

# Evolución de genes (codificantes de proteínas)

**Evolución Orgánica**

**B-405**

**II Semestre 2023**

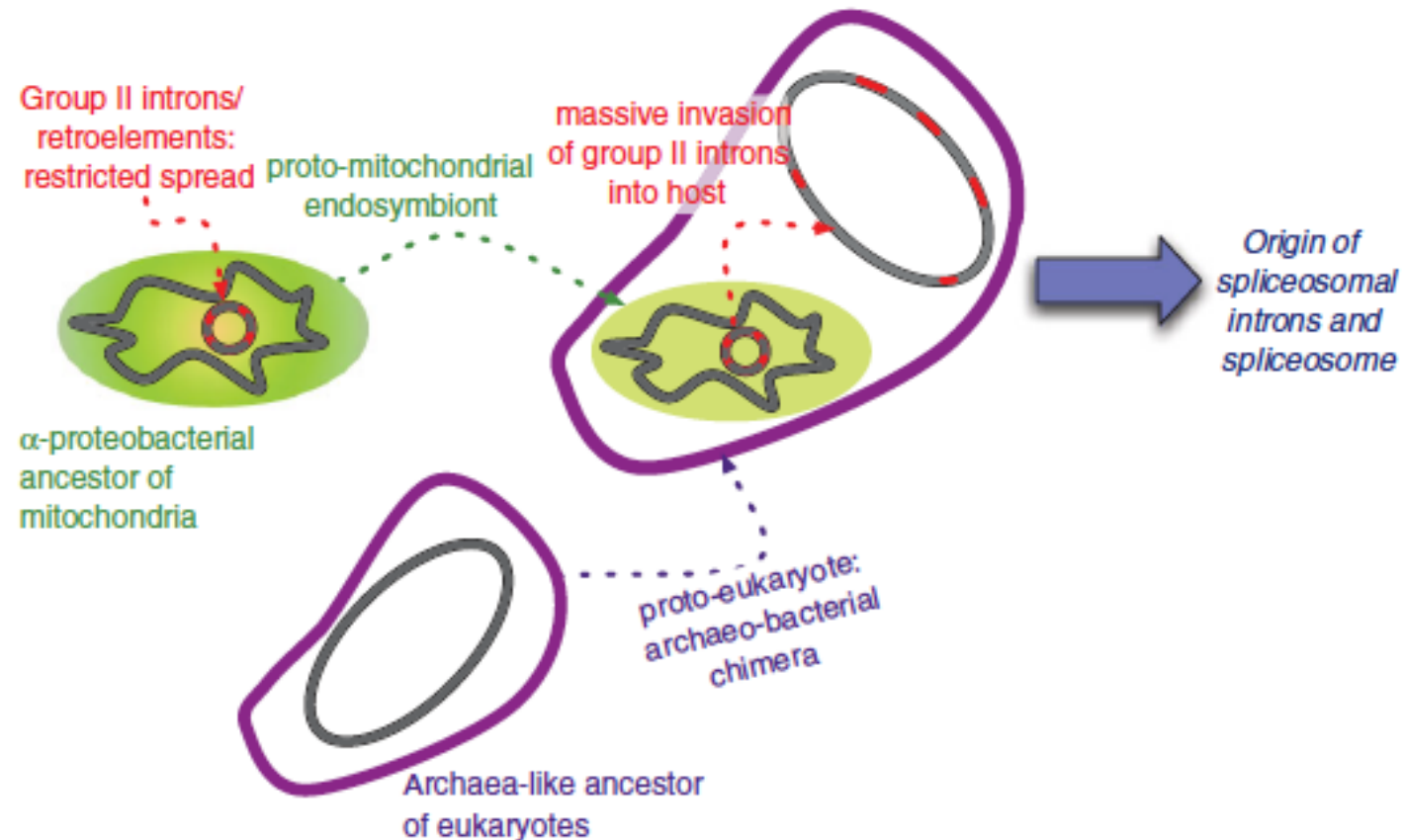
# Contenido de tema:

## Evolución de genes codificantes de proteínas

- Términos
  - Dominio
  - Gene *de novo*
  - Neofuncionalización
  - Duplicación/Intercambio de exones
  - Transferencia horizontal/lateral de genes
  - Transferencia horizontal de transposones

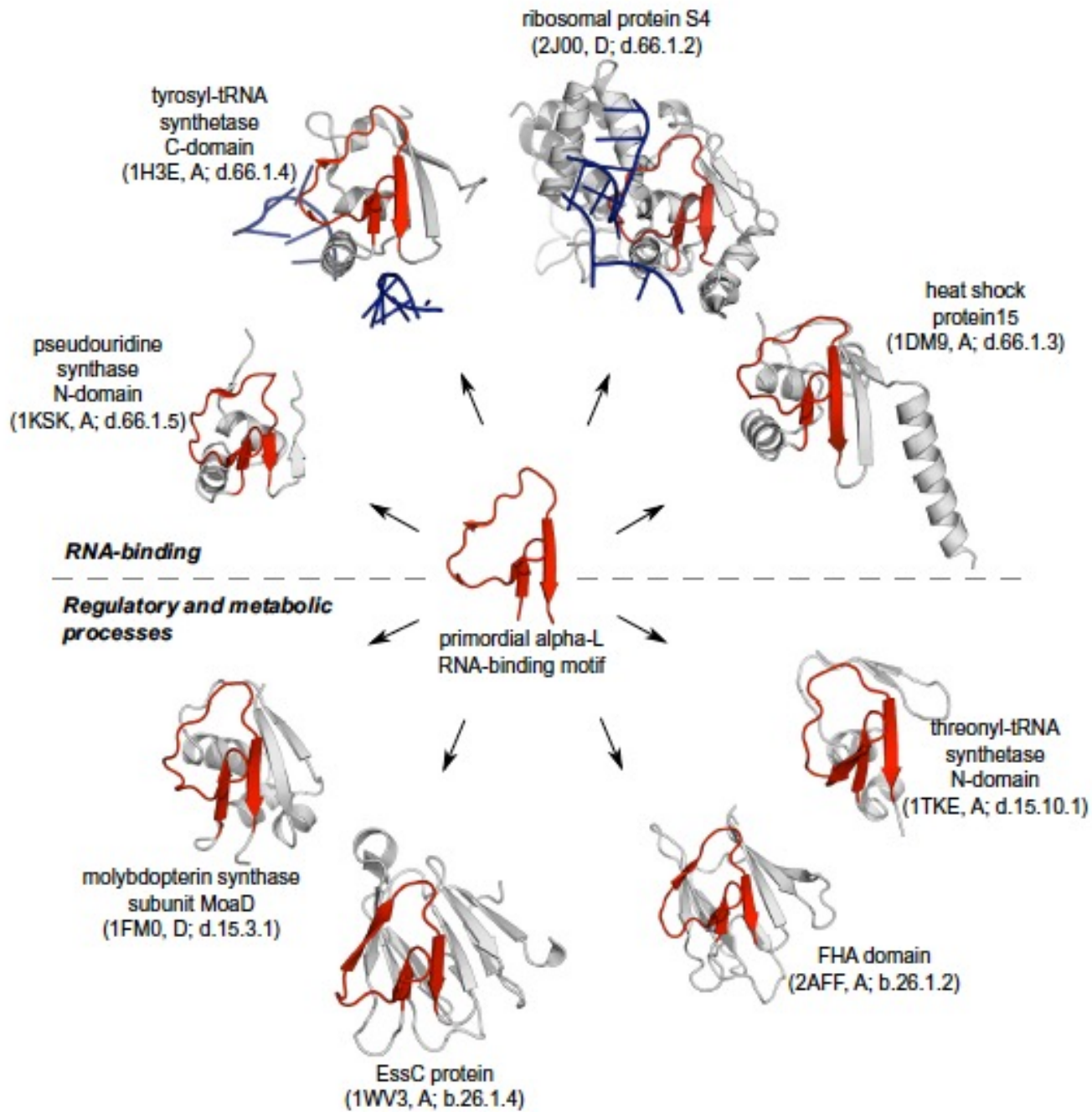
# Origen hipotético de genes eucarióticos

(Koonin, E.V., 2013)

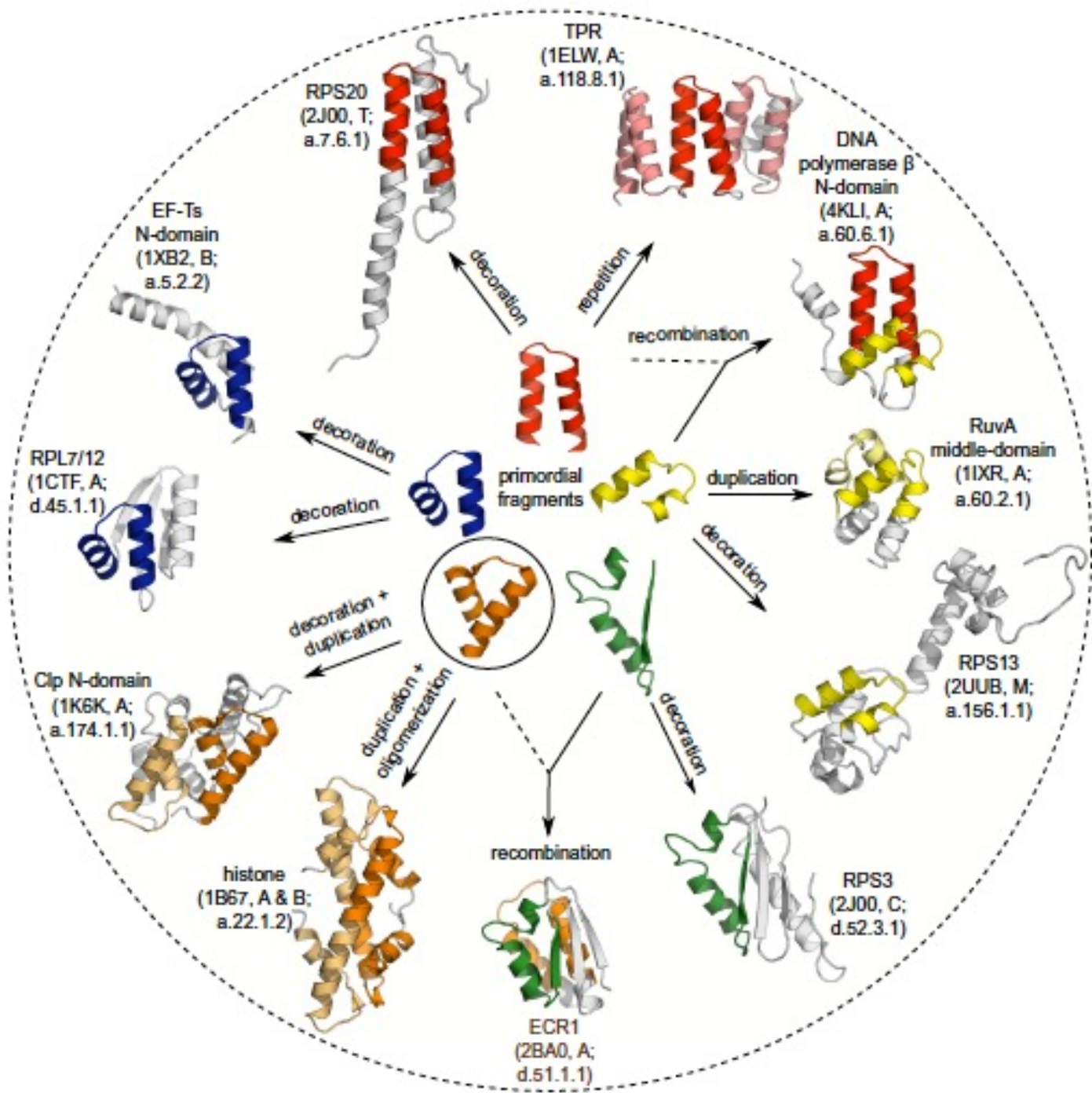


# Origen de los genes (dominios)

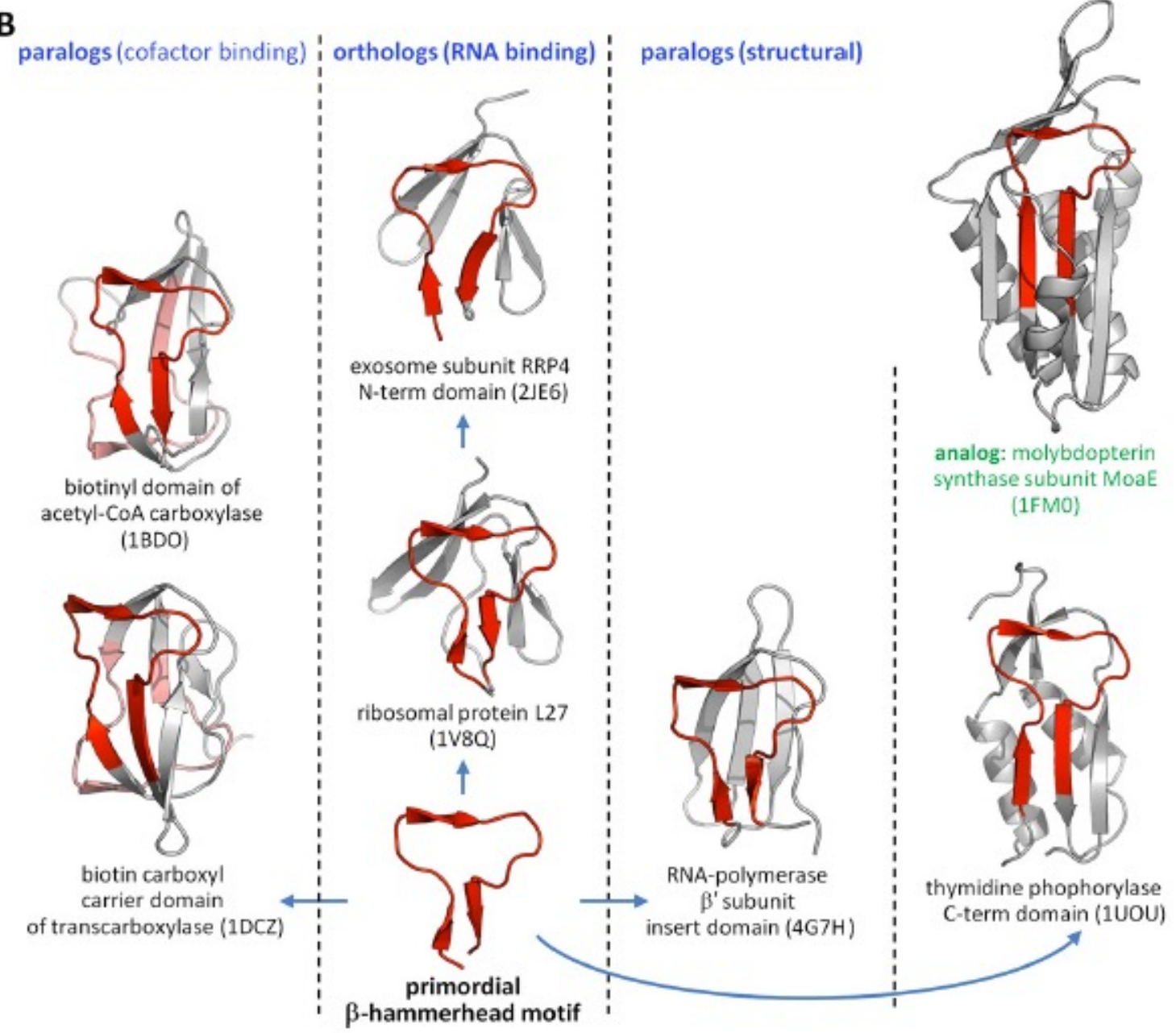
- La hipótesis de un único gen, una única proteína y una sola función, se ha tornado obsoleto actualmente.
- Hay datos describiendo la duplicación de genes y sus variantes pero no hay evaluaciones sobre los modelos de surgimiento de genes y sus predicciones.
- Cuáles son los mecanismos selectivos y evolutivos involucrados con el surgimiento, mantenimiento y evolución (“destino”) de los genes duplicados?



A partir de dominios prototipos, se diversificaron las proteínas (Lupas & Alva, 2017)



A partir de dominios prototipos, se diversificaron las proteínas (Lupas & Alva, 2017)



Dominio primordial “ $\beta$ -hammerhead” en cuatro plegamientos diferentes, abarca funciones muy diversas (Alva, V. et al., 2015)

**Ortólogo:** secuencia homóloga en diferentes especies que se originan de ancestro común. (vía especiación)

**Parálogo:** secuencia cuyo ancestro común es Diferente (vía duplicación)

# Origen de los genes (dominios)

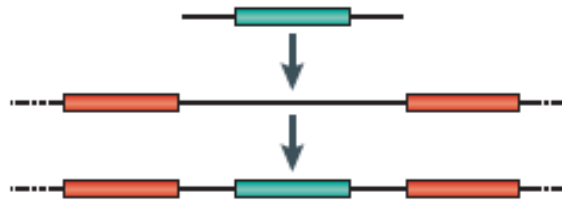
- La hipótesis de un único gen, una única proteína y una sola función, se ha tornado obsoleto actualmente.
- **Hay datos describiendo la duplicación de genes y sus variantes pero no hay evaluaciones sobre los modelos de surgimiento de genes y sus predicciones.**
- **Cuáles son los mecanismos selectivos y evolutivos involucrados con el surgimiento, mantenimiento y evolución (“destino”) de los genes duplicados?**



# Mecanismo de origen de nuevos genes

(Chen et al. 2013)

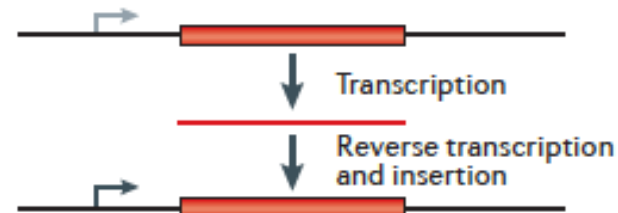
**a** Exon or domain shuffling



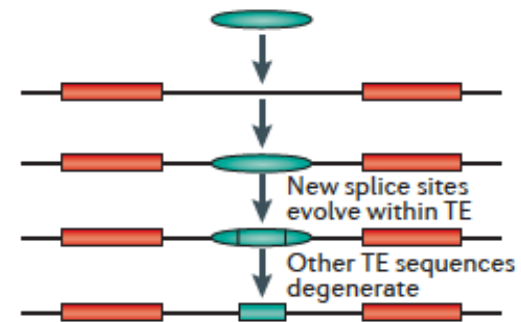
**b** Gene duplication



**c** Retrotransposition



**d** TE domestication



**e** Lateral gene transfer



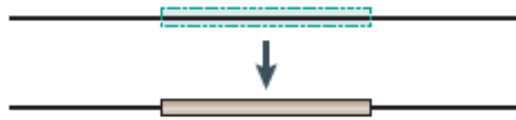
**f** Gene fission or fusion



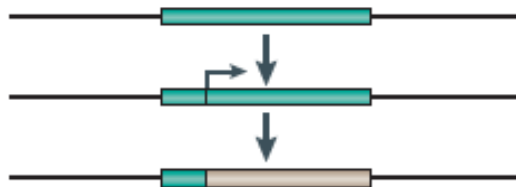
# Mecanismo de origen de nuevos genes

(Chen et al. 2013)

