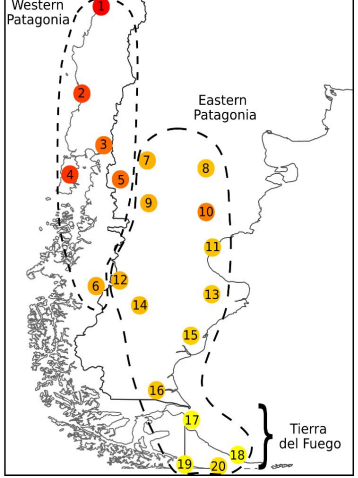
Curso de Evolución 2024
Facultad de Ciencias
Montevideo, Uruguay
http://eva.fcien.universidad.edu.uy/
https://www.youtube.com/@CursoEvolucion/videos



4b. Deriva genética. Mutación. Equilibrios entre mutación y deriva. El coalescente.

Modelos de Hardy-Weinberg vs. Wright-Fisher

Organismos diploides
Reproducción sexual
Generaciones no solapantes
Apareamientos al azar → N individuos (2N alelos)
Población de tamaño infinito
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 (heterocigosidad incluida)

Modelo de Hardy-Weinberg

supuestos que hemos cambiado

Organismos diploides
Reproducción sexual
Generaciones no solapantes
Apareamientos al azar

aspectos ajustables vía N_e

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

La mayoría de las mutaciones puntuales son de origen paterno

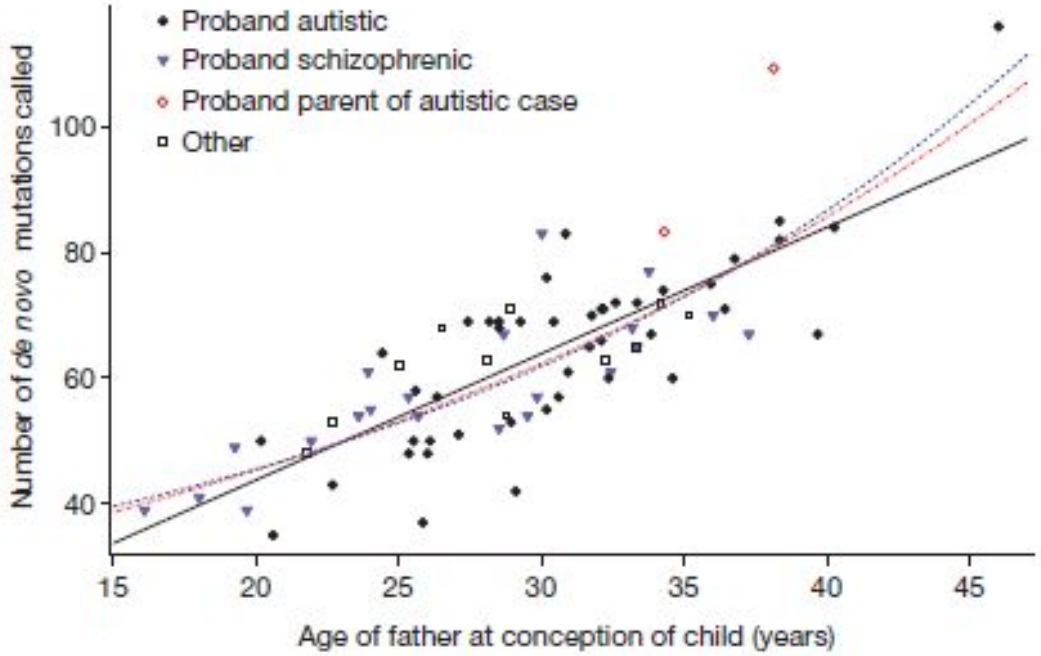
Table 1 | *De novo* mutations observed with parental origin assigned

