

# Curso de Evolución 2024

## Facultad de Ciencias

### Montevideo, Uruguay

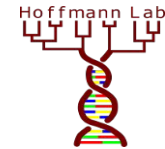
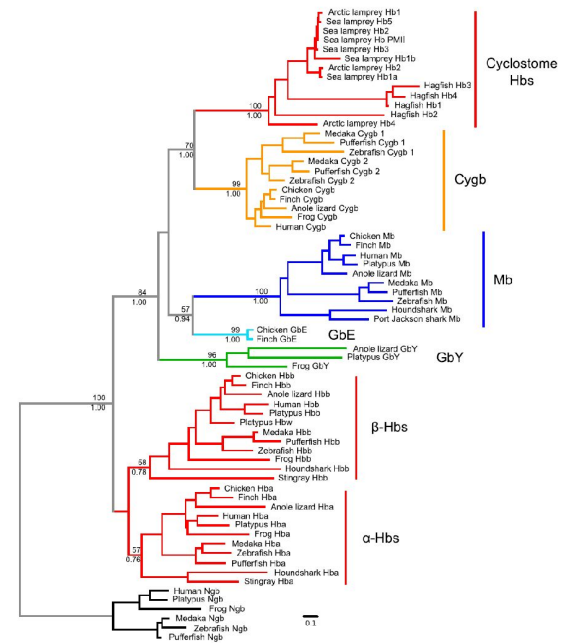
<http://eva.fcien.universidad.edu.uy/>

<https://www.youtube.com/@CursoEvolucion/videos>

## 9. La evolución a nivel genómico.

### Organización y evolución del genoma.

### Evolución de familias multigénicas.



Con aportes de  
Federico  
Hoffmann

# Innovaciones Biológicas

- organismos multicelulares
- colonización del medio terrestre
- homeotermia
- huevo amniota
- placentación

...

François Jacob (1977). Evolución como bricolaje (“atalo con alambre”)

Más que novedades absolutas, esperamos reutilización y reciclaje.

¿Qué observamos a nivel genómico?

genes *de novo*

genes que reutilizan codones pre-existentes

# Origen de Innovaciones Biológicas

¿Nuevos genes?



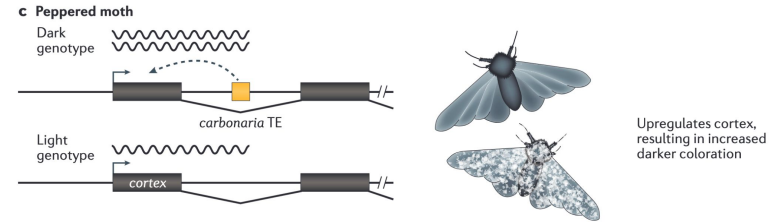
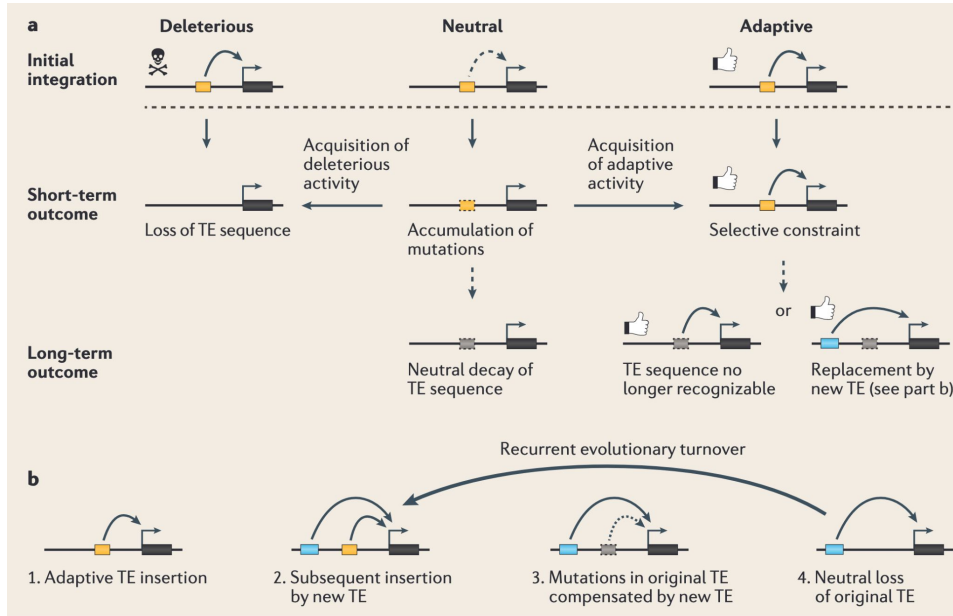
# ¿De donde vienen los nuevos genes?

- . *Exon shuffling* (barajado de exones)
- . Duplicación de genes ya existentes
- . Retrotransposición
- . Captura de un elemento transponible
- . Transferencia Horizontal
- . Fusión o fisión de genes ya existentes
- . Captura de secuencia no codificante (*de novo*)

Adaptado de

Long M, Betran E, Thornton K, Wang W. 2003. The origin of new genes: glimpses from the young and the old. *Nature Reviews Genetics* 4:865-875.

# Captación de elementos transponibles para la regulación génica



Chuong et al. 2016

doi:[10.1038/nrg.2016.139](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.139)

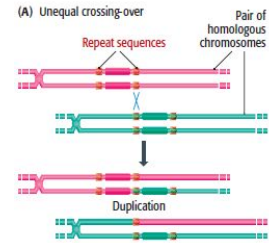
## Familia multigénica:

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

# ¿Cómo se forma una familia multigénica?

Duplicación del ADN (errores no reparados, a diferentes niveles y por diferentes causas)

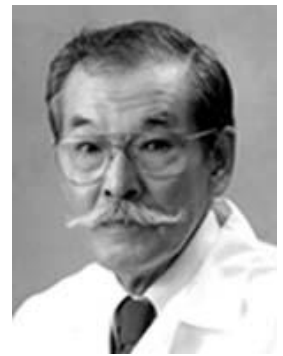
- Recombinación desigual
- Retrotransposición
- Duplicación cromosómica
- Duplicación genómica



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



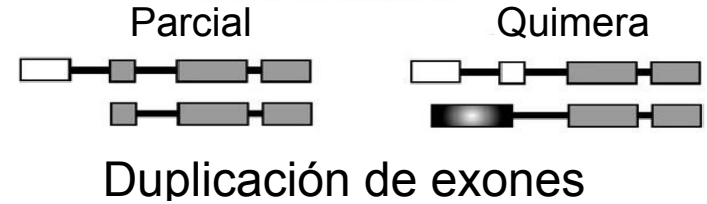
- “Genes extra (duplicados) son material potencial para incrementar la complejidad”
- “Solamente los genes redundantes son capaces de escapar a la selección natural y acumular mutaciones inicialmente deletéreas dando lugar a nuevos genes, con nuevas funciones”
- “La selección natural *simplemente* modifica, 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 (%)
<b>Bacteria</b>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	677	298 (44)
<i>Helicobacter pylori</i>	1590	266 (17)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1709	284 (17)
<b>Archaea</b>		
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2436	719 (30)
<b>Eukarya</b>		
<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 <sup>b</sup>	15 343 (38)

# 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  $\alpha$  and  $\beta$  hemoglobins would be biological nonsense since the initial dichotomy would be on the distinction between the  $\alpha$  and  $\beta$  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,  $\alpha$  and  $\beta$  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  $\alpha$  hemoglobin in man and mouse) the genes should be called *orthologous* (ortho = exact). Phylogenies require orthologous, not paralogous, genes. Note

Dos subclases de homología:

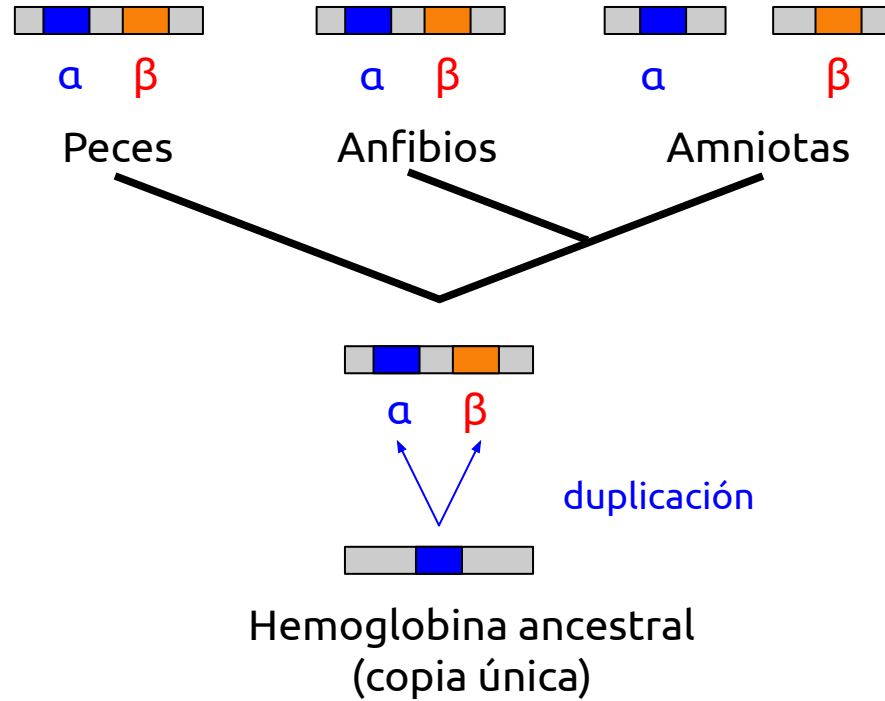
La resultante de duplicaciones génicas... se transmiten lado a lado (**loci parálogos**).

La resultante de la especiación... la historia del gen refleja la historia de las especies (**un mismo locus; genes ortólogos**).

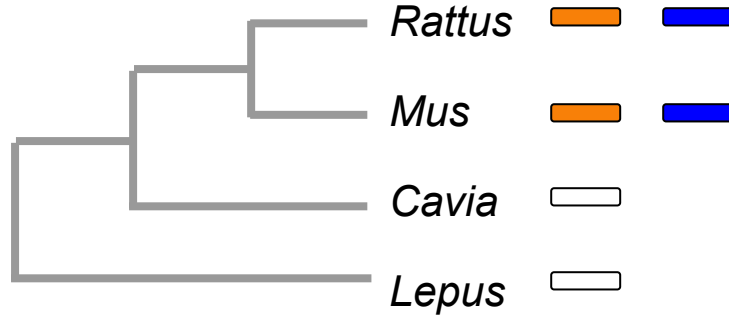
W. M. Fitch. 1970. Distinguishing homologous from analogous proteins. *Systematic Zoology*, 19: 99-113.

- 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, HOX, histonas, etc.

# Duplicación Génica

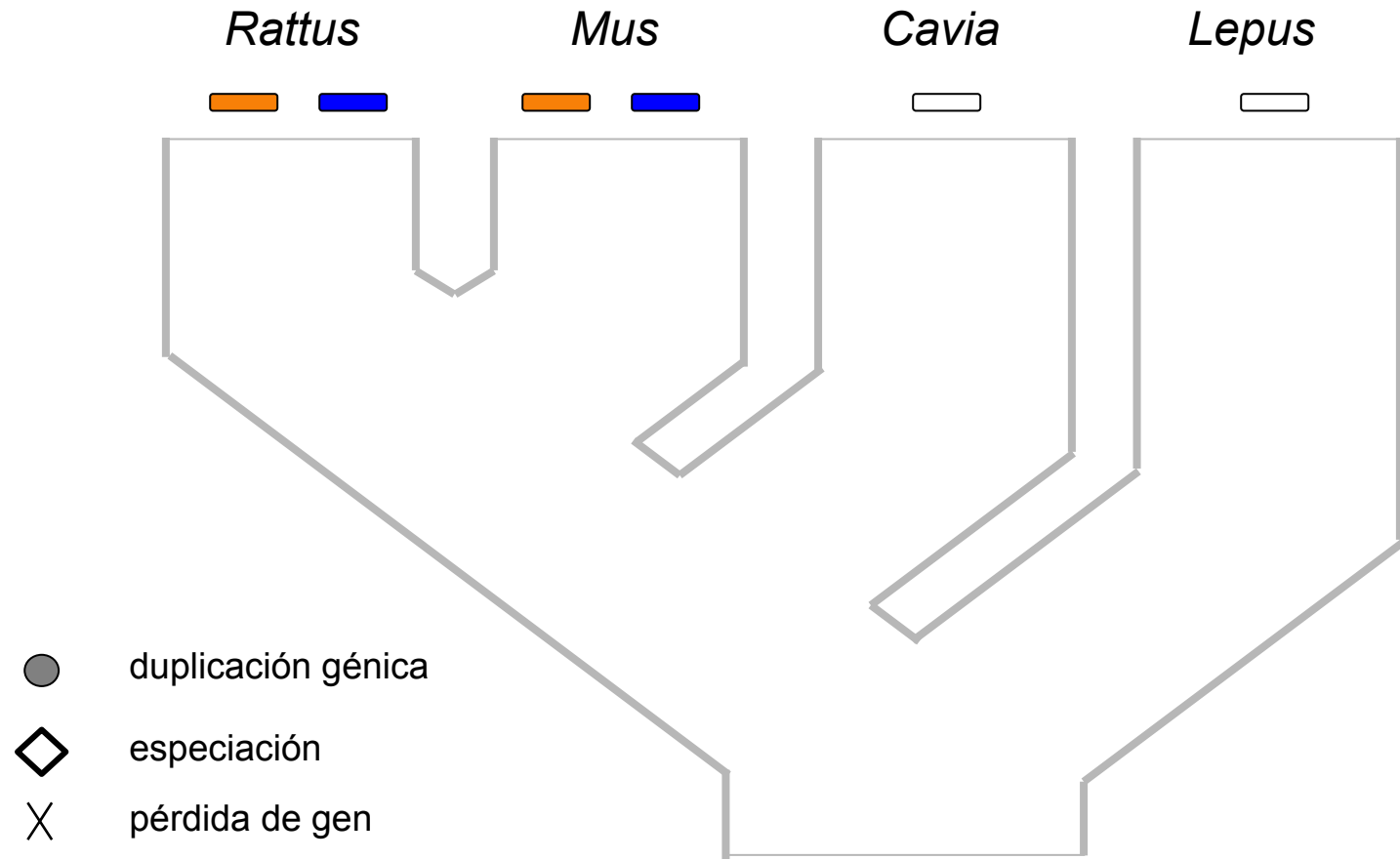


# Ejemplo para trabajar



El gen de la insulina es típicamente de copia única (Ins), pero en rata y ratón se encuentran dos genes parálogos (Ins1 y Ins2).

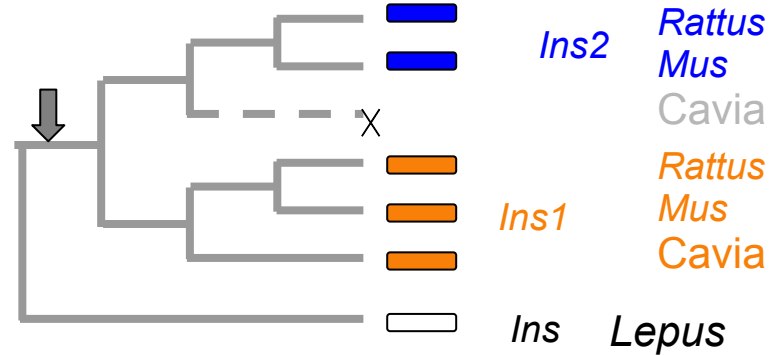
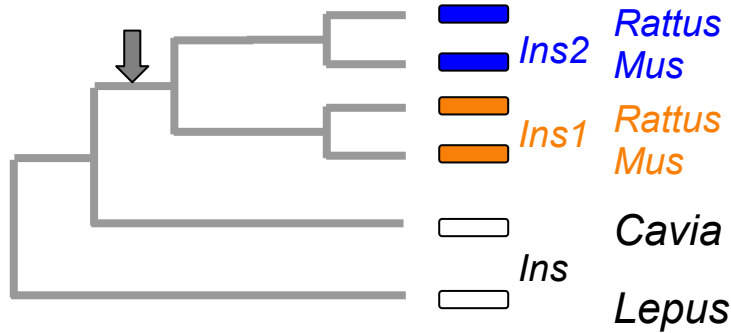
- Dibujar un árbol de genes para el caso en que Ins1 e Ins2 se originaron por duplicación en el ancestro común de rata (*Rattus*) y ratón (*Mus*).
- Dibujar un árbol de genes para otro escenario en el cual una duplicación generó Ins1 e Ins2 en el ancestro común a todos los roedores, y luego uno de los parálogos (Ins2) se perdió en el cobayo (*Cavia*).



# Ejemplo para trabajar

El gen de la insulina es típicamente de copia única (Ins), pero en rata y ratón se encuentran dos genes parálogos (Ins1 y Ins2).

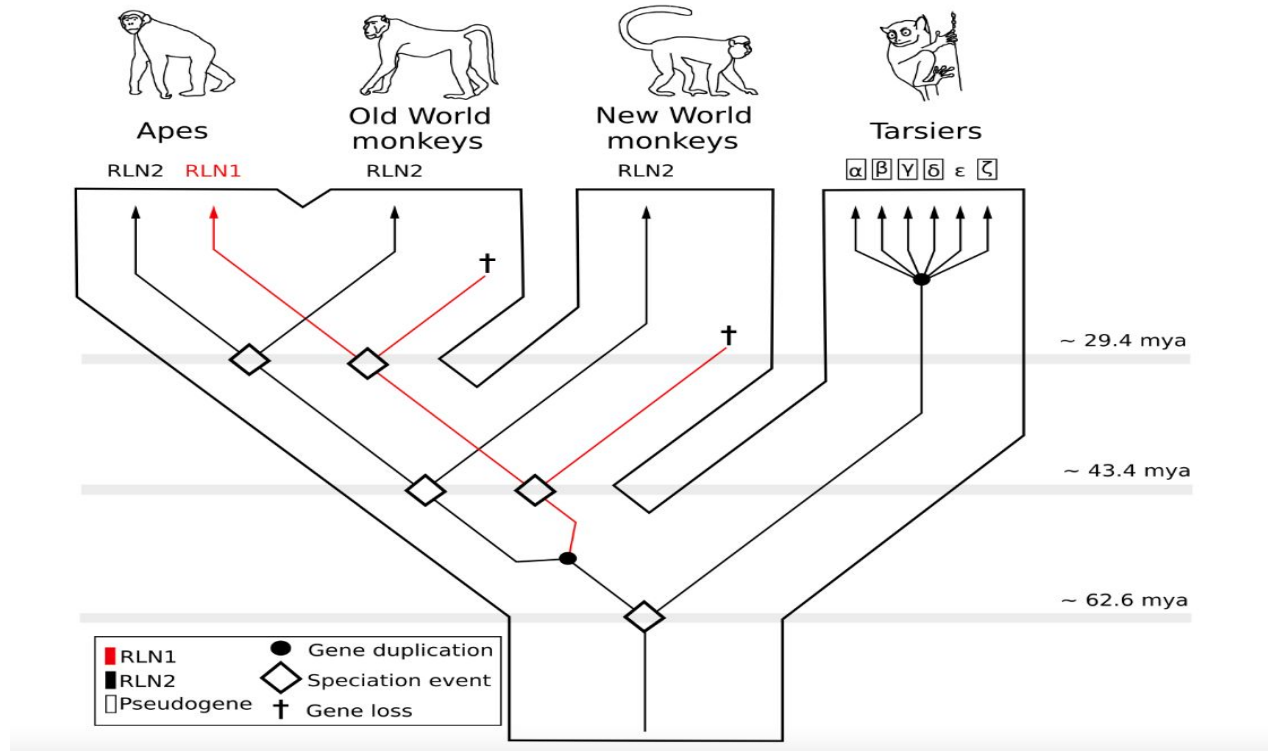
- Dibujar un árbol de genes para el caso en que Ins1 e Ins2 se originaron por duplicación en el ancestro común de rata y ratón.
- Dibujar un árbol de genes para otro escenario en el cual una duplicación generó Ins1 e Ins2 en el ancestro común a todos los roedores, y luego uno de los parálogos (Ins2) se perdió en el cobayo.



Notamos que en b) el gen único en cobayo debería llamarse Ins1 para señalar que pertenece a ese grupo de ortólogos, y no Ins, que corresponde al estado ancestral de un gen de copia única.



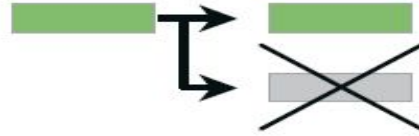
# Relaxinas 1 y 2: duplicación seguida de pérdida de Rln1 en algunos linajes



## Destino de una nueva copia

- **Silenciamiento** (*Pseudogen*) y/o **Pérdida**
- **Retención** (Compensación de dosis: ajuste de expresión):
  - **Se mantiene 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.

## Pérdida de función (desfuncionalización)

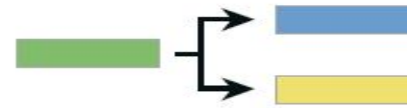


## Divergencia Funcional

Neofuncionalización



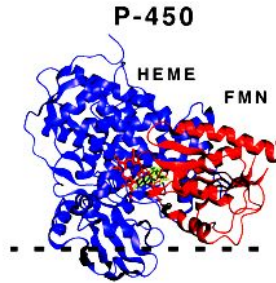
Subfuncionalización



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



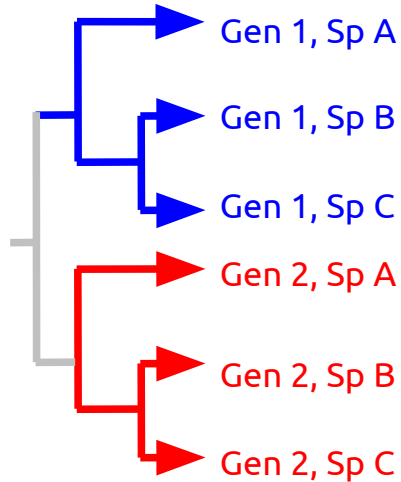
# Estudio en especies de peces poliploides aportan un ejemplo de *subfuncionalización*



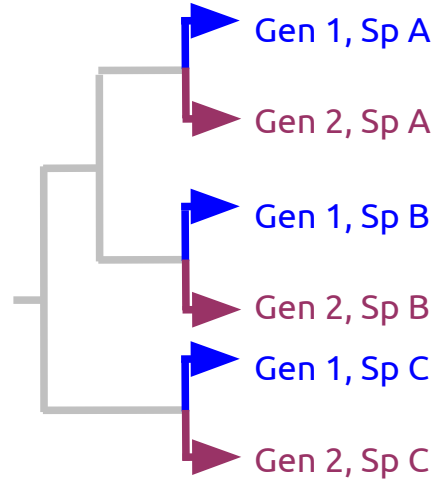
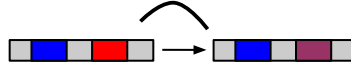
- pez cebra presenta 2 copias del citocromo P450.
- Una se expresa en el ovario otra en el cerebro.
- En organismos con una copia única del gen, el mismo se expresa en ambos tejidos.

# Evolución de familias multigénicas

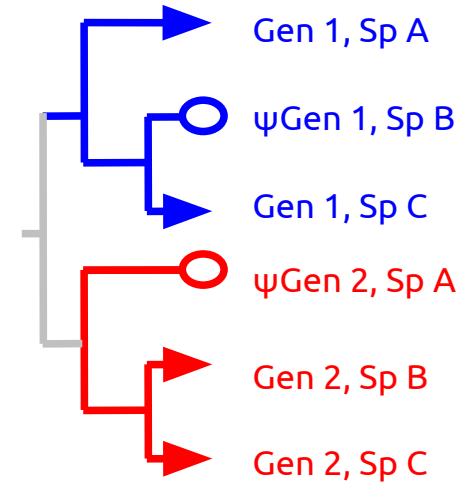
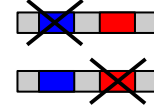
Evolución  
divergente



Evolución  
concertada



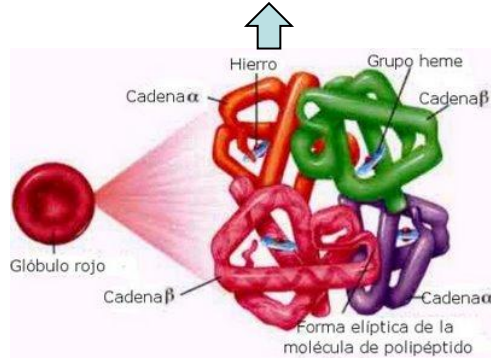
Modelo de  
nacimiento y muerte



Adaptado de Futuyma (2005)

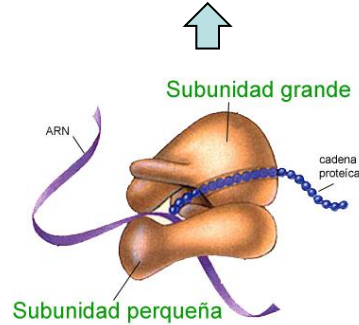
# EJEMPLOS:

## *Evolución Divergente*



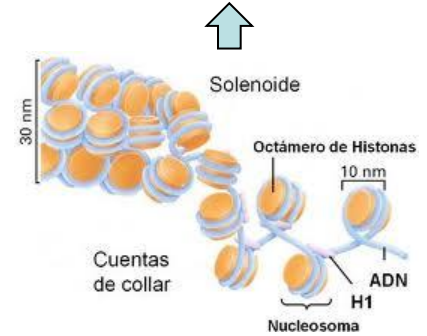
Globinas

## *Evolución Concertada*

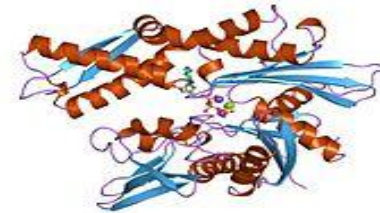


Genes  
Ribosomales  
(rDNA)

## *Nacimiento y muerte.*



Histonas



Heat shock proteins  
(HSPs)

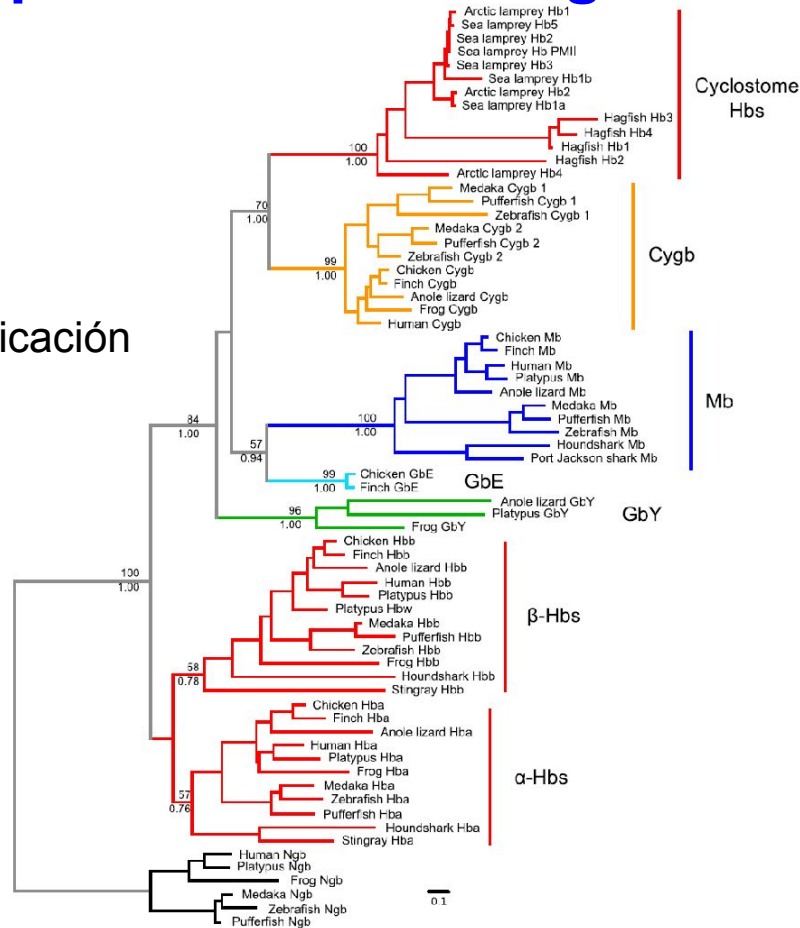
# Ejemplo: familia de las globinas

Cada globina,  
reconstruye  
(aproximadamente)  
la filogenia de los  
taxones

Identificar eventos de duplicación  
génica:

- $\alpha$  y  $\beta$  globinas
- ...

origen de Hb de  
ciclostomados

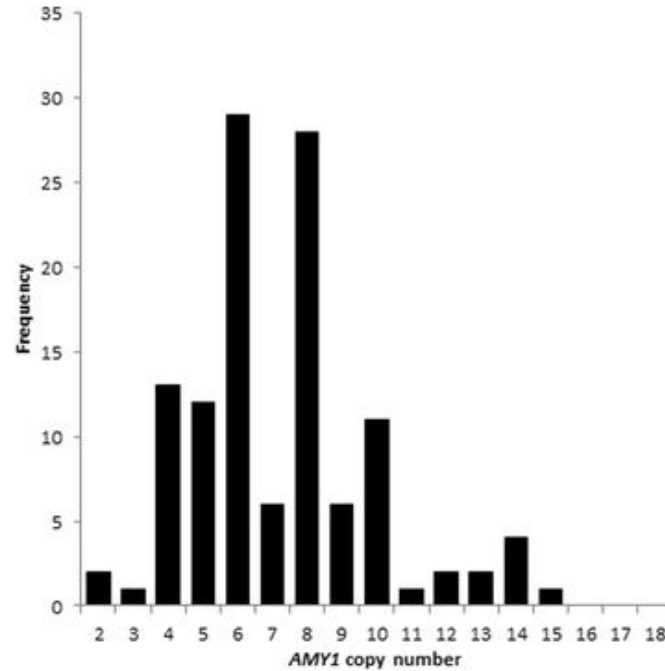
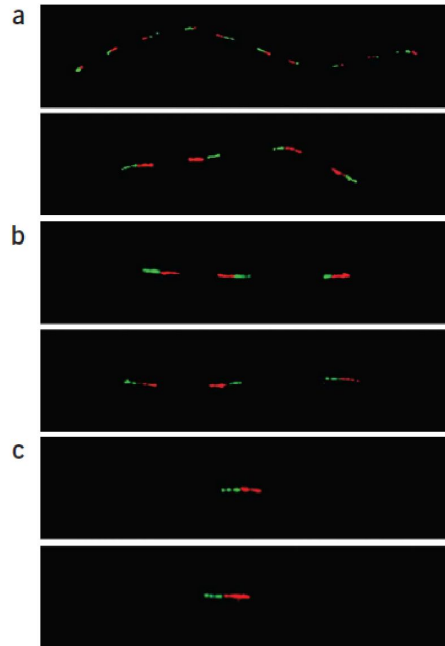


## Variación en el número de copias (CNV)

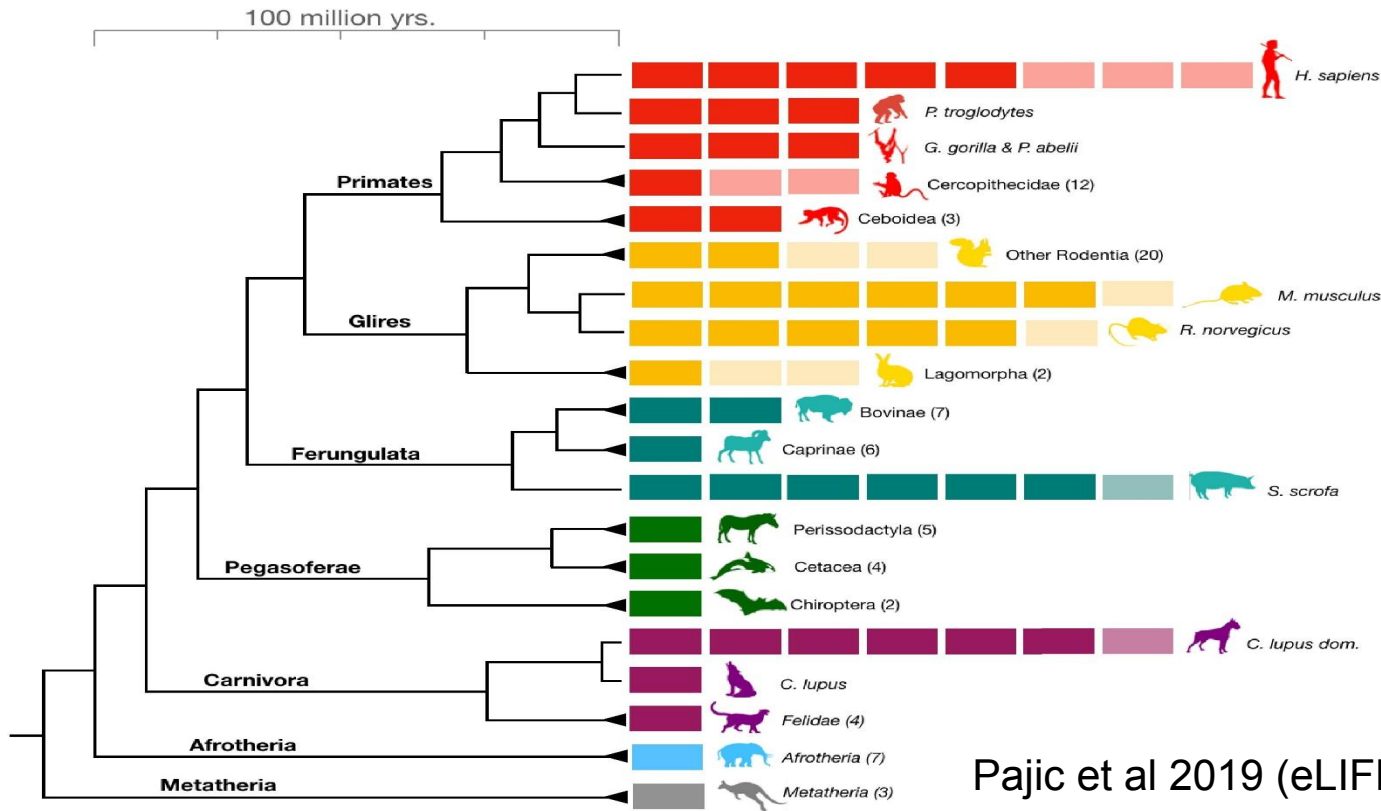
- Usamos la expresión para casos de múltiples cambios en número de parálogos
- Ampliamente distribuidas a nivel poblacional
- Incluye deleciones y duplicaciones
- Rango de extensión  $1 \times 10^3$  a  $5 \times 10^6$  pb.
- Clasificadas como variaciones estructurales
- Pueden afectar el fenotipo



# CNV en AMY1 (humanos)



# Aamilasa salivar (AMY1) en mamíferos



# Síntesis

- Una familia multigénica está 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 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.
- 
- Datos genómicos sugieren que la evolución de las familias multigénicas (duplicación - delección de genes) es más dinámica de lo que se pensaba.