

# RAPIDA DIVERGENZA E DIVERSIFICAZIONE DELLE FUNZIONI GENETICHE DUPLICATE DEI MAMMIFERI

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE  
CORSO DI LAUREA TRIENNALE SCIENZE BIOLOGICHE  
ANNO ACCEDEMICO 2009/2020

Relazione finale di  
Sharon Simoncelli

Docente referente  
Marco Barucca

La duplicazione di geni porta a copie identiche dello stesso gene, le quali divergono e contribuiscono all'evoluzione di nuovi fenotipi.

Nell'articolo scelto, sfruttando un metodo filogenetico, che utilizza le distanze tra i profili di espressione genica, si classificano i seguenti processi evolutivi:

Il metodo può essere applicato a coppie di geni duplicati e richiede l'identificazione dei geni ortologi in una specie sorella strettamente correlata. I geni duplicati vengono chiamati genitore e figlio e i geni della specie sorella vengono chiamati outgroups



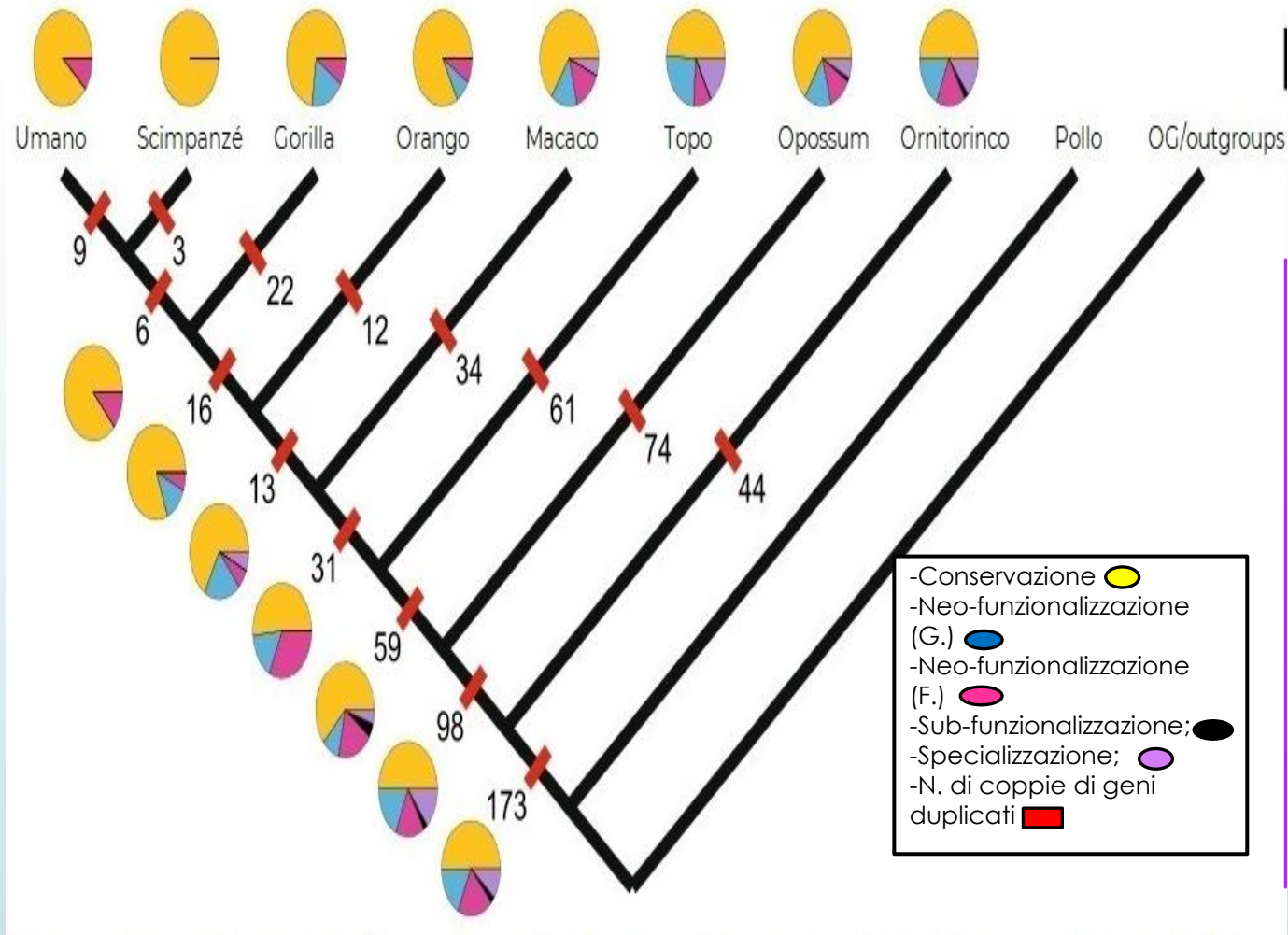
Per studiare i ruoli che hanno questi processi evolutivi il metodo è stato applicato a coppie di geni duplicati in 8 genomi di mammiferi:

- 1) Uomo (*Homo sapiens*);
- 2) Scimpanzè (*Pan troglodytes*);
- 3) Gorilla (*Gorilla gorilla*);
- 4) Orango (*Pongo pygmaeus abelii*);
- 5) Macaco (*Macaco mulatta*);
- 6) Topo (*Mus musculus*);
- 7) Opossum (*Monodelphis domestica*);
- 8) Ornitorinco (*Ornithorhynchus anatinus*).

Utilizzando le informazioni di sintenia dagli allineamenti dell'intero genoma (whole genome) per determinare la posizione del genoma ortologo e il principio di parsimonia per dedurre le modifiche genetiche, sono stati identificati i geni ortologhi.

Il metodo è stato applicato anche per i dati di RNA-seq. da tessuti di mammiferi quali:

- Cervello (femminile-maschile)
- Cervelletto (femm.-masch.)
- Cuore (femminile-maschile)
- Rene (femminile-maschile)
- Fegato (femminile-maschile)
- Testicolo



## Risultati:

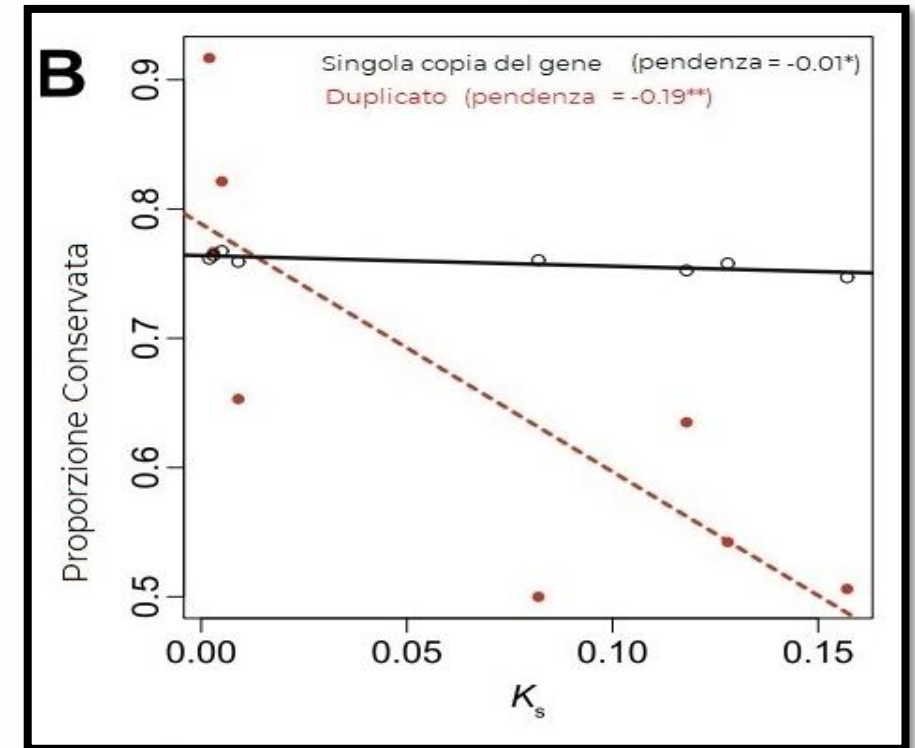
Si ottengono 654 coppie di geni duplicati di mammiferi, a cui viene applicato il metodo e si ottengono:

- 382 casi Conservazione;
- 213 casi Neo-funzionalizzazione (105G-108F);
- 9 casi Sub-funzionalizzazione;
- 50 casi Specializzazione;

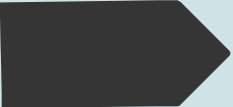
La maggior parte dei geni duplicati di mammiferi ha profili di espressione conservati.

Per capire come la conservazione funzionale cambi nel corso del tempo, sono state comparate le proporzioni dei geni duplicati funzionalmente conservati tra coppie di specie sorelle, separate da distanze evolutive variabili.

- I geni duplicati e i geni a copia singola di giovani mammiferi sono generalmente, funzionalmente conservati e che nuove funzioni si sviluppano nel corso del tempo;
- La differenza che si nota sulla pendenza tra le linee di regressione lineare dei minimi quadrati, mostrano la riduzione della conservazione funzionale nei geni a copia singola e nei geni duplicati;



Quindi la divergenza di espressione di geni duplicati si verifica rapidamente nei mammiferi.



Nell'articolo in esame si è investigato anche sulle tipologie di funzioni acquisite dai geni duplicati di mammiferi

Vengono comparate le specificità tissutali dei geni dei gruppi outgroups, genitore e figlio in ogni classe, a quelle dei geni a copia singola, che rappresentano geni tipici che non hanno cambiato il numero di copie.

Si utilizza il livello più alto di espressione relativa a ciascun gene come misura della sua specificità tissutale.

### **Classe Conservazione**

I geni dei gruppi outgroups tendono ad essere più ampiamente espressi rispetto ai geni a copia singola; mentre le copie genitore e figlio hanno specificità tissutali tipiche.

### **Classi Neo-funzionalizzazione**

(genitori-figlio)

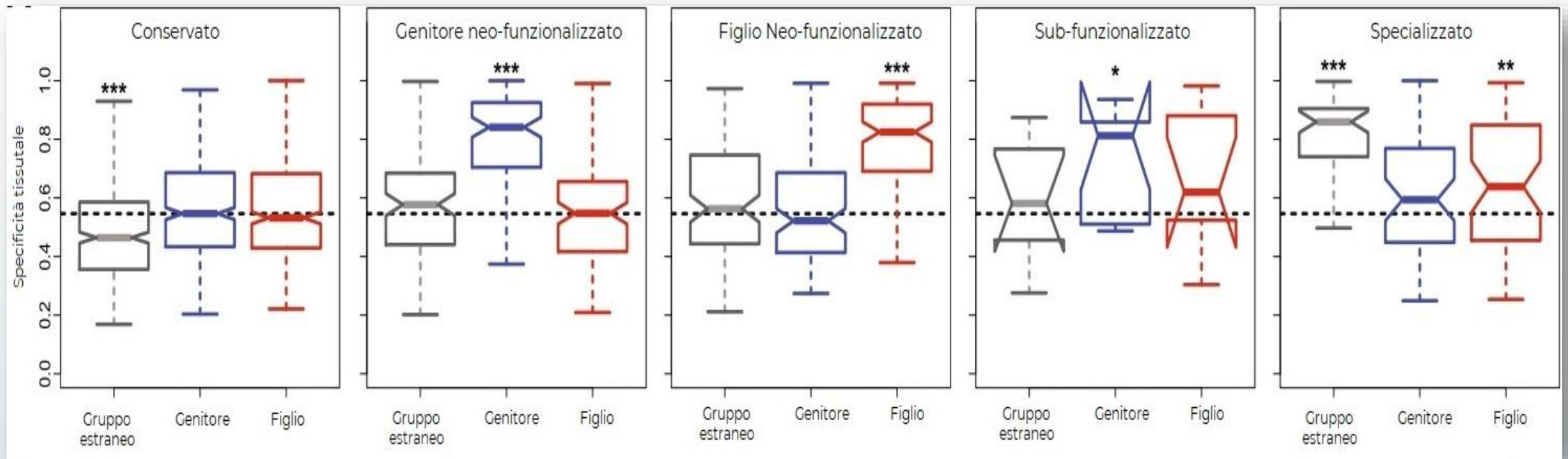
I geni dei gruppi outgroups e le copie dei geni duplicati con profili di espressione conservati hanno specificità tissutali tipiche; mentre le copie di geni con profili di espressione divergenti sono altamente tessuto specifici.

