

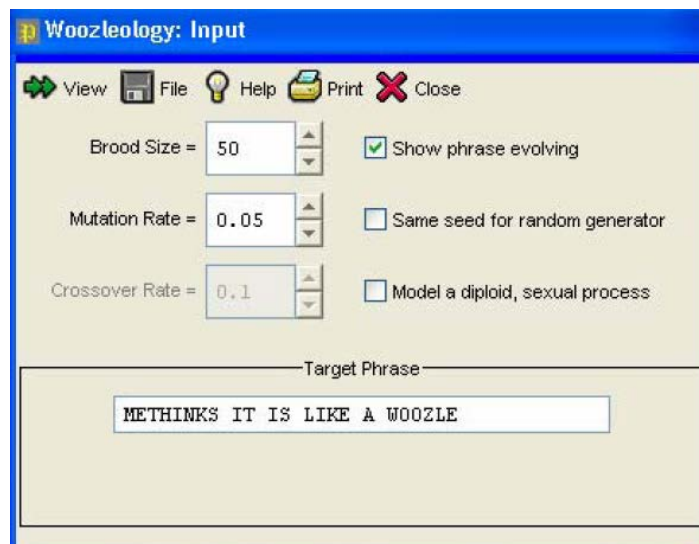
PRÀCTICA 1

Models de selecció natural

1. El rellotger cec

En el seu llibre *El rellotger cec*, Richard Dawkins va utilitzar la metàfora del mico (simi) davant la màquina d'escriure. Quina probabilitat hi ha que teclege a l'atzar una frase de Shakespeare? És extremadament baixa. Tanmateix, si cada vegada que encerta una lletra hi ha un mecanisme que la reté (la selecció natural), el mico anirà acostant-se gradualment a la frase fins a aconseguir completar-la, malgrat que la seua manera de teclejar continue sent aleatòria. Amb aquesta metàfora, Dawkins va il·lustrar el fet que caràcters complexos poden aparèixer per mutació i selecció gradual. Encara que aquesta metàfora és una simplificació de l'evolució per selecció natural, pot ajudar-nos a entendre algunes de les seues propietats.

Simulacions del “rellotger cec” poden fer-se mitjançant el programa **Populus**, seleccionant del menú l'opció «*Model* → *Natural Selection* → *Woozleology*». S'obrirà una finestra com aquesta que veiem a continuació:



Podem controlar els següents paràmetres:

- *Brood size (b)*: grandària de la progènie
- *Mutation rate (u)*: probabilitat d'error quan copiem cadascuna de les lletres
- *Model a diploid*: els individus tenen dues còpies de la seqüència de lletres
- *Crossover rate (r)*: en cas de diploides, probabilitat de recombinació entre les dues còpies (probabilitat expressada per lletra)

Exercici 1:

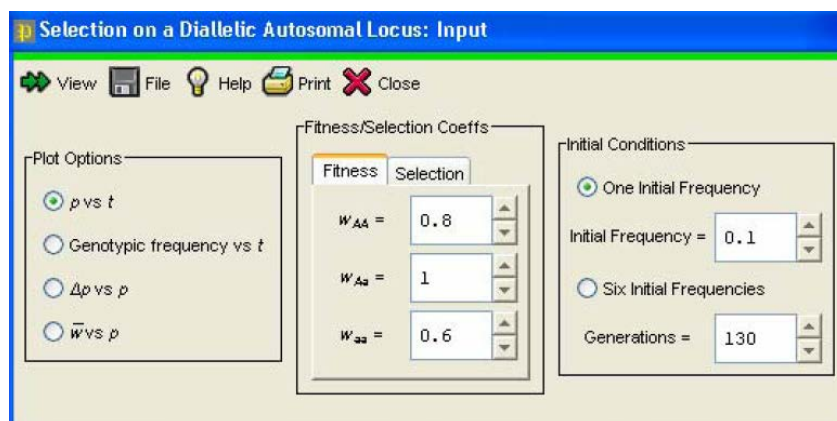
- Determinar el nombre de generacions d'evolució (mutació/selecció) necessàries per a generar "CHARLES DARWIN" com a frase diana per a: $b = 50$, $r = 0.1$ i els següents índexs de mutació: 0.01, 0.05, 0.1. Què observem?
- Determinar si la presència de recombinació té un efecte significatiu sobre la taxa d'adaptació.
- Repetir l'apartat a) utilitzant una grandària de progènie de $b = 500$. Què podem concloure?

