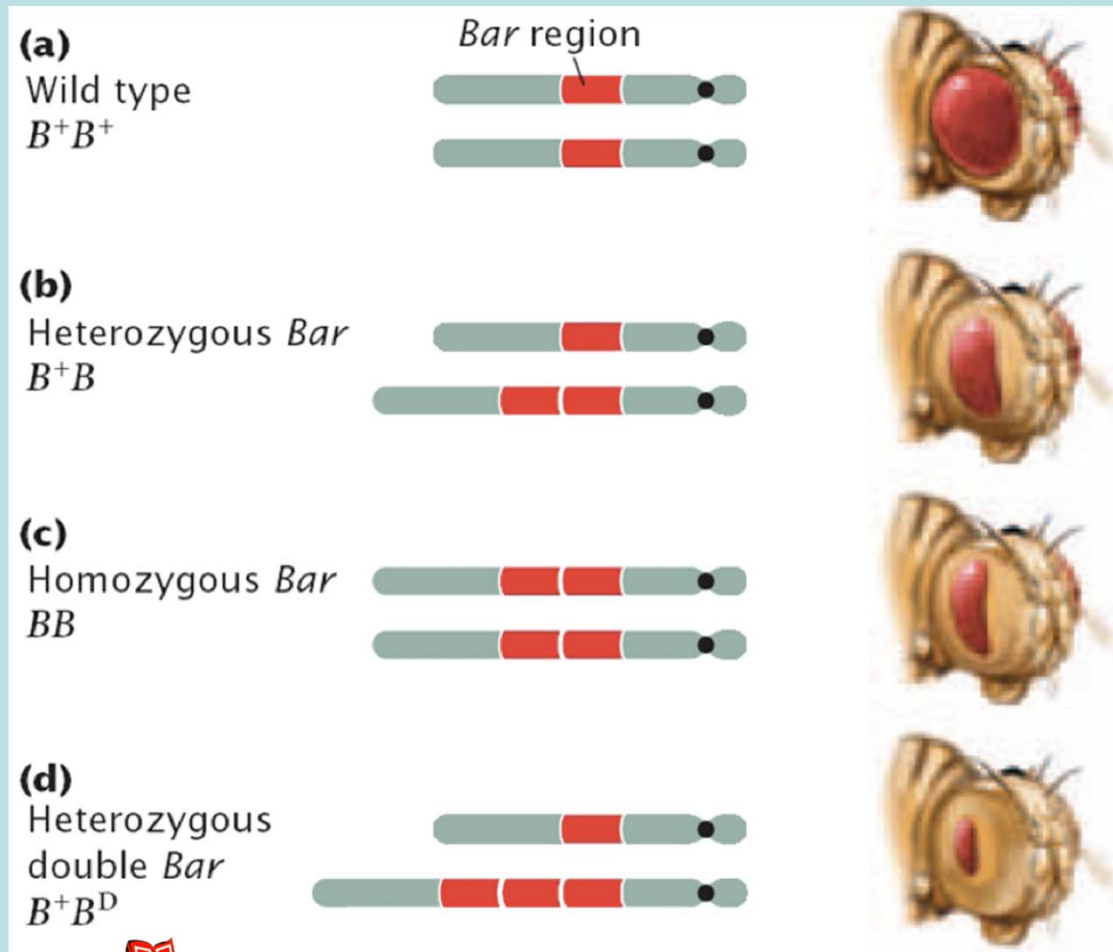


Evolución del número de genes

- Duplicación génica
 - Mecanismos.
 - Destino evolutivo de los genes duplicados
 - Seudogenes, y retroseudogenes
- Evolución de familias multigénicas: la evolución concertada
- Genes solapados
- Splicing alternativo
- Edición del ARN.



Source: W. H. Freeman and P. Benjamin
2005. *Genetics: A Conceptual Approach*, 2nd ed., p. 239. W.
H. Freeman and Company. New York, USA.

Introducción

Casi todos los genes pueden ser considerados una duplicación o quimera de genes más antiguos, y el origen de los nuevos genes tiene que haber sido importante en la adaptación.

Se ha demostrado estudiando los genes “jóvenes” que las duplicaciones génicas son un enlace entre nuevas características biológicas y la evolución de las funciones de nuevas proteínas.

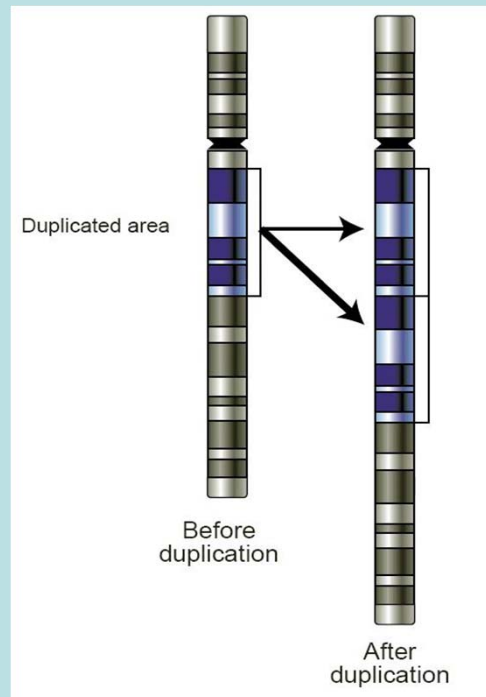
Lynch and Conery (2000) comentan que las duplicaciones no solo son frecuentes, sino que contribuyen de forma importante a la especiación y a las diferencias a nivel de especie.

Los resultados del proyecto del Genoma Humano han revelado que las duplicaciones segmentales son mucho más abundantes de lo esperado.

Además los eventos de duplicación genómica no son raros. Se cree que el genoma de levadura se duplicó entero hace unos 100 millones de años.

Duplicaciones génicas

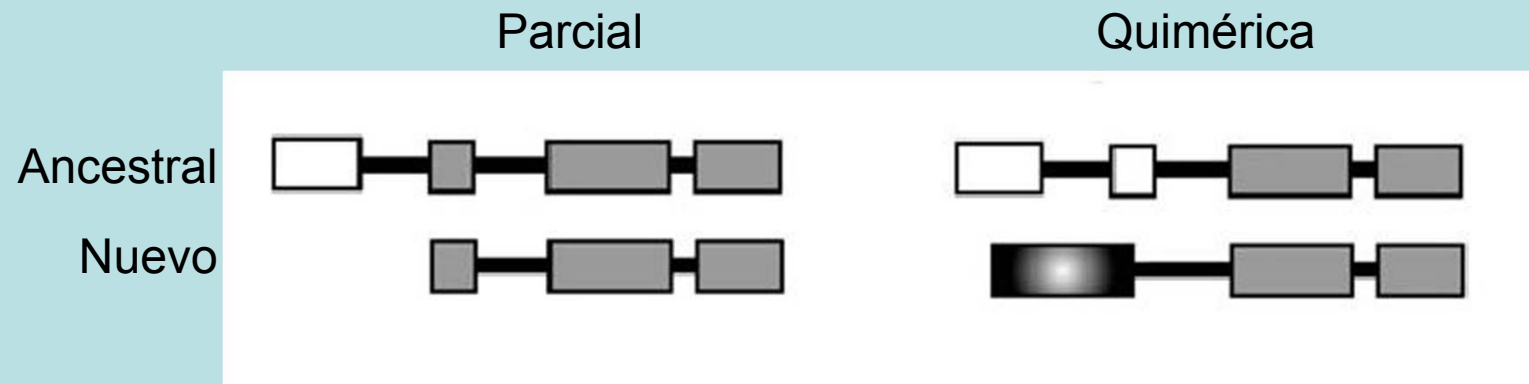
Una duplicación génica es la duplicación de una región de DNA que contiene al menos un gen. Puede ocurrir por un error del mecanismo de recombinación homóloga (duplicación segmental), por un evento de retrotransposición o por la duplicación de un cromosoma entero.



Los dos genes que resultan de la duplicación son parálogos entre sí, y suelen codificar para la misma proteína, en un principio. Por contra, los genes ortólogos son genes que codifican para proteínas con funciones similares en especies diferentes y están creados en un evento de especiación.

Duplicaciones génicas

A veces las duplicaciones del gen no son completas, tan solo contienen parte del gen ancestral (duplicaciones parciales) o bien pueden tener trozos de varios genes (duplicaciones quiméricas).



Hay varias formas de duplicación parcial:

- El gen duplicado representa una parte del ancestral y incorpora codones de inicio y final por mutaciones puntuales o pequeños indels

- El gen duplicado representa el ancestral que no tiene promotor, y reclutará uno de la nueva localización genómica (duplicación completa con reclutamiento).

Mecanismos de duplicación génica

Los dos mecanismos principales de duplicación génica son los errores en la recombinación homóloga y la retrotransposición.

-Recombinación homóloga

Las duplicaciones surgen de un evento llamado entrecruzamiento desigual que ocurre durante la meiosis entre cromosomas homólogos mal alineados. También puede ocurrir este intercambio desigual entre cromatidas hermanas en el mismo cromosoma y da también duplicaciones génicas.

Esto ocurre gracias a que ambos cromosomas comparten elementos repetitivos. El producto de esta recombinación son duplicaciones en el sitio de intercambio y una delección recíproca.

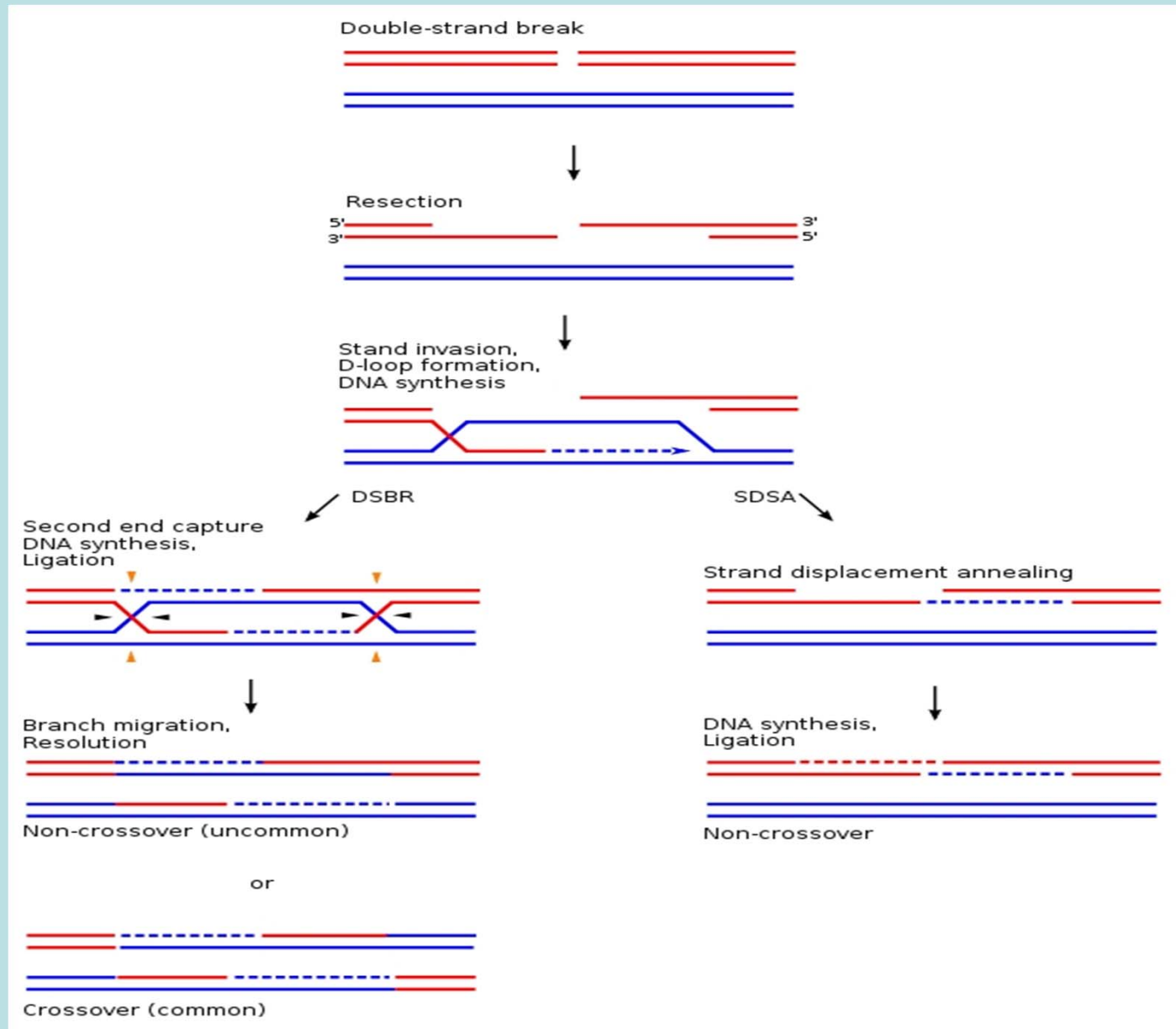
El proceso incluye varios pasos de roturas y reestructuración del DNA.

Es normalmente usada por las células para reparar las roturas de doble cadena del DNA, la recombinación homóloga también produce nuevas combinaciones durante el entrecruzamiento en la meiosis.

Hay dos tipos de recombinación homóloga, una involucrada en la reparación del DNA durante la mitosis y otra en la meiosis.

Mecanismos de duplicación génica

Recombinación



Mecanismos de duplicación génica

- Retrotransposición

Para ser heredable y de relevancia evolutiva, la retrotransposición tiene que ocurrir en la línea germinal.

Por lo tanto necesita maquinaria que sea activa en la línea germinal, esta maquinaria enzimática le permite retrotranscribir e integrar cDNAs de los mRNA procesados.

Solo los genes que se expresen en la línea germinal tendrán mRNA y podrán retrotranscribirse por este mecanismo.

Destino de los genes duplicados

- El destino más común de un gen duplicado redundante es la no funcionalización (seudogenes), dado que la mayoría de nuevas mutaciones que le ocurran serán deletéreas por naturaleza.

- En el genoma nos quedará un pseudogen, porque no realiza ninguna función o porque ha perdido la expresión, dependiendo de donde se den las mutaciones.

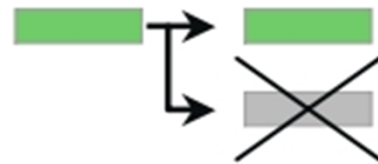
También puede ocurrir que ambas copias acumulen mutaciones deletereas hasta el punto de partir la función ancestral, nos referimos a la subfuncionalización.

Aún menos probable es que el destino de la duplicación génica sea la adquisición de nuevas mutaciones que deriven en una nueva función (neofuncionalización).

En ese caso la copia ancestral retiene la función original y la nueva adquiere la nueva función, que puede ser adaptativa.

Destino evolutivo genes duplicados

a Gene loss = nonfunctionalization



b Functional divergence

Neofunctionalization



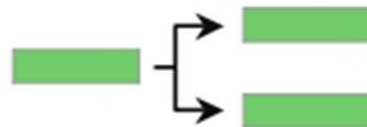
Subfunctionalization



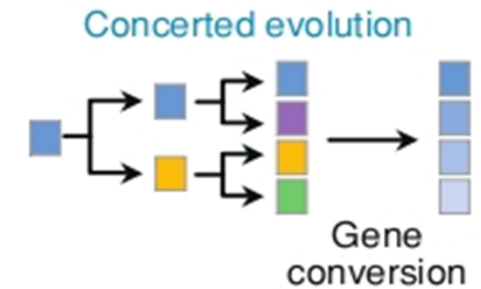
Duplication by retrotransposition



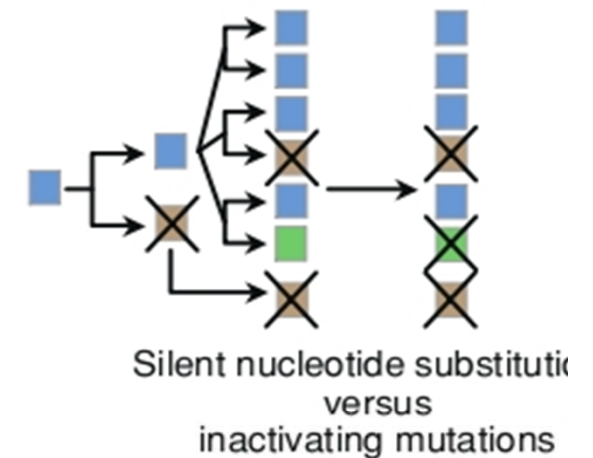
c No functional divergence = genetic robustness ↑



d Duplication of gene families



e Birth-and-death evolution



Genes análogos y genes ortólogos: dos tipos de homología de genes basados en diferentes caminos evolutivos

Ortólogos - genes en dos especies separadas que se derivan de la misma gen ancestral en el último ancestro común de estas dos especies

Parálogos - genes relacionados que han resultado de una duplicación de genes dentro de un mismo genoma, y es probable que se han ido distanciando en su función

Homólogos - genes que están relacionados por descendencia en cualquier manera

Genes análogos y genes ortólogos: dos tipos de homología de genes basados en diferentes caminos evolutivos

