

Curso de Evolución 2020

Facultad de Ciencias

Montevideo, Uruguay

<http://evolucion.fcien.edu.uy/>

<http://eva.fcien.udelar.edu.uy/>

10. Evolución molecular. Tasas y patrones de evolución a nivel proteico y nucleotídico. Relojes moleculares. **Seleccionismo y neutralismo. Análisis de la selección a nivel molecular.**



TEORÍA NEUTRAL DE LA EVOLUCIÓN MOLECULAR

Propuesta por Kimura (1968) y King y Jukes (1969)

Originalmente para proteínas

- La mayoría de las **sustituciones** (no todas las mutaciones, sino aquellas que se fijan en la evolución) y de los **polimorfismos** alélicos que se encuentran en las poblaciones son neutros.

Principales postulados de la teoría neutral

- la amplia mayoría de las mutaciones que resultan en cambios aminoacídicos son deletéreas
- por lo tanto, serán eliminadas por la selección purificadora
- la amplia mayoría de las mutaciones que perduran (polimorfismos, sustituciones) son neutras

La teoría neutral tiene dos aspectos bien diferentes

- es una teoría explicativa de la evolución de proteínas
- es una teoría deductiva del comportamiento de mutaciones estrictamente neutras en la evolución
- el segundo componente es:
 - la hipótesis nula para estudios empíricos
 - extensible a cualquier tipo de mutación estrictamente neutra

Tipo de mutación	Neutralismo	Seleccionismo
Deletérea	la mayoría	la mayoría
de las que restan...		
Neutra	la mayoría	muy pocas
Favorable	muy pocas	la mayoría

La diferencia fundamental entre ambas hipótesis radica en la cantidad relativa de mutaciones neutras y favorables, una vez eliminadas las deletéreas.

La Teoría Neutral **NO descarta a la selección natural, simplemente le da un papel más limitado:**

SELECCIONISMO

- invoca a la Selección Purificadora para explicar la pérdida de mutaciones desventajosas.
- invoca a la Selección Positiva para explicar los polimorfismos y la fijación de mutaciones ventajosas.

NEUTRALISMO

- invoca a la Selección Purificadora para explicar la pérdida de mutaciones desventajosas.
- Invoca a la Deriva Genética para explicar los polimorfismos y la fijación de mutaciones neutras.

Estudio de la adaptación al nivel molecular

- el debate entre seleccionismo y neutralismo se ha transformado en una discusión sobre la **importancia relativa** de distintas clases de selección
- existen métodos diversos para poner a prueba hipótesis adaptativas a nivel molecular
- los patrones generales de cambio molecular tienen una “forma general” compatible con el neutralismo
- recordemos que los cambios neutrales pueden acompañar la evolución adaptativa (“haciendo dedo”)
- estudios genómicos recientes sugieren que, en *Drosophila*, hasta un 35 % de los codones pueden estar evolucionando al influjo de la selección positiva, en humanos un 9%, en *A.thaliana* aún menos.