2. Selecció en un locus dial·lèlic

Aquests és el cas més senzill de selecció en diploides. Tenim un *locus* autosòmic únic amb dos al·lells **A** i **a**, les freqüències dels quals són p i q respectivament. Hi ha, doncs, tres possibles genotips **AA**, **Aa** i **aa** amb eficàcies associades w_{AA} , w_{Aa} i w_{aa} , respectivament. Generalment, per convenció, s'assigna valor 1.0 a la major de les eficàcies i la resta s'expressen en relació a aquesta. Assumim que no hi ha cap altre factor que tinga influència sobre l'eficàcia dels individus (ambient, epístasi, etc.) ni tampoc sobre la seua evolució (aparellament no aleatori, mutació, deriva genètica, migració). L'equació que descriu el canvi en les freqüències al·lèliques és:

$$p' = \frac{p^2 w_{AA} + pq w_{Aa}}{p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa}}$$

Populus permet realitzar aquests càlculs recursius seleccionant del menú l'opció *Model* → *Natural Selection* → *Selection on a Diallelic Autosomal Locus*. S'obrirà una finestra com ara la següent:



- Plot Options: mostrar la freqüència p , les freqüències genotípiques, el canvi de p en funció de p , o l'eficàcia biològica en funció de p .
- Fitness/selection Coeffs: definim l'eficàcia de cada genotip. A la pestanya «Selection» es poden definir coeficients de selecció i dominància, però usarem la pestanya «Fitness» per ser més versàtil.
- Initial conditions: freqüència inicial p . També ens permet canviar el nombre de generacions a estudiar.

Exercici 2:

- a) Suposem una situació **a** com a al·lel deleteri recessiu, essent l'eficàcia relativa de **aa**: $w_{aa} = 0.8$. La freqüència inicial de **a** és $q = 0.5$. Quantes generacions tardarà a reduir-se q a la meitat (0.25)? I quantes a passar de 0.25 a 0.125? A la llum d'aquests resultats, trobes que l'eficàcia de la selecció és la mateixa independentment de les freqüències al·lèliques?

Nota: els valors numèrics de l'*output* poden guardar-se mitjançant l'opció File.

- b) En l'apartat anterior, l'al·lel **a** té tendència a perdre's. Explora ara les combinacions de valors de w_{AA} , w_{Aa} i w_{aa} que permeten mantenir un polimorfisme estable. Troba els valors d'equilibri de p per a $w_{AA} = 0.8$, $w_{Aa} = 1.0$, $w_{aa} = 0.6$, així com per a $w_{AA} = 1.0$, $w_{Aa} = 0.6$, $w_{aa} = 0.8$.

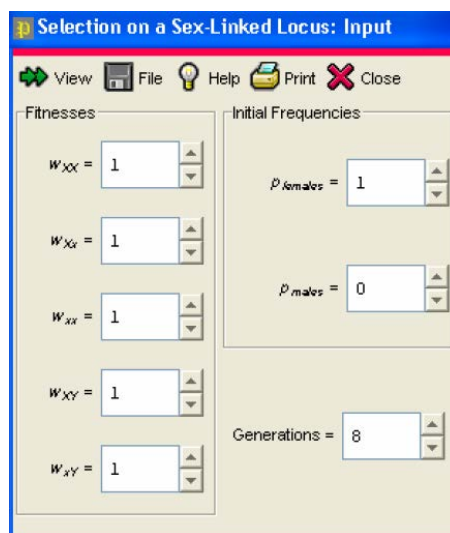
Nota: recorda que una de les opcions permet veure el canvi de p en funció de p .

- c) Per al cas $w_{AA} = 0.8$, $w_{Aa} = 1.0$, $w_{aa} = 0.6$, comprova si s'ateny l'equilibri polimòrfic per a les condicions inicials $p = 0.1$ i $p = 0.9$. Fes el mateix per al cas $w_{AA} = 1.0$, $w_{Aa} = 0.6$, $w_{aa} = 0.8$. Ocorre el mateix?

