

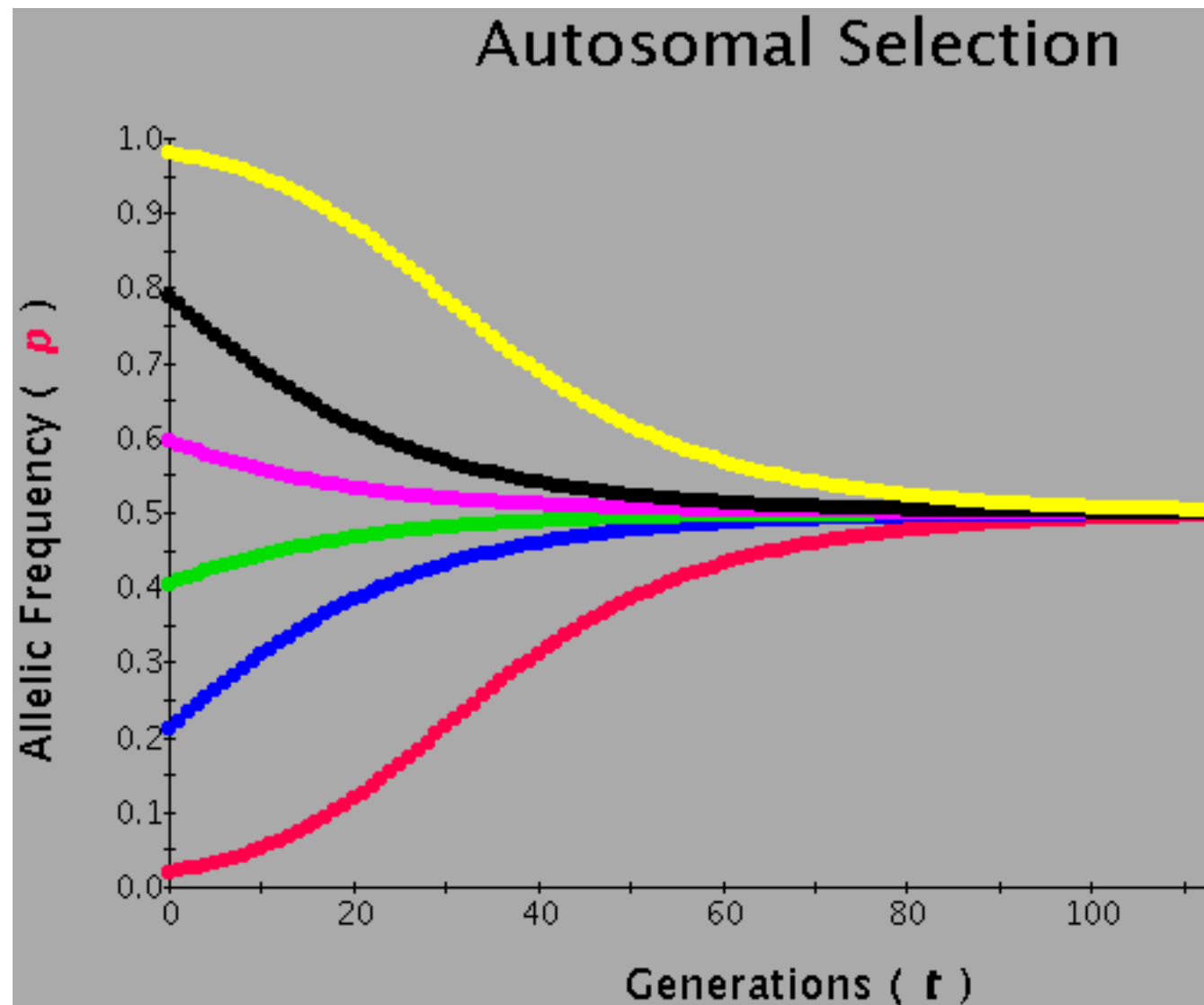
# Integração de forças evolutivas: interação entre deriva e seleção

BIO 208 - Processos Evolutivos - 2016  
Diogo Meyer

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

# Modelo determinístico de seleção

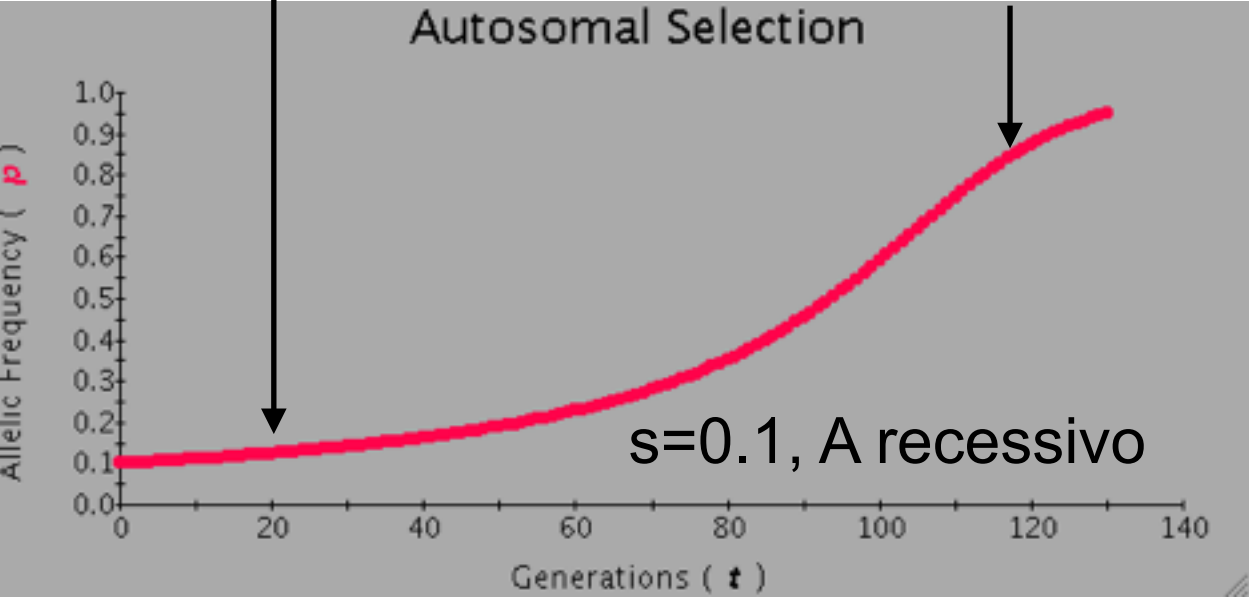
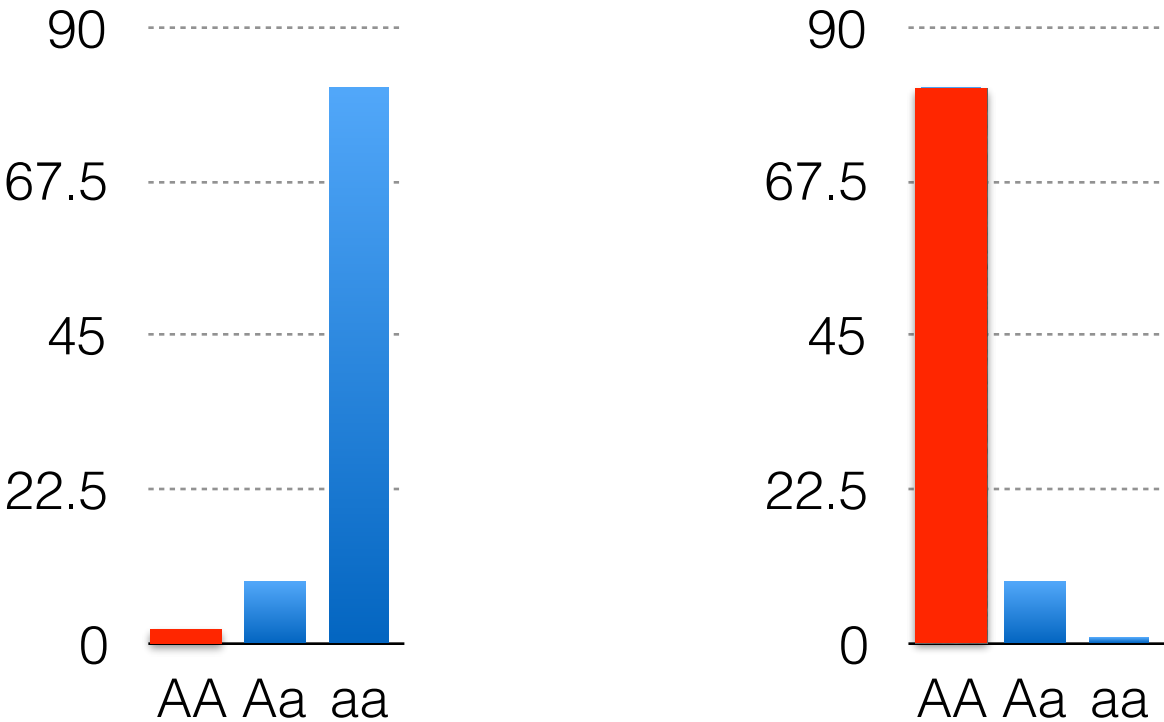
Vantagem do heterozigoto



