



Genética y Ecología Molecular II

Curso de Doctorado y Postgrado

Departamento de Ecología, Genética y Evolución

Docentes:

Profesora Responsable: Dra Viviana Confalonieri

Colaboradores:

Prácticas: Dra Verónica Lia, Dra Marcela Rodríguez

Fecha de realización:

Desde el 14 de mayo hasta el 8 de Julio de 2016

Preinscripción:

Escribir a genetica2uba@gmail.com. Deben consignarse los siguientes datos: 1) tema de investigación, 2) etapa de formación en la carrera de postgrado/doctorado, 3) interés por el curso.

Inscripción definitiva:

Para alumnos de doctorado FCEyN:

Desde el 8 de mayo por sistema oficial de inscripciones
(<http://www.inscripciones.fcen.uba.ar/gesta/alumno>)

Para alumnos externos:

Preinscribirse a través del mail y luego seguir las instrucciones en
http://exactas.uba.ar/academico/display.php?estructura=2&desarrollo=0&id_caja=135&nivel_caja=2

Horarios

Prácticas: Martes y Viernes de 9:30 a 13:30 horas

Teóricas: Martes y Viernes de 14:30 a 17 horas

Puntos para el doctorado: 3

Arancel: 500\$

Fundamentos

El curso "Genética y Ecología Molecular II" se fundamenta en la necesidad de formar a los alumnos de Doctorado en Cs. Biológicas y afines en una disciplina joven y en constante crecimiento como lo es la ecología molecular, también llamada genética ecológica. Abarca dos módulos principales: **Análisis Filogeográfico y Genética de la conservación**. La teoría y práctica de esta temática se nutre de diversas disciplinas de la biología, principalmente la genética, la ecología y la biología evolutiva, y también de otras disciplinas tangenciales como lo son la bioinformática. En los últimos 20 años se han desarrollado metodologías cada vez más confiables y accesibles para caracterizar molecularmente individuos, poblaciones y especies, por lo que esta tarea se ha vuelto casi rutinaria. Consecuentemente, se ha generado una enorme cantidad de datos que ha permitido a biólogos evolutivos, genetistas y ecólogos, proponer nuevas hipótesis sobre ecología y evolución en plantas, animales, hongos, algas y bacterias. En paralelo a esto, el gran avance informático ha permitido implementar algoritmos desarrollados en relación a ésta, y otras disciplinas muy relacionadas como lo es el análisis filogenético, y poder así responder de una manera más rigurosa a las tantas preguntas que surgen como resultado de las investigaciones en este nuevo campo de la ciencia.

Los marcadores moleculares nos permiten, cuantificar la diversidad genética, rastrear el movimiento de los individuos, medir endogamia, identificar restos de individuos, caracterizar nuevas especies y trazar patrones históricos de dispersión. Todas estas aplicaciones se usan frecuentemente para investigar cuestiones ecológicas prácticas, tales como cuáles son las poblaciones que están en mayor riesgo de extinción dado su nivel de endocria, o también cuánta hibridación ocurrió entre cultivos genéticamente modificados y sus parientes salvajes.

El objetivo de la **filogeografía** es el de conocer los procesos que explican la distribución de la variabilidad genética tanto dentro, como entre especies cercanamente emparentadas. Esta joven disciplina, que nace hace poco más de 20 años a partir de la publicación de Avise y colaboradores (1987), ha sufrido grandes cambios en estas dos décadas, tanto en sus aspectos metodológicos y teóricos. Sin embargo, el supuesto principal sobre el que se basa su estudio sigue intacto: —los patrones de variación genética neutral entre individuos conservan las señales de su pasado demográfico (Avise, 2000). El estudio filogeográfico provee información detallada sobre la manera en que los eventos geológicos, cambios en el medio ambiente y/o factores geográficos interactuaron con aspectos ecológicos de la especie y de su historia natural para delinear su evolución (Knowles, 2009). Estos estudios pueden aplicarse tanto a una única especie, como a una comunidad o ensamble de especies (filogeografía comparada), en cuyo caso el descubrimiento de patrones similares de estructuración de la variación genética se deberá muy probablemente a respuestas comunes a eventos históricos. La filogeografía es un campo que surge básicamente de la unión de dos disciplinas, la genética de poblaciones y el análisis de genealogías génicas. De este modo, su desarrollo ha enriquecido áreas tangenciales, como por ejemplo la aplicación de aproximaciones basadas en la teoría de la coalescencia al análisis filogenético, el estudio de la epidemiología de una enfermedad basado en el análisis de árboles, o el desarrollo de pruebas para determinar la base genética de la evolución adaptativa. En la actualidad, además de la genética de poblaciones y el análisis filogenético, muchas otras disciplinas hacen su aporte al análisis filogeográfico, como por ejemplo algunas tan diversas como la ecología de comunidades, la geología, o la genómica molecular y evolutiva.

