



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

GUÍA DOCENTE DE FILOGENIA MOLECULAR

La presente guía docente corresponde a la asignatura FILOGENIA MOLECULAR (PHYLO), aprobada para el curso lectivo 2017-2018 en Junta de Centro y publicada en su versión definitiva en la página web de la Escuela Politécnica Superior. La guía docente de PHYLO aprobada y publicada antes del periodo de matrícula tiene el carácter de contrato con el estudiante.



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

ASIGNATURA

FILOGENIA MOLECULAR (PHYLO)

1.1. Código

33081 del Máster en Bioinformática y Biología Computacional

1.2. Materia

Análisis de secuencias

1.3. Tipo

Obligatoria

1.4. Nivel

Máster

1.5. Curso

1º

1.6. Semestre

1º

1.7. Número de créditos

3 ECTS

1.8. Requisitos previos

Se indican los requisitos para cursar con aprovechamiento la asignatura “Filogenia Molecular” así como las asignaturas en las que se cubren dichos requisitos

- Conocimientos de estructura de ácidos nucleicos y proteínas
- Conocimientos de evolución molecular



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

Estos conocimientos se deben haber adquirido en cualquiera de los grados en ciencias de la vida/salud o en la asignatura “Complementos Docentes Bioquímica y Biología Molecular”

Para garantizar la asimilación de los contenidos y la adquisición de habilidades se recomienda

- la lectura crítica de los textos de la bibliografía
- el uso del material electrónico disponible en la plataforma Moodle (<http://moodle.uam.es>)
- la revisión de material complementario en la red.

Es recomendable disponer de un dominio de inglés para leer la bibliografía de consulta.

Asimismo, se requiere

- Trabajo individual antes de las sesiones teóricas y prácticas: Lectura del material a cubrir con el objetivo de familiarizarse con los conceptos que se van a manejar y los problemas a resolver.
- Trabajo individual posterior a las sesiones:
 - Revisión de las notas tomadas en clase.
 - Consulta de la bibliografía.
 - Realización de ejercicios.
- Trabajo en grupo
 - Realización de las prácticas de la asignatura.
 - Participación en los grupos de debate.

1.9. Requisitos mínimos de asistencia a las sesiones presenciales

Se plantean dos itinerarios, uno con asistencia obligatoria a clase y otro sin ella. Los estudiantes deberán optar por uno u otro desde el principio del curso y cumplir con los distintos requisitos de evaluación que conlleva cada uno de los modelos, publicados en la presente guía docente (ver apartado 4).

ITINERARIO CON ASISTENCIA OBLIGATORIA A CLASE

La asistencia es obligatoria al menos en un 80%.

ITINERARIO SIN ASISTENCIA OBLIGATORIA A CLASE

La asistencia es muy recomendable aunque no obligatoria.

1.10. Datos del equipo docente

Horario de tutorías: Petición de cita previa en clase o por correo electrónico.

Dr. Ugo Bastolla (Co-cordinador)



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

Centro de Biología Molecular “Severo Ocha”
CSIC-Departamento de Biología Molecular
Despacho: 312.2 CBMSO
Teléfono: +34 91-196-4633
Correo electrónico: ubastolla@cbm.csic.es
Página web: <http://ub.cbm.uam.es>

Dra. Cristina Grande
Departamento de Biología
Facultad de Ciencias
Laboratorio: BIO4 (Edificio Biológicas)
Teléfono: +34 91 497 2359
Correo electrónico: cristina.grande@uam.es

Dr. Diego San Mauro
Universidad Complutense
Laboratorio:
Teléfono: +34 91 394 4948
Correo electrónico: dsanmaur@ucm.es

Dr. Luis del Peso (Co-cordinador)
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Laboratorio: 252 (Instituto de Investigaciones Biomédicas)
Teléfono: +34 91 585 44 40
Correo electrónico: luis.peso@uam.es
Página web: <https://www.bq.uam.es/miembros/lpeso/index.phps>

