

# Genómica de la adaptación local con flujo genético

ANNA TIGANO y VICKI L. FRIESEN

## Resumen

**El flujo genético es una fuerza evolutiva fundamental en la adaptación que es de suma importancia entender, ya que los humanos están cambiando rápidamente tanto el ambiente natural, como los niveles naturales de flujo genético. La teoría propone un rol multifacético del flujo genético en la adaptación, pero se enfoca principalmente en el efecto disruptivo que tiene en la adaptación cuando la selección no es lo suficientemente fuerte para la pérdida de alelos localmente adaptados. El rol del flujo genético en la adaptación es, hoy en día, más comprendido, gracias al desarrollo reciente de modelos genómicos de evolución adaptativa, y técnicas genómicas. Ambas apuntan a la importancia de la arquitectura genética en el origen y el mantenimiento de la adaptación con flujo genético. En este artículo, se discuten tres temas principales sobre la genómica de la adaptación con flujo genético. Primero, investigamos la selección en la migración y el flujo genético. Luego, discutimos las tres potenciales fuentes de la variación adaptativa en relación al rol del flujo genético en el origen de la adaptación. Por último, explicamos como la adaptación local es mantenida a pesar del flujo genético: mostramos una síntesis de los modelos genómicos recientes de adaptación, discutimos los mecanismos genómicos y analizamos estudios empíricos en la genómica de la adaptación con flujo genético. A pesar de las predicciones del efecto disruptivo del flujo genético en la adaptación, un número creciente de estudios muestra que el flujo genético puede promover la adaptación, que las adaptaciones locales se pueden mantener a pesar del alto flujo genético, y que la arquitectura genética juega un rol fundamental en el origen y el mantenimiento de la adaptación local con flujo genético.**

## Introducción

El flujo genético como una fuerza evolutiva fundamental en la especiación y la adaptación es hoy en día muy aceptado. A pesar de que el rol del flujo genético fue investigado en muchos modelos teóricos desde el principio de la década de 1930 (e.g. Haldane 1930; Wright 1931; Slatkin 1987), estudios empíricos que investigaran explícitamente el rol del flujo genético, comenzaron con la llegada de los marcadores genéticos, que permitieron su cuantificación (Ellstrand 2014). Luego, el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación y métodos estimativos para el flujo genético (e.g. Hey 2006) abrió la puerta a muchas nuevas preguntas en evolución, especialmente en especiación y adaptación con flujo genético. La atención que el flujo genético ha recibido en la teoría de especiación produjo un cambio de los modelos geográficos tradicionales de especiación (e.g. especiación simpátrica vs alopátrica; Mayr 1942) a una estructura centrada en el rol del flujo genético (Wolf *et al.* 2010; Feder *et al.* 2012a). Este cambio, en conjunto con una disponibilidad sin precedentes de datos genómicos, resultó en el florecimiento de estudios teóricos y empíricos en genómica de la especiación con flujo genético (Feder *et al.* 2012a). Debido a la relación general entre especiación y adaptación, algunos de los hallazgos de estos nuevos estudios también afectaron la manera en la que percibimos y estudiamos la adaptación (Savolainen *et al.* 2013). Sin embargo, modelos teóricos que se centren en preguntas específicas sobre la adaptación con flujo genético a nivel genómico han comenzado a desarrollarse solo recientemente. La mayoría de lo que sabemos sobre la genómica de la adaptación con flujo genético viene de estudios en los que la adaptación era investigada en un contexto de especiación, en su mayoría, como un medio para el aislamiento reproductivo. Sin embargo, entender el efecto del flujo genético en el origen y

mantenimiento de la adaptación supone nuevos desafíos en el hecho de que requiere que las bases genómicas de un carácter adaptativo sean caracterizadas, y que se haga una conexión entre el carácter adaptativo putativo, su genotipo, y su efecto en el fitness ( Barret & Hoekstra 2011). En lo que a esto respecta, estudios **QTL** ( ver recuadro 1 para definiciones de términos en negrita) y el secuenciado y resecuenciado de genomas completos, proporciona herramientas importantes para identificar no solo las bases genéticas de los caracteres adaptativos, sino también su arquitectura genética y genómica. Investigar el rol del flujo genético en la adaptación es especialmente importante, ya que los humanos estamos cambiando rápidamente tanto el ambiente natural (hábitats locales y globales) como los niveles naturales de flujo genético (tanto incrementando como reduciendo su magnitud, por ejemplo, creando nuevas barreras para el flujo genético entre poblaciones previamente interconectadas, o causando cambios de rango que conectan poblaciones y especies diferenciadas; Crispo *et al.* 2011). Varios artículos se han enfocado recientemente en la genómica de la adaptación, de la especiación, y de la especiación con flujo genético ( Barret & Hoekstra 2011; Feder *et al.* 2012a; Olson-Manning *et al.* 2012; Savolainen *et al.* 2013; Seehausen *et al.* 2014). A pesar del rol crucial del flujo genético en la evolución, hace falta una mayor síntesis en el rol del flujo genético en la genómica de la adaptación local. Con este artículo en la genómica de la adaptación local con flujo genético, pretendemos rellenar este espacio.

La "Adaptación con flujo genético" incluye tres escenarios principales. Refiere a situaciones donde (i) el flujo genético ocurre entre poblaciones adaptándose a condiciones locales; y (ii) el flujo genético es restablecido entre poblaciones diferenciadas siguiendo contacto secundario. "Adaptación con flujo genético" también se puede aplicar a (iii) una única población donde un polimorfismo estable adaptado a pesar del entrecruzamiento libre entre distintos morfotipos (e.g. a través de supergenes como en el mimetismo de color en mariposas *Heliconius*, Joron *et al.* 2011). La teoría propone un papel multifacético para el flujo de genes en la adaptación. La teoría básica predice que el flujo de genes interrumpe el proceso de adaptación si la selección no es lo suficientemente fuerte como para evitar la pérdida de alelos ventajosos (Haldane 1930). Sin embargo, la evidencia empírica muestra no solo que el flujo de genes puede promover la adaptación local, sino también que los polimorfismos adaptativos pueden mantenerse dentro de las poblaciones a pesar del alto flujo de genes (por ejemplo, Joron *et al.* 2011; Comeault *et al.* 2015; Laurent *et al.* 2016). En esta revisión, primero investigamos la selección sobre la migración y el flujo de genes, y desarrollamos hipótesis sobre el efecto de la arquitectura genética en la persistencia del flujo de genes. Luego, exploramos el papel del flujo de genes en las dos etapas de la adaptación local: origen y mantenimiento de la adaptación. Revisamos las tres fuentes principales de variación genética que abordan cuestiones específicas relacionadas con la forma en que el flujo de genes afecta la adaptación de nuevas mutaciones y la variación genética permanente, y la importancia del flujo de genes como fuente de variación adaptativa, es decir, introgresión adaptativa. Luego proporcionamos una síntesis de modelos teóricos y basados en simulaciones de evolución adaptativa con flujo de genes con un enfoque en la agrupación de loci adaptativos. Revisamos los mecanismos que potencialmente mantienen adaptaciones cuando el flujo de genes es alto, y proporcionamos evidencia empírica para la adaptación con flujo de genes. Aunque el flujo de genes entre poblaciones y especies genéticamente diferenciadas puede conducir a la formación de híbridos, no discutimos la hibridación aquí y recomendamos al lector dirigirse al rico cuerpo de literatura sobre el tema (Bullini 1994; Seehausen 2004; Mallet 2007; Abbott *et al.* 2013). Tampoco revisamos los métodos y análisis genómicos, pero el lector encontrará una explicación de los métodos en los estudios citados en esta revisión. En la literatura sobre adaptación, y especialmente en genética de poblaciones, la "migración" y el "flujo de genes" a menudo se usan indistintamente. En este estudio, usamos 'migración' para referirnos al movimiento y la dispersión de individuos o gametos, y al 'flujo de genes' para el movimiento de alelos, y eventualmente su

establecimiento, en un grupo genético diferente de su grupo genético de origen (Endler 1977). Es importante recordar que el flujo de genes no necesariamente sigue a la migración. Además, especificamos el significado previsto de "migración" y "flujo de genes" cuando sea necesario, pero no reemplazamos "selección de migración" por "selección de flujo de genes", aunque esto último sería más apropiado.

### **Selección sobre migración y flujo de genes**

Cuando la selección es espacialmente heterogénea pero temporalmente constante, el flujo de genes puede erosionar la adaptación local al saturar los alelos adaptativos locales y / o imponer un costo de aptitud física a los inmigrantes (Balkau y Feldman 1973; Lenormand 2002; Blanquart y Gandon 2011). Por ejemplo, en un modelo de dos alelos y dos demes, se predice que el hundimiento de genes se produce cuando  $m/s > a/(1-a)$ , donde  $m$  es flujo de genes,  $s$  es selección en un deme y  $a$  es la relación de selección coeficientes entre dos grados (Bulmer 1972).

La selección puede actuar directamente sobre los inmigrantes que se dispersan en un entorno desfavorable, y/o sobre su capacidad o propensión a dispersarse. Se han desarrollado varios modelos de la evolución de la migración con adaptación local, donde la migración se refiere a la capacidad hereditaria o la propensión a dispersarse (por ejemplo, Billiard y Lenormand 2005; Blanquart y Gandon 2011). Estos son principalmente modelos de dos locus, donde un locus está bajo selección y el otro locus determina la tasa de migración. Billiard y Lenormand (2005) discutieron la importancia del enlace y la recombinación entre los dos loci y sugirieron que la tasa de migración puede depender de la arquitectura genética y el tamaño del efecto de los loci que controlan tanto la tasa de migración como el rasgo adaptativo.

Argumentamos que la arquitectura genética de los rasgos adaptados localmente también puede afectar la fuerza de la selección en el flujo de genes. Distinguimos 'selección sobre flujo genético' de 'selección sobre migración', primero, para diferenciar el flujo génico de la migración, tanto por el acto de dispersión como por la capacidad heredable de dispersarse (sensu Billiard y Lenormand 2005; ver Cuadro 1); segundo, porque estamos interesados en las interacciones que ocurren entre los alelos localmente adaptativos e invasores dentro de un genoma individual después del apareamiento; y tercero, debido a la brecha temporal que potencialmente ocurre entre mudarse a un ambiente diferente e intercambiar alelos con la población local.