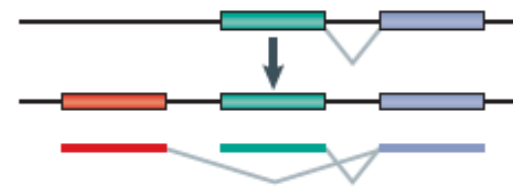
**g** *De novo origination*



**h** *Reading-frame shift*



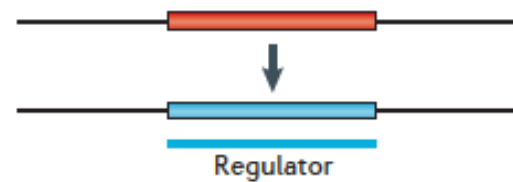
**i** *Alternative splicing*



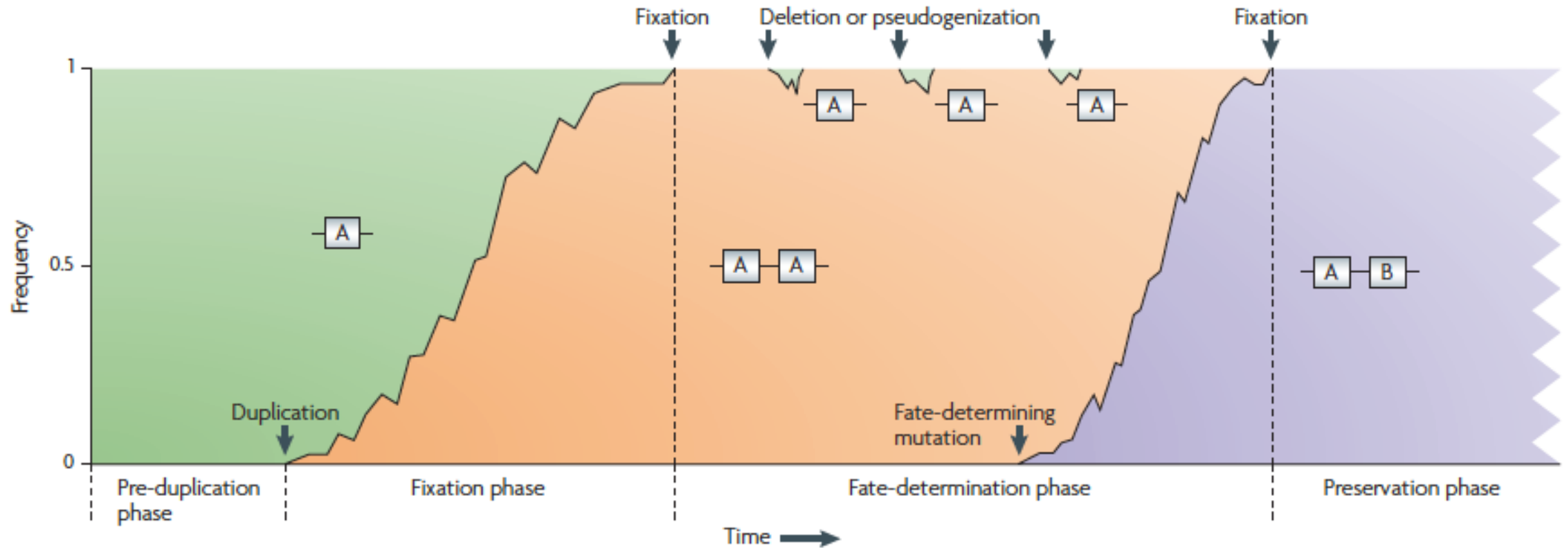
**j** *Non-coding RNA*



**k** *Pseudogene as RNA regulator*



# Fases de preservación estable de un gen duplicado (Innan & Kondrashov, 2010)

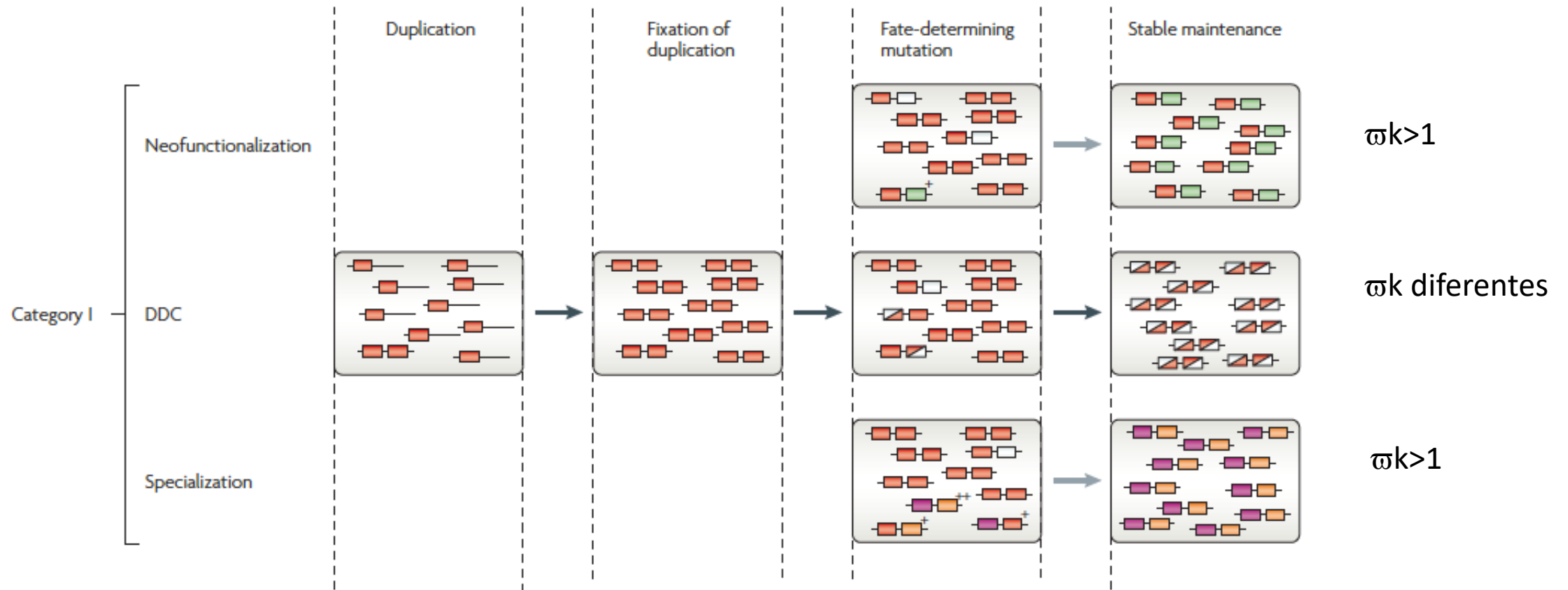


# Indices para evaluar la fijación de un gen duplicado (Innan & Kondrashov, 2010)

- $\pi$ : the average number of pairwise nucleotide differences
- $K_S$ : rate of synonymous evolution, measured as the number of synonymous substitutions divided by the number of synonymous sites
- $K_N$ : rate of non-synonymous evolution, measured as the number of non-synonymous substitutions divided by the number of non-synonymous sites
- $\pi_S$ : synonymous level of polymorphism, measured as the average number of pairwise synonymous differences divided by the number of synonymous sites
- $\pi_N$ : non-synonymous level of polymorphism, measured as the average number of pairwise non-synonymous differences divided by the number of non-synonymous sites
- $\omega_K$ : equal to  $K_N/K_S$ , representing the strength of selection on non-synonymous substitutions
- $\omega_\pi$ : equal to  $\pi_N/\pi_S$ , representing the strength of selection on non-synonymous polymorphisms

# Modelos de genes duplicados por proceso selección neutral

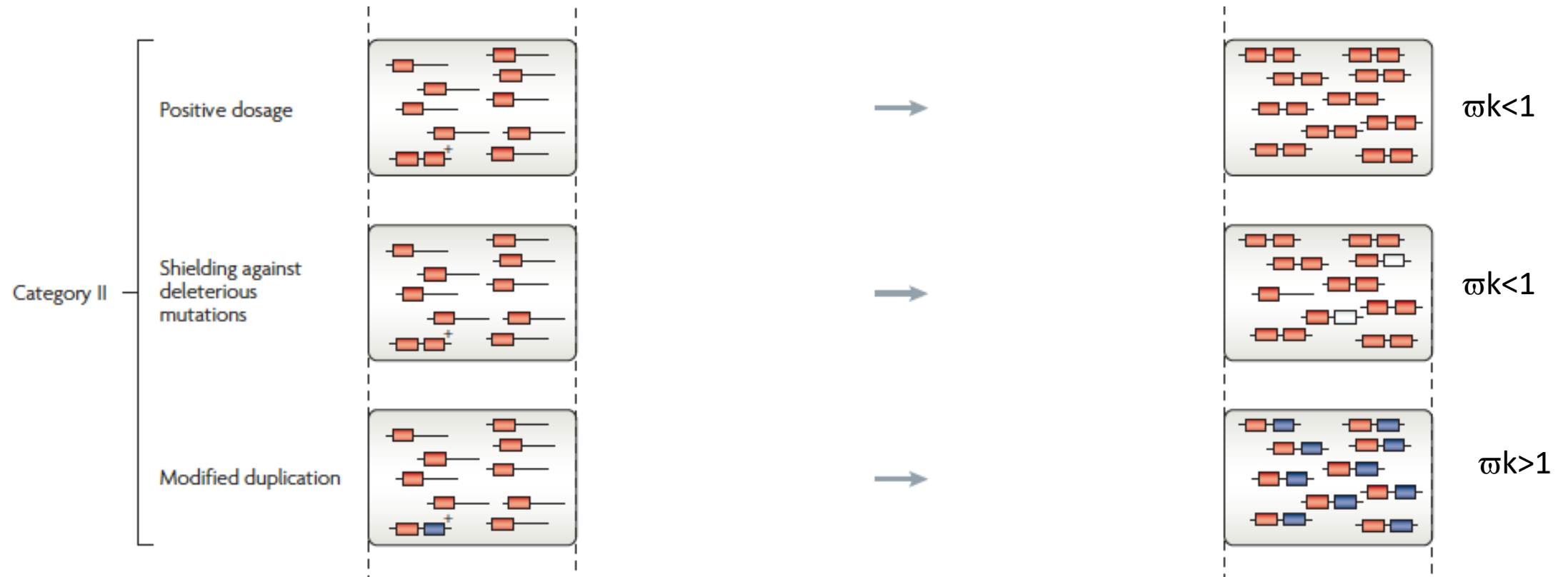
(Innan & Kondrashov, 2010)



# Modelos de genes duplicados por proceso selección neutral (Innan & Kondrashov, 2010)

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	$\beta$	$\beta$

# Modelos de genes duplicados con efecto ventajoso (Innan & Kondrashov, 2010)

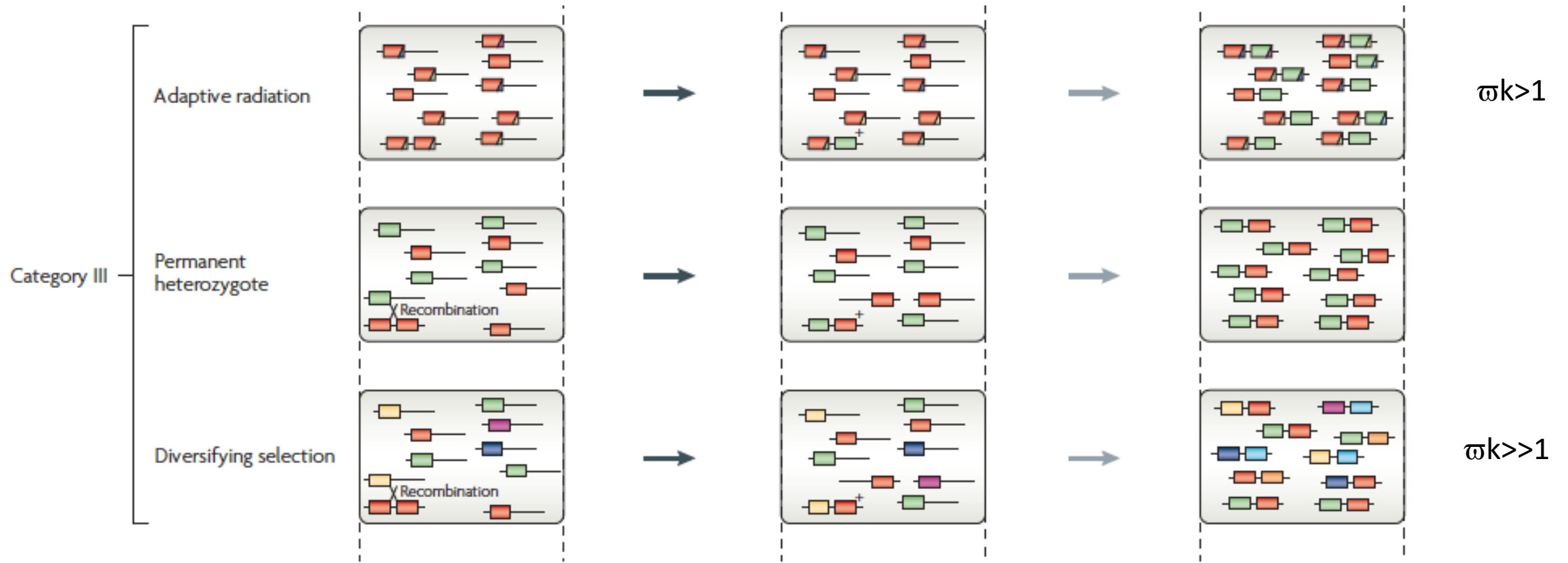


# Modelos de genes duplicados con efecto ventajoso (Innan & Kondrashov, 2010)

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 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	$\alpha$	$\beta$



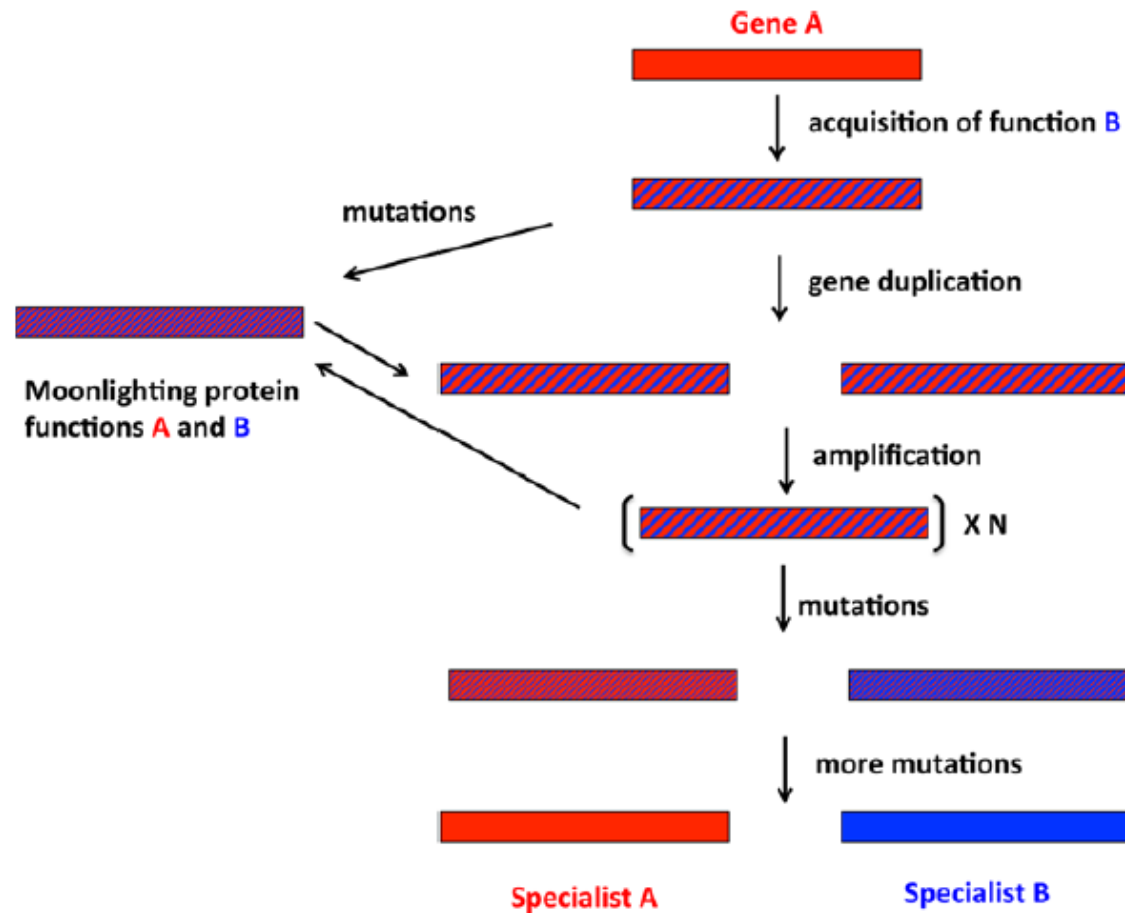
# Modelos de genes duplicados con variación génica (Innan & Kondrashov, 2010)



# Modelos de genes duplicados con variación génica (Innan & Kondrashov, 2010)

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 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	$\circ$	$\circ$

