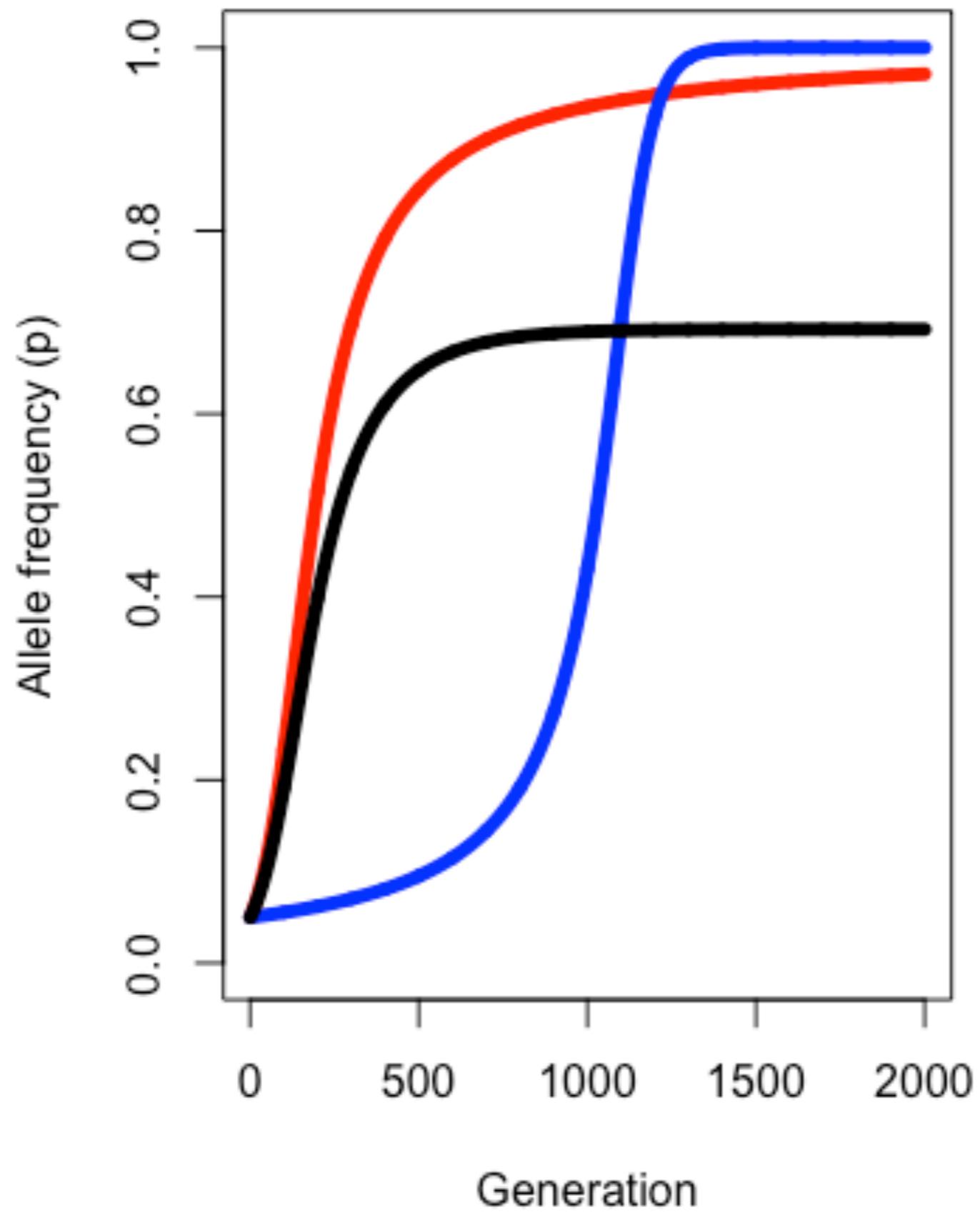


# Integração de forças evolutivas: interação entre deriva e seleção

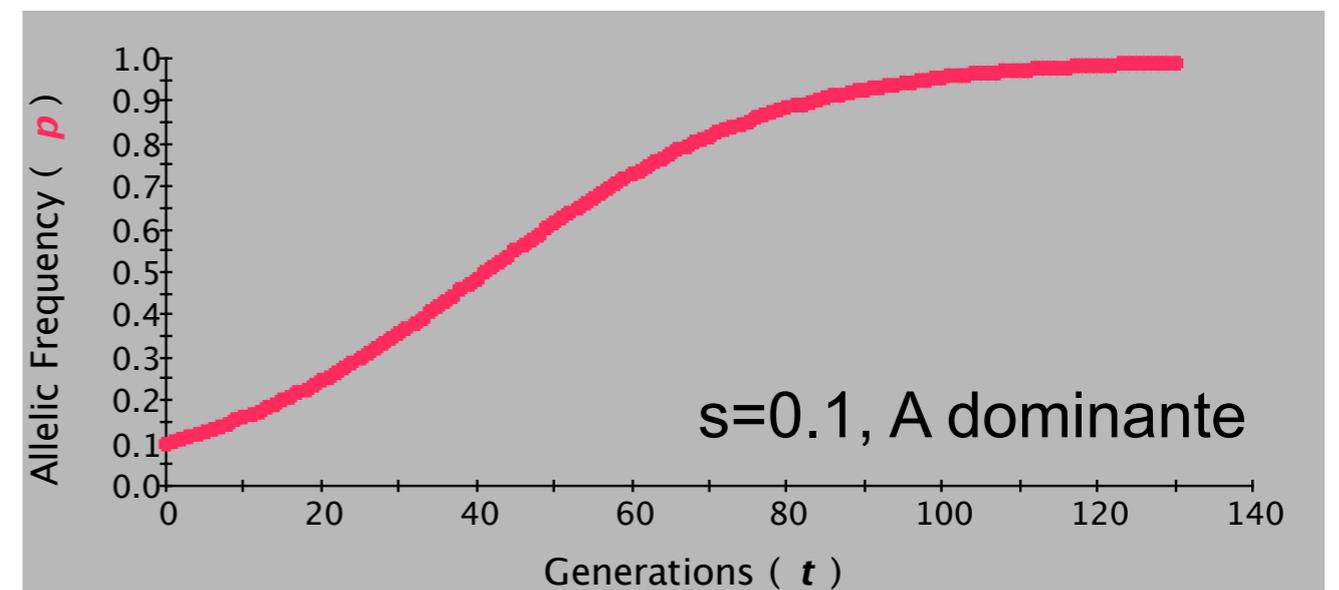
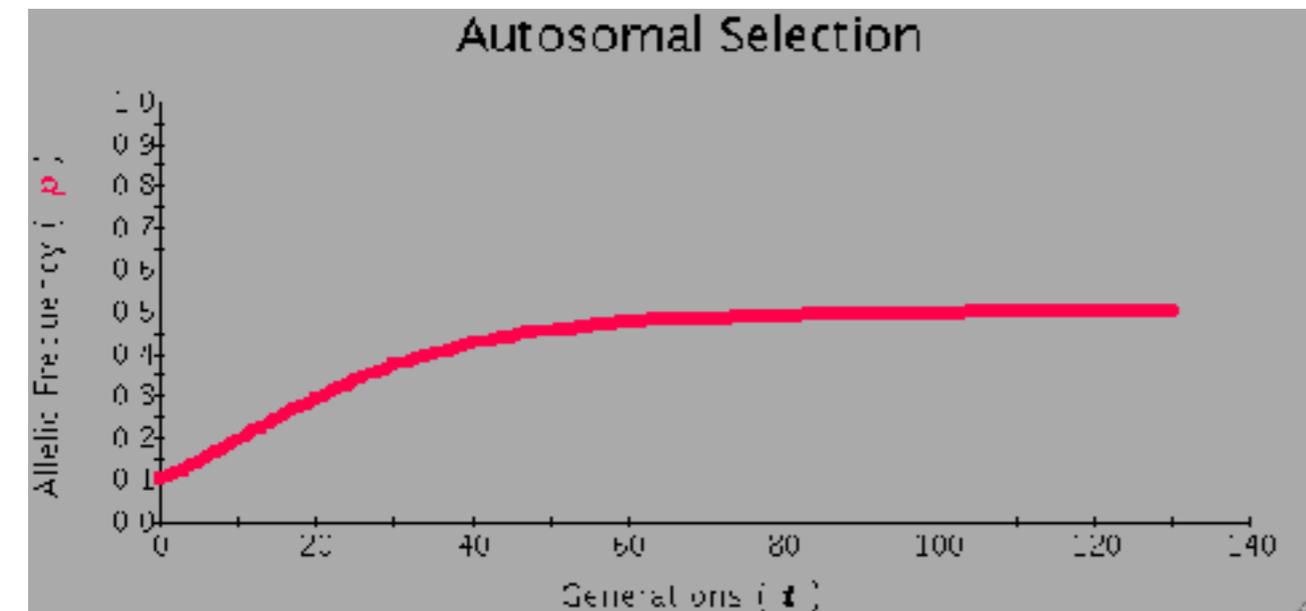
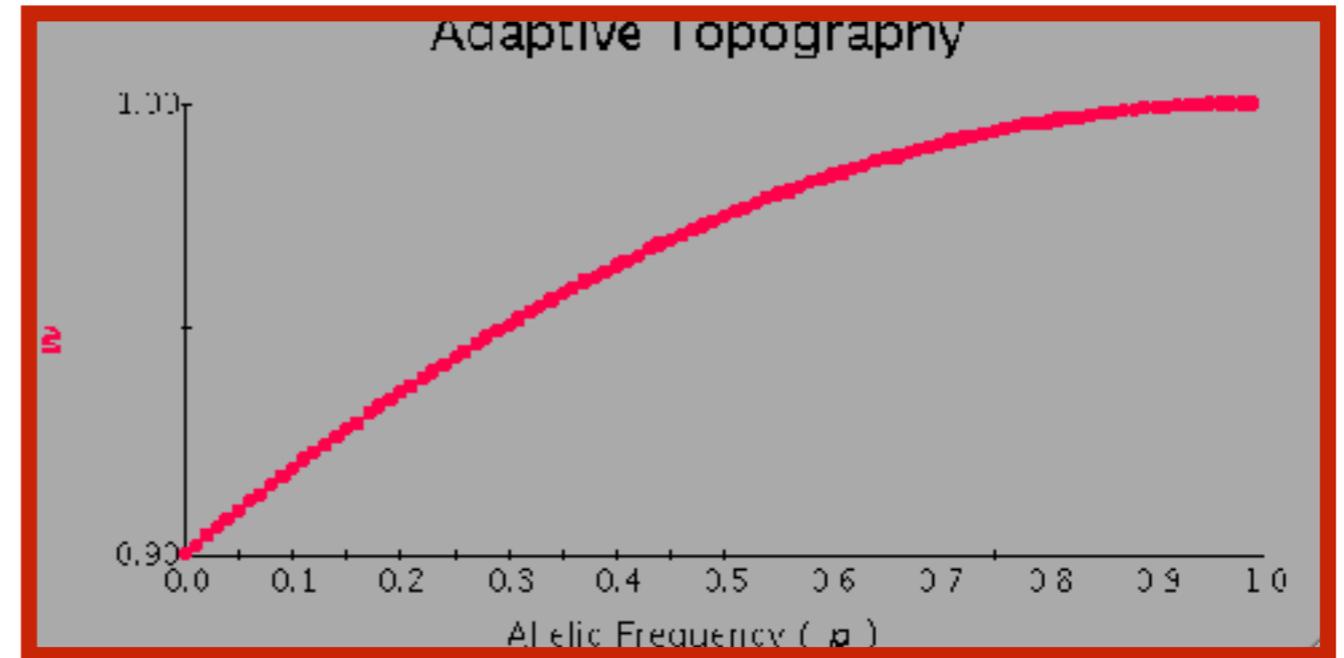
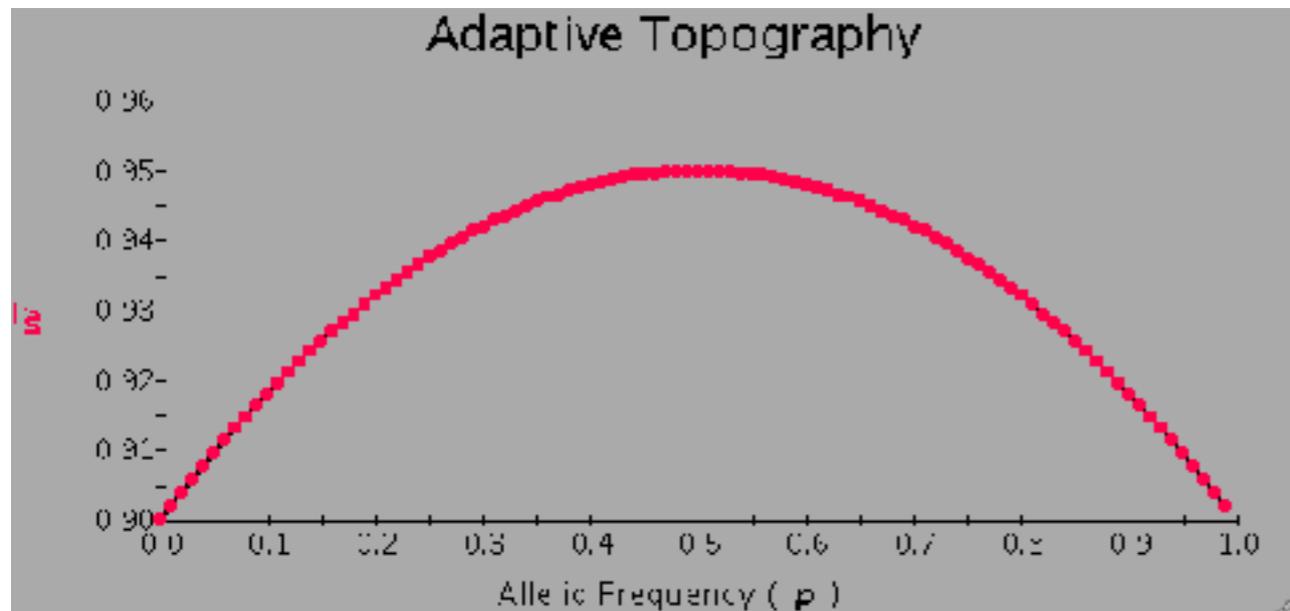
BIO 208 - Processos Evolutivos - 2019  
Diogo Meyer

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

Pickers sobre seleção: 1, 2, 3



# Modelo determinístico de seleção

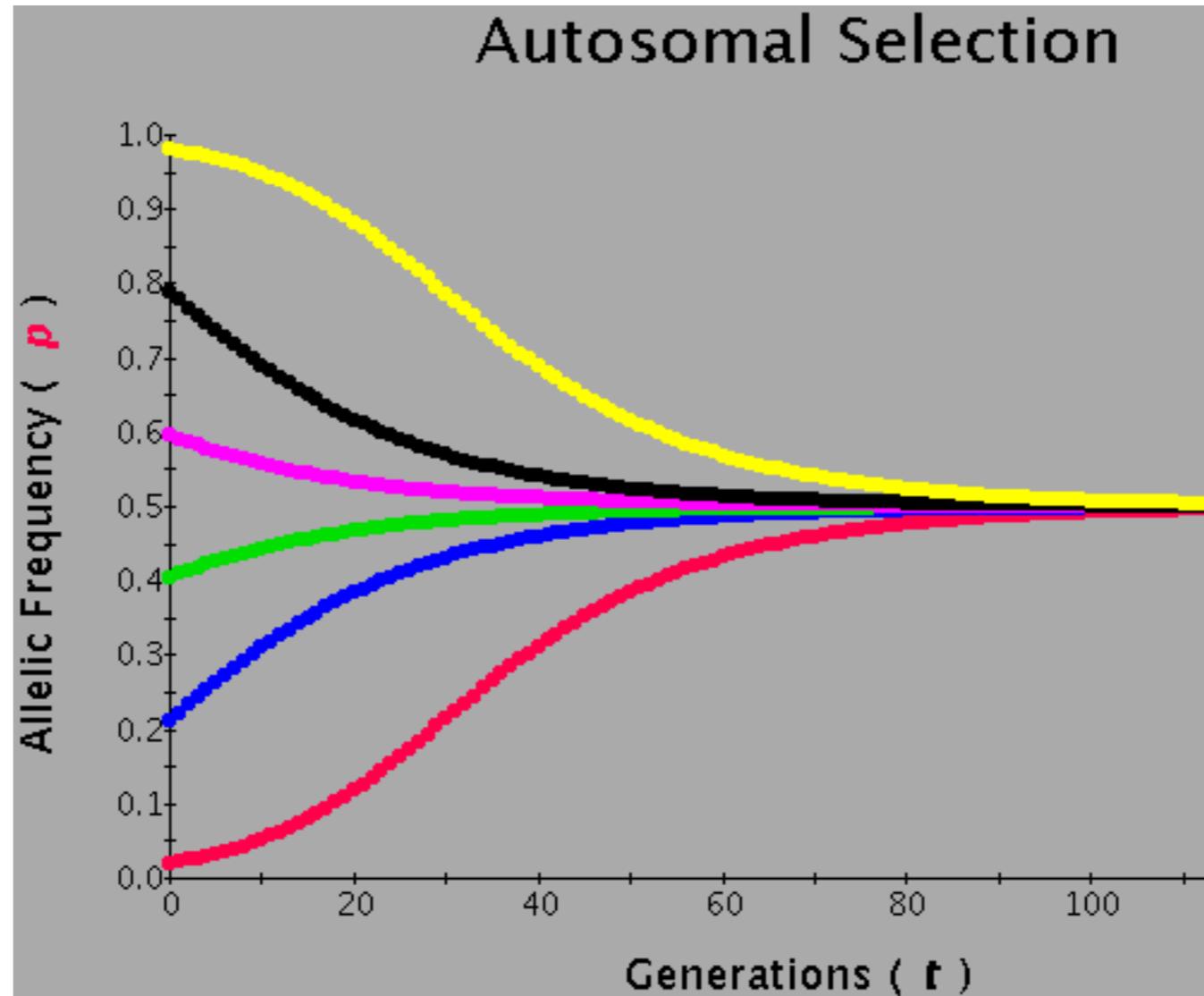


AA	Aa	aa
0.9	1	0.9

AA	Aa	aa
1	1	0.9

# Seleção balanceadora

Vantagem do heterozigoto



AA	Aa	aa
0,9	1	0,9

# Modelo determinístico de seleção

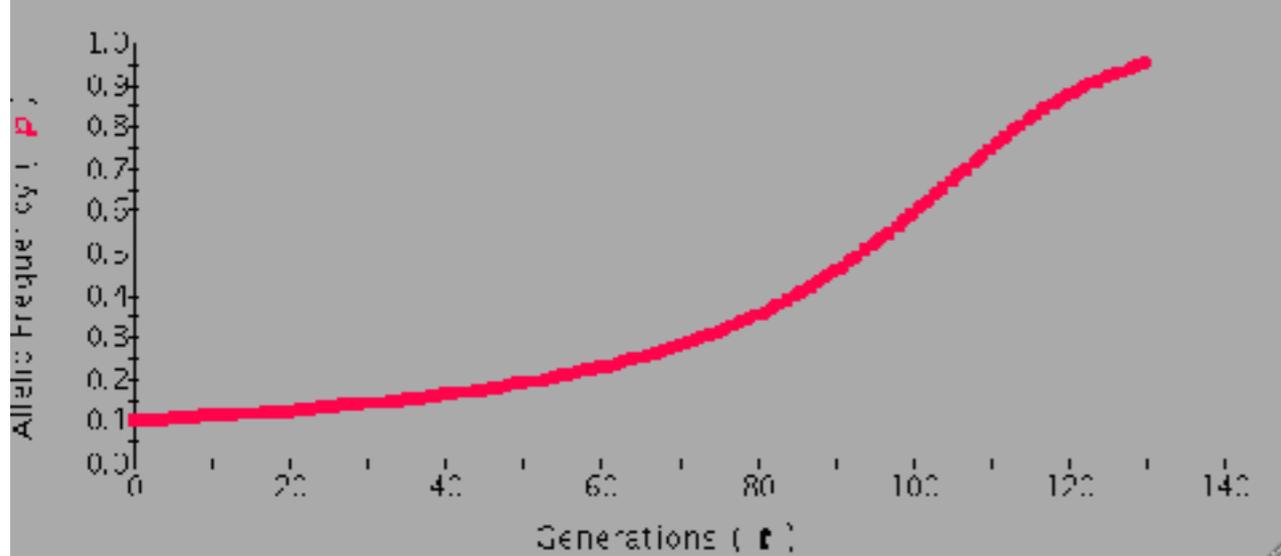
## O que vimos:

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

# Tanto deriva como seleção podem fixar mutações

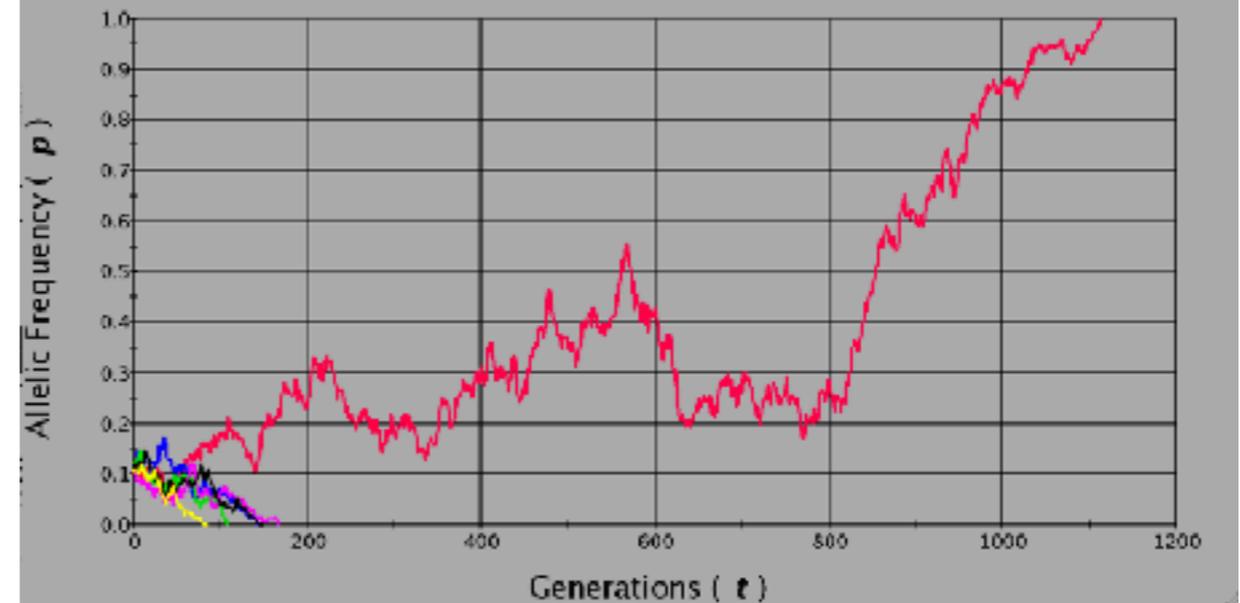
Seleção

Autosomal Selection



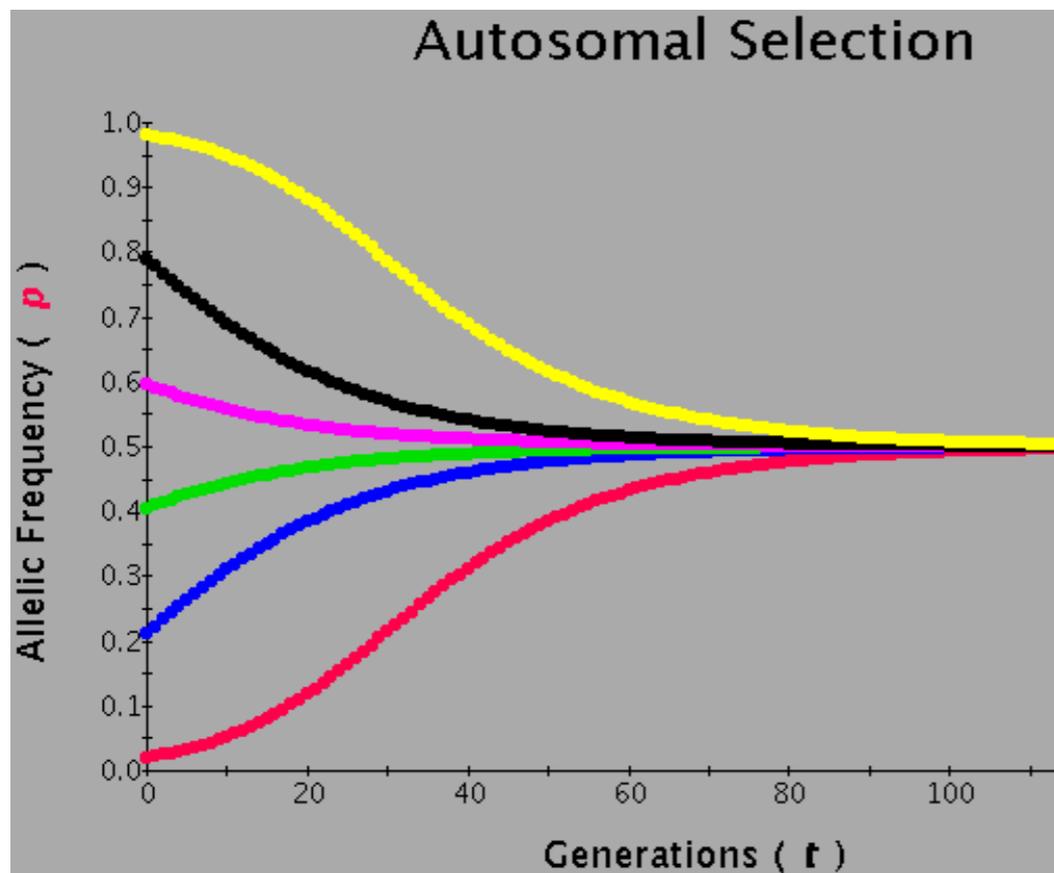
Deriva

Genetic Drift (Monte Carlo)

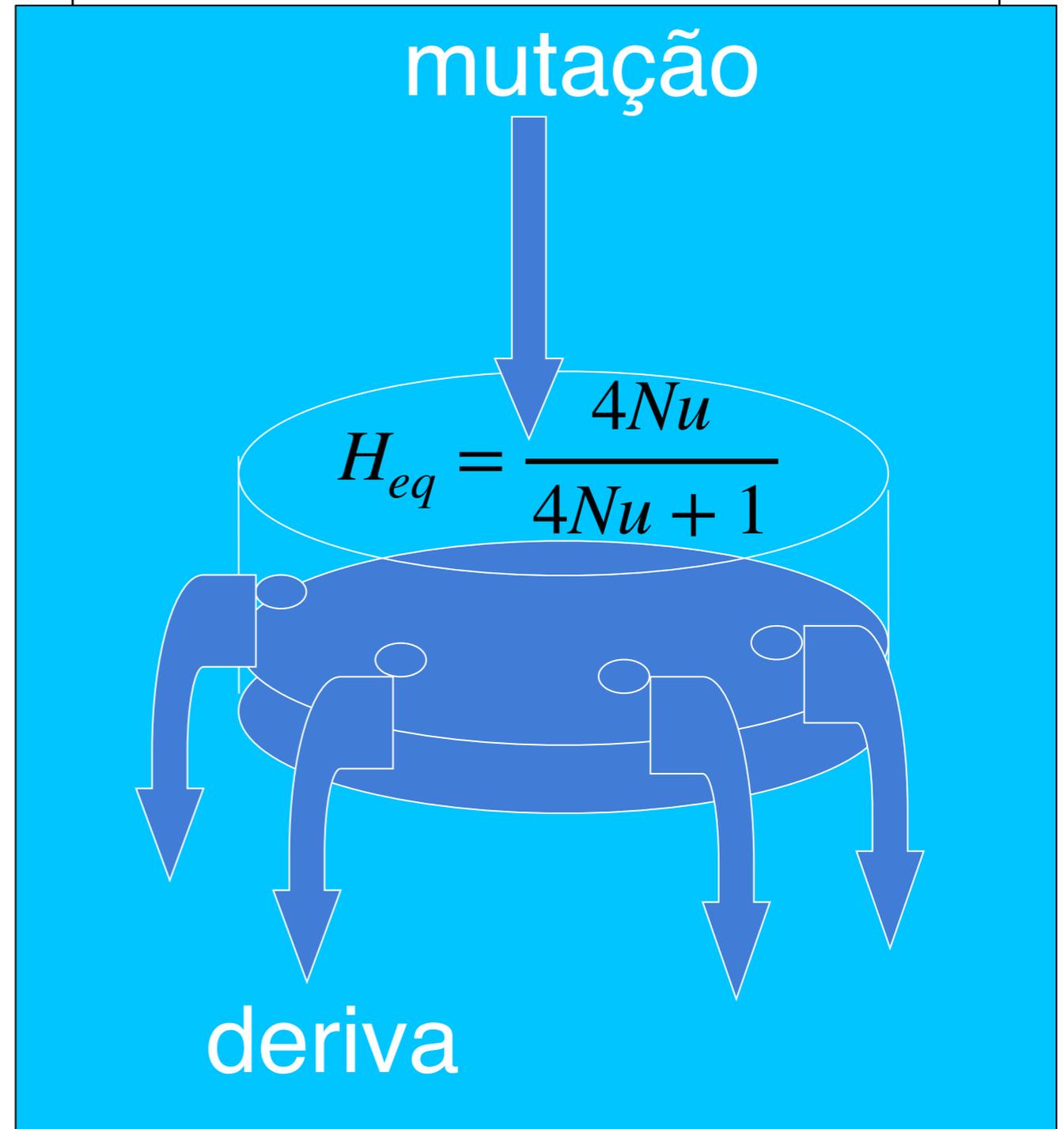


# Tanto deriva (com mutações) como seleção podem manter variação

## Seleção



## Deriva + mutação



# Uma questão central da biologia evolutiva: deriva ou seleção?

**Há diferenças entre e dentro de espécies.**

Essas diferenças podem resultar de:

- deriva
- 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

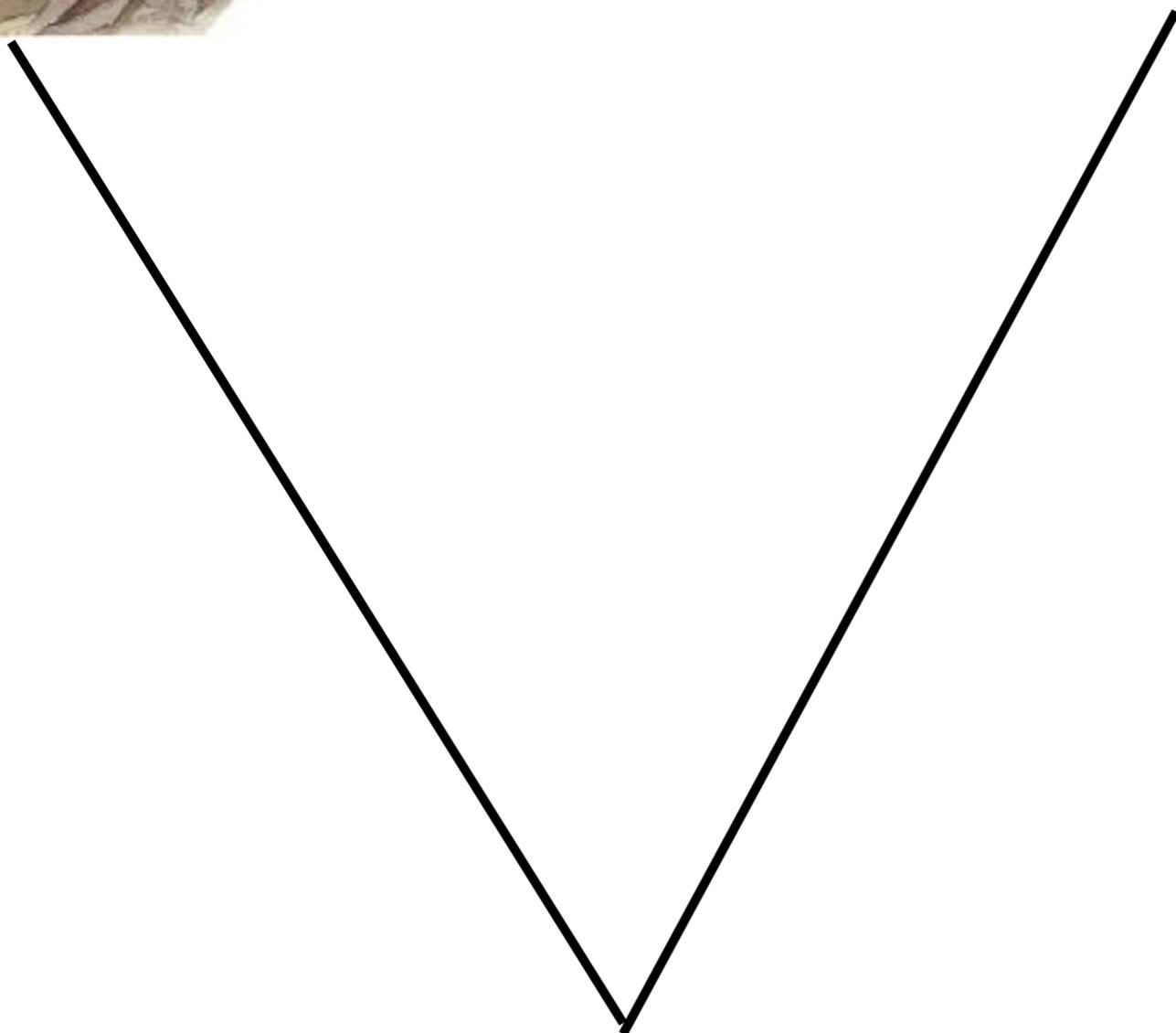
National Institute of Genetics,  
Mishima, Japan

