

**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
<b>Deletérea</b>	la mayoría	la mayoría
de las que restan...		
<b>Neutra</b>	la mayoría	muy pocas
<b>Favorable</b>	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

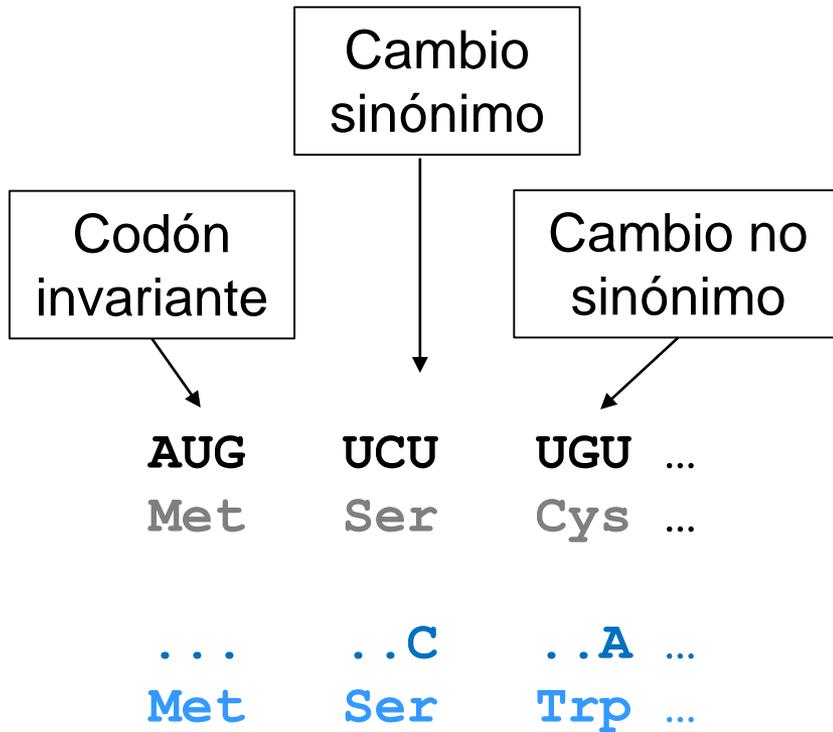
Un ejemplo de selección direccional: lisina espermática en moluscos

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

Evaluar  $\omega$ :  $dN/dS$



California Red Abalone



(T=> U)

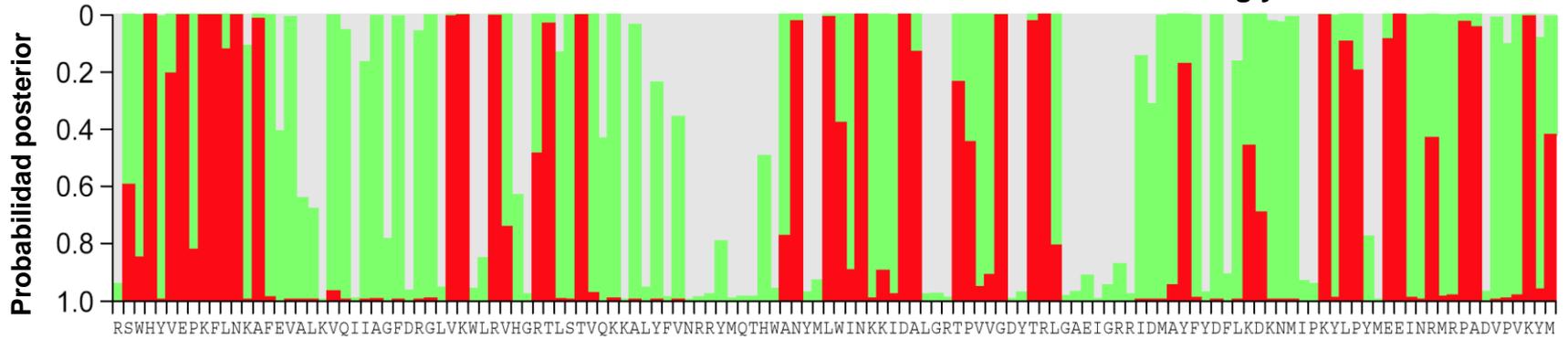
		Second letter					
		U	C	A	G		
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } <b>UGA Trp</b> UGG Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Ile AUC } <b>AUA Met</b> AUG }	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } <b>AGA Stop</b> <b>AGG Stop</b>	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	
						Third letter	