# Posible destino evolutivo de una proteína que adquirió una segunda función (Copley, S.D., 2014)

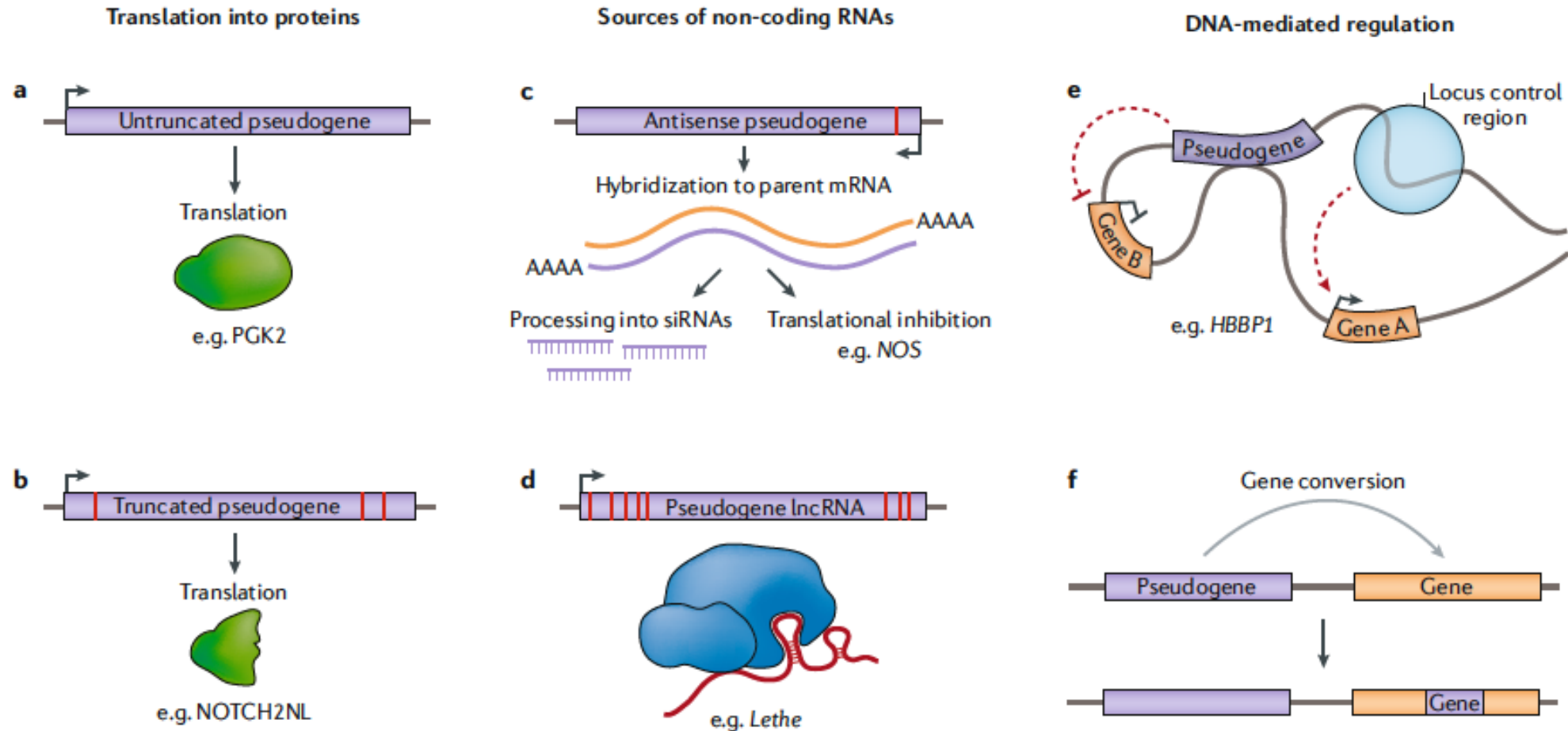


# Los pseudogenes son la transición entre una secuencia defectuosa y una funcional?

- Definición:
  - -Cualquier secuencia genómica que es similar a otro gen y es defectuoso
  - Se han identificado en genomas de metazoos unos 10 000 a 20 000 regiones pseudogénicas.
- Pseudogenes funcionales:
  - Secuencias donde se identificó la región parental funcional y tiene un impacto biológico o función
  - Se han identificado cinasas, nitrato sintasas, receptores de membrana, proteínas ribosomales y globinas.

# Pseudogenes funcionales en eucariotas

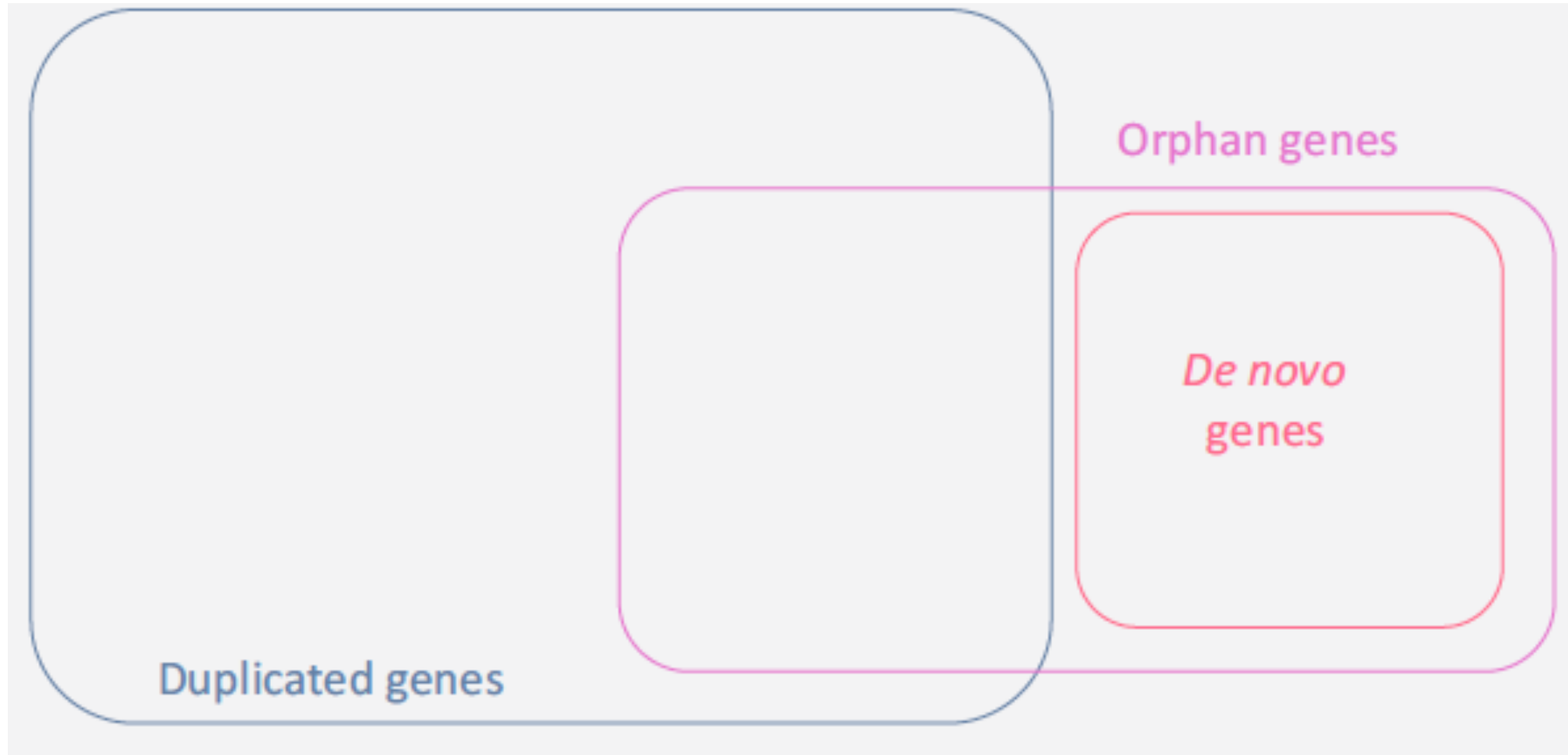
(Cheetham, S.W. et al., 2019)



# Origen de los genes (dominios)

- **-Genes “antiguos”**, son aquellos que han cambiado muy poco comparando grupos filogenéticamente poco derivados (tioredoxina)
- **-Genes nuevos**, son aquellos que han surgido recientemente de un linaje dado.
- **Genes huérfanos “nuevos”**, son genes donde **no** se han encontrado homólogos en otros linajes.

# Nuevos genes? (Rödelspergel, Ch. et al. 2019)



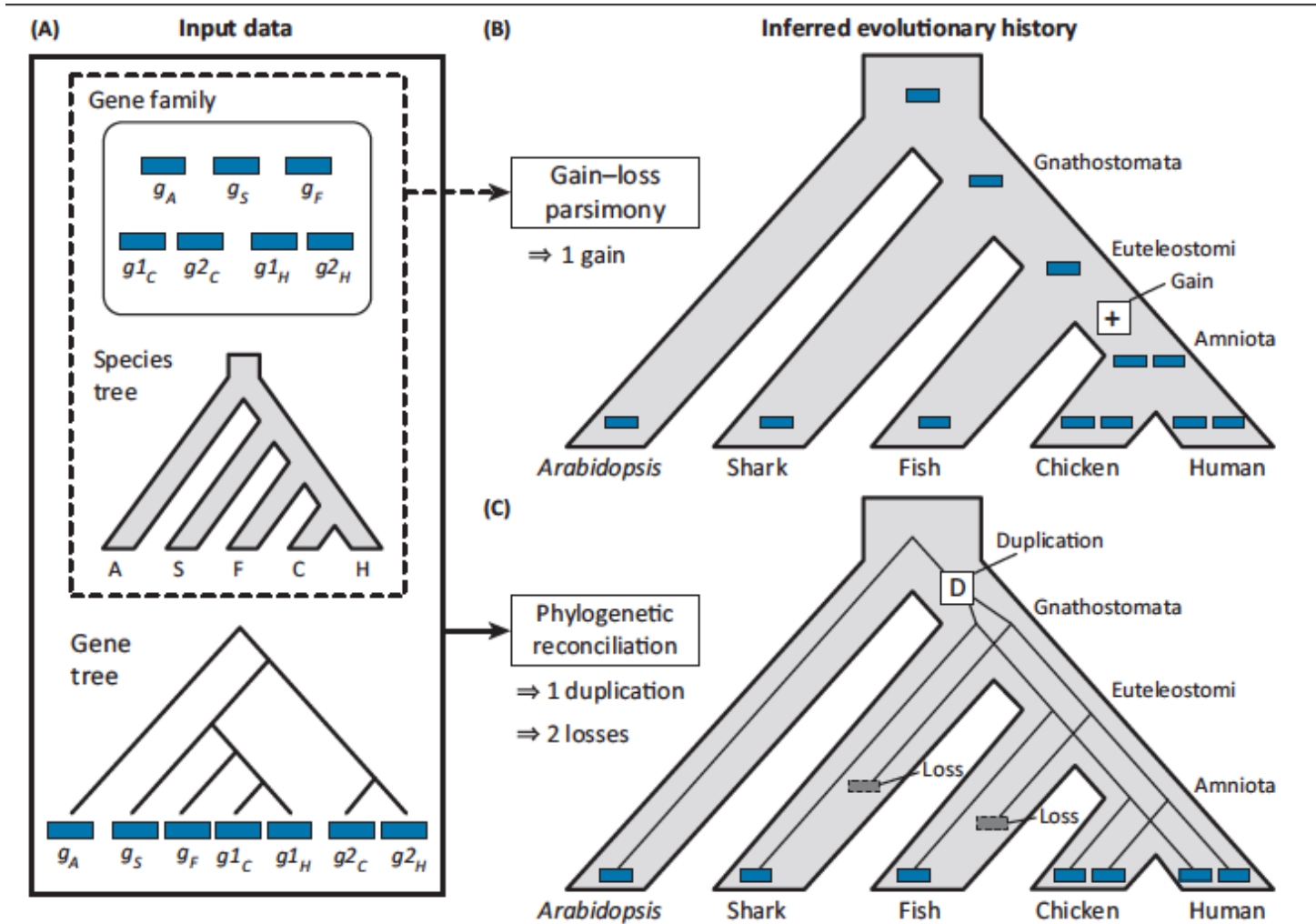
# Estudio de Caso: Familia g2 de la Fosfolipasa A2

(Koluradov, I. et al., 2019)

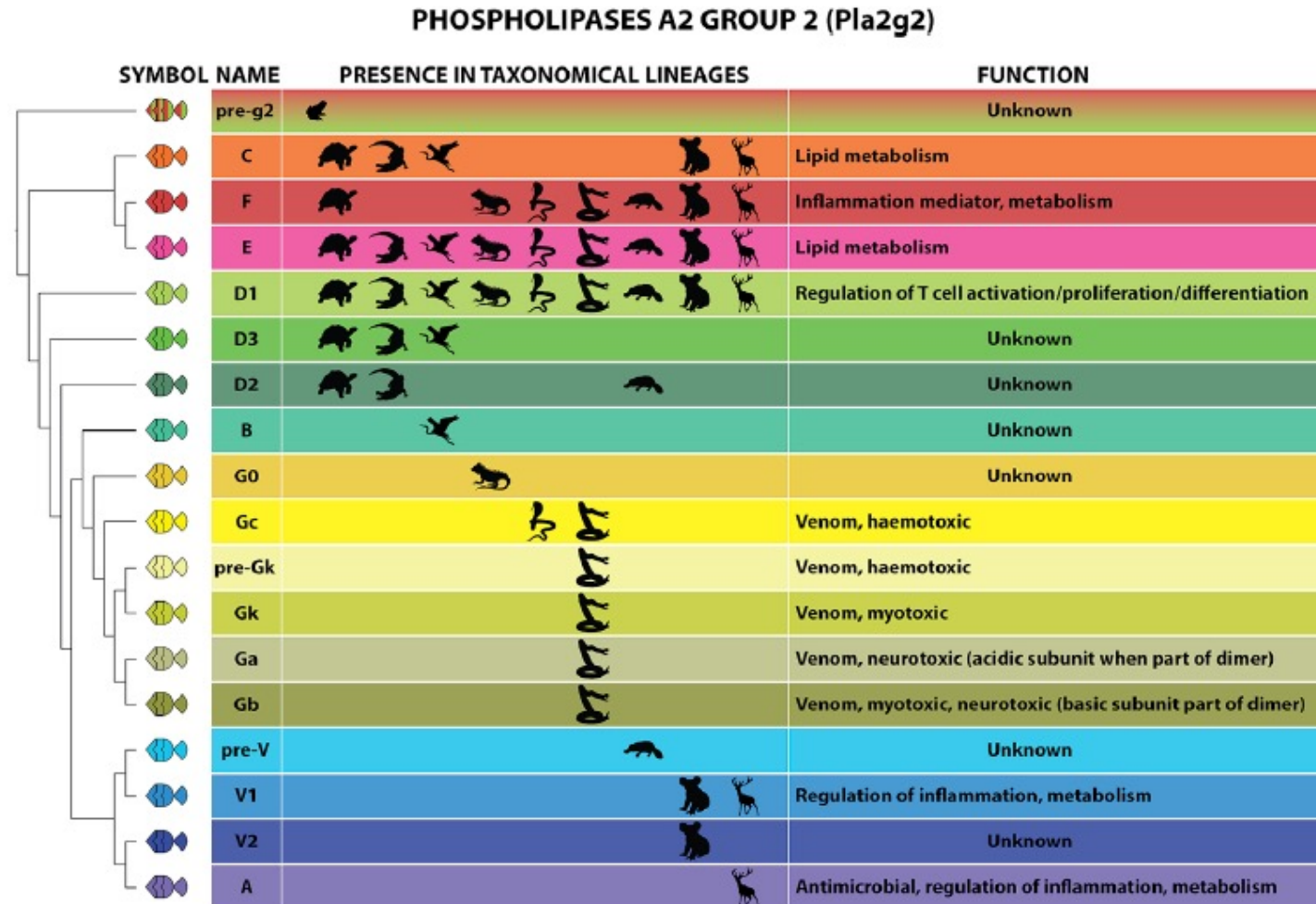
- Se analizaron 90 genomas
- Posee múltiples roles funcionales:
  - Inmunidad en mamíferos
  - Venomas en serpientes
- El cluster de genes ubicado entre dos genes OTUD3 y UBXN10; en una región sinténica de 10 genes flanqueantes
- La expansión de la familia de genes (aprox. 14 miembros) son extracelulares y "exoquímicas"