### **Classe specializzazione**

I geni dei gruppi outgroups sono altamente tessuto specifici; mentre sia i geni genitore e figlio mostrano un'elevata specificità tissutale leggermente elevata in relazione ai geni tipici.

### **Classe Sub-funzionalizzazione**

I geni di gruppi outgroups e i geni figlio hanno delle specificità tissutali tipiche; mentre le copie genitore hanno specificità tissutali aumentate.



LEGENDA  
 -Geni gruppi outgroups GRIGIO  
 -Geni del genitore BLU  
 -Geni del figlio ROSSO

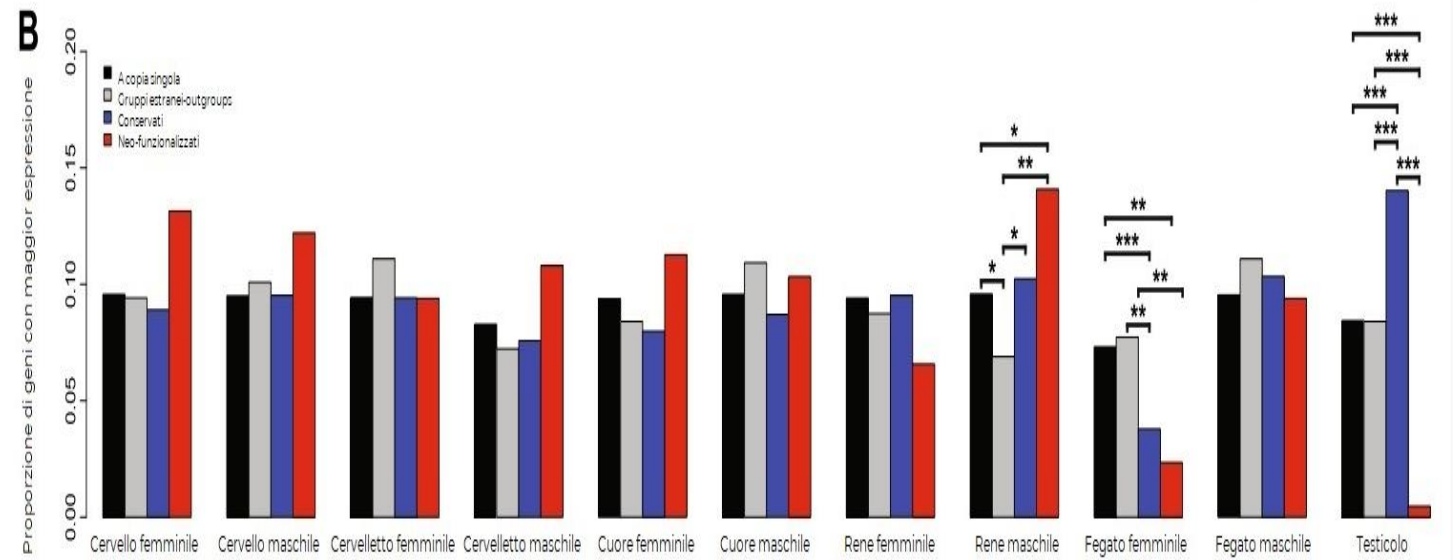
Questi diagramma a scatola mostrano le distribuzioni delle specificità tissutali.

Le divergenze funzionali in entrambi i duplicati si verificano quando il gene ancestrale è tessuto specifico.