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



60 mil diferenças  
de proteínas entre  
as duas espécies





60 mil diferenças  
de proteínas entre  
as duas espécies

**Selecionista:** diferenças  
resultam de fixação de  
mutações vantajosas

**Neutralista:** diferenças  
resultam da fixação (por  
deriva) de mutações neutras

# Teoria neutra da evolução evolução molecular



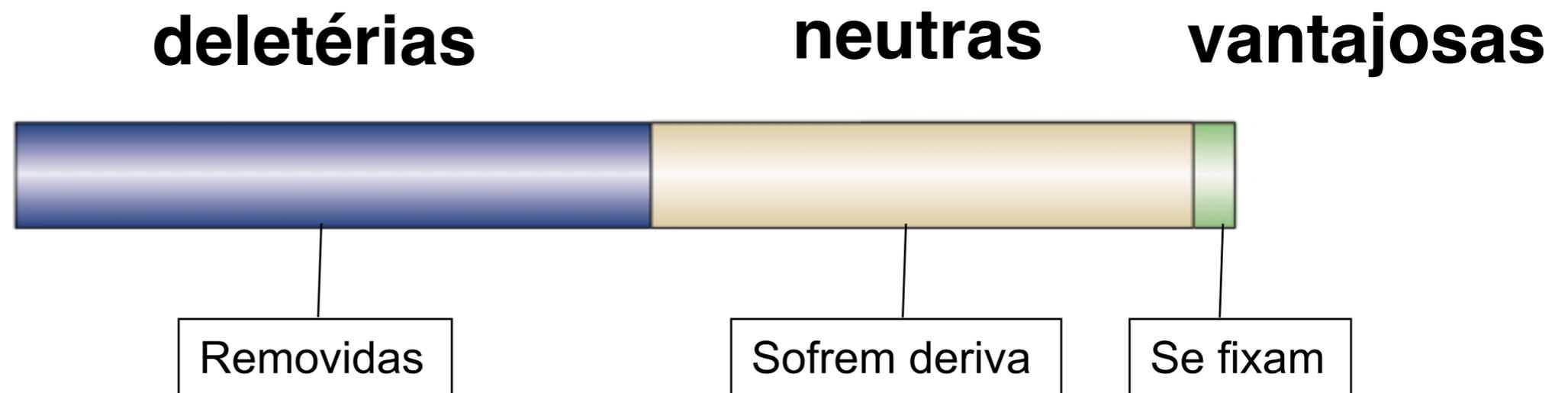
Motoo Kimiura  
1924-1994



# Teoria neutra da evolução evolução molecular



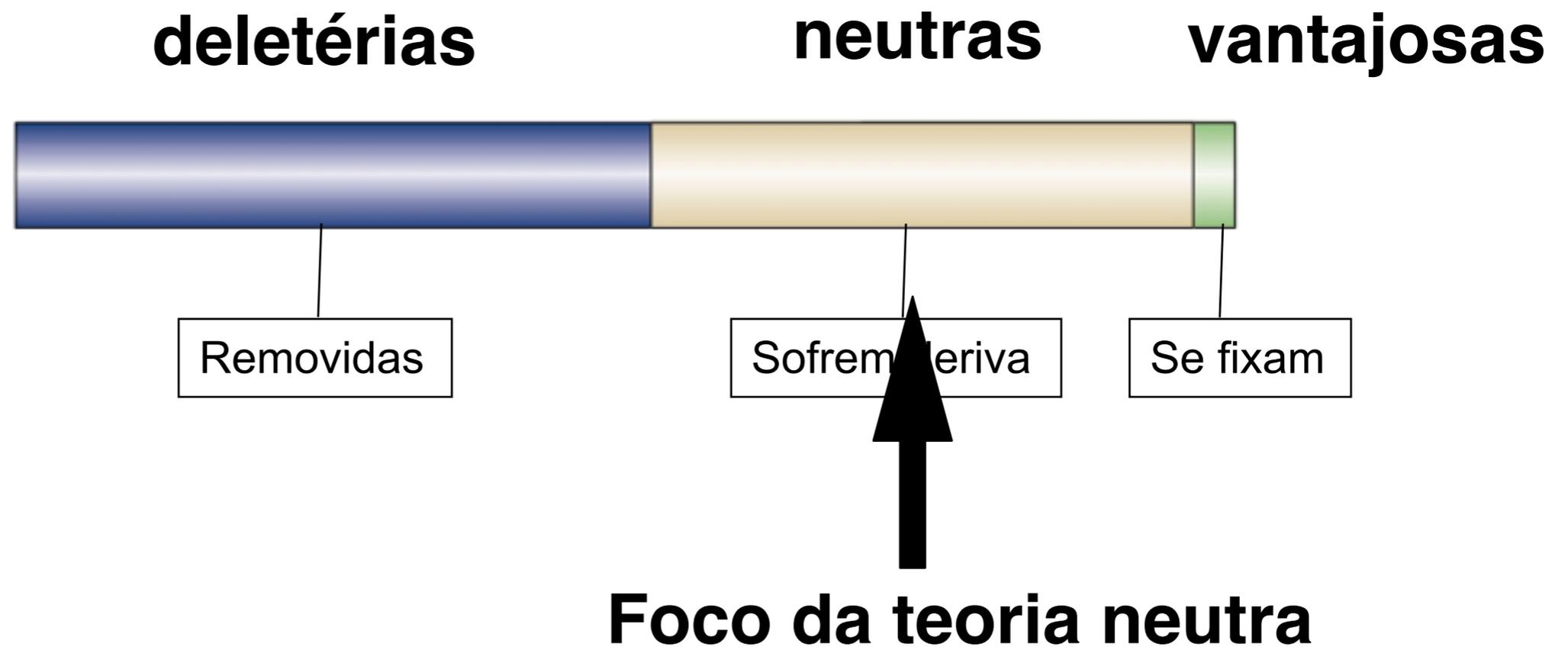
Motoo Kimiura  
1924-1994



# Teoria neutra da evolução evolução molecular



Motoo Kimiura  
1924-1994



# A visão neutralista da evolução

## As previsões neutralistas:

1. Seleção negativa (remoção de deletérias) é comum

2. Seleção positiva é rara

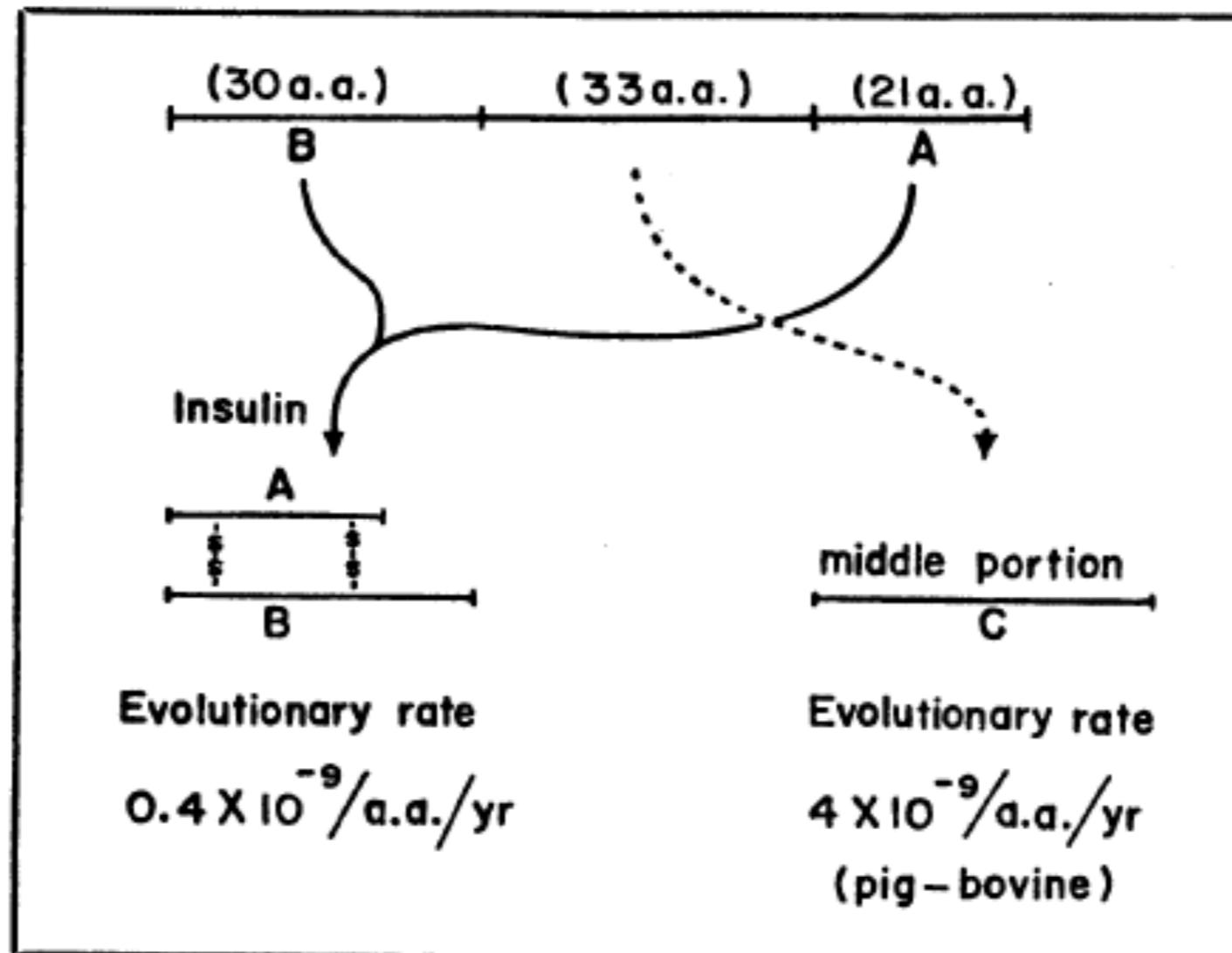
3.  $k = \mu$

*Portanto há relógio molecular*

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

*H proporcional ao N da população*

# Seleção negativa é comum (previsão 1)



Exemplo usado por Kimura

Funcionalmente importante -> muda menos  
Funcionalmente menos importante -> muda mais

**Padrão consistente com ação de seleção negativa**

Plickers 1 & 2 sobre kn e ks

# Seleção negativa é comum (previsão 1): taxas sinônimas são maiores

**Tabela 7.6**

Taxas de evolução para substituições sinônimas e não-sinônimas (ou seja, que trocam o aminoácido) em 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
$\alpha$ -globina	0,56	4,38
$\beta$ -globina	0,78	2,58
Imunoglobulina V <sub>H</sub>	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

$$kS > kN$$

*(dados obtidos comparando humanos e camundongos)*

Seleção positiva é rara? (predição 2)



Seleção positiva é rara?  
Quantos genes tem  $kN/kS > 1$ ?

# Seleção positiva é rara? Quantos genes tem $kN/kS > 1$ ?

OPEN  ACCESS Freely available online

PLoS GENETICS

Patterns of Positive Selection in Six Mammalian Genomes

# Seleção positiva é rara?

## Quantos genes tem $kN/kS > 1$ ?

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”

# Seleção positiva é rara?

## Quantos genes tem $kN/kS > 1$ ?

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: 2,5% dos genes em mamíferos sob seleção positiva.  
“Relativamente” rara

Seleção positiva é rara?

Quantos genes tem  $kN/kS > 1$ ?

# Seleção positiva é rara?

## Quantos genes tem $kN/kS > 1$ ?

Mas: Seleção positiva pode ser muito mais comum em espécies com populações maiores

**Genes sob seleção positiva:**

E. coli 56%

HIV: 75%

*Drosophila*: 45%

# Pickers 3 sobre relógio

# Taxas de evolução constantes (previsão 3)

Taxas de substituição na hemoglobina

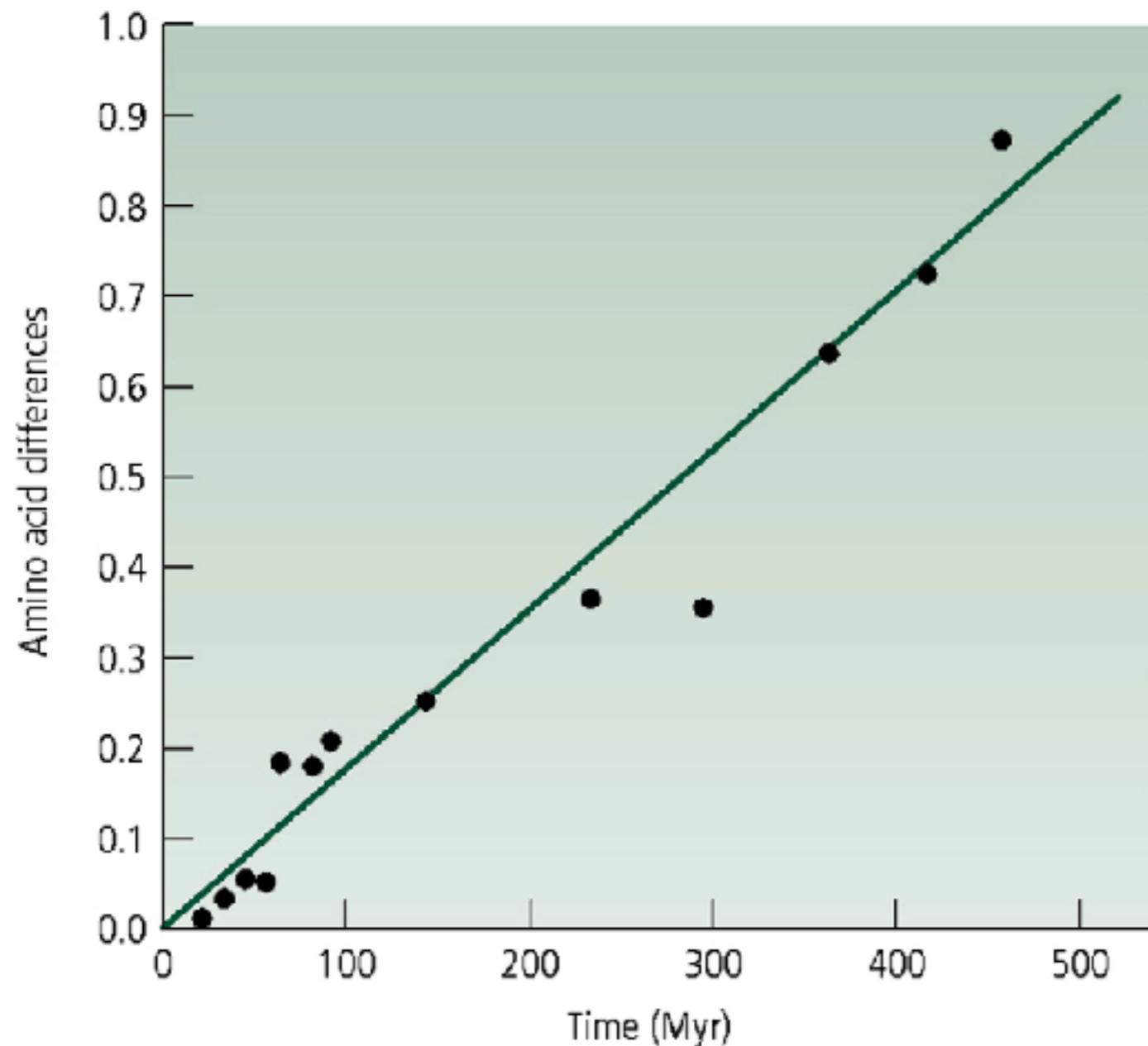
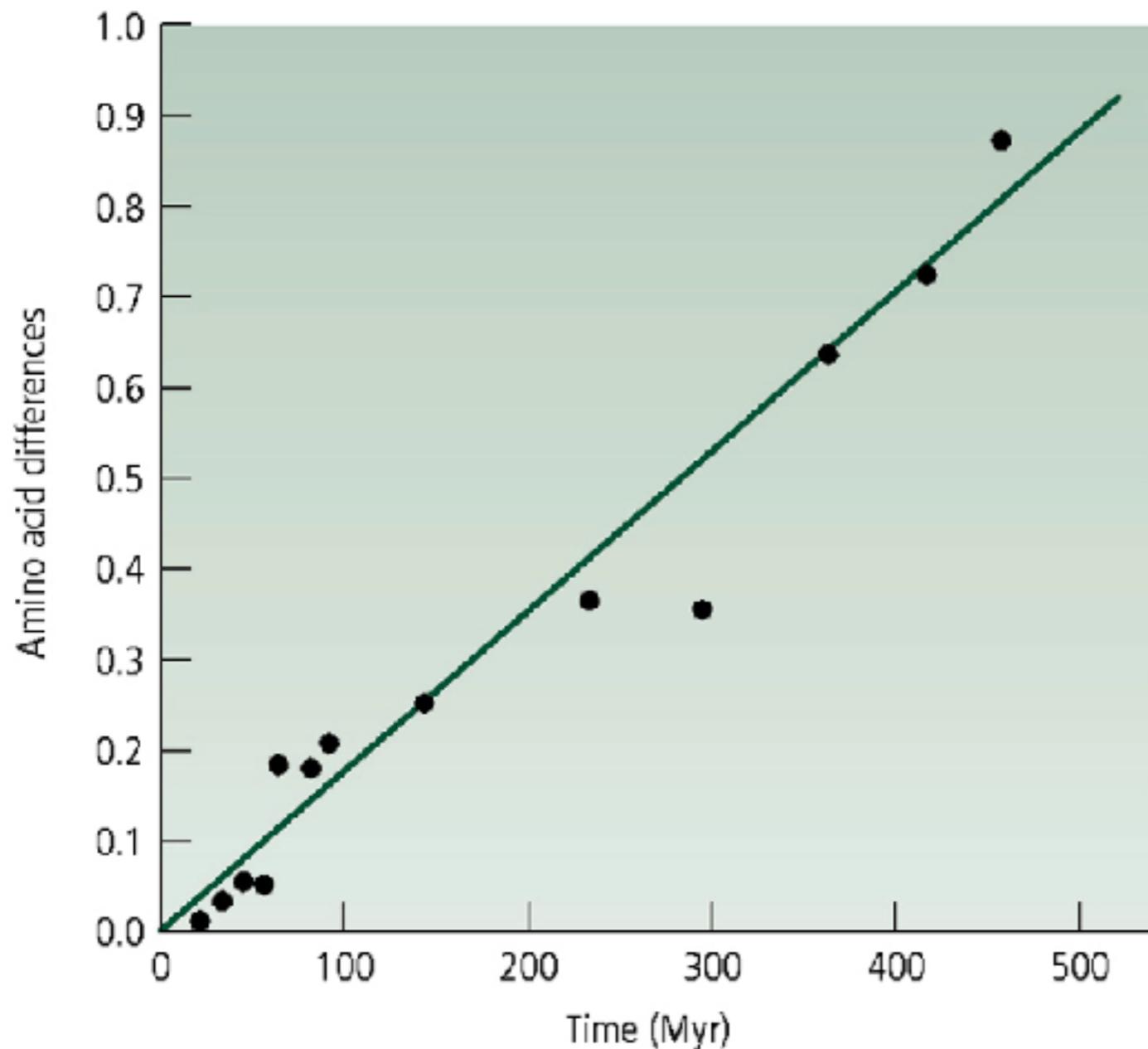


Figura para taxa de evolução em genes de hemoglobina de diferentes espécies animais. Cada ponto representa um par de espécies.

# Taxas de evolução constantes (previsão 3)

Taxas de substituição na hemoglobina

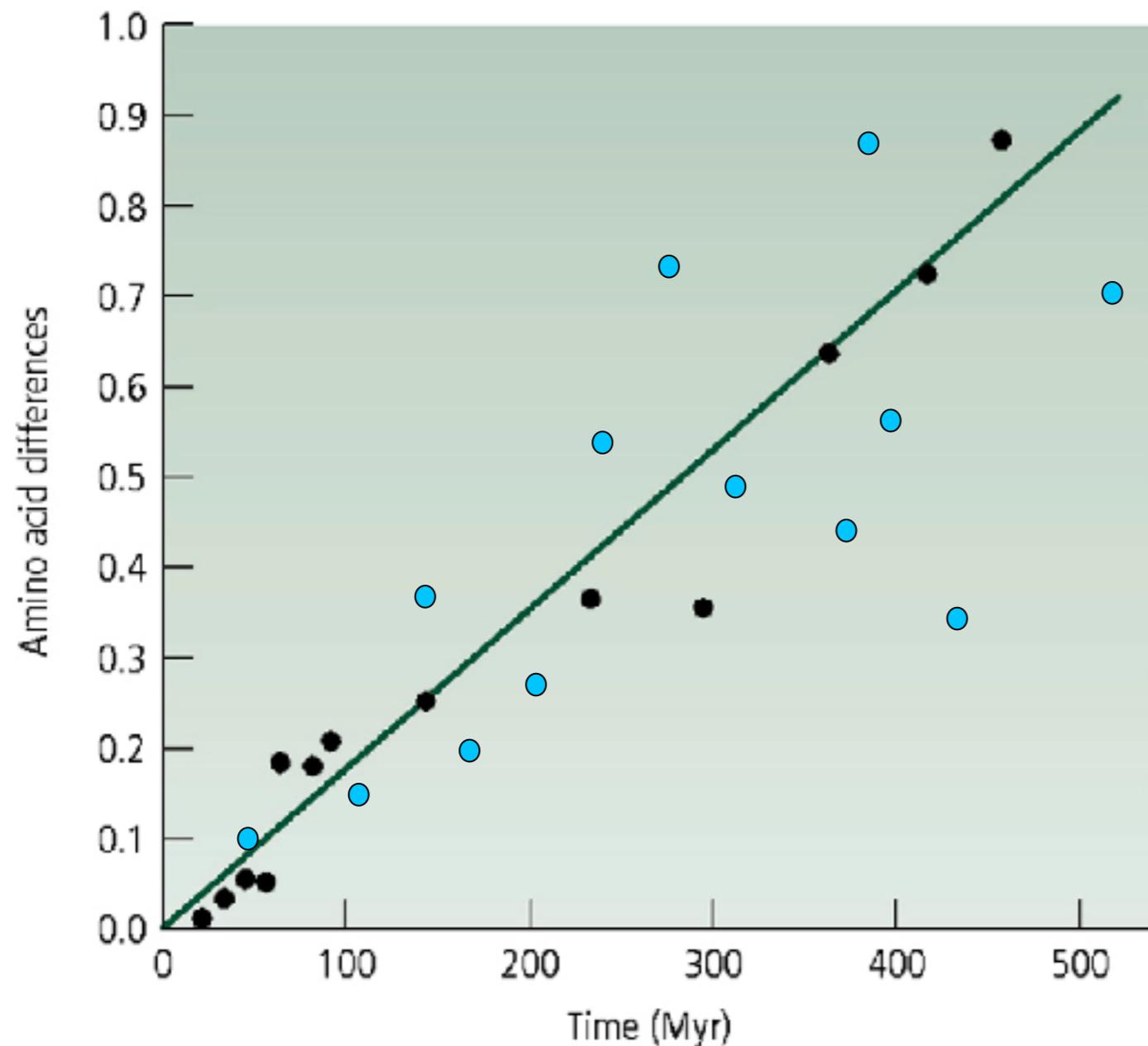


Relógio não é  
esperado se  
substituições  
se dão por  
seleção natural

Figura para taxa de evolução em genes de hemoglobina de diferentes espécies animais. Cada ponto representa um par de espécies.

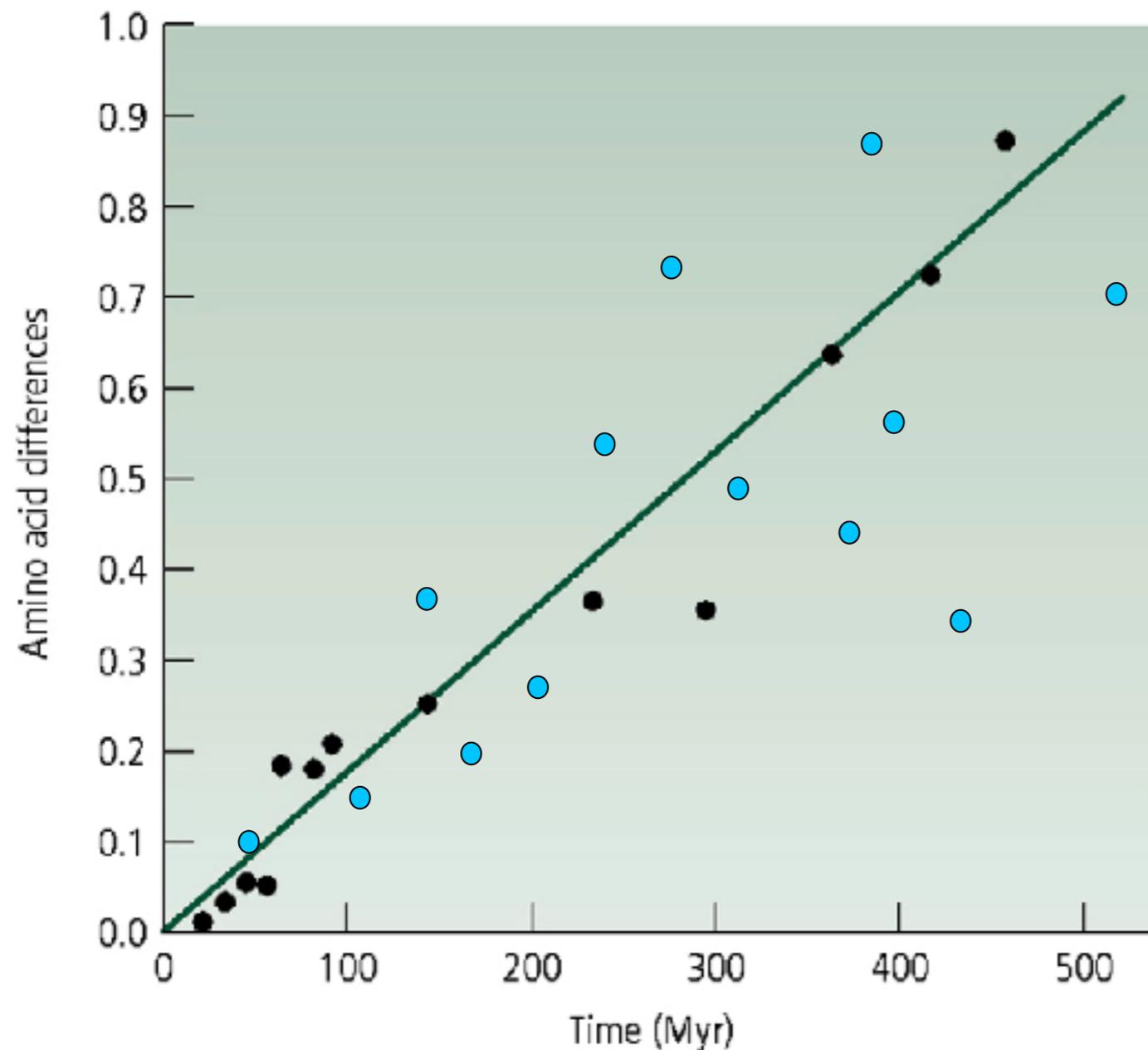
# Taxas de substituição são constantes? (previsão 3)

Taxas de substituição em **outros genes** (●)



# Taxas de substituição são constantes? (previsão 3)

Taxas de substituição em **outros genes** (•)



Taxa de evolução molecular não é sempre constante

- Taxa de mutação varia?
- Seleção ao longo do tempo?