# La reconciliación filogenética para evitar error de método ganancia-pérdida (Capra, J.A. et al., 2013)

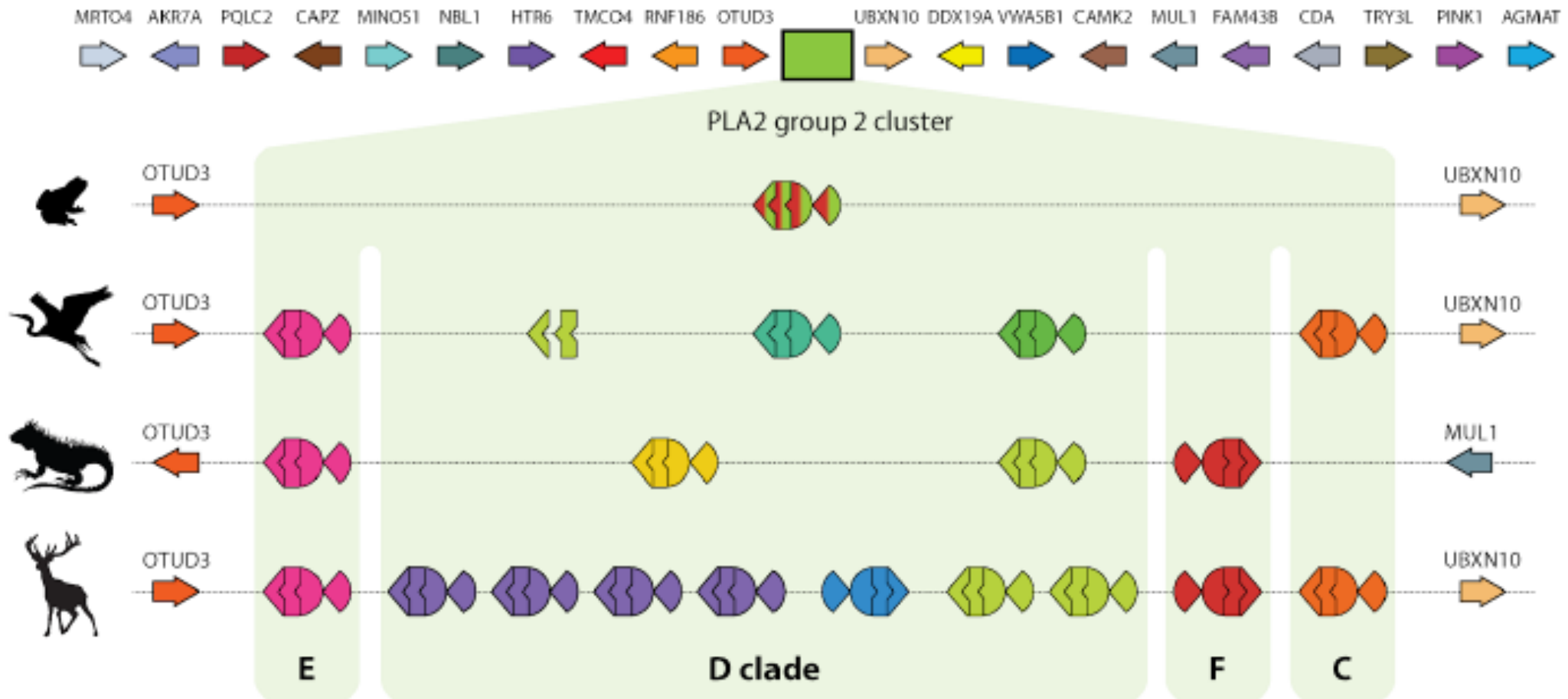


# Familia g2 con sus relaciones y funciones de la fosfolipasa A2 (Koluradov, I. et al., 2019)



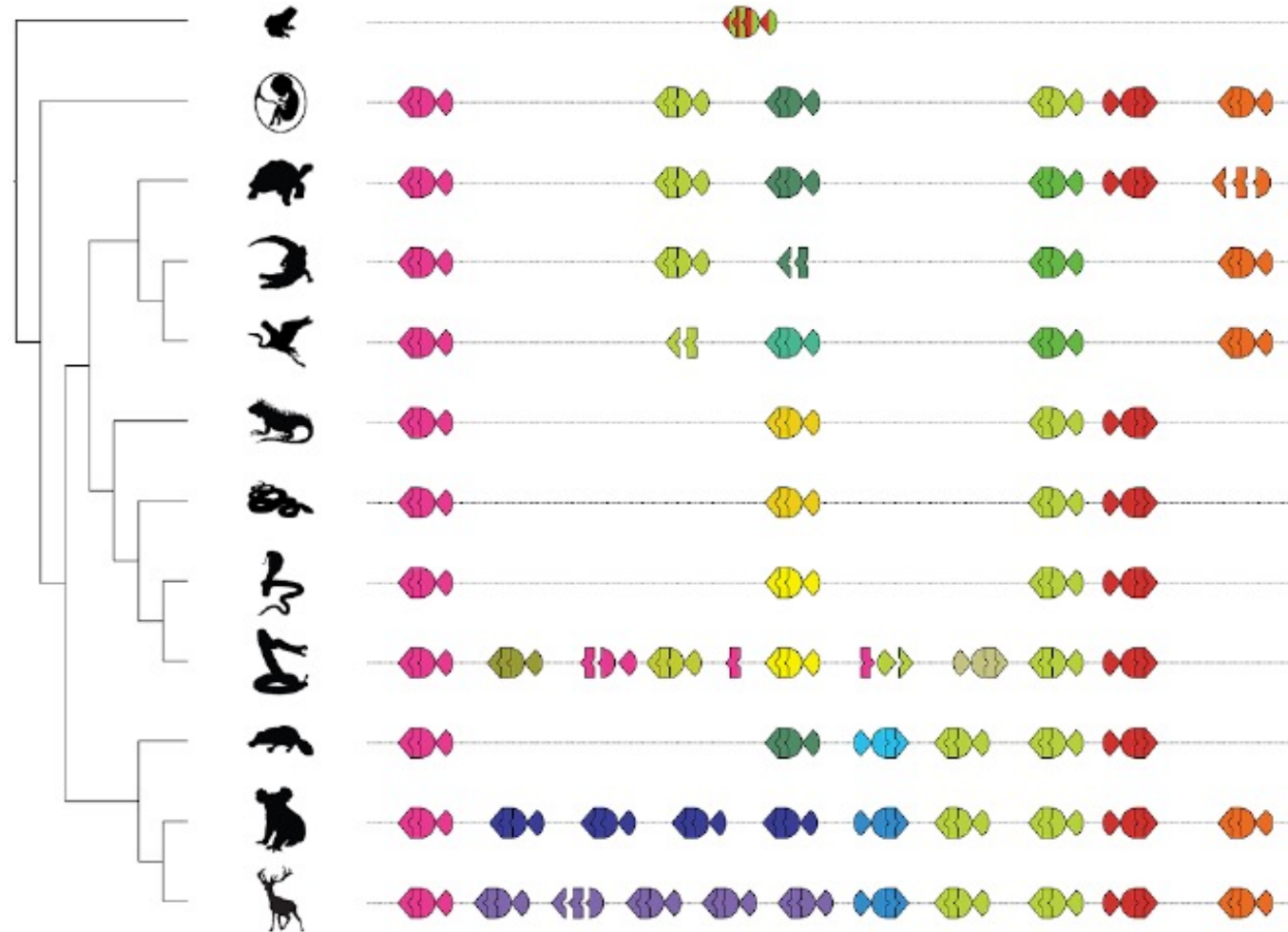


# Localización del cluster Pla2g2 en anfibios, aves, esquamata y mamíferos (Koluradov, I. et al., 2019)

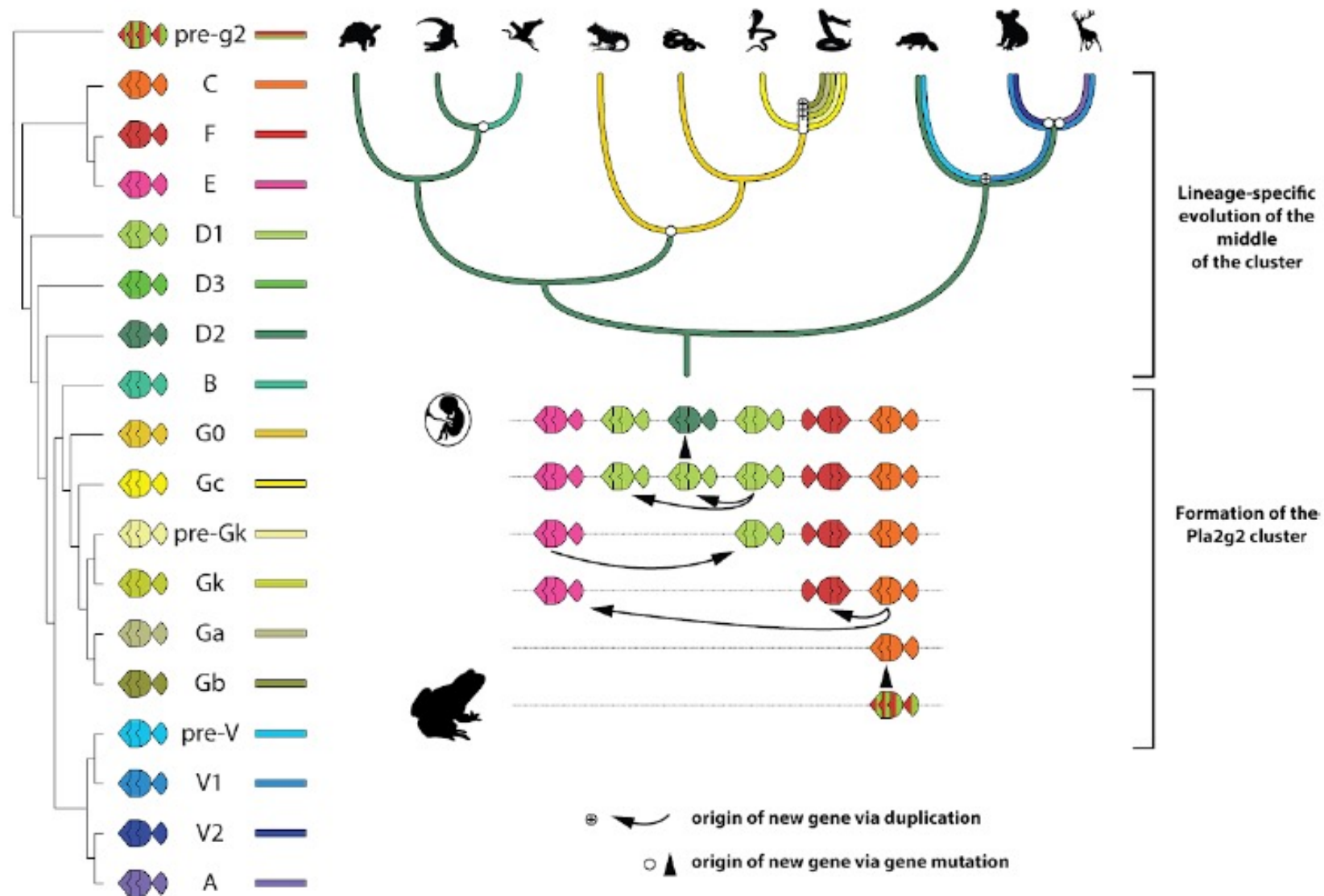


# Expansión del cluster Pla2g2 en tetrápodos

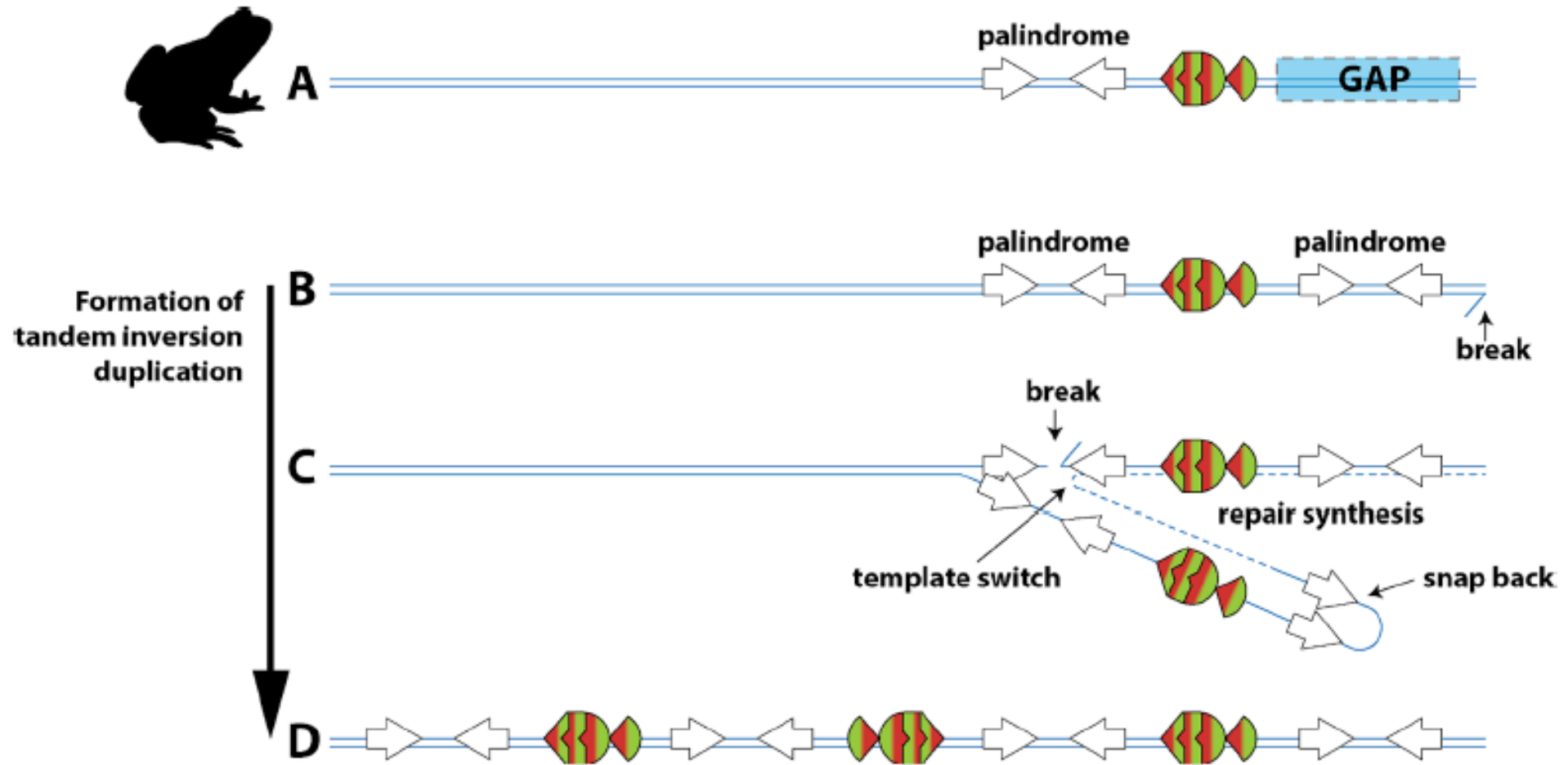
(Koluradov, I. et al., 2019)



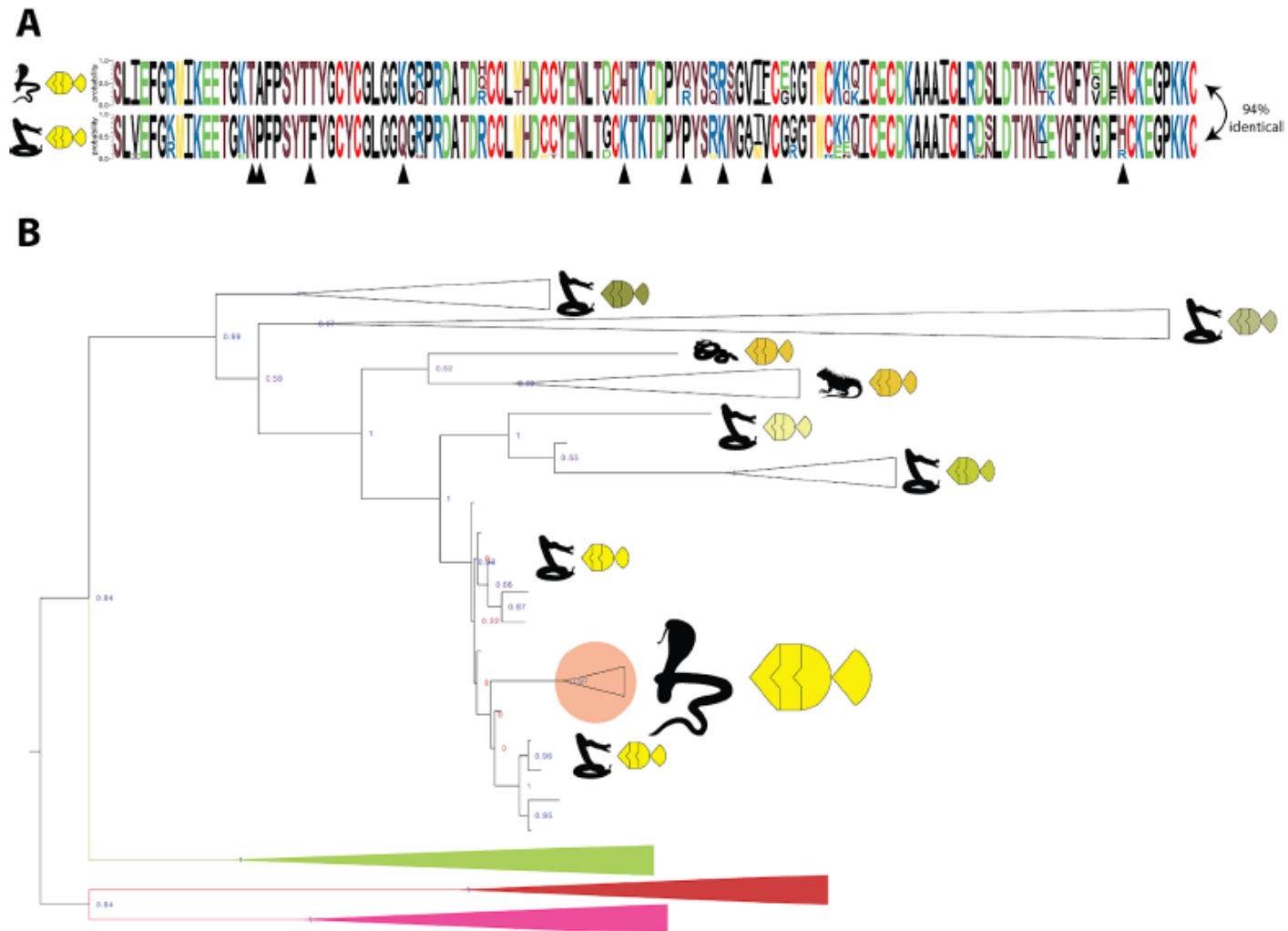
# Evolución del cluster Pla2g2 (Koluradov, I. et al., 2019)