			Number of *de novo* mutations in proband		
	Father's age (yr)	Mother's age (yr)	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 Kong[1], Michael L. Frigge[1], Gisli Masson[1], Soren Besenbacher[1,2], Patrick Sulem[1], Gisli Magnusson[1], Sigurjon A. Gudjonsson[1], Asgeir Sigurdsson[1], Aslaug Jonasdottir[1], Adalbjorg Jonasdottir[1], Wendy S. W. Wong[3], Gunnar Sigurdsson[1], G. Bragi Walters[1], Stacy Steinberg[1], Hannes Helgason[1], Gudmar Thorleifsson[1], Daniel F. Gudbjartsson[1], Agnar Helgason[1,4], Olafur Th. Magnusson[1], 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 Kong[1], Michael L. Frigge[1], Gisli Masson[1], Soren Besenbacher[1,2], Patrick Sulem[1], Gisli Magnusson[1], Sigurjon A. Gudjonsson[1], Asgeir Sigurdsson[1], Aslaug Jonasdottir[1], Adalbjorg Jonasdottir[1], Wendy S. W. Wong[3], Gunnar Sigurdsson[1], G. Bragi Walters[1], Stacy Steinberg[1], Hannes Helgason[1], Gudmar Thorleifsson[1], Daniel F. Gudbjartsson[1], Agnar Helgason[1,4], Olafur Th. Magnusson[1], Unnur Thorsteinsdottir[1,5] & Kari Stefansson[1,5]

23 AUGUST 2012 | VOL 488 | NATURE | 471

Modelo de alelos infinitos

- Todo alelo (clase alélica; 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

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

caso 1: proteínas (agrupadas en clases alélicas)

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

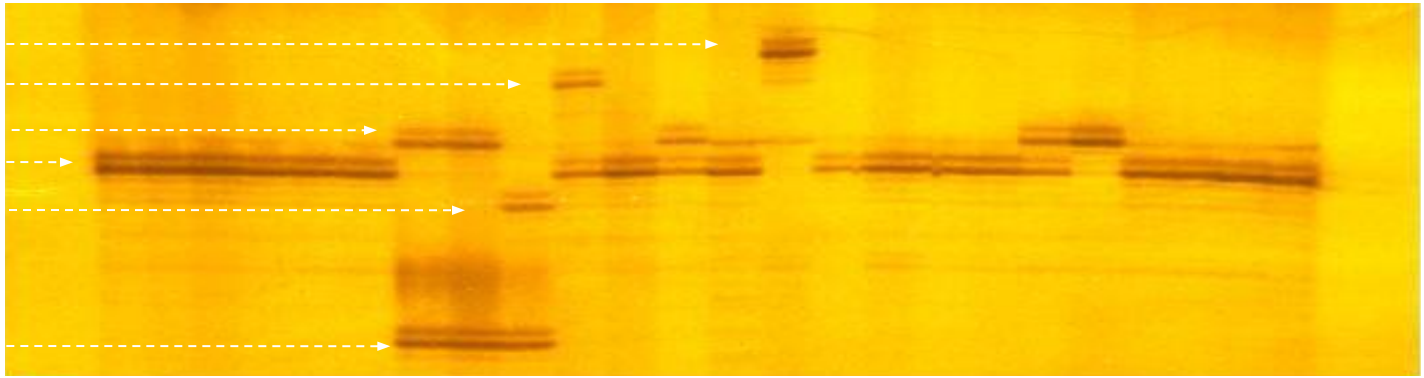
clase	secuencia	frecuencia
A1	gat att ctc ccc tat gcg aga	8
A2	..c	2
A3	... ... t.. ... ..c ... ..g	1

- 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): usamos toda la información, y no solamente las frecuencias de las clases alélicas

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*.

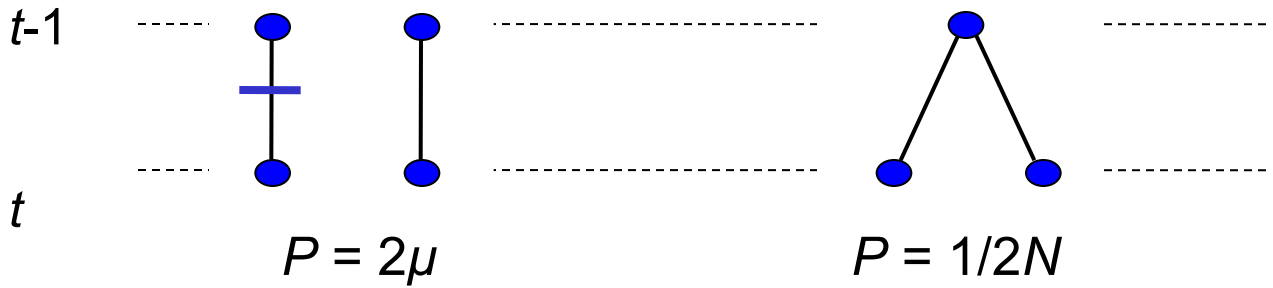
Para averiguar el valor esperado de estos parámetros en equilibrio entre deriva y mutación, consideramos la historia de dos alelos hacia atrás:

a) Probabilidad de que uno cualquiera de ellos mute

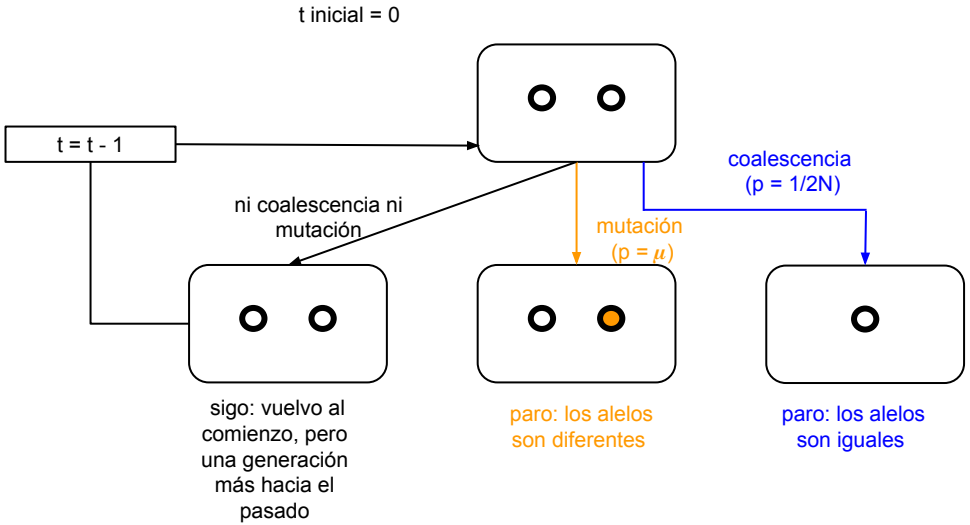
b) Probabilidad de que coalescan (provengan de un mismo alelo ancestral).

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 ($\mu/2N$).



Deriva y mutación: diagrama de flujo



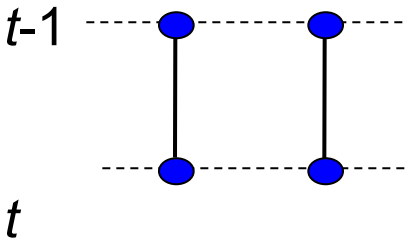
Comentarios:

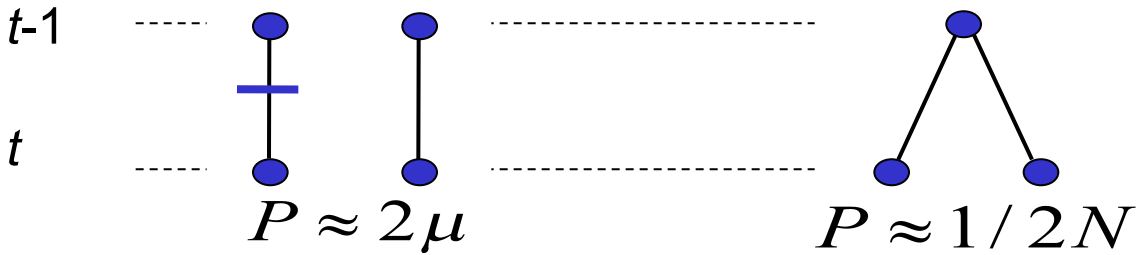
- como N y μ son constantes, en cada ciclo las probabilidades son las mismas
- si los dos alelos coalescen en un ancestro antes de que uno de ellos haya mutado, son idénticos
- si uno muta antes de que coalescan en su ancestro, son distintos
- si no ocurre nada de lo anterior, vuelvo al comienzo del ciclo (una generación más atrás), con las mismas probabilidades