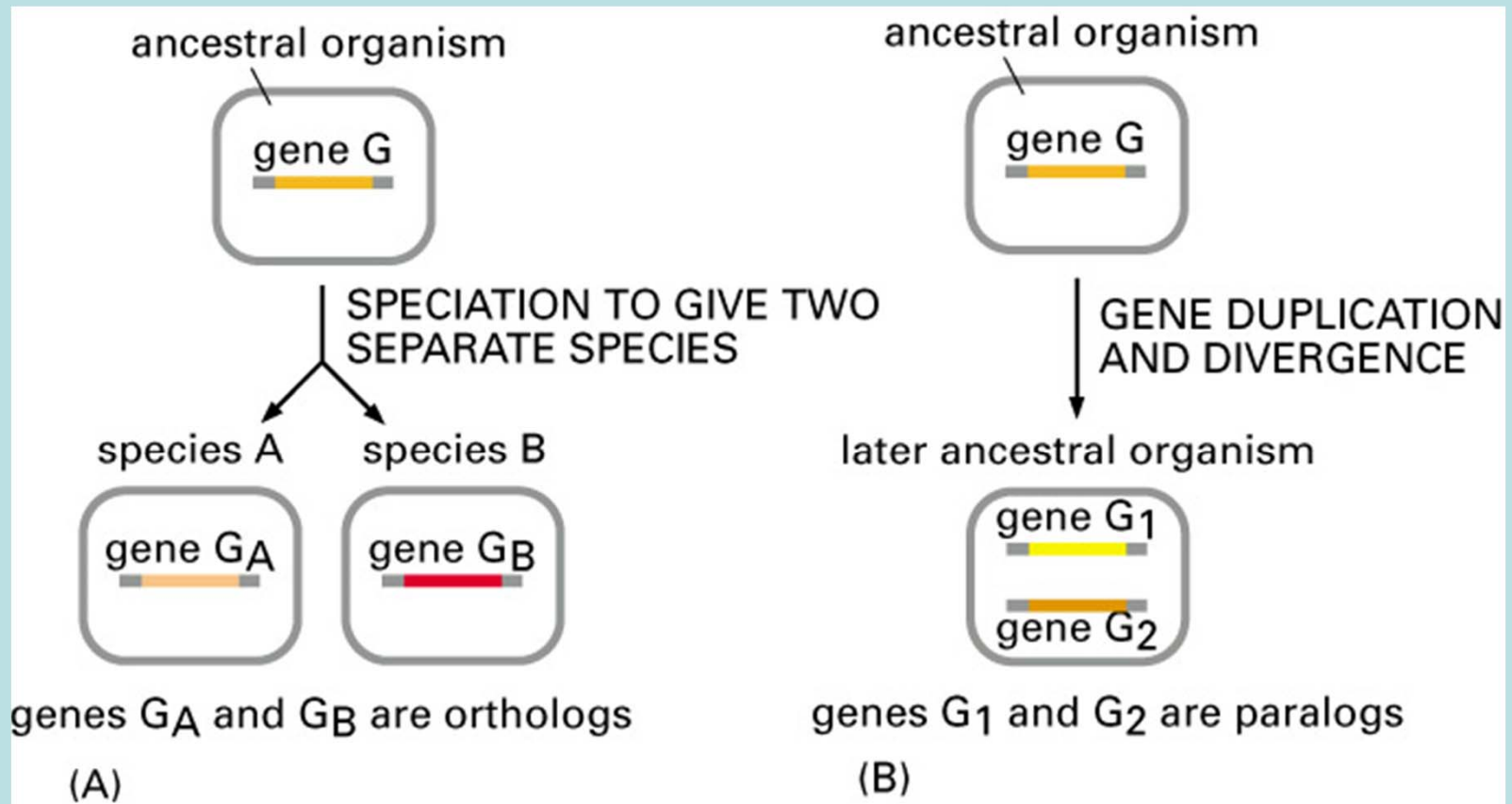


Figure 1-25 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Duplicaciones de genes dan lugar a las familias de genes relacionados dentro de una sola célula

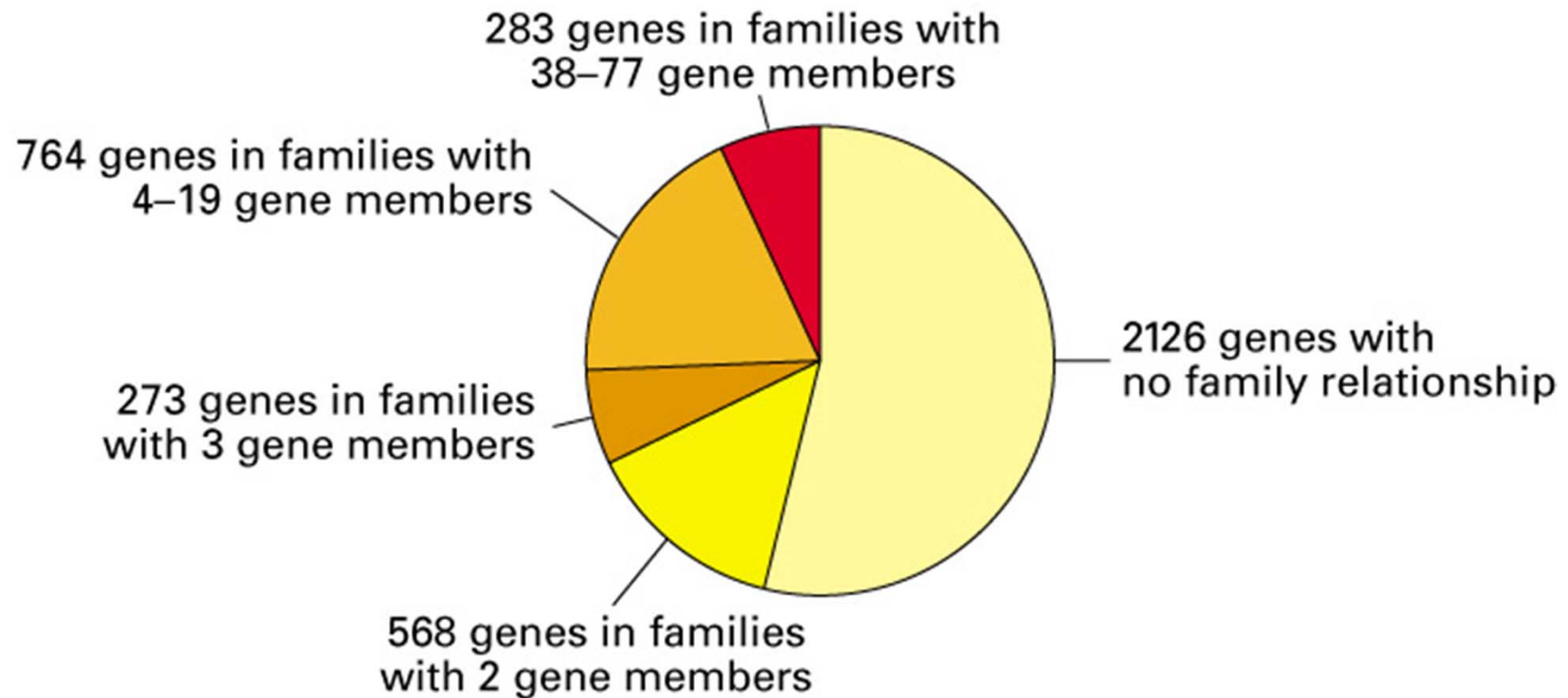
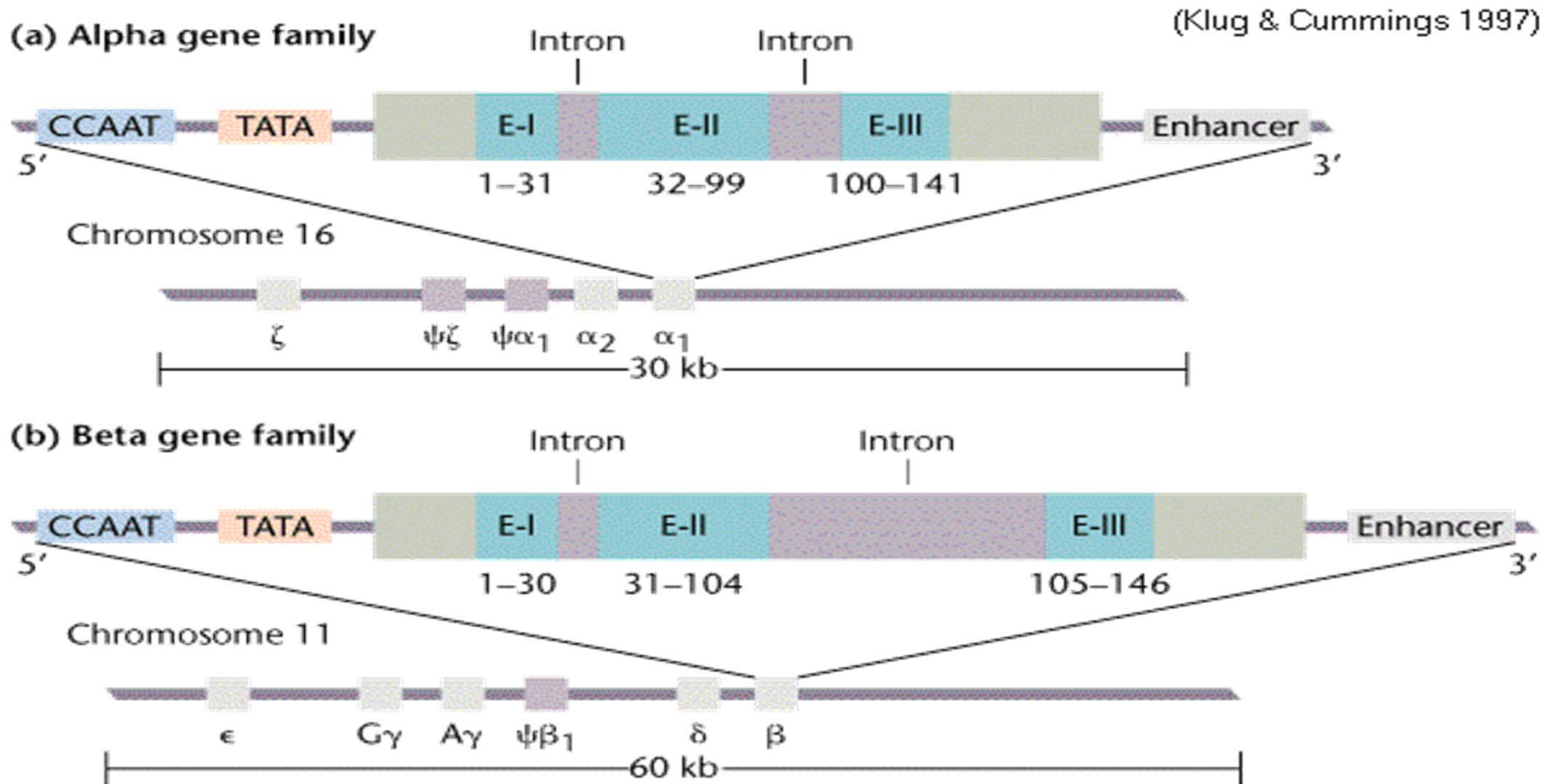


Figure 1-24. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Families of evolutionarily related genes in the genome of *Bacillus subtilis*
47% of the genes in this bacterium have one or more obvious relatives

Familias de genes



Genes originados por duplicación y mutación: histonas, globinas, CYP450, queratinas, colágenos, etc.

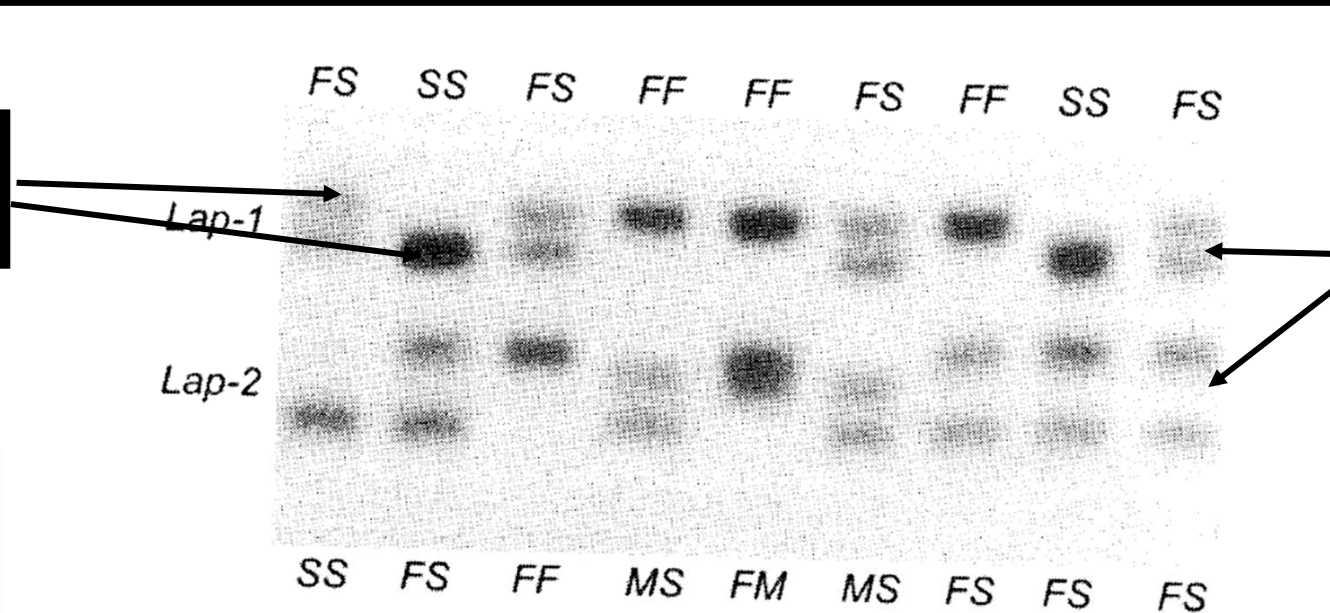
Búsqueda de nuevos genes de secuencia parecida

Destino genes duplicados: Isozimas y alozimas

vate kinase. **Isozymes** are enzymes that catalyze the reaction but may differ from one another in tissue specificity, developmental regulation, electrophoretic mobility, or biochemical properties. Note that isozymes are encoded by different loci, usually duplicated genes, as opposed to **allozymes**, which are distinct forms of the same enzyme encoded by different

The study of multilocus isozyme systems has

alozimas
dif. alelos



isozimas
dif. loci

Figure 1.5. Variation in two leucine amino peptidase enzymes in the brown snail, *Helix aspersa* (from Selander, 1976). The upper system (*Lap-1*) is polymorphic for two alleles (*F* and *S*) and the lower system (*Lap-2*) is polymorphic for three alleles (*S*, *M*, and *F*). The genotypes are indicated above and below the gel for the nine individuals pictured.

Gene duplication in mosquito as a response to insecticides

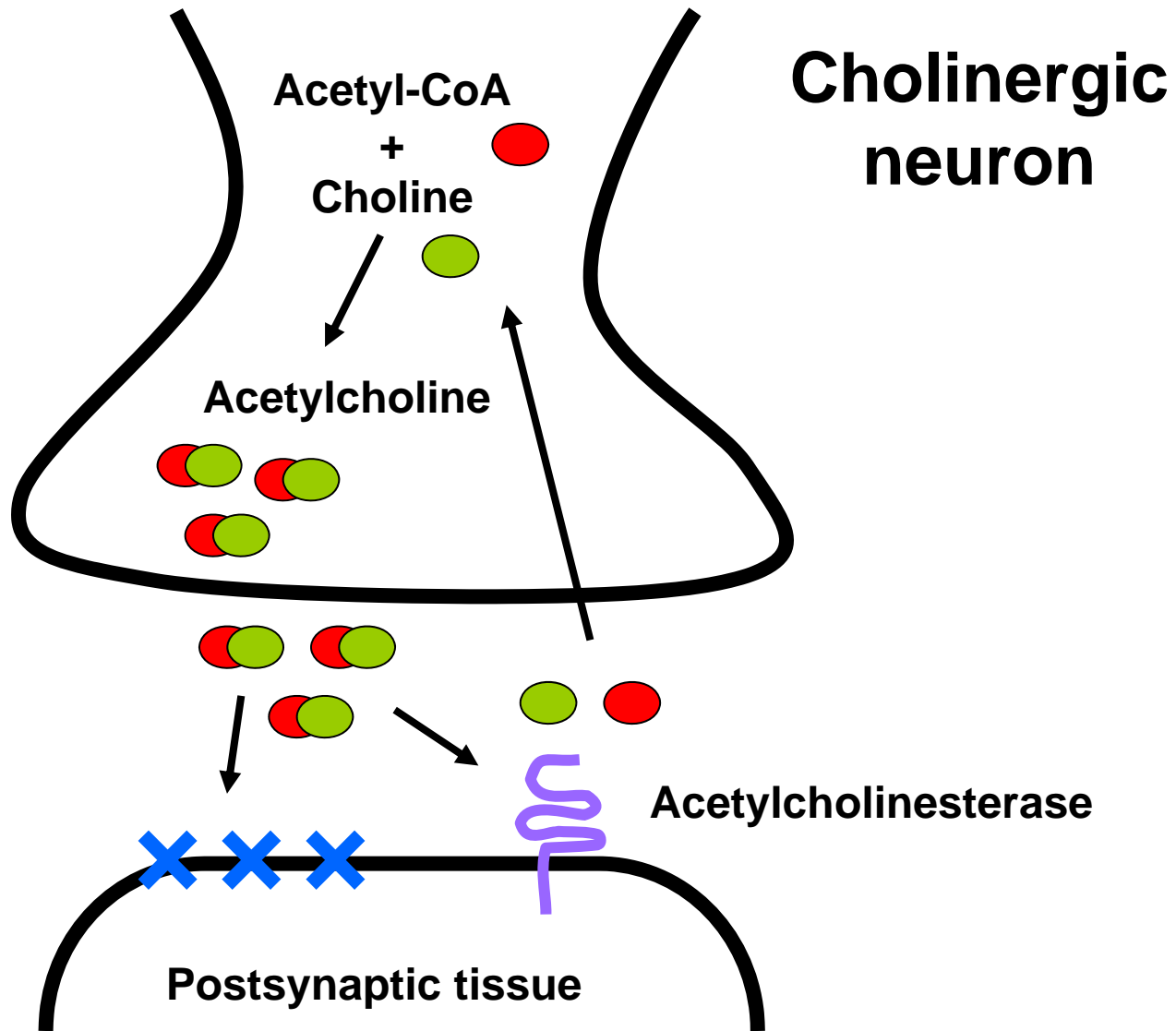
Los insecticidas organofosforados (por ejemplo, paratión y malatión) interactúan con muchas enzimas y en particular inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el sistema nervioso central, produciendo la inducción de condiciones letales