Selección purificadora	$< 1$
Variación estrictamente neutra	$1$
Selección direccional positiva	$> 1$

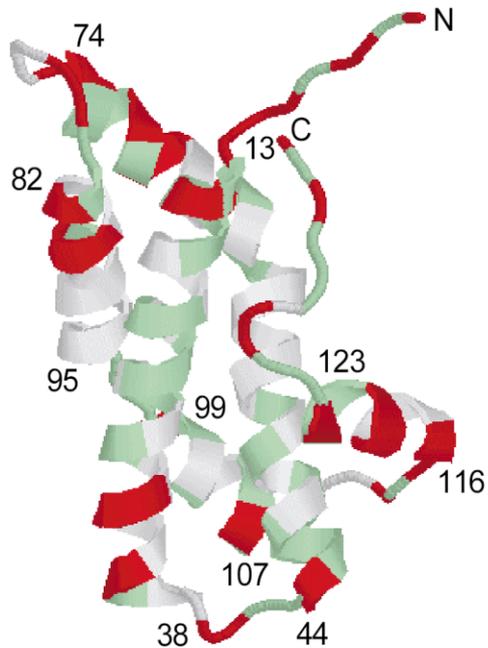


# LISINA ESPERMÁTICA EN ABALONES

Yang y Bielawski 2000



Sitios aminoacídicos en la lisina



dN/dS

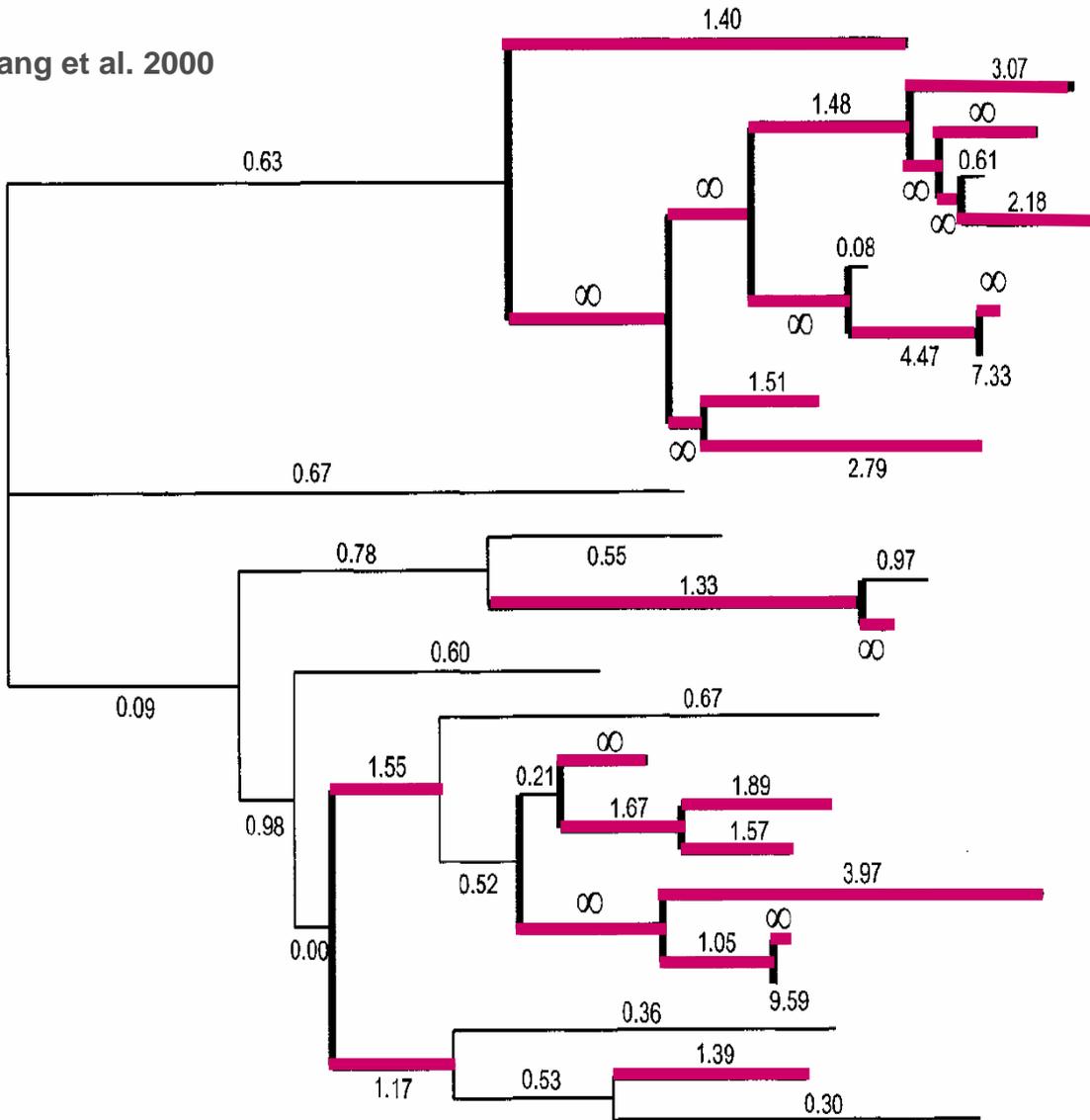


Los sitios seleccionados positivamente, se agrupan en los extremos de la estructura tridimensional

