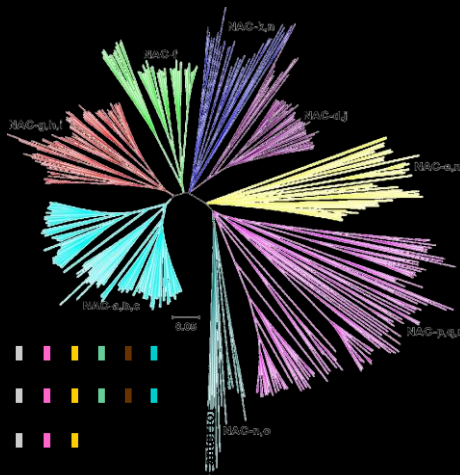
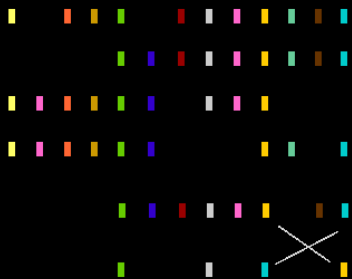


# “Origen de nuevos genes y nuevas funciones en la célula”

## Parte II



Andrés Iriarte  
07/2020



# Desarrollo

- Modelos:
  - Categorías
  - Neutrales, Seleccionistas, Seleccionistas (fases pre-duplicación)
  - Rol de la selección natural en los distintos modelos.
- Resultados:
  - Patrones de expresión en inparálogos.
- Resumen.

## Susumu Ohno

### Evolution by Gene Duplication (1970)



- “Genes extra (duplicados) son material potencial para incrementar la complejidad”
- “Solamente los genes redundantes son capaces de escapar la implacable presión que ejerce la selección natural. Al escapar pueden acumularse mutaciones inicialmente deletéreas dando lugar a nuevos genes, con nuevas funciones”
- “La selección natural (SN) *simplemente* modifica, mientras la redundancia crea”

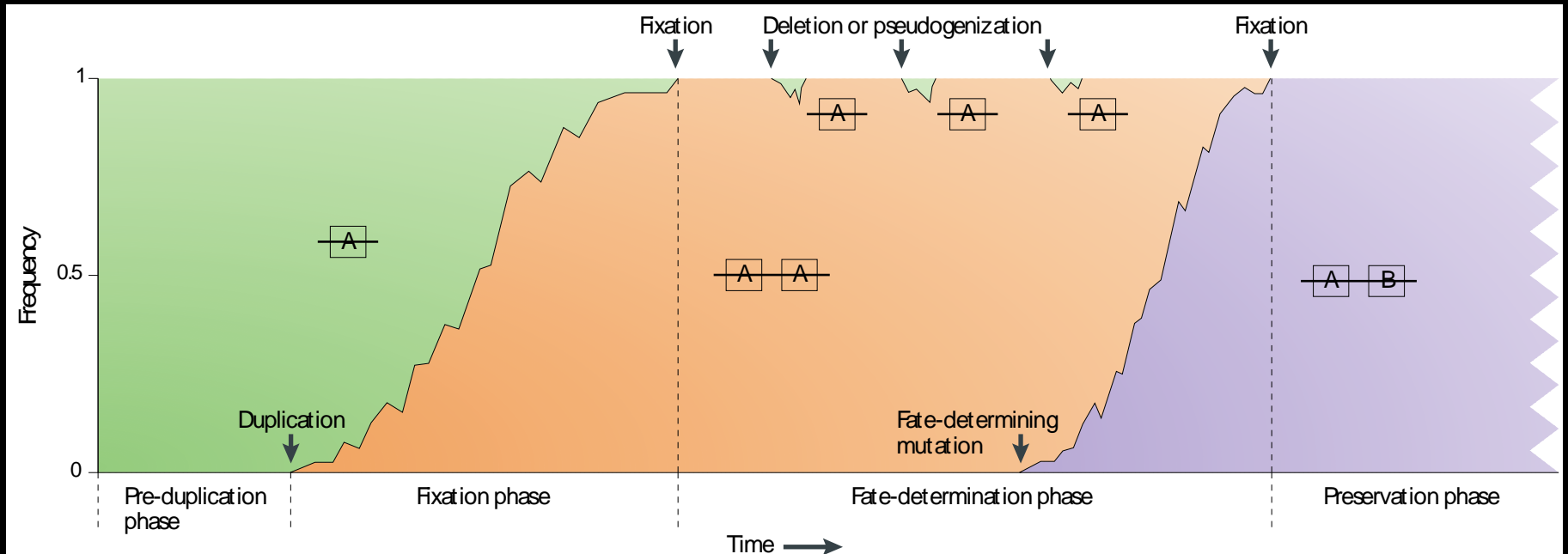
- Cómo una nueva secuencia llega a ser un nuevo gen?

## 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.



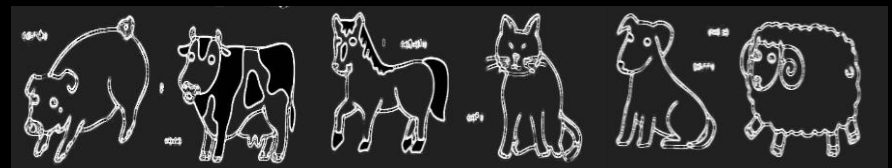
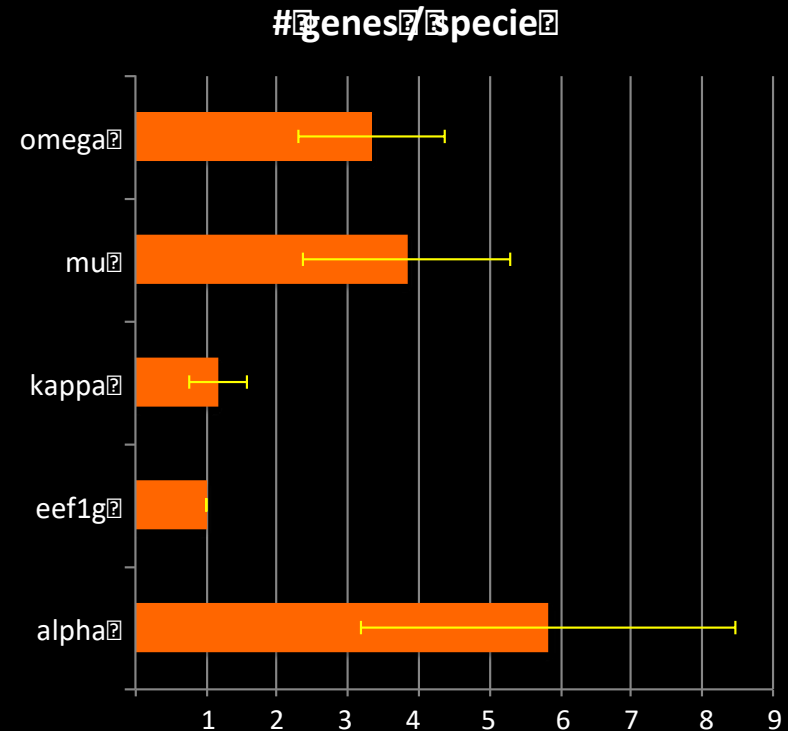
# Restricciones: Por qué no se generan copias nuevas todo el tiempo?

- 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.