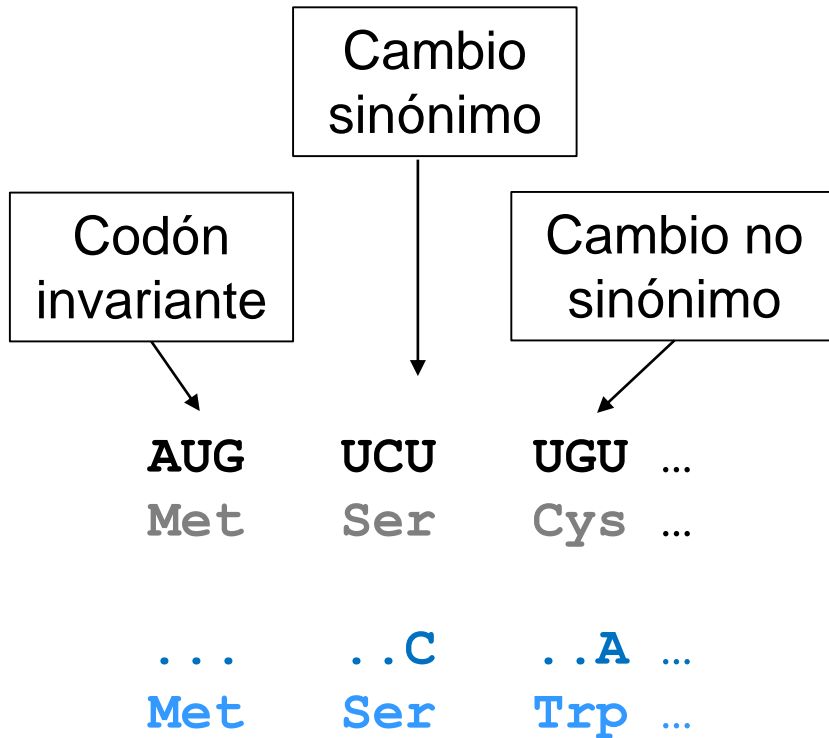
Evolución adaptativa a nivel molecular

Un ejemplo de selección direccional: lisina espermática en moluscos

genes implicados en el reconocimiento óvulo-espermio y el aislamiento reproductivo

Evaluar ω : dN/dS





(T=> U)

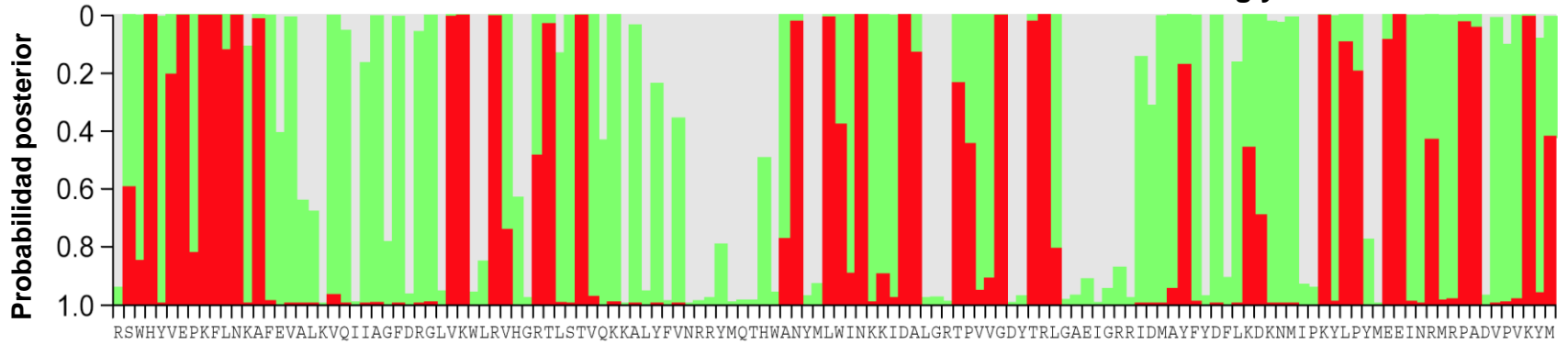
		Second letter					
		U	C	A	G		
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Trp UGG Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	Third letter
	A	AUU } Ile AUC } AUA Met AUG }	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA Stop AGG Stop	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

Selección purificadora	dN/dS < 1
Variación estrictamente neutra	dN/dS = 1
Selección direccional positiva	dN/dS > 1

