

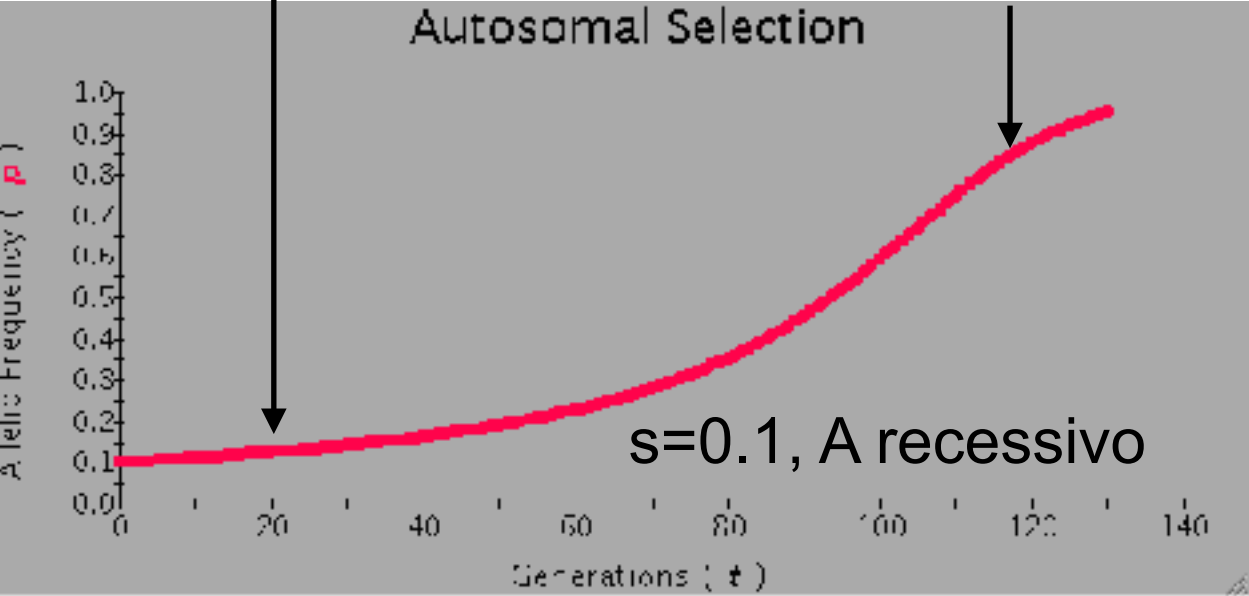
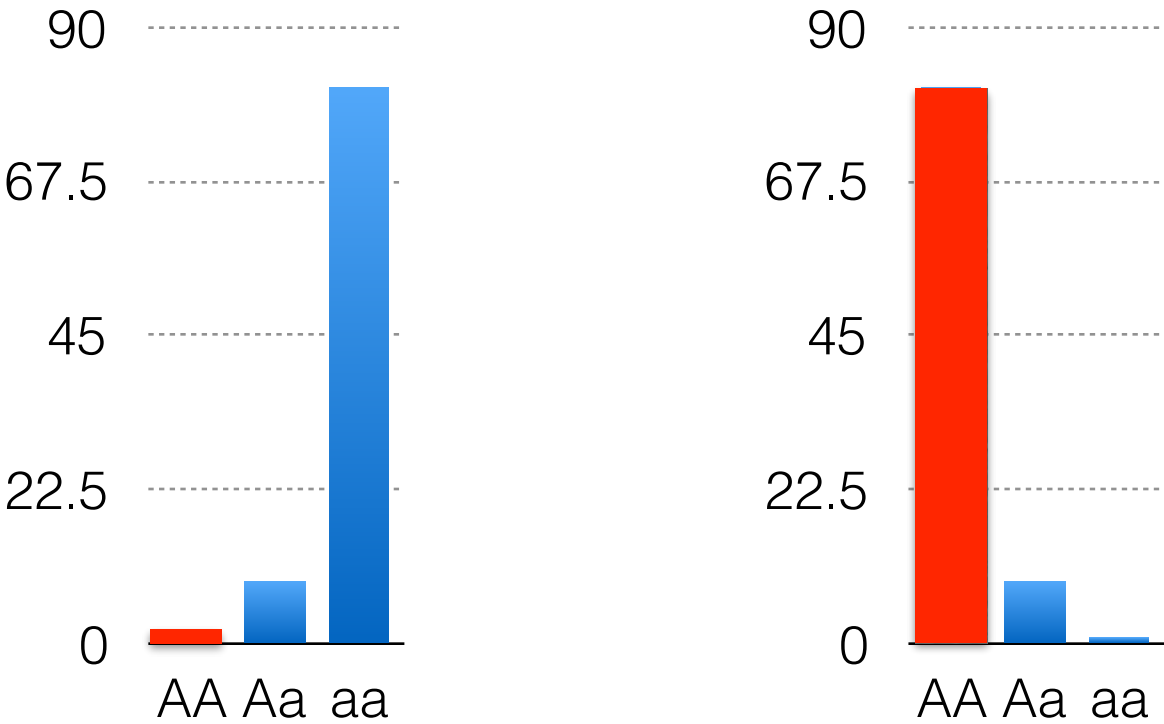
Integração de forças evolutivas: interação entre deriva e seleção

BIO 208 - Processos Evolutivos - 2017
Diogo Meyer

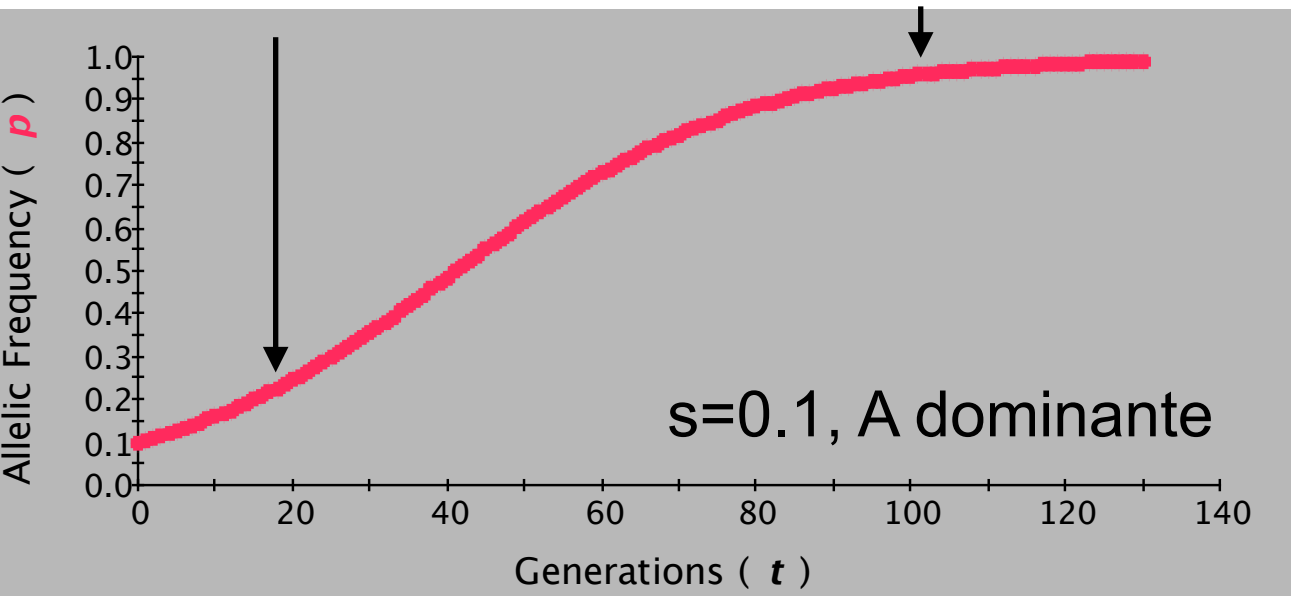
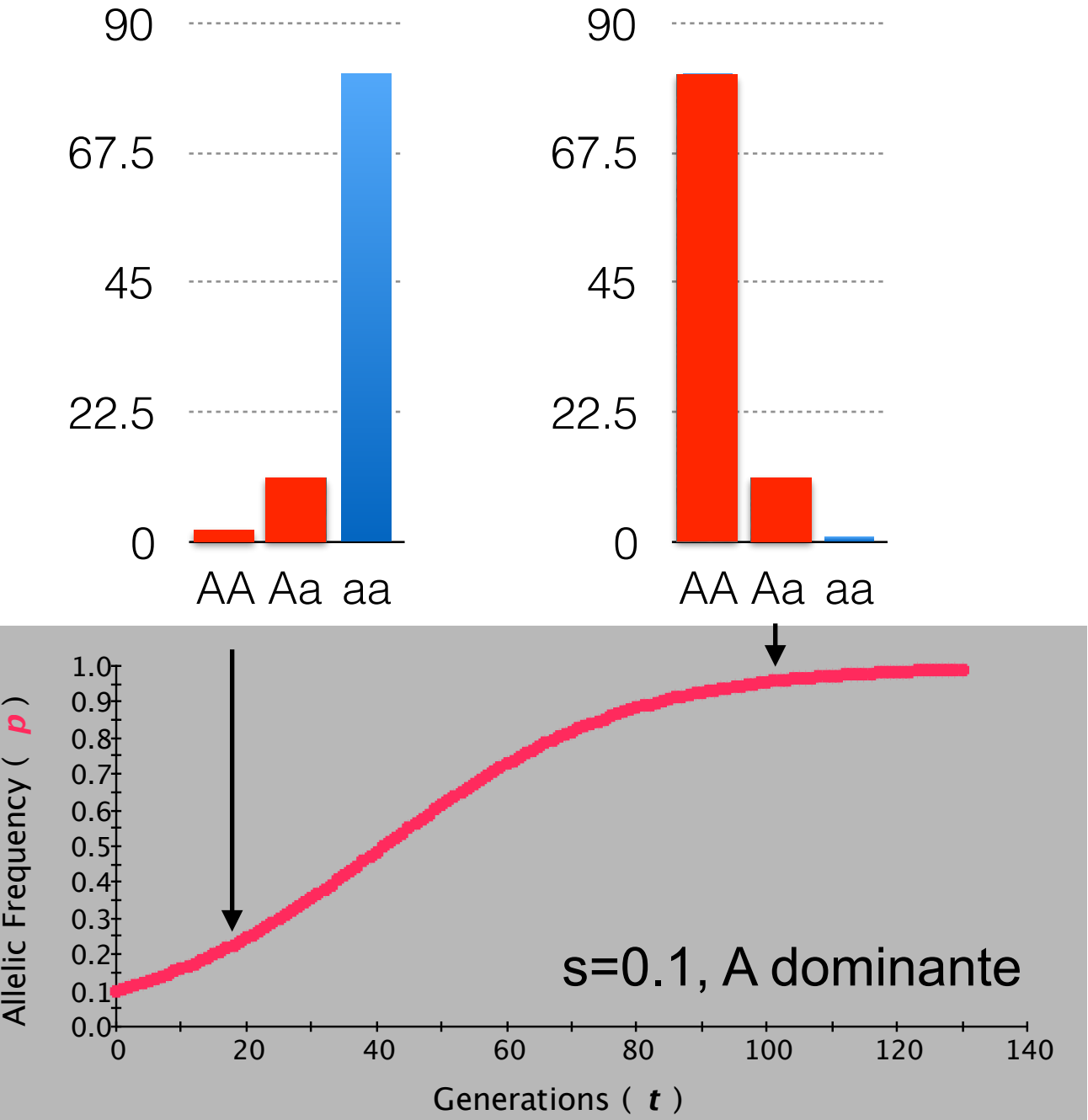
Ridley: Capítulo 7 menos Quadro 7.1, 7.2 e item 7.4.

