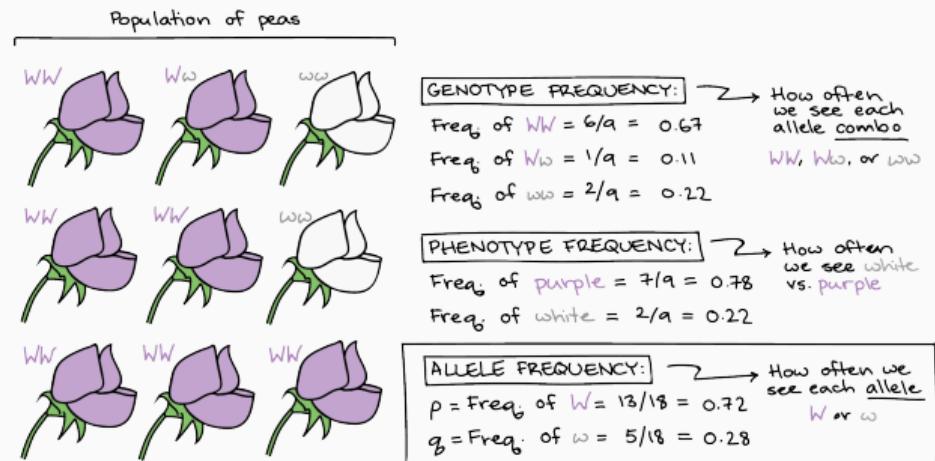


Figura tomada de [Allele frequency & the gene pool](#)

# ¿Qué es la genómica de poblaciones?

A nivel del genoma:

- Examina la distribución y correlación de las variantes genéticas dentro y entre las poblaciones
  - Tecnologías de secuenciación, bioinformática, estadística
  - Reto: complejidad, calidad e interpretación de datos masivos

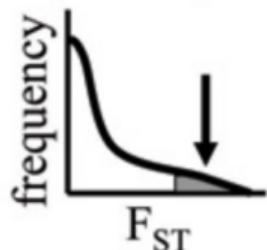
## En general, cuatro pasos:

1. Muestreo de muchos individuos
2. Genotipificación poblacional, muchos loci independientes
3. Identifica estadísticamente loci atípicos ‘outlier’
4. Estima parámetros demográficos y estadísticos ( $F_{st}$ , diversidad, cuellos de botella, etc.)
  - Excluir loci outlier: mecanismos neutrales
  - Enfocarse en loci outlier: mecanismos selectivos

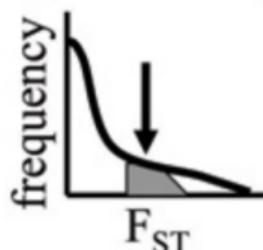
## Locus outlier vs. locus no outlier

class of locus

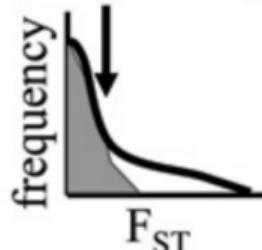
a) selected  
or tightly-linked  
(outlier)



b) neutral  
loosely-linked  
(non-outlier)