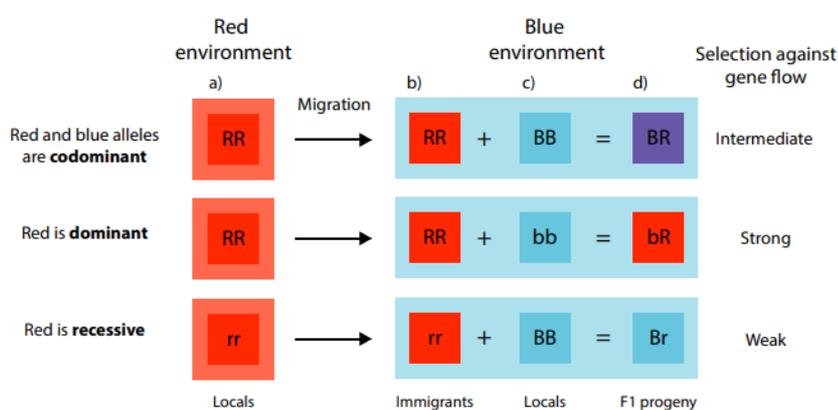
Un ejemplo de un sistema de estudio donde las arquitecturas genéticas de los rasgos adaptativos afectan la selección en el flujo de genes es el insecto palo *Tinema cristinae*, que ha desarrollado diferentes patrones de color (verde rayado y sin rayas) para evitar la depredación en cada uno de los dos hospedadores de plantas (Nosil et al. 2002). Una tercera forma marrón melanística, críptica en partes leñosas de ambas plantas, se produce en todo el rango y se descubrió que actúa como un 'puente genético' que mantiene la conectividad, es decir, el flujo de genes, entre las formas especializadas del huésped de la planta (Comeault et al. 2015). Una combinación de dominancia jerárquica (sin rayas, dominante sobre rayas en el locus de patrón; y verde, dominante sobre marrón en el locus de color) y epistasis (rayas no se expresa en formas marrones) entre el patrón de control de loci y el color, respectivamente, relaja la selección contra el flujo de genes.

Proponemos un modelo simple de dos alelos y dos ambientes (como se muestra en la Fig. 1) donde el alelo rojo es adaptativo en el ambiente rojo y desfavorecido en el ambiente azul, y el alelo azul es adaptativo en el ambiente azul y desfavorecido en el entorno rojo (es decir, selección ambientalmente antagónica; Fig. 1a – c), y asumimos un potencial de dispersión equivalente y ninguna variación en la capacidad de dispersión. Consideramos una arquitectura genética simple, como el dominio, y mostramos que los fenotipos rojos se desfavorecen cuando migran al entorno azul, independientemente del patrón de dominio del alelo rojo, y que el genotipo no afecta la selección de los inmigrantes (Fig. 1b). Sin embargo, el dominio puede afectar la selección en el flujo de genes. De hecho, si los inmigrantes rojos sobreviven temporalmente en el entorno azul y

se aparean e intercambian con éxito alelos con locales azules, la selección de la primera generación filial (F1) dependerá del dominio del alelo inmigrante. Si los alelos azul y rojo son codominantes, los individuos F1 expresan un fenotipo intermedio RB; si el rojo es dominante, los individuos F1 con genotipo bR expresan el fenotipo rojo y se desfavorecen en el ambiente azul; si el rojo es recesivo, el genotipo Br expresa el fenotipo adaptado localmente haciendo que el alelo rojo no sea visible para la selección (Fig. 1d). La selección en F1 es más alta si el rojo es dominante, intermedia si el rojo y el azul son codominantes, y nula si el rojo es recesivo (Fig. 1d). Por lo tanto, se podrían mantener altos niveles de flujo genético si el alelo inmigrante es recesivo, pero el flujo genético se seleccionaría y, por lo tanto, se limitaría si el alelo inmigrante fuera dominante, lo que podría generar divergencias entre las poblaciones. En los insectos palo, en ausencia de un puente genético basado en la interacción entre el dominio y la epistasia entre dos loci adaptativos, el flujo de genes entre poblaciones habría sido limitado y las diferencias genéticas se habrían acumulado y eventualmente conducido a la especiación (Comeault et al. 2015).

Este modelo simple de selección en el flujo de genes supone una selección ambientalmente antagónica, de modo que la selección en el color es opuesta en los dos entornos (sred = sblue), y se aplicaría siempre que el flujo de genes sea asimétrico, como en los escenarios de islas continentales, en el rango límites y/o en dinámica fuente-sumidero. Cuanto más fuerte es la asimetría, más fuerte es la selección contra el flujo de genes. En los insectos palo, el flujo de genes es simétrico debido a la presencia de un tercer fenotipo generalista (el morfo melanístico) que enmascara la expresión de fenotipos adaptados localmente (rayados y sin rayas).

verde). Aunque nuestra hipótesis no se ha probado formalmente ni teórica ni empíricamente hasta ahora, la predicción de que la arquitectura genética de los rasgos adaptativos locales afecta la fuerza de la selección en el flujo de genes podría extenderse a los rasgos adaptativos poligénicos (es decir, los rasgos cuantitativos) y otras arquitecturas genéticas que son más resistentes al flujo de genes, como el enlace físico y los reordenamientos cromosómicos. Probar nuestra hipótesis requiere el conocimiento de la arquitectura genética de un rasgo localmente adaptativo, la fuerza de la selección en el rasgo y los niveles de diferenciación genética y flujo de genes entre dos poblaciones. Los insectos palo proporcionan un ejemplo de cómo la arquitectura genética permite el mantenimiento del flujo de genes entre poblaciones adaptadas localmente (Comeault et al. 2015), pero se necesitan más estudios de este tipo para realizar pruebas rigurosas.



**Fig. 1** Genetic architecture and selection on migration vs. gene flow. (a) Red individuals adapted to local conditions in the red environment (b) migrate to the blue environment, where selection against them is high, regardless of the genetic architecture (dominance) of their phenotype. (c) If locally adapted blue individuals mate with surviving immigrants (d) selection on F1 progeny, and therefore on gene flow, depends on the genetic architecture of the locally adaptive trait.

## Origen de la adaptación

Se han propuesto tres fuentes principales de variación para la adaptación genética: nuevas mutaciones, variación genética permanente e introgresión adaptativa. Aunque las tres fuentes se han revisado en otros lugares (Barrett y Schluter 2008; Hedrick 2013), aquí utilizamos estudios

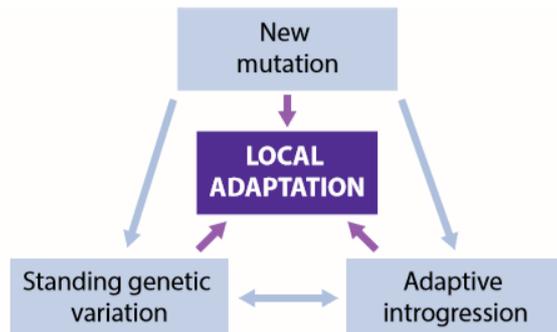
teóricos y empíricos para abordar preguntas específicas relacionadas con la forma en que el flujo de genes afecta la adaptación de nuevas mutaciones y la variación genética permanente, y la importancia del flujo de genes como fuente de variación adaptativa, es decir, introgresión adaptativa. Tratamos cada una de las tres categorías por separado para mayor claridad, a pesar de que no son independientes (Fig. 2).

### *Cómo el flujo de genes afecta el establecimiento de nuevas mutaciones beneficiosas*

En la transición de los estudios genéticos a los estudios genómicos de adaptación, la teoría ha pasado del "pensamiento de la bolsa de frijoles" basada en el estudio de genes individuales (muy criticado por Mayr, quien reconoció la importancia de la epistasia y el vínculo genético en la especiación; Slatkin 1987), a modelos que incluían las interacciones entre genes, y entre genes y el paisaje genómico con especial atención a la arquitectura genética. De hecho, estudios recientes han enfatizado la importancia de la arquitectura genética en el proceso de divergencia con el flujo de genes (por ejemplo, Burger & Akerman 2011; Yeaman & Whitlock 2011; Feder et al. 2012b; Yeaman 2013). Por ejemplo, ¿cómo afecta el flujo de genes a una población la probabilidad de establecimiento de nuevas mutaciones bajo diferentes arquitecturas genéticas? Ya sea que se consideren o no las interacciones entre genes (modelos de uno o múltiples locus), los estudios basados en simulación muestran que la interacción entre las selecciones y la tasa de flujo génico ( $m$ ) es el determinante más fuerte de si una nueva mutación beneficiosa se establece en una población: una nueva mutación es más probable que se establezca cuando  $s$  es mayor que  $m$  (Haldane 1930; Wright 1931; Lenormand 2002; Yeaman & Otto 2011; Feder et al. 2012b), o de lo contrario se inundará del local reserva genética. La vinculación con un locus ya diferenciado no aumenta la probabilidad de establecimiento en casos de selección fuerte y bajo flujo de genes, pero el papel de la vinculación se vuelve apreciable cuando la selección en la nueva mutación está por debajo de la tasa de flujo de genes, y la selección en la ya diferenciada el locus es fuerte ( $s > 2m$ ; Feder et al. 2012b). Con un número creciente de loci bajo una fuerte selección divergente, aumenta la probabilidad de que una nueva mutación se vincule con uno de estos loci, y también lo hace su probabilidad de establecimiento. Cuando aumenta la divergencia en todo el genoma (generalmente en una etapa posterior en el proceso de divergencia), el flujo de genes efectivo a nivel del genoma disminuye, lo que aumenta las posibilidades de que se establezca una nueva mutación, incluso con una selección débil, de modo que la probabilidad de establecimiento ( $P$ ) depende únicamente de la selección de la nueva mutación ( $P = s / 2$ ; Feder et al. 2012b).

Se han desarrollado varios enfoques para determinar si un rasgo adaptativo evolucionó a partir de nuevas mutaciones frente a una variación genética permanente (Barrett y Schluter 2008). Sin embargo, la clave para comprender la adaptación de las nuevas mutaciones es comparar la fecha estimada del evento de mutación con la fecha del cambio ambiental que impulsó la evolución de la adaptación (Stapley et al. 2010). Un ejemplo involucra ratones ciervos (*Peromyscus maniculatus*) en las colinas de arena de Nebraska, donde el color de la capa clara evolucionó para coincidir con el suelo más claro en comparación con el área circundante (Linnen et al. 2009) en respuesta a la depredación aviar (Linnen et al. 2013). Linnen y col. (2009, 2013) demostraron que el color más claro tiene un valor adaptativo y que los alelos que confieren un color de capa más claro surgieron de novo solo después de la formación del suelo claro Sand Hills. Este sistema es útil para aprender sobre el papel del flujo de genes en el establecimiento de nuevas mutaciones. El flujo de genes entre ratones claros y oscuros es muy alto: los dos morfos se cruzan libremente. Los ratones en la coyuntura de los hábitats oscuros y del suelo de luz son fenotípicamente diversos, mostrando muchos fenotipos intermedios y bajos niveles de desequilibrio de enlace, lo que sugiere que las altas tasas de recombinación combinadas con grandes tamaños efectivos de población y flujo génico mantuvieron una diversidad de alelos. En este sistema de estudio, el establecimiento de los alelos derivados de la luz parece haber sido impulsado por una selección lo suficientemente fuerte

como para abrumar el efecto homogeneizador del flujo génico. Además, el fenotipo ligero es una combinación de múltiples rasgos de pigmentación, en su mayoría genéticamente independientes, de modo que el alto flujo de genes y las altas tasas de recombinación proporcionan un mecanismo plausible de la sintonización fenotípica fina. Las muchas mutaciones que afinan la coloración en los ratones de venado ahora contribuyeron en gran medida al conjunto de variaciones genéticas permanentes (Fig. 2).



