

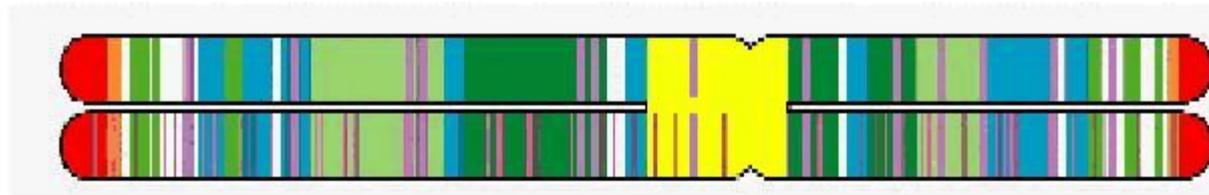
# **ГЕНОМ ПРО- И ЭУКАРИОТ**

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

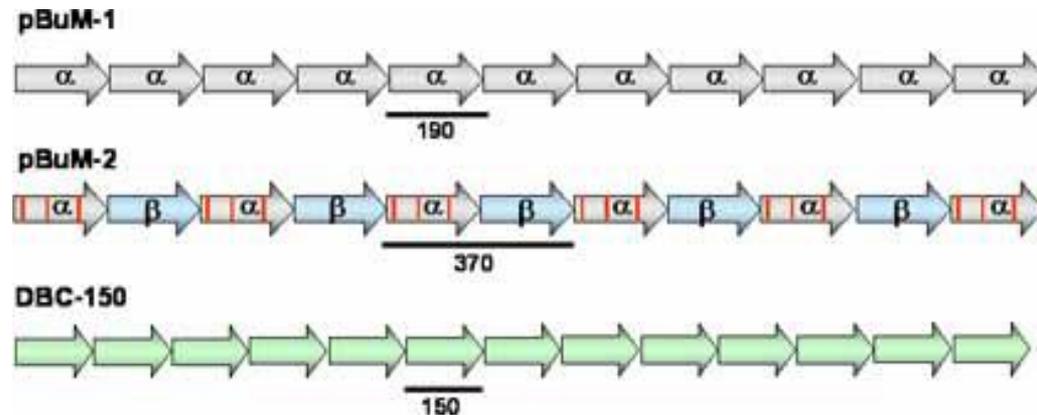


Single and low-copy sequences including genes

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**

...**tta**ttattattattattattattatta  
ttattattattattattattattatt  
tatta...

...**ccaccat**caccaccaccaccatcac  
catcaccaccaccatcaccatcactac  
caccaccaccaccaccaccatcacta  
cca...

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

ggcagggggcagggg  
gcagggggcaggggg  
cagggggc...

...ggaaggtgatgggaaggatgat  
gggaaggatgatgggaaggatgat  
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.

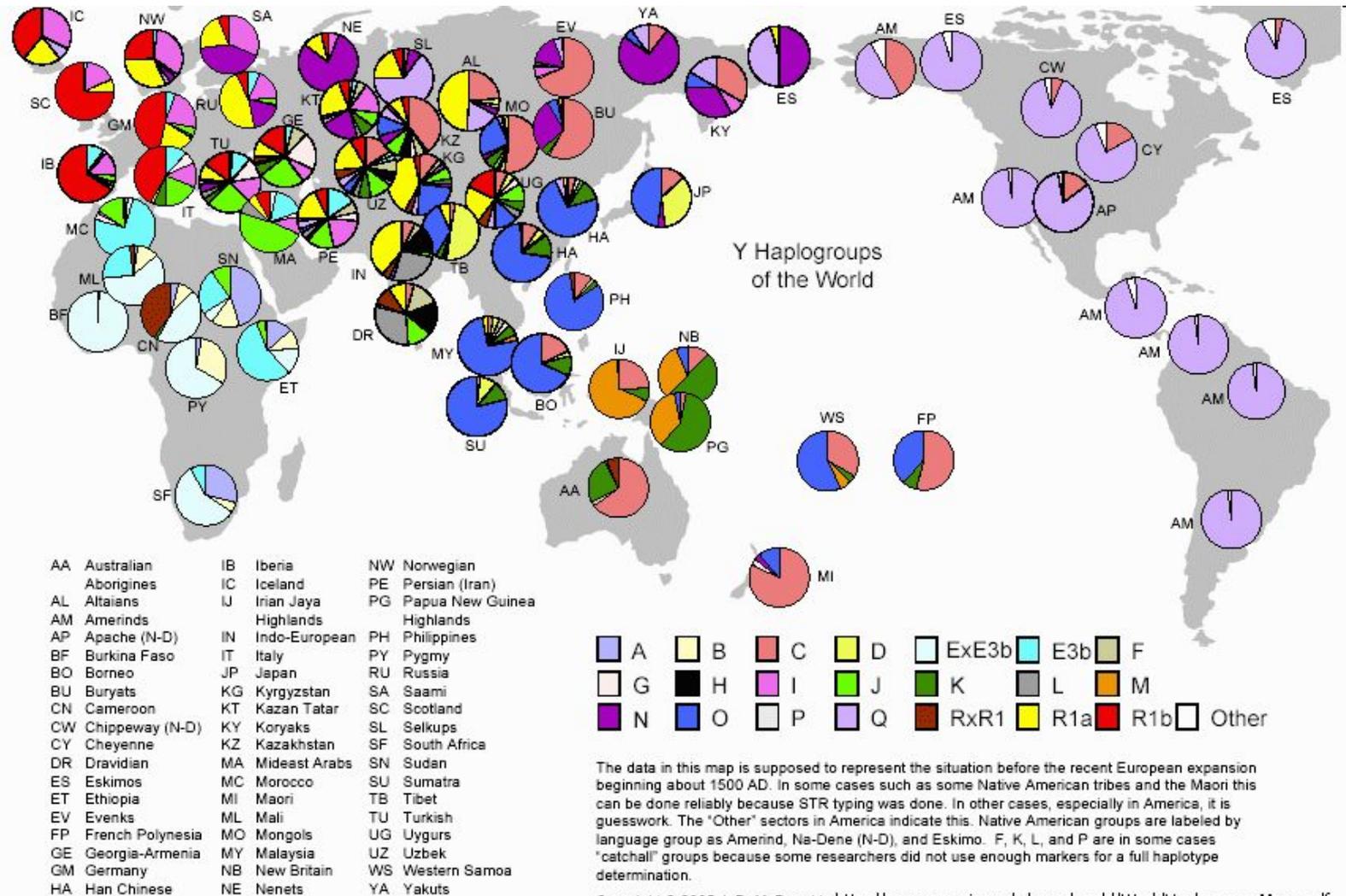
Крыса, chr10 и chr12

Собака, chr1 и chrX

частота		частота		частота		частота	
TAGA	5940	AGAT	1868	TAAA	25237	AATA	26871
ATCT	4746	TCC	1774	ATTT	24095	ATTT	24321
ATTT	3858	GAG	1545	GAAA	12781	AAAG	6781
TCC	3701	TATC	1500	TTTC	10016	TCTT	6716
GGA	3385	ATT	1411	TCCT	5497	ATT	4838
TAAA	3107	TAAA	1386	GAA	4963	GATA	4760
ACAT	2931	GAA	1279	ATAG	4861	ATA	4247
TGTA	2873	CTTT	1276	AAT	4656	TCTA	4025
TTC	2633	TGTA	1204	CTT	4568	AGA	2882
AAGA	2603	ATTT	1177	ATT	4431	AATA A	2868
CAC	2439	AGGA	1117	GAAG	4090	TATTT	2604
ATA	2301	TCCT	1003	TATC	3539	CTT	2317
GTG	2253	CTT	964	AATAA	3231	GGAA	2210
TTCC	2103	ATC	892	TTTTA	2872	CCTT	2074
ATT	2066	AAT	881	GGA	2445	CCAT	1213
TCTT	2022	CATA	854	CTC	1788	GGAT	1177
GGAA	1986	CCAT	831	ATTC	1219	CTC	1046
AAC	1952	CAC	768			ATGA	951
TCA	1861	TGGA	736			ICTT T	934
GAA	1820	GAAA	678	TCTTT	1124	GAT	817
GTT	1783	GGT	666	CCAT	1077	GAAT	800
ATCC	1774	AGC	632	GAAT	956	AAAGA	849
GAT	1578	GCT	591	CAAAA	835	TAG	768
						GGA	756