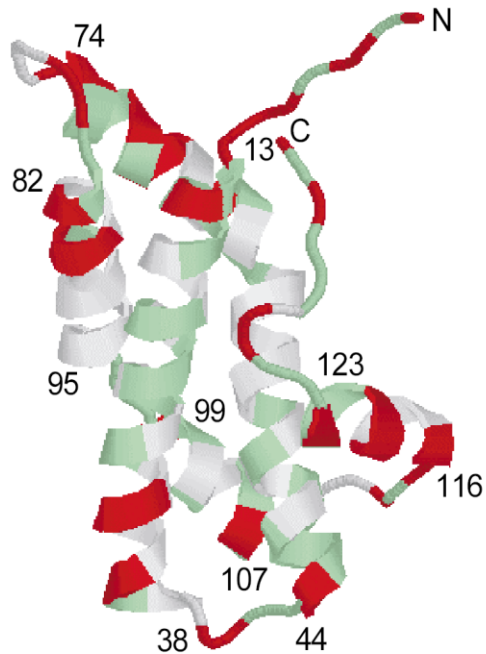


LISINA ESPERMÁTICA EN ABALONES

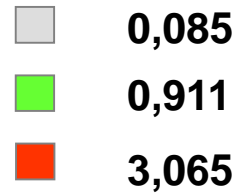
Yang y Bielawski 2000



Sitios aminoacídicos en la lisina



dN/dS

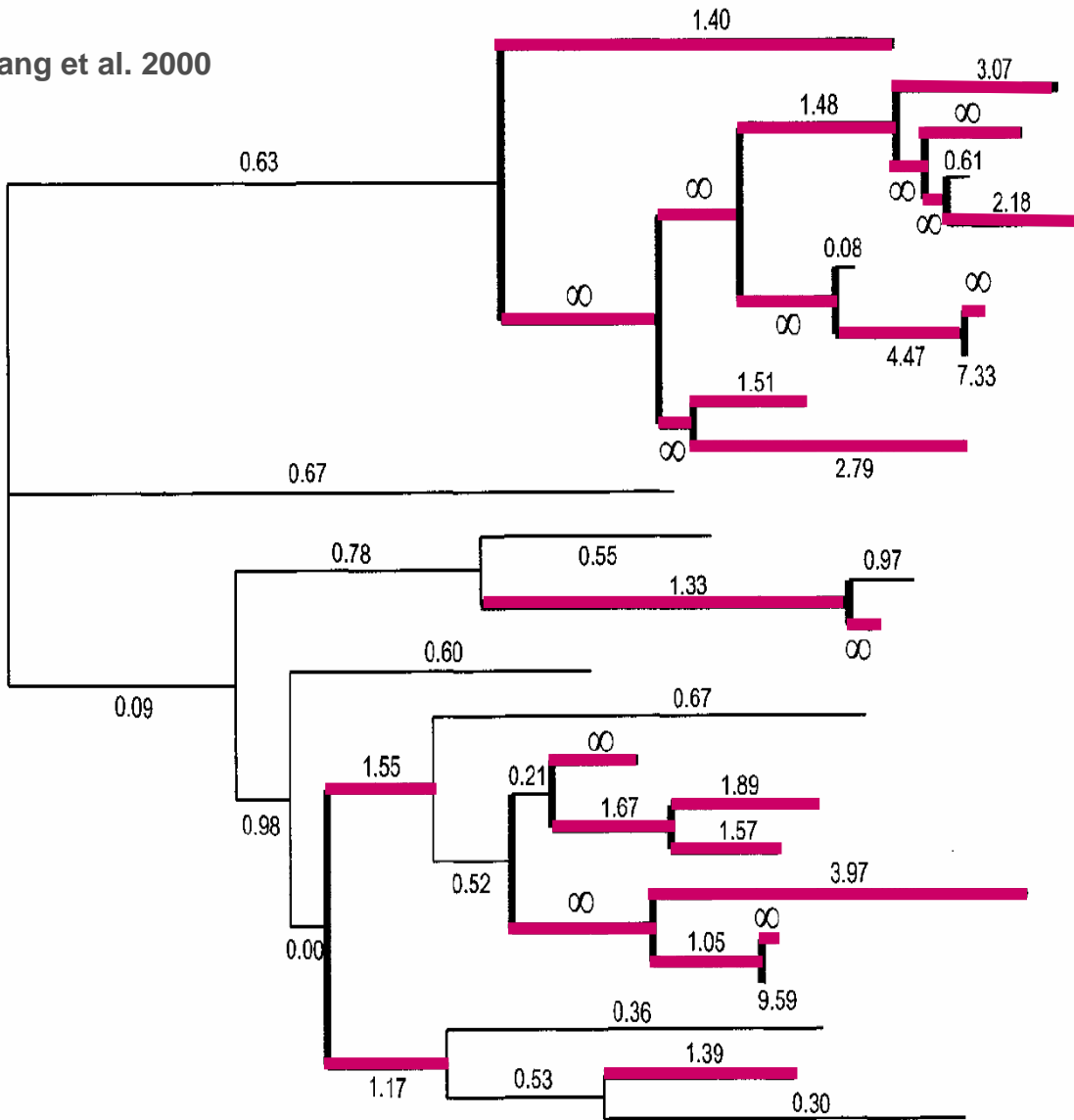


Los sitios seleccionados positivamente, se agrupan en los extremos de la estructura tridimensional