**Fig. 2** Sources of adaptive variation and potential interactions among them. New mutations are the ultimate source of adaptive variation. They can either promote adaptation directly or contribute beneficial alleles to the pool of standing genetic variation in the same population, or in another population or species, which could potentially be transferred and be beneficial in another population (adaptive introgression). Introgressed adaptive alleles with a high fitness benefit can be quickly brought to fixation or be maintained within the pool of standing genetic variation.

Los estudios en los que la adaptación es causada por nuevas mutaciones son escasos (tabla 1). En ratones ciegos, la coloración es el resultado de interacciones epistáticas entre dos genes, *Mc1r* y *Agouti*, pero la arquitectura genética detallada del rasgo, en términos de la jerarquía de dominación de los SNP individuales (polimorfismos de un solo nucleótido), por ejemplo, aún no se ha descrito. Se necesitan más estudios empíricos para comprender mejor el papel de la arquitectura genética en el establecimiento de nuevas mutaciones beneficiosas. El flujo de genes en entornos variables espacial y temporalmente puede aumentar la variación genética permanente. Además de un siglo de estudios genéticos cuantitativos que enfatizan el papel de la variación genética permanente en la adaptación, los estudios genómicos demuestran cada vez más que la variación genética permanente es la principal fuente de variación adaptativa (revisado en Barrett y Schluter 2008; pero ver Karasov et al. 2010). La adaptación de la variación genética permanente presenta tres ventajas principales en comparación con la adaptación de nuevas mutaciones (Barrett y Schluter 2008). Primero, es más rápido porque evoluciona de alelos ya disponibles en la población. En segundo lugar, debido a su ocurrencia en frecuencias más altas, los alelos beneficiosos no solo se propagan más rápido en la población, sino que también tienen menos probabilidades de perderse por la deriva. Tercero, el valor adaptativo de los alelos preexistentes puede que ya se haya probado en el pasado o en otras partes del rango de la especie. El sistema de estudio *Rhagoletis pomonella* proporciona información clara sobre las ventajas de las adaptaciones en evolución a partir de la variación genética permanente. *Rhagoletis pomonella* es un complejo de especies de moscas de la fruta parasitarias, que se sabe que recientemente (hace ~150 años) desplazaron a los huéspedes después de la introducción de la manzana (*Malus pumila*) en los Estados Unidos. Lo que parecía ser un caso clásico de formación rápida de la raza huésped y especiación simpátrica reveló una historia de flujo e introgresión de genes antiguos (Feder et al. 2003, 2005): marcadas diferencias entre los árboles de genes basados en marcadores neutros

(incluido ADNmt) vs. loci asociados con la adaptación de la diapausa a diferentes huéspedes de plantas sugirió que los alelos asociados con el cambio de huésped no solo estaban presentes mucho antes de que se introdujera la manzana (más de 1.5 Mya) sino que también derivaban de una población de moscas mexicanas alopátricas actualmente adaptadas a condiciones más cálidas con diferentes ciclos de diapausa. La variación genética en la diapausa introducida por el flujo de genes de México a los Estados Unidos parece haber permitido que el huésped se traslade a la manzana y otras plantas (Feder et al. 2003, 2005), haciendo de este sistema de estudio un ejemplo de cómo los alelos se probaron en otro lugar o el tiempo puede proporcionar material genético listo para usar para la adaptación a una nueva situación.

De hecho, la heterogeneidad ambiental parece ser una de las fuentes clave para el mantenimiento de la variación genética (revisado en Felsenstein 1976). Por ejemplo, Yeaman y Jarvis (2006) utilizaron un extenso conjunto de datos de 20 años de experimentos de jardines comunes para evaluar la respuesta del crecimiento al clima en pinos lodgepole (*Pinus contorta*) y observaron que la combinación de flujo genético y heterogeneidad ambiental promueve y mantiene altos niveles de variación genética permanente en esta especie. Los autores propusieron dos condiciones generales para la heterogeneidad ambiental y el flujo de genes para apoyar la variación genética: una fuerte selección para mantener la variación fenotípica y contrarrestar el efecto homogeneizador del flujo de genes, y una variación espacial sustancial. Se pueden obtener resultados similares en entornos temporalmente variables. Blanquart y col. (2013) utilizaron simulaciones evolutivas para probar el efecto del flujo de genes en entornos temporalmente variables y temporalmente estables y descubrieron que, mientras que la adaptación local se ve erosionada por el flujo de genes en entornos temporalmente estables, los niveles intermedios de flujo de genes maximizan la adaptación local en presencia de tiempo variación (Fig. 3). Por lo tanto, las fluctuaciones temporales parecen jugar un papel similar a la heterogeneidad espacial (Gandon 2002; Blanquart y Gandon 2011; Fig. 4a). Independientemente de si la variación ambiental es espacial o temporal, la arquitectura genética de un rasgo adaptativo dado, por ejemplo, si la selección es ambientalmente antagónica más que condicionalmente neutral, puede afectar la relación entre la variación espacial/temporal y la diversidad genética (Huang et al. 2015).

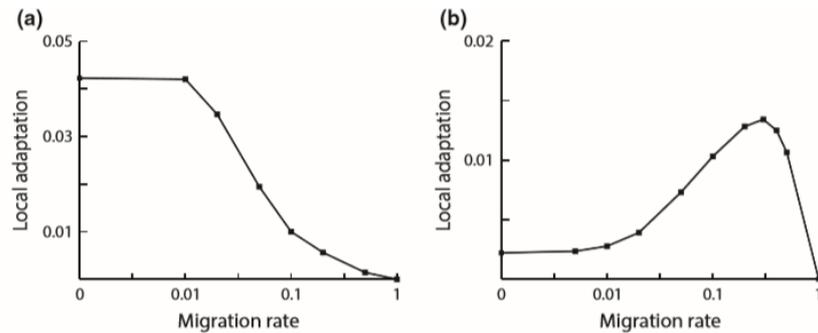
**Table 1** Examples of studies in which the origin of adaptation is identified, and the role of gene flow is addressed

Species	Trait	Source	Reference
Deer mouse <i>Peromyscus maniculatus</i>	Cryptic coloration	New mutation → standing genetic variation	Linnen <i>et al.</i> (2009, 2013)
White Sands lizards <i>Sceloporus cowlesi</i> and <i>Aspidoscelis inornata</i>	Cryptic coloration	New mutation	Laurent <i>et al.</i> (2016)
Fruit fly <i>Rhagoletis pomonella</i>	Diapause	Standing genetic variation	Feder <i>et al.</i> (2003, 2005)
Yellow monkeyflower <i>Mimulus guttatus</i>	Morphology and phenology	Standing genetic variation	Monnahan <i>et al.</i> (2015)
Threespine stickleback <i>Gasterosteus aculeatus</i>	Marine vs. freshwater ecotypes	Standing genetic variation	Jones <i>et al.</i> (2012a)
Malaria mosquito <i>Anopheles coluzzii</i>	Insecticide resistance	Adaptive introgression	Clarkson <i>et al.</i> (2014); Norris <i>et al.</i> (2015)
Domestic mouse <i>Mus musculus domesticus</i>	Rodenticide resistance	Adaptive introgression	Song <i>et al.</i> (2011); Liu <i>et al.</i> (2015)
Human <i>Homo sapiens</i>	High altitude adaptation	Adaptive introgression	Huerta-Sánchez <i>et al.</i> (2014)

Los altos niveles de variación genética también pueden aliviar la acumulación de genes en la adaptación local con el flujo de genes. Se predice que los alelos de efecto grande son más resistentes al pantano y tienen más probabilidades de contribuir a la adaptación local que los alelos de efecto pequeño (Yeaman y Otto 2011). Sin embargo, un estudio basado en simulación (Yeaman 2015) sugirió que una alta variación genética puede contribuir a la adaptación local a través de

alelos de pequeño efecto de dos maneras principales. Primero, los alelos que son propensos a pantanos pueden contribuir temporalmente a la adaptación local, antes de ser inundados. En segundo lugar, considerando que un rasgo cuantitativo puede expresarse mediante numerosas combinaciones de varios alelos de pequeño efecto, la alta variación genética proporciona un conjunto de combinaciones potenciales de las cuales la población puede extraer. Un ejemplo de cómo la alta variación genética puede proporcionar diferentes combinaciones de alelos para la misma expresión fenotípica de un rasgo proviene de la imitación del color en las moscas de la mantequilla *Heliconius*, donde diferentes especies tienen diferentes bases genómicas para los patrones de color de las alas. En *Heliconius numata*, el "supergen" P está más fuertemente asociado con el polimorfismo de color adaptativo, pero también se encuentran asociaciones más débiles con otros loci, algunos de los cuales apuntalan patrones similares de imitación de color en otras especies de *Heliconius* (Jones et al. 2012b). De hecho, se puede obtener el mismo fenotipo mediante diferentes combinaciones de alelos en diferentes loci en el mismo cromosoma o en diferentes cromosomas, y esta alta variación genética aumenta el número de combinaciones adaptativas disponibles de loci y alelos. Sin embargo, las predicciones teóricas sobre los alelos de efecto pequeño son difíciles de probar empíricamente mediante escaneos del genoma porque la mayoría de los métodos disponibles actualmente para detectar firmas de selección tienen un poder limitado cuando la selección es débil y/o el rasgo de interés es poligénico (Yeaman 2015; pero vea Yang et al. 2010). Los estudios que abordan específicamente el papel del flujo de genes en el origen y mantenimiento de la variación genética permanente son raros (pero ver Feder et al. 2003, 2005). Sin embargo, el flujo de genes después del contacto secundario debido a las oscilaciones climáticas es común para muchas especies templadas en el hemisferio norte. ¿Cuál es el papel del flujo de genes en la adaptación en estas situaciones? Los análisis de 70 loci de microsatélites en el álamo temblón europeo (*Populus tremula* L.) revelaron que la mezcla postglacial después del contacto secundario aumentó la varianza en los rasgos fenotípicos involucrados en la adaptación, como la fenología del conjunto de yemas, y sugirió que la selección actuó sobre la variación genética permanente, cuyo alto los niveles se debieron al flujo de genes entre las poblaciones (De Carvalho et al. 2010). Un estudio sobre el equilibrio de selección de migración en una población recientemente establecida de *Mimulus guttatus*, que se asemeja a un modelo de isla continente, basado en RAD-seq y en su conjunto.

Los datos del genoma mostraron que el papel del flujo genético en la adaptación puede cambiar con el tiempo: en una primera fase, el flujo genético aumentó la variación genética permanente sobre la cual la selección actuó para optimizar la adaptación local, pero una vez que la población se estableció y se adaptó localmente, el flujo genético adicional se introdujo mal adaptado alelos (Monnahan et al. 2015). Recientemente, los datos de resecuenciación del genoma completo han proporcionado información sobre los niveles y las características de la variación genética permanente en las poblaciones naturales de espinos (Feulner et al. 2013; Chain et al. 2014), cíclidos (Fan & Meyer 2014), pulgones (Duvaux et al. . 2015) y flores de mono *Mimulus guttatus* (Flagel et al. 2014). Estos estudios sugieren que incluso si los SNP son la forma más común de variación genética, otros tipos de variantes genéticas, incluidas las variantes estructurales (inserciones, deleciones, inversiones y transposiciones) y la variación del número de copias, están muy extendidas en el genoma y podrían tener un papel importante. en adaptación En los cíclidos, grandes cantidades de variación compartida entre cinco especies africanas (Fan y Meyer 2014) se atribuyeron a la variación ancestral retenida y/o al flujo genético, que son dos factores difíciles de distinguir (Nachman y Payseur 2012). Alentamos más investigación en esta dirección para comprender mejor la importancia que tiene el flujo de genes para contribuir a los niveles de variación genética permanente, y cómo esto afecta el potencial de adaptación de las poblaciones.