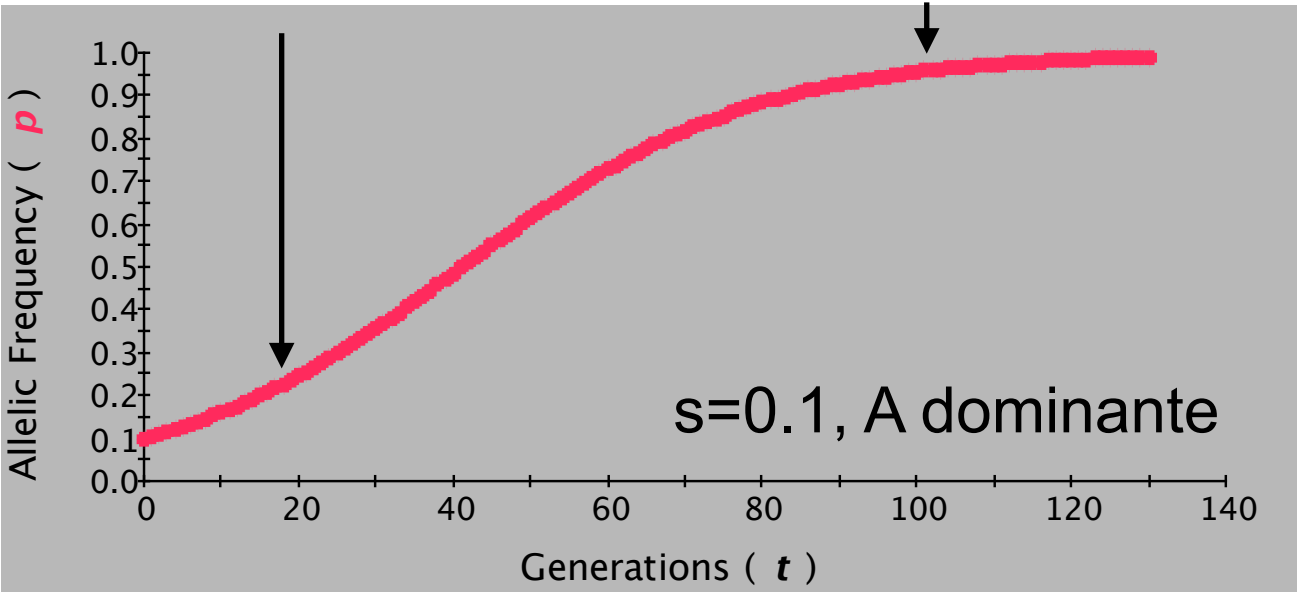
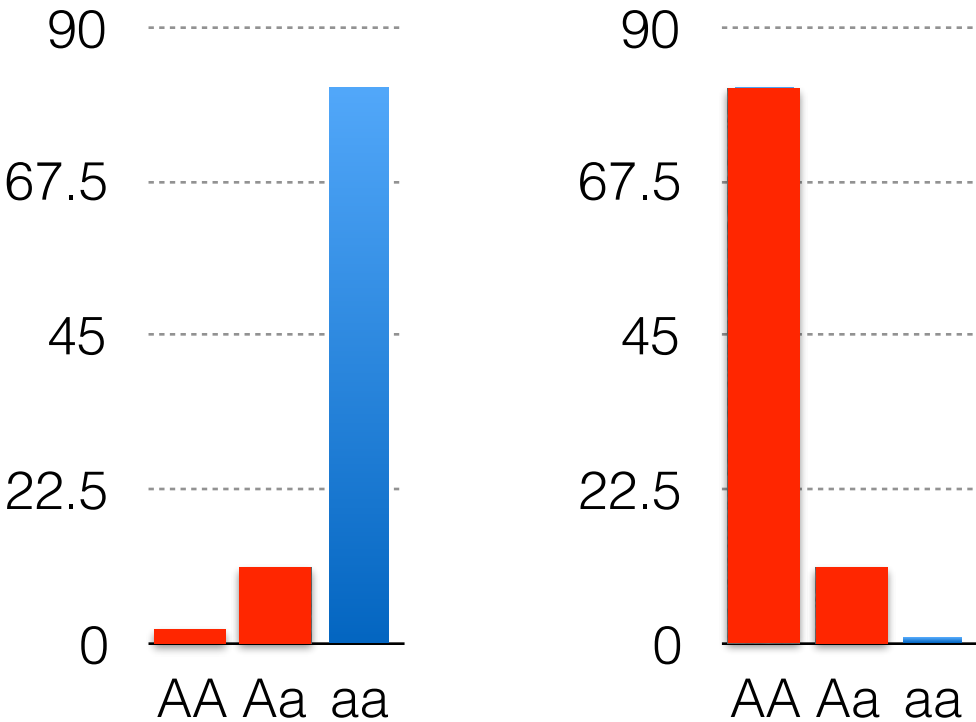
AA	Aa	aa
0,9	1	0,9

# Modelo determinístico de seleção

Mutação vantajosa se fixa  