# Тандемы – микросателлитная изменчивость

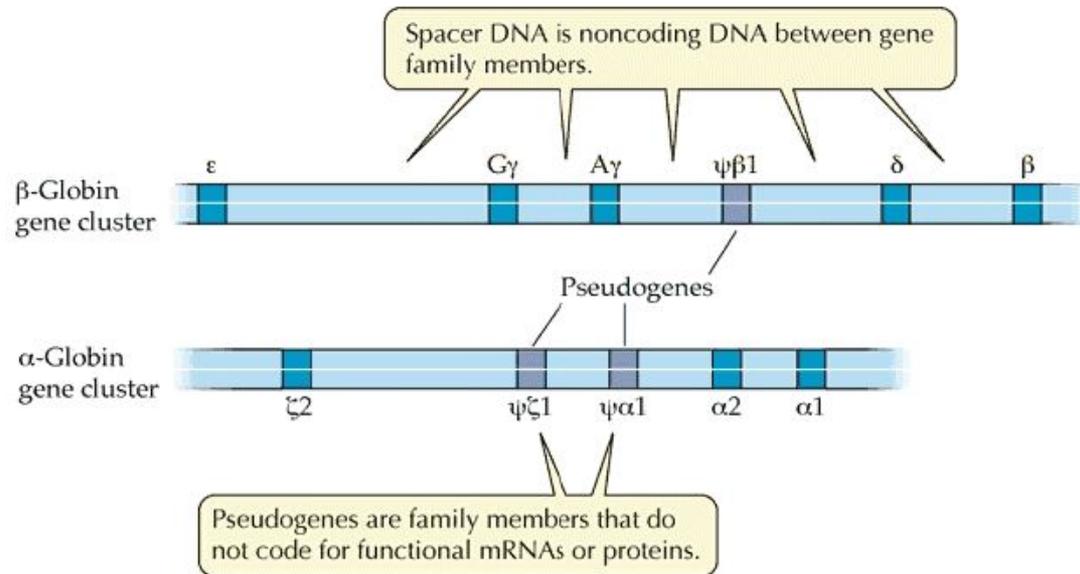
Микросателлиты используются в качестве маркеров для популяционного анализа, а также в криминалистике и установлении отцовства (генетическая генеалогия).



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

# Тандемы – кластеры генов

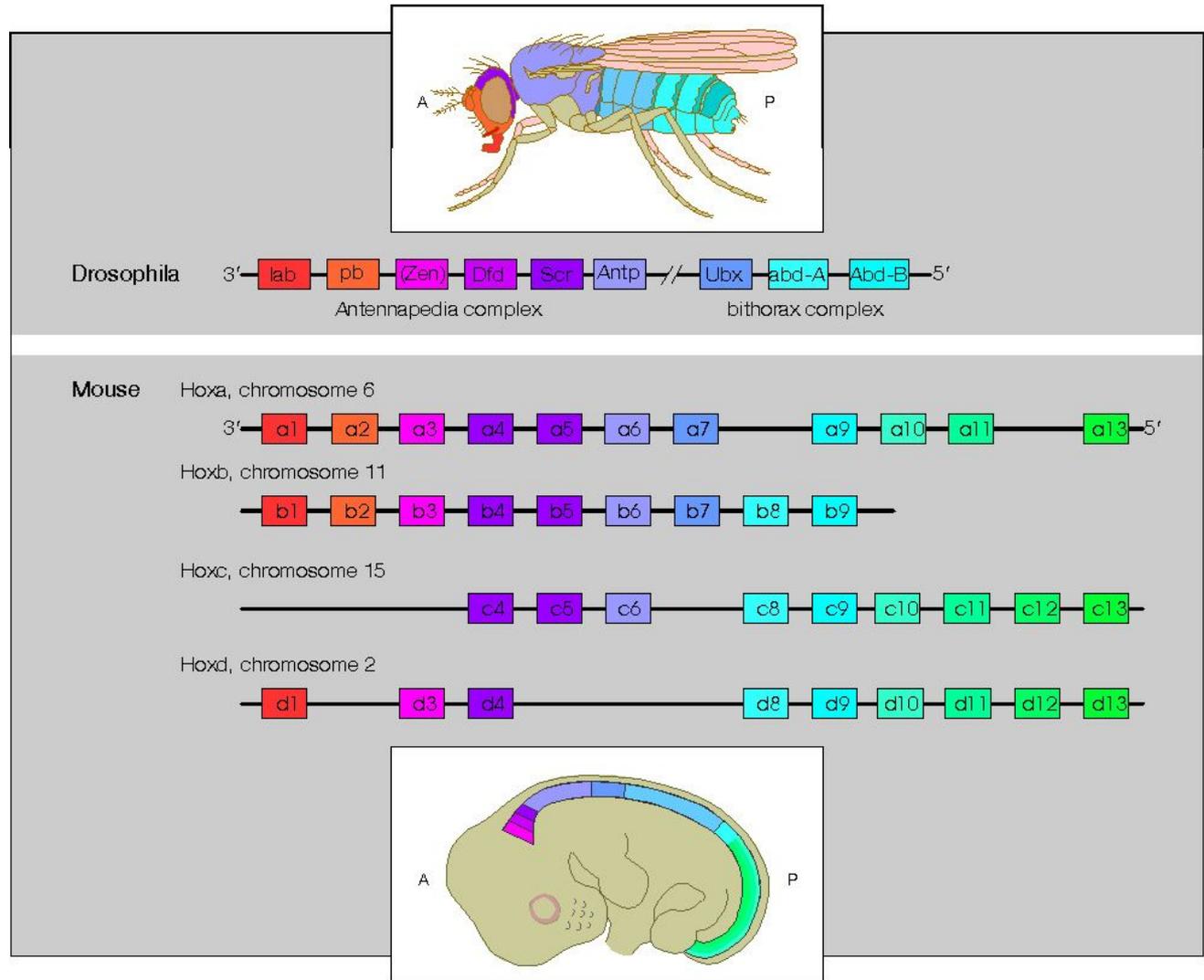
У эукариот гены, контролирующие последовательные биохимические реакции или даже одну и ту же реакцию расположены в различных участках генома. В тоже время, известны примеры кластерной организации генов. Например, гены, кодирующие различные гемоглобины человека.