# Hipótesis de la duplicación por inversión en tandem del clado EFC (Koluradov, I. et al., 2019)

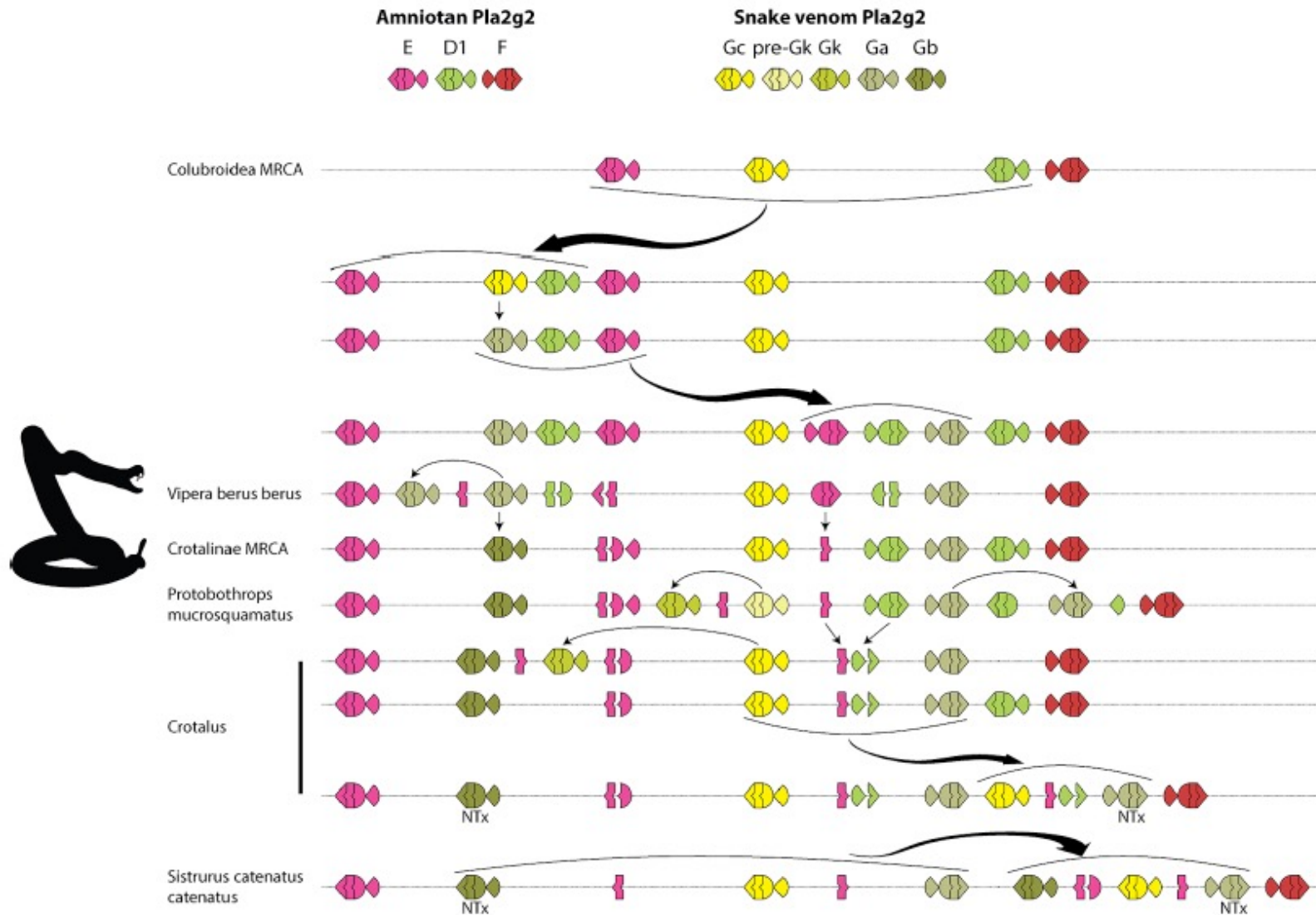


# Secuencias consenso entre elápidos y vipéridos g2Gc (Koluradov, I. et al., 2019)





# Evolución del cluster Pla2g2 (Koluradov, I. et al., 2019)



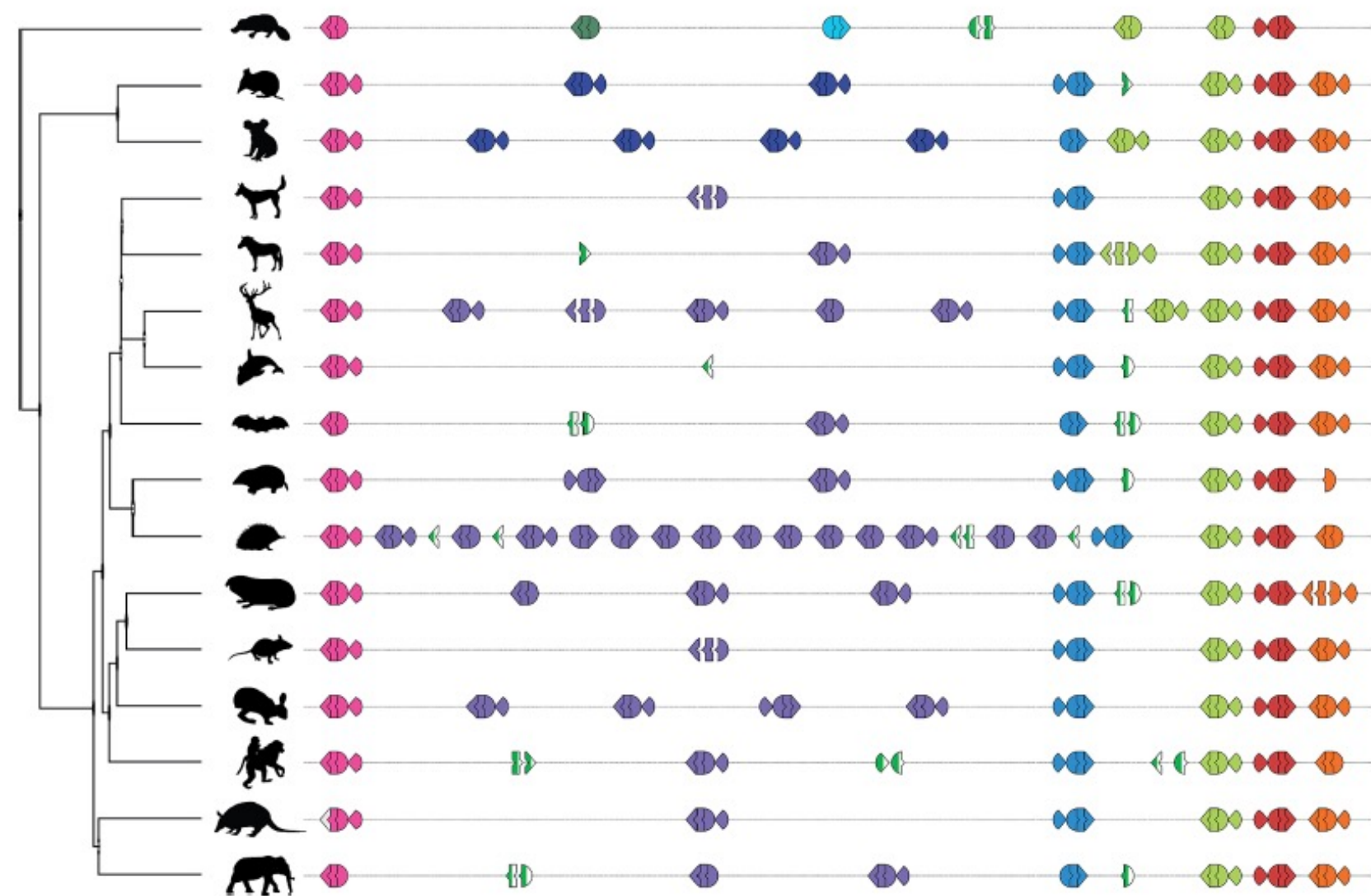
Amniotan Pla2g2

E D2 D1 F C



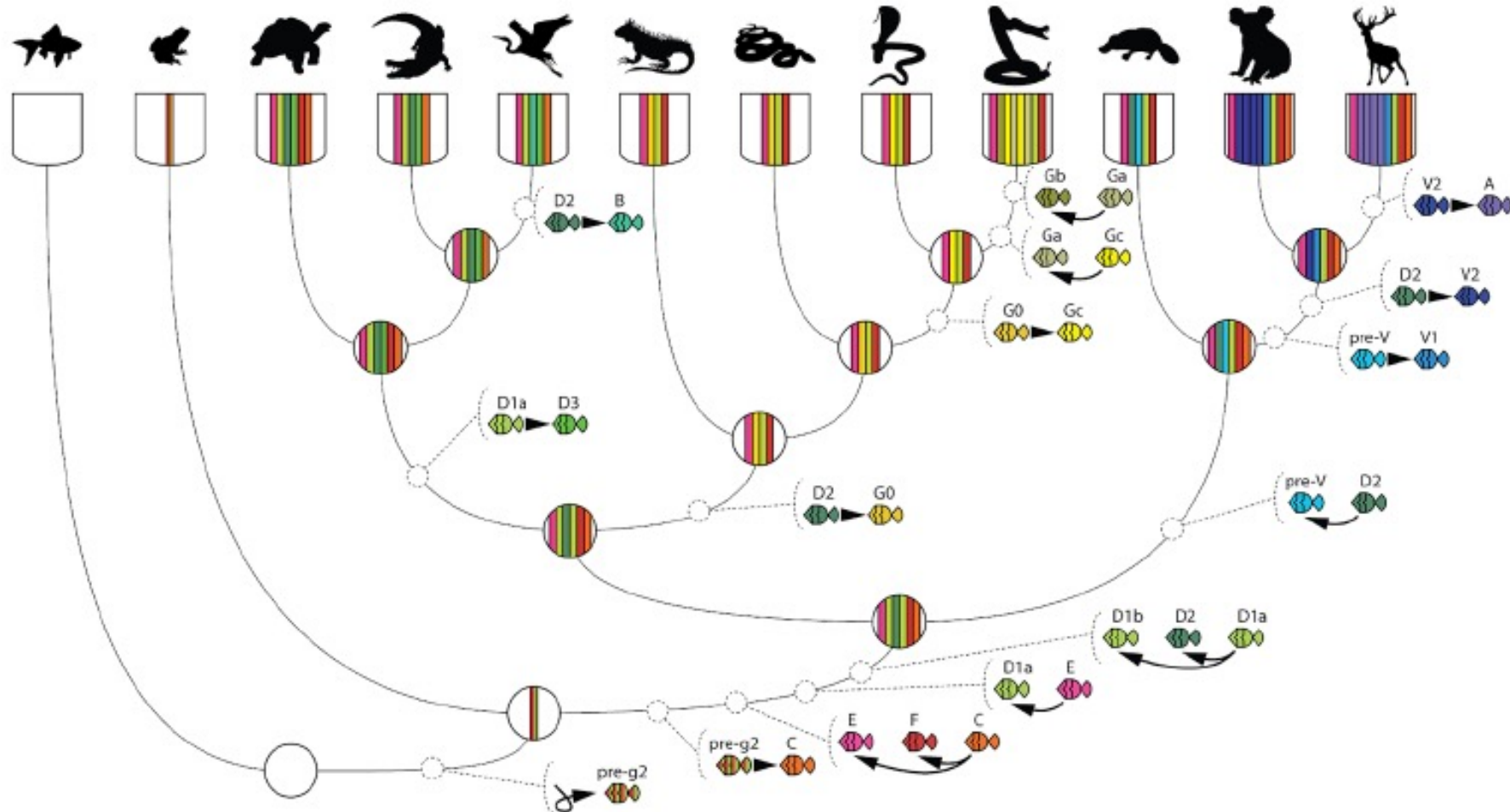
Mammalian Pla2g2

pre-V V2 A V1



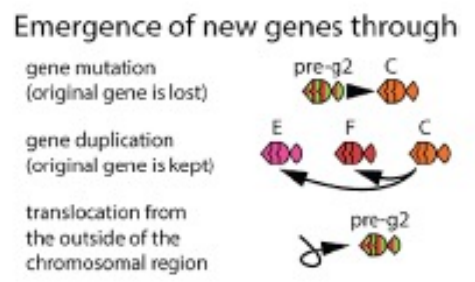
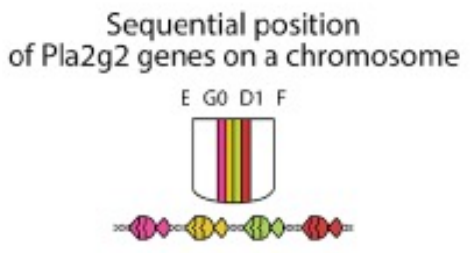
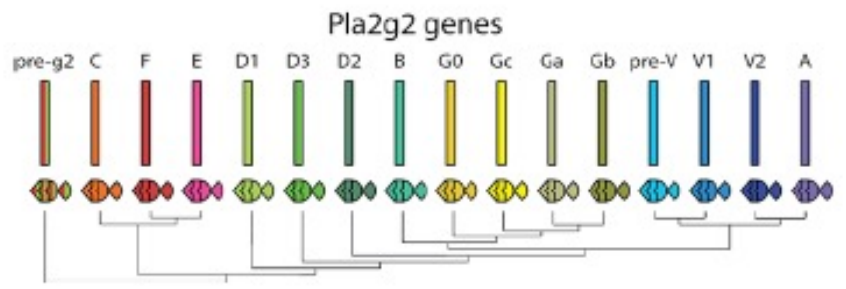
# Historia evolutiva reciente del clado g2v en mamíferos

(Koluradov, I. et al., 2019)



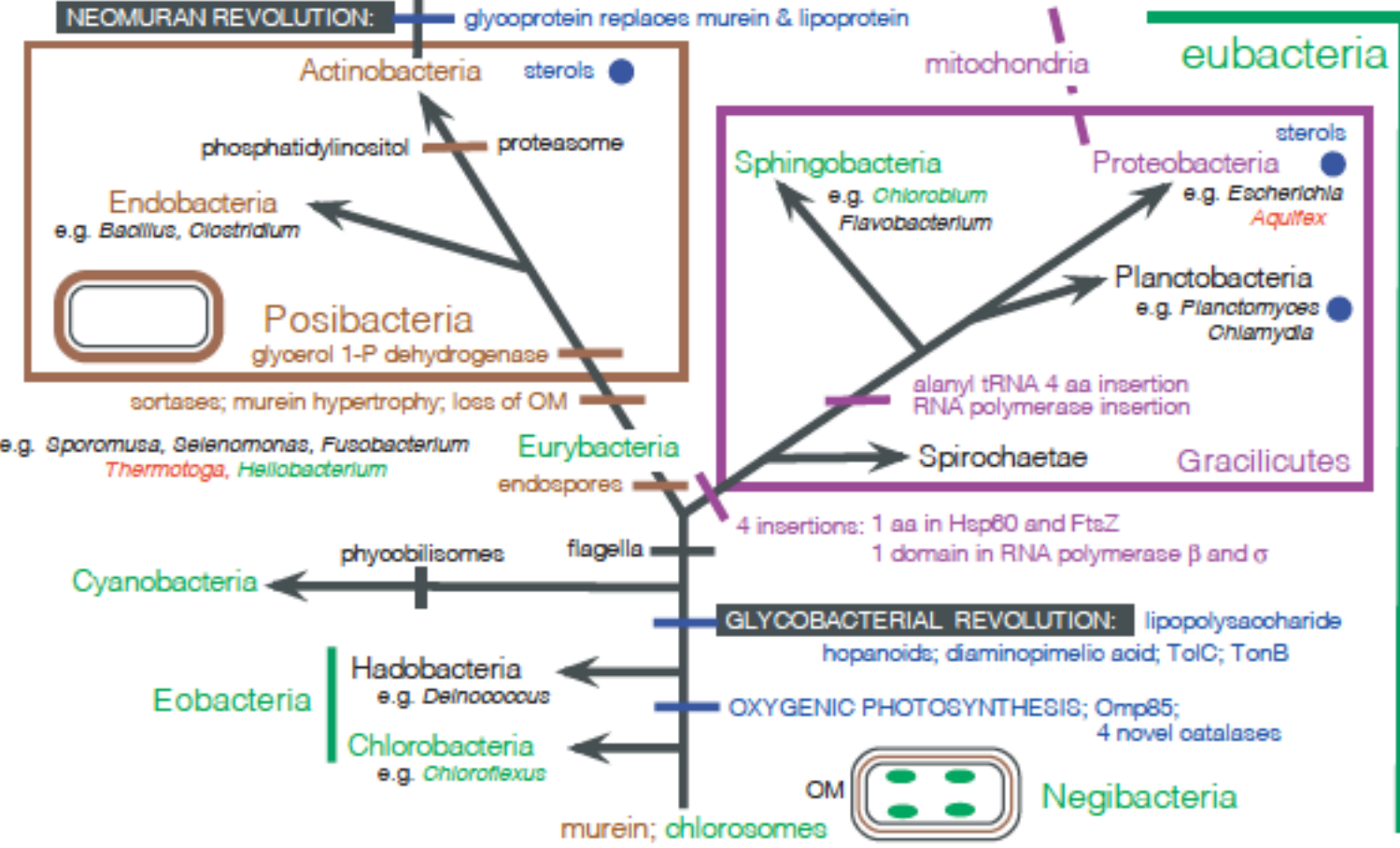
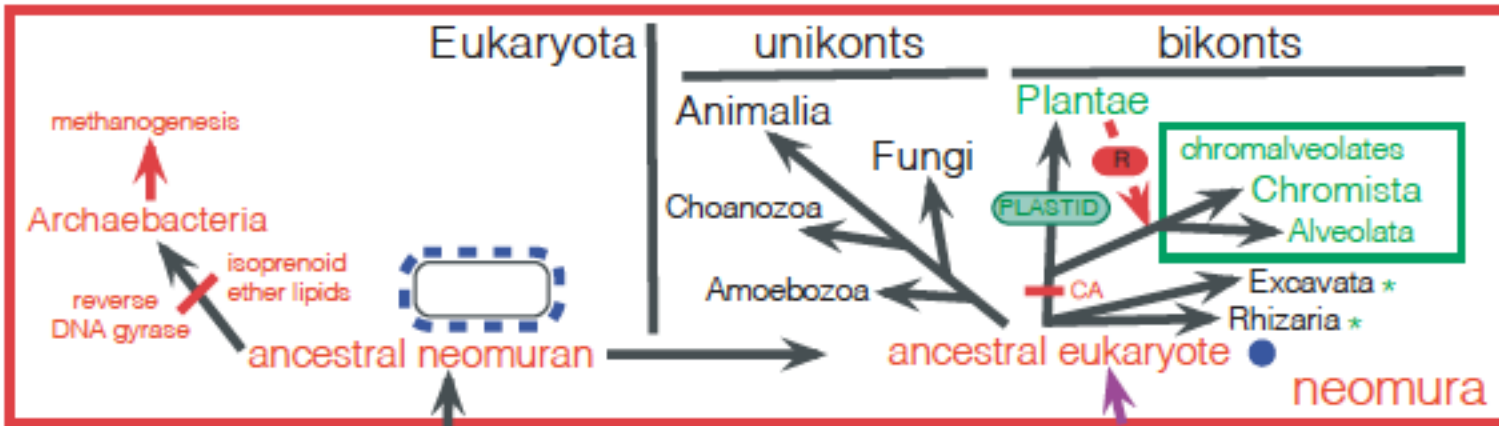
# Propuesta evolutiva de Pla2g2

(Koluradov, I. et al., 2019)



# Qué modelo explica mejor los datos de la familia de genes de la fosfolipasa A2?

- 1.-Neofuncionalidad
- 2.-Duplicación
- 3.-Subfuncionalidad
- 4.-Genes bifuncionales
- 5.- Opción 2 y luego 1
- 6.- Opción 1 y luego 2
- 7.-Opciones 1 al 4
- 8.-Neo-Lamarckismo?
- 9.-Z?