L'acquisizione di una nuova funzione altamente tessuto specifica, mediante la neo-funzionalizzazione, si può verificare quando il gene ancestrale è ampliammento espresso.

Per determinare la tipologia delle funzioni specifiche che si sviluppano sotto neo-funzionalizzazione si comparano le proporzioni:

- 1) dei geni a copia singola;
- 2) dei geni dei gruppi outgroups;
- 3) dei geni funzionalmente conservati;
- 4) dei geni neo-funzionalizzati;
- 5) i livelli di espressione più elevati in ogni tessuto.



➔ Vi sono delle notevoli differenze nel:

➔ **RENE MASCHILE;**

➔ **FEGATO FEMMINILE;**

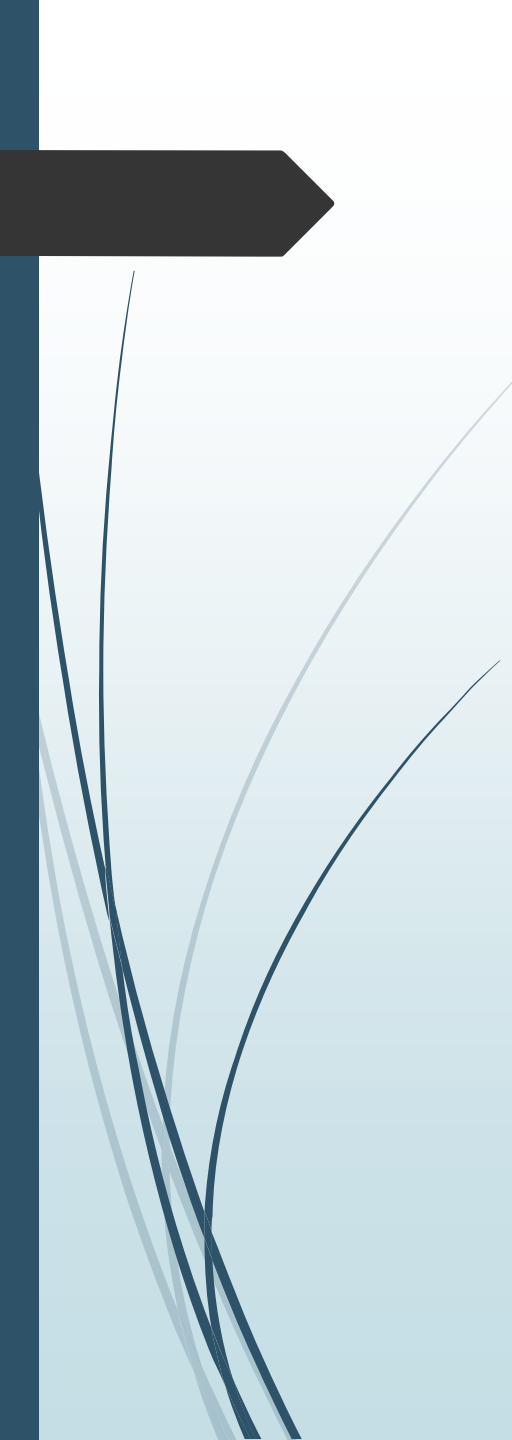
➔ **TESSUTI DEL TESTICOLO**





L'articolo in esame indica che dopo la duplicazione, l'espressione dei geni nel testicolo aumenta nelle copie di geni conservate e diminuisce nelle copie di geni neo-funzionalizzate.

Perciò al contrario delle tendenze osservate nel rene maschile e nel fegato femminile, entrambe le copie dei geni alterano la propria espressione nel testicolo in modi opposti, così che le copie dei geni neo-funzionalizzate tessuto specifiche, risultino altamente sotto rappresentate.



L'articolo mette in relazione i dati appena raccolti, con i risultati ricavati applicando lo stesso metodo di classificazione ai geni duplicati di *Drosophila melanogaster* e *D.pseudoobscura*.