Кластеры глобиновых генов в хромосомах 11 и 16 человека

# Тандемы – кластеры генов

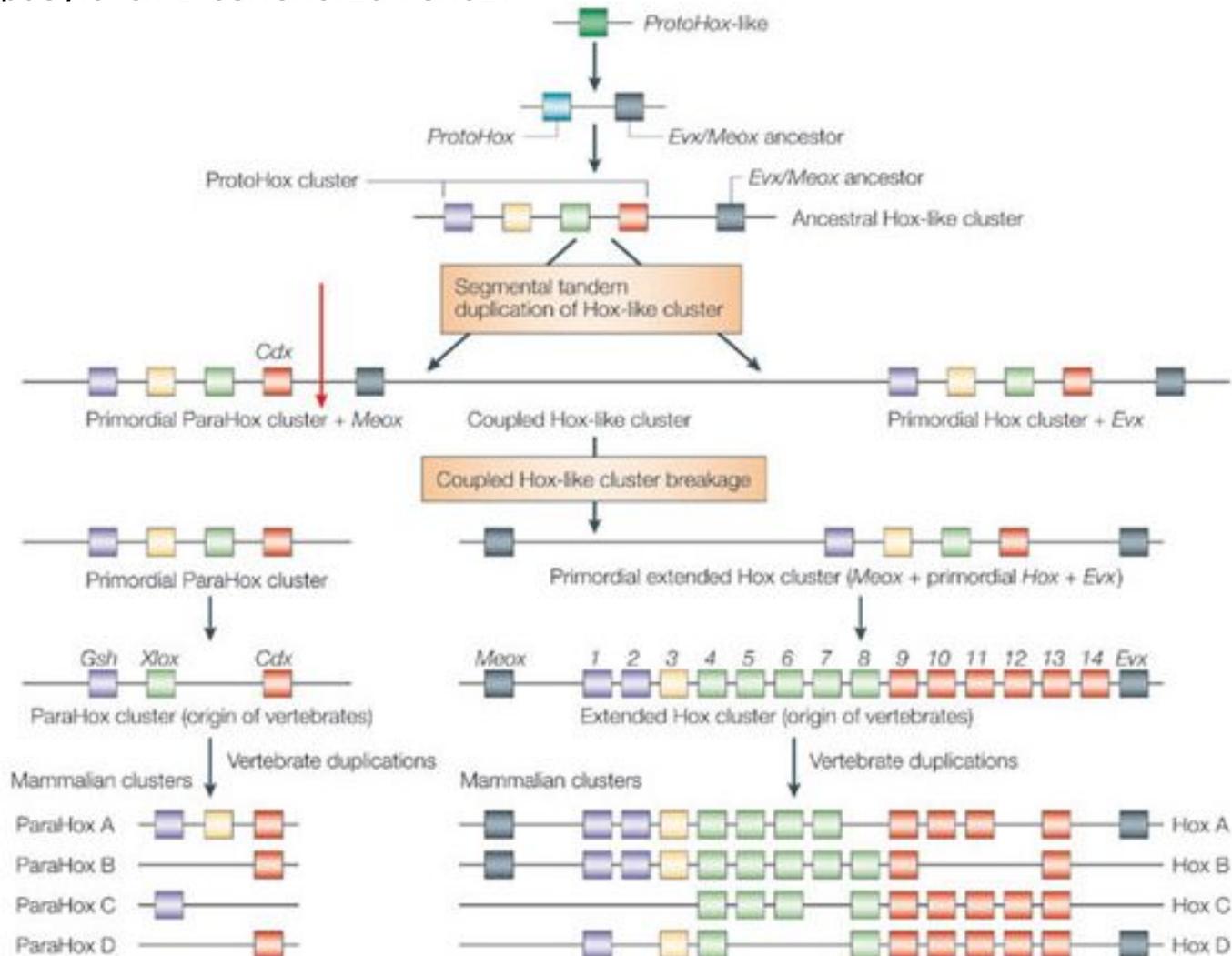
Самый известный и активно изучаемый кластер генов – Нох кластер или кластер Нох-генов, отвечающих за дифференцировку основных частей тела у двухсторонне симметричных животных



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

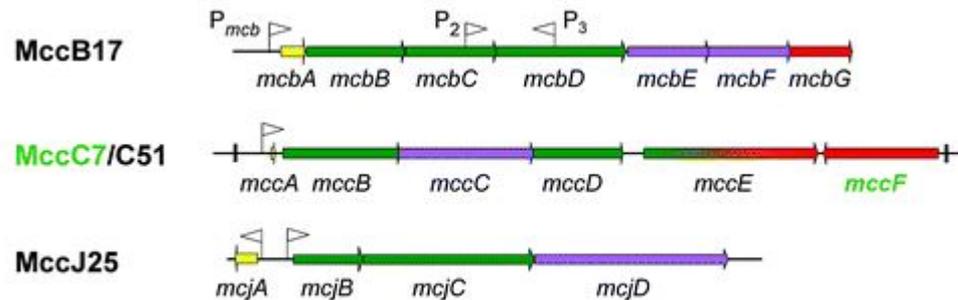


Предполагаемая эволюция Нох-кластера

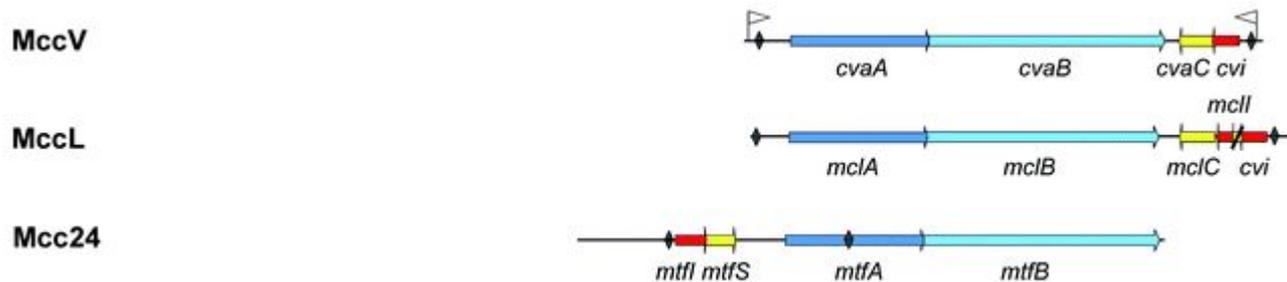


# Тандемы – кластеры генов прокариот

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.



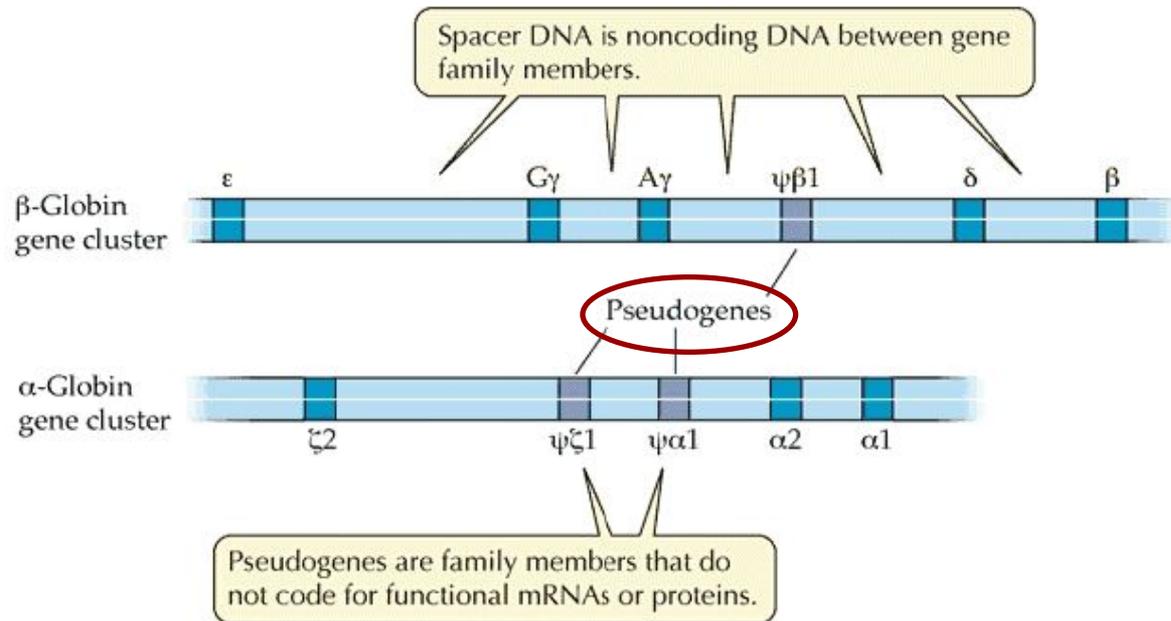
Кластеры генов, кодирующих миокрины (miocrin) класса I *E. coli*