Modelo determinístico de seleção

Mutação vantajosa se fixa
Mutação deletéria é eliminada

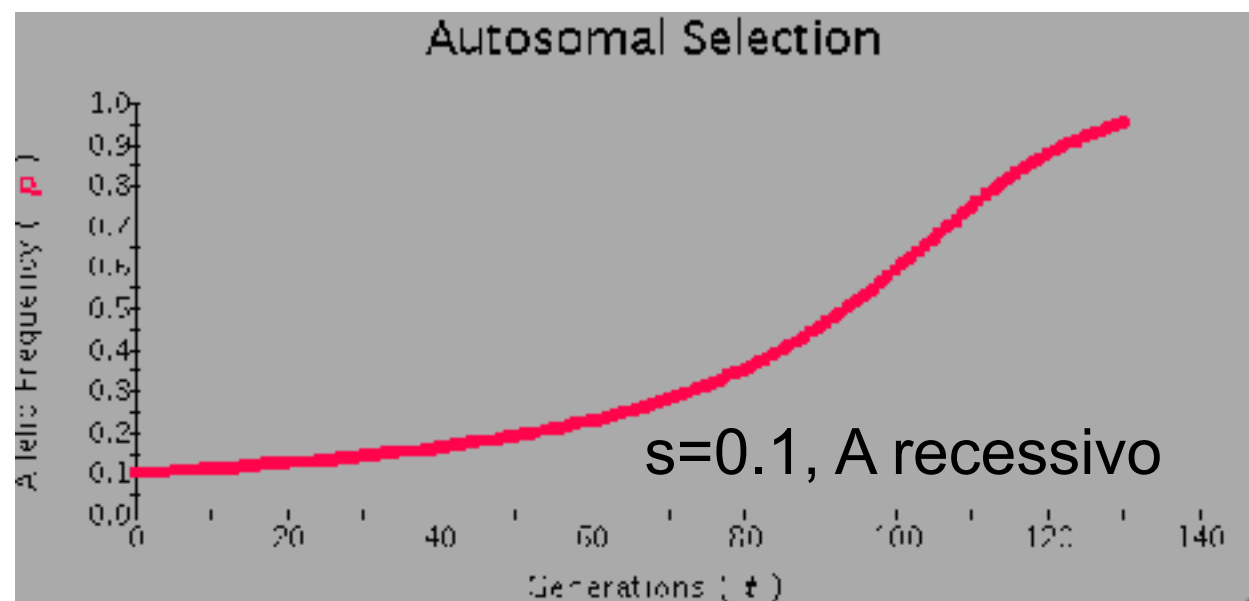
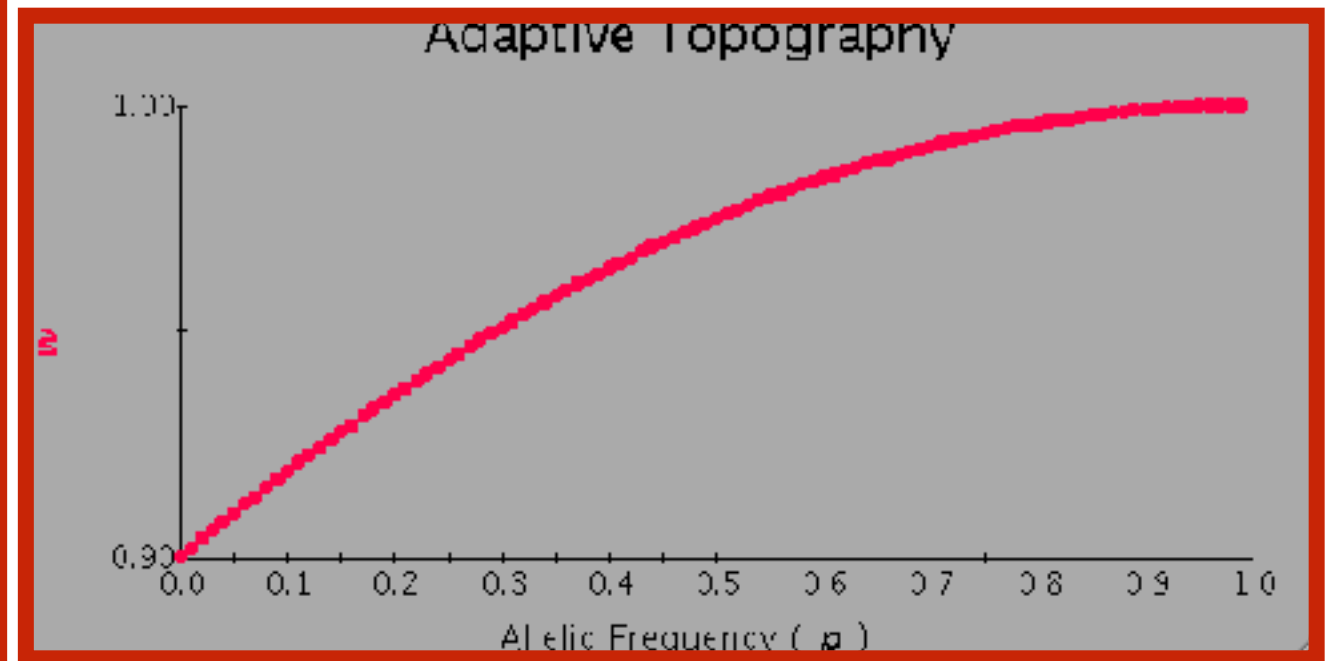
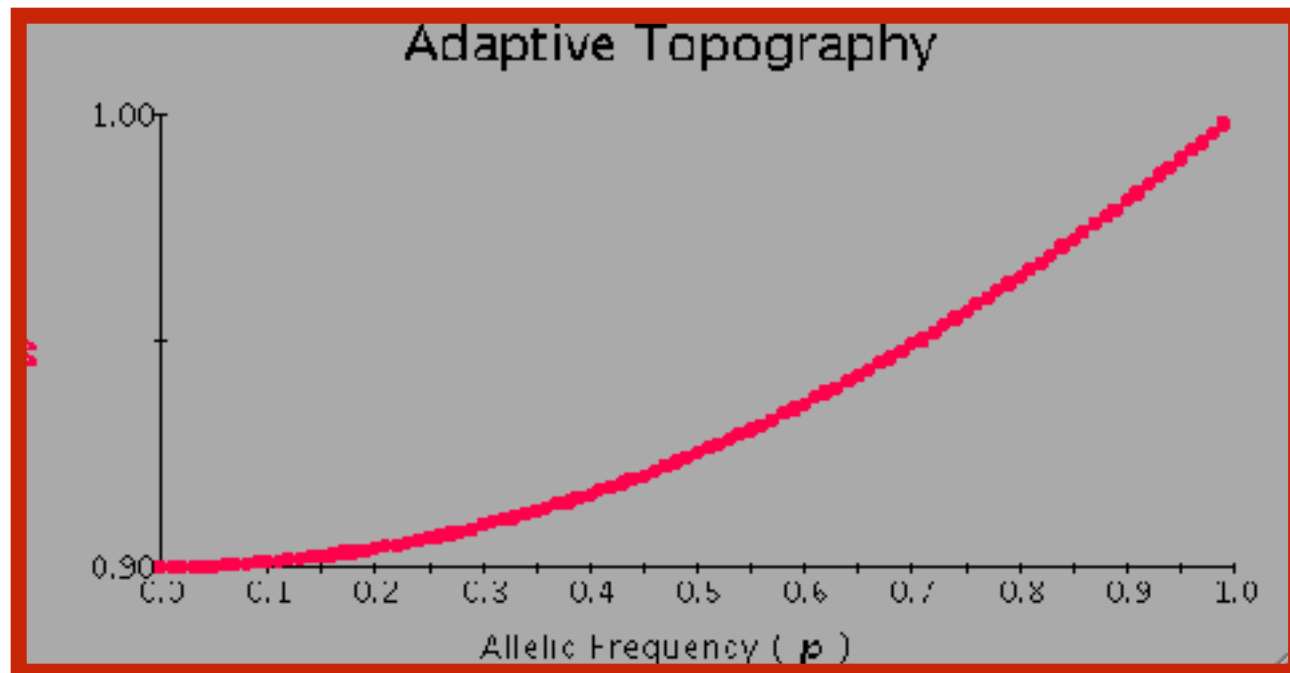