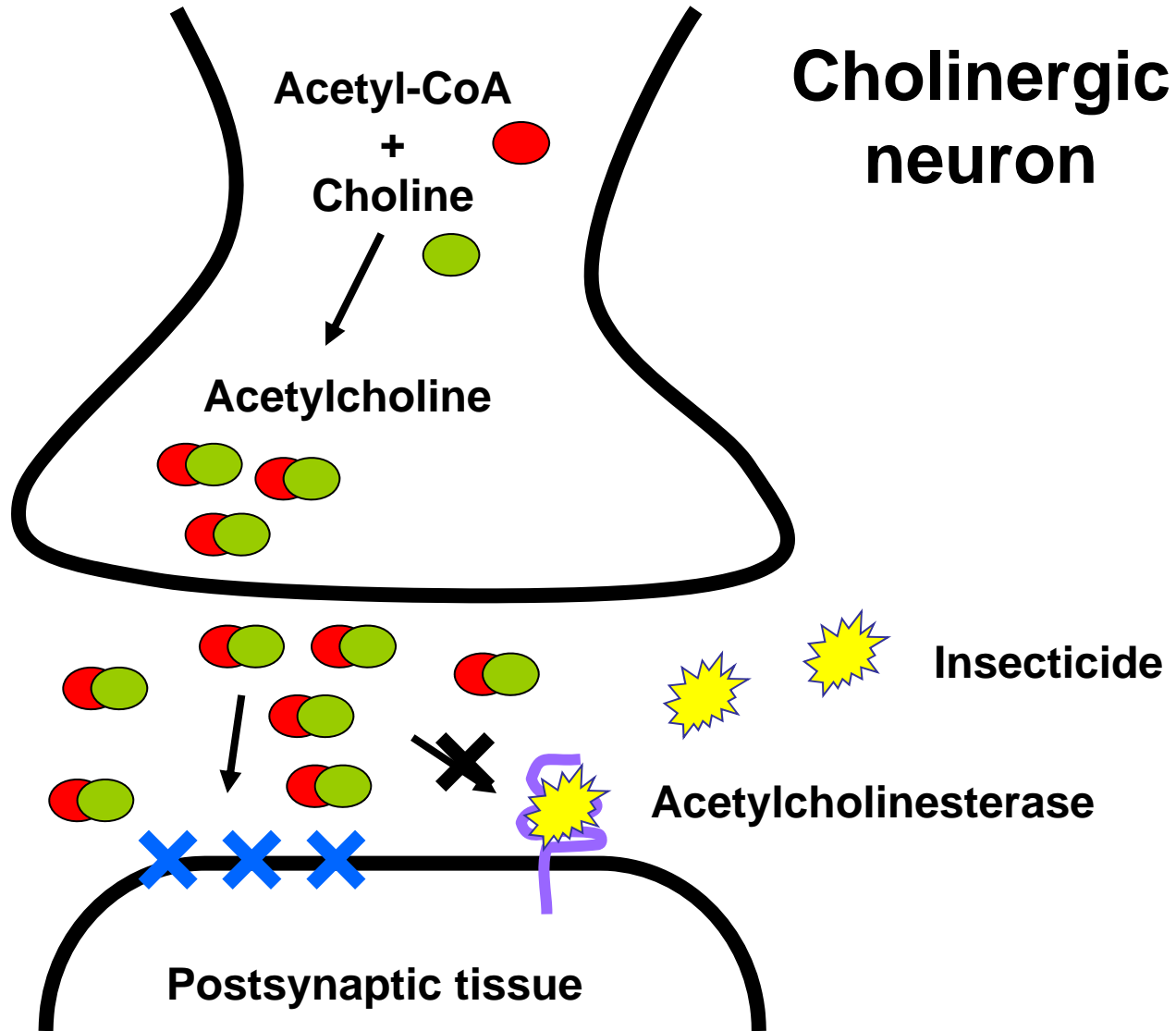
Organophosphorous insecticides

La acetilcolina es un neurotransmisor que estimula la apertura de los canales Na^+ y K^+ . Estos canales regulan la función del cerebro, así como la del corazón, los pulmones, y los músculos esqueléticos.

La acetilcolinesterasa cataliza la hidrólisis de la acetilcolina para formar acetato y colina inactivos



Acetylcholinesterase

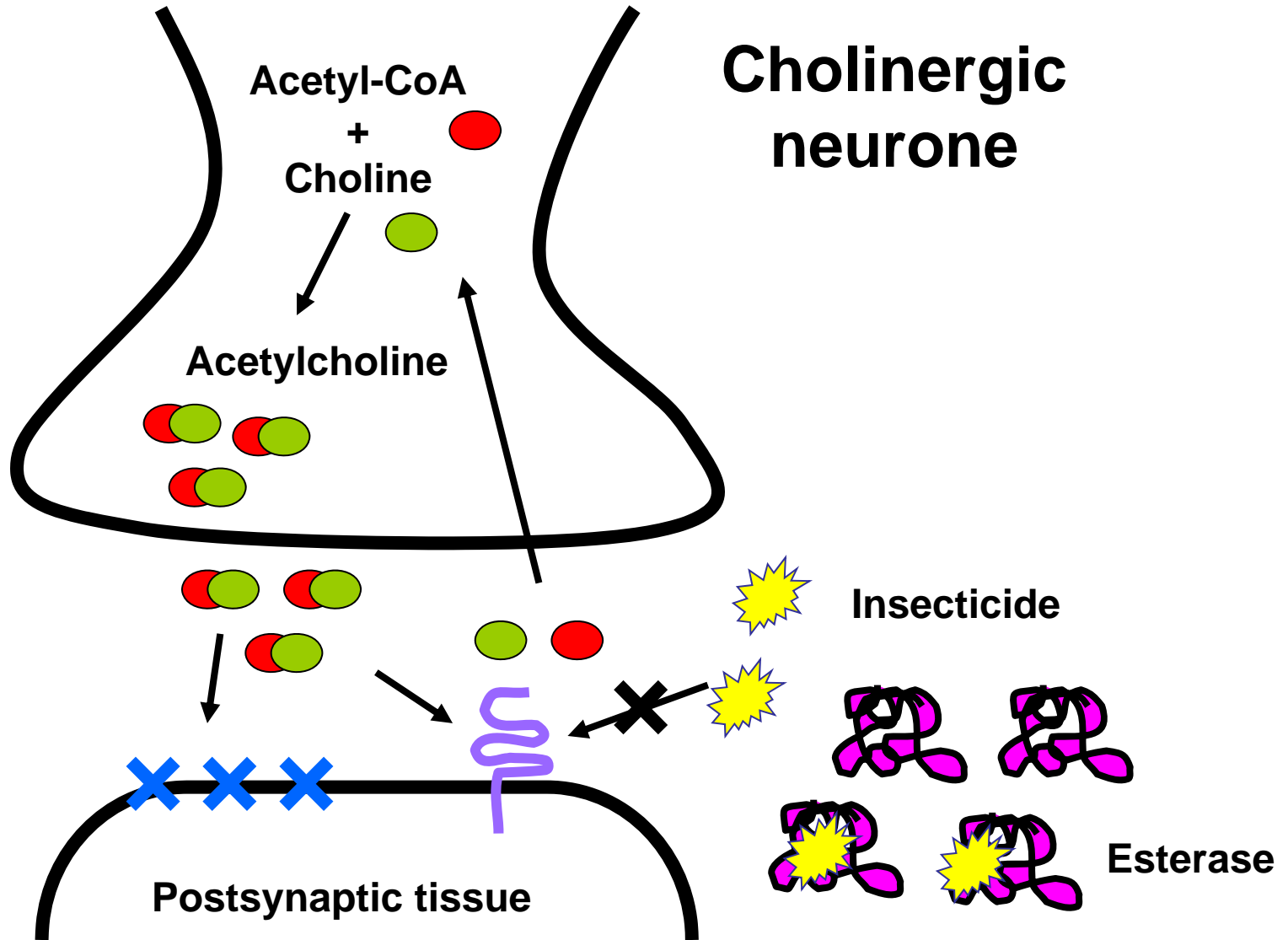


Esterases

Las esterasas son enzimas desintoxicantes hidrolasa carboxil-éster que son responsables de la resistencia a los insecticidas organofosforados.

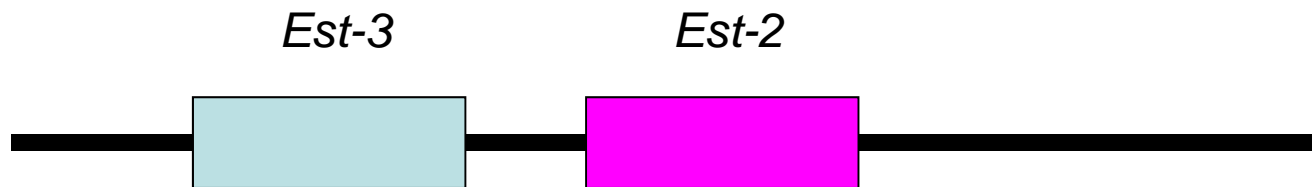
Estas enzimas son inespecíficas.

Detoxifying esterases

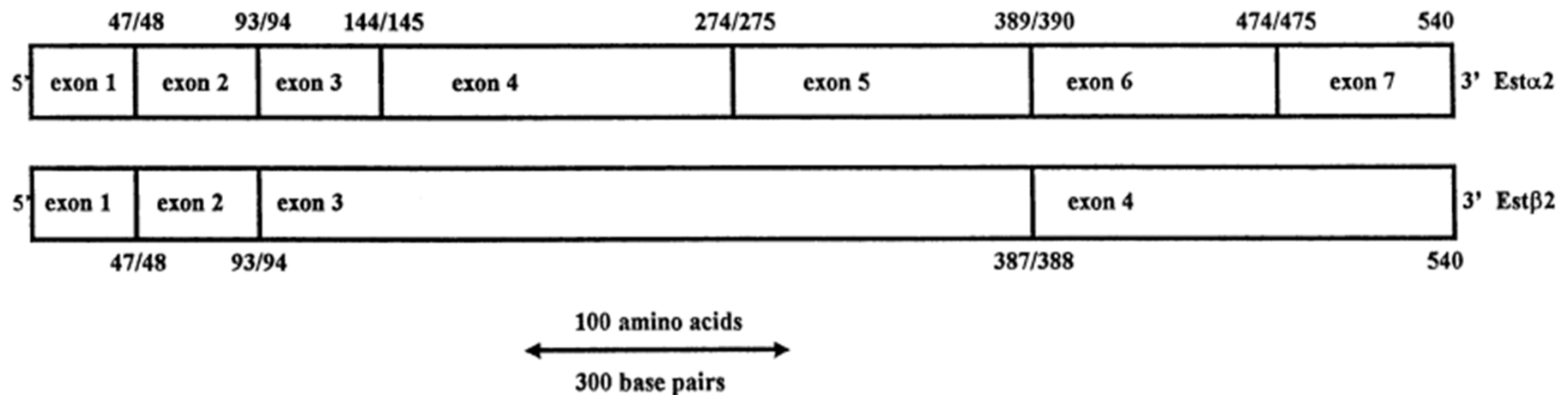


Esterases

Culex pipiens tiene 2 genes que codifican esterasas: *Est-3* and *Est-2*. Estos genes están separados por un espaciador intergénico que varía entre 2–6 kb.



Alignment of predicted est^{α2} and est^{β2} amino acid sequences of *Culex quinquefasciatus*



~47% similarity between the two sequences

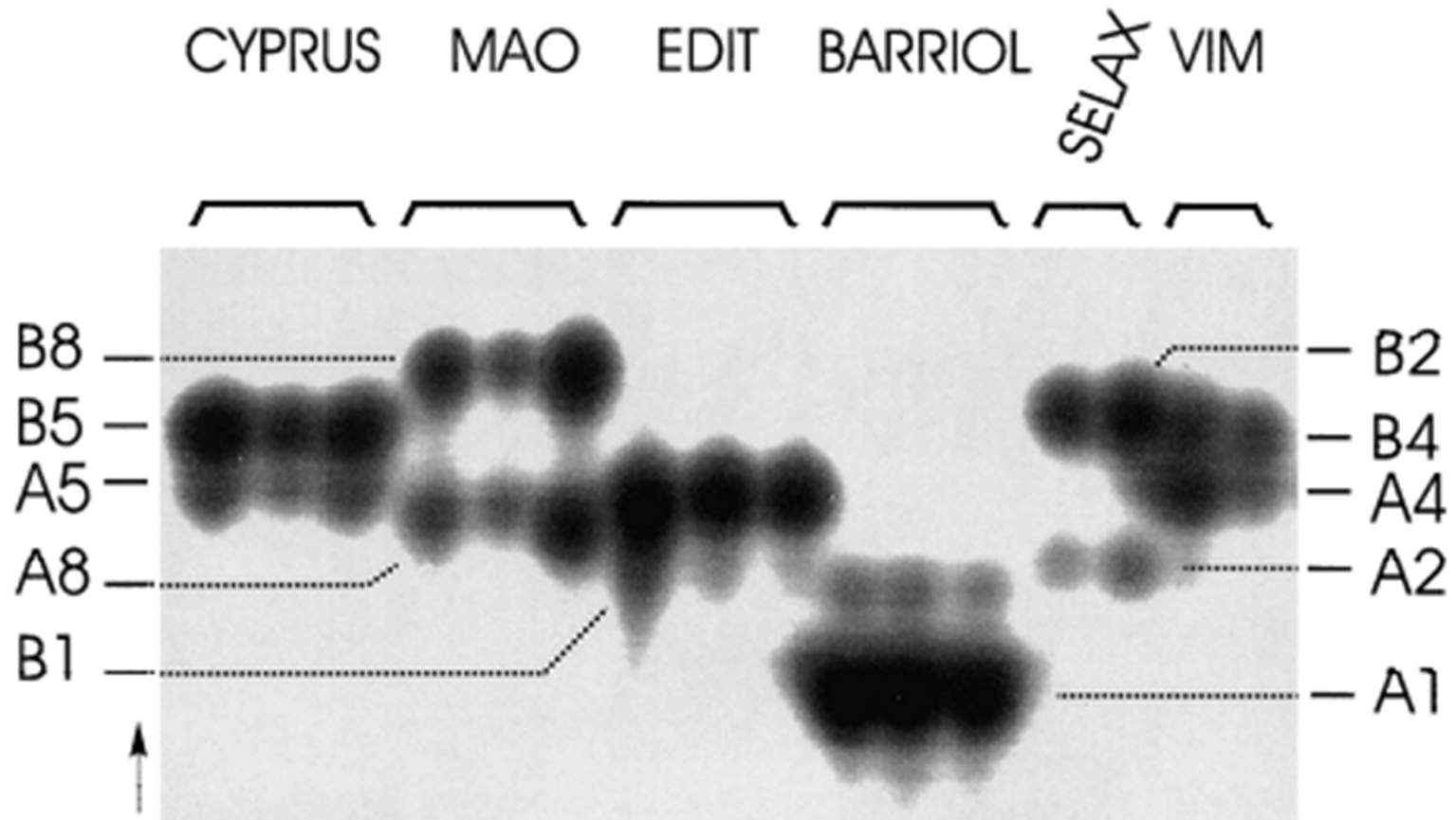
[Biochem.J.(1997) 325,359-365]

Esterases

La resistencia a los insecticidas corresponden a una sobreproducción esterasa (que se une o metaboliza el insecticida) con respecto a la producción de esterasas basal de alelos de susceptibilidad.

