

Endogamia

Genética cuantitativa

Laura Judith Giraldo Kalil

18 de Febrero de 2020

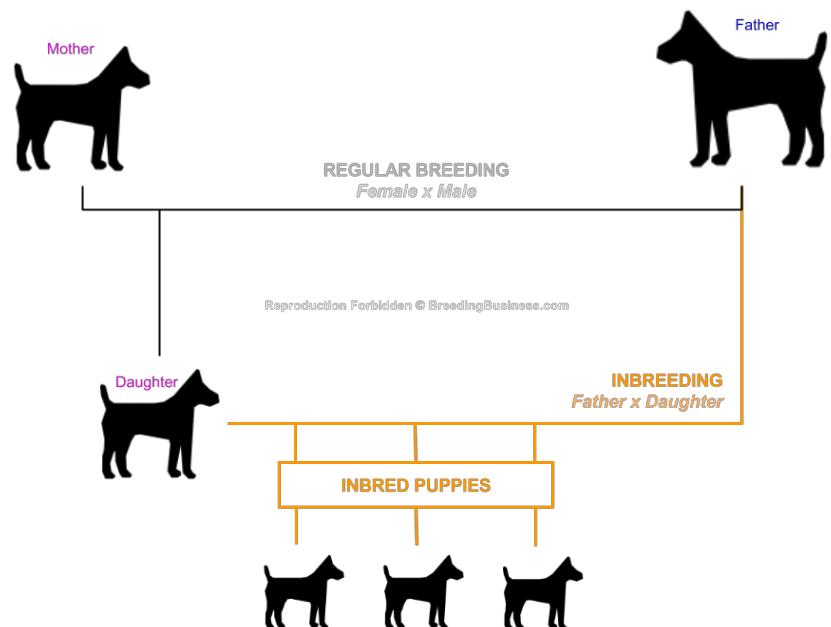
Endogamia



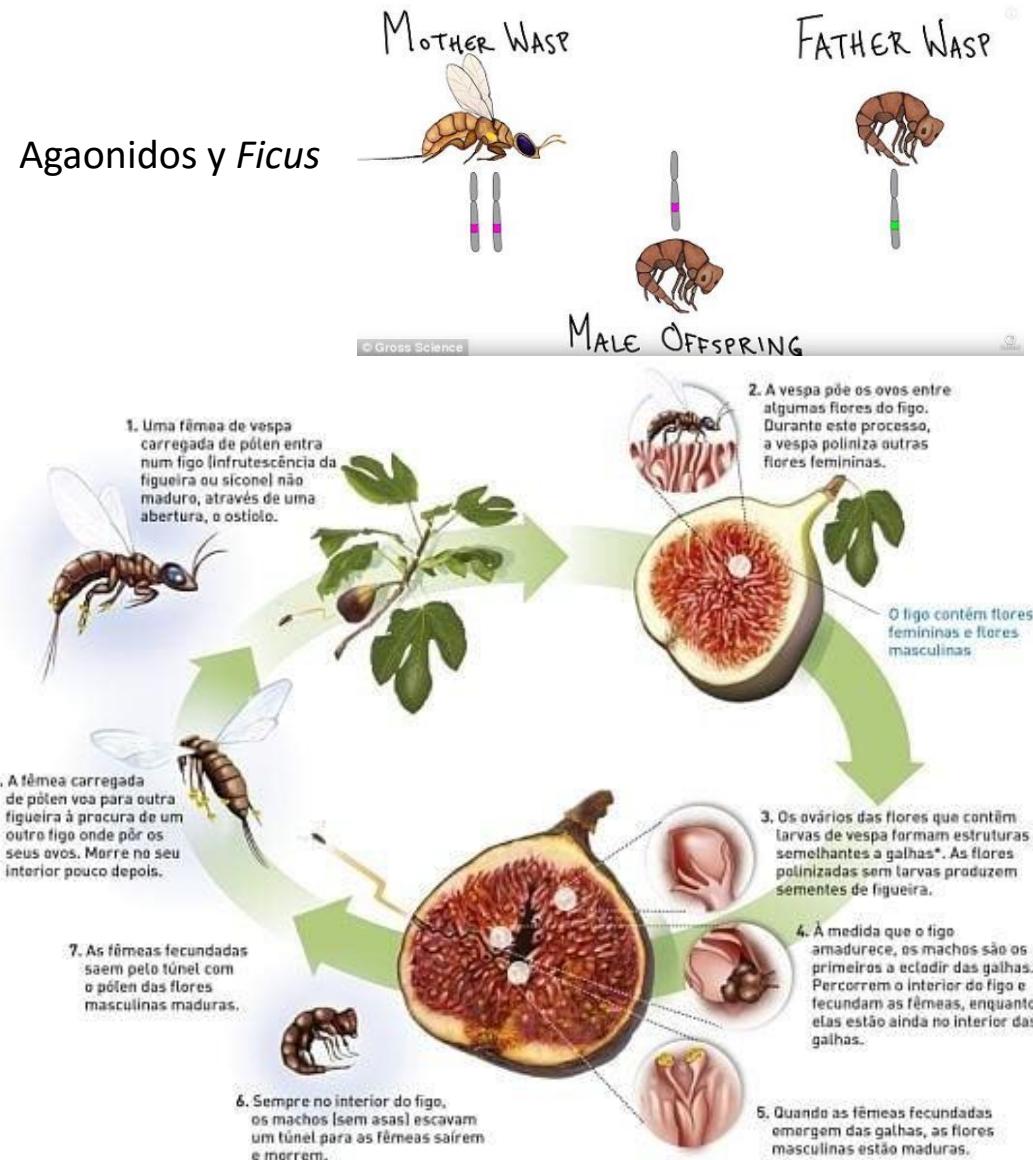
- Apareamiento entre individuos genéticamente emparentados con mayor frecuencia que la esperada por azar

Apareamiento NO aleatorio

- Endogamia y Exogamia
- Apareamiento no aleatorio
 - respecto al genotipo
- Sistemas de apareamiento no causan por sí mismas cambios en las frecuencias alélicas







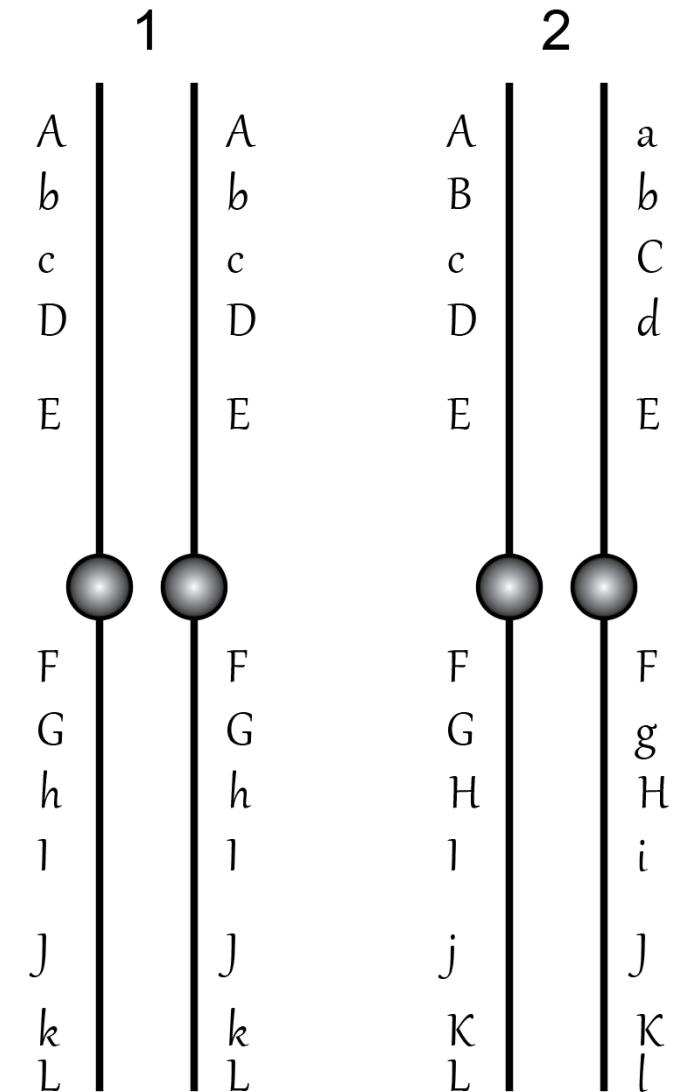
Efectos de la endogamia

- Cambia la media de los rasgos
- Reducción de variación genética
 - Depresión endogámica
 - Poblaciones naturales
- Selección artificial: aplicaciones biotecnológicas

Endogamia

- Aumento de **homocigotos** y disminución de heterocigotos en la población
- Disminución de heterocigosis a lo largo de todo el genoma y aumento de homocigosis: **reducción de variación genética**

Afecta La endogamia afecta ***todos los loci*** en el genoma



Tomado de: <https://canvas.ucdavis.edu/courses/66664/pages/the-magic-of-inbreeding>

Cómo actúa

- **Frecuencias alélicas constantes**, cambian las frecuencias genotípicas
- Efecto efímero en las frecuencias genotípicas si no se continúan las cruzas endogámicas, y si no hay SELECCIÓN (**reversible**)
- Alta frecuencia de homocigotos desaparece en una generación de apareamiento aleatorio, se regresa al equilibrio HW

Apareamiento NO aleatorio -no confundir con la endogamia-

Positive assortative mating



Harris & Siefferman, 2014 PLOS ONE, 9(2)
https://es.wikipedia.org/wiki/Sialia_sialis

Negative assortative mating



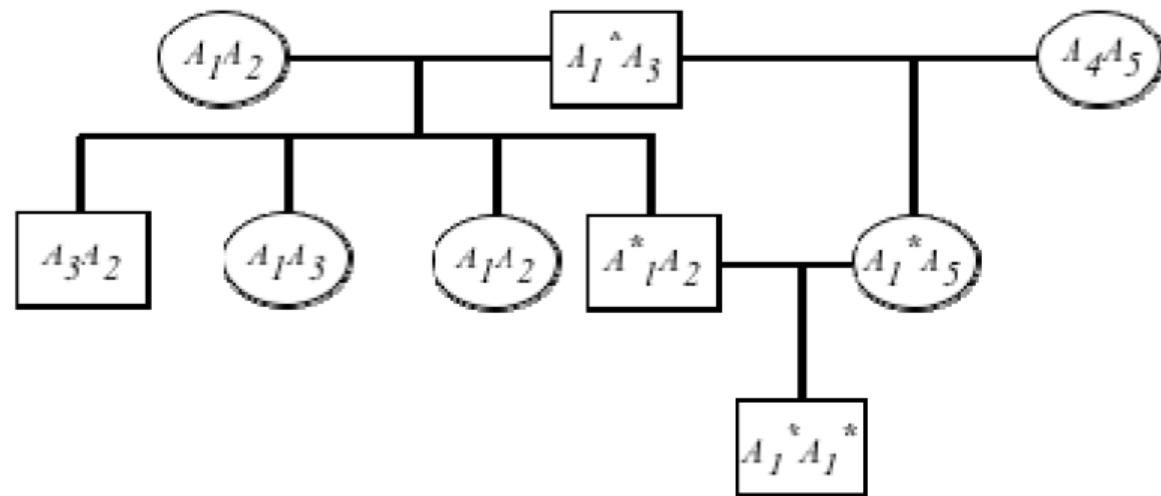
Canis lupus

Hedrick et al. 2016. Evolution, 70(4):757-766

Apareamiento selectivo positivo (assortative mating)

- Apareamiento entre individuos de fenotipo similar con mayor frecuencia que la esperada por azar
- Similar a la endogamia: fenotipos similares pueden genotipos similares **PERO: si hay cambio de frecuencias alélicas** en algunas circunstancias
- La proporción de individuos que se aparean no es igual a la proporción de individuos en la población
- Afecta las frecuencias genotípicas **SOLO** de los loci involucrados en los fenotipos para selección de pareja (y no a todos los loci del genoma)

Coeficiente de endogamia



Tomado de Núñez- Farfán, 2013

Coeficiente de endogamia

- f : Probabilidad de que dos alelos homólogos en un individuo sean idénticos por descendencia: consanguinidad

$$P(A_1^* A_1^*) = pf$$

Probabilidad de que homocigoto tenga dos alelos idénticos por descendencia

$$P(A_1 A_1^*) = p^2(1 - f)$$

Probabilidad de que homocigoto tenga alelos que **NO** sean idénticos por descendencia



Autócigos	Homócigos
$P = pf + p^2(1 - f)$	
	$= p^2 + fpq$

Frecuencias genotípicas

$$H = 2pq(1 - f) + 0(f)$$

$$P = p^2 + fpq$$

$$H = 2pq - 2fpq$$

$$Q = q^2 + fpq$$

$$f < 0$$

Exceso de Heterocigotos
Exogamia

$$f = 0$$

Apareamientos aleatorios
Equilibrio HW

$$f > 0$$

Exceso de homocigos
Endogamia

$$f = 1$$

Máxima **endogamia**

$$P=p$$

$$H=0$$

$$Q=q$$



Solo homocigotos,
en la misma proporción
que las frecuencias
alélicas

$$\begin{aligned} H &= \underline{2pq(1 - f)} + \underline{0(f)} \\ &= 2pq - 2fpq \end{aligned}$$

Coeficiente de endogámia

$$f = 1 - \frac{H}{2pq}$$

Estimación indirecta

Las frecuencias alélicas NO CAMBIAN

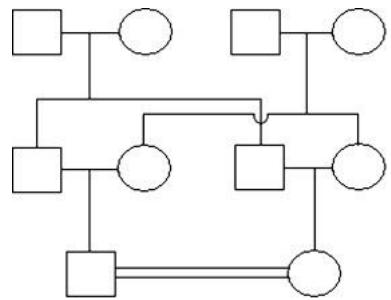
$$p = P + \frac{1}{2}H$$

La endogamia solo cambia
frecuencias GENOTIPICAS

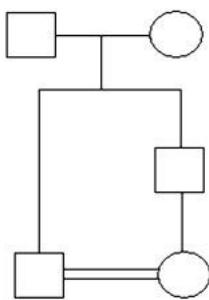
$$= (p^2 + fpq) + \frac{1}{2}(2pq - 2fpq)$$

$$= p$$

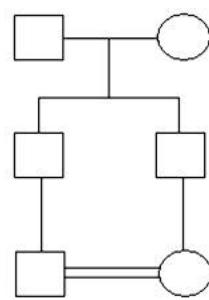




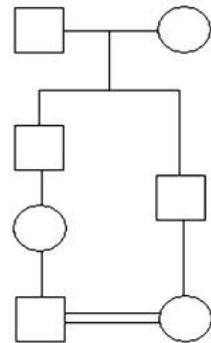
Double First Cousins
 $F=0.125$



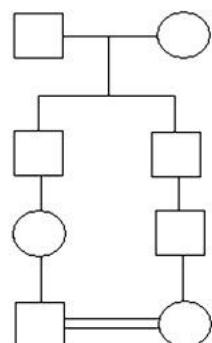
Uncle-niece
 $F=0.125$



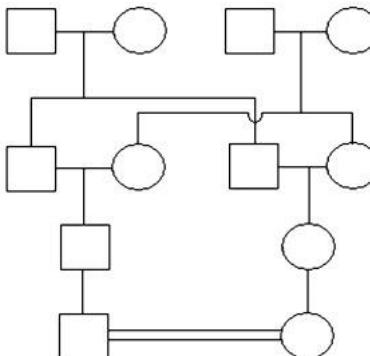
First Cousins
 $F=0.0625$



First Cousins once removed
 $F=0.0313$



Second Cousins
 $F=0.0156$



Double Second Cousins
 $F=0.0313$

Hamamy, J Community Genet. 2012 Jul; 3(3): 185–192.

Tabla 1. Ejemplos de apareamientos y coeficientes de consanguinidad de la descendencia, expresado como coeficiente de consanguinidad (F : probabilidad) y % de consanguinidad

Apareamientos	F	%F
Padre x Hija	0,25	25,0%
Madre x Hijo	0,25	25,0%
Hermanos Completos	0,25	25,0%
Medio Hermano x Media Hermana	0,125	12,5%
Padre x Nieta	0,125	12,5%
Hijo de un Padre x Nieta del Padre	0,0625	6,25%
Nieto de un Padre x Nieta del Padre	0,0313	3,13%

El coeficiente de endogamia depende del grado de parentesco de los padres

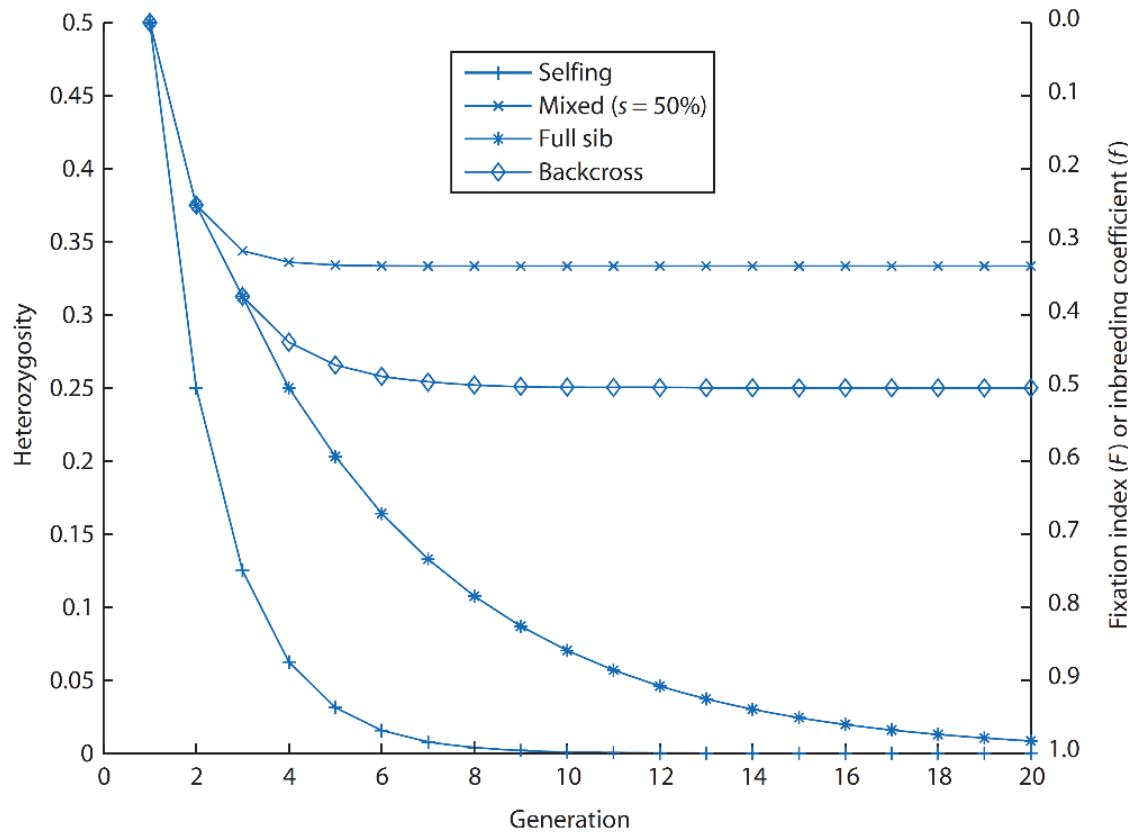


Figure 2.13 The impact of various systems of consanguineous mating or inbreeding on heterozygosity, the fixation index (F), and the inbreeding coefficient (f) over time. Initially, the population has allele frequencies of $p = q = 0.5$ and all individuals are assumed randomly mated. Since inbreeding does not change allele frequencies, expected heterozygosity (H_e) remains 0.5 for all 20 generations. As inbreeding progresses, observed heterozygosity declines and the fixation index and inbreeding coefficient increase. Selfing is 100% self-fertilization whereas mixed mating is 50% of the population selfing and 50% randomly mating. Full sib is brother–sister or parent–offspring mating. Backcross is one individual mated to its progeny, then to its grand progeny, then to its great-grand progeny and so on, a mating scheme that is difficult to carry on for many generations. Change in the coefficient of inbreeding over time is based on the following recursion equations: selfing $f_{t+1} = \frac{1}{2}(1 - F_t)$; mixed $f_{t+1} = \frac{1}{2}(1 - F_t)(s)$ where s is the selfing rate; full sib $f_{t+2} = \frac{1}{4}(1 + 2f_{t+1} + f_t)$; backcross $f_{t+1} = \frac{1}{4}(1 + 2f_t)$ (see Falconer & MacKay 1996 for detailed derivations).

Efecto sobre genes en las poblaciones

- Los alelos raros se vuelven más comunes
- Aumenta la proporción de homocigotos recesivos
- Enfermedades raras: homocigosis de alelos deletéreos recesivos

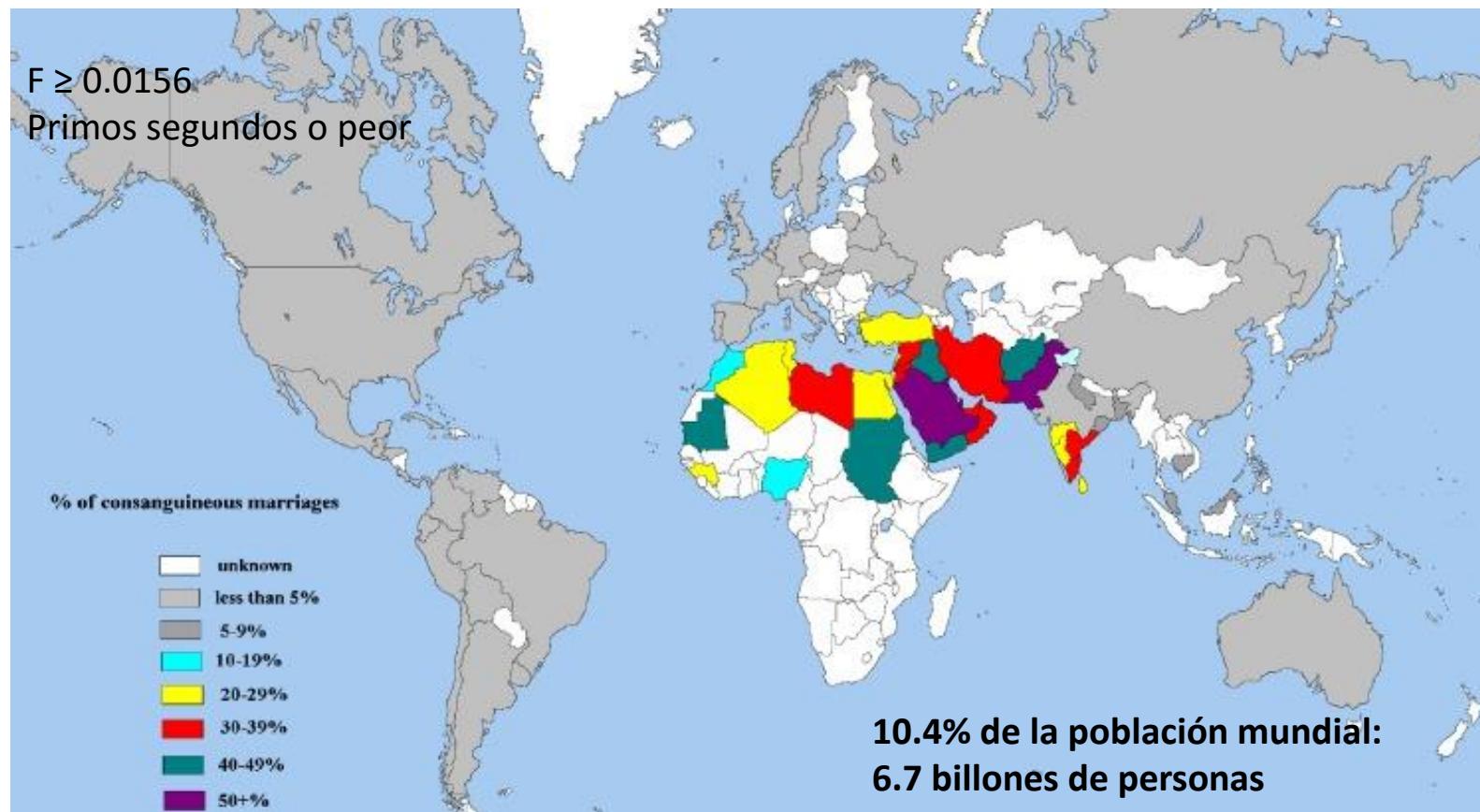
$$\frac{Q_f}{Q} = \frac{q^2 + fpq}{q^2} = 1 + \frac{fp}{q}$$

TABLE 5.1 The ratio of the proportion of recessives with a given inbreeding coefficient (f) to the Hardy–Weinberg proportion of recessives for several allele frequencies.

q	f		
	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{8}$
0.001	32.2	63.4	125.9
0.025	13.5	25.9	50.9
0.01	4.1	7.2	13.4
0.1	1.3	1.6	2.1
0.5	1.0	1.0	1.1



Matrimonios consanguíneos



Hamamy, J Community Genet. 2012 Jul; 3(3): 185–192.

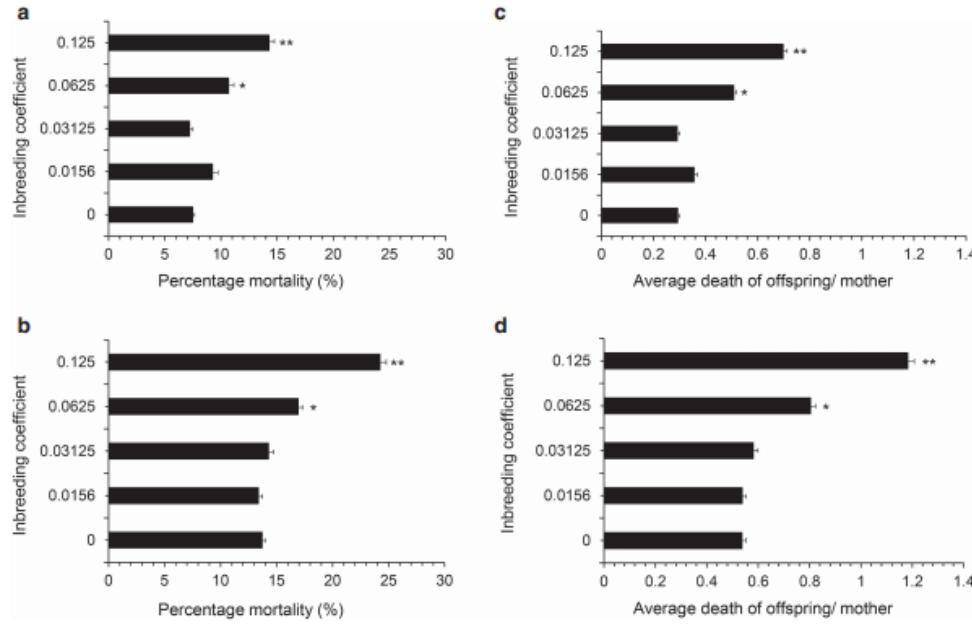


Figure 3. Child mortality with respect to the degree of inbreeding. The (a) USMR and (b) U18MR groups showing percentage mortality rate and (c) USMR and (d) U18MR presenting average mortality per mother in proportion to the coefficient of inbreeding. The percentage mortality and average death per mother for under-5 and under-18 y groups shows inflations with the increasing inbreeding coefficients. * $P < 0.05$ vs. non-inbred (i.e., $F = 0.00$); ** $P < 0.001$ vs. non-inbred ($F = 0.00$) using ANOVA test. USMR, under-5 mortality rate; U18MR, under-18 mortality rate; F, inbreeding coefficient.

