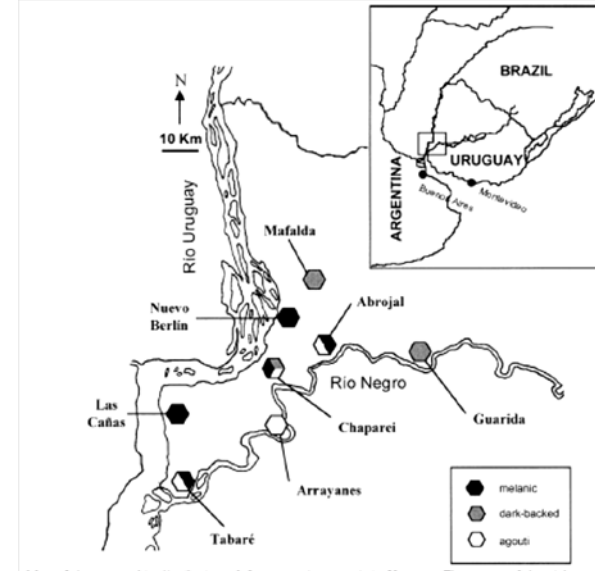


Curso de Evolución 2022
Facultad de Ciencias
Montevideo, Uruguay
<http://evolucion.fcien.edu.uy/>
<http://eva.fcien.udelar.edu.uy/>



4b. Deriva genética. **Mutación. Equilibrios entre mutación y deriva.**

Modelo de Hardy-Weinberg

Organismos diploides

Reproducción sexual

Generaciones no solapantes

Apareamientos al azar

→ Población de tamaño infinito → N individuos (2N alelos)

No hay migración

No hay mutación

No actúa la selección

Las frecuencias alélicas no difieren entre sexos

Abandonando el supuesto del tamaño poblacional infinito

- aparecen efectos de muestreo de una generación a la siguiente
- ocurre evolución (cambio en la composición genética de la población)
- pero al no haber selección, ésta ocurre al azar

Aporte de variación: mutación

- En cada generación, la mutación (y la recombinación en otro sentido) introduce variación en las poblaciones.
- En este sentido, la mutación y la deriva se contraponen en sus efectos sobre la variación genética (heterocigosis incluida)

