

Curso de Evolución 2022

Facultad de Ciencias

Montevideo, Uruguay

<http://evolucion.fcien.edu.uy/>

<http://eva.fcien.udelar.edu.uy/>



Sewall Wright

4a. **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

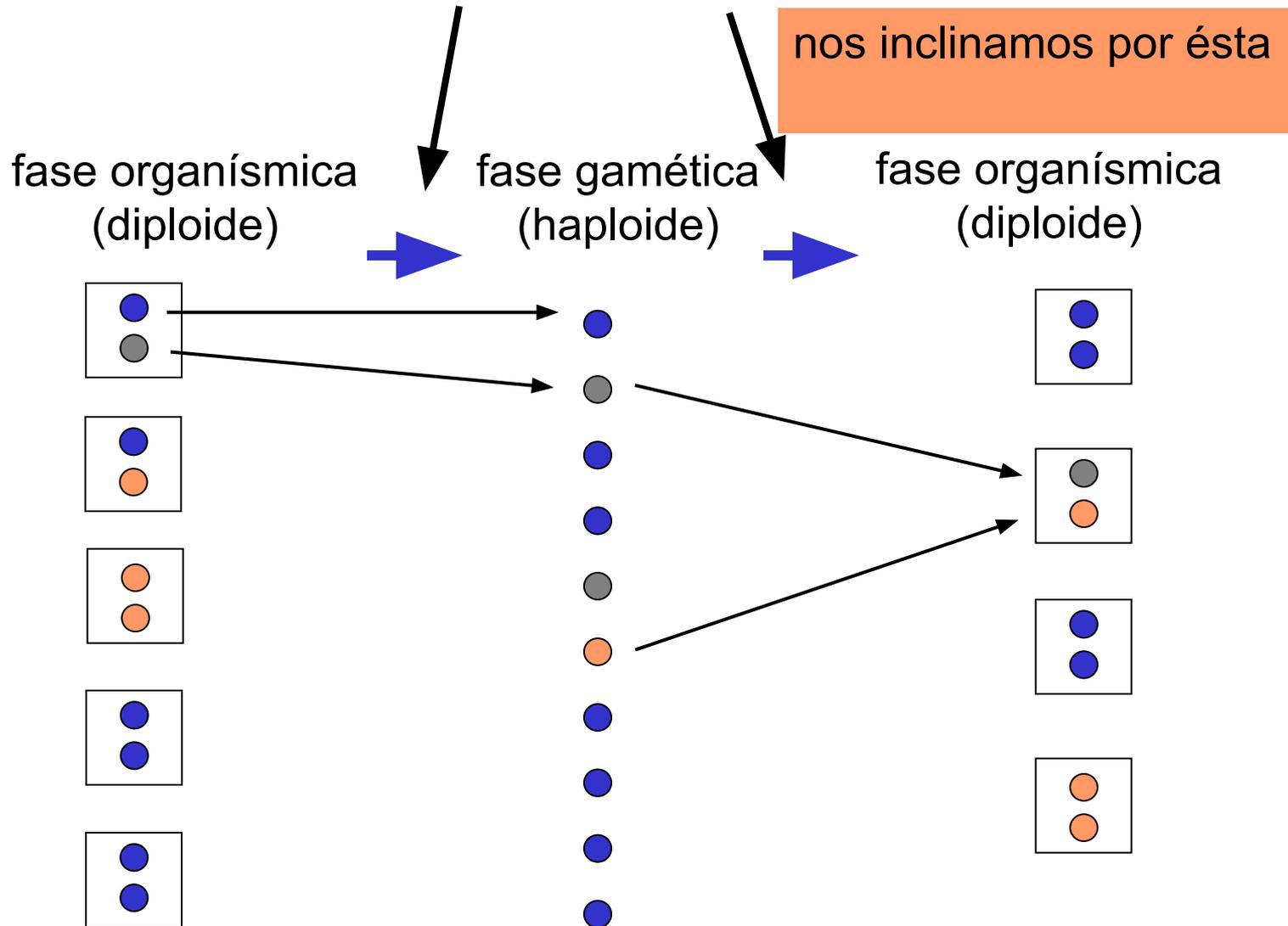
Las frecuencias alélicas no difieren entre sexos