El objetivo de la "Genética de la Conservación" es el de comprender el uso de la teoría sobre genética evolutiva y sus distintas metodologías de análisis para reducir el riesgo de extinción en especies amenazadas. Se enfoca en las consecuencias genéticas que surgen de la reducción en tamaño de una población a pequeñas unidades en donde el riesgo de factores estocásticos y de endogamia es enorme. Como ejemplos de usos de la genética que ayudan a la conservación podemos mencionar el de reducir el riesgo de extinción de una especie al minimizar la endogamia y la pérdida de diversidad genética; identificar especies o poblaciones en riesgo debido a la reducida diversidad genética; resolver el problema de las poblaciones que están fragmentadas; resolver incertidumbres taxonómicas; definir unidades de manejo dentro de una especie; detectar hibridación de especies en peligro con sus parientes cercanos; realizar muestreos no invasivos (por ejemplo a partir de un pelo) que permitan censar, analizar diversidad, determinar patrones de apareamiento, etc; definiendo sitios geográficos apropiados para la reintroducción (análisis de muestras de ADN antiguo y análisis filogeográfico); detectar caza ilegal de especies en peligro mediante metodologías de Genética Forense; determinar sistemas de apareamiento que son fundamentales para estimar el tamaño poblacional efectivo; etc.

Finalmente, el objetivo de la unidad que trata sobre aspectos selectivos y ecogenómicos es la de enseñar la utilidad de los marcadores genómicos para elucidar la base genética de aquellas adaptaciones que muestran las poblaciones en un contexto ecológico. Dichas adaptaciones se analizan en la actualidad mediante el uso de herramientas de avanzada, como son los datos de secuencias de genomas enteros, como son los obtenidos a partir de métodos de "Next Generation Sequencing". Existe una nueva batería de algoritmos diseñados "ad hoc" para interpretar los datos que provienen de estos análisis genómicos. En este curso daremos una introducción sobre estas metodologías.

Por todo lo expuesto, es fundamental que biólogos orientados hacia la genética evolutiva y la ecología, tengan la oportunidad de adquirir los conocimientos básicos y las herramientas fundamentales en relación a esta temática

Objetivos

- 1) Destacar la importancia de los estudios sobre biodiversidad molecular en estudios ecológicos, en particular aquellos relacionados al análisis filogeográfico y la genética de la conservación..
- 2) Comprender los principios genéticos y evolutivos que subyacen a la elaboración de los algoritmos utilizados en ecología molecular.
- 3) Aprender a utilizar las herramientas informáticas mas comúnmente usadas para el análisis de caracteres moleculares aplicados a estudios de ecología molecular.
- 4) Dar los conocimientos básicos, tanto genético poblacionales como de reconstrucción filogenética para entender las herramientas fundamentales del "análisis filogeográfico y de genética de la conservación".
- 5) Introducir conceptos acerca de lo que en la actualidad se da en llamar —Filogeografía Estadística, la cual considera tanto la teoría de la coalescencia como la distribución de las mutaciones en las genealogías para poner a prueba distintas hipótesis, usando aproximaciones de Máxima Verosimilitud y Bayesianas.
- 6) Introducir en el conocimientos de herramientas informáticas que permiten delimitar molecularmente especies que presentan "incertidumbres taxonómicas" o que son

- irreconocibles morfológicamente (i.e. crípticas) en el marco de programas de conservación de la biodiversidad.
- 7) Introducir en el conocimiento de herramientas de "modelado de nicho ecológico" que pueden ser de utilidad en el marco de identificación de áreas geográficas prioritarias para la conservación.
 - 8) Introducir en el uso de tecnologías de "Next generation sequencing" aplicadas al análisis a nivel genómico y genómico poblacional, que permita responder preguntas ecológicas.
 - 9) Enseñar a utilizar algunos programas informáticos que se usan en esta disciplina y dar algunos ejemplos de aplicaciones.