# Cómo las duplicaciones se fijan en la población y se mantienen en el genoma?

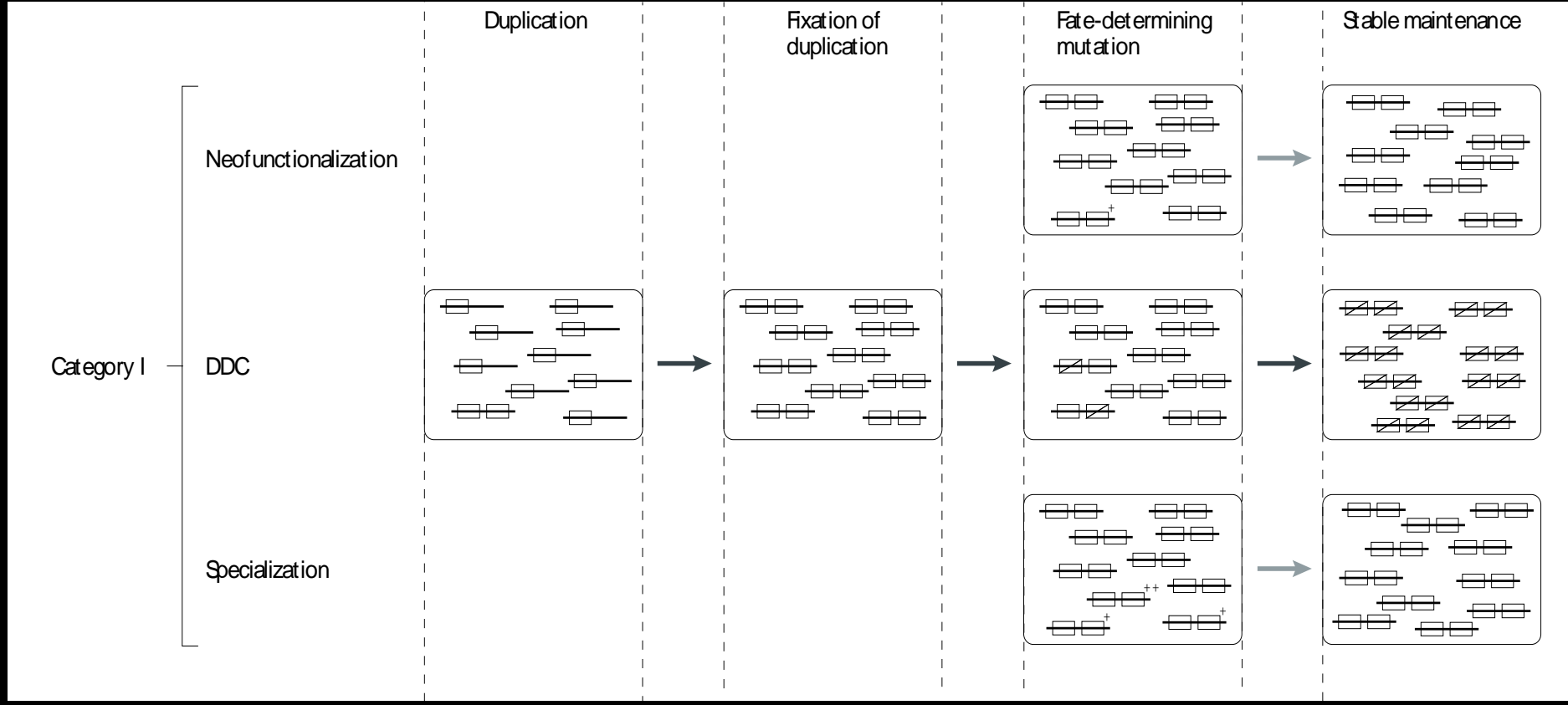
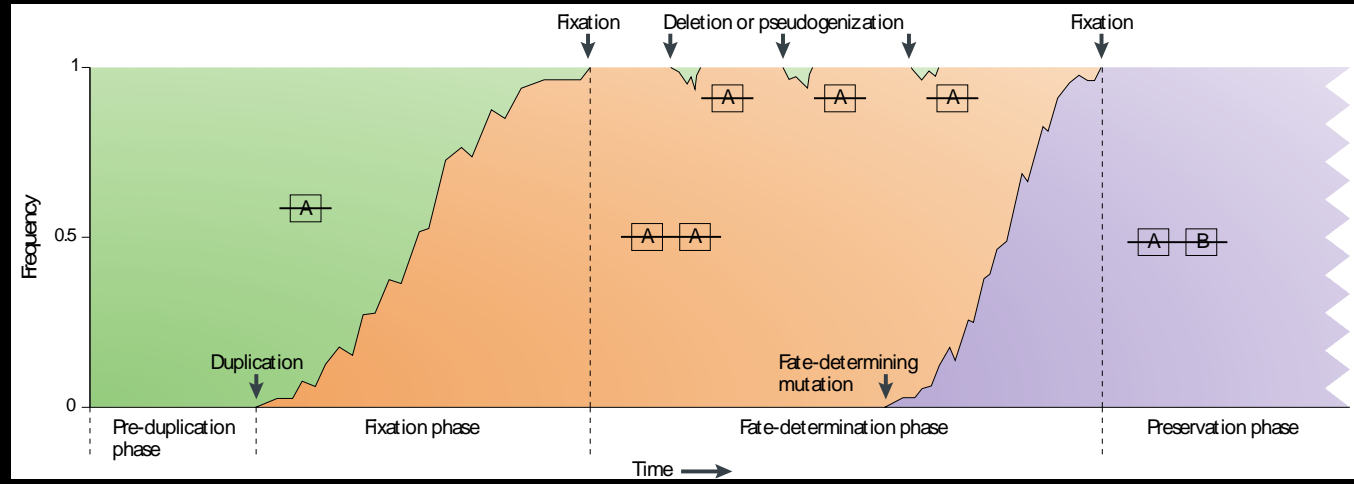
- Categoría I:
  - La nueva copia es redundante y neutral -> la fijación es lenta hasta que aparece la mutación que cambia la función.
    - *Neofuncionalización, DDC, Especialización (EAC)*
- Categoría II and III (con variación poblacional):
  - La selección natural favorece la existencia de ambas copias -> la fijación depende de la fuerza con la que la selección opera.
    - Cat II: *Incremento de dosis, Blindaje de mutaciones deletéreas & Duplicación con divergencia funcional.*
    - Cat III: *Radiación adaptativa, Estado heterocigoto permanente, Diversidad multi-alélica.*
- Categoría IV:
  - Modelo “Balance de dosis”. La fijación ocurre como consecuencia de una duplicación global (cromosómica o genómica).



# Modelos

Name	Functional evolution			Fixation phase	Fate-determination phase		Preservation phase*	
	Function of original copy	Function of new copy	Fate-determining mutation	Selection on new copy	Selection on original copy	Selection on new copy	Molecular evolution in original copy	Molecular evolution in new copy
<i>Category I</i>								
Neofunctionalization	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Neutral	Purifying selection	Neutral	$\alpha$	$\beta$
DDC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Loss-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
Specialization or EAC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
<i>Category II</i>								
Positive dosage	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$
Shielding against deleterious mutations	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	NA	NA
Modified duplication	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
<i>Category III</i>								
Permanent heterozygote	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\beta$	$\beta$
Adaptive radiation model	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
Diversifying selection	Multiple functions	Multiple functions	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$o$	$o$
<i>Category IV</i>								
Dosage balance	Kept	Original	NA	NA	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$

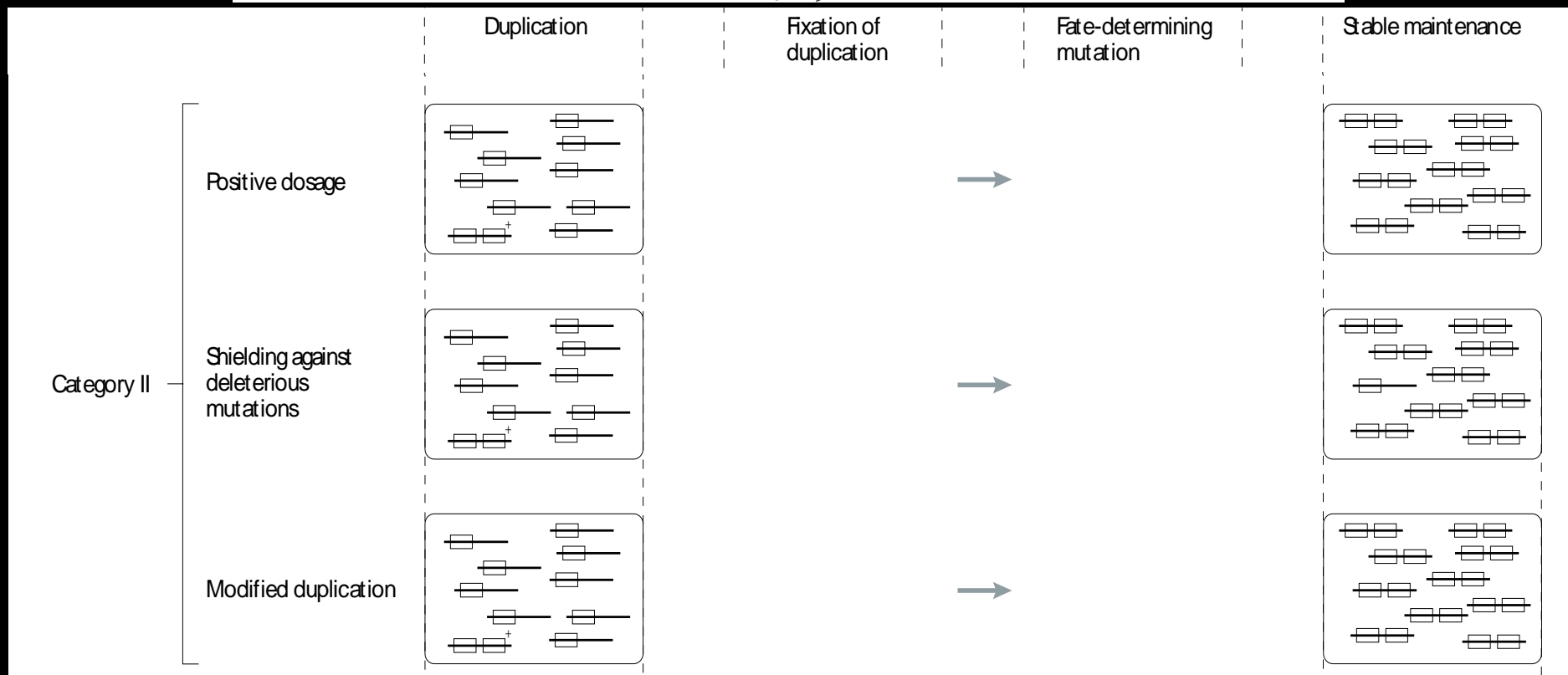
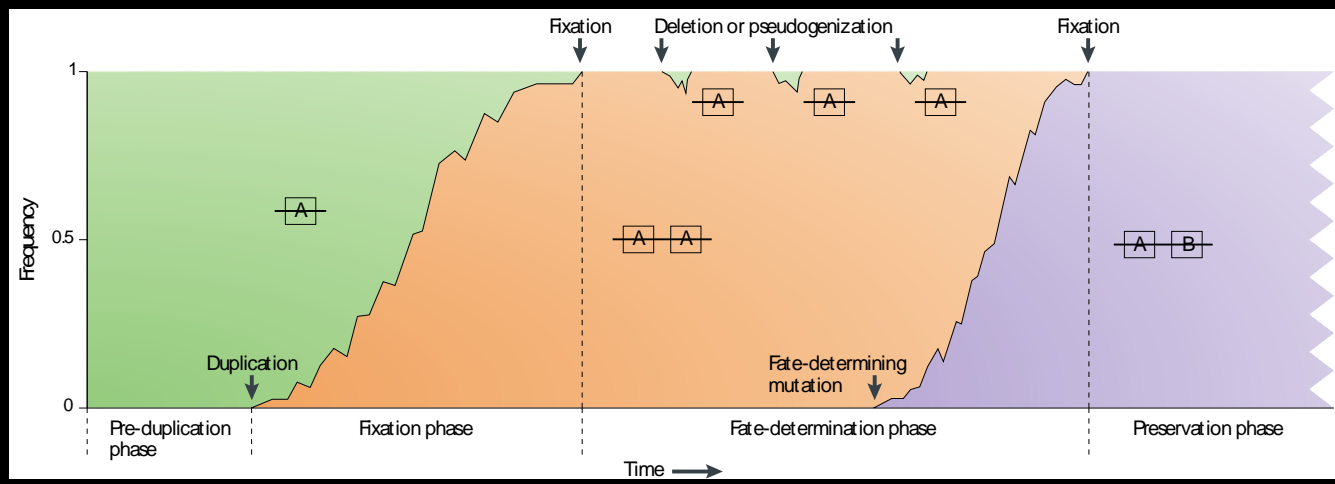
# Modelos