3. El cas particular d'un locus dial·lèlic lligat al cromosoma X

Com hem vist en l'apartat anterior, tenim un únic *locus* amb dos al·lells, que a hores d'ara denominem **X** i **x**. Hi ha, doncs, tres possibles genotips (**XX**, **Xx** i **xx**) en el sexe homogamètic i dos en el heterogamètic (**XY** i **xY**) amb eficàcies associades w_{XX} , w_{Xx} , w_{xx} , w_{XY} , w_{xY} , respectivament. Les freqüències dels al·lells **X** i **x** són p i q , respectivament, però aquestes freqüències poden ser diferents en els dos sexes.

Populus permet realitzar aquests càlculs recursius seleccionant del menú, l'opció Model → *Natural Selection* → *Selection on a Sex-linked Locus*. S'obrirà una finestra com la següent:



Exercici 3:

- Determina l'evolució al llarg de 20 generacions de la freqüència d'un al·lel recessiu d'efecte deleteri $s = 0.2$ sobre l'eficàcia relativa, sabent que la freqüència inicial és $p_f = 1.0$ en femelles i $p_m = 0.0$ en mascles. Quina peculiaritat observes en comparació amb el cas d'un *locus* autosòmic?
- Determina l'evolució al llarg de 20 generacions de p_f i p_m per als valors $w_{XX} = 0.8$, $w_{Xx} = 1.0$, $w_{xx} = 0.6$, $w_{XY} = 1.0$, $w_{xY} = 1.0$ (avantatge per a l'heterozigot en femelles i neutralitat en mascles). Com podràs observar, es manté un polimorfisme estable, semblant al que hem vist en l'apartat anterior.
- Estudia ara el cas de la selecció diferencial en mascles i femelles utilitzant, per exemple, els valors $w_{XX} = 1.0$, $w_{Xx} = 1.0$, $w_{xx} = 0.8$, $w_{XY} = 0.6$, $w_{xY} = 1.0$. En les femelles, l'al·lel **x** és deleteri i recessiu i hauria d'eliminar-s'hi, mentre que en els mascles és l'al·lel **X** el deleteri, per la qual cosa hauria de desaparèixer.

Tanmateix, tots dos (x i X) es mantenen en la població, a causa de la discrepància entre la selecció que opera en cada sexe.

4. Mutació i selecció

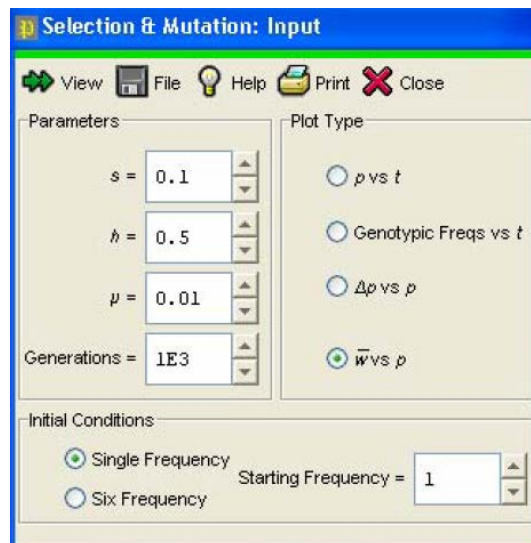
Tornem al cas senzill d'un *locus* autosòmic amb dos al·lells **A** i **a** les freqüències de les quals són p i q , respectivament. Considerant w_{AA} , w_{Aa} i w_{aa} com les eficàcies dels tres possibles genotips **AA**, **Aa** i **aa**, respectivament i a més, donant valor 1.0 a la major de les eficàcies (en aquest cas $w_{AA} = 1$, per convecció), podem definir les dues eficàcies restants mitjançant el coeficient de selecció s i el coeficient de dominància h :

$$w_{aa} = 1 - s$$

$$w_{Aa} = 1 - hs.$$

L'al·lel **a** serà eliminat per selecció, però podrà ser regenerat per mutació a una taxa μ .

Populus permet calcular la freqüència de **A** al llarg del temps i estudiar l'equilibri mutació-selecció resultant, seleccionant del menú l'opció Model \rightarrow *Natural Selection* \rightarrow *Selection and Mutation*. S'obrirà una finestra com la següent:



Seleccionem l'opció p vs. t (canvi en la freqüència de **A** amb el pas del temps). A més, farem servir ... vs. p . Podrem triar el nombre de generacions que volem visualitzar. L'opció *Starting Frequency* permet indicar la freqüència inicial p . També podem fer que el programa comence des de sis freqüències inicials diferents (Six Frequency).

