

Curso de Evolución 2022

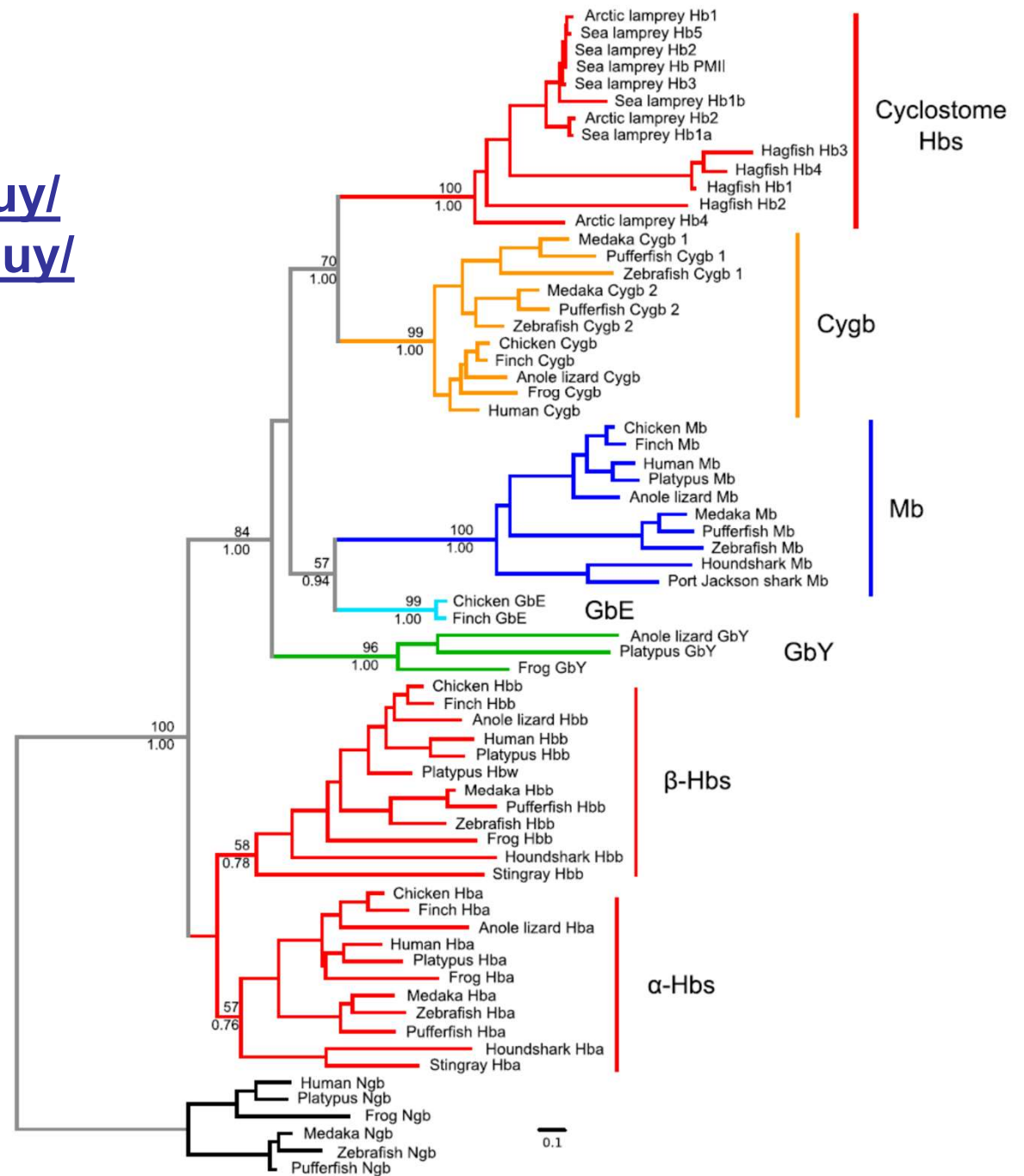
Facultad de Ciencias

Montevideo, Uruguay

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

<http://eva.universidad.edu.uy/>

10. Evolución de familias multigénicas. Concepto y generalidades.

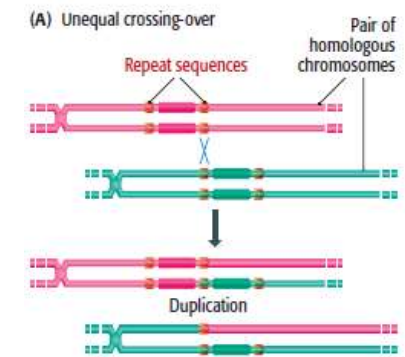


Familia multigénica:

“Dos o más loci con secuencias nucleotídicas similares que han derivado de una secuencia ancestral común”

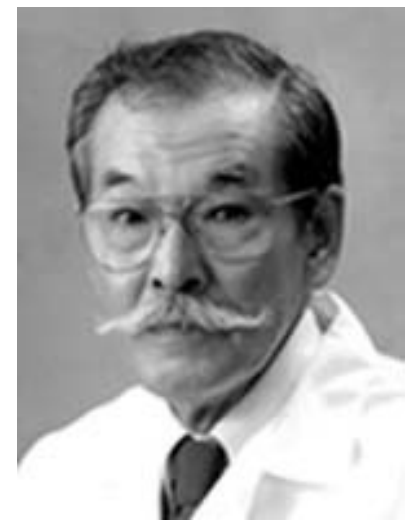
¿Cómo se forma una familia multigénica?

1. Especiación
2. Duplicación del ADN (errores no reparados, a diferentes niveles y por diferentes causas)
 - Recombinación desigual
 - Retrotransposición
 - Duplicación cromosómica
 - Duplicación genómica



Cada uno de estos procesos deja marcas características como resultado de cada proceso: repetidos directos o invertidos, ausencia de intrones, contexto genómico compartido, etc.

