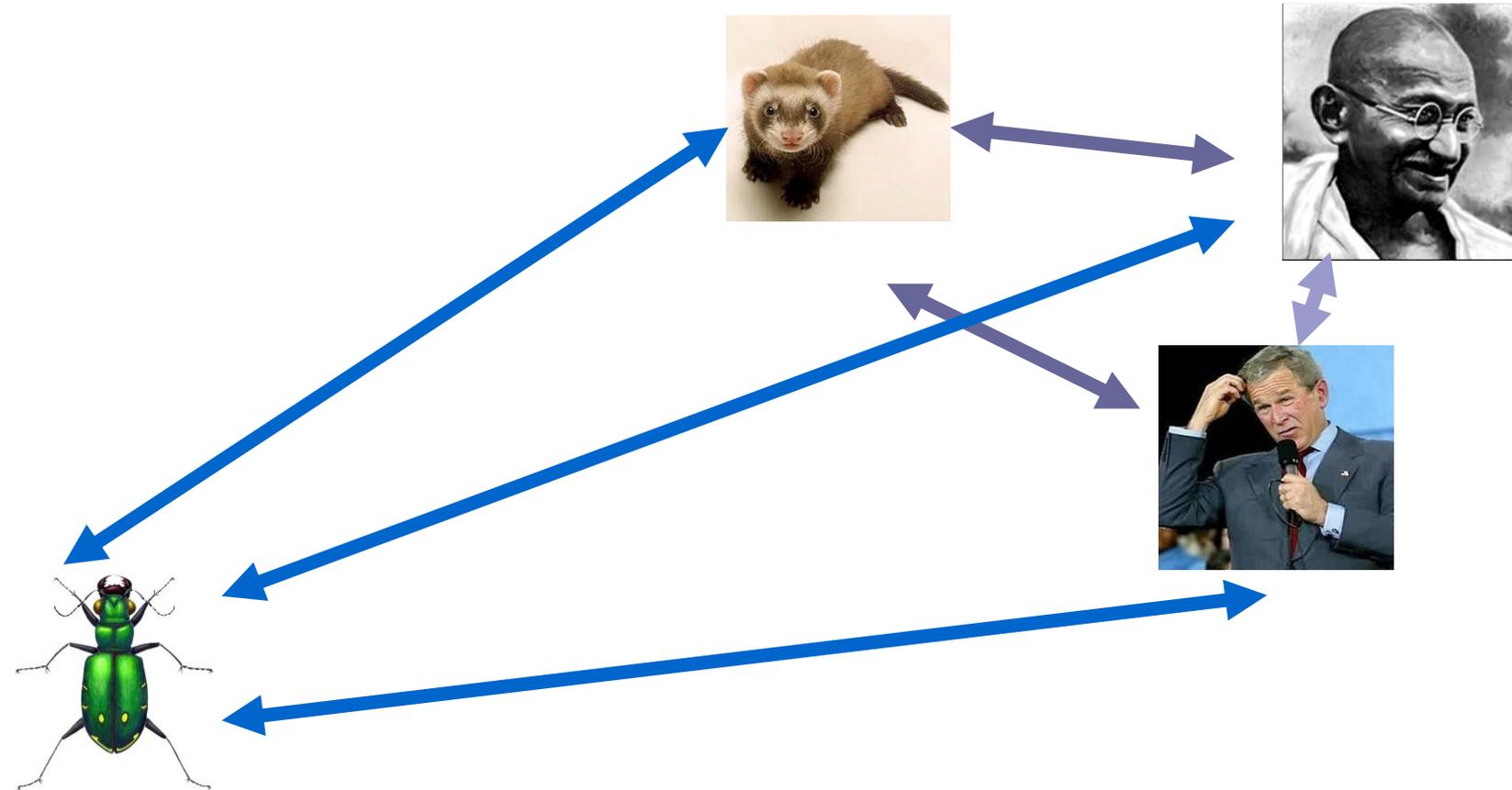


Evolução Molecular

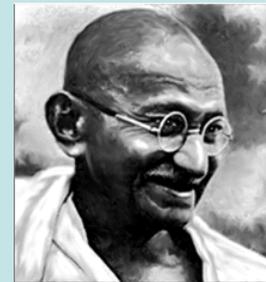
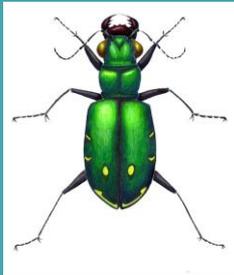
Que tal calcular distâncias genéticas?

- Quanto mais próximo geneticamente, maior é a proximidade evolutiva.



Outra forma de abordar o problema

- Quanto mais próximo geneticamente, maior é a quantidade de caracteres compartilhados nos sítios do gene



A hierarquia genealógica é observada em todos os níveis

Cebus_albifrons
Gorilla_gorilla
Ornithorhynchus

```
ctt ata ctt tta acc cta att acc ttt att acc ctg aac aac ctt ctc gga att aca ccc tac gca  
ctt atg tta ata tga tta att att ttt att gcc aca acc aac ctc ctc gga ctc ttg ccc cac tca  
cta ata tta att aca tta att atc ttt att gcc tca aca aat ctt tta gga ctt tta cca tac acc
```



Alguns genes evoluem mais rápido do que outros

Gene	Meaningful rate
β 2 microglobulin	1.21
albumin	0.92
histone H4	0.027
immunoglobulin γ H	1.07
α hemoglobin	0.56
β hemoglobin	0.87
parathyroid hormone	0.44
average (38 proteins)	0.88