**Fig. 3** Effect of gene flow on local adaptation in (a) temporally stable vs. (b) temporally fluctuating environments as inferred by evolutionary simulations (Blanquart *et al.* 2013). Each point represents the difference in fitness between local and migrant individuals. Panel (b) shows that in temporally variable environments intermediate levels of gene flow maximize local adaptation. Figure reproduced with permission of F. Blanquart and co-authors.

### *El flujo de genes puede promover la adaptación a través de la introgresión adaptativa*

Aunque la introgresión adaptativa generalmente se refiere al movimiento de alelos de una especie a otra (Hedrick 2013; Hamilton & Miller 2016), la introgresión real de los alelos adaptativos a través del mestizaje y retrocruzamiento se aplica también al nivel de la población, incluso cuando las barreras reproductivas son débiles o inexistentes.

La introgresión adaptativa se ha documentado en varias especies de plantas (Martin 2005; Whitney *et al.* 2006, 2015; Kim *et al.* 2008), con la fuerza de la evidencia cada vez mayor a medida que la tecnología de secuenciación y la cobertura genómica mejoran. Del mismo modo, la transferencia lateral de genes puede propagar la resistencia a los antibióticos entre las especies entéricas y bacteria (Ochman *et al.* 2000) y es una introgresión adaptativa de facto. La frecuencia de hibridación e introgresión adaptativa se pasó por alto en los animales hasta hace poco, principalmente debido a la prevalencia del concepto de especie biológica y la baja aptitud observada en muchos híbridos animales (Hedrick 2013). La prueba de introgresión adaptativa requiere la identificación de la especie donante, la caracterización de la base genética del rasgo en la especie donante y receptora, y la evidencia de un efecto significativo de aptitud en la especie receptora (Rieseberg 2011; Hedrick 2013). Además, la historia evolutiva de la transferencia de rasgos debe ser observada o reconstruida (Hedrick 2013). El poder en la detección de eventos de introgresión adaptativa se ha mejorado recientemente gracias a una mayor cobertura genómica posible gracias a las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y la nueva inferencia enfoques basados en redes filogenéticas y ocultas

Modelos de Markov (Liu *et al.* 2014) y métodos de mapeo de asociación (Hejase y Liu 2016). El ejemplo mejor caracterizado de introgresión adaptativa en animales es la resistencia a los insecticidas en los mosquitos. La secuenciación del genoma completo de *Anopheles gambiae* y *Anopheles coluzzii* mostró la introgresión de toda una isla de divergencia que porta una mutación resistente a los insecticidas (Vgsc-1014F kdr) de *A. gambiae* a *A. coluzzii* (Clarkson *et al.* 2014), a pesar del fuerte aislamiento reproductivo y la baja aptitud en los híbridos (Lee *et al.* 2013). Los transectos temporales señalaron el evento de introgresión a una campaña masiva de mosquiteros tratados con insecticida en Malí (Norris *et al.* 2015), que actuó como una fuerte presión selectiva sobre *A. coluzzii*, que anteriormente carecía del alelo beneficioso. Este sistema de estudio también ofreció la oportunidad de reconstruir, en tiempo casi real, el mecanismos de introgresión adaptativa sin formación de híbridos persistentes (Cuadro 2; Tabla 1).

## **Mantenimiento de la adaptación**

### *Marco teórico*

En ausencia de flujo de genes, los alelos adaptados localmente siguen trayectorias evolutivas independientes y su persistencia en la población es el resultado de la interacción entre la selección

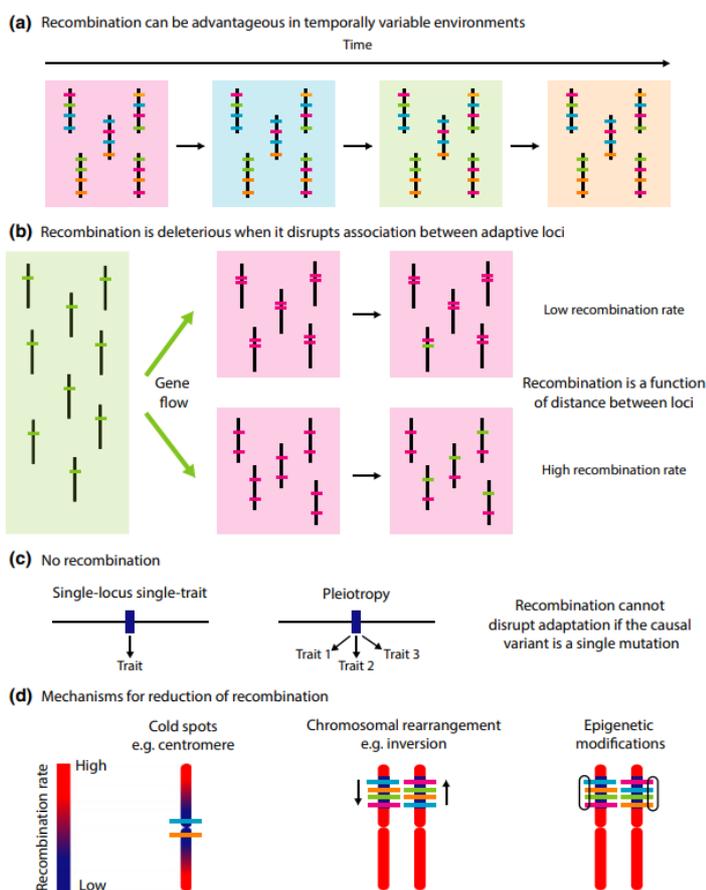
y la deriva (Wright 1931). En forma aislada, las diferencias genéticas, tanto neutrales como adaptativas, se acumularán y eventualmente conducirán a la especiación (Coyne & Orr 2004). En contraste, con niveles muy altos de flujo de genes, las variaciones neutras y adaptativas se homogeneizan y los alelos adaptados localmente pueden inundarse (Bulmer 1972; Lenormand 2002). Sin embargo, con niveles intermedios de flujo de genes, los alelos adaptados localmente pueden ser

se mantiene si el flujo de genes está por debajo de un cierto umbral crítico (ver el pantano de genes arriba; Haldane 1930; Blanquart & Gandon 2011; Burger & Akerman 2011; Yeaman & Whitlock 2011; Blanquart et al. 2013). En este escenario, la arquitectura genética asume un papel fundamental en

la preservación de la adaptación local (ver abajo; Burger & Akerman 2011; Yeaman & Whitlock 2011; Yeaman 2013; Akerman & Burger 2014).

Durante décadas, la teoría sobre la evolución de la adaptación con el flujo de genes se basó en modelos de dos alelos de un solo locus (Haldane 1930; revisado en Lenormand 2002), donde no se consideraron las interacciones entre los loci en el genoma, o dos locus modelos (Felsenstein 1976). Sin embargo, los rasgos adaptativos a menudo son poligénicos y varios estudios han demostrado que las predicciones basadas en modelos de un solo locus y dos locus no pueden extrapolarse a los rasgos poligénicos y al genoma completo (Spichtig & Kawecki 2004; Yeaman 2015 y

referencias en el mismo). Reservamos el término "modelos genómicos" para aquellos modelos que consideran desequilibrio de enlace, epistasis y / o recombinación entre loci, que son fundamentales en el mantenimiento de la adaptación con flujo génico. Entre los modelos de dos y multilocus disponibles hasta la fecha, la mayoría no adopta una visión genómica y tiende a centrarse en escenarios de casos muy específicos, probablemente debido a las complicaciones de modelado asociadas con las interacciones entre loci (Akerman y Burger 2014; pero ver Barton 1983; Barton & Bengtsson 1986)



**Fig. 4** The role of recombination in the genomics of local adaptation with gene flow. In (a) and (b) coloured boxes represent different environments, black vertical lines individual genomes, coloured horizontal lines different alleles. The allele is locally adaptive when it matches the colour of the environment it is found in. (a) High recombination rates and gene flow can be beneficial in temporally variable environments. High recombination among diverse loci increases the chances that some individuals in a population will have a combination that results in the survival of the population as a whole. (b) In a simple continent-island model (continent = green box, island = pink box), where local adaptation in the island is based on two loci (pink), the spread of a maladaptive allele (green) from the continent to the island depends on the distance between the two adaptive alleles in the island, which in turn affects recombination rates between continent and island alleles. (c) If the genetic basis of the trait is a single locus, recombination cannot disrupt adaptation. (d) Mechanisms that reduce recombination among clusters of locally adapted alleles. Chromosomes are shaded based on relative levels of recombination (blue = low, red = high).

La teoría de un solo locus predice que en un modelo de isla continente se perderá un alelo adaptado localmente en la isla si el flujo de genes  $m$  supera la selección (Haldane 1930). Esta predicción destaca la importancia del tamaño del efecto de un alelo beneficioso: los alelos con efectos más grandes tienen menos probabilidades de perderse (Yeaman y Otto 2011). ¿Qué sucede cuando múltiples loci están involucrados en la adaptación?

Los modelos de selección de migración genómica abordan cómo las interacciones entre loci cambian el efecto neto de la tensión entre  $m$  (denominado coeficiente de diversificación  $d$  por Yeaman y Otto 2011) y, por lo tanto, el umbral de migración crítica (es decir, flujo de genes)  $m_{crit}$  por encima del cual se adapta los alelos se pierden (Burger & Akerman 2011; Yeaman y Whitlock 2011; Aeschbacher & Burger 2014). Debido a que la adaptación con el flujo de genes favorece a los alelos de efectos grandes, los fenotipos multilocus deben basarse en unos pocos alelos de efectos grandes o en un grupo de alelos de efectos pequeños en estrecha vinculación que de hecho actúan como un solo lugar de efecto grande (Griswold 2006; Yeaman & Otto 2011). Aunque se favorecen las arquitecturas genéticas estrictas, las arquitecturas menos vinculadas aún pueden persistir, de manera transitoria o estable, especialmente cuando la selección es fuerte. Yeaman y Whitlock (2011) abordaron el papel de las arquitecturas genéticas en el mantenimiento de fenotipos adaptativos multilocus con flujo de genes utilizando simulaciones evolutivas individuales, y exploraron los efectos del flujo de genes, la selección, la recombinación, la mutación y el tamaño del efecto en las arquitecturas que se desarrollarían después de largos períodos de evolución. En resumen, las simulaciones indican que (i) el número de loci que contribuyen a la divergencia, y la distancia entre ellos tiende a disminuir a medida que aumenta el flujo de genes, (ii) el número de loci que contribuyen a la divergencia disminuye a medida que aumenta la recombinación, y el tamaño del efecto tiende a aumentar, (iii) los grupos de loci que experimentan un beneficio de vinculación tienden a extenderse a distancias más grandes con una selección más fuerte, (iv) las mutaciones individuales de pequeño efecto tienden a agruparse en grupos de loci con mayor efecto y (v) el efecto de la mutación la tasa depende del tamaño del efecto. Por lo tanto, las arquitecturas genéticas basadas en grupos de pocos loci de gran efecto se ven favorecidas cuando la adaptación ocurre con el flujo de genes, como lo sugiere el trabajo empírico sobre hibridación en girasoles (Rieseberg et al. 1999) y *Drosophila* (Noor et al. 2001), e inferido por la teoría previa de dos locus sobre selección-migración-recombinación (Lenormand y Otto 2000 y referencias en el mismo).

