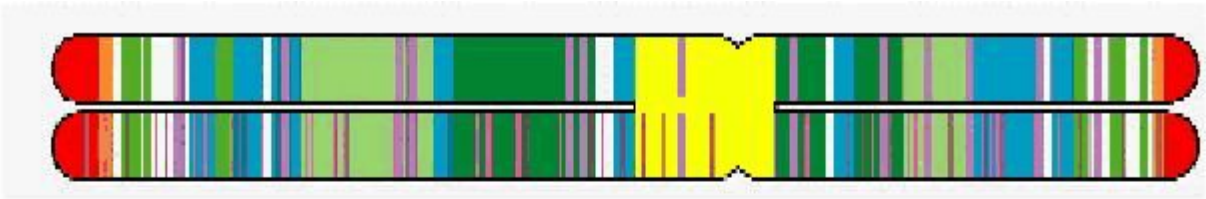
ГЕНОМ ПРО- И ЭУКАРИОТ

Повторенные последовательности

Новосибирск 2008

Повторенные последовательности

Тандемные повторы, включая кластеры генов
Псевдогены
Мобильные элементы



Intercalary tandem repeats

Centromere associated tandem repeat

Telomeric and sub-Telomeric repeats

Dispersed tandem repeats

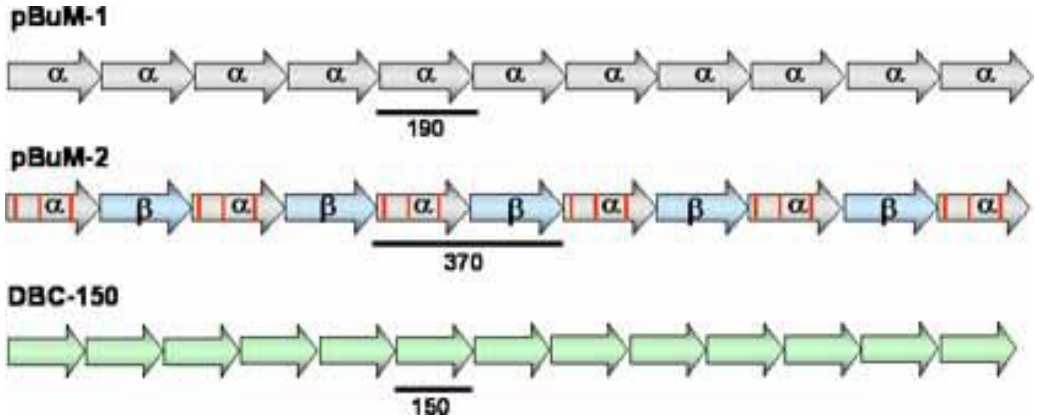
Dispersed retroelements

Single and low-copy sequences Including genes

Распределение различных повторов в хромосоме.

Тандемы – сателлиты

Сателлиты – многократно повторенные короткие последовательности ДНК.



Сателлиты *Drosophila melanogaster*.

Тандемные повторы с длиной периода ***от 2 до ~ 6*** называют **микросателлиты**

…tttatttatttatttatttatttattta
tttatttatttatttatttatttatttatt
tattta…

…ccaccatcaccaccaccaccatcac
catcaccaccaccatcaccatcactac
caccaccaccaccaccaccatcacta
cca…

Тандемные повторы с длиной периода ***от 6 до ~ 100*** называют **минисателлиты**

ggcagggggcagggg
gcagggggcaggggg
caggggc…

…gggaaggtgatggggaaggatgat
gggaaggatgatggggaaggatgat
ggtaaggatgatggagaaggatgat

Сателлиты не встречаются у прокариот, однако очень широко распространены у эукариот. Паттерн и набор сателлитов может сильно варьировать даже при сравнении индивидуумов одного вида.

Тандемы – сателлиты

Наиболее часто встречающиеся короткие повторы, обнаруженные у крысы и собаки в различных хромосомах – расположены по частоте встречаемости.

Крыса, chr10 и chr12

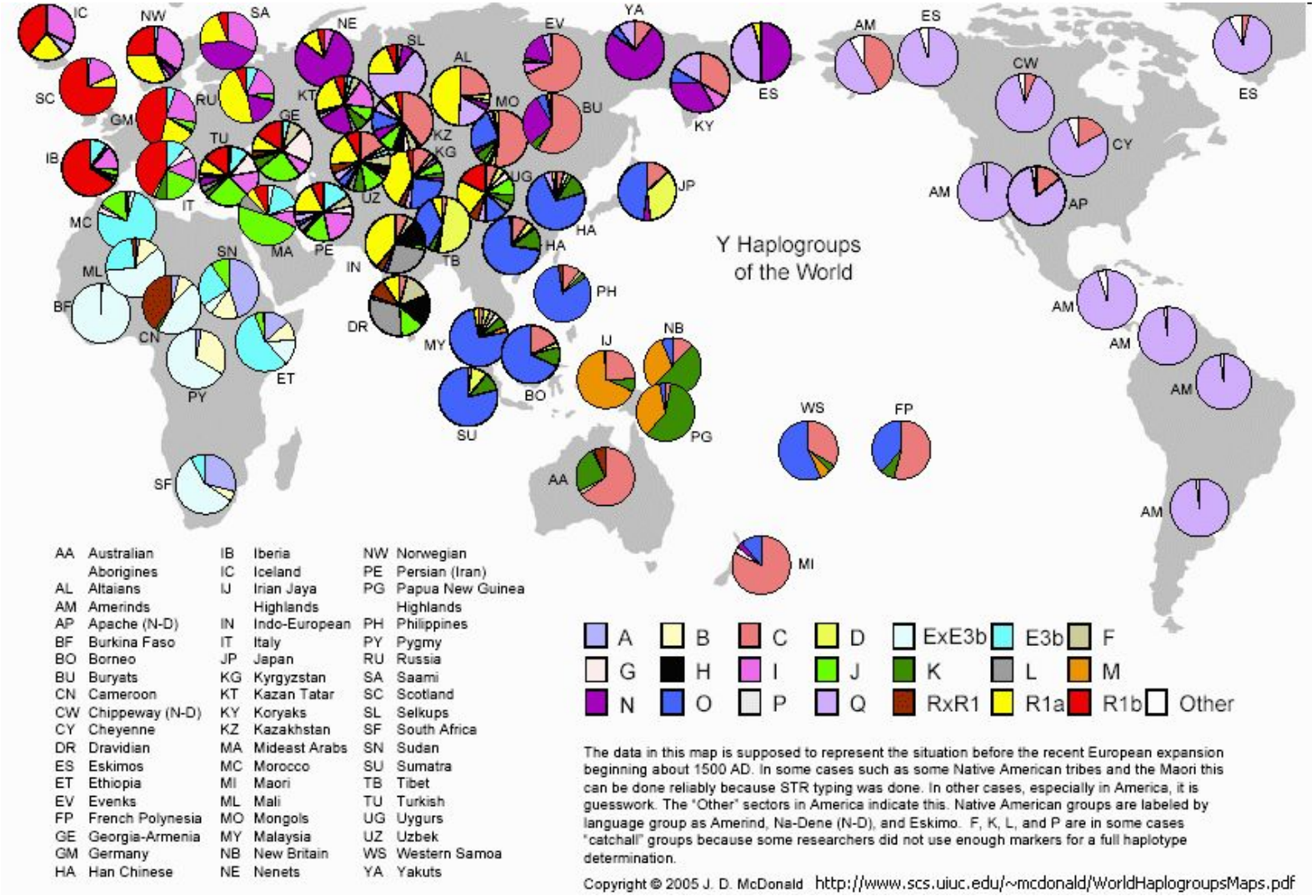
	частота		частота
TAGA	5940	AGAT	1868
ATCT	4746	TCC	1774
ATTT	3858	GAG	1545
TCC	3701	TATC	1500
GGA	3385	ATT	1411
TAAA	3107	TAAA	1386
ACAT	2931	GAA	1279
TGTA	2873	CTTT	1276
TTC	2633	TGTA	1204
AAGA	2603	ATTT	1177
CAC	2439	AGGA	1117
ATA	2301	TCCT	1003
GTG	2253	CTT	964
TTCC	2103	ATC	892
ATT	2066	AAT	881
TCTT	2022	CATA	854
GGAA	1986	CCAT	831
AAC	1952	CAC	768
TCA	1861	TGGA	736
GAA	1820	GAAA	678
GTT	1783	GGT	666
ATCC	1774	AGC	632
GAT	1578	GCT	591

Собака, chr1 и chrX

	частота		частота
TAAA	25237	AATA	26871
ATTT	24095	ATTT	24321
GAAA	12781	AAAG	6781
TTTC	10016	TCTT	6716
TCCT	5497	ATT	4838
GAA	4963	GATA	4760
ATAG	4861	ATA	4247
AAT	4656	TCTA	4025
CTT	4568	AGA	2882
ATT	4431	AATAA	2868
GAAG	4090	TATTT	2604
TATC	3539	CTT	2317
AATAA	3231	GGAA	2210
TTTTA	2872	CCTT	2074
GGA	2445	CCAT	1213
CTC	1788	GGAT	1177
ATTC	1219	CTC	1046
		ATGA	951
TCTTT	1124	TCTTT	934
CCAT	1077	GAT	817
GAAT	956	ATTC	800
AAAGA	849	TAG	768
CAAAA	835	GGA	756

Тандемы – микросателлитная изменчивость

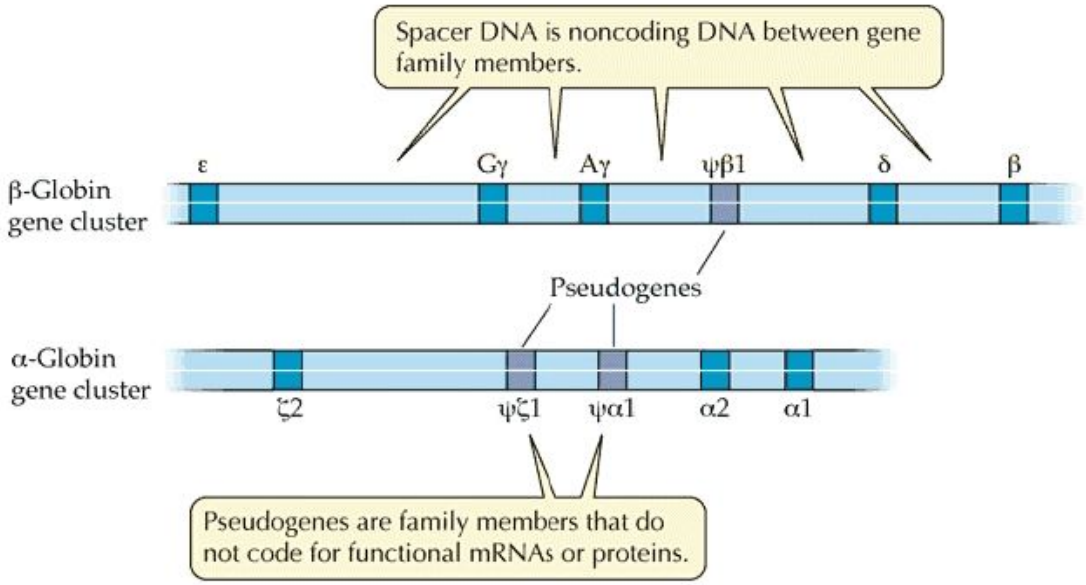
Микросателлиты используются в качестве маркеров для популяционного анализа, а также в криминалистике и установлении отцовства (генетическая генеалогия).