Modelo de Hardy-Weinberg

Organismos diploides ●

Reproducción sexual ●

Generaciones no solapantes ●

Apareamientos al azar ●

Población de tamaño infinito ● población de tamaño constante N

No hay migración

No hay mutación ● mutaciones neutrales a una tasa μ por alelo y generación

No actúa la selección

Las frecuencias alélicas no difieren entre sexos ●

● supuestos que hemos cambiado

● aspectos ajustables vía N_e

La mayoría de las mutaciones puntuales son de origen paterno

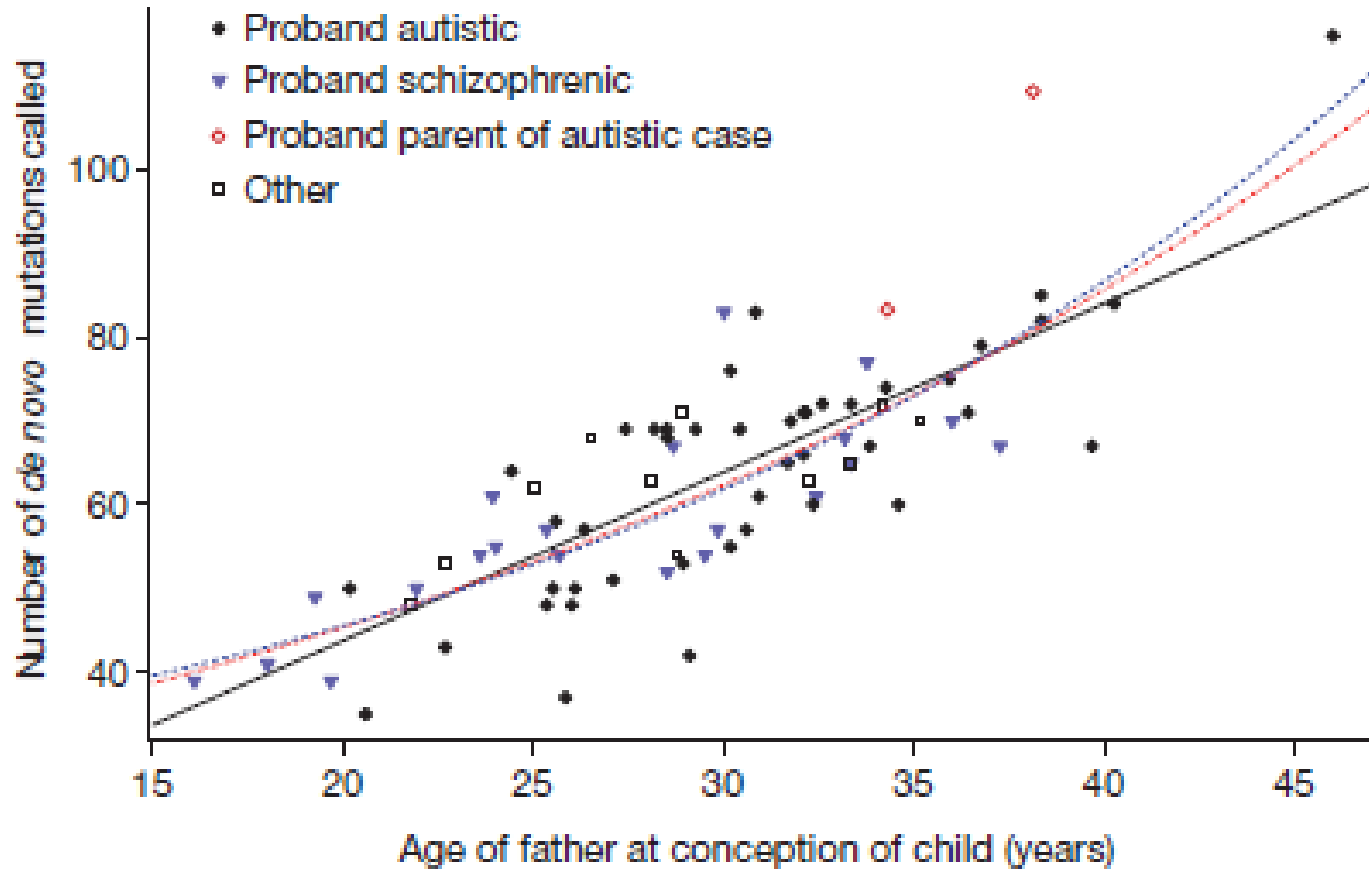
Table 1 | *De novo* mutations observed with parental origin assigned

	Father's age (yr)	Mother's age (yr)	Number of <i>de novo</i> mutations in proband		
			Paternal chromosome	Maternal chromosome	Combined
Trio 1	21.8	19.3	39	9	48
Trio 2	22.7	19.8	43	10	53
Trio 3	25.0	22.1	51	11	62
Trio 4	36.2	32.2	53	26	79
Trio 5	40.0	39.1	91	15	106
Mean	29.1	26.5	55.4	14.2	69.6
s.d.	8.4	8.8	20.7	7.0	23.5
Variance	70.2	77.0	428.8	48.7	555.3

Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk

Augustine Kong¹, Michael L. Frigge¹, Gisli Masson¹, Soren Besenbacher^{1,2}, Patrick Sulem¹, Gisli Magnusson¹, Sigurjon A. Gudjonsson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Aslaug Jonasdottir¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Wendy S. W. Wong³, Gunnar Sigurdsson¹, G. Bragi Walters¹, Stacy Steinberg⁴, Hannes Helgason¹, Gudmar Thorleifsson¹, Daniel F. Gudbjartsson¹, Agnar Helgason^{1,4}, Olafur Th. Magnusson¹, Unnur Thorsteinsdottir^{1,5} & Kari Stefansson^{1,5}