PROGRAMA

Modulo I. Análisis filogeográfico

1. Análisis filogeográfico: Definición. Marcadores moleculares en filogeografía. El ADN mitocondrial como herramienta básica en estudios filogeográficos. Alternativas al ADN mitocondrial. Introducción a la teoría de la coalescencia. Lineage sorting.
2. Árboles coalescentes y árboles filogenéticos: Diferencias entre árboles coalescentes y árboles filogenéticos. Procesos de saltos y tiempos de espera en árboles coalescentes. Terminología básica de los árboles. MCRA (Ancestro en Común Más Reciente). Cálculo del número de árboles no enraizados en función del número de ramas. Pasaje de árboles no enraizados a árboles coalescentes. Mutaciones y secuencias ancestrales. Como construir árboles. Métodos de Máxima Parsimonia: exactos y heurísticos. Análisis Cladístico Anidado (NCA). Distribución en el espacio de linajes génicos. Determinación de subestructuración poblacional. Procesos recurrentes e históricos que determinan la subestructuración poblacional. Inferencia de procesos históricos o recurrentes mediante uso de clave de Templeton (2004). Críticas y bondades del método. Uso de los programas TNT, PAUP, Mr Bayes, TCS y GEODIS.
3. La coalescencia básica. El modelo de Fisher-Wright (WF). Supuestos y propiedades. La distribución geométrica y exponencial. Coalescencia de una muestra de dos genes y de n genes. Tiempo de coalescencia hasta el ACMR y altura de un árbol. Algoritmos de simulación coalescente. Variación estocástica de las genealogías. Mutaciones sobre el modelo coalescente.
4. Extensiones a la coalescencia básica. La coalescencia con tamaños poblacionales fluctuantes. La genealogía bajo crecimiento exponencial. Efectos genealógicos de los cuellos de botella. La coalescencia con estructuración poblacional y con selección equilibradora.
5. Métodos que aplican la teoría coalescente. Métodos que usan Estadísticos Resumen: Número de sitios segregantes. Distribución Mismatch. Estimadores θ y D de Tajima. Evaluación estadística por simulaciones coalescentes. Uso del DnaSP 5.10. Métodos que usan la coalescencia completa. Estimaciones de parámetros poblacionales por métodos exactos y

métodos heurísticos: θ , tasas de migración, tiempos de divergencia, tasa de crecimiento, tiempo hasta el antecesor común, etc. Uso de programas de muestreo de genealogías: *BEAST, LAMARK, etc. Métodos de simulación coalescente: Approximate Bayesian Computation (ABC). Ejemplos de aplicación. Filogeografía Bayesiana Continua y difusión espacial.

6. Aplicaciones del análisis filogeográfico: Consecuencias genéticas de las glaciaciones del Pleistoceno. Filogeografía y coevolución. Eventos geológicos y tasas de divergencia molecular. Estimación de tiempos de divergencia. Especies crípticas y Decisiones taxonómicas. Determinación del rango natural de distribución de una especie. Determinación de la población de origen de una especie introducida. Modelado de nicho ecológico y su aplicación en análisis filogeográficos. Uso del programa MAXENT.

Módulo II: Genética de la Conservación:

7. Unidades Evolutivas Significativas. Importancia de la taxonomía en biología de la conservación. DNA barcoding. Depresión por endogamia y por exogamia. Definición de Unidades de Manejo basadas en medidas de flujo génico. Incertidumbres taxonómicas. Métodos coalescentes aplicados al descubrimiento de especies crípticas. Uso del *BEAST.
8. Manejo genético de poblaciones salvajes. Diagnóstico genético de especies amenazadas. Rescate genético por exogamia. Manejo genético de especies asexuales, autóгамas, autoincompatibles, haplodiplontes, haploides y poliploides.

Módulo III: Selección Natural y Ecogenómica:

9. Huellas Moleculares de Selección Natural. Ventajas y desventajas del método. Huellas de selección direccional positiva. Barrido selectivo y desequilibrio de ligamiento. Huellas de selección equilibradora. Detección estadística de selección molecular: proporción de cambios funcionales; D de Tajima; longitud de haplotipos y desequilibrio de ligamiento. Ejemplos.
10. Ecogenómica I: mecanismos genéticos de las adaptaciones inferidos a partir del estudio de los genomas, transcriptomas y proteomas. Metodologías: secuenciación, SNPs, Real Time-RT-PCR, Microarreglos, cDNA-AFLP. Bibliotecas de ESTs. Sondas de microarreglos. GBS: Genotyping By Sequencing. Variación ambiental en la expresión de los genes. Interpretación de los resultados en ecogenómica: ANOVA, Diagrama de Venn, análisis de vectores. Cuidados en el diseño experimental. Genética genómica: eQTLs.
11. Ecogenómica II. ADN ambiental. Metodologías. El uso del ADN ambiental en el monitoreo de especies raras o invasoras, en estimaciones de abundancia y en estudios de procesos ecosistémicos a lo largo del tiempo. Genotipado por secuenciación (GBS):

ddRADs. Aplicaciones en genómica poblacional. Búsqueda de loci adaptativos mediante GBS ("outlier loci"). Ejemplos de aplicación en ecología.

Bibliografía citada y sugerida

- AVISE JC, ARNOLD J, BALL RM, BERMINGHAM E, LAMB T, et al. 1987. Intraspecific phylogeography—the mitochondrial-DNA bridge between population genetics and systematics. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 18:489–522.
- AVISE JC. 2000. *Phylogeography: The History and Formation of Species*. Boston: Harvard Univ. Press
- AVISE JC. 2009. Phylogeography: retrospect and prospect. *J. Biogeogr.* 36:3–15
- BEAUMONT M.A. and PANCHAL M. 2008. On the validity of nested clade phylogeographical analysis. *Mol. Ecol.* 17(11): 2563–2565.
- BEEBE, T. & ROWE, G. 2005. *An introduction to molecular ecology*. Oxford University Press. Great Britain.
- BEERLI P. and FELSESTEIN J. 1999. Maximum likelihood estimation of migration rates and effective population numbers in two populations. *Genetics* 152: 763–773.
- BOHMANN, K, EVANS, A., THOMAS, M., GILBERT P, CARVALHO, G.R., CREER, S., KNAPP, M., YU, D.W. y de BRUYN, M. 2014. Environmental DNA for wildlife biology and biodiversity monitoring. *TREE* 29: 358–367.
- CLEMENT, M., D. POSADA, K. CRANDALL. 2000. TCS: a computer program to estimate gene genealogies. *Molecular Ecology* 9:1657–1660
- DEPAULIS F., MOUSSET S. and VEUILLE M. 2003. Power of neutrality tests to detect bottlenecks and hitchhiking. *J. Mol. Evol.* 57(1): 190–200.
- FORD M.J. 2002. Applications of selective neutrality tests to molecular ecology. *Mol. Ecol.* 11: 1245–1262.
- FREELAND, J.R. 2005. *Molecular Ecology*. Ed.: John Wiley and Sons, Ltd. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, England. 2005.
- Freeland, J.R., Heather, K y Petersen, S. 2011. *Molecular Ecology*. Second Edition. Ed.: Wiley and Blackwell.
- FU Y.-X. 1996. New statistical tests of neutrality for DNA samples from a population. *Genetics* 143: 557–570.
- FU Y.-X. 1997. Statistical tests of neutrality against population growth, hitchhiking and background selection. *Genetics* 147: 915–925.
- FU Y.-X. and Li W.-H. 1993. Statistical tests of neutrality of mutations. *Genetics* 133: 693–709.
- GARRICK R.C., DYER R.J., BEHEREGARAY L.B. and SUNNUCKS P. 2008. Babies and bathwater: a comment on the premature obituary for nested clade phylogeographical analysis. *Mol. Ecol.* 17(6): 1401–1403.
- HAMILTON, M. 2009. *Population genetics*. Wiley-Blackwell Eds. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK

- HARPENDING H. 1994. Signature of ancient population growth in low-resolution mitochondrial DNA mismatch distribution. *Hum. Biol.* 66: 591-600.
- HEIN, J., SCHIERUP, M.H., y CARSTEN, W. (2006) *Gene Genealogies, Variation and Evolution: a primer in Coalescent Theory*. Oxford University Press.
- KNOWLES L. 2004. The burgeoning field of statistical phylogeography. *J. Evol. Biol.* 17: 1-10.
- KNOWLES L. 2009. Statistical phylogeography. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 2009. 40:593-612.
- KNOWLES L.L. and MADDISON W.P. 2002. Statistical phylogeography. *Mol. Ecol.* 11(12): 2623-35.
- KUHNER M.K., YAMATO J. and FELSENSTEIN J. 1995. Estimating effective population size and mutation rate from sequence data using Metropolis-Hastings sampling. *Genetics* 140: 1421-1430.
- KUHNER M.K., YAMATO J. and FELSENSTEIN J. 1998. Maximum likelihood estimates of population growth rates based on the coalescent. *Genetics* 149: 429-434.
- KUHNER, M.K. 2008. Coalescent genealogy samplers: windows into population history. *Trends in Ecology and Evolution* Vol.24 No.2
- LANDRY, C.R. y NADIA AUBIN -HORTH. Eds. 2014. *Ecological Genomics: ecology and the evolution of genes and genomes*. Springer Science and Business Media Dordrecht.
- LANTERI, A. A. & V. A. CONFALONIERI. 2003. Filogeografía: objetivos, métodos y ejemplos. Pp. 185-193. En: Llorente Bousquets, J. & J.J. Morrone (eds.). *Una perspectiva latinoamericana de la biogeografía*. Facultad de Ciencias, UNAM, México.
- PHILIPP W. MESSER y PETROV, D. 2013. Population genomics of rapid adaptation by soft selective sweeps. *TREE* 28:659-669.
- POSADA, D., K.A. CRANDALL, A.R. TEMPLETON. 2000. GEODIS: a program for the cladistic nested analysis of the geographical distribution of genetic haplotypes. *Mol. Ecol.* 9:487-488.
- TAJIMA F. 1989. Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics* 123: 585-595.
- TEMPLETON A.R. 2004. Statistical phylogeography: methods of evaluating and minimizing inference errors. *Mol. Ecol.* 13: 789-809.
- TEMPLETON A.R. 2008. Nested clade analysis: an extensively validated method for strong phylogeographic inference. *Mol. Ecol.* 17: 1877-1880.
- TEMPLETON A.R. 1998. Nested clade analyses of phylogeographic data: testing hypotheses about gene flow and population history. *Molecular Ecology* 7, 381-397.



Dra. Haydee N. Pizarro
Directora Adjunta
Depto. Ecología, Genética y Evolución



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Ref. Expte. N° 500.590/11

Buenos Aires, **14 MAR 2016**

VISTO:

la nota presentada por la Dra. Haydee N. Pizarro, Directora Adjunta del Departamento de Ecología Genética y Evolución, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **Genética y ecología molecular II**, que será dictado del 14 de mayo al 8 de julio de 2016 por la Dra. Viviana Confalonieri con la colaboración de la Dra. Verónica Lia y la Dra. Marcela Rodríguez,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por la Comisión de Postgrado,

lo actuado por la Comisión de Presupuesto y Administración

lo actuado por este cuerpo en Sesión Ordinaria realizada en el día de la fecha,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

**EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
RESUELVE:**

Artículo 1°: Aprobar el curso de posgrado **Genética y ecología molecular II**, de 72 horas de duración.

Artículo 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado **Genética y ecología molecular II** obrante a fs 43 a 49 del expediente de la referencia.

Artículo 3°: Aprobar un puntaje máximo de tres (3) puntos para la Carrera del Doctorado.

Artículo 4°: Aprobar un arancel de 500 módulos. Disponer que los montos recaudados sean utilizados conforme a lo dispuesto por Resolución CD N° 072/03.

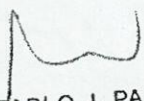
Artículo 5°: Comuníquese a la Biblioteca de la FCEyN con fotocopia del programa incluida.

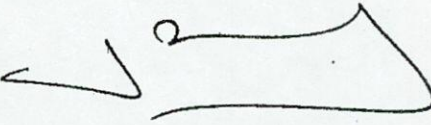
Artículo 6°: Comuníquese a la Secretaría de Postgrado, a la Dirección de Alumnos, a la Dirección de Movimiento de Fondos, a la Dirección del Departamento de Ecología, Genética y Evolución y a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad. Cumplido, archívese.

RESOLUCIÓN CD N°

0443

SP-GA- 22/02/2016


Dr. PABLO J. PAZOS
Secretario Adjunto de Posgrado
FCEyN - UBA


Dr. JUAN CARLOS REBORADA
DECANO