Распространение различных гаплотипов Y хромосомы
на основе STR (short tandem repeat) анализа.

Тандемы – кластеры генов

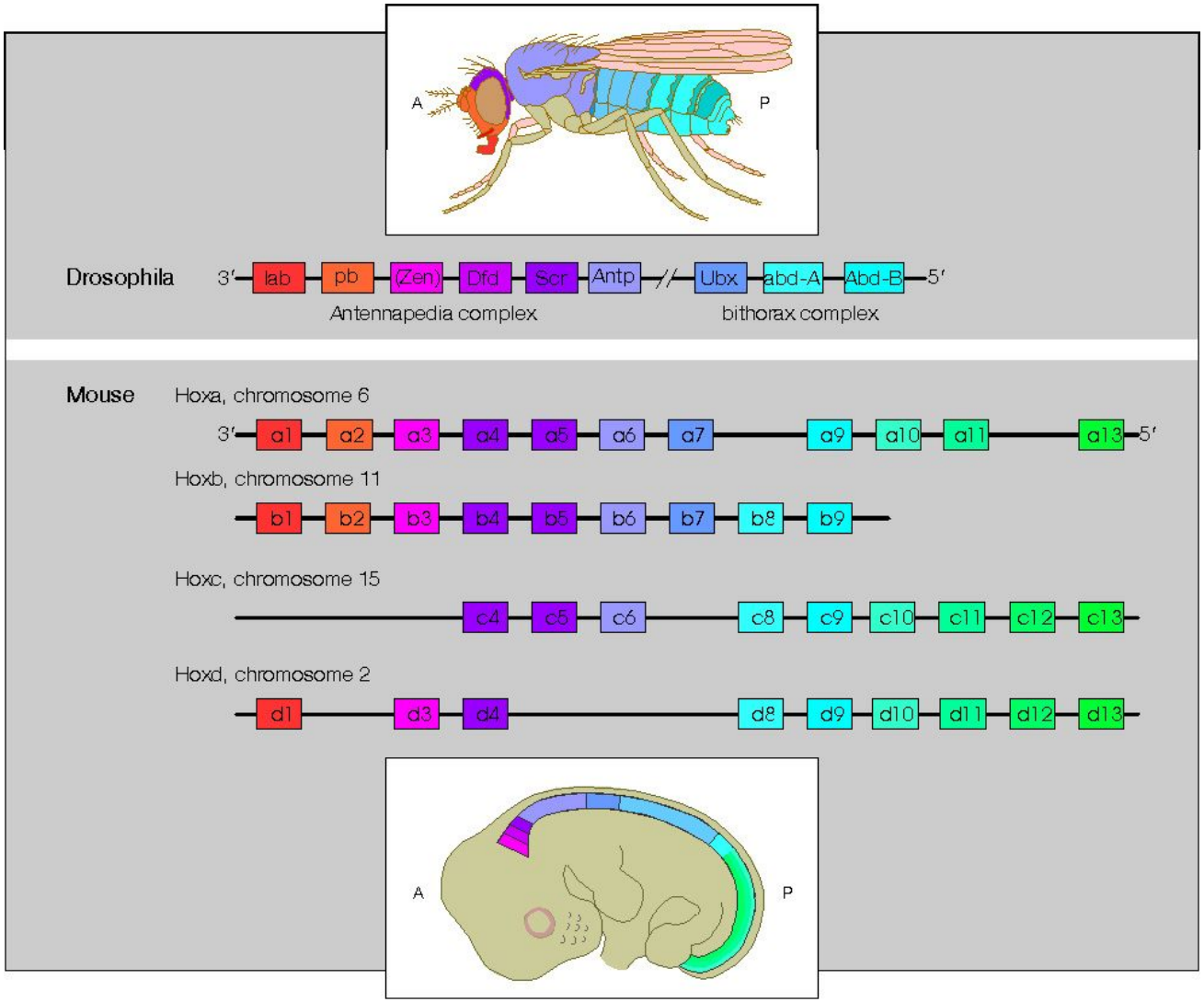
У эукариот гены, контролирующие последовательные биохимические реакции или даже одну и ту же реакцию расположены в различных участках генома. В тоже время, известны примеры кластерной организации генов. Например, гены, кодирующие различные гемоглобины человека.



Кластеры глобиновых генов в хромосомах 11 и 16 человека

Тандемы – кластеры генов

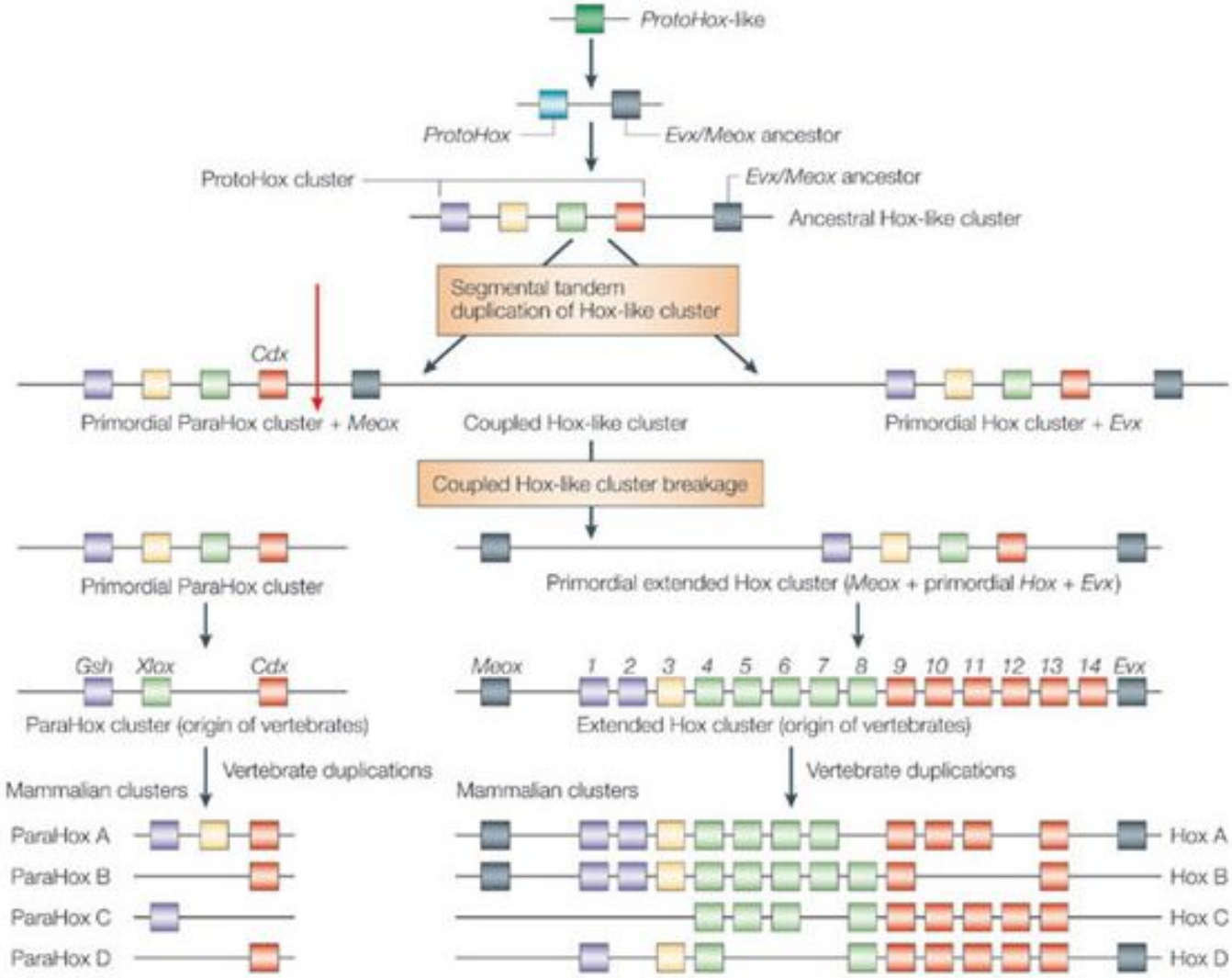
Самый известный и активно изучаемый кластер генов – Hox кластер или кластер Hox-генов, отвечающих за дифференцировку основных частей тела у двухсторонне симметричных животных



Hox-кластер плодовой мушки и мыши. Считается, что дифференцировка частей тела проходит в том же порядке, в котором располагаются гены в Hox кластере.