Efecto de la edad paterna en la prob. de mutación



Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk

Augustine Kong¹, Michael L. Frigge¹, Gisli Masson¹, Soren Besenbacher^{1,2}, Patrick Sulem¹, Gisli Magnusson¹, Sigurjon A. Gudjonsson¹, Asgeir Sigurdsson¹, Aslaug Jonasdottir¹, Adalbjorg Jonasdottir¹, Wendy S. W. Wong³, Gunnar Sigurdsson¹, G. Bragi Walters¹, Stacy Steinberg¹, Hannes Helgason¹, Gudmar Thorleifsson¹, Daniel F. Gudbjartsson¹, Agnar Helgason^{1,4}, Olafur Th. Magnusson¹, Unnur Thorsteinsdottir^{1,5} & Kari Stefansson^{1,5}

Modelo de alelos infinitos

- Todo alelo (estado de carácter, en términos filogenéticos) surge una única vez por mutación.
- μ probabilidad de mutación neutral (por alelo, por generación)
- Podemos trazar los efectos simultáneos de deriva genética y mutación en nuestras medidas de homocigosidad (F) y heterocigosidad (H_{DM})

F: probabilidad de que dos alelos tomados al azar sean idénticos

H_{DM} : probabilidad de que dos alelos tomados al azar sean diferentes

$$F + H_{DM} = 1$$

Problema: ¿cuándo es razonable el modelo de alelos infinitos?

caso 1: proteínas

enzima ADH en *Drosophila* (dimérica)



- considerar número de estados posibles
- pero la técnica nos permite reconocer sólo algunos



Problema: ¿cuándo es razonable el modelo de alelos infinitos?

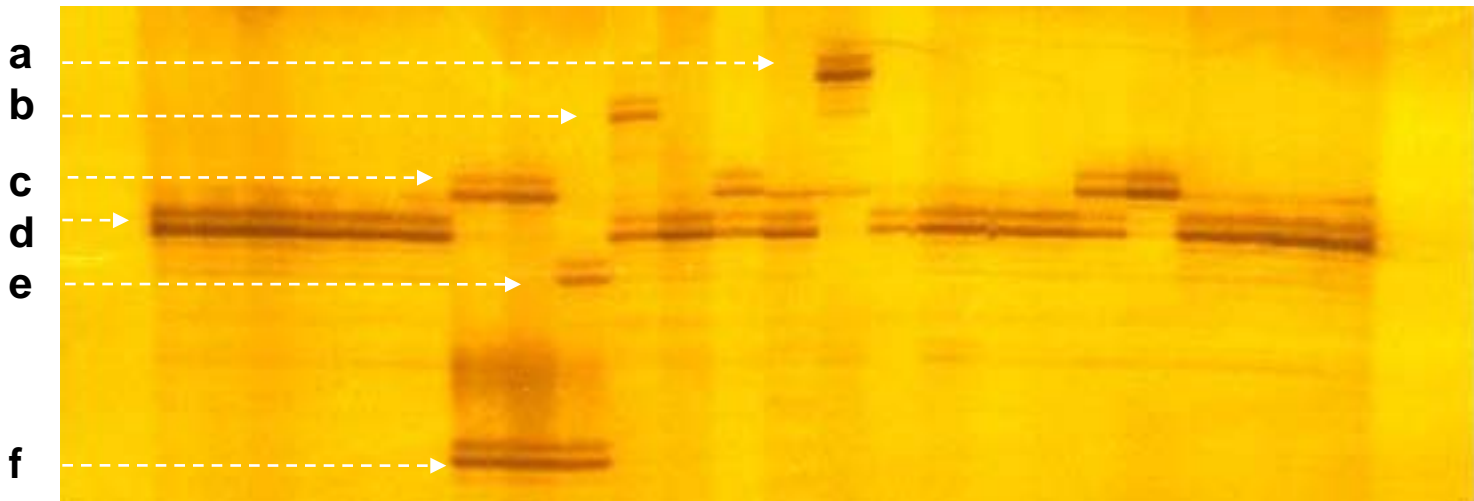
caso 2: secuencias de ADN

8	gat	att	ctc	ccc	tat
2	..c
1	t..