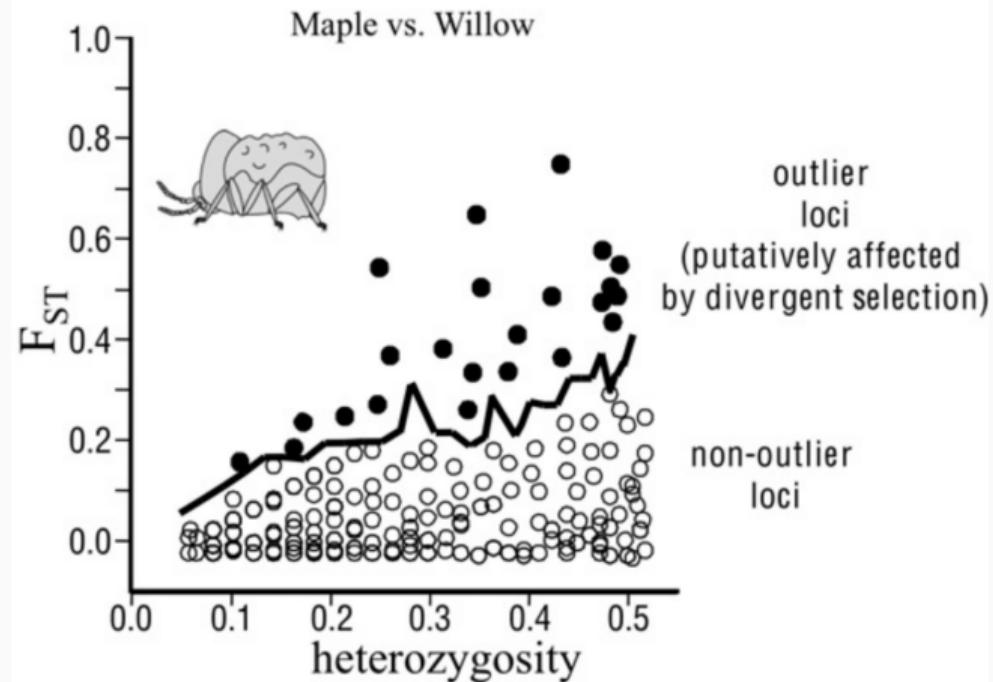


c) neutral  
unlinked  
(non-outlier)



## Detección de outlier con escaneo genómico, escarabajo hoja *Neochlamisus bebbianae*

- Simulaciones determinan el nivel superior de divergencia genética esperada bajo neutralidad
- Loci que exceden el umbral de *neutralidad* han evolucionado bajo selección divergente



# Desventajas de la genómica de poblaciones

1. Loci *outlier* pueden estar ligados o en desequilibrio de ligamiento (DL) con sitios bajo selección
2. Estudios de genética de poblaciones usualmente carecen de información fenotípica
3. Es posible que algunos loci con altos niveles de diferenciación no hayan sido blanco de selección y viceversa

## Genética cuantitativa clásica

---

# Genética cuantitativa

Marco teórico para estimar el potencial evolutivo de las poblaciones naturales

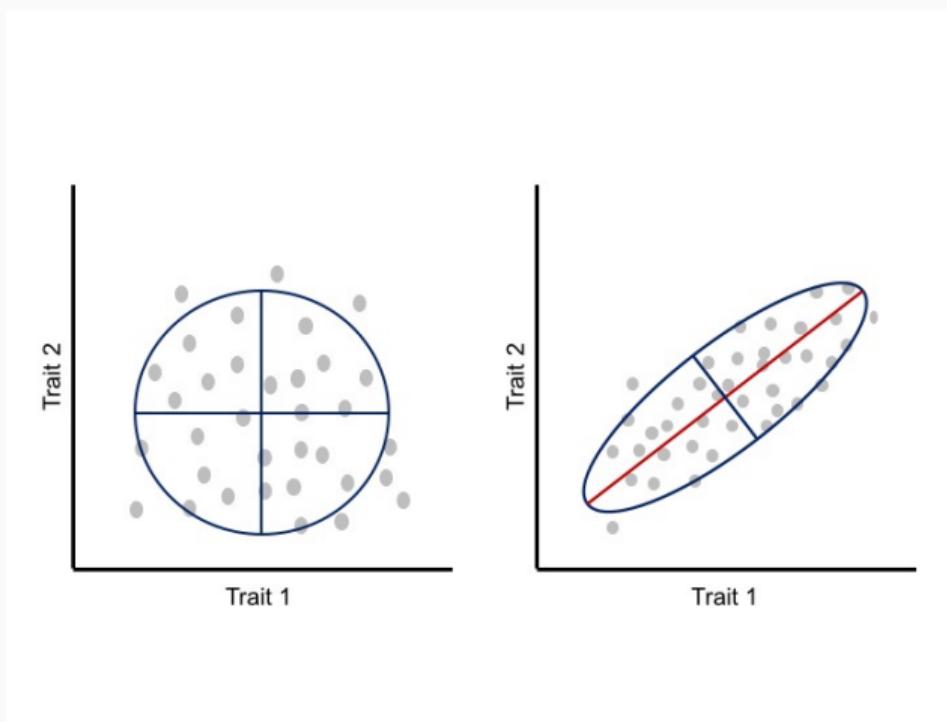
- R. Fisher: partición de la variación de caracteres continuos en componentes genéticos y ambientales

$$V_P = V_G + V_E$$



# Genética cuantitativa

- Estimación de la porción heredable de la variación de un carácter  $h^2$
- Covariación con otros rasgos para predecir la respuesta de la selección natural y artificial



## Partición de la varianza genética

Partición de la varianza de un carácter ha sido posible al asumir el modelo genético determinista:

- Cada carácter es afectado por muchos loci que aportan un pequeño efecto individual (*infinitesimal*) aditivo
- “Modelo cuantitativo” o “Caracteres complejos”
- Eficiente y exitoso para predecir la respuesta a la selección en plantas y animales