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

# Псевдогены

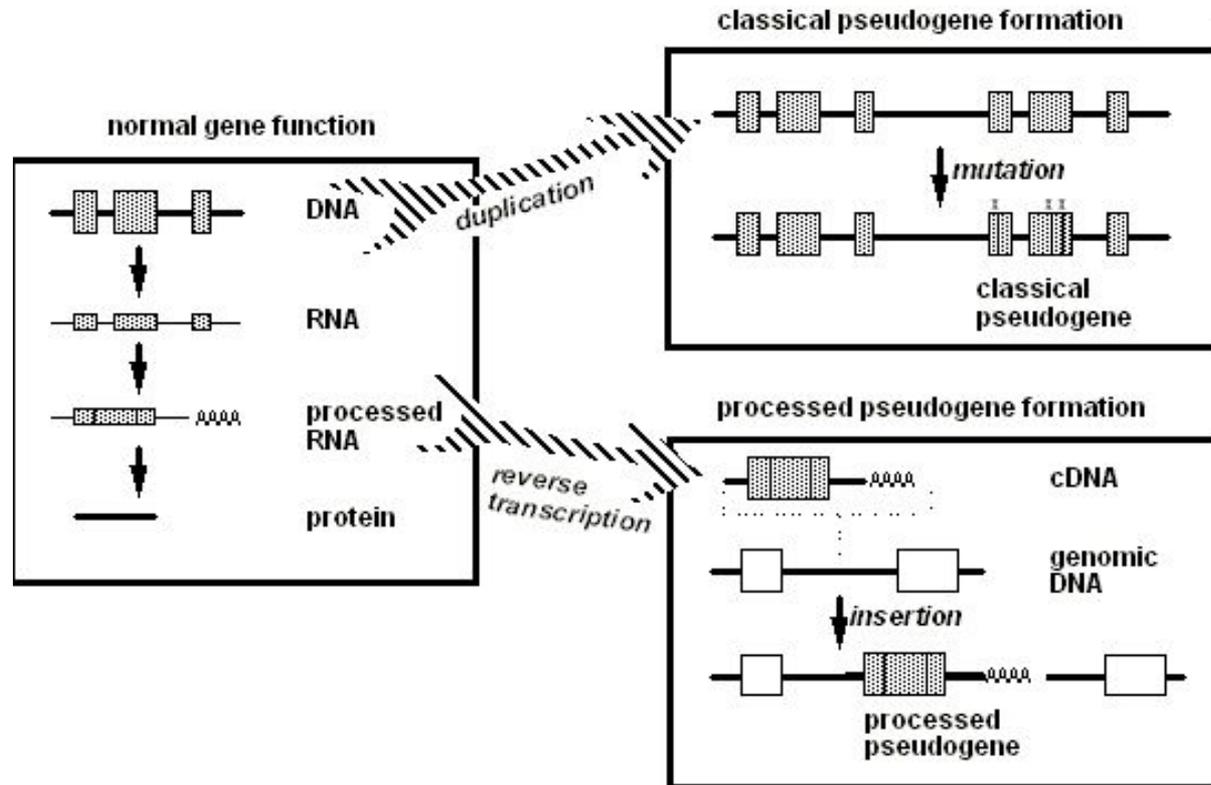
Псевдогены – последовательности, сходные с обычными структурными генами, но, как правило, не экспрессирующиеся с образованием функционально активных полипептидов.



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

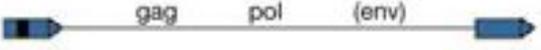
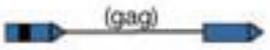
Мобильные элементы – последовательности ДНК, способные менять свою локализацию в геноме. Выделяют два обширных класса мобильных элементов на основе различий механизмов перемещения и структурной организации.

**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.

Classes of interspersed repeat in the human genome

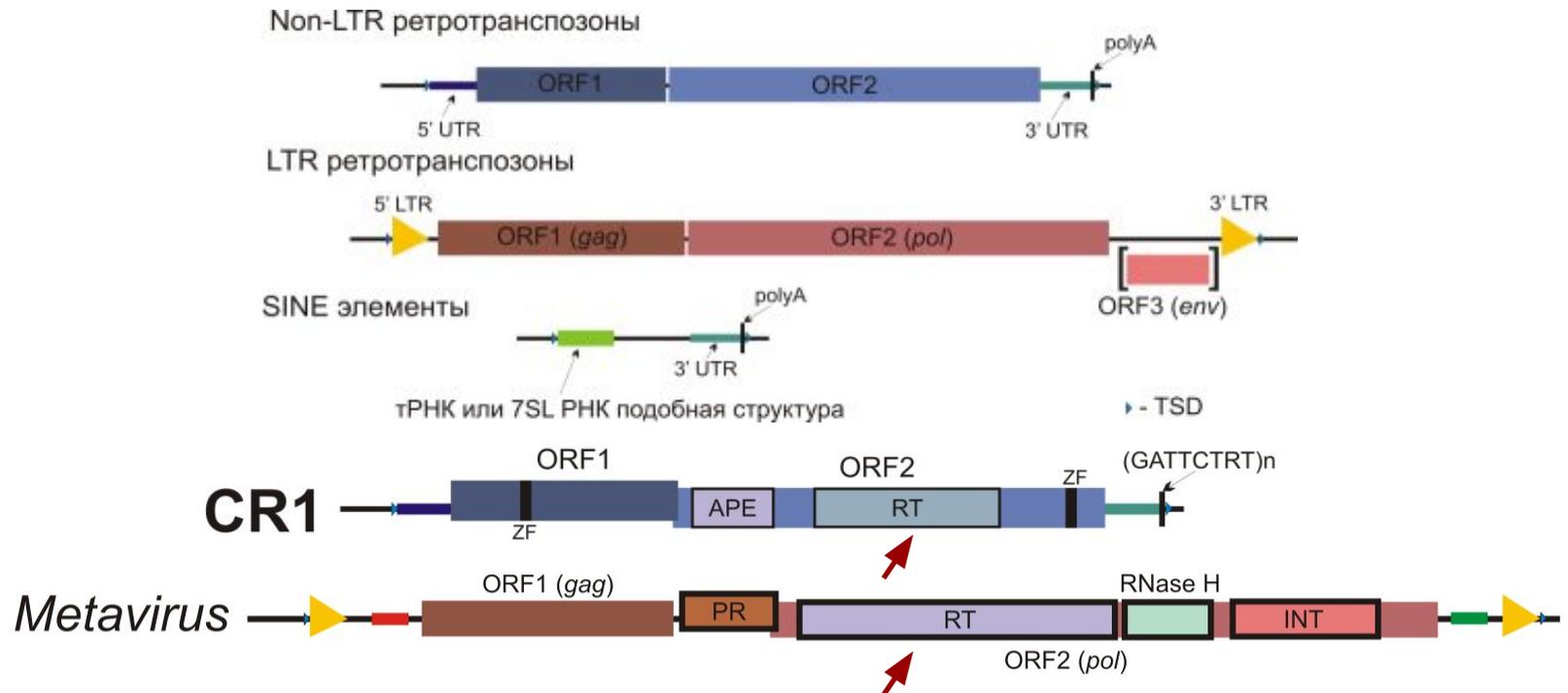
			Length	Copy number	Fraction of genome
LINEs	Autonomous		6–8 kb	850,000	21%
	Non-autonomous		100–300 bp		
Retrovirus-like elements	Autonomous		6–11 kb	450,000	8%
	Non-autonomous		1.5–3 kb		
DNA transposon fossils	Autonomous		2–3 kb	300,000	3%
	Non-autonomous		80–3,000 bp		