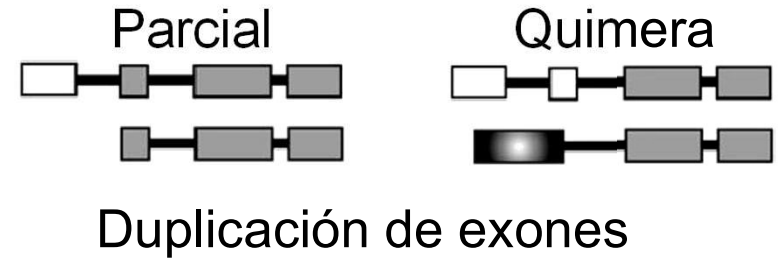
“Evolution by Gene Duplication” (1970) Susumu Ohno



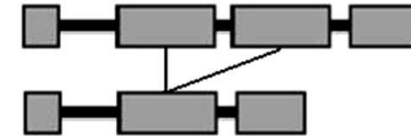
- “Genes extra (duplicados) son material potencial para incrementar la complejidad”
- “Solamente los genes redundantes son capaces de escapar a la selección natural y acumular mutaciones inicialmente deletéreas dando lugar a nuevos genes, con nuevas funciones”
- “La selección natural *simplemente* modifica, mientras la redundancia crea”

Tipo de duplicaciones del ADN

1. Duplicación de parte de un gen



2. Duplicación de un gen entero



3. Duplicación de un segmento cromosómico (polisomía parcial)

4. Duplicación de un cromosoma entero (polisomía)

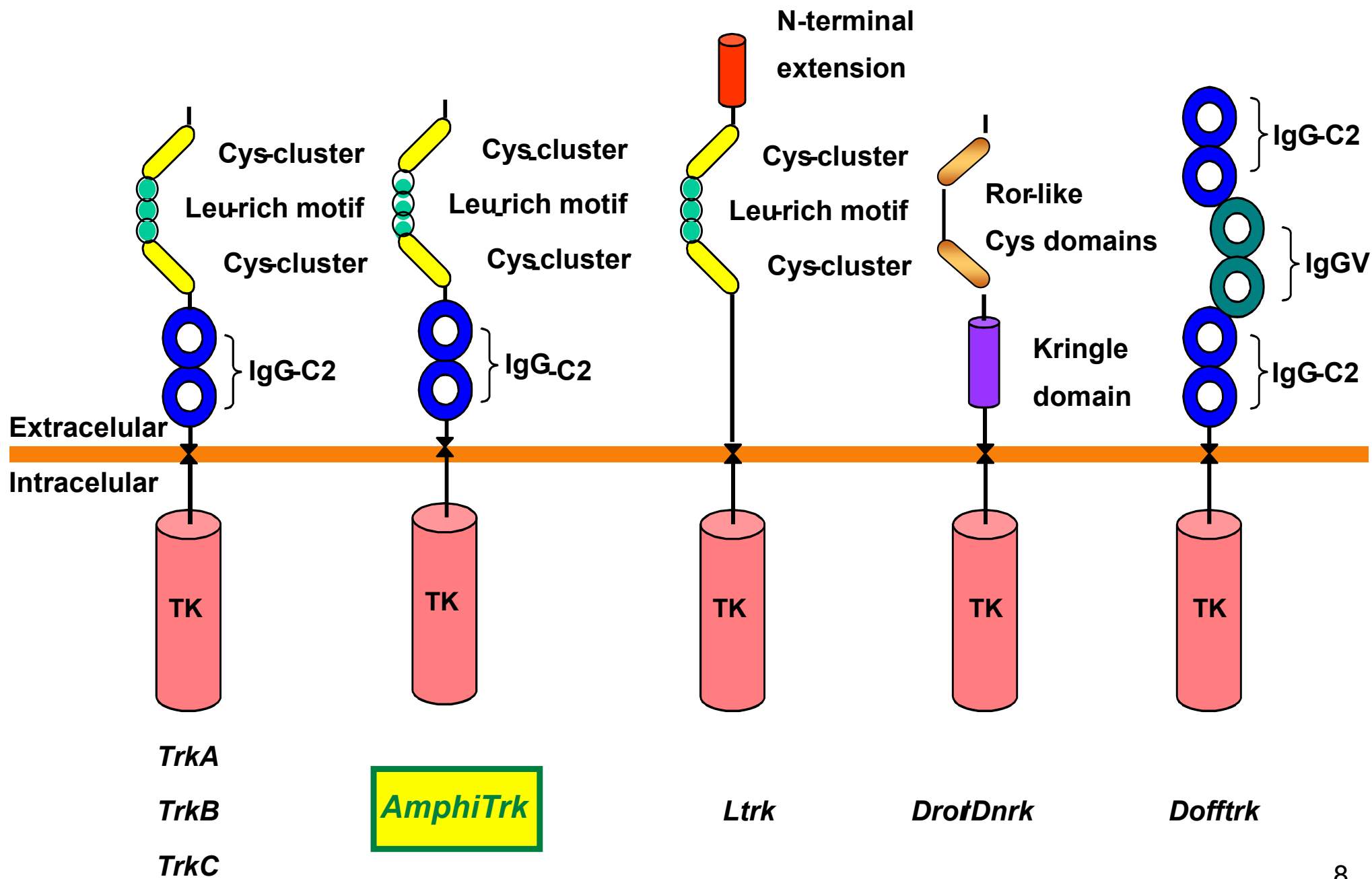
5. Duplicación del genoma (poliploidía)

Prevalencia duplicaciones génicas:

	Número total de genes	Número de genes duplicados (%)
Bacteria		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	677	298 (44)
<i>Helicobacter pylori</i>	1590	266 (17)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1709	284 (17)
Archaea		
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2436	719 (30)
Eukarya		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6241	1858 (30)
<i>Caenorhabditis elegans</i>	18 424	8971 (49)
<i>Drosophila melanogaster</i>	13 601	5536 (41)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	25 498	16 574 (65)
<i>Homo sapiens</i>	40 580 ^b	15 343 (38)

- Homología: parálogos u ortólogos
- Los miembros de una familia se relacionan, presentando un claro ancestro común.
 - Secuencia
 - Estructura exon-intron
 - Estructura protéica 3D
- Muchas veces presentan funciones diversas con un núcleo funcional compartido, Ej. Globinas, GSTs, HOX, histonas, etc.

Familia de receptores tirosin-quinasa (Trk)



Genes ortólogos y parálogos

(Fitch, 1970)

rect usage. It is not sufficient, for example, when reconstructing a phylogeny from amino acid sequences that the proteins be homologous. It has been pointed out before that a phylogeny of birds and mammals based upon a haphazard mixture of α and β hemoglobins would be biological nonsense since the initial dichotomy would be on the distinction between the α and β genes rather than between the birds and the mammals (Fitch and Margoliash, 1967). Therefore, there should be two subclasses of homology. Where the homology is the result of gene duplication so that both copies have descended side by side during the history of an organism, (for example, α and β hemoglobin) the genes should be called *paralogous* (para = in parallel). Where the homology is the result of speciation so that the history of the gene reflects the history of the species (for example α hemoglobin in man and mouse) the genes should be called *orthologous* (ortho = exact). Phylogenies require orthologous, not paralogous, genes. Note

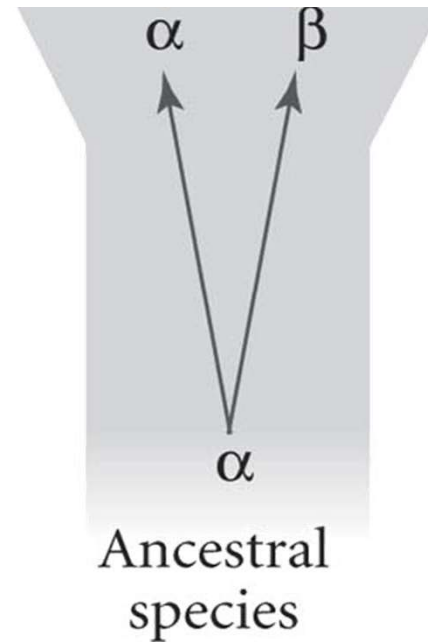
Dos subclases de homología:

- La resultante de duplicaciones génicas... se transmiten lado a lado (**loci parálogos**).
- La resultante de la especiación... la historia del gen refleja la historia de las especies (**un mismo locus; genes ortólogos**).

