

TESTE DE
MC-DONALD-KREITMAN

Por: Diogo Lopes nº45793



Um pouco de
história

Adaptive protein evolution at the *Adh* locus in *Drosophila*

John H. McDonald & Martin Kreitman

Department of Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University,
Princeton, New Jersey 08544, USA

	Fixed	Polymorphic
Replacement	7	2
Synonymous	17	42

A G -test of independence (with the Williams correction for continuity)¹ was used to test the null hypothesis, that the proportion of replacement substitutions is independent of whether the substitutions are fixed or polymorphic. $G=7.43$, $P=0.006$.

Mas o que é este teste?

- É um teste estatístico muito usado para medir se houve evolução adaptativa dentro de uma espécie e a proporção de seleção positiva
- Compara substituições neutras e não neutras entre polimorfismo (variação dentro de uma espécie) e entre as duas espécies divergentes em sequências de DNA homólogos e fixas
- Contraste do presente vs passado

SEGUNDA BASE

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

Como se calcula este teste?

Species 1		CTT	ACT	TAT	ACC	CGT
		CTG	ACT	TAT	ACC	CGT
		CTG	ACT	TCT	ACC	CGT
		CTG	ACT	TCT	ACA	CGT
Species 2		ATG	ACC	TCT	ACC	CGT

	Fixed Between	Polymorphism within
non- syn		
syn		

		CIT	ACT	TAT	ACC	CGT
Species 1		CIG	ACT	TAT	ACC	CGT
		CIG	ACT	TCT	ACC	CGT
		CIG	ACT	TCT	ACA	CGT
Species 2		AIG	ACC	TCT	ACC	CGT

	Fixed Between	Polymorphism within
non-syn	1	1
syn	1	2

		CIT	ACT	TAT	ACC	CGT
Species 1		CIG	ACT	TAT	ACC	CGT
		CIG	ACT	TCT	ACC	CGT
		CIG	ACT	TCT	ACA	CGT
Species 2		AIG	ACC	TCT	ACC	CGT

Hipótese nula $D_n/D_s = P_n/P_s$, ou seja, não se pode rejeitar neutralidade

Seleção negativa $D_n/D_s < P_n/P_s$, ou seja, existe um decréscimo de mudanças não sinónimas entre espécies, persistem em polimorfismo

Seleção positiva $D_n/D_s > P_n/P_s$, ou seja, existe um aumento de mudanças não sinónimas entre espécies

N
non-syn
syn

	D P Fixed Between	Polymorphism within
non-syn	1	1
syn	1	2

Neutral $D_n/D_s = P_n/P_s = 1$
 Selection negative $D_n/D_s < P_n/P_s < 1$
 Selection positive $D_n/D_s > P_n/P_s > 1$

Alguns exemplos mais práticos

	Between Human-Chimp	Among Humans
non- syn	4	1
syn	1	5

SENP1: Sobrevivência celular em períodos de pouco oxigênio

$$4 / 1 > 1 / 5 \text{ ou seja } 4 > 0.2$$

	Between Human-Chimp	Among Humans
non- syn	5	1
syn	10	2

CIAS1: Resposta autoinflamatório

$$5 / 10 = 1 / 2 \text{ ou seja } 0.5 = 0.5$$

Equação de Smith e Eyre-Walker

$$\alpha = 1 - \frac{D_s P_n}{D_n P_s}$$

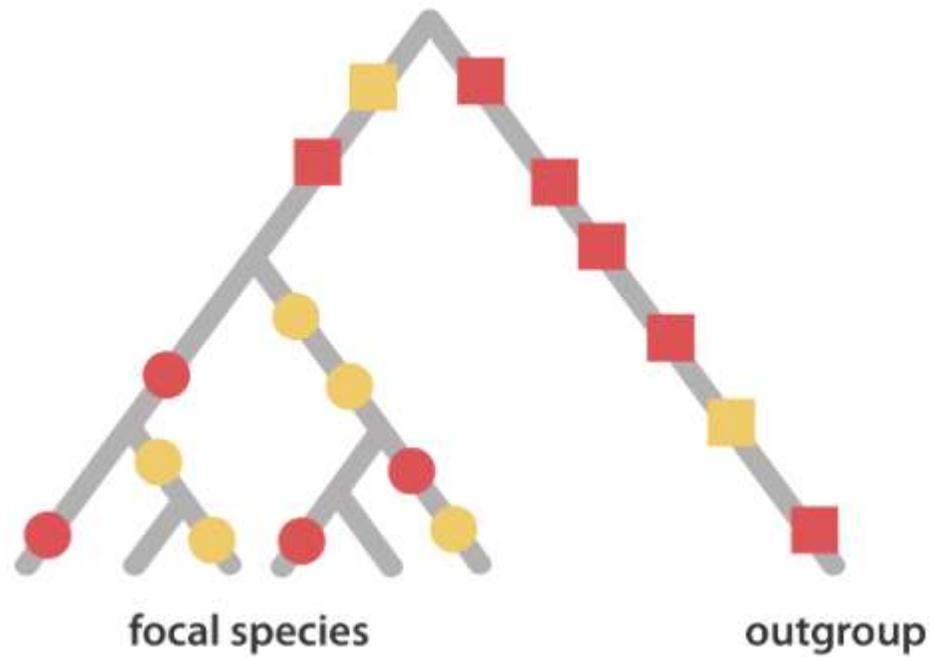
Alfa = [1, -∞]

Se alfa = 0 então hipótese nula, não pode ser recusada

Se alfa > 0 proporção de substituição de alelos positivos e fixados por seleção natural

Se alfa < 0 segregação de pequenas mutações de aminoácidos deletórias ou

Exemplo



	polymorphism	divergence
neutral	6	2
selected	4	6

$$\alpha = 1 - [(4 \times 2) / (6 \times 6)] \quad \alpha = 0.778$$

Existe defeitos neste teste?

SIM!

- Apesar de ser um teste com alto nível de eficácia este pode subestimar a proporção de evolução devido a alelos deletérios pequenos
- Pode assumir erradamente a neutralidade de alelos e mutações que sejam similares
- Produz erros quando existe variações de coalescência, variação na taxa de mutação ou tamanho efetivo de populações
- Pode haver testes semelhantes mais eficazes dependendo da situação (exemplo: Tajima's D)

Qual a utilidade afinal?

- É eficaz para o estudo de mudanças importantes durante a divergência entre espécies e distinguir evolução por seleção e evolução por mutações neutras
- Podemos estudar com eficácia quanta seleção positiva e negativa existe entre dois genomas ajudando na interpretação de divergência
- Procurar diferenças em genes muito específicos (candidate genes)
- Podemos avaliar influencia no genoma dentro de pressões seletivas ao longo do tempo



THANKS!
QUESTIONS?!



Referências

- McDonald, J. H., & Kreitman, M. (1991). *Adaptive protein evolution at the Adh locus in Drosophila*. *Nature*, 351(6328), 652–654. doi:10.1038/351652a0
- Egea R, Casillas S, Barbadilla A. Standard and generalized McDonald-Kreitman test: a website to detect selection by comparing different classes of DNA sites. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jul 1;36(Web Server issue):W157-62. doi: 10.1093/nar/gkn337. Epub 2008 May 30. PMID: 18515345; PMCID: PMC2447769.
- Eyre-Walker, A. (2002). Changing effective population size and the McDonald-Kreitman test. *Genetics*, 162(4), 2017-2024.
- Jane Charlesworth, Adam Eyre-Walker, The McDonald–Kreitman Test and Slightly Deleterious Mutations, *Molecular Biology and Evolution*, Volume 25, Issue 6, June 2008, Pages 1007–1015, <https://doi.org/10.1093/molbev/msn005>
- John Parsch, Zhi Zhang, John F. Baines, The Influence of Demography and Weak Selection on the McDonald–Kreitman Test: An Empirical Study in *Drosophila*, *Molecular Biology and Evolution*, Volume 26, Issue 3, March 2009, Pages 691–698, <https://doi.org/10.1093/molbev/msn297>
- <https://www.youtube.com/watch?v=aQXjpVKE-s4>