# Taxas de substituição são constantes? (previsão 3)

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 81, pp. 8009–8013, December 1984  
Population Biology

## The molecular clock may be an episodic clock

(molecular evolution/neutral allele theory)

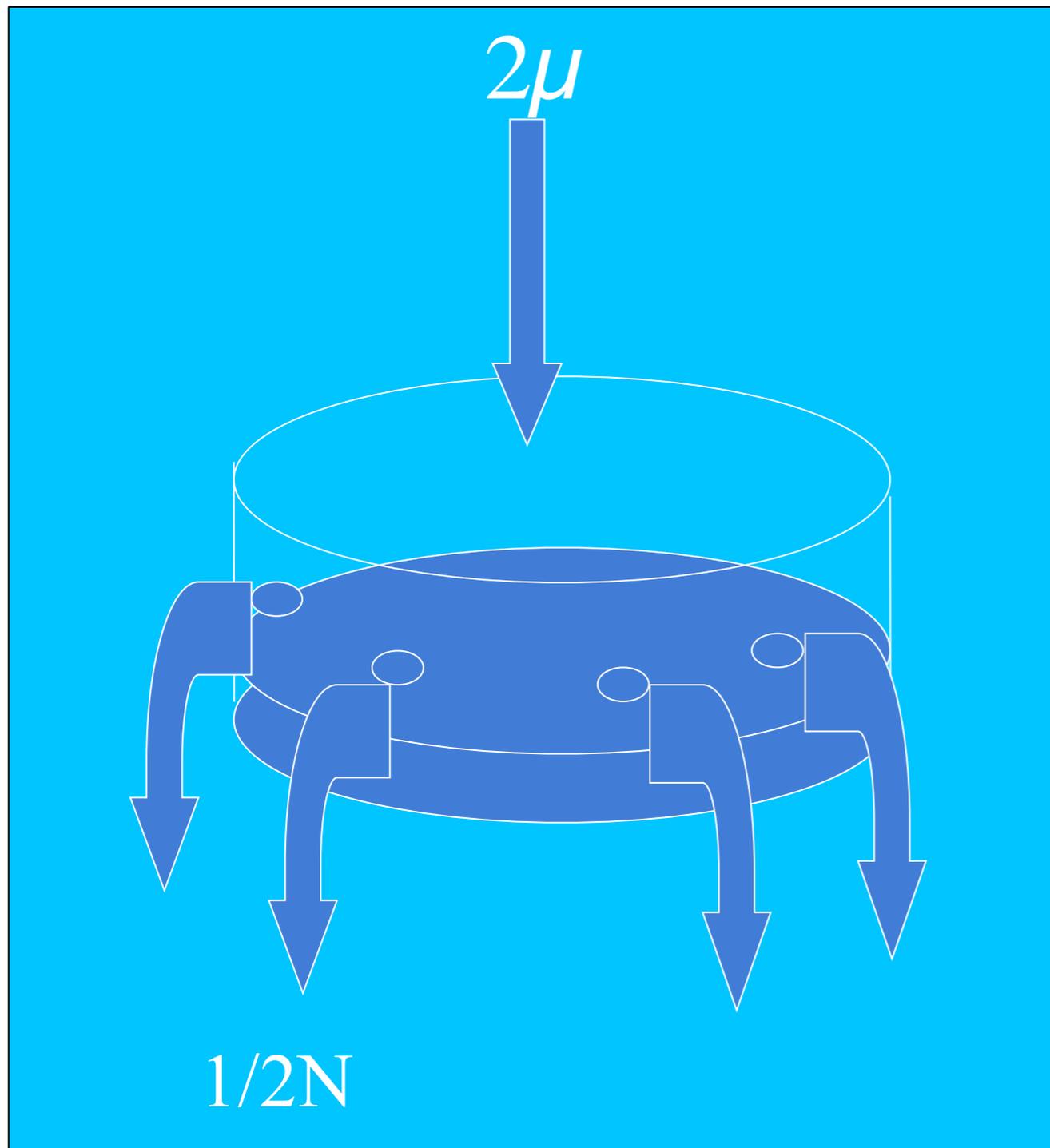
JOHN H. GILLESPIE

Department of Genetics, University of California, Davis, CA 95616

**ABSTRACT** It is argued that the apparent constancy of the rate of molecular evolution may be an artifact due to the very slow rate of evolution of individual amino acids. A statistical analysis of protein evolution using a stationary point process as the null hypothesis leads to the conclusion that **molecular evolution is episodic, with short bursts of rapid evolution followed by long periods of slow evolution.** Such dynamics are incompatible with the neutral allele theory and require a revision of the standard interpretation of the molecular clock.

# Plickers 4 sobre taxa de heterozigose

# Variaco genética  proporcional ao tamanho populacional (previsão 4)



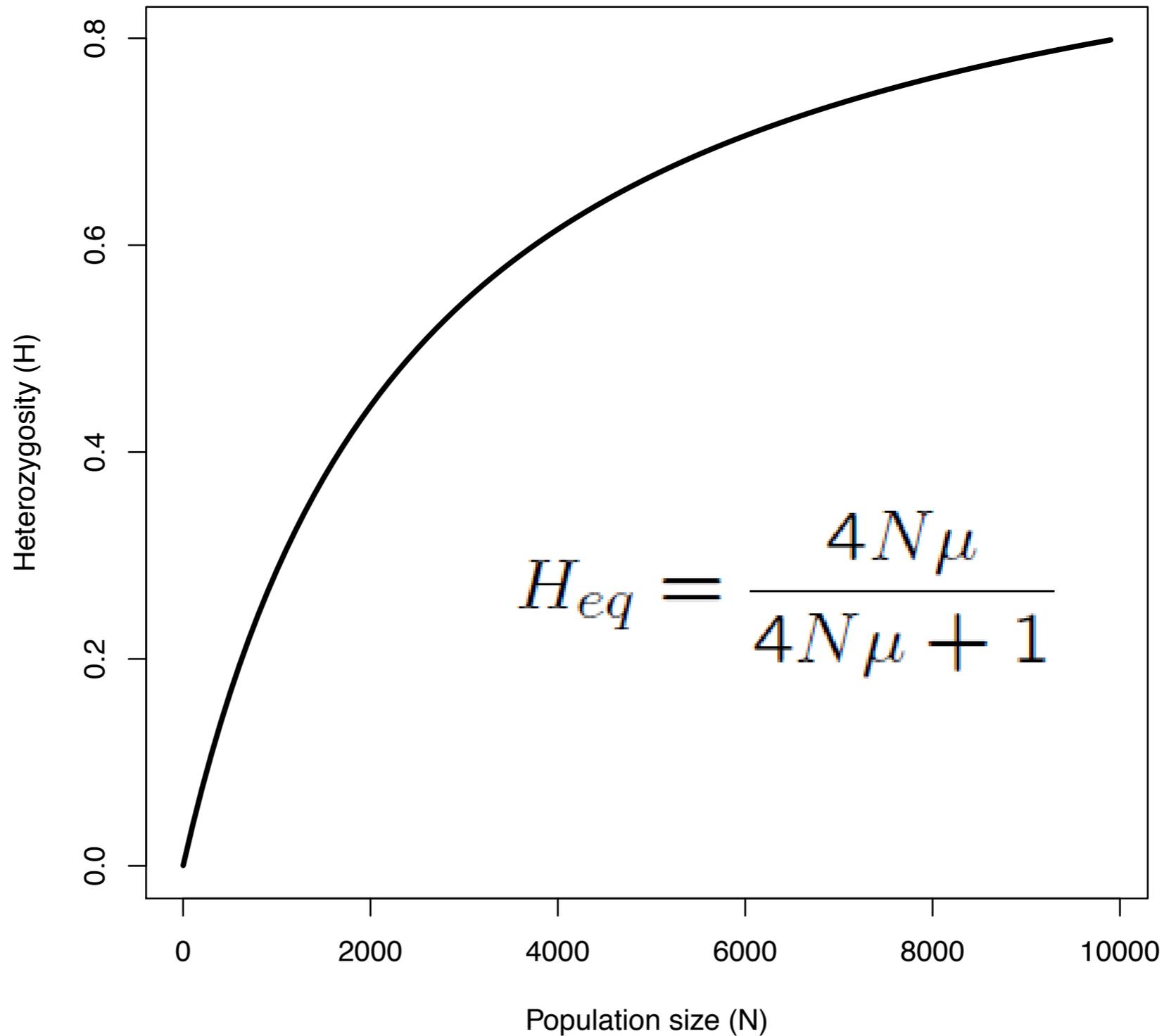
$$H_{eq} = \frac{4N\mu}{4N\mu + 1}$$

H pode ser estimado a partir de dados

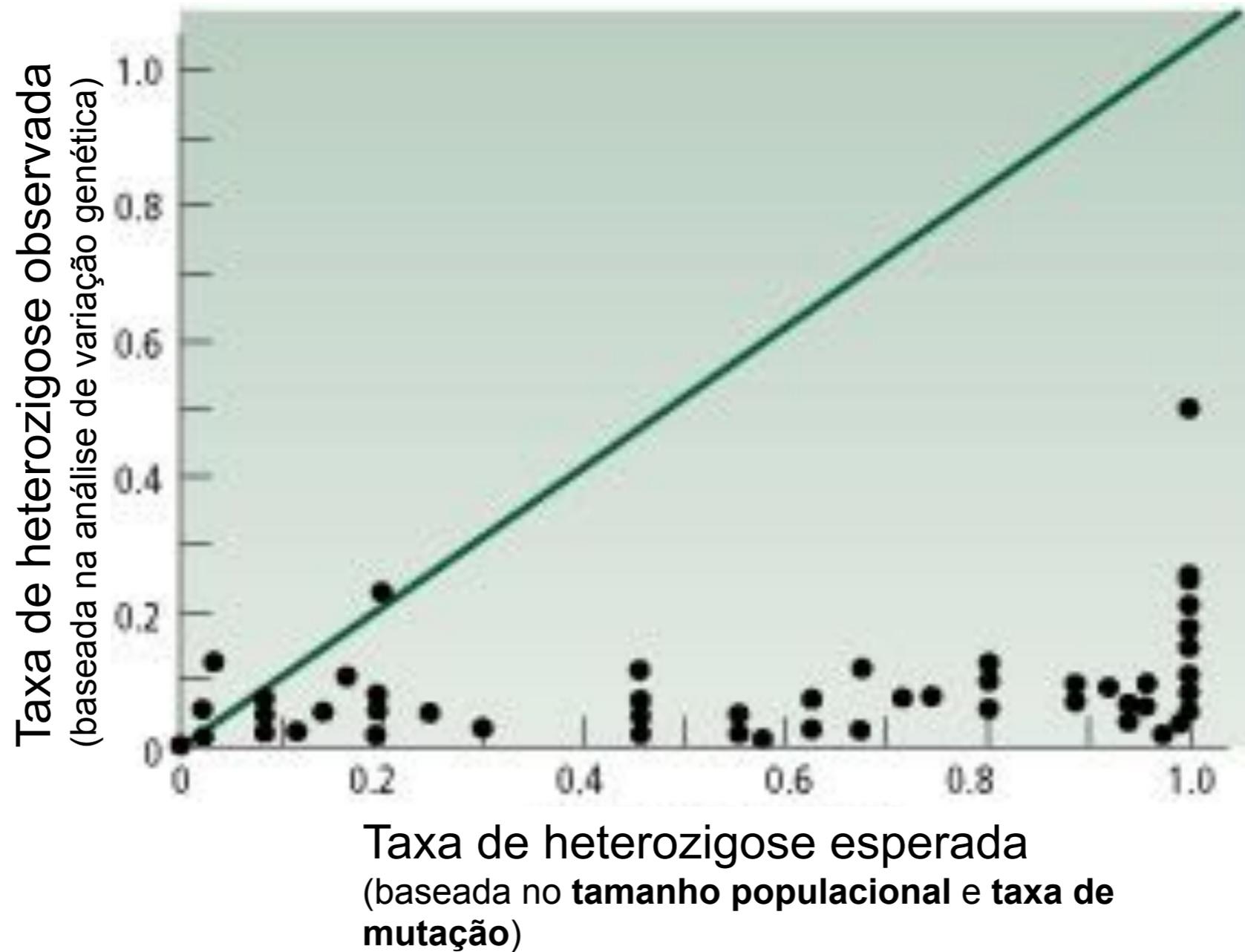
Podemos testar a hipótese neutra:  
- N previsto faz sentido?

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

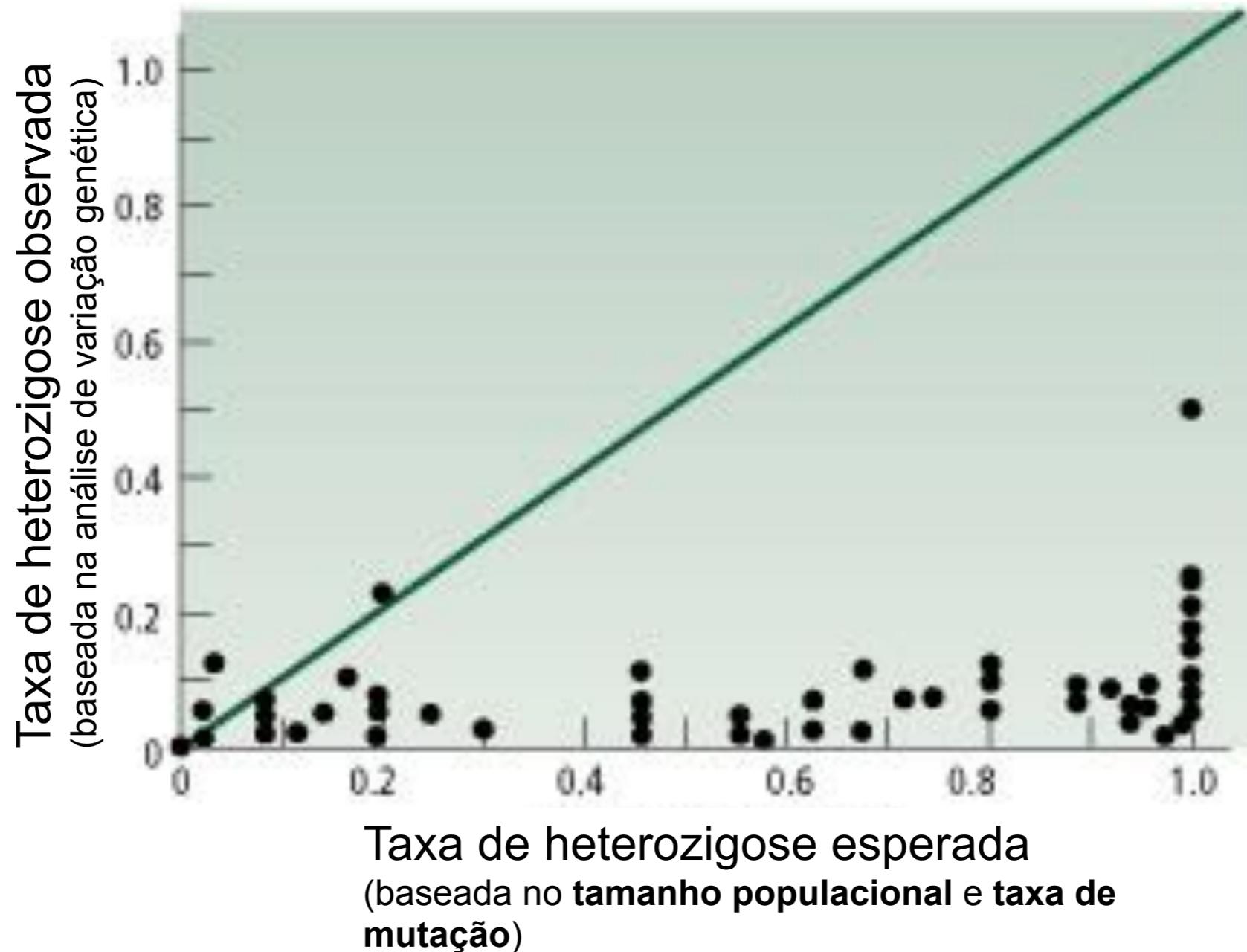
# H proporcional a N (previsão 4)