# Modelos

Name	Functional evolution			Fixation phase	Fate-determination phase		Preservation phase*	
	Function of original copy	Function of new copy	Fate-determining mutation		Selection on new copy	Selection on original copy	Selection on new copy	Molecular evolution in original copy
<i>Category I</i>								
Neofunctionalization	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Neutral	Purifying selection	Neutral	$\alpha$	$\beta$
DDC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Loss-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
Specialization or EAC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
<i>Category II</i>								
Positive dosage	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$
Shielding against deleterious mutations	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	NA	NA
Modified duplication	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
<i>Category III</i>								
Permanent heterozygote	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\beta$	$\beta$
Adaptive radiation model	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
Diversifying selection	Multiple functions	Multiple functions	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$o$	$o$
<i>Category IV</i>								
Dosage balance	Kept	Original	NA	NA	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$

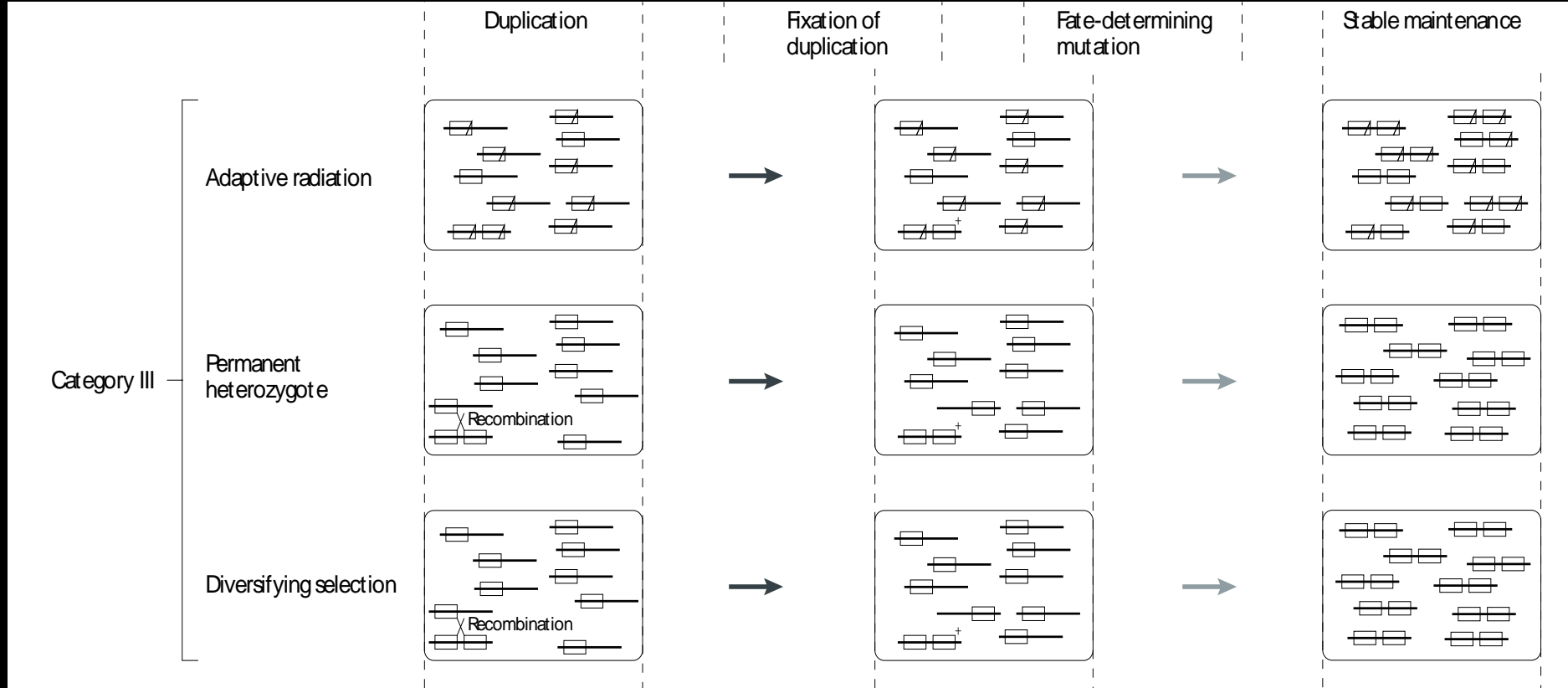
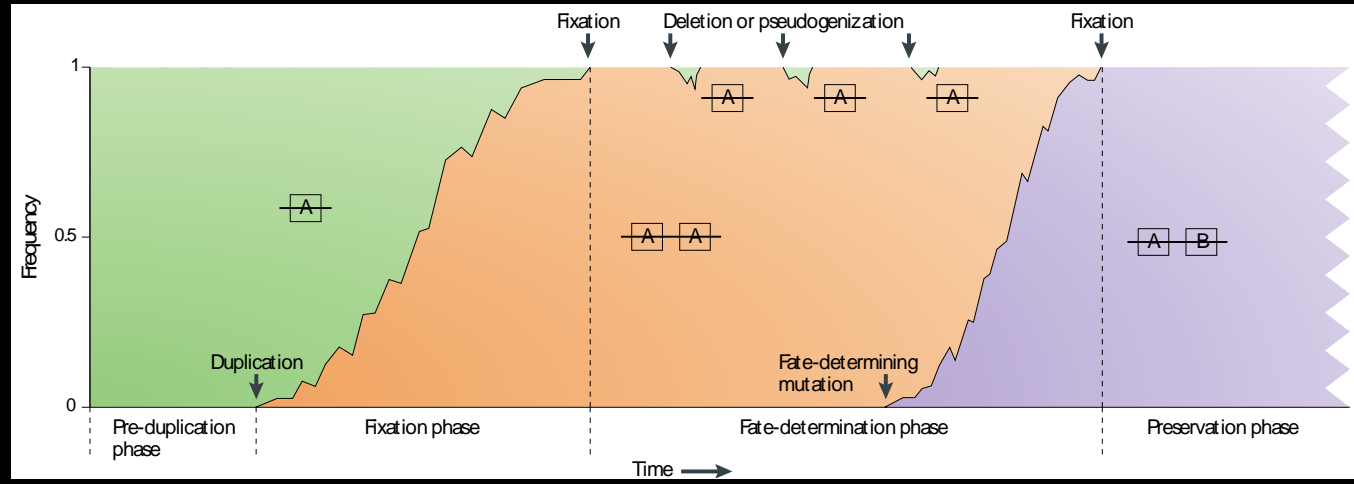
# Modelos