Entretanto, a taxa de erro da DNA polimerase é semelhante ao longo do genoma

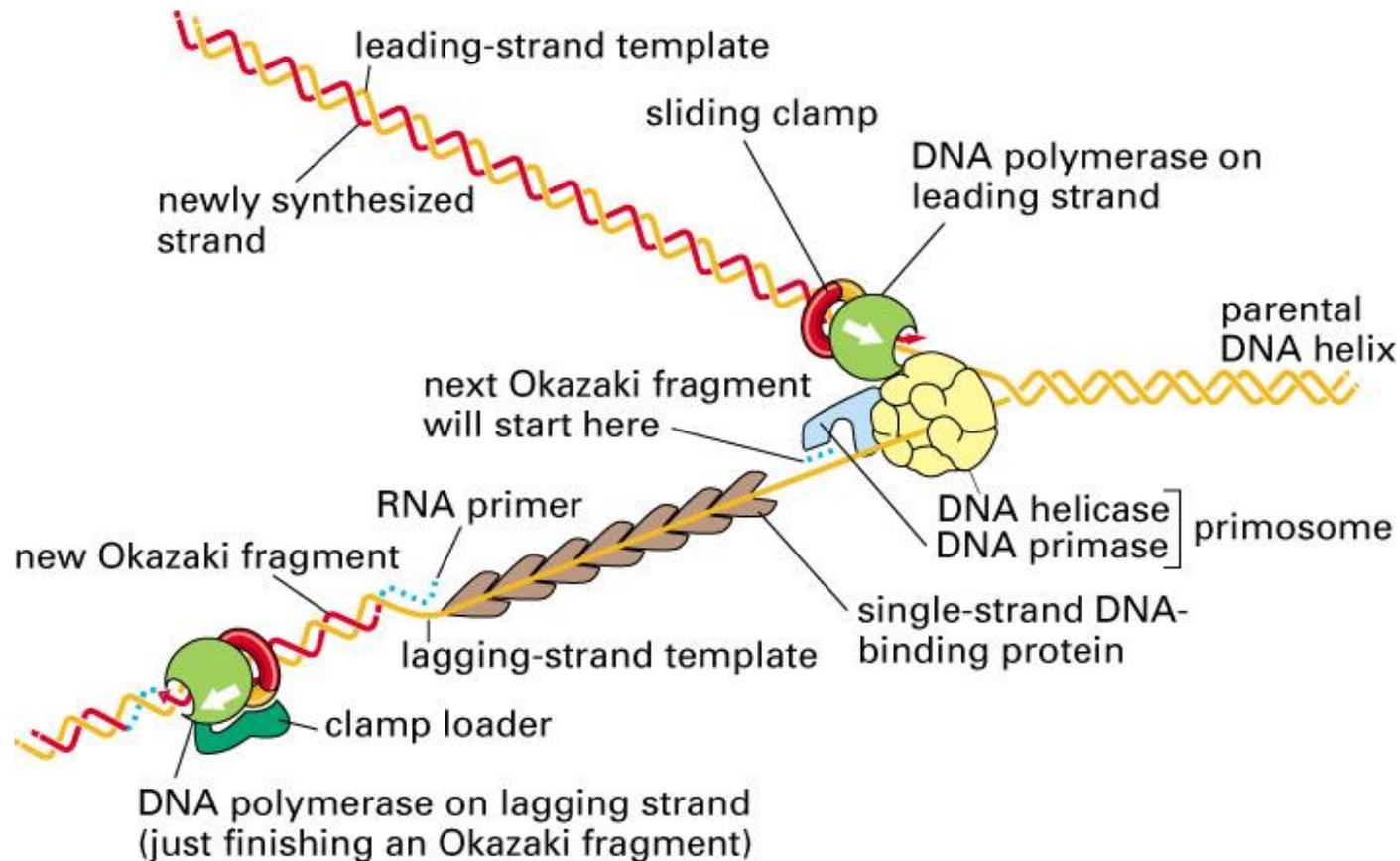


Figure 5-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Mutação vs Substituição

- **Mutação** → erros instantâneos cometidos pela enzima
- **Substituição** → erros que passaram pelo crivo da seleção e permaneceram na população

Existem 2 tipos de substituições no DNA

Cebus_albifrons

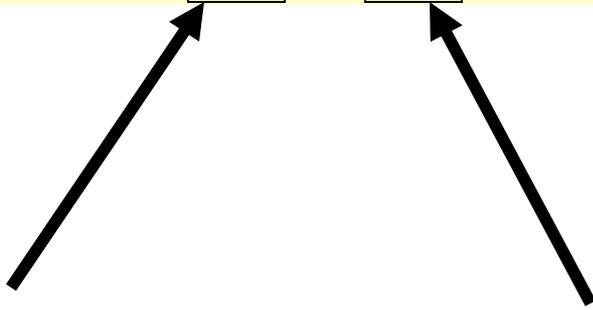
atg aac **caa** aat **cta** ttt gcc tct ttc aat ata cca ata
M N **Q** N **L** F A S F N M P M

Gorilla_gorilla

atg aac **gaa** aat **tta** ttc gct tca ttc att gcc ccc aca
M N **E** N **L** F A S F I A P T

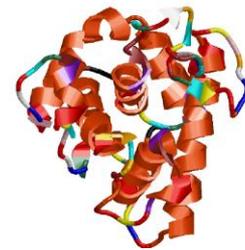
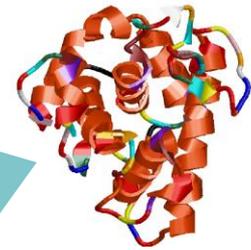
não-sinônimas

sinônimas



Substituições sinônimas são “invisíveis” aos olhos da seleção

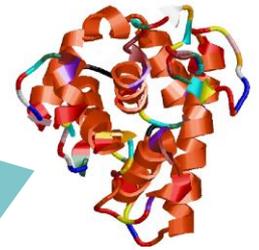
Cebus_albifrons	atg	aac	aat	cta	ttt	gcc	tct	ttc	cca
	M	N	N	L	F	A	S	F	P
Gorilla_gorilla	atg	aac	aat	tta	ttc	gct	tca	ttc	ccc
	M	N	N	L	F	A	S	F	P



mesmo fenótipo

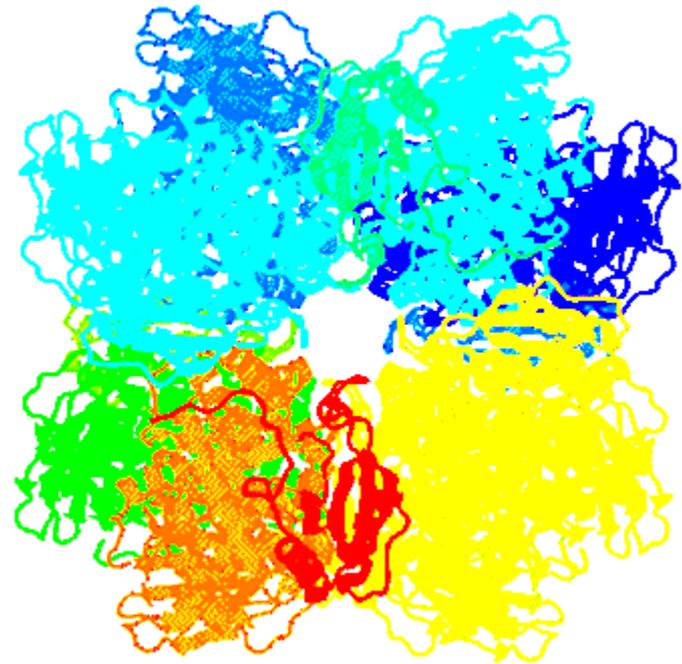
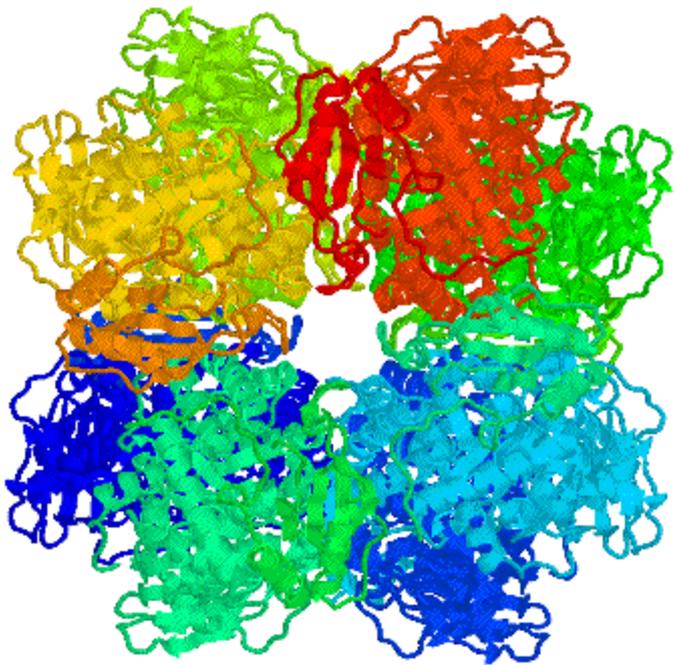
Substituições não-sinônimas estão sujeitas ao crivo da seleção