Burger & Akerman (2011) y Akerman & Burger (2014) apoyaron estas predicciones utilizando diferentes modelos y supuestos, y enfatizaron adicionalmente la importancia de la supresión de la recombinación en el mantenimiento de polimorfismos adaptativos (Kirkpatrick & Barton 2006).

La mayoría del trabajo teórico gira en torno a los modelos de migración de islas y continentes a islas y al flujo de genes, y menos estudios se han centrado en la adaptación con el flujo de genes en el espacio continuo. Aunque el equilibrio entre la selección y el flujo de genes sigue siendo el determinante más fuerte de si una variante adaptativa se mantendrá en una población, en un espacio continuo, como a lo largo de clines, el flujo de genes disminuye con la distancia entre los individuos, y esta diferencia puede afectar la selección de migración equilibrar. Endler (1977) resumió los principales factores que promueven el mantenimiento de la diferenciación con el flujo de genes a lo largo de un cline: gradientes de selección o ecotonos, clines cortos, dominancia, diferencias selectivas entre los morfos pero baja ventaja competitiva de un morfo sobre otro y apareamiento surtido.

Los primeros modelos de un solo locus (revisados en Felsenstein 1976) a menudo consideraban un aspecto de la arquitectura genética, el dominio, pero descuidaban la relación de un locus con su fondo genómico. Barton (1983) usó un enfoque multilocus por primera vez y descubrió que con  $n$  número de loci bajo selección, el vínculo entre loci fortalece la selección y su oposición al flujo de

genes por un factor de  $\sqrt{n}$ , que está en línea con las predicciones basadas en la isla y modelos de islas continentales.

### *Mecanismos genómicos para el mantenimiento de la adaptación a pesar del flujo genético*

Para entender como clusters de loci adaptativos se mantienen a pesar del flujo genético, los mecanismos que gobiernan su evolución, los cuales están basados en protección contra los efectos disruptivos de la recombinación, son fundamentales de identificar. Estos mecanismos pueden ser clasificados en cuatro categorías principales (Yeaman 2013): (i) ligamiento con un locus que ya ha divergido (ii) resistencia incrementada al flujo genético luego del contacto secundario, (iii) competencia entre arquitecturas genéticas y (iv) competencia entre arquitecturas genéticas (incluyendo mecanismos que reducen o suprimen recombinación, ver abajo). Como se discutió previamente, el ligamiento con un locus que ya ha divergido puede favorecer el establecimiento de nuevas mutaciones ventajosas si ocurren en la vecindad de un sitio que ya está bajo selección (Burger & Akerman 2011; Yeaman & Whitlock 2011; Feder et al. 2012b). La distancia entre los loci es crucial porque afecta tanto la probabilidad de establecimiento, a través del ligamiento, y la probabilidad de resistencia al flujo genético, dado que la frecuencia de recombinación aumenta con el aumento de distancia entre loci (Fig. 4b). Sin embargo, el desequilibrio de ligamiento (LD) depende de más que solo la distancia entre loci y puede variar enormemente entre especies, poblaciones, e incluso entre diferentes regiones del mismo genoma (Reich et al. 2001; Flint-Garcia et al. 2003). Por ejemplo, en ciertas regiones del genoma, el LD en el pez espinoso puede extenderse a distancias mayores de 20 Mb (Hohenlohe et al. 2012), mientras que en *Ficedula albicollis* y *F. hypoleuca*, el promedio de LD de todo el genoma es de 17 kb, con picos de LD correspondiendo a áreas de gran diferenciación (Kawakami et al. 2014). Asumiendo resultados fenotípicos equivalentes, la selección favorecerá combinaciones de alelos que están más ligadas (arquitectura genética) debido a su alta resistencia a la introgresión de alelos desfavorables (Yeaman & Whitlock 2011; Fig.4b). De manera similar, la arquitectura genómica que junta alelos ventajosos y están intrínsecamente caracterizadas por bajas frecuencias de recombinación van a ser favorecidas por la selección (Kirkpatrick & Barton 2006).

En un escenario simple, de un solo locus con una sola característica, el destino de la adaptación depende mayoritariamente de la tensión entre flujo genético y selección (y deriva), y la recombinación no está involucrada (Fig. 4c). Si un locus controla pleiotropicamente varios caracteres, la asociación entre estos caracteres no puede ser rota por recombinación, y las diferencias fenotípicas son heredadas como un solo módulo fijo (ver Solovieff et al. 2013 para una revisión de **pleiotropía**; Fig. 4c). Muchos estudios se han enfocado en los efectos desadaptativos de la pleiotropía antagonística que ocurre cuando un único locus controla dos o más caracteres fenotípicos con fitness opuestos, dificultando la adaptación (e.g. Otto 2004.). Sin embargo, si los caracteres covariantes se encuentran en el mismo eje adaptativo (i.e. la pendiente de la elipse que describe la **matriz G** es positiva), la pleiotropía puede ser benéfica en que puede incluso acelerar la respuesta adaptativa a la selección. La pleiotropía adaptativa se ha observado en *Arabidopsis thaliana* en el locus *FRI* (*FRIGIDA*), que está involucrado en la adaptación local a la sequía, mediante el control del tiempo de floración, la tasa de crecimiento, y la eficiencia en el uso del agua (Lovell et al. 2013). Sin importar si la pleiotropía es adaptativa o antagonista, la asociación entre los caracteres que el gen controla no pueden ser rota por recombinación, y el mantenimiento de un fenotipo pleitrópico complejo en una población, sigue predicciones de la teoría del único locus (Lenormand 2002).

Los supergenes son el ejemplo más atractivo de arquitecturas genéticas que tienen un comportamiento muy similar a un gen pleitrópico. Aunque su existencia ha estado en debate por mucho tiempo, la reciente caracterización molecular de los supergenes, comprobó su importancia

tanto en la adaptación como en la especiación (tratado en Schwander et al. 2014; Thompson & Jiggins 2014). Un supergen es fundamentalmente un cluster de loci adaptativos que se heredan como si fueran un solo locus, y cuyos polimorfismos son mantenidos en la población a través de selección dependiente de frecuencia negativa y/o selección espacial y temporalmente heterogénea.

#### *Manchas frías de recombinación.*

Las frecuencias de recombinación no son constantes a lo largo de los genomas y dependen de muchos factores. Las manchas frías son regiones en el genoma donde las frecuencias de recombinación son más bajas que el promedio ¿Qué determina variación en la frecuencias de recombinación a lo largo del genoma? Primero, las frecuencias de recombinación son una función del largo de los cromosomas, cromosomas más pequeños suelen experimentar mayores eventos de recombinación por par de bases que los más grandes (Kaback et al. 1992; Kong et al. 2002). Segundo, la recombinación varía con las secuencias del genoma: es menos frecuente en regiones heterocromatínicas, áreas ricas en GC y zonas de poliA/poliT, y está correlacionada positivamente con la **fracción de CpG** (Kong et al. 2002). Tercero, la posición en el cromosoma importa. Las regiones heterocromatínicas se encuentran en centrómeros y telómeros, y se caracterizan por tener un bajo contenido de genes, secuencias ricas en AT, y repetidos dispersos o de alta densidad. Los centrómeros en particular son áreas de aparentemente baja frecuencia de recombinación y por tanto, resistentes al flujo genético (Fig. 4d). Por ejemplo, los niveles de introgresión entre dos subespecies de conejos europeos (*Oryctolagus cuniculus cuniculus* and *O. c. algirus*) fueron investigados utilizando cuatro loci ligados al cromosoma X: dos centroméricos y dos teloméricos (Gerald et al. 2006). Altos desequilibrios de ligamiento, bajos niveles de variabilidad y poca introgresión entre las subespecies caracterizaron a los loci centroméricos, mientras que para los loci teloméricos, se encontraron características opuestas, sugiriendo recombinación reducida y resistencia al flujo genético en las proximidades del centrómero del cromosoma X. Las dos especies africanas de mosquitos de la malaria, *A. gambiae* y *A. coluzzii* (anteriormente conocidas como formas M y S) brindan apoyo adicional, donde el flujo de genes es alto a pesar del aparente aislamiento reproductivo. Turner y col. (2005) utilizaron marcadores genómicos para identificar las áreas genómicas de alta diferenciación potencialmente involucradas en el aislamiento reproductivo entre las dos especies. Encontraron solo tres regiones diferenciadas entre los dos genomas, cada una de las cuales contenía diferencias fijas y ninguna variación compartida: de estas, dos se encontraban cerca de los centrómeros. Otros puntos fríos de recombinación son las regiones pobres en genes, que a menudo ocurren cerca de los centrómeros (Fig. 4d).

#### *Reordenamientos cromosómicos.*

Según los modelos de subdominio, las diferencias cariotípicas son un factor importante en la especiación debido a la infertilidad o inviabilidad de los híbridos que heredan cromosomas que difieren en número o estructura (White 1978). Rieseberg (2001) revisó la evidencia que socava esta visión, incluida la observación de que muchos reordenamientos cromosómicos, como las inversiones paracéntricas, no reducen la aptitud en los híbridos, y propuso que los reordenamientos cromosómicos promueven la diferenciación más a menudo al reducir el flujo de genes mediante la supresión de la recombinación. Esto condujo al desarrollo del llamado "modelo genético" de especiación debido al énfasis dado a los genes afectados por la disposición cromosómica en lugar de la disposición per se. Los reordenamientos cromosómicos que reducen la recombinación incluyen inversiones, translocaciones recíprocas, fusiones y fisión.