AA	Aa	aa
1	0.9	0.9

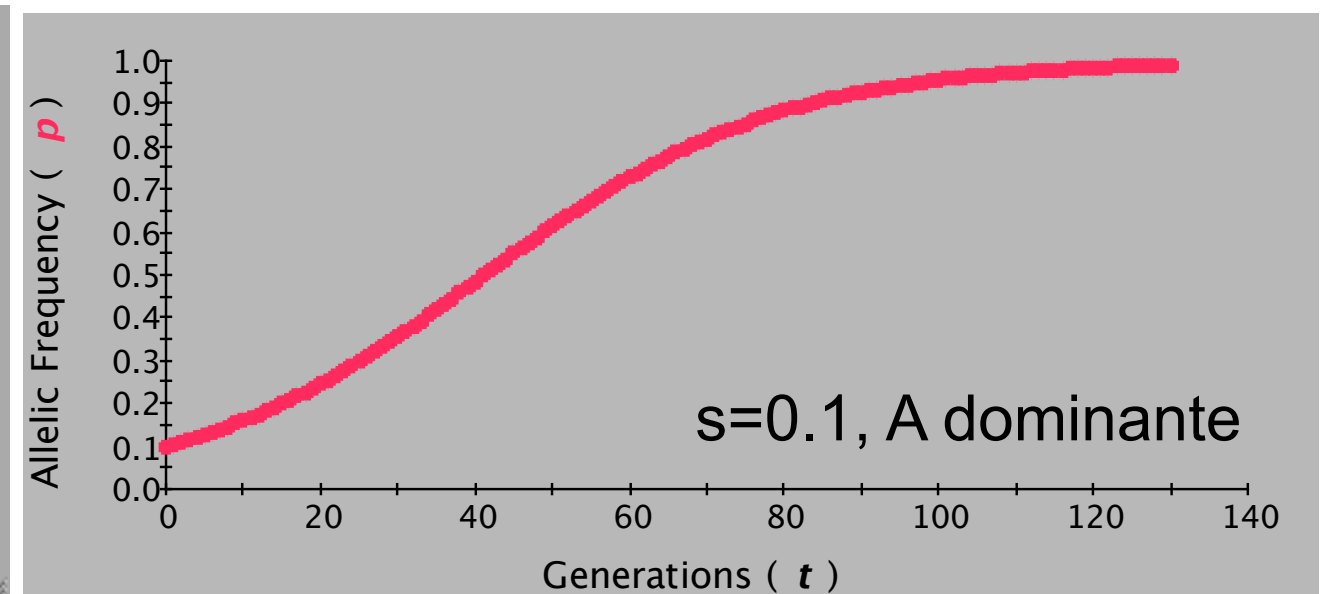


AA	Aa	aa
1	1	0.9

Modelo determinístico de seleção



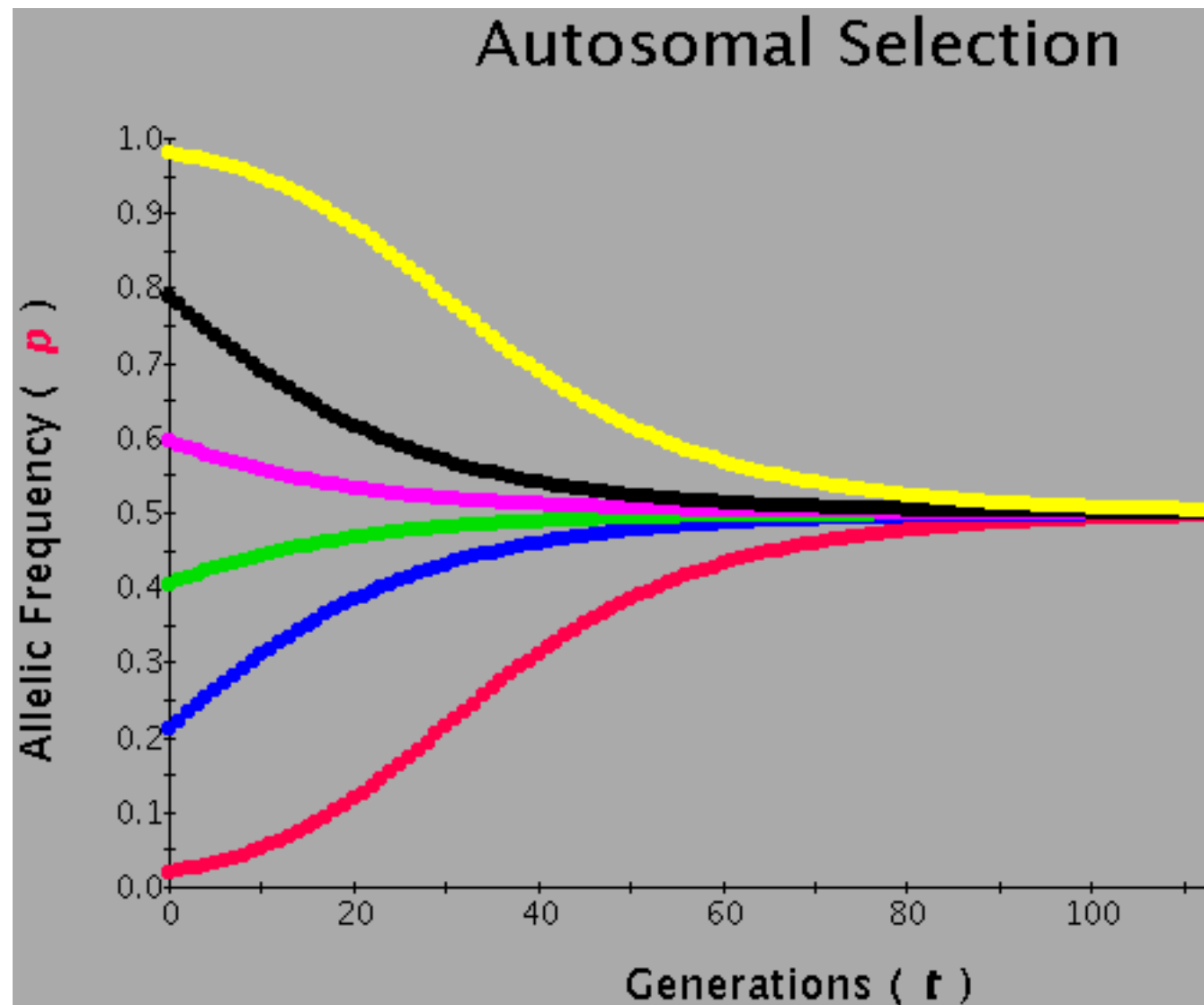
AA	Aa	aa
1	0.9	0.9



AA	Aa	aa
1	1	0.9

Modelo determinístico de seleção

Vantagem do heterozigoto



AA	Aa	aa
0,9	1	0,9

Modelo determinístico de seleção

O que vimos:

- Modelo de viabilidade (genótipos afetam sobrevivência de modo distinto)
- Alelo vantajoso se fixa
- Alelo deletério é perdido
- Vantagem de heterozigoto: alelos mantidos
- Trajetória de pende de: dominância, s

Modelo determinístico de seleção

Explicando evolução adaptativa

- muitas mudanças pequenas geram mudança evolutiva (ex., seleção de 1% gera mudança)
- muitas mutações fixadas, levam à evolução adaptativa
- modelo do Populus: Processo não aleatório atuando sobre mutações aleatórias

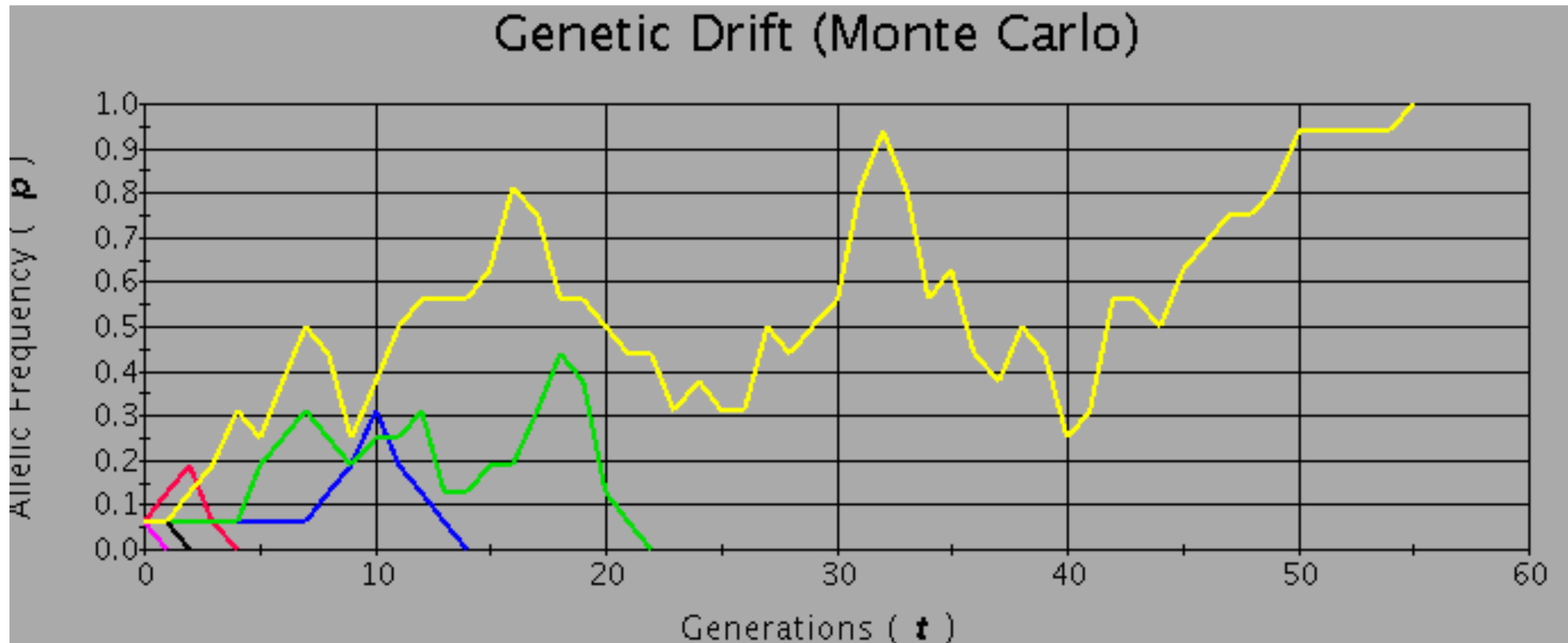


Criacionistas dizem: "1000 macacos em 1000 máquinas datilográficas nunca produziriam uma frase de Shakespeare". Será que com seleção dá?



Frase com 28 letras/espacos
Há 27 letras/espacos no alfabeto
Chance ao acaso: 1 em 27^{28} tentativas
E com modelo de seleção?

Modelo estocástico: deriva



Mutação irá se fixar (probabilidade é $1/2N$)

Mutação irá se perder (probabilidade é $1 - 1/2N$)

Uma questão central da biologia evolutiva: deriva ou seleção?

Há diferenças entre e dentro de espécies.

Essas diferenças podem resultar de:

- deriva
- seleção



- 60 mil diferenças de proteínas entre as duas espécies

Neutralista: a maior parte das diferenças (e polimorfismos) por deriva

Selecionista: a maior parte por seleção

Uma questão central da biologia evolutiva: deriva ou seleção?

Non-Darwinian Evolution

Most evolutionary change in proteins may be due to neutral mutations and genetic drift.

Jack Lester King and Thomas H. Jukes

Science, 1968

Evolutionary Rate at the Molecular Level

by
MOTOO KIMURA
National Institute of Genetics,
Mishima, Japan

Calculating the rate of evolution in terms of nucleotide substitutions seems to give a value so high that many of the mutations involved must be neutral ones.

Nature, 1968

Uma questão central da biologia evolutiva: deriva ou seleção?

Como responder? Testar previsões:

As previsões dos neutralistas:

1. Seleção negativa (remoção de deletérias) é comum

2. Seleção positiva é rara

3. $k = \mu$

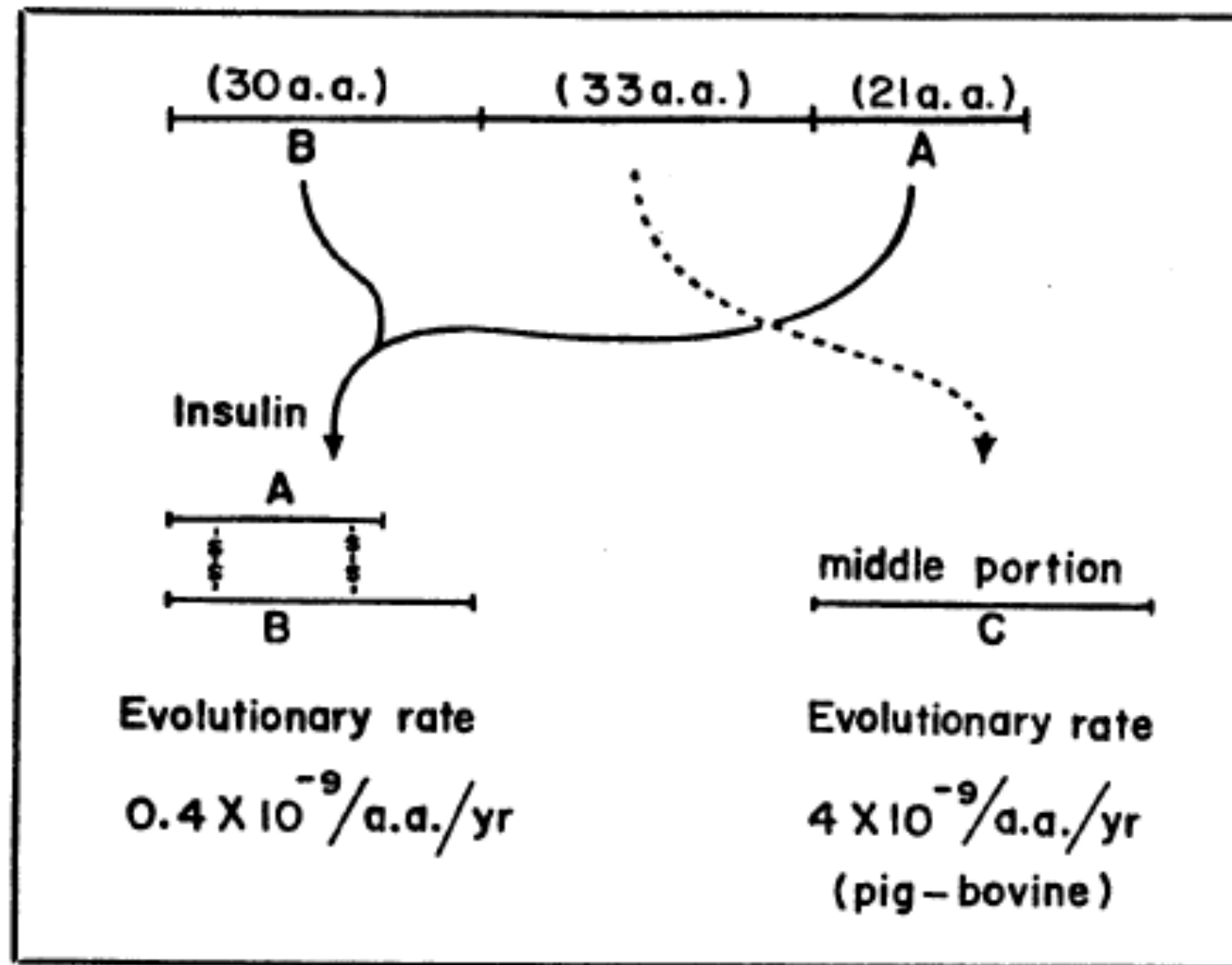
Logo, *taxas de substituição constantes*

