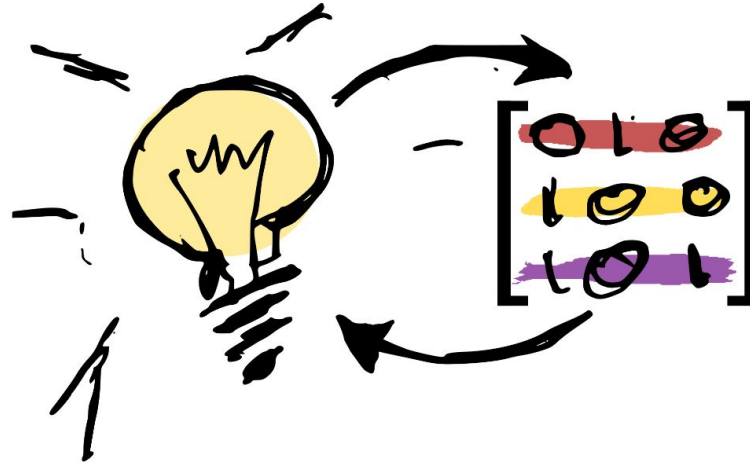




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Curso-Taller

Volver al futuro: ideas luminosas encuentran datos oscuros/masivos

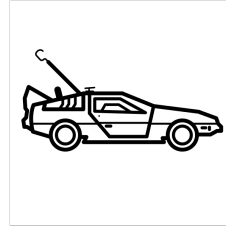
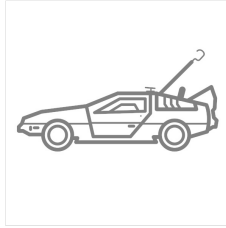
→ S. XX

S. XXI ←



Cierre de Módulo 1 (*Evolución molecular clásica y genómica*)

Lo que ya vimos,
más centrados en S. XX



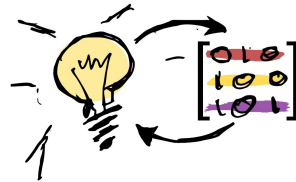
Hoy,
más centrados en S. XXI

Existencia de sesgos mutacionales y composicionales

Uso de líneas de acumulación de mutaciones para estudiar

Debate entre seleccionismo y neutralismo

- Sesgo mutacional y el rol de la selección en su evolución
- Si las mutaciones en sí son azarosas, o la selección puede jugar un rol ya en este paso

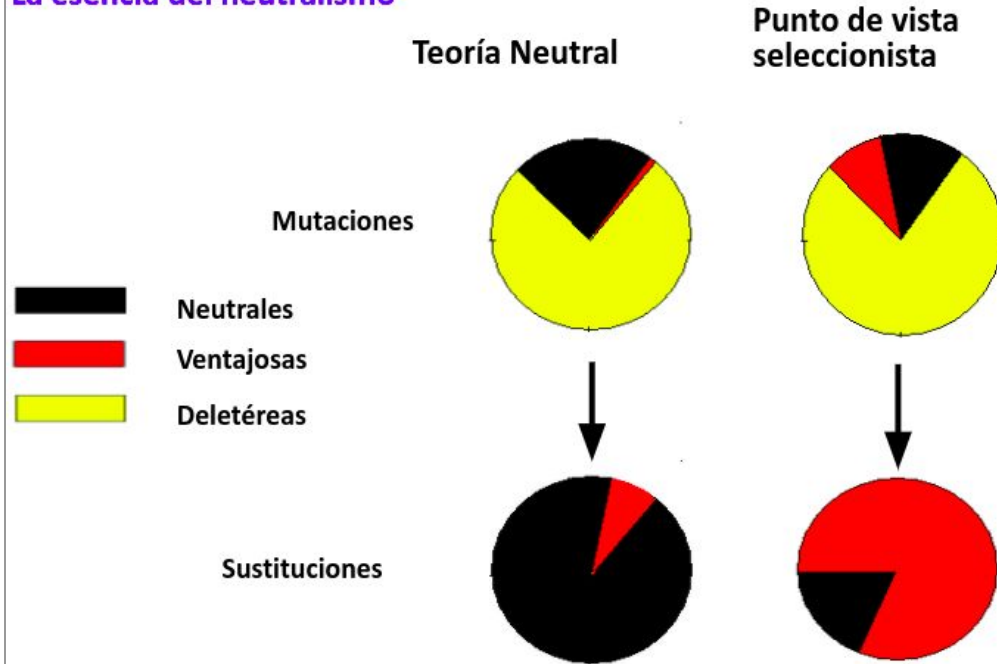


Obviamente, siempre hay un ida y vuelta...



Comparación entre la Teoría Neutral y el Seleccionismo

La esencia del neutralismo

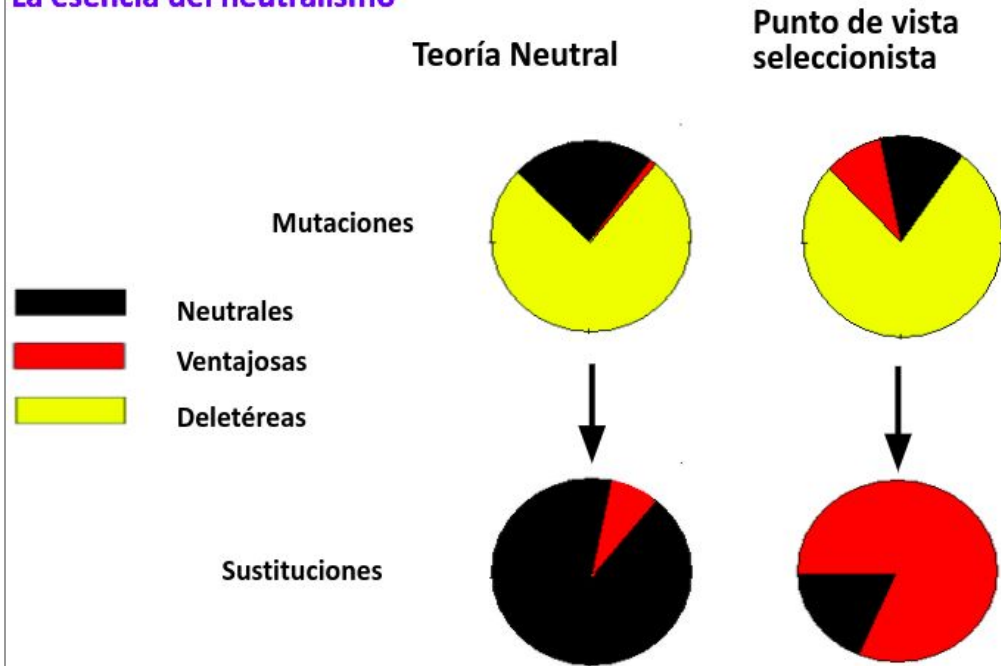


Clase pasada: cuál es la diferencia entre un punto de vista seleccionista y neutralista