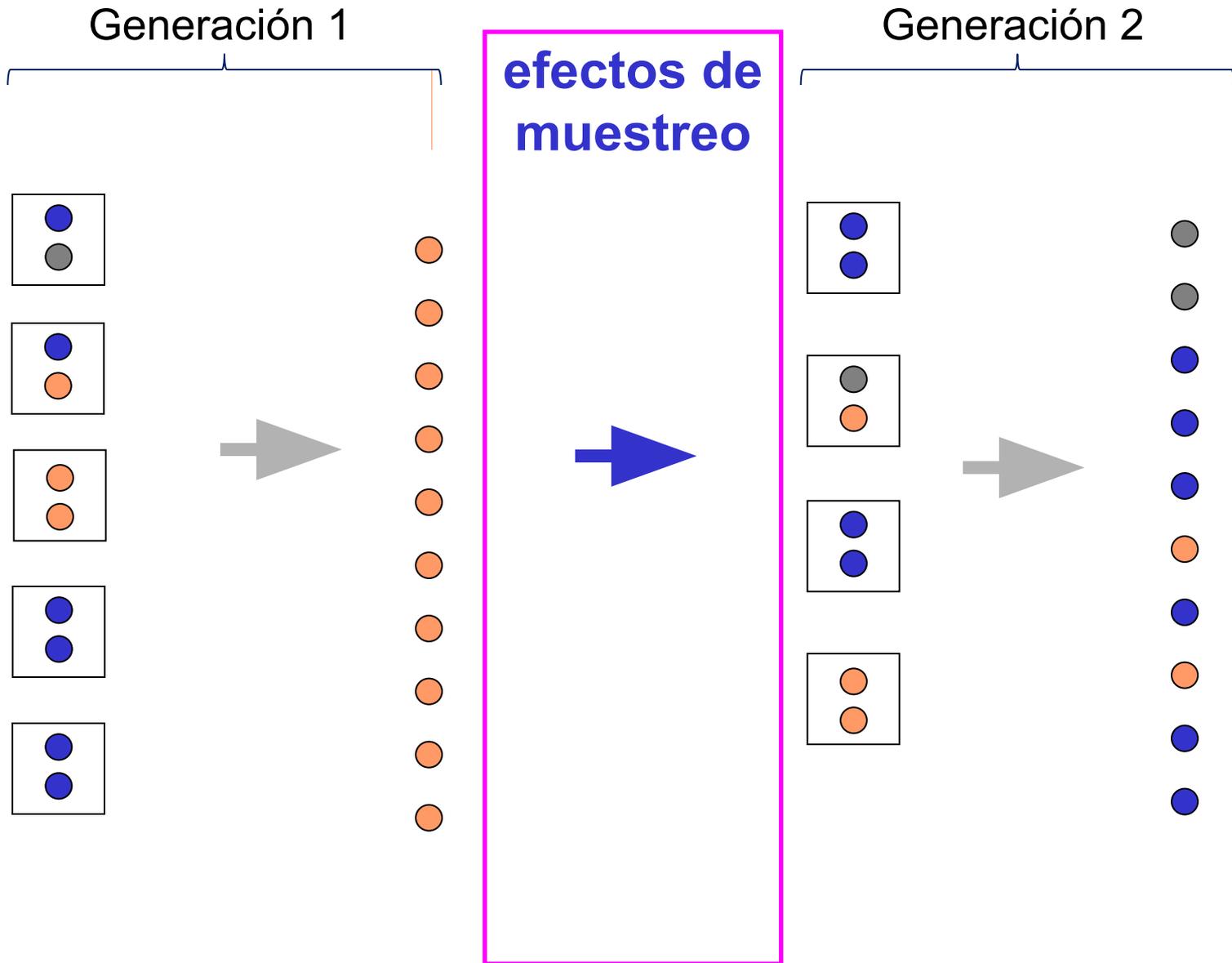
**En estas condiciones hay un equilibrio estable
(¡no hay evolución!)**

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

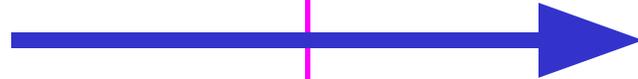
Dos oportunidades para que ocurran efectos de muestreo





efectos de muestreo

Modelo de Fisher-Wright



- muestreo al azar con reposición

- es un modelo haploide (la fase diploide no es necesaria, ni cambia nada)*



* Detalle importante: nuestro conteo de alelos, sin embargo, es de 2 por locus diploide y por individuo.

Modelo de Fisher-Wright

- Incorpora el efecto de la deriva, mediante un **tamaño poblacional finito**
- Se parte de una población de **N individuos diploides**.
- Gen autosómico: **2N alelos**
- Cada generación se construye mediante un **muestreo con reposición** a partir de la generación previa.
- El tamaño poblacional se mantiene **constante**.

Deriva genética

- Fluctuación aleatoria de las frecuencias alélicas como consecuencia del tamaño poblacional finito.
- Esto se da porque en cada generación, hay un muestreo al azar de los gametos para formar la generación siguiente.
- La deriva puede conducir a la **evolución sin selección** (en concreto, sin selección positiva), ya que los cambios que promueve son simplemente producto del azar.

Sewall Wright, Motoo Kimura

Cómo puede modelarse el efecto de la deriva...