4.

H proporcional ao *N* da população

$$H_{eq} = \frac{4N\mu}{4N\mu + 1}$$

Seleção negativa é comum (previsão 1)



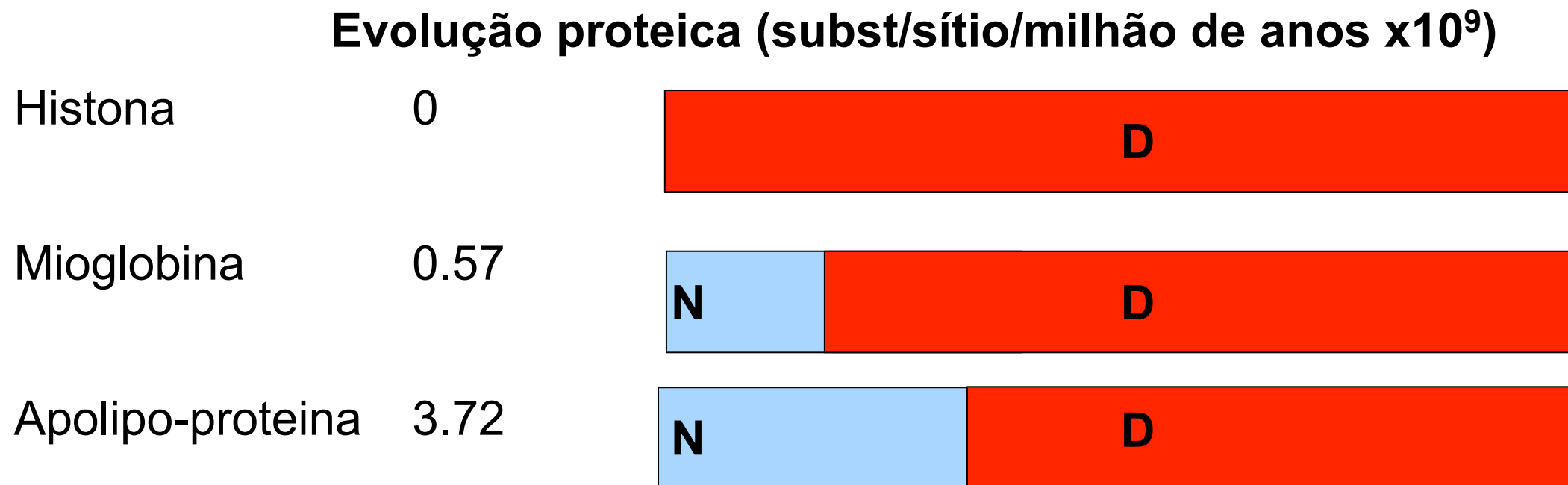
Funcionalmente importante → muda menos
Funcionalmente menos importante → muda mais

Padrão consistente com ação de seleção negativa

Seleção negativa é comum (previsão 1): mais mudança em genes menos “restritos” ou “tolerantes”

Evolução proteica (subst/sítio/milhão de anos $\times 10^9$)	
Histona	0
Mioglobina	0.57
Apolipo-proteína	3.72

Seleção negativa é comum (previsão 1): mais mudança em genes menos “restritos” ou “tolerantes”



Seleção negativa é comum (previsão 1): taxas sinônimas são menores e mais variáveis

Tabela 7.6

Taxas de evolução para substituições sinônimas e não-sinônimas (ou seja, que trocam o aminoácido) vários genes. As taxas são expressas como o número inferido de bases por 10^9 anos. Esses dados foram utilizados para calcular as figuras introdutórias na Tabela 7.1. Reproduzida de Li (1997).

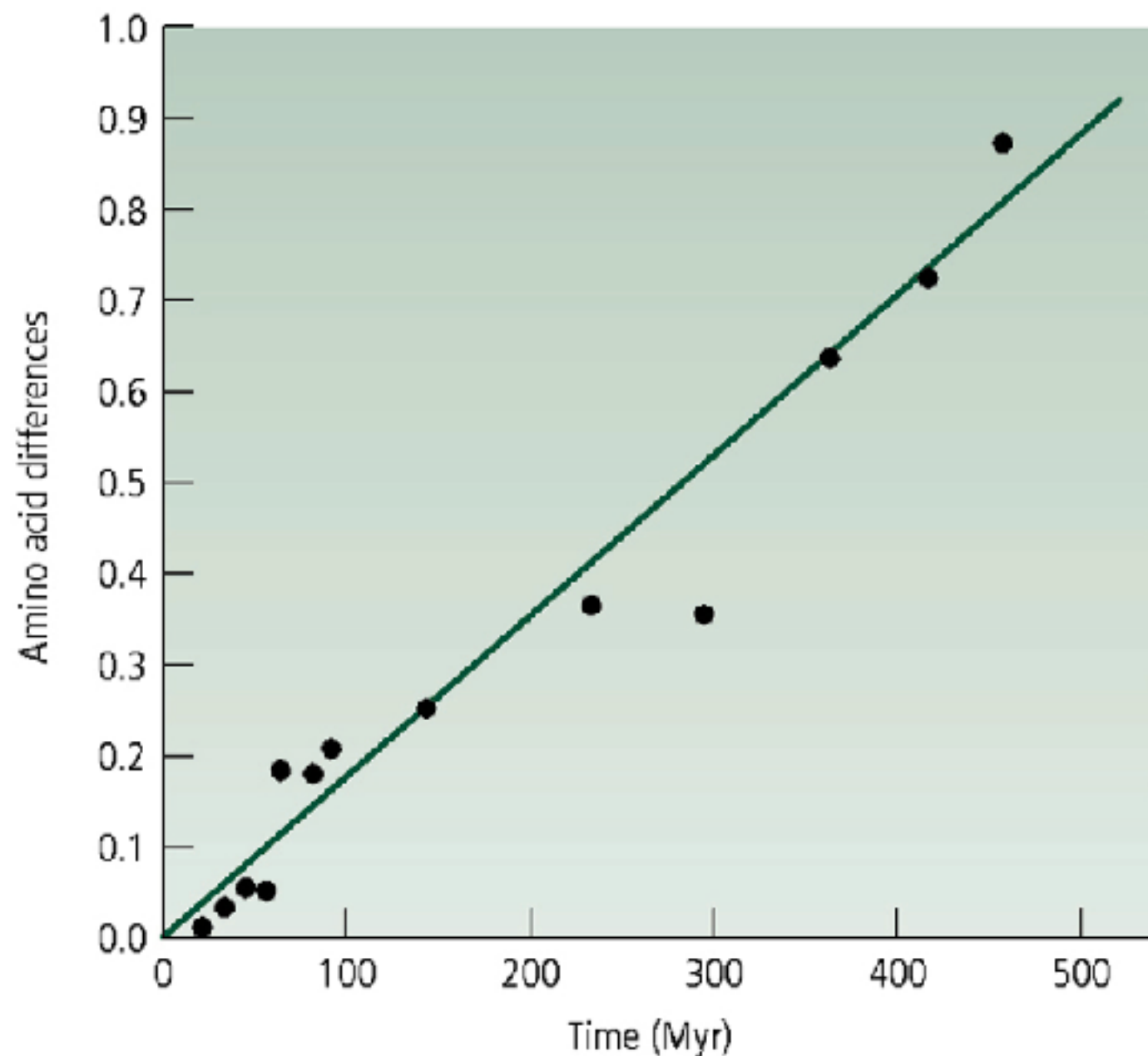
Gene	Taxa não-sinonima	Taxa sinônima
Albumina	0,92	5,16
α -globina	0,56	4,38
β -globina	0,78	2,58
Imunoglobulina V _H	1,1	4,76
Hormônio da paratireóide	1,0	3,57
Relaxina	2,59	6,39
Proteína ribossomal	0,02	2,16
Média (45 genes)	0,74	3,51

$$dS > dN$$

(dados obtidos comparando humanos e camundongos)

Taxas de evolução constantes (previsão 3)