Exercici 4:

a) Visualitza el canvi en la freqüència p durant 200 generacions per a $s = 0.1$, $h = 1$, $\mu = 0.01$ començant des de sis freqüències inicials distintes. S'obté un equilibri? Quina és la càrrega mutacional ($L = 1 - \bar{w}$) a l'equilibri?

b) Realitza el mateix càlcul per a $s = 0.1$, $h = 1$, $\mu = 0.03$, i també per a $s = 0.3$, $h = 1$, $\mu = 0.01$. De què dependrà la càrrega mutacional?

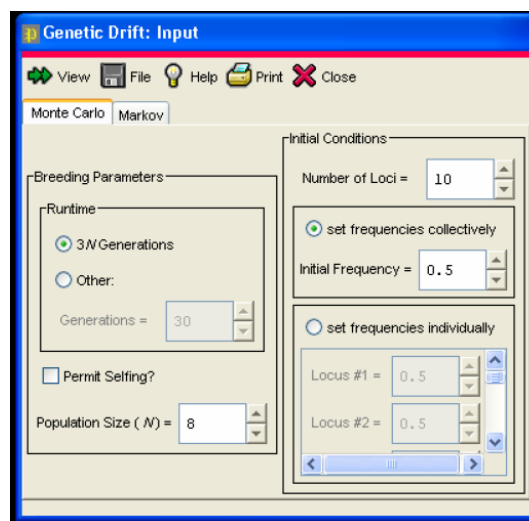
PRÀCTICA 2

Factors estocàstics en l'evolució: deriva genètica

a) Model Montecarlo

Els models computacionals que utilitzen nombres aleatoris per a simular un procés de mostreig aleatori són anomenats simulacions de Montecarlo. D'aquesta manera, podem fer servir un generador de nombres aleatoris per a mostrejar al·lels d'una població i transmetre'ls a la descendència. Imaginem un cas molt senzill. Tenim una població de grandària constant N amb reproducció sexual que segueix el model de Fisher-Wright. En aquesta població ideal hi ha un gen amb dos al·lels **A** i **a** que estan originalment en igual freqüència (**p** i **q** respectivament). En la següent generació, **p** i **q** podran variar a causa de l'efecte del mostreig. L'objectiu de les simulacions és estudiar aquesta variació.

Populus permet realitzar aquestes simulacions seleccionant del menú l'opció Model → Mendelian Genetics → Genetic Drift. S'obrirà una finestra com la que veiem a continuació:



Opcions:

- d) Runtime: per defecte $3N$ generacions, malgrat que podem canviar-ho.
- e) Population size (N).
- f) Number of loci: nombre de gens amb segregació independent que volem simular. Se'n permeten fins a 10.
- g) Freqüència inicial de cadascun dels dos al·lells. En cas que hi haja més d'un locus, podem triar la freqüència inicial de manera individual per a cadascun.
- h) Permit selfing? Aquesta opció permetria l'autofecundació. La permetrem (segons el model de Wright-Fisher).

Nota: Atès que els *loci* són independents, hi podem fer diverses (fins a 10) simulacions simultàniament seleccionant Number of loci = 10.

Exercici 1: Simula la dinàmica d'un al·lel **a** la freqüència inicial de la qual és $q = 0.1$ en una població de $N = 10$ individus al llarg de 100 generacions. Fers 100 repeticions d'aquesta simulació i prendre les següents dades (usa el truc del “number of loci”). La figura inferior ens mostra un resultat típic. Si cliquem el botó “Iterate”, podem fer noves simulacions. Cal prendre nota del que ve a continuació:

- i) La proporció de simulacions a les quals l'al·lel es fixa.
- j) La mitjana de temps requerit per a la fixació de **a**.

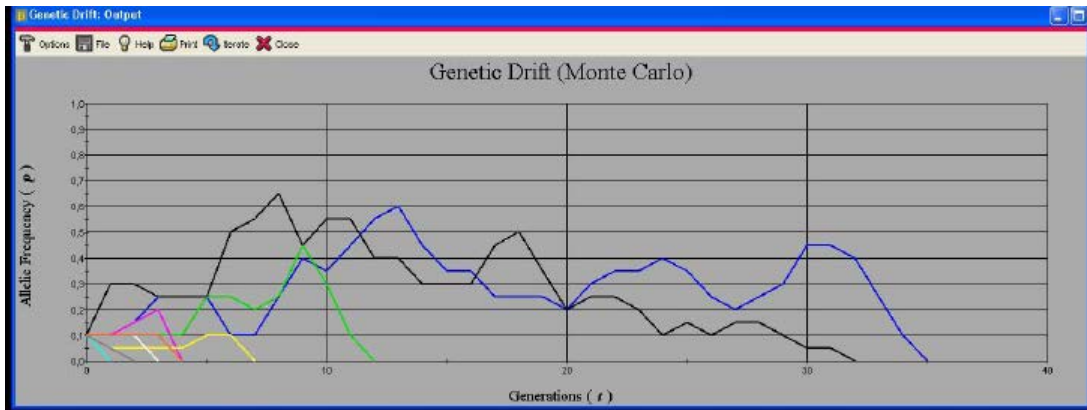
Torna-ho a fer utilitzant:

- $q = 0.3$ i $N = 10$
- $q = 0.1$ i $N = 20$ (allarga el temps de simulació fins a 200 generacions)

Resol les següents qüestions:

- k) Pot mantenir-s'hi el polimorfisme indefinidament?
- l) De què dependrà la probabilitat de fixació de l'al·lel?
- m) De què dependrà el temps fins a la fixació de l'al·lel?

Nota: els resultats poden guardar-se en un fitxer mitjançant l'opció “Save”.



b) Model Montecarlo

Un model de Markov projecta un sistema fent servir iteracions successives, multiplicant una representació de l'estat del sistema per una funció de transició. Suposem el cas més senzill possible: una població de Wright-Fisher amb $N = 1$ per a un locus dial·lèlic. La població té tres possibles estats: **AA**, **Aa** i **aa** als quals els assignem les probabilitats $P_t(0)$, $P_t(1)$, $P_t(2)$, on els nombres entre parèntesis fan referència al nombre de còpies de l'al·lel **A**, i el subíndex t al nombre de generacions transcorregudes des de l'estat inicial del sistema. En aquest cas, en tenim:

$$P_{t+1}(0) = 1 \times P_t(0) + \frac{1}{4} P_t(1) + 0 \times P_t(2)$$

$$P_{t+1}(1) = 0 \times P_t(0) + \frac{1}{2} P_t(1) + 0 \times P_t(2)$$

$$P_{t+1}(2) = 0 \times P_t(0) + \frac{1}{4} P_t(1) + 1 \times P_t(2)$$

Aquest sistema es pot representar de manera matricial:

$$[P_{t+1}(0), P_{t+1}(1), P_{t+1}(2)] = [P_t(0), P_t(1), P_t(2)] \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ \frac{1}{4} & \frac{1}{2} & \frac{1}{4} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Nota: cadascuna de les files de la matriu de transició suma 1.

En general, per a una població de Wright-Fisher de grandària N ,

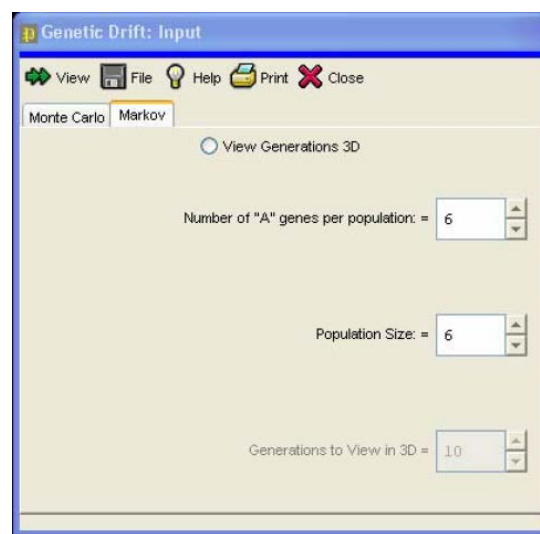
$$P_{t+1} = P_t T$$

on \mathbf{P} és el vector d'estat del sistema i \mathbf{T} la matriu de transició. \mathbf{P} és un vector fila de dimensions 1, $N+1$ i \mathbf{T} és una matriu quadrada de dimensió $N+1$.

Cada element T_{ij} de la matriu de transició és la probabilitat de passar de l'estat $P_t(i)$ a $P_{t+1}(j)$, on i són les files de \mathbf{T} , i j les columnes, i tant i com j van de 0 a $2N$. Per exemple, en el cas anterior, la probabilitat de passar de $i = 1$ còpia de \mathbf{A} a $j = 0$ còpies és $T_{10} = 1/4$. Aquestes probabilitats vénen donades per la següent distribució binomial:

$$T_{ij} = Bi\left(j \mid \frac{i}{2N}, 2N\right) = \frac{(2N)!}{j!(2N-j)!} \left(\frac{i}{2N}\right)^j \left(1 - \frac{i}{2N}\right)^{2N-j}$$

Populus permet realitzar aquestes simulacions seleccionant del menú l'opció Model → Mendelian Genetics → Genetic Drift. S'obrirà una finestra com la següent:



Opcions:

- n) Number of A genes per population: nombre de còpies de l'al·lel \mathbf{A} .
- o) Population size: N .

El nombre total d'al·lèles en la població és $2N$. La freqüència de l'al·lel serà doncs $i/(2N)$.

- p) View Generations 3D: permet veure l'evolució de la població en una única gràfica 3D. La utilitzarem després.

Exercici 2:

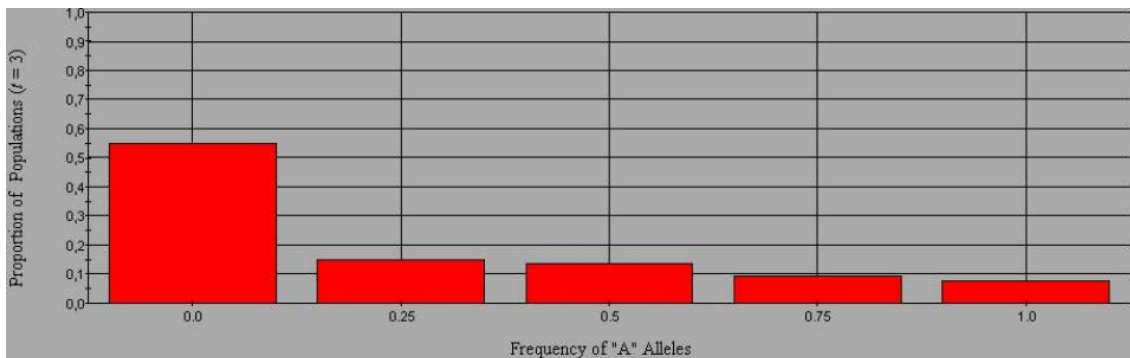
- q) Calcular tots els valors de la matriu \mathbf{T} per al cas $N = 2$ i predir manualment l'evolució de les freqüències al·lèliques al llarg de 3 generacions amb una freqüència inicial $i/2N = 0.25$.

Nota: el càlcul pot accelerar-se utilitzant Excel. La matriu **T** podem introduir-la fent servir la fórmula binomial. Per exemple, per a l'element T_{23} introduïm: =DISTR.BINOM(3;4;2/4;0). Per a multiplicar el vector d'estat per la matriu de transició utilitzem la funció matricial MMULT(vector;matriu). A continuació, ens emportem l'expressió a la resta de caselles del vector i cliquem F2 seguit de CTRL+SHIFT+ENTER.

r) Repetir aquesta predicció utilitzant Populus i comparar-la amb la realitzada manualment.

La figura inferior mostra el resultat esperat.

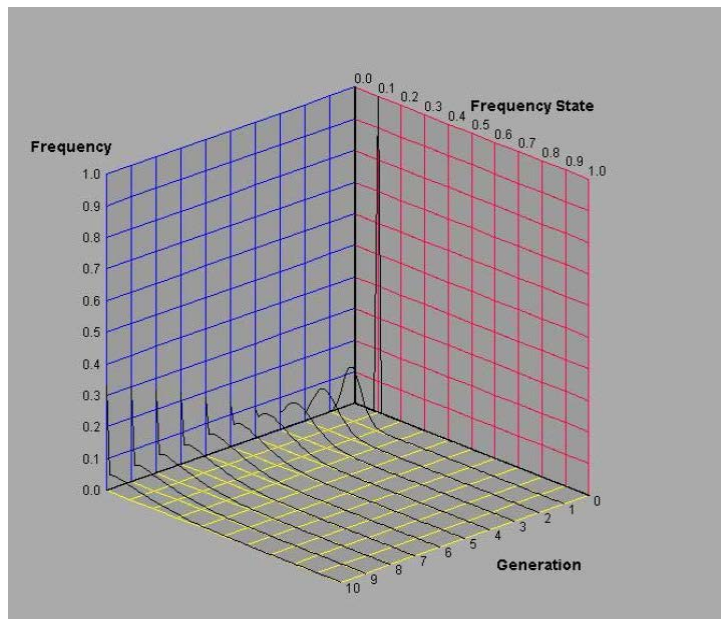
s) Continuar iterant fins a $t = 10$. Quina tendència s'observa?



t) Podries calcular l'heterozigositat a $t = 0$, $t = 5$ i $t = 10$? Recordem que l'heterozigositat és la proporció d'individus heterozigòtics.

u) Repeteix la simulació fins a $t = 10$ per a $N = 30$ i $i/2N = 0.1$. L'heterozigositat és major o menor que l'observada al cas anterior?

A hores d'ara podem visualitzar el procés en el temps mitjançant una gràfica 3D, seleccionant aquesta opció en el menú. Usa el cas $N = 30$, $i/2N = 0.1$. Pots veure el resultat en la figura inferior.



c) Endogàmia

Autozigositat, F : probabilitat que dos al·lells d'una població presos a l'atzar siguin idèntics per descendència. És matemàticament equivalent al coeficient de consanguinitat, malgrat que la consanguinitat fa referència a l'apariament no aleatori.

Al·lozigositat: probabilitat que dos al·lells presos a l'atzar d'una població siguin idèntics en estat (òbviament, ho són per ancestralitat i consegüentment també per descendència, però no a escala de la població).

Heterozigositat: probabilitat que dos al·lells presos a l'atzar d'una població no siguin idèntics (és a dir, la fracció d'heterozigots). Així doncs, H no és simplement $1 - F$.

Dos al·lells presos a l'atzar seran iguals per descendència amb una probabilitat $1/2N$ i hi seran diferents amb probabilitat $1 - 1/(2N)$. Consegüentment

$$F_{t+1} = \left(\frac{1}{2N}\right) + \left(1 - \frac{1}{2N}\right)F_t$$

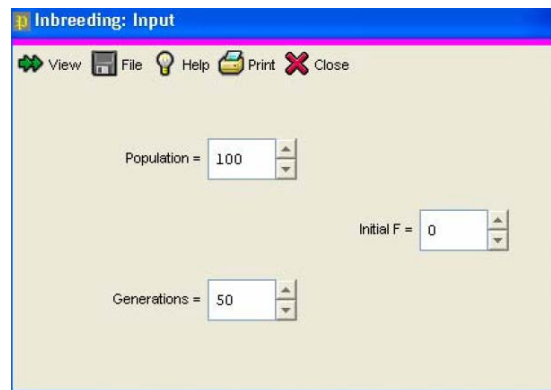
$$1 - F_{t+1} = (1 - F_t) \left(1 - \frac{1}{2N}\right)$$

Per a $F_0 = 0$, en tenim

$$1 - F_t = (1 - F_0) \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^t$$

$$F_t = 1 - \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^t$$

Populus permet realitzar aquestes simulacions seleccionant del menú l'opció Model → Mendelian Genetics → Inbreeding. S'hi obrirà una finestra com la següent:



Exercici 3:

- v) Calcula l'autozigositat esperada amb $F_0 = 0$ i $N = 20$ per a $t = 50$ utilitzant la fórmula prèviament exposada.
 - w) Calcula l'autozigositat esperada amb $F_0 = 0.1$ i $N = 50$ per a $t = 50$ fent servir la fórmula d'abans.
 - x) Comprova si el resultat és correcte utilitzant Populus. Podràs veure que a més del valor esperat, Populus mostra els valors obtinguts per simulació (s'hi mostren dos tipus de valors simulats, tanmateix no entrarem en aquest detall).
 - y) Prolonga la simulació fins a 500 generacions. Què hi passa?
- La figura inferior mostra un exemple del tipus de resultats obtinguts.