Fareed et al. 2017. Nature. 81 (1): 18-26

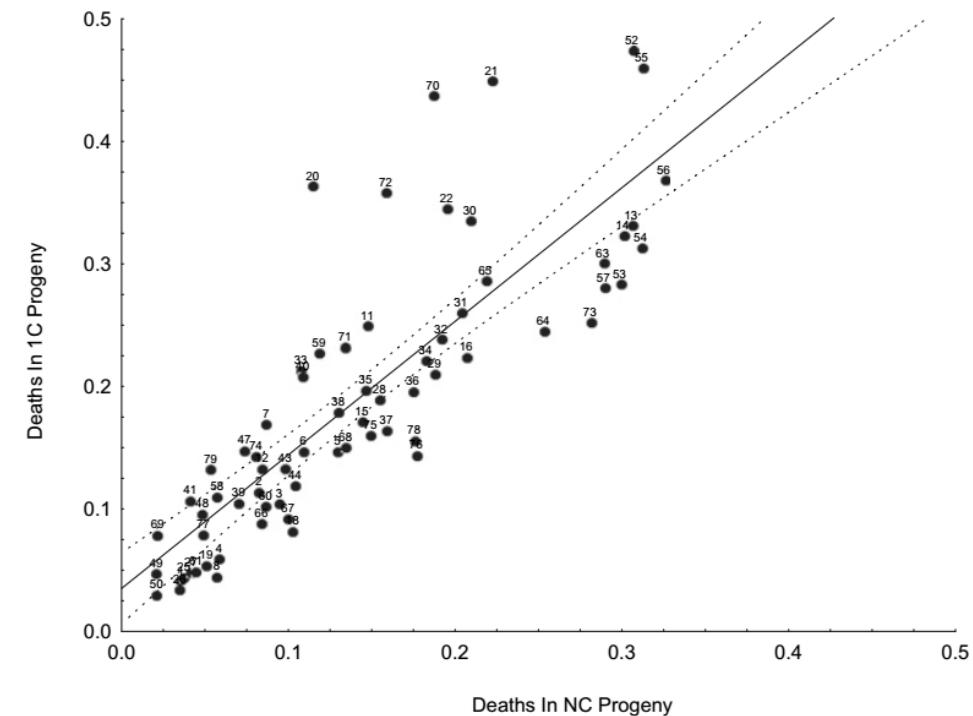


Fig. 3. Comparative mortality in first cousin (1C; $F = 0.0625$: y axis) versus nonconsanguineous progeny (NC; $F = 0$: x axis) in 69 study populations.

Bittles & Black. PNAS. 2010. 107(1): 1779-1786

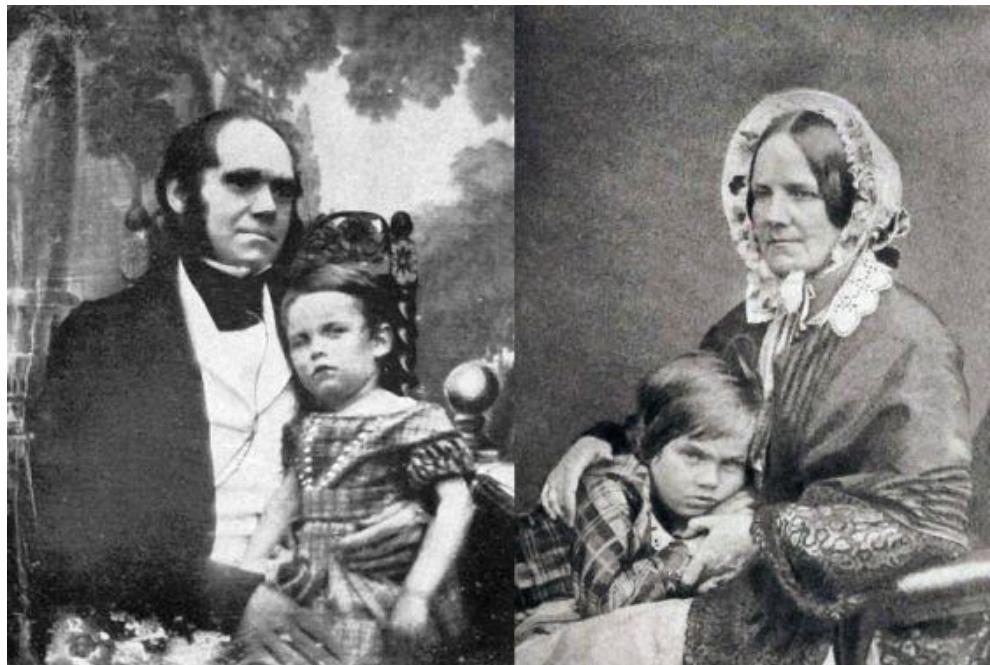
Darwin y su preocupación

- Darwin y su prima hermana: Emma Wedgewood
- 10 hijos, tres muertos, tres infériles
- Nueve generaciones de endogamia

Biology in History

Was the Darwin/Wedgwood Dynasty Adversely Affected by Consanguinity?

Berra et al. *BioScience*. May 2010 60(5):376-383



Tomado de Salas, J. 27 ene 2015. El País.

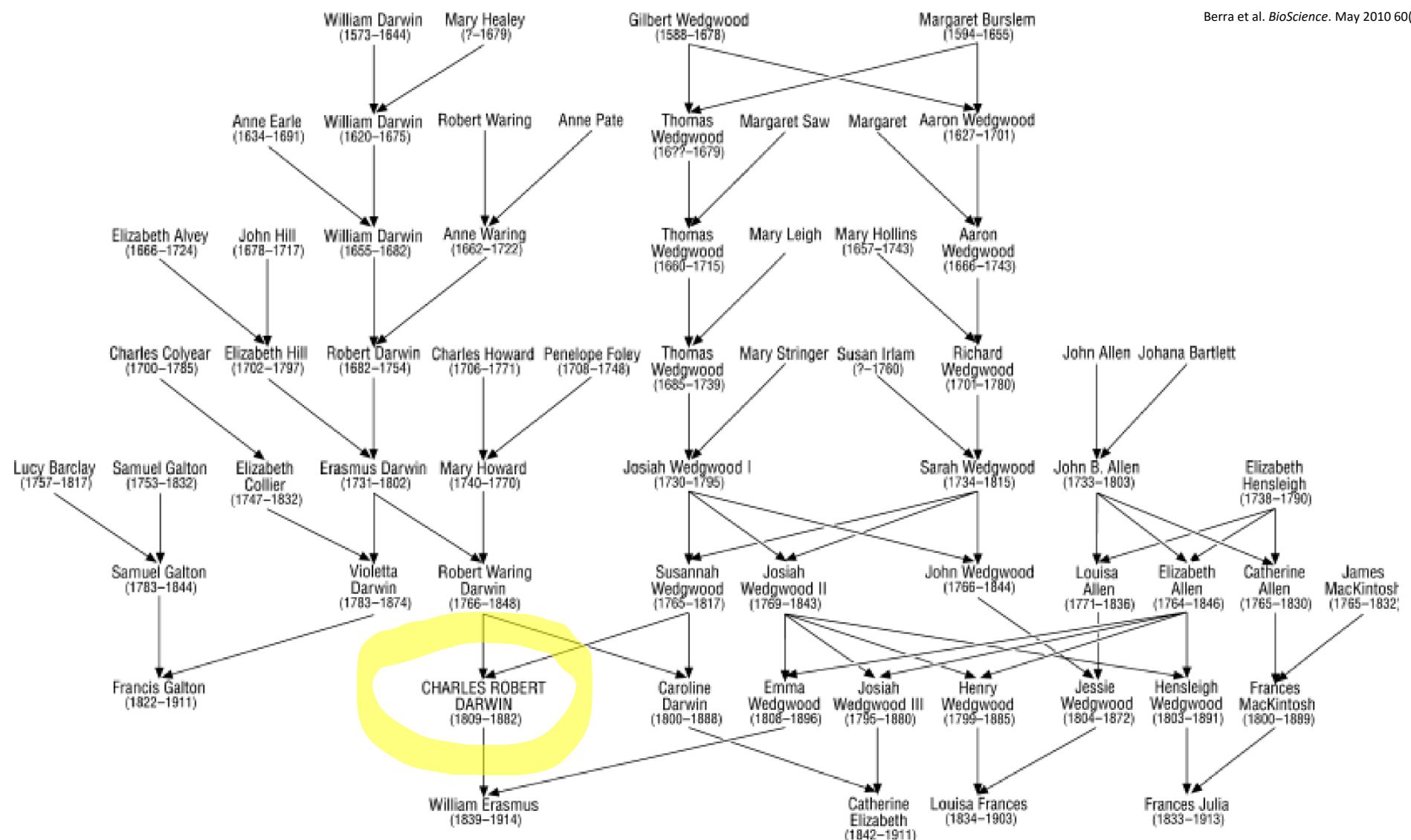
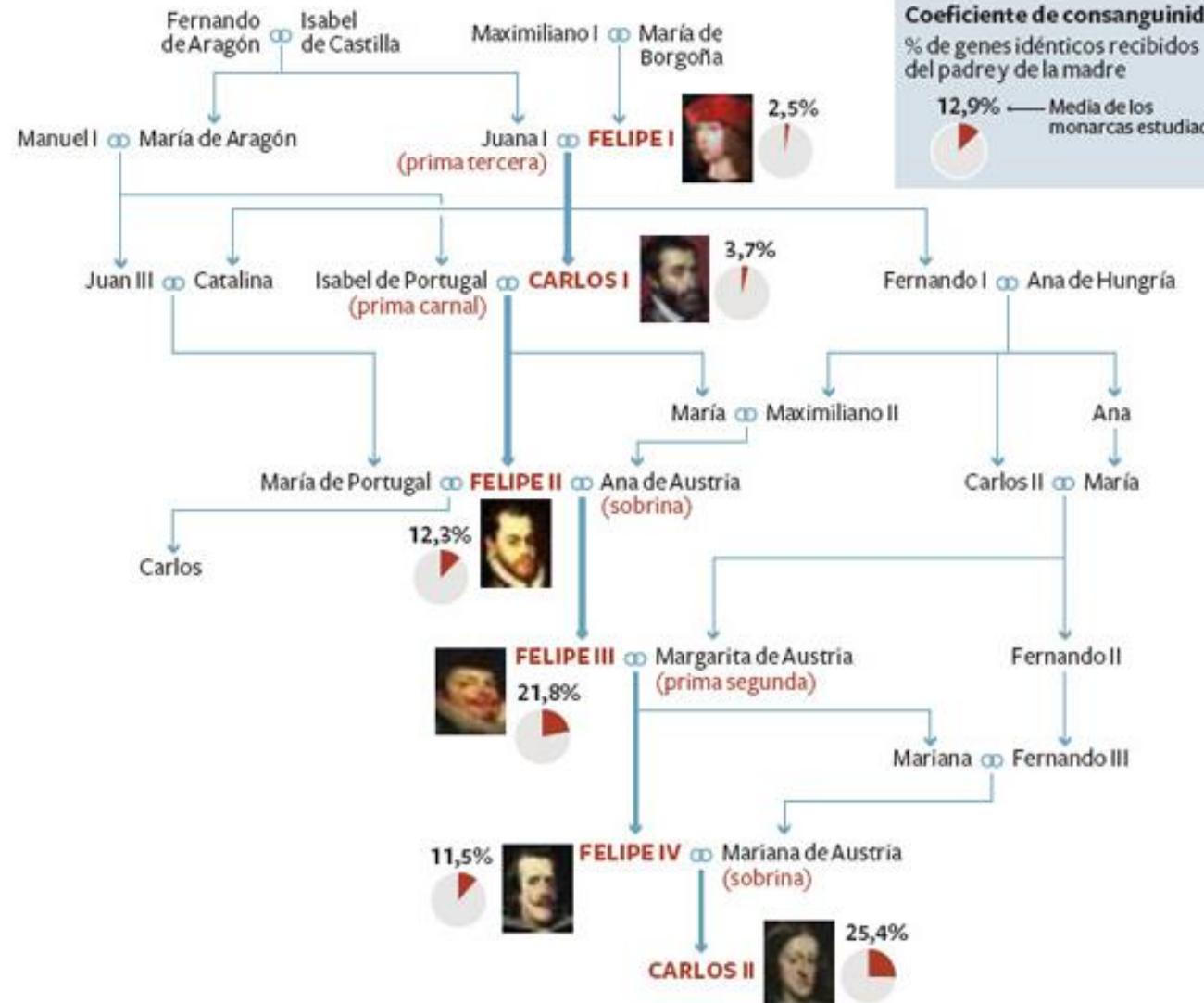


Figure 1. Pedigree of the Darwin/Wedgwood dynasty represented as chains of descent.

Genealogía de la casa de los Habsburgo en España

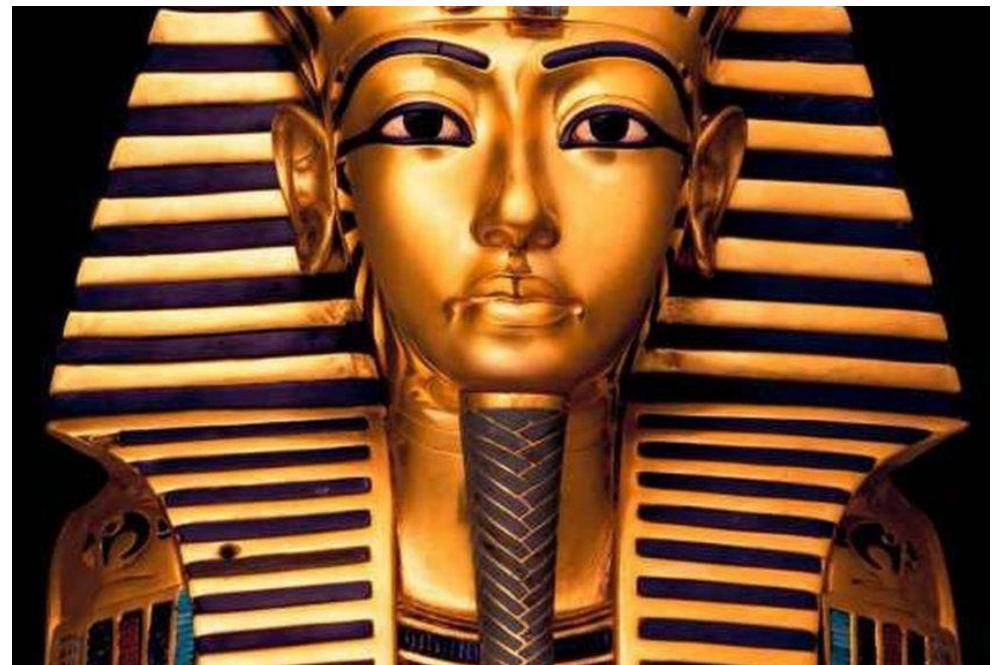


Carlos II: el embrujado,

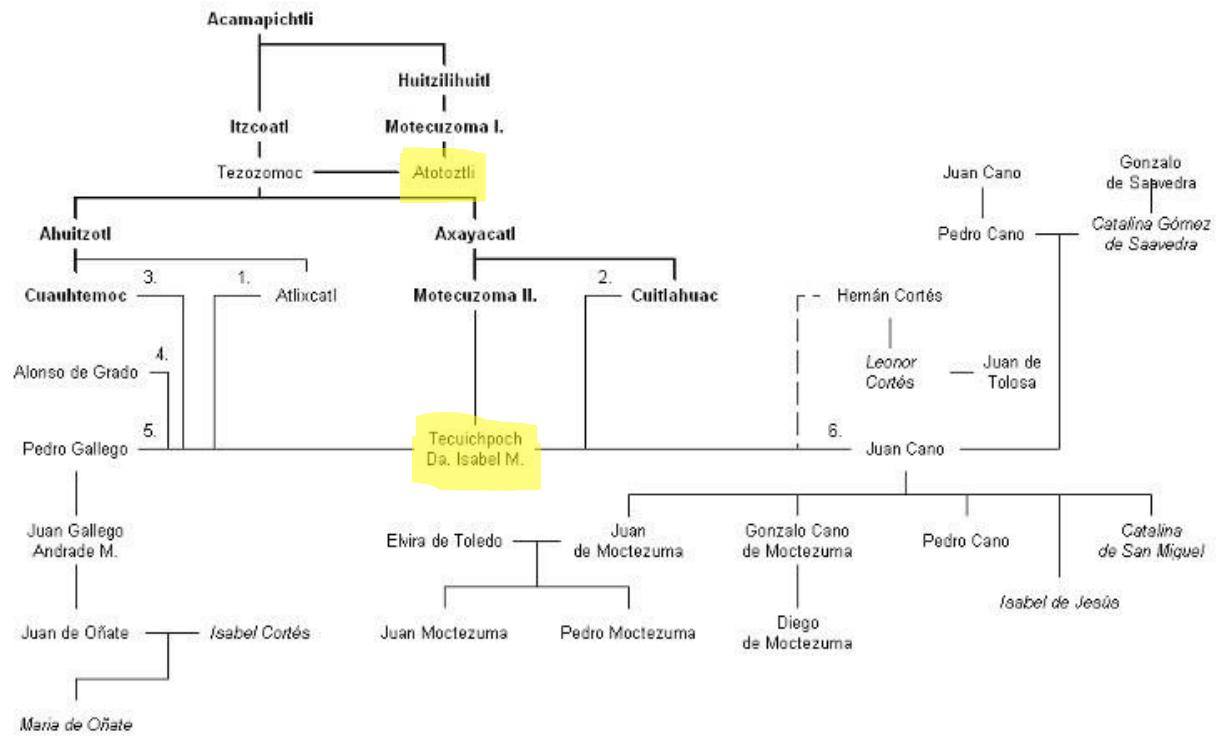
- Hijo de tío y sobrina
- cojo, epiléptico, senil
- murió a los 39 pero padeció como si tuviera 90
- retraso en el desarrollo, problemas para hablar y caminar
- Producto de dos siglos de endogamia



familia del zar Nicolas de Rusia:
Hemofilia



Tutankamon
Labio leporino, graves problemas oseos



Autofertilización

- El caso más extremo de endogamia
- Hermafroditas
- Fusión de gametos provenientes del mismo individuo
- Disminución de variación genética reduce capacidad de adaptación a ambientes cambiantes
- Depresión endogámica: perdida de adecuación
- Incompatibilidad gamética



10 -15% de las plantas con flor

Wright S. et al, 2013. Proc Biol Sci. 280(1760): 20130133.
Evolutionary consequences of self-fertilization in plants

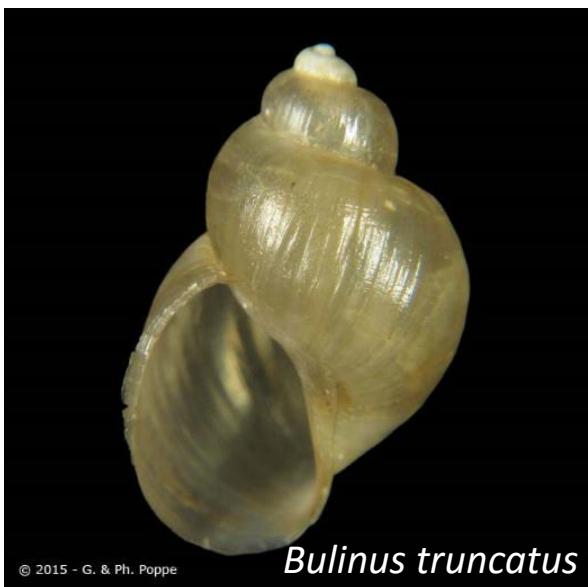
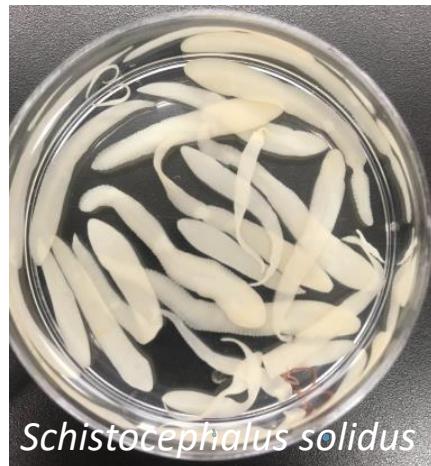
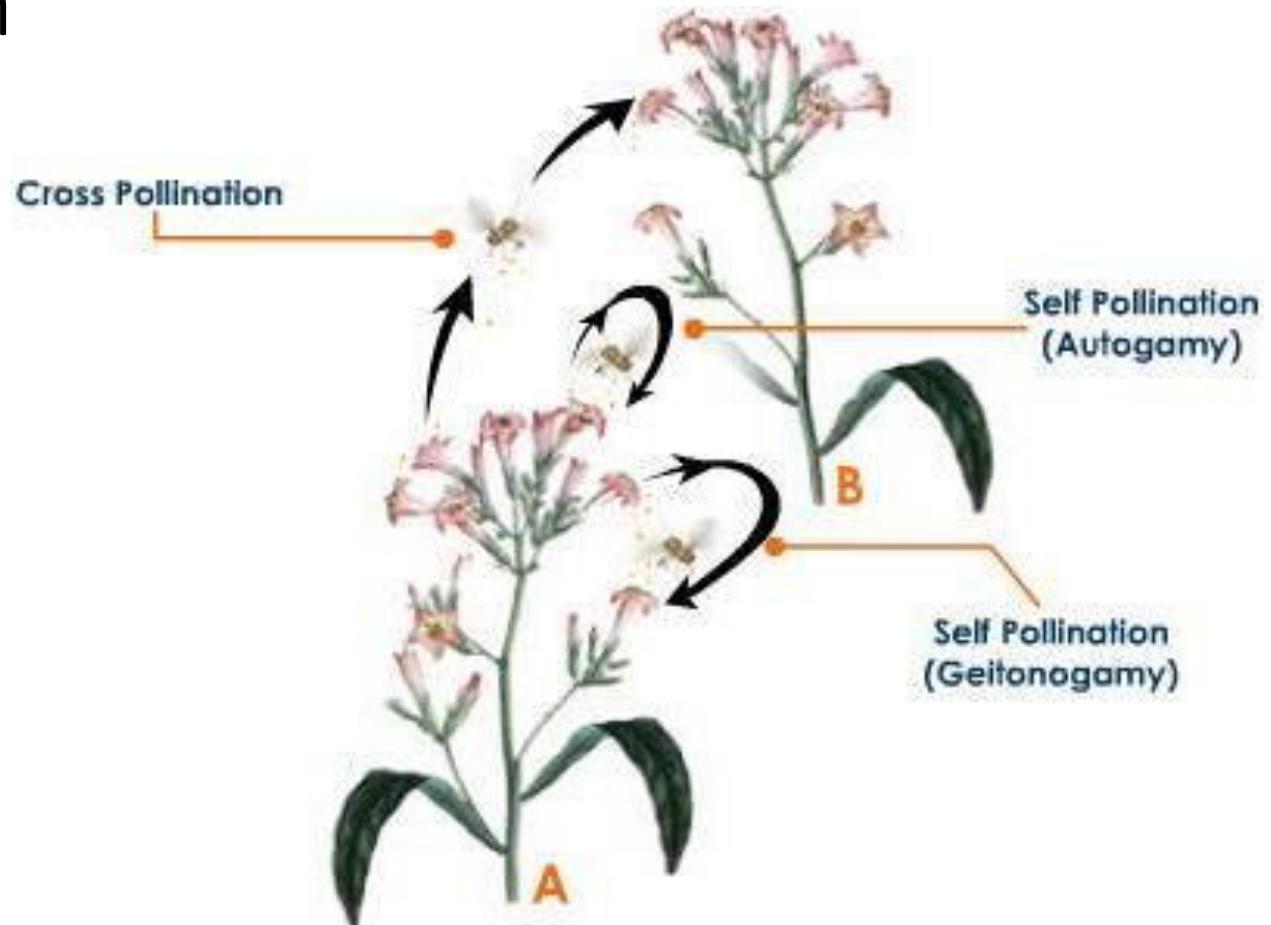


Foto: Jacinta Illuch valero

Autofertilización

- Aseguramiento reproductivo a pesar de escases de parejas
- Mantenimiento de rasgos



Autofertilización

Si es completa, la homocigosis se alcanzará rápidamente

Cruzas autógamas
Posibles

Ocurren en la
misma proporción
que los genotipos

Auto-cruza	Frecuencia	Hijos:		
		A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂
A ₁ A ₁ × A ₁ A ₁	P ₀	P ₀	0	0
A ₁ A ₂ × A ₁ A ₂	H ₀	$\frac{1}{4}H_0$	$\frac{1}{2}H_0$	$\frac{1}{4}H_0$
A ₂ A ₂ × A ₂ A ₂	Q ₀	0	0	Q ₀
	Σ	$P_0 + \frac{1}{4}H_0$	$\frac{1}{2}H_0$	$Q_0 + \frac{1}{4}H_0$
		P ₁	H ₁	Q ₁

Cambio en frecuencias genotípicas en el tiempo con **autofertilización completa**