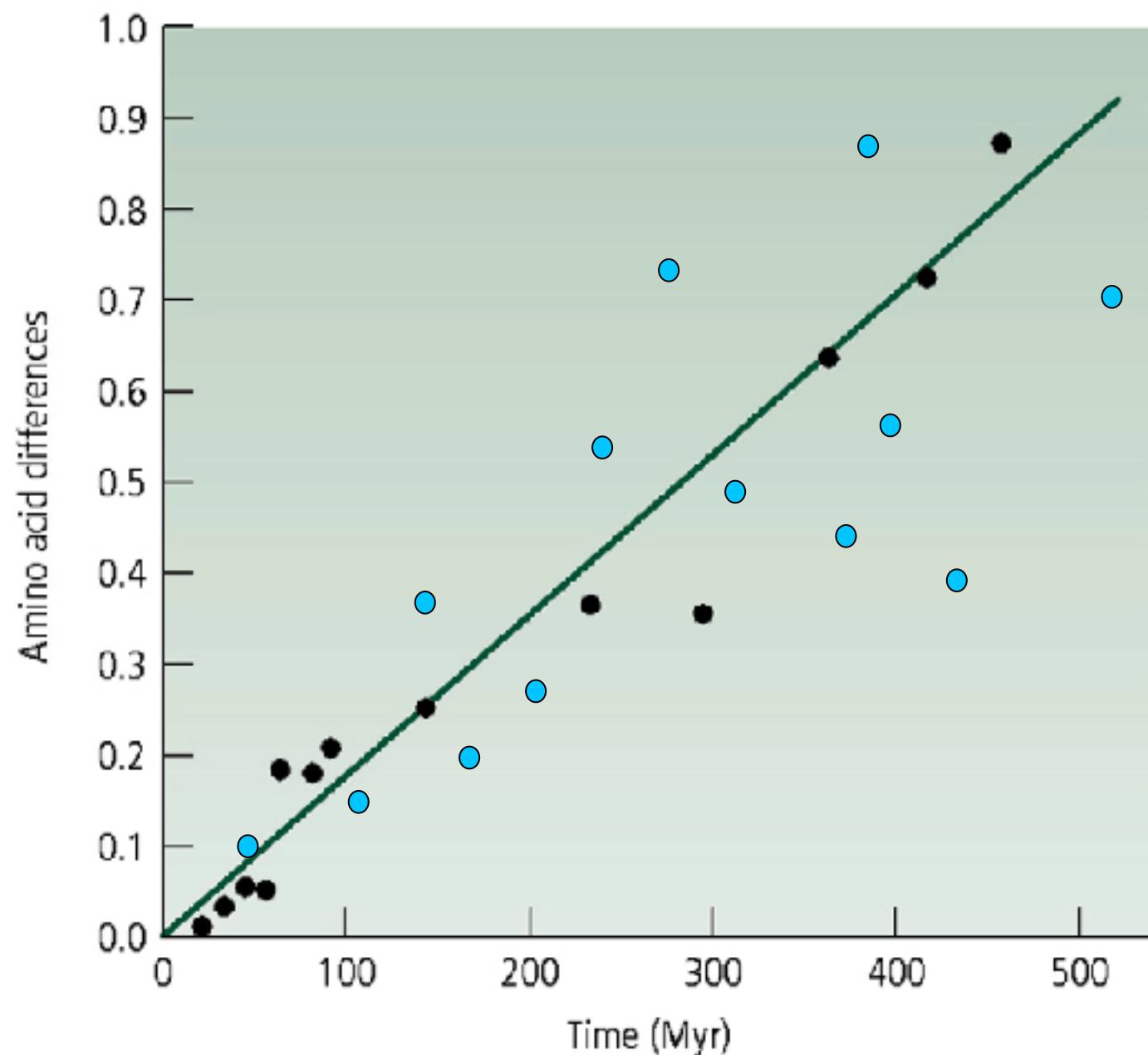
Taxas de substituição na hemoglobina



Isso seria
esperado num
cenário de
seleção
positiva?

Taxas de substituição são constantes? (previsão 3)

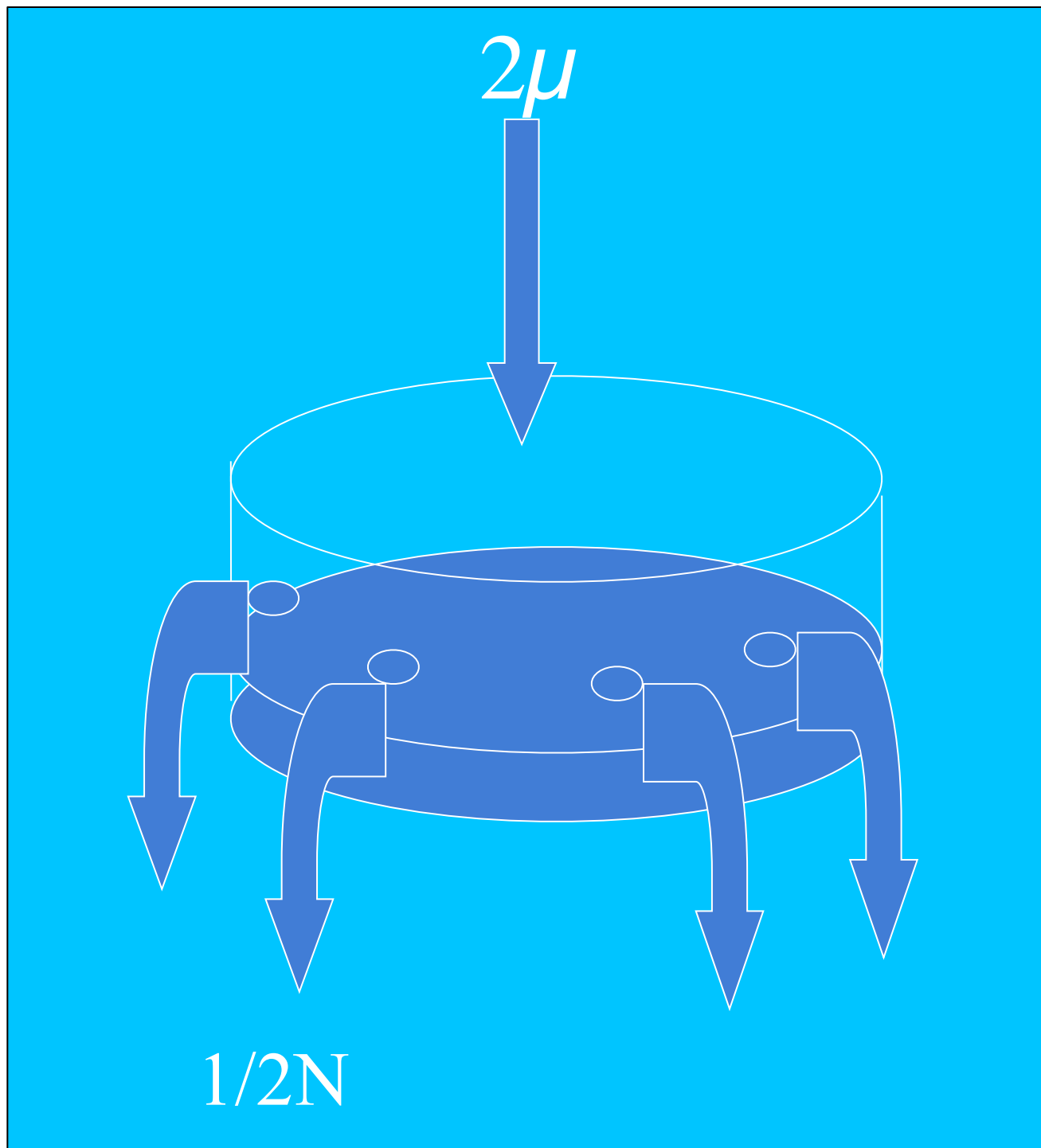
Taxas de substituição em muitos outros genes



Relógio molecular varia entre espécies

- taxa de mutação diferente?
- Seleção?

Variação genética é proporcional ao tamanho populacional (previsão 4)