Comparación entre la Teoría Neutral y el Seleccionismo

La esencia del neutralismo



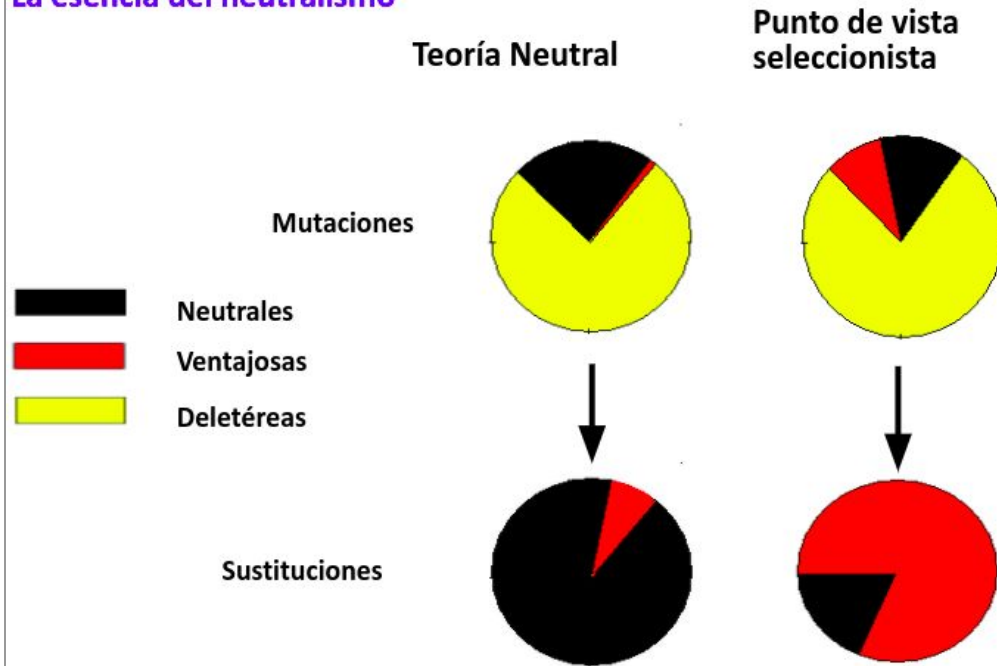
Existen puntos en común
Siempre asumimos que las mutaciones son azarosas!

Clase pasada: cuál es la diferencia entre un punto de vista seleccionista y neutralista



Comparación entre la Teoría Neutral y el Seleccionismo

La esencia del neutralismo



Existen puntos en común
Siempre asumimos que las mutaciones son azarosas!

“¿En un ambiente frío tienden a surgir espontáneamente más mutaciones que ayuden a lidiar con el frío?”

Seleccionistas y neutralistas pueden debatir cómo se da el proceso evolutivo, pero ante lo anterior (clásicamente) responden **No**.

Clase pasada: cuál es la diferencia entre un punto de vista seleccionista y neutralista



The origin of mutants

John Cairns, Julie Overbaugh & Stephan Miller



Título

Conclusión de esta partev

WHEN populations of single cells are subject to certain forms of strong selection pressure, variants emerge bearing changes in DNA sequence that bring about an appropriate change in phenotype. If the selection is being applied to cells growing in liquid, the population with the original genotype will sooner or later be supplanted by the variants; if the cells are immobilized on a plate, the variants will form colonies or papillae, rising above the rest of the population. Our problem is to determine how many of these variants are arising as a direct and specific response to the selection pressure (would not have occurred in its absence) and how many are 'spontaneous' (would have arisen even in the absence of selection).



The Directed Mutation Controversy and Neo-Darwinism

Richard E. Lenski and John E. Mittler

According to neo-Darwinian theory, random mutation produces genetic differences among organisms whereas natural selection tends to increase the frequency of advantageous alleles. However, several recent papers claim that certain mutations in bacteria and yeast occur at much higher rates specifically when the mutant phenotypes are advantageous. Various molecular models have been proposed that might explain these directed mutations, but the models have not been confirmed. Critics contend that studies purporting to demonstrate directed mutation lack certain controls and fail to account adequately for population dynamics. Further experiments that address these criticisms do not support the existence of directed mutations.

Esta controversia data por lo menos desde Cairns et al. (1988). Quedan papers opcionales en la página.



The Directed Mutation Controversy and Neo-Darwinism

Richard E. Lenski and John E. Mittler

A fundamental tenet of evolutionary biology is that mutations are random events. This tenet does not mean that mutation rates are unaffected by environmental factors or that all portions of the genome are equally susceptible to mutation. Indeed, enzymes that catalyze certain DNA repair processes are regulated by environmental factors, and many mutations are mediated by mobile elements that are not uniformly distributed in the genome (1, 2). Rather, the randomness of mutation refers to the supposition that the likelihood of any particular mutational event is independent of its specific value to the organism (3).