Poblacion tipo Fisher-Wright que consta de 4 alelos de dos tipos diferentes:

en la primera generación **A** (frec. $A=0.75$)
a (frec. $a=0.25$)

Se puede escoger el alelo A con una probabilidad $p=0.75$

Se puede escoger el alelo a con una probabilidad $q=0.25$

La segunda generación puede entonces conformarse únicamente con las siguientes combinaciones:

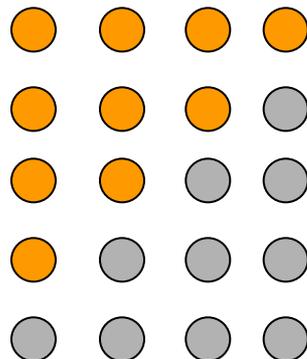
4A, 0a

3A, 1a

2A, 2a

1A, 3a

0A, 4a



- 4A y 0a	con una probabilidad = p^4	= 0,31640625
- 3A y 1a	“	= $4p^3 q = 4p^3 (1-p)$ = 0,421875
- 2A y 2a	“	= $6p^2 q^2 = 6p^2 (1-p)^2$ = 0,2109375
- 1A y 3 a	“	= $4pq^3 = 4p(1-p)^3$ = 0,046875
- 4a y 0a	“	= q^4 = 0,00390625
	Total =	<hr/> 1

Vemos que existe una sola forma de obtener 4A o 4a:

$$p \times p \times p \times p = p^4 = 0.316$$

$$q \times q \times q \times q = q^4 = (1-p)^4 = 0.004$$

...pero hay varias posibilidades de obtener el resto de las combinaciones. Por ejemplo:

Un arreglo de 3A y 1a, tiene una probabilidad

$$p \times p \times p \times (1-p) = p^3(1-p)$$

Y además hay 4 arreglos de ese tipo:

AAAa, AAaA, AaAA y aAAA

La probabilidad acumulada para esas formas es $4 p^3 q$

A partir de las frecuencias iniciales de los dos alelos y del número total de alelos (tamaño poblacional), se pueden calcular las probabilidades de todos los posibles resultados del proceso en una generación.

Esto se puede generalizar mediante la distribución binomial:

Se define una variable aleatoria que cuenta el número de casos (i) que es muestreado el alelo A en una serie de n ensayos (en nuestro caso $n=2N$ alelos):