Mutação deletéria é eliminada

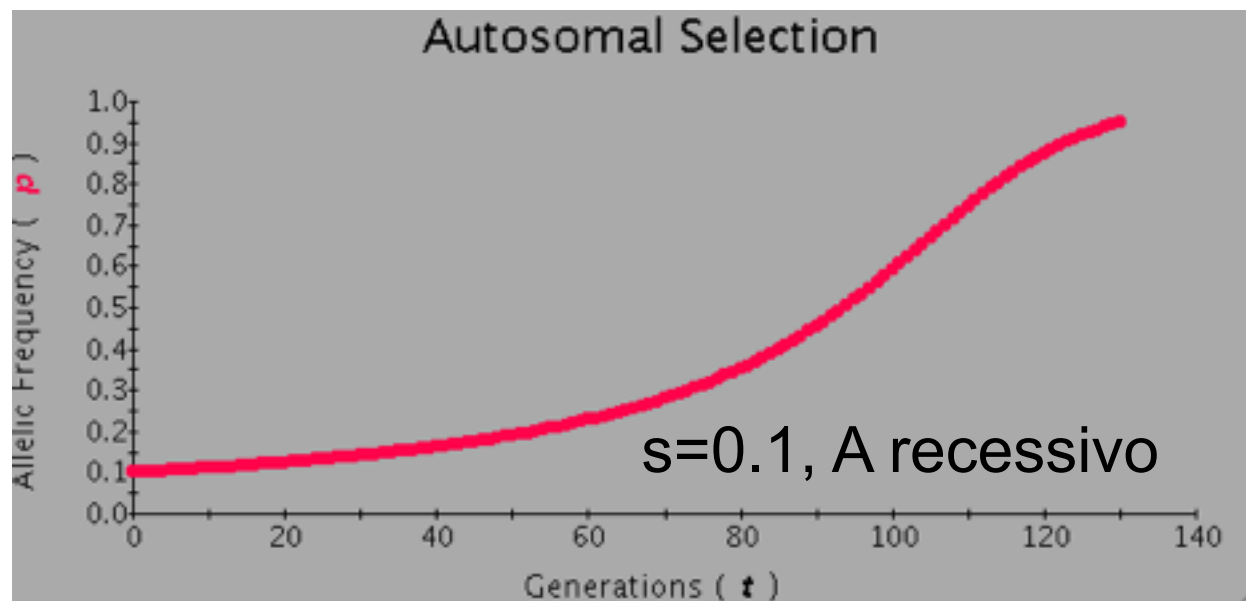
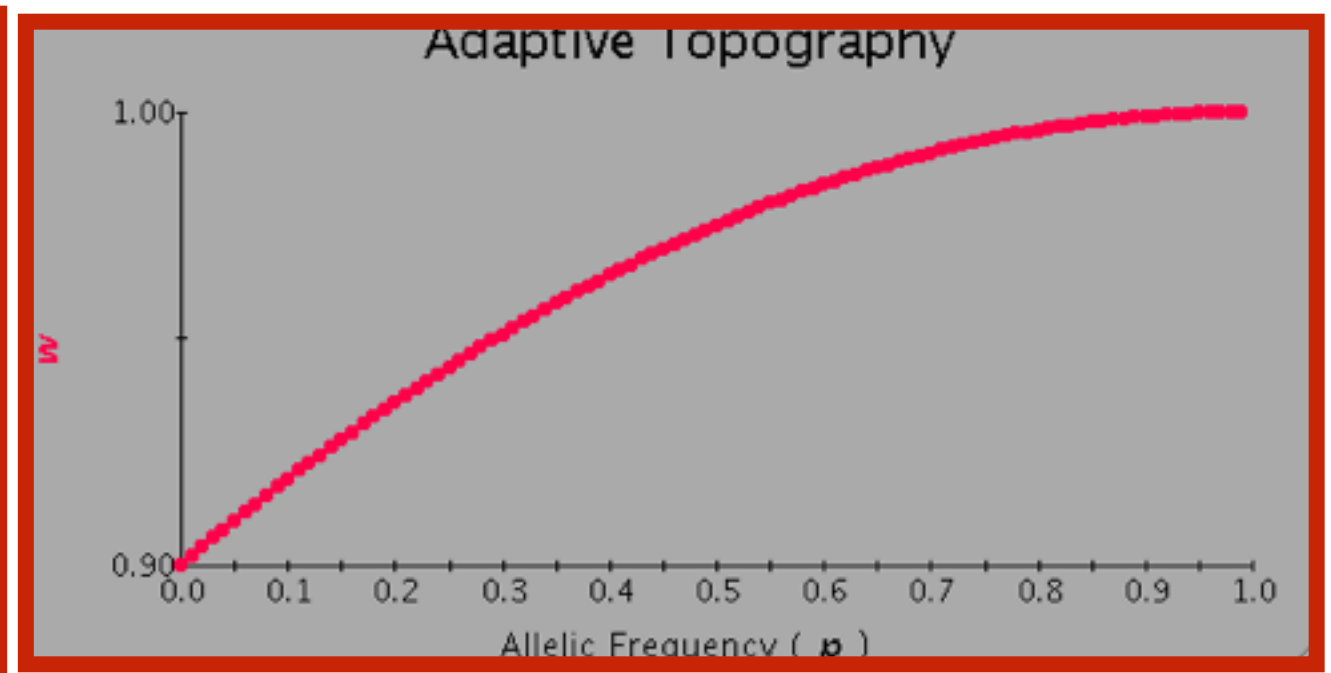
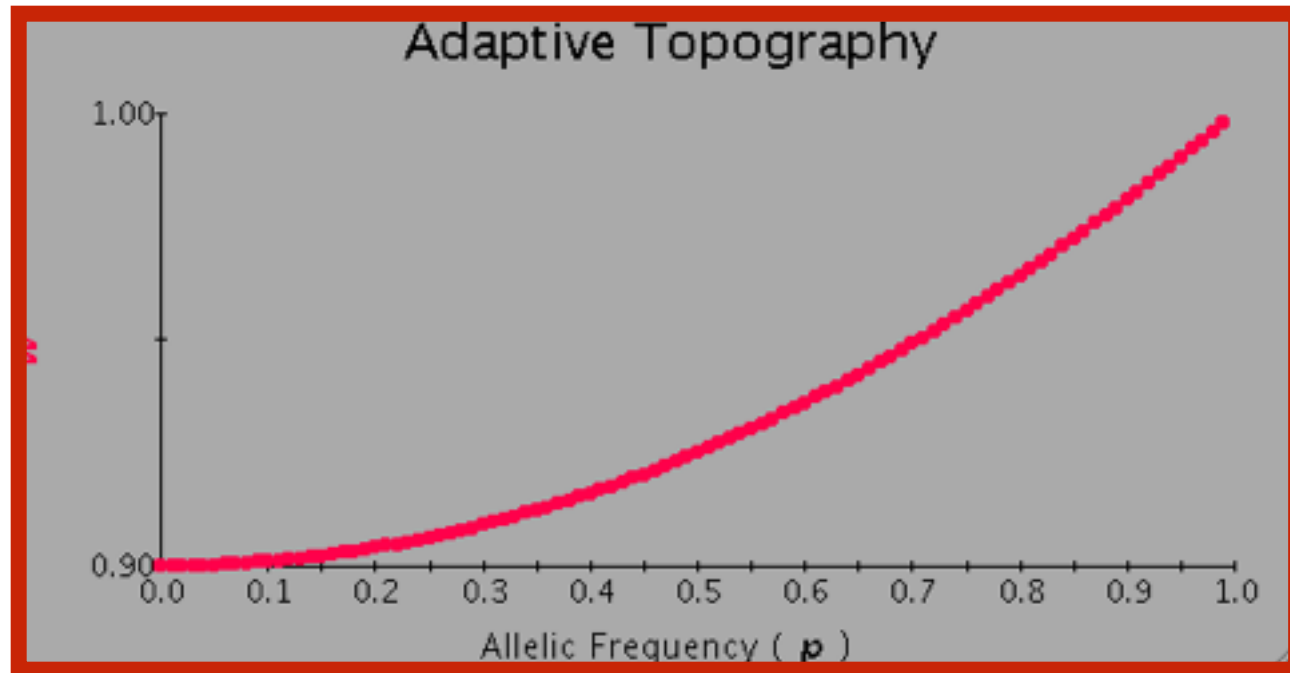