1.11. Objetivos del curso

En este curso se tratan los modelos matemáticos, los algoritmos y los programas informáticos utilizados para identificar las relaciones evolutivas entre secuencias biológicas. Además de entender las bases teóricas, se estudiará cómo aplicar estos métodos en la práctica para la reconstrucción de árboles filogenéticos. Puesto que la bioinformática es un área en rápida evolución, más que centrarnos en el uso concreto de una herramienta específica de cada aplicación se hará énfasis en las hipótesis en que se basa cada modelo y la interpretación de resultados comunes a muchas de ellas.

Las **competencias específicas** que se adquieren en esta asignatura son:

- CE1 - Capacidad de aplicar los conocimientos de biología, matemáticas, física y estadística a la bioinformática.
- CE2 - Capacidad de aplicar métodos computacionales a la resolución de problemas en el ámbito de la investigación biomédica básica y traslacional.
- CE3 - Capacidad de analizar e investigar secuencias biológicas.



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

CE4 - Capacidad de predecir estructuras, funciones, y dinámica de biomoléculas.
CE9 - Capacidad de explotación de la información de las bases de datos biológicas sobre secuencias, estructuras, transcriptomas, genomas, proteomas, etc.

Al final del semestre (objetivos generales), y de cada unidad (objetivos por tema) el estudiante deberá ser capaz de:

OBJETIVOS GENERALES	
G1	Comprender las bases teóricas, tanto conceptuales como algorítmicas, de la inferencia filogenética
G2	Aplicar herramientas bioinformáticas para la inferencia de árboles filogenéticos e interpretar los resultados de estos programas.
G3	Integrar los resultados de la inferencia filogenética para resolver problemas biológicos

OBJETIVOS ESPECIFICOS POR TEMA	
TEMA 1.- Evolución Molecular y tasas de evolución	
1.1.	Comprender las bases conceptuales de la evolución molecular y los diferentes modelos matemáticos para representarla
1.2.	Poder efectuar cálculos con los diferentes modelos de evolución molecular
1.3.	Entender las tasas de evolución y conocer los factores biológicos de los que dependen
TEMA 2.- Reconstrucción de árboles filogenéticos	
2.1.	Comprender que propiedades biológicas influyen sobre las tasas de evolución, y cómo pueden afectar a la reconstrucción de los árboles filogenéticos.
2.2.	Interpretar correctamente los árboles filogenéticos y conocer las limitaciones de los métodos que permiten derivarlos
2.3.	Ser capaz de construir árboles filogenéticos partiendo de secuencias biológicas
TEMA 3.- Evolución de la estabilidad termodinámica y de la estructura de las proteínas	
3.1.	Comprender como la selección natural y la mutación influyen sobre la estabilidad de las proteínas a lo largo de su evolución
3.2.	Comprender como la selección para tener proteínas estables influye sobre la evolución molecular, en particular sobre las tasas de evolución

1.12. Contenidos del programa

Programa Sintético

TEMA 1. Evolución Molecular y tasas de evolución

TEMA 2. Reconstrucción de árboles filogenéticos

TEMA 3. Evolución de la estabilidad termodinámica y de la estructura de las proteínas



Programa Detallado

1. Evolución Molecular y tasas de evolución

- 1.1. Tipos de Mutación
- 1.2. Probabilidad de fijación y genética de poblaciones
- 1.3. Analogía entre evolución y mecánica estadística
- 1.4. Reloj molecular
- 1.5. Tasas de mutación no despreciables: interacciones entre mutaciones
- 1.6. Dependencia de las tasas de evolución del tiempo
- 1.7. Aceleraciones evolutivas y selección positiva
- 1.8. Matrices de sustitución
- 1.9. Probabilidad de fijación: fórmula de Halpern y Bruno
- 1.10. Cálculo de la tasa de sustitución
- 1.11. Sustituciones sinónimas y no sinónimas; selección positiva
- 1.12.