$$P(i) = \binom{2N}{i} p^i (1-p)^{2N-i}, \quad i = 0, 1, \dots, 2N$$

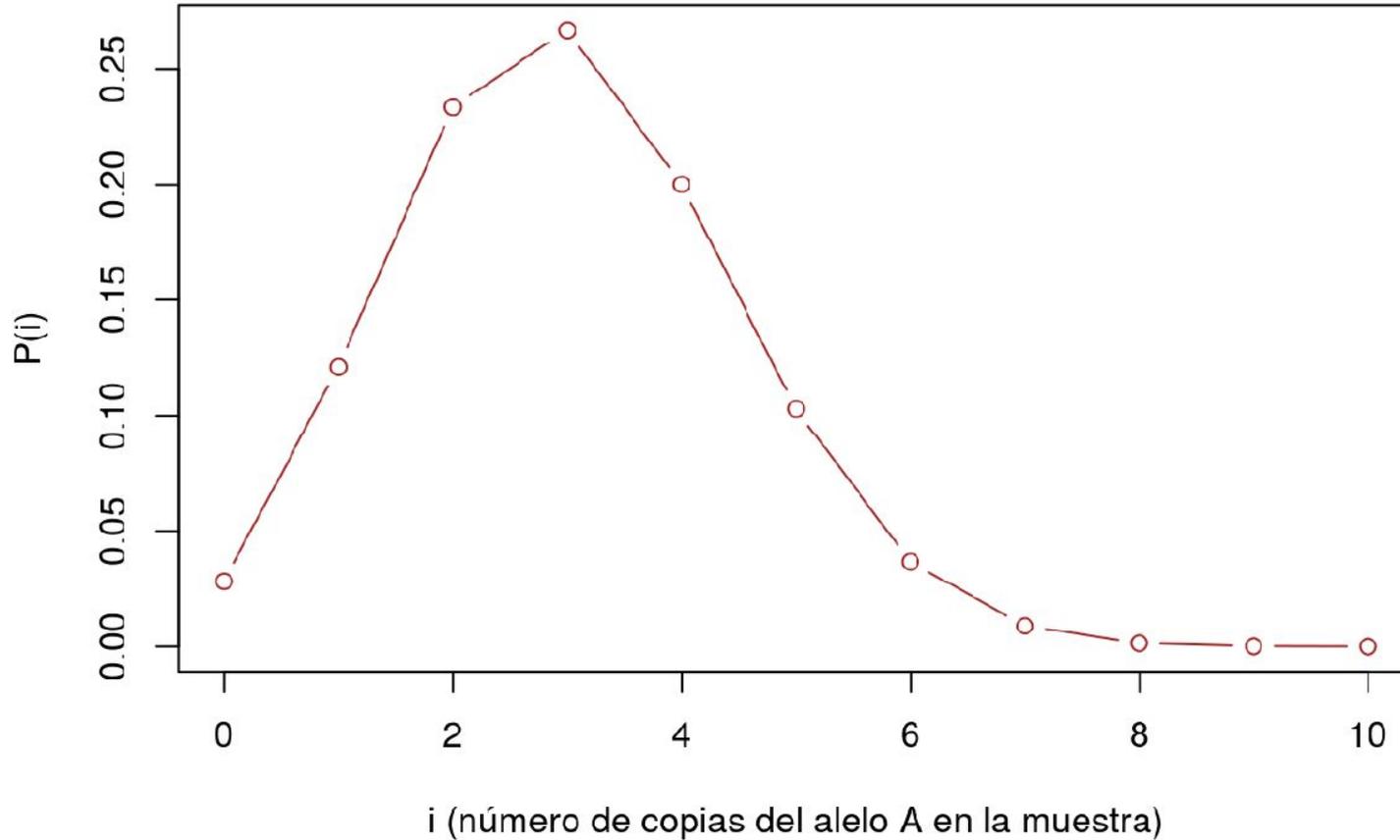
donde

$$\binom{2N}{i} = \frac{2N!}{(2N-i)!i!}$$

Este es el llamado coeficiente binomial, calcula el número de formas de obtener i copias de A y $2N-i$ copias de a.