AA	Aa	aa
1	0.9	0.9

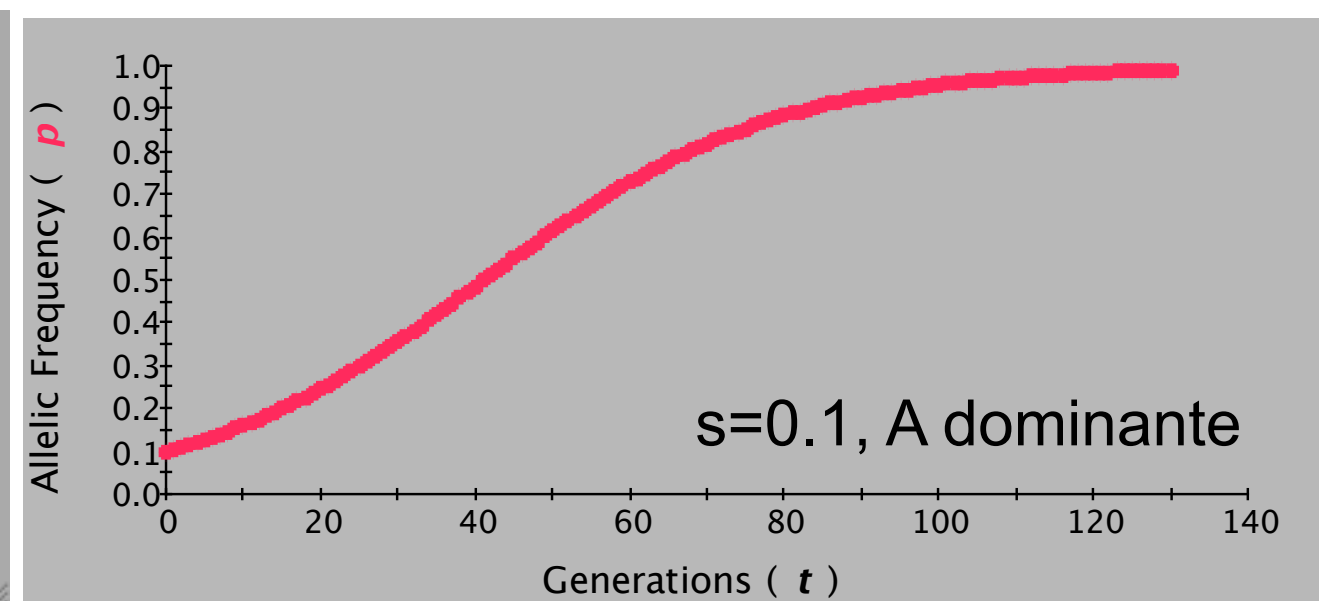


AA	Aa	aa
1	1	0.9

# Modelo determinístico de seleção

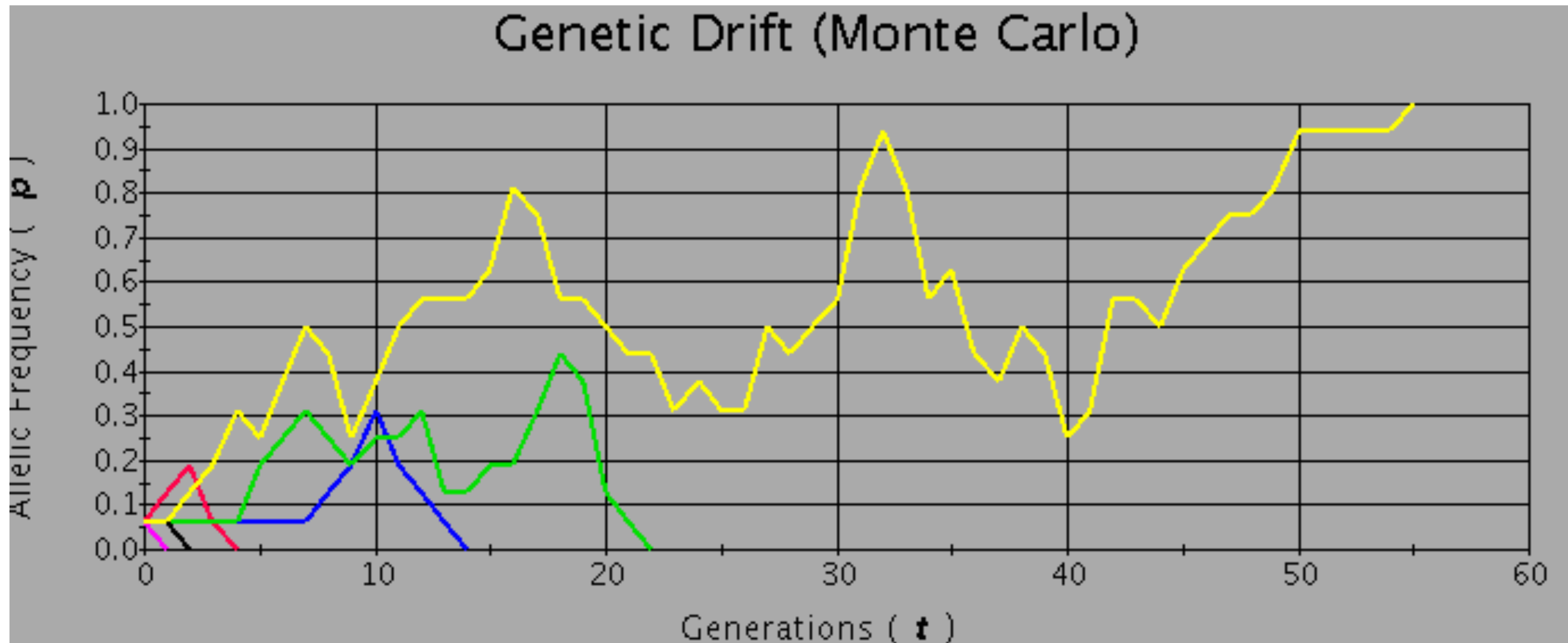


AA	Aa	aa
1	0.9	0.9



AA	Aa	aa
1	1	0.9

# Modelo 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:

**Para neutralistas:**

1. Seleção negativa (remoção de deletérias) é comum

2. Seleção positiva é rara

3.  $k = \mu$

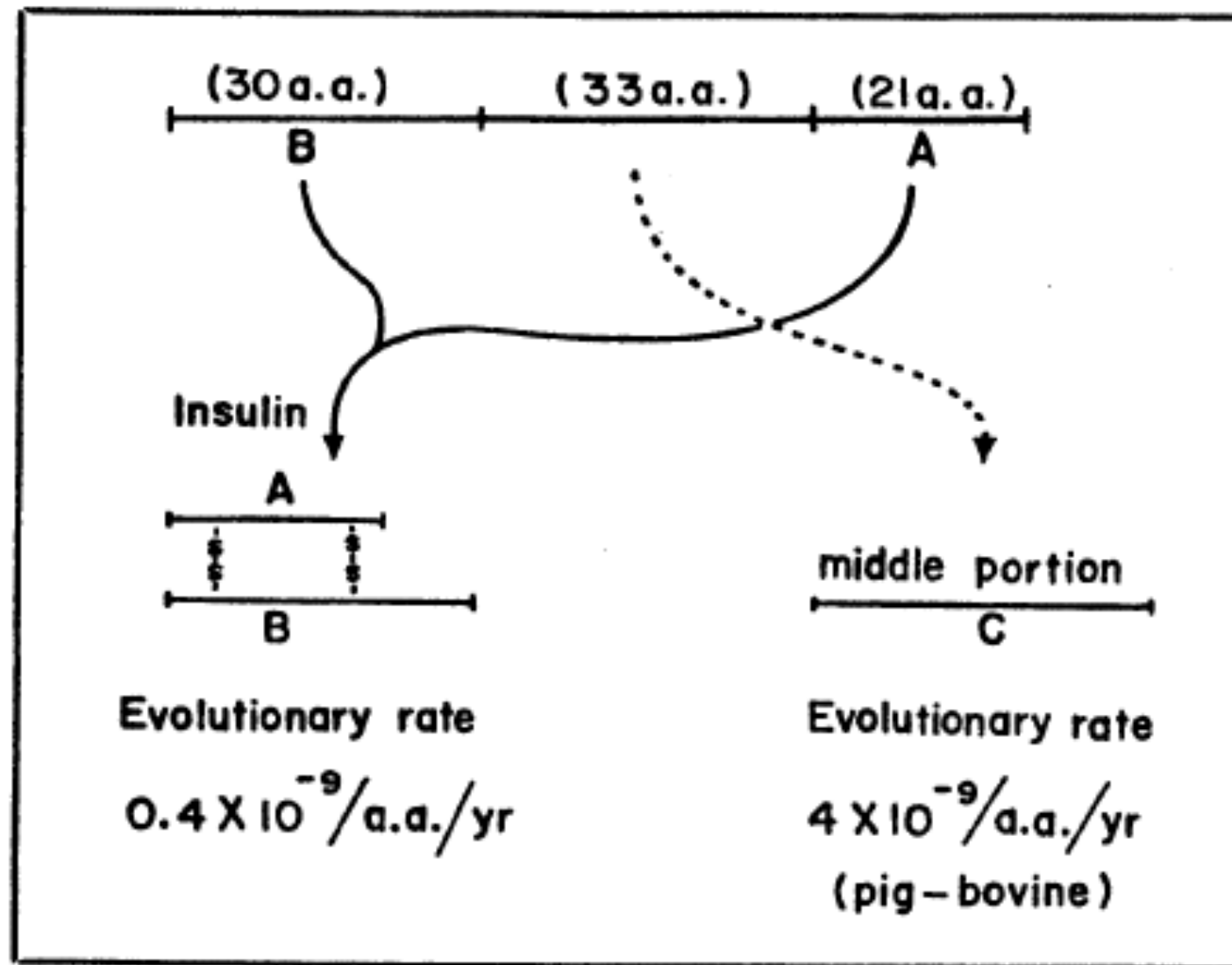
Logo, *taxas de substituição constantes*

4.

*H* proporcional ao *N* da população

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

# Seleção negativa é comum (previsão 1)



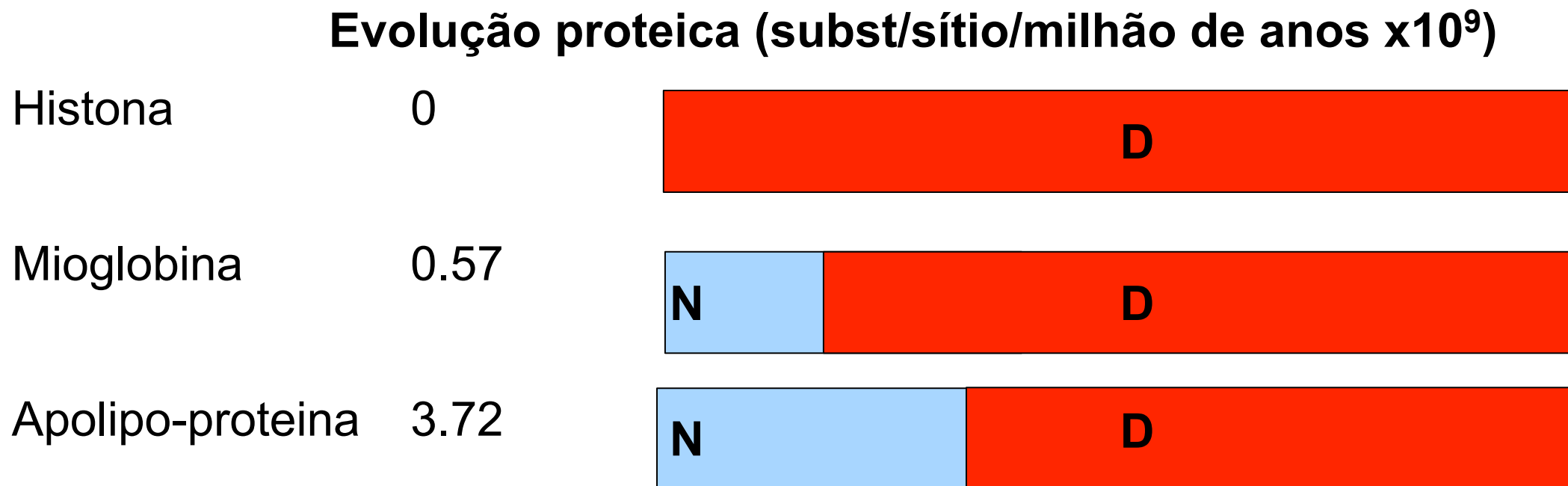
Funcionalmente importante → muda menos  
Funcionalmente menos importante → muda mais

**Padrão consistente com ação de seleção negativa**

# Taxas de substituição de aminoácidos entre humanos e roedores

	<b>Evolução proteica (subst/sítio/milhão de anos x10<sup>9</sup>)</b>
Histona	0
Mioglobina	0.57
Apolipo-proteína	3.72