Se han descrito varios alelo de resistencia

Esterase starch gel

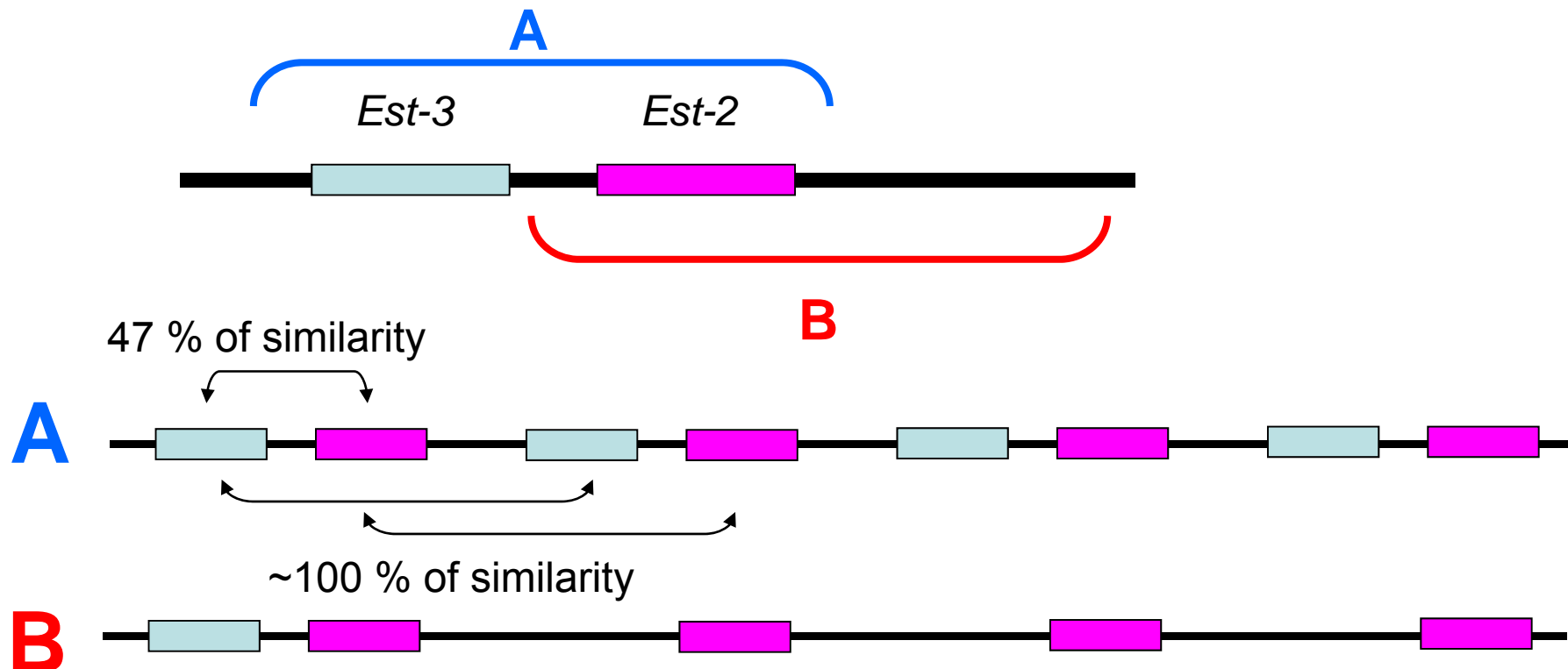


Different allele show 85-90% of similarity

Biochemical Genetics, Vol. 36, Nos. 11/12, 1998

Esterases

Para la mayoría de los alelos, la sobre-producción de la esterasa es el resultado de la duplicación de genes. Esto se refiere a cualquiera de un locus o ambos.



Esterases

El nivel de la duplicación de genes varía entre los diferentes alelos:

El alelo EsterB1 podría alcanzar fácilmente 100 duplicaciones

El alelo Ester4 nunca se ha encontrado por encima de unos cuantos genes .

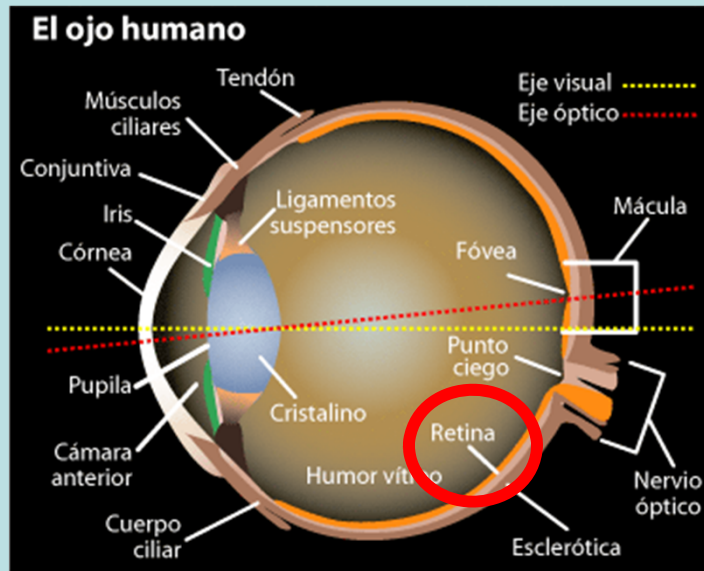
Varía también dentro y entre las poblaciones para un alelo amplificado dado.

Por qué los diferentes alelos amplificados tienen límites distintos de amplificación se desconoce

Esterases

Los alelo de resistencia tiene un costo para el mosquito. En ausencia de insecticidas en el medio ambiente los mosquitos no resistentes tienen mejor fitness

Destino genes duplicados: nuevas funciones

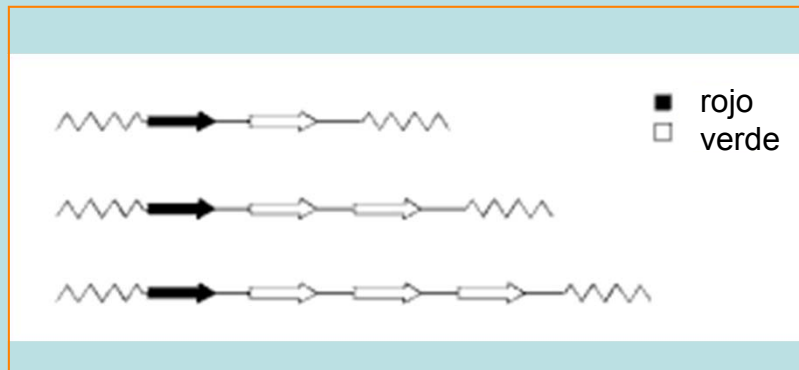
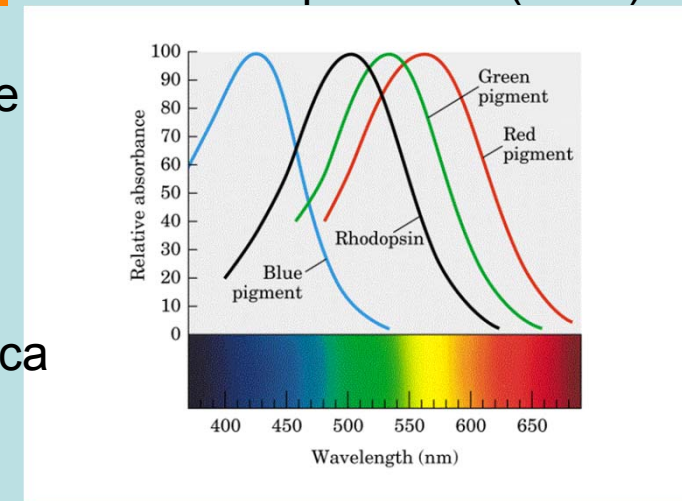


Fotorreceptores: células capaces de captar la luz y generar impulsos eléctricos. Hay 2 tipos
bastones retinianos: rodopsina (luz)
conos retinianos: opsoninas (color)

rojo
verde
azul



visión tricromática



Daltonismo es la ceguera para el rojo y verde
Afecta a 8/100 varones (raza blanca)

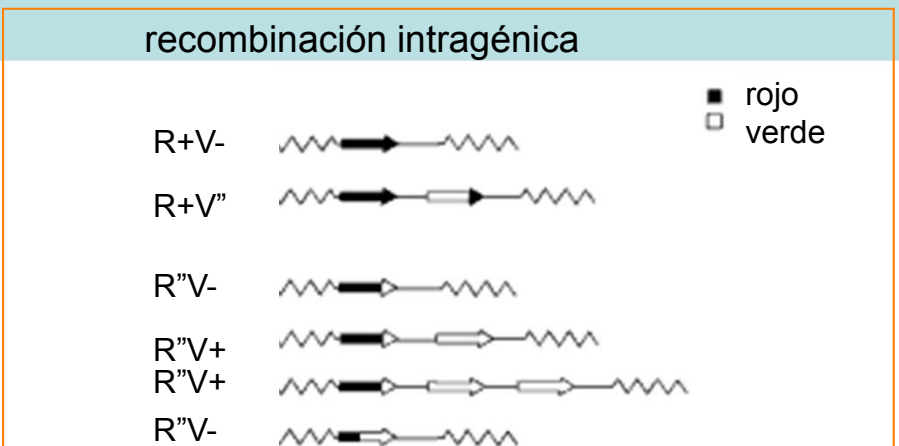
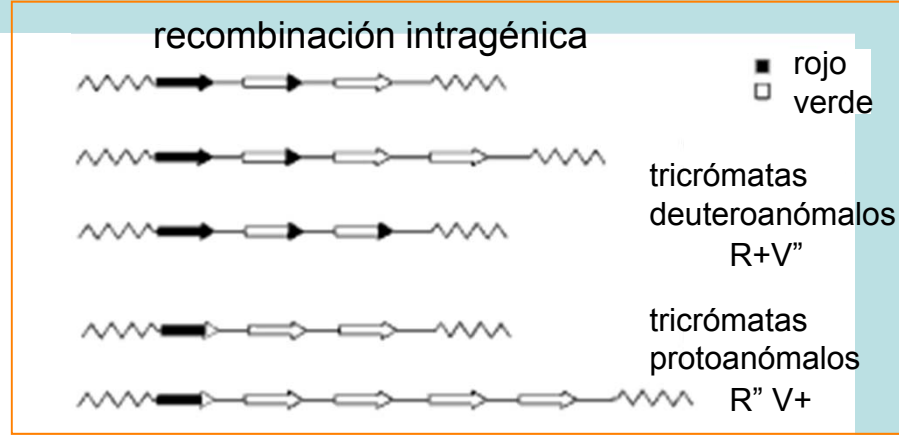
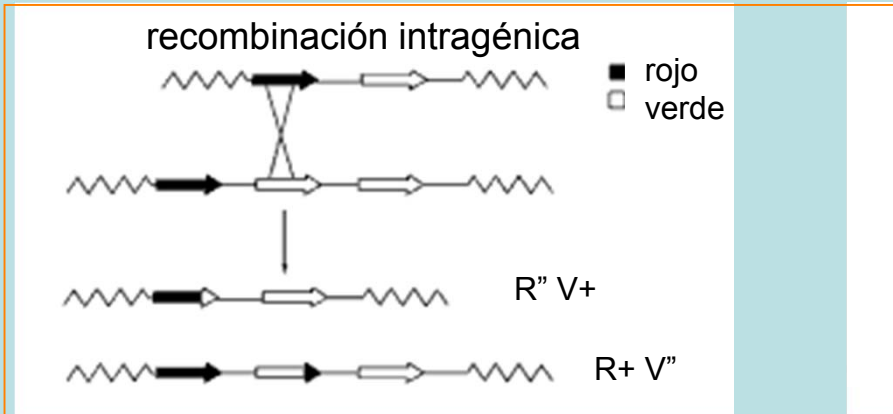
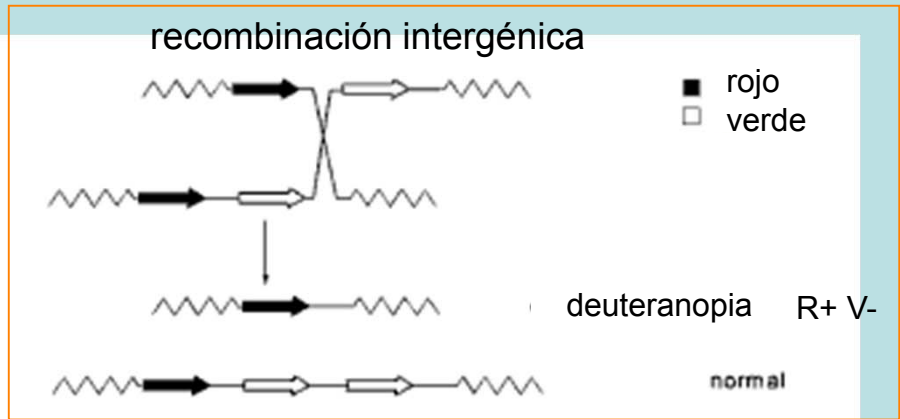
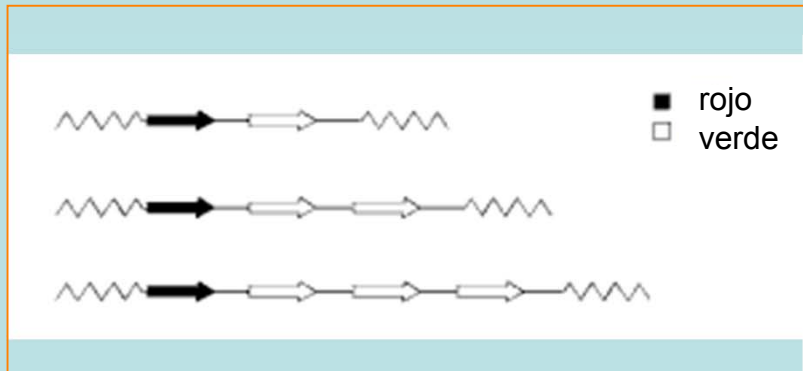
4/10.000 mujeres

Varios tipos de daltonismo

monocromáticos: visión en blanco y negro

dicromáticos: visión de dos colores

tricromáticos: visión de los colores alterada



Regiones muy similares son altamente susceptibles de recombinación

Varones XY (una copia)
Hembras XX (dos copias)

Destino genes duplicados: pseudogenes

- Los pseudogenes son otro grupo componente genómicos que se encuentran a menudo en el espacio intergénico
- Se derivan de genes funcionales (a través de retrotransposición o duplicación) pero han perdido las funciones originales de sus genes padre

Algunos se transcriben otros no.

- Además pueden influenciar en la estructura y función del genoma.
- Su similitud con genes funcionales han confundido la anotación o codificación de una proteína
- Se ha encontrado que una fracción significativa (hasta un 20%) de pseudogenes son transcritos, lo cual complica la localización de un gene funcional