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

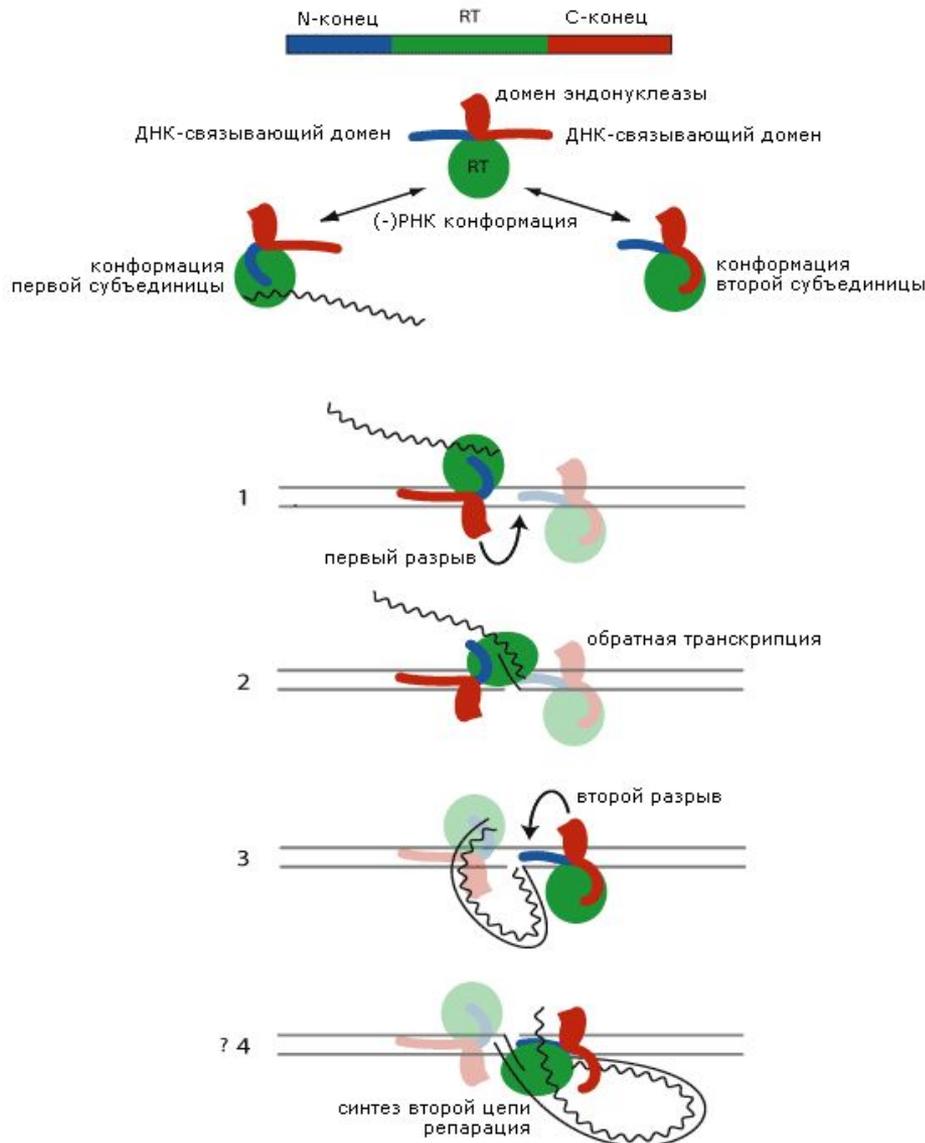


Структура различных ретротранспозонов. Ключевой фермент – обратная транскриптаза (RT – reverse transcriptase), необходима для синтеза новой копии элемента. SINE элементы используют RT соответствующих non-LTR ретротранспозонов для своего перемещения.

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).

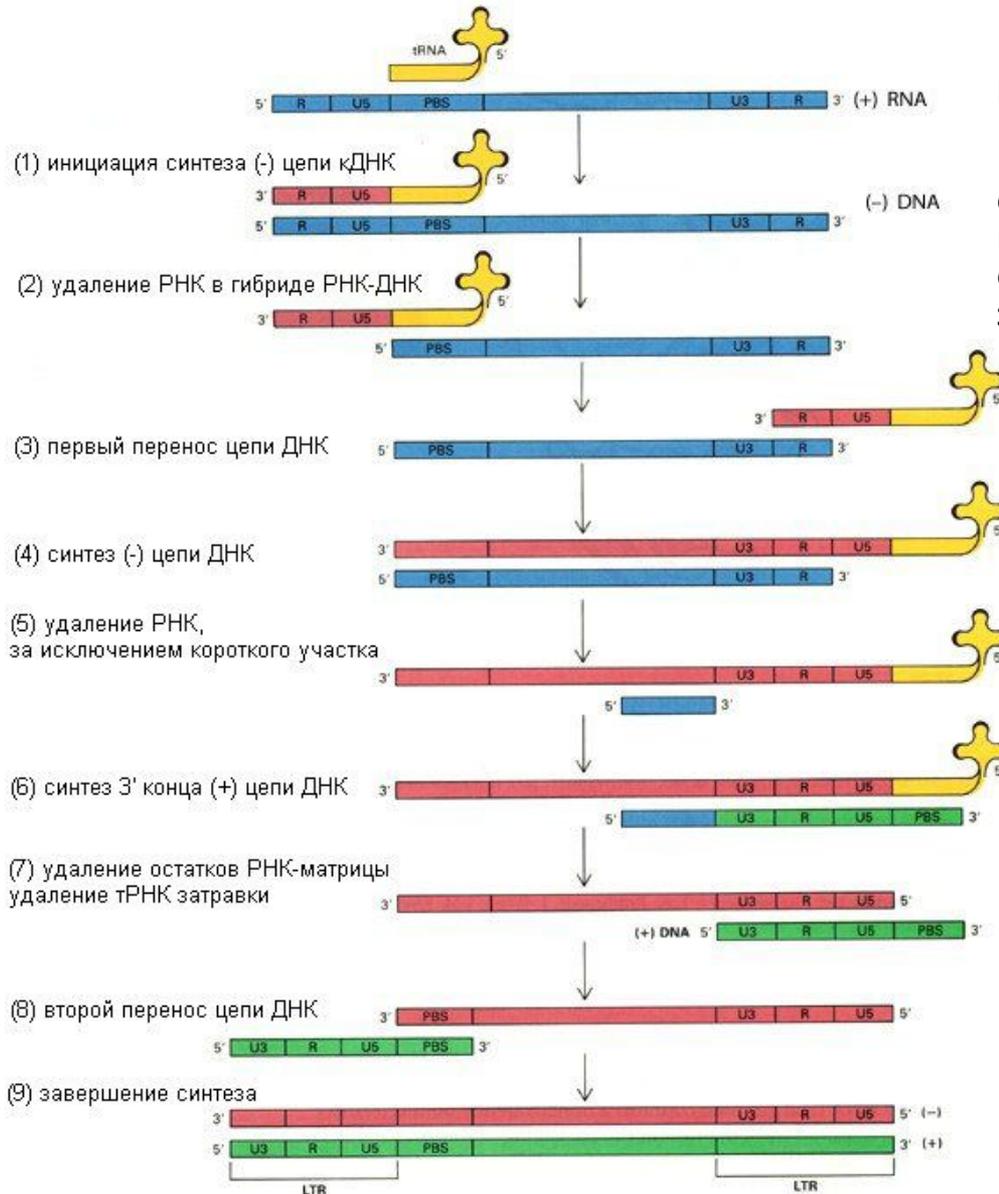


Синтез кДНК начинается только после образования разрыва ДНК в месте встраивания новой копии – 3' конец геномной ДНК используется в качестве затравки для начала синтеза первой цепи кДНК.

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

# LTR ретротранспозоны

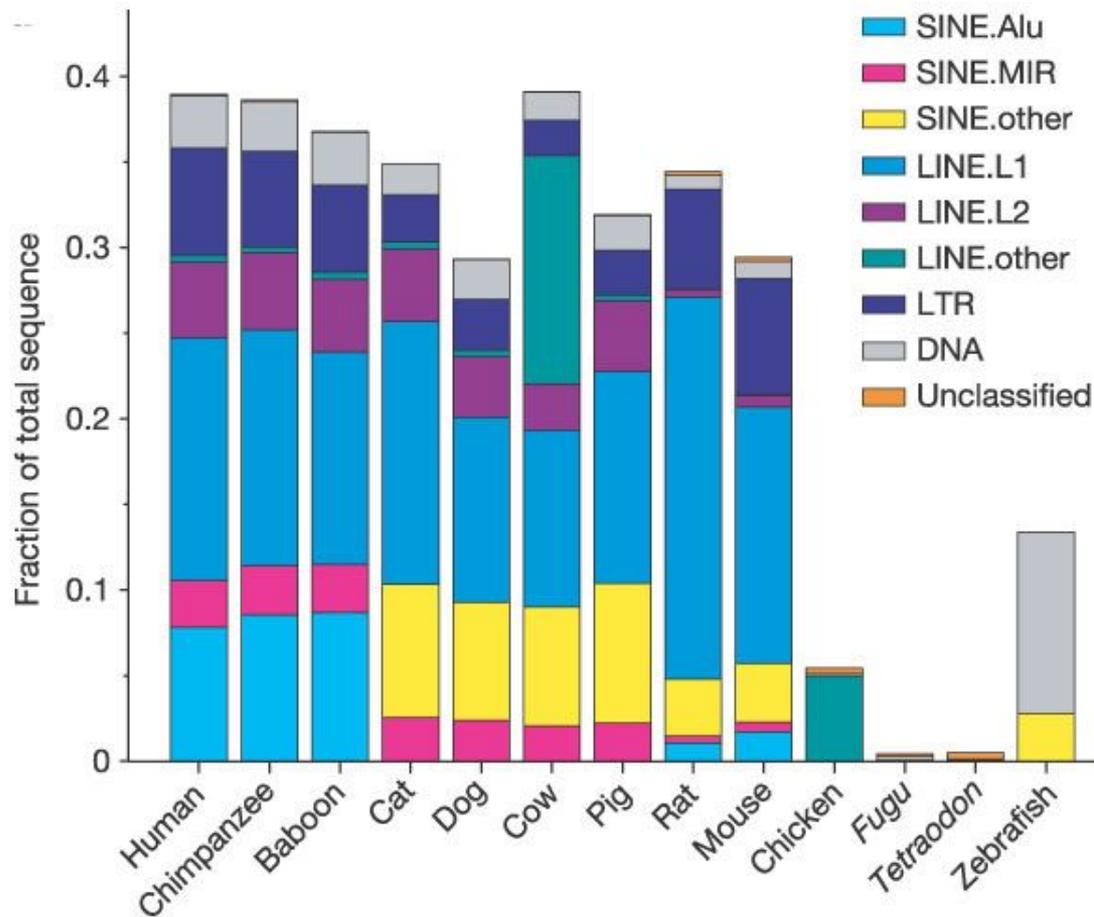
LTR ретротранспозоны используют механизм синтеза новой копии сходный с образованием новых копий кДНК ретровирусов.



