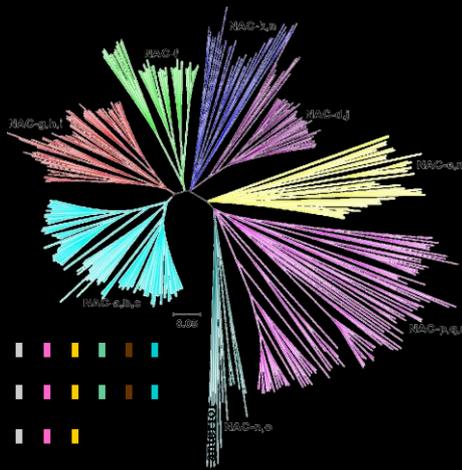
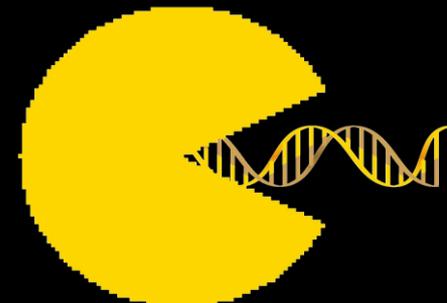
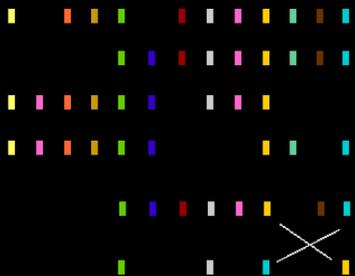


# “Origen de nuevos genes y nuevas funciones en la célula”

## Parte I



Andrés Iriarte  
07/2020



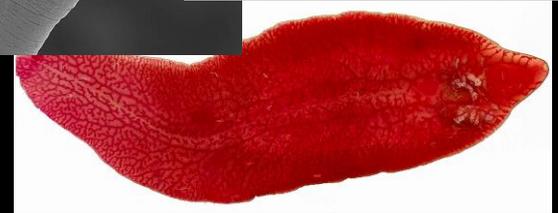
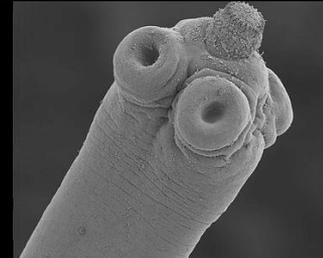
# Desarrollo