# LISINA ESPERMÁTICA EN ABALONES

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

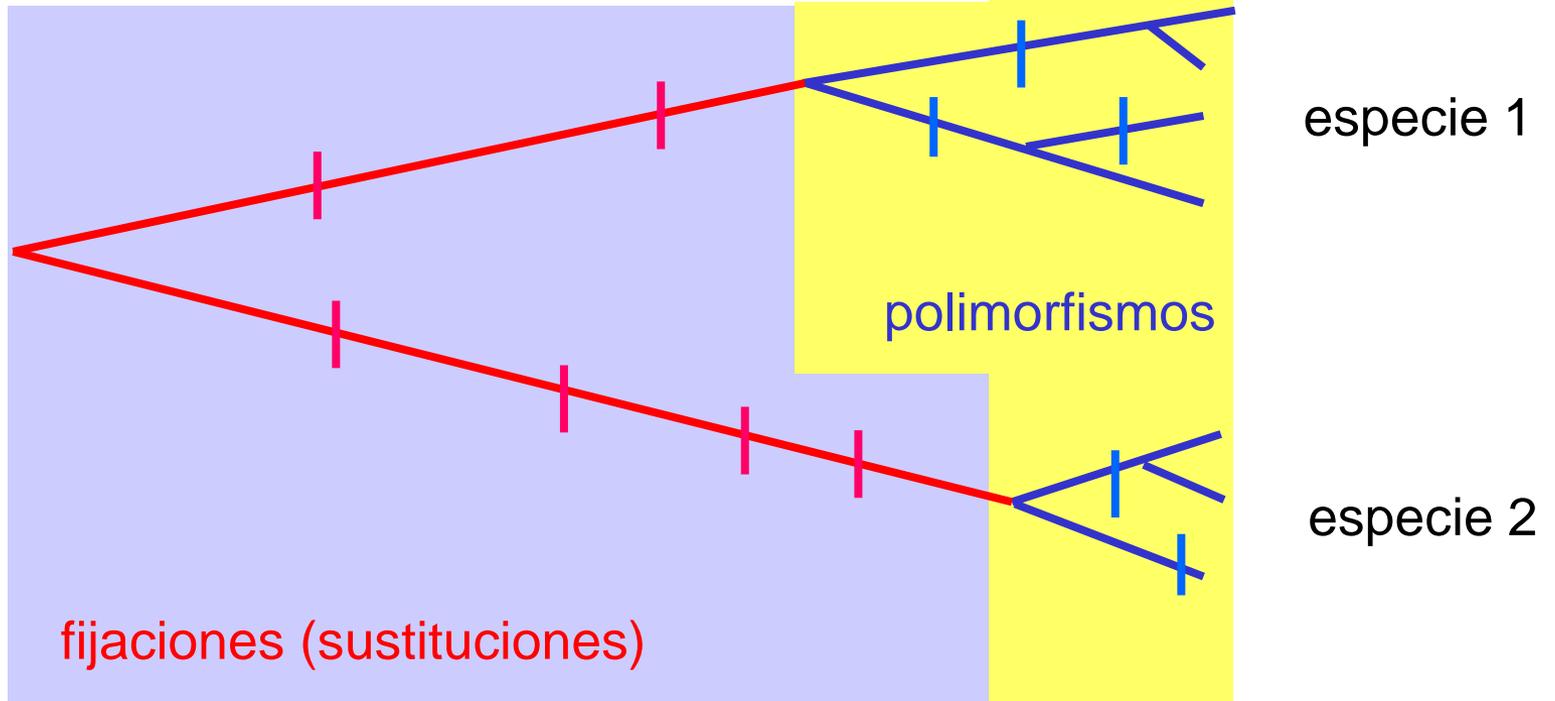
Yang et al. 2000



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)

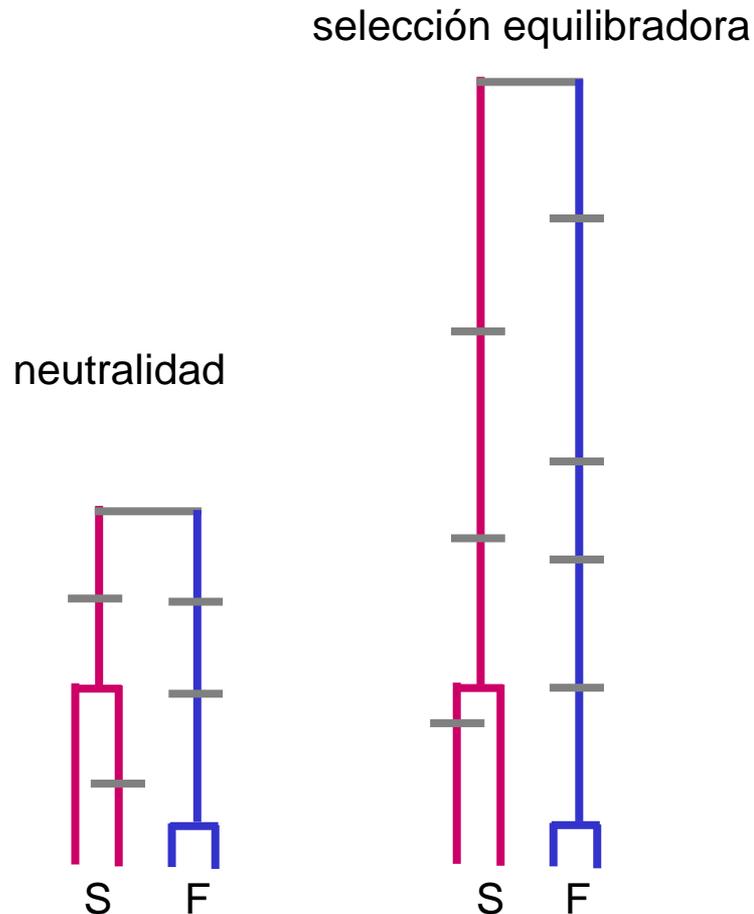
Trabajo original: 3 especies de *Drosophila*  
gen de la enzima ADH

Cambios	Fijaciones	Polimorfismos
No sinónimos	7	2
Sinónimos	17	42

sugieren un exceso de fijaciones no sinónimas  
(selección direccional)