Cebus_albifrons	atg	aac	caa	aat	cta	ttt	gcc	tct	ttc	aat	ata	cca	ata
	M	N	Q	N	L	F	A	S	F	N	M	P	M
Gorilla_gorilla	atg	aac	gaa	aat	tta	ttc	gct	tca	ttc	att	gcc	ccc	aca
	M	N	E	N	L	F	A	S	F	I	A	P	T



fenótipos diferentes

As diferenças observadas nas proteínas
são oriundas de substituições não-
sinônimas



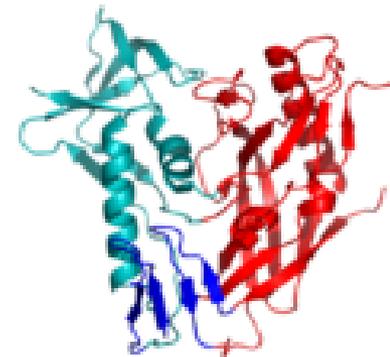
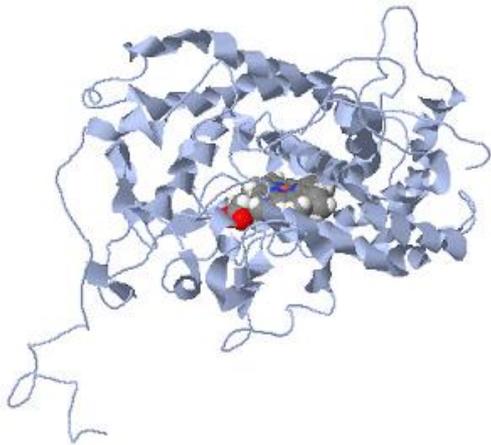
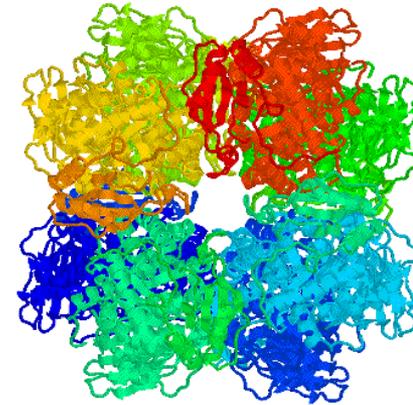
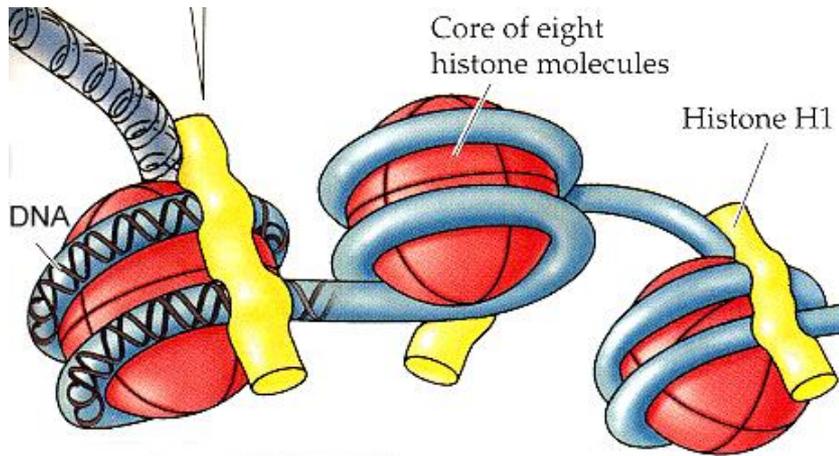
proteínas homólogas

Adaptações

- Morfologicamente, identificamos diversas adaptações

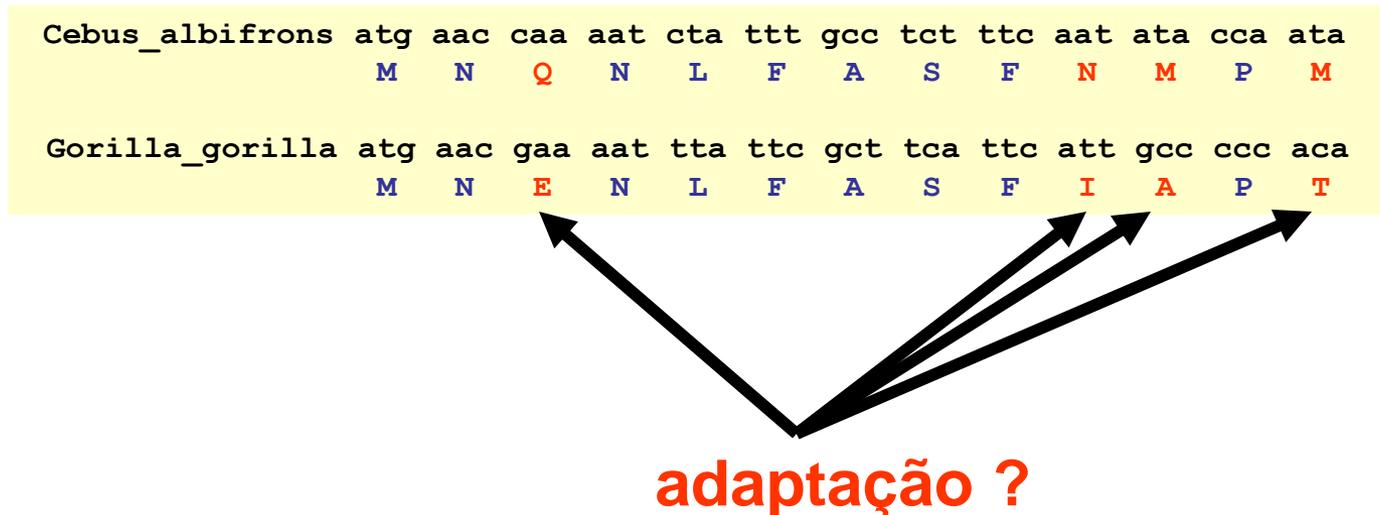


Como identificar uma adaptação molecular?