The Directed Mutation Controversy and Neo-Darwinism

Richard E. Lenski and John E. Mittler

A fundamental tenet of evolutionary biology is that mutations are random events. This tenet does not mean that mutation rates are unaffected by environmental factors or that all portions of the genome are equally susceptible to mutation. Indeed, enzymes that catalyze certain DNA repair processes are regulated by environmental factors, and many mutations are mediated by mobile elements that are not uniformly distributed in the genome (1, 2). Rather, the randomness of mutation refers to the supposition that the likelihood of any particular mutational event is independent of its specific value to the organism (3).

and mutations (23). We define as directed a mutation that occurs at a higher rate specifically when (and even because) it is advantageous to the organism, whereas comparable increases in rate do not occur either (i) in the same environment for similar mutations that are not advantageous or (ii) for the same mutation in similar environments where it is not advantageous (24). But we emphasize that the reality of directed mutation is disputed and its mechanistic basis, if real, is unknown. Consequently, details of experimental design, analysis, and inference (and possible limitations thereof) are critical to this discussion.



The Directed Mutation Controversy and Neo-Darwinism

Richard E. Lenski and John E. Mittler

A fundamental tenet of evolutionary biology is that mutations are random events. This tenet does not mean that mutation rates are unaffected by environmental factors or that all portions of the genome are equally susceptible to mutation. Indeed, enzymes that catalyze certain DNA repair processes are regulated by environmental factors, and many mutations are mediated by mobile elements that are not uniformly distributed in the genome (1, 2). Rather, the randomness of mutation refers to the supposition that the likelihood of any particular mutational event is independent of its specific value to the organism (3).

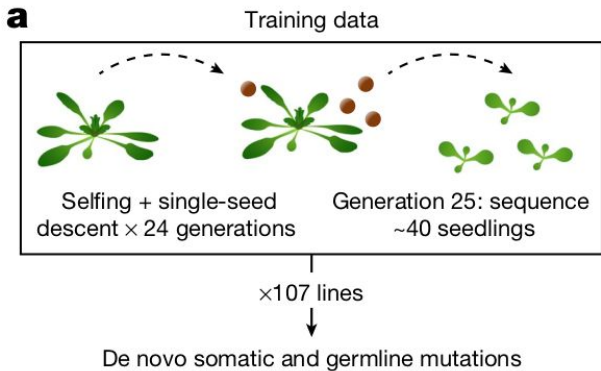
¿En qué sentido *azarosas*?

No es un tema espacial, siempre refiere al efecto ulterior en el *fitness*

¿Cómo sucedería esto?

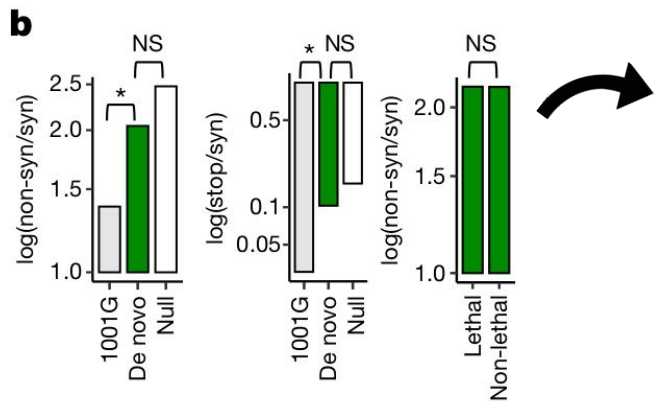
Al momento de la controversia faltaban mecanismos amparados en datos...

and mutations (23). We define as directed a mutation that occurs at a higher rate specifically when (and even because) it is advantageous to the organism, whereas comparable increases in rate do not occur either (i) in the same environment for similar mutations that are not advantageous or (ii) for the same mutation in similar environments where it is not advantageous (24). But we emphasize that the reality of directed mutation is disputed and its mechanistic basis, if real, is unknown. Consequently, details of experimental design, analysis, and inference (and possible limitations thereof) are critical to this discussion.

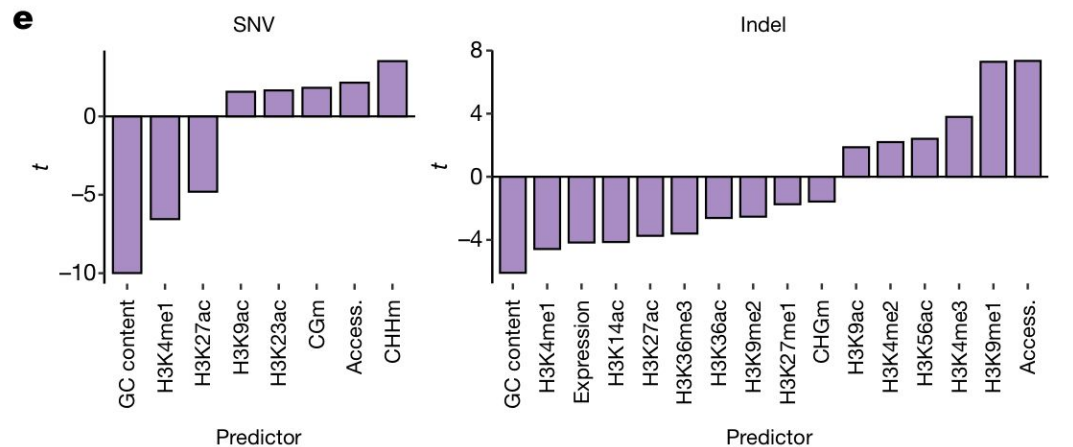
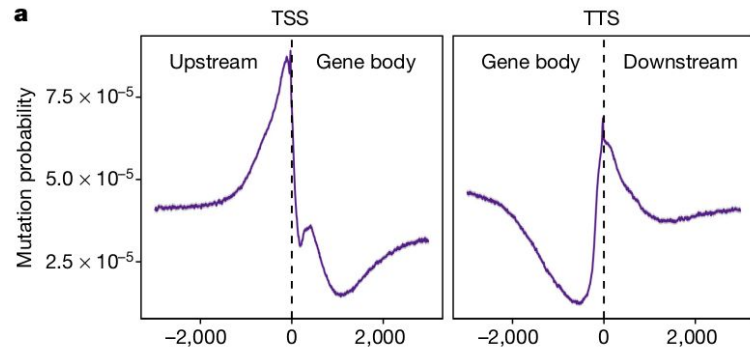
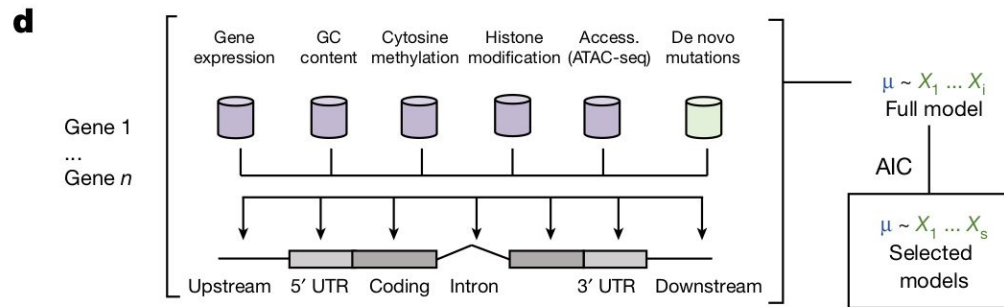