LISINA ESPERMÁTICA EN ABALONES

$\frac{dN}{dS} > 1$ (selección positiva)

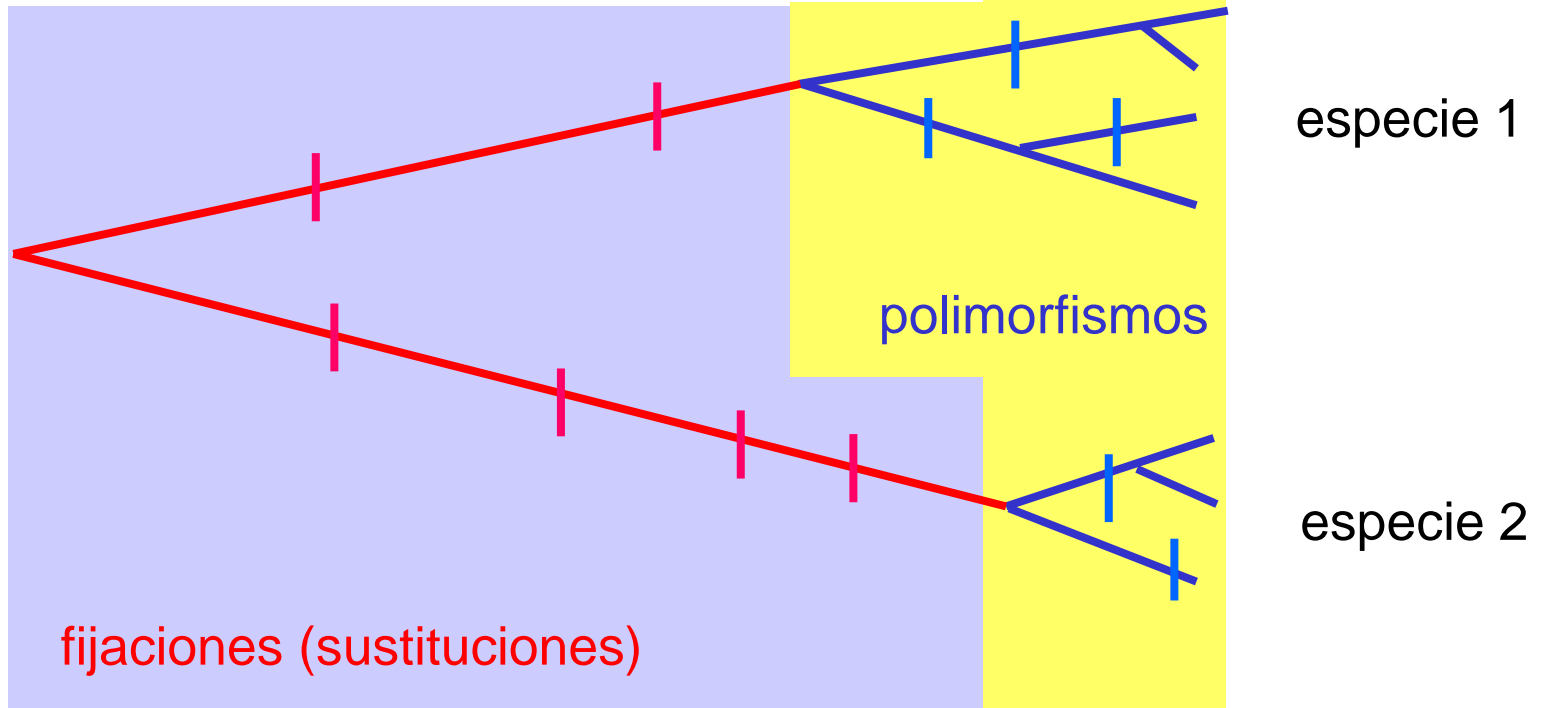
Yang et al. 2000



diferente entre linajes y entre sitios...