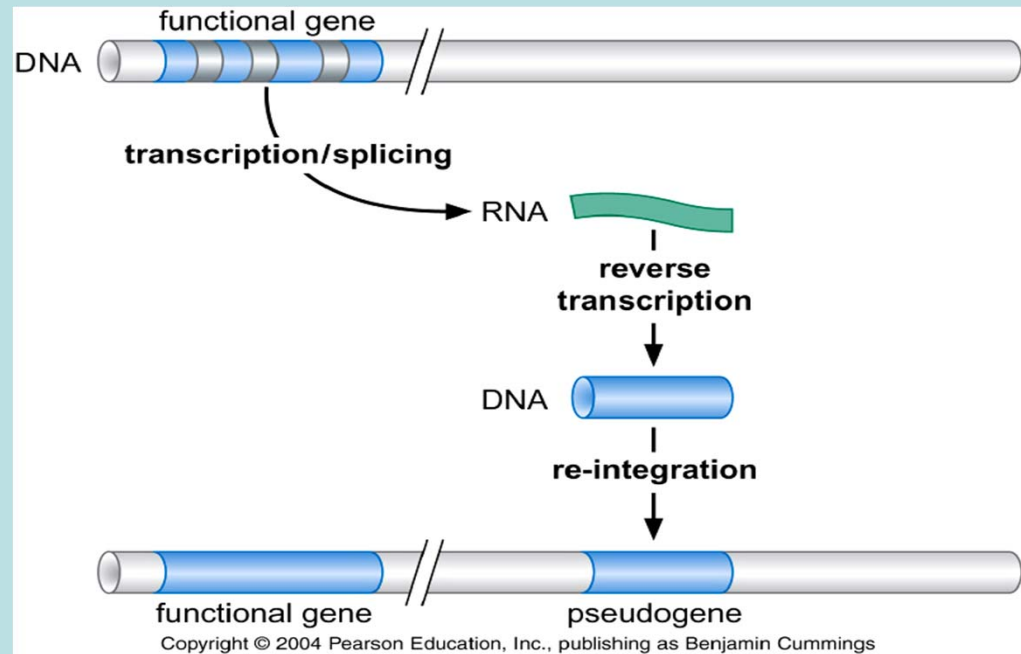
Clasificación de pseudogenes

Convencionales

– Por duplicación

• Procesados o retroseudogenes

- retransposición



Familias multigénicas

Familias complejas de genes

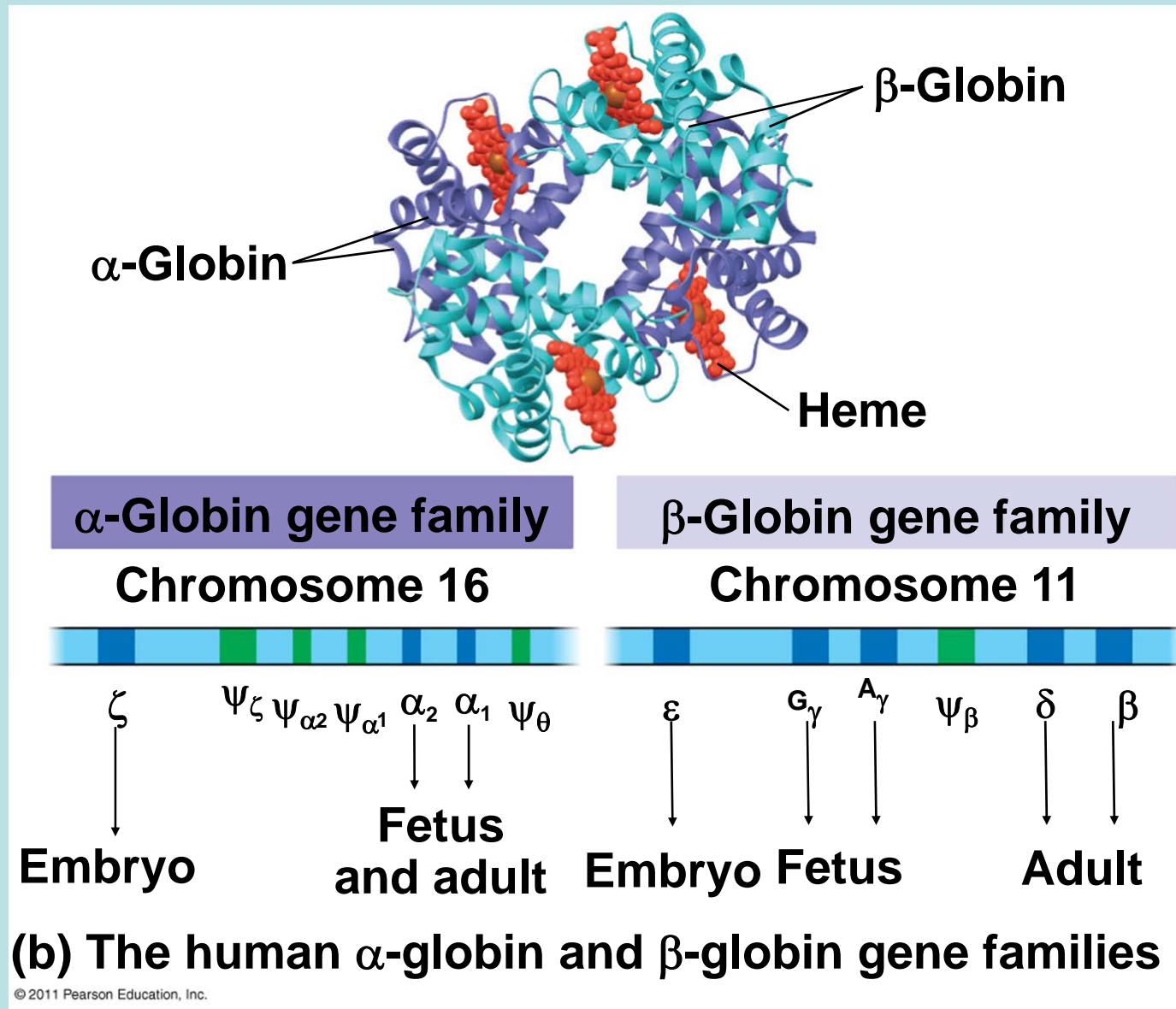
Superfamilia de las globinas

Familias simples de genes

Genes de ARN ribosómicos

- Los ejemplos clásicos de familia multigénicas no idénticos son las dos familias de los genes que codifican las globinas
 α -globinas y β -globinas son polipéptidos codificadas por genes en diferentes cromosomas humanos y se expresan en diferentes momentos en el desarrollo

Figure 21.11b



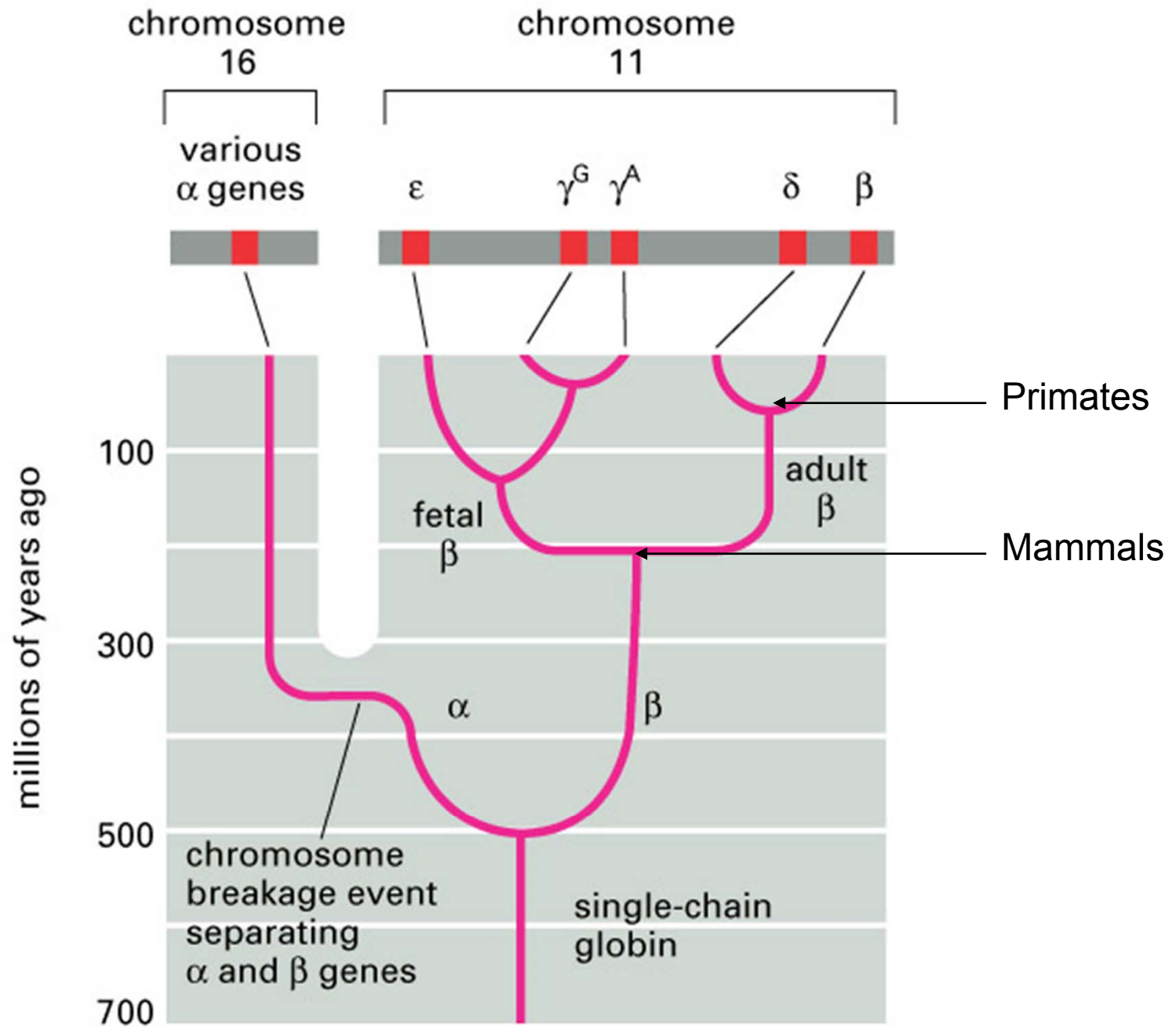
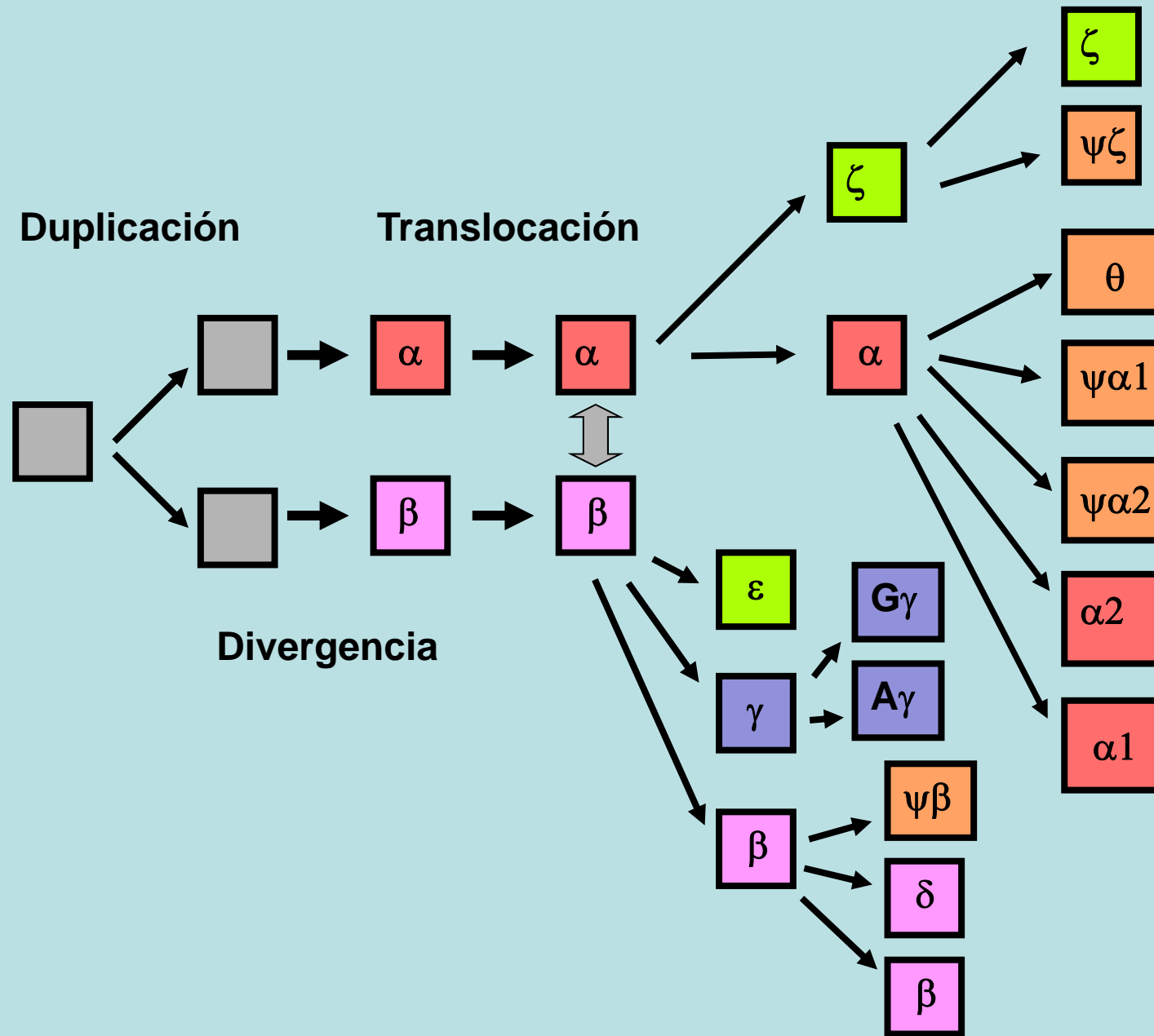


Figure 9-7 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

Origen evolutivo de las familias α y β globina



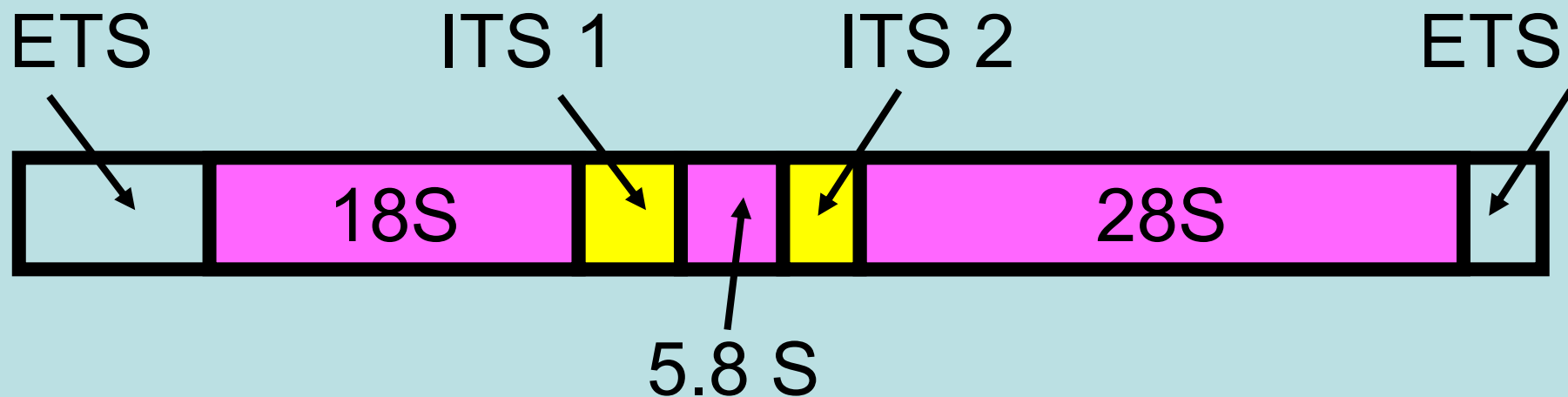
Familias génicas

Evolución concertada

- Entre los primates de la familia Hominidae la α globina 1 difiere ~2.5 aminoácidos (separación hace 10-5 millones de años)
- La α globina 1 y 2 en el ser humano difiere ~0.25 aminoácidos a pesar de que ambos genes han estado separados por 300 millones de años
- La **evolución concertada** ocurre cuando genes de una familia no evolucionan independientemente entre si.
- La evolución concertada resulta en una homogenización de un conjunto de secuencias homólogas no alélicas.

Eukaryotic rRNA genes

- 28S, 5.8S, and 18S rRNAs are encoded by a single transcription unit (45S) separated by 2 internally transcribed spacers (ITS) and bounded by externally transcribed spacers (ETS).