2. Reconstrucción de árboles filogenéticos.

- 2.1 Árboles filogenéticos
- 2.2 Alineamientos múltiples
- 2.3 Métodos basados en distancias
 - 2.1.1. Distancias evolutivas
 - 2.1.2. Agrupamiento jerárquico
 - 2.1.3. Neighbor joining
- 2.2. Parsimonia
- 2.3. Maximum Likelihood
- 2.4. Inferencia Bayesiana
- 2.5. El ancestro común; la raíz del árbol
- 2.6. ¿Es un árbol consistente con los datos? Bootstrapping
- 2.7. Transitividad, recombinación y redes filogenéticas
- 2.8. Límites del modelo de árbol

3. Evolución de la estabilidad termodinámica y de la estructura de las proteínas

- 3.1. Modelos sencillos de estabilidad de plegamiento
- 3.2. Estabilidad frente a desplegamiento: diseño positivo
- 3.3. Estabilidad frente a plegamientos incorrectos: diseño negativo
- 3.4. Dinámica nativa de las proteínas: el modelo de red elástica
- 3.5. Dinámica funcional
- 3.6. Estudios comparativos de estabilidad
- 3.7. Papel del sesgo de mutación en la evolución de proteínas
- 3.8. Modelo de fitness basado en estabilidad
- 3.9. Simulaciones de evolución de proteínas: tamaño de población y sesgo de mutación



- 3.10. Evolución molecular con selección sobre estabilidad
- 3.11. Influencia de la estabilidad de plegamiento sobre las tasas de sustitución
- 3.12. Influencia de la robustez evolutiva sobre la capacidad de evolucionar
- 3.13. Papel de las chaperonas en la evolución
- 3.14. Evolución de la estructura de las proteínas
- 3.15. Modelos de evolución molecular con selección sobre estructura y dinámica nativa
- 3.16.

1.13. Referencias de consulta

Bibliografía:

Libros

- Graur, D., Li, W.H. (2000) Fundamentals of molecular evolution, Sinauer, Sunderland. *
- W.J. Ewens, G.R. Grant (2001) Statistical methods in Bioinformatics: An introduction. Springer Verlag, New York **
- NH Barton, DEG Briggs, JA Eisen, DB Goldstein and NH Patel (2007) Evolution Cold Spring Harbor Laboratory Press *

Artículos

— Evolutionary rates: general

#####

- Ho SY, Phillips MJ, Cooper A, Drummond AJ.. Time dependency of molecular rate estimates and systematic overestimation of recent divergence times. Mol Biol Evol. 2005 Jul;22(7):1561-8. **
- Rocha EP, Smith JM, Hurst LD, Holden MT, Cooper JE, Smith NH, Feil EJ. Comparisons of dN/dS are time dependent for closely related bacterial genomes. J Theor Biol. 2006 Mar 21;239(2):226-35. Epub 2005 Oct 18 *
- Peterson GI, Masel J. Quantitative prediction of molecular clock and ka/ks at short timescales. Mol Biol Evol. 2009 Nov;26(11):2595-603. *

Evolutionary rates: examples

#####

- Bininda-Emonds OR, Cardillo M, Jones KE, MacPhee RD, Beck RM, Grenyer R, Price SA, Vos RA, Gittleman JL, Purvis A. The delayed rise of present-day mammals. Nature. 2007 446:507-12 *
- S Dorus, EJ Vallender, PD. Evans, JR. Anderson, SL. Gilbert, M. Mahowald, GJ. Wyckoff, CM. Malcom, and BT. Lahn. (2004) Accelerated



Evolution of Nervous System Genes in the Origin of Homo sapiens. Cell, Vol 119, 1027-1040, 2004 **

- Xia Y, Franzosa EA, Gerstein MB. Integrated assessment of genomic correlates of protein evolutionary rate. PLoS Comput Biol. 2009 Jun;5(6):e1000413.