# O paradoxo da variação

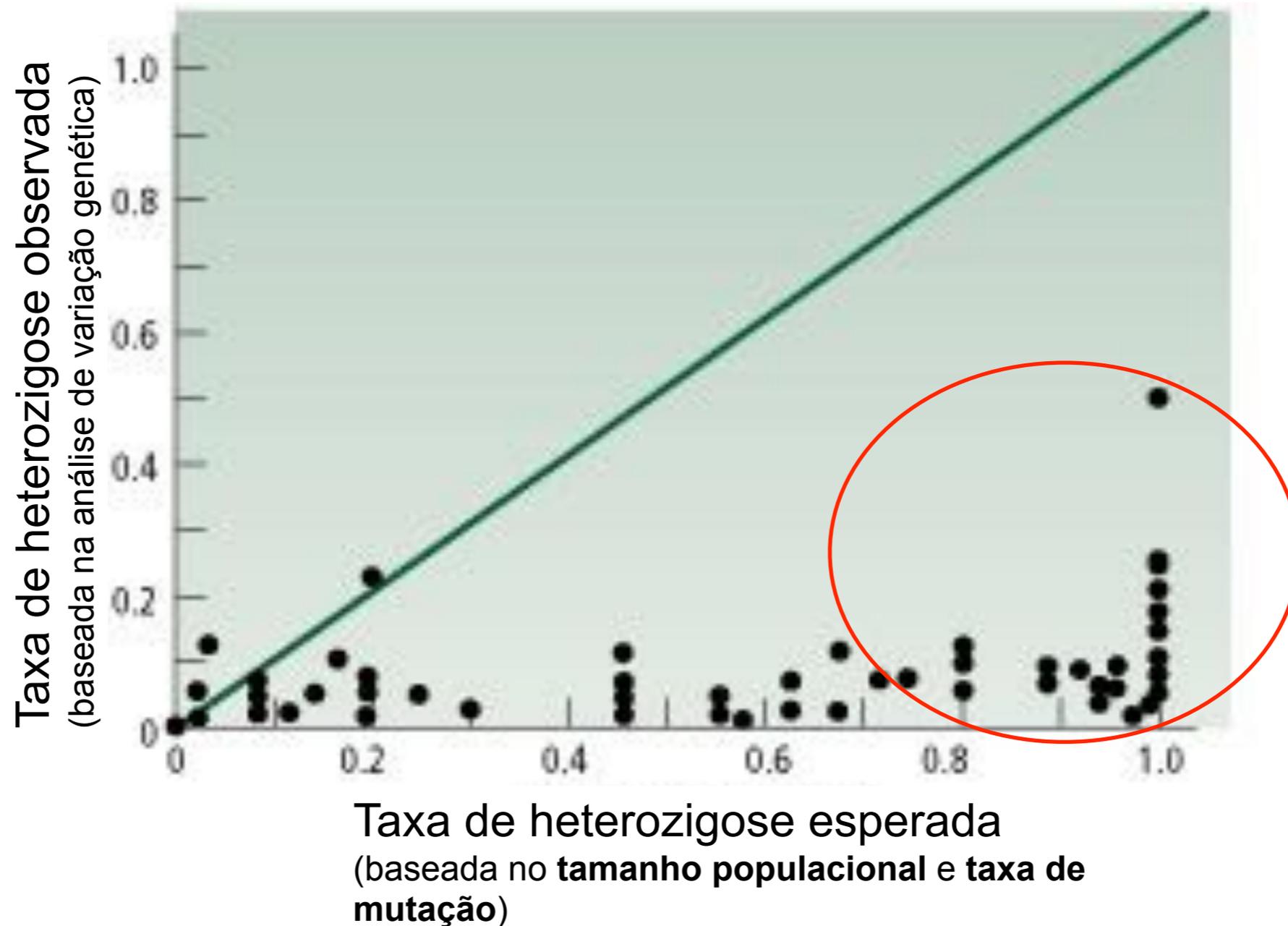


# O paradoxo da variação



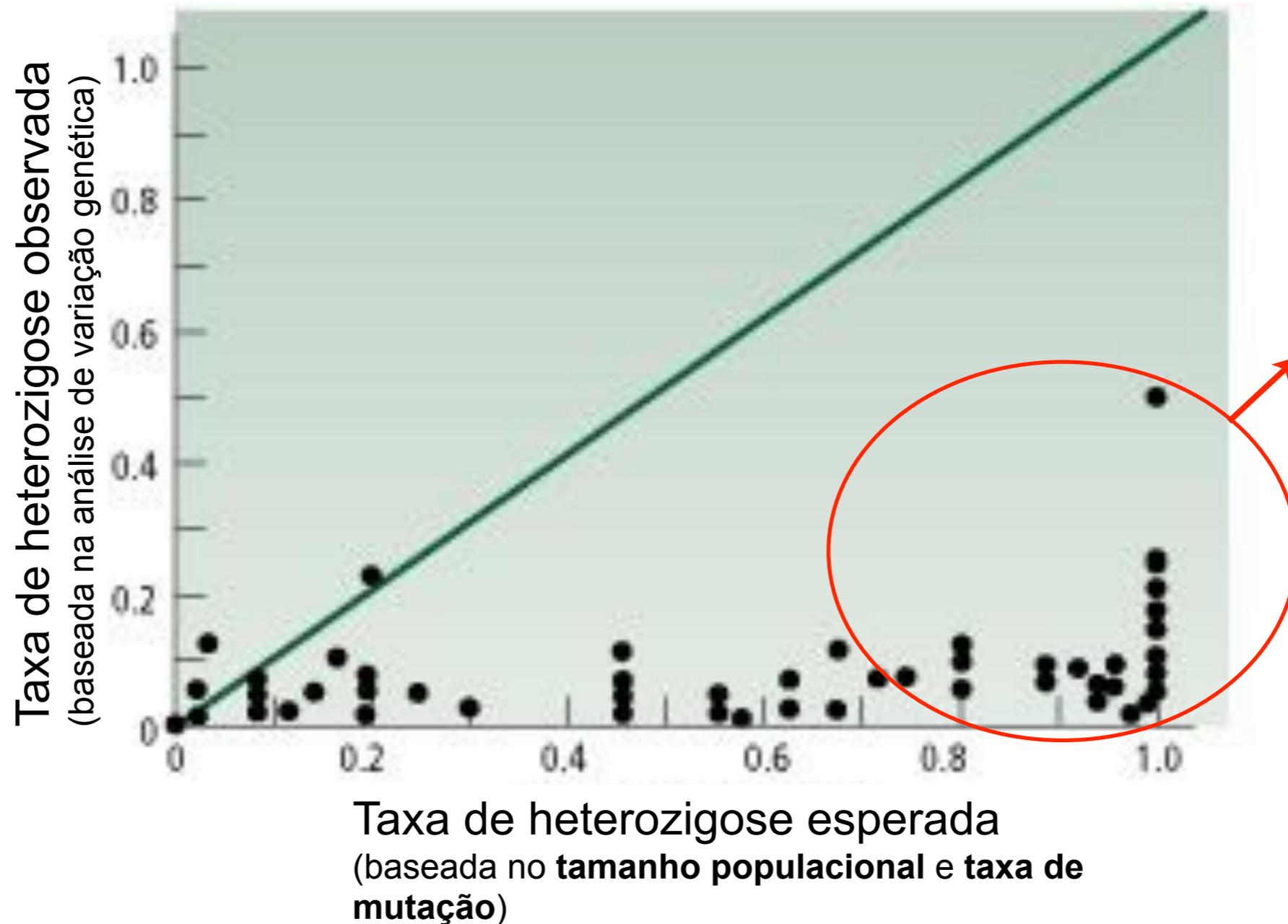
- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

# O paradoxo da variação



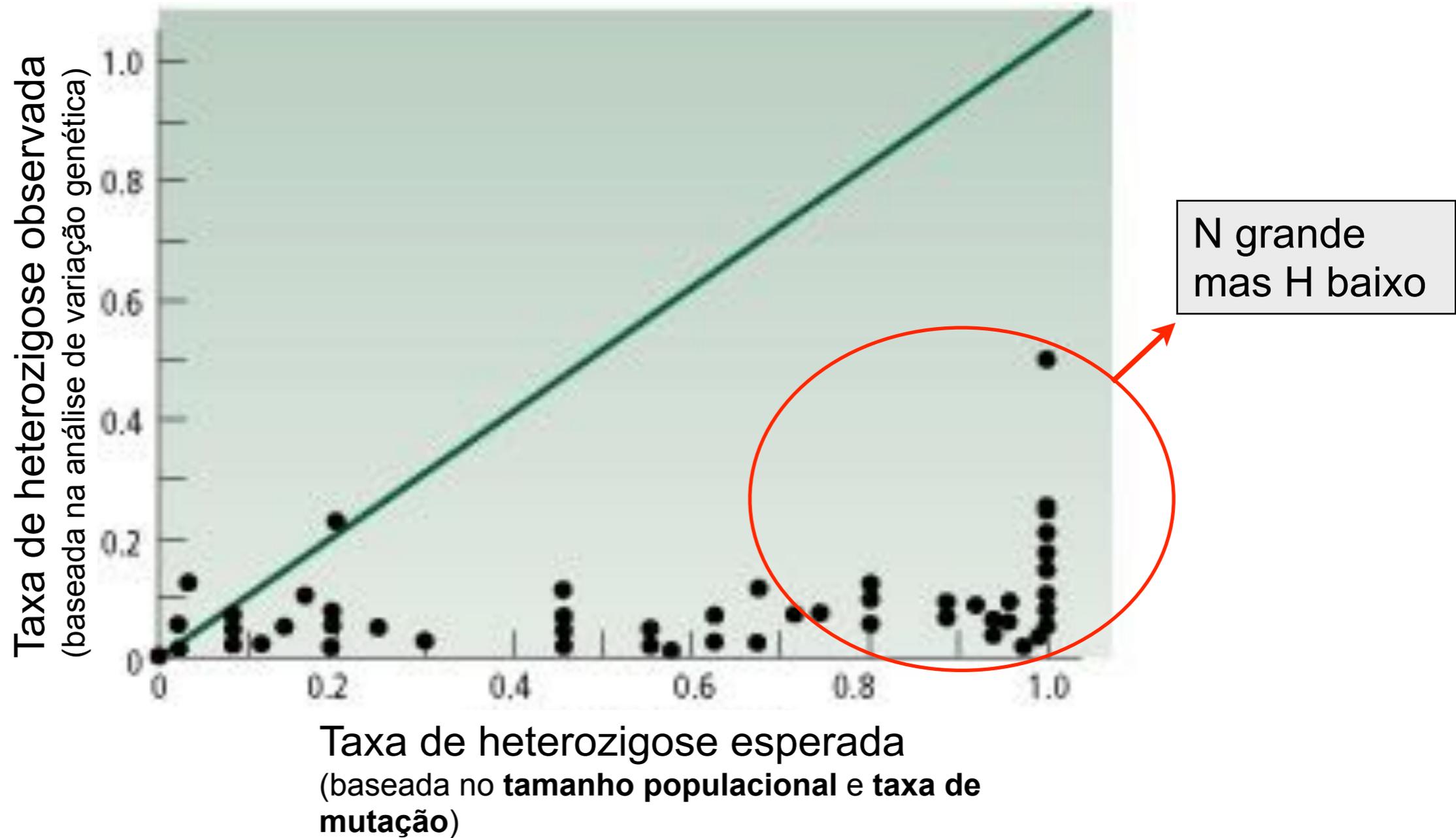
- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

# O paradoxo da variação



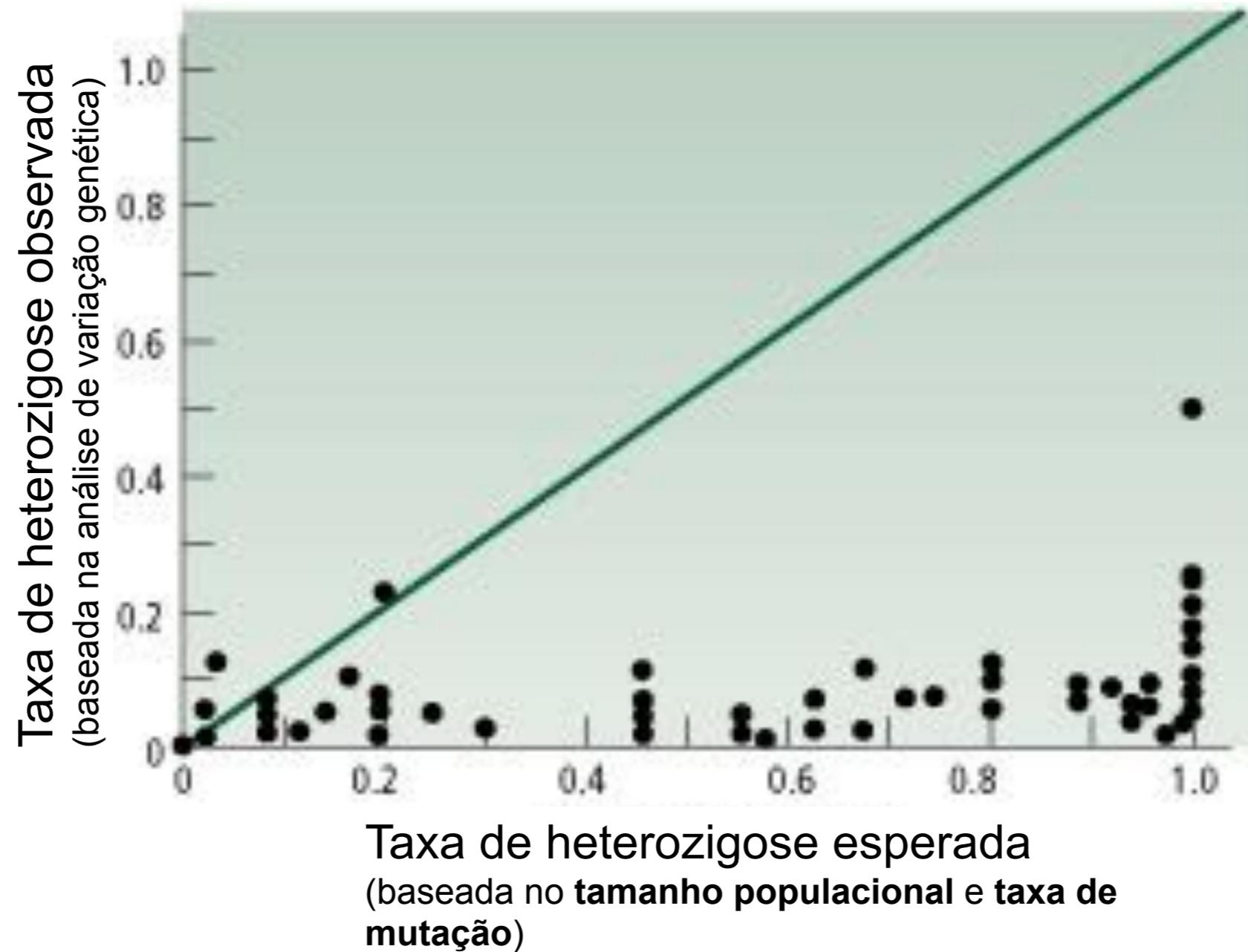
- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