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.

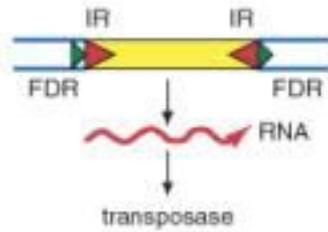
# SINE элементы

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.



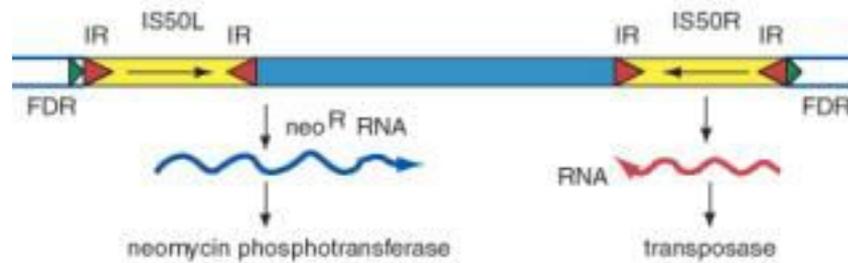
# ДНК-транспозоны

## Insertion sequences

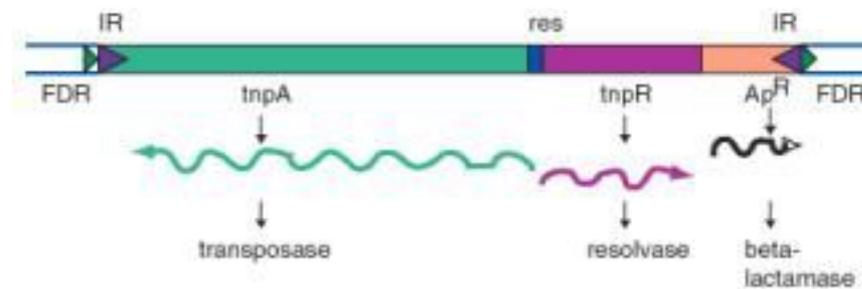


## Transposons

Composite transposons, e.g. Tn5

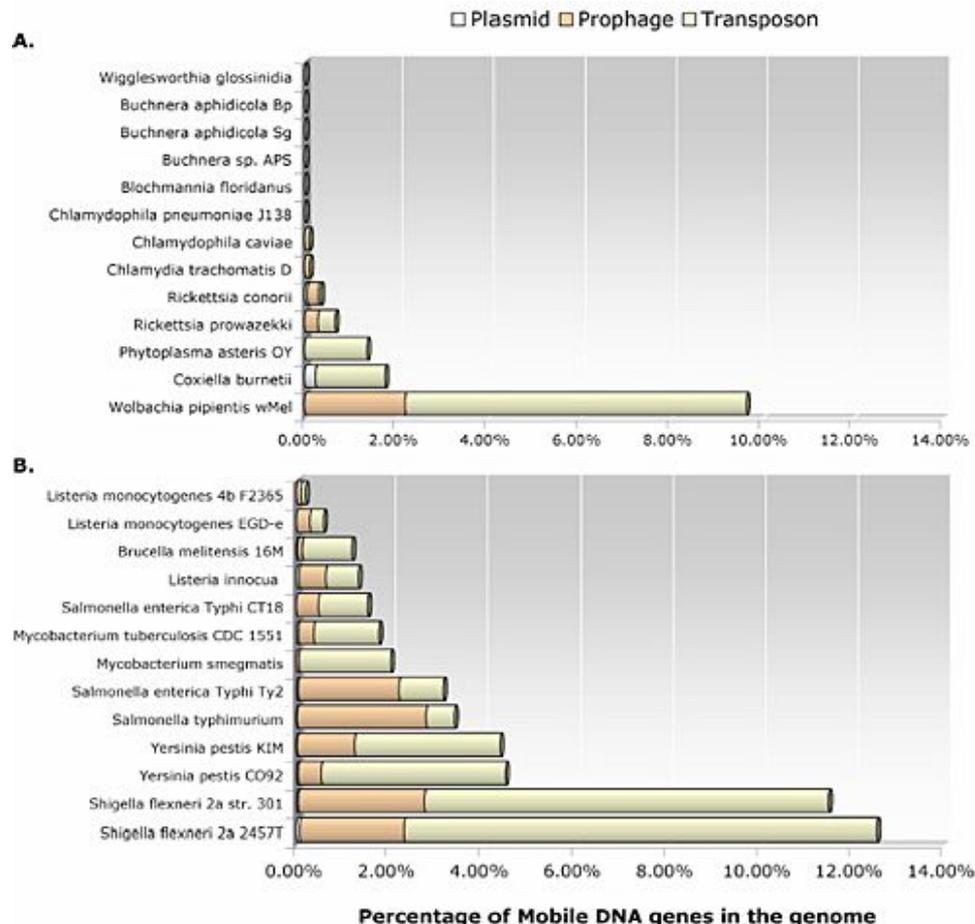


Transposons lacking terminal ISs, e.g. TnA



# ДНК-транспозоны

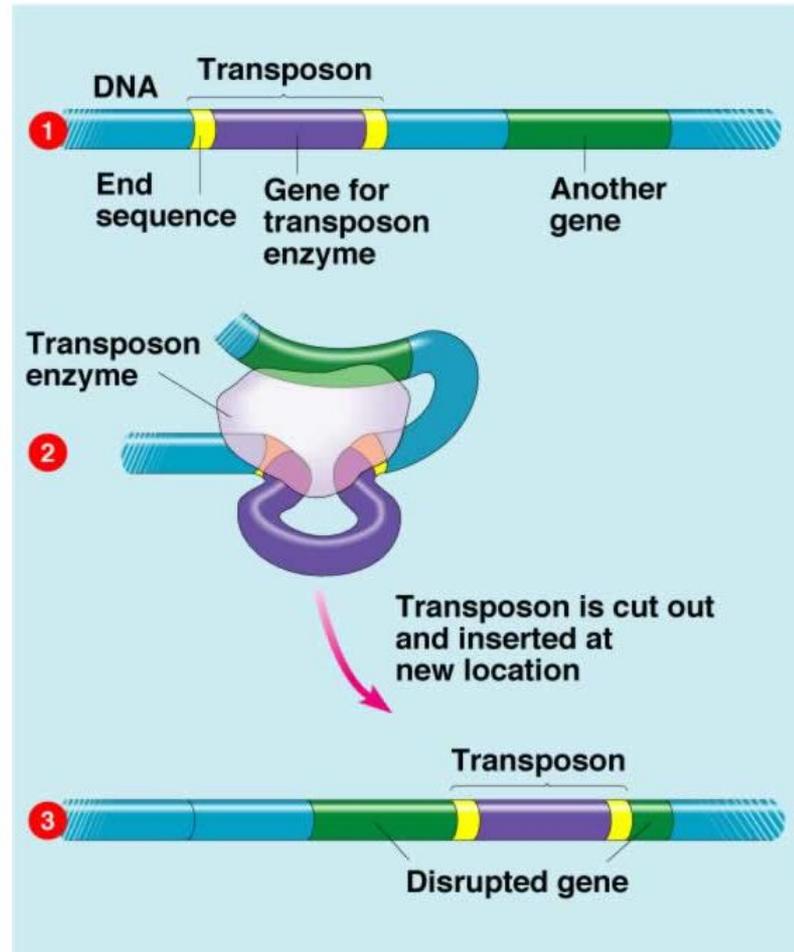
Ранее считали, что ДНК-транспозоны эукариот делятся по механизму перемещения на два класса: размножающиеся с помощью нерепликативной транспозиции (по механизму «вырезание-встраивание») и репликативной транспозиции. Однако в последние годы благодаря секвенированию геномов многих организмов были открыты *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.