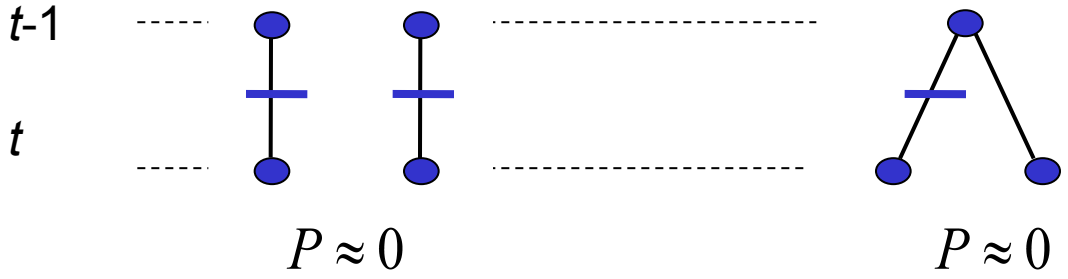
En suma, la probabilidad de que sean distintos es la probabilidad de que haya una mutación en una generación más cercana al presente en relación a la suma de las dos probabilidades que cuentan (mutación y coalescencia).
El evento más frecuente en una generación cualquiera (ni lo uno ni lo otro) no cuenta porque, si ocurre, hago un nuevo ciclo hasta que ocurra uno de los dos eventos relevantes.

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 ≈ 2μ

Prob. de coalescencia ≈ $1/2N$

Los consideramos eventos excluyentes; por tanto:

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

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

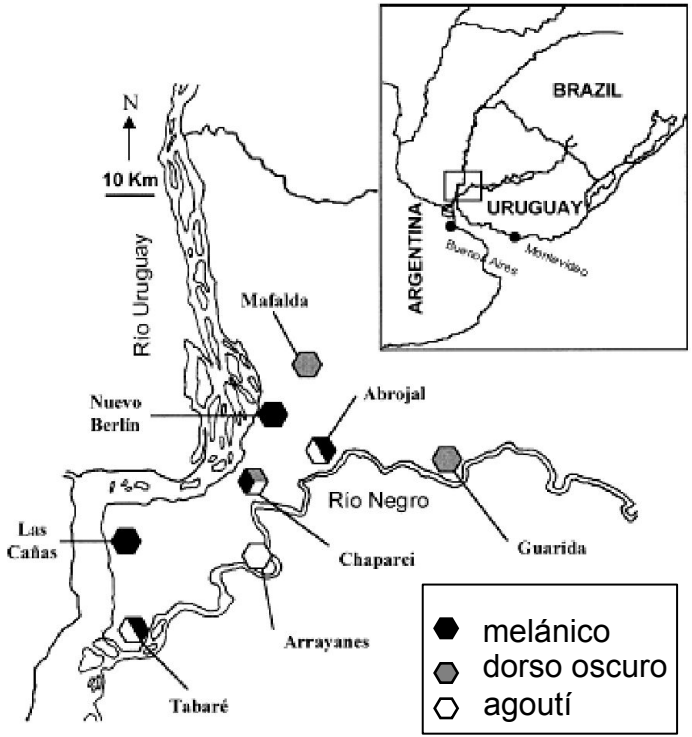
θ: parámetro poblacional neutral = 2 x “g” x μ

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

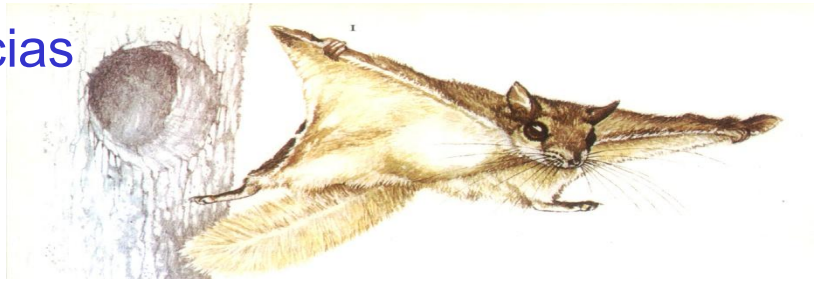
valores medios de H_e

	20 loci alozímicos	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

tucu-tucu Ctenomys rionegrensis



Problema: ¿cómo explicar las diferencias entre poblaciones?



