

RESUMEN

Esta tesis trata de la aplicación de modelos matemáticos sencillos al estudio de los procesos evolutivos que tienen lugar en poblaciones heterogéneas. Su hilo conductor se plasma en el análisis una serie de fenómenos que surgen cuando un conjunto de entidades capaces de replicarse se enfrenta a múltiples presiones de selección. Si bien desde el punto de vista biológico los casos aquí referidos ocurren a distintos niveles de organización (genoma, población y comunidad) todos ellos responden a un mismo patrón conceptual: la dinámica evolutiva de una población heterogénea (sea ésta formada por elementos genómicos, virus o bacterias y fagos) en un contexto ambiental complejo. Dicha unidad conceptual permite utilizar un reducido número de herramientas matemáticas y computacionales para abordar una gran variedad de situaciones. En cada una de estas situaciones, por el contrario, las estrategias concretas que cada población haya desarrollado variarán en función de los distintos retos evolutivos y restricciones ambientales a los que la población se haya visto sujeta.

A lo largo de la tesis se ha prestado un interés especial por conectar modelos teóricos con observaciones experimentales. Por esta razón, la mayor parte del trabajo aquí presentado ha sido motivado bien por resultados de laboratorio, bien por el análisis bioinformático de secuencias genómicas. Creemos firmemente que una aproximación multidisciplinar es fundamental para entender mejor cómo funciona la evolución. Además, la verificación experimental es un deber cuando se pretende proponer nuevas estrategias terapéuticas a partir de predicciones teóricas.

La tesis está estructurada en dos grandes bloques. El primero se centra en el estudio de la evolución viral bajo la acción de fármacos mutagénicos, prestándose una especial atención a sus posibles aplicaciones en el desarrollo de terapias antivirales. Dentro de este bloque se discute el fenómeno denominado "defección letal", que consiste en la extinción estocástica de una población de virus provocada por la acción de genomas virales defectivos que se originan al exponer a la población a dosis pequeñas de mutágeno. Tras analizar las condiciones que pueden dar lugar a este fenómeno, encontramos dos requisitos esenciales: primero, que la infección viral sea persistente; segundo, que el número de genomas virales dentro de las células infectadas sea relativamente pequeño. En tales circunstancias, puede esperarse que la extinción viral por defección letal tenga lugar de manera natural. A continuación, pasamos a estudiar la forma óptima de combinar mutágenos e inhibidores de la replicación en una terapia antiviral múltiple. Según nuestro modelo, posteriormente validado en el laboratorio, el protocolo de administración óptimo puede dictaminarse a partir del mecanismo de acción de los fármacos utilizados y de su dosis. En particular, cuando se combina un inhibidor con un mutágeno, la mejor elección para la mayoría de las dosis consiste en un tratamiento secuencial inhibidor-mutágeno. Este resultado encierra un gran valor clínico, ya que una terapia secuencial reduciría el riesgo de efectos secundarios e interacciones no deseadas entre fármacos.

El segundo bloque de la tesis está dedicado al estudio de las fuerzas evolutivas que dan forma a los genomas. Basándonos en observaciones experimentales, comenzamos este bloque poniendo a prueba un mecanismo que podría haber dado lugar a la aparición de los virus multipartitos (virus con un genoma fragmentado en varios segmentos que se empaquetan por separado). Es interesante señalar que el proceso que lleva a la segmentación del genoma viral comparte algunos pasos con la defeción letal, aunque el resultado del proceso es totalmente distinto según cuáles sean las condiciones externas. Con la intención de profundizar en el estudio de la estructura y composición de los genomas, dedicamos un capítulo a analizar las distribuciones de abundancia de ciertos elementos móviles (transposones) en genomas bacterianos. Con este análisis pretendemos dilucidar cuáles son los procesos clave implicados en su proliferación, mantenimiento y desaparición. De manera explícita, examinamos la hipótesis según la cual los transposones siguen una dinámica neutral, sin que su presencia suponga un coste apreciable para el genoma que los contiene. Proponemos además un mecanismo para explicar los episodios transitorios de proliferación que se observan en algunos transposones y que, según algunos autores, podrían ser de gran relevancia para entender la evolución a escalas mayores. Para cerrar el bloque, afrontamos un sistema perteneciente a un nivel de organización superior: una comunidad de procariotas (bacterias o arqueas) y fagos en coevolución. Para este fin planteamos un modelo basado en agentes inspirado en una interacción de tipo Lotka-Volterra entre depredadores y presas, y lo aplicamos al estudio de la dinámica evolutiva del sistema CRISPR-Cas, que proporciona a los procariotas que lo poseen inmunidad frente a los fagos. El resultado principal de este apartado es que existe un valor crítico de diversidad viral por encima del cual el sistema CRISPR-Cas se vuelve incapaz de proveer inmunidad y, puesto que su mantenimiento implica un coste, acaba por perderse. En consecuencia, y de acuerdo con las observaciones experimentales, el sistema CRISPR-Cas se encuentra presente de forma mayoritaria en procariotas que habitan ambientes extremos, en los cuales las poblaciones de fagos son pequeñas y poco diversas.