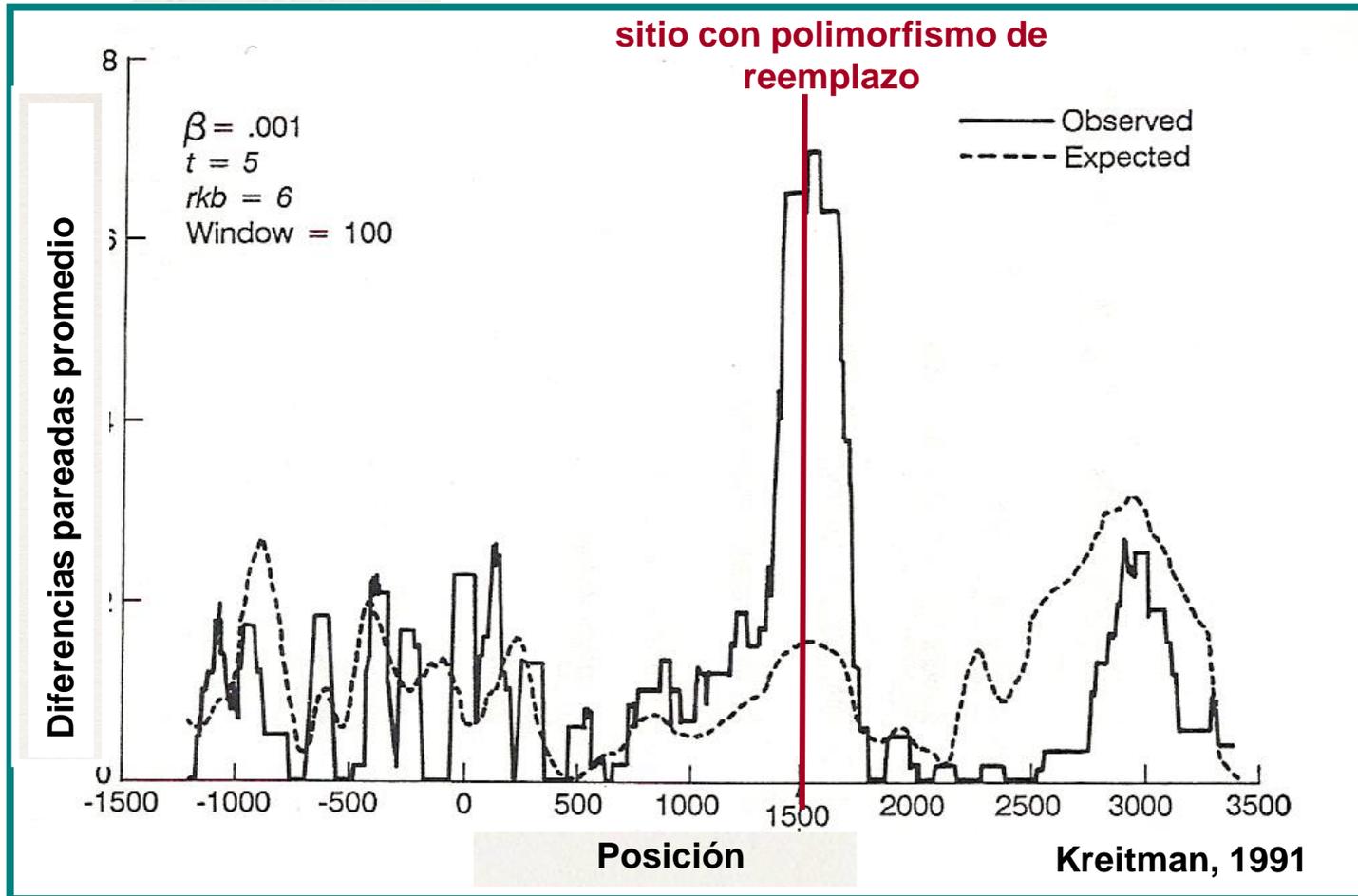
# Polimorfismos balanceados

- 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