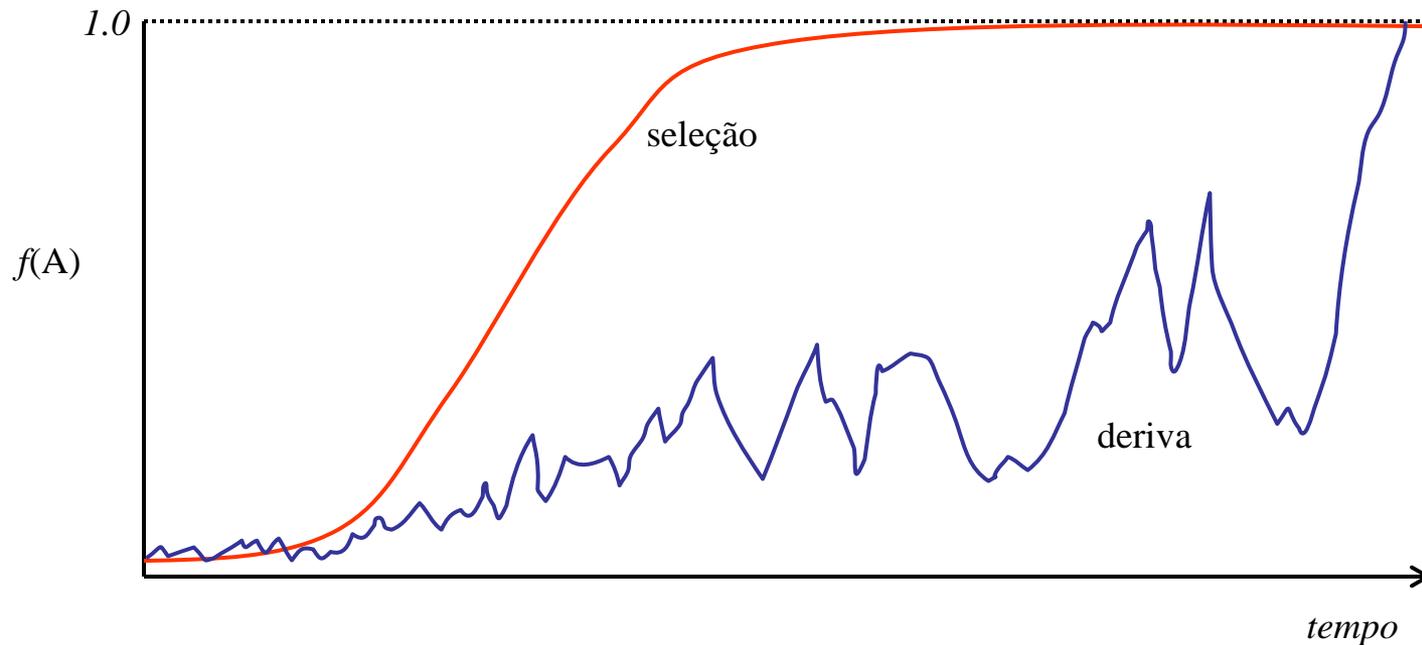
Uma lógica “mais ou menos” correta...

- Se existem diferenças não-sinônimas entre 1 par de moléculas homólogas, isso deve ser uma adaptação



Então não existe variação ao acaso?

- Entretanto, ignoramos a existência de variação neutra
- E se a diferença se deu ao acaso?



O “pulo do gato”

- Para provar uma adaptação, necessitamos mostrar que aquela mudança foi fixada numa taxa maior que a que ocorreria ao acaso
- Devemos mostrar que houve seleção direcionada do mutante
- Mas como calcular o que ocorreria ao acaso?



Melhorando a “lógica”...

- Podemos levar em consideração o acaso, ponderando pela taxa de evolução neutra
- A taxa de evolução neutra é equivalente à taxa de evolução sinônima

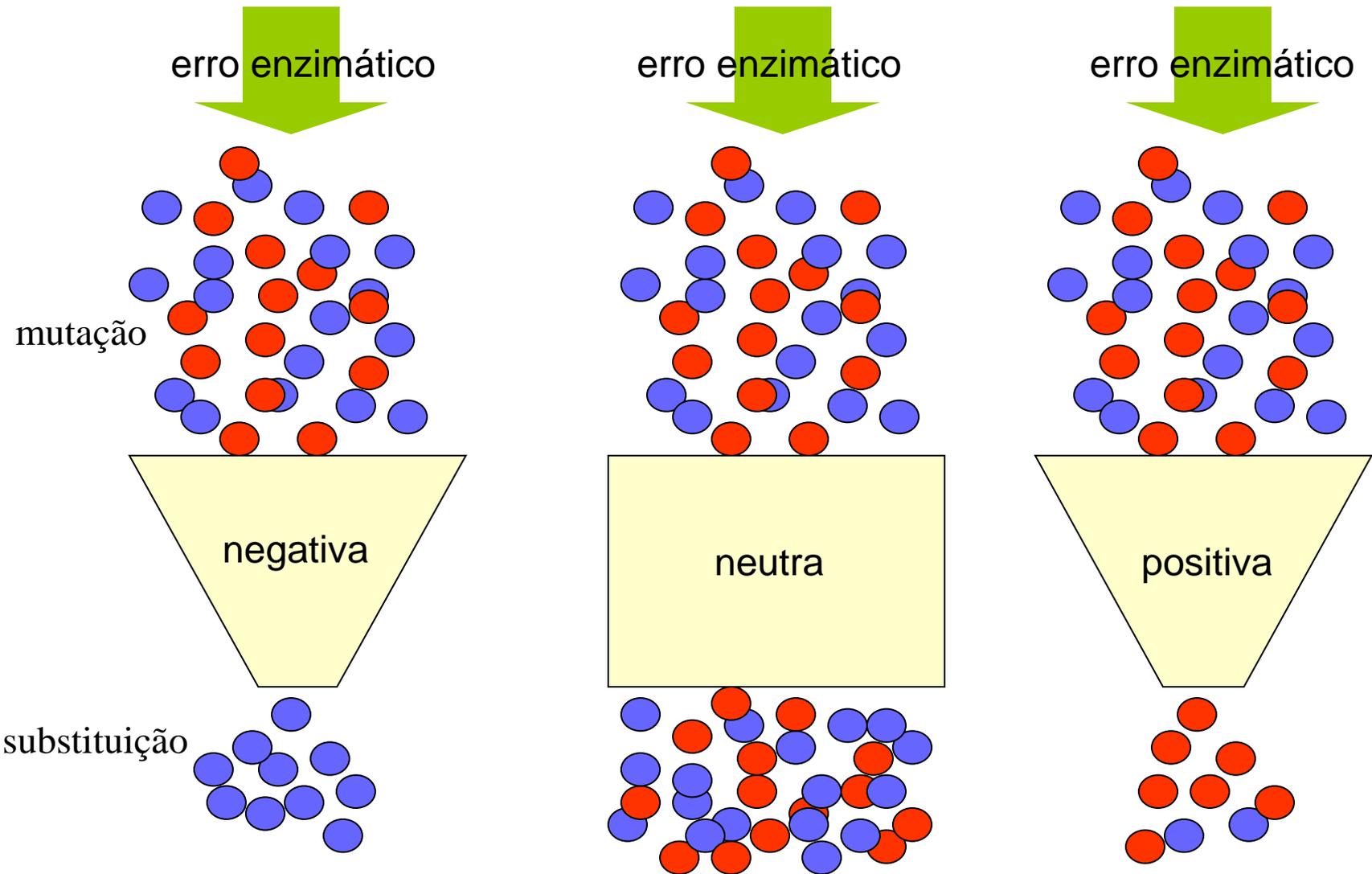
novas formas protéicas



A razão d_N/d_S

- **Seleção negativa**: $d_N/d_S < 1$
 - Também chamada de seleção purificadora
 - Novas proteínas são eliminadas da população
 - A forma da proteína é mantida
- **Evolução neutra**: $d_N/d_S = 1$
 - Mudanças que mudam a proteína e aquelas silenciosas acumulam-se com taxas equivalentes
 - Em outras palavras, “tanto faz”
- **Seleção positiva**: $d_N/d_S > 1$
 - Também chamada de seleção diversificadora ou evolução molecular adaptativa
 - Novas proteínas são mantidas na população numa taxa maior que o acaso, portanto são selecionadas