Árbol de la vida  
(Cavalier-Smith, T. 2006)

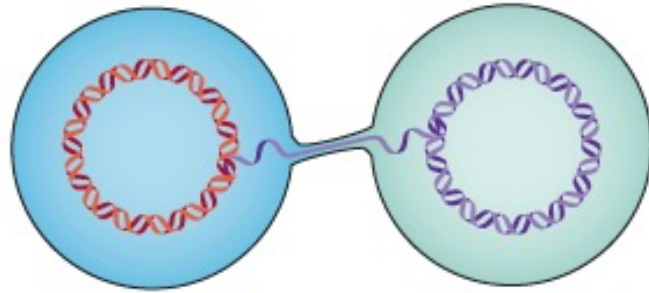
# Evidencia de Transferencia Horizontal de ADN

- Evolución de bacterias por mecanismos de movimiento de ADN
- Secuencias mitocondriales al núcleo en plantas
- Movimiento de elementos transponibles entre especies de animales
- Genes derivados de THG con funciones varias en plantas
- Genes derivados de THG funcionales en vías metabólicas de eucariotas

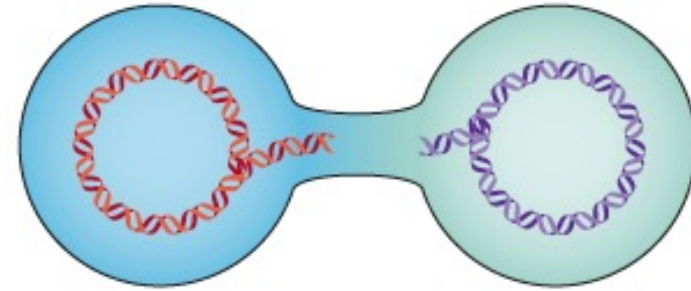
# Transferencia horizontal de genes (THG)

(Soucy, S.M. et al. 2015)

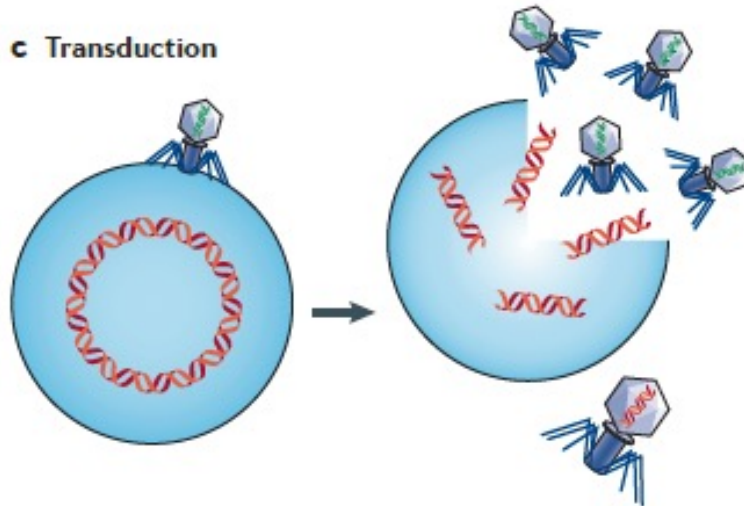
**a** Conjugation



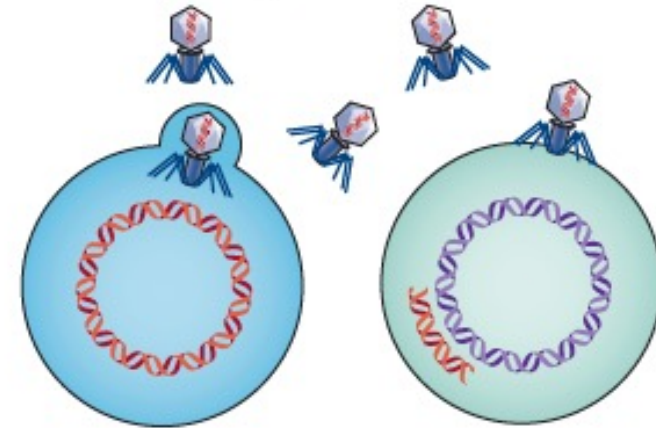
**b** Cell fusion



**c** Transduction



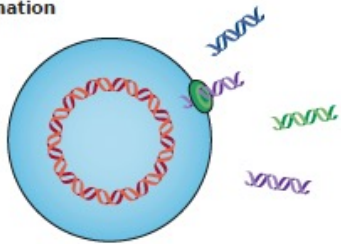
**d** Gene transfer agents



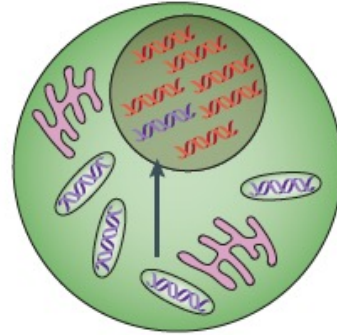
# Transferencia horizontal de genes (THG)

(Soucy, S.M. et al. 2015)

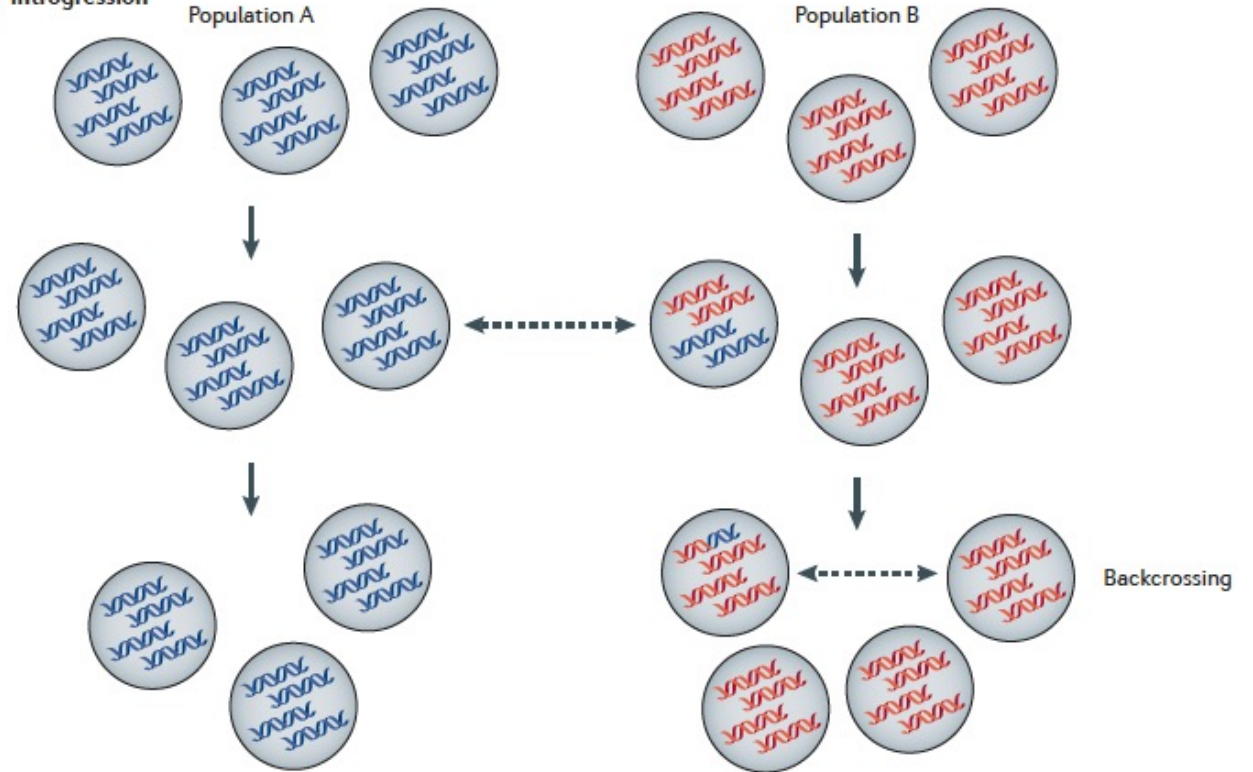
e Transformation



f Intracellular or endosymbiotic gene transfer



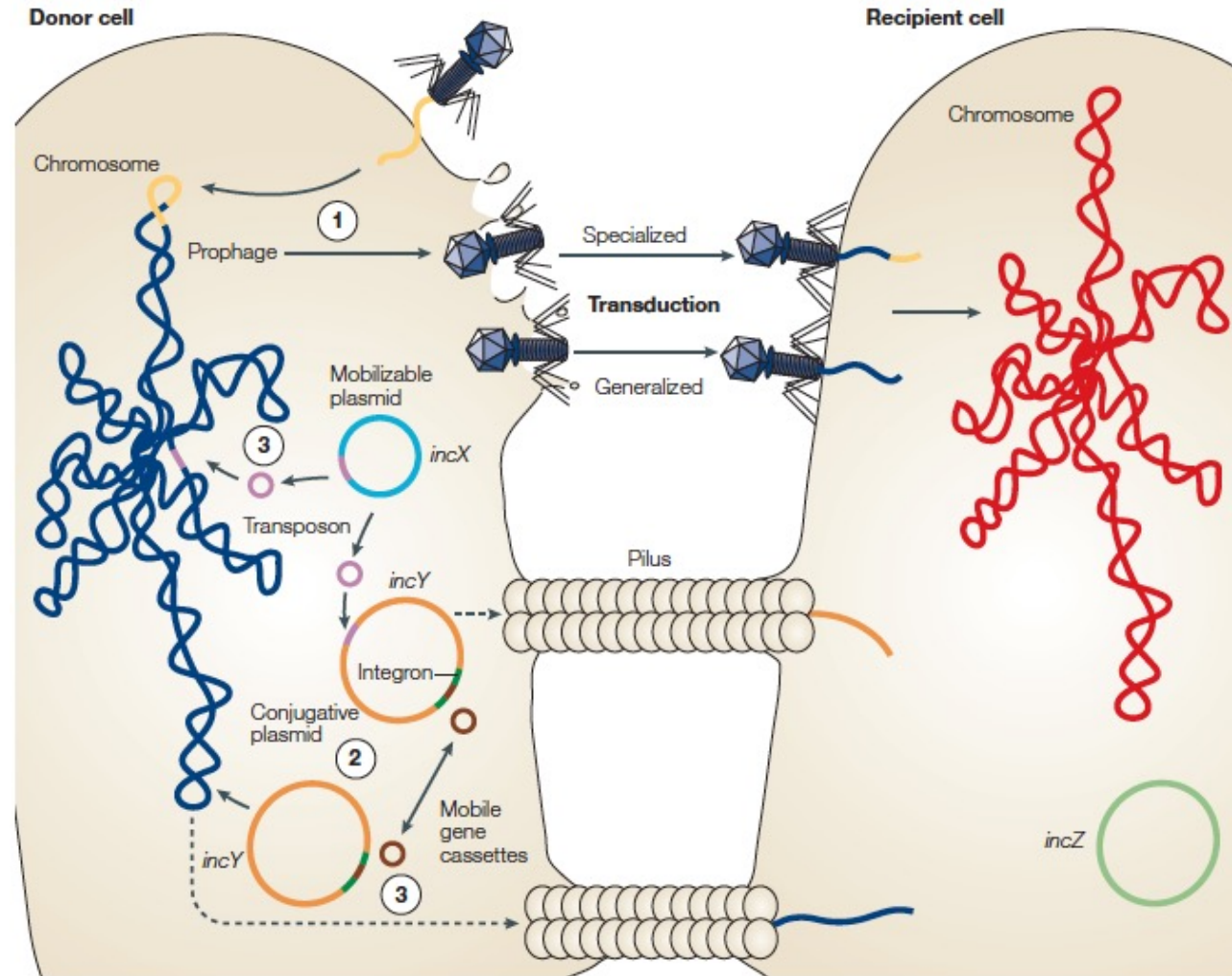
g Introgression





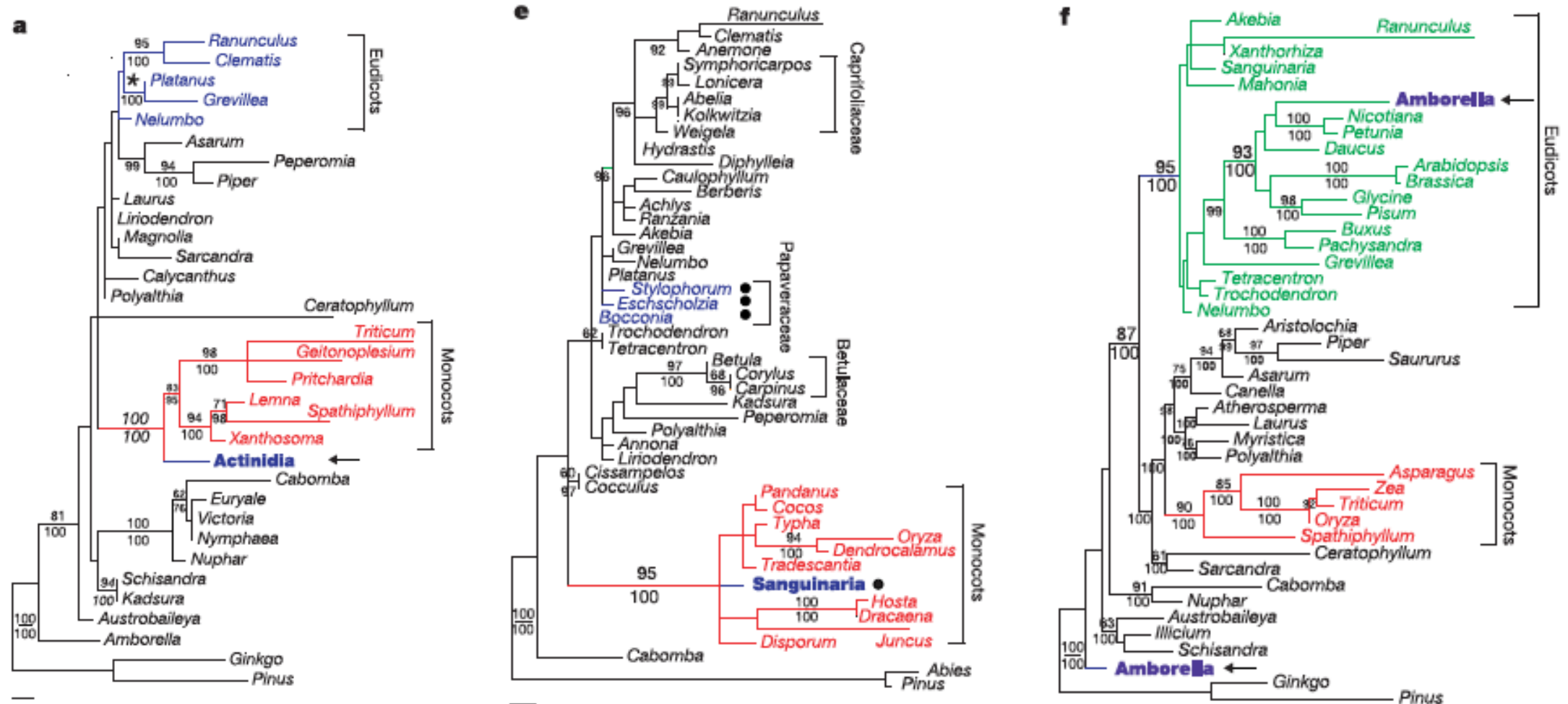
# THG en bacterias está muy bien documentado: adquisición de ventajas y resistencia

(Frost, L.S. et al. 2005)

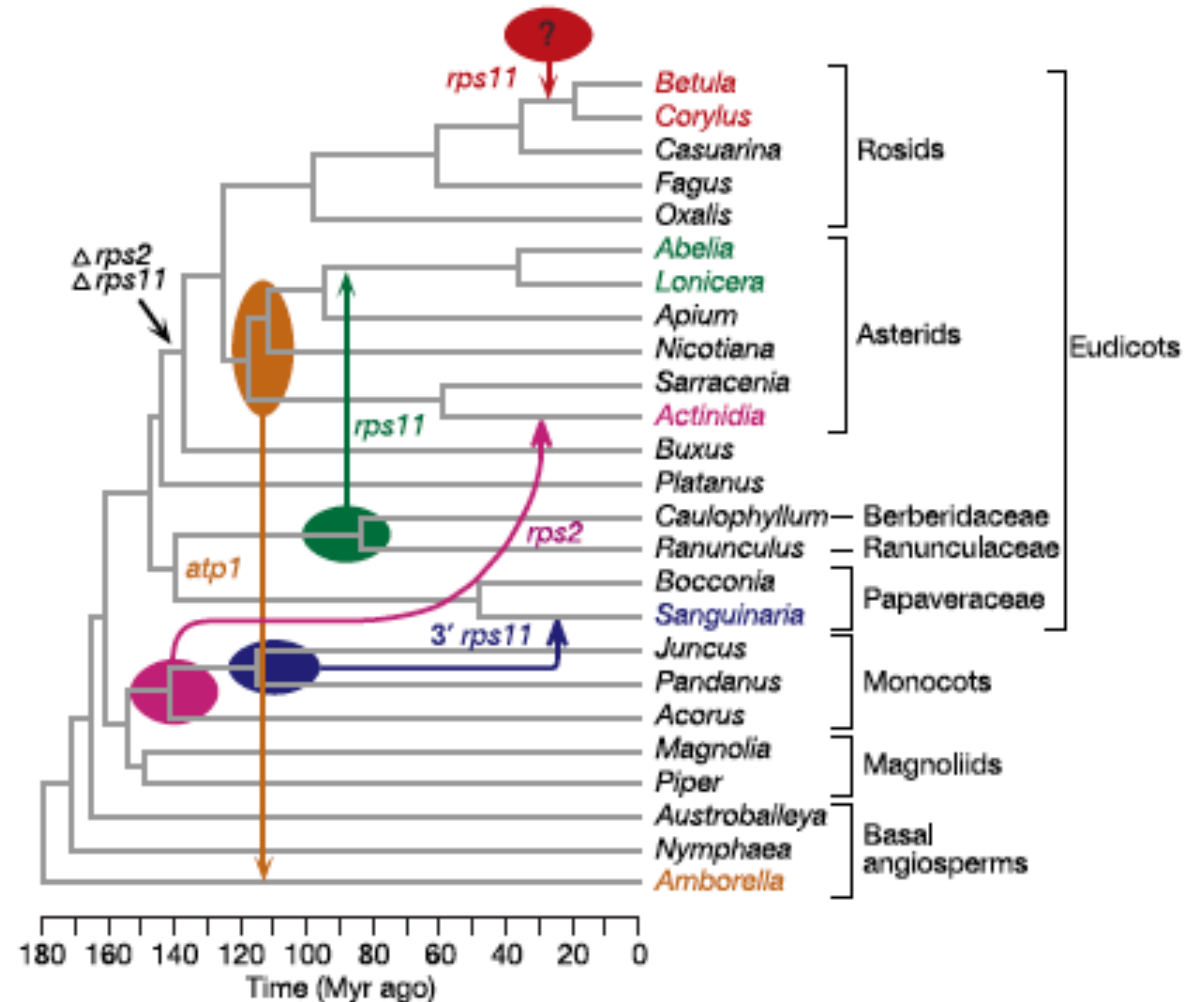


# Amplia THG de secuencias mitocondriales entre especies de plantas no relacionadas

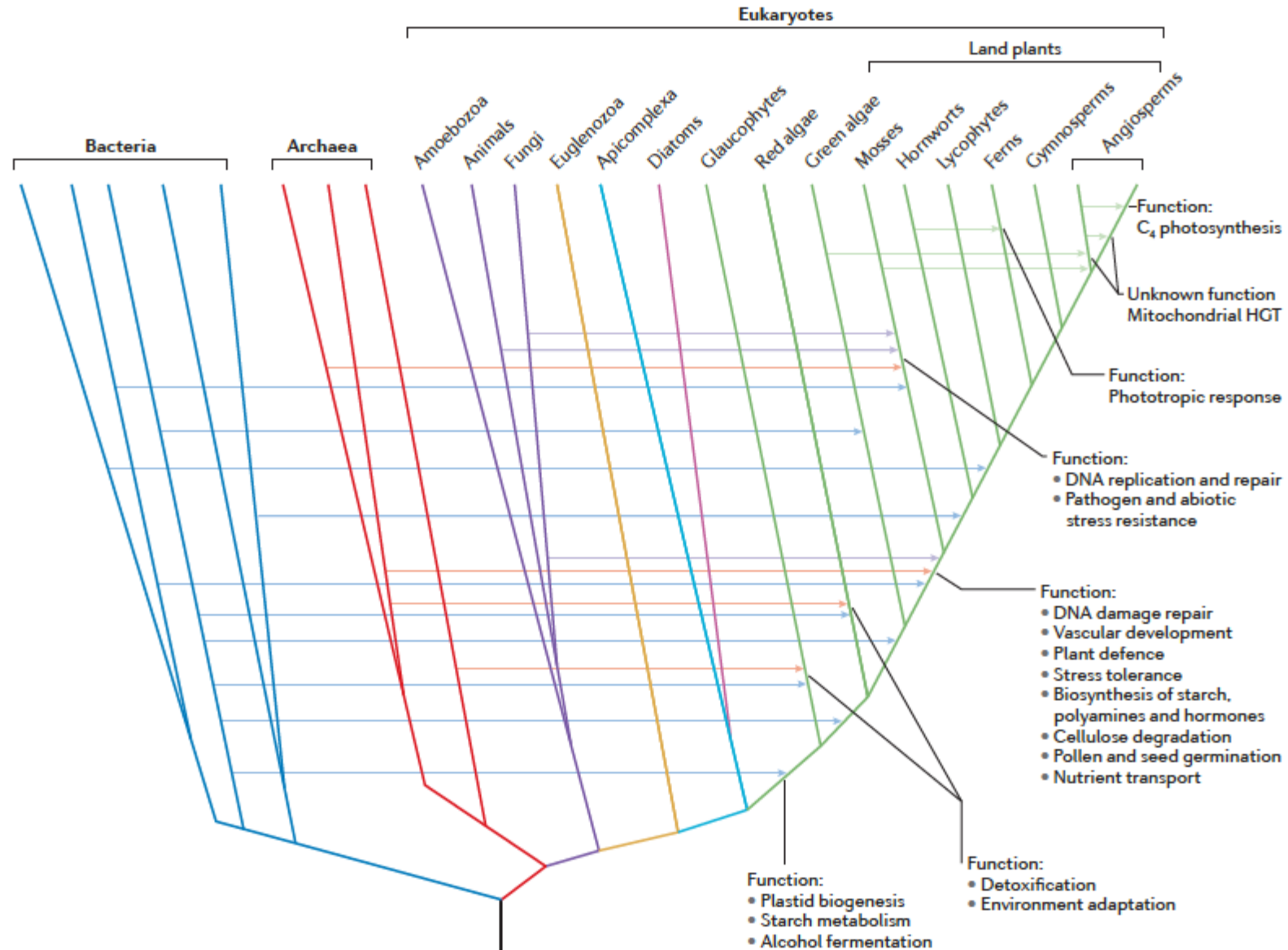
a: *rps2*, b: *rps11*, f: *atp1* (Bregthousson, U. et al. 2003)