Las inversiones cromosómicas podrían investigarse fácilmente utilizando métodos citológicos mucho antes de que se desarrollaran la PCR y otros métodos genéticos. El extenso trabajo

realizado en *Drosophila* desde principios del siglo XX, donde se detectaron varias inversiones en muchas especies, mostró la importancia de las inversiones en la adaptación y promovió el desarrollo de varias teorías sobre el establecimiento y mantenimiento de inversiones y polimorfismos de inversión (revisado en Hoffmann et al. 2004; Hoffmann y Rieseberg 2008). La primera indicación de un papel para las inversiones en la adaptación provino de la observación de cambios estacionales en las clinas de polimorfismo de inversión en *Drosophila* (Dobzhansky 1943). El trabajo posterior informó la evolución repetida e independiente de las clinas de polimorfismo de inversión en tres continentes (Krimbas y Powell 1992). Además, la investigación sobre *Drosophila* reveló que las especies simpátricas muestran más diferencias que involucran inversiones que las especies alopátricas (Noor et al. 2001), lo que respalda que las inversiones juegan un papel importante en el mantenimiento de la diferenciación genética frente al flujo genético. En los arrecifes de peces (Martinez et al. 2015) y las estrías de los estenosis (Hooper & Price 2015), los reordenamientos cromosómicos se fijan más rápido en los linajes con mayor potencial de dispersión y flujo de genes, lo que es consistente con la predicción de que el flujo de genes favorece la fijación de los reordenamientos cromosómicos que crean y mantener asociaciones entre loci adaptados localmente (Kirkpatrick y Barton 2006). La reducción de la recombinación asociada con las inversiones es lo que vincula las inversiones a la adaptación con el flujo de genes (Fig. 4d). Sin embargo, aún podrían producirse niveles bajos de recombinación porque la recombinación se suprime realmente solo en heterocigotos, y pueden producirse cruces dobles y conversiones de genes que podrían modificar potencialmente el desequilibrio de enlace entre loci dentro de una inversión, aunque es raro (Andolfatto 2001). Otros factores además de la recombinación reducida pueden ayudar a explicar el papel de las inversiones para facilitar el mantenimiento de las diferencias genéticas (Feder y Nosil 2009). Las inversiones pueden ser importantes (i) cuando las diferencias fenotípicas se deben al punto de ruptura y no a la secuencia misma; (ii) cuando capturan muchos alelos ventajosos juntos; y (iii) cuando el flujo de genes después del contacto secundario es reciente. Por último, la aparente importancia de las inversiones podría estar sesgada por la facilidad con la que se detectan con métodos citológicos y genómicos en comparación con otros mecanismos.

Si bien nuestro enfoque es comprender los mecanismos genómicos que mantienen la adaptación local con el flujo de genes, y brindamos evidencia de un papel importante de las inversiones, Kirkpatrick y Barton (2006) abordaron la relación entre las inversiones y la adaptación local de manera inversa, es decir, investigaron los mecanismos que mantienen los polimorfismos de inversión. En su estudio, la adaptación local parece el escenario más plausible entre muchos examinados. La mayoría de los escenarios alternativos se centraron en el equilibrio entre los efectos de aptitud sobre los alelos coadaptados capturados dentro de una inversión (por ejemplo, Dobzhansky 1947, 1951, 1970; Haldane 1957; Wasserman 1968), mientras que otras hipótesis se basaron en la dependencia de la frecuencia y/o selección fluctuante (Wright y Dobzhansky 1946; Lewontin y White 1960; Alvarez-Castro y Alvarez 2005). No obstante, sin embargo se investiga, la estrecha relación entre las inversiones y la adaptación es ampliamente y fuertemente apoyada.

En comparación con la extensa literatura sobre inversiones, se sabe poco sobre otros reordenamientos cromosómicos como las fusiones. Para simplificar, agrupamos todos los reordenamientos cromosómicos que reúnen loci previamente no vinculados y reducen las tasas de recombinación entre ellos como "fusiones" (como en Guerrero y Kirkpatrick 2014); Estos incluyen translocaciones Rb, fusiones de extremo a extremo, fusiones en tándem, translocaciones recíprocas y fusiones en cromosomas holocéntricos. Las fusiones son diferentes de las inversiones en que la recombinación se reduce no solo en heterocigotos sino también en homocigotos, y son los reordenamientos cromosómicos que tienen más probabilidades de causar esterilidad en los híbridos F1. Si la adaptación local favorece la reducción de las tasas de recombinación, las fusiones deberían ser favorecidas tanto como las inversiones, si no más. Guerrero y Kirkpatrick

(2014) abordaron esta pregunta utilizando simulaciones de genética de poblaciones basadas en un modelo de islas continentales de dos focos y un modelo de dos locos y dos locos. Sus resultados son ligeramente diferentes según el modelo utilizado: en un modelo continente-isla, las fusiones evolucionan cuando la recombinación en heterocigotos es más débil que la selección, mientras que en un modelo de dos grados las fusiones siempre favorecen su propagación. El mantenimiento de fusiones y polimorfismos de fusión depende de las tasas de recombinación en homocigotos y heterocigotos, y del desequilibrio de enlace entre loci. Al igual que con las inversiones, el mantenimiento de las fusiones parece estar favorecido por la adaptación local, y la adaptación local a su vez podría mantenerse a pesar del flujo de genes debido a las menores tasas de recombinación encontradas en las fusiones.

Por el contrario, los reordenamientos cromosómicos que aumentan las tasas de recombinación, como las fracciones cromosómicas, se pueden favorecer en entornos estresantes o variables (Fig. 4a). Esto se ha observado en al menos dos sistemas de estudio, cada uno con una reordenación cromosómica diferente: polimorfismos de translocación Rb en saltamontes (*Dicroplus pratensis*) y fisión cromosómica en ratas mole ciegas (*Spalax spp.*). En los saltamontes acrididos de América del Sur, los polimorfismos de translocación de Rb son frecuentes en ambientes centrales, estables y altamente productivos, y disminuyen a monomorfismo hacia el extremo sur del rango, que se caracteriza por hábitats severos, altamente estacionales y variables (Bidau & Mart 2002; Bidau et al. 2012). Se han sugerido varias hipótesis para explicar este patrón, incluida la hipótesis central-marginal que predice una menor diversidad en los márgenes de las distribuciones de las especies (Kirkpatrick y Barton 1997). En *D. pratensis*, el monomorfismo de translocación en el margen del rango posiblemente permitía tasas de recombinación más altas, lo que a su vez proporcionaba mayores probabilidades de establecer una combinación ventajosa de loci para las condiciones ambientales variables locales (Bidau y Martí 2002; Fig. 4a). De hecho, con la frecuencia decreciente de las translocaciones de Rb, aumenta la variabilidad en varios rasgos morfológicos y, con ello, las posibilidades de expresar un fenotipo adecuado. En la rata topo ciega, un número creciente de cromosomas resultantes de las fracciones cromosómicas se correlacionan con el estrés ecológico, en términos de aridez e imprevisibilidad climática, y han evolucionado independientemente en diferentes regiones geográficas a lo largo de clines ambientales (Nevo et al. 1994; Nevo 2013). Aunque basado en un mecanismo diferente, un aumento en las tasas de recombinación podría contribuir potencialmente a la adaptación en la rata topo ciega. Las pruebas experimentales y la información detallada sobre los niveles de flujo de genes, el tipo de heterogeneidad ambiental y la epistasis son necesarias para predecir de manera confiable cuándo la recombinación es beneficiosa (Lenormand y Otto 2000; Bürger y Akerman 2011).

#### *Modificaciones epigenéticas.*

Entre los muchos mecanismos que reducen la recombinación, las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes son las menos comprendidas, en parte porque el estudio de la epigenética solo comenzó formalmente a principios de la década de 1970 (Holliday 2006). Diferentes organismos exhiben diferentes niveles de metilación del ADN, desde poco o nada en *Drosophila melanogaster* hasta niveles muy altos en muchos genomas de plantas (Deaton y Bird 2011). Por lo tanto, las plantas son buenas candidatas para investigar la epigenética y su papel en la reducción de la recombinación. En las especies modelo de plantas *Arabidopsis thaliana*, las modificaciones epigenéticas, especialmente la metilación del ADN, pueden explicar las diferencias en la recombinación en diferentes partes del genoma (Mirouze et al. 2012; Yelina et al. 2012; Fig. 4d), o por qué los centrómeros son más resistentes a recombinación (revisado en Henderson 2012; Fig. 4d). Sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio ha abordado el papel específico de las modificaciones epigenéticas en el mantenimiento de grupos de alelos adaptados en presencia de flujo genético. Aunque no se centró

en el mantenimiento de la adaptación con flujo génico, un estudio reciente sobre el comportamiento migratorio en la trucha *Oncorhynchus mykiss* mostró que una combinación de modificaciones epigenéticas y cambios en la secuencia podría explicar las diferencias fenotípicas entre individuos migratorios y no migratorios a pesar de que los genes apuntalan tales diferencias no se encuentran en grupos (Baerwald et al. 2015; Tabla 2). Estos hallazgos sugieren que las modificaciones epigenéticas pueden tener un papel importante en la adaptación con el flujo de genes, además de reducir la recombinación entre los loci adaptativos.

### *Evidencia empírica*

Los estudios empíricos sobre la genómica de la adaptación siguieron una tendencia similar a la teoría, aunque a un ritmo más rápido, pasando de unos pocos genes candidatos, a través de cientos de miles de marcadores genómicos (p. Ej., RNA seq, RAD-seq), a todo el genoma. secuenciación y resecuenciación. El aumento de la cobertura genómica permite el análisis de la relación entre los genes y la arquitectura genética, para probar predicciones teóricas y finalmente comprender los mecanismos genómicos que inician y mantienen la adaptación con el flujo de genes: como se discutió anteriormente, la posición en el genoma, la distancia entre loci y las tasas de recombinación son factores importantes en la evolución de la adaptación, y aumentar la cobertura genómica ayuda a desentrañar sus roles relativos. Debido a la disminución de los costos de secuenciación, el estudio de la genómica de la adaptación ha prosperado en los últimos años, y con él cada vez más estudios abordan el papel del flujo de genes en la adaptación a nivel genómico (Tablas 1 y 2).

Los organismos marinos proporcionan buenos sistemas para investigar la genómica de la adaptación con flujo genético. Las barreras físicas al flujo de genes son mínimas dentro de las cuencas oceánicas: las larvas a menudo se dispersan pasivamente por las corrientes, las áreas comunales de desove y/o forrajeo facilitan el flujo de genes entre organismos de diferentes orígenes geográficos, y el efecto de la deriva genética es insignificante porque los organismos marinos generalmente tienen grandes tamaños de poblacionales. Por otro lado, los organismos marinos a menudo ocupan amplios rangos geográficos y, por lo tanto, están expuestos a fuertes diferencias en las presiones ambientales selectivas. El erizo de mar morado (*Strongylocentrotus purpuratus*), por ejemplo, es un invertebrado marino altamente dispersante que ocupa una amplia línea latitudinal en el Océano Pacífico. Las exploraciones de todo el genoma (Pespeni et al. 2010) y los análisis de genes adaptativos putativos a lo largo de la clina (Pespeni y Palumbi 2013) mostraron que las frecuencias alélicas varían con la temperatura, lo que indica que la selección de equilibrio espacial o temporal tiene un papel importante en la promoción y el mantenimiento local. adaptación a pesar de los altos niveles de flujo de genes (Tabla 2). Se encontraron resultados similares en el arenque del Atlántico (*Clupea harengus*; Limborg et al. 2012), donde la selección espacialmente variable parece mantener la adaptación local a pesar de la alta dispersión y el flujo de genes que probablemente ocurran en las áreas de alimentación comunales. Sin embargo, en la anguila europea (*Anguilla anguilla*), la selección espacialmente variable esperada en aguas subárticas y subtropicales no parece contrarrestar el efecto homogeneizante del flujo de genes (Pujolar et al. 2014): aunque la selección es fuerte y actúa dentro de una sola generación, La panmixia en las zonas de desove anula cualquier adaptación desarrollada en la generación anterior. Pujolar y col. (2014) probaron predicciones teóricas sobre el equilibrio de selección de migración y la arquitectura genética (Yeaman & Whitlock 2011) y descubrieron que los loci supuestamente bajo selección se dispersaron al azar en todo el genoma, un patrón que es consistente con la panmixia y la selección que actúan en generaciones individuales. Sin embargo, la dispersión de loci bajo selección en todo el genoma en lugar de agruparse también se puede observar cuando el flujo de genes es bajo pero la selección es muy fuerte, como en poblaciones de *Arabidopsis lyrata* adaptadas a suelos serpentinos (Turner et al. 2010; Tabla 2).