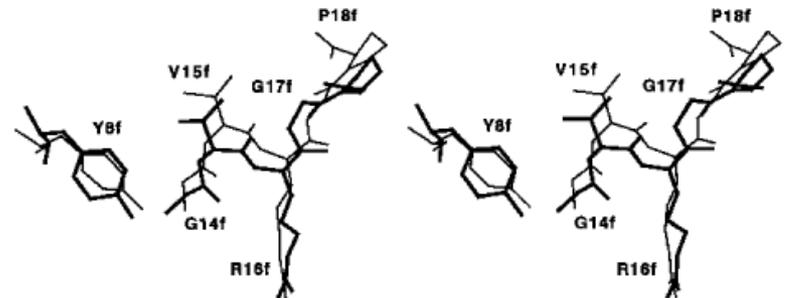
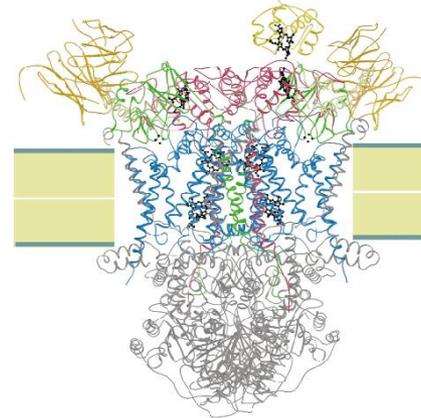
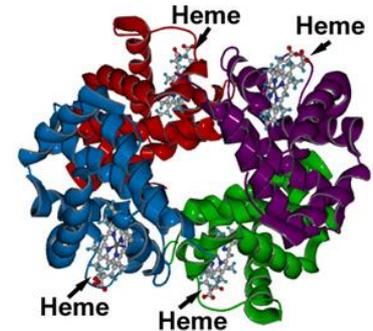
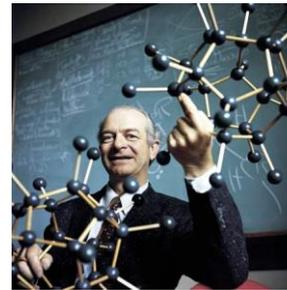
O filtro seletivo



Relógio molecular

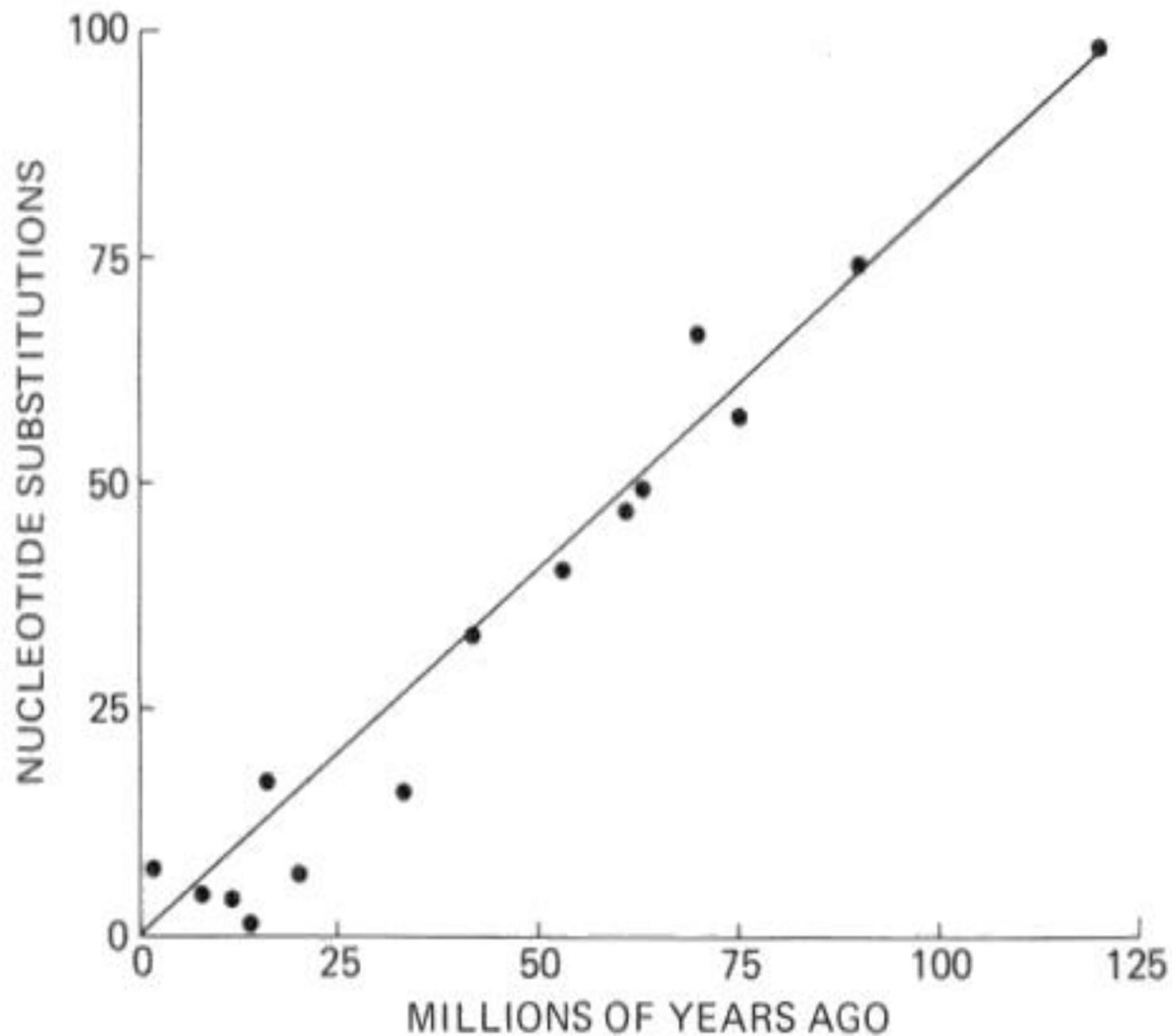
O começo – cálculo de taxas evolutivas

- Em 1962, Zuckerkandl e Pauling verificaram que as taxas evolutivas da hemoglobina eram aproximadamente constantes
- Em 1963, Margoliash constatou o mesmo fenômeno no citocromo *c*
- Posteriormente, Doolittle e Bloombäck (1964) obtiveram resultados semelhantes em fibrinopeptídeos



O que isso significava?

- Taxas evolutivas constantes ao longo das linhagens significavam que as proteínas sofriam substituições de forma aproximadamente constante ao longo do tempo
- Existia uma relação linear entre número de substituições nas proteínas e o tempo
- Era como as substituições ocorressem como as batidas de um relógio
- O fenômeno ficou conhecido como **relógio molecular**



Se as taxas evolutivas são constantes...