# Requisito clave en análisis de genética cuantitativa:

- El grado de parentesco entre parientes
  - Base para separar la porción heredable de la varianza del carácter
  - *Varianza genética aditiva*

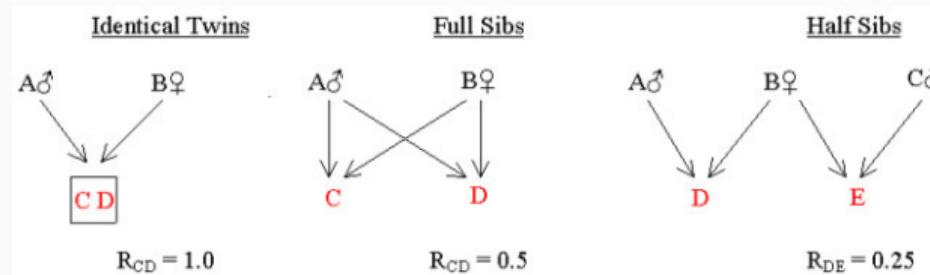


Figura tomada de [Genetic Genealogy Wiki](#)

## La varianza genética aditiva determina la respuesta a la selección y el potencial evolutivo

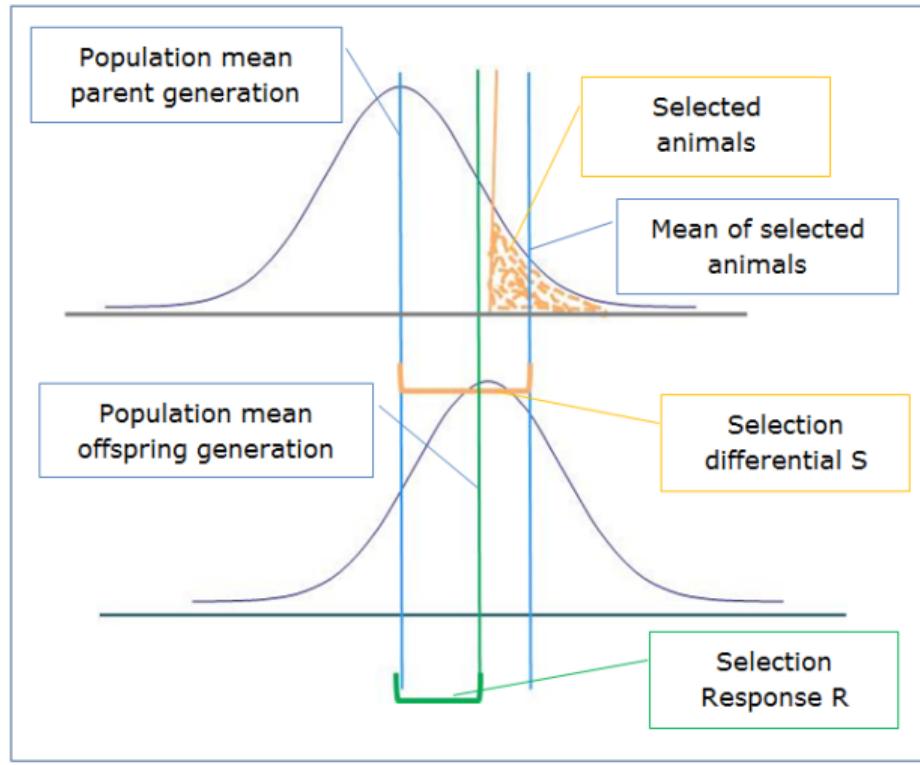
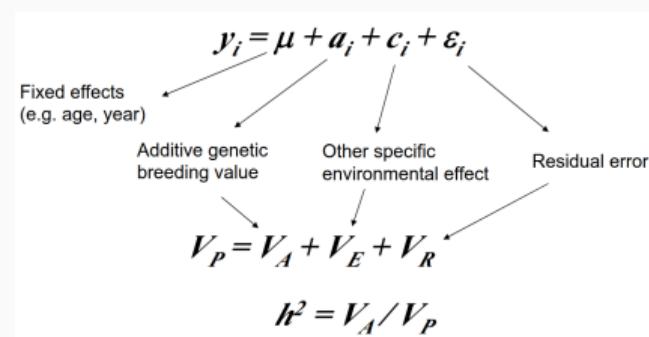


Figura tomada de K. Oldenbroek & L. Waaij (2015)

# Teoría de genética cuantitativa

- Incluye cualquier grado de parentesco en un marco estadístico
- Modelos de efecto mixto "Modelo animal"
- Principal herramienta de mejoramiento animal para predecir "mérito genético" o "breeding value"