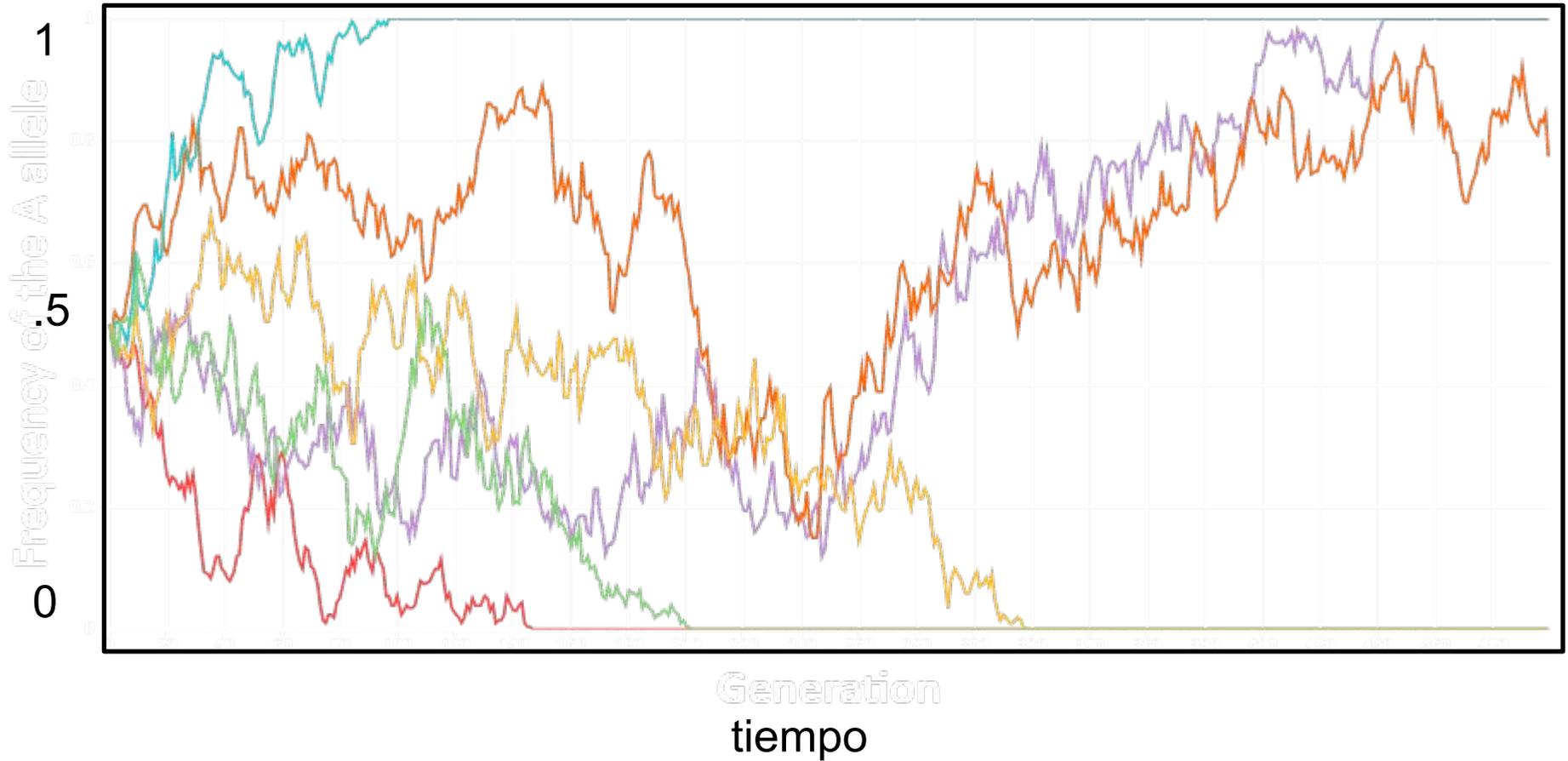
Ejemplo

$$p = 0.3, 2N = 10$$



```
## [1] 0.0282475249 0.1210608210 0.2334744405 0.2668279320 0.2001209490  
## [6] 0.1029193452 0.0367569090 0.0090016920 0.0014467005 0.0001377810  
## [11] 0.0000059049
```

Varias simulaciones del mismo proceso

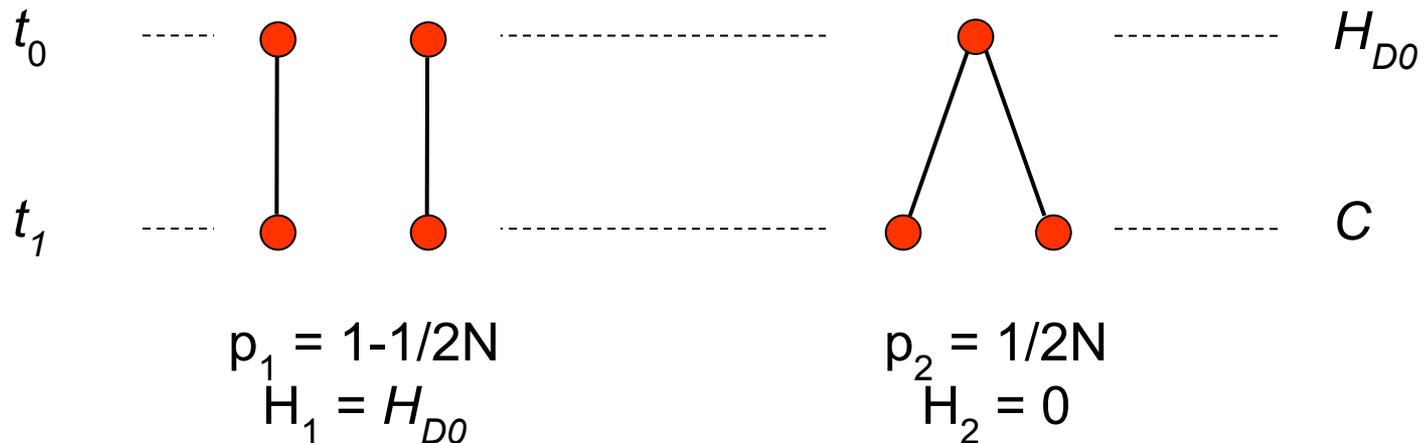


OBSERVACIONES

- Cambios en las frecuencias: aleatorios en magnitud y signo (siguiendo las propiedades de la binomial).
- Efecto acumulado a corto plazo: errático.
- Efecto acumulado a largo plazo: reducción de la variabilidad (hasta la fijación de alguna variante).
- Las pequeñas poblaciones tienen fluctuaciones más marcadas que las grandes (también determinado por la binomial).
- Tienen que pasar un cierto número de generaciones, del orden de N , para observar un cambio apreciable en las frecuencias alélicas.

Efectos de la deriva genética: reducción de heterocigosidad (H_D)

- heterocigosidad: probabilidad de que dos alelos cualesquiera en la población tengan estados diferentes



- el valor esperado de H_{D1} es la suma ponderada de los valores de la variable:

$$E(H_{D1}) = \sum_{i=1}^2 H_i p_i = H_{D0} \left(1 - \frac{1}{2N} \right) + 0 \cdot \left(\frac{1}{2N} \right)$$

$$E(H_{D1}) = H_{D0} \left(1 - \frac{1}{2N} \right) = H_{D0} - H_{D0} \left(\frac{1}{2N} \right)$$

Efectos de la deriva genética: reducción de heterocigosidad (H_D)

$$E(H_{D1}) = H_{D0} (1 - 1/2N)$$

$$E(H_{D2}) = H_{D1} (1 - 1/2N)$$

$$E(H_{D2}) = H_{D0} (1 - 1/2N) (1 - 1/2N)$$

$$E(H_{Dt}) = H_{D0} (1 - 1/2N)^t$$

- $1/2N$ es la tasa de reducción de heterocigosidad por deriva genética (“coeficiente de deriva” d)

Usos del término heterocigosidad

1. Modelo de Hardy-Weinberg, y análisis de frecuencias genotípicas:

Frecuencia esperada de heterocigotas ($H_e = H_{HW}$).

Frecuencia observada de heterocigotas (H_o).