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



# Seleção negativa é comum (predição 1): variação em taxas não sinônimas devido a seleção negativa

**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
$\alpha$ -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

$$dS > dN$$

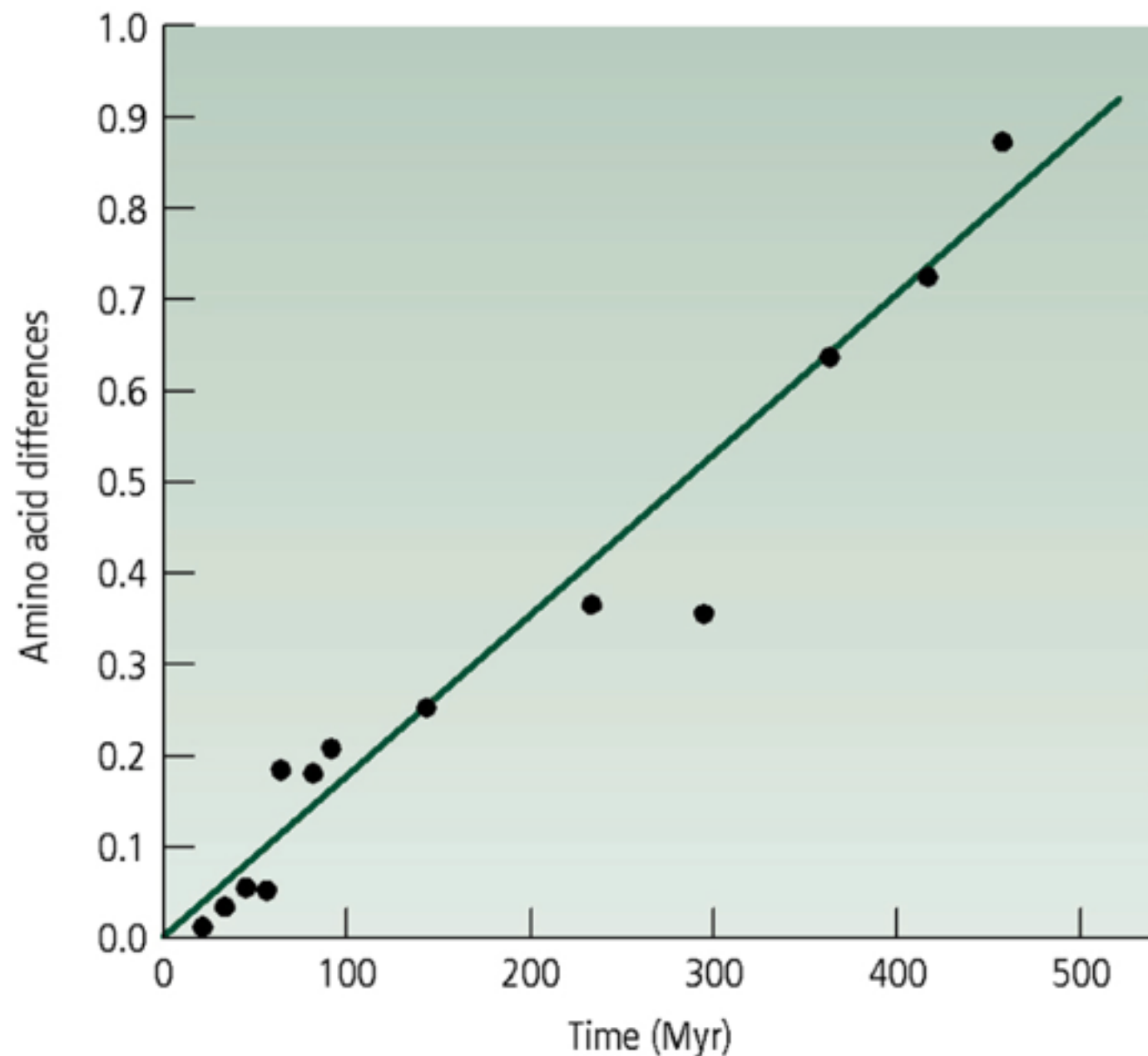


# Taxas de substituição segundo a visão neutralista



# Taxas de substituição são constantes? (previsão 3)

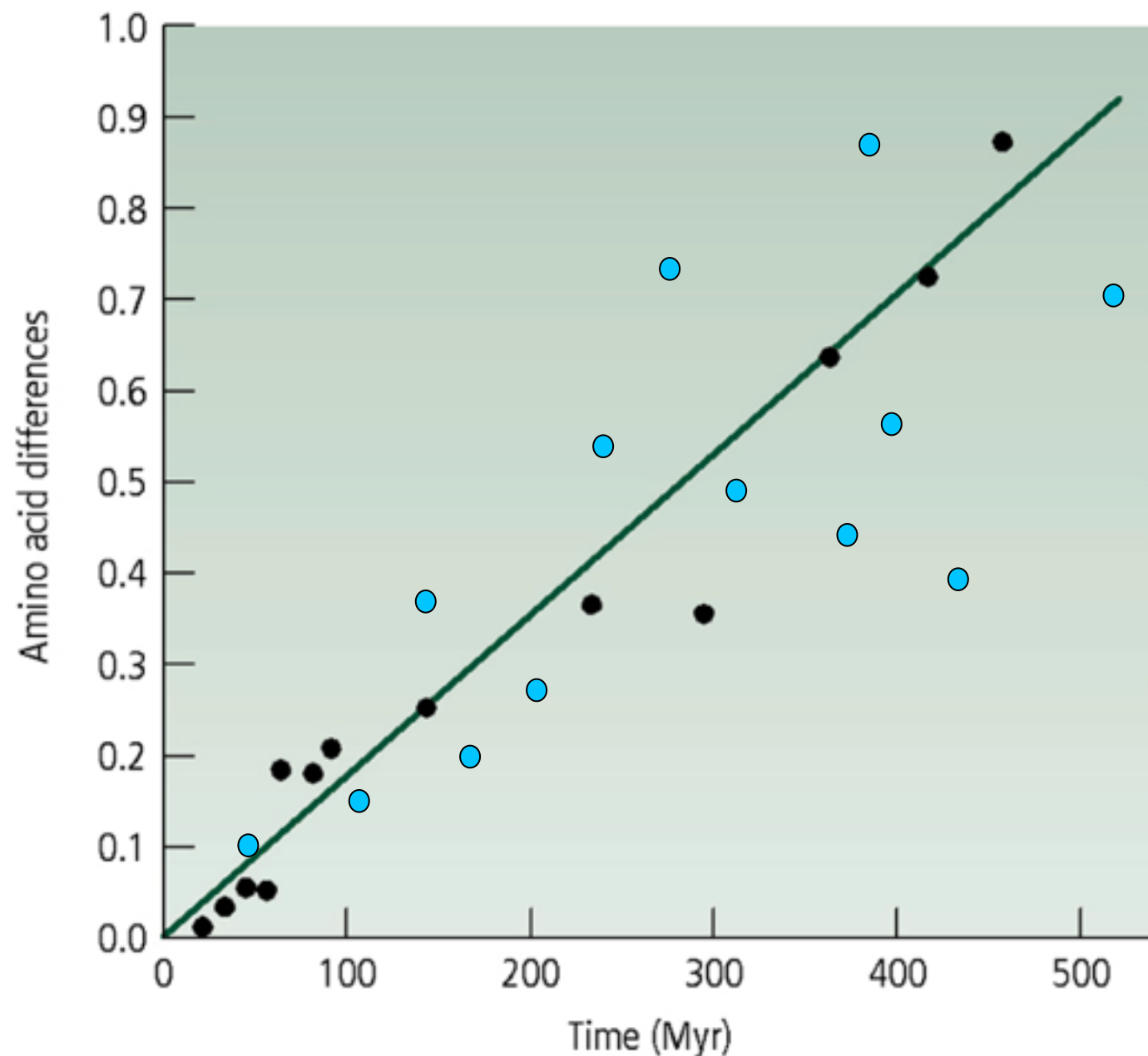
Taxas de substituição na hemoglobina



Isso seria  
esperado num  
cenário de  
seleção  
positiva?

# Taxas de substituição segunda a visão neutralista

Taxas de substituição em muitos outros genes

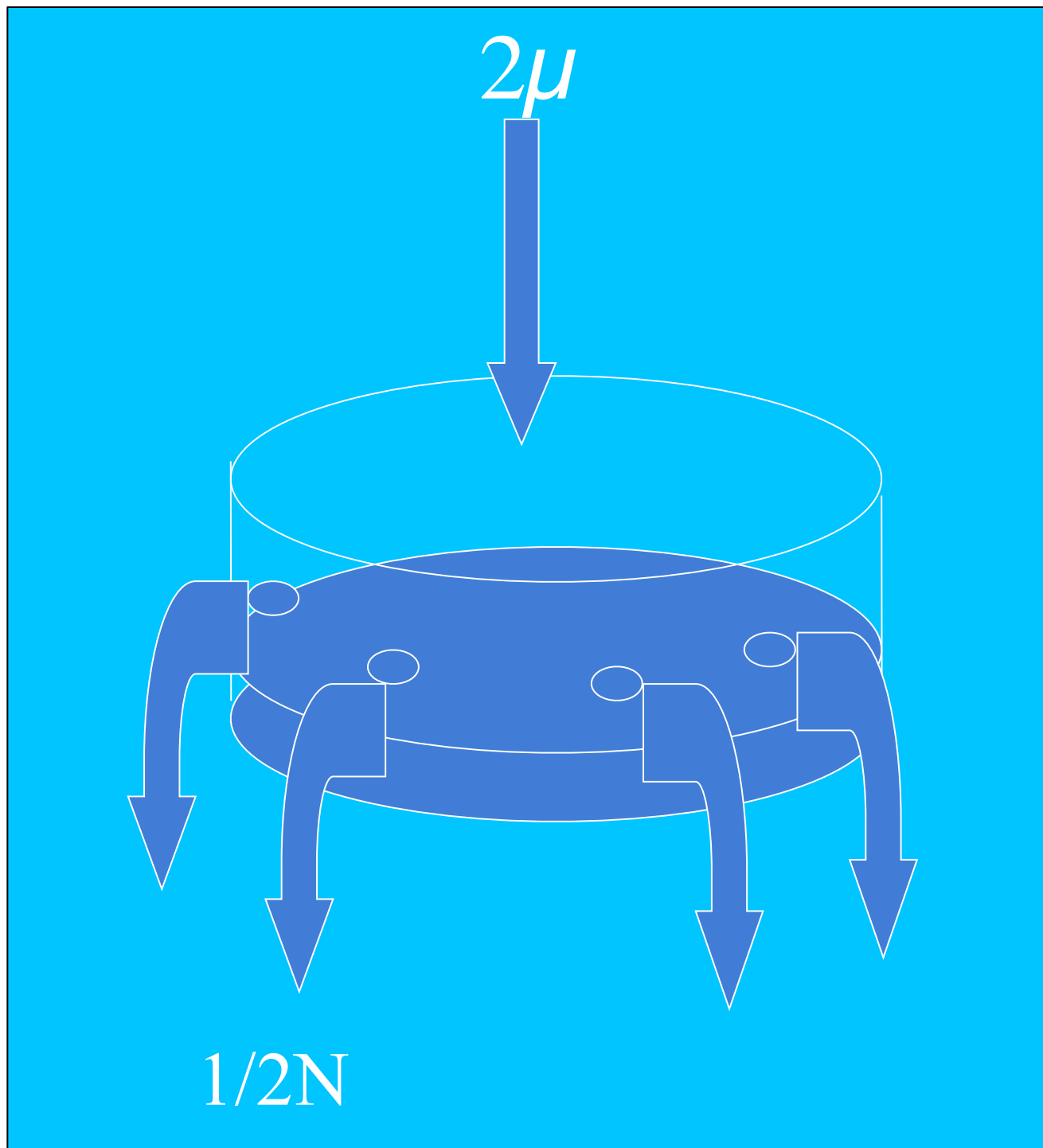


Relógio molecular varia entre espécies

- taxa de mutação diferente?
- Seleção?