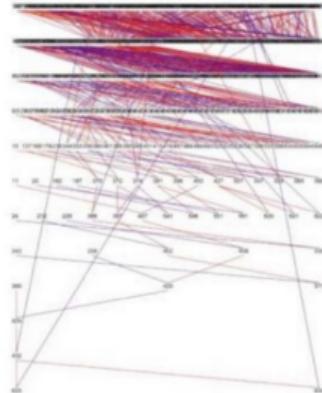
- No es necesario hacer cruzas
- Cualquier grado de parentesco es informativo
- Pedigrís pueden determinarse por observación

## Mark-recapture data



- Blue tits – Corsica
- 1979 – 2007

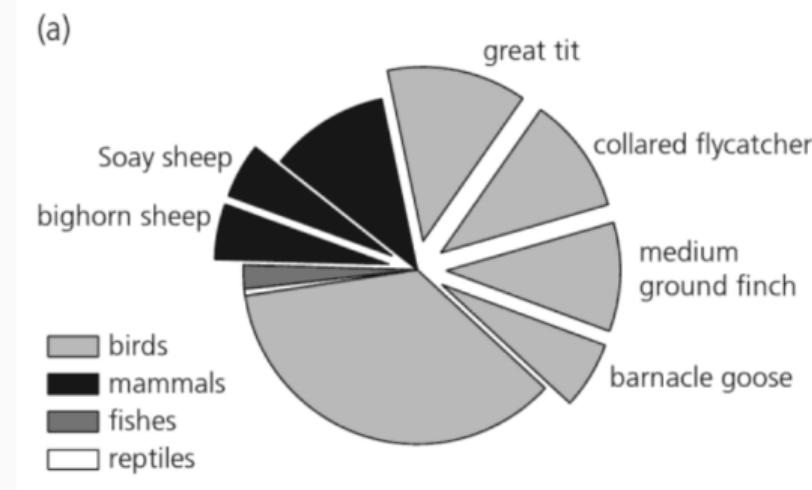
## Social pedigree



- 654 individuals,
- 218 fathers (sires),
- 215 mothers (dams),

## Modelo animal:

- Limitado a estudios de largo plazo
- Algunos mamíferos y aves



# Genética cuantitativa

**Desventaja** Inferencia de la relación genética entre individuos a través de pedigrí o cruzas experimentales

**Revolución genómica** Obtener la porción del genoma compartido entre individuos silvestres de cualquier especie

**Cambio de enfoque** Búsqueda de determinantes genéticos de variación fenotípica a través de mapeo de loci cuantitativos