Conjunto de datos empleado

- Ya publicado un experimento de líneas MA de 107 líneas de *A. thaliana*, de 25 generaciones \rightarrow set de entrenamiento
- Agregan 400 líneas (200 del Norte + 200 del Sur europeo)
- Utilizan bases de datos de polimorfismos observados en naturaleza (1001G), así como datos de epigenética, expresión, calculan GC, etcétera.

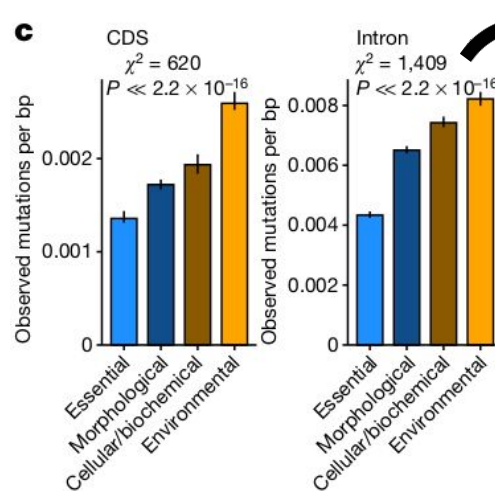
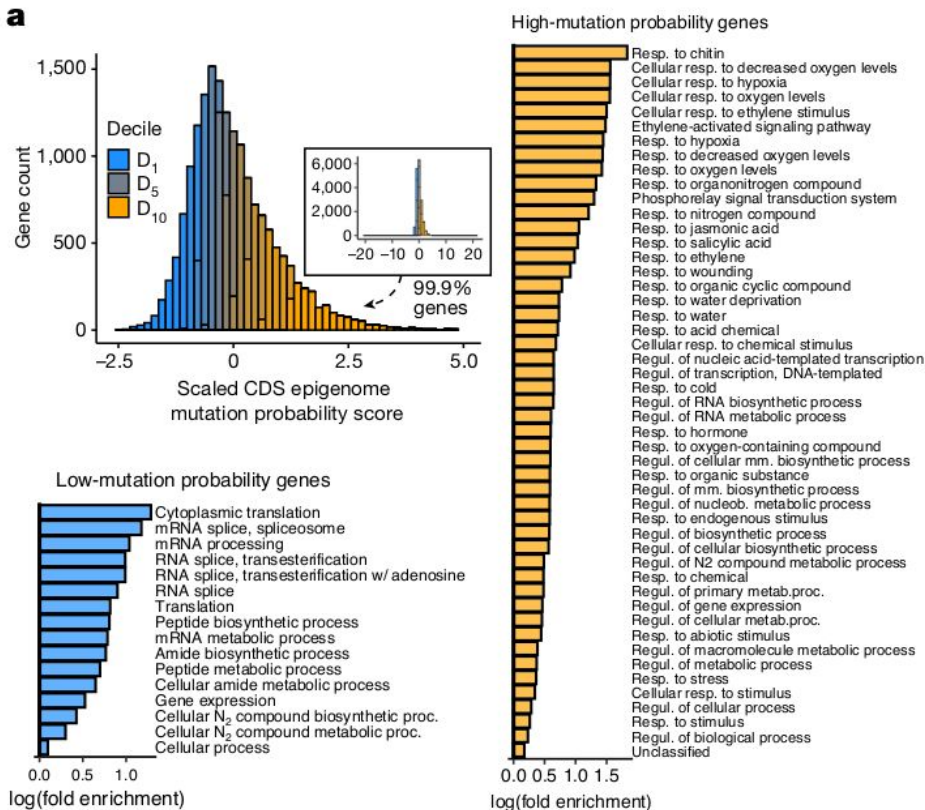


- Las mutaciones *de novo* de las líneas MA se acercan más a modelo nulo.
- El efecto no es explicable por un sesgo en el tipo de genes que afectan



Utilización de modelos lineales

- Generan modelos que vinculan diferentes variables bioquímicas/fisiológicas a los modelos génicos y las mutaciones *de novo*.
- Las correlaciones estimadas estimadas cierran con datos previos
- Observan diferencia entre CDS y UTR, tanto en el modelo como en datos.