En conclusión, esta tesis muestra cómo poblaciones de elementos que se replican, pertenecientes a distintas escalas biológicas, comparten ciertas propiedades que derivan de su rápida tasa de evolución y elevada adaptabilidad, y que a su vez dan lugar a una serie de fenómenos evolutivos característicos (y a veces no intuitivos) en los que entran en juego presiones de selección opuestas. Para estudiar la dinámica evolutiva de tales poblaciones puede emplearse un conjunto de herramientas matemáticas y computacionales comunes, generando modelos que, una vez validados, pueden aplicarse a un amplio rango de problemas en biología, desde la evolución del genoma hasta el desarrollo de nuevas terapias antivirales.

ABSTRACT

This thesis deals with the mathematical modeling of evolutionary processes that take place in heterogeneous populations. Its leitmotif is the response of complex ensembles of replicating entities to multiple—and often opposite—selection pressures. Even though the specific problems here addressed belong to different organizational levels—genome, population and community—all of them can be conceptualized as the evolution of a heterogeneous population—let it be a population of genomic elements, viruses or prokaryotic hosts and phages—facing a complex environment. As a result, the mathematical tools required for their study are quite similar. In contrast, the strategies that each population has discovered to perpetuate vary according to the different evolutionary challenges and environmental constraints that the population experiences.

Along this thesis, there has been a special interest on connecting theoretical models with experimental results. To that end, most of the work presented here has been motivated either by laboratory findings or by the bioinformatic analysis of sequenced genomes. We strongly believe that such a multidisciplinary approach is necessary in order to improve our knowledge on how evolution works. Moreover, experiments are a must when it comes to propose antiviral strategies based on theoretical predictions.

This thesis is structured in two main blocks. The first one focuses on studying instances of viral evolution under the action of mutagenic drugs, paying particular attention to their possible application to the development of novel antiviral therapies. Within this block, we first discuss the phenomenon of lethal defection, by which defective individuals that appear in a viral population after treatment with small doses of a mutagenic drug can lead to the stochastic extinction of the virus. We analyze the factors required for this phenomenon to occur, and find two key conditions: first, the size of the intracellular viral population must be relatively small; second, the viral infection must be persistent. If both conditions are fulfilled, lethal defection becomes possible. Next, we study the optimal way of combining mutagens and inhibitors in multidrug antiviral treatments. According to our model, that has later been experimentally tested, the optimal protocol for drug administration depends in a predictable way on the action mechanism of the drugs and the drug doses. When a mutagen and an inhibitor are selected, the best choice for most drug doses is a sequential inhibitor-mutagen therapy. The convenience of a sequential protocol has strong implications for clinical practice, as it allows to reduce the risk of side-effects and undesired interactions among drugs.

The second block of the thesis is devoted to the study of the evolutionary forces that shape genome structure. Based on experimental observations, we propose a mechanism through which multipartite viruses could have originated. Interestingly, the pathway leading to genome segmentation shares some steps with lethal defection, but each outcome is reached at specific environmental conditions. Going deeper at the genomic scale, we dedicate a chapter to analyse the abundance distribution of transposable elements in prokaryotic genomes, with the aim of determining the key processes involved in their spreading. We explicitly explore the

hypothesis that transposable elements follow a neutral dynamics, so that they entail a negligible fitness cost for their host genomes. We also propose a mechanism for explaining transient episodes of transposon proliferation (punctuations), that according to some authors would be of great relevance for understanding evolution at greater scales. In the final part of this block, a higher level of organization is studied. There, an agent based coevolutionary model based on Lotka-Volterra interactions is used to investigate the evolutionary dynamics of the prokaryotic antiviral immunity system CRISPR-Cas. We examine the environmental factors that are responsible of its maintenance or loss, concluding that there exists a critical value of viral diversity that makes CRISPR-Cas useless. According to that, CRISPR-Cas is preferentially found in prokaryotes that live in extreme environments, where phage populations are small and not very diverse.

In sum, this thesis shows how biological populations at a variety of scales share some properties that derive from their fast evolution and high adaptability, that giving rise to a series of (sometimes counterintuitive) characteristic evolutionary phenomena where opposite selection pressures come into play. A common set of mathematical and computational tools can be employed to study such populations and build models that, once experimentally validated, provide useful knowledge with applications that range from understanding genome evolution to developing novel antiviral therapies.