Organización de ADN ribosómico

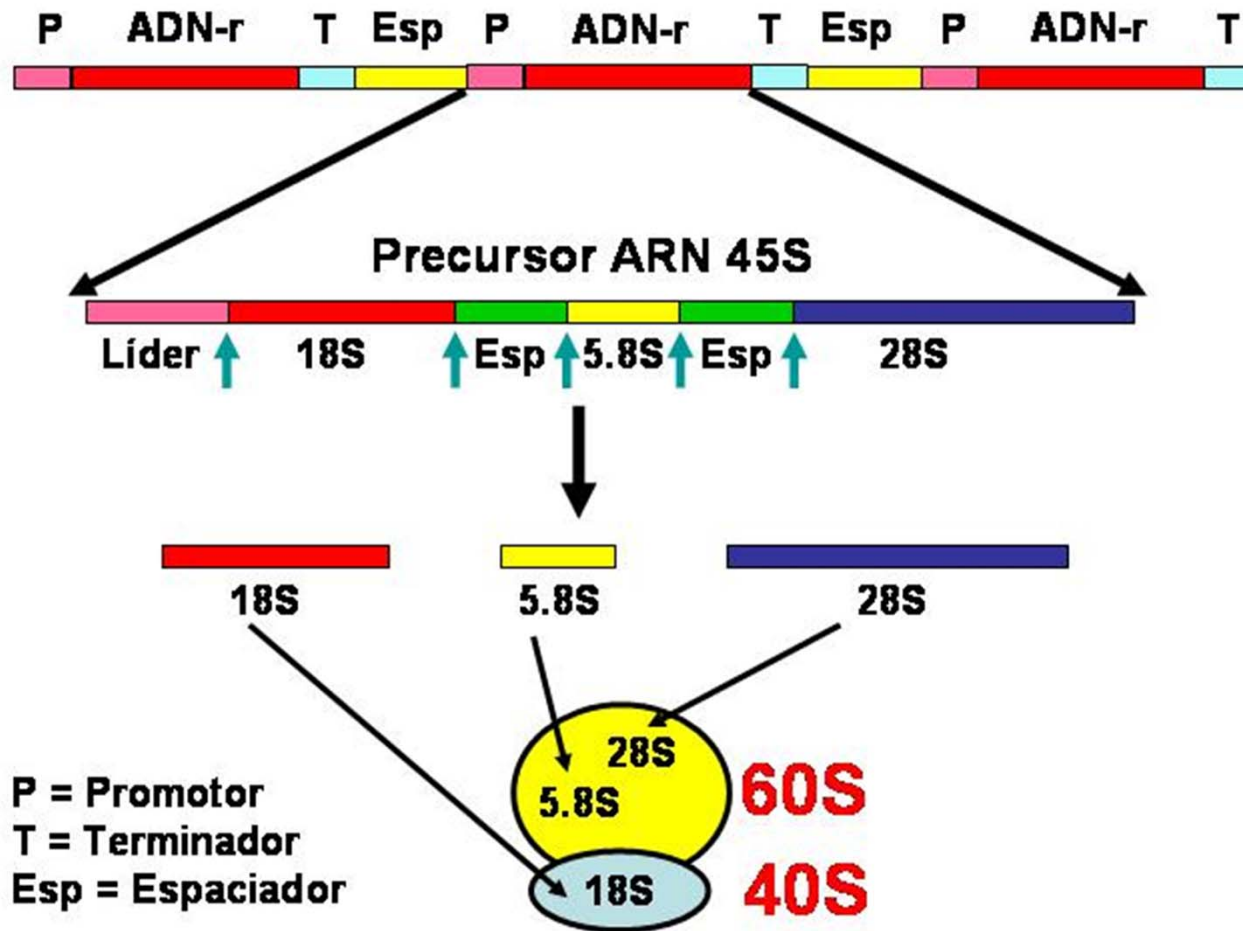
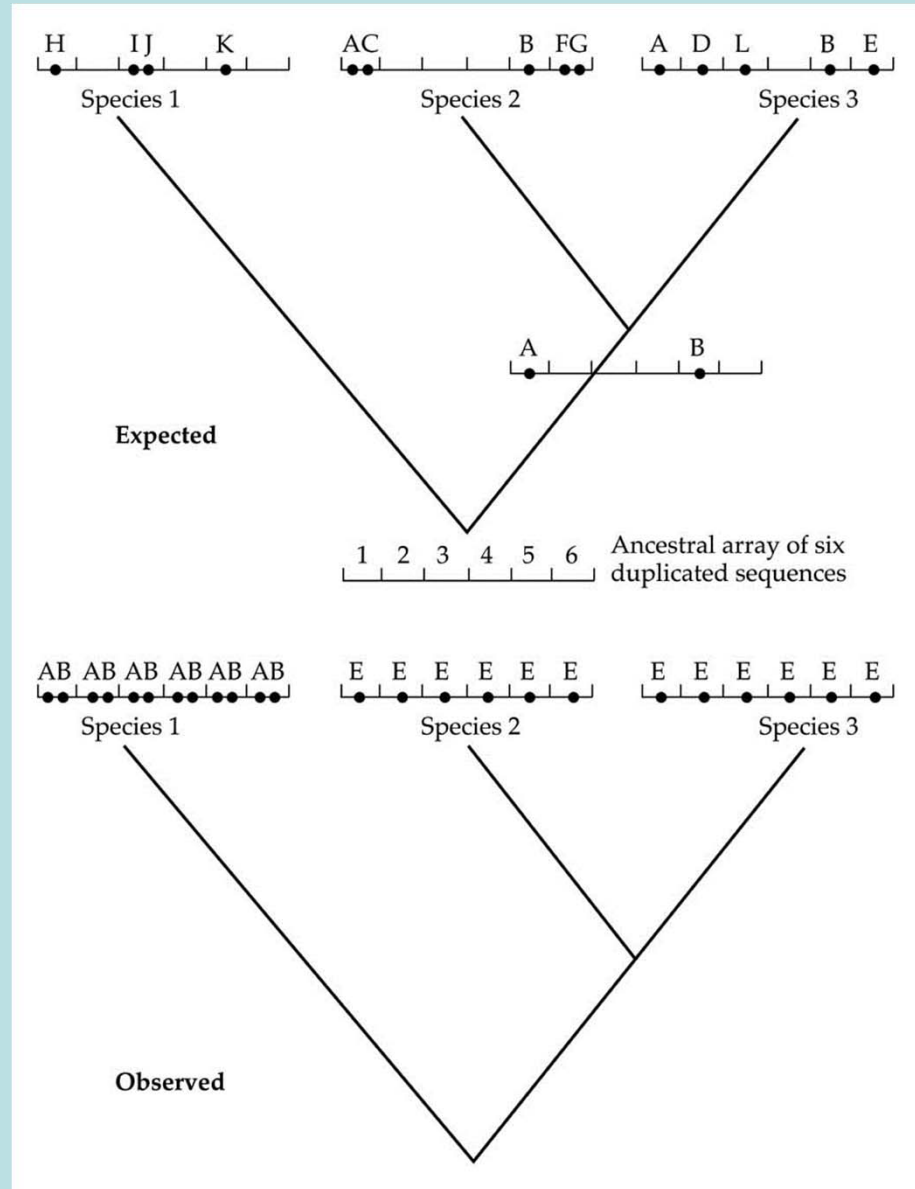
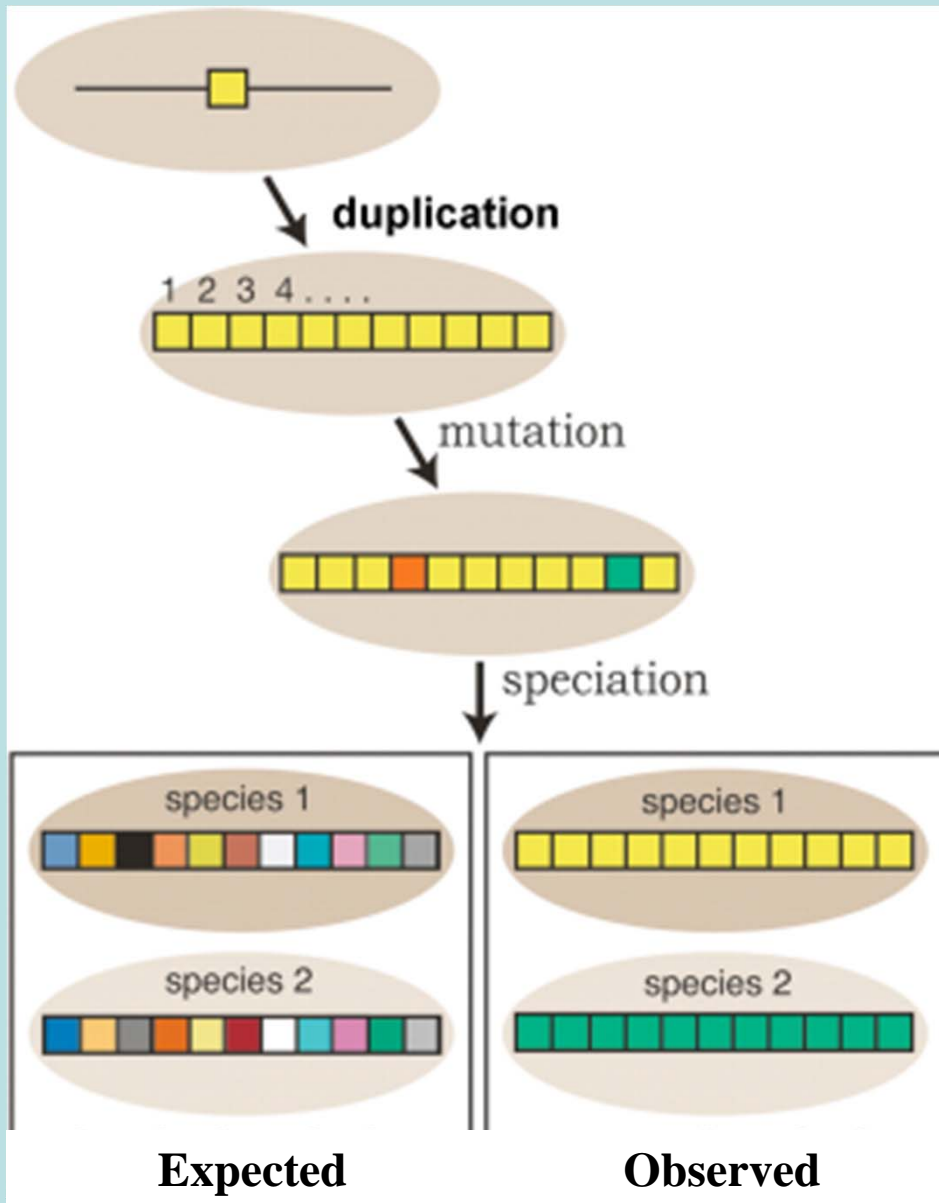


TABLE 6.3 Numbers of rRNA and tRNA genes per haploid genome in various organisms

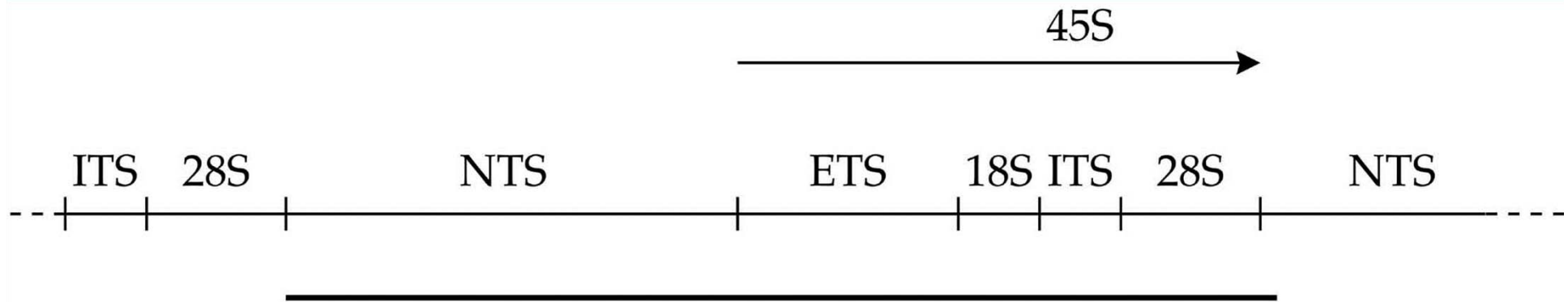
Genome source	Number of complete gene sets	rRNA	Number of tRNA genes	Approximate genome size (bp)
Human mitochondrion	1		22	2×10^4
<i>Nicotiana tabacum</i> chloroplast	2		37	2×10^5
<i>Mycoplasma capricolum</i>	2		Not determined	1×10^6
<i>Escherichia coli</i>	7		~100	4×10^6
<i>Neurospora crassa</i>	~100		~2,600	2×10^7
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	~140		~360	5×10^7
<i>Caenorhabditis elegans</i>	~55		~300	8×10^7
<i>Tetrahymena thermophila</i> ^a	1		~800	2×10^8
<i>Drosophila melanogaster</i>	120–240		590–900	2×10^8
<i>Gadus morhua</i> (Atlantic cod)	~50		Not determined	3×10^8
<i>Physarum polycephalum</i>	80–280		~1,050	5×10^8
<i>Euglena gracilis</i>	800–1,000		~740	2×10^9
<i>Homo sapiens</i>	~300		~1,300	3×10^9
<i>Rattus norvegicus</i>	150–170		~6,500	3×10^9
<i>Zea mays</i>	3,000–9,000		Not determined	3×10^9
<i>Xenopus laevis</i>	500–760		6,500–7,800	8×10^9

Divergent (classical) evolution vs. concerted evolution



¿Porqué son tan parecidos los genes de las familias multigénicas?

- Aunque existen muchas copias de el mismo gen en el genoma y la duplicación ocurrió hace muchos millones de años todas las copias presentes en un genomas son prácticamente idénticas

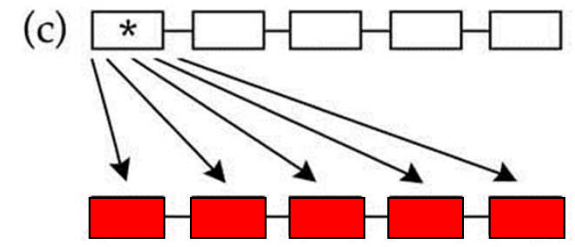
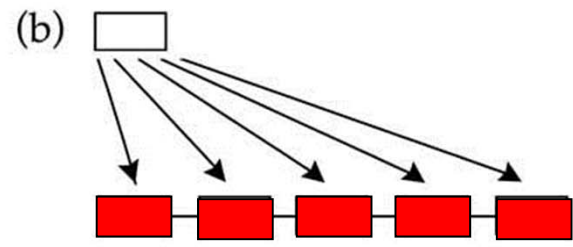
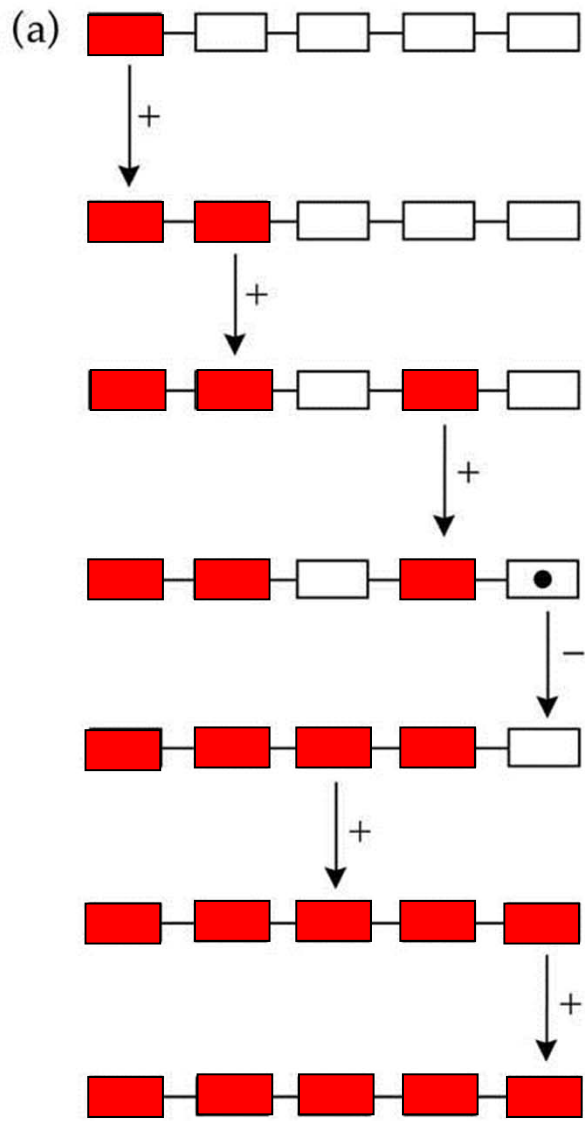


18S and 28S in *X. laevis* and *X. borealis* are identical.

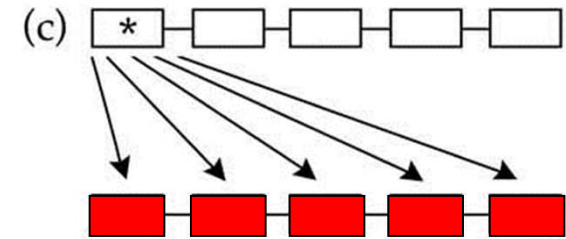
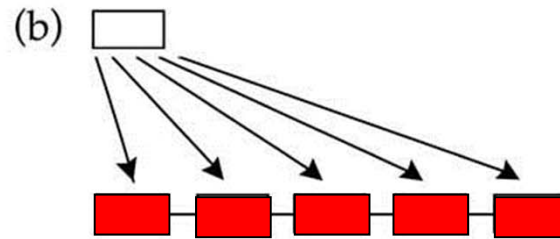
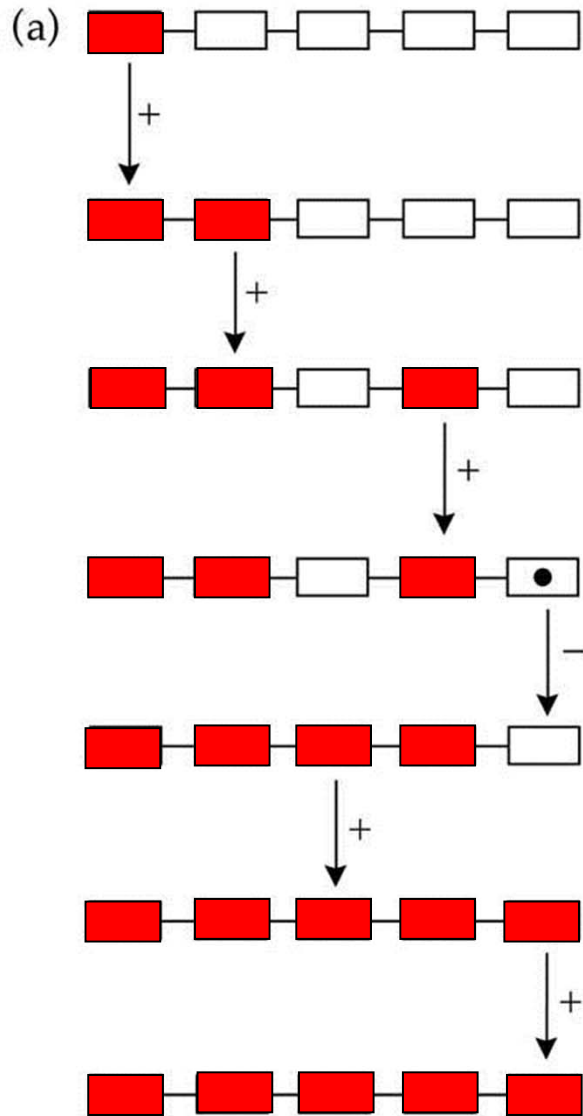
NTS regions differ between the two species.

NTS regions are identical within each species.

Conclusion: NTS regions in each species have evolved in concert, but have diverged rapidly between species.