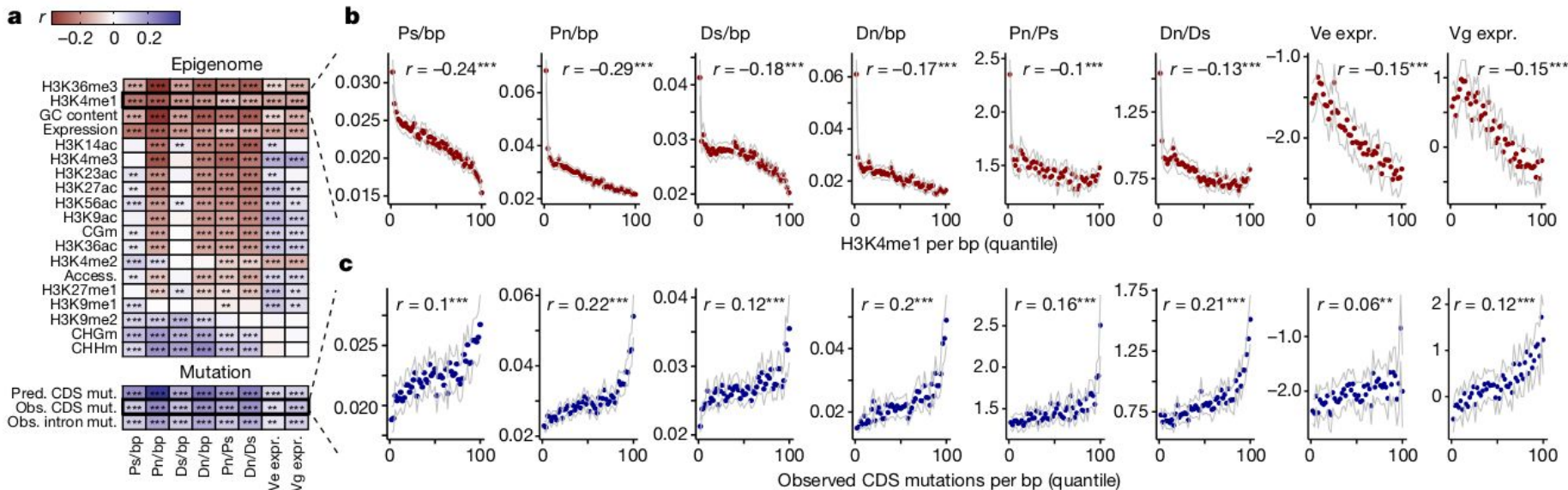


No sería un artefacto que surja de ver un determinado tipo de regiones

Probabilidad de mutación y función celular
 Funciones esenciales → baja probabilidad
 Regulación, respuesta → alta probabilidad

¿A veces observamos menores tasas no por purificación, si no porque surgen menos *a priori*?

¿A veces observamos mayores tasas por selección y porque surgen en mayor proporción *a priori*?



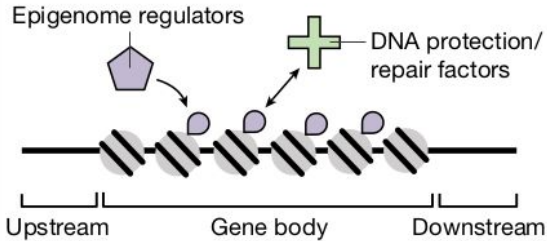
Rol de factores epigenéticos

Se observa una correlación negativa entre metilación, medidas de restricción evolutiva y tasa mutacional.

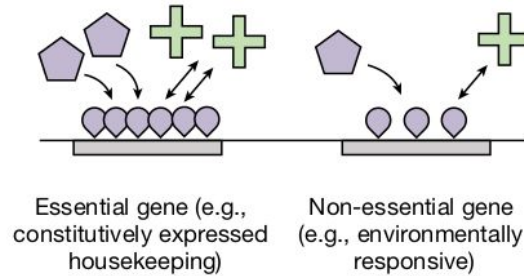
“In conclusion, mutation bias acts to reduce levels of deleterious variation in *A. thaliana*”



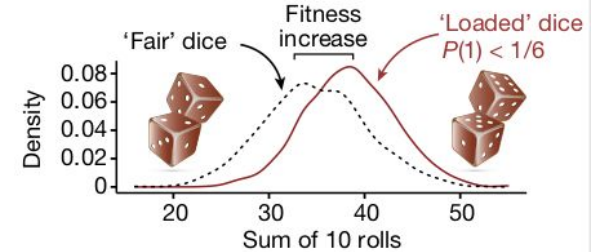
Reduced mutation rates in gene bodies



Reduced mutation rates in essential genes



Greater fitness via reduced mutation load
'Loaded dice analogy'



Modelo planteado

Reguladores epigenéticos → Tasas diferenciales de corrección según valor adaptativo → Sesgo mutacional (*a priori*)

- En el trabajo se asume que muchas correlaciones sustentan el modelo final (asumen causalidad).
¿Cómo se puede testear el modelo que proponen ellos? ¿Puede haber *confounding effects*?
- ¿Las cosas que asumimos como neutrales en las clases anteriores podrían surgir por este mecanismo selectivo?
- ¿Hasta dónde aporta datos del trabajo a la controversia del 80-90?
- ¿Cuáles son los puntos más flojos del trabajo?

Sturtevant (1937)

¿Si la mayoría de las mutaciones son deletéreas... por qué la tasa mutacional no es prácticamente cero?

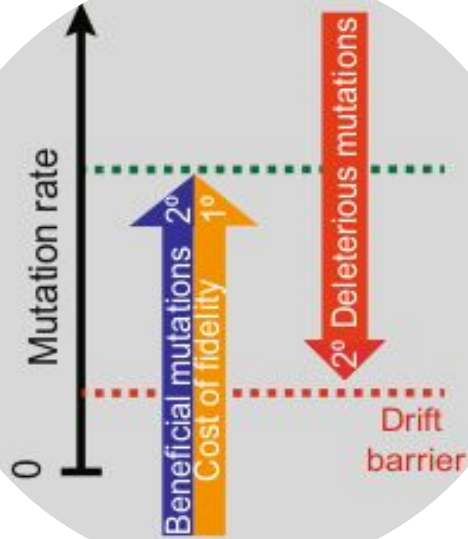


← **Sturtevant (1937)**

¿Si la mayoría de las mutaciones son deletéreas... por qué la tasa mutacional no es prácticamente cero?

Tres fuerzas contrapuestas:

- Mutaciones deletéreas
 - Mutaciones beneficiosas
 - Costo de la fidelidad
- *Dependen de una asociación entre lo que sube la tasa mutacional y lo seleccionado





← **Sturtevant (1937)**

¿Si la mayoría de las mutaciones son deletéreas... por qué la tasa mutacional no es prácticamente cero?