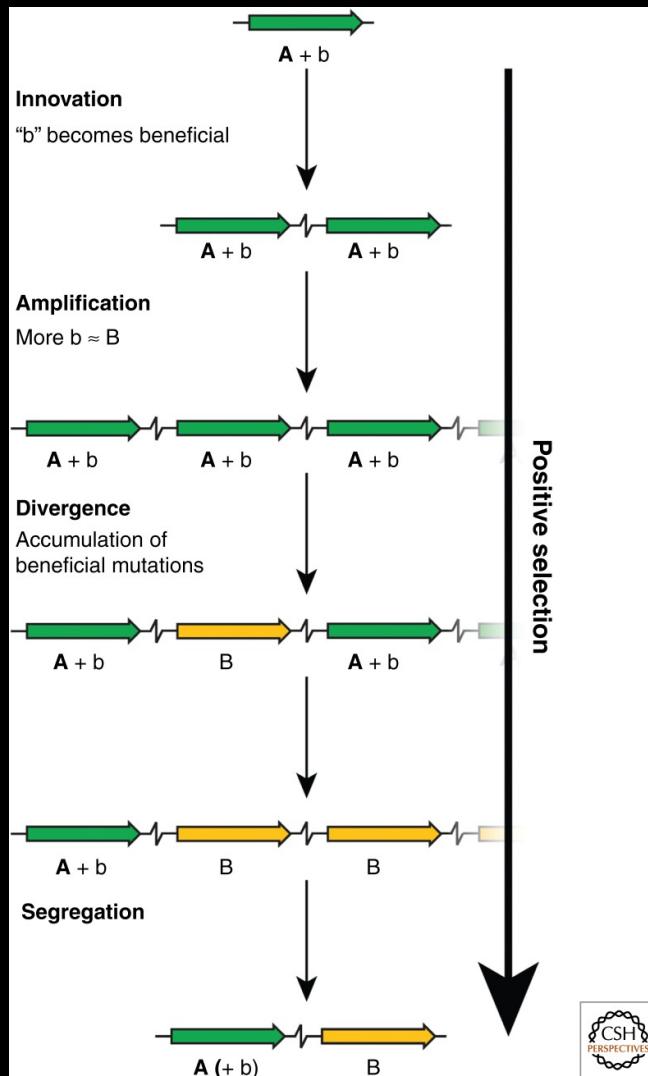
# Modelos

Name	Functional evolution			Fixation phase	Fate-determination phase		Preservation phase*	
	Function of original copy	Function of new copy	Fate-determining mutation		Selection on new copy	Selection on original copy	Selection on new copy	Molecular evolution in original copy
<i>Category I</i>								
Neofunctionalization	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Neutral	Purifying selection	Neutral	$\alpha$	$\beta$
DDC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Loss-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
Specialization or EAC	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Neutral	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	$\beta$	$\beta$
<i>Category II</i>								
Positive dosage	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$
Shielding against deleterious mutations	Kept	Same as original	NA	Positive selection on duplication	Relaxed purifying selection	Relaxed purifying selection	NA	NA
Modified duplication	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on duplication	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
<i>Category III</i>								
Permanent heterozygote	Subfunctionalized	Subfunctionalized	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\beta$	$\beta$
Adaptive radiation model	Kept	Novel	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$\alpha$	$\beta$
Diversifying selection	Multiple functions	Multiple functions	Gain-of-function mutations	Positive selection on pre-duplicational variation	NA	NA	$o$	$o$
<i>Category IV</i>								
Dosage balance	Kept	Original	NA	NA	NA	NA	$\alpha'$	$\alpha'$

# Modelos



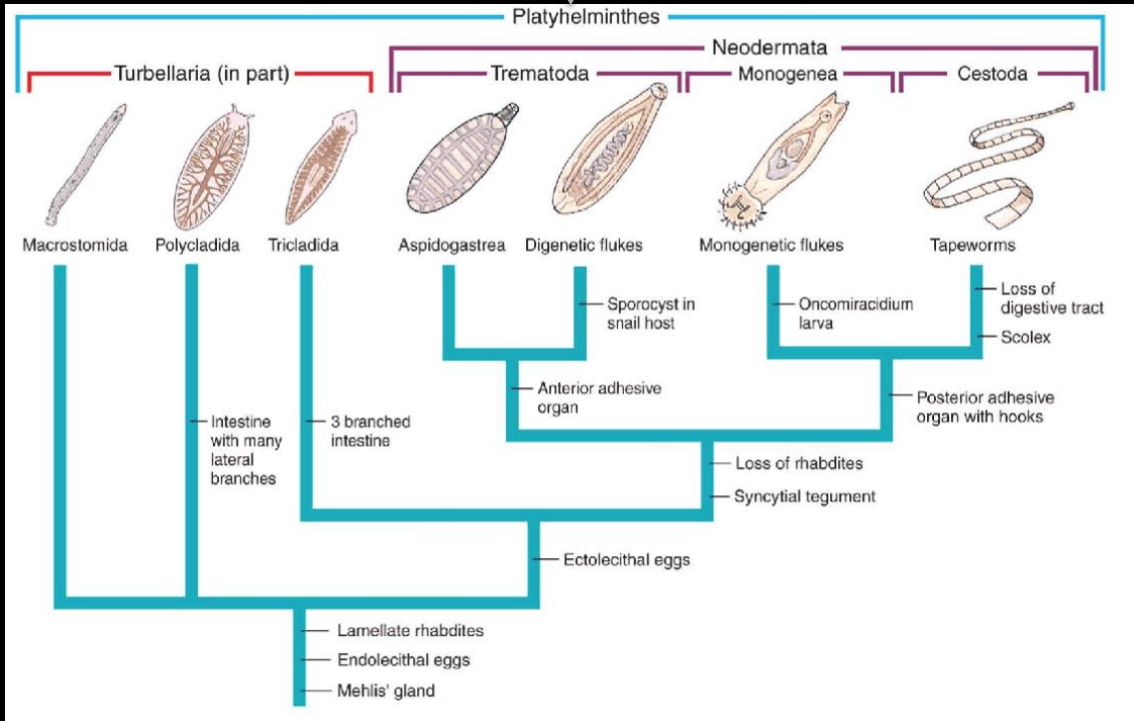
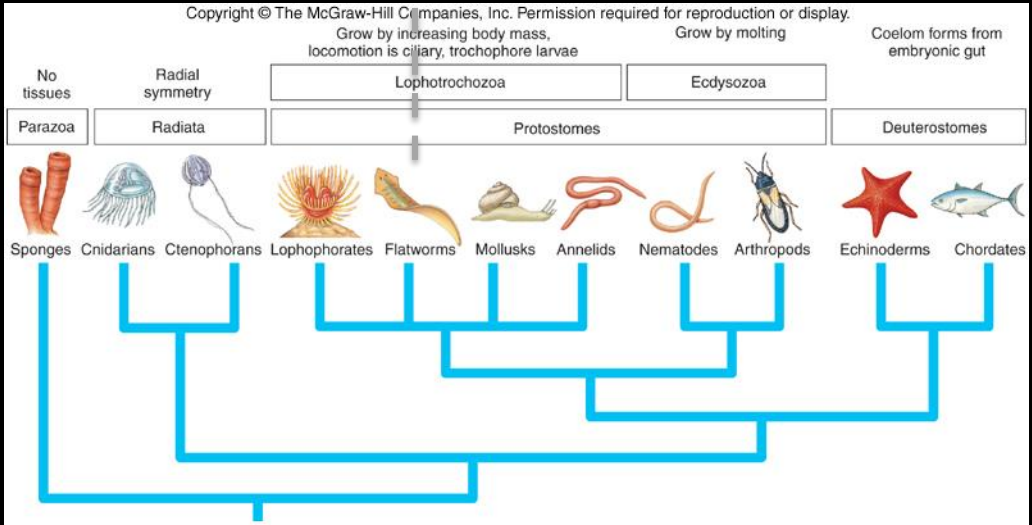
# Innovation–amplification–divergence (IAD) model.



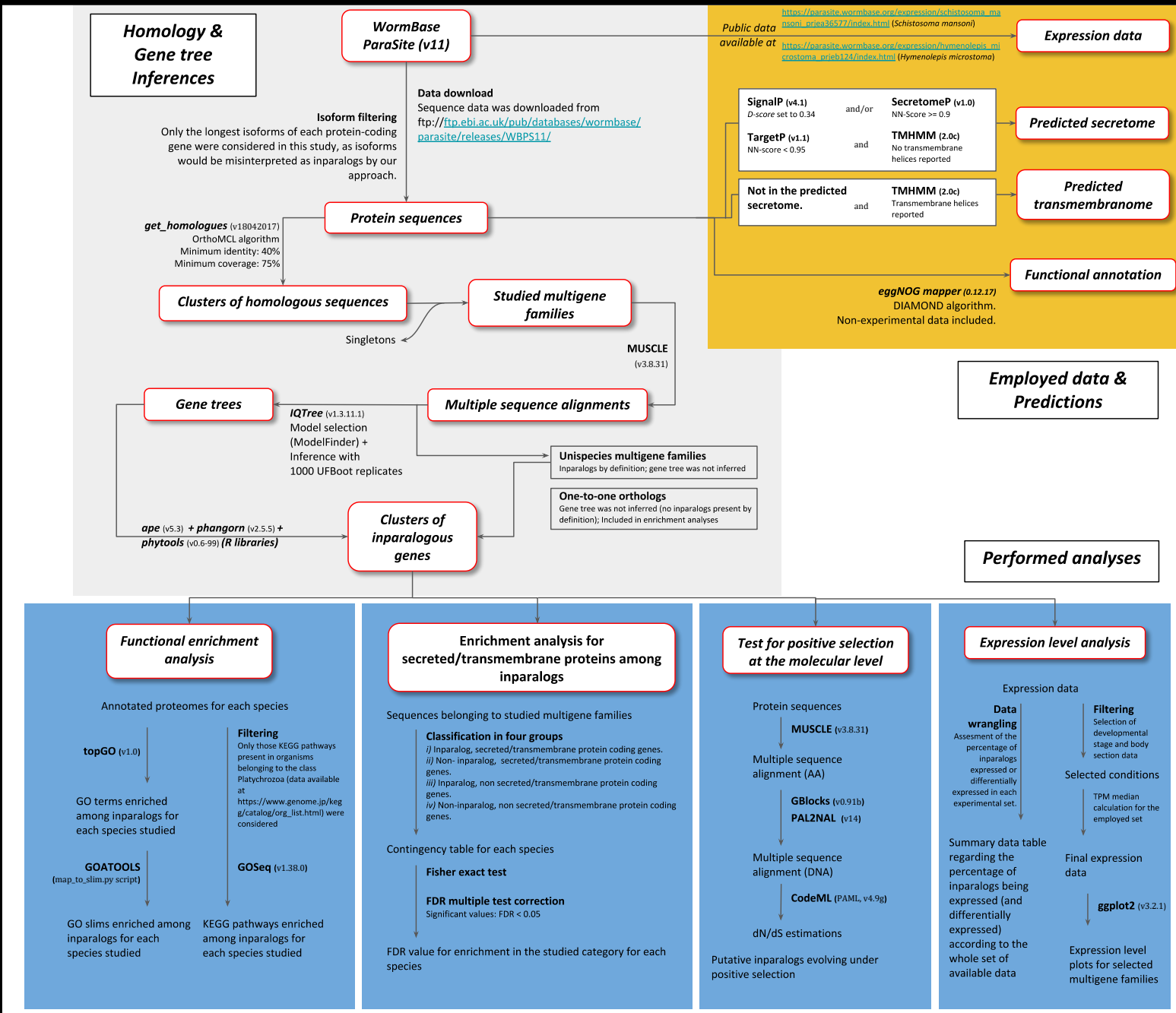
Andersson et al. 2015.

Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jun; 7(6): a017996.

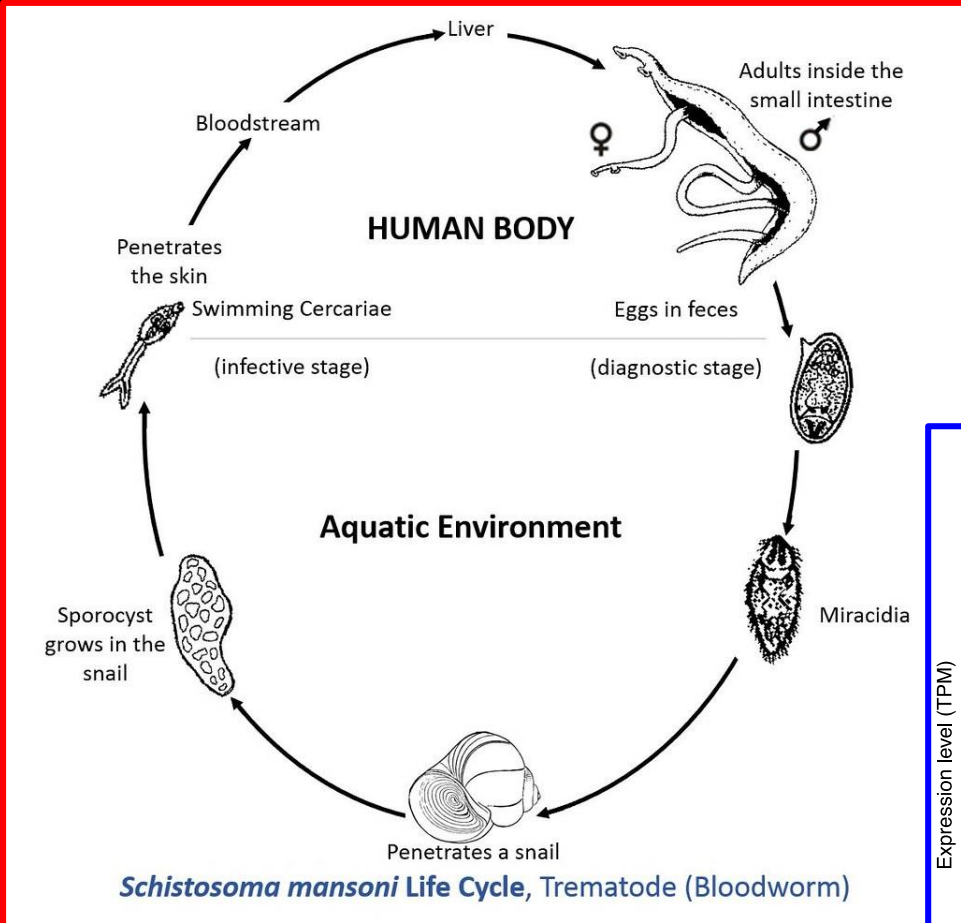
# Resultados



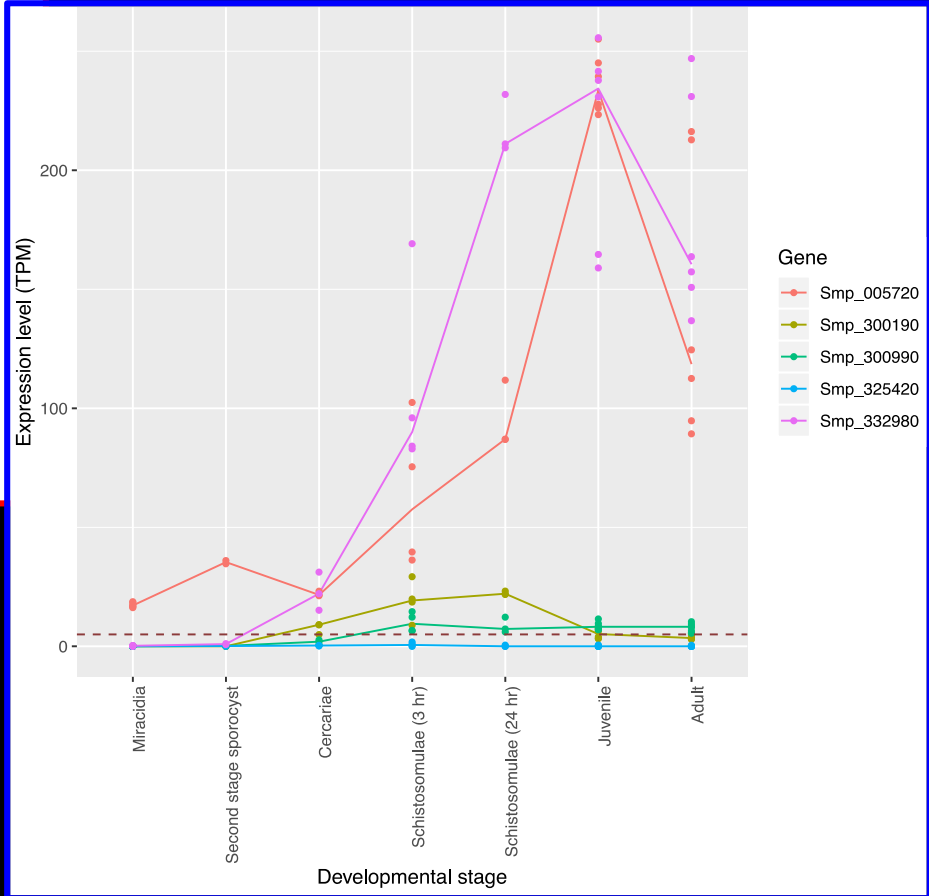




# Resultados

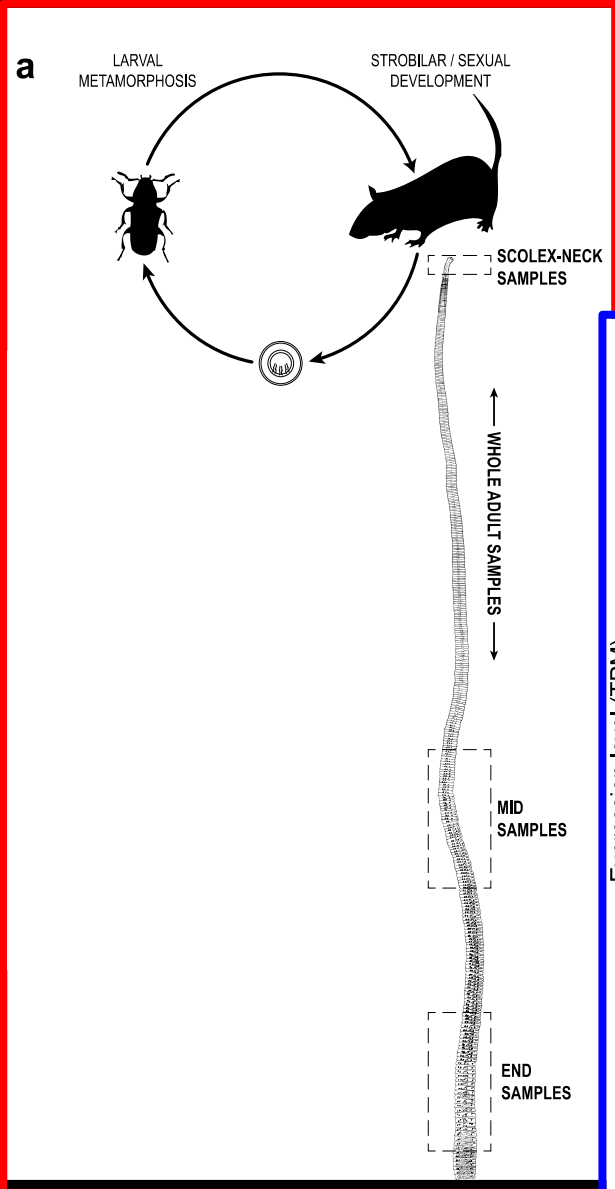


Trematoda	<i>Schistosoma curassoni</i>
Trematoda	<i>Schistosoma haematobium</i>
Trematoda	<i>Schistosoma japonicum</i>
Trematoda	<i>Schistosoma mansoni</i>
Trematoda	<i>Schistosoma margrebowiei</i>
Trematoda	<i>Schistosoma mattheei</i>
Trematoda	<i>Schistosoma rodhaini</i>