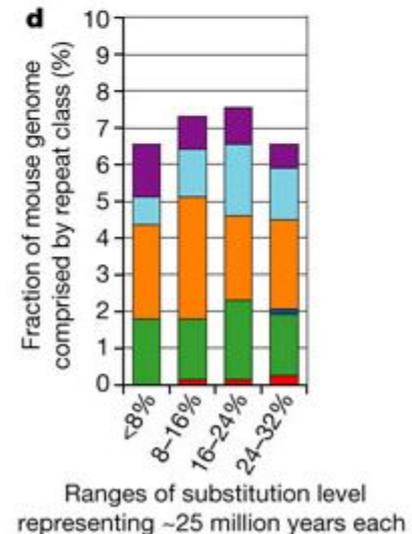
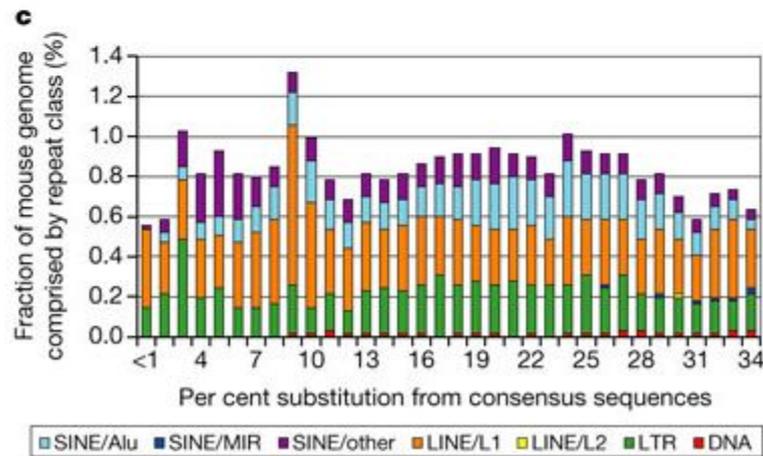
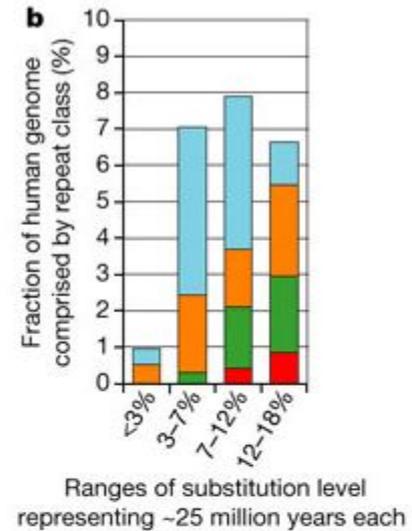
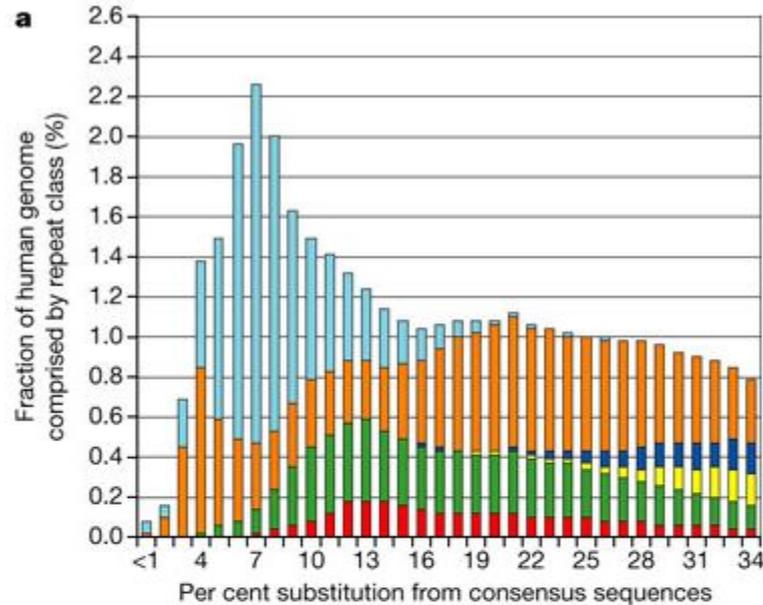
# ДНК-транспозоны