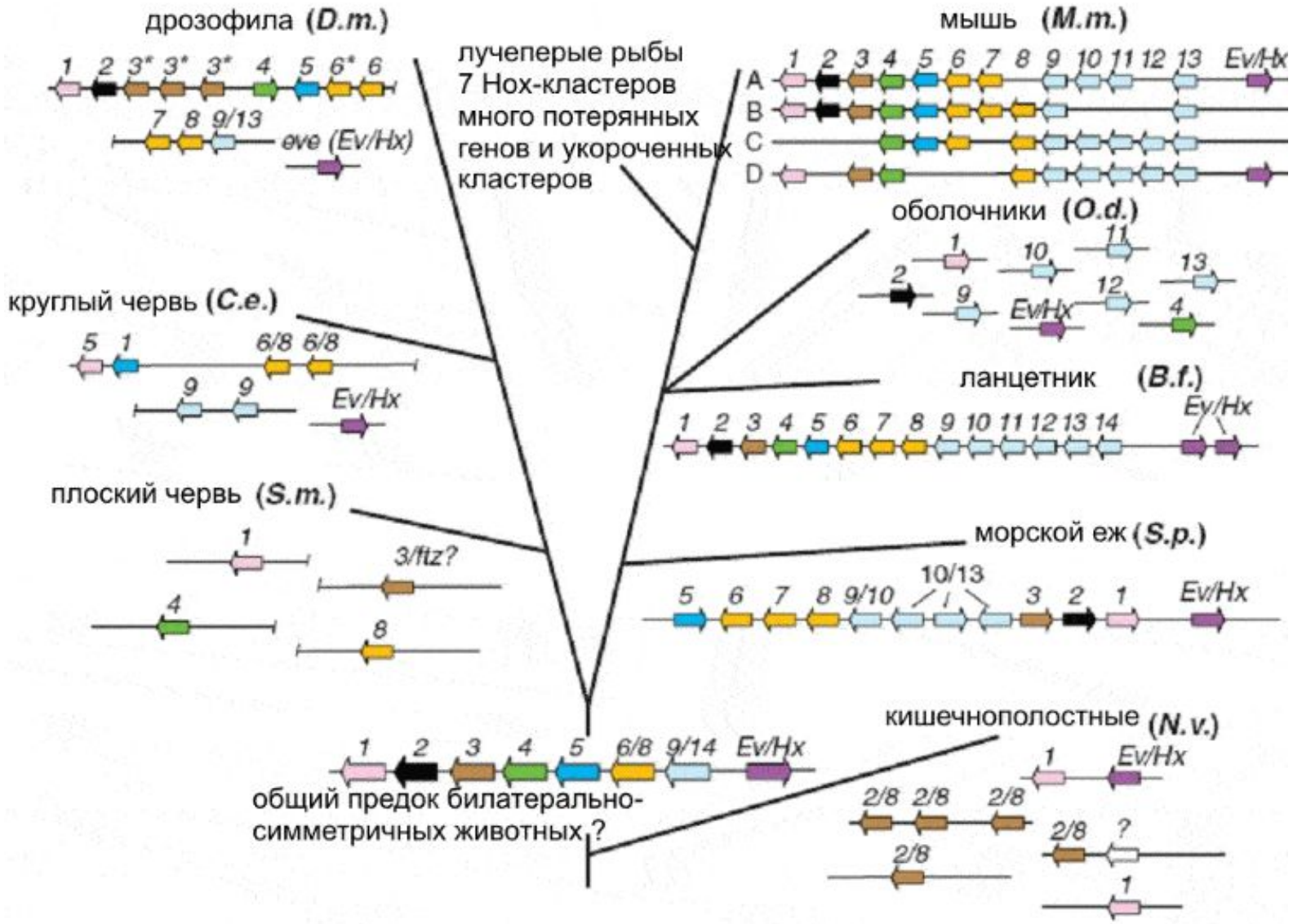
Тандемы – кластеры генов

Кластеры генов возникают в результате дупликаций исходных генов и последующих мутационных процессов, включая рекомбинации – как гомологичные, так и негомологичные. В процессе эволюции кластеры генов преобразуются в семейства генов.



Предполагаемая эволюция Hox-кластера

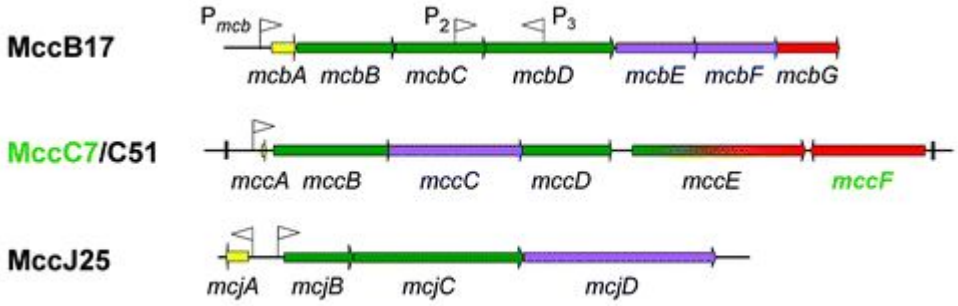
Тандемы – кластеры генов



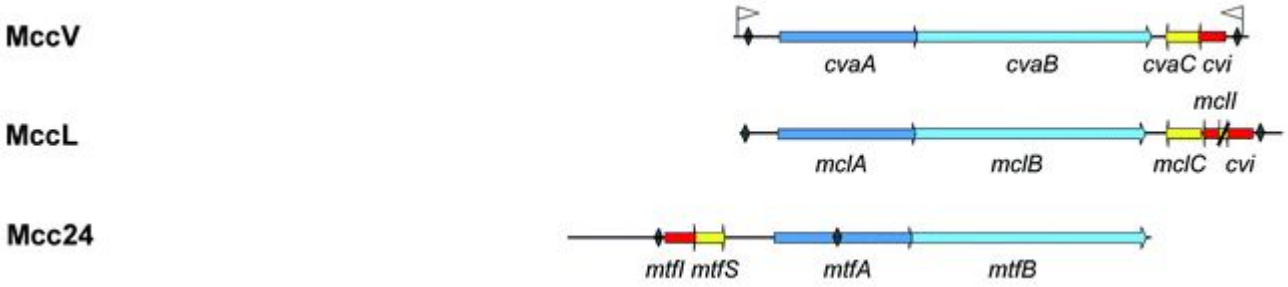
Общая схема эволюции животных и их Hox-генов.

Тандемы – кластеры генов прокариот

Однако не только у эукариот существуют кластеры генов. У бактерий обнаружены различные кластеры генов, имеющих общее происхождение и схожую функцию. Например, у *E. coli* описан ряд антибактериальных агентов, кодируемых кластерами генов. В частности – миокрины.



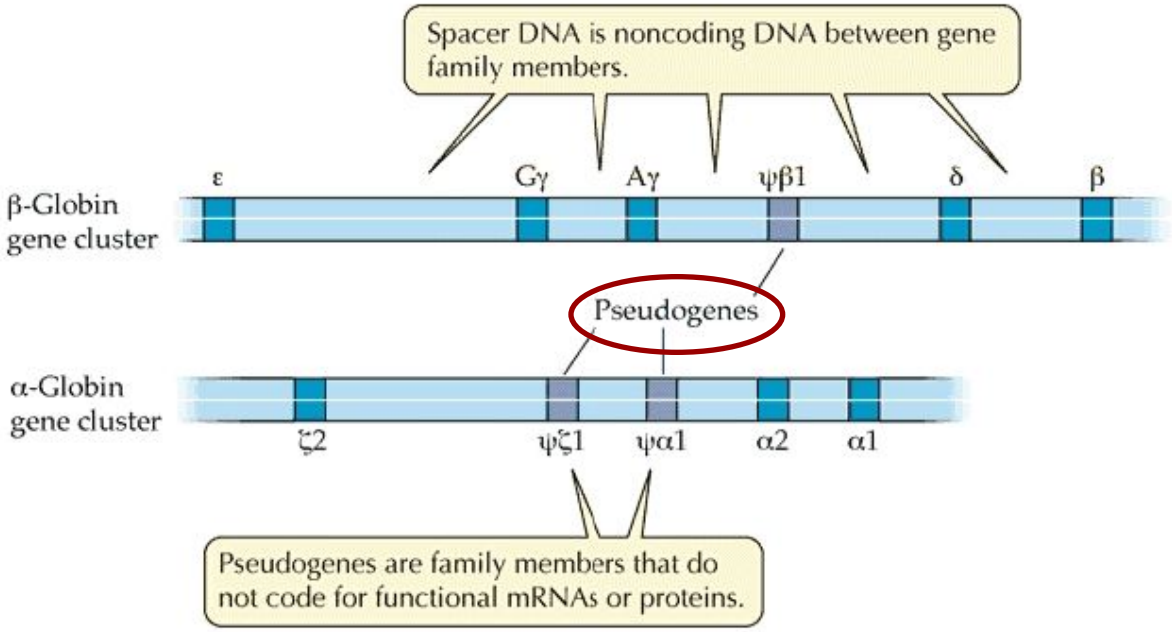
Кластеры генов, кодирующих миокрины (miocrin) класса I *E. coli*



Кластеры генов, кодирующих миокрины (miocrin) класса II *E. coli*

Псевдогены

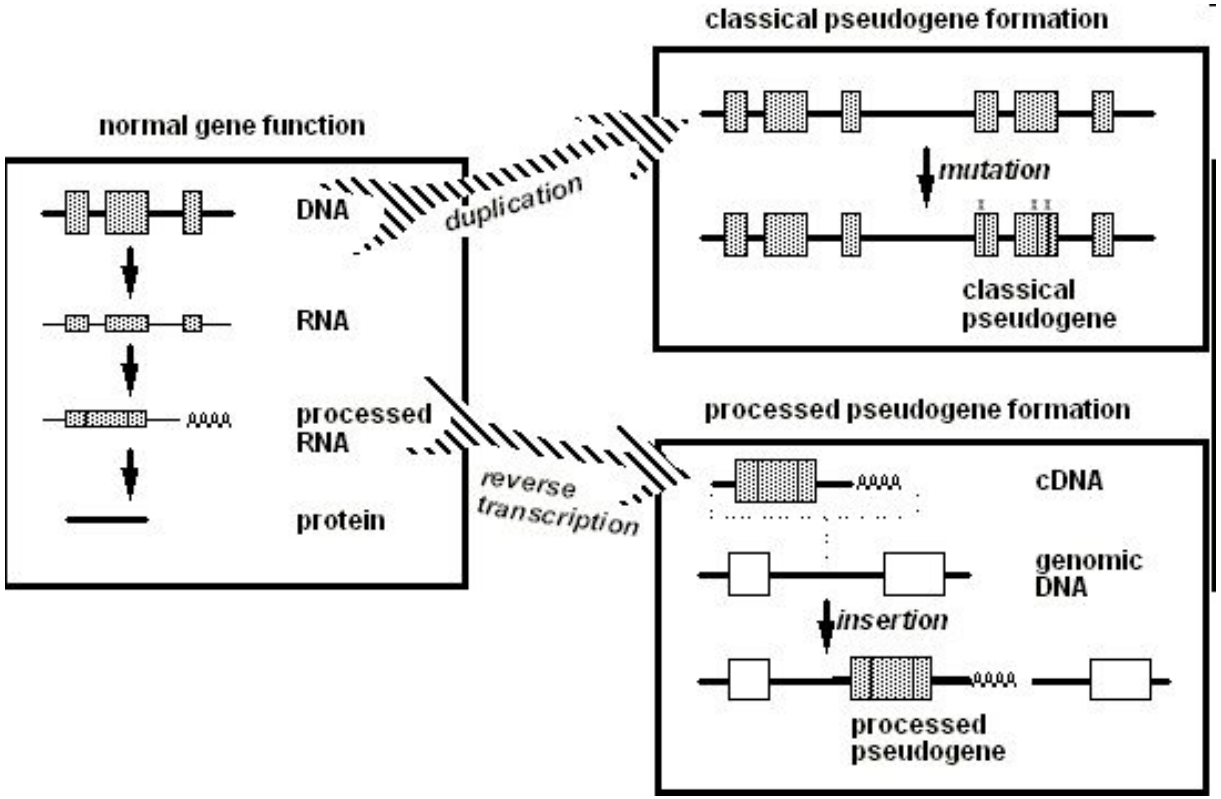
Псевдогены – последовательности, сходные с обычными структурными генами, но, как правило, не экспрессирующиеся с образованием функционально активных полипептидов.



Псевдогены в составе кластера глобиновых генов.

Псевдогены

Псевдогены образуются двумя путями: через дупликацию с последующей инактивацией копий мутациями и через интеграцию в геном копий ДНК, комплементарных зрелой молекуле мРНК, возникающих в результате ее обратной транскрипции



Два пути возникновения псевдогенов.

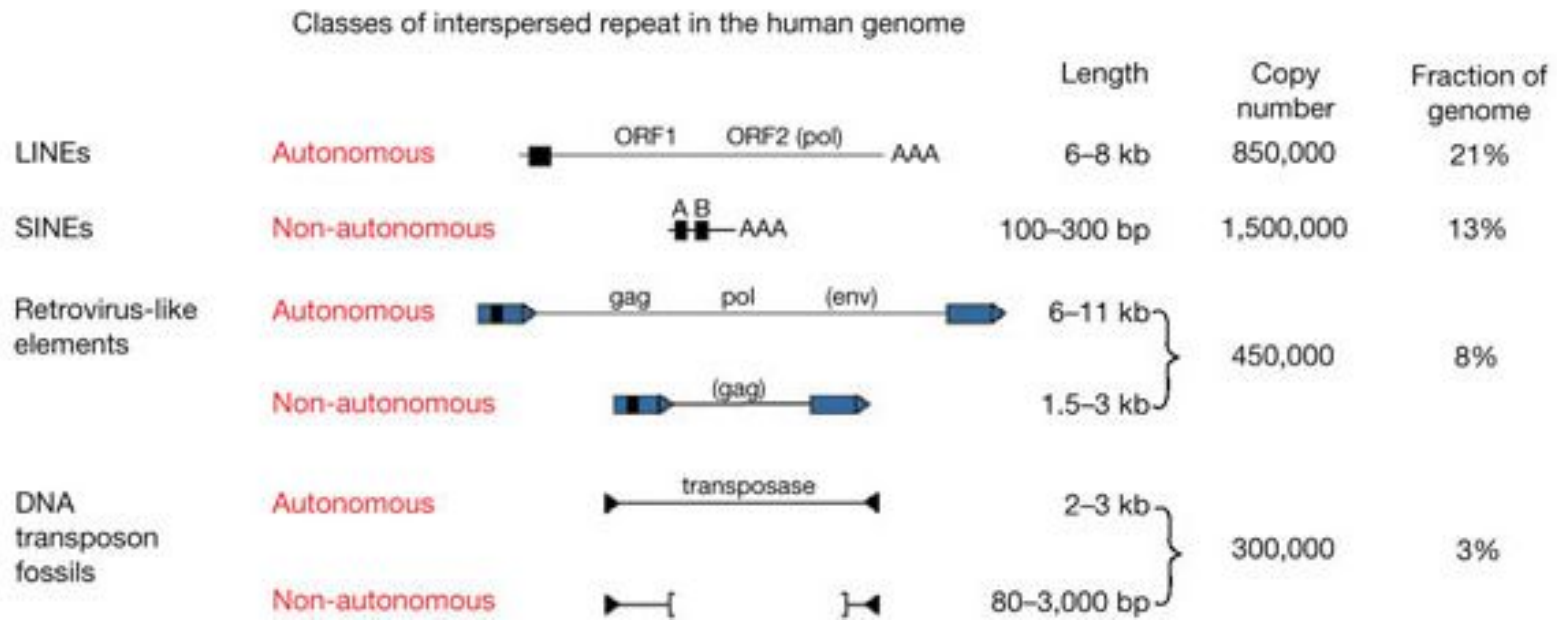
Мобильные элементы

Мобильные элементы – последовательности ДНК, способные менять свою локализацию в геноме. Выделяют два обширных класса мобильных элементов на основе различий механизмов перемещения и структурной организации.

Ретротранспозоны – мобильные элементы, использующие процесс обратной транскрипции.

ДНК-транспозоны – мобильные элементы, перемещающиеся в виде ДНК копий с использованием нескольких отличных друг от друга механизмов.

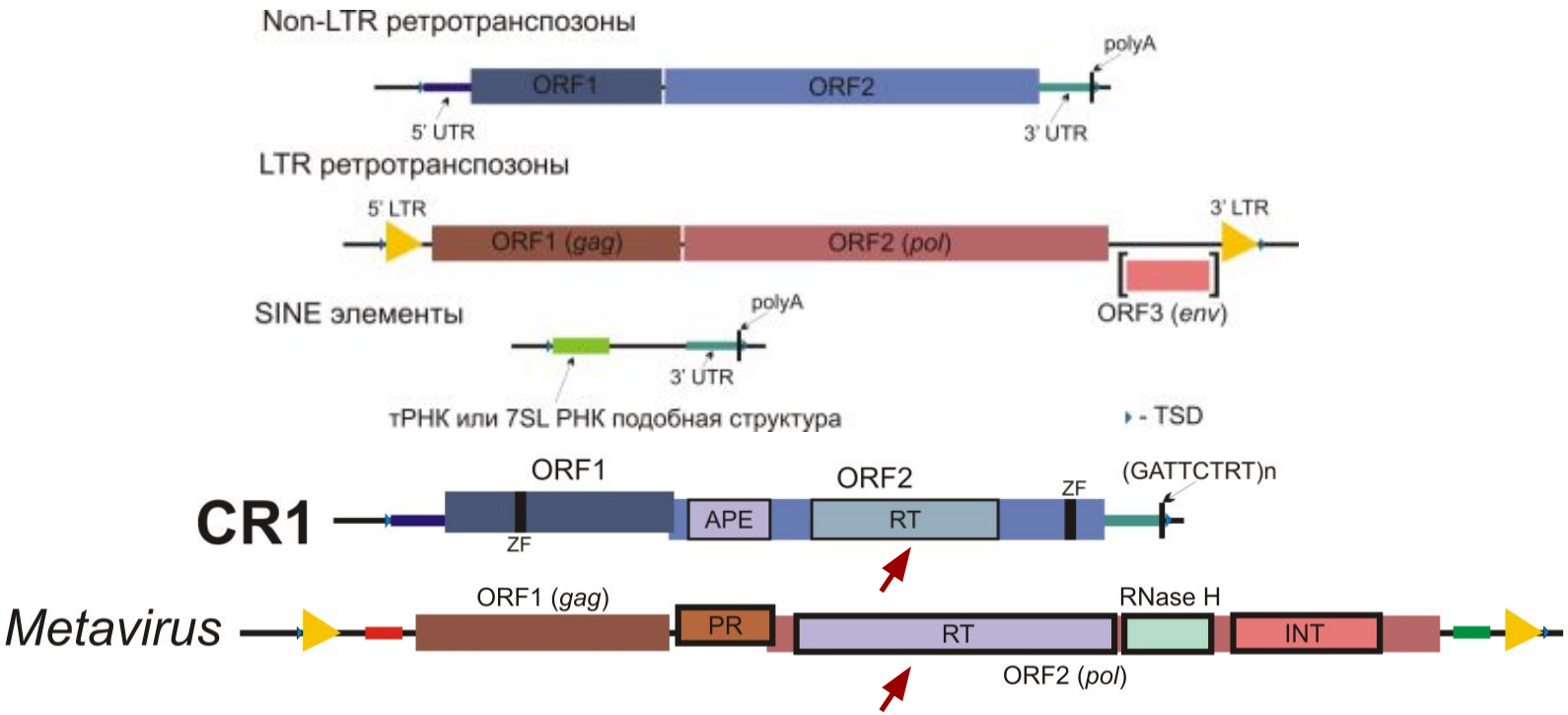
В геномах эукариот встречаются оба класса мобильных элементов, у прокариот обнаружены только ДНК-транспозоны.



В геноме человека представлены non-LTR ретротранспозоны, LTR ретротранспозоны, эндогенные ретровирусы, ДНК транспозоны. В общей сложности около 45% генома.

Ретротранспозоны

Среди ретротранспозонов выделяют три подкласса:
- non-LTR ретротранспозоны
- LTR ретротранспозоны
- и SINE (short interspersed elements) элементы

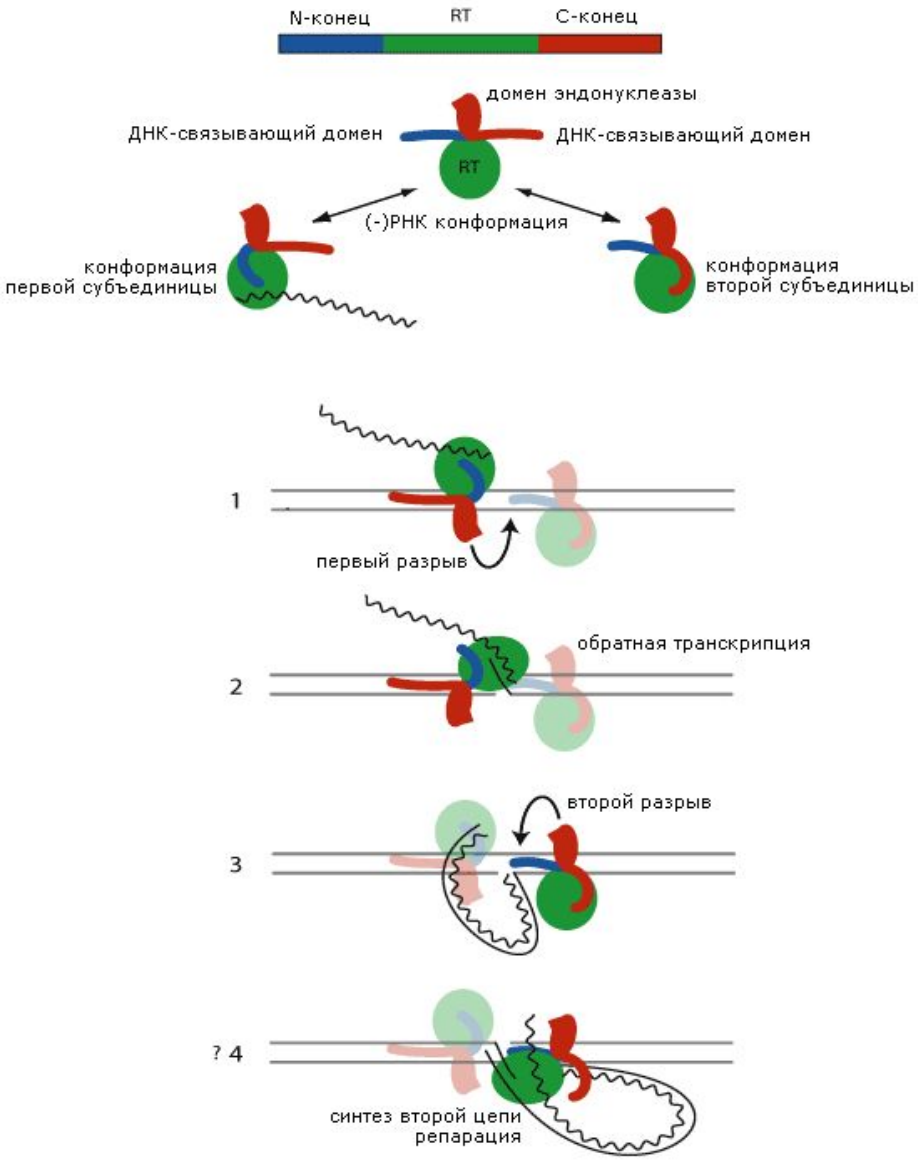


Структура различных ретротранспозонов. Ключевой фермент – обратная транскриптаза (RT – reverse transcriptase), необходима для синтеза новой копии элемента. SINE элементы используют RT соответствующих non-LTR ретротранспозонов для своего перемещения.

Представители различных подклассов ретротранспозонов отличаются не только структурной организацией, но и механизмом перемещения.

Non-LTR ретротранспозоны

Non-LTR ретротранспозоны используют праймер опосредованный механизм синтеза новой копии элемента (TPRT – target-primed reverse transcription).

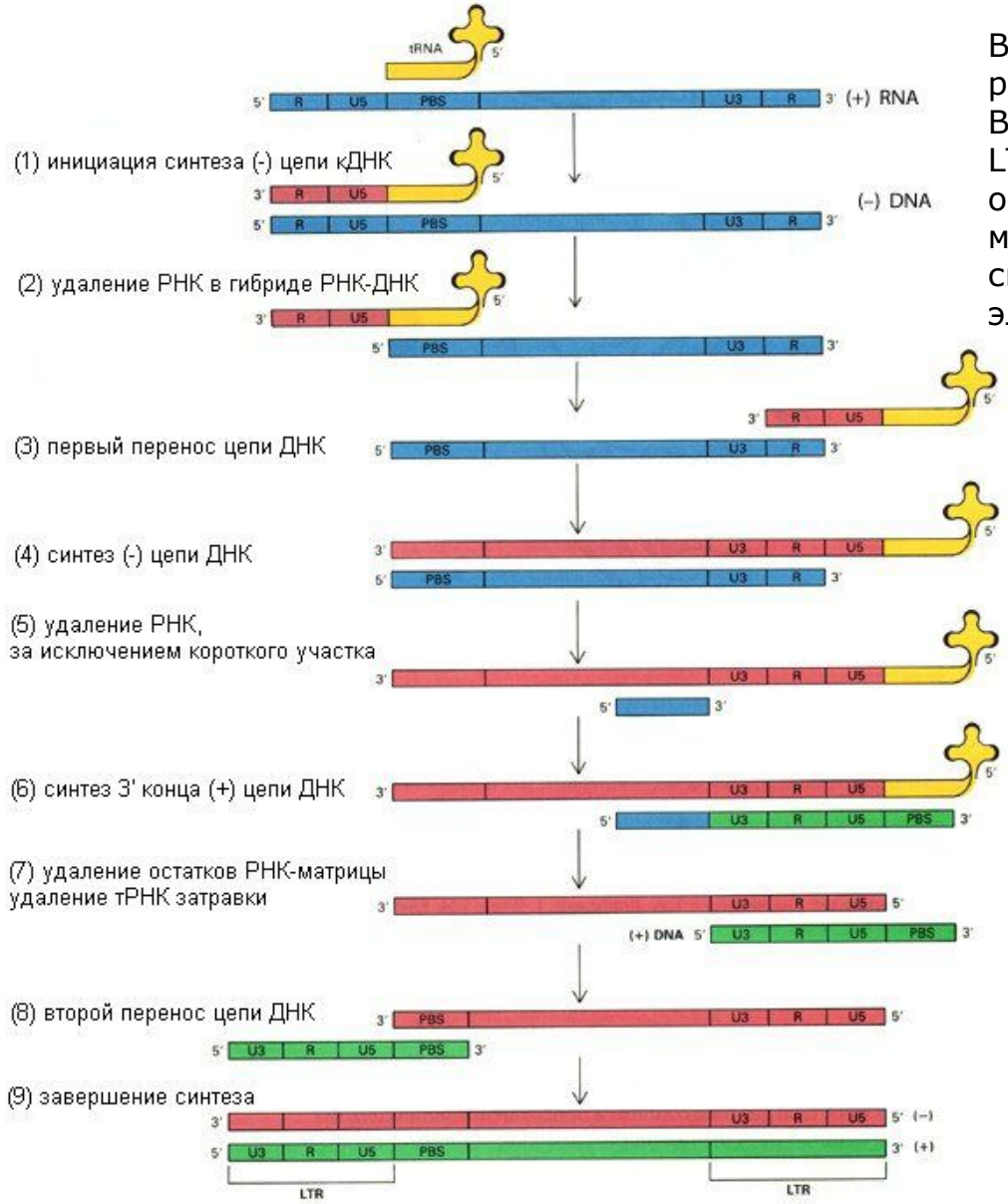


Синтез кДНК начинается только после образования разрыва ДНК в месте встраивания новой копии – 3’ конец геномной ДНК используется в качестве затравки для начала синтеза первой цепи кДНК.

Все процессы синтеза новой копии non-LTR ретротранспозонов осуществляются в ядре - в месте встройки будущей копии элемента.

LTR ретротранспозоны

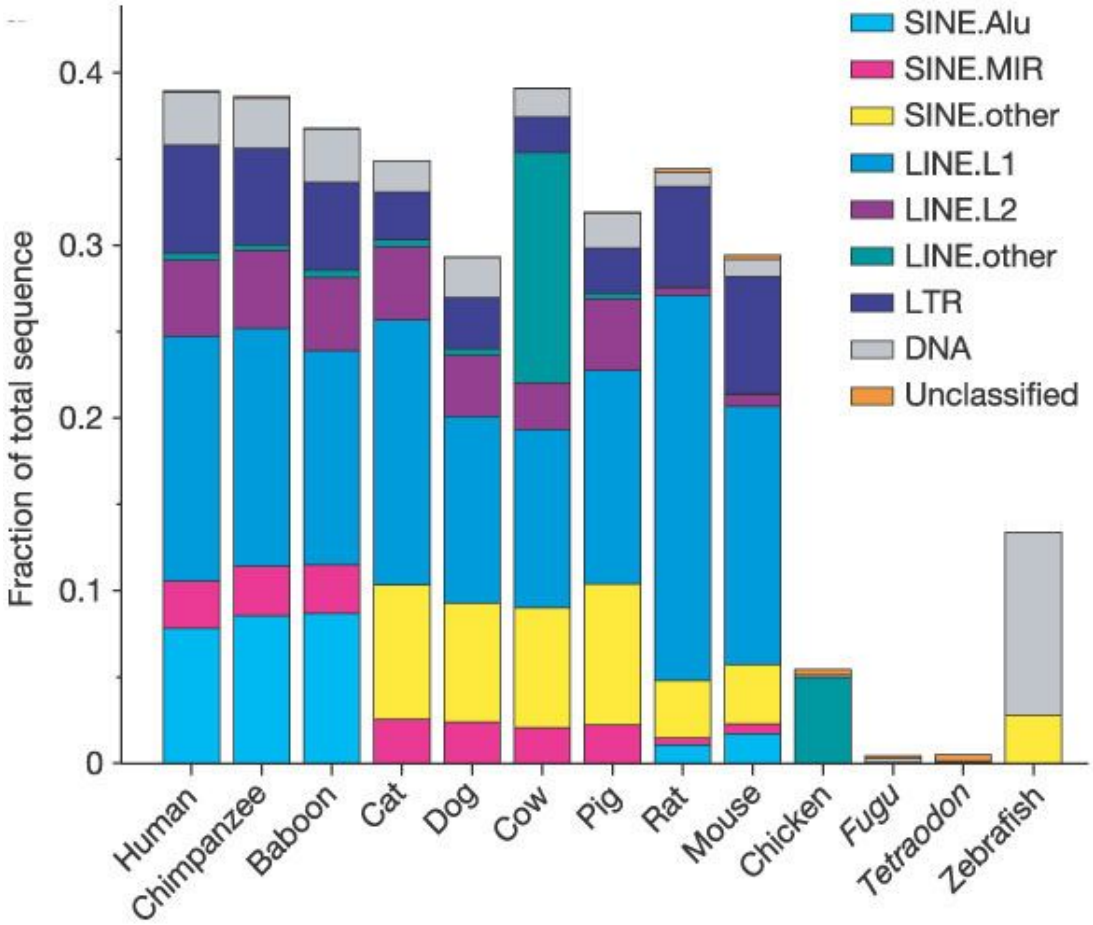
LTR ретротранспозоны используют механизм синтеза новой копии сходный с образованием новых копий кДНК ретровирусов.



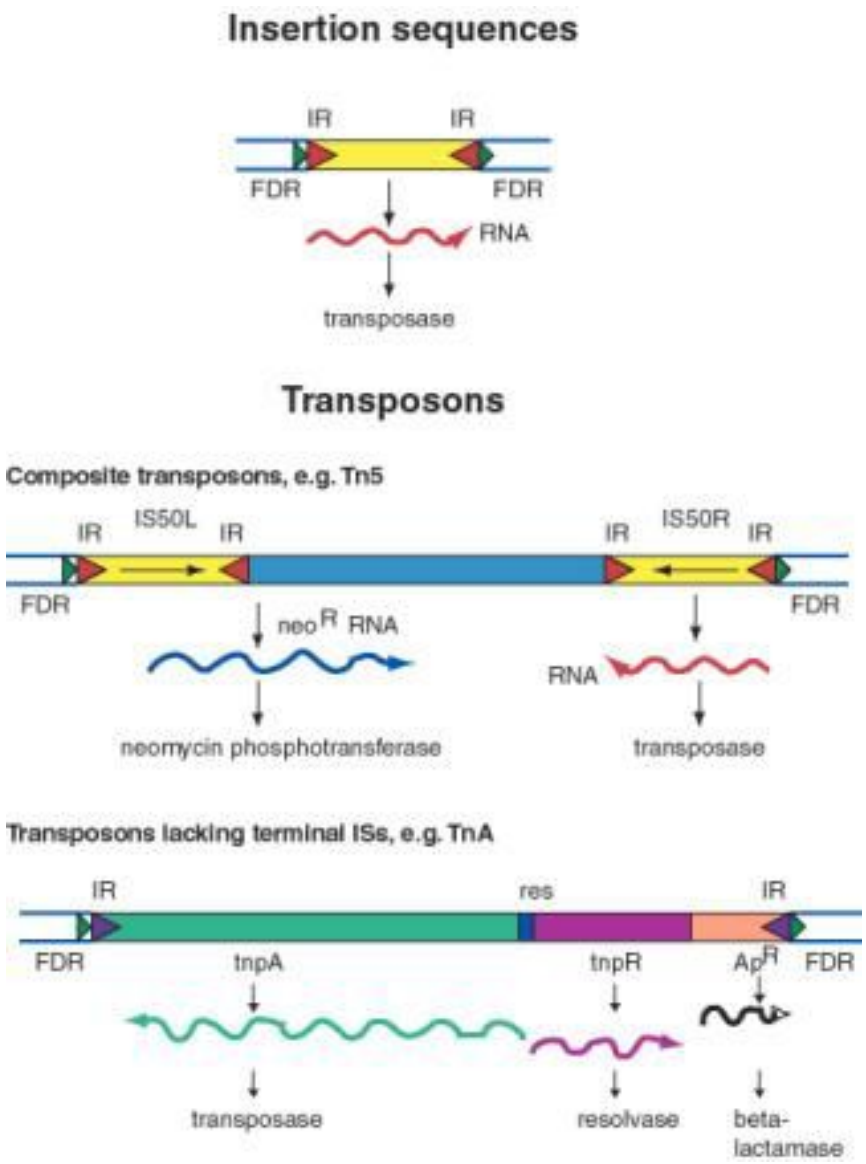
В качестве затравки LTR ретротранспозоны используют тРНК. Все процессы синтеза новой копии LTR ретротранспозона осуществляются в цитоплазме, а к месту встраивания доставляется уже синтезированная кДНК копия элемента.

SINE элементы

SINE элементы используют ферментативную машину non-LTR ретротранспозонов для собственного перемещения. SINE элементы, чаще всего, видо- или родо-специфичны, то есть обнаруживаются у определенных видов или группы родственных видов. Механизм возникновения SINE элементов остается неизвестным. Считается, что SINE элементы могут возникать *de novo* у различных организмов.

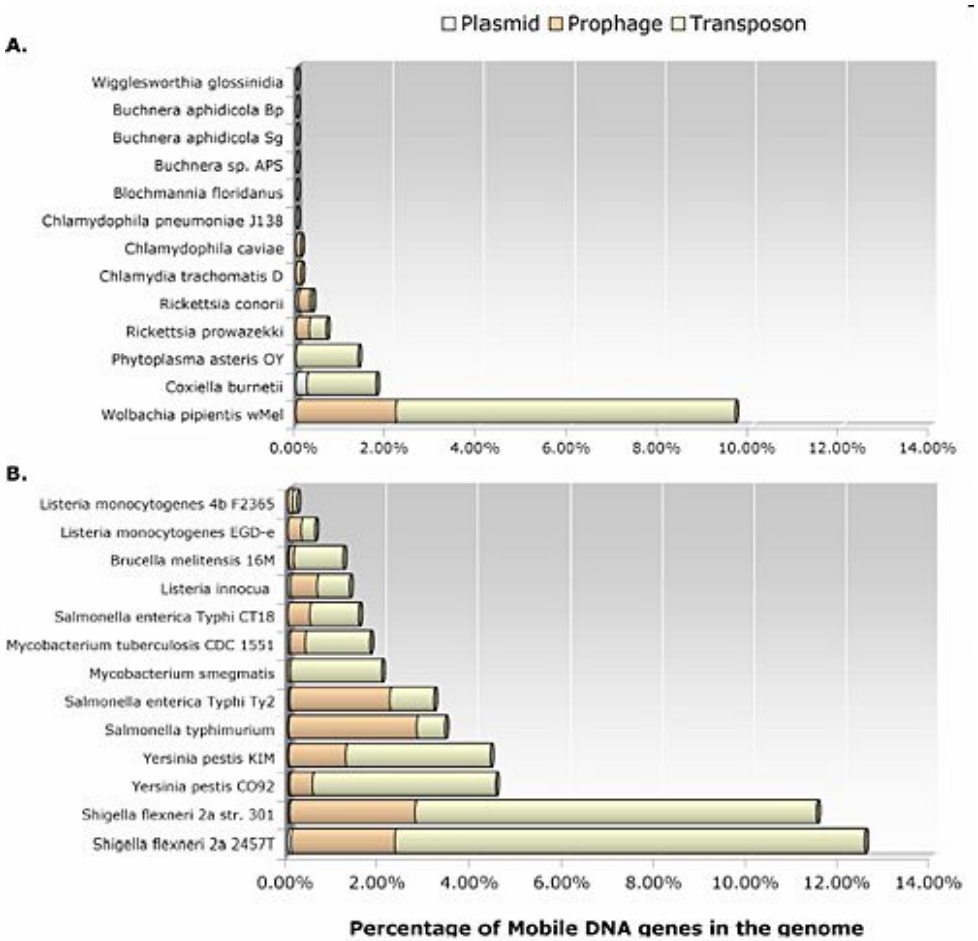


ДНК-транспозоны



ДНК-транспозоны

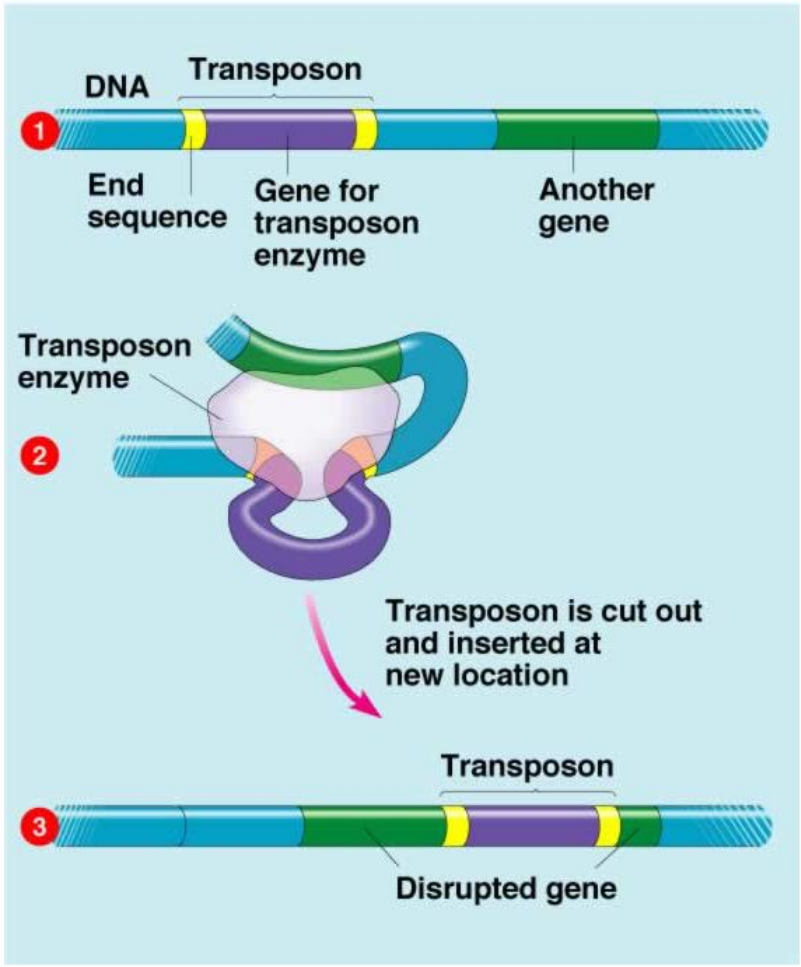
Ранее считали, что ДНК-транспозоны эукариот делятся по механизму перемещения на два класса: размножающиеся с помощью нерепликативной транспозиции (по механизму «вырезание-встраивание») и репликативной транспозиции. Однако в последние годы благодаря секвенированию геномов многих организмов были открыты in silico два новых класса ДНК-транспозонов эукариот: Helitrons и Polintons. Helitrons перемещаются с помощью полурепликативной транспозиции по принципу катящегося кольца, подобно плазмидам и некоторым вирусам. Polintons, или самосинтезирующиеся транспозоны, при размножении используют свою собственную ДНК-полимеразу, праймером для которой служит белок, и считаются в настоящее время самыми сложными ДНК-транспозонами эукариот.



ДНК-транспозоны найдены как в геномах эукариот, так и прокариот.

ДНК-транспозоны

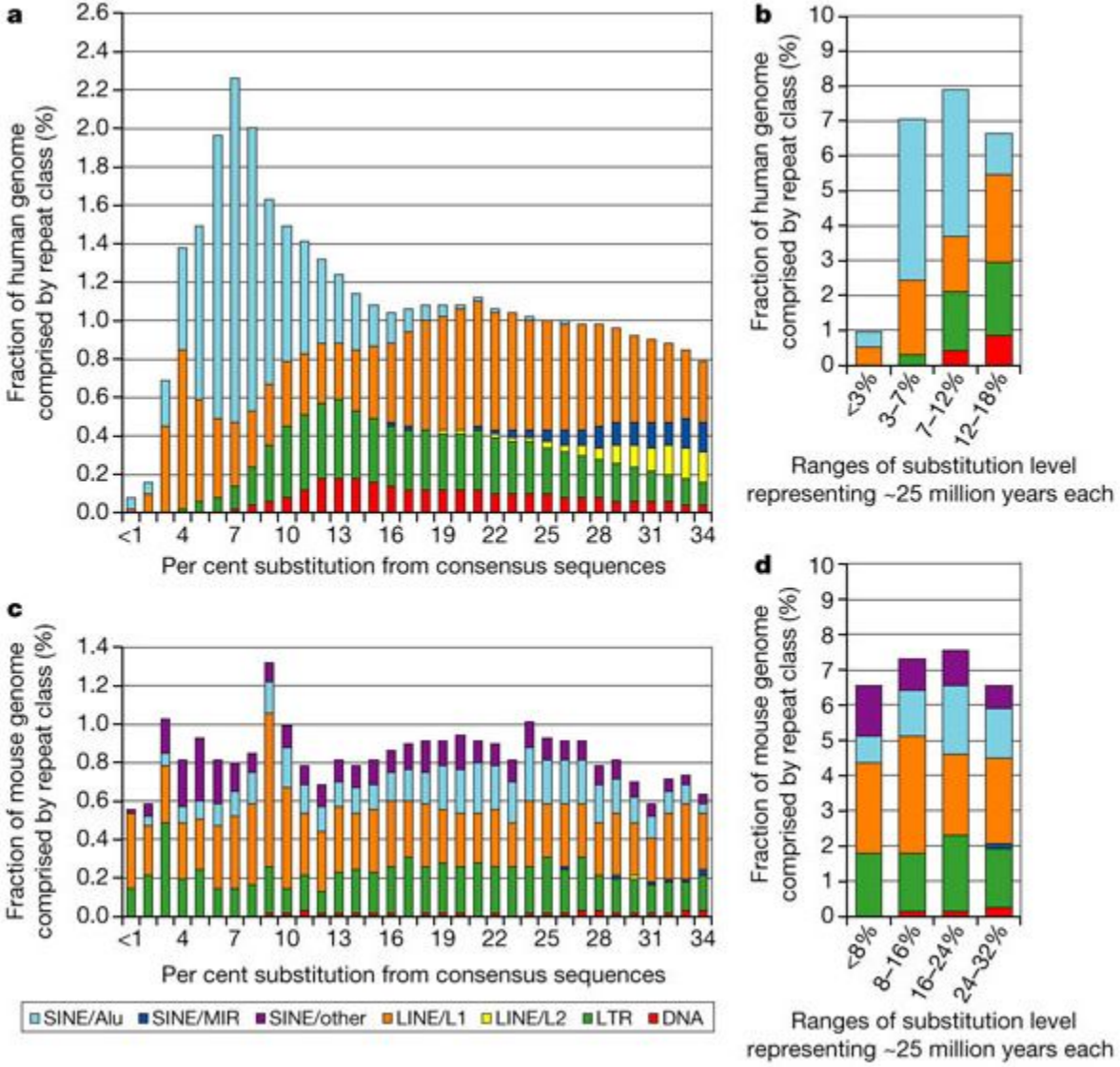
Основной механизм перемещения ДНК-транспозонов – вырезание/встраивание (cut-and-paste).



©Addison Wesley Longman, Inc.

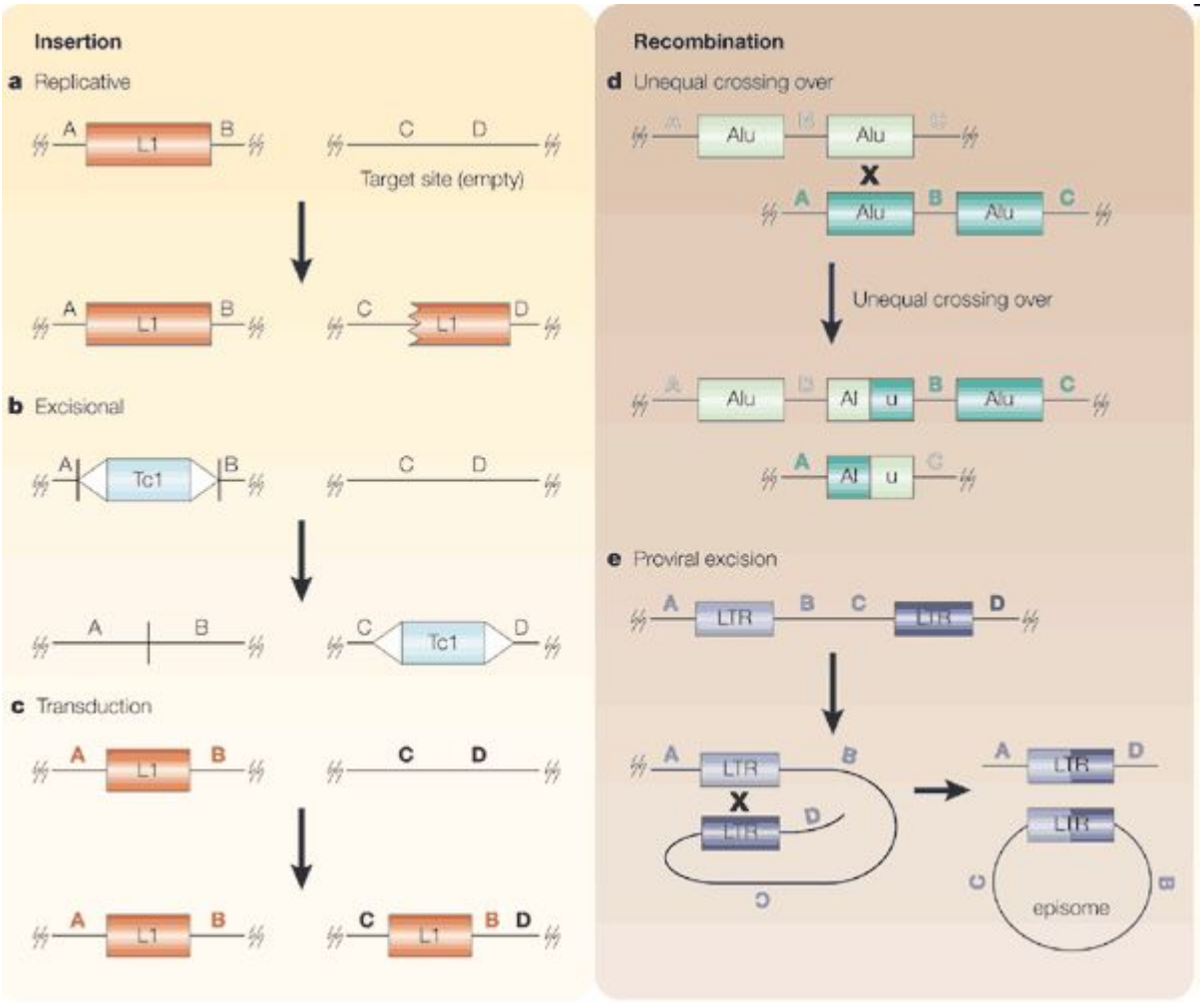
Мобильные элементы

Состав и количество мобильных элементов сильно варьирует не только между различными таксонами, но и между близкородственными видами и даже между представителями одного и того же вида.



Мобильные элементы в геноме человека и мыши

Мобильные элементы - роль

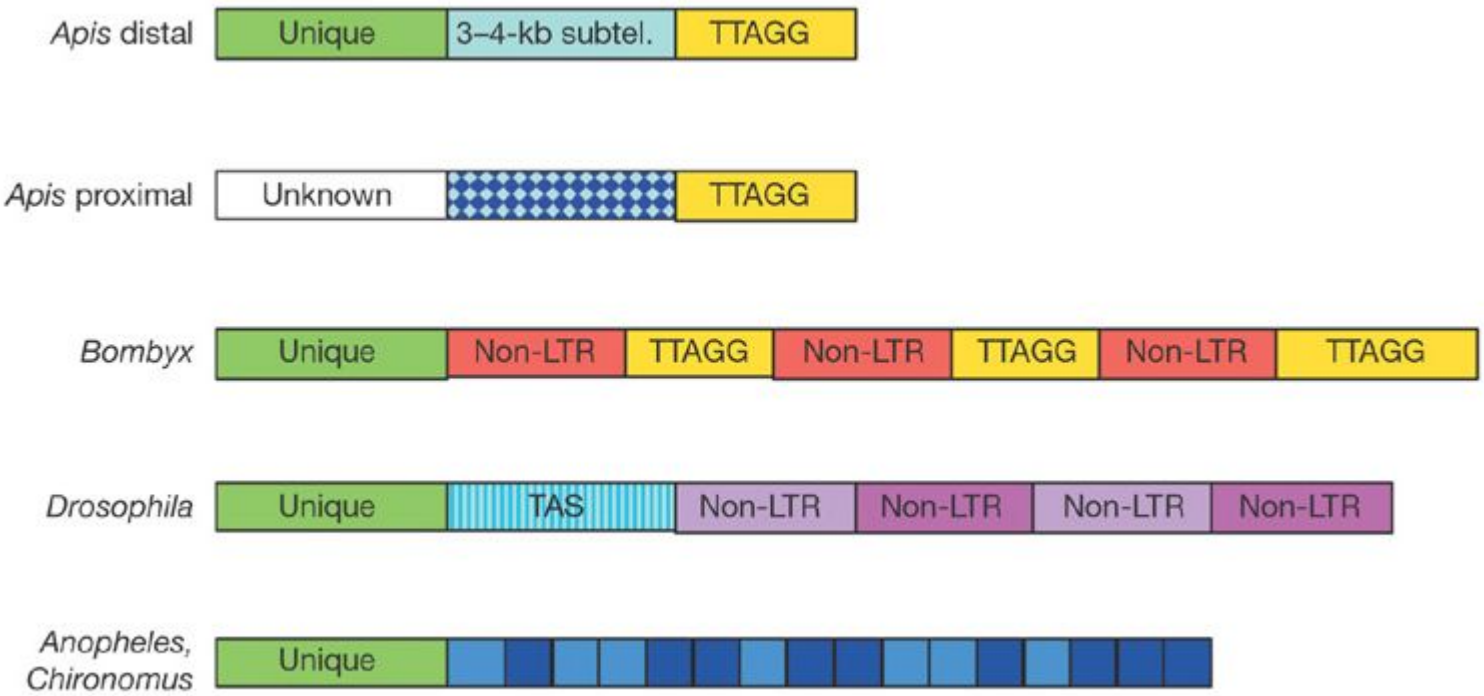


Nature Reviews | Genetics

Мобильные элементы могут играть существенную роль в организации и эволюции генома

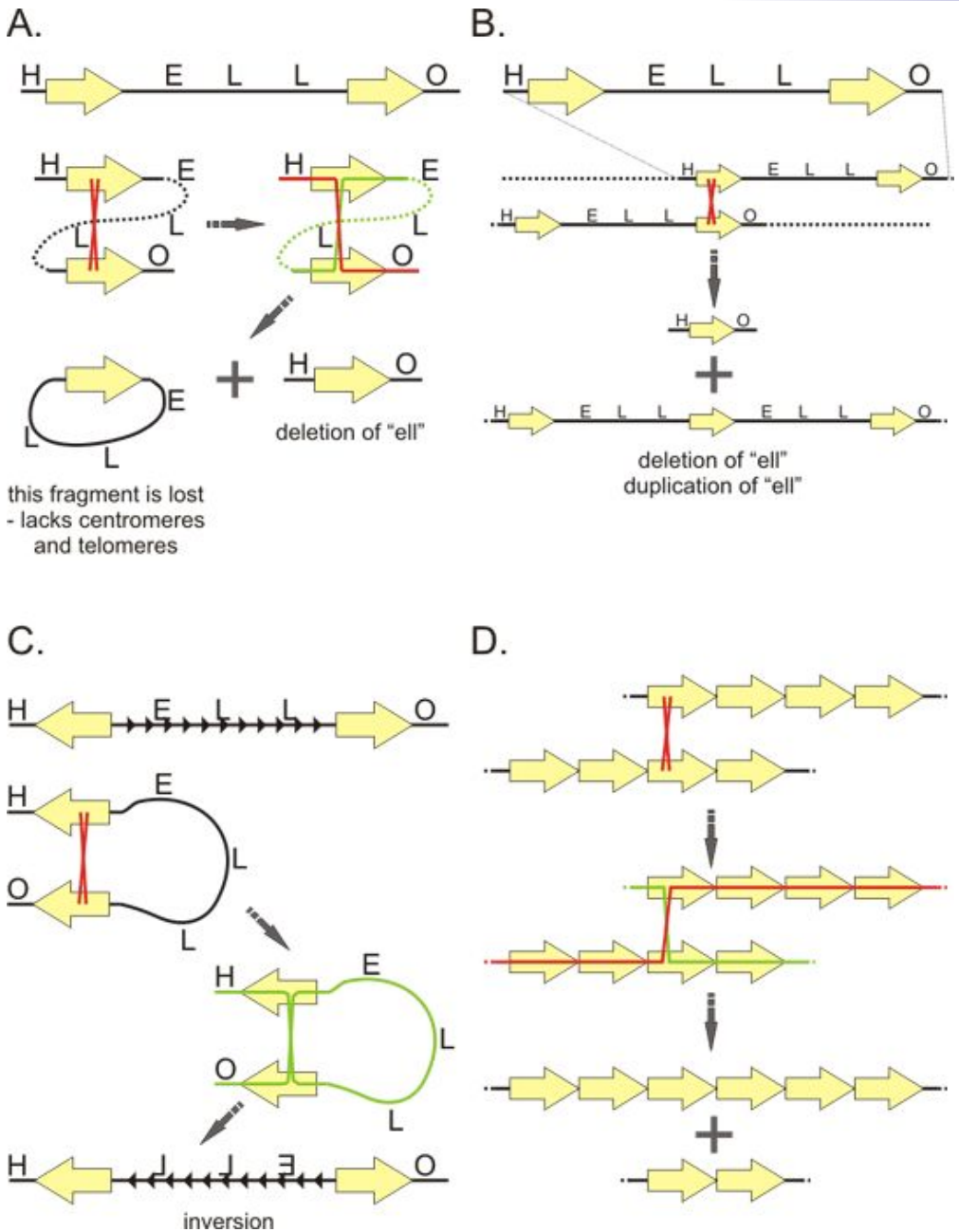
Мобильные элементы - роль

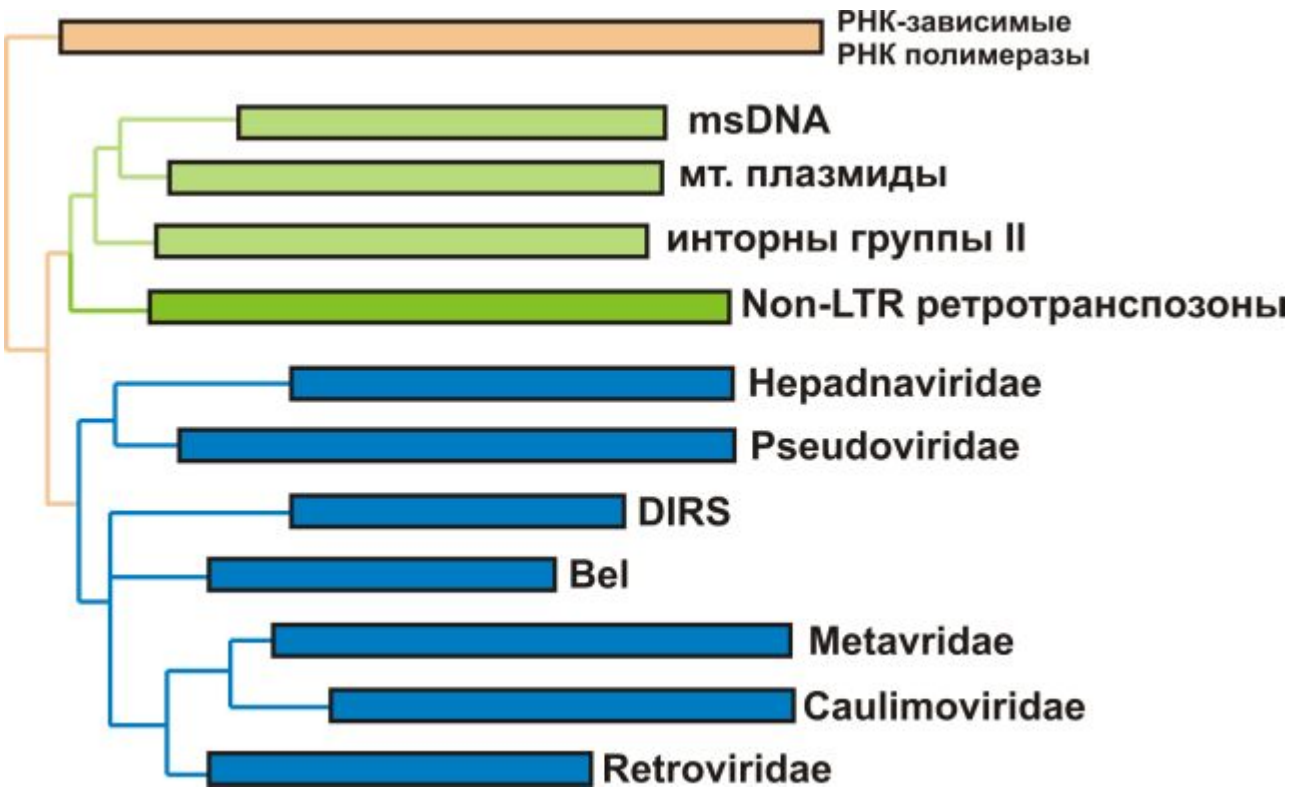
Наиболее известный пример участия мобильных элементов в функционировании генома – сохранение теломер у *Drosophila melanogaster*.



Организация теломер у различных насекомых. Теломеры *Drosphila* образованы двумя non-LTR ретротранспозонами, а у *Bombyx* в сохранении теломер участвуют как теломераза, так и non-LTR ретротранспозоны.

Мобильные элементы - роль



Различные варианты хромосомных перестроек в результате рекомбинаций между повторами, в частности – мобильными элементами.

Мобильные элементы – эволюция