Molecular clock

#####

- Bromham, L. and Penny, D. 2003. The modern molecular clock. Nature Reviews Genetics 4:216-224. *

Experimental evolution

#####

- Barrick JE, Yu DS, Yoon SH, Jeong H, Oh TK, Schneider D, Lenski RE, Kim JF. Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with Escherichia coli. Nature. 2009 Oct 29;461(7268):1243-7. ***

Effective population size

#####

- Berg, O.G. (1996) Selection Intensity for Codon Bias and the Effective Population Size of Escherichia coli, Genetics 142:1379-1382. *

Mutation bias

#####

- Chen, S.L., Lee, W., Hottes, A.K., Shapiro, L. and McAdams, H. (2004), Codon usage between genomes is constrained by genome-wide mutational processes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 3480-5. *
- Duret L, Eyre-Walker A, Galtier N. A new perspective on isochores evolution. Gene. 2006 385:71-4. *
- Bastolla, U., Porto, M., Roman, H.E., Vendruscolo, M. (2006). A protein evolution model with independent sites that reproduces site-specific amino acid distributions from the Protein Data Bank. BMC Evol. Biol. 6:43. *

Evolution of protein folding thermodynamics

#####

- Bastolla, U., Moya, A., Viguera, E., van Ham, R.C.H.J. (2004) Genomic determinants of protein folding thermodynamics, J. Mol. Biol. 343:1451-1466. *

Recursos adicionales

=====

Wikipedia articles



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

- =====
- Mutation
 - Natural selection
 - Genetic drift
 - Fixation (population genetics)
 - Molecular clock
 - Phylogenetic tree
 - Substitution model
 - Ka/Ks ratio
 - Markov chain
 - Protein folding
 - Protein aggregation
 - Prion
 - Chaperone (protein)

Material electrónico de trabajo: los documentos electrónicos de trabajo (material adicional, ejercicios del curso y ejemplos de exámenes, etc.) se publican en la sección de IA en plataforma Moodle (<http://moodle.uam.es/>)

2. Métodos docentes

La metodología utilizada en el desarrollo de la actividad docente incluye los siguientes tipos de actividades:

*Clases de teoría:

Actividad del profesor

Clases expositivas en las que se realizarán programas y ejercicios ilustrativos. Se utilizará la pizarra, combinada con la explicación de programas en formato electrónico cuya ejecución será proyectada en clase.

Actividad del estudiante:

Actividad presencial: Toma de apuntes, participación en clase respondiendo a las cuestiones planteadas. Resolución de los ejercicios propuestos.

Actividad no presencial: lectura del material bibliográfico y de apoyo, estudio de la materia y realización de ejercicios propuestos y de los cuestionarios planteados en la plataforma Moodle.

*Tutorías en aula:

Actividad del profesor:

Tutorización a toda la clase o en grupo reducidos con el objetivo de resolver dudas comunes plantadas por los alumnos a nivel individual o en grupo, surgidas a partir de cuestiones/ejercicios señalados en clase para tal fin y orientarlos en la realización de los mismos.

Actividad del estudiante:



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

Actividad presencial: Planteamiento de dudas individuales o en grupo y enfoque de posibles soluciones a las tareas planteadas.

Actividad no presencial: Estudio de las tareas marcadas y debate de las soluciones planteadas en el seno del grupo.

***Prácticas:**

Actividad del profesor:

Explicar el uso de las principales herramientas informáticas que permiten efectuar cálculos de evolución molecular y proponer un caso de estudio para su aplicación. Supervisar el trabajo de los grupos de trabajo en el laboratorio. Suministrar el guión de prácticas a completar en el laboratorio.

Se utilizan el método expositivo tanto en tutorías como en el laboratorio con cada grupo de trabajo. Los medios utilizados son los entornos de programación, editores, compiladores y los ordenadores del propio laboratorio para la ejecución y análisis de los programas realizados.