- puede ser razonable si la prob. de mutación por sitio es muy baja (μ^2 despreciable)
- mayor eficacia usando modelo de **sitios infinitos** (estrechamente vinculado al anterior)

Problema: ¿cuándo es razonable el modelo de alelos infinitos?

caso 3: microsatélites



- la homoplasia de estados es un problema importante
- otros modelos de “mutación por pasos” más razonables

Modelos mutacionales (algunos ejemplos)

Alozimas: con frecuencia usamos el modelo de alelos infinitos (despreciamos la probabilidad de que dos alelos idénticos por estado en una población no sean idénticos por descendencia, es decir copias de un único alelo ancestral).

$$\mu = 10^{-7} - 10^{-9}$$

Secuencias de ADN: con frecuencia usamos el modelo de sitios infinitos (despreciamos la probabilidad de que dos sitios idénticos por estado en una población no sean idénticos por descendencia); existen numerosos modelos alternativos de interés.

$$\mu = 10^{-8} - 10^{-9}$$

Microsatélites: con frecuencia se usan modelos de mutación por pasos (por adición y reducción del número de motivos de repetición).

$$\mu = 10^{-3} - 10^{-5}$$

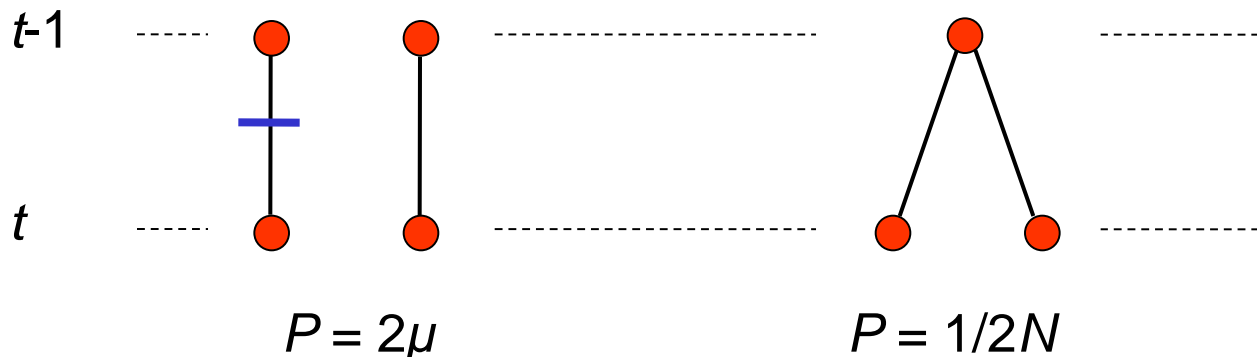
Acción simultánea de deriva y mutación (modelo de alelos infinitos)

Por definición, F es la probabilidad de que dos alelos tomados al azar sean idénticos, y H_{DM} es el complemento de F .

Para averiguar el valor esperado de estos parámetros en equilibrio entre deriva y mutación, consideramos la historia de dos alelos hacia atrás:

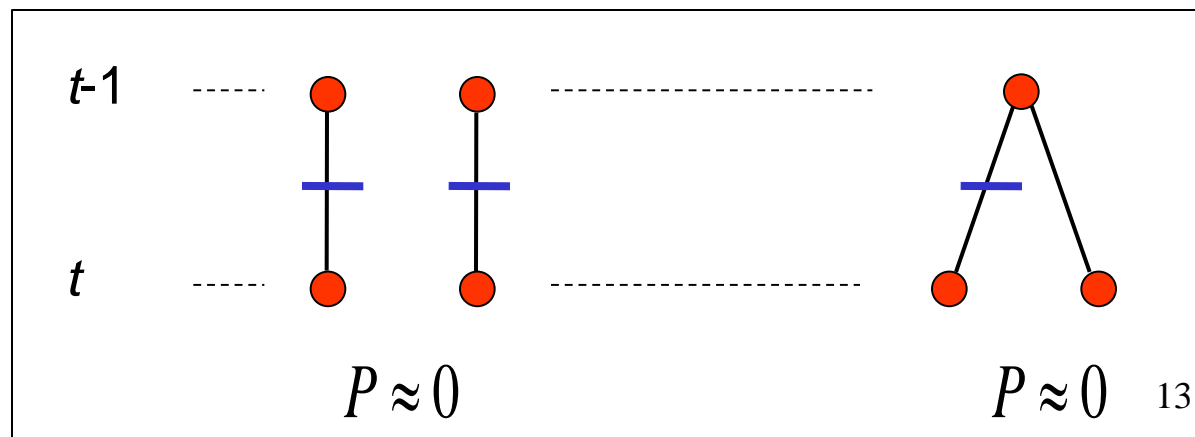
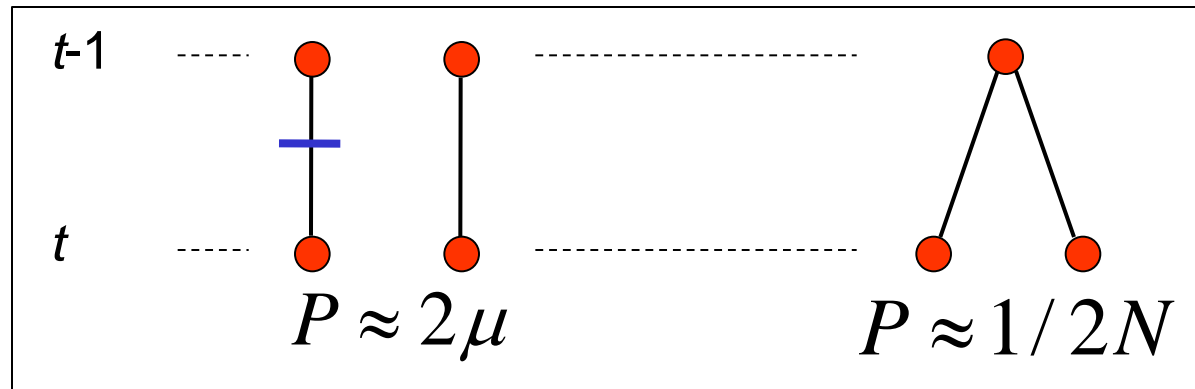
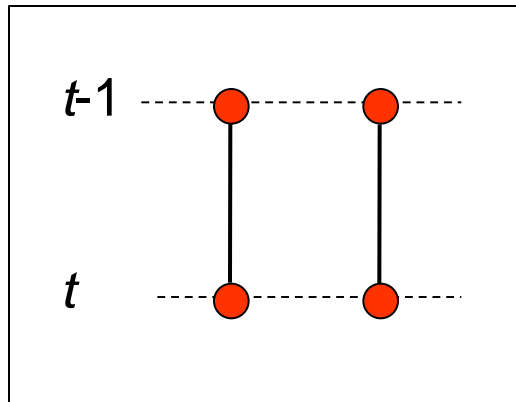
- Probabilidad de que uno cualquiera de ellos mute
- Probabilidad de que coalescan (provengan de un mismo alelo ancestral).

Despreciamos la probabilidad de que dos alelos muten en una misma generación (μ^2). Despreciamos la probabilidad de que, en una misma generación, ocurra un coalescente **y** una mutación ($\mu/2N$).



Acción simultánea de deriva y mutación (modelo de alelos infinitos)

Por definición, F es la probabilidad de que dos alelos tomados al azar sean idénticos, y H_{DM} es el complemento de F .



Prob. de mutación $\approx 2\mu$

Prob. de coalescencia $\approx 1/2N$

Los consideramos eventos excluyentes; por tanto:

$$E(F) = \frac{1/2N}{1/2N + 2\mu} = \frac{1}{1 + 4N\mu} = \frac{1}{1 + \theta}$$

$$E(H_{DM}) = 1 - E(F) = \frac{\theta}{1 + \theta}$$

θ : parámetro poblacional neutral = 2 x “g” x μ

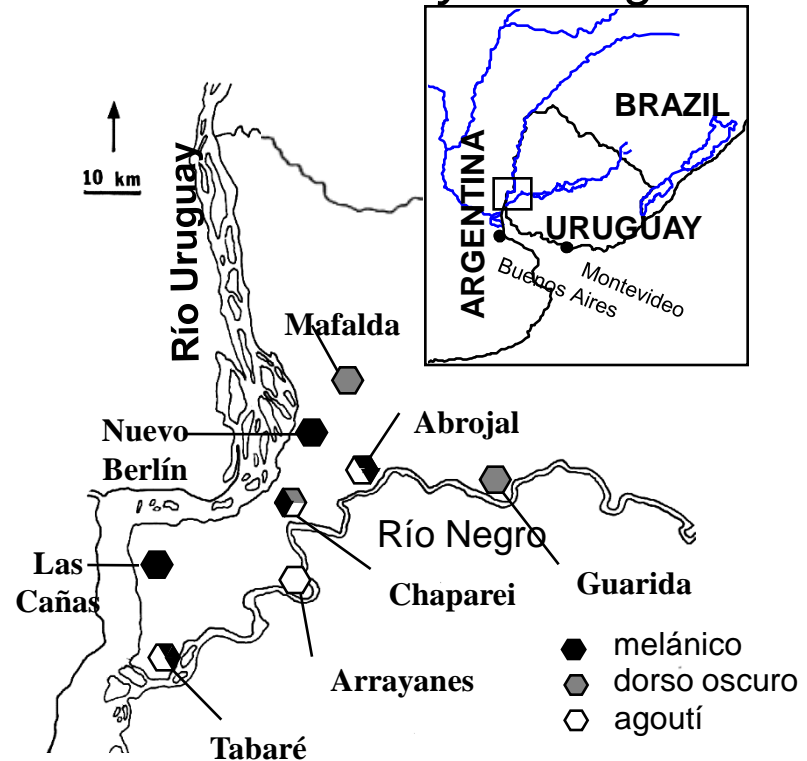
Problema: ¿cómo explicar las diferencias entre clases de loci?

valores promediales de H_e

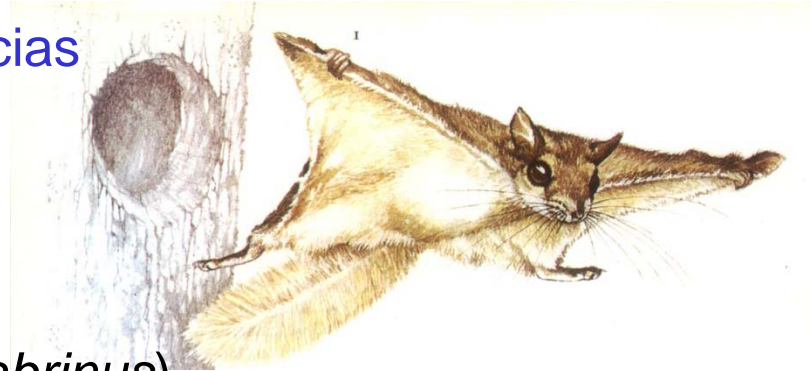
20 loci alocímicos 11 loci de
microsatélites

Las Cañas	0.03	0.48
Mafalda	0.03	0.54
Abrojal	0.04	0.46
Guarida	0.04	0.25
Arrayanes	0.06	0.64
Nuevo Berlín	0.05	0.00

tucu-tucu *Ctenomys rionegrensis*



Problema: ¿cómo explicar las diferencias entre poblaciones?

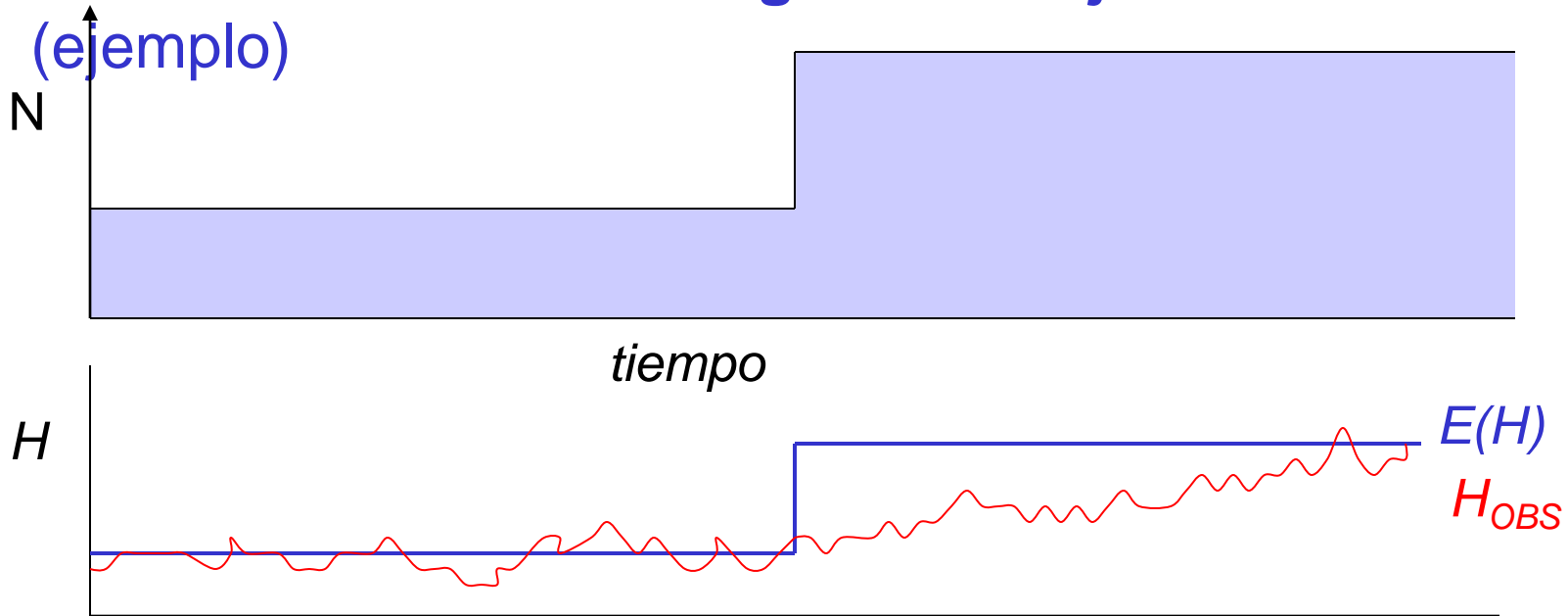


Ardillas voladoras (*Glaucmys sabrinus*)
Valores promedio para 5 loci de microsatélites

Area	$H_e^{(1)}$	H_o
<i>Islas</i>		
Suemez	0.278	0.286
El Capitán	0.417	0.444
Polk	0.355	0.320
<i>Continente</i>		
Bahía Helm	0.624	0.644
Interior	0.595	0.580

(1) frecuencia de heterocigotas esperada (e) y observada (o) por H-W

Evolución de la Heterocigosidad bajo neutralidad (ejemplo)



- la esperanza cambia con el cambio de N (μ constante)
- los valores observados varían al azar
- se acercan lentamente al nuevo valor de equilibrio porque los procesos implicados (mutación, deriva) operan a tasas muy bajas

Conclusiones

- la deriva genética opera siempre (N finito)
- su ritmo es función inversa del tamaño poblacional (“coeficiente de deriva” $d = 1/2N$)
- muchas variantes demográficas pueden asimilarse al modelo de Fisher-Wright a través del tamaño efectivo
- encuentra su contrapeso en la mutación (y recombinación)
- la variación genética neutral oscila en torno a un **equilibrio dinámico** entre deriva y mutación
- el ritmo de arribo a dicho equilibrio es muy lento porque depende de procesos (mutación, deriva) que operan a tasas muy bajas
- la variación poblacional refleja en buena medida su evolución histórica, y no solamente sus condiciones actuales

Aclaración de términos

- la heterocigosidad es siempre una medida de variación genética en las poblaciones
- pero usamos el mismo término en varios contextos para señalar cuestiones relacionadas, pero diferentes
- en este contexto, H es la probabilidad de que dos alelos tomados al azar sean diferentes; su valor esperado (equilibrio entre deriva y mutación bajo neutralidad; de ahí que hemos usado H_{DM} para identificarla) depende de N_e y μ y puede usarse tanto para loci diploides como para cualquier otro tipo de genes
- por otra parte, en un sistema diploide $H_e (= H_{HW})$ es la frecuencia de heterocigotas esperada en equilibrio Hardy-Weinberg, que puede contrastarse con la observada H_o en un caso de estudio.
- para un sistema diploide, H_{DM} y $H_e (= H_{HW})$ son “casi” iguales (pensar sobre la diferencia).