- Uma relação linear entre número de substituições e tempo, permite estabelecer relações do tipo:
 - Se homem e chimpanzé possuem, digamos, 3% de diferença num gene X , e sabemos que as duas linhagens divergiram há ~ 8 Ma.
 - A divergência entre humanos e roedores, que possuem 35% de diferença neste mesmo gene X , ocorreu há

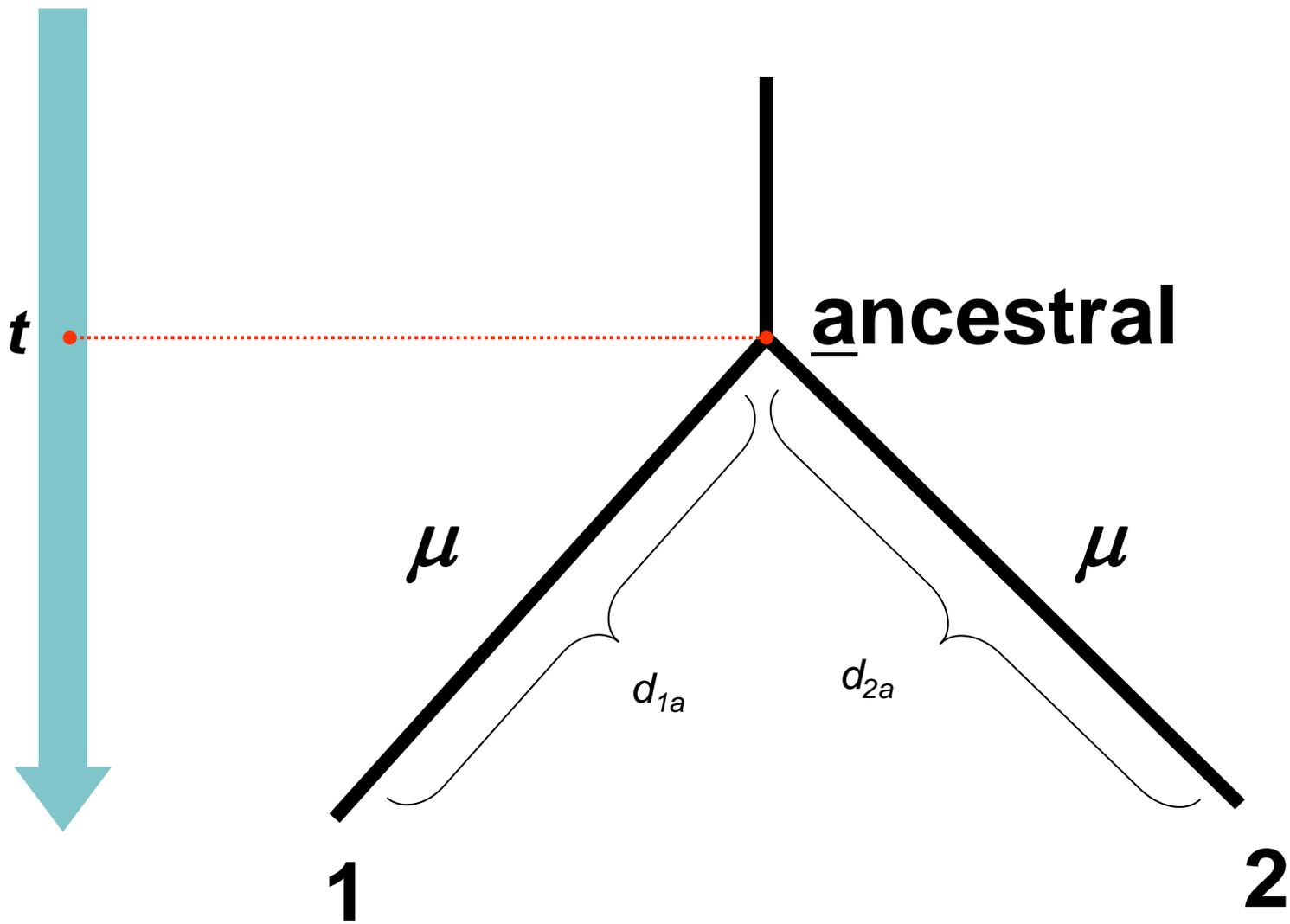
3% ————— 8

35% ————— t

$$t = 93$$

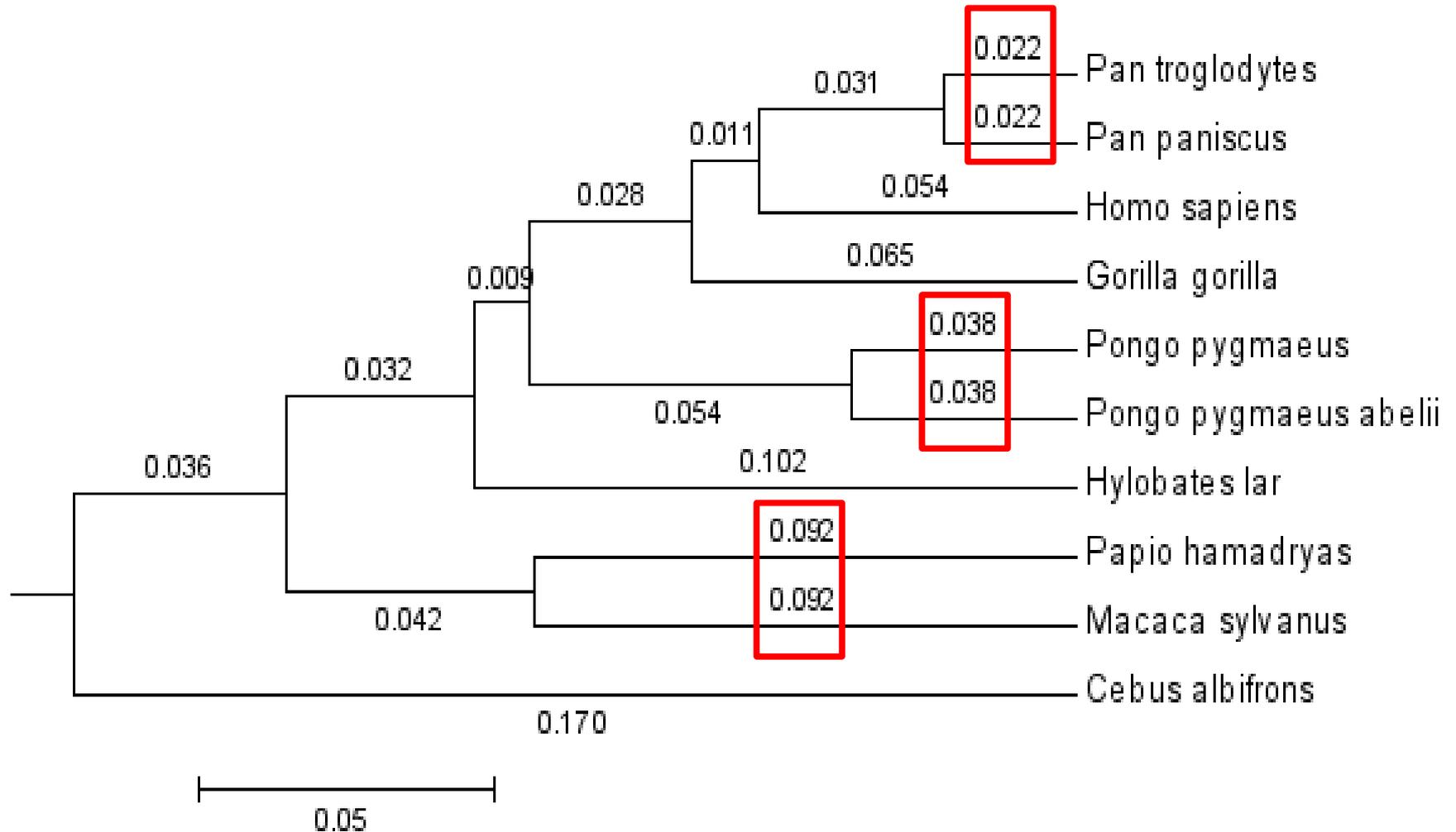
Relógio e árvores filogenéticas

- Uma das consequências do relógio molecular é que, após o evento de cladogênese, as duas linhagens irmãs acumulam um número aproximado de substituições

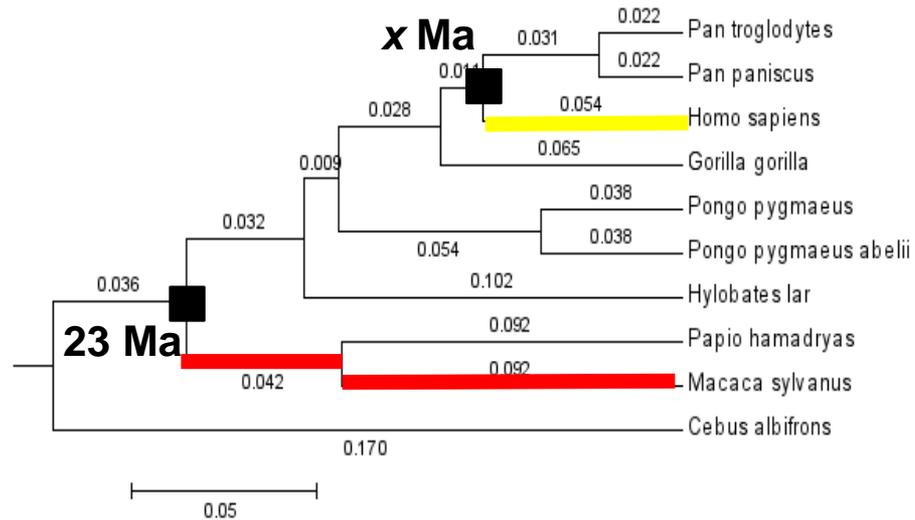


$$d_{1a} = d_{2a} = \mu \cdot t$$

Consequentemente



Ponto de calibração



Ponto de calibração: separação Cercopithecoidea/Hominoidea há 23 Ma.

Teoria neutralista da evolução molecular

- Proposta por Motoo Kimura nos anos 60
- A maior parte das diversidade genética existentes nas populações é seletivamente neutra
- Conseqüentemente, a maior parte da diversidade genética evolui por deriva genética
- Tal padrão poderia explicar o relógio molecular



Estabelecendo um ponto de calibração

Linhagem A

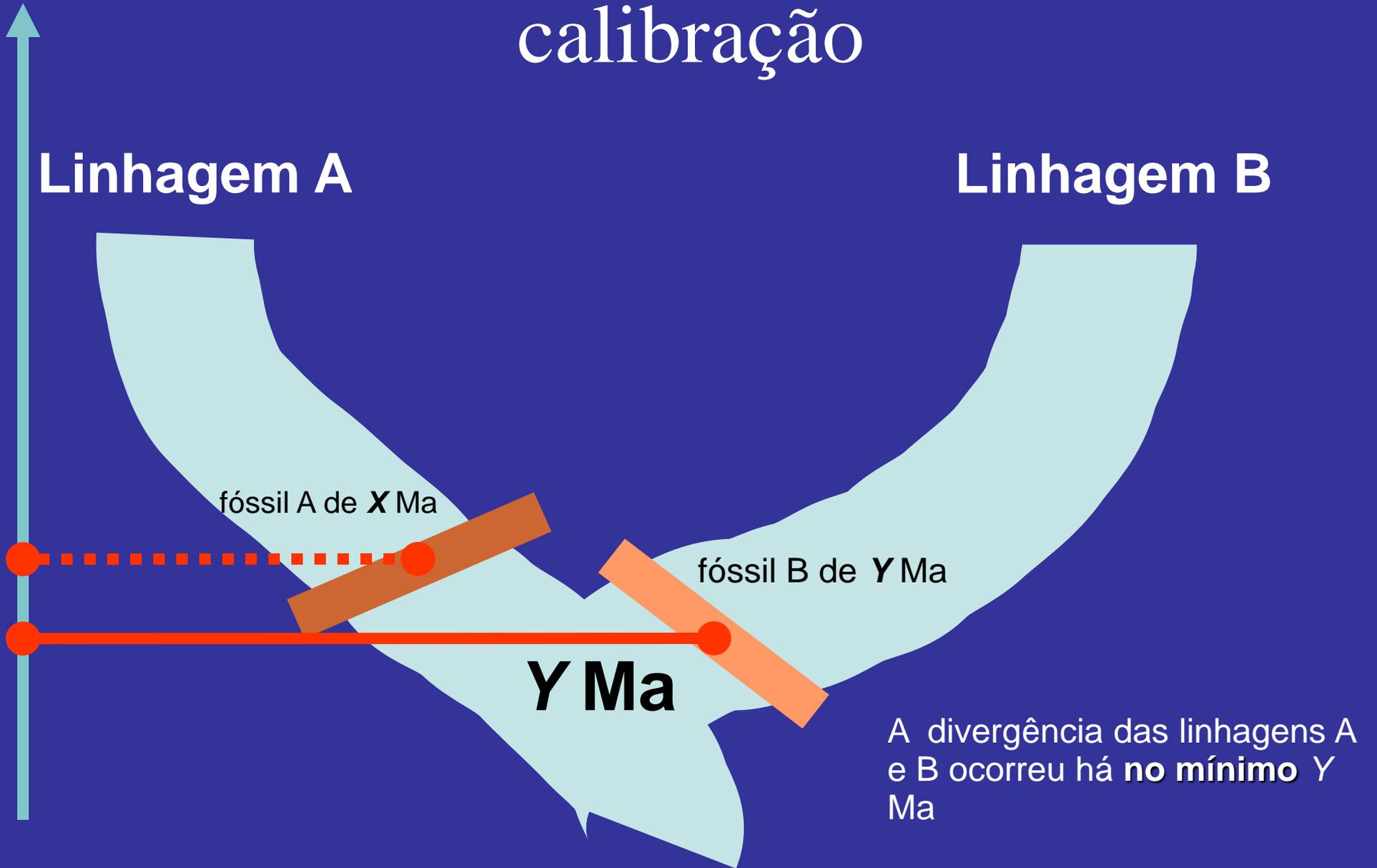
Linhagem B

fóssil A de X Ma

fóssil B de Y Ma

Y Ma

A divergência das linhagens A e B ocorreu há **no mínimo** Y Ma



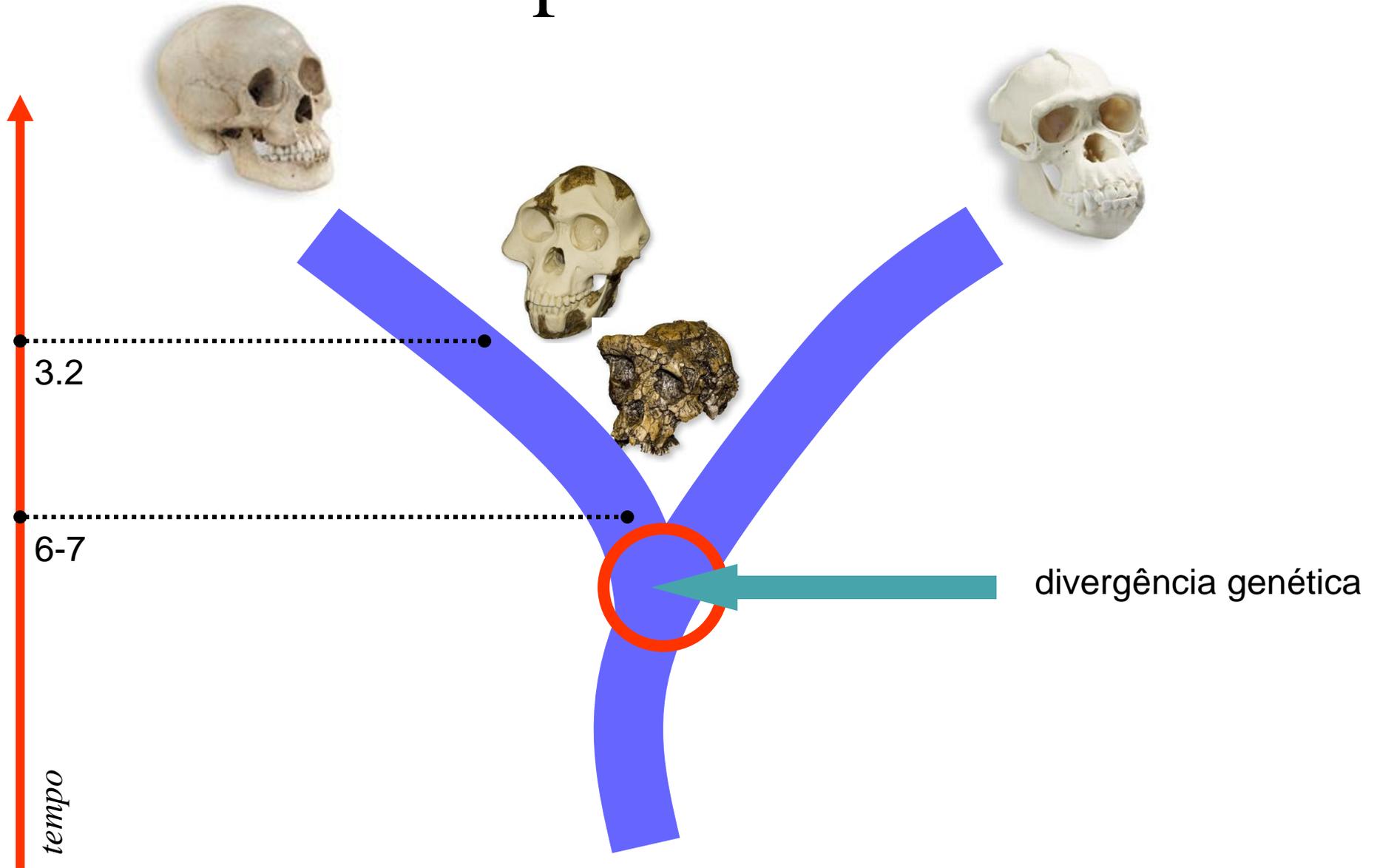
Divergência genética *vs* morfológica

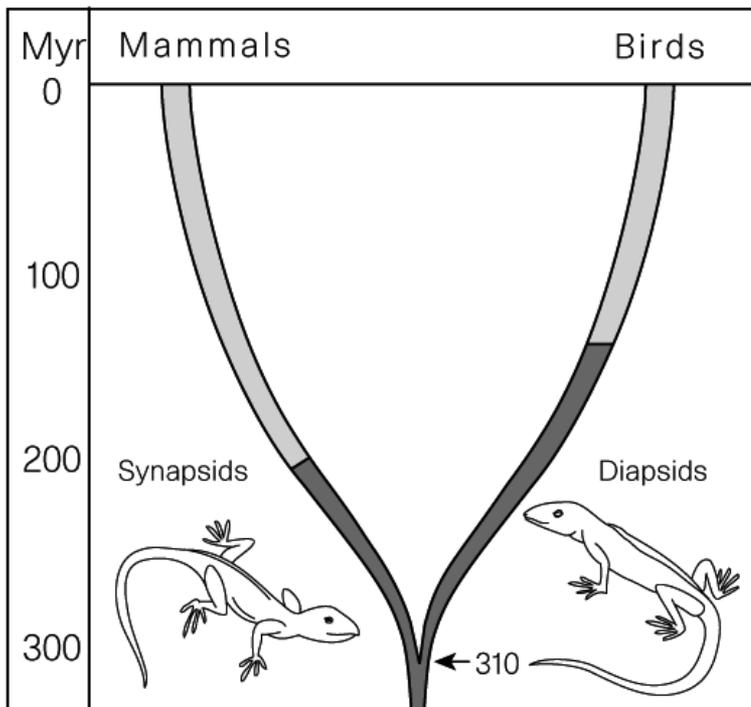
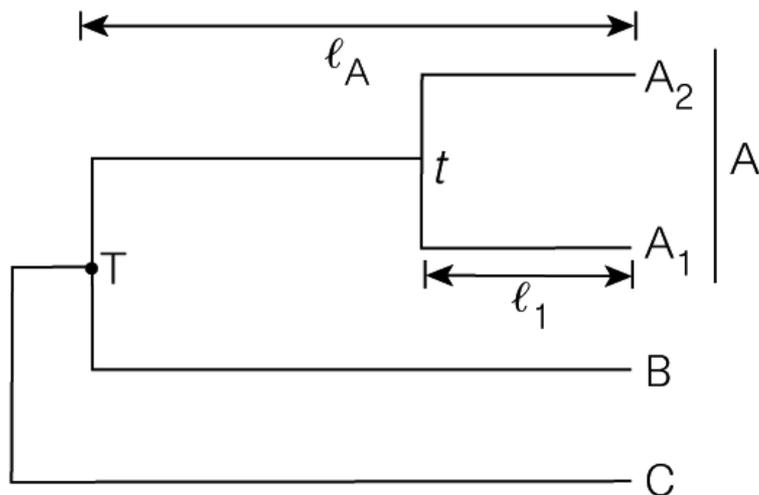
- Um fóssil é associado a uma linhagem, pois apresenta características morfológicas compartilhadas com esta.
- Entretanto, a diversificação morfológica raramente acompanha a diversificação genética
- Quando falamos em '*tempo de divergência*' entre duas linhagens, estamos nos referindo à divergência genética.

Portanto

Tempo do registro fóssil é menor que tempo de divergência

Exemplo: *Homo/Pan*



a**b****i**