W. M. Fitch. 1970. Distinguishing homologous from analogous proteins. *Systematic Zoology*, 19: 99-113.

HOMÓLOGOS provienen de un gen ancestral común

ORTÓLOGOS
derivan de un evento
de especiación

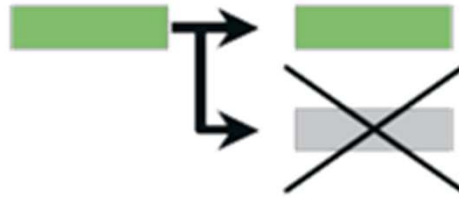


PARÁLOGOS
derivan de un evento
de duplicación

Destino de una nueva copia

- **Silenciamiento** (*Pseudogen*) y/o **Pérdida**
- **Retención** (Compensación de dosis o efecto de dominancia):
 - **Se mantienen la función:** (ej. **enmascaramiento**: los genes duplicados confieren una ventaja selectiva asociada con su habilidad de “enmascarar” el efecto de mutaciones deletéreas).
 - **Nueva función** (neo-funcionalización): se fijan mutaciones beneficiosas que resultan en la nueva función.
 - **Reajuste de función** (sub-funcionalización): la función ancestral es dividida entre ambas copias. Se da la complementación por acumulación de mutaciones.

Perdida de función (no-funcionalización)

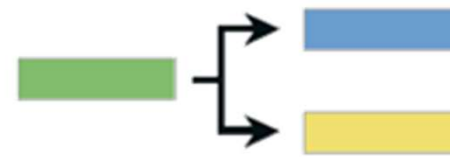


Divergencia Funcional

Neofuncionalización



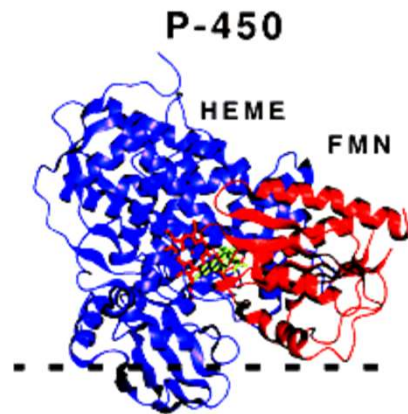
Subfuncionalización



Mantenimiento funcional => aumento de la robustez genética (ej. enmascaramiento)



Estudio en especies de peces poliploides aportan evidencia a favor de la *Subfuncionalización*.

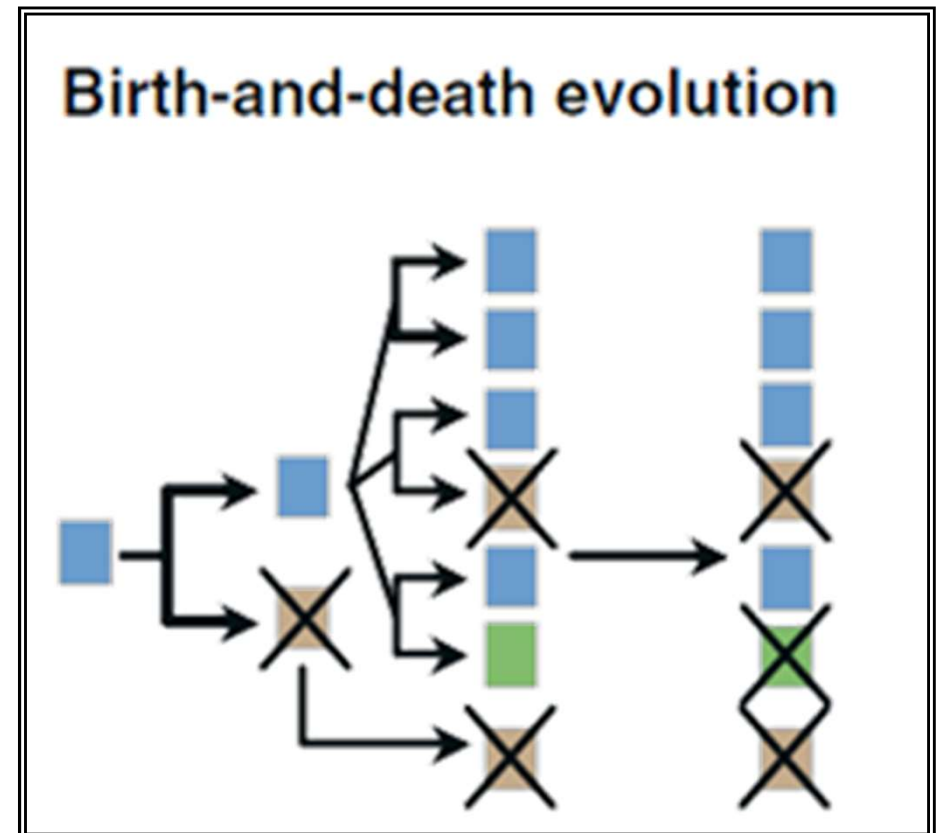
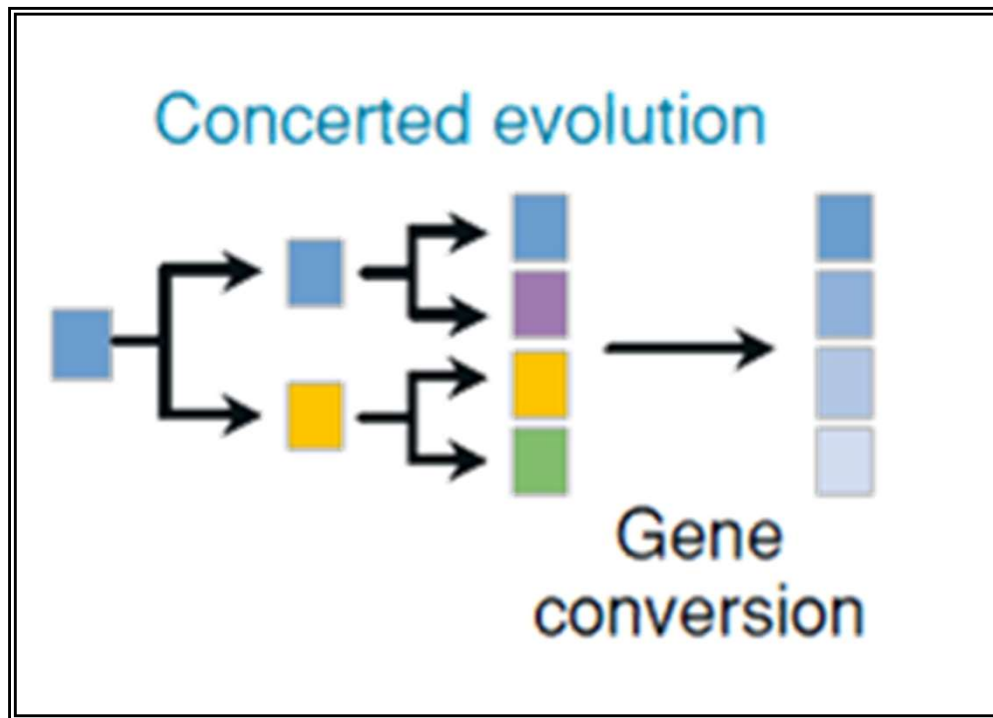


Ejemplo:

- Zebrafish presenta 2 copias del citocromo P450.
- Una se expresa en el ovario otra en el cerebro.
- El análisis genes ortólogos en organismos con una única copia, muestra que se expresa en ambos tejidos.

Evolución de familias multigénicas

Evolución divergente

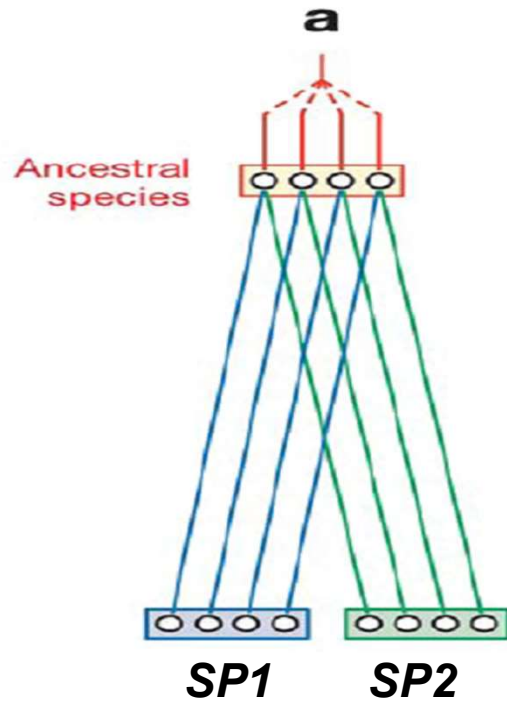


Evolución de familias multigénicas

Productos heterogéneos

○ funcional ● seudogen

Tiempo

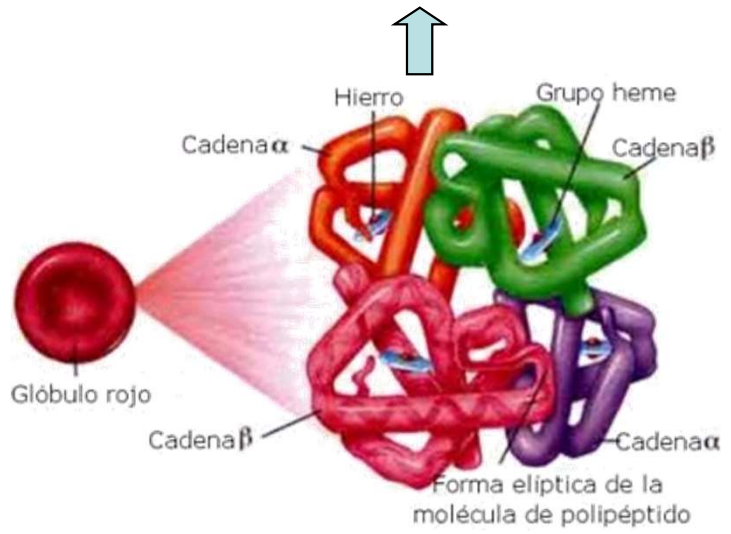


MODELO:

Evolución
Divergente

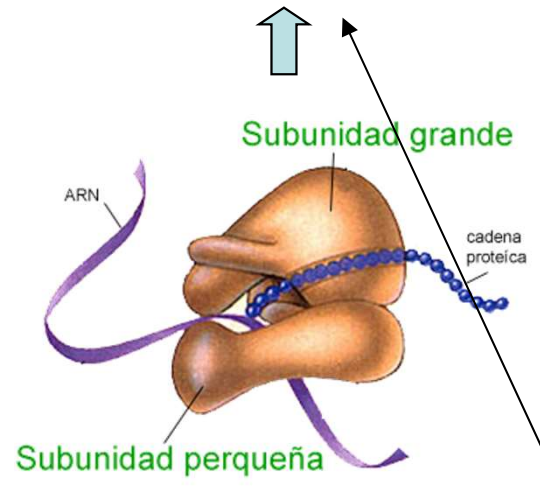
EJEMPLOS:

Evolución Divergente



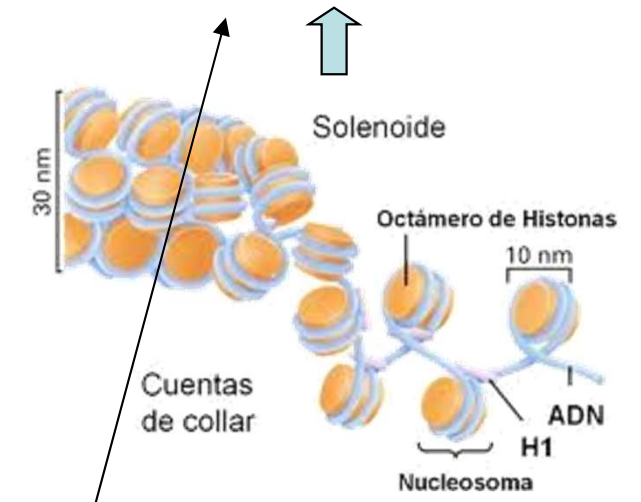
Globinas

Evolución Concertada



Genes Ribosomales (rDNA)

Nacimiento y muerte.



Histonas



Heat shock proteins (HSPs)

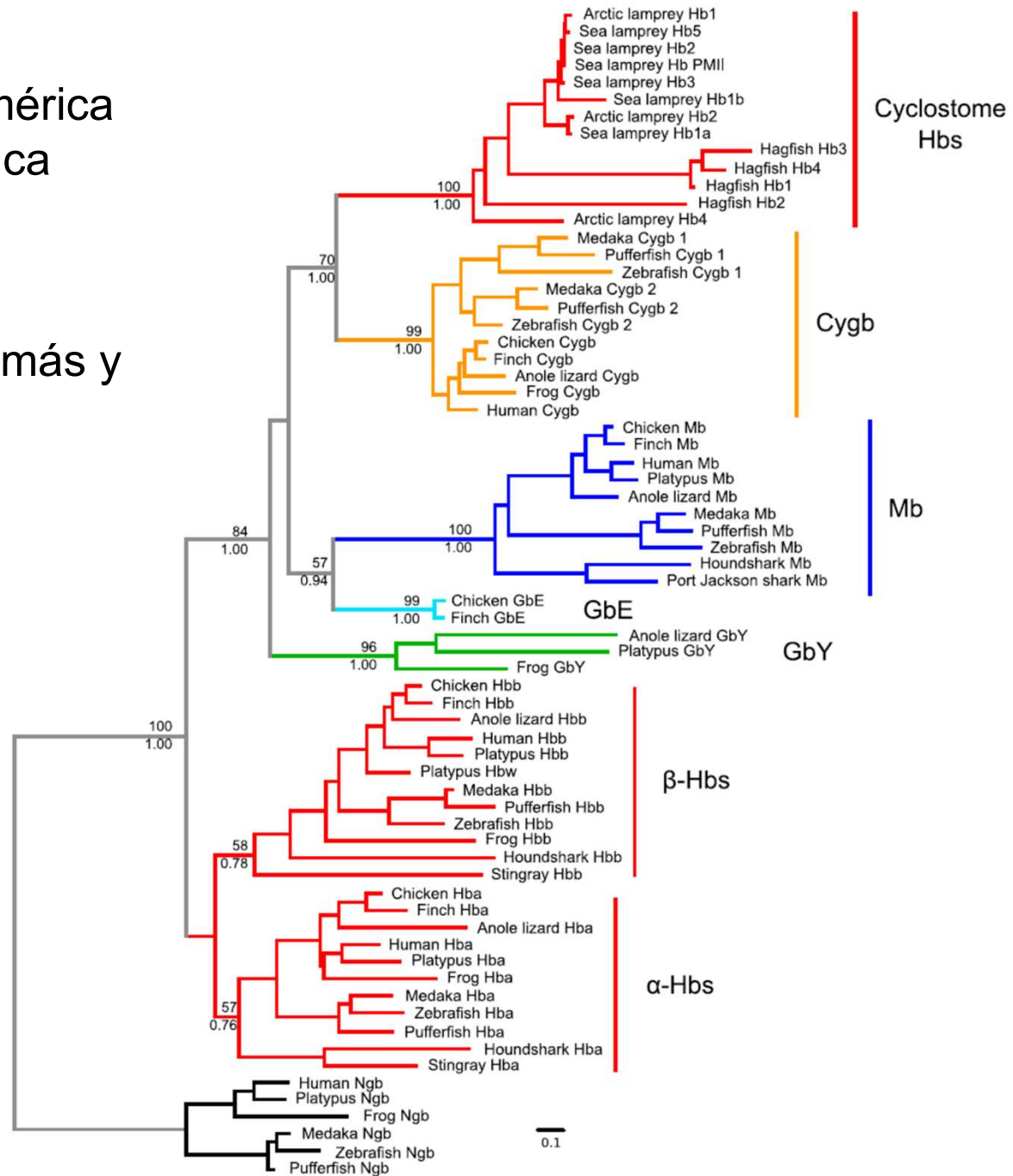
Ejemplo: familia de las globinas

SXX: mioglobina monomérica y hemoglobina tetramérica (subunidades α y β)

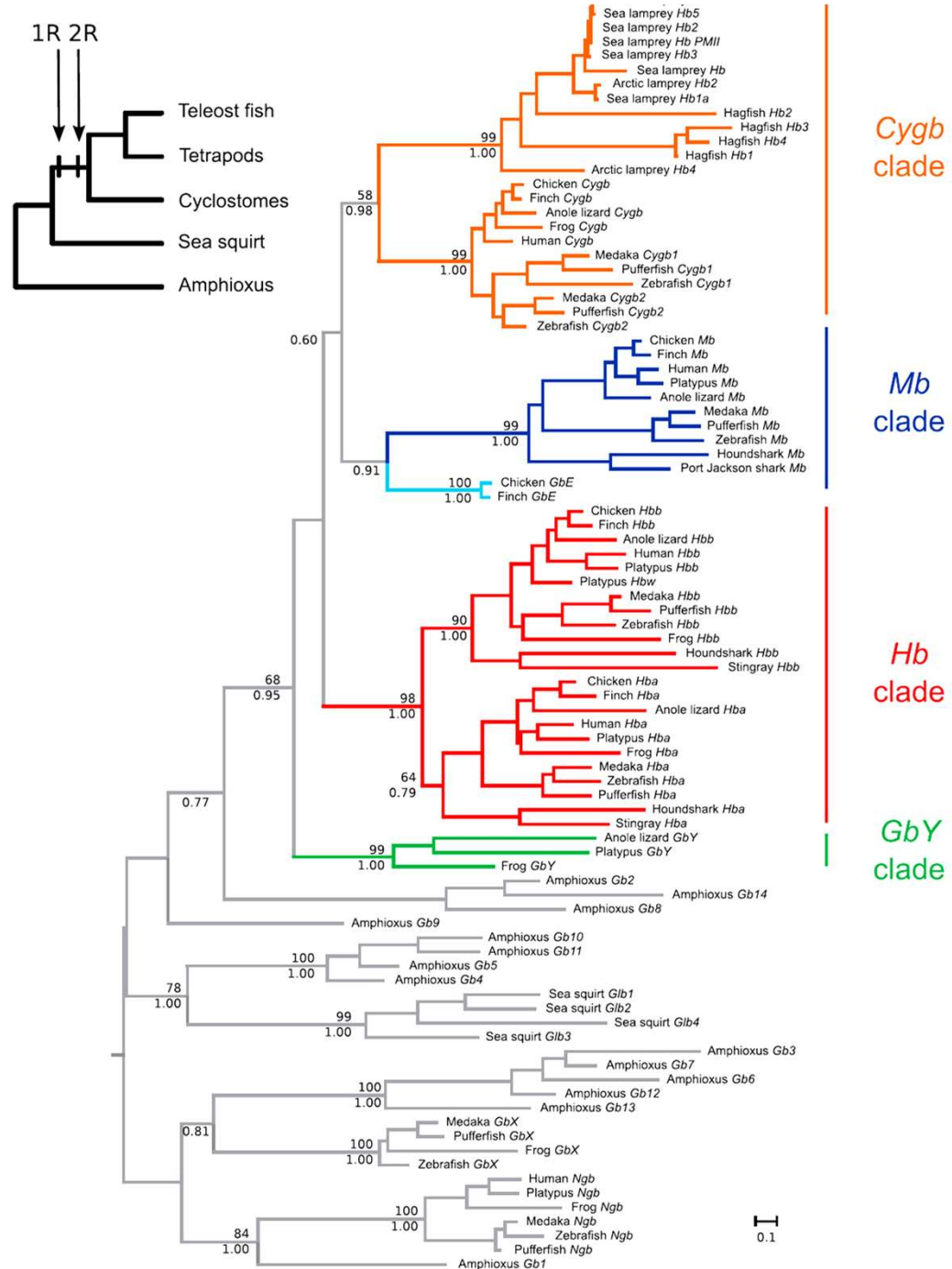
Era genómica: muchas más y diversidad de funciones

Cada globina, reconstruye la filogenia del grupo

Reclutamiento, convergencia



Ejemplo: familia de las globinas



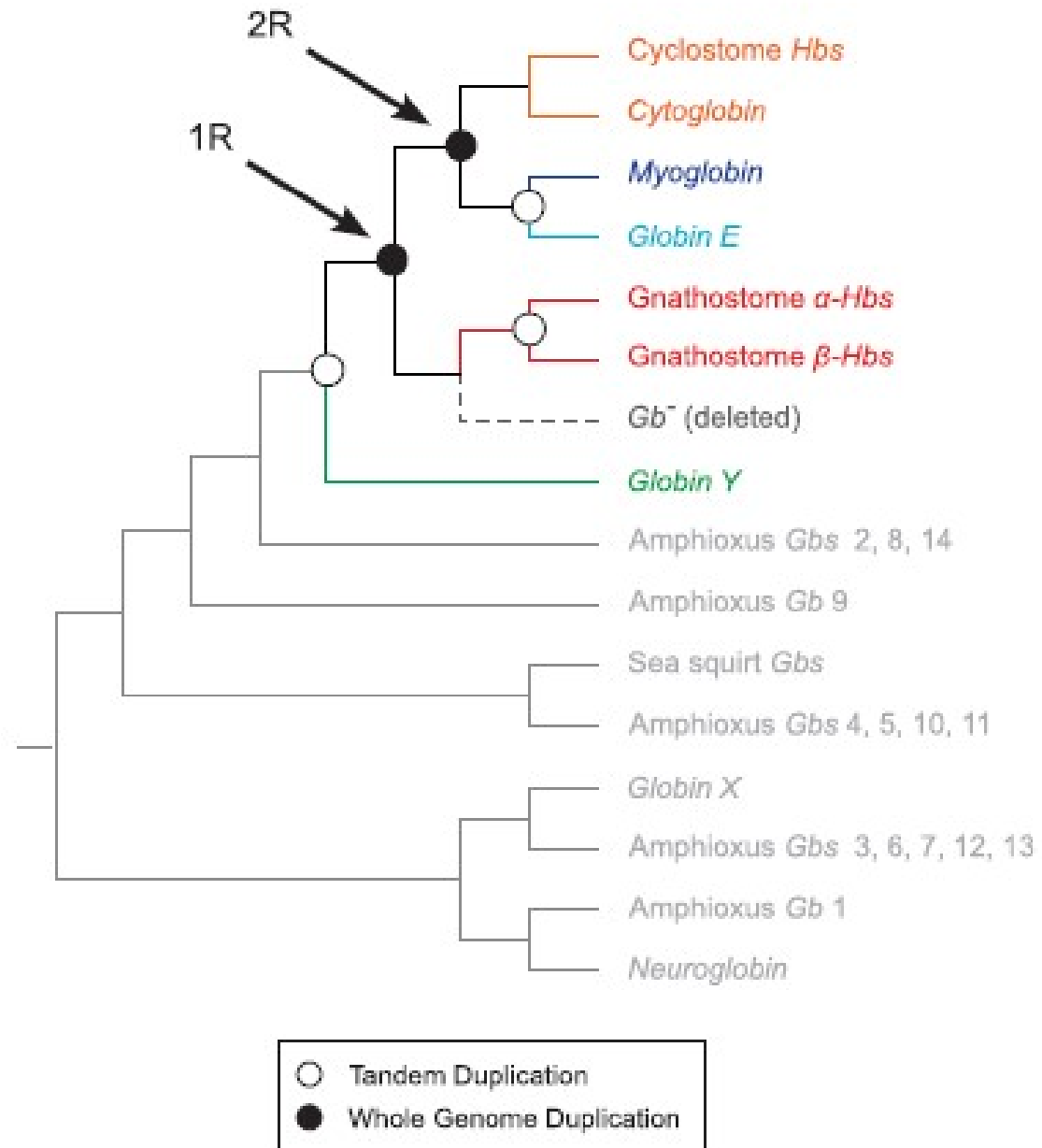
En un contexto más amplio

Hipótesis: al menos dos rondas de duplicaciones genómicas (GWD)

Complejidad creciente

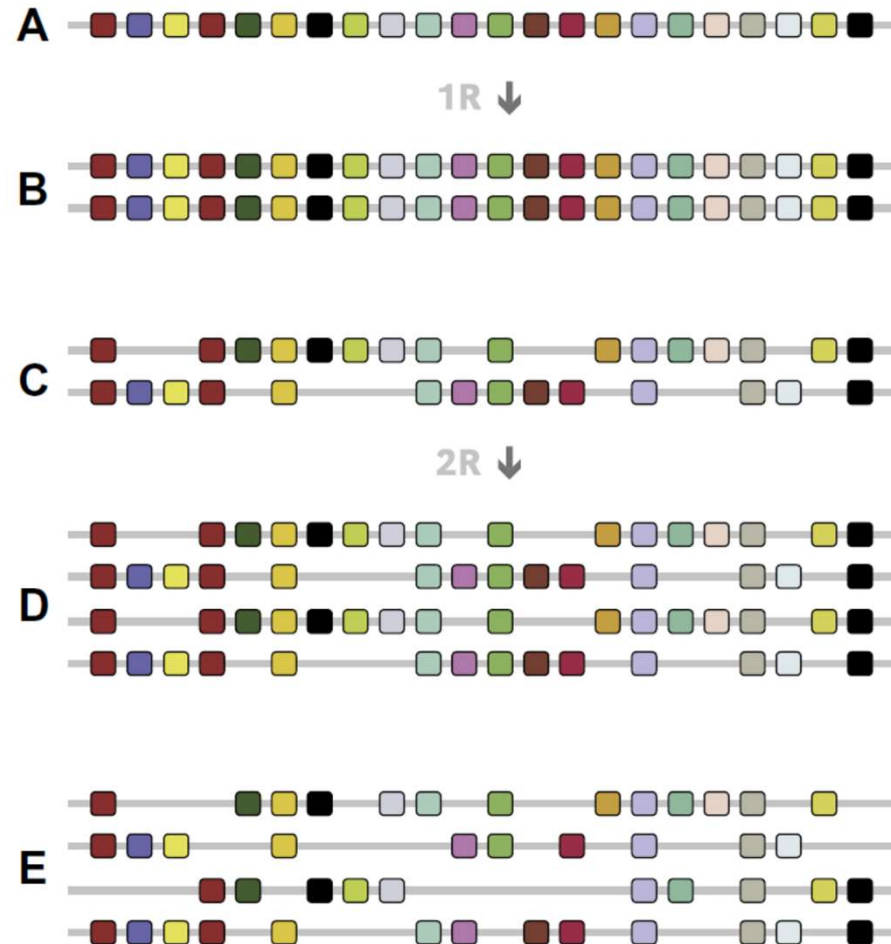
Ejemplo: familia de las globinas

Resultado compatible
(asumiendo pérdidas)



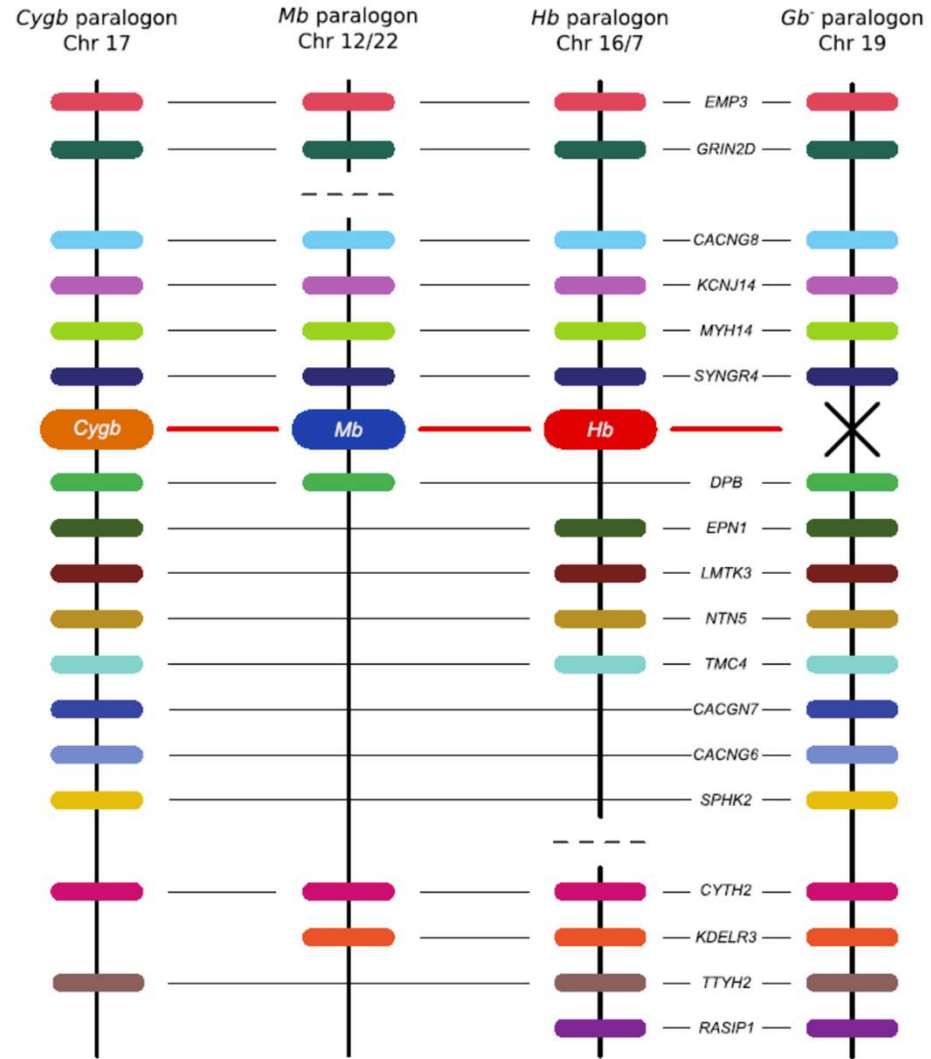
Ejemplo: familia de las globinas

Dos rondas de GWD predice “Paralogones”



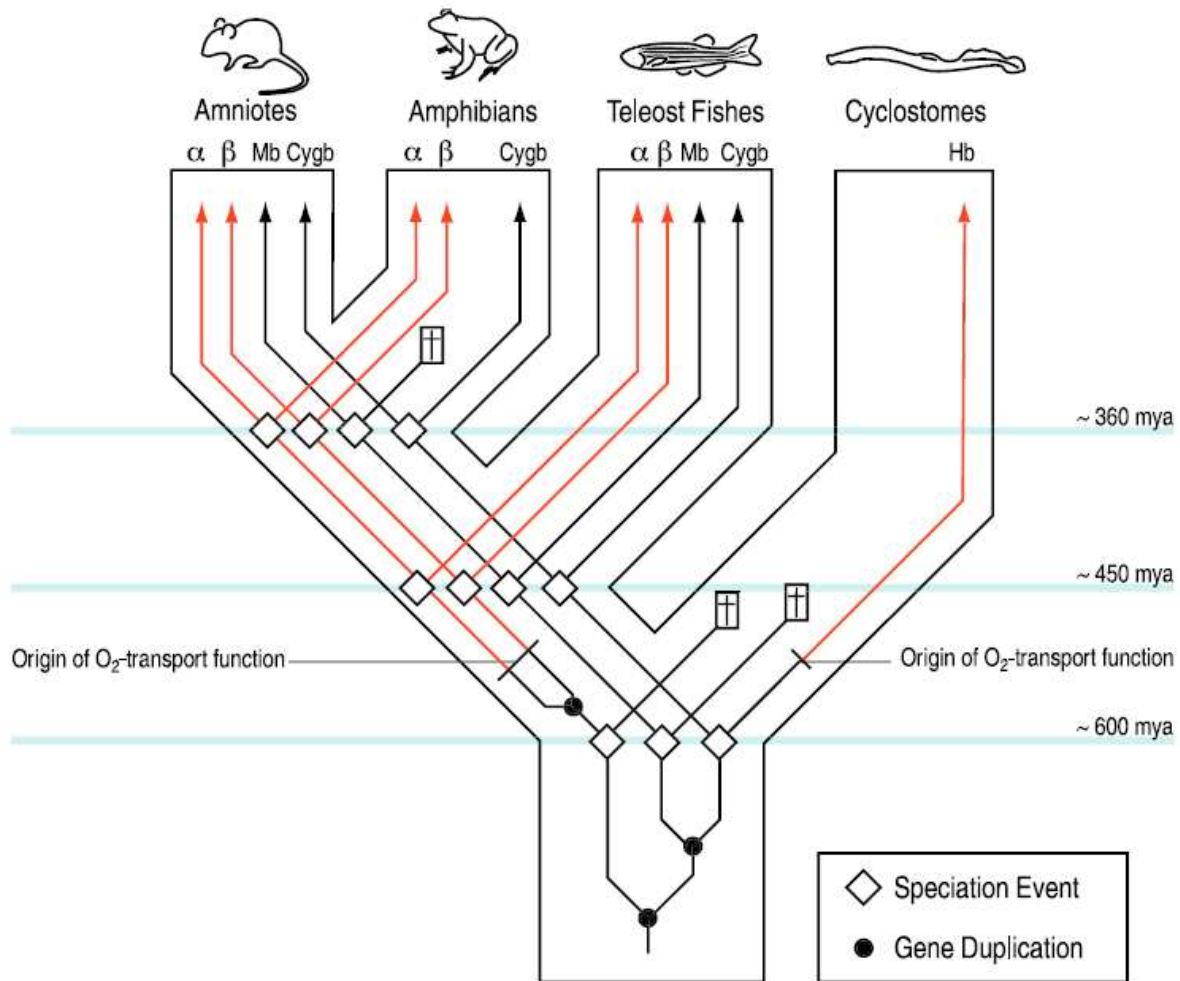
Además de aproximación filogenética se ve la sintenia de regiones que contienen genes
Genes de las familias en relación 4:1, 3:1, 2:1 (se asumen pérdidas)
Patrón de “macrosintenia” conservado en 4 paralogones

Ejemplo: familia de las globinas



Cromosomas humanos

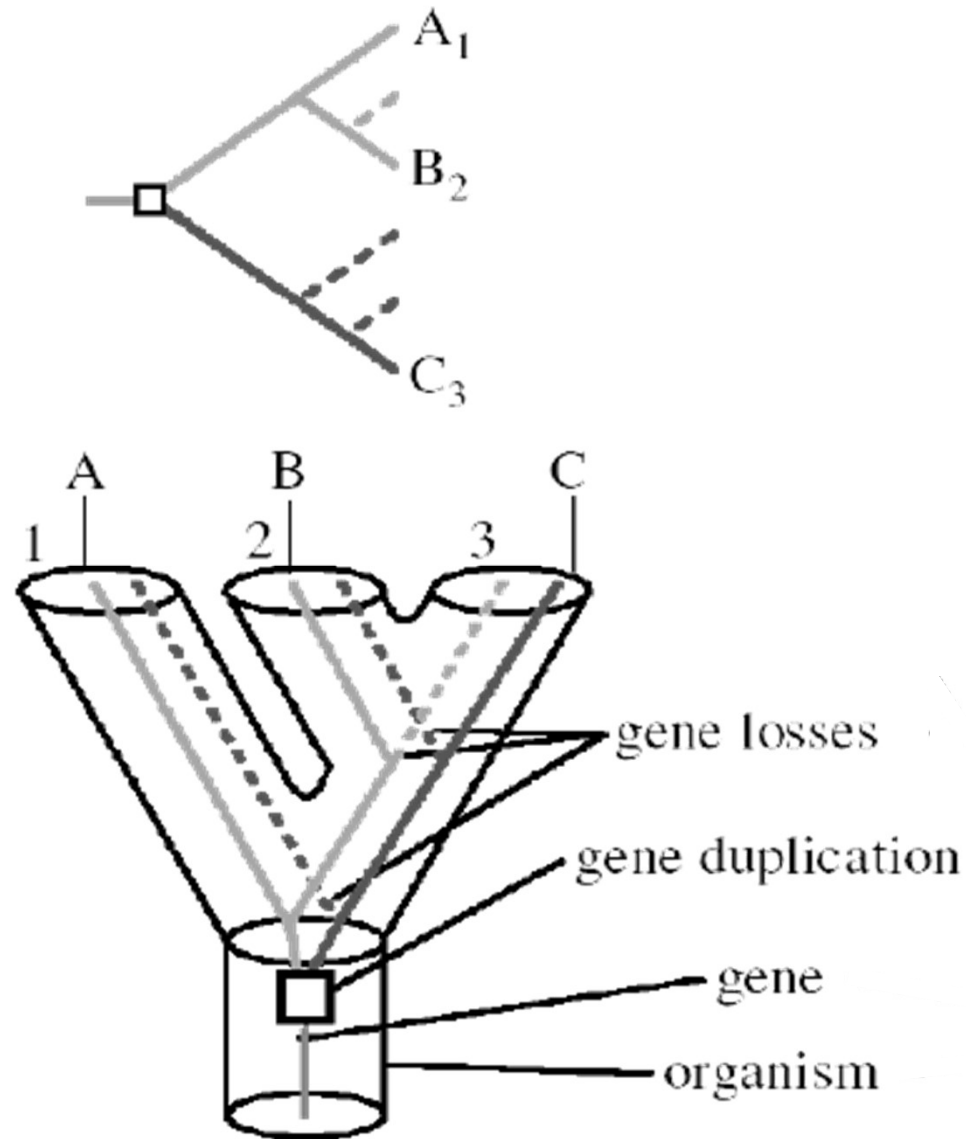
Ejemplo: familia de las globinas



Un lindo resumen...

Análisis de árboles filogenéticos

La duplicación y la pérdida de genes introducen incongruencias entre la filogenia de los genes y las especies.



Variación en el número de copias (CNV)

- Causante de variación en el genoma
- Ampliamente distribuidas a nivel poblacional
- Incluye deleciones y duplicaciones
- Rango de extensión 1×10^3 a 5×10^6 pb.
- Clasificadas como variaciones estructurales
- Afectan el fenotipo

Síntesis

- Una familia multigénica esta formada por un grupo de loci cromosómicos con secuencia similar que derivan de una secuencia común ancestral, genes homólogos. Éstos pueden ser ortólogos o parálogos.
- La especiación y los mecanismos de duplicación del ADN aumentan el número de genes en las familias multigénicas.
- La duplicación génica es un proceso altamente frecuente, especialmente en eucariotas, y es esencial para aumentar la complejidad de los organismos.
- Una nueva copia génica podrá silenciarse, perderse, o retenerse (enmascaramiento, neofuncionalización, subfuncionalización)
- Diversos modelos intentan explicar la diversidad observada en las distintas familias multigénicas, con predicciones específicas de las distancias y relaciones entre los miembros de las familias génicas. Algunas familias se ajustan mejor a uno u otro modelo.
- El árbol del gen no siempre coincide con el de la especie.
- Datos genómicos sugieren que la evolución de las familias multigénicas (duplicación -
delección de genes) es más dinámica de lo que se pensaba.