# Genética cuantitativa y Genómica de poblaciones

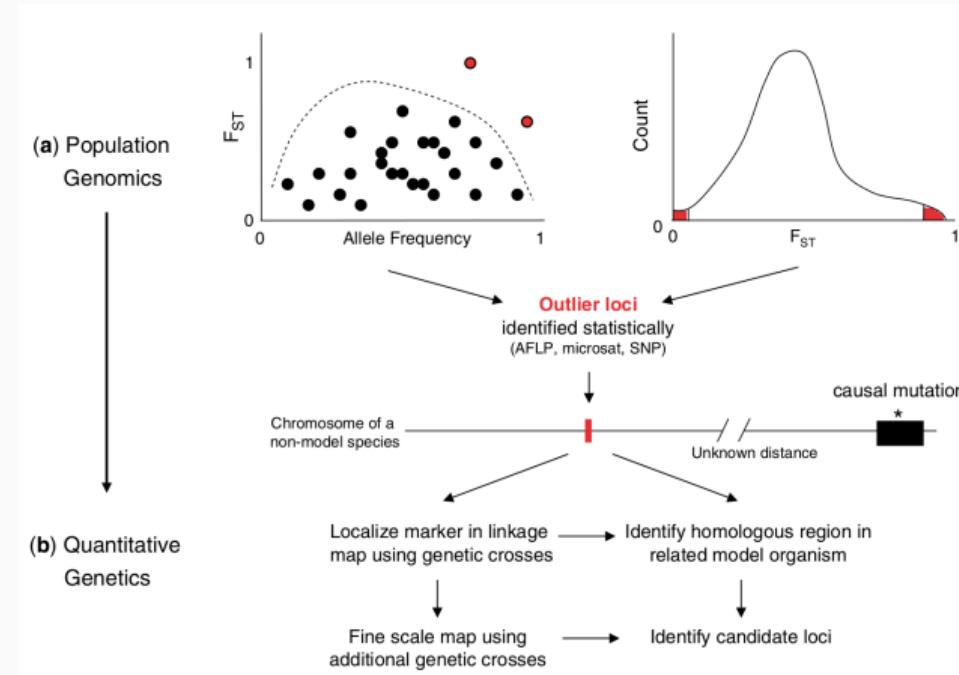


Figura tomada de Stinchcombe & Hoekstra (2008) *Heredity*

# Genética cuantitativa

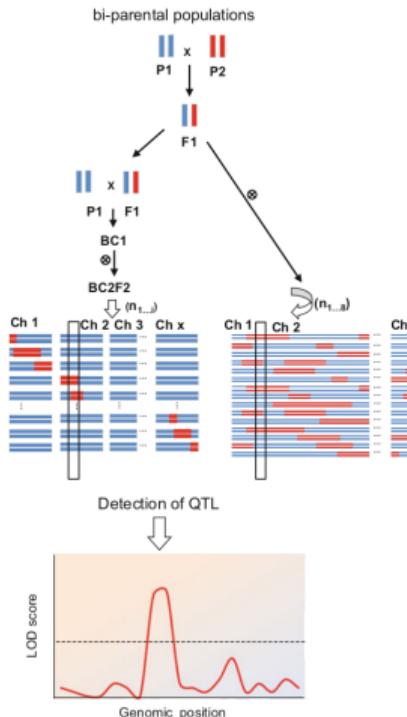
Dos aproximaciones:

1. Mapeo de loci de caracteres cuantitativos (QTL)
2. Mapeo a nivel fino con estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

# Mapeo de loci de caracteres cuantitativos (QTL)

**Objetivo** Identificar genes asociados con fenotipos

**Cómo** Analiza la progenie segregante de cruzas controladas. Líneas endogámicas recombinantes (RIL), líneas de introgresión (IL)

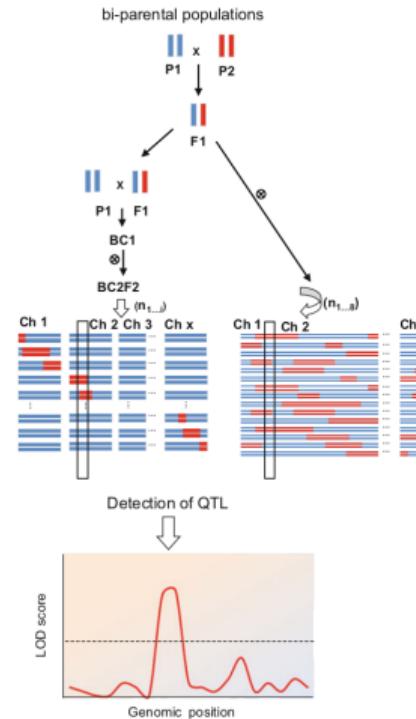


# Mapeo de loci de caracteres cuantitativos (QTL)

**Ventaja** Método poderoso para identificar regiones del genoma relacionadas con cierto rasgo

**Limitación** Solo pueden ser mapeados e identificados los alelos polimorficos segregados en la poblacion experimental

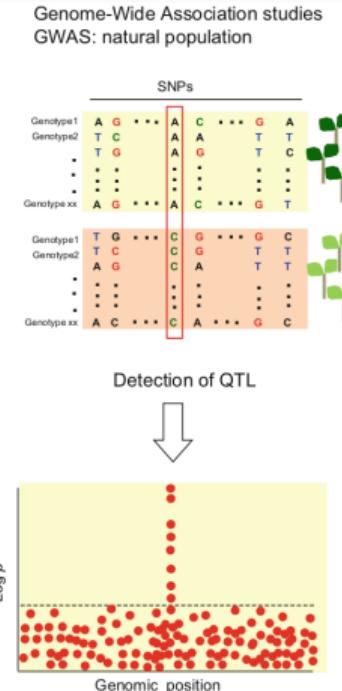
**Solución** Usar más de un conjunto de cruzas o generar poblaciones especializadas que incluyan multiples padres



# Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

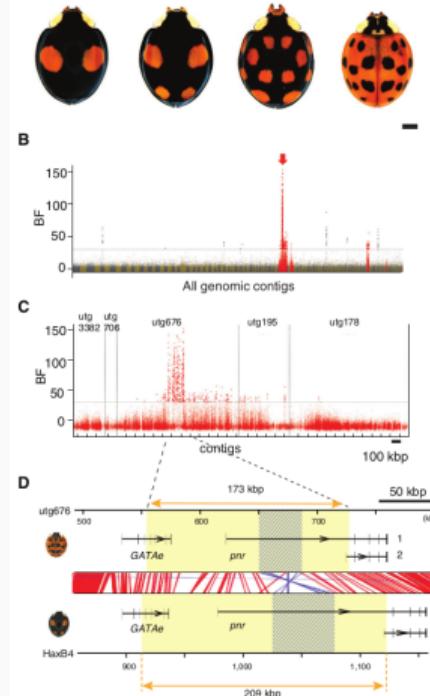
**Objetivo** Mapeo fino para identificar SNPs asociados con la variación fenotípica

**Cómo** Muestreo de muchos individuos con recombinación natural, genotipificación/miles de marcadores, fenotipificación y pruebas estadísticas para probar la asociación entre genotipos y fenotipos



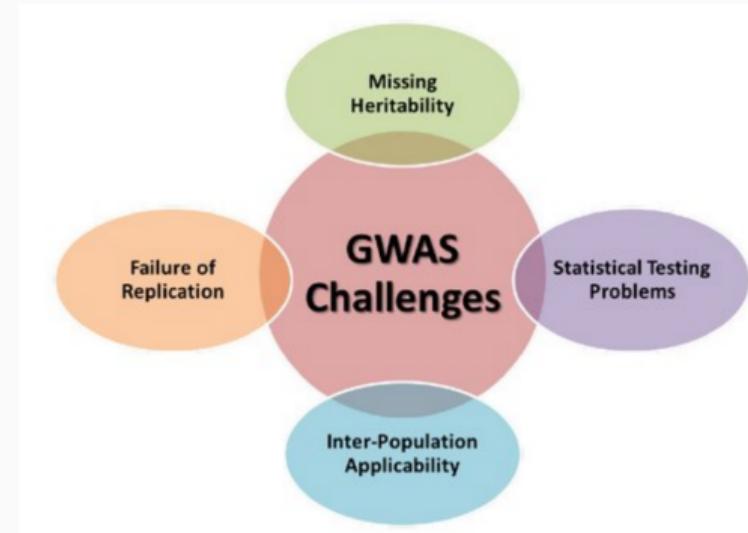
# Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

Ventaja Explora una mayor representación del pool genético. Mapeo de numerosos rasgos en genotipos, puede identificar y mapear QTL



# Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

**Limitación** Gran cantidad de falsos positivos  
(ligamiento entre sitios causales  
y no causales)  
  
Gran parte de la varianza  
fenotípica no es explicada por  
SNPs



---

Figura tomada de [Nahlawi \(2014\)](#)

# Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

No ha cumplido con las altas expectativas:

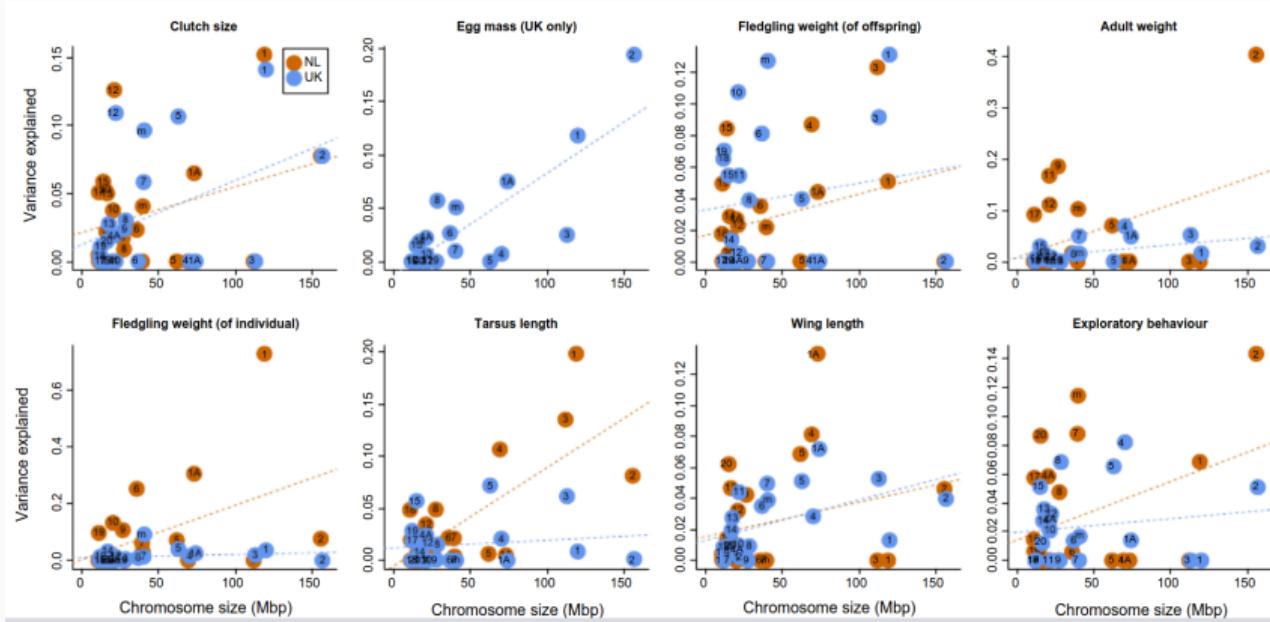
- Ausencia de loci significativos en el genoma completo sugiere la ausencia de loci con mayor efecto



---

Figura tomada de [Lascoux et al \(2016\)](#) eLS John Wiley & Sons

# La proporción de la varianza explicada en un cromosoma está relacionada con su tamaño



Se espera que los caracteres estén influenciados por muchos loci de efectos pequeños



---

Figura tomada de [Lascoux et al \(2016\)](#) eLS John Wiley & Sons

## Modelo clásico infinitesimal

Es una aproximación razonable para la mayoría de los caracteres cuantitativos:

- historia de vida, comportamiento y morfología

Genética cuantitativa provee una estimación directa del potencial evolutivo de los caracteres

## “Genómica cuantitativa” (*gQC*)

---

# ¿Qué es la Genómica cuantitativa?

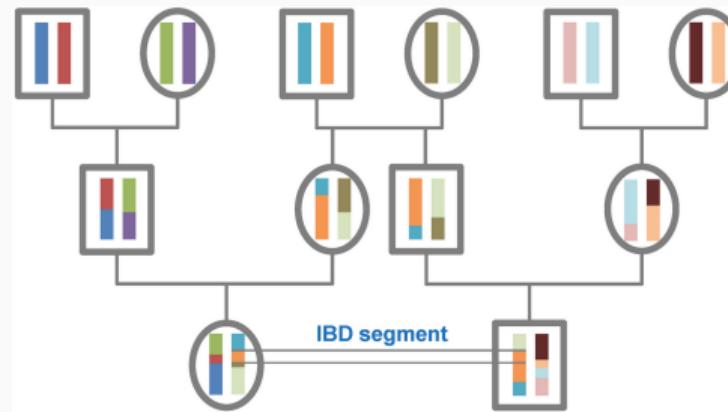
Extensión de genética cuantitativa

Se basa en la estimación del grado de parentesco entre individuos a partir de polimorfismos del genoma completo

- Aplicación de GQ a preguntas previas que no se podían resolver en sistemas naturales

# Las relaciones de parentesco se han basado en pedigrí

- Ayudan a determinar si dos alelos en un locus particular son idénticos por descendencia (IBD)
- *similitud genética esperada*



See the [Genetic Genealogy Wiki](#)

## Proporción del genoma que comparten los individuos

Datos genómicos es posible estimar la proporción realizada del genoma que comparten los individuos

- Matriz de relaciones genómicas (GRM):
  - Approximate Identity-by-Descent (IBD) Probabilities at Single Locus
  - Cumulative Excess of Recent Coalescence
  - Average Allelic Correlation
  - Haplotype Sharing

## Matriz de relaciones genómicas (GRM)

¿Cuántos marcadores son necesarios para una estimación confiable?

- Depende del tamaño físico del genoma y la extensión del desequilibrio de ligamiento
- DL es afectado por especies o poblaciones por variables como el sistema de apareamiento y la estructura poblacional

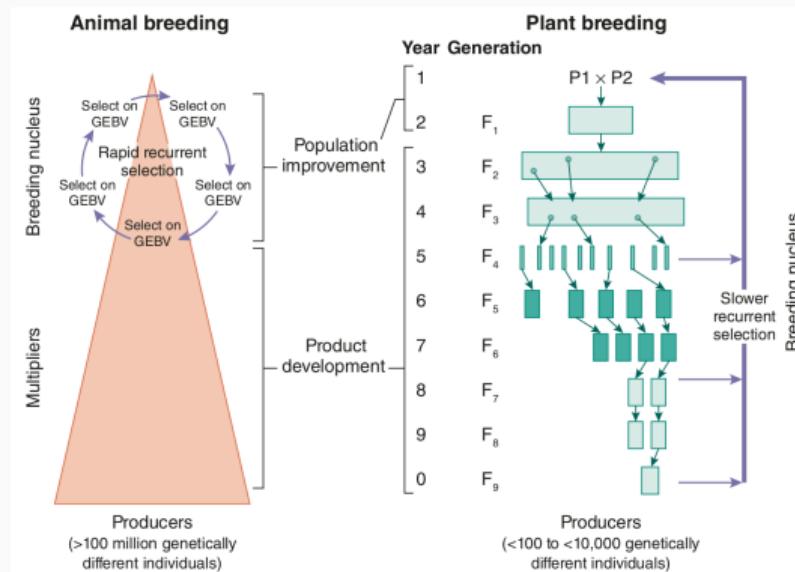
Generan simulaciones utilizando las características de las especies y la poblaciones