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



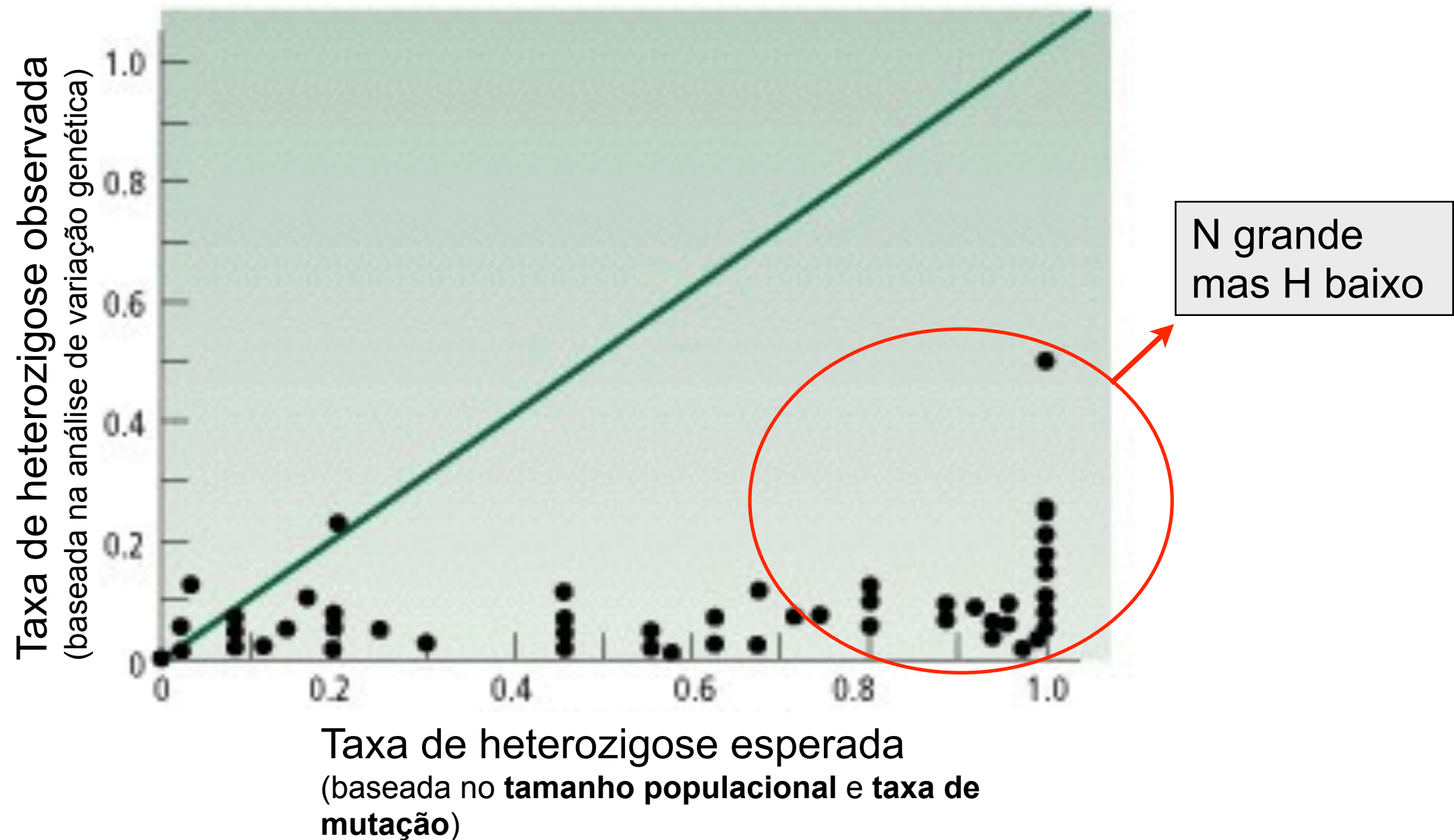
$$H_{eq} = \frac{4N\mu}{4N\mu + 1}$$

H pode ser estimado a partir de dados

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

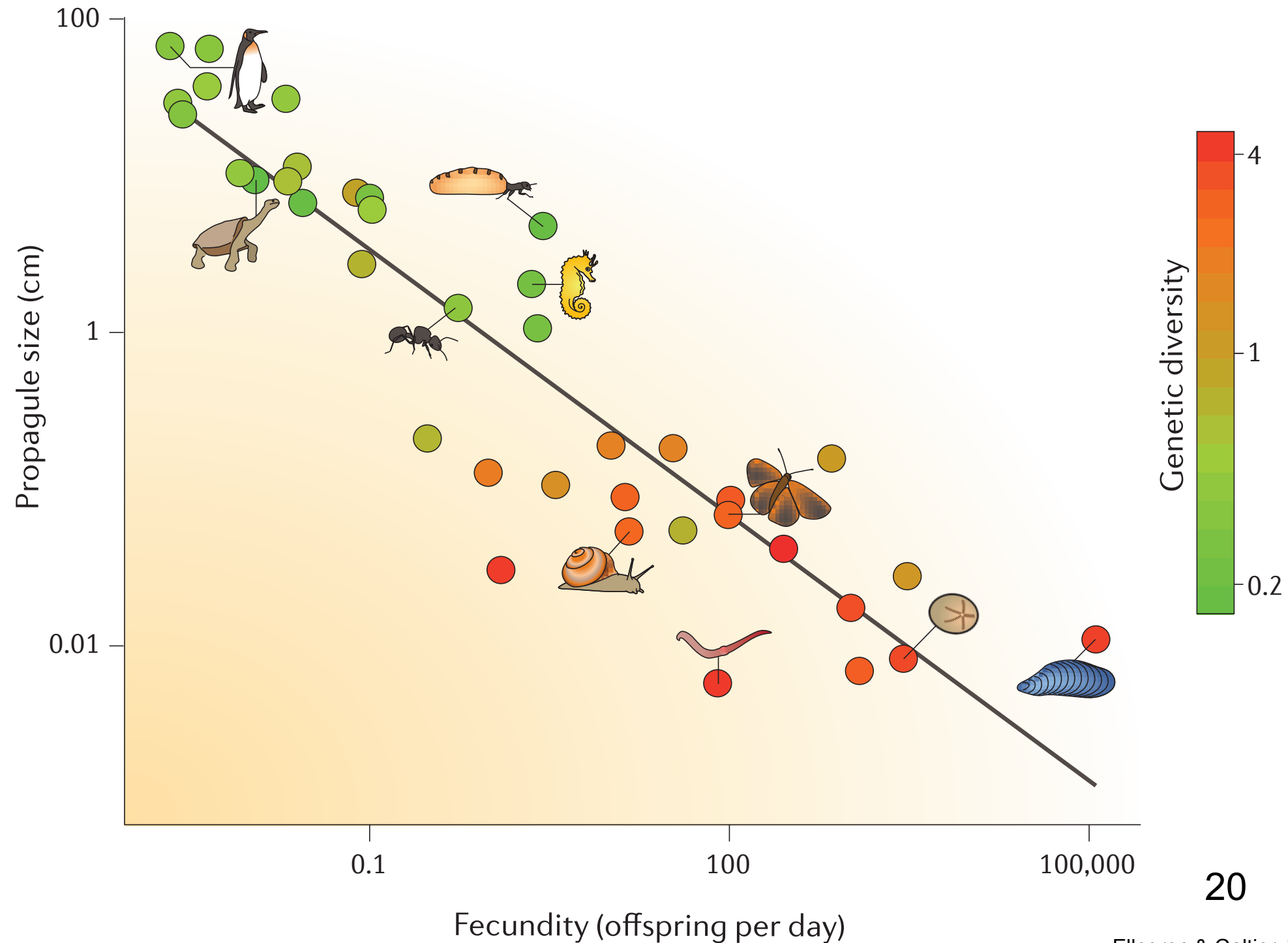
Variação genética é proporcional ao tamanho populacional (previsão 4)?

# O paradoxo da variação

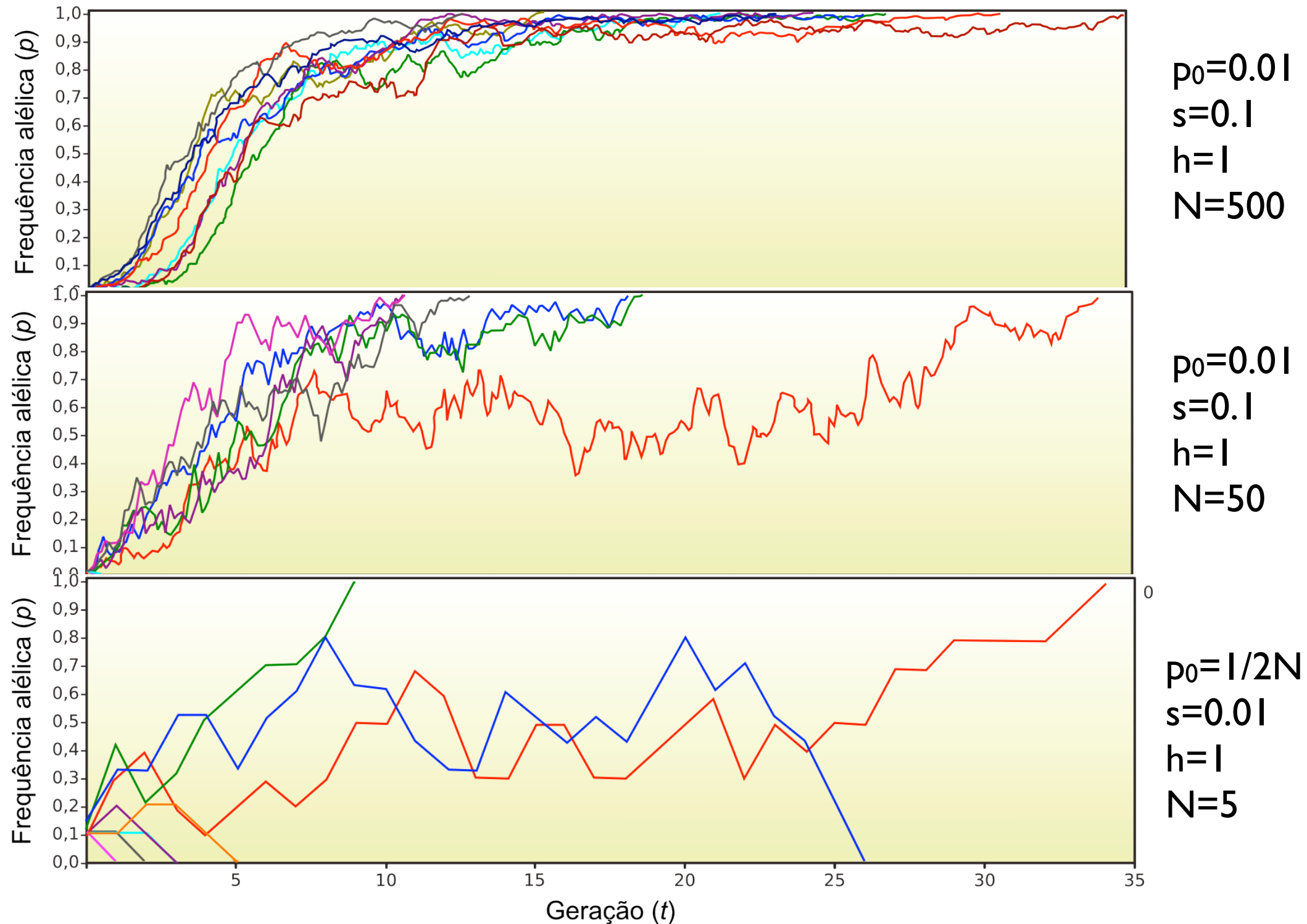


- > N prevê variação de modo impreciso
- > variação nas populações grandes é menor do que a esperada pela teoria neutra