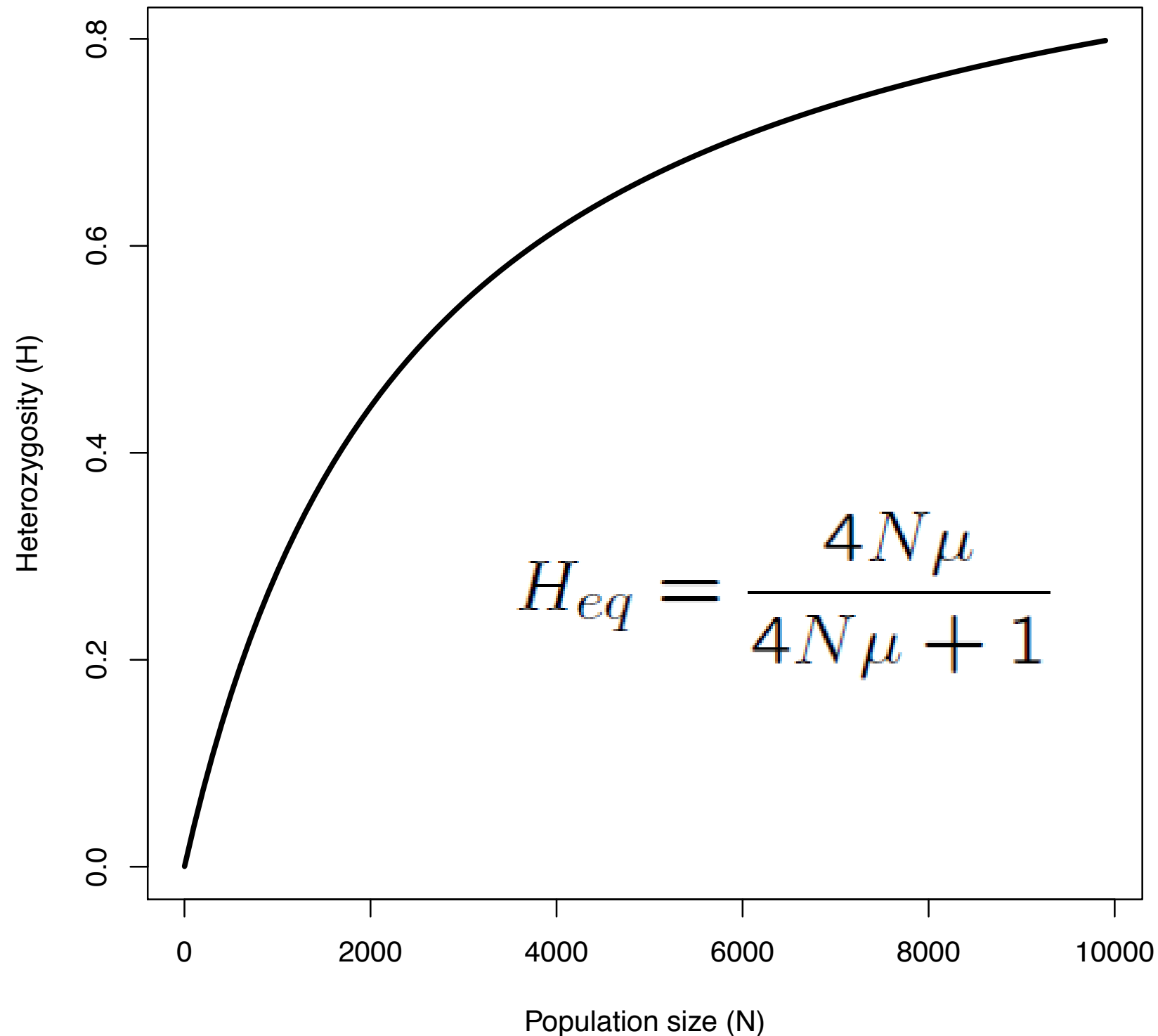
$$H_{eq} = \frac{4N\mu}{4N\mu + 1}$$

H pode ser estimado a partir de dados

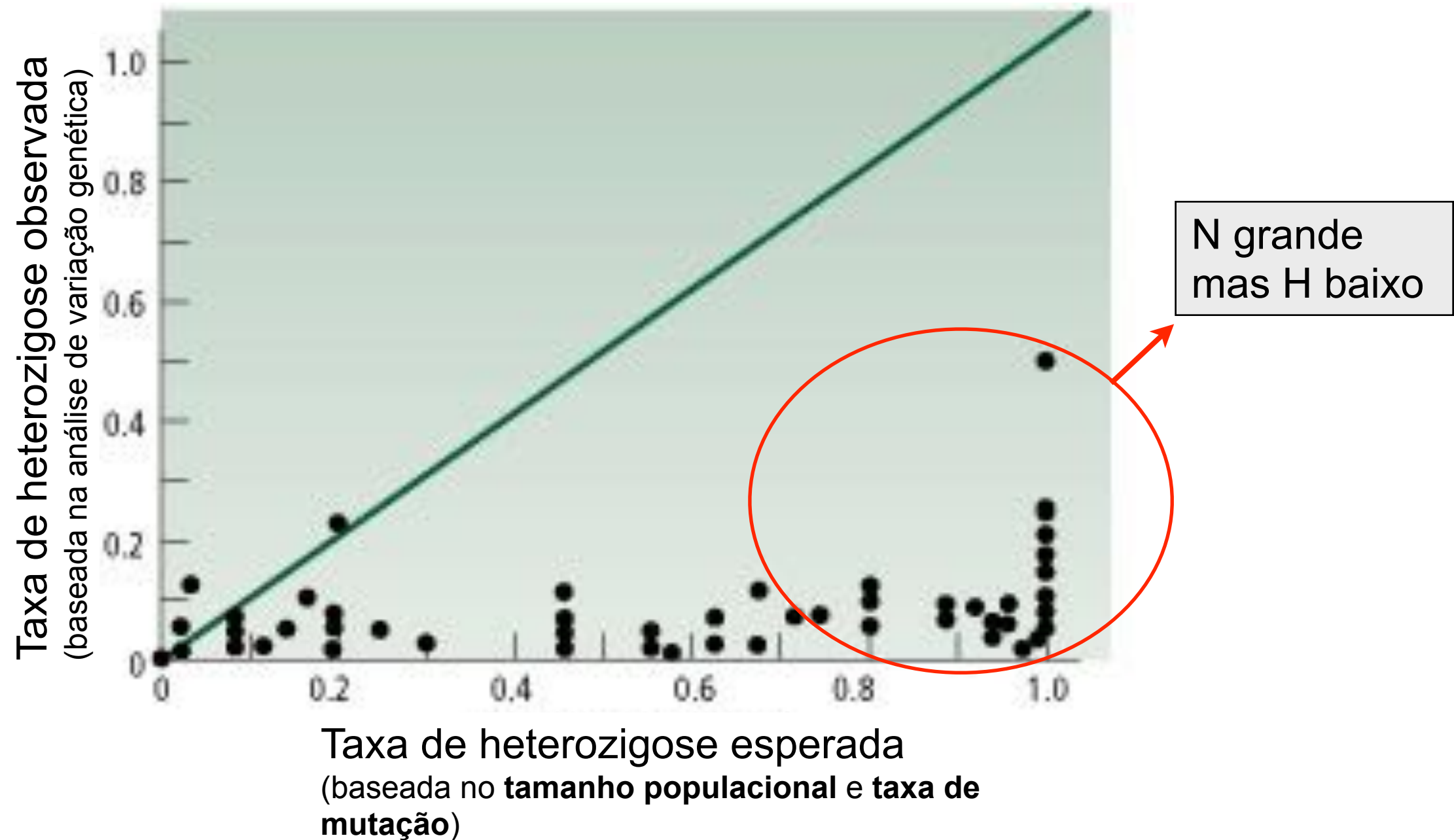
Podemos testar a hipótese neutra:
- N previsto faz sentido?

Variação genética é proporcional ao tamanho populacional (previsão 4)?

H proporcional a N (previsão 4)

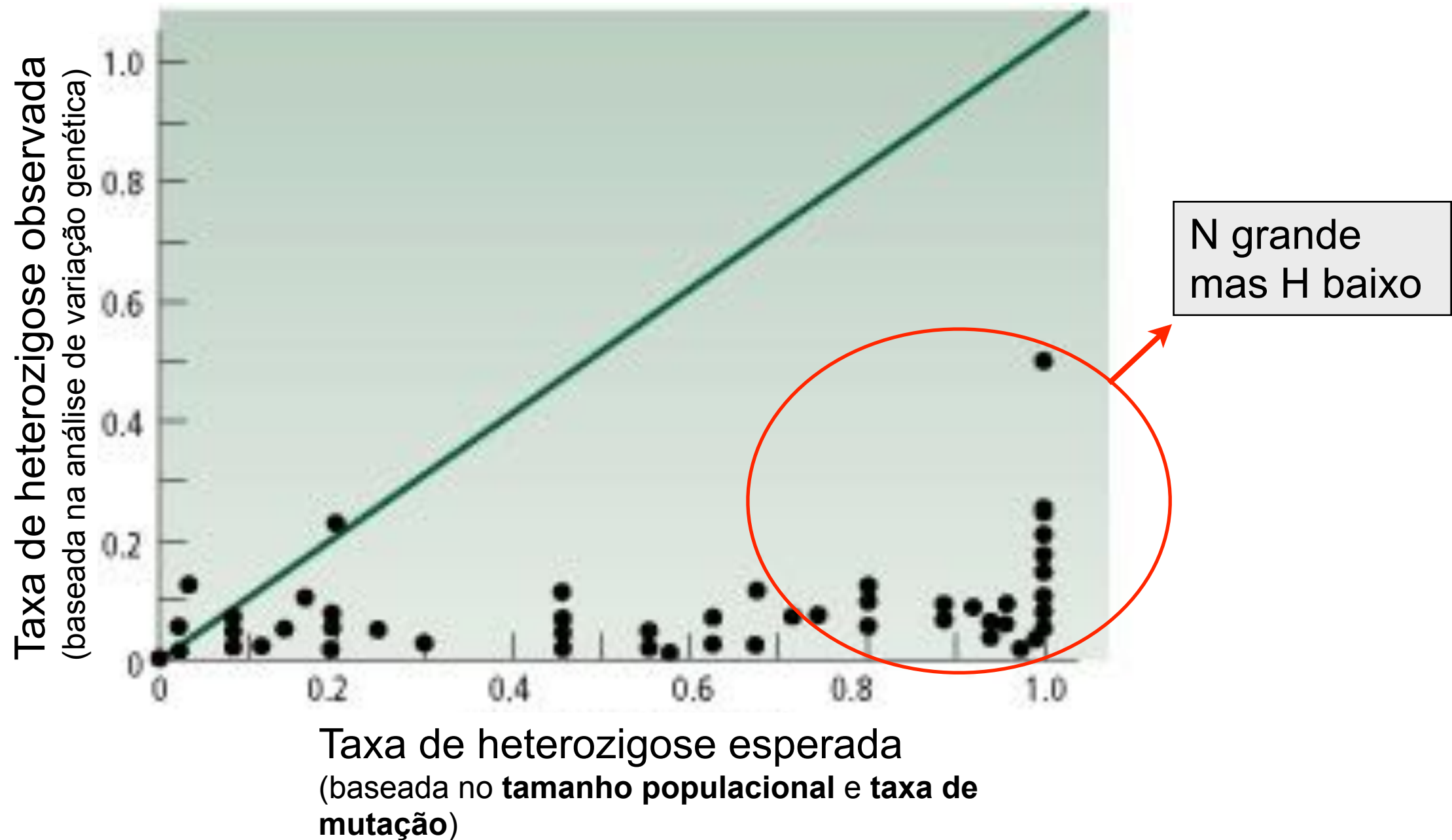


O paradoxo da variação



- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

O paradoxo da variação



Esse resultado coloca em dúvida uma previsão importante da teoria neutra. Há algo errado com o modelo.

LANCHE



Seleção positiva é rara (previsão 4)

Como testar?

Abordagem usando dados moleculares:

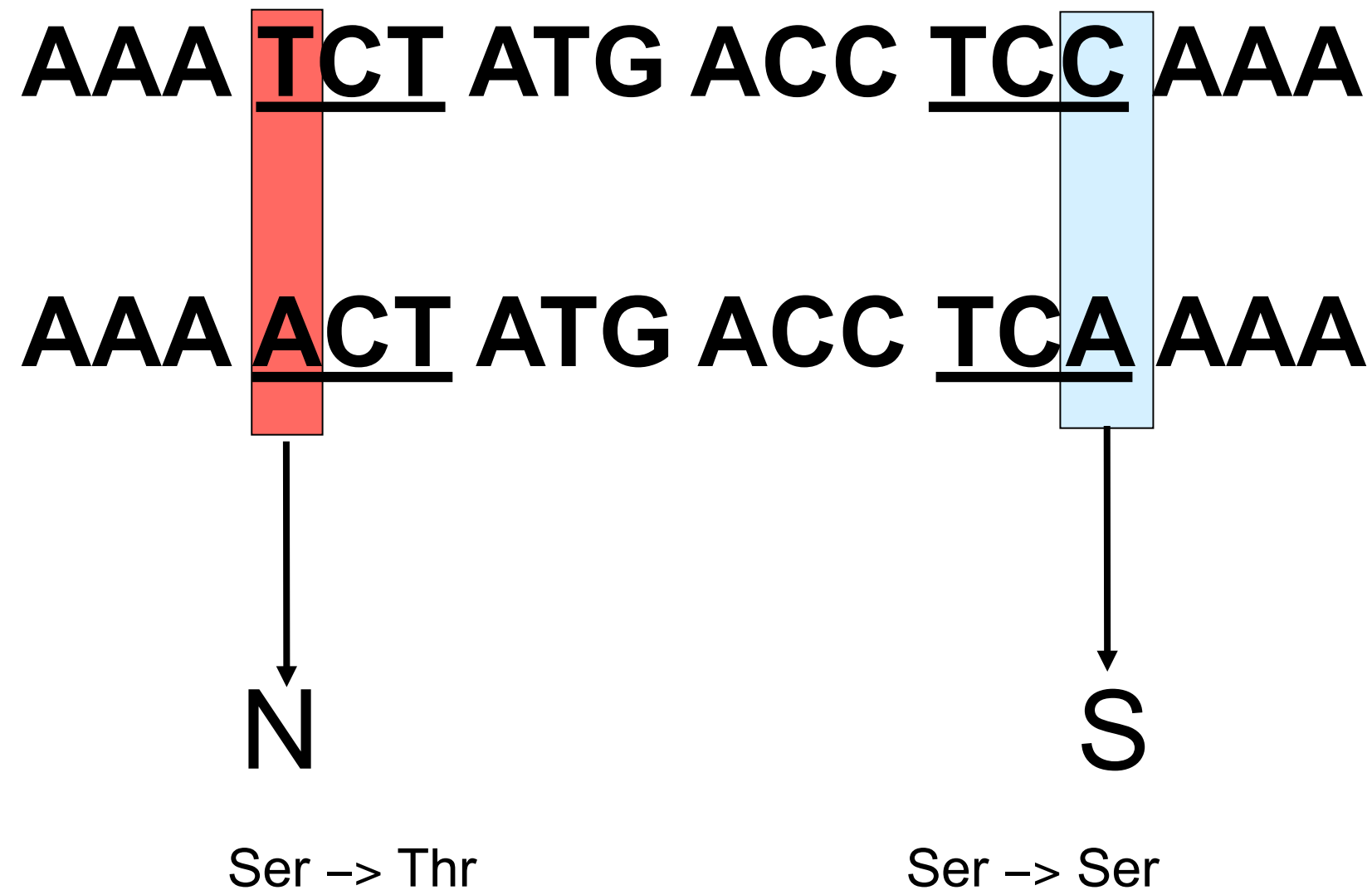
Mudanças não sinônimas: seleção

Mudanças sinônimas: neutras

Como estimar kN e kS

AAA **T**CT ATG ACC TCC AAA
AAA **A**CT ATG ACC TCA AAA

Como estimar kN e kS



Como estimar kN e kS

AAA TCT ATG ACC TCC AAA

AAA ACT ATG ACC TCA AAA

total de sítios: 18

sítios não-sinônimos: 12

sítios sinônimos: 6

$$kN = 1/12$$

$$kS = 1/6$$

$$kN/kS=0,5$$

Predições a partir de kN e kS

$kN/kS < 1$ seleção remove deletérias (seleção negativa)