Exploran múltiples estimaciones de GRM con diferentes métodos

# Mejoradores de plantas y animales

Primeros en utilizar la matriz de relaciones genéticas (GRM)

- incorporan al modelo animal para predecir breeding value genómico (GEBVs)
- Separación de componentes aditivos y no aditivos de la varianza genética
- Estimaciones más precisas



# Selección genómica en poblaciones silvestres

**Objetivo** El método de Selección genómica funciona en poblaciones silvestres

**Carácter** Tiempo de puesta de huevos

**Genotipificación** 2000 wild great tits (*Parus major*), chip 650k (SNP)

**Calcularon** Breeding value genómico (GEBVs) y el estimador "accuracy"

**Utilizan** Matriz de relaciones genómicas (GRM) en Modelo animal



# ¿El método de Selección genómica funciona en poblaciones silvestres?

**Resultados** Valores "accuracy" del breeding value genómico son menores (0.19-0.210) en comparación con especies domesticadas (0.60-0.83)

Son valores considerables para caracteres con baja heredabilidad (0.2) en aves

**Explicación** Reducción en "accuracy" debida a grandes tamaños efectivos poblaciones > medio millón

**Conclusión** Sí es posible aplicar la selección genómica en poblaciones naturales



# Genómica cuantitativa vs. Genética cuantitativa

approach		data type/method	genomic resolution	necessity of preliminary knowledge (*)	applicability to different taxa	inferable biological information	strengths	weaknesses
quantitative genetics	classical quantitative genetics	phenotypes and resemblance between relatives	no	phenotypic traits, variation in fitness, pedigree information	cultivable taxa for common garden experiments or taxa with known pedigrees	additive genetic covariance ( $V_A$ ) of traits, strength of selection, evolutionary response	direct phenotypic inference, estimate of evolutionary response	experiments or long-term monitoring necessary
	genomic quantitative genetics	GRMs or genotyping (genome-wide neutral SNPs) (**)	high - very high (**)	no (**)	unlimited		more accurate estimates of $V_A$ compared to classical QG, independent of experiments if fitness estimates can be derived from GRMs	large-scale spatial and/or temporal genotyping of populations, pending innovations to quantify fitness from GRMs

Figura modificada de Waldvogel et al (2019) *Evolution Letters*

# Comprensión de procesos evolutivos en poblaciones naturales

- Es posible adquirir gran desidad de marcadores en cualquier especie
- Potencial evolutivo en especies silvestres, donde los planes de mejoramiento o pedigŕis no eran accesibles



# Genómica cuantitativa y Cambio climático

Potencial para mejorar la respuesta de las especies ante el Cambio climático

- Identificar individuos pre-adaptados en programas de migración asistida
- Estimación de breeding value de individuos traslocados, manejo forestal



# Mejorar la respuesta de las especies ante el Cambio climático

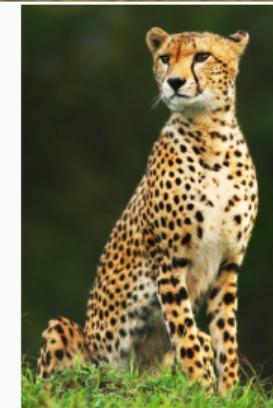
- Breeding value genómico (GEBVs) puede combinarse con estudios de asociación ambiental (EAA)
- Predecir fenotipos e identificar cambios en el desempeño en gradientes ambientales



# Genómica cuantitativa y genética de la conservación

Uso de Breeding value genómico (GEBVs) en  
programas de mejoramiento de especies en peligro

- Datos genómicos pueden optimizar la reproducción de individuos remanentes
- Minizando la depresión por endogamia y exogamia
- Identificar individuos potencialmente adaptados
- Combinar alelos específicos para el rescate genético, genes de resistencia a enfermedades



# !Gracias!