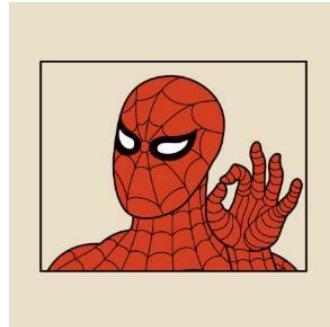
Autofertilización

Proporciones genotípicas de los hijos

$$P_0 + \frac{1}{4}H_0 = P_1$$

$$\frac{1}{2}H_0 = H_1$$

$$Q_0 + \frac{1}{4}H_0 = Q_1,$$



Frecuencias alélicas de los hijos

$$p_1 = P_1 + \frac{1}{2}H_1$$

$$= \left(P_0 + \frac{1}{4}H_0 \right) + \frac{1}{4}H_0$$

$$= p_0$$

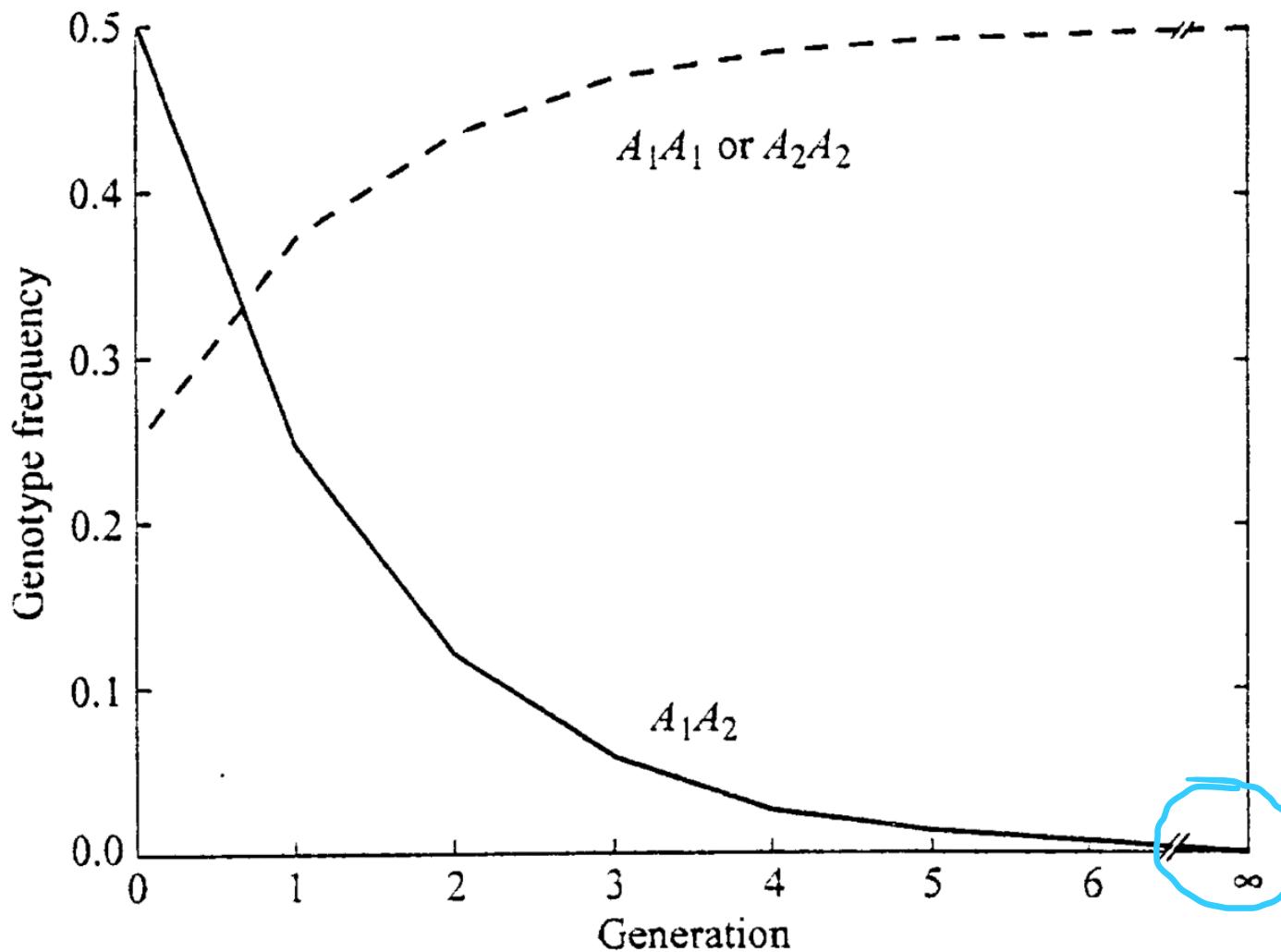
Frecuencias genotípicas
Cambian drásticamente

$$H_{t+1} = \frac{1}{2}H_t$$

$$H_t = \left(\frac{1}{2} \right)^t H_0$$

Cada generación se pierden la mitad de los heterocigotos

Cambio en frecuencias genotípicas en el tiempo con **autofertilización completa**



Frecuencias genotípicas
Cambian drásticamente

$$H_{t+1} = \frac{1}{2} H_t$$

$$H_t = \left(\frac{1}{2}\right)^t H_0$$

Cada generación se pierden la mitad de los heterocigotos

H tiende a cero

Autofertilización parcial

Sistema de apareamiento mixto



Datura stramonium

Autofertilización parcial

Sistemas de
apareamiento
mixto

Frecuencias genotípicas
en la siguiente generación

$$P_1 = \underbrace{Tp_0^2}_{} + \underbrace{S\left(P_0 + \frac{1}{4}H_0\right)}_{}$$

$$H_1 = 2Tp_0q_0 + \frac{1}{2}SH_0$$

$$Q_1 = Tq_0^2 + S\left(Q_0 + \frac{1}{4}H_0\right)$$

Frecuencias alélicas
en la siguiente generación

$$\begin{aligned} p_1 &= P_1 + \frac{1}{2}H_1 \\ &= Tp_0^2 + S\left(P_0 + \frac{1}{4}H_0\right) + \frac{1}{2}\left(2Tp_0q_0 + \frac{1}{2}SH_0\right) \\ &= Tp_0(p_0 + q_0) + S\left(P_0 + \frac{1}{2}H_0\right) = p_0 \end{aligned}$$

$$\textcolor{red}{S} + \textcolor{green}{T} = 1$$

Autofertilización parcial

Frecuencias genotípicas en la siguiente generación

$$P_1 = \underbrace{Tp_0^2}_{} + \underbrace{S\left(P_0 + \frac{1}{4}H_0\right)}_{}$$

$$H_1 = 2Tp_0q_0 + \frac{1}{2}SH_0$$

$$Q_1 = Tq_0^2 + S\left(Q_0 + \frac{1}{4}H_0\right)$$

$$\mathbf{S} + \mathbf{T} = \mathbf{1}$$

Sistemas de apareamiento mixto

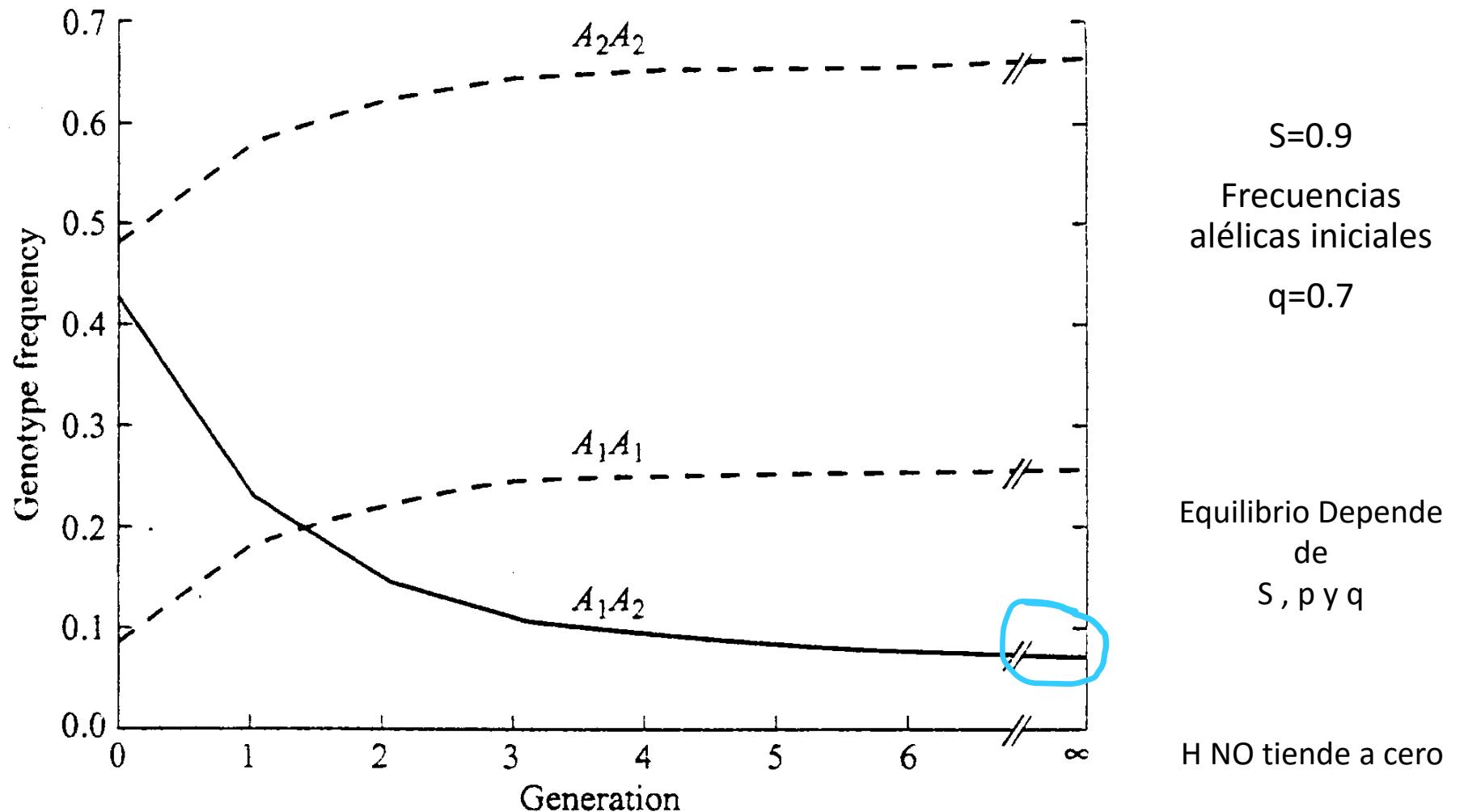


Frecuencias alélicas en la siguiente generación

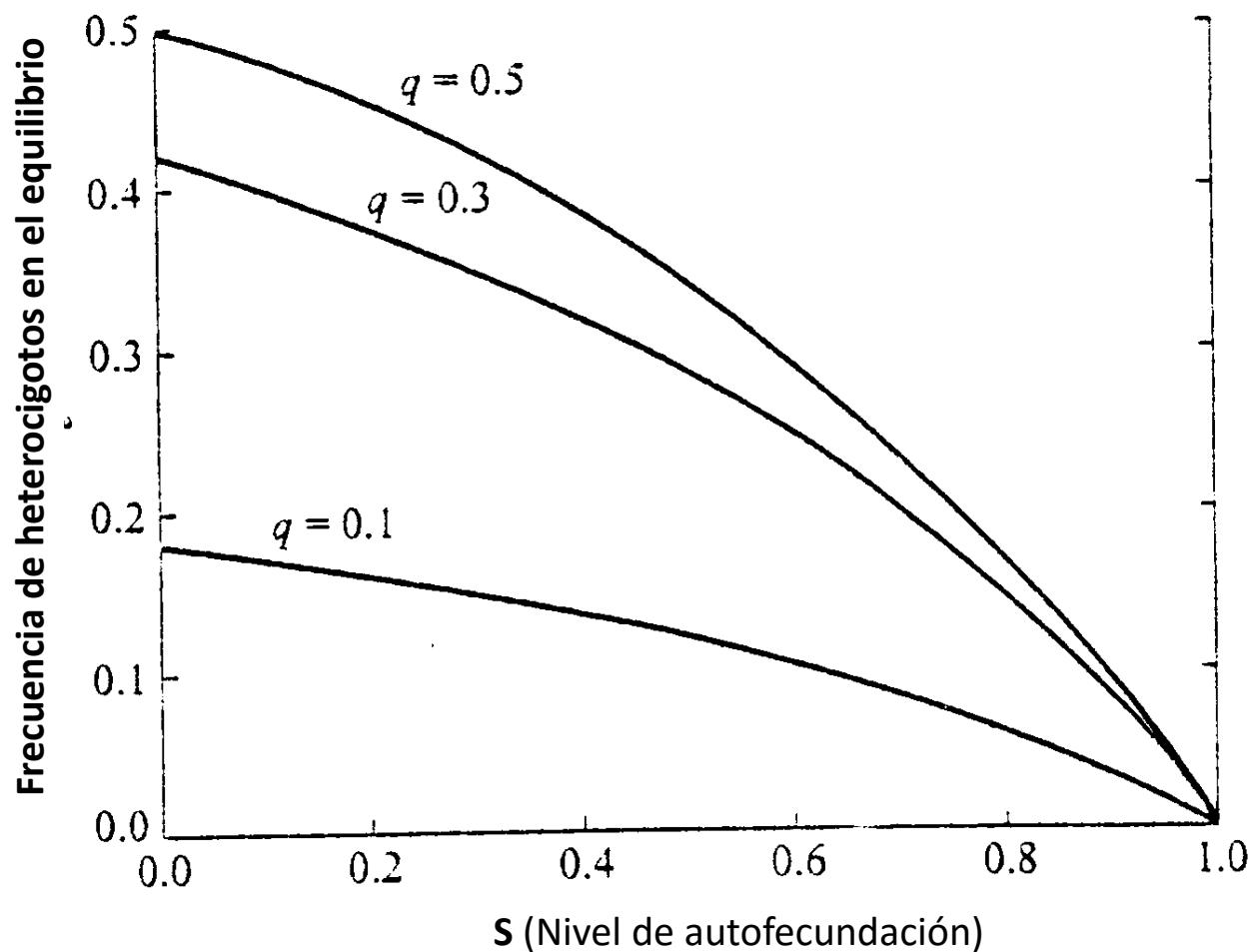
$$\begin{aligned} p_1 &= P_1 + \frac{1}{2}H_1 \\ &= Tp_0^2 + S\left(P_0 + \frac{1}{4}H_0\right) + \frac{1}{2}\left(2Tp_0q_0 + \frac{1}{2}SH_0\right) \\ &= Tp_0(p_0 + q_0) + S\left(P_0 + \frac{1}{2}H_0\right) = p_0 \end{aligned}$$

En serio... ¡no cambian!

Cambio en las frecuencias genotípicas con autofecundación parcial



Efecto del nivel de autofecundación en la heterocigosidad (variación genética)



Heterocigosidad
esperada por
HW

$S=0$

A mayor
autofertilización,
menor
Heterocigosidad

El coeficiente de endogamia y la autofertilización parcial

Cambio de f en el tiempo

$$f_t = \frac{S}{2 - S} \left[1 - \left(\frac{S}{2} \right)^t \right] + \underbrace{\left(\frac{S}{2} \right)^t f_0}_{\text{Crecimiento exponencial}}$$

Después de suficiente tiempo,
se alcanza el punto de equilibrio

$$f_e = \frac{S}{2 - S} \Rightarrow = \frac{1 - T}{1 + T}$$

Ejercicio

- En una población en la que se cumplen las proporciones esperadas en el equilibrio Hardy Weinberg, la heterocigosidad inicial es 0.3. ¿Cuál sería la heterocigosidad esperada después de dos generaciones en las cuales la endogamia es de S=0, S=0.5 y S=1? Discute tus respuestas

$$S+T=1$$

S= 0, T=1 Entrecruzamiento, reproducción aleatoria

$$H_0 = 0.3$$

S=0.5, T=0.5

$$2pq = 0.3$$

S=1, T=0 Autofecundación completa

$$H_{t+1} = 2pqT + \frac{1}{2}SH_t$$

¿Cómo estimar el entrecruzamiento y la autofertilización?



Índice de fijación F

Estas estimaciones serán similares si las tasas de entrecruzamiento no cambian por varias generaciones



Estimación directa de entrecruzamiento

Debemos conocer genotipo materno y de los hijos

TABLE 8.7 The proportion of progeny genotypes expected from a homozygous maternal genotype A_iA_i when proportions S and T of the matings are the result of self-fertilization and outcrossing, respectively.

		Progeny genotypes		
Frequency of mating		A_iA_i	A_iA_j	A_jA_j
S		S	T	T
T		Tp_i	T	Tp_j

Alelos A_i y A_j

Con frecuencia p_i y p_j en el polen
(gametos)

$$H = Tp_j$$



Hijos
heterocigos



Alelo diferente:
viene del padre

$$T=H/p_j$$

Jain & Marshall, 1967

	<i>Site 1</i>		<i>Site 2</i>		<i>Site 3</i>
	<i>Genotype frequencies</i>		<i>Genotype frequencies</i>		<i>Genotype frequencies</i>
<i>BB</i>	0.712	$\hat{q} = 0.219$	0.548	$\hat{q} = 0.417$	0.667
<i>Bb</i>	0.138		0.071		0.060
<i>bb</i>	0.150	$\hat{F}_{pop} = 0.597$	0.381	$\hat{F}_{pop} = 0.854$	$\hat{F}_{pop} = 0.858$
<i>LsLs</i>	0.775	$\hat{q} = 0.162$	0.571	$\hat{q} = 0.395$	0.291
<i>Lsls</i>	0.125		0.071		0.064
<i>lsls</i>	0.100	$\hat{F}_{pop} = 0.539$	0.358	$\hat{F}_{pop} = 0.851$	$\hat{F}_{pop} = 0.853$



$$T = H/p_j$$

T directo: 0.02-0.05

F_D: 0.9-0.96

Avena fatua, Alelos B y b definen coloración de la gluma, y Ls y ls la pubescencia de las hojas

F (poblacional)
varía entre sitios

Metodos de estimación pueden dar resultados distintos

Estimación indirecta de entrecruzamiento

$$\hat{F} = \frac{\hat{S}}{2 - \hat{S}}$$

$$\hat{S} = \frac{2(\hat{H}_E - \hat{H}_O)}{2\hat{H}_E - \hat{H}_O}$$

$$\hat{F} = 1 - \frac{\hat{H}_O}{\hat{H}_E}$$

TABLE 8.8 For five populations of the selfing hermaphroditic mangrove killifish, the mean number of alleles per locus (\bar{n}), the expected and observed heterozygosity, and the estimated fixation index and selfing rate. Data from M. Mackiewicz, et al., 2006b.

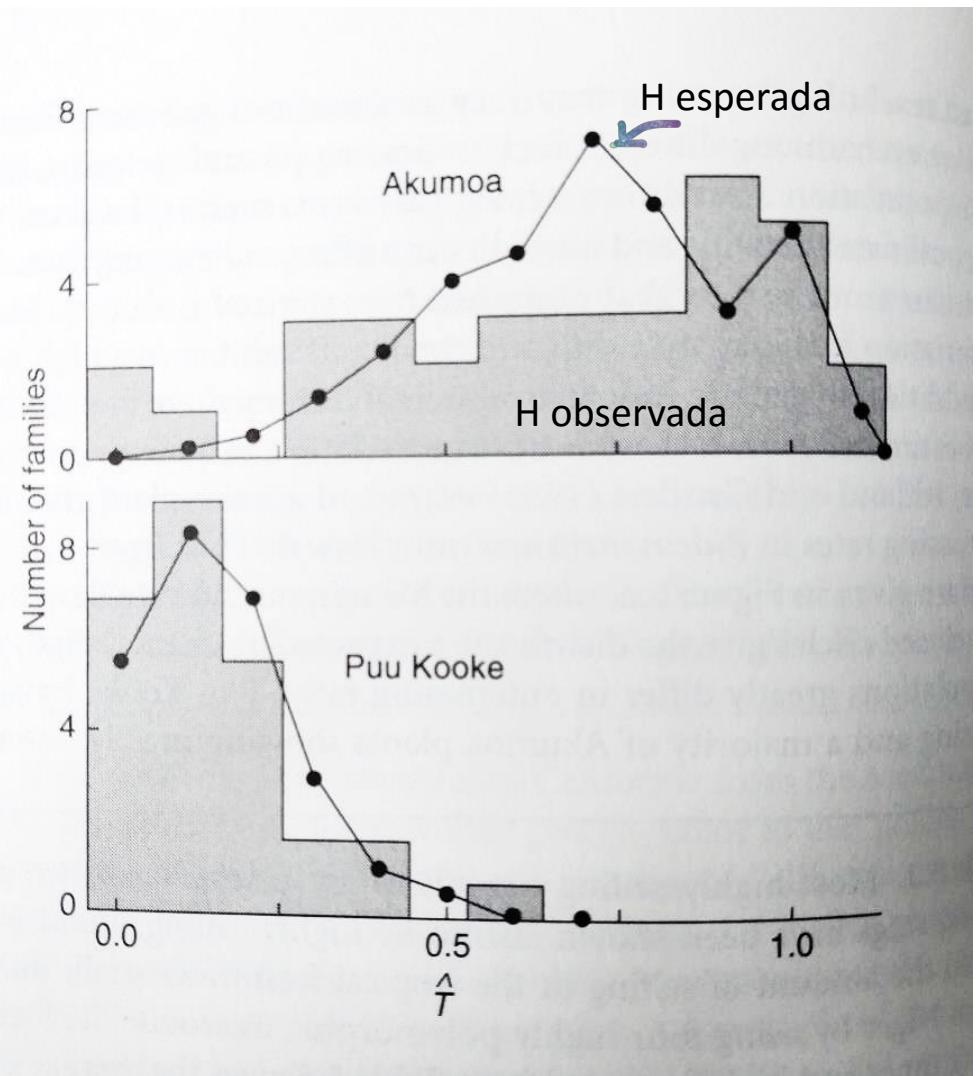
Population	\bar{n}	\hat{H}_E	\hat{H}_O	\hat{F}	\hat{S}
Exuma Island, Bahamas	1.3	0.12	0.0	1.0	1.0
Shark River, FL	4.3	0.42	0.0	1.0	1.0
Charlotte Co., FL	2.0	0.24	0.02	0.92	0.96
St. Lucie Co., FL	3.5	0.47	0.08	0.83	0.91
Twin Cays, Belize	9.8	0.66	0.48	0.27	0.43



Kryptolebias marmoratus

La proporción de endogamia puede ser distinta en poblaciones debido a variación en factores ecológicos

- Densidad poblacional
- Condiciones ambientales
- Heterogeneidad espacial
- Diferencias temporales
- Variación genética entre familias
- Variación espacial de frecuencias alélicas



Ritland y Ganders, 1985

Endogamia biparental

Aumento de homocigosidad no siempre se debe a autofecundación

$$T_m - \bar{T}_s > 0$$

Entrecruzamiento multilocus
(Autofertilización, no
autofecundación aparente)

Media de estimados para un solo locus
(Autofertilización real y otras formas de
endogamia)

TABLE 8.9 Estimates of multilocus (T_m) and mean single locus (\bar{T}_s) out-crossing rates using 10 microsatellite loci in four Brazilian populations of the endangered tree *C. brasiliense*. Data from R. G. Collevatti, et al., 2001a.

Population	T_m	\bar{T}_s	$T_m - \bar{T}_s$
Caldas Novas	1.00	0.81	0.19
Agua Limpa	1.00	0.87	0.13
Brasilia	1.00	0.77	0.23
Uruacu	1.00	0.77	0.23
Mean	1.00	0.80	0.20

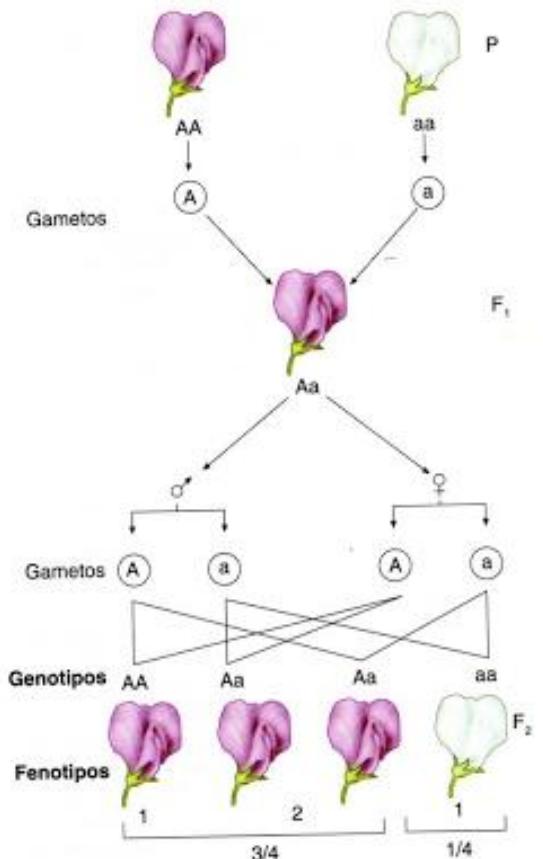
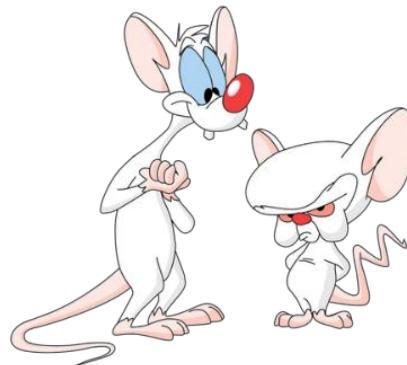


Caryocar brasiliense

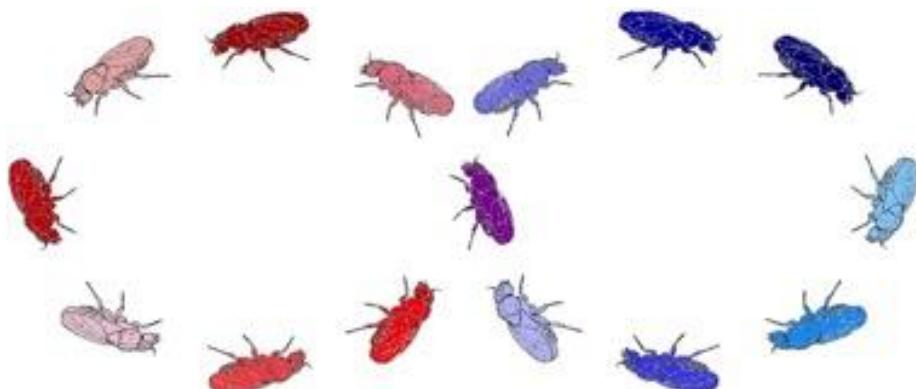
40% cruzas entre hermanos completos

Sistemas regulares de endogamia

- Establecimiento de líneas puras
- Investigación biomédica, evolución
- Homogenización genética
- Constancia de rasgos fenotípicos

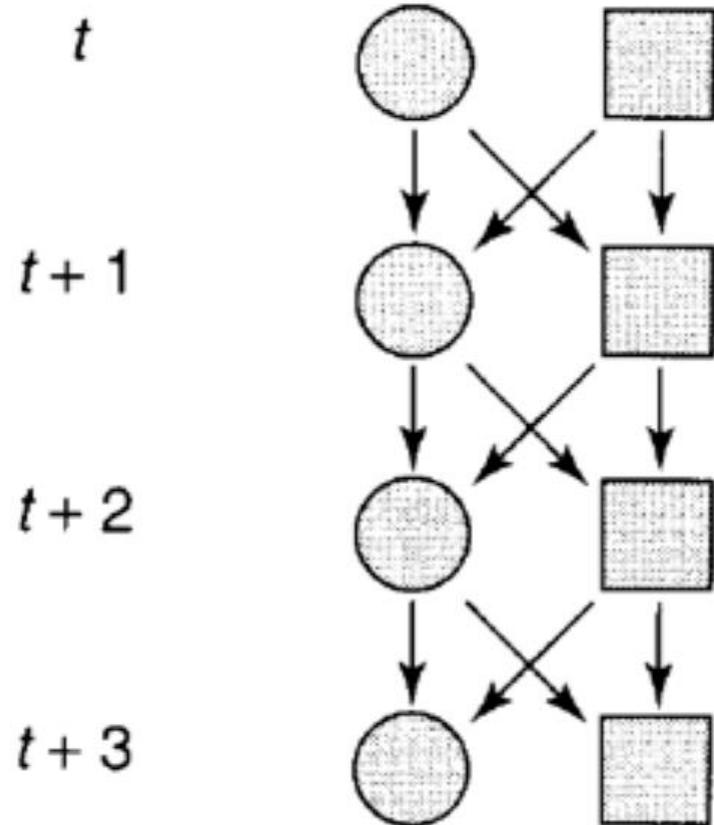


Lineas puras: individuos casi clonales: investigación y selección artificial

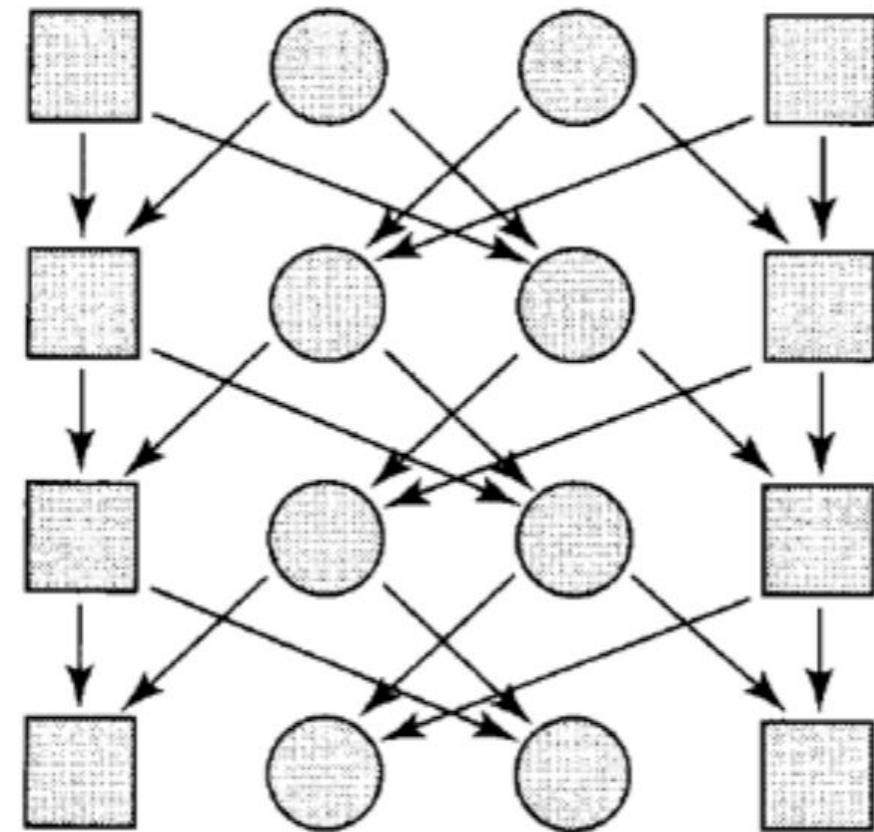


Drosophila Synthetic Population Resource:
<http://wfitch.bio.uci.edu/~dspr/index.html>