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

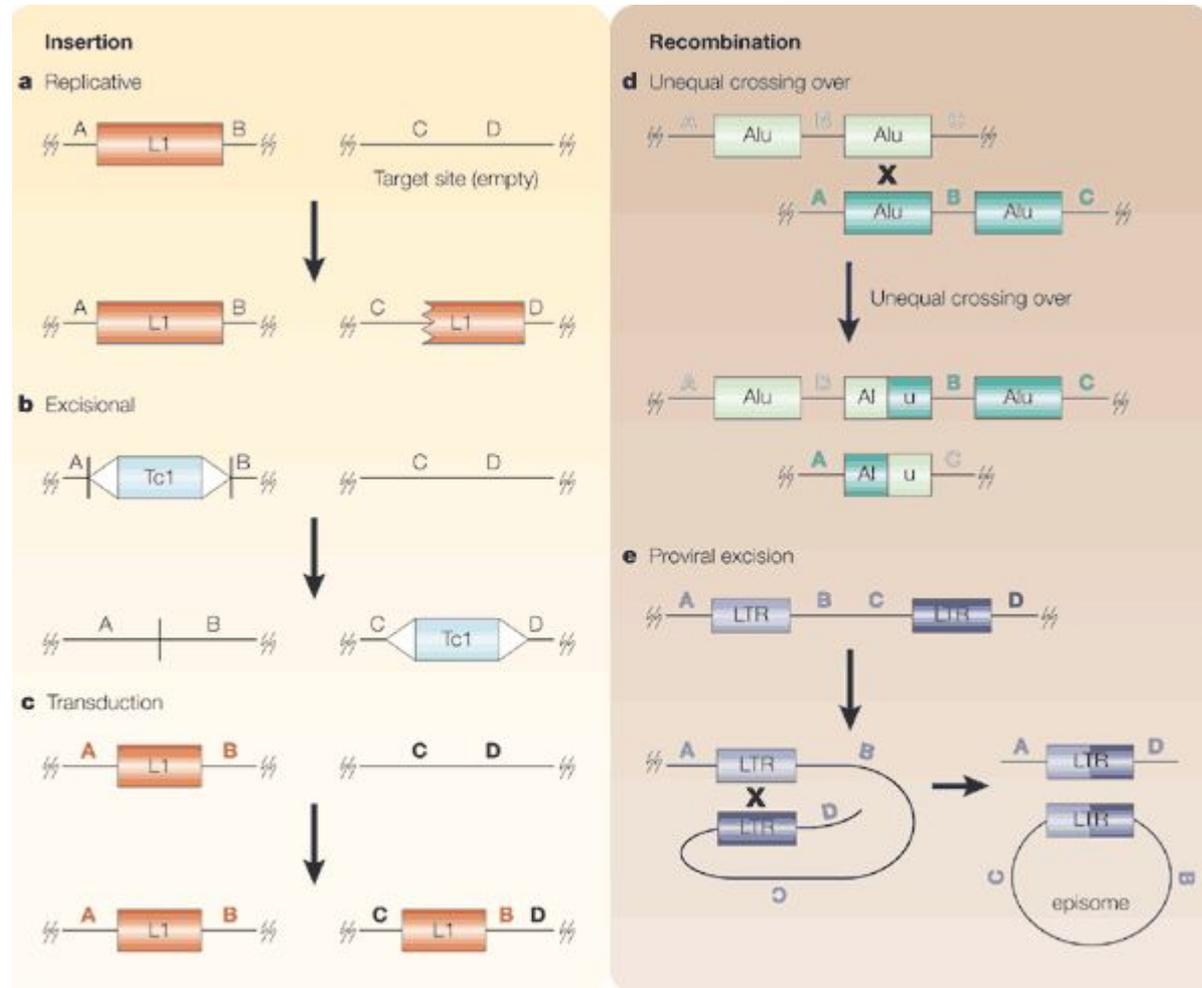


# Мобильные элементы

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 - роль

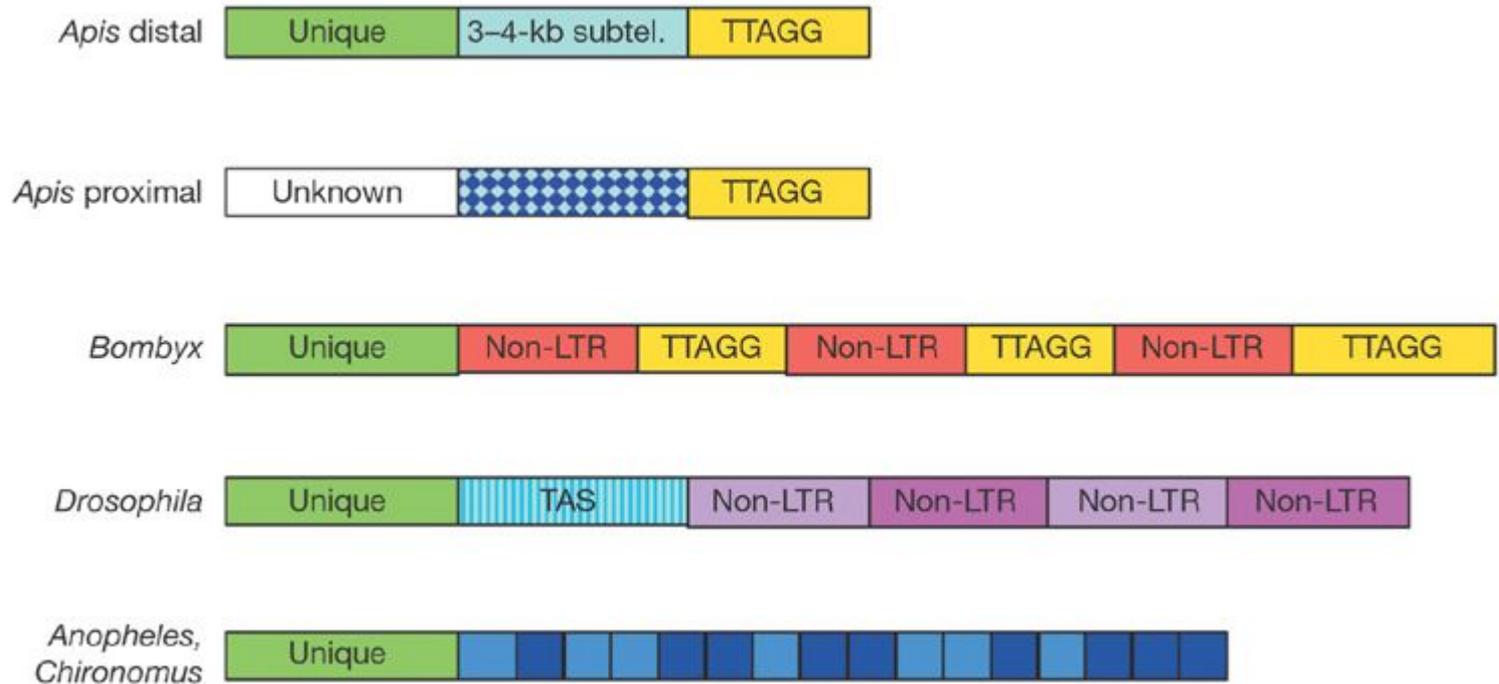


Nature Reviews | Genetics

Мобильные элементы могут играть существенную роль в организации и эволюции генома

# Мобильные элементы - роль

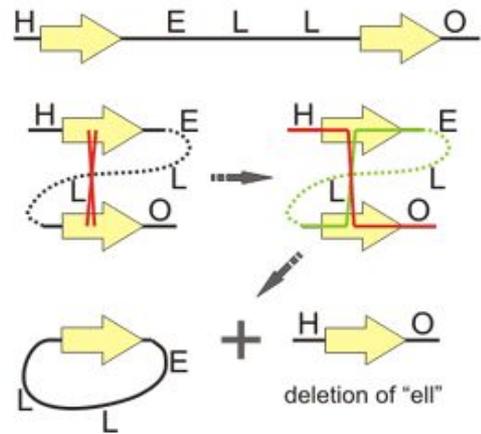
Наиболее известный пример участия мобильных элементов в функционировании генома – сохранение теломер у *Drosophila melanogaster*.



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

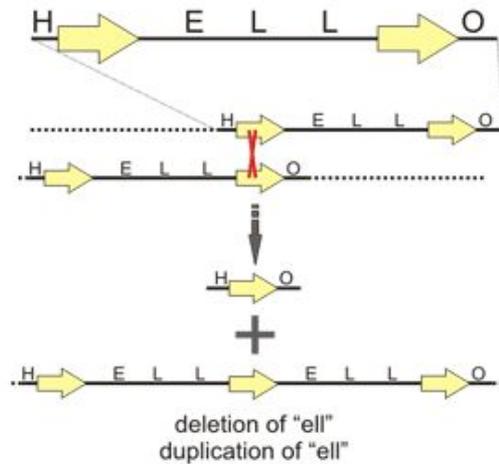
# Мобильные элементы - роль

A.



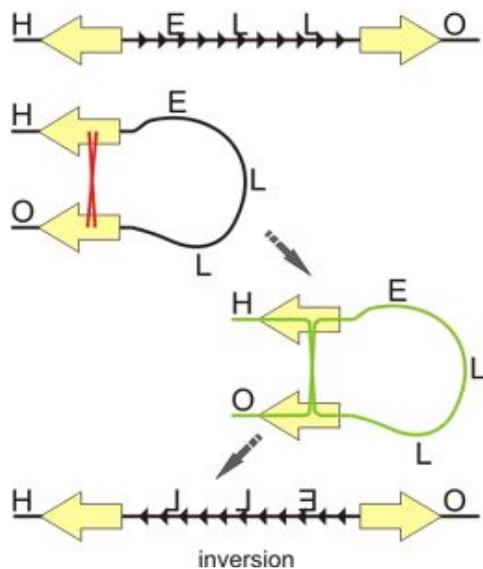
this fragment is lost  
- lacks centromeres  
and telomeres

B.

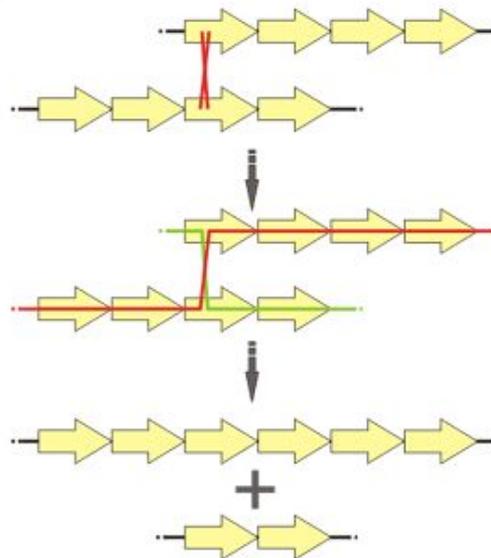


Различные варианты хромосомных перестроек в результате рекомбинаций между повторами, в частности – мобильными элементами.

C.



D.



# Мобильные элементы – эволюция