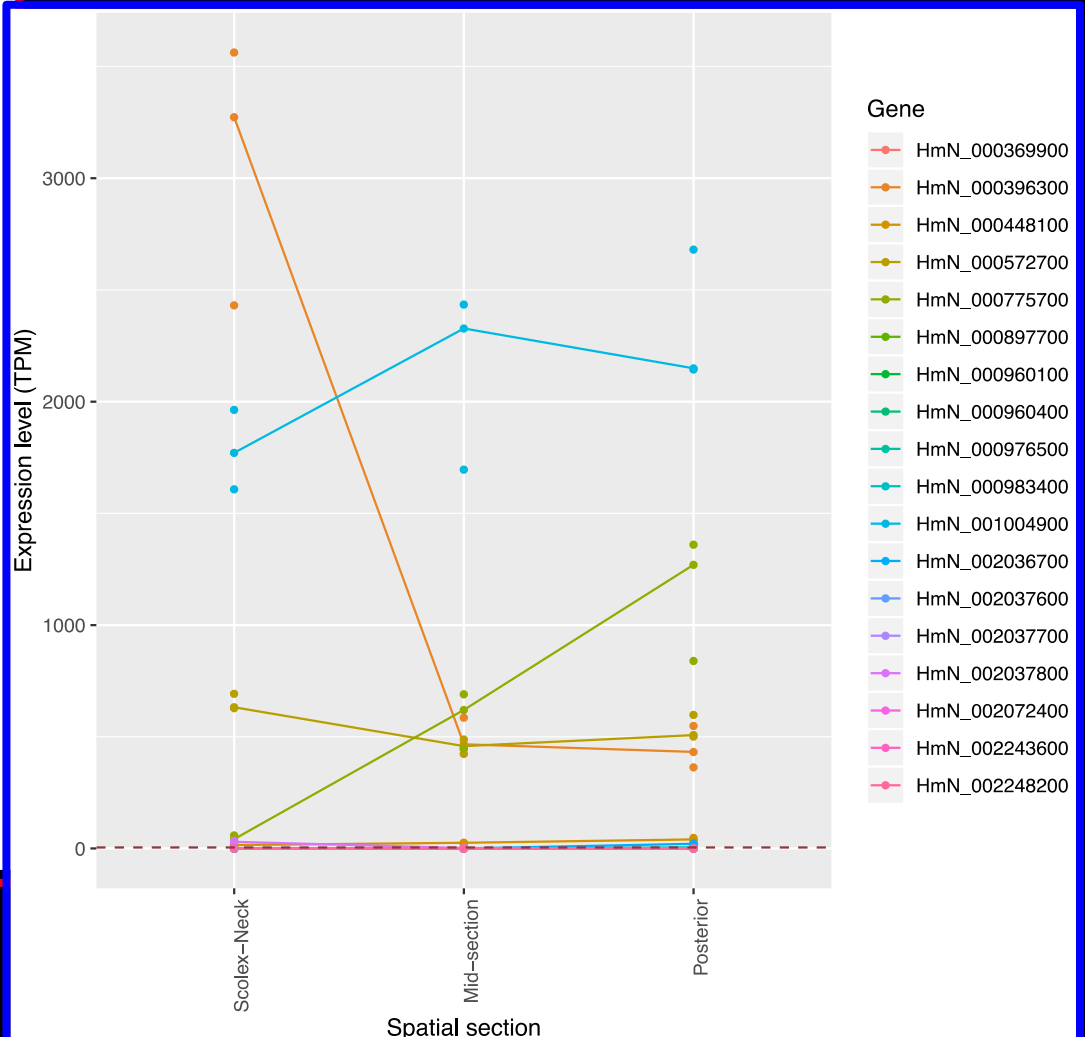


- Acc. projects: "PRJEB2350", "PRJEB15637", "PRJEB1281"
- A systematically improved high quality genome and transcriptome of the human blood fluke *Schistosoma mansoni* (Protasio et al. 2012).
  - High throughput sequencing of life stages tissues of *Schistosoma mansoni* (Sanger Institute).
  - Praziquantel mode of action and resistance (Sanger Institute).

# Resultados



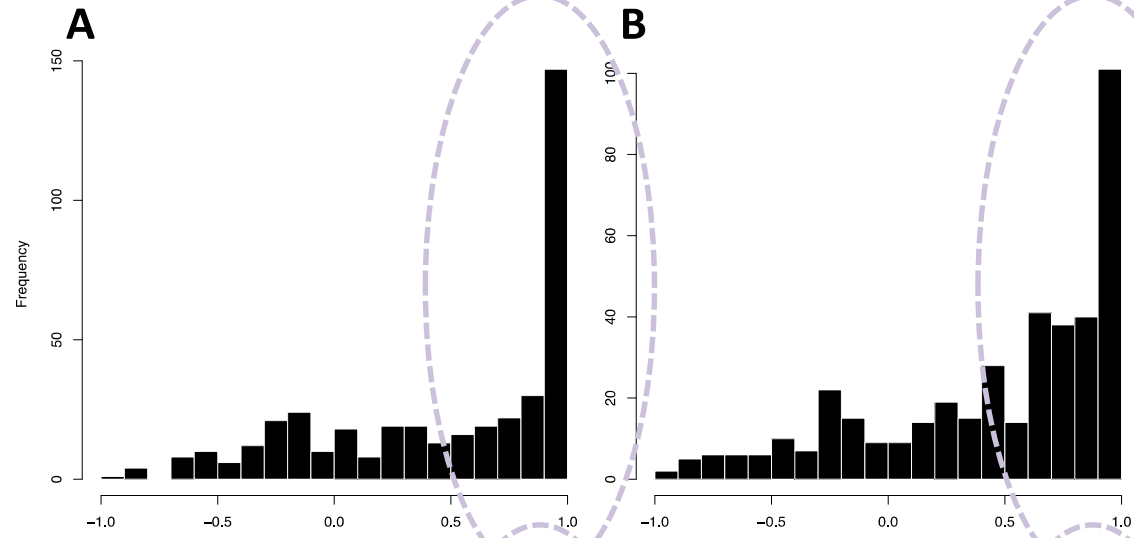
Cestoda	<i>Hymenolepis diminuta</i>
Cestoda	<i>Hymenolepis microstoma</i>
Cestoda	<i>Hymenolepis nana</i>



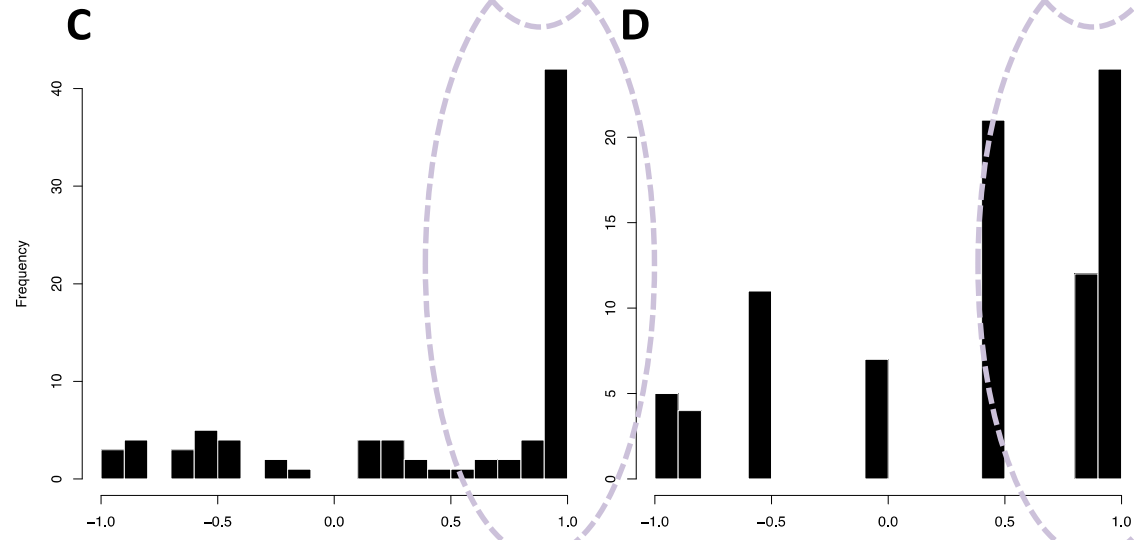
Acc. projects: "PRJEB5096"

- Genome-wide transcriptome profiling and spatial expression analyses identify signals and switches of development in tapeworms (Olson et al. 2018)