Cruzas entre hermanos



Cruzas entre primos hermanos

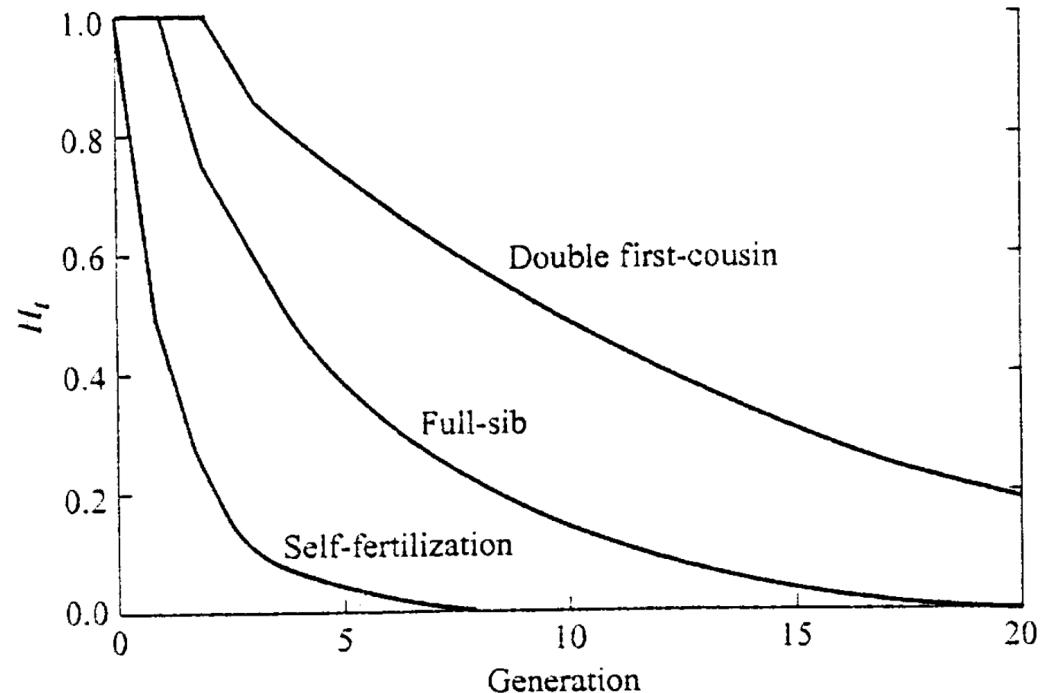


Generación	Heterocigosidad	Proporcion
T	1	1/1
t+1	1	2/2
t+2	0.75	3/4
t+3	0.625	5/8
t+4	0.5	8/16
t+5	0.406	13/32

$$H_{t+2} = \frac{1}{2}H_{t+1} + \frac{1}{4}H_t$$

$$f_{t+2} = \frac{1}{4} + \frac{1}{2}f_{t+1} + \frac{1}{4}f_t$$

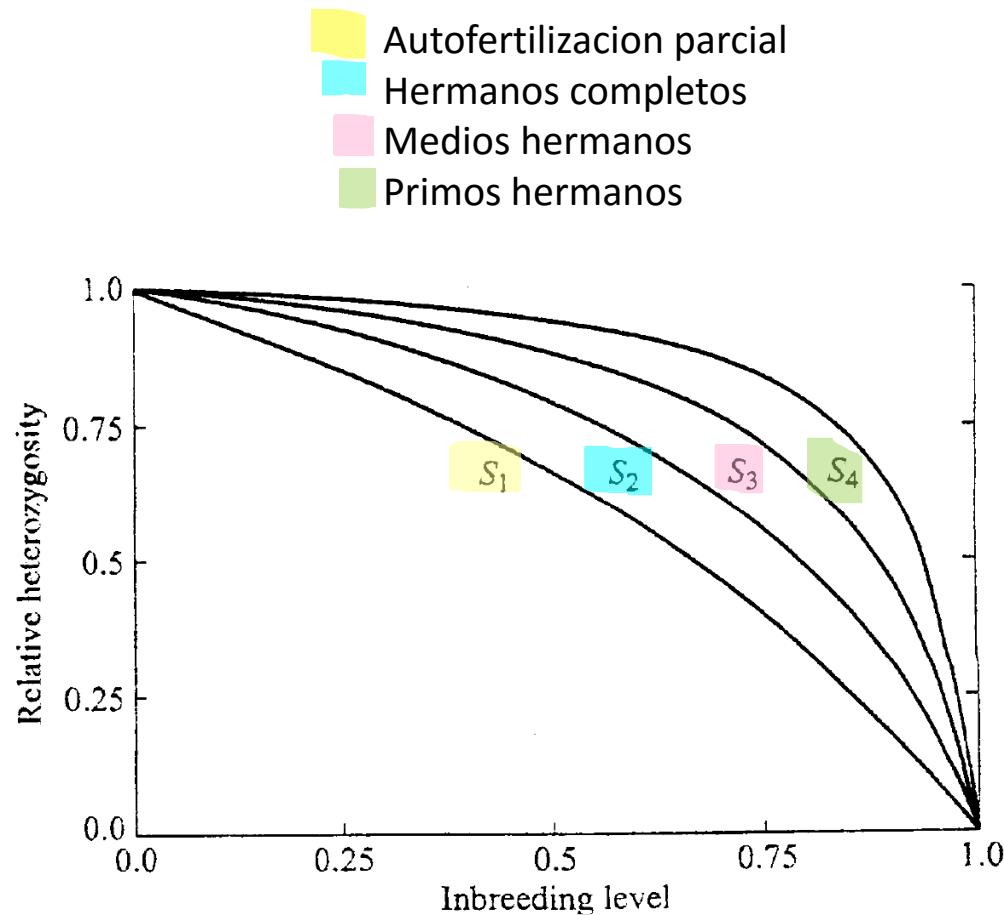
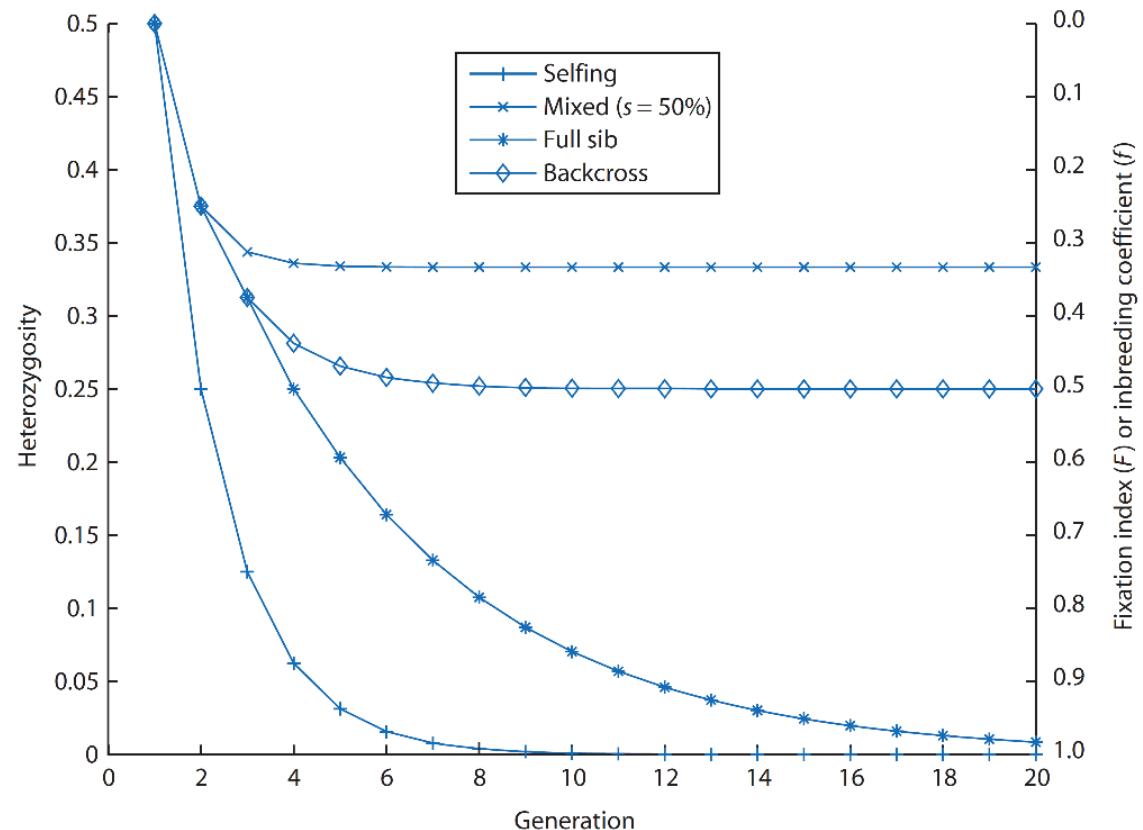
Hermanos completos



$$H_{t+3} = \frac{1}{2}H_{t+2} + \frac{1}{4}H_{t+1} + \frac{1}{8}H_t$$

$$f_{t+3} = \frac{1}{8} + \frac{1}{2}f_{t+2} + \frac{1}{4}f_{t+1} + \frac{1}{8}f_t$$

Primos hermanos



A medida que aumenta la consanguinidad, se acentúa la disminución de la heterocigosidad

Estimación a partir de pedigrees

- Coeficiente de endogamia f varía según el grado de parentesco de los padres
- Se representan solo los individuos que contribuyen a la endogamia del individuo de interés, y que tienen ancestros comunes
- Probabilidad de heredar un alelo a un hijo =0.5
(1/2)

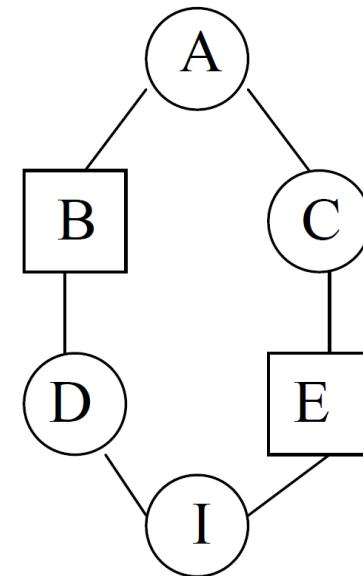


Figura A. Genes

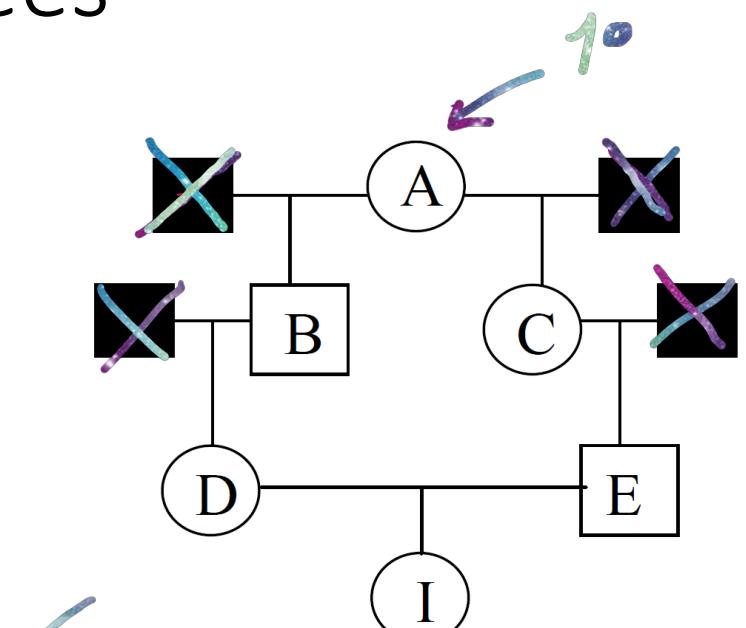
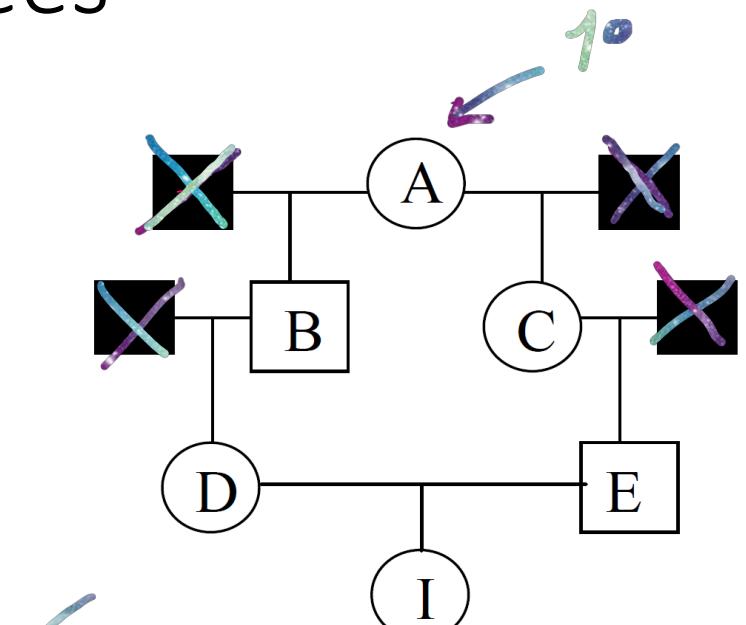
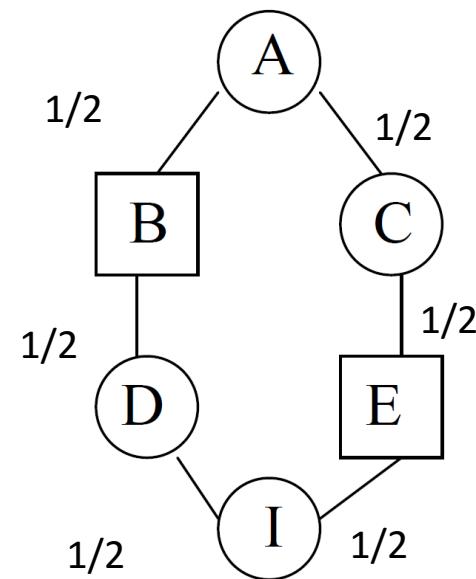


Fig. B. Convencional

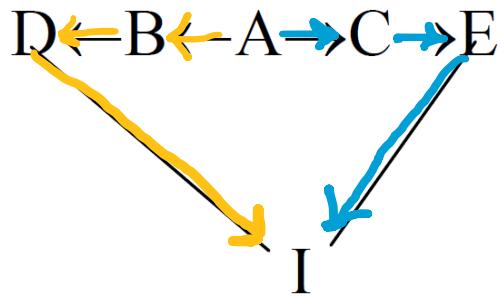
Tomado de Núñez Farfán, 2013

Estimación a partir de pedigrees

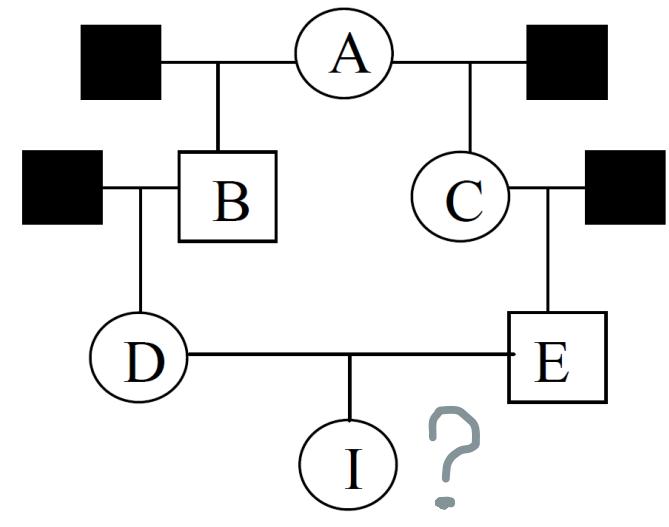
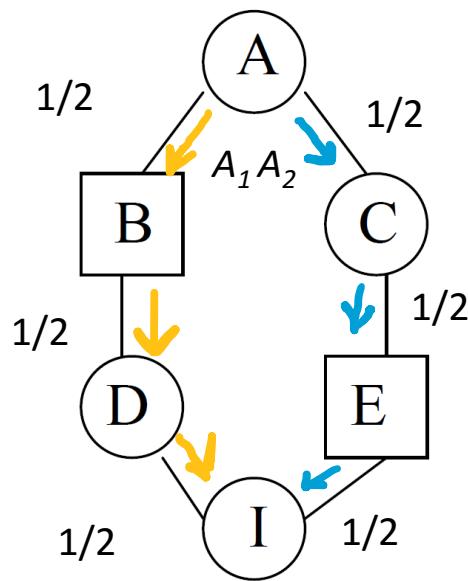
- Localizar ancestros comunes
- Trazar todas las rutas de cada progenitor hacia el ancestro común
- Calcular probabilidad de autocigosis F



Tomado de Núñez Farfán, 2013



Dos formas de tener
Dos Alelos idénticos por descendencia



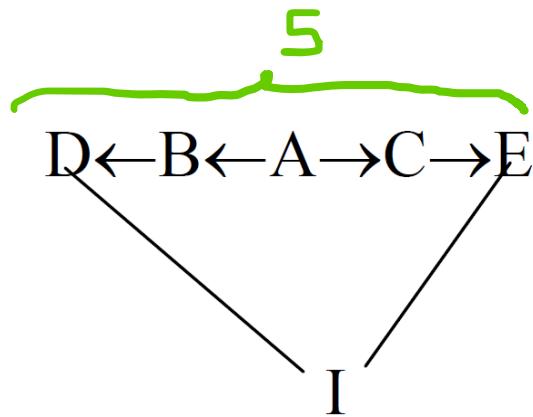
$$\begin{aligned}
 & A_1 A_1 \\
 & \text{desde } D = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} \\
 & \text{desde } E = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} \\
 \\
 & A_2 A_2 \\
 & \text{desde } D = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} \\
 & \text{desde } E = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}
 \end{aligned}
 \quad \left. \right\}$$

$$\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$$

$$\frac{1}{8} \times \frac{1}{8} = \frac{1}{64}$$

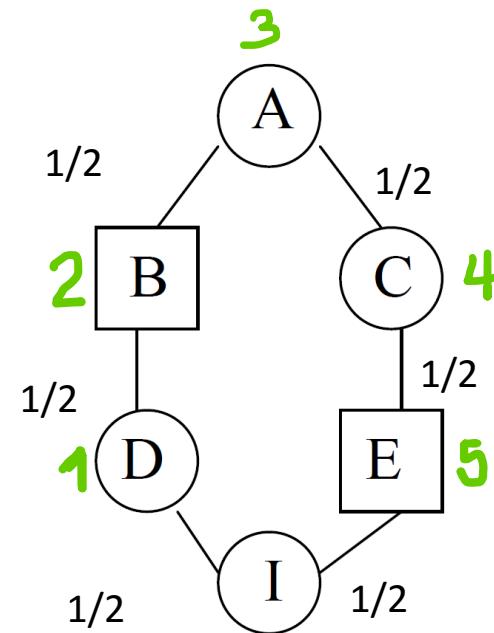
$$\begin{aligned}
 & \text{prob. } A_1 A_1 \quad \text{prob. } A_2 A_2 \\
 & f = \frac{1}{64} + \frac{1}{64} \\
 & f = \frac{1}{32}
 \end{aligned}$$

Otra técnica: Conteo en cadena



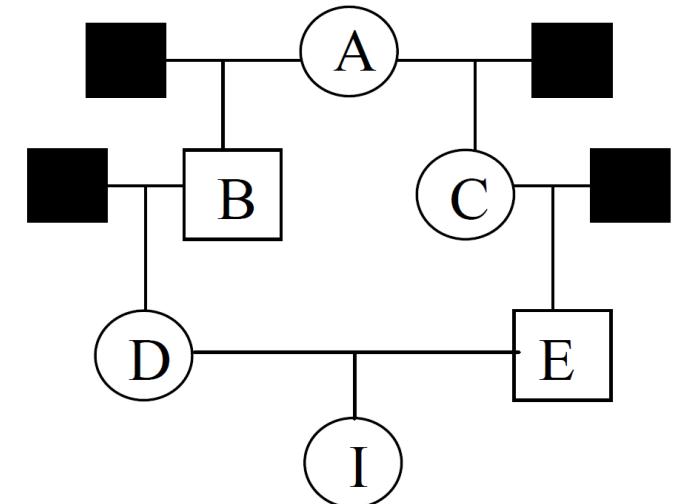
$N = \# \text{ Nodos}$

$$f = \left(\frac{1}{2}\right)^N$$



$$f = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$$

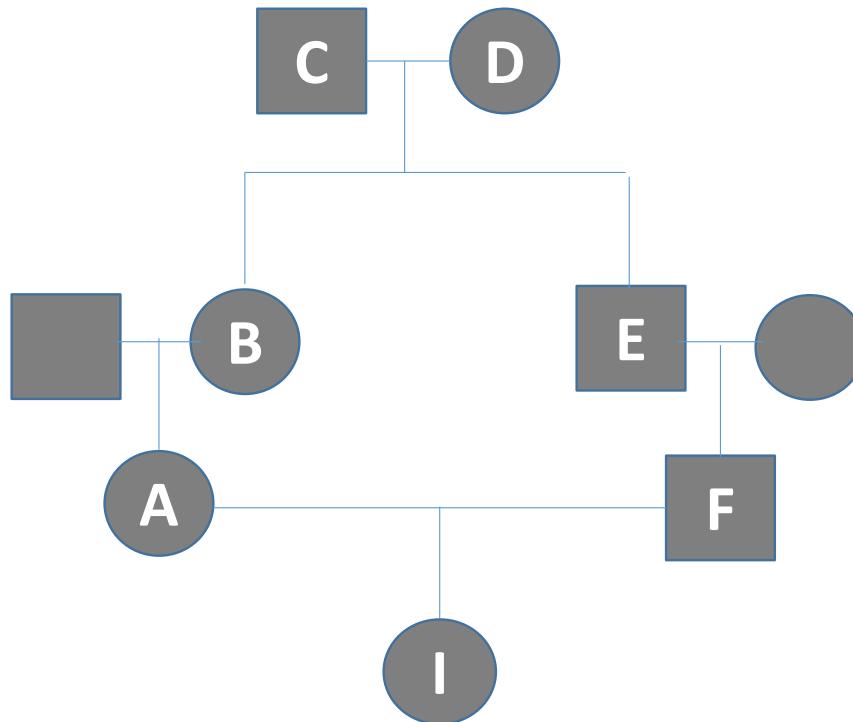
Si hay mas de un
ancestro en común

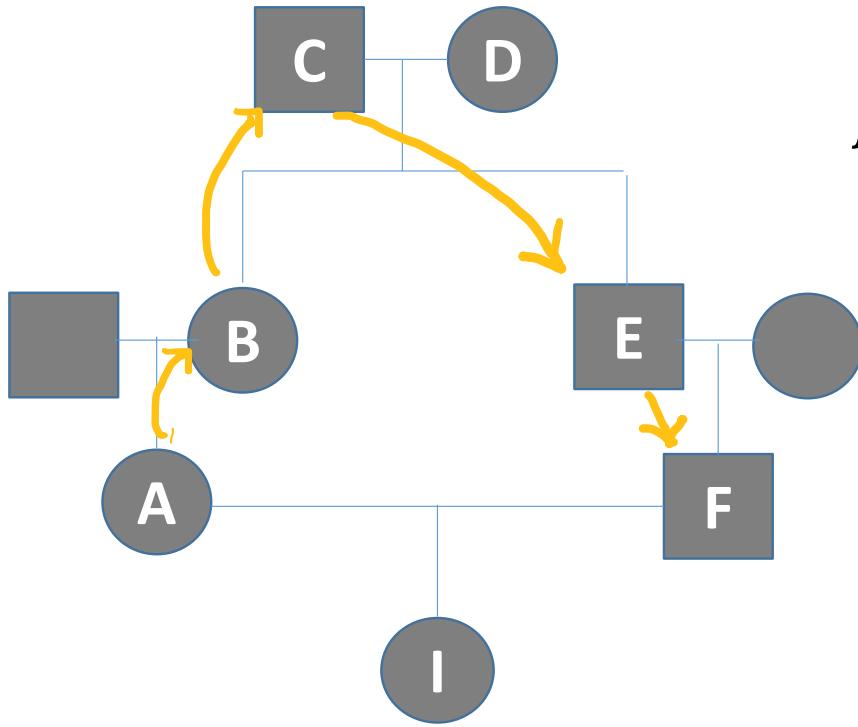


$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^N$$

Ejercicio

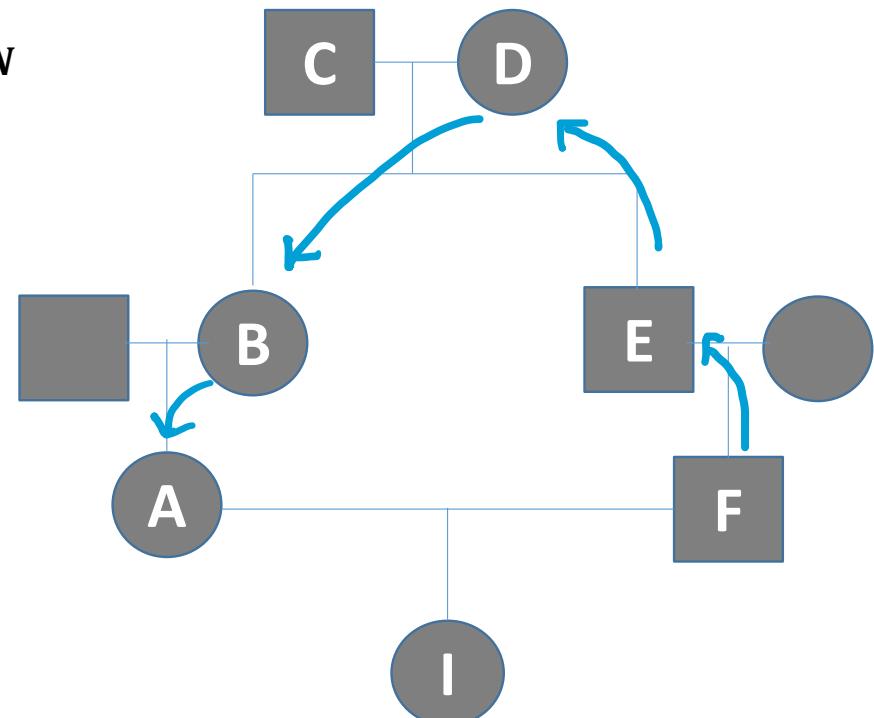
- Calcular f para la mujer I
- Usar la técnica de conteo en cadena



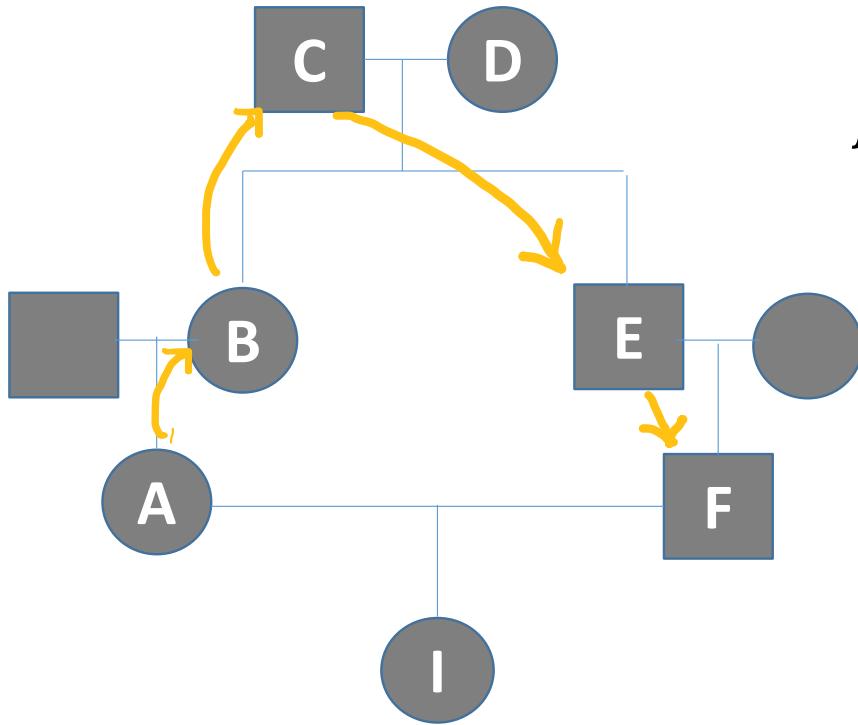


ABCEF

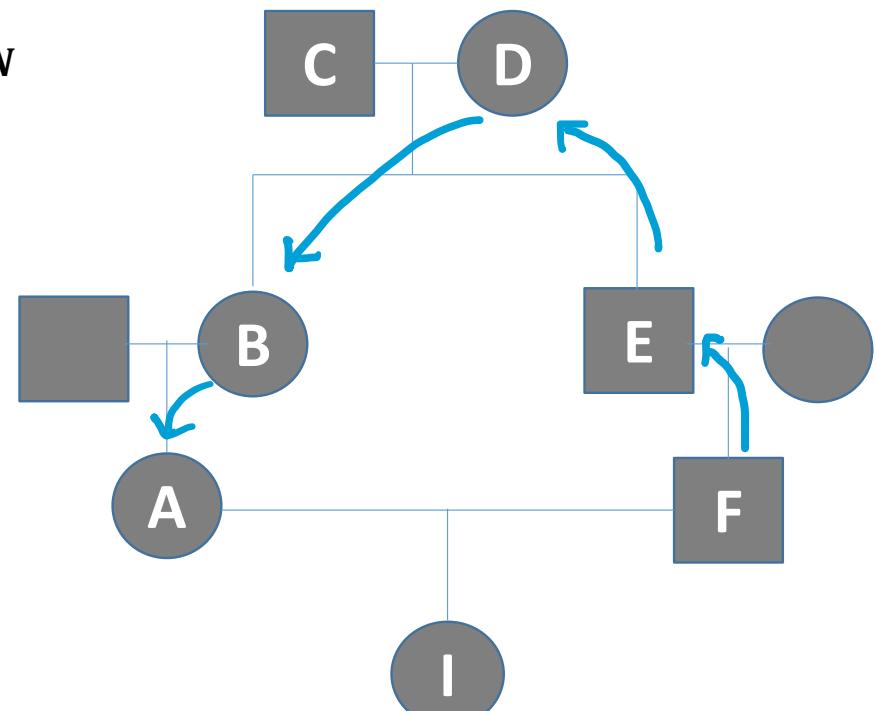
$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^N$$



ABCDF



$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^N$$



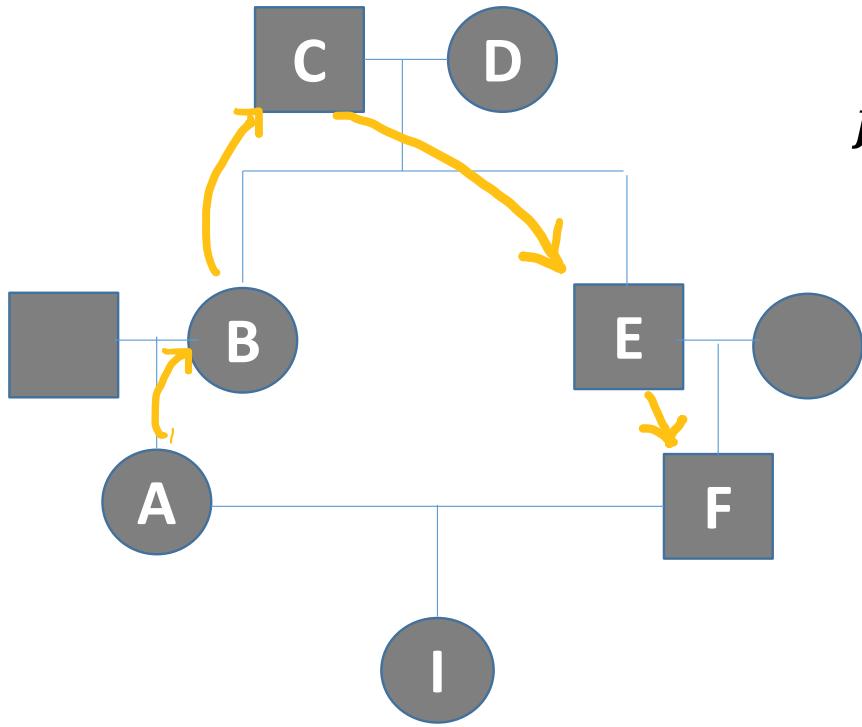
ABCEF

$$f = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$$

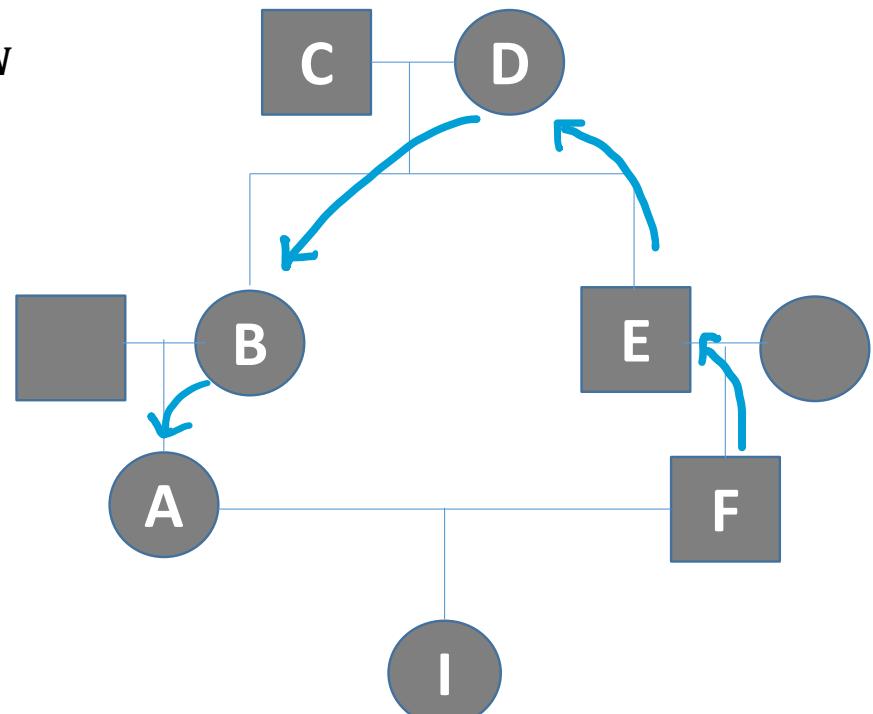
+

ABCDF

$$f = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$$



$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^N$$



ABCEF

+

ABCDF

$$f = \frac{1}{16} = 0.0625$$

Si los ancestros tienen también inbreeding...

$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^{N_i} (1 + \underbrace{f_{CA(i)}}_{\text{Coef. Endogamia del ancestro } i})$$

- Localizar todas las cadenas del ancestro común
- Para verificar: asegurarse de que cada individuo aparece solo una vez en cada cadena
- Asegurarse de que la cadena siempre va desde el ancestro común hasta los padres del individuo de interés

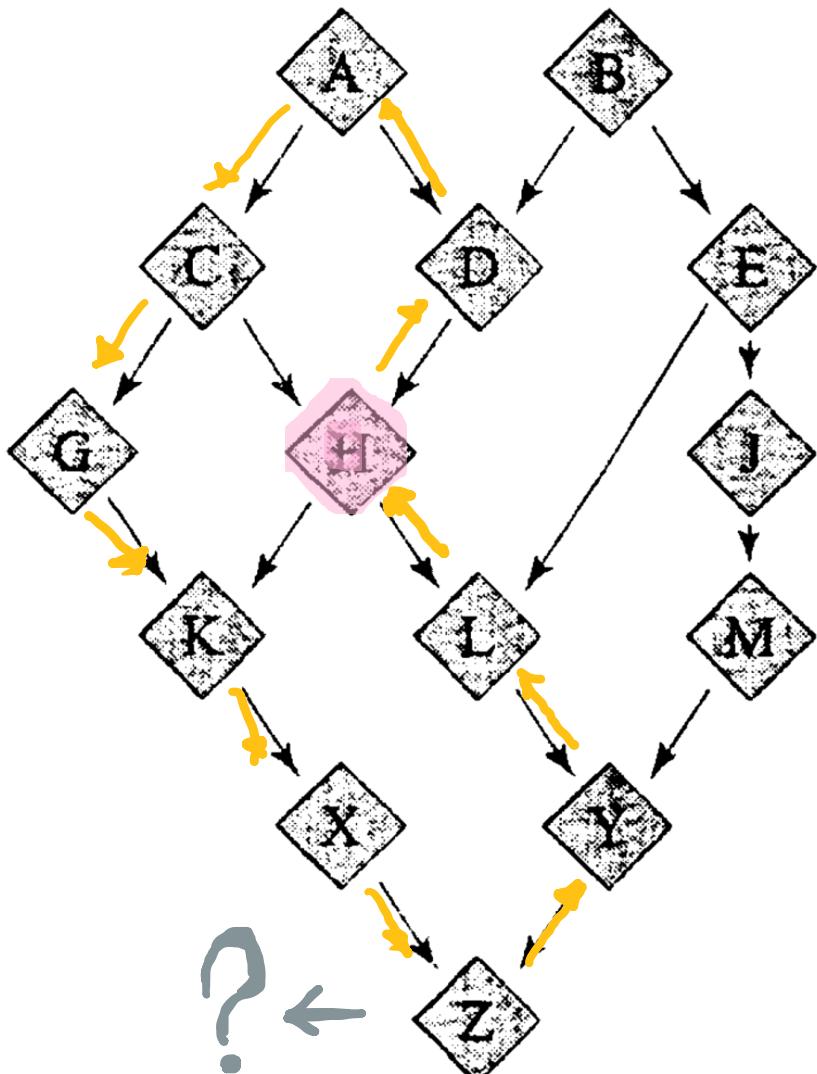


TABLE 8.3 The common ancestors and their chains, inbreeding coefficients, and contribution to the inbreeding coefficient of Z in Figure 8.7.

Common ancestor	Chain	N_i	$f_{CA(i)}$	Contribution to f
A	X-K-G-C-A-D-H-L-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-J-M-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-L-Y	8	0.0	$(\frac{1}{2})^8 = 0.0039$
C	X-K-G-C-H-L-Y	7	0.0	$(\frac{1}{2})^7 = 0.0078$
H	X-K-H-L-Y	5	0.125	$(\frac{1}{2})^5 (1.125) = 0.0352$
				$f = 0.0509$

Hay dos formas de llegar a B, y además H ya tiene endogamia

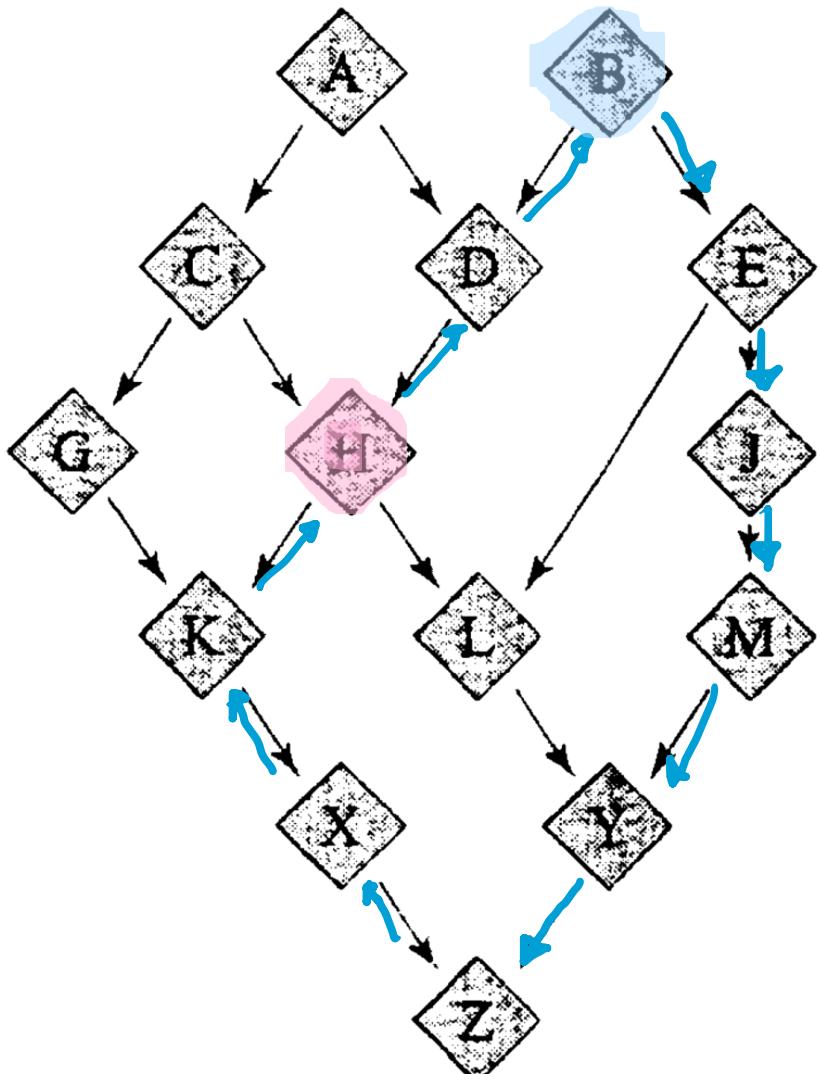


TABLE 8.3 The common ancestors and their chains, inbreeding coefficients, and contribution to the inbreeding coefficient of Z in Figure 8.7.

Common ancestor	Chain	N_i	$f_{CA(i)}$	Contribution to f
A	X-K-G-C-A-D-H-L-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-J-M-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-L-Y	8	0.0	$(\frac{1}{2})^8 = 0.0039$
C	X-K-G-C-H-L-Y	7	0.0	$(\frac{1}{2})^7 = 0.0078$
H	X-K-H-L-Y	5	0.125	$(\frac{1}{2})^5 (1.125) = 0.0352$
				$f = 0.0509$

Hay dos formas de llegar a B, y además H ya tiene endogamia

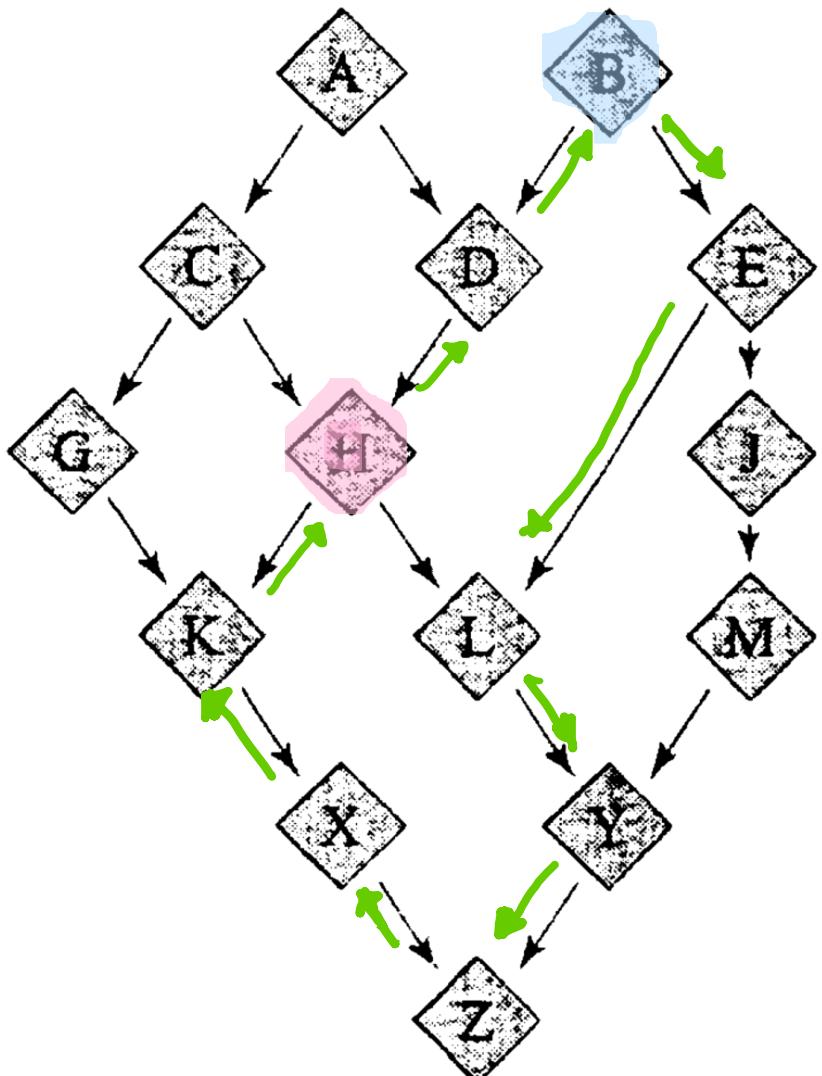


TABLE 8.3 The common ancestors and their chains, inbreeding coefficients, and contribution to the inbreeding coefficient of Z in Figure 8.7.

Common ancestor	Chain	N_i	$f_{CA(i)}$	Contribution to f
A	X-K-G-C-A-D-H-L-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-J-M-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-L-Y	8	0.0	$(\frac{1}{2})^8 = 0.0039$
C	X-K-G-C-H-L-Y	7	0.0	$(\frac{1}{2})^7 = 0.0078$
H	X-K-H-L-Y	5	0.125	$(\frac{1}{2})^5 (1.125) = 0.0352$
				$f = 0.0509$

Hay dos formas de llegar a B, y además H ya tiene endogamia

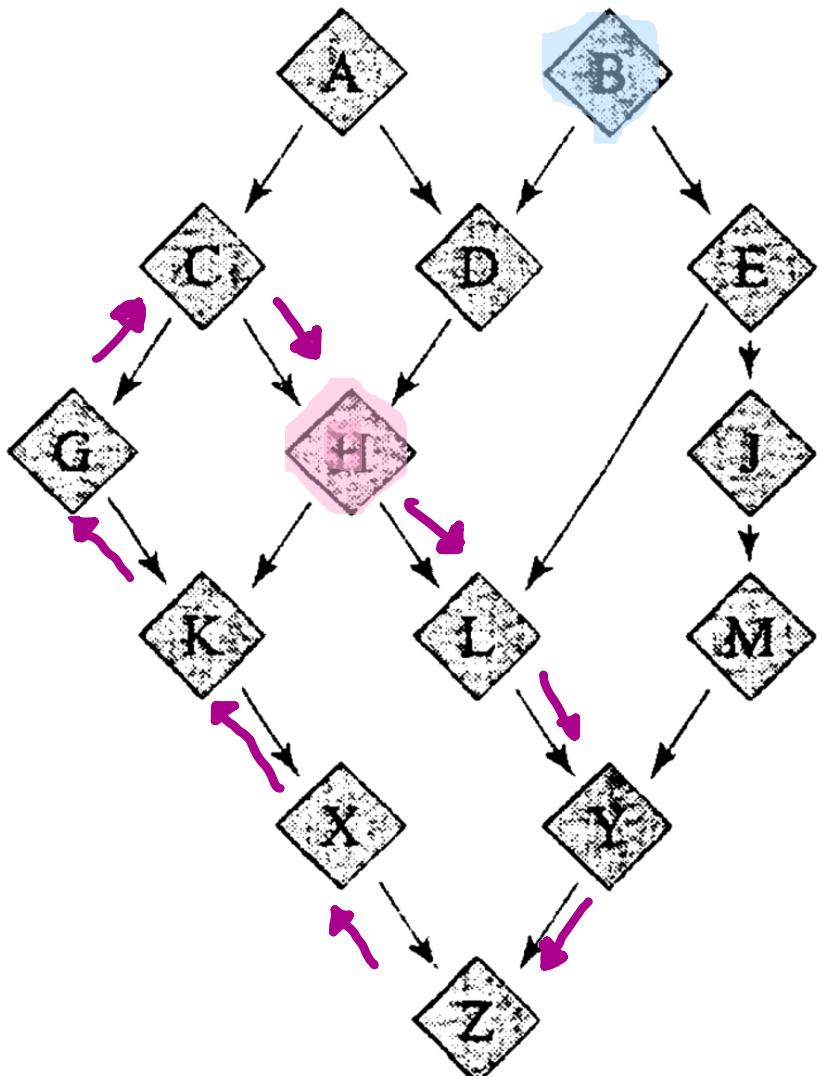
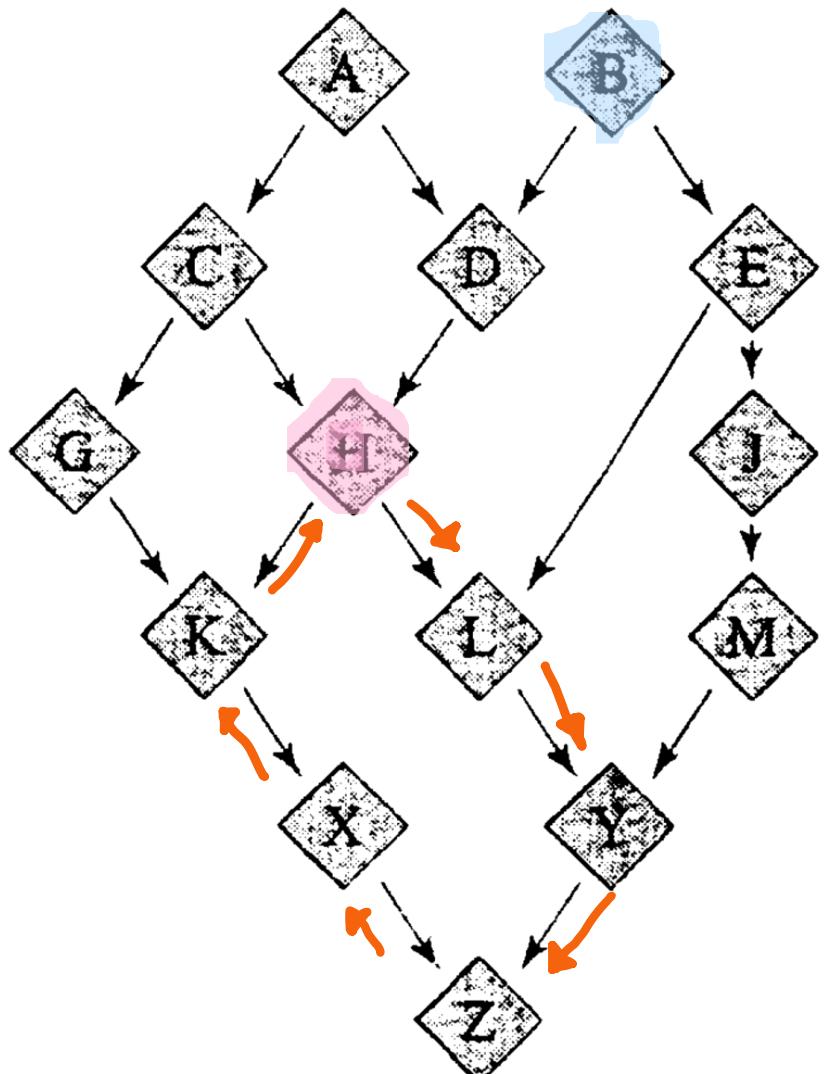


TABLE 8.3 The common ancestors and their chains, inbreeding coefficients, and contribution to the inbreeding coefficient of Z in Figure 8.7.

Common ancestor	Chain	N_i	$f_{CA(i)}$	Contribution to f
A	X-K-G-C-A-D-H-L-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-J-M-Y	9	0.0	$(\frac{1}{2})^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-L-Y	8	0.0	$(\frac{1}{2})^8 = 0.0039$
C	X-K-G-C-H-L-Y	7	0.0	$(\frac{1}{2})^7 = 0.0078$
H	X-K-H-L-Y	5	0.125	$(\frac{1}{2})^5 (1.125) = 0.0352$
				$f = 0.0509$

Hay dos formas de llegar a B, y además H ya tiene endogamia



$$f = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^{N_i} (1 + f_{CA(i)})$$

TABLE 8.3 The common ancestors and their chains, inbreeding coefficients, and contribution to the inbreeding coefficient of Z in Figure 8.7.

Common ancestor	Chain	N_i	$f_{CA(i)}$	Contribution to f
A	X-K-G-C-A-D-H-L-Y	9	0.0	$\left(\frac{1}{2}\right)^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-J-M-Y	9	0.0	$\left(\frac{1}{2}\right)^9 = 0.0020$
B	X-K-H-D-B-E-L-Y	8	0.0	$\left(\frac{1}{2}\right)^8 = 0.0039$
C	X-K-G-C-H-L-Y	7	0.0	$\left(\frac{1}{2}\right)^7 = 0.0078$
H	X-K-H-L-Y	5	0.125	$\left(\frac{1}{2}\right)^5 (1.125) = 0.0352$
$f = 0.0509$				

$$(1/2)^3 = 0.125$$

Hay dos formas de llegar a B, y además H ya tiene endogamia

Aplicaciones

- Conservación
- Mantenimiento de poblaciones que están en declive o que se crían en cautiverio
- Se busca que el **coeficiente de parentesco** sea mínimo: ¡Genotipos importantes!
- Probabilidad de que dos alelos muestreados al azar de cada individuo (X y Y) sean IBD
- $\phi=f$ de progenie hipotética de X y Y

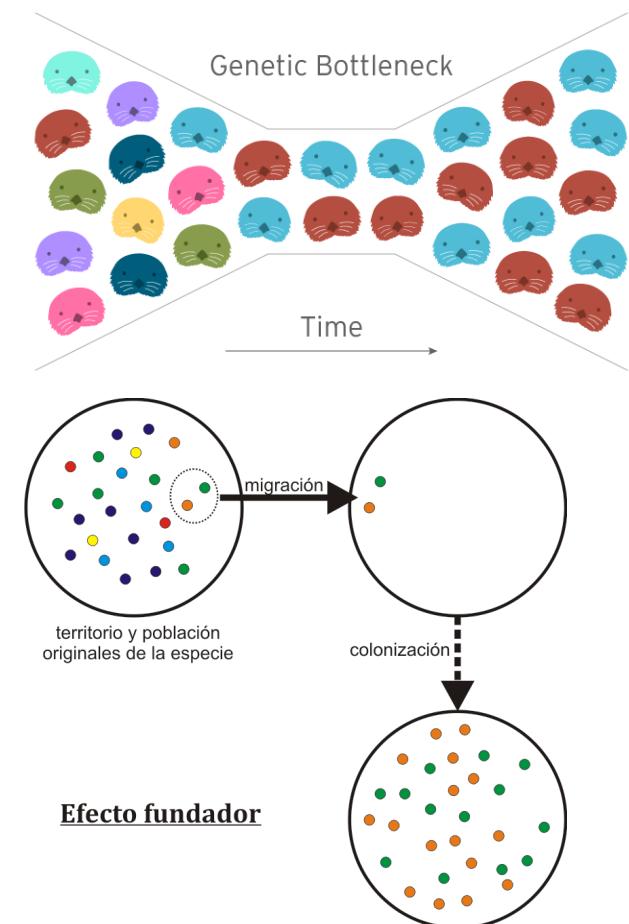
Ailuropoda melanoleuca



Chrysocyon brachyurus

Endogamia en poblaciones naturales

- ¿Qué puede ocasionarla?
- ¿Qué consecuencias tiene?
- Poblaciones pequeñas: reducción del hábitat o de su calidad, aislamiento
- Reducción de **variación genética**
- Pérdida de adecuación: depresión endogámica



Depresión por endogámia

- Reducción en la adecuación (o en la media de un rasgo relacionado con la adecuación) en individuos que presentan alta homocigosidad por estar emparentados
- Individuos endogámicos tienen menor **adecuación** que los individuos que se cruzan al azar
- Afecta la **evolución de los sistemas de apareamiento**
- Consecuencias en conservación de especies: aumento de probabilidades de extinción



biology
letters

Biol. Lett. (2005) 1, 17–20
doi:10.1098/rsbl.2004.0266
Published online 22 March 2005

Severe inbreeding depression in a wild wolf (*Canis lupus*) population

Olof Liberg^{1,*}, Henrik Andrén¹,
Hans-Christian Pedersen², Håkan Sand¹,
Douglas Sejberg³, Petter Wabakken⁴,
Mikael Åkesson³ and Staffan Bensch³

¹Grimsö Wildlife Research Station, Department of Conservation



American
Genetic
Association

Journal of Heredity, 2017, 671–677
doi:10.1093/jhered/esx047
Perspective
Advance Access publication May 20, 2017

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Perspective

Conservation Genetics of the Cheetah: Lessons Learned and New Opportunities

Stephen J. O'Brien, Warren E. Johnson, Carlos A. Driscoll,
Pavel Dobrynin, and Laurie Marker

Efectos y variación de la depresión endogámica

- Afecta todos los Componentes de la adecuación:
 - Viabilidad
 - Fecundidad
 - Éxito reproductivo
 - Crecimiento
 - Desarrollo
- Variación
 - Ontogenia
 - Ambiente: Estrés
 - **Bases genéticas**

Drosophila melanogaster

Mus musculus

perdida de líneas enteras



Coturnix japonica

Tres generaciones de cruzas entre hermanos causa perdida total de adecuación: hijos no sobreviven
(Sittman et al. 1966)

TABLE 8.26 The number of outbred and inbred ($f = 0.25$) endangered winter-run Chinook salmon exposed and resistant to the parasite that causes whirling disease in five families. Data from K. D. Arkush, et al., 2002.

Family	Outbred			Inbred		
	Exposed	Resistant	Proportion	Exposed	Resistant	Proportion
1	60	58	0.97	55	46	0.84
2	58	53	0.91	51	30	0.59
3	58	41	0.71	54	17	0.31
4	58	47	0.81	60	37	0.62
5	30	18	0.60	31	19	0.61
Total	264	217	0.822	251	149	0.594

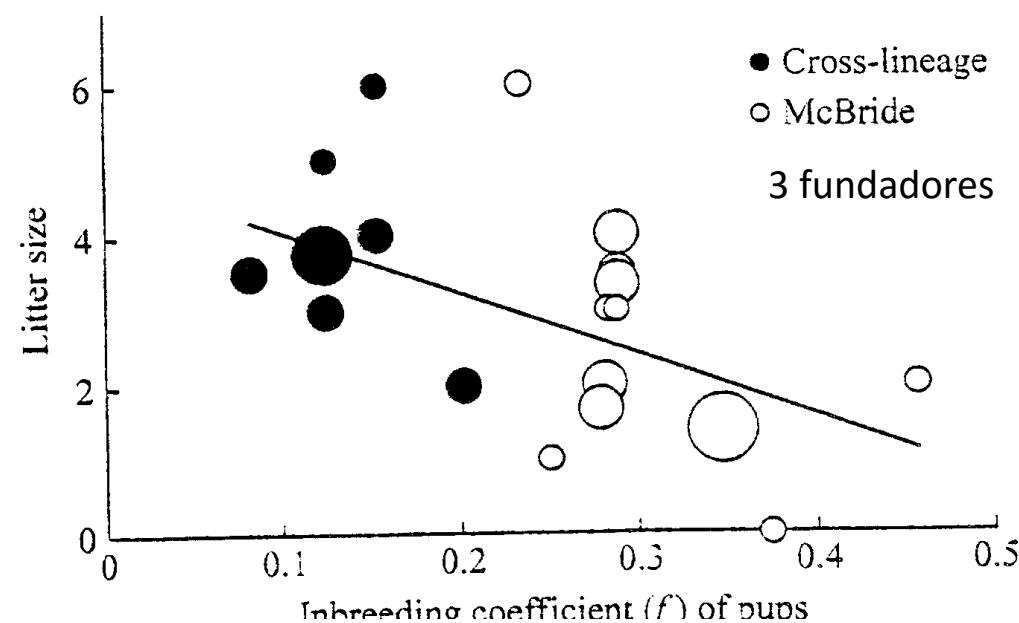
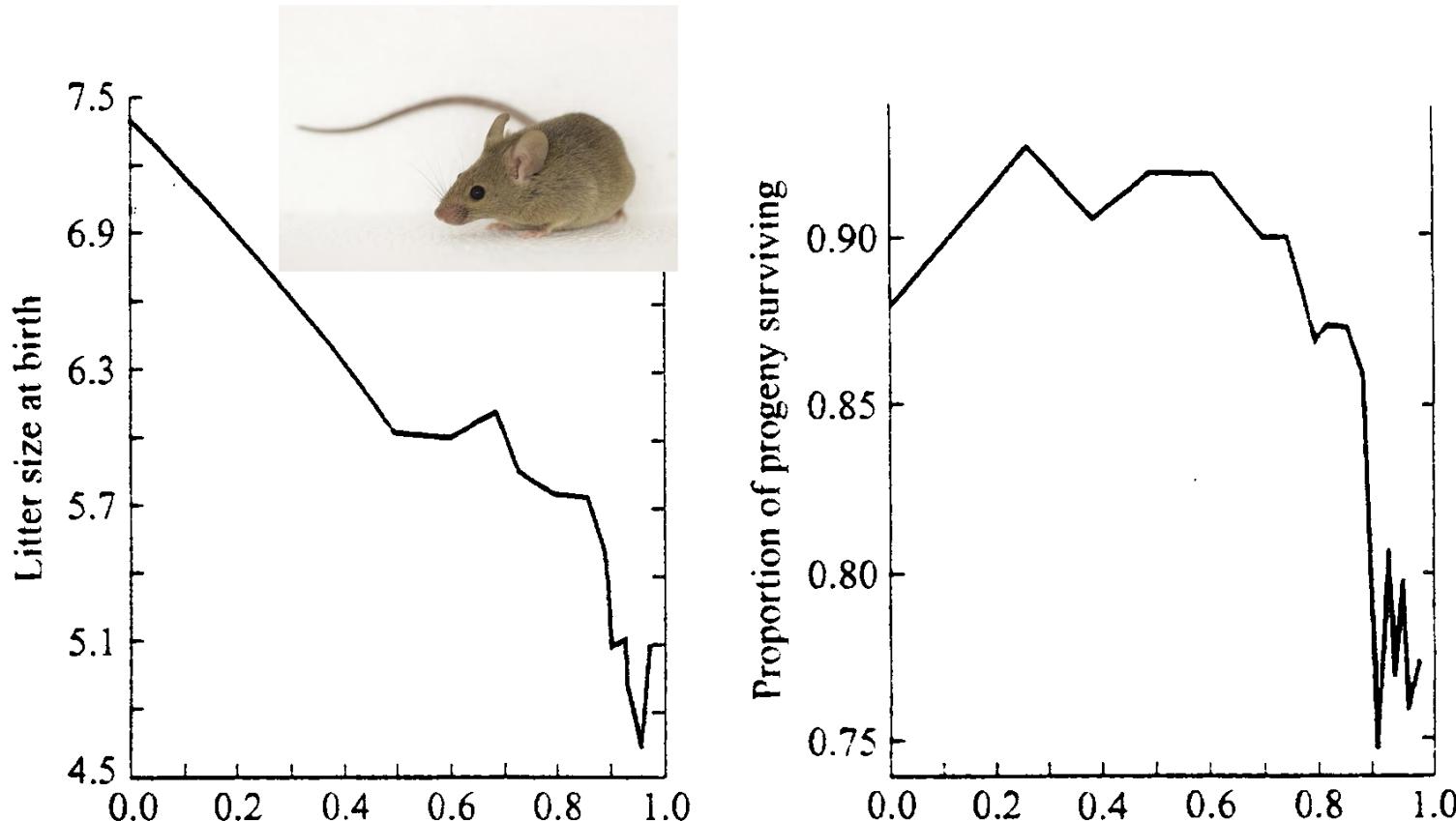


FIGURE 8.25 The litter size in the wild, reintroduced population of Mexican wolves for cross-lineage (closed circles) and McBride lineage (open circles) as a function of the inbreeding coefficient of the pups. Circle size reflects sample sizes (1 to 5) with a total sample size of 39 litters. Adapted from R. J. Fredrickson, et al., 2007.





- 20 generaciones de endogamia en poblaciones naturales de ratones (*Mus musculus*)
 - Reducción del tamaño de la camada y supervivencia
 - (Connor & Bellucci, 1979)

Causas de la depresión endogámica

- Poblaciones chicas: Mayor probabilidad de que alelos recesivos deletéreos sean mortales en homocigosis
- Variación según relaciones de dominancia y epistasis
- Efecto aditivo de genes deletéreos de efecto pequeño
- Efecto drástico de mutaciones letales o deletéreas
- **Purga** por selección

Depresión endogámica

- Depende de:

- frecuencias alélicas
- Adecuación
- Coeficiente de endogamia
- Dominancia

$$\delta = 1 - \frac{\bar{w}_{\text{autofecundación}}}{\bar{w}_{\text{entrecruzamiento}}}$$

entrecruzamiento

endogamia

$$\bar{w} - \bar{w}_f = -fpq(w_{11} + w_{22} - 2w_{12})$$

No depresión
endogámica

$$\begin{cases} f = 0 \\ w_{11} + w_{22} - 2w_{12} = 0 \end{cases}$$

No confundir con carga genética:

Reducción de la adecuación en la población respecto al máximo posible, pueden haber otras causas

Ejercicio

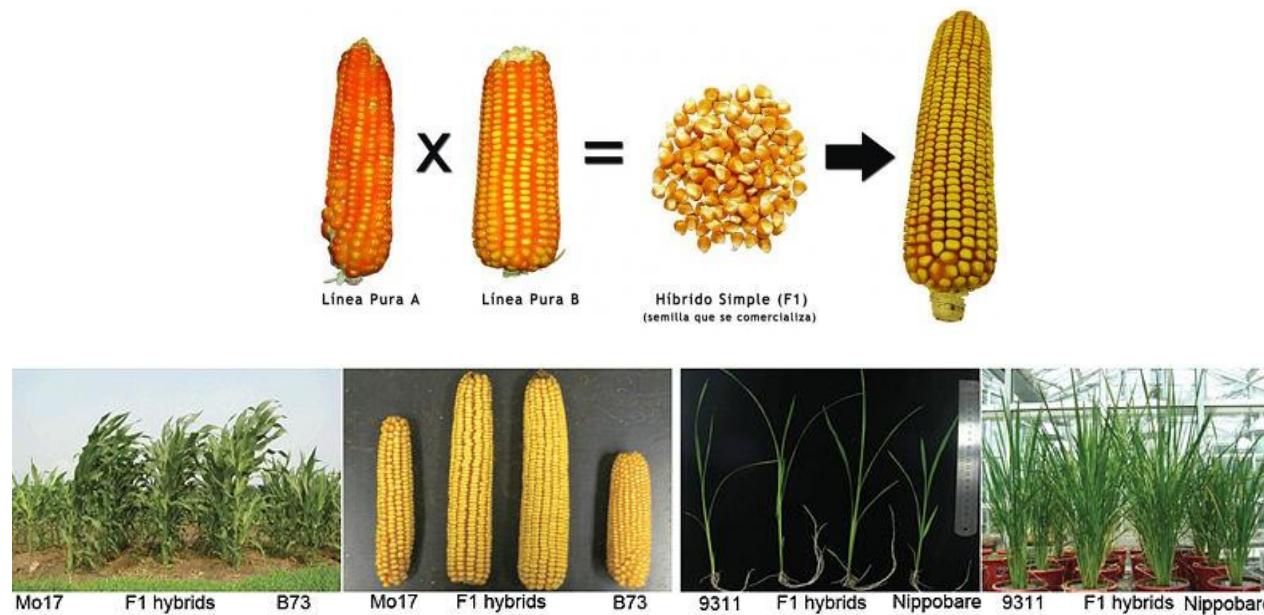
- Un locus se segregá en una población con frecuencias alélicas de $A_1=0.9$, y $A_2=0.1$, y las adecuaciones para los genotipos A_1A_1 , A_1A_2 y A_2A_2 son 1, 1 y 0.8 , respectivamente . ¿Cuál es la depresión endogámica para este locus cuando hay apareamiento entre hermanos completos, y entre primos hermanos? ¿Qué indican estos resultados?

$$\bar{w} - \bar{w}_f = -fpq(w_{11} + w_{22} - 2w_{12})$$

	w
A_1A_1	1
A_1A_2	1
A_2A_2	0.8

Heterosis (VIGOR HIBRIDO)

- Aumento de la adecuación de progenie heterocigota respecto a sus progenitores provenientes de líneas consanguíneas.



¿Es siempre bueno el entrecruzamiento?

- Outbreeding depression
(Depresión exogámica)
- Extinto en estado silvestre
- Programas fallidos de reproducción en cautiverio
- Poblaciones muy lejanas, probablemente con adaptaciones locales



Orix de Arabia

Hipótesis genéticas de la depresión endogámica

Alelos recessivos deletéreos de baja frecuencia causan depresión en homocigosis



Desequilibrio de ligamiento, Homocigosis de alelos recessivos deletéreos reducen adecuación para toda una región



Ventaja real del heterocigoto: Selección balanceadora, ventaja del heterocigoto



Model	Parent genotypes	F_1 hybrid genotypes and their fitness (or quality) relative to the parent genotypes
Recessive deleterious mutations Dominance hypothesis	Single locus	
	Multiple loci (effects of different mutant alleles marked in hybrids)	
Recessive deleterious mutations at closely linked loci Pseudo-overdominance		
	Single loci with heterozygous advantage True overdominance	

Charlesworth & Willis, 2009, Nature

Nature of the difference	Inbreeding depression	Heterosis*
Complementary interactions between different deleterious recessive mutations	Can cause inbreeding depression if loci are linked, so homozygosity for the genome region lowers fitness (pseudo-overdominance, see FIG. 1)	Can cause heterosis even if loci are unlinked and even if heterozygous alleles at the loci cause phenotypes that are between those of the homozygotes (FIG. 2c)

¿Es siempre tan mala la endogamia?

¿Qué efectos puede tener sobre la evolución de las poblaciones naturales?

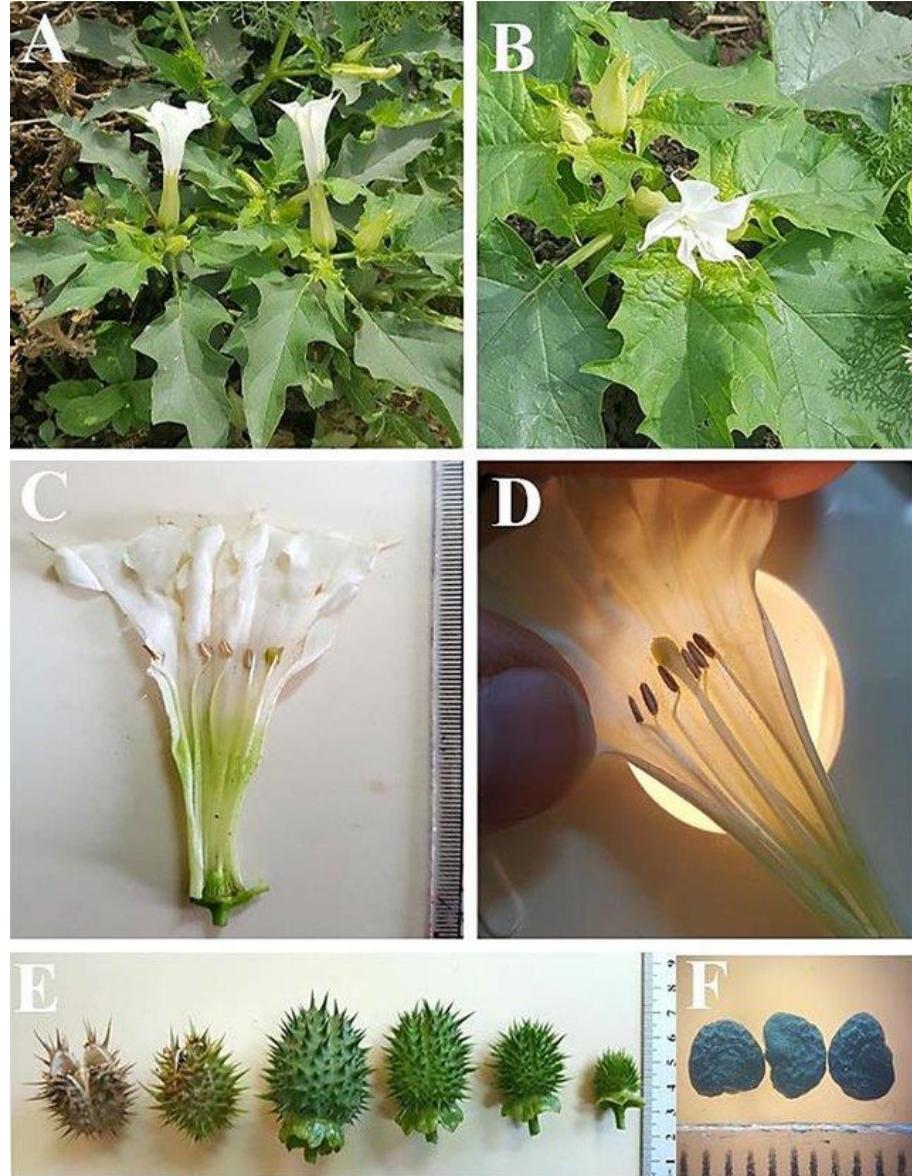
Evolución de sistemas de apareamiento

- Costos en adecuación: menor supervivencia o éxito reproductivo de la progenie
- Si no existieran costos, la autofertilización sería ventajosa:
 - 50% más de representación de alelos en los gametos respecto a entrecruzamiento
- ¿Por qué hay autofertilización?: sistemas de apareamiento mixtos
 - Baja disponibilidad de parejas o polinizadores
 - Aseguramiento reproductivo

El caso del Toloache

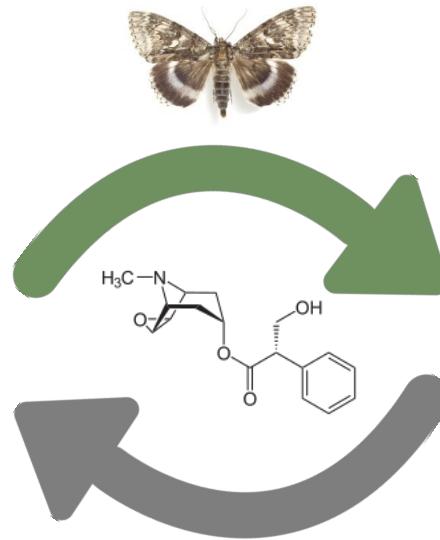
Efectos de la endogamia sobre la evolución de las defensas contra herbívoros

- Planta Anual
- Sistema de apareamiento mixto
- Hercogamia y autofecundación frecuente
- Herbívoros especialistas y generalistas
- Defensas
 - **Tolerancia y resistencia:** Costo y redundancia



Tomado de : Hassan & Amer, 2019. *Phytotaxa*. 408 (3): 178-194

Herbivorismo



Defensas

Sistemas de apareamiento



Autofecundación
Entrecruzamiento

Efectos diferenciales de herbívoros en plantas con diferente sistema de apareamiento

EVOLUCION CONJUNTA DEFENSAS Y SISTEMAS DE APAREAMIENTO

DEPRESIÓN ENDOGÁMICA (δ)

Disminución en la media de caracteres de **adecuación**:

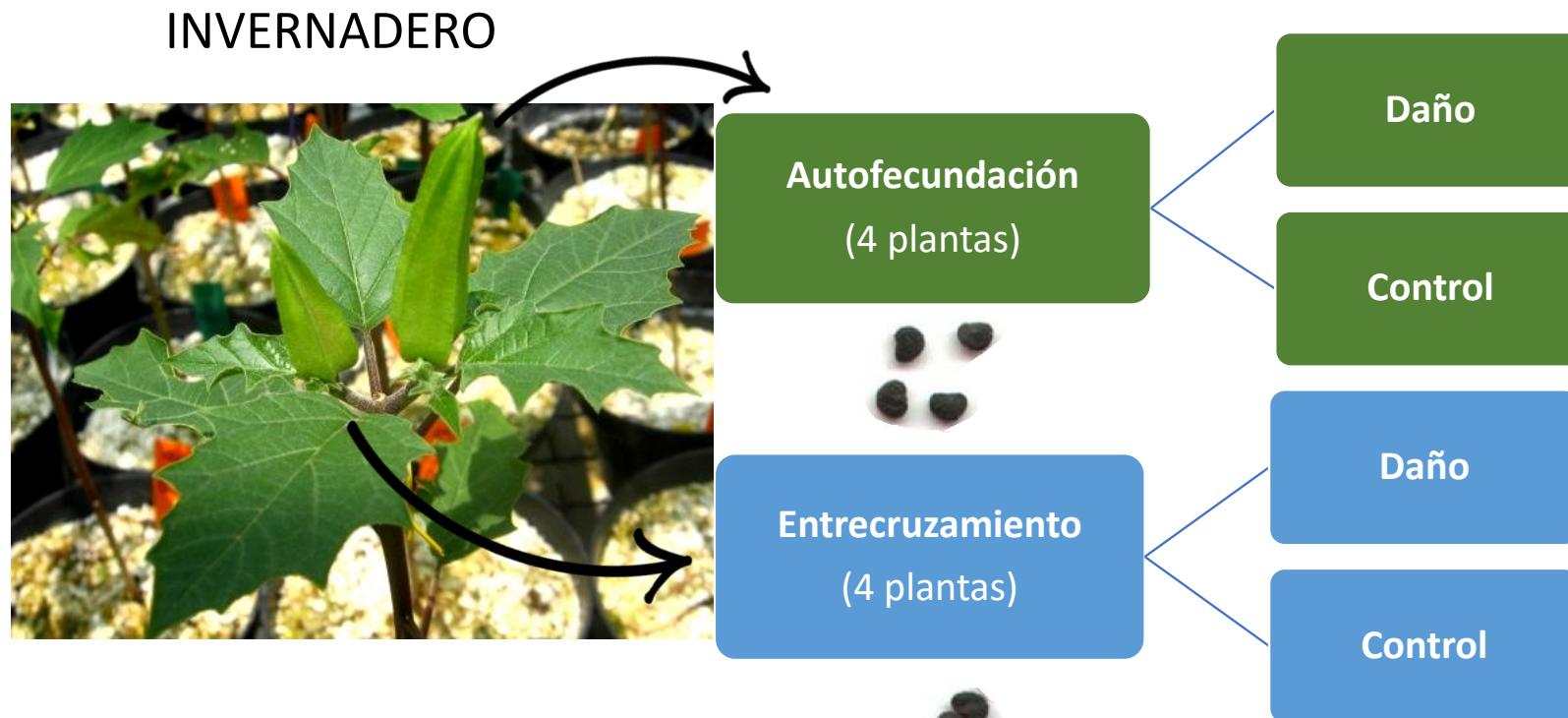
- Supervivencia
- Fecundidad
- Menor crecimiento



- ¿Defensas contra herbívoros?

¿Puede la endogamia reducir la expresión fenotípica de defensas contra herbívoros?