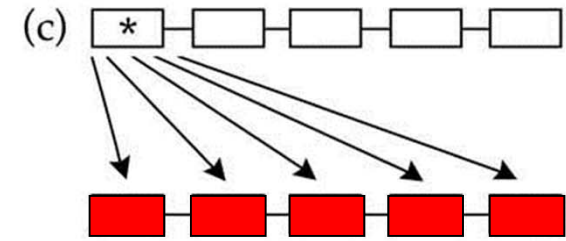
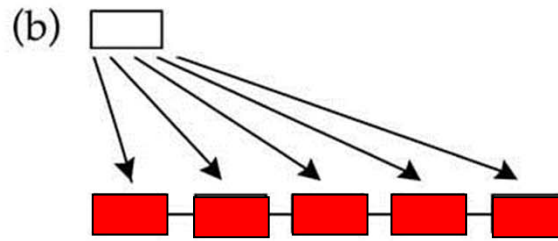
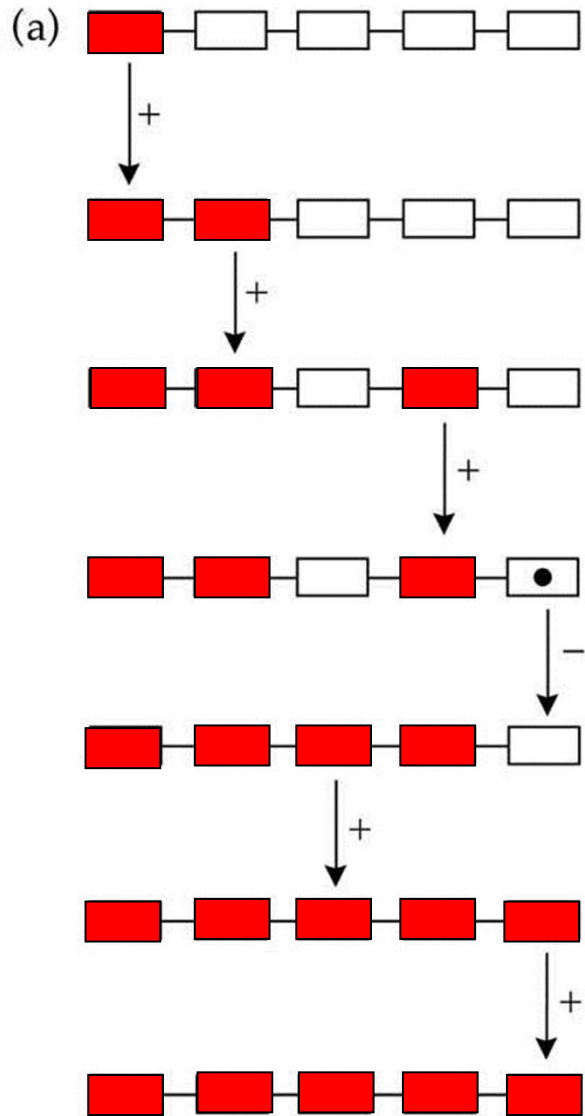


(a) Selección depuradora .
(b) Multiplicación reciente.
(c) Evolución concertada.



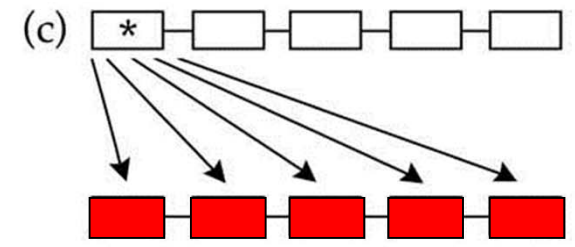
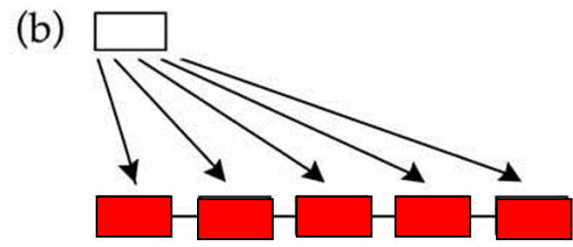
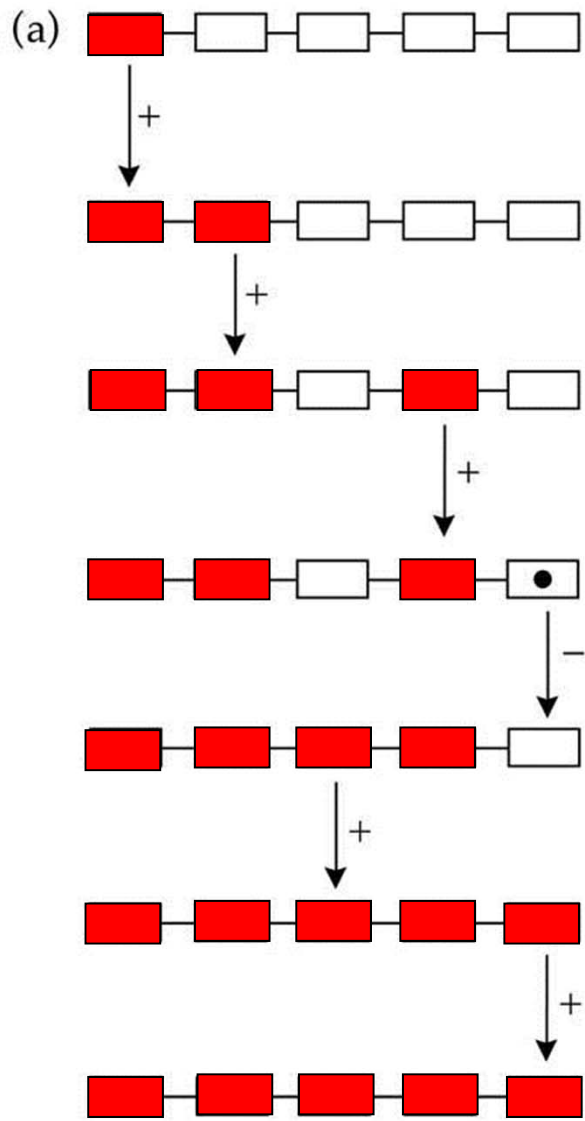
(a) Selección depuradora

Rechazada por el hecho de que las regiones NTS están conservadas intraespecíficamente como las tan secuencias de rRNA funcionales



(b) Multiplicación reciente

Rechazada por el hecho de que la homogeneidad intraespecífica no disminuye con el tiempo evolutivo



(c) Evolución Concertada

Evolución concertada

- Un miembro de una familia de genes no evoluciona independientemente de los otros miembros de la familia.
-
- Intercambia información de secuencia con otros miembros recíprocamente o no recíprocamente.
- A través de interacciones genéticas entre sus miembros, una familia multigénica evoluciona en concierto como una unidad.

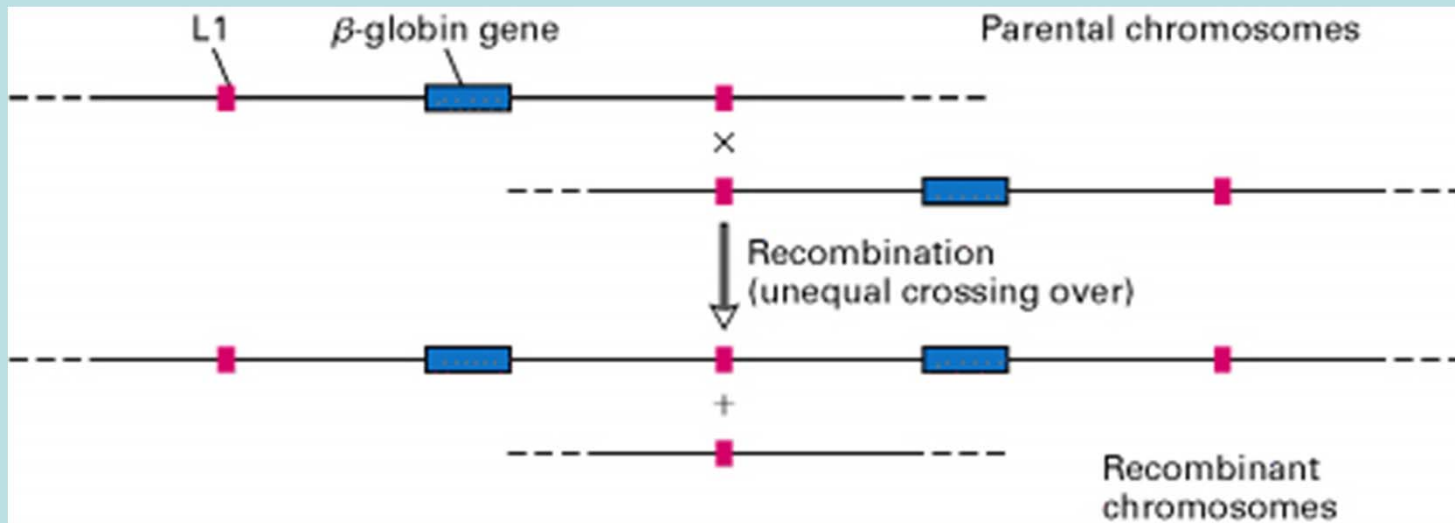
Mecanismos de evolución concertada

- 1. Crossing-over (entrecruzamiento desigual)
- 2. Conversión génica
- 3. Transposición duplicativa

Modos de producción de conversión génica:

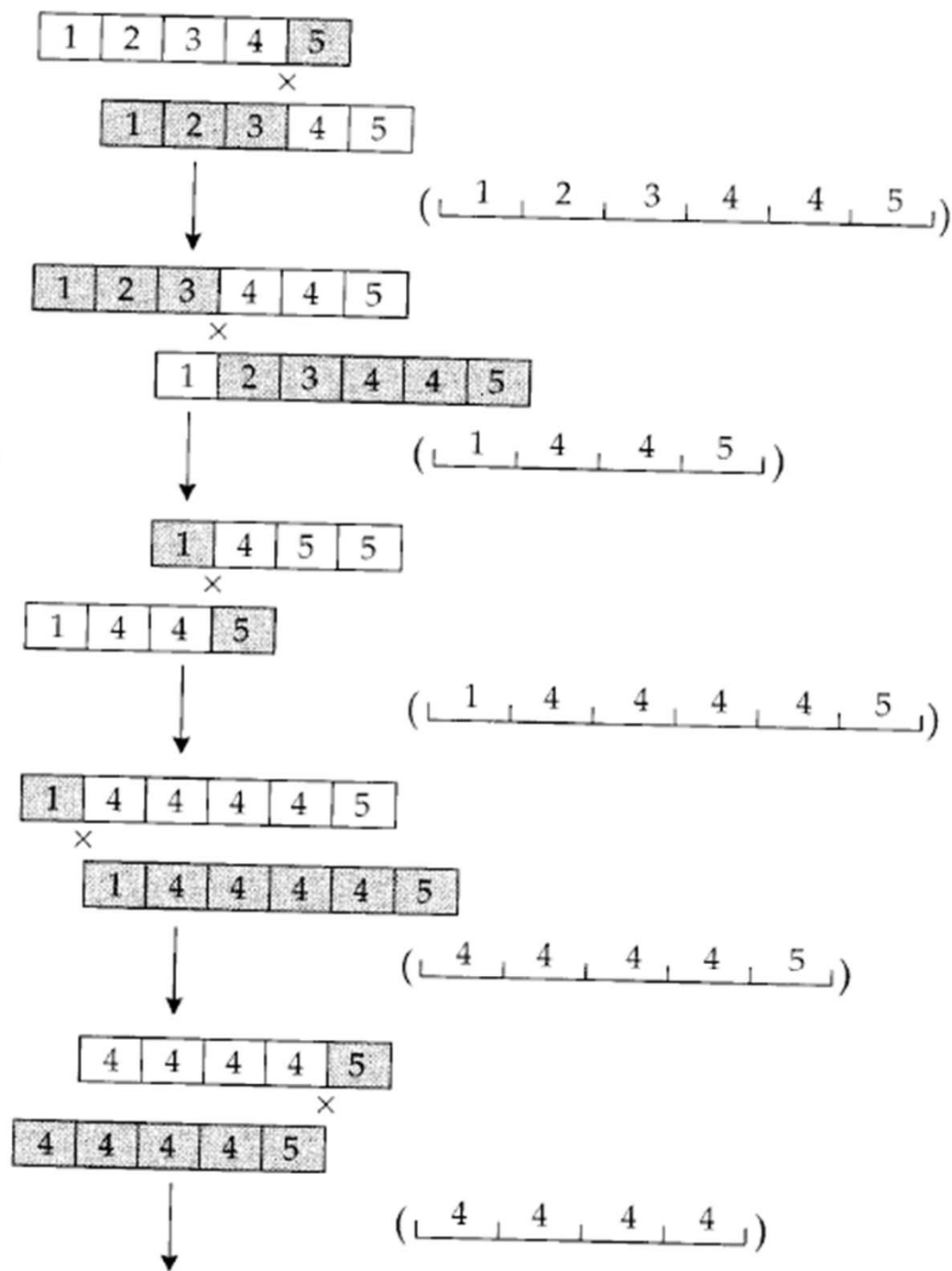
Recombinación no homóloga

- Recombinación no homóloga



Recombinación desigual

FIGURE 6.31 **Concerted evolution** by **unequal crossing over** (X). Repeated cycles of unequal crossover events cause the duplicated sequences on each chromosome to become progressively more homogenized. Different sequences are marked by different numbers. The sequences in parentheses on the right are the ones selected for the next round of unequal crossing over. The reciprocal sequence is shown as shaded boxes. The end result is a **takeover by the type-4** repeat. Note that unequal crossing over affects the number of repeated sequences on each chromosome. From Ohta (1980).