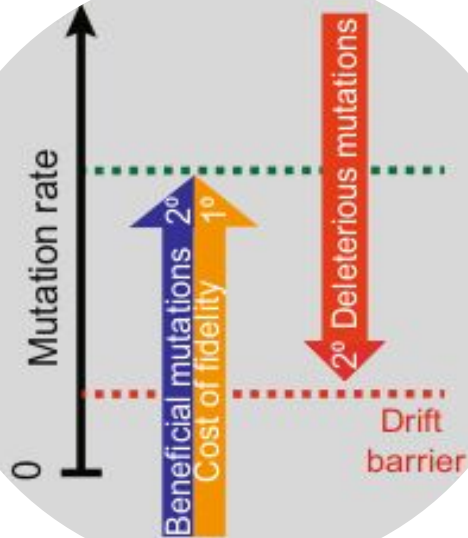
Tres fuerzas contrapuestas:

- Mutaciones deletéreas
 - Mutaciones beneficiosas
 - Costo de la fidelidad
- *Dependen de una asociación entre lo que sube la tasa mutacional y lo seleccionado

En la actualidad primaria la noción de “barrera de la deriva”

Cada vez que aumento la fidelidad, un nuevo aumento implica menos beneficio...

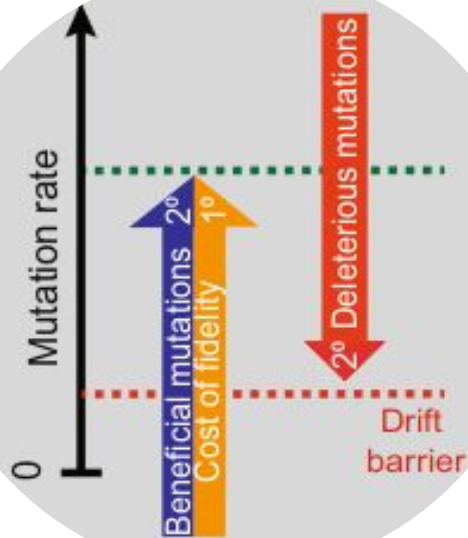
Llega un momento en que la deriva y otros factores impiden más fidelidad





← **Sturtevant (1937)**

¿Si la mayoría de las mutaciones son deletéreas... por qué la tasa mutacional no es prácticamente cero?



Tres fuerzas contrapuestas:

- Mutaciones deletéreas
 - Mutaciones beneficiosas
 - Costo de la fidelidad
- *Dependen de una asociación entre lo que sube la tasa mutacional y lo seleccionado

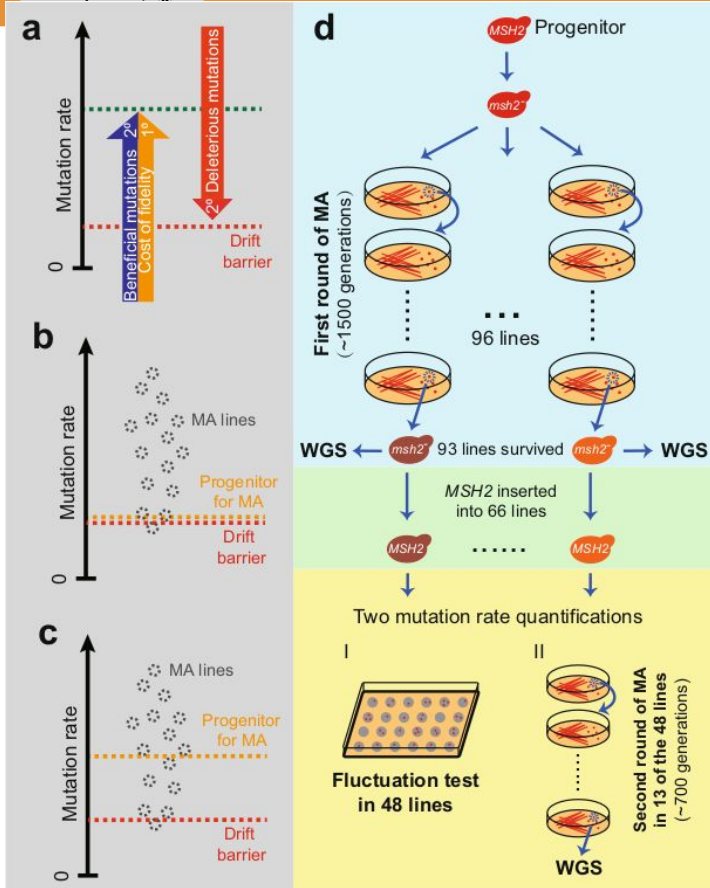
En la actualidad primaria la noción de “barrera de la deriva”

Cada vez que aumento la fidelidad, un nuevo aumento implica menos beneficio...

Llega un momento en que la deriva y otros factores impiden más fidelidad

¿Qué factor prima? ¿Cómo evoluciona la tasa y espectro de mutaciones?

Entramos en la idea central del paper...



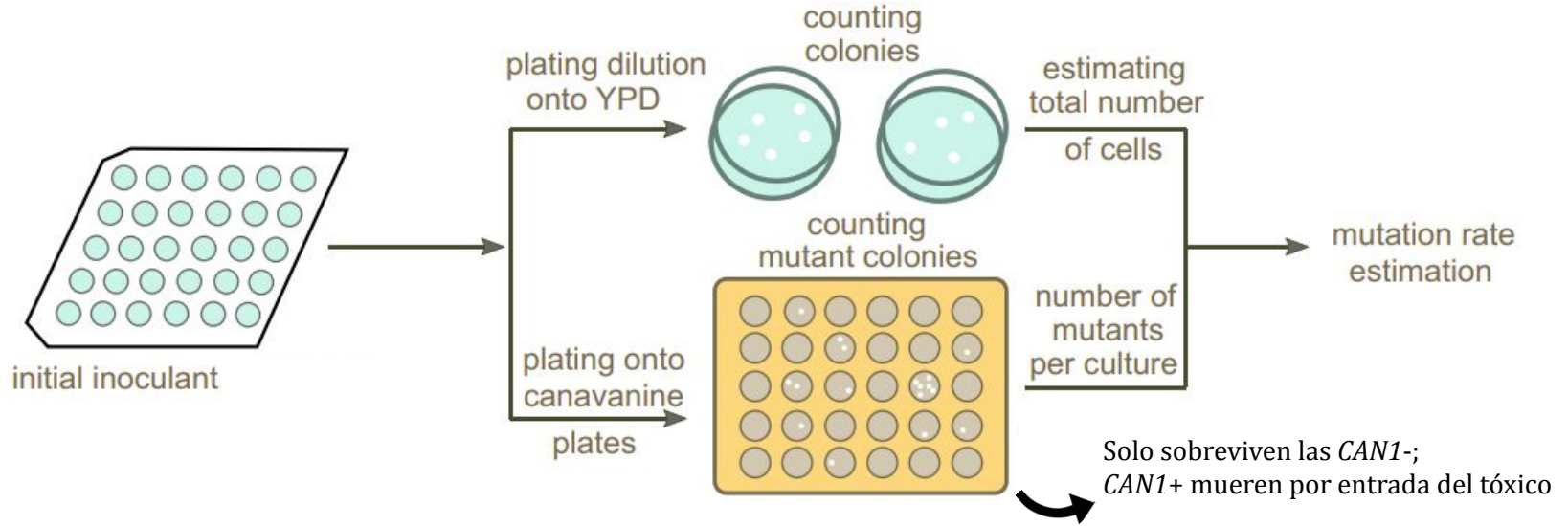
En el **modelo de arriba** y las condiciones de *a.* y *b.*, μ está sujeta a **selección estabilizadora** (mantenerse en un óptimo dado por varias fuerzas).