Diseño experimental



**21 Familias genéticas
168 plantas**

TRATAMIENTO



CONTROL:
Sin daño

DAÑO ARTIFICIAL :
50% del área foliar por hoja
Antes de la floración

Resultados

Análisis de Varianza (ANOVA)

Trait	model R ²	Model F ratio	Model p value	Variation Source	Numerator degrees of freedom	F ratio	p value
Relative fitness	0.295797	2.5158	0.0022**	Mating system	1	0.5503	0.4611
				Treatment	1	9.0943	0.0038**
				Treatment × Mating system	1	7.516	0.0080**
				Family	20	2.0352	0.0180*
Leaf area	0.418429	3.5651	<.0001***	Mating system	1	4.3937	0.0404*
				Treatment	1	13.9311	0.0004***
				Treatment × Mating system	1	4.594	0.0362*
				Family	20	2.9348	0.0007***

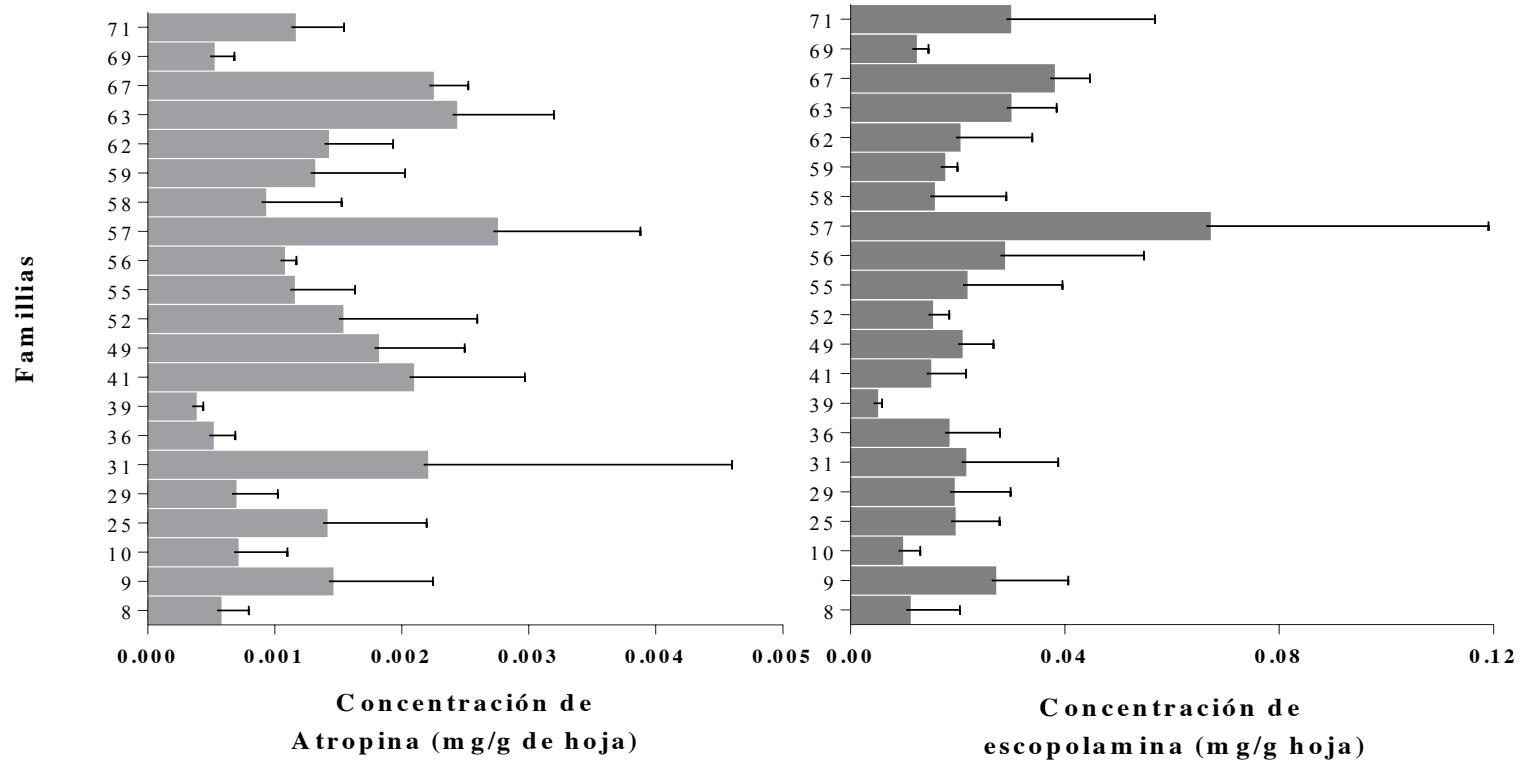


Varianza genética

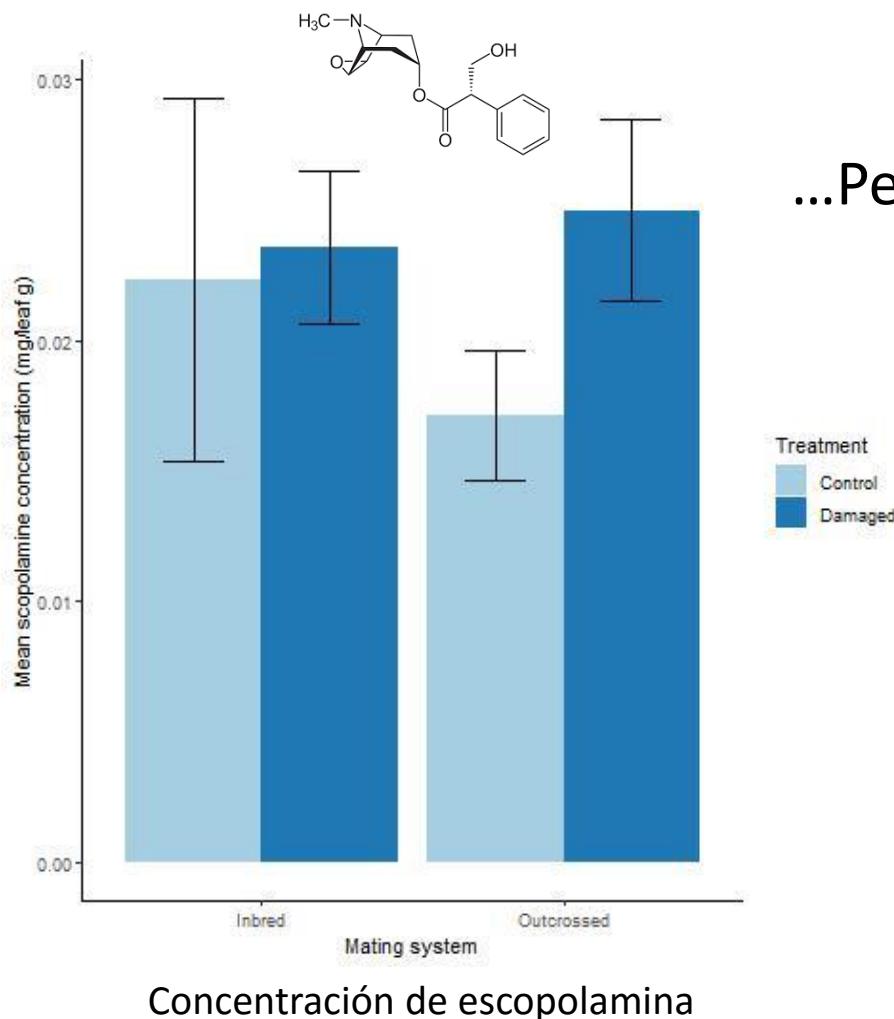
Resumen:

Tipo de rasgo		Rasgo	Sistema de apareamiento	Tratamiento	Sistema apareamiento x Tratamiento	Familia
Vegetativos	Área foliar		Si	Si	Si	Si
	Crecimiento		Si	Si		Si
Reproductivos	Adecuación relativa			SI	Si	Si
	Peso semillas					Si
Defensas	Resistencia	Densidad de tricomas	Si			Si
		Concentración de Escopolamina		Si		Si
		Concentración de Atropina				Si
	Tolerancia	Tolerancia	Si			

Variación genética: el caso de los alcaloides



...el daño indujo producción de escopolamina

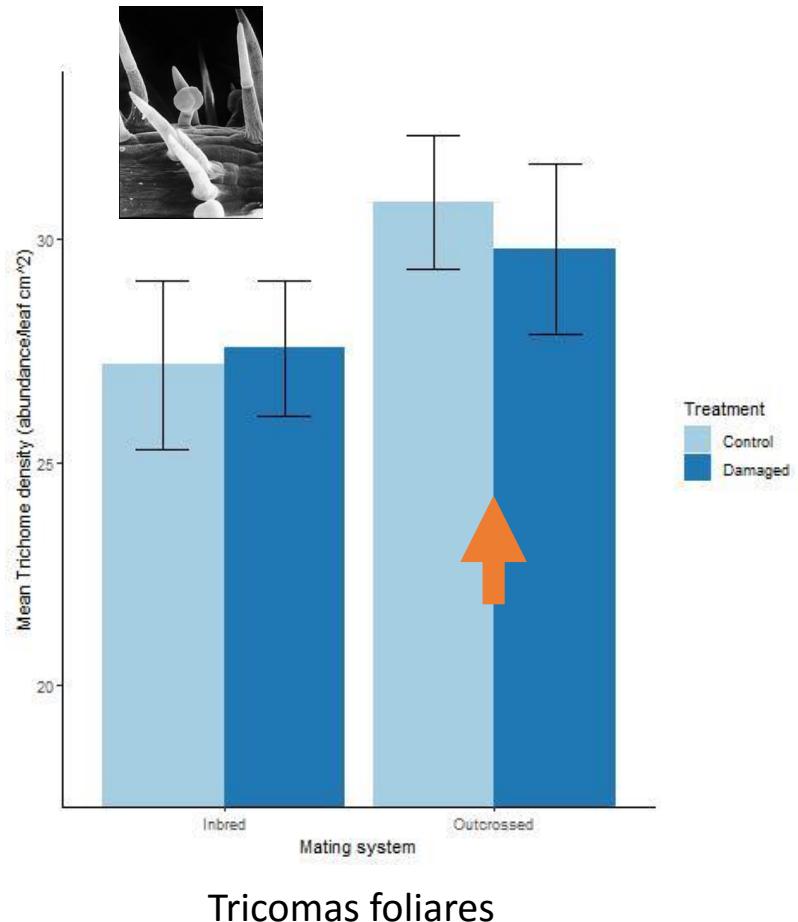


...Pero esto solo ocurrió en plantas exógamas.

Daño impuesto: quita ventajas de resistencia

Doble costo para plantas muy resistentes

Sistemas de apareamiento y defensas



Las plantas exógamas tuvieron una expresión más alta de tricomas.

Cuando no sufrieron daño tuvieron además mayor crecimiento y área foliar

Sistemas de apareamiento y defensas

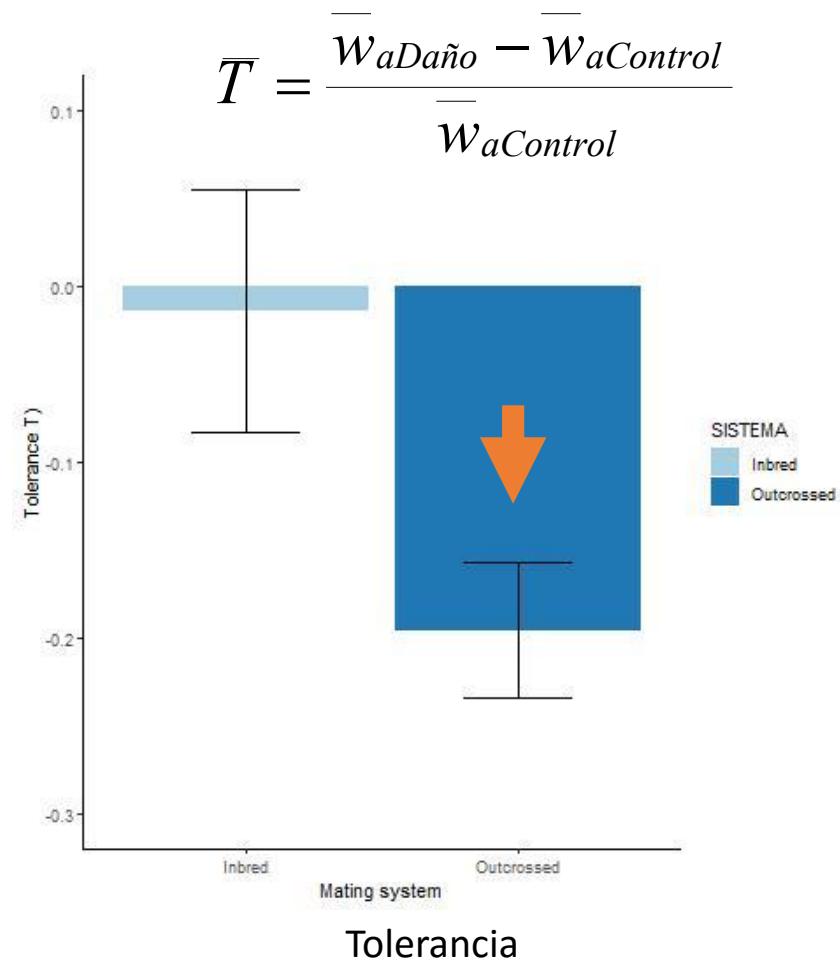
...pero:

Las plantas autógamas fueron más tolerantes:

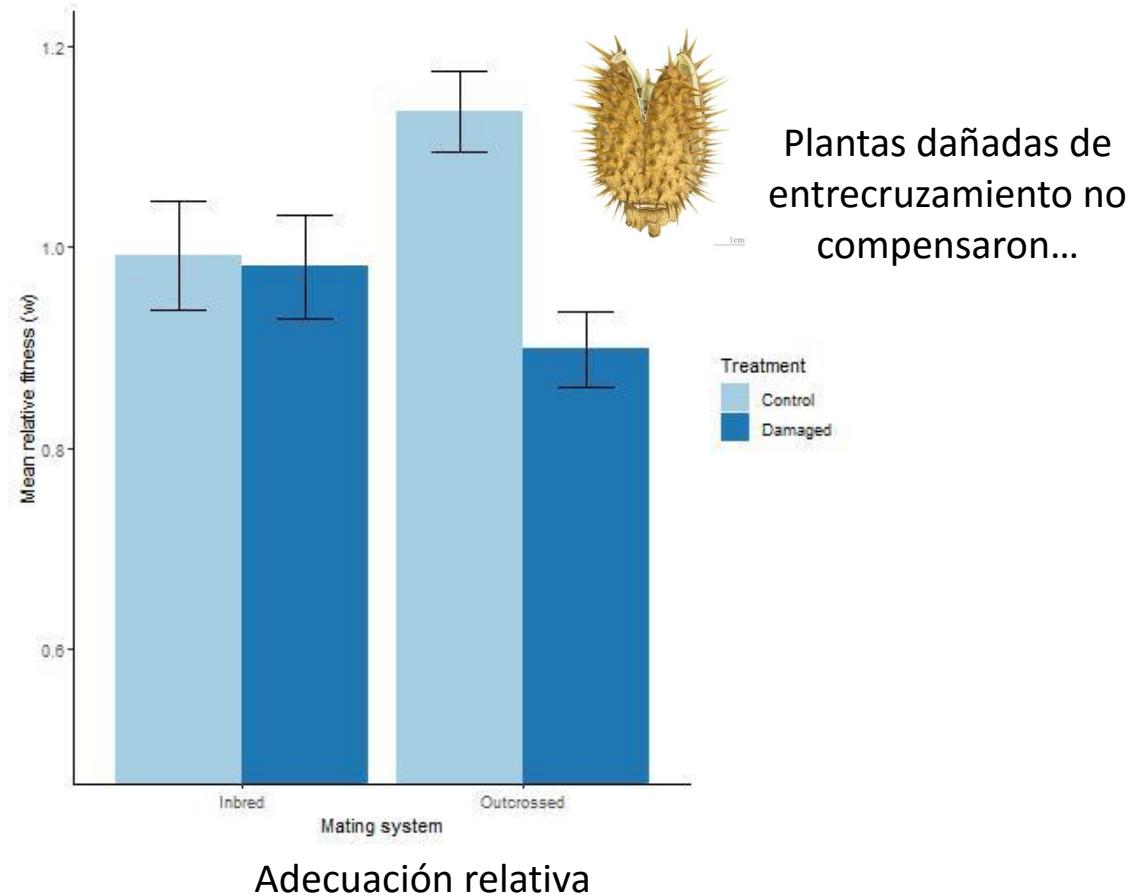
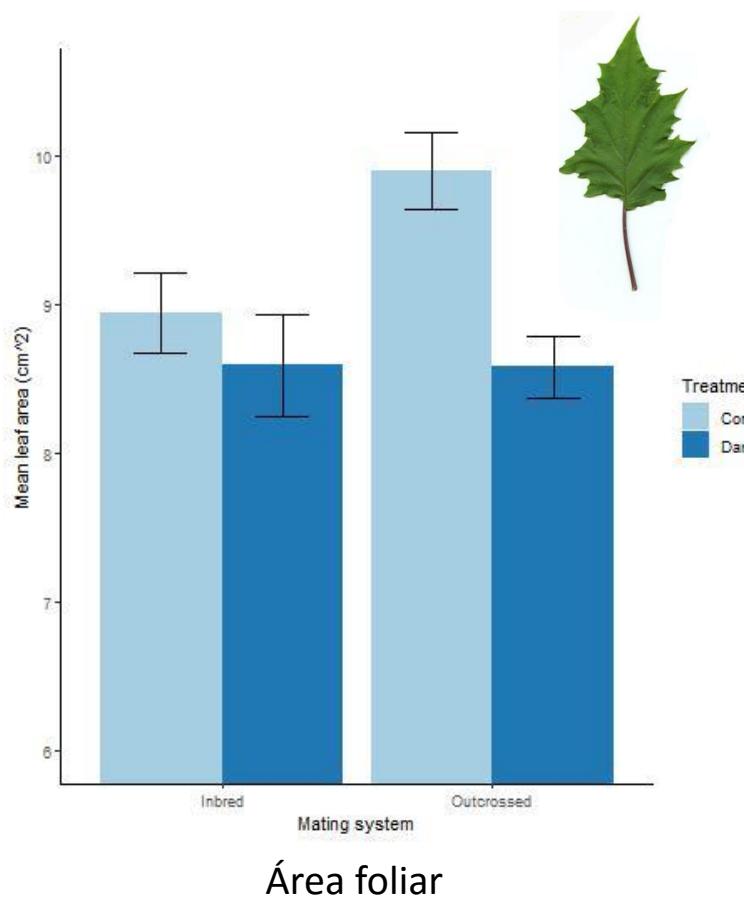
¡Cuando las dañamos no produjeron menos semillas!



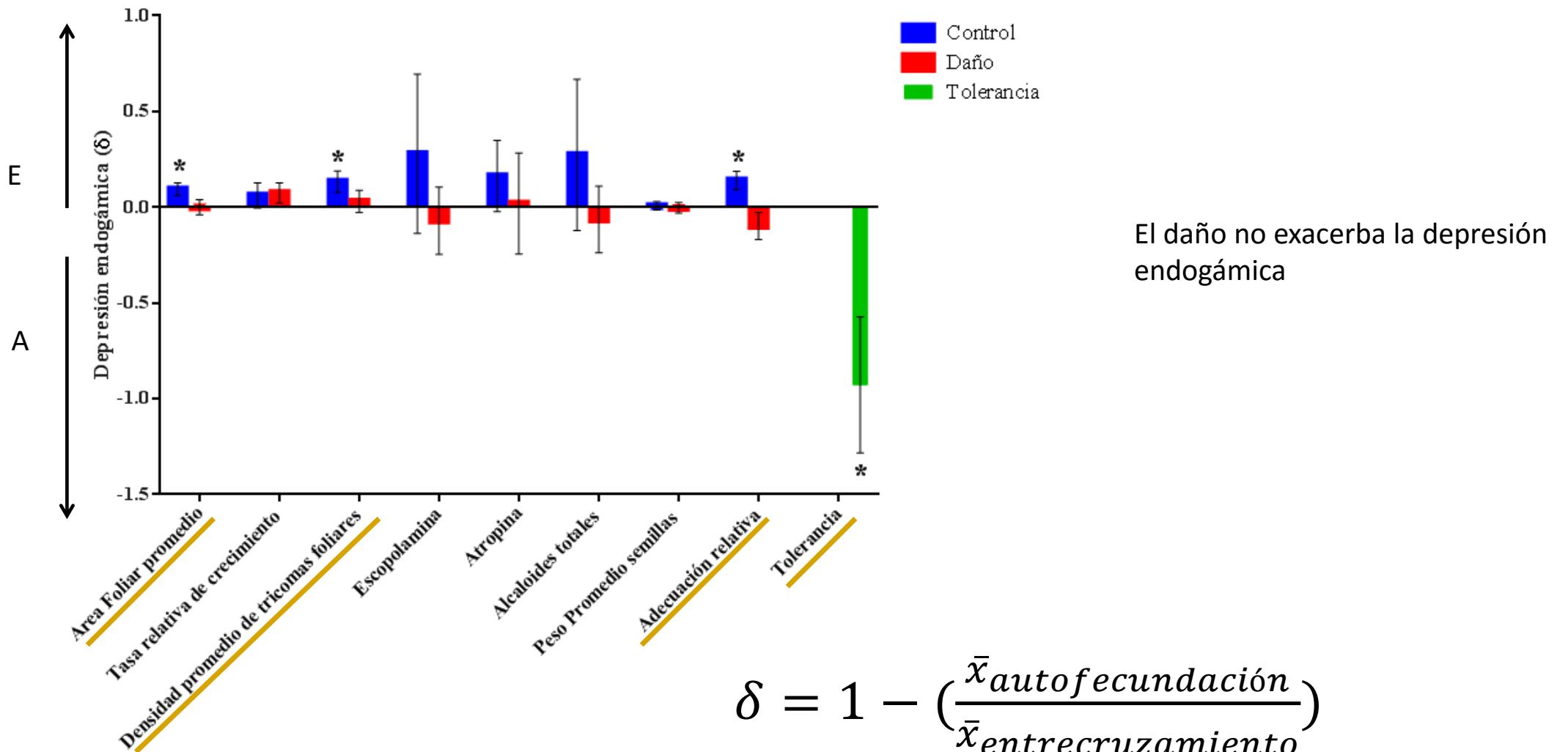
Ni tuvieron una reducción drástica en el área foliar



Interacción Sistema apareamiento x Tratamiento

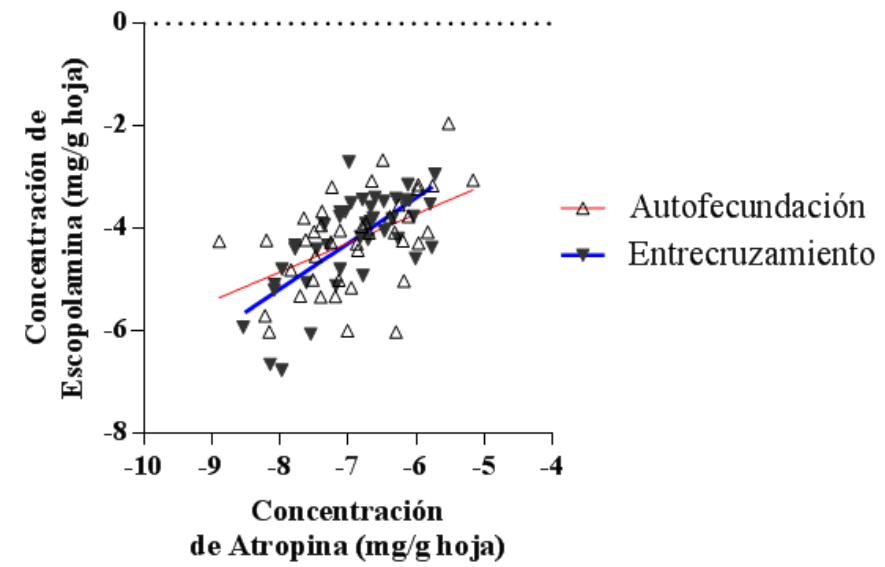
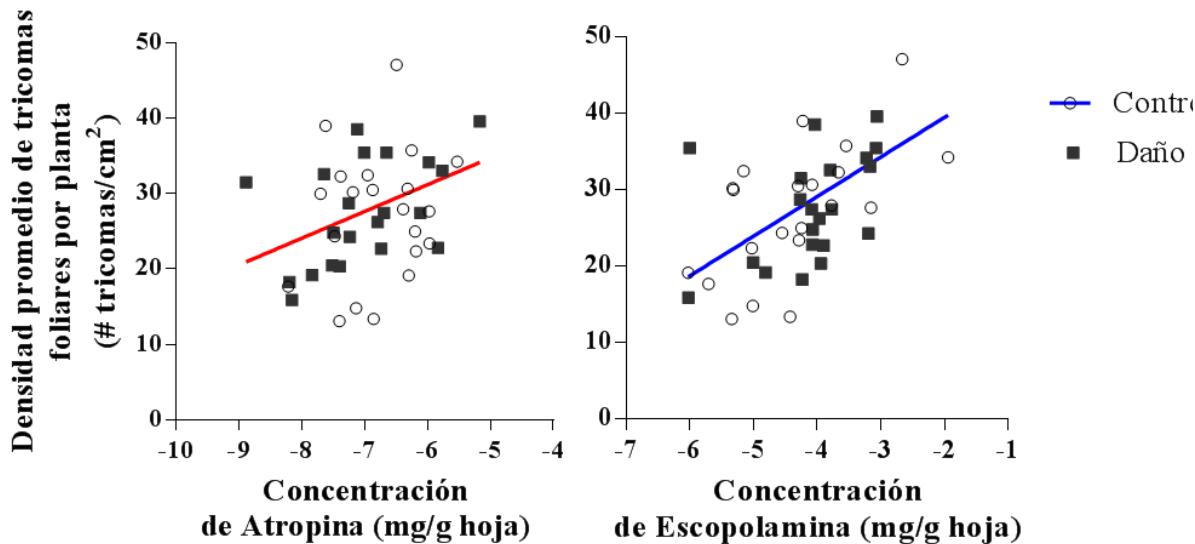


DEPRESIÓN ENDOGAMICA



Correlación entre caracteres de resistencia

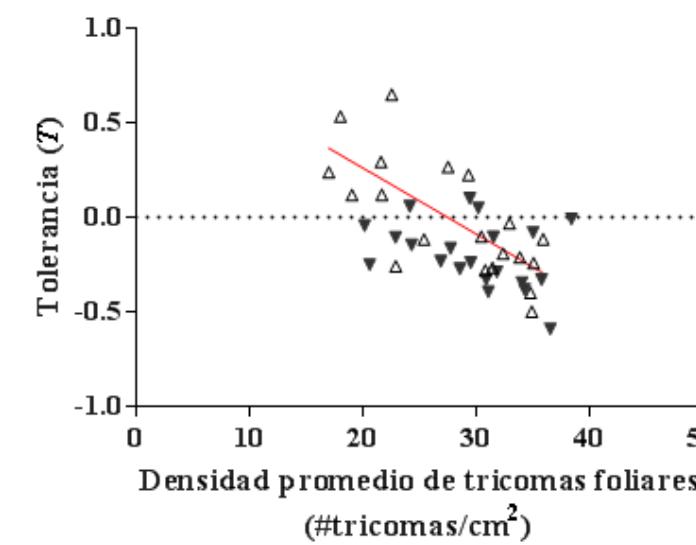
Progenies autogamas



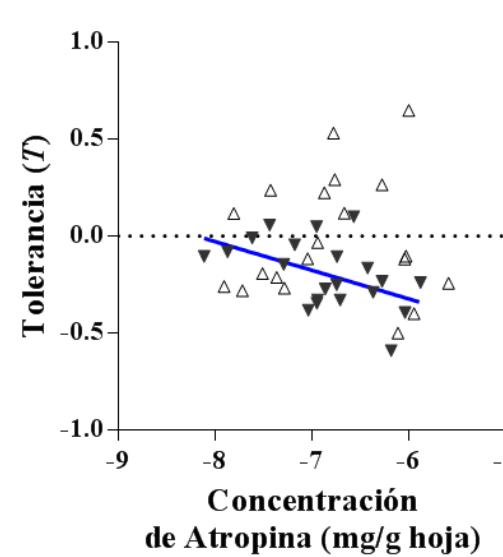
El daño produce cambios en la correlación de caracteres de resistencia.