Adaptación a nivel molecular:

Prueba (test) de McDonald-Kreitman (1991)



g	g	a	c	t	a	t	especie 1
.	.	.	.	c	g	.	
a	t	g	t	.	.	c	especie 2
a	t	g	t	.	.	t	
a	t	g	t	.	.	t	

Adaptación a nivel molecular: Prueba de McDonald-Kreitman (1991)

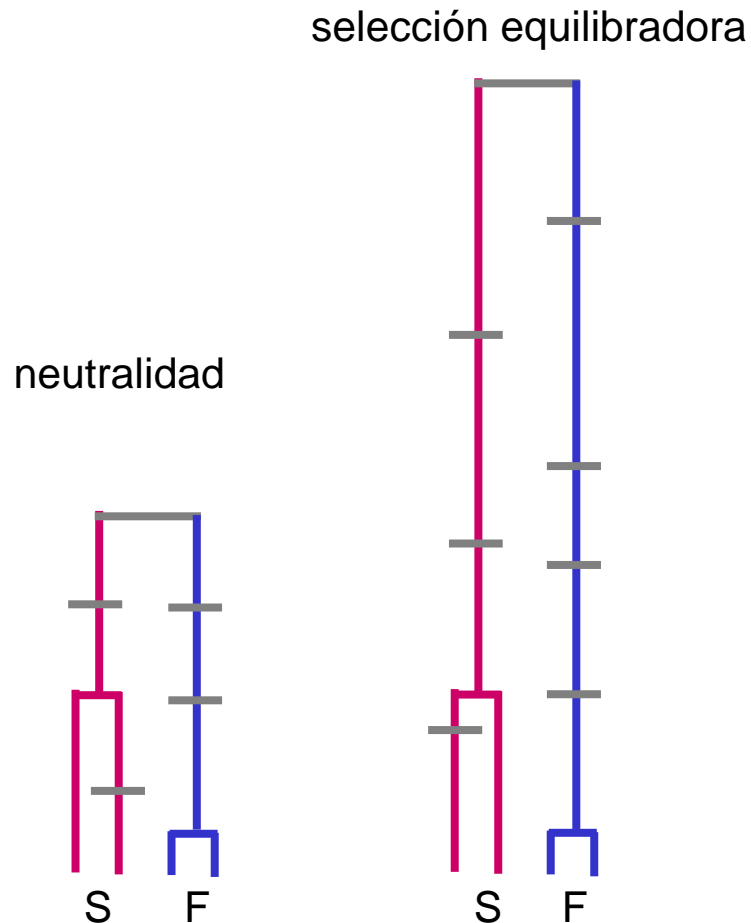
Trabajo original: 3 especies de *Drosophila*
gen de la enzima ADH

Cambios	Fijaciones	Polimorfismos
No sinónimos	7	2
Sinónimos	17	42

sugieren un exceso de fijaciones no sinónimas
(selección direccional)