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

Area		H_e (1)	H_o
Isla	Suemez	0.278	0.286
	El Capitán	0.417	0.444
	Polk	0.355	0.320
Continente			
	Bahía Helm	0.624	0.644
	Interior	0.595	0.580

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

Historia de las poblaciones humanas: colonización con pérdida de heterocigosidad

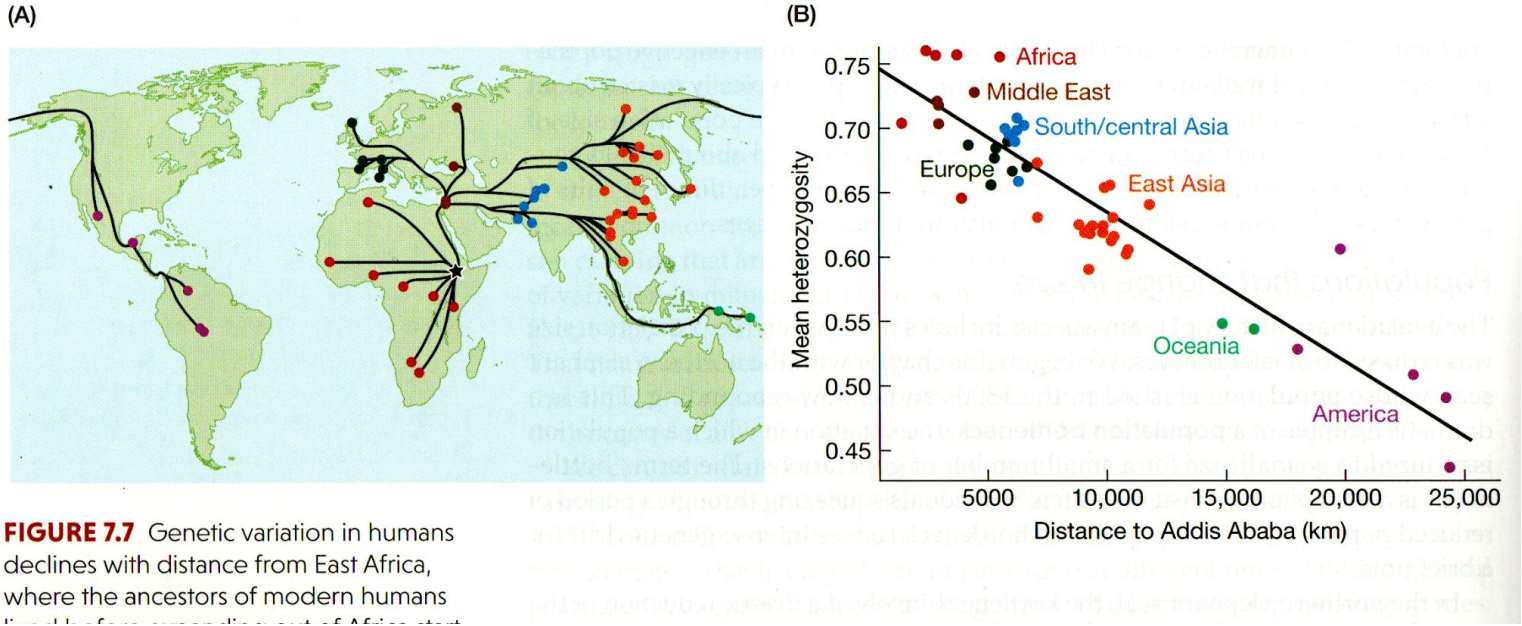
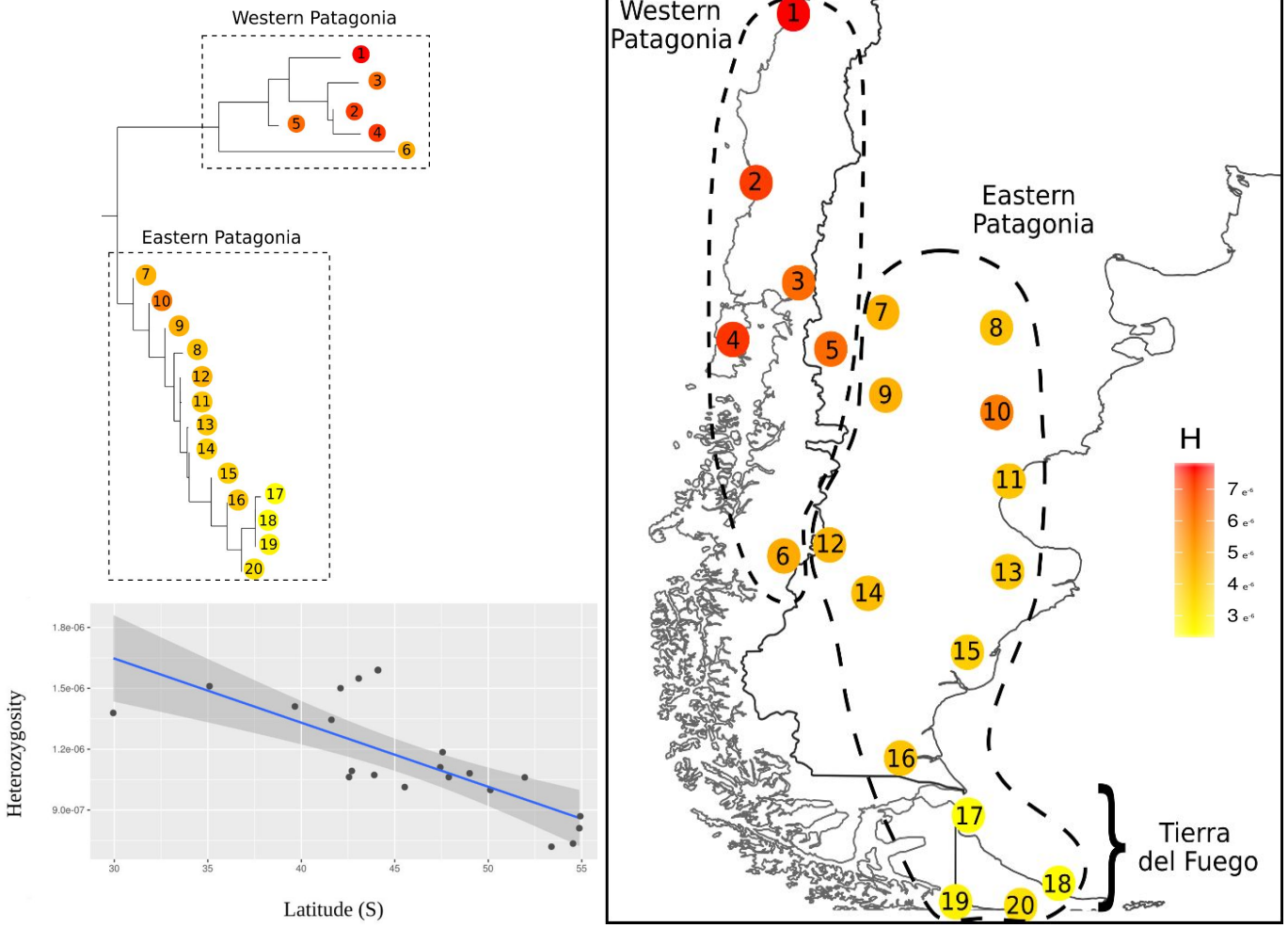


FIGURE 7.7 Genetic variation in humans declines with distance from East Africa, where the ancestors of modern humans

Futuyma & Kirkpatrick. Evolution, 4th. ed. Sinauer



Giorello et al. 2021. Journal of Biogeography

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 Wright-Fisher 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 "reciente" (en escala evolutiva), y no solamente sus condiciones actuales