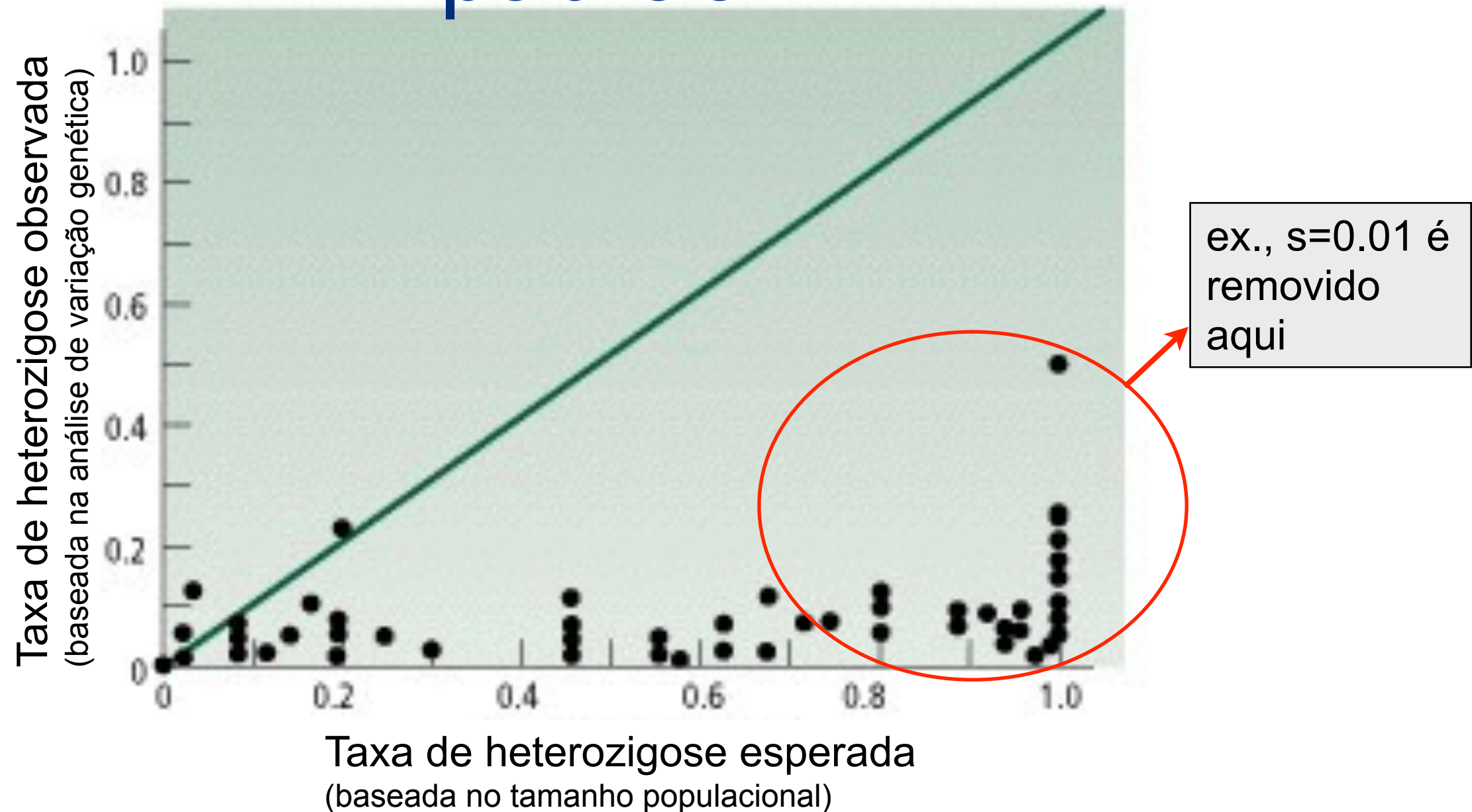
# Fatores que moldam $N_e$ : diversidade é melhor explicada



# 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

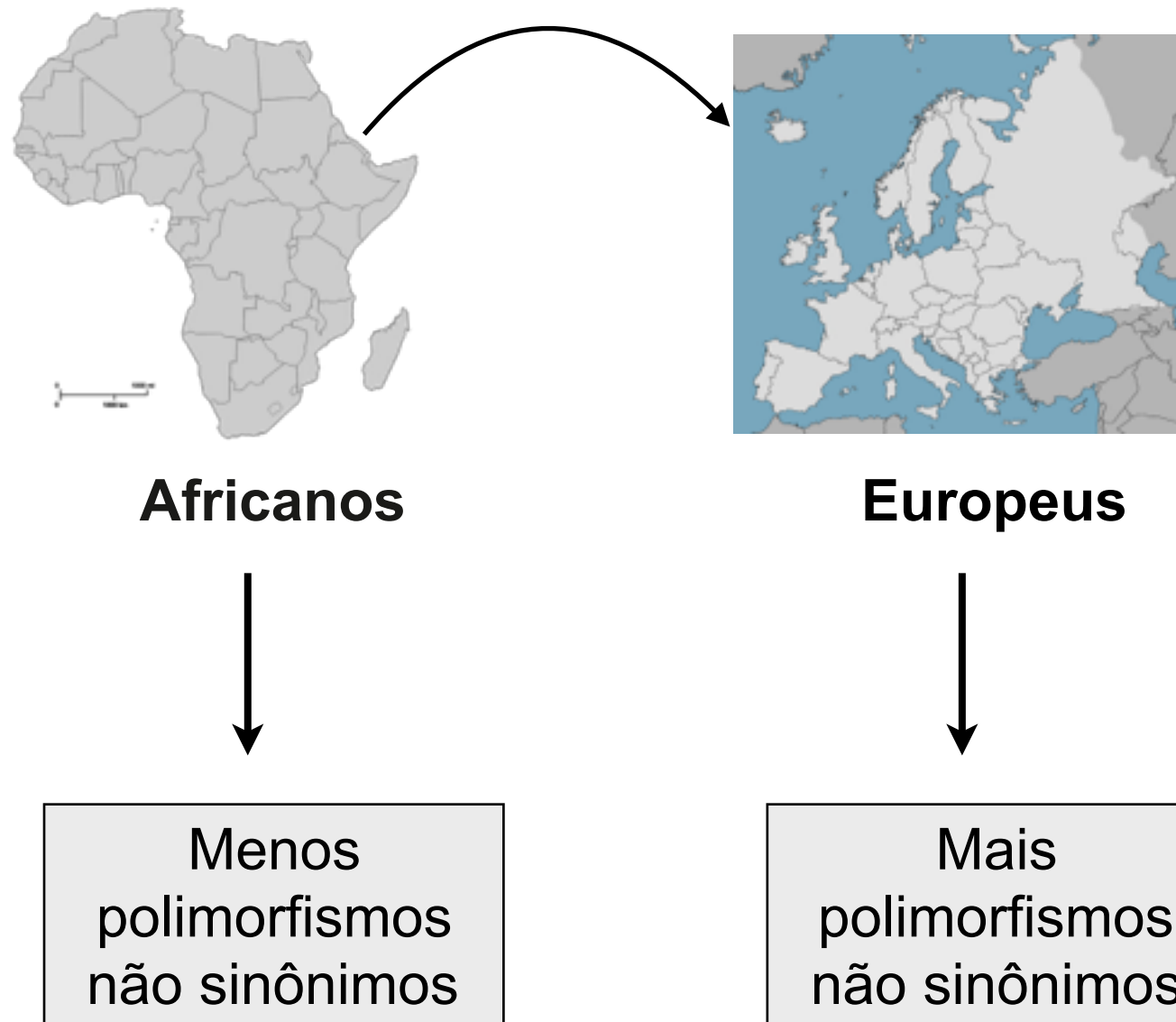
Johnson and Seger, 2001.  
Mol Biol Evol.

