



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

SCIENZE
DISVA - DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



MECCANISMO DI CONVERSIONE DEL DNA: DA ELEMENTO TRASPONIBILE A RIPETIZIONE IN TANDEM O A GENE

**RELAZIONE FINALE DI:
GIULIA TRIBOLETTI**

**DOCENTE REFERENTE:
Chiar.mo Prof. MARCO BARUCCA**

Anno accademico 2019/2020

DNA RIPETITIVO

- Il DNA ripetitivo è costituito da sequenze presenti in più di una copia all'interno del genoma.
- L'amplificazione o la delezione di queste sequenze ha contribuito alla straordinaria varietà delle dimensioni genomiche nei vari taxa.

- Le sequenze ripetitive sono generalmente raggruppate in 2 classi:

- ◆ SEQUENZE RIPETUTE IN TANDEM:

- MINISATELLITI

- MICROSATELLITI



- VNTR e STR sono formati da brevi unità di ripetizione

- DNA SATELLITI (satDNA)



- sono costituiti da lunghi monomeri

- ◆ SEQUENZE INTERSPERSE

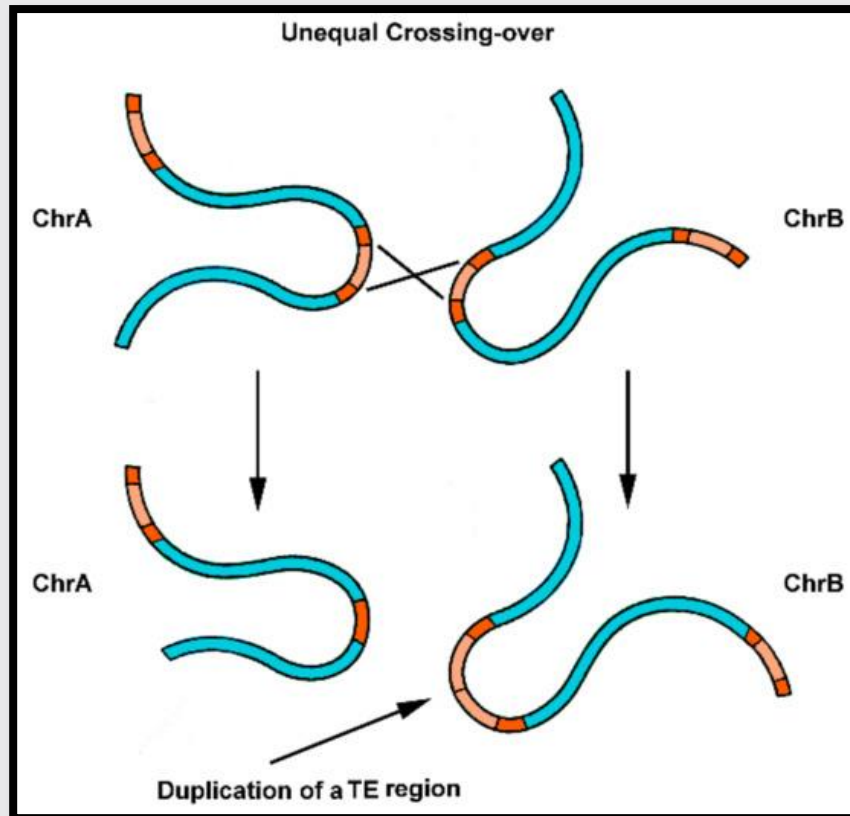


- non formano blocchi di DNA e sono disperse nel genoma



- sono principalmente elementi trasponibili (trasposoni e retrotrasposoni)

- L'organizzazione strutturale delle diverse ripetizioni, però, non è del tutto chiara. La somiglianza tra ripetizioni in tandem e ripetizioni intersperse, infatti, suggerisce una