- Contrariamente alle osservazioni fatte nei duplicati dei geni di mammiferi, la maggior parte dei duplicati dei geni di *Drosophila* sono neo-funzionalizzati.
- La divergenza di espressione nei geni duplicati è più rapida rispetto a quella dei geni a copia singola dei mammiferi.
- La neo-funzionalizzazione dei geni di *Drosophila* avviene principalmente nelle copie figlio, mentre si verifica in ugual frequenza nelle copie dei geni figlio e genitore di mammiferi.
- I geni neo-funzionalizzati in *Drosophila* sono soprattutto testicolo specifici, quelli dei mammiferi sono per lo più esclusi dal testicolo ed espressi in vari altri tessuti.

L'analisi riportata in questo articolo è la prima ad utilizzare i dati di espressione genica e le relazioni filogenetiche tra specie per classificare i processi evolutivi conducendo il mantenimento dei duplicati di mammiferi su una scala di un intero genoma.

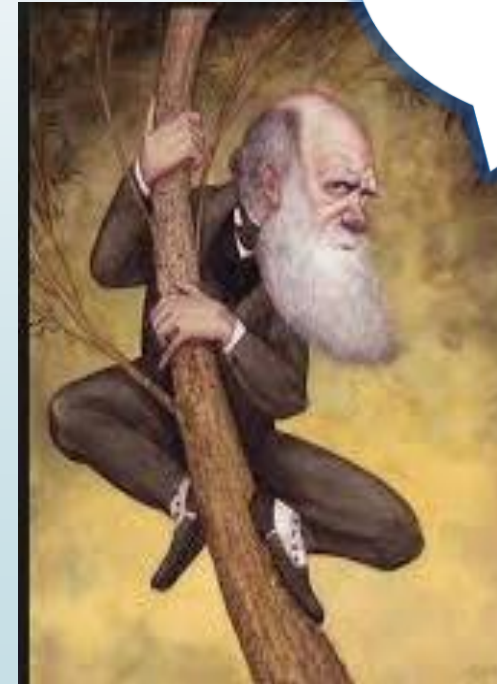
### **In conclusione:**

Dall'articolo esaminato si evince che la maggior parte dei geni duplicati dei mammiferi è funzionalmente attiva perché divergono rapidamente durante il tempo evolutivo, acquisendo una varietà di funzioni tessuto specifiche;


Mette in evidenza le differenze chiave nel mantenimento dei geni duplicati tra i mammiferi e la *Drosophila*;

Infine questo studio va ad avvalorare l'ipotesi che la selezione positiva conduce all'evoluzione funzionale di geni duplicati in entrambe le linee evolutive.

GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!!!



Reference gentiuno.com



Dall'articolo preso in esame in questa discussione, è possibile classificare i processi evolutivi, utilizzando un metodo filogenetico, capace di condurre il mantenimento dei geni duplicati, quantificando la divergenza tra il loro profilo di espressione genica spaziale e quello della loro singola copia del gene ortologo in una specie sorella strettamente correlata.

Sono stati presi in esame coppie di geni duplicati in 8 genomi di Mammiferi, usando i dati provenienti da 11 tessuti per costruire il profilo di espressione genica spaziale.

Dagli esami riportati nell'articolo si evince che:

- 1) I duplicati di geni di giovani Mammiferi spesso sono funzionalmente conservati e l'espressione di divergenza aumenta rapidamente nel corso del tempo evolutivo;
- 2) La divergenza di espressione genica provoca una maggiore specificità tissutale, con una sovra rappresentanza di espressione nei reni maschili, una sotto rappresentanza di espressione nel fegato femminile e una forte sotto rappresentanza di espressione nel testicolo.

I risultati rivelano che i geni duplicati di mammiferi sono inizialmente funzionalmente conservati e che successivamente subiscono una rapida divergenza funzionale nel corso del tempo evolutivo, acquisendo diversi ruoli biologici tessuto-specifici.

Queste osservazioni sono però in netto contrasto con i risultati osservati nei geni duplicati di *Drosophila*, la motivazione è da ricercare nel numero ridotto di dimensioni tra le due popolazioni, questo implica una selezione naturale nell'evoluzione funzionale dei geni duplicati.