# O paradoxo da variação

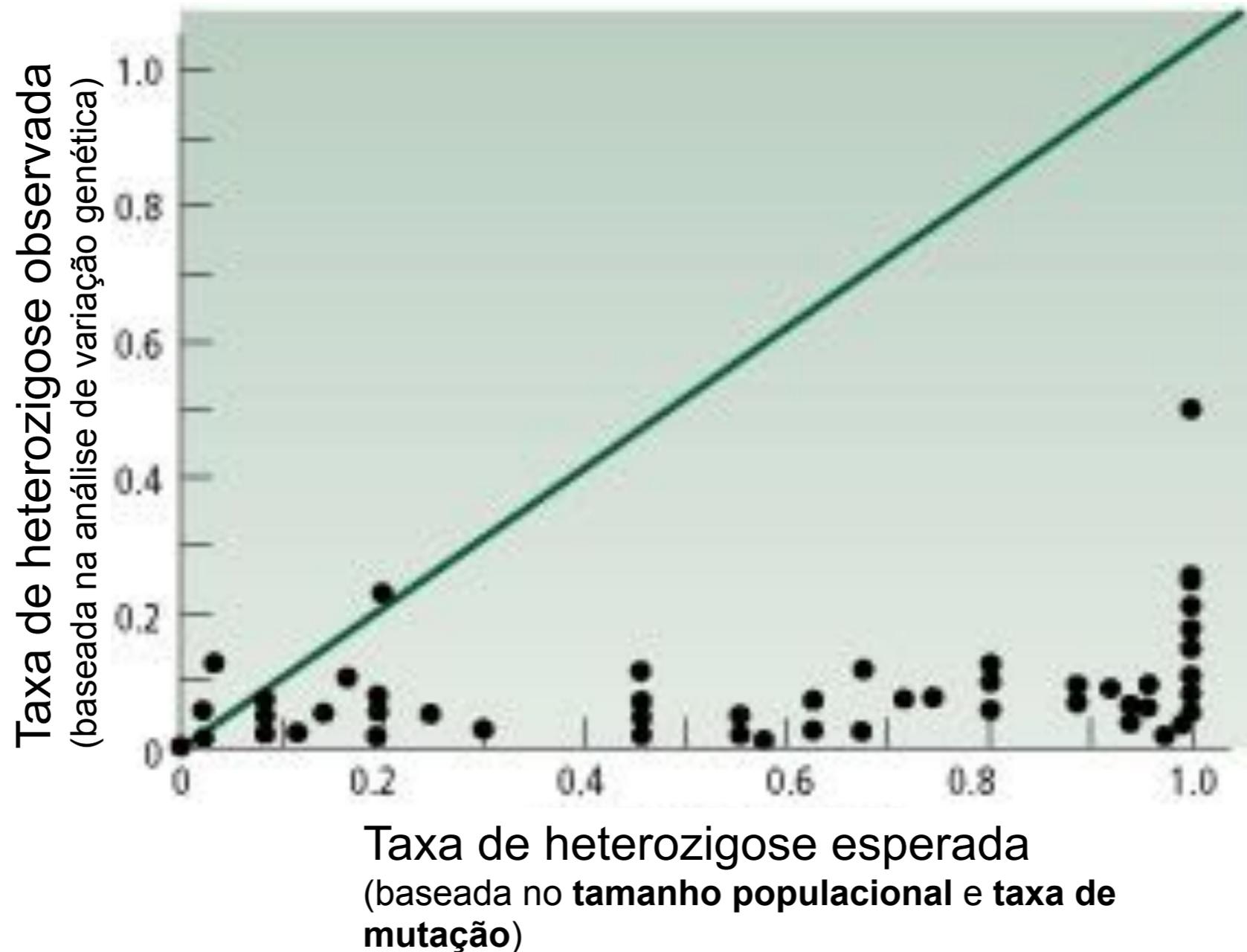


- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

# O paradoxo da variação

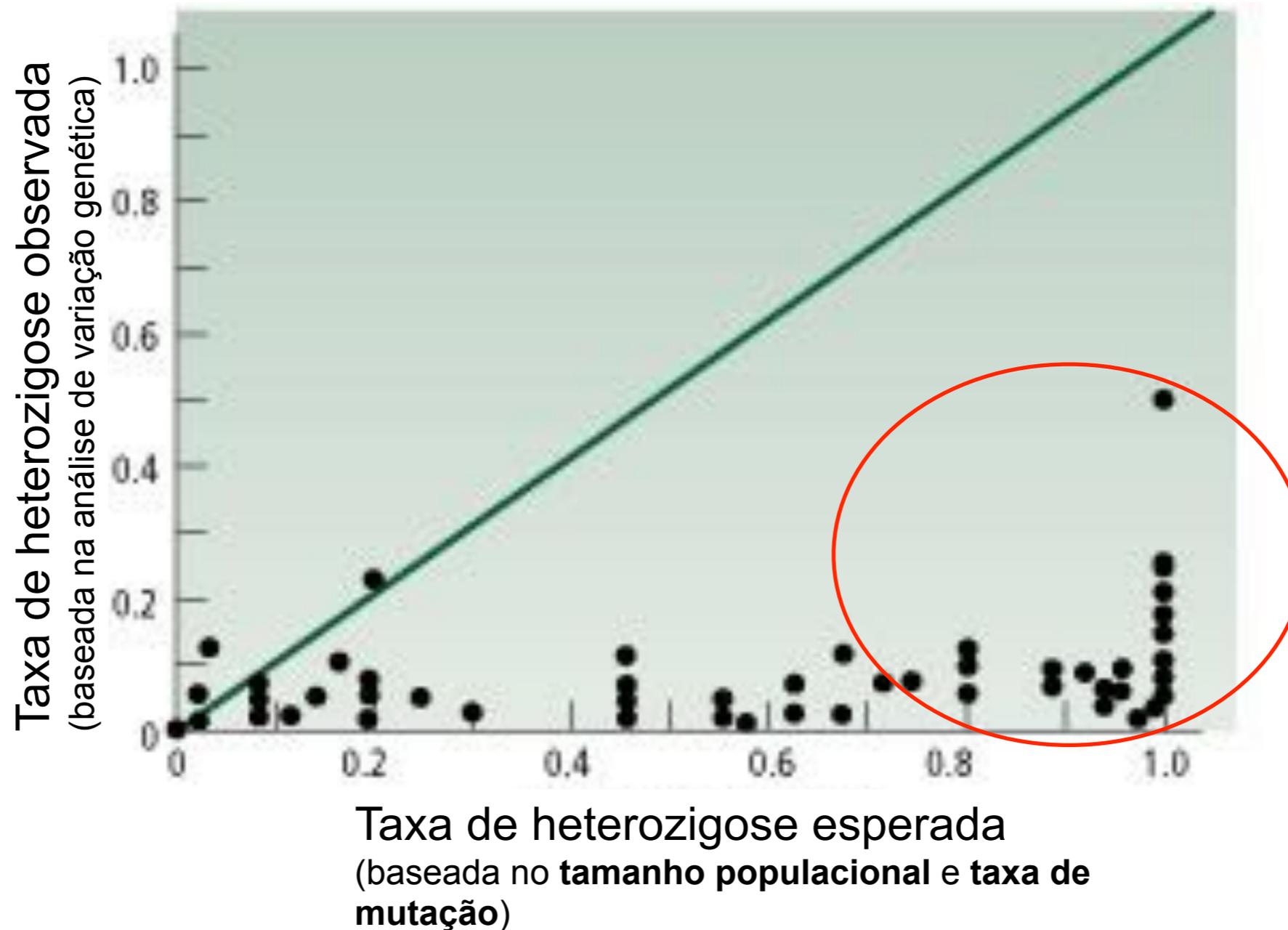


# O paradoxo da variação



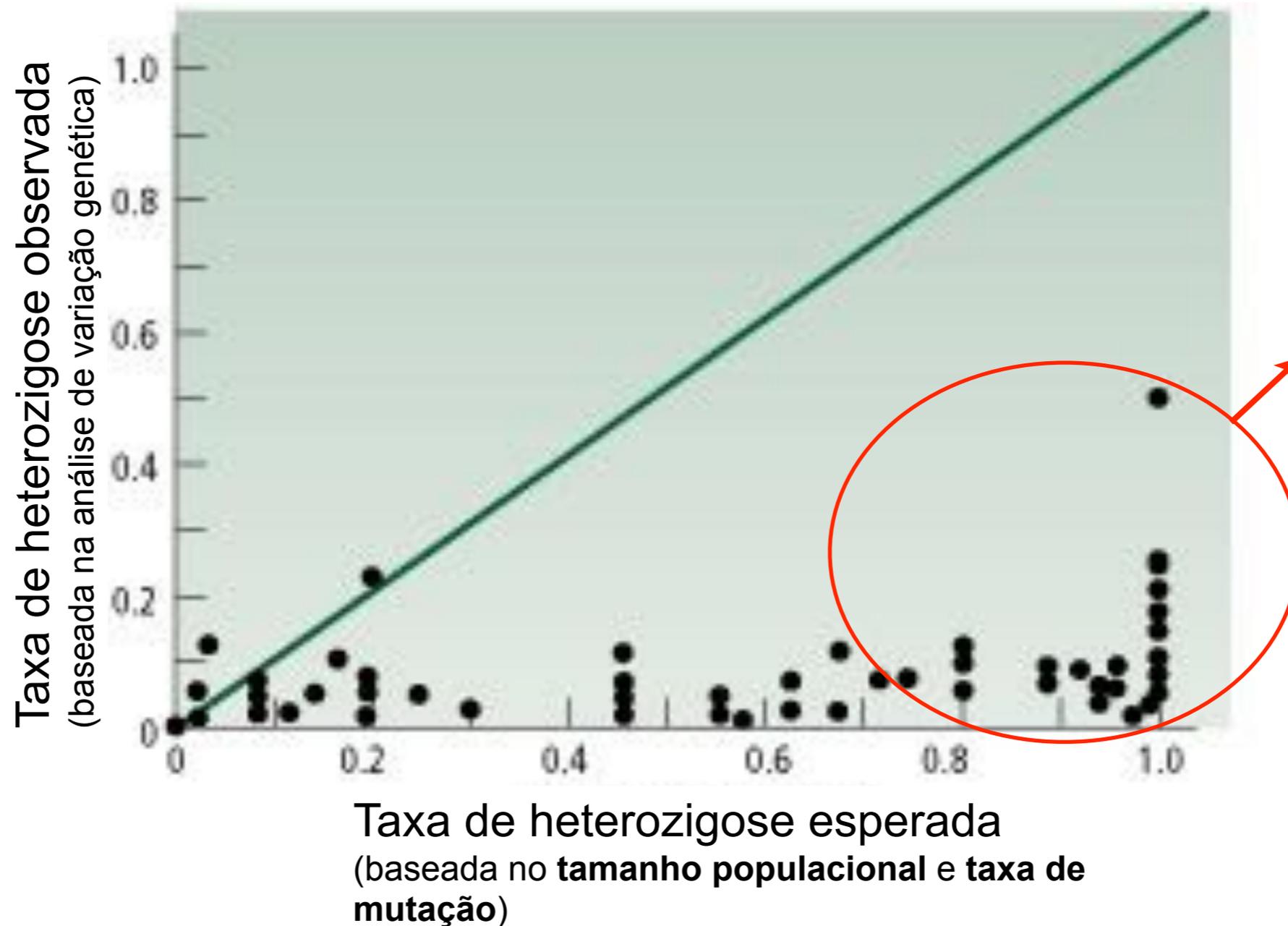
Esse resultado coloca em dúvida uma previsão importante da teoria neutra. Há algo errado com o modelo.

# O paradoxo da variação



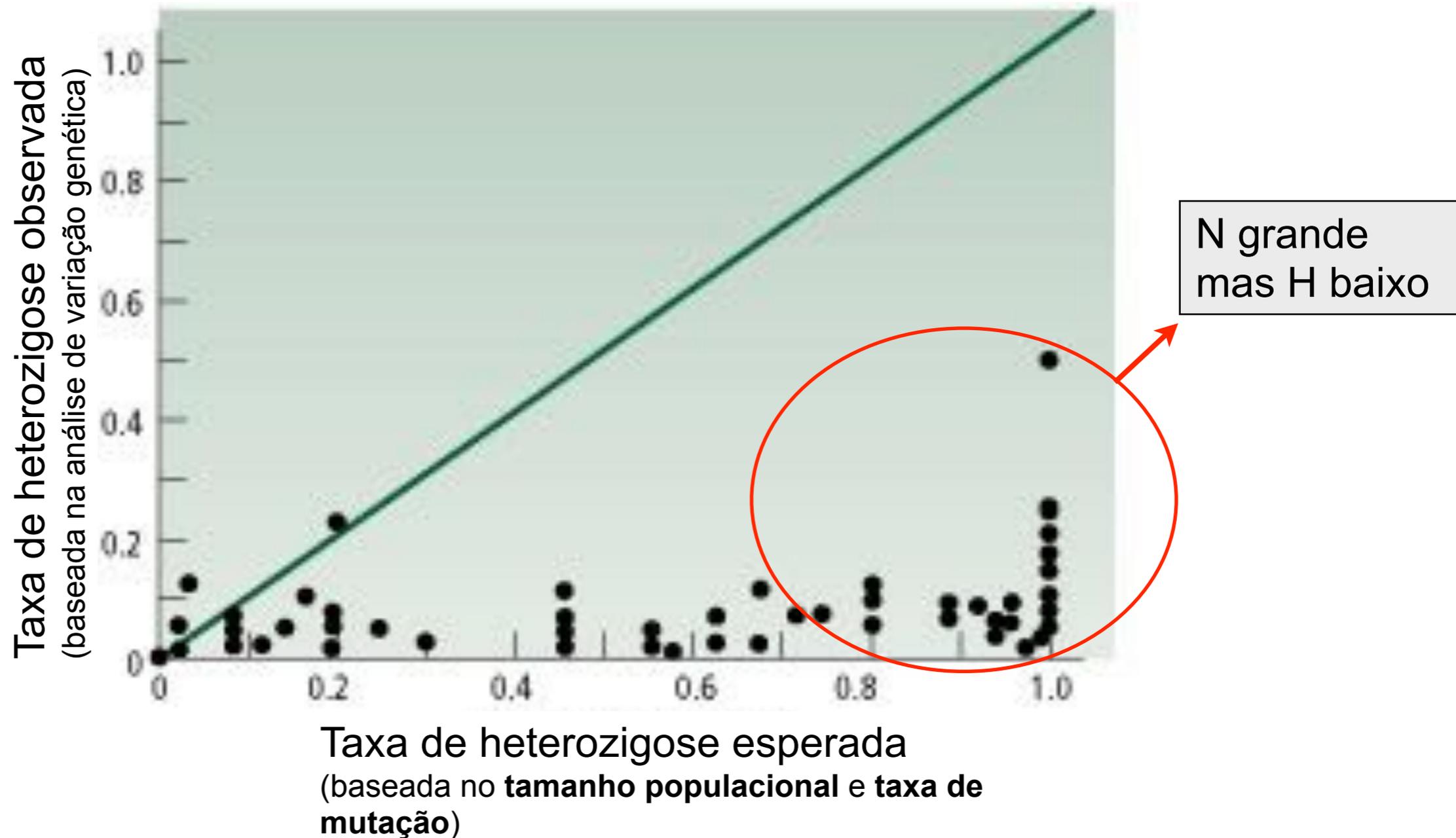
Esse resultado coloca em dúvida uma previsão importante da teoria neutra. Há algo errado com o modelo.

# O paradoxo da variação



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

# O paradoxo da variação



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

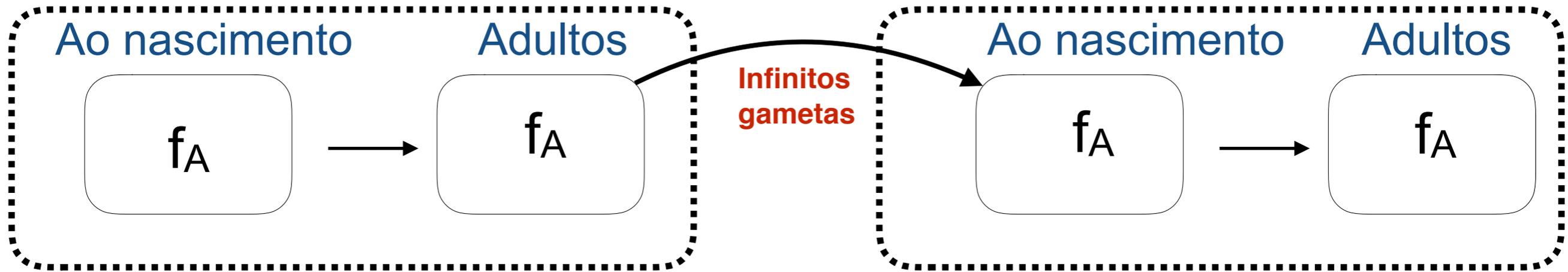
# LANCHE



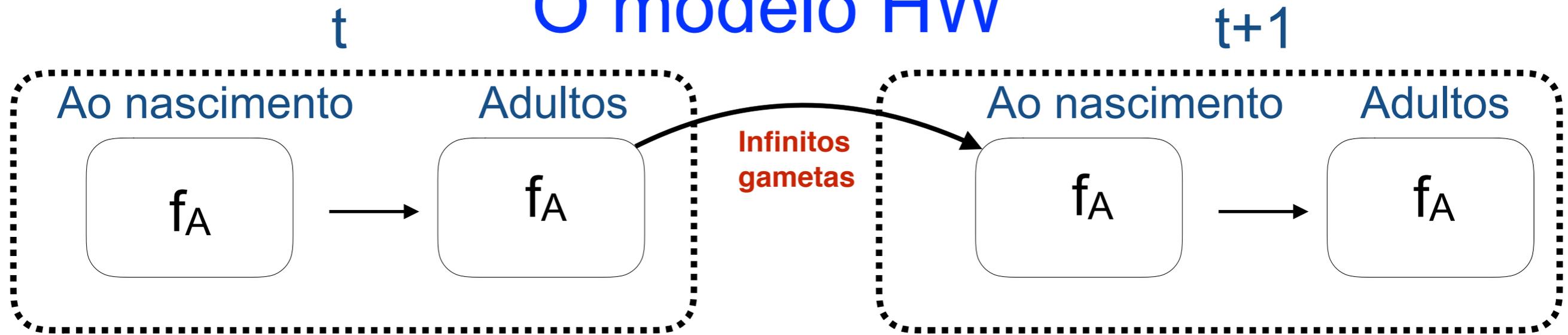
# O modelo HW

t

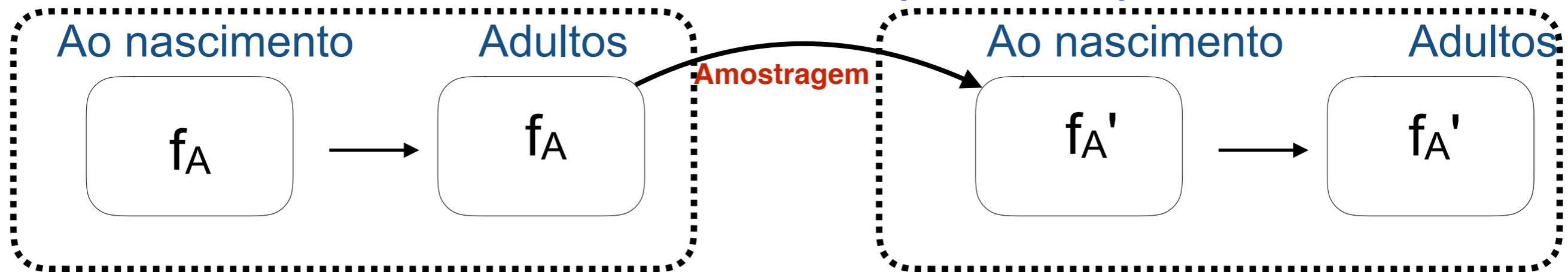
t+1



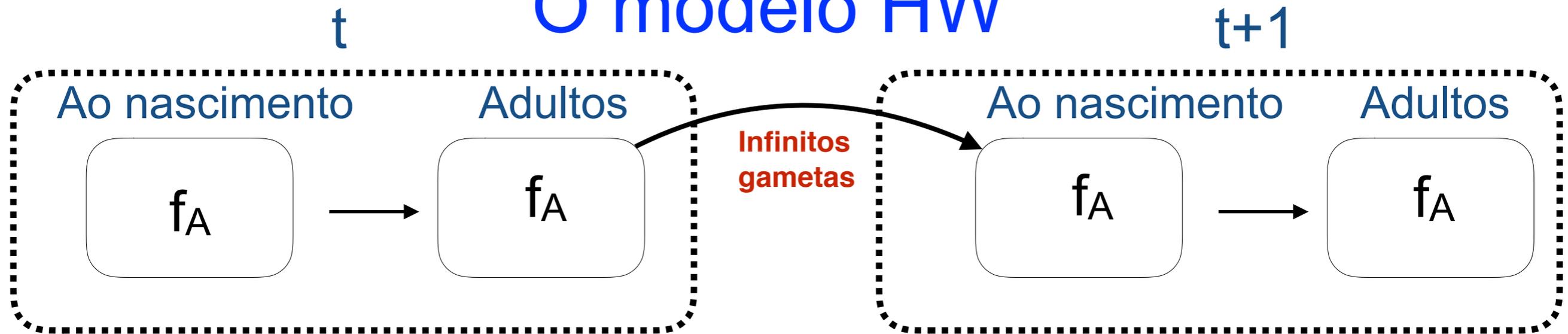
# O modelo HW



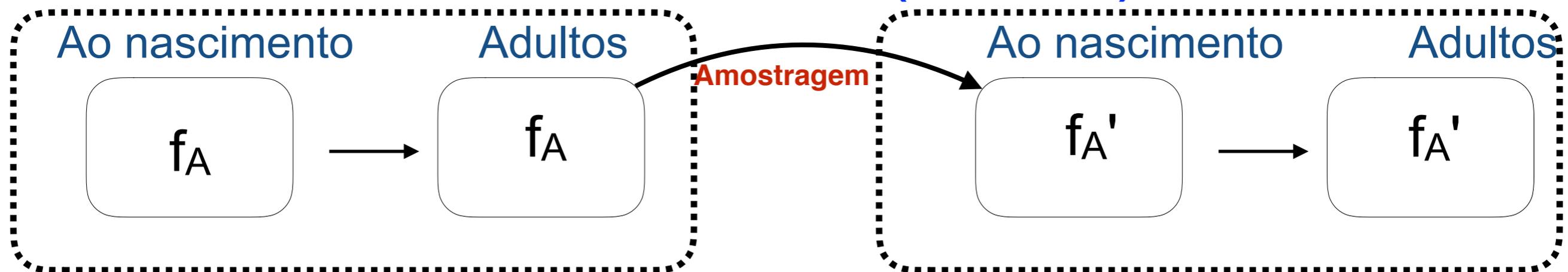
# O modelo WF (deriva)



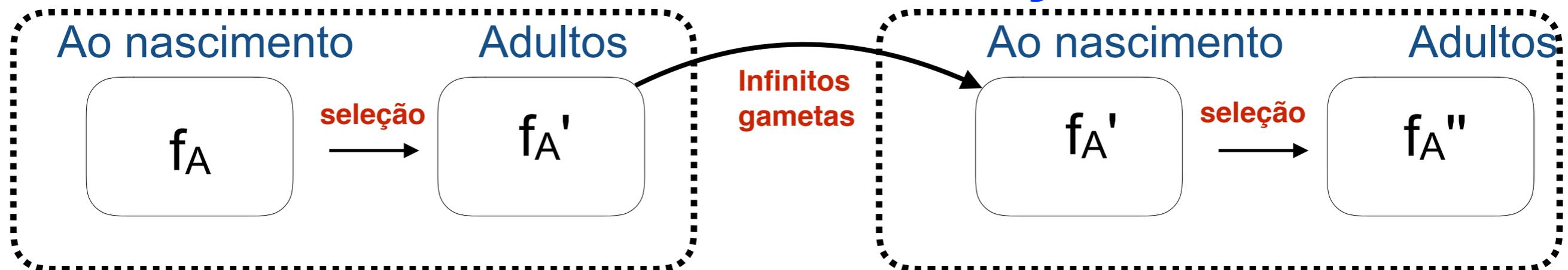
# O modelo HW



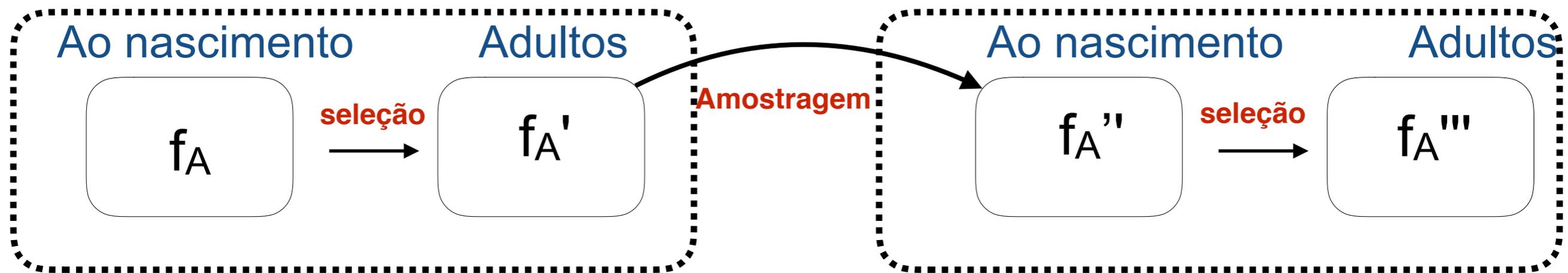
# O modelo WF (deriva)