En la **hipótesis de la barrera** de la deriva, está sujeta a **selección direccional** (bajar lo más posible).



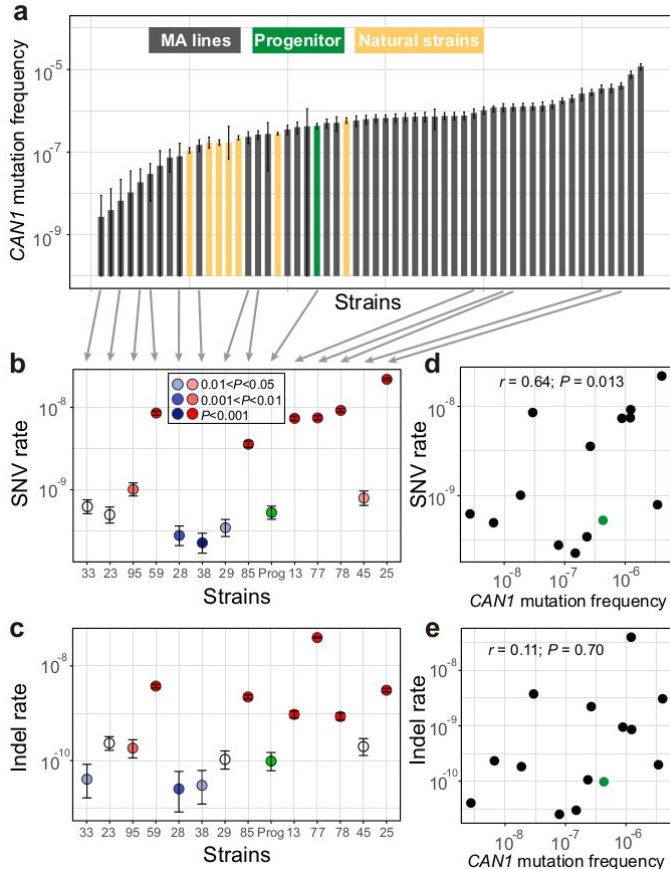
Cultivan líneas de *S. cerevisiae* bajo condiciones de aumento de mutación (*knockout* de gen de reparación).

Solo resta encontrar una forma de **cuantificar μ**



Metodología para el cálculo de μ

“The mutation frequency presented is the probability of loss-of-function in *CAN1* per cell division”



Obtienen μ para línea progenitora, MA y utilizan datos de líneas naturales

Las líneas MA tienen en su mayoría mayor μ , pero 30% está por debajo.

- ➔ el progenitor estaría por encima de la barrera de deriva
- ➔ repiten experimento sobre segunda línea MA (ahora *MSH2+*) y da consistente.

➔ la comparación de líneas MA con alto y bajo μ muestra rol de gen mutador

➔ la comparación de líneas MA con alto y bajo μ muestra rol de gen mutador

Selección estabilizadora en μ

Se espera $V_g/V_m < 4N_e$ ➔ observan valores por debajo.

Las líneas naturales tienen menos varianza en tasa mutacional respecto a lo teóricamente esperado.



a. y b. Selección estabilizadora

Varianza en mutación en líneas naturales es menores que en líneas MA

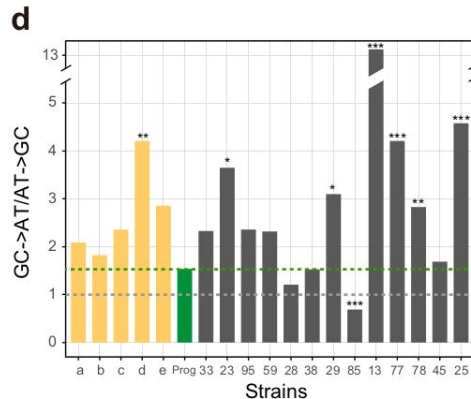
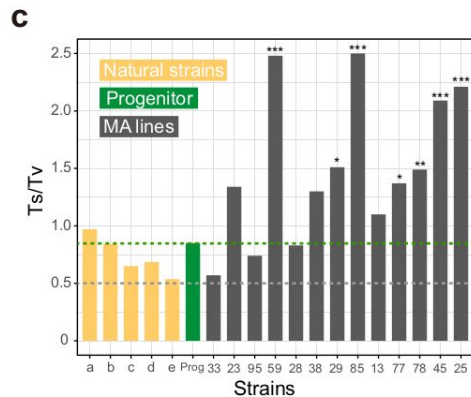
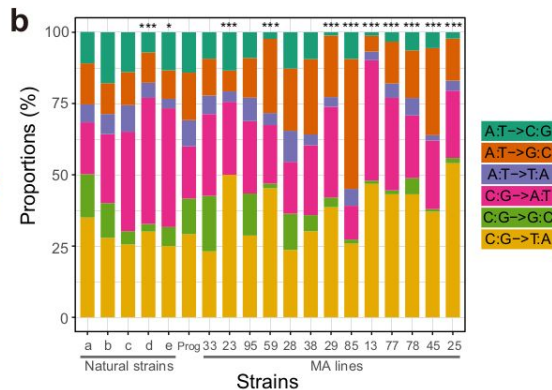
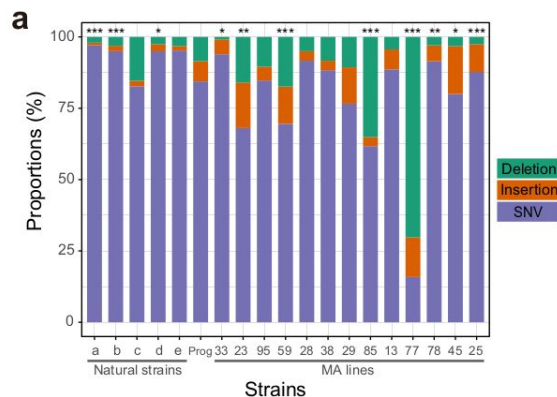
c. Relación transiciones/transversiones