Válido para sistemas diploides.

Modelo de Fisher-Wright

Probabilidad de que dos alelos cualesquiera en la población tengan estados diferentes (H_D , y próximamente, cuando introduzcamos la mutación, H_{DM}).

Válido para cualquier sistema. Es una medida de variación genética en las poblaciones.

Los subíndices se usan en forma irregular, y a veces deben inferirse según el contexto.

Discutir relación y diferencias entre estos conceptos para un sistema diploide autosómico.

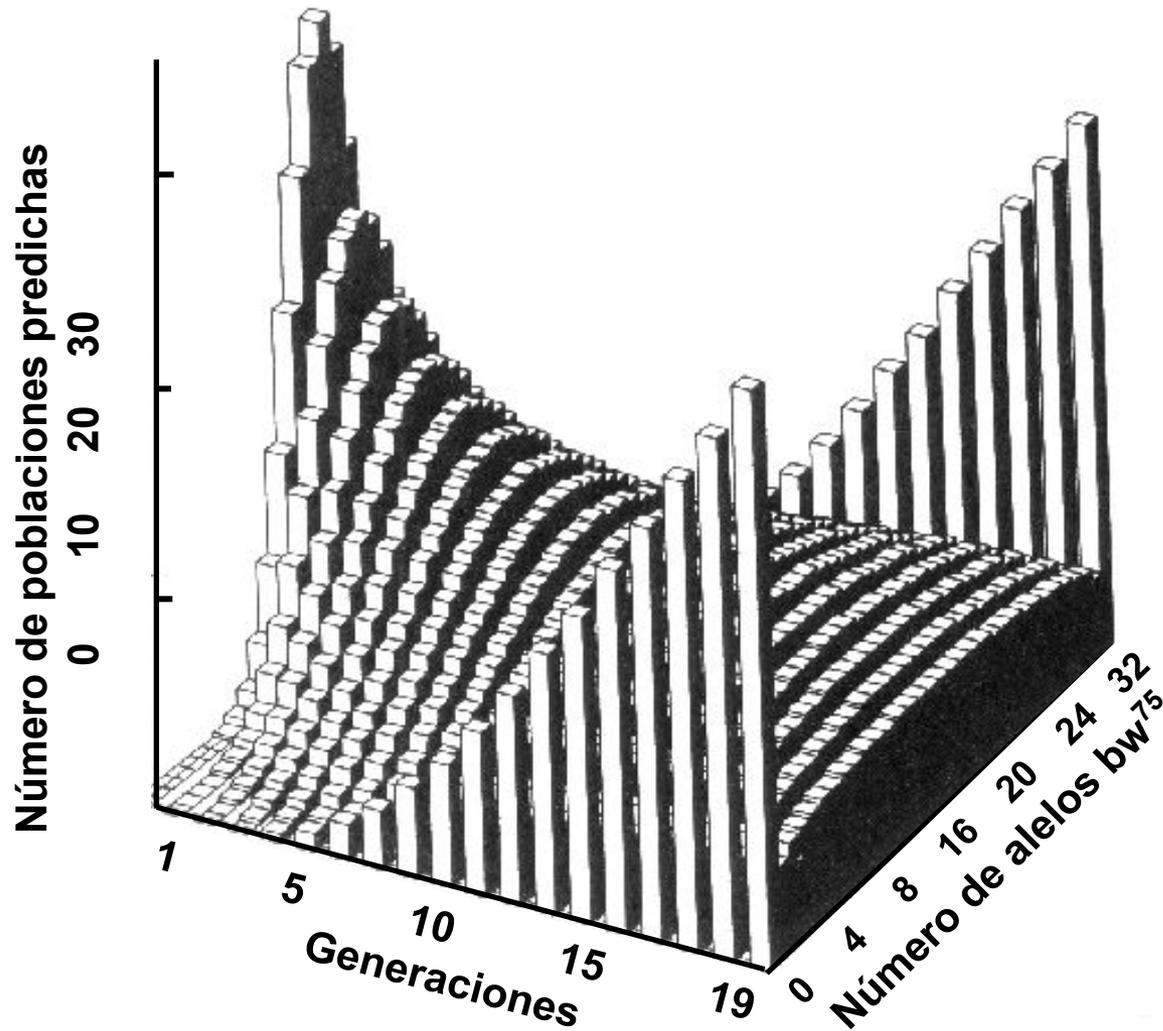
Simulaciones vs. experimentos

Simulaciones: 107 simulaciones para 16 individuos diploides (32 alelos), comenzando con $p = 0.5$ para el alelo de referencia. Cada simulación se corrió durante 20 generaciones y se acumularon los resultados.

Experimentos: lo mismo, pero con 107 poblaciones reales de 16 (8 machos, 8 hembras) moscas de la fruta (*Drosophila*). Se sigue la variación en frecuencia de un alelo (*bw75*), cuya frecuencia inicial fue $p = 0.5$.