Conversión génica



Conversión génica

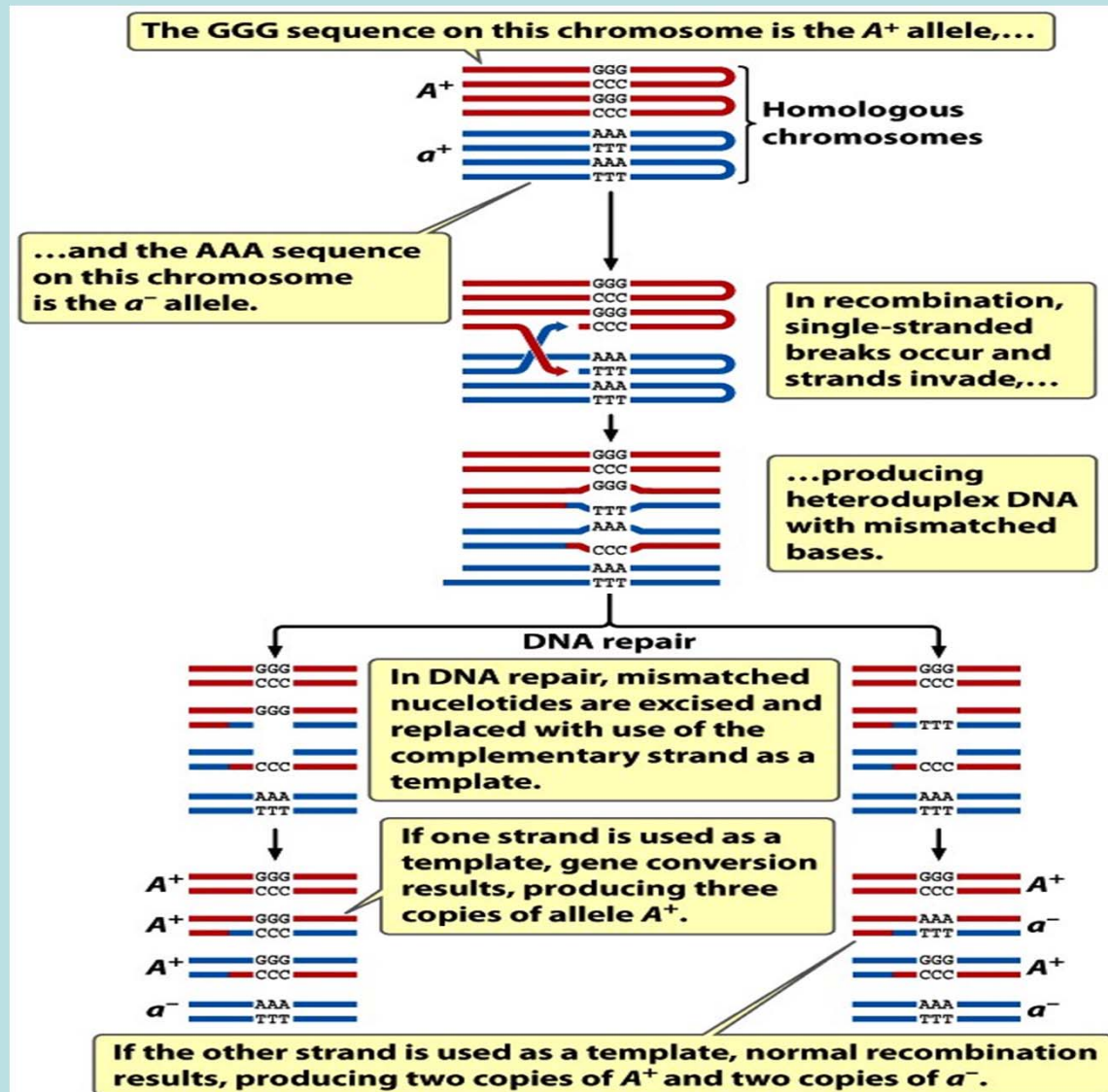
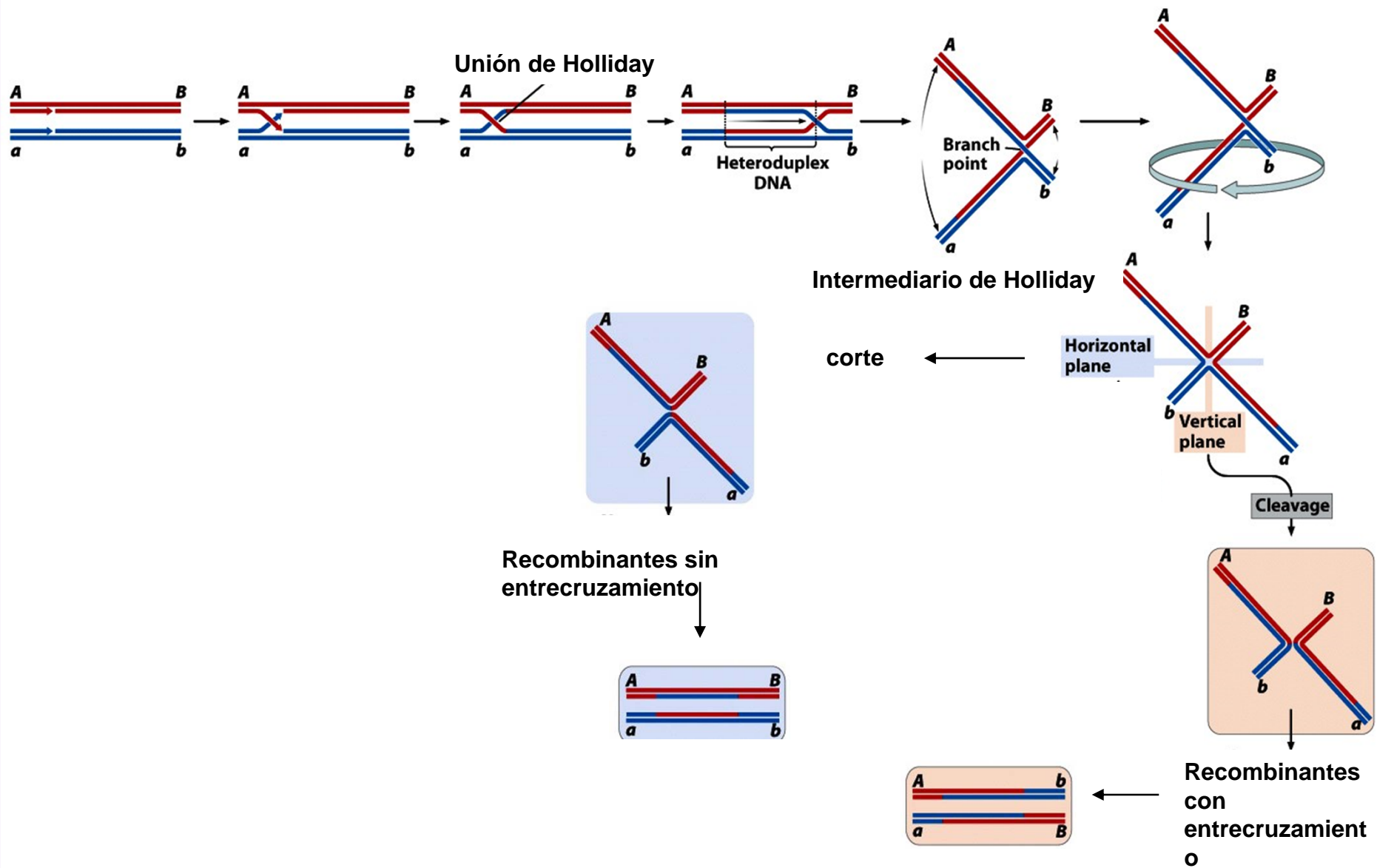
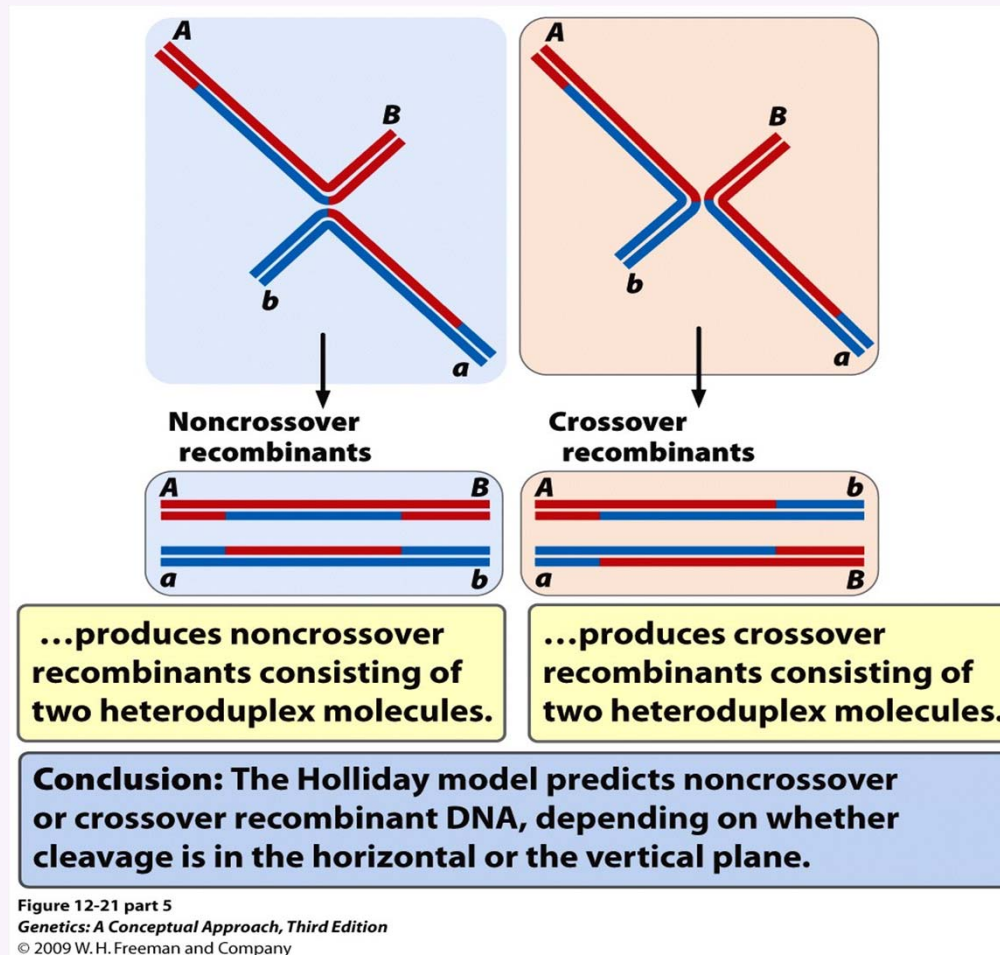


Figure 12-23
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition
 © 2009 W. H. Freeman and Company

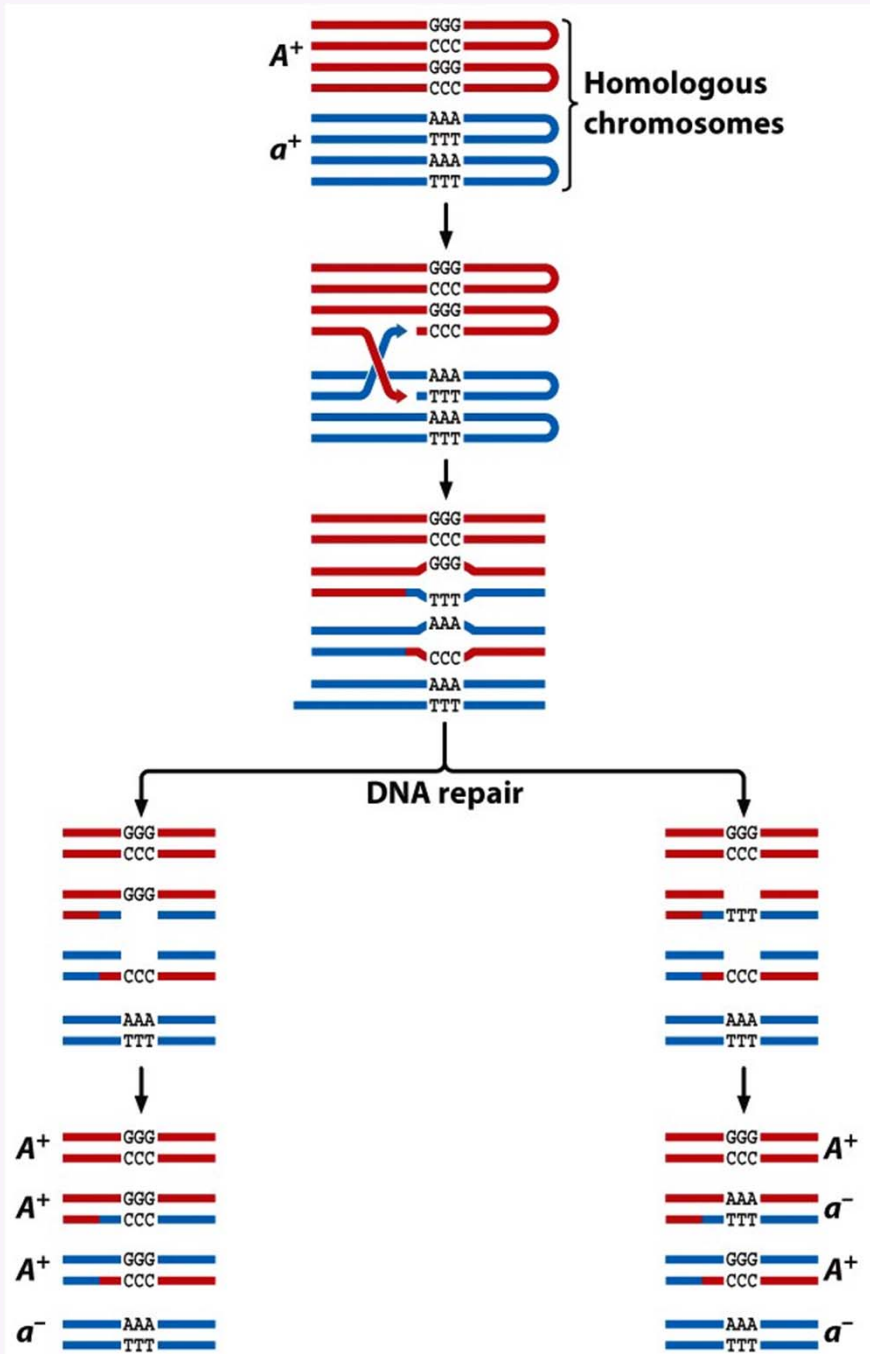
MODELO DE HOLLIDAY



Como consecuencia de la recombinación se produce un ADN heteroduplex que hay que reparar este proceso se conoce como Conversión Génica



La Conversión Génica es un proceso de intercambio genético y ocurre durante la reparación de errores de apareamiento entre las bases del heterodúplex de ADN



La secuencia GGG corresponde a el alelo A^+ y la secuencia AAA es el alo a^-

Durante la recombinación hay un corte en una cadena simple y las cadenas invaden..

Produciéndose un ADN heteroduplex con un apareamiento erróneo de bases.

Los nucleótidos mal apareados son cortados y reemplazados utilizando como molde la cadena complementaria

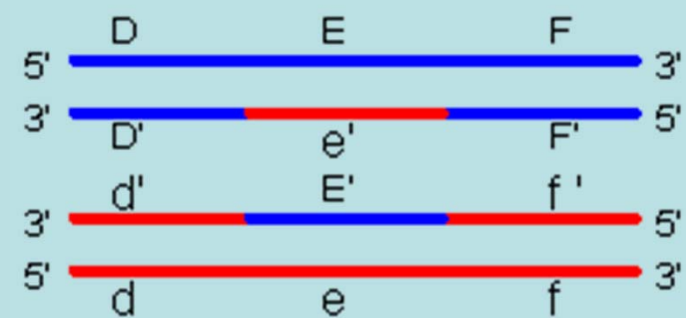
Si se utiliza como molde siempre la misma cadena en ambos casos obtenemos tres copias de A^+ y una de a^- (Parte izquierda del esquema)

Si se utilizan ambas cadenas como molde se obtienen dos copias de A^+ y dos copias de a^- . (Parte derecha del esquema)

Conversión Génética



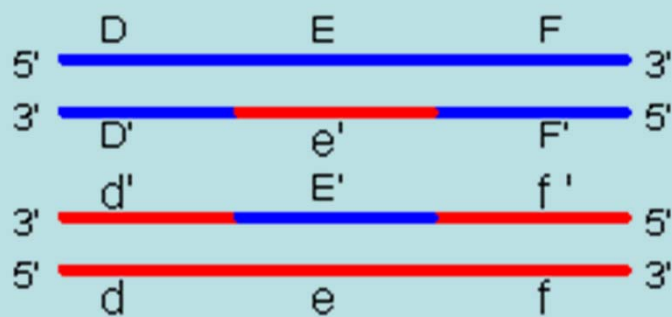
(a) Heteroduplexes



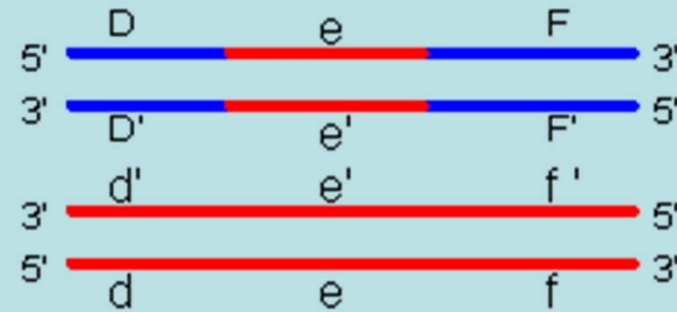
(a) Heteroduplexes formed by the resolution of Holliday structure or by other mechanisms.

Gene conversion (one possible origin)

(a) Heteroduplexes



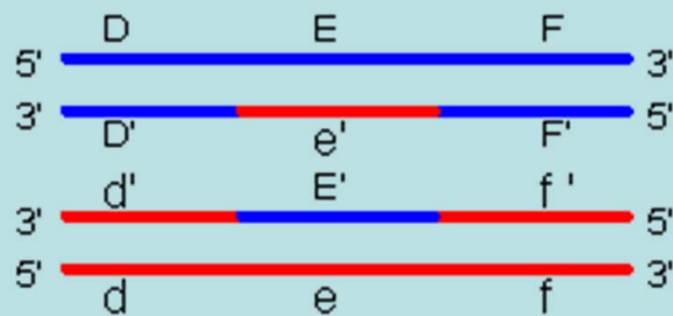
(b) Gene conversion



(b) The blue DNA uses the invaded segment (e') as template to "correct" the mismatch, resulting in gene conversion.

Gene conversion (one possible origin)

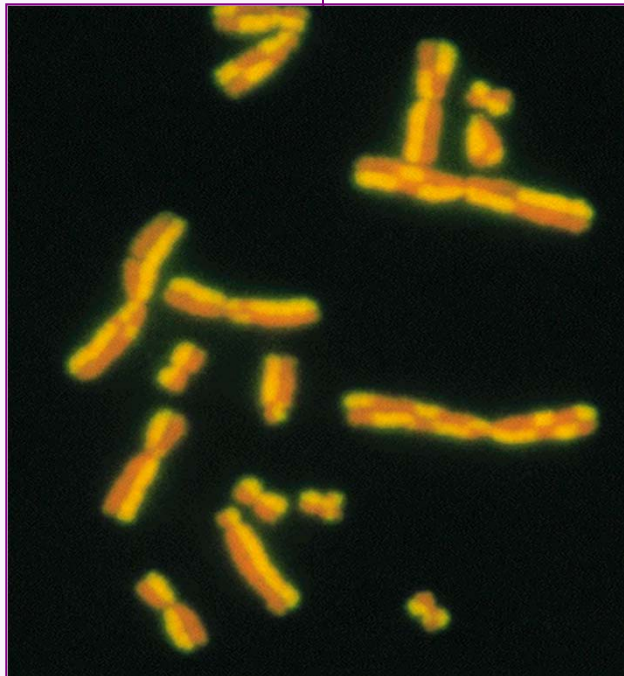
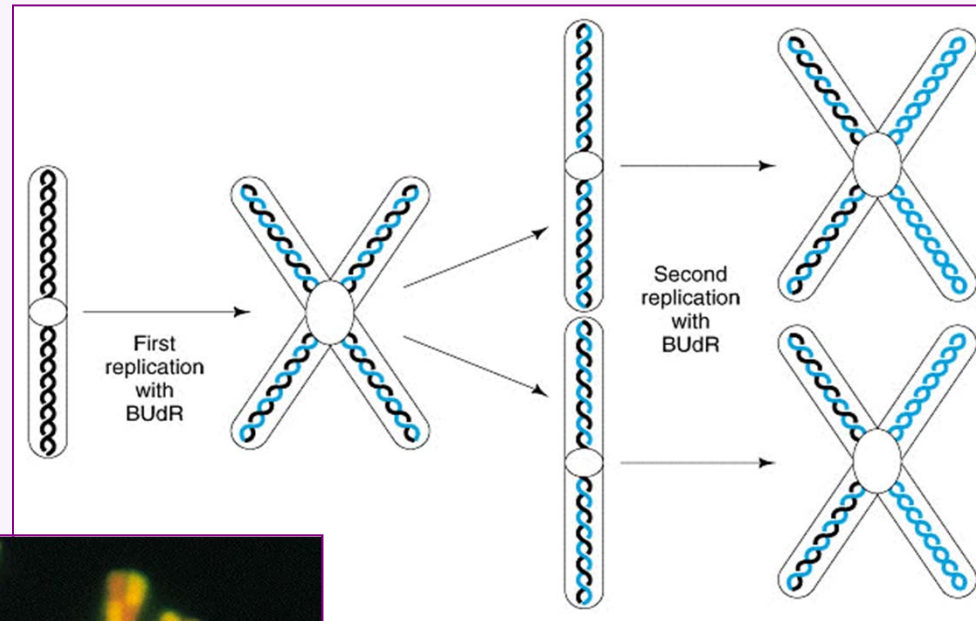
(a) Heteroduplexes



(c) No gene conversion



(c) Both DNA molecules use their original sequences as template to correct the mismatch. Gene conversion does not occur.



RECOMBINACIÓN MITÓTICA