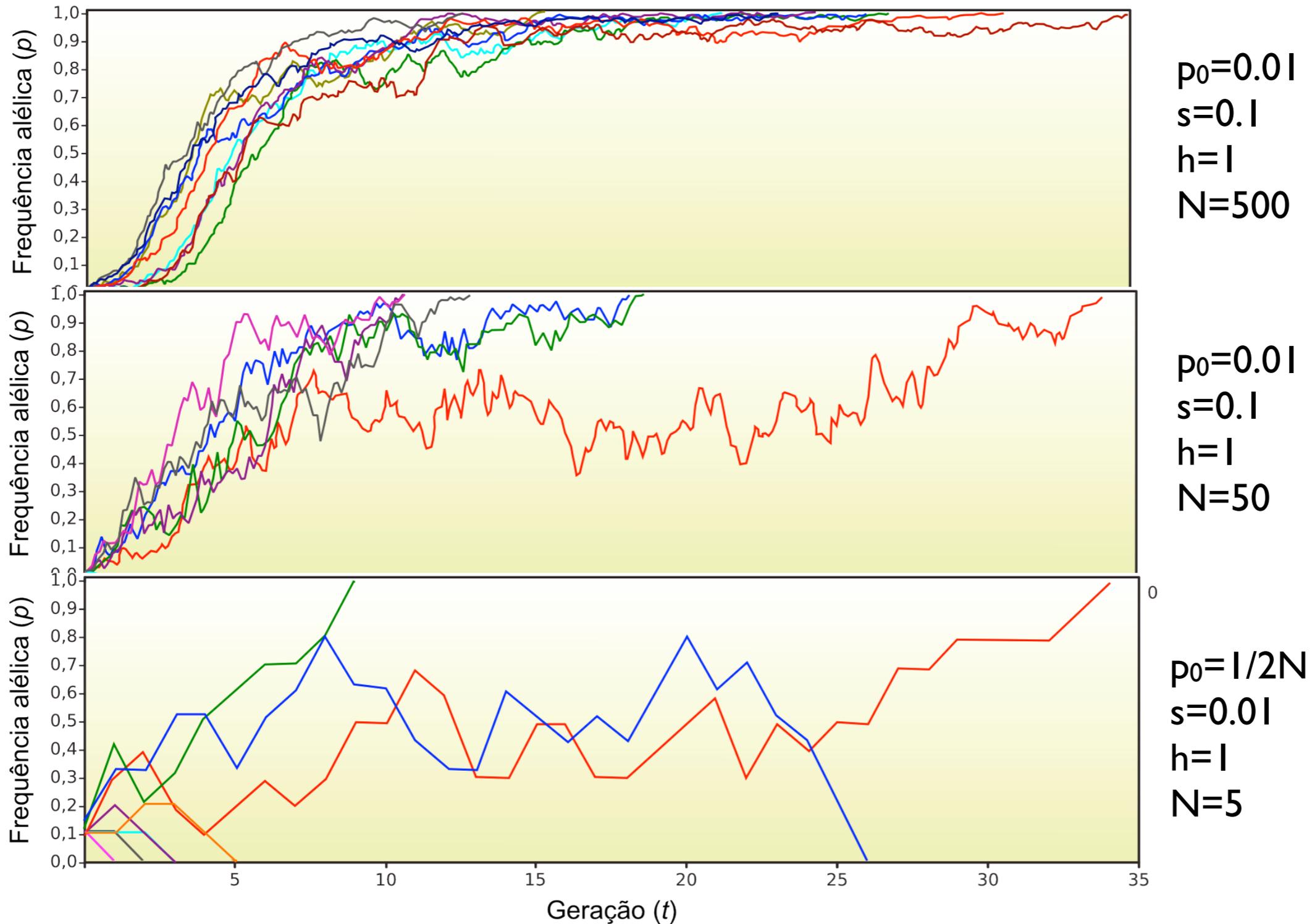
# O modelo de seleção



# O modelo de seleção + deriva



# Interação entre seleção e deriva: modelo



# Em modelos com seleção e deriva:

- Mutações vantajosas podem ser perdidas
- Mutações prejudiciais podem se fixar
- Mudanças mal-adaptativas serão mais comuns quando há mais deriva (ou seleção é mais fraca).
- **Para mutações “quase neutras” (que tem efeitos pequenos sobre valor adaptativo) seleção só prevalece em populações grandes**

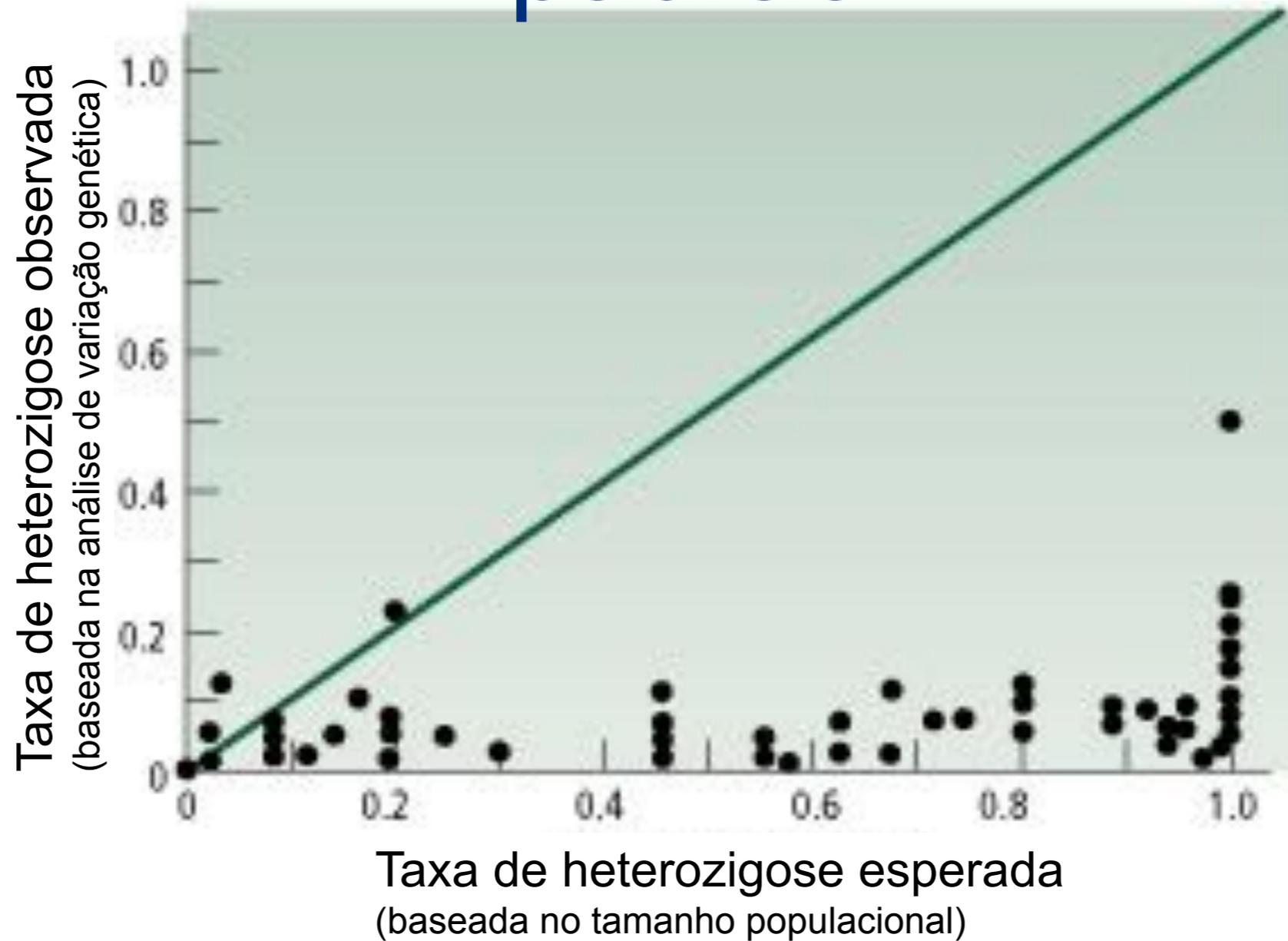
# A teoria quase neutra

“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”

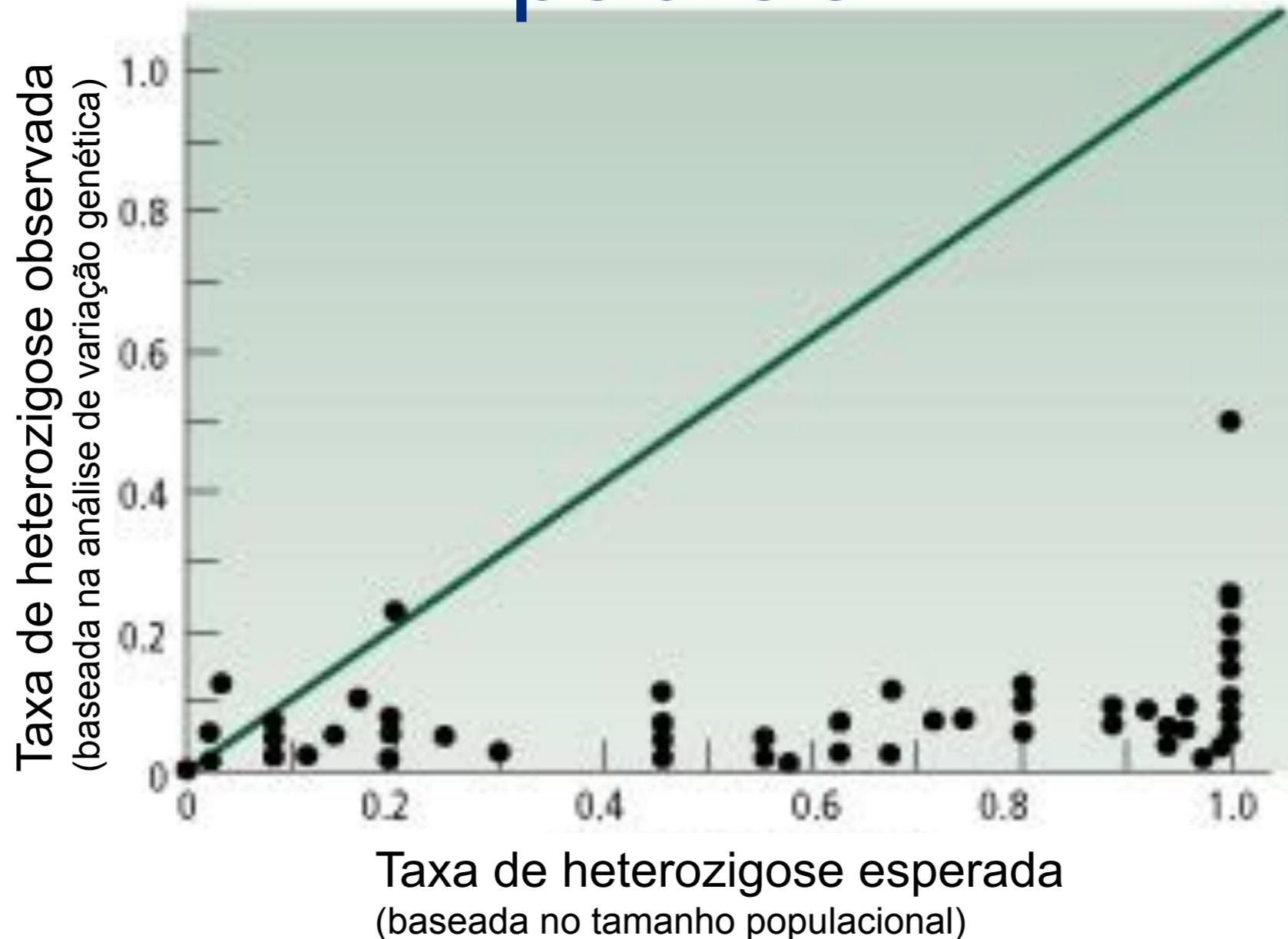
Tomoko Ohta



# Seleção sobre "quase neutras" explica padrão

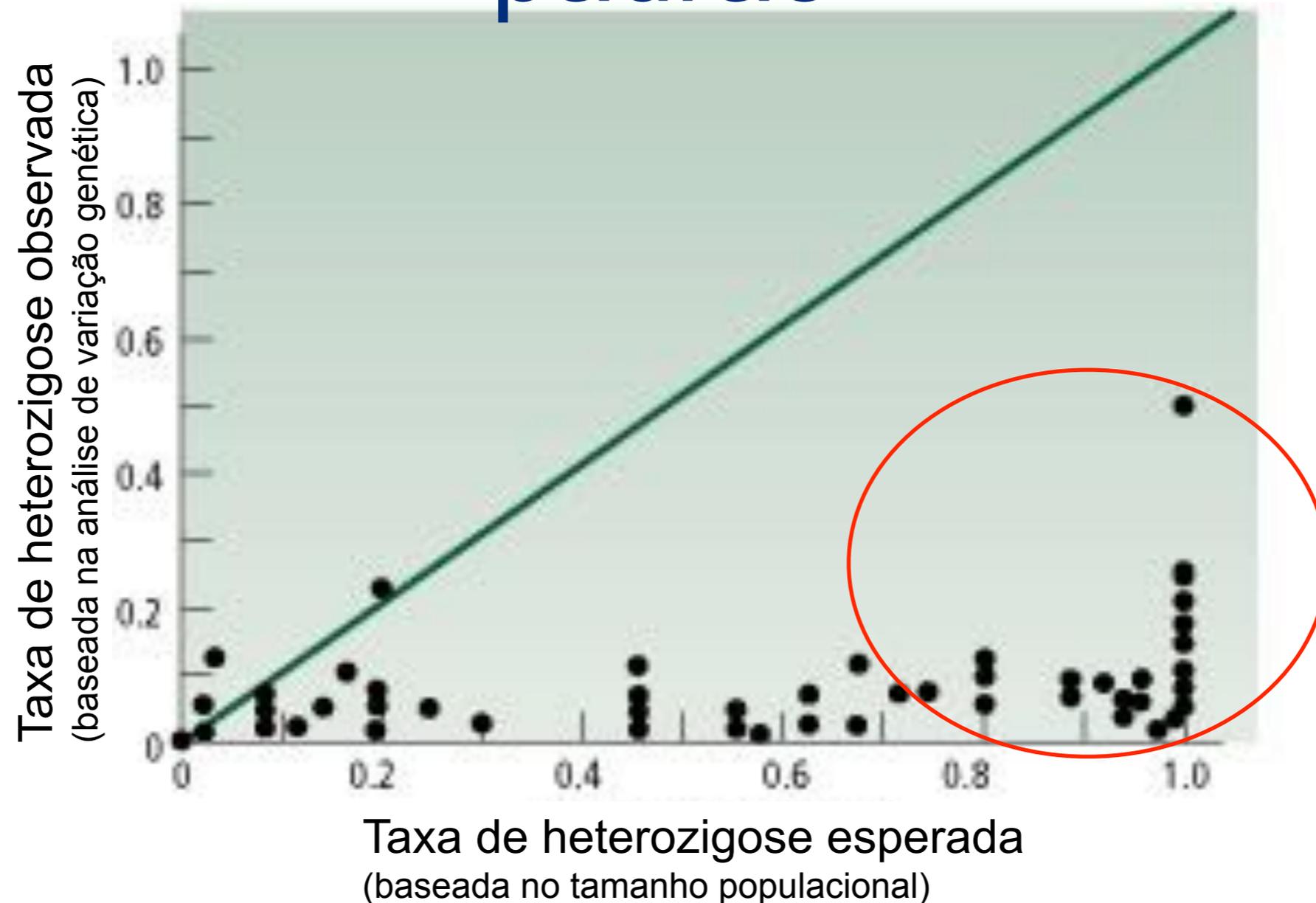


# Seleção sobre "quase neutras" explica padrão



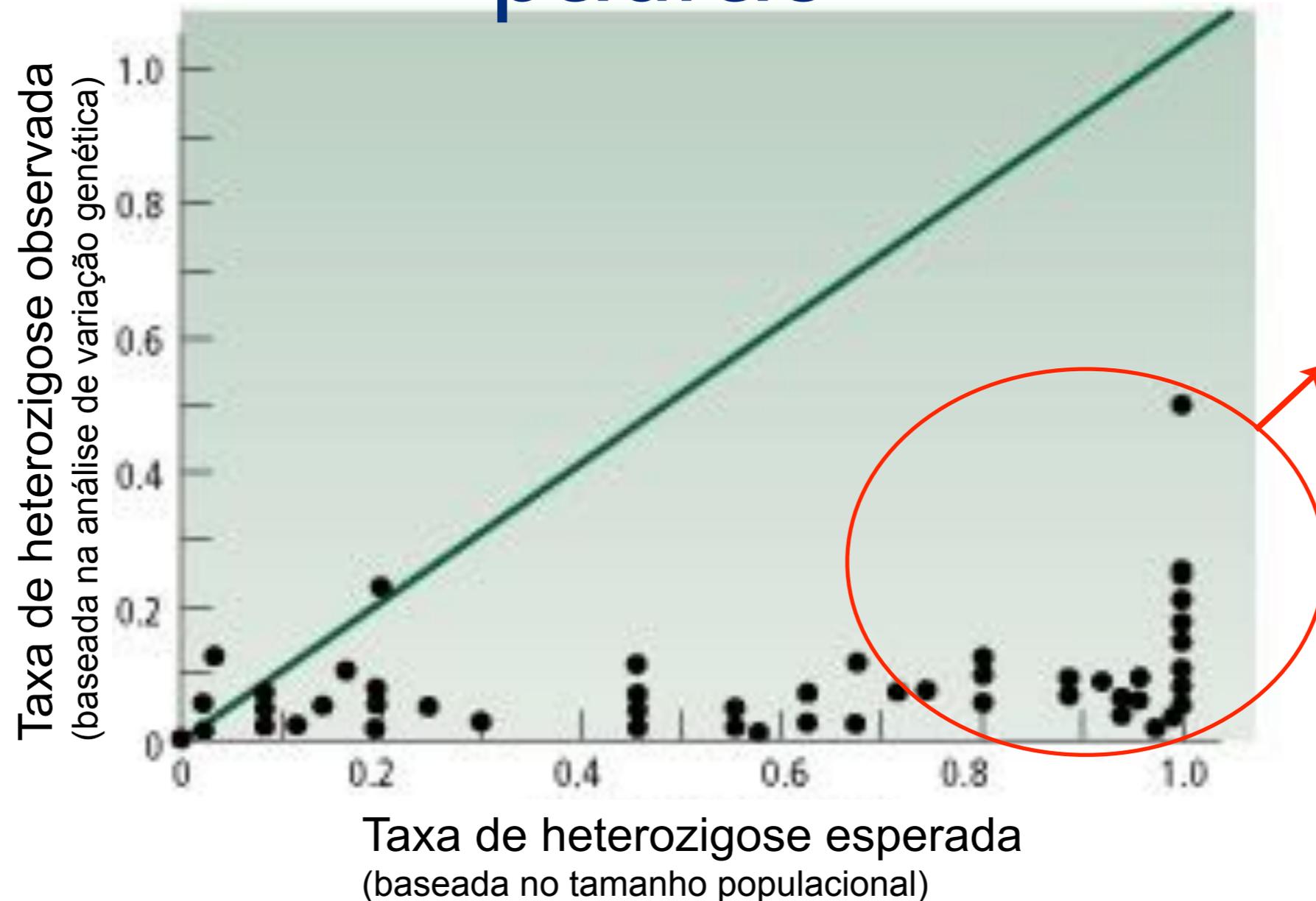
Explicação: em populações maiores, mais variação fracamente deletéria é removida

# Seleção sobre "quase neutras" explica padrão



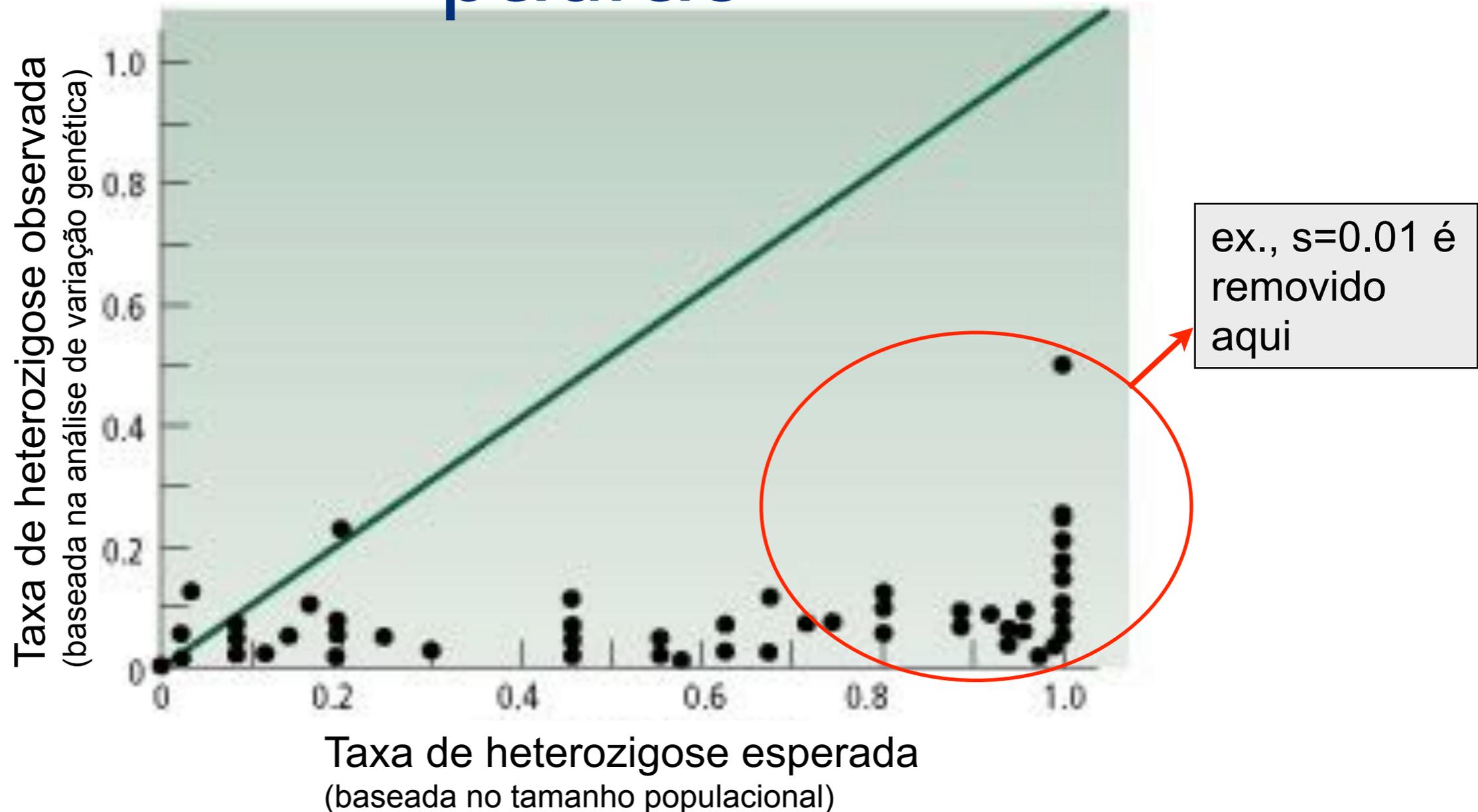
Explicação: em populações maiores, mais variação fracamente deletéria é removida

# Seleção sobre "quase neutras" explica padrão



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

# Seleção sobre "quase neutras" explica padrão



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

# Há muitas mutações quase neutras?



**Ilha:** *Anas luzonica*



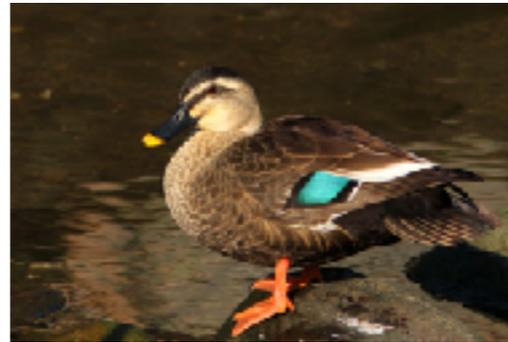
**Continente:** *Anas zonorhyncha*

Johnson and Seger, 2001.  
Mol Biol Evol.

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

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

# Há muitas mutações quase neutras?



**Ilha:** *Anas luzonica*

**Continente:** *Anas zonorhyncha*



Mais  
substituições  
não-sinônimas

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>

# Há muitas mutações quase neutras?

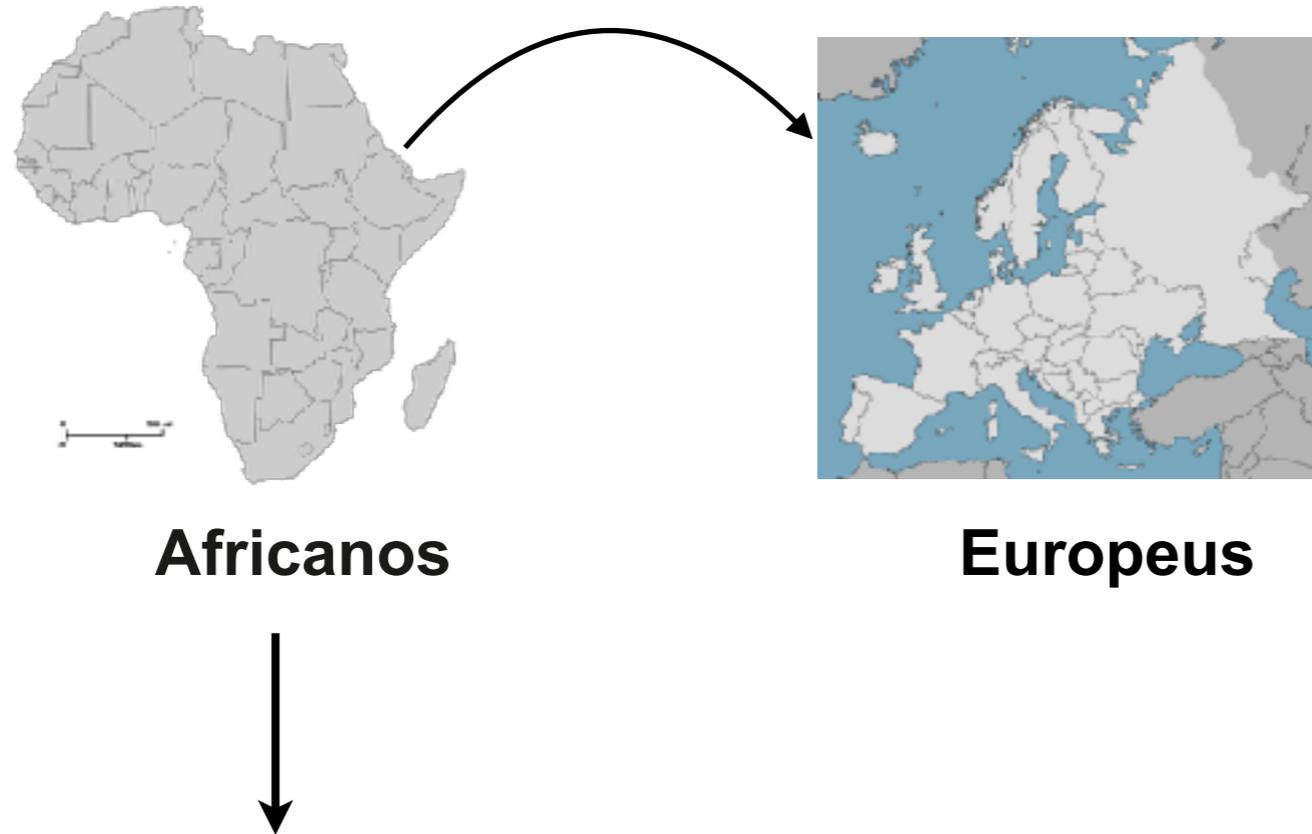


**Africanos**

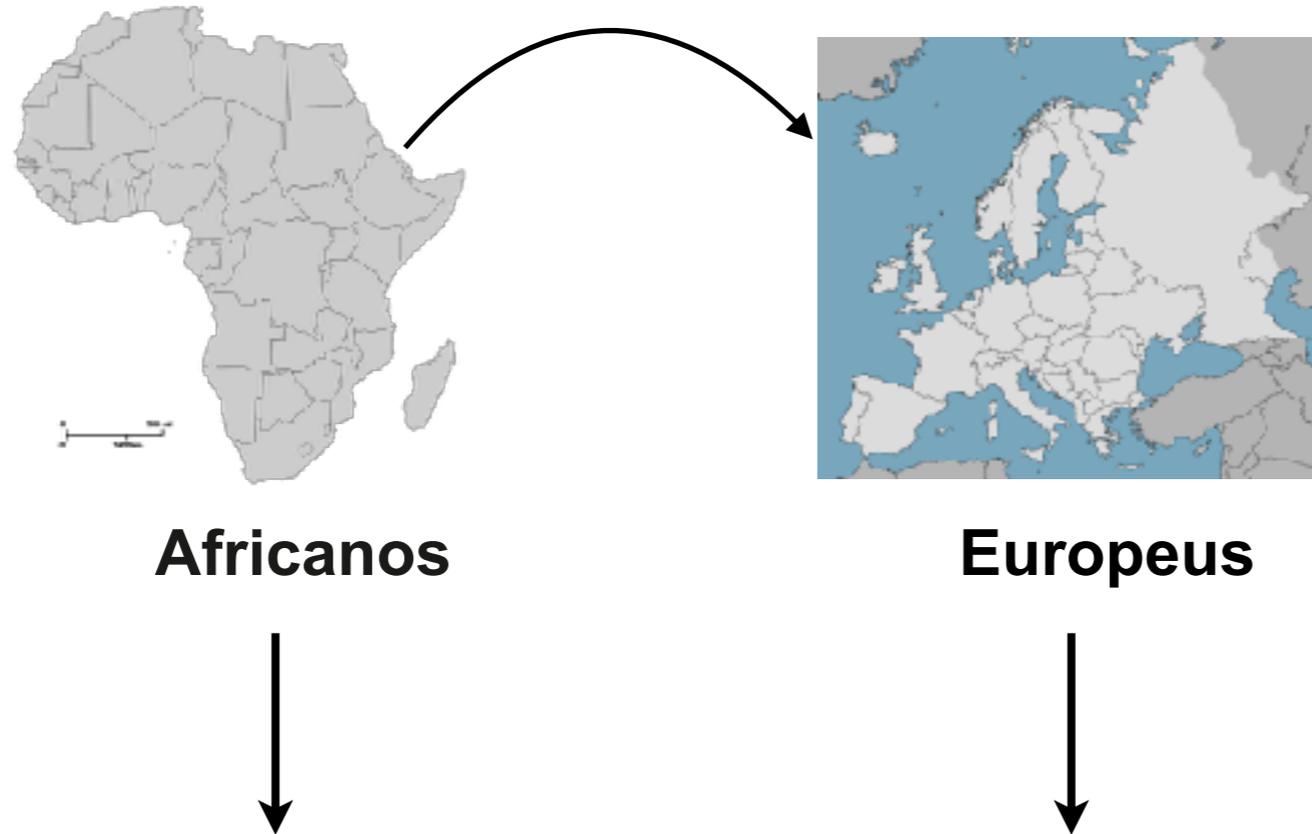


**Europeus**

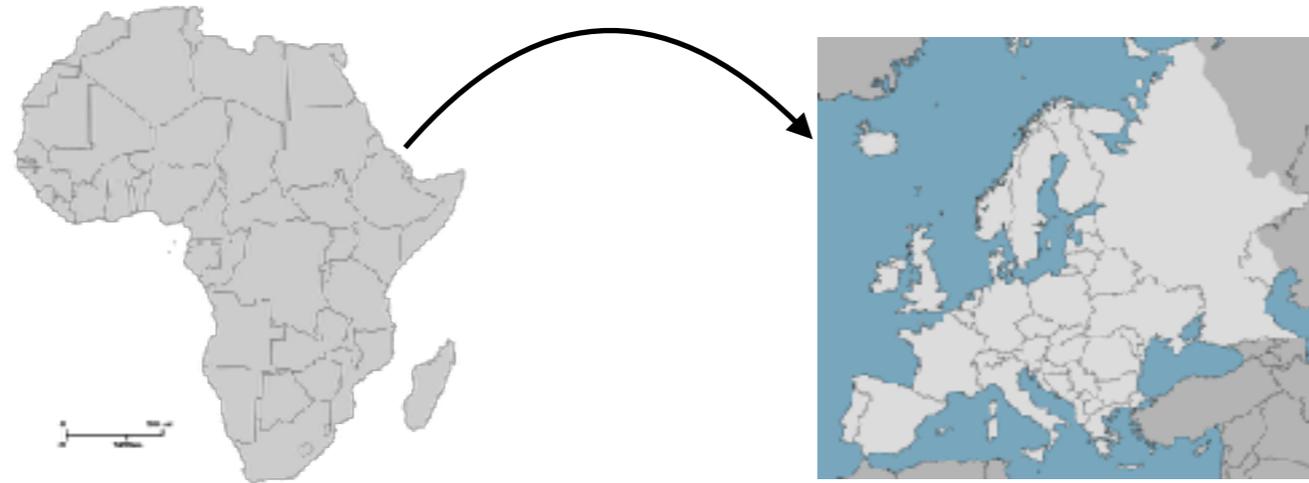
# Há muitas mutações quase neutras?



# Há muitas mutações quase neutras?



# Há muitas mutações quase neutras?



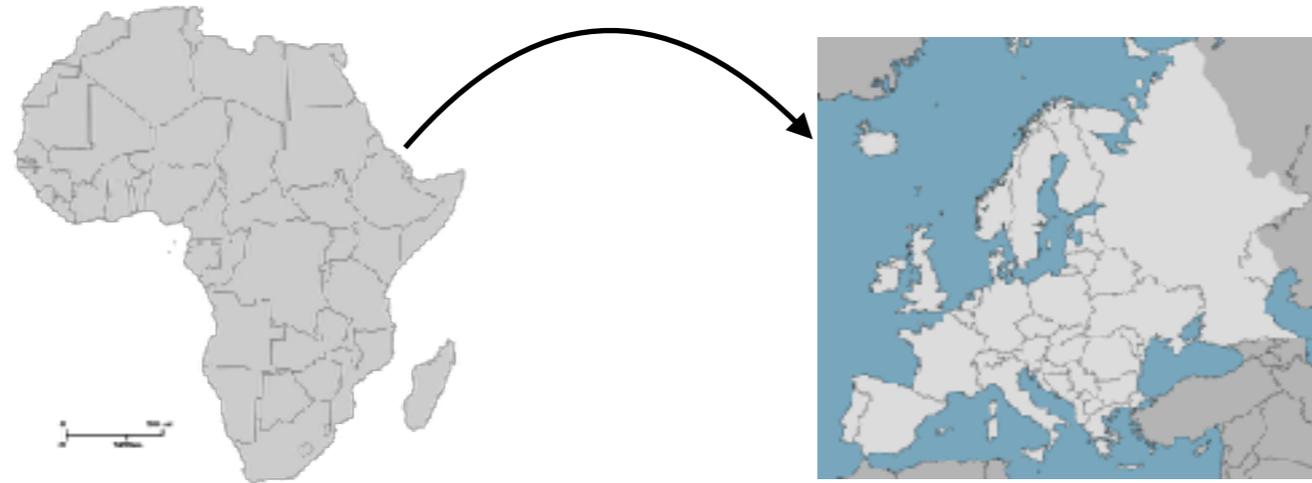
**Africanos**

**Europeus**



Menos  
polimorfismos  
não-sinônimos

# Há muitas mutações quase neutras?



**Africanos**

**Europeus**

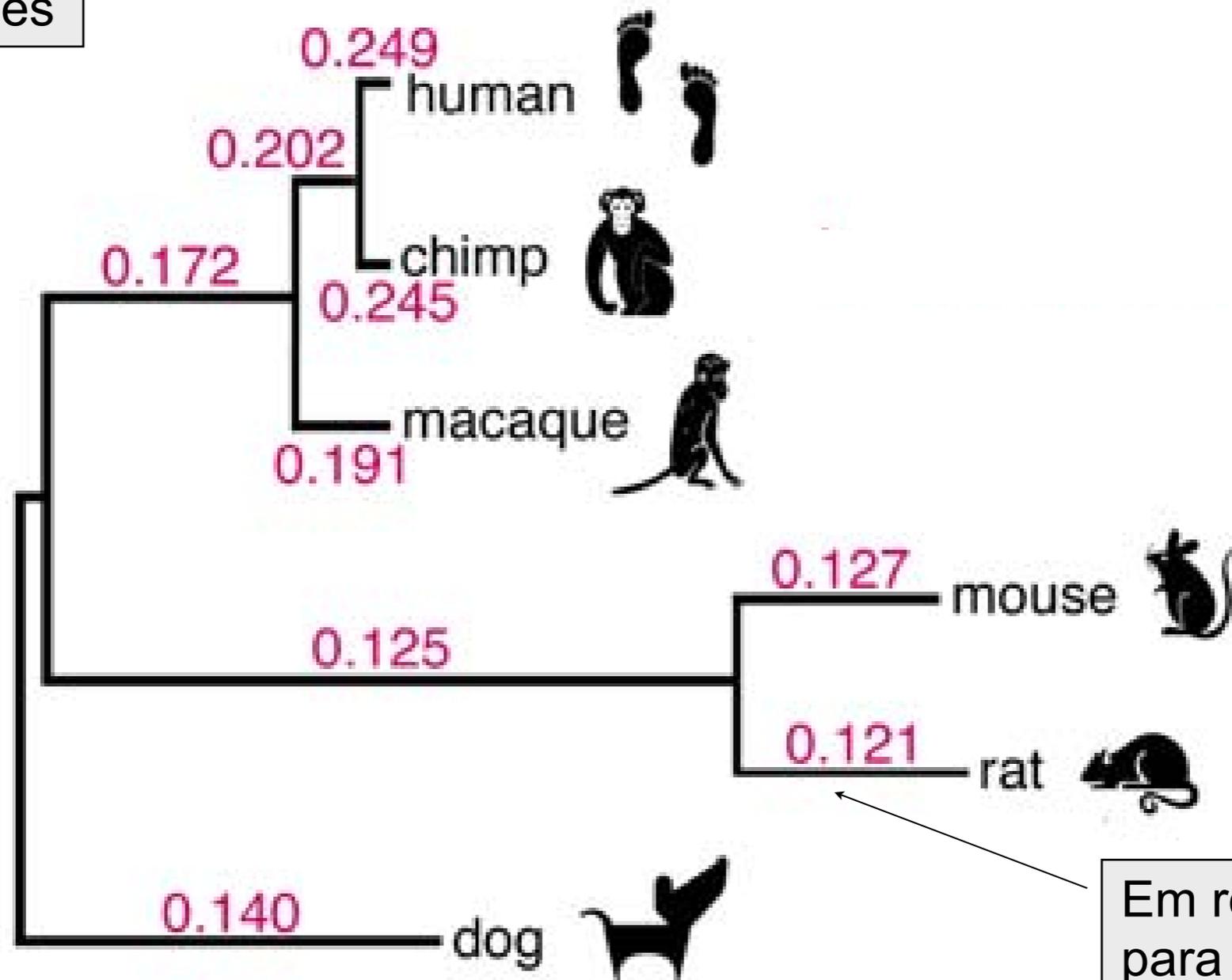


Menos  
polimorfismos  
não-sinônimos

Mais  
polimorfismos  
não-sinônimos

# Há muitas mutações quase neutras?

6 mamíferos  
16,500 genes



Em rosa: kN/kS  
para ramo

# Há muitas mutações quase neutras?

- Exemplos sugerem que sim!
- **Populações grandes:** seleção mais eficaz remove deletérias -> explica “paradoxo da variação”.
- **Resolve problemas da teoria neutra:** (1) relógio irregular (2)  $H$  baixo para espécies com grande tamanho populacional

# Mensagens da aula

- Muita mudança evolutiva deve-se à deriva. Como prevê teoria neutra (TN), há muita seleção negativa.
- O relógio é “relativamente constante”. Mas tem irregularidades. A previsão da TN é só aproximada.
- Há menos variação ( $H$ ) em populações com  $N$  grande do que esperado pela Teoria Neutra
  - Duas explicações: mutações fracamente deletérias e tamanho efetivo
- Há evidências para o maior acúmulo de variantes fracamente deletérias em populações menores