- $T_s > T_v$ en líneas MA respecto a naturales.

- Selección estabilizadora actuando en líneas naturales, manteniendo T_s/T_v bajo.

d. Sesgo mutacional G:C → A:T

Líneas MA aumentan sesgo. →
 - ¿Control génico del sesgo y no sólo tendencia por equilibrio químico?
 - De nuevo, selección estabilizadora



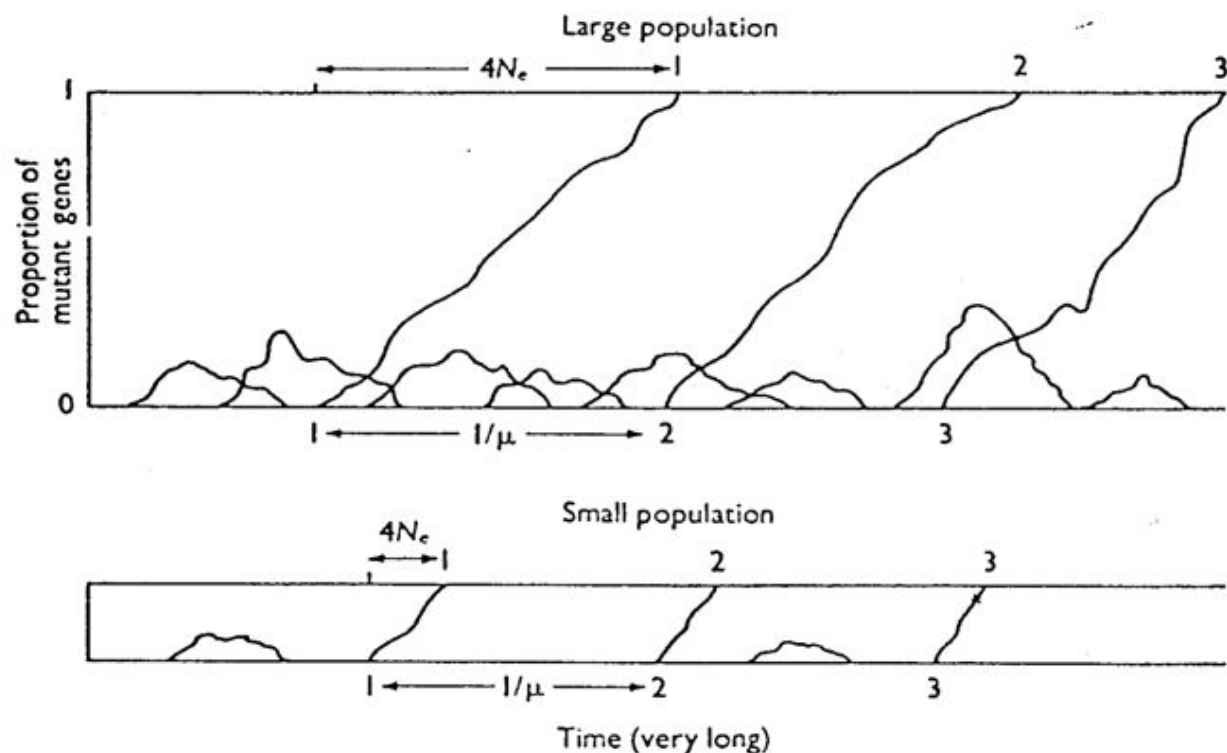


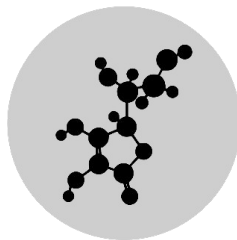
FIGURE 2-8. The fixation of neutral mutations. Comparison of the two figures shows that the number of substitutions is independent of the population size, although the time required for an individual fixation is proportional to the effective population size. The ratio of fixed to lost mutants is grossly exaggerated.

**Evolución molecular
clásica y genómica**



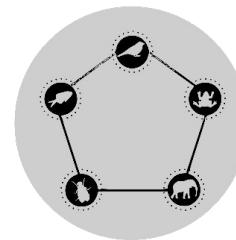
1/9 - 15/9

Metabolismo



4/10 - 13/10

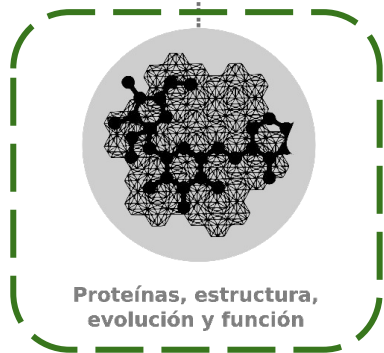
Dinámicas de biodiversidad



1/11 - 10/11

20/9 - 29/9

18/10 - 27/10



**Proteínas, estructura,
evolución y función**



Cerebro, lenguaje y cognición

Martes que viene pasamos al Módulo 2
(papers quedan hoy en la página)

Martes: IPMon (Salón de Planta Baja)
Jueves: FCien (Salón 201-203)