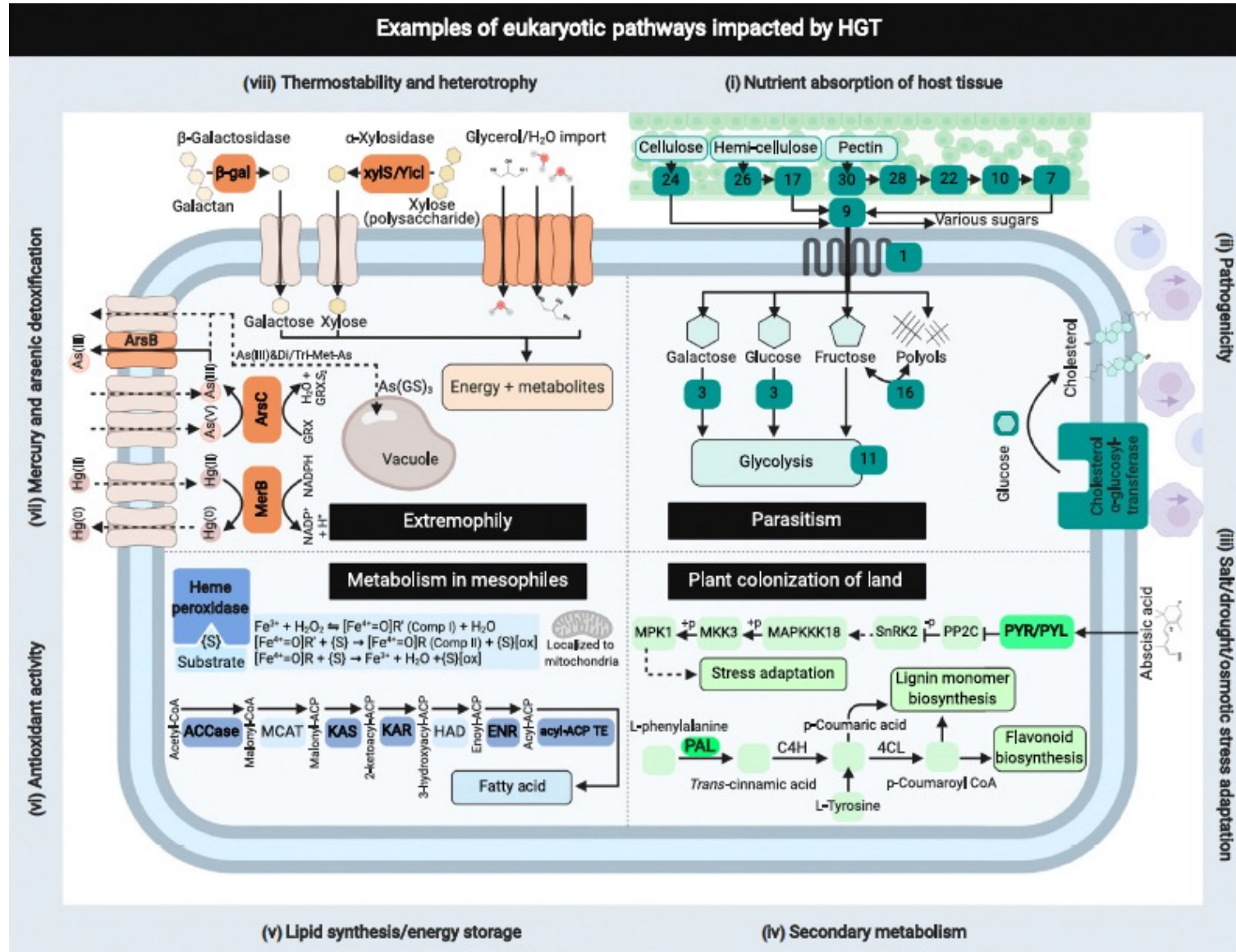
# Amplia THG de secuencias mitocondriales entre especies de plantas no relacionadas (Bregthonsson, U. et al. 2003)



# THG en plantas (Soucy, S.M. et al. 2015)

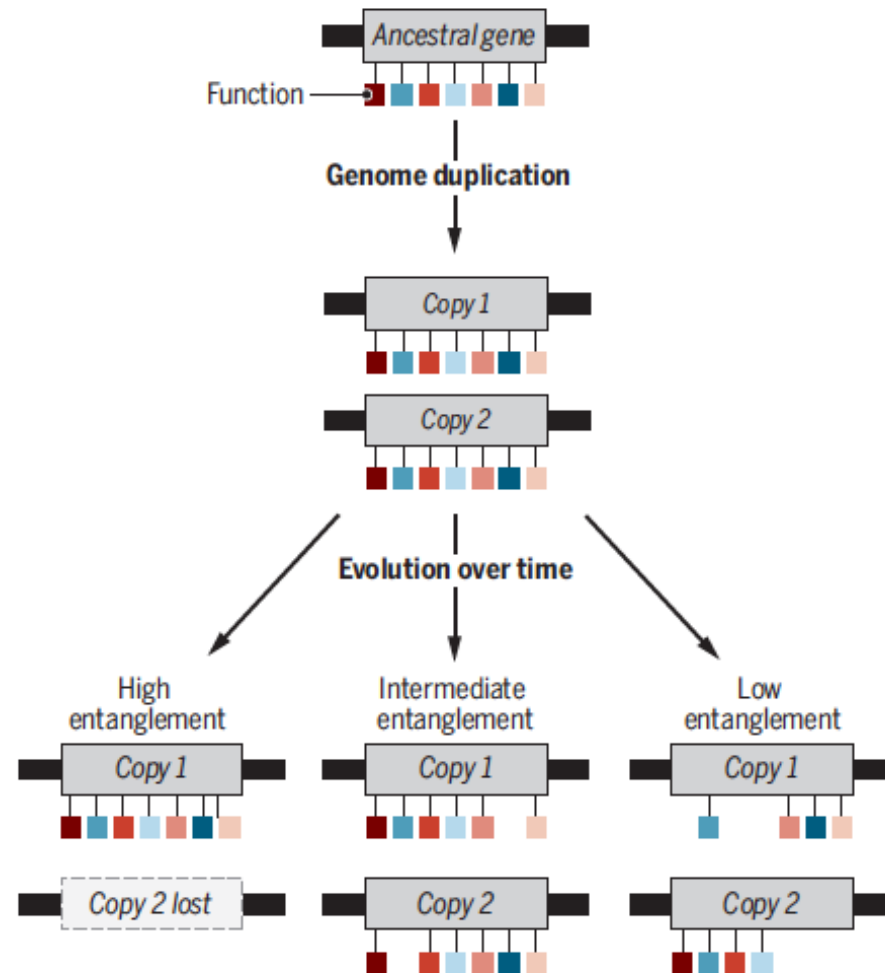


# Genes funcionales derivados de THG (van Etten & Bhattacharya, 2020)

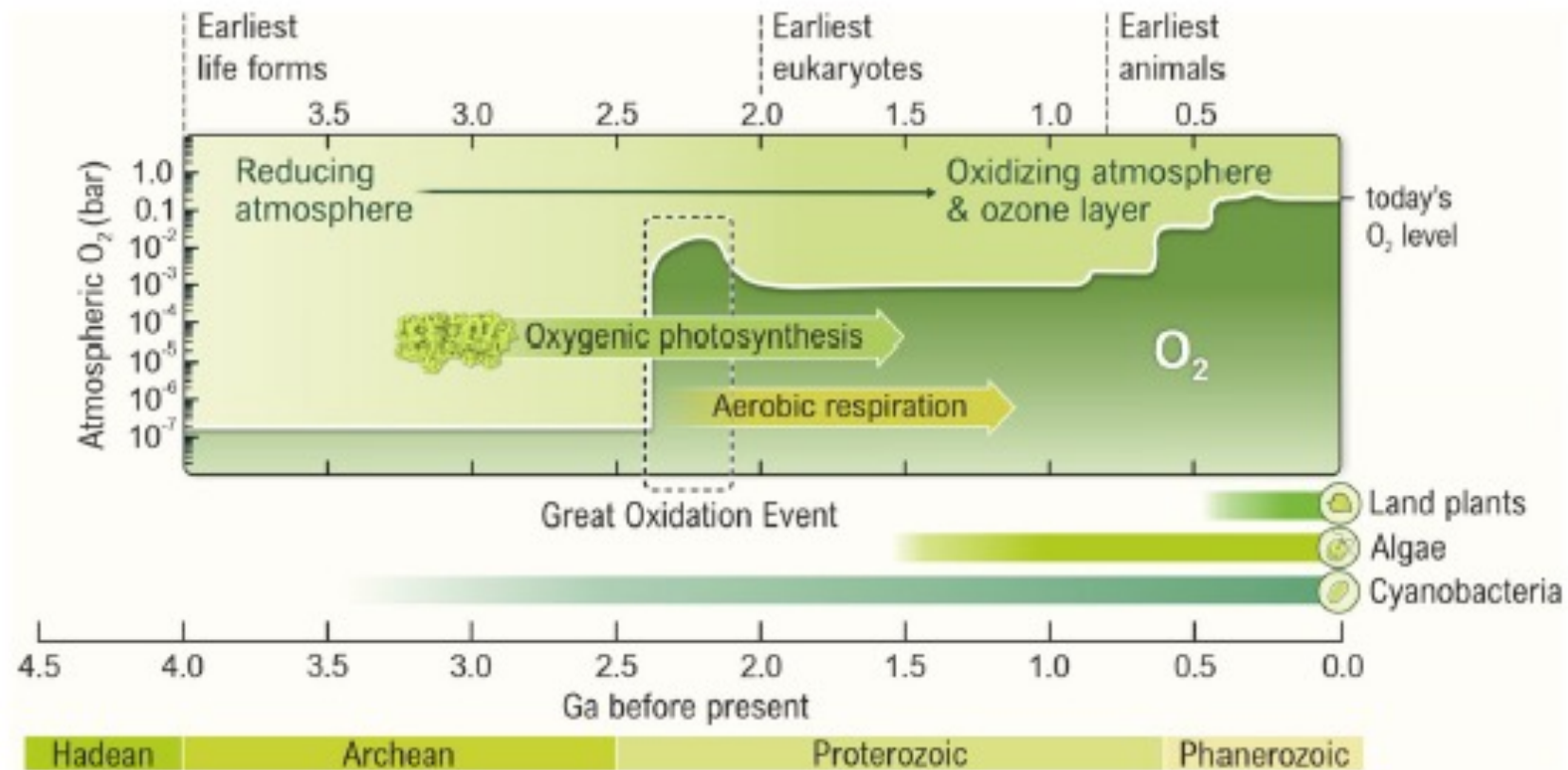


# Funcionalidad de genes por duplicación de genoma

(Ehrenreich, I.M. 2020)



# Estudio Caso 2: Duplicación de genes y/o transferencia horizontal de genes para explicar origen de la Fotosíntesis (fotólisis del agua)



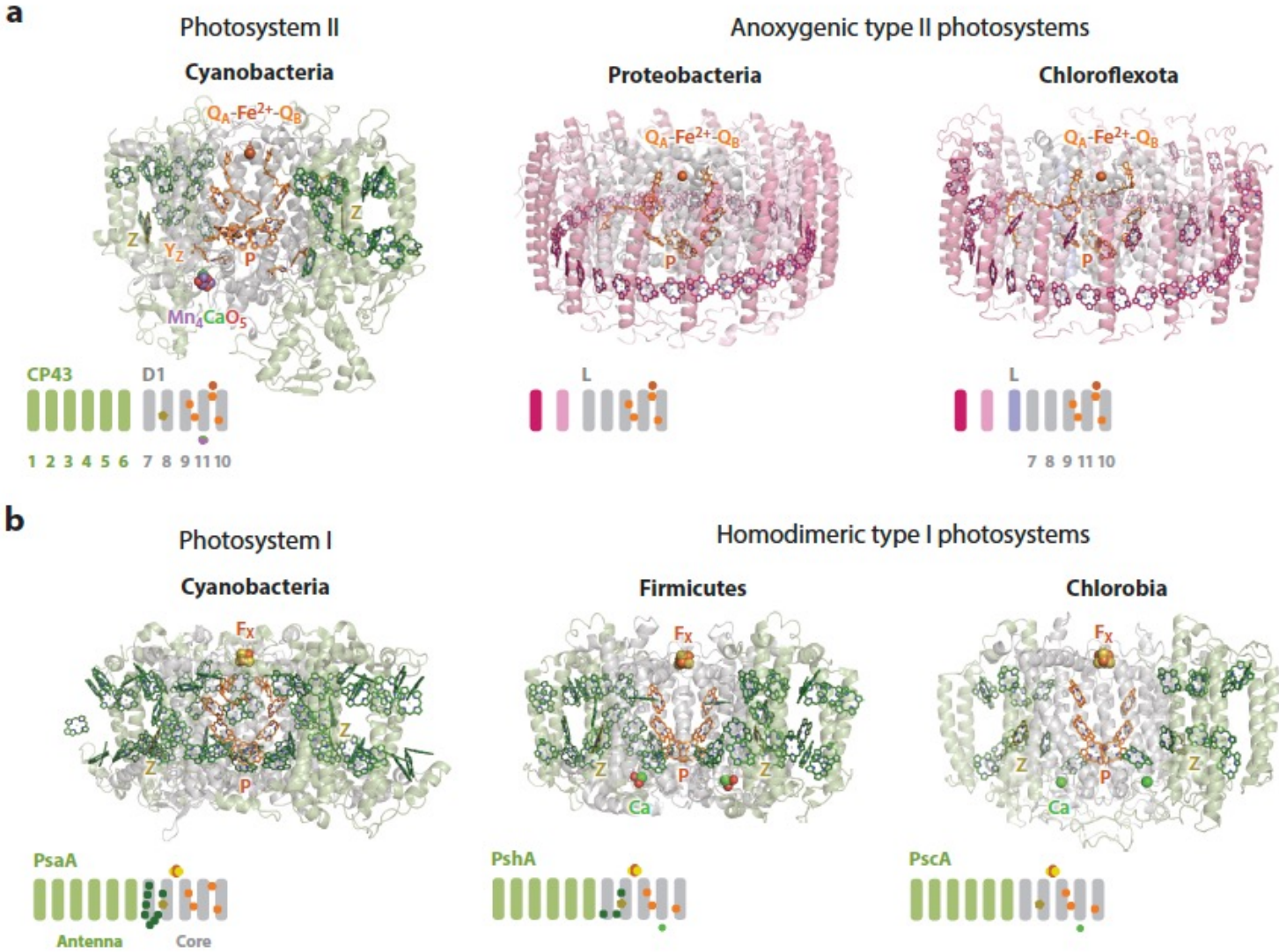
(Shevela et al. 2023)

# Estudio Caso 2: Duplicación de genes y/o transferencia horizontal de genes para explicar origen de la Fotosíntesis (fotólisis del agua)