En los dos casos se trazó la pérdida de heterocigosidad por generación, promediando entre las distintas réplicas.

Predicción teórica según la distribución binomial



Efecto de la deriva en poblaciones de *Drosophila*

- $f_i(bw^{75}) = 0,5$ (8H y 8M heterocigotas como condición inicial).
- 107 poblaciones replicadas durante 19 generaciones, 8M y 8H por generación (Buri, 1956).

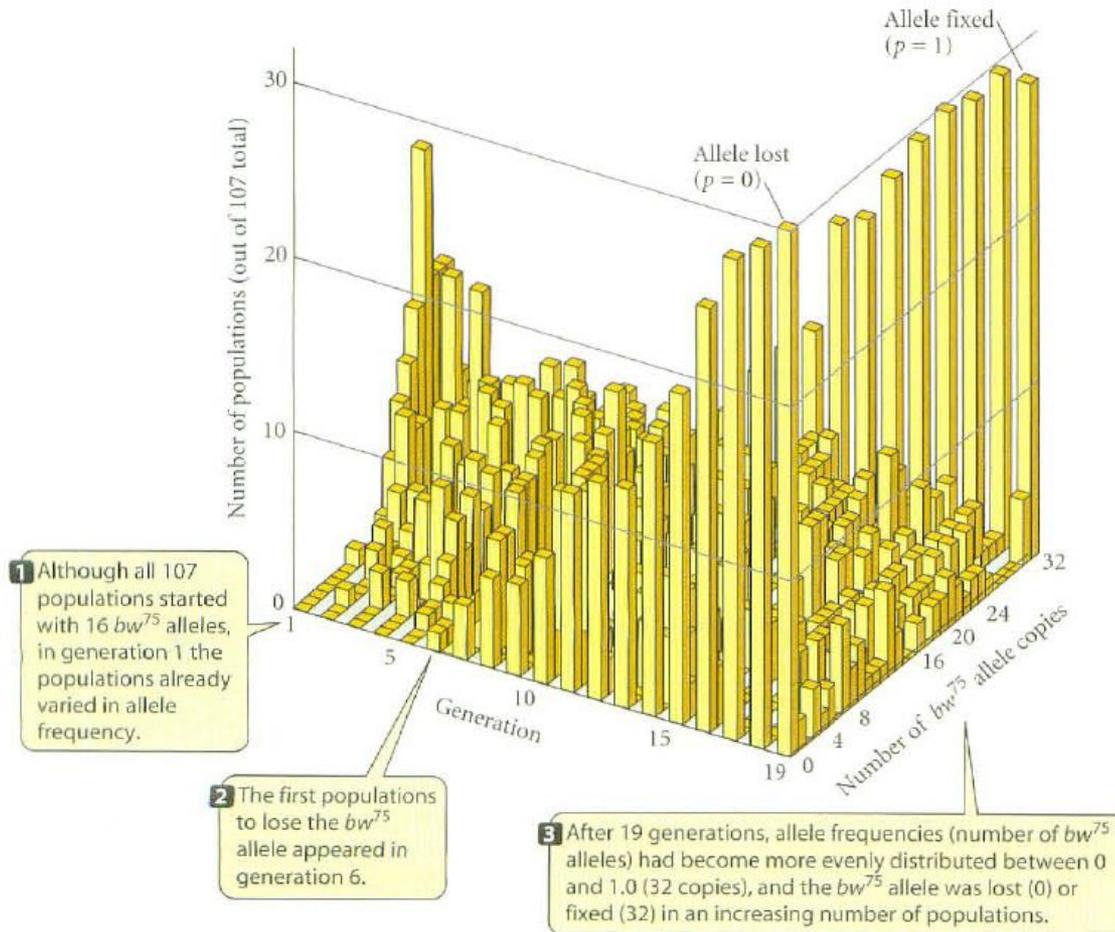
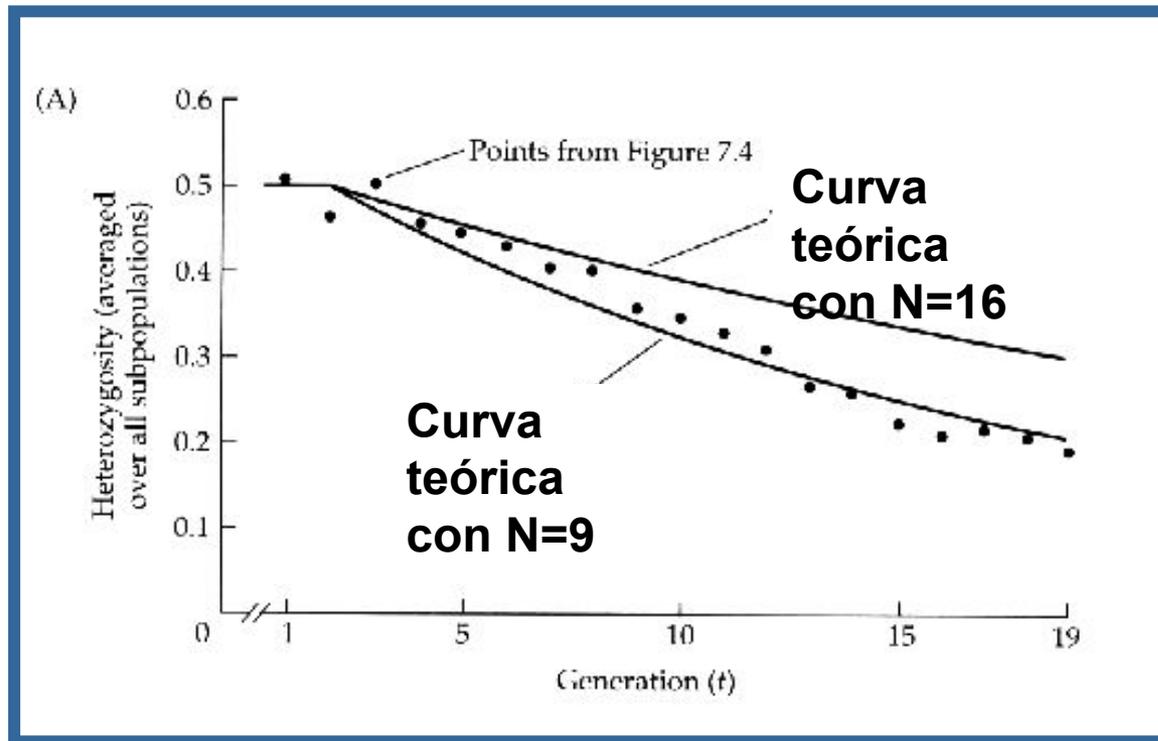


Figure 10.7 Random genetic drift in 107 experimental populations of *Drosophila melanogaster*, each founded with 16 bw^{75}/bw heterozygotes, and each propagated by 16 flies (8 males and 8 females) per generation. The frequency distribution of the number of bw^{75} copies is read from front to back, and the generations of offspring proceed from left to right. The number of bw^{75} alleles, which began at 16 copies in the parental populations (i.e., a frequency of 0.5) became more evenly distributed between 0 and 32 copies with the passage of generations, and the bw^{75} allele was lost (0 copies) or fixed (32 copies) in an increasing number of populations. (After Hartl and Clark 1989.)

Concepto de tamaño poblacional efectivo

tamaño de una población que, en el modelo Fisher-Wright, pierde heterocigosidad al mismo ritmo de la población real



Vemos que las poblaciones reales de 16 moscas pierden heterocigosidad a un ritmo comparable al de una población ideal (Fisher-Wright) de 9 moscas. Su “tamaño efectivo” $N_e \cong 9$

Tamaño poblacional efectivo

Típicamente menor que el tamaño censal

$$N_e \leq N$$

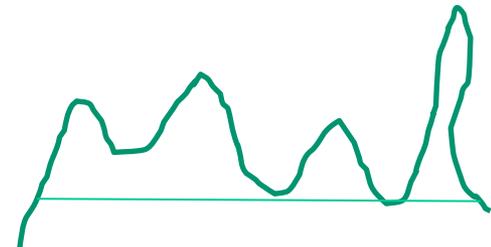
En particular, cuando:

- hay distinto N° de machos y hembras reproductoras

$$\frac{1}{N_e} = \frac{1}{4N_f} + \frac{1}{4N_m} \qquad N_e = \frac{4N_f N_m}{N_f + N_m}$$

- fluctuaciones demográficas

$$\frac{1}{N_e} = \frac{1}{t} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} + \dots + \frac{1}{N_t} \right)$$



Síntesis

- la deriva genética opera en todas las poblaciones
- su efecto es más marcado en poblaciones pequeñas (ya que depende del tamaño efectivo)
- produce fluctuaciones en las frecuencias génicas
- a largo plazo resulta en la pérdida de variación (reducción de heterocigosidad, pérdida de alelos) hasta la fijación de alguna variante

Problema

- N_e estima cuál debería ser el tamaño de una población ideal, que siga el modelo Fisher-Wright, para que la reducción esperada de la heterocigosis por generación en dicha población ideal y en nuestra población de interés sean iguales
- podemos valernos de un “coeficiente de deriva” $d = 1/2N$ en una población F-W para razonar sobre el problema
- en el ejemplo anterior, N_e en una población que cambia de tamaño resulta de promediar los valores de d a lo largo del tiempo
- Problema: aplicar estos conceptos para mostrar que, cuando el número de hembras (N_f) y machos (N_m) difiere en una población,

$$N_e = \frac{4N_f N_m}{N_f + N_m}$$