Un caso extremo de adaptación con flujo genético ocurre cuando dos o más morfos que se aparean al azar se mantienen en una sola población, y los supergenes son la arquitectura genética subyacente del rasgo adaptativo. En la mosca de la mantequilla *Heliconius numata*, por ejemplo, el supergen que controla la mimetización de las alas parece mantenerse tanto por el enlace estrecho entre los módulos como por una serie de inversiones que suprimen la recombinación y, por lo tanto, evitan la expresión de combinaciones mal adaptadas que no serían crípticas (Joron et al. 2011; Jones et al. 2012b; Tabla 2).

**Table 2** Representative studies on the genomics of adaptation with gene flow. ‘pops’ stands for populations; ‘genomic mechanism’ refers to the mechanism that maintains local adaptation despite gene flow

Species	Trait	Genetic basis	Within or between pops?	Genomic mechanism	Reference
Steelhead/rainbow trout <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Migratory vs. nonmigratory	Multiple loci across genome	Within and between pops	Sequence and epigenetics	Baerwald et al. (2015)
Malaria mosquito <i>Anopheles gambiae</i> S form	Adaptation to aridity	Several candidate genes associated with inversions	Clinal variation in inversions frequency	Inversion	Cheng et al. (2012)
Purple sea urchin <i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Adaptation to temperature	Several candidate genes	Clinal variation	Selection > migration	Pespeni et al. (2010); Pespeni & Palumbi (2013)
Butterfly <i>Heliconius numata</i>	Adaptation to serpentine soils Batesian mimicry	Several candidate genes Supergene	Between pops Within and between pops	Selection > migration Inversions and tight linkage	Turner et al. (2010) Joron et al. (2011)
Yellow monkeyflower <i>Mimulus guttatus</i>	Different life-history strategies in response to soil moisture	Unknown	Between pops	Inversion	Lowry & Willis (2010); Twyford & Friedman (2015)
Threespine sticklebacks <i>Gasterosteus aculeatus</i>	Marine vs. freshwater adaptation	Several traits	Between pops	Inversions Selection > migration	Jones et al. (2012a)
Arabidopsis thaliana	Drought resistance strategies (flowering time, growth rate, water use efficiency)	Locus <i>FRIGIDA</i>	Between pops	Pleiotropy	Lovell et al. (2013)
Deer mouse <i>Peromyscus maniculatus</i>	Cryptic coloration	Epistasis between <i>Mc1r</i> and <i>Agouti</i>	Within pops	Selection > migration Epistasis	Linnen et al. (2009, 2013)
Lizard <i>Sceloporus cowlesi</i>	Cryptic coloration	Single mutation in <i>Mc1r</i> + more unknown loci	Between pops	Selection > migration Dominance?	Rosenblum et al. (2004, 2010); Laurent et al. (2016)
Snail <i>Cepaea nemoralis</i>	Cryptic coloration	Unknown	Within pops	Tight linkage Supergene?	Richards et al. (2013)
Stick insect <i>Tinema cristinae</i>	Cryptic coloration	2 loci, unknown function	Within pops	Tight linkage Epistasis	Comeault et al. (2015)

Los estudios empíricos indican que las inversiones son un mecanismo común para mantener asociaciones entre alelos adaptativos a pesar del flujo genético, y no solo en supergenes (Hoffmann et al. 2004; Hoffmann & Rieseberg 2008; Schwander et al. 2014; Tabla 2). Aunque las inversiones son comunes, los loci capturados por las inversiones están aún por determinar y, por lo tanto, los mecanismos fisiológicos que sustentan la adaptación local a menudo se desconocen. Poelstra et al. Proporcionan un ejemplo de inversión bien caracterizada, aunque asociada con la selección sexual y la especiación en lugar de la adaptación. (2014), que utilizaron la resecuenciación del genoma completo para estudiar la hibridación entre dos subespecies de cuervos (*Corvus (corone) corone* y *C. (corone) cornix*) que entraron en contacto secundario después de diferenciarse en refugios glaciales separados. La pregunta interesante es cómo la subespecie mantuvo diferencias fenotípicas en la coloración a pesar del flujo de genes y la falta de diferenciación genética neutral en la zona híbrida. Los autores encontraron una región genómica donde las diferencias fijas en los genes involucrados principalmente en la pigmentación y la percepción visual estaban estrechamente vinculadas, probablemente debido a una inversión en la región, corroborando un papel para la selección sexual mediada por color (Poelstra et al. 2014). La contribución directa de una inversión a la adaptación local se determinó por primera vez usando un experimento de campo y mapeo QTL en la flor de mono (*Mimulus guttatus*), aunque los genes capturados por la inversión no se caracterizaron (Lowry & Willis 2010; Tabla 2). En América del Norte, los ecotipos perennes y anuales de la flor de mono evolucionaron en respuesta a las diferencias en la humedad del suelo. Twyford y Friedman (2015) demostraron que el alto flujo de genes entre ecotipos homogeneizó la parte colineal del genoma, excepto en una inversión cromosómica responsable de las dos estrategias de historia de vida. Del mismo modo, varias inversiones potencialmente involucradas en la adaptación con el flujo de genes se encontraron repetidamente entre los pares de poblaciones de espinosas (*Gasterosteus aculeatus*) de la

población de agua dulce marina usando resecuenciación del genoma completo (Jones et al. 2012a; Tabla 2). Una de las inversiones identificadas en este estudio contiene un gen de canal de potasio dependiente de voltaje, KCNH4. Este gen está potencialmente involucrado en la transición entre ambientes marinos y de agua dulce, y su transcripción parece verse afectada por la orientación de inversión y el punto de ruptura. Estos estudios proporcionan evidencia empírica de dos mecanismos que hacen que las inversiones sean importantes en la adaptación local: la captura de dos o más alelos adaptados, pero no necesariamente co-adaptados juntos (Kirkpatrick y Barton 2006), o el cambio en el fenotipo debido a puntos de ruptura de inversión en lugar de diferencias en secuencia (Feder y Nosil 2009).

### *Direcciones futuras*

En 1984, Endler escribió "Un problema importante en este tema [selección natural] es que hay una multiplicidad de significados para los mismos términos, y el mismo término significa cosas diferentes para diferentes personas" (Endler 1986). Después de más de 30 años, descubrimos que esto sigue siendo cierto. Por ejemplo, aunque hicimos nuestro mejor esfuerzo para guiar al lector a través de los muchos usos de la 'migración' en la literatura científica, es evidente que podría evitarse cierta confusión, especialmente considerando que el flujo de genes, la dispersión y la migración (como en los movimientos que muchos animales emprenden estacional o periódicamente), son fenómenos diferentes que pueden coexistir en el mismo sistema de estudio. Varios aspectos de la genómica de la adaptación local con flujo genético verán o necesitarán una mejor comprensión en el futuro cercano.

- Con respecto al papel del flujo genético en el origen de la adaptación, alentamos la adopción de un enfoque genómico en el estudio de la adaptación a partir de nuevas mutaciones y en la evaluación de los niveles de variación genética permanente. Por ejemplo, los enfoques de genes candidatos, donde se analizan regiones relativamente cortas del genoma asociadas con un rasgo adaptativo, pueden dar una imagen incompleta o incorrecta del proceso de adaptación. Además, la evaluación de los niveles genómicos de variación genética permanente con una distinción de variación supuestamente neutra y supuestamente adaptativa podría usarse como una herramienta de monitoreo para estudiar y predecir el efecto del cambio ambiental en los niveles de variación genética permanente.
- Hemos abordado aquí por primera vez que la fuerza de la selección contra el flujo de genes puede depender de la arquitectura genómica de los rasgos adaptativos. En el futuro, desarrollaremos un modelo cuantitativo que amplíe las hipótesis aquí presentadas y, al mismo tiempo, esperamos estudios empíricos que aborden explícitamente la selección sobre el flujo de genes y el papel de las arquitecturas genéticas.
- Con el aumento de los recursos computacionales, en un futuro cercano podrían ejecutarse modelos y simulaciones más complejas que incluyen más parámetros y abarcan cromosomas y genomas completos. Una posible mejora de los modelos teóricos implica la inclusión de LD: aunque los modelos disponibles actualmente enfatizan la importancia de la recombinación y la distancia entre los loci en el establecimiento y mantenimiento de alelos adaptativos en una población (Burger & Akerman 2011; Yeaman & Whitlock 2011; Feder et al. 2012b), la parametrización explícita de LD calculada a partir de datos genómicos podría ayudar a comprender el papel de las arquitecturas genéticas y genómicas en la adaptación.
- Descubrimos que en algunos estudios genómicos de adaptación el flujo de genes estaba presente pero apenas discutido, incluso cuando parecía ejercer un papel no despreciable en el patrón observado. Advertimos que descuidar el papel del flujo genético podría causar una mala interpretación de los resultados.
- A pesar de la evidencia generalizada sobre el papel de los reordenamientos cromosómicos en la adaptación desde principios del siglo XX, los genes que potencialmente son las

adaptaciones subyacentes dentro de estas regiones siguen mal caracterizados (pero ver Poelstra et al. 2014). La revelación del contenido de las regiones genómicas reorganizadas profundizaría nuestra comprensión de cómo los genes se "capturan" juntos, y de la relación entre los genes adaptativos y no adaptativos. Alentamos la investigación en esta dirección, aunque somos conscientes de que esto está sucediendo mientras escribimos.

- A diferencia de la gran cantidad de estudios sobre reordenamientos cromosómicos, como las inversiones, que suprimen la recombinación, se sabe poco sobre los efectos del aumento de la recombinación, que, como hemos discutido, puede ser beneficioso en entornos estresantes. Se necesitan estudios que aborden esta brecha.
- El estudio de la epigenética es relativamente nuevo, pero es un área de investigación activa como lo sugiere un número especial de *Molecular Ecology* (2016) sobre "Estudios epigenéticos en ecología y evolución". Para comprender su papel en la genómica de la adaptación local con flujo genético, necesitamos una mejor comprensión de los efectos epigenéticos sobre las tasas de recombinación y sobre la evolución de los rasgos adaptativos.

### **Conclusiones e implicaciones más amplias.**

Los modelos teóricos y la evidencia empírica muestran que el flujo de genes no siempre interrumpe la adaptación. Los principales determinantes de si se establece y mantiene un nuevo alelo beneficioso son la fuerza de la selección y el flujo de genes, pero la arquitectura genética de un rasgo y el paisaje genómico pueden alterar decisivamente el equilibrio de la selección de migración. El flujo de genes puede incluso mejorar la adaptación al aumentar la variación genética, especialmente si la selección es variable espacial y/o temporalmente.

Comprender cómo se produce la adaptación con el flujo de genes puede ayudar a predecir cómo los organismos enfrentarán el cambio ambiental actual y futuro. Cuando se enfrentan a cambios ambientales, los organismos pueden pasar a mejores condiciones, ajustarse a corto plazo a través de la plasticidad fenotípica o evolucionar adaptaciones genéticas. En última instancia, el cambio genético es lo que garantiza la supervivencia a largo plazo en poblaciones que enfrentan un entorno cambiante. Debido a que el grado de plasticidad fenotípica puede tener un componente genético, el cambio genético también es importante para las respuestas a corto plazo a las fluctuaciones ambientales. La dispersión como estrategia para escapar de las condiciones locales desfavorables puede volver a conectar poblaciones y especies diferenciadas en alopatria, lo que puede causar un flujo de genes entre ellas y afectar así los patrones de adaptación local. Por lo tanto, la interacción de la variación genética y el flujo genético es fundamental al predecir el potencial de adaptación de una especie. Esto es particularmente importante para la conservación de especies en relación con el cambio antropogénico: la alteración del hábitat, el cambio climático, las introducciones directas y la modificación de las barreras reproductivas pueden cambiar las barreras al flujo de genes al crear nuevos obstáculos o destruir los existentes (revisado en Crispo et al. 2011). Hamilton y Miller (2016) discutieron recientemente ejemplos en los que la hibridación y la introgresión entre poblaciones y especies facilitaron una respuesta adaptativa al cambio ambiental, argumentando que el flujo de genes mediado por humanos puede ser una práctica que los administradores de conservación deben considerar, especialmente en un escenario de cambio climático. Sin embargo, según el conocimiento existente, predecir cómo el flujo genético creciente y decreciente afectará la adaptación local y el potencial de evolucionar en respuesta al cambio ambiental no es fácil. Sin embargo, el desarrollo de estudios más sofisticados basados en simulación y un enfoque en el flujo de genes en la investigación sobre la genómica de la adaptación proporcionaría información valiosa sobre la adaptación y la especiación, y por lo tanto también la conservación.

### **Recuadro 1: Glosario.**

**Selección condicionalmente neutral:** cuando dos alelos no confieren ventaja de aptitud en un ambiente pero difieren en su efecto de aptitud en otro ambiente.

**Fracción CpG:** regiones del genoma caracterizadas por sitios CpG, que son sitios donde el nucleótido citosina es seguido por el nucleótido guanina en una secuencia genética lineal.

**Fusiones de extremo a extremo:** fusiones de cromosomas de sus extremos teloméricos.

**Selección ambientalmente antagónica:** dado el ambiente A y el ambiente B donde el alelo a está adaptado localmente en el ambiente A y el alelo b está adaptado localmente en el ambiente B, la selección es ambientalmente antagónica cuando el alelo a confiere mayor aptitud que el alelo b en el ambiente A y el alelo b confiere mayor aptitud que el alelo a en el ambiente B.

**Epistasia:** interacciones entre diferentes genes. El efecto fenotípico de un alelo en un gen depende del efecto de otro alelo en un segundo gen.

**Fusiones en cromosomas holocéntricos:** fusiones de cromosomas que dan como resultado un cromosoma que carece de un centrómero de finido y toda la longitud funciona funcionalmente como un centrómero.

**Matriz G:** matriz de variaciones genéticas aditivas y covarianzas que describe la trayectoria evolutiva de los rasgos fenotípicos en función de sus relaciones genéticas.

**Flujo genético:** el movimiento y eventual establecimiento de alelos de un grupo genético a otro que ocurren después del apareamiento exitoso. El flujo de genes sigue a la migración (véase la definición), pero no necesariamente.

**Pantano genético:** la sustitución de un alelo adaptado localmente por un alelo desadaptativo de un individuo inmigrante que ocurre cuando el flujo genético es más fuerte que la selección.

**Arquitectura genética:** la base genética de un rasgo y las interacciones entre alelos subyacentes al rasgo (dominación, epistasia, pleiotropía, poligénesis).

**Arquitectura genómica:** arreglos genómicos que caracterizan un rasgo (reordenamientos cromosómicos como inversiones, fusiones, fisión, etc. y posición en el genoma).

**Alelos de efecto grande y efecto pequeño:** alelos que tienen un efecto alto y bajo sobre la aptitud, respectivamente. El tamaño del efecto también puede referirse a la contribución de un alelo a un rasgo, independientemente de su efecto de aptitud. En esta revisión, siempre nos referimos al efecto de aptitud de un locus.

**Migración:** nos referimos a la migración como el acto de movimiento y dispersión de individuos o gametos. La migración también podría referirse a la capacidad hereditaria o la propensión a dispersarse (sensu Billiard y Lenormand 2005). Un término más apropiado para usar para "migración", como lo decimos en esta revisión, sería "dispersión", ya que el significado ecológico de "migración" es el movimiento estacional de animales de un lugar a otro generalmente seguido de una migración de retorno. Sin embargo, utilizamos el término "migración" para mantener la continuidad con el gran cuerpo de estudios cuantitativos y de genética de poblaciones que abarcan más de un siglo de teoría evolutiva.

**Plasticidad fenotípica:** capacidad de un individuo para ajustar su fenotipo en respuesta a cambios en el medio ambiente, sin cambios genéticos. Pleiotropía: una o más variantes en un gen afectan varios rasgos, ya sea directa o indirectamente (ver Solovieff et al. 2013).

**QTL:** el locus del rasgo cuantitativo es una porción del genoma que se correlaciona con la variación en un rasgo fenotípico poligénico. Un QTL puede contener el gen subyacente al rasgo, o estar genéticamente vinculado a él.

**RAD-seq:** secuenciación de ADN asociada a sitios de restricción es un método genómico para genotipar fragmentos de ADN asociados con sitios de restricción que se cortan mediante digestión enzimática.

**Translocaciones de Rb:** las translocaciones de Robertson (Rb) son reordenamientos cromosómicos formados por la fusión de los brazos largos de los cromosomas acrocéntricos (cromosomas donde el centrómero está situado cerca del telómero).

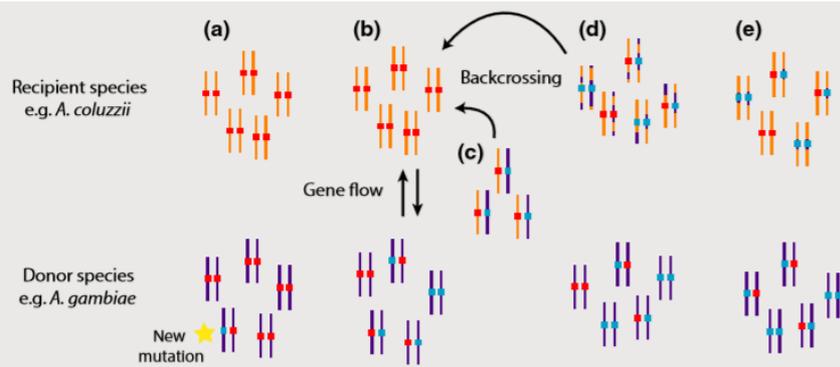
**Translocaciones recíprocas:** intercambio recíproco de porciones de cromosomas. RNA-seq: método genómico para secuenciar los fragmentos de RNA expresados en un determinado tejido en un momento dado.

**Supergen:** "una arquitectura genética que involucra múltiples elementos genéticos funcionales vinculados que permiten cambiar entre fenotipos complejos discretos mantenidos en un polimorfismo local estable" (Thompson y Jiggins 2014).

**Fusiones en tándem:** fusiones en dos cromosomas donde el extremo de un cromosoma se fusionó con el extremo o el centrómero de otro cromosoma.

### **Recuadro 2: El mosquito de la malaria como modelo de genómica de adaptación con flujo genético**

La evolución de la resistencia a los insecticidas en los mosquitos africanos de la malaria proporciona un sistema ejemplar para estudiar la genómica de la adaptación con flujo genético. No solo es el caso mejor documentado de introgresión adaptativa, sino que también muestra la interacción potencial entre diferentes fuentes de variación adaptativa (Fig. 2). La mutación de resistencia al insecticida Vgsc-1014F kdr surgió como una nueva mutación en *Anopheles gambiae* (Cuadro Fig. 1a) que se suma a la variación genética permanente en la especie (Cuadro Fig. 1b). Gracias a su ventaja selectiva, la mutación aumentó constantemente en frecuencia en varias poblaciones, a un ritmo que dependía del uso local de insecticidas (Tripet et al. 2007; Cuadro Fig. 1b). La mutación eventualmente invadió de *A. gambiae* a *Anopheles coluzzii* en un área de simpatía, y luego se extendió a otras poblaciones de *A. coluzzii* a través del flujo genético (Norris et al. 2015). El corto tiempo de generación de los mosquitos en combinación con una fuerte selección inducida por humanos permitió a los investigadores seguir la evolución en tiempo real en un sistema natural, observar el progreso de la introgresión adaptativa y comprender cómo se puede superar el aislamiento reproductivo entre las especies jóvenes. *A. gambiae* y *A. coluzzii* fueron recientemente reconocidas como especies diferentes, y aunque ocurren episodios cortos de hibridación, el aislamiento reproductivo es fuerte debido a la reducción de la aptitud en los híbridos (Lee et al. 2013). Las secuencias completas del genoma a través de un transecto temporal indicaron cuándo ocurrió la introgresión y cuando el efecto de aptitud física de kdr superó la desventaja híbrida y permitió el retrocruzamiento a *A. coluzzii* (Norris et al. 2015; recuadro Fig. 1c). El retrocruzamiento continuo hacia la población parental eventualmente erosionó las diferencias entre las dos especies (Cuadro Fig. 1d), incluida incluso la isla de divergencia que contiene kdr. La única excepción a este patrón fue la mutación kdr y la secuencia circundante (Norris et al. 2015; Cuadro Fig. 1e). Aunque se basa en el estudio de la introgresión adaptativa en los mosquitos de *Anopheles*, creemos que el cuadro 1 podría generalizarse a otros casos de introgresión adaptativa, por ejemplo, resistencia a la warfarina en el ratón doméstico (Song et al. 2011; Liu et al. 2015)



**Box Fig. 1** Graphical representation of the process of adaptive introgression. Each line represents a DNA copy. Orange lines represent the recipient species DNA (e.g. *Anopheles coluzzii*), purple lines the donor species DNA (e.g. *Anopheles gambiae*), red squares the ancestral allele, and blue squares the derived adaptive allele (e.g. insecticide-resistant mutation *kdr*). Letters indicate the different steps of the process of adaptive introgression. (a) A new beneficial mutation arises in the donor species; (b) gene flow occurs between the donor and the recipient species (c) creating hybrids. (d) Hybrids backcross with the recipient parental species (e) until all donor species DNA is lost and only the beneficial mutation is retained.