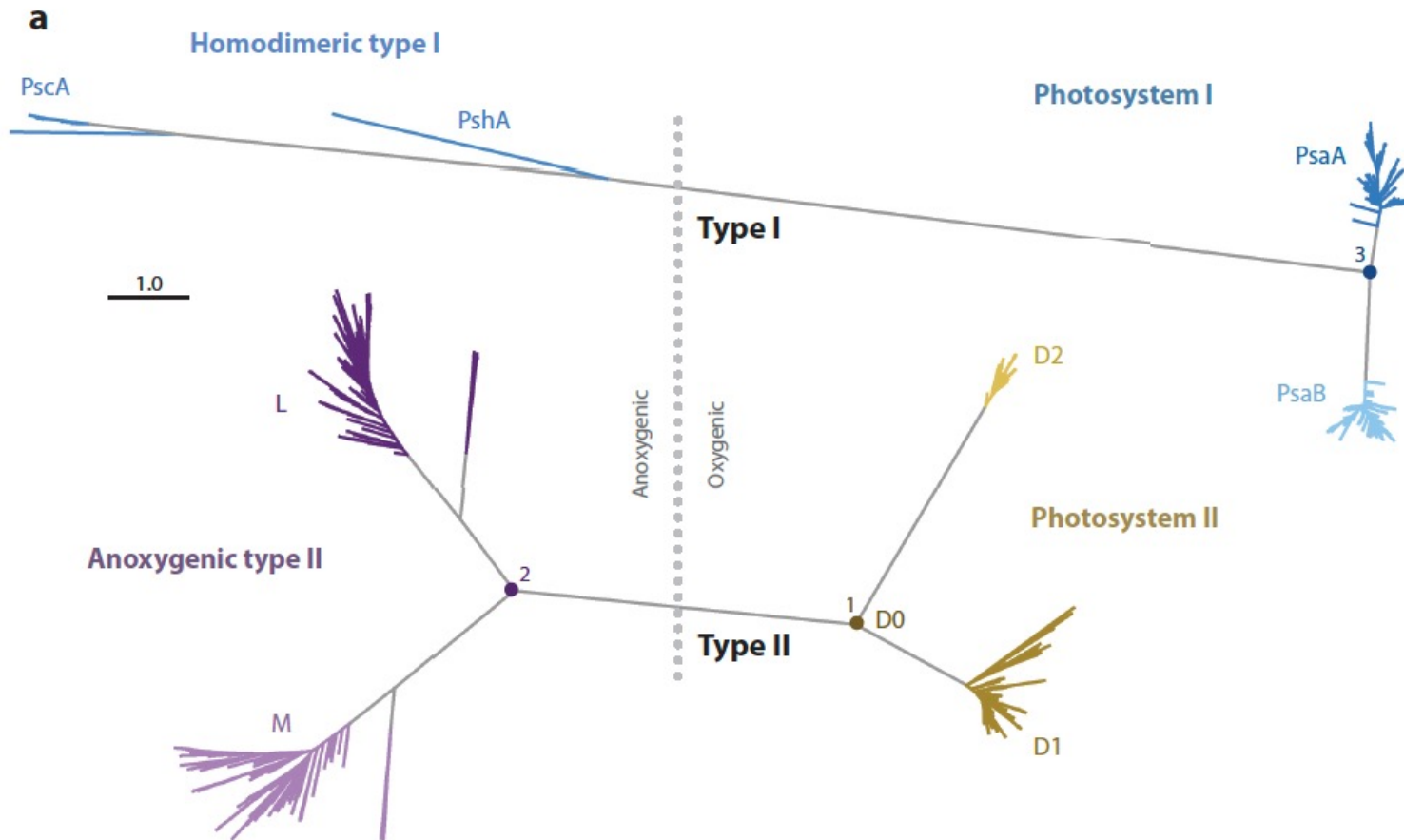
	Tipo II	Tipo I
<b>Fotosíntesis oxigénica</b>	Fotosistema II	Fotosistema I
<b>Centro de Reacción</b>	D1 (Mn <sub>4</sub> CaO <sub>5</sub> )/D2	psaA, psaB
<b>Organismos</b>	Cianobacterias, algas y plantas	Cianobacterias, algas y plantas
<b>Fotosíntesis anoxigénica</b>	Anóxico II	Homodimero I
<b>Centro de Reacción</b>	L y M	pshA, pscA
<b>Organismos</b>	Proteobacteria, Chloroflexota	Chlorobia, Firmicutes



# Arreglo estructural del fotosistema tipo II (a) y tipo I (b) (Oliver et al. 2023)



# Filogenias de los fotosistemas tipo I y tipo II (Oliver et al. 2023)



- No hay duda sobre tres eventos de duplicación de genes.
- No hay evidencia de que el PSI y PSII se originaron de fotosistemas anoxigénicos.
- La duplicaciones sugieren una historia del linaje oxigénico anterior y de divergencia a las cianobacterias

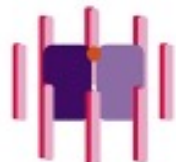


Anoxygenic type II

Photosystem II

Photosystem I

Homodimeric type I



L M



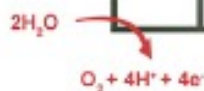
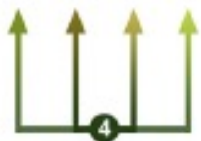
CP43 D1 D2 CP47



PsaA PsaB

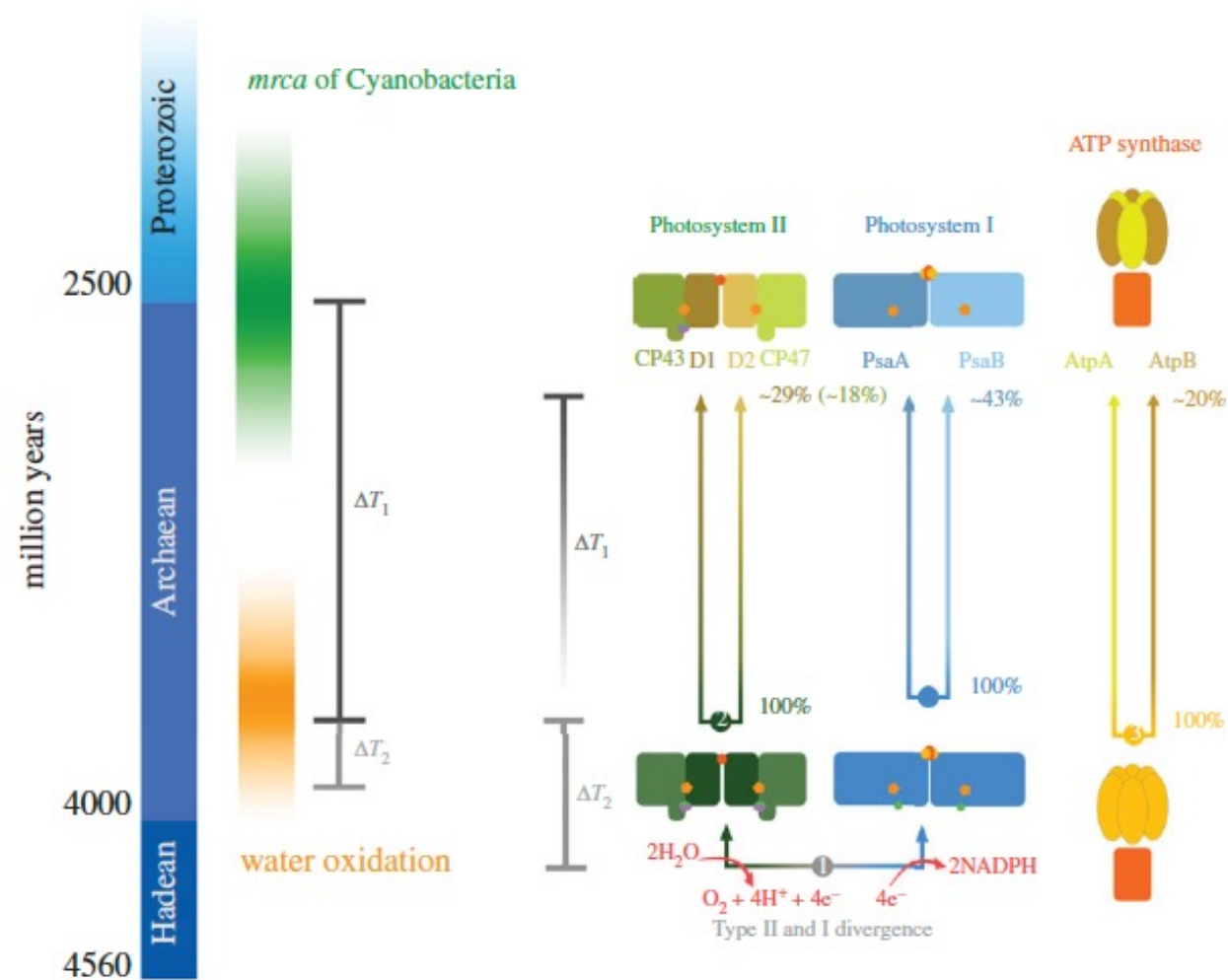


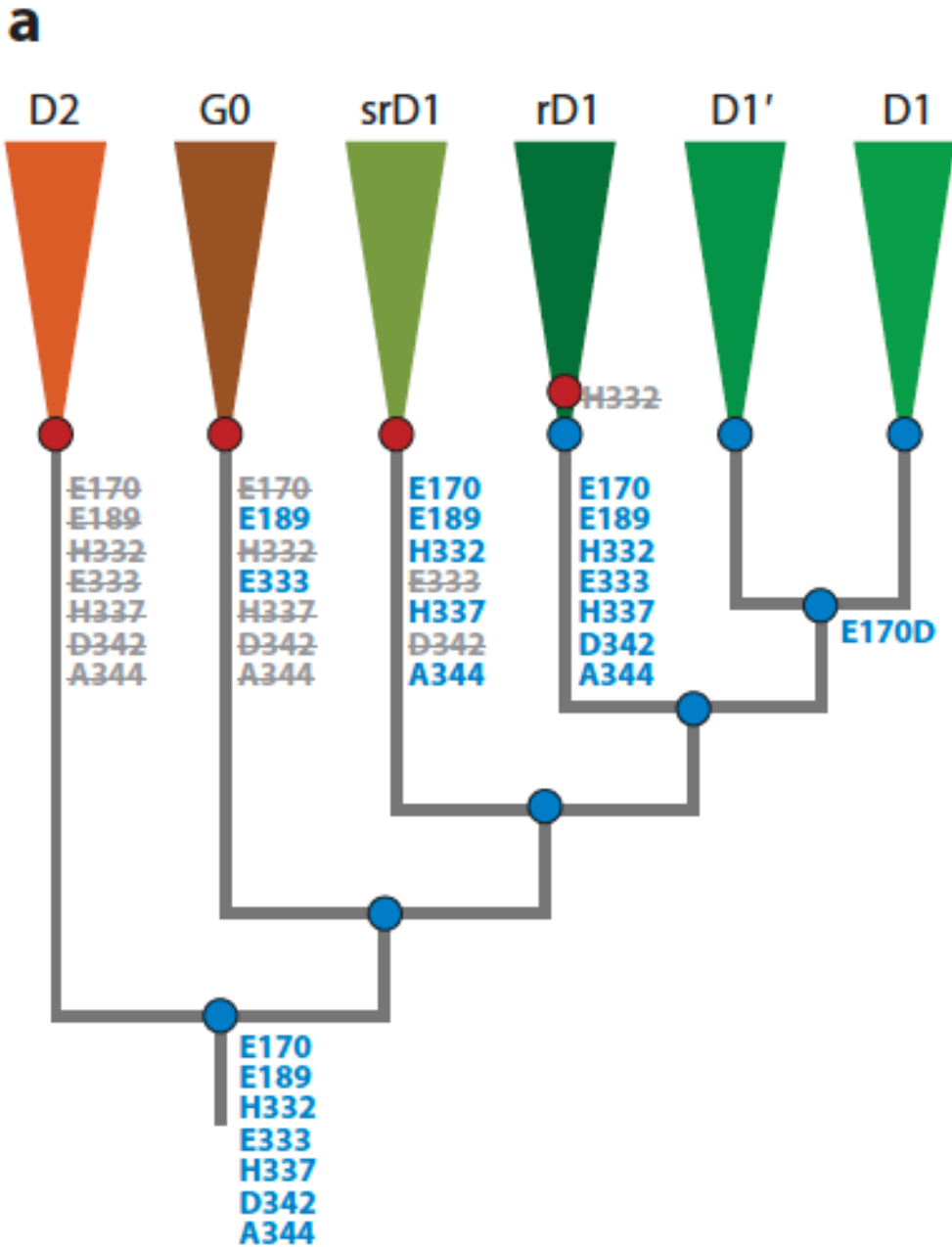
PshA / PscA



Representación  
estructural de la filogenia  
de los fotosistemas (Cardona &  
Rutherford, 2019)

# Esquema de la evolución de la fotosíntesis (Cardona,T., 2019)

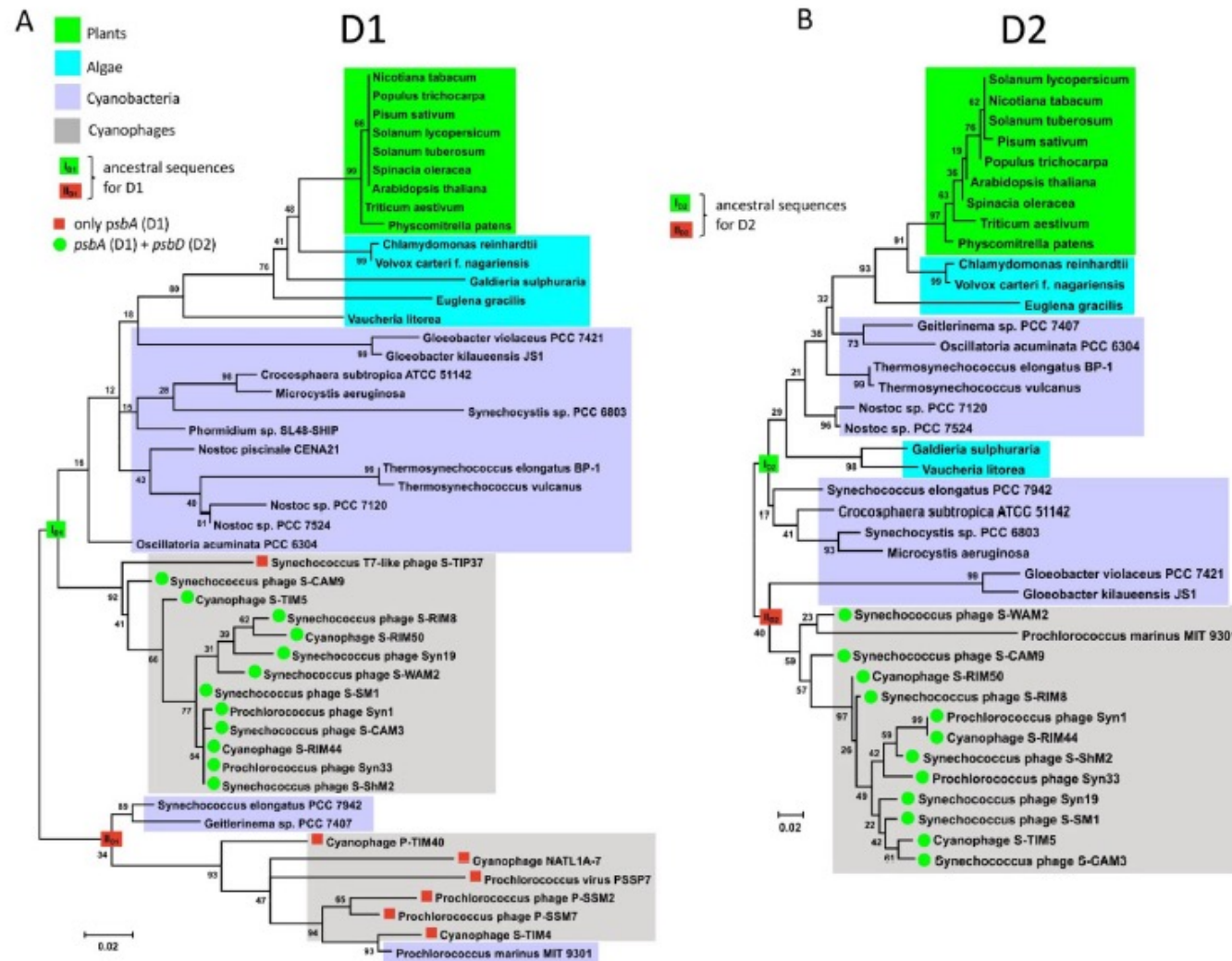


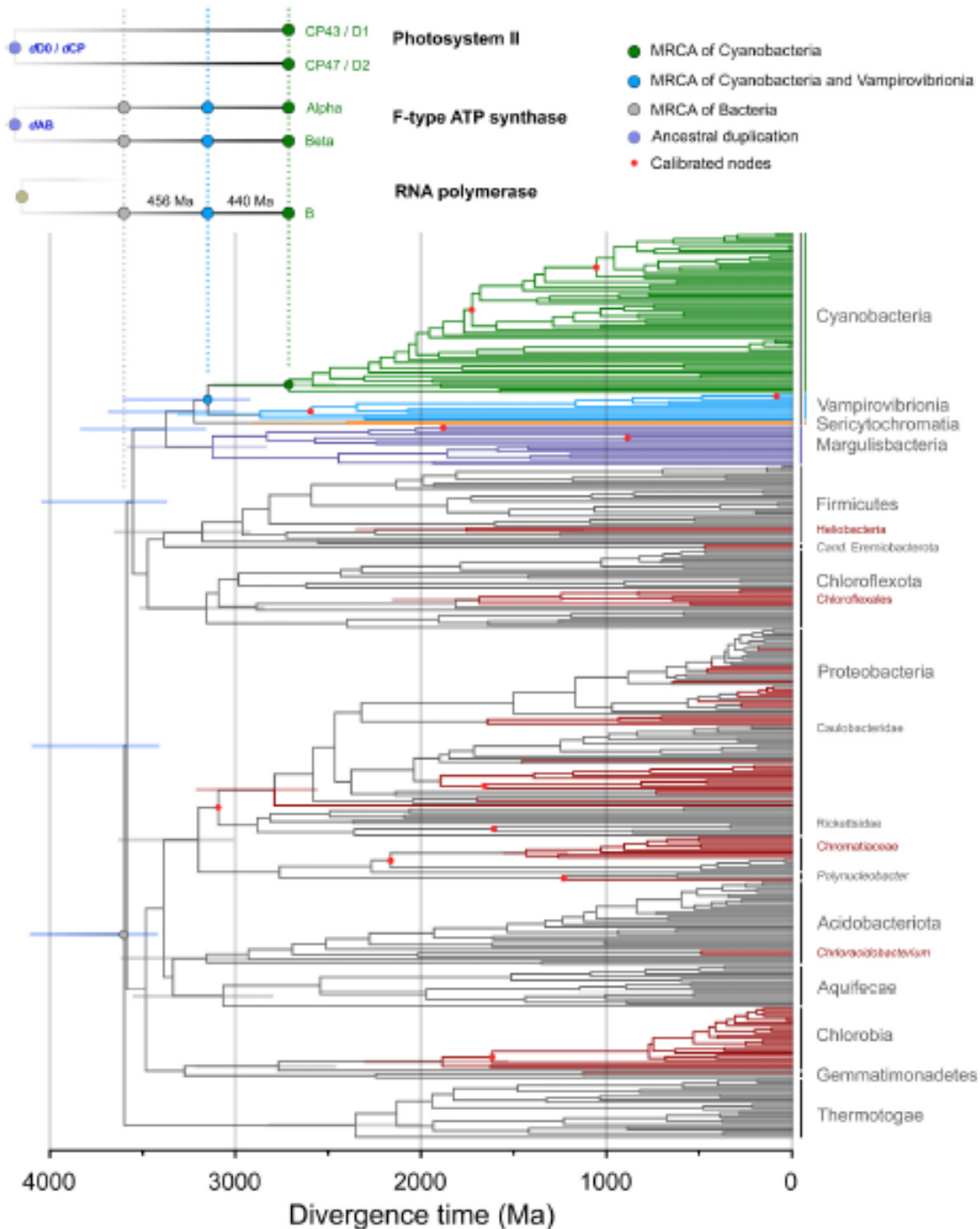


Reconstrucción de la  
secuencia ancestral de los  
ligandos  $Mn_4CaO_5$  de D1 en la  
filogenia de D1 y D2 (Oliver et al.,  
2023)

- Residuos en azul representan secuencia ancestral
- Residuos en rojos los que se perdieron
- Circulos en azul representan capacidad de oxidar agua
- Circulos en rojo indican la pérdida de la función

# Filogenia de las proteínas D1 y D2 en organismos y cianofagos (Slesak & Slesak, 2022)





Reloj molecular de gen RpoB2 en bacterias, denotando el MRCA (ancestro común más reciente) de las Cianobacterias (Oliver et al., 2021)