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

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

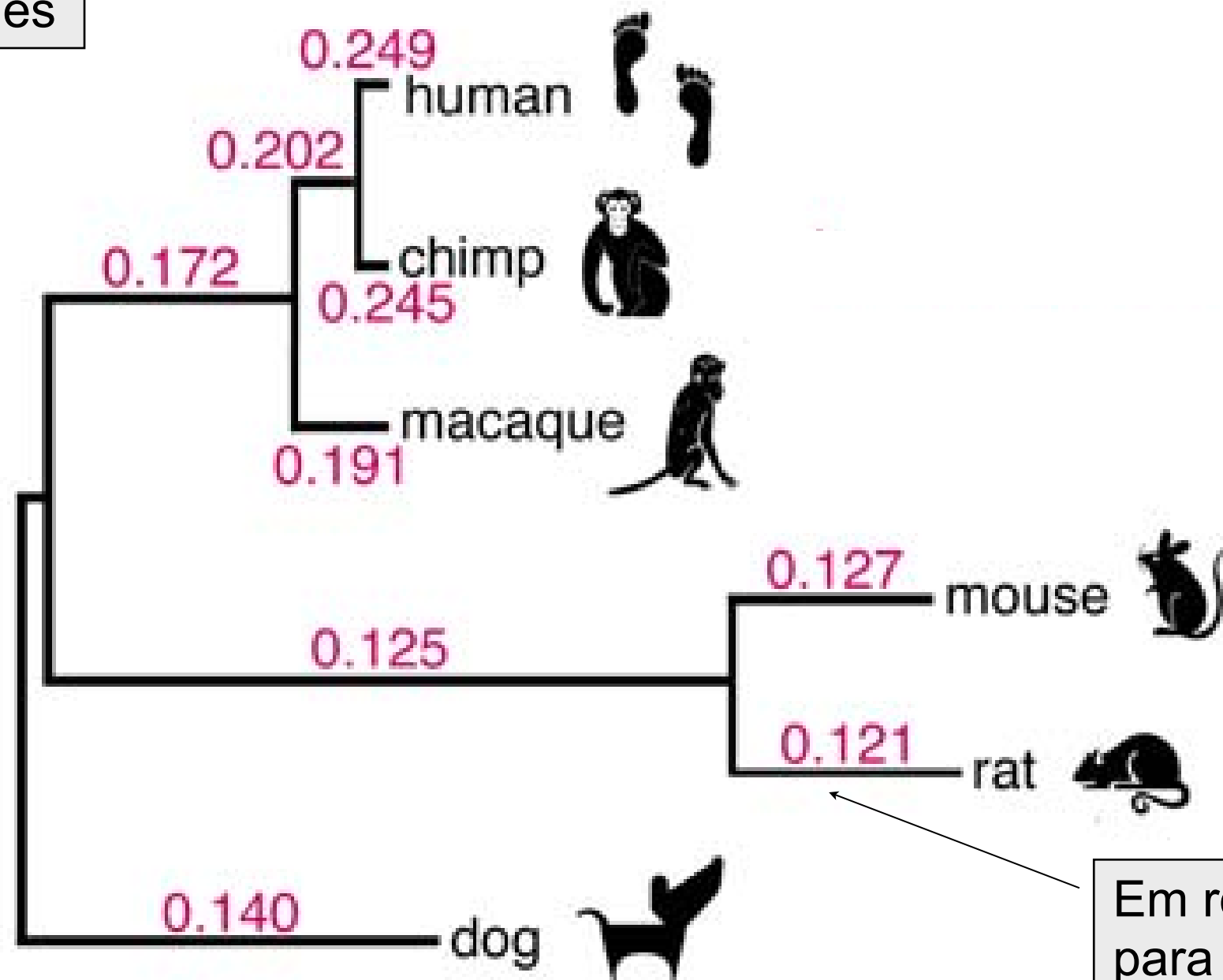


# Teste para seleção de mutações fracamente selecionadas



# Teste para seleção de mutações fracamente selecionadas

6 mamíferos  
16,500 genes

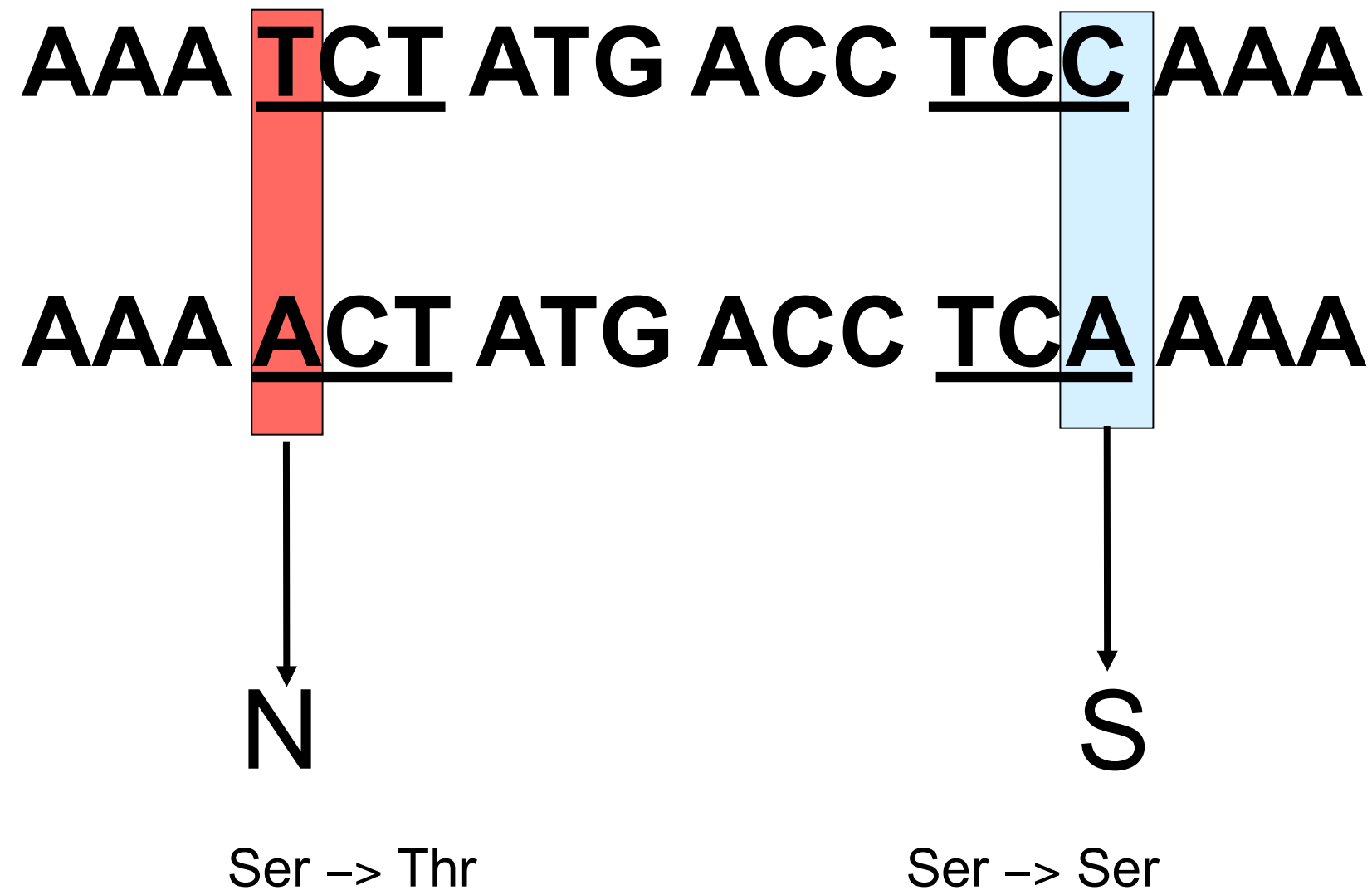


Em rosa: dN/dS  
para ramo

# Como estimar kN e kS

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

# Como estimar dN e dS



# Como estimar dN e dS

**AAA TCT ATG ACC TCC AAA**

**AAA ACT ATG ACC TCA AAA**

total de sítios: 18

sítios não-sinônimos: 12

sítios sinônimos: 6

$$dN = 1/12$$

$$dS = 1/6$$

$$dN/dS=0,5$$

# Predições a partir de $kN$ e $kS$

$dN/dS < 1$  seleção remove deletérias (seleção negativa)

$dN/dS = 1$  ausência de seleção (neutralidade completa)

$dN/dS > 1$  seleção fixa vantajosas (seleção positiva)

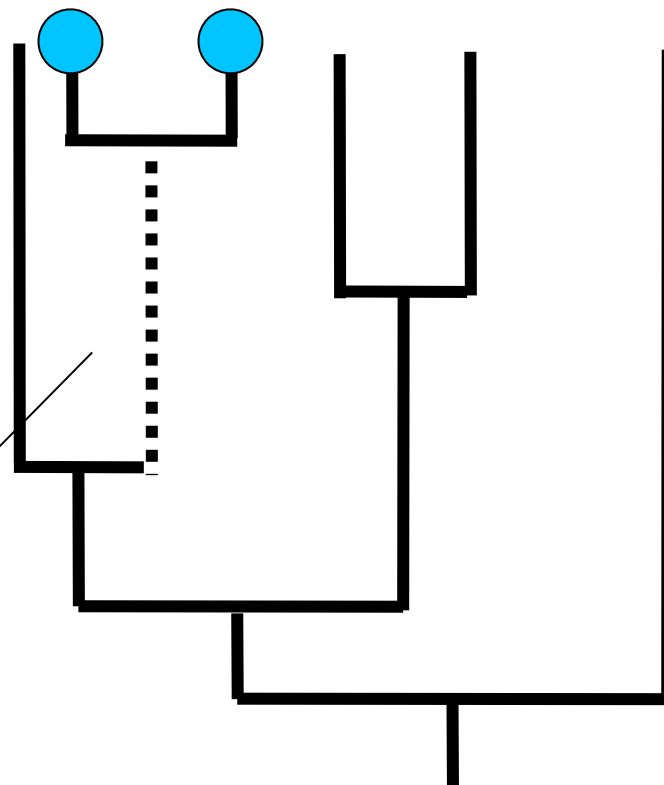
# Seleção positiva é rara? (predição 2)

- O caso da lisozima



*Presbytis entellus*

colobinos



$dN/dS=3,5$   
na linhagem  
de colobinos

$dN/dS = 0,6$  para  
as demais  
linhagens de  
primatas

# Seleção positiva é rara?

## O quão comum é $dN/dS > 1$ ?

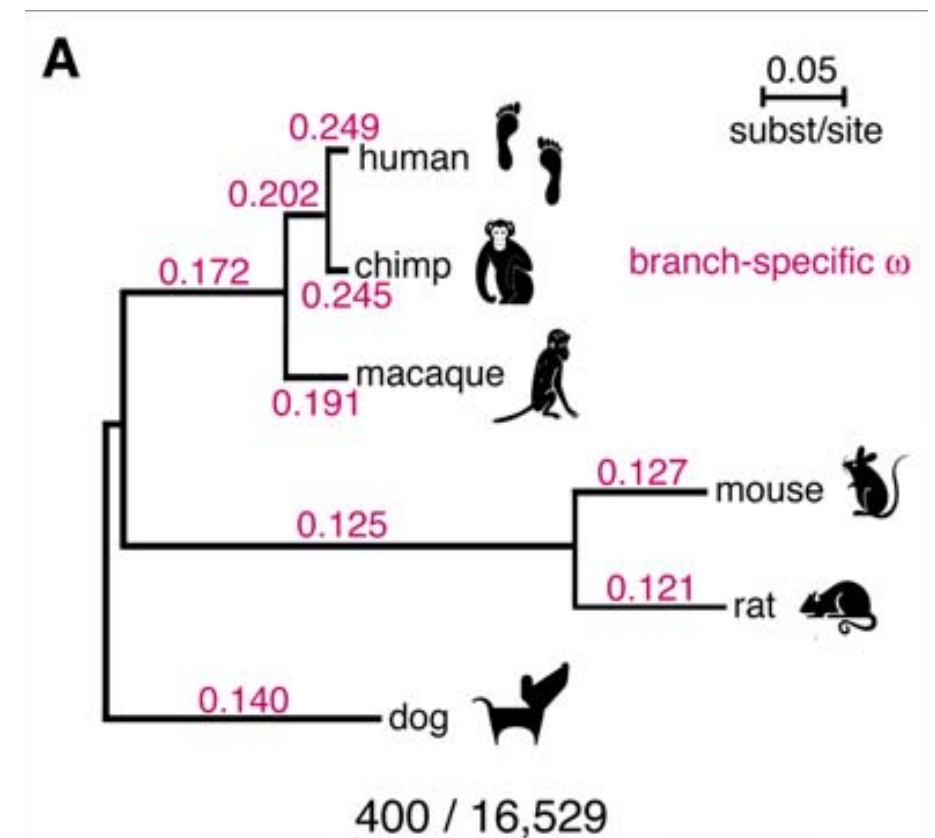
OPEN ACCESS Freely available online

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 rara



Kosiol et al., 2008



# Mensagens da aula

- Seleção contra mutações deletérias é comum e explica padrões de variação
- 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