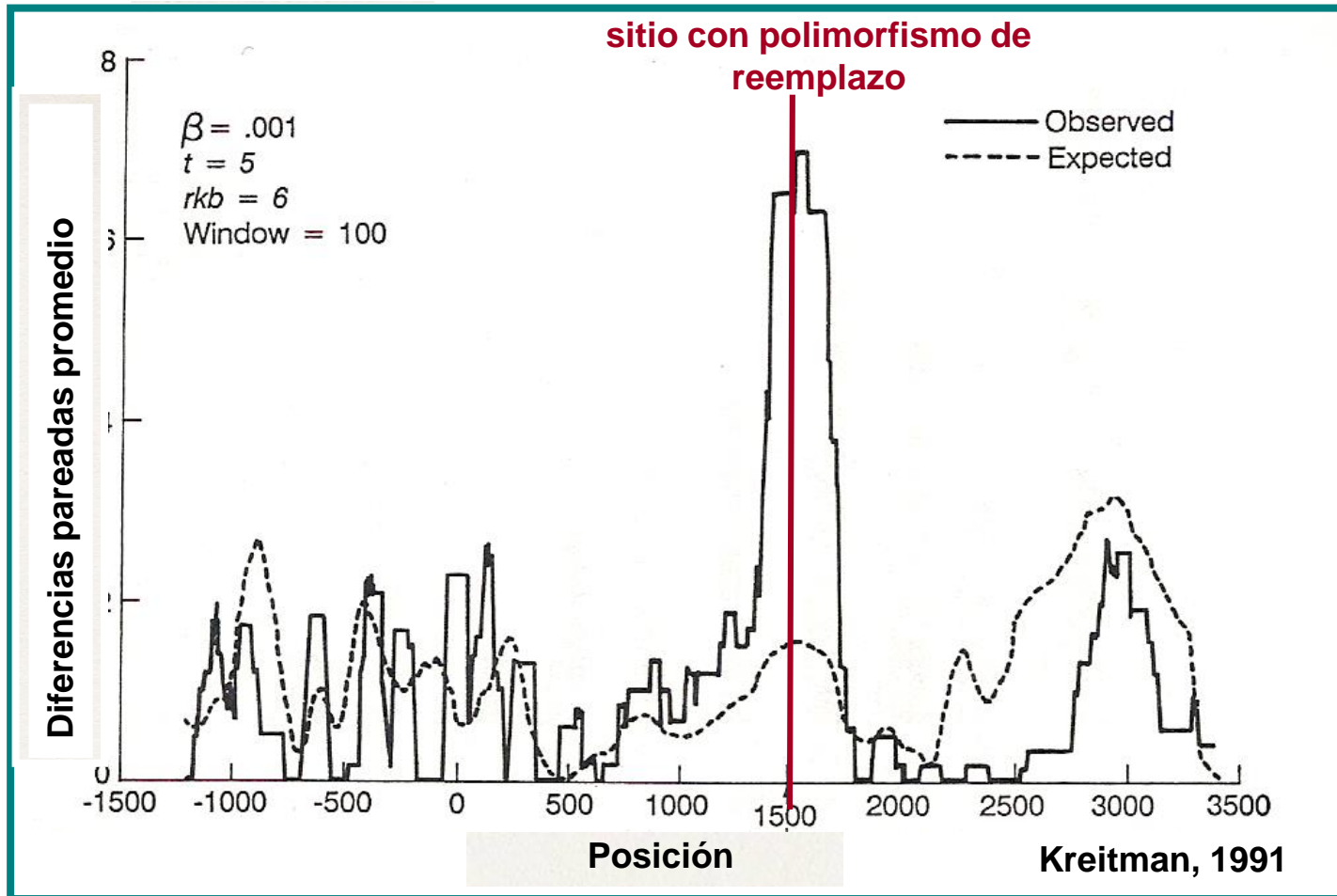
Polimorfismos balanceados

- si son de larga data, se extiende T_2 más allá de lo esperado por azar
- los polimorfismos neutros se asocian a estas ramas largas
- pero la recombinación “borra” ese efecto si nos alejamos del sitio sometido a selección



- exceso de cambios silenciosos
- asociados a diferencias entre las 2 clases alélicas (T_2)
- en el entorno del codón bajo selección

Adaptación a nivel molecular: Polimorfismo en la enzima ADH



11 alelos de la enzima ADH en *D. melanogaster*

Síntesis

- como modelo deductivo, la teoría neutralista representa un aporte fundamental para entender cómo ocurre la evolución por mutación, selección purificadora, y deriva
- unifica en un mismo modelo los polimorfismos poblacionales y las sustituciones filogenéticas
- es la base de las hipótesis nulas que, por contraste, permiten detectar desviaciones del neutralismo estricto (evolución cuasi-neutra, selección positiva)
- aún las regiones sobre las que actúa la selección positiva, las mutaciones neutras (o cuasi-neutras) “hacen dedo” y se acumulan a las tasas esperadas

Síntesis

- existe evidencia creciente del papel de la selección positiva en los polimorfismos y las sustituciones
- los modelos cuasi-neutros involucran regímenes selectivos más diversos (y por ello son más realistas que el neutralismo estricto)
- una visión evolutiva resulta esencial para entender la composición del genoma, la diversidad de distintas regiones, la evolución viral, la evolución de resistencias a herbicidas, antibióticos.....
- ... las aplicaciones en el campo crecen, al igual que se vuelven más evidentes los desafíos que presenta para biólogos, matemáticos, otros