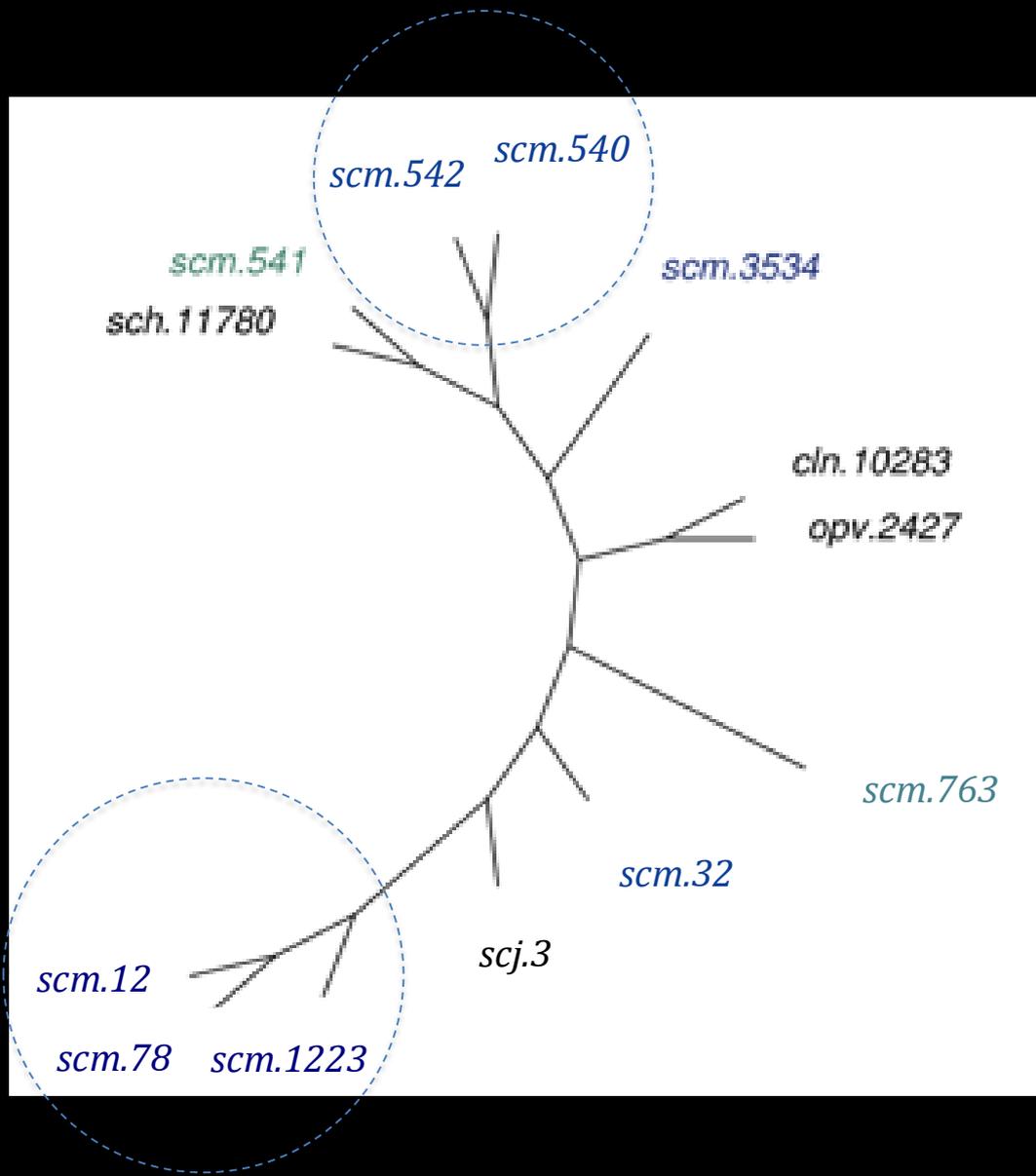
- Línea de investigación:
  - Genómica comparativa y funcional de patógenos: evolución de familias génicas en gusanos planos.
- Conceptos:
  - Innovaciones evolutivas
  - Mecanismos moleculares asociados a la duplicación
  - Fases que llevan a la divergencia funcional
  - Restricciones funcionales de los nuevos genes.
  - Divergencia funcional
  - Homología: Parálogos & Ortólogos

“Genómica comparativa y funcional de patógenos: evolución de familias génicas en gusanos planos”

Cuál es la base genética de las diferencias que se observan entre los distintas especies parásitas?

- Interacción con los distintos hospederos en las distintas etapas del desarrollo.

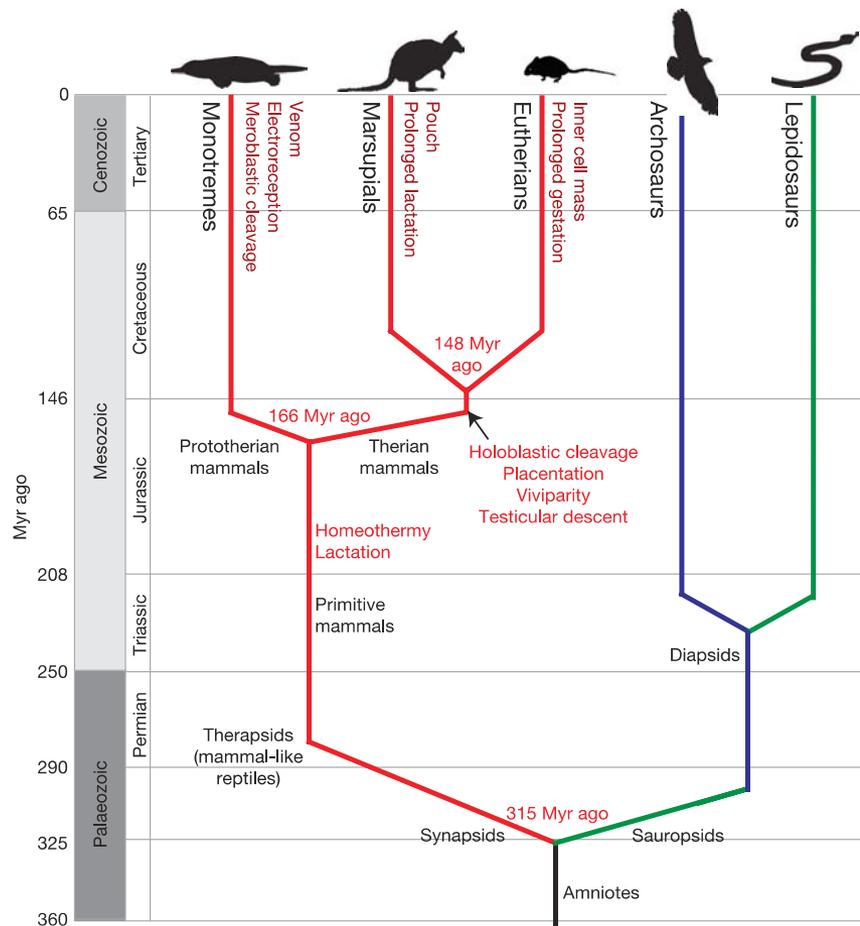




Homologous group  
(>40% id, >75% cov)

<i>scm.540</i>	Inparalogs
<i>scm.542</i>	
<i>scm.3534</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>scm.541</i>	
<i>scm.763</i>	
<i>scm.32</i>	
<i>scm.12</i>	Inparalogs
<i>scm.78</i>	
<i>scm1223</i>	
<i>sch.11780</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>
<i>scj.3</i>	<i>Schistosoma japonicum</i>
<i>cln.10283</i>	<i>Clonorchis sinensis</i>
<i>opv.2427</i>	<i>Opisthorchis viverrini</i>

# Inovaciones evolutivas



**Figure 1 | Emergence of traits along the mammalian lineage.** Amniotes split into the sauropsids (leading to birds and reptiles) and synapsids (leading to mammal-like reptiles). These small early mammals developed hair, homeothermy and lactation (red lines). Monotremes diverged from the therian mammal lineage ~166 Myr ago<sup>2</sup> and developed a unique suite of characters (dark-red text). Therian mammals with common characters split into marsupials and eutherians around 148 Myr ago<sup>2</sup> (dark-red text). Geological eras and periods with relative times (Myr ago) are indicated on the left. Mammal lineages are in red; diapsid reptiles, shown as archosaurs (birds, crocodilians and dinosaurs), are in blue; and lepidosaurs (snakes, lizards and relatives) are in green.

- ¿Cuál es el origen de las innovaciones?
- ¿Qué rol cumplen los nuevos genes?

¿De donde vienen los nuevos genes?

## Mecanismos moleculares asociados a la duplicación

- *Exon-shuffling*
- Duplicación de genes ya existentes
- Retro-transposición
- Captura de un elemento transponibles
- Transferencia horizontal
- Fusión/fisión de genes
- Captura de secuencia no codificante (*de novo*)

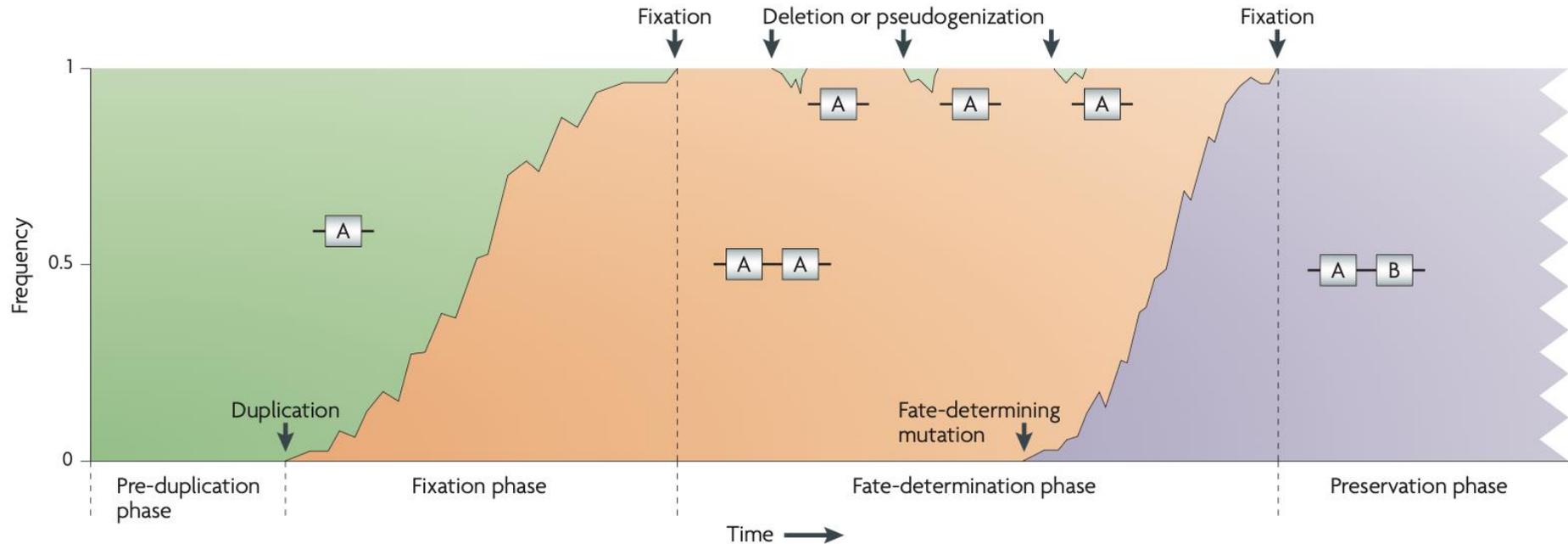
- Cómo una nueva secuencia llega a ser un nuevo gen?

## Mutación + Fijación

– H.G.T., Quimeras, Duplicación ...

- Duplicación genómica, dupl. segmentos cromosómicos, Duplicación en tandem, transposición, retro-transposición, etc.
- Inclusión de los elementos regulatorios y estructurales del gen.

– Procesos a nivel de la población: cambios regulatorios, divergencia de secuencias codificantes, divergencia funcional, interacción con otras proteínas, nuevas conexiones en las redes.



**Figure 1 | Phases leading to the stable preservation of a duplicated gene.** Typical behaviour of the frequency of a newly arisen duplicated gene is shown. Although the figure is based on the neofunctionalization model, it is applicable to all models with slight modifications. In the pre-duplication phase, the single-copy genotype (A) is fixed in the population; when a duplicate arises, the fixation phase begins. The duplicate is most likely to be lost to drift but can also achieve fixation. After the duplicated genotype (A–A) is fixed, the fate-determination phase begins and continues until the fixation of a fate-determining mutation. Note again that in some models the duplicate is likely to be pseudogenized owing to the fixation of a null mutation. Once the preservation phase is reached, the two copies are stably maintained by selection. Note that this figure shows the fixation and fate-determination phases separately; however, the two phases can overlap when a fate-determining mutation arises before the fixation of the duplicated copy or if the pre-existing allele works as a fate-determining mutation (as in models in category III). The situation in which a fate-determining mutation arises before fixation may be important when the product of the fate-determining mutation rate and the population size is large<sup>2,26</sup>. If the fixation and fate-determination phases overlap, multiple selective forces can operate simultaneously, and the process becomes complicated.

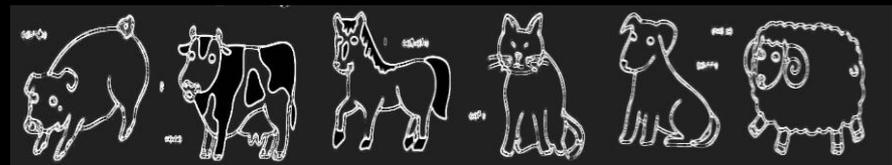
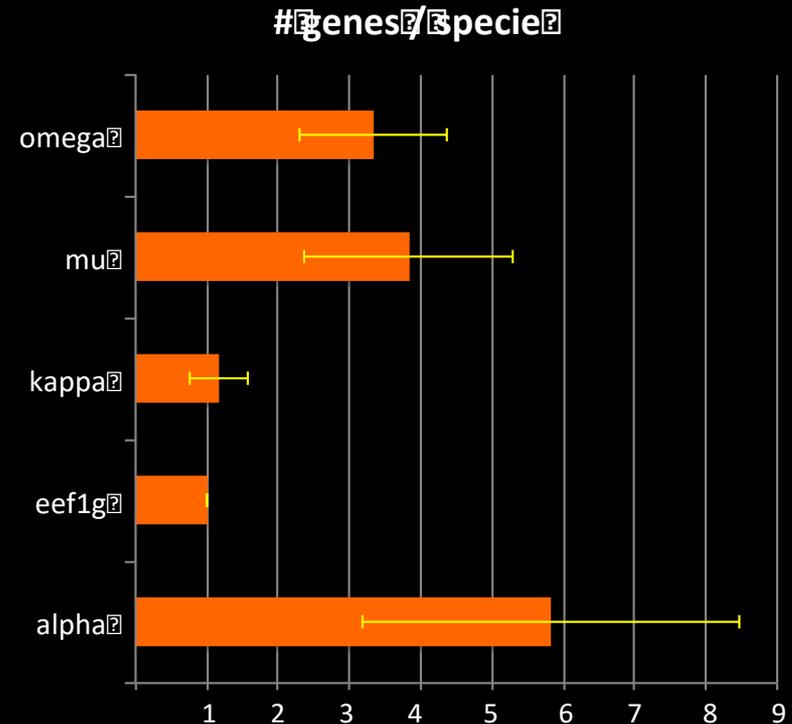
# Restricciones: Por qué no se generan copias nuevas todo el tiempo?

- Las nuevas copias pueden aumentar la cantidad de producto en la célula y como consecuencia:
  - Existe un aumento en el gasto energético (costo metabólico).
  - Incrementan las interacciones “incorrectas” entre proteínas.
  - Desequilibrios en las rutas o en las reacciones.
  - Se acumulan las proteínas mal plegadas.

El aumento de copias pueden **NO** producir el aumento del producto si existe un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa.

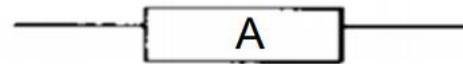
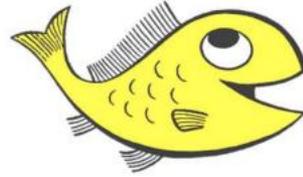
# Duplicabilidad: Por qué algunos genes se duplican más que otros?

- Las restricciones que operan sobre los genes es distinta y dependen de :
  - El grupo funcional al que pertenecen.
    - Función dependiente de la dosis.
    - Respuesta al estrés.
    - Interacción con el ambiente.
  - Su posición en las redes regulatorias.
  - La interacción con otras proteínas (dímeros, complejos)
  - Compartimiento celular en donde ejerce su función.



# Divergencia funcional

- Cambios regulatorios: cambios en el nivel y/o momento de expresión
  - RNA-seq
- Cambios en la secuencia
  - Cambios aminoacídicos en regiones clave.
  - Test dN/dS: Cuantos cambios “no neutrales” ocurren en relación a los “neutrales”
    - Selección positiva/purificadora operando a nivel molecular.
    - Límites de la aproximación.



Duplicación



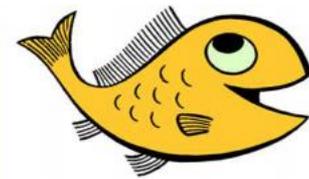
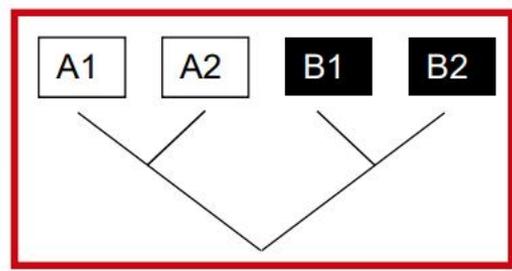
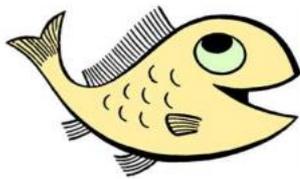
Divergencia



Especiación

Species 1

Species 2



# Conceptos

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

**Genes homólogos:** provienen de un gen ancestral y como consecuencia muestran similitud de secuencia.

- $\alpha_1$  vs.  $\alpha_2$  = ortólogos
- $\beta_1$  vs.  $\beta_2$  = ortólogos
  - Genes que se originan en un evento de especiación.
- $\alpha_1$  &  $\alpha_2$  vs.  $\beta_1$  &  $\beta_2$  = parálogos (*outparalogos*)
  - Genes que se originan en un evento de duplicación en una especie ancestral y se heredan.
- $\alpha_2'$  vs.  $\alpha_2$  = parálogos (*inparalogos*)
  - Genes que se originan en un evento de duplicación reciente, copia que existe exclusivamente en una especie.