Actividad del estudiante:

Actividad presencial: Planteamiento inicial, previo al desarrollo de la práctica, sobre información contenida en el enunciado. Debate en el seno del grupo sobre el planteamiento de la solución óptima.

Actividad no presencial: Redactar un breve informe que describa los experimentos numéricos realizados y su interpretación, y que conteste las preguntas planteadas por el profesor, especificando la contribución de cada miembro del grupo para que sea posible calificar de forma individual la práctica.

***Trabajo final:**

Actividad del profesor:

Proponer un problema y sugerir los experimentos numéricos que permitan abordarlo. Contestar a las preguntas de los estudiantes y supervisar el trabajo su trabajo.

Actividad del estudiante:

Actividad presencial: Los estudiante formarán grupos de trabajo y deberán debatir en el seno del grupo la mejor forma de investigar el problema propuesto con experimentos numéricos.

Actividad no presencial: Programación y realización de los experimentos numéricos necesarios para abordar el problema propuesto por el profesor. Al finalizar el trabajo los estudiantes redactarán un breve informe de grupo que describa los experimentos numéricos realizados y su interpretación, especificando la contribución de cada miembro del grupo para que sea posible calificar de forma individual la práctica. De forma individual, deberán contestar por escrito las preguntas planteadas por el profesor.

Tiempo de trabajo del estudiante



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

		Nº de horas	Porcentaje
Presencial	Clases teóricas	12 h (63.1%)	19 h (25%)
	Clases prácticas/ejercicios	4 h (21.1%)	
	Realización de pruebas escritas parciales y final	3 h (15.8%)	
No presencial	Estudio semanal	25 h (44.6%)	56 h (75%)
	Realización de actividades prácticas/ejercicios	4 h (7.2%)	
	Preparación del examen (convocatoria ordinaria)	8 h (14.3%)	
	Preparación del examen (convocatoria extraordinaria)	19 h (33.9%)	
Carga total de horas de trabajo: 25 horas x 3 ECTS		75 h	

3. Métodos de evaluación y porcentaje en la calificación final

➤ La calificación final de la asignatura en la convocatoria ordinaria y extraordinaria se obtiene a partir de las notas de teoría y trabajo final mediante la ecuación:

$$\text{Calificación: } (0.333 \cdot \text{Teoría} + 0.666 \cdot \text{Trabajo final})$$

➤ Para aprobar la asignatura es obligatorio obtener una nota mayor o igual a 5 puntos tanto en la parte de teoría como en el trabajo final. En caso contrario, la nota final en actas será

$$\text{Calificación: } \text{Mín}(4.9, (0.333 \cdot \text{Teoría} + 0.666 \cdot \text{Trabajo Final}))$$

ATENCIÓN: Cualquier copia descubierta que se haya realizado a lo largo del curso, tanto en cualquiera de las actividades de teoría desarrolladas, ejercicios, y debate como en cualquiera de los apartados de las prácticas, serán penalizadas con rigurosidad. La penalización por copia implica la aplicación de la normativa interna de la EPS, que supone suspender la convocatoria actual y no poder presentarse a la siguiente.



Asignatura: Filogenia Molecular
Código: 33081
Centro: Escuela Politécnica Superior
Titulación: Máster en Bioinformática y Biología Computacional
Nivel: Máster
Tipo: Obligatoria
Nº de créditos: 3

4. Cronograma

Semana	Contenido	Horas presenciales	Horas no presenciales
1	TEMA 1. Evolución Molecular y tasas de evolución	4	7
2	TEMA 2. Reconstrucción de árboles filogenéticos	8	14
3	-TEMA 3. Evolución de la estabilidad termodinámica y de la estructura de las proteínas Trabajo final	4	8
	Examen Final convocatoria ordinaria	3	8