Correlaciones positivas

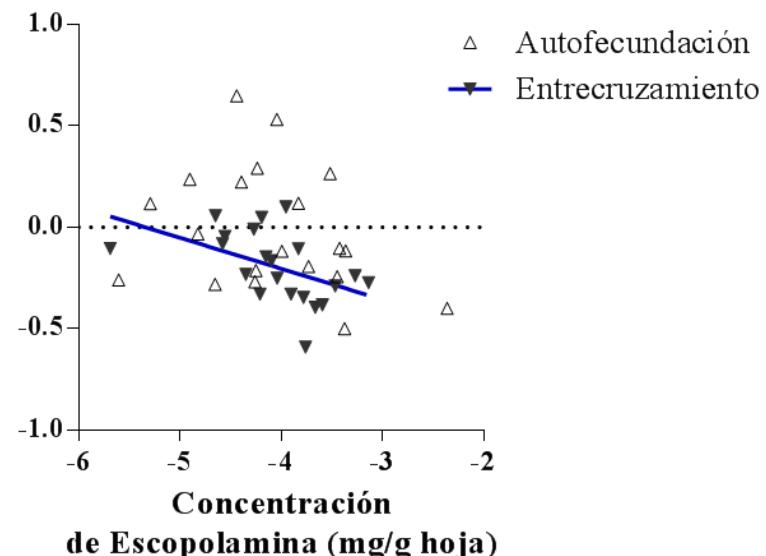
Correlación entre caracteres de resistencia y tolerancia



Autofecundación
Entrecruz



Concentración de Atropina (mg/g hoja)



Concentración de Escopolamina (mg/g hoja)

Correlación específica
Diferente en cada
sistema de apareamiento

Reflexiones sobre la evolución de las defensas y los sistemas de apareamiento



- Sistemas de apareamiento afectan:
 - expresión de defensas (resistencia y tolerancia)
 - adecuación y crecimiento
- Rasgos de resistencia muestran depresión endogámica
- Sistemas de apareamiento mixto: estrategia evolutivamente estable
- Entre menor sea el daño, menos será necesario compensar
- Crecimiento: umbral de daño
- Respuestas constitutivas y plásticas al daño

Continuando con la endogamia y la evolución...

Selección y endogamia

$$P_1 = \frac{\left[Tp^2 + S \left(P_0 + \frac{1}{4}H_0 \right) \right] w_{11}}{\bar{w}}$$

$$H_1 = \frac{\left(2Tpq + \frac{1}{2}SH_0 \right) w_{12}}{\bar{w}}$$

$$Q_1 = \frac{\left[Tq^2 + S \left(Q_0 + \frac{1}{4}H_0 \right) \right] w_{22}}{\bar{w}}$$

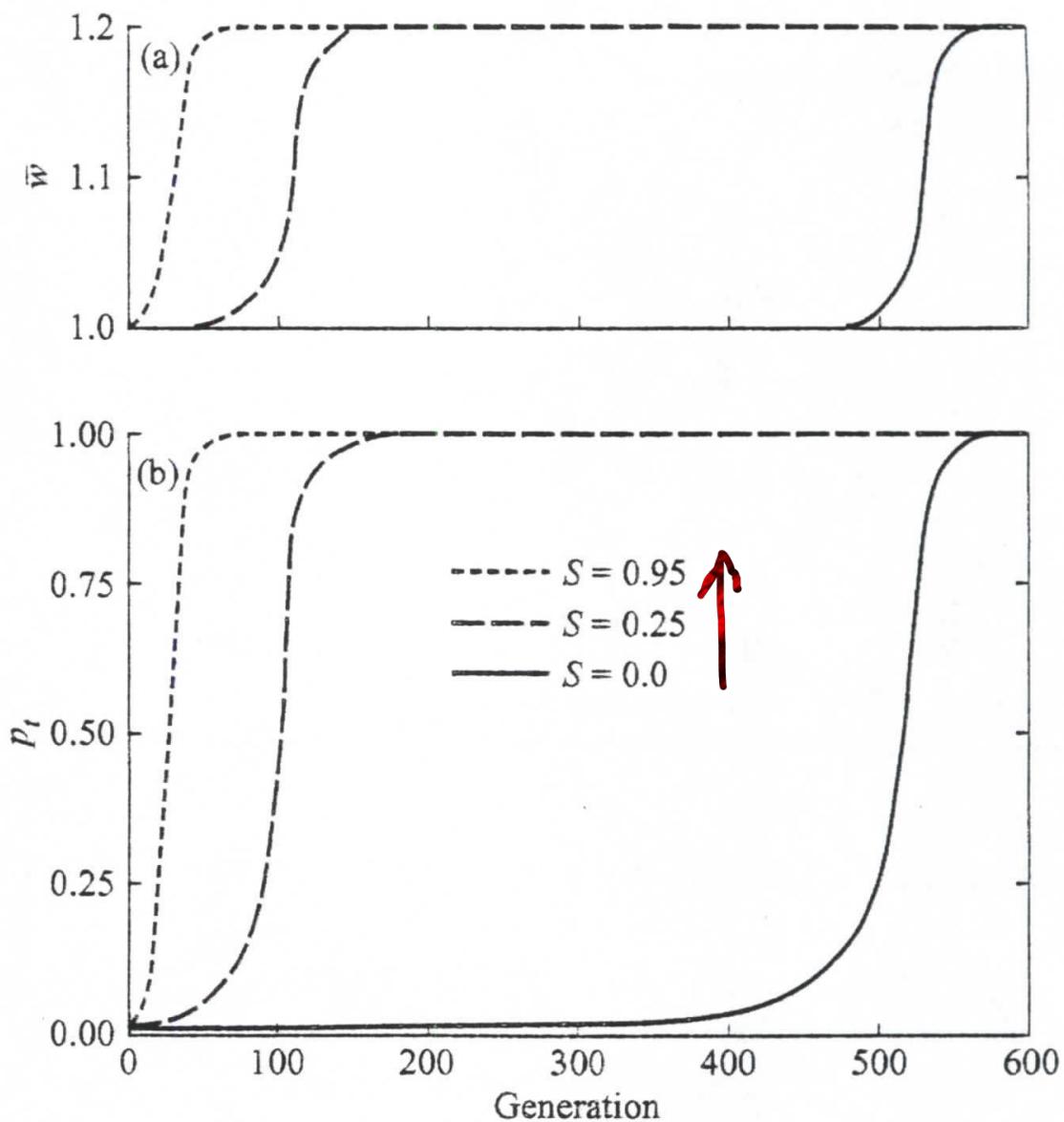
$$\bar{w} = w_{11} \left[Tp^2 + S \left(P_0 + \frac{1}{4}H_0 \right) \right] + w_{12} \left(2Tpq + \frac{1}{2}SH_0 \right) + w_{22} \left[Tq^2 + S \left(Q_0 + \frac{1}{4}H_0 \right) \right]$$

- Selección direccional positiva
- + endogamia
- cambios en frecuencias alélicas**

FIGURE 8.26 (a) The mean fitness and (b) allele frequency over time when selection favors a recessive allele with $s = 0.2$, an initial frequency of 0.01, and when partial selfing (S) is 0.0, 0.25, or 0.95.

Selección a favor de alelo recesivo en un caso de autofecundación parcial

Incluso poca autofecundación aumenta considerablemente el cambio en las frecuencias alélicas



Selección y endogamia: purga

- Selección **purga** fácilmente alelos deletéreos si hay deriva génica o endogamia: poblaciones pequeñas
- Mutaciones deletéreas de alto impacto se purgan fácilmente...
- Mutaciones de efecto pequeño se pueden fijar y reducir la adecuación: aumentan carga genética de la población.

Endogamia: selección y polimorfismo

- Ventaja del heterocigoto:
 - la endogamia puede reducir drásticamente el cambio en las frecuencias alélicas.
 - Endogamia influye en las condiciones para alcanzar un equilibrio estable porque afecta las frecuencias genotípicas

Endogamia parcial

$$\frac{2w_{11}(1 - w_{11})}{w_{11} + w_{22} - 2w_{11}w_{22}} > S < \frac{2w_{22}(1 - w_{22})}{w_{11} + w_{22} - 2w_{11}w_{22}}$$

$$w_{12}=1 \quad w_{11} \text{ y } w_{22} < 1$$

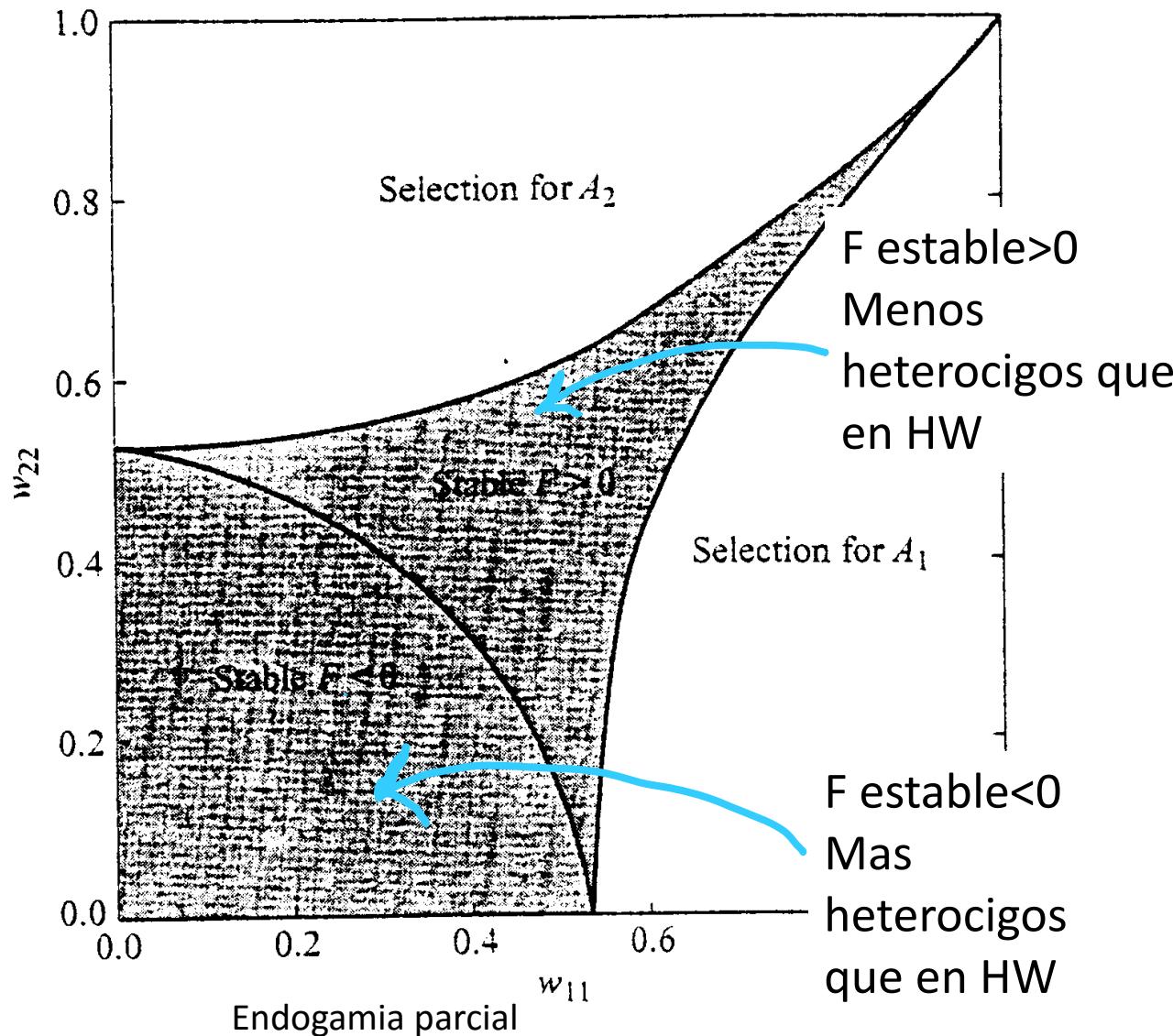
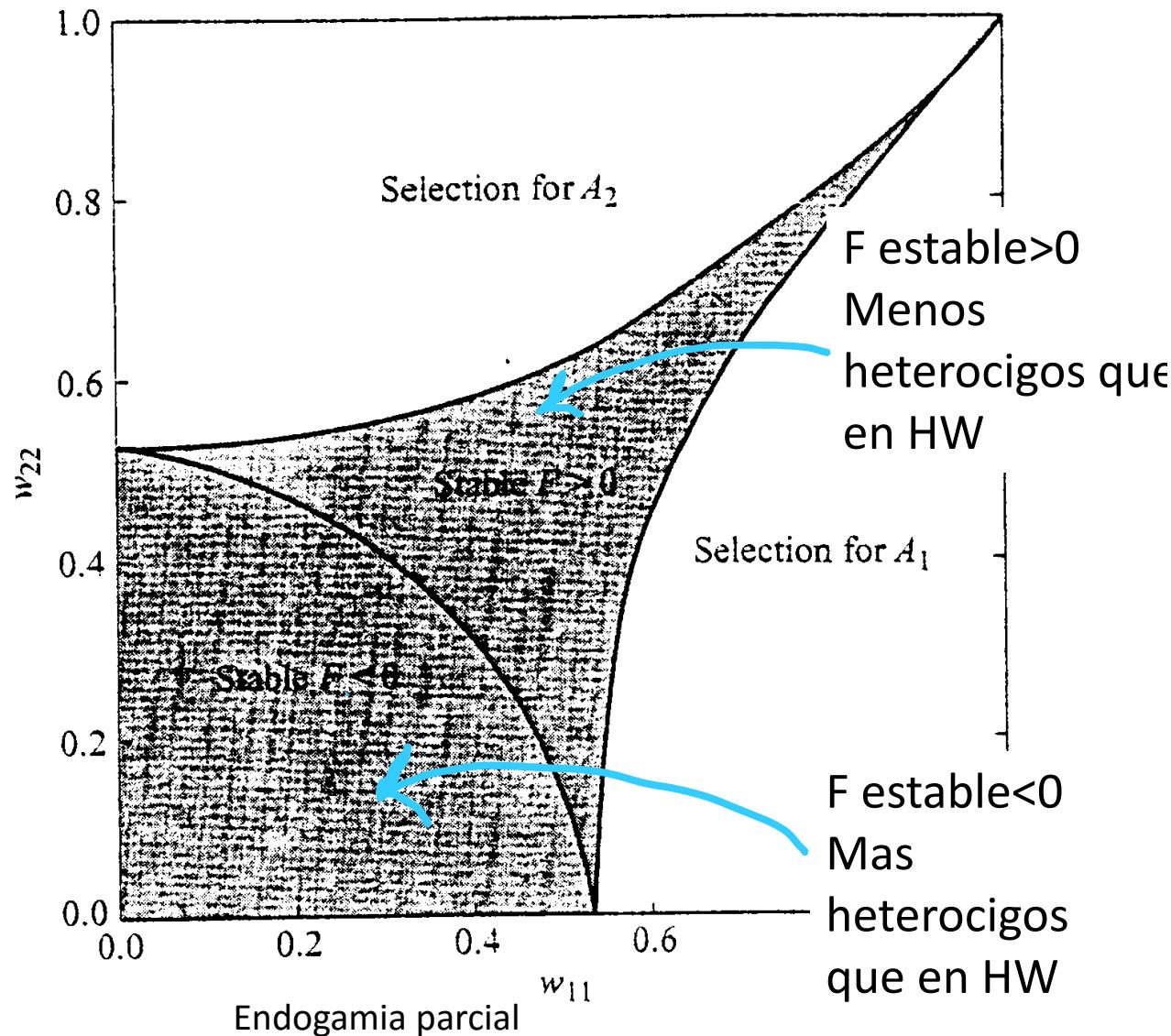


FIGURE 8.28 The region of heterozygous fitness advantage when partial selfing (S) is 0.95. The unshaded region indicates fitness values that lead to directional selection, and the shaded regions indicate fitness values that give stable equilibria.

Si la especie tiene mucha endogamia, pequeñas diferencias en la selección de los homocigos generan diferencias grandes en frecuencias alélicas



- Polimorfismo se mantiene a pesar de que la endogamia sea alta
 - si hay heterogeneidad ambiental (selección varía en el espacio)
- Selección dependiente de la frecuencia

Si la especie tiene mucha endogamia, pequeñas diferencias en la selección de los homocigos generan diferencias grandes en frecuencias alélicas

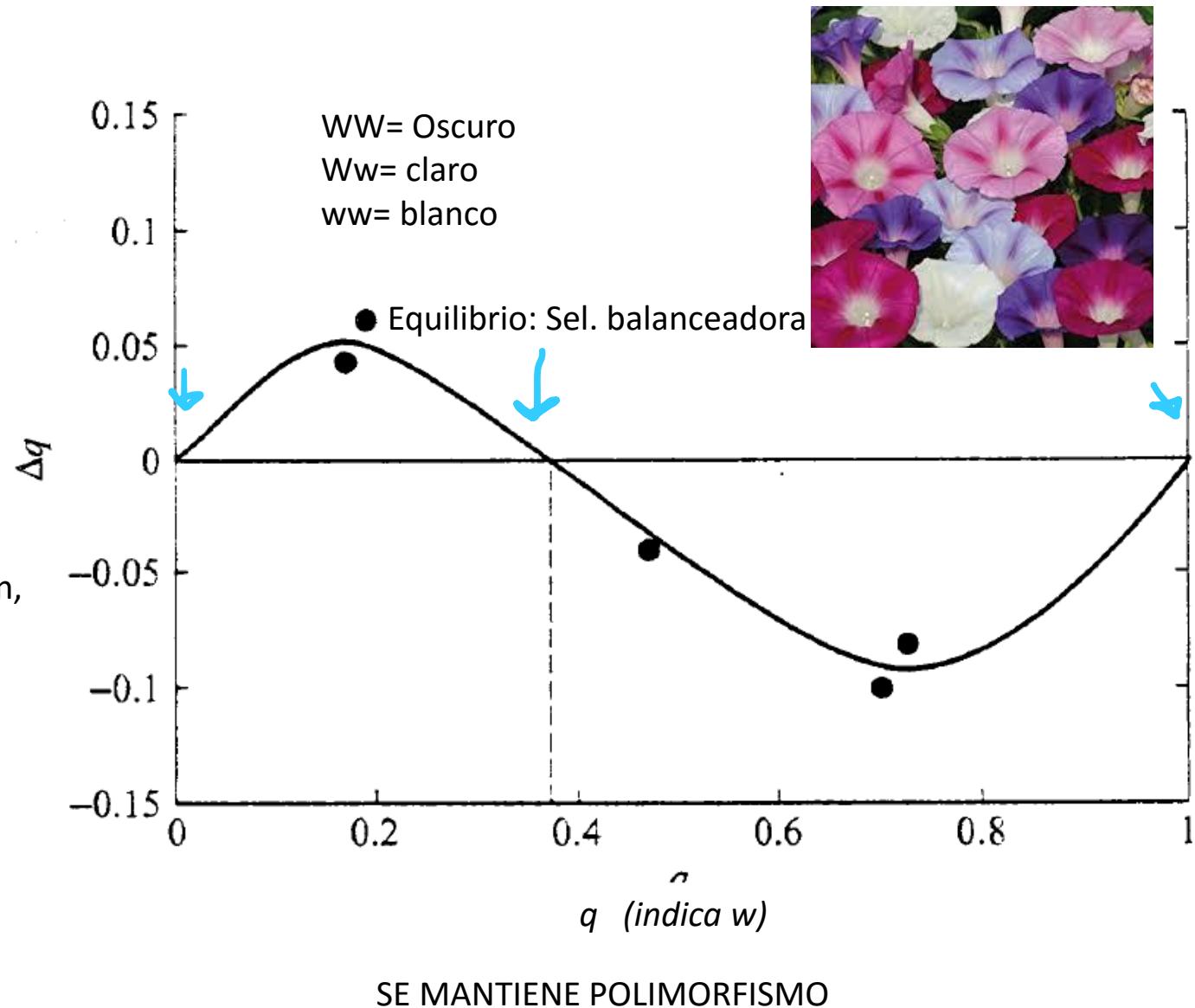
FIGURE 8.29 The observed change in the frequency of the *w* allele in experimental populations of the morning glory. Adapted from B. Subramaniam and M. D. Rausher, 2000.

w en baja frecuencia en las poblaciones

ww presentan alta autofecundación, los abejorros visitan mas otros morfos

Aumenta ventaja de *w* por la homocigosis

Al aumentar *w*, los polinizadores visitan por igual todos los morfos...



Selección + Mutación y endogamia

- Equilibrio mutación selección:

$$Q \approx \frac{u}{s} \quad Q = (1 - f)q^2 + fq$$

- La frecuencia genotípica es función de la tasa de mutación y de la selección contra el recesivo.

$$(1 - f)q^2 + fq = \frac{u}{s}$$

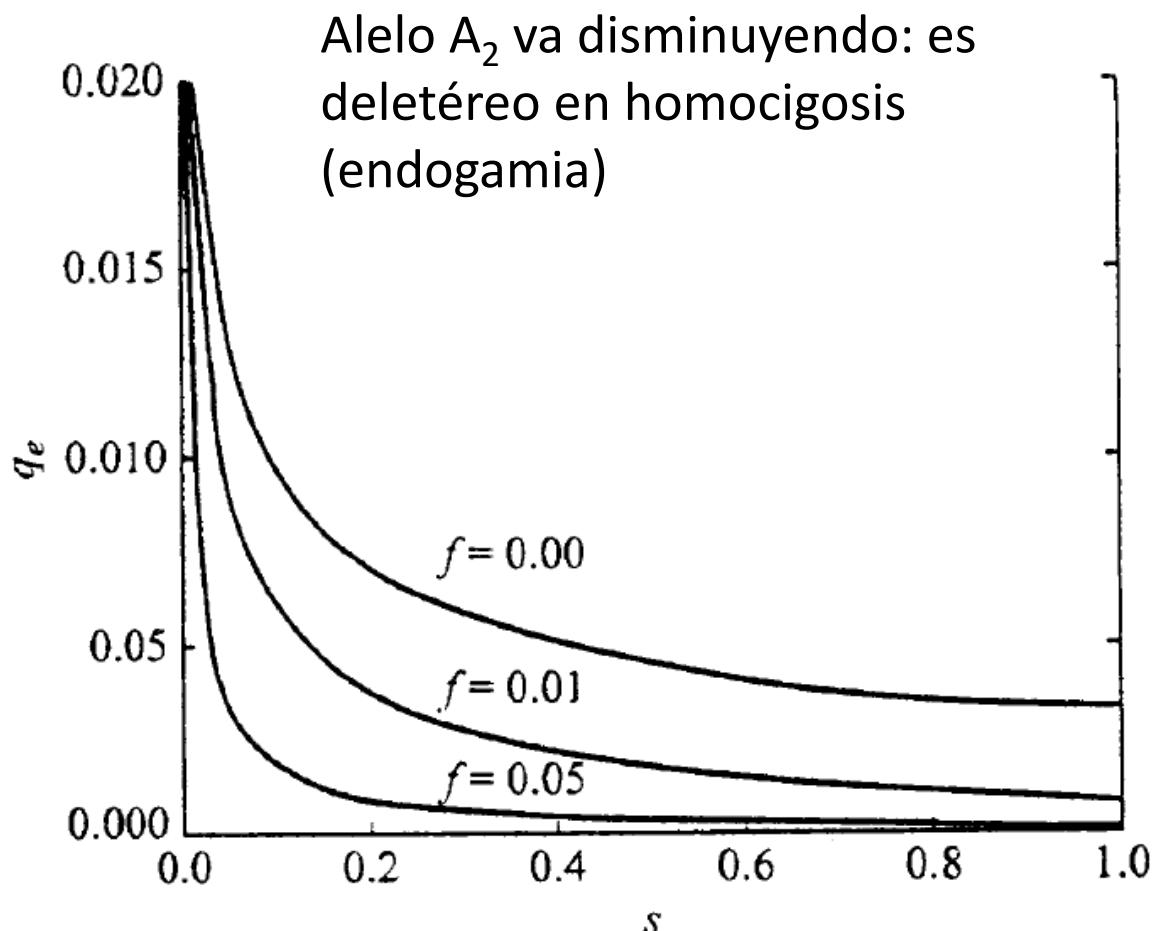
$$q_e = \frac{-f + \left[f^2 + 4(1 - f)\frac{u}{s} \right]^{1/2}}{2(1 - f)}$$

$$q_e = \frac{u}{fs}$$

Las frecuencias alélicas en el equilibrio disminuyen a medida que la endogamia aumenta

FIGURE 8.30 The mutation-selection equilibrium allele frequency for different levels of selection and three values of inbreeding ($u = 10^{-5}$).

Si la población endogámica se reduce la endogamia, se reducen con ella las enfermedades deletéreas recesivas hasta que la mutación reestablece los valores de equilibrio



Conclusiones sobre la endogamia

- Afecta simultáneamente a todos los loci del genoma
- Aumenta la homocigosis y reduce la heterocigosis en las poblaciones
- Su efecto es reversible
- No cambia frecuencias alélicas, solo genotípicas
- Se mide de varias maneras, a partir de datos poblacionales o de los individuos: Pedigrees

Conclusiones sobre la endogamia

- Puede tener efectos perjudiciales al aumentar la homocigosis de alelos deletéreos recesivos
- Puede causar depresión endogámica si disminuye la adecuación de los individuos respecto a los cruzamientos aleatorios
- La endogamia afecta el cambio en las frecuencias alélicas como consecuencia de la selección
- La selección puede purgar alelos deletéreos de alto impacto

¿DUDAS?

ljgiraldok@gmail.com

Diferencias importantes

Coeficiente de endogamia f	Índice de fijación F
Se define para determinada subpoblación	Se define para individuos y NO para subpoblaciones
Mide desviación de Heterocigosis esperada por HW, y apunta a la descripción del sistema de apareamiento en la subpoblación	Mide probabilidad de identidad por descendencia para individuos
Es un parámetro	Es un estimador
Se expresa como covarianza entre gametos, entonces es proporcional al coeficiente de correlación	Es una probabilidad
Puede tomar valores entre -1 y 1	Varía entre 0 y 1

Table 3.2. Contrast between Pedigree Inbreeding Coefficient F and System-of-Mating Inbreeding Coefficient f

Property	F	f
Data used to calculate	Pedigree data for specific individuals	Genotype frequency data for specific locus and deme
Type of mathematical measure	Probability	Correlation coefficient
Range of values	$0 \leq F \leq 1$	$-1 \leq f \leq 1$
Biological level of applicability	Individual	Deme
Biological meaning	Expected chance of identity by descent at randomly chosen autosomal locus for specific individual caused by biological relatedness of individual's parents	System of mating of deme measured as deviations from random-mating genotype frequency expectations