$kN/kS = 1$ ausência de seleção (neutralidade completa)

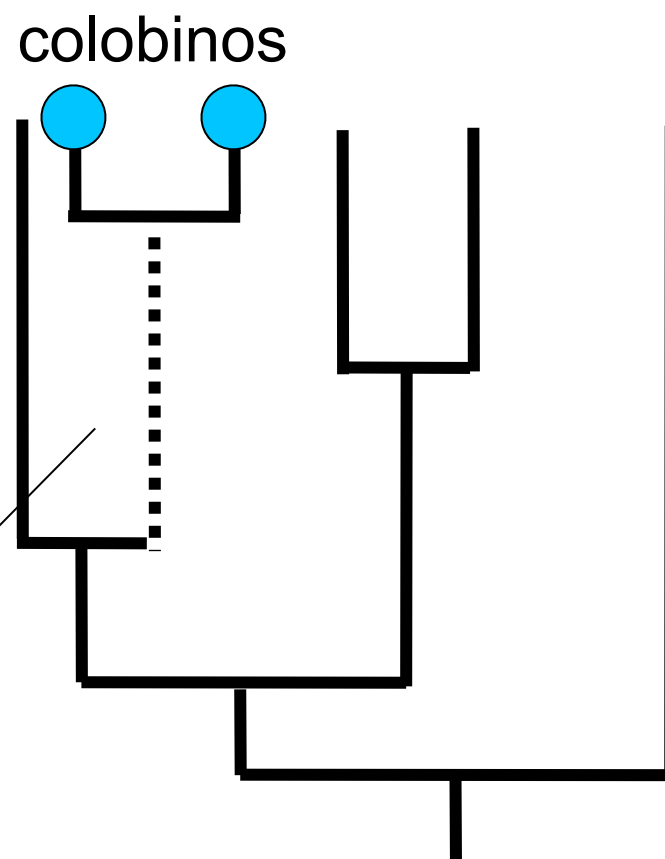
$kN/kS > 1$ seleção fixa vantajosas (seleção positiva)

Seleção positiva é rara? (predição 2)

- O caso da lisozima



Presbytis entellus



kN/kS=3,5
na linhagem
de colobinos

$k_N/k_S = 0,6$ para as demais linhagens de primatas

Seleção positiva é rara?

O quão comum é $kN/kS > 1$?

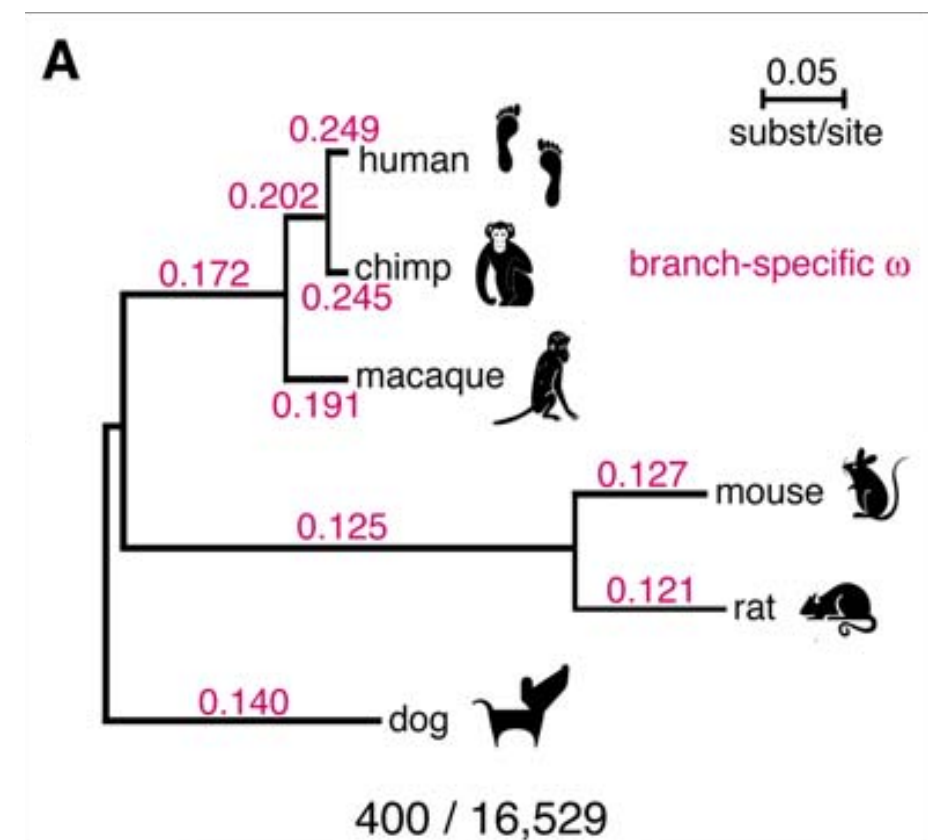
OPEN ACCESS Freely available online

PLoS GENETICS

Patterns of Positive Selection in Six Mammalian Genomes

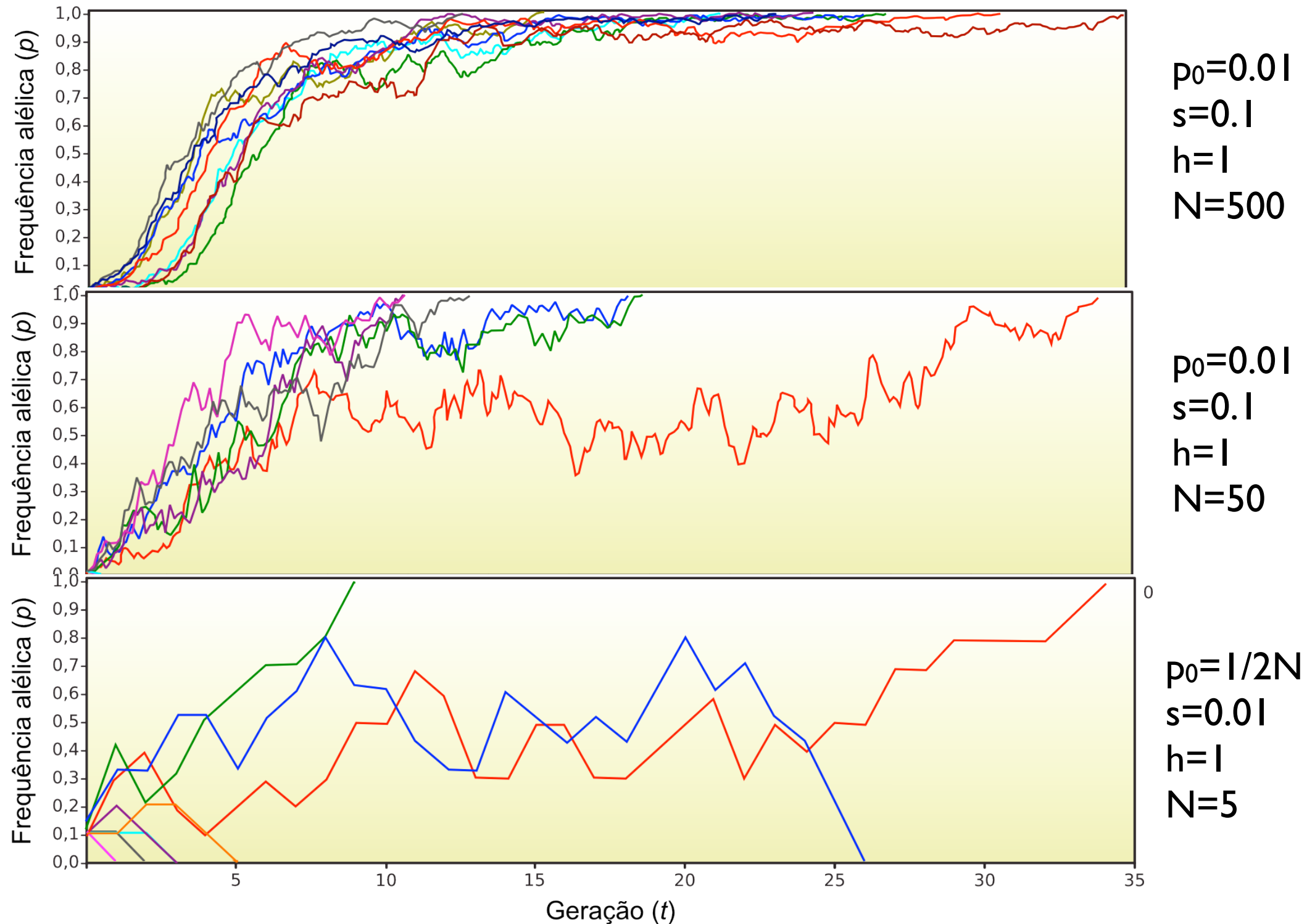
“Of ,16,500 human genes with high-confidence orthologs in at least two other species, 400 genes showed significant evidence of positive selection”

Conclusão: Seleção positiva é detectável mas relativamente rara

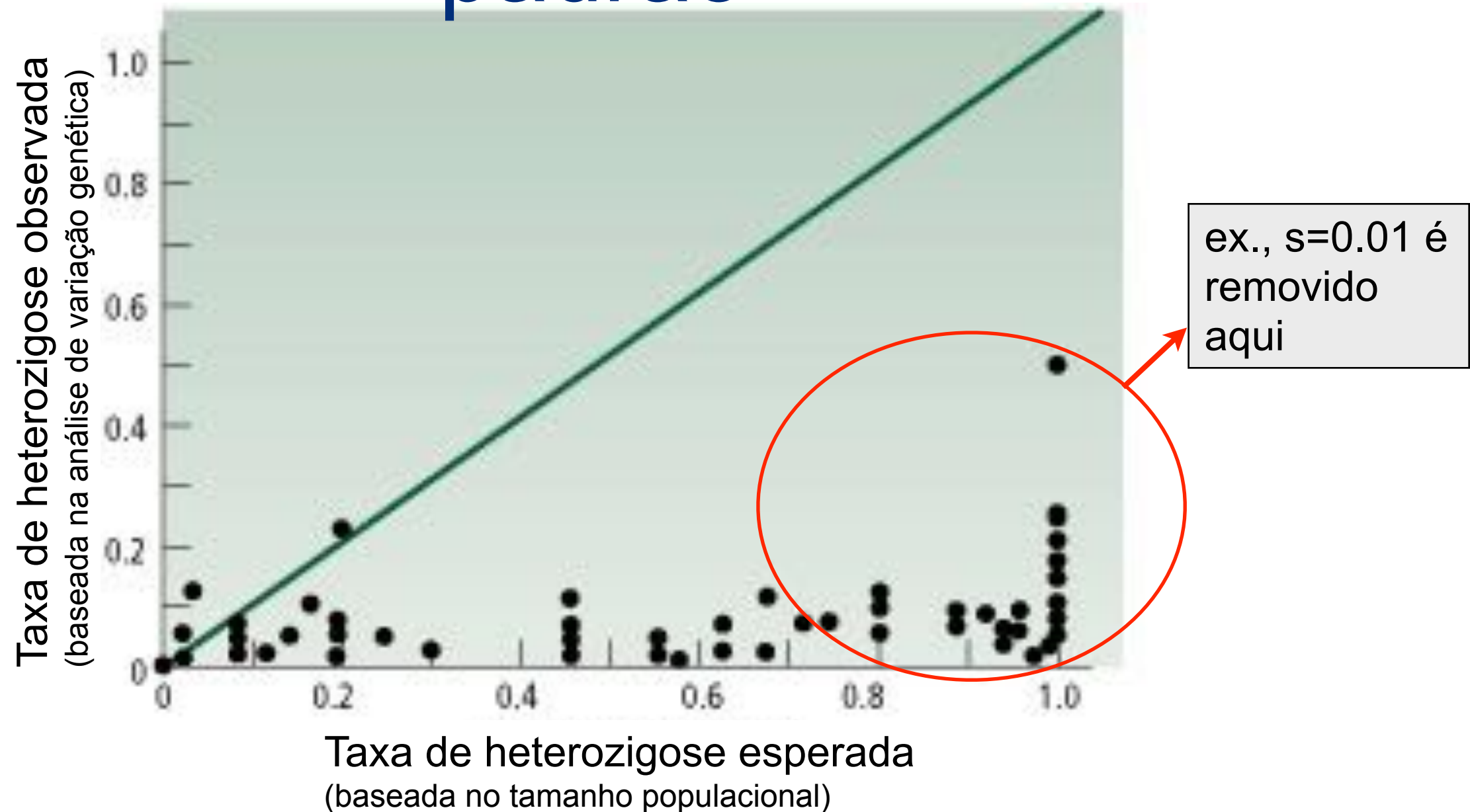


Kosiol et al., 2008

Interação entre seleção e deriva: modelo



Seleção sobre quase neutras explica padrão



Explicação: em populações maiores, mais variação fracamente deletéria é removida

A teoria quase neutra

“A teoria quase neutra pode ser resumida da seguinte forma. Tanto a deriva genética como a seleção influenciam o comportamento de mutações fracamente selecionadas. A deriva predomina em populações pequenas, e a seleção em populações grandes. A maioria das novas mutações é deletéria, e a maioria das mutações de efeito pequeno devem ser muito fracamente deletérias. Há seleção contra essas mutações em populações grandes, mas se comportam como neutras e populações pequenas”

Tomoko Ohta



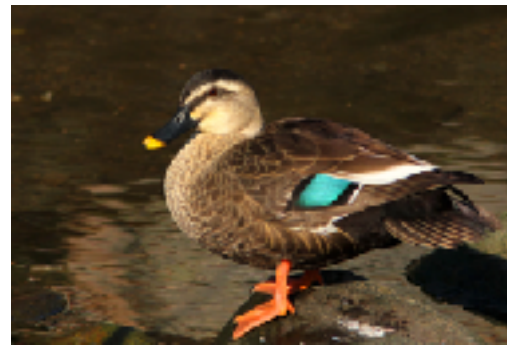
Teste para seleção de mutações fracamente selecionadas



Ilha: *Anas luzonica*



Mais
substituições
não-sinônimas



Continente: *Anas zonorhyncha*,



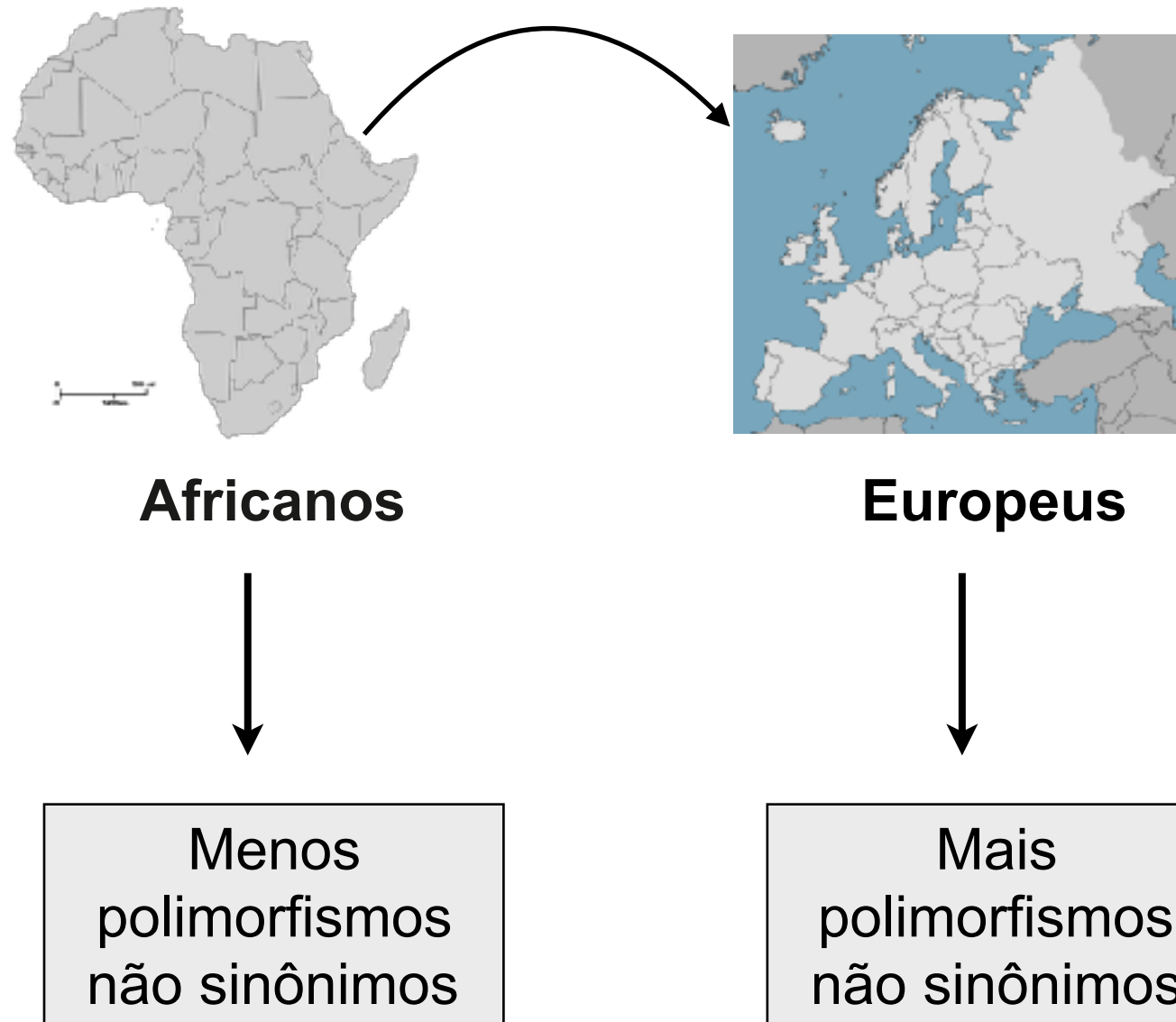
Menos
substituições
não-sinônimas

Johnson and Seger, 2001.
Mol Biol Evol.

Mas: “Molecular evolutionary consequences of island colonisation” diz que não.

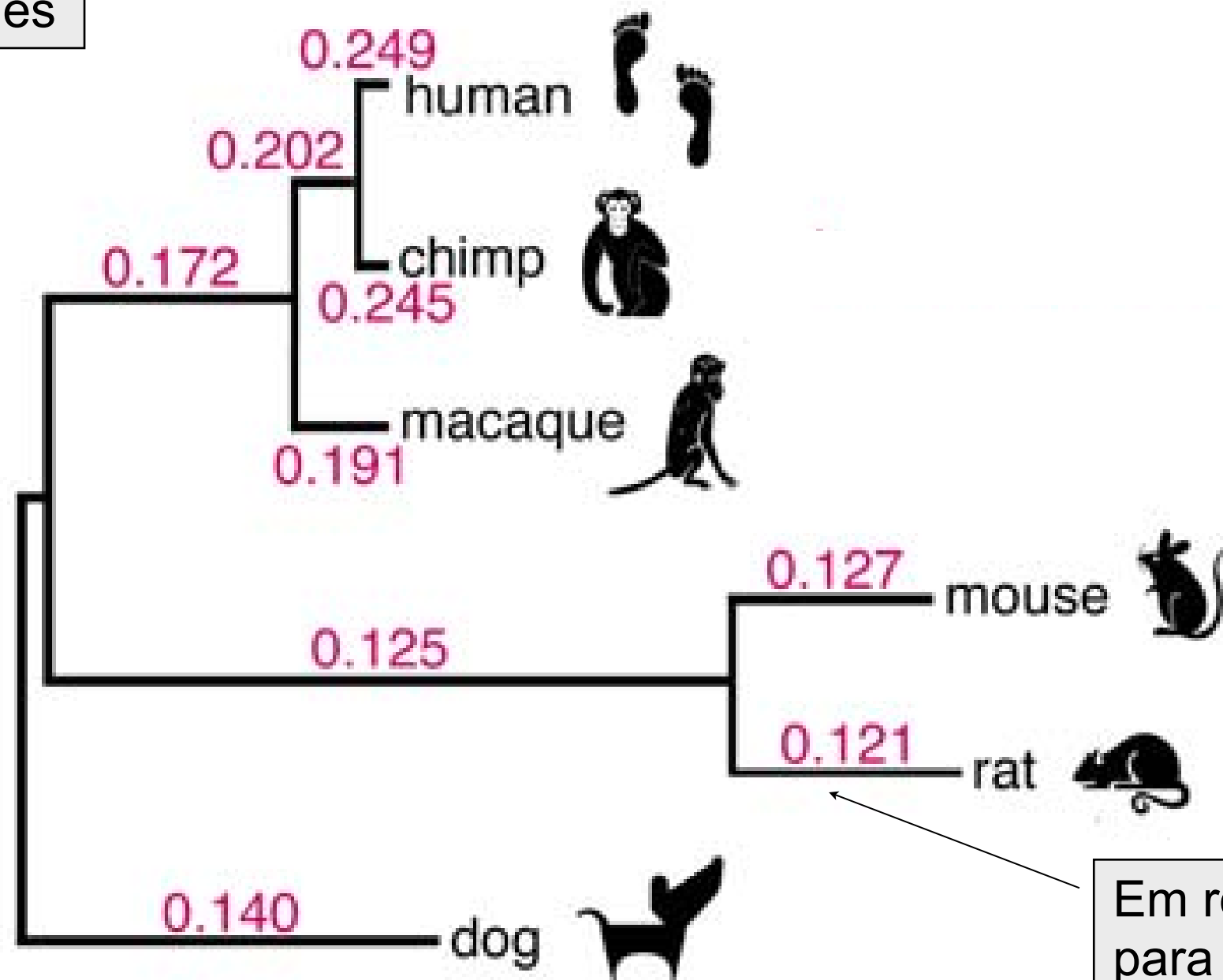
<http://dx.doi.org/10.1101/014811>

Teste para seleção de mutações fracamente selecionadas



Teste para seleção de mutações fracamente selecionadas

6 mamíferos
16,500 genes



Em rosa: dN/dS
para ramo

Mensagens da aula

- Muita mudança evolutiva deve-se à deriva (como prevê teoria neutra)
- O relógio molecular representa um teste da teoria neutra. Ainda há controvérsia.
- Deriva sozinha não explica toda a variação:
 - há casos de genes selecionados (dN/dS revela isso)
- Há menos variação (H) em populações com N grande do que seria esperado
 - Duas explicações: mutações fracamente deletérias e tamanho efetivo
- Há evidências para o maior acúmulo de variantes fracamente deletérias em populações menores