*S. mansoni*



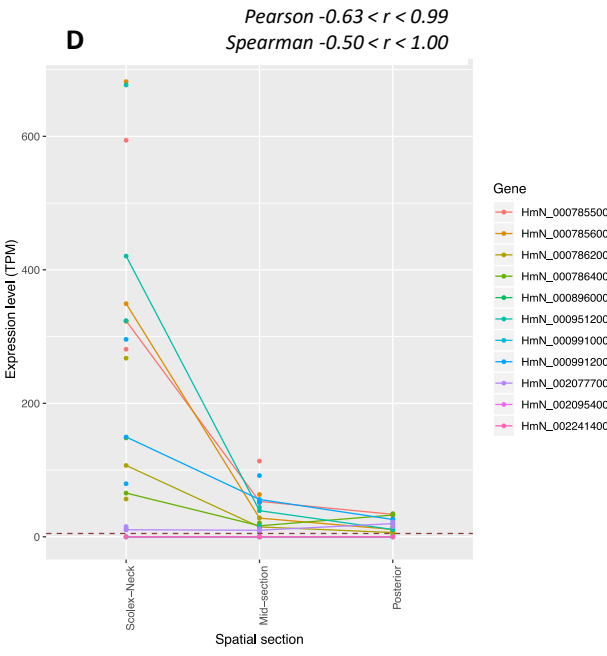
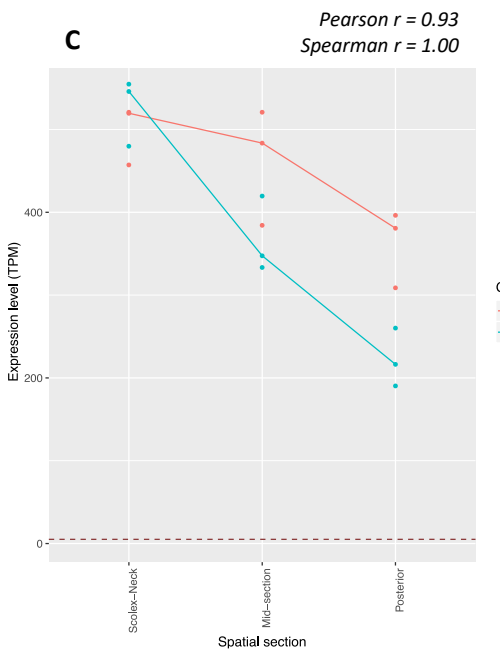
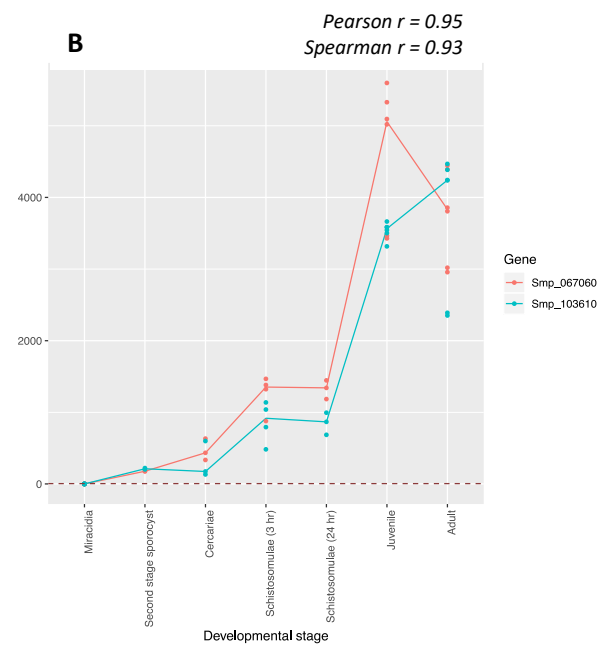
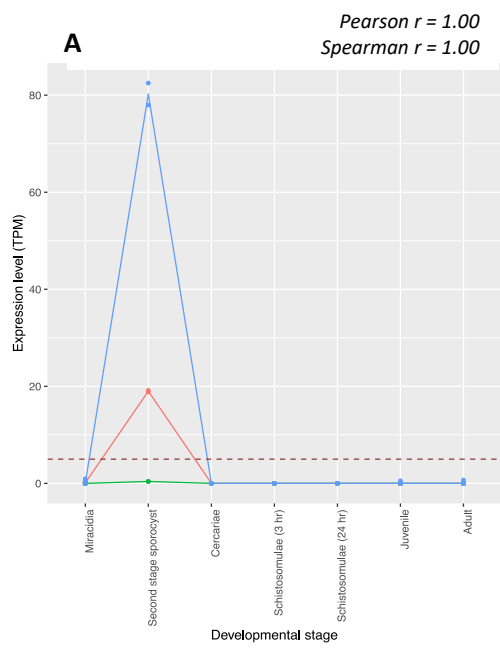
*H. microstoma*



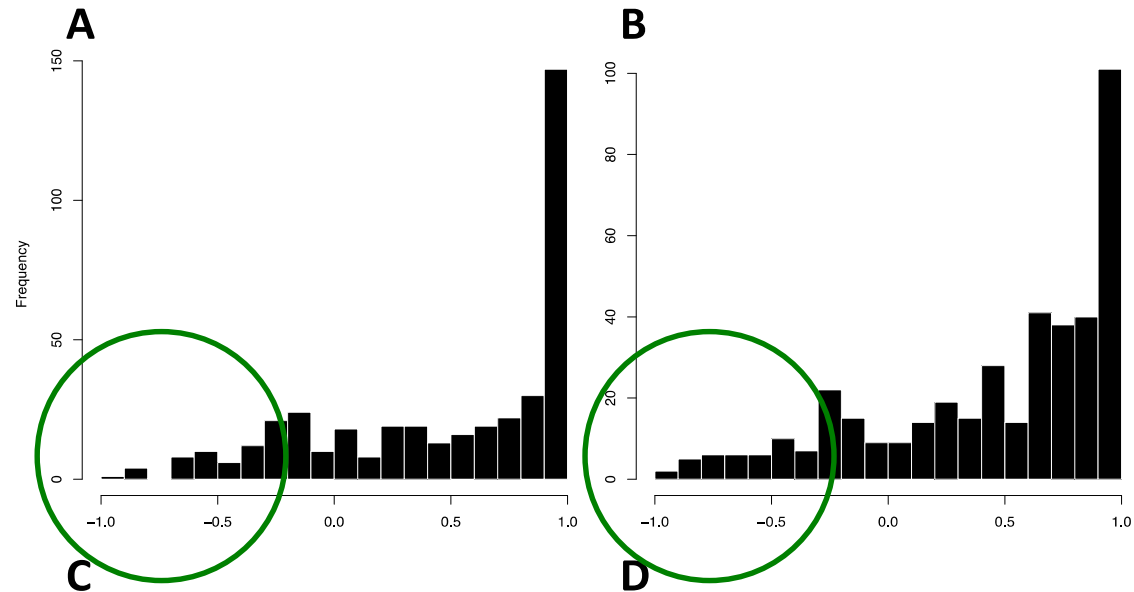
*Pearson (r)*

*Spearman (rho)*

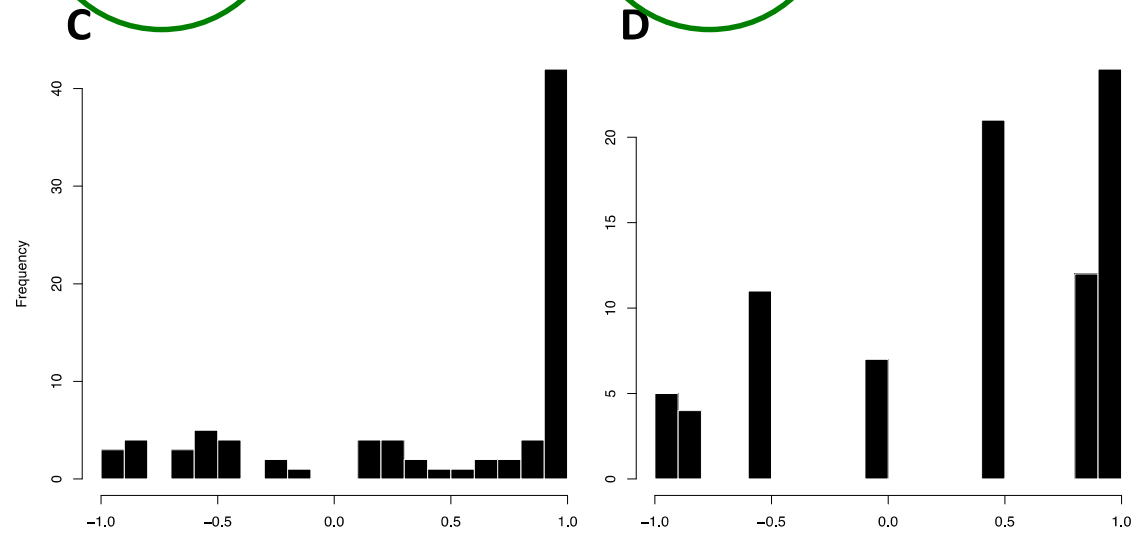
# Resultados



*S. mansoni*



*H. microstoma*

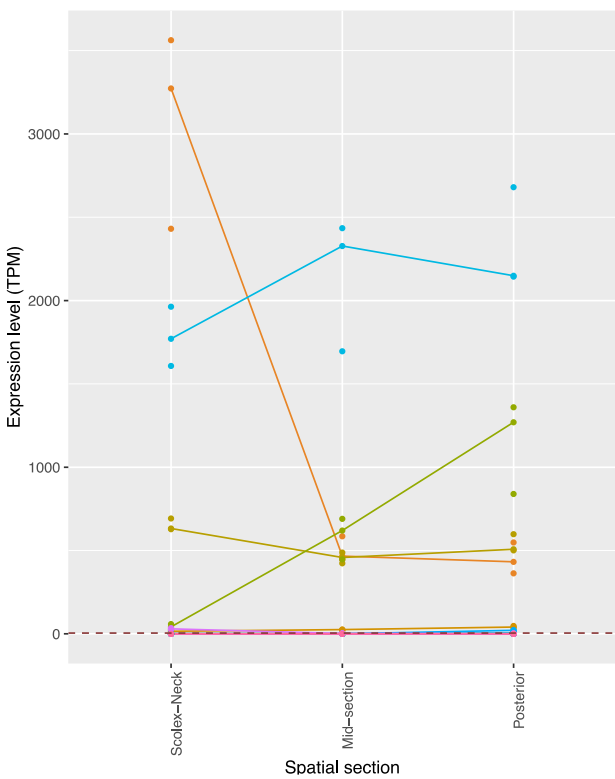
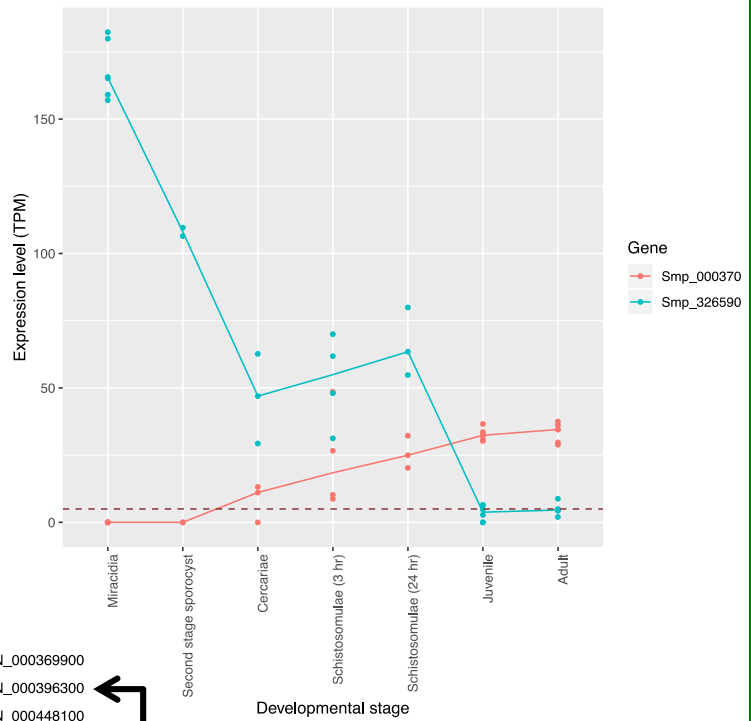


*Pearson (r)*

*Spearman (rho)*

# Resultados

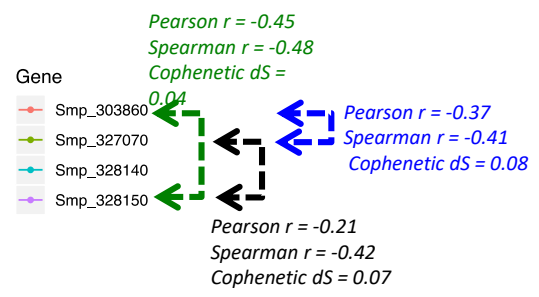
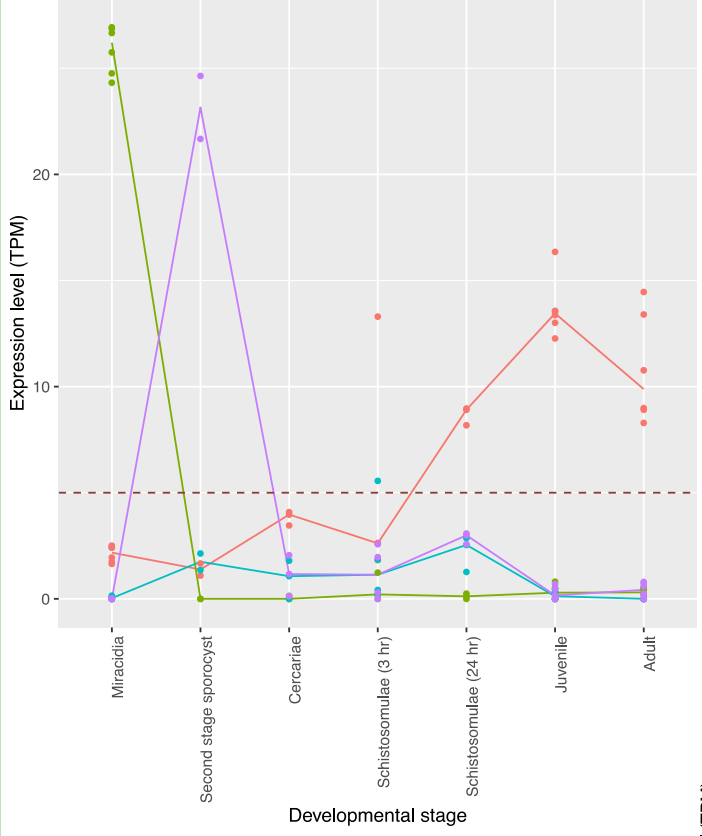
*Pearson r = -0.89*  
*Spearman r = -0.81*  
*Cophenetic dS = 0.05*



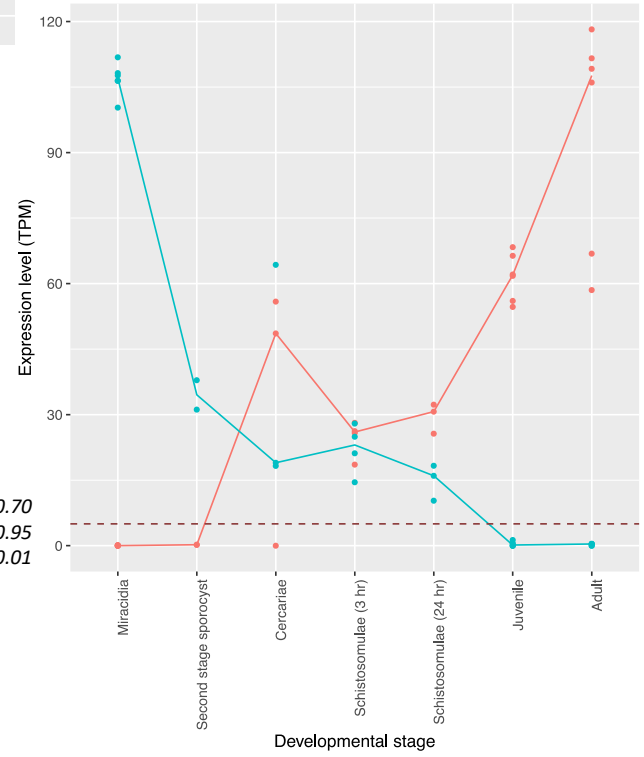
- Gene
- HmN\_000369900
  - HmN\_000396300
  - HmN\_000448100
  - HmN\_000572700
  - HmN\_000775700
  - HmN\_000897700
  - HmN\_000960100
  - HmN\_000960400
  - HmN\_000976500
  - HmN\_000983400
  - HmN\_001004900
  - HmN\_002036700
  - HmN\_002037600
  - HmN\_002037700
  - HmN\_002037800
  - HmN\_002072400
  - HmN\_002243600
  - HmN\_002248200

*Pearson r = -0.85*  
*Spearman r = -1.00*  
*Cophenetic dS = 1.17*

# Resultados



*Pearson r = -0.70*  
*Spearman r = -0.95*  
*Cophenetic dS = 0.01*





- La generación de un nueva función o gen tiene dos etapas, la aparición del nuevo gen (duplicación) y la fijación (y mantenimiento en el genoma).
- Estas dos etapas a su vez se dividen en fases.
- Existen modelos moleculares que describen como se dan las duplicaciones y modelos evolutivos que describen como llegan a fijarse y se mantienen los nuevos genes.
- Los modelos evolutivos difieren en el rol de la selección en las distintas etapas, la necesidad o no de la divergencia funcional de las nuevas copias, el prerequisite de la variación genética en la población (pre-duplicación).

## Resumen

- Existe una alta frecuencia de pseudogenización en las nuevas copias (30% de los genes tienen TPM < 1 en *S. mansoni* en los estadios analizados).
- La mayoría de los inparálogos funcionales (TPM > 1) tienden a tener patrones de expresión similares en los distintos estadios y en las distintas regiones. Podemos concluir que no han divergido funcionalmente lo que es compatible con el modelo de “Incremento de dosis (Cat II)”.
- Este modelo es apoyado por la observación de que los genes codificantes para proteínas de secreción están significativamente sobre-representados dentro de los duplicados recientes (inparálogos) y anteriores. Estas proteínas “levantan” muchas de las restricciones:
  - Tienen mecanismos de plegamiento con menos errores (vía de secreción clásica).
  - Las interacciones negativas no afectan a la célula directamente.
  - Muchas de sus funciones están relacionadas con la dosis (ej. detoxificación, internalización de nutrientes).
  - Rol protagónico y directo en la interacción con el hospedero (parásitos) y el ambiente.
- Existen casos (menos) de cambios radicales en el patrón de expresión. Es posible que la divergencia funcional sea dirigida por la selección natural. El modelo de “Duplicación con divergencia (Cat II)”.

# Grupo de trabajo: “Genómica funcional y evolutiva de gusanos planos”

## Students:



M.Sc. student  
M. Langleib



Ph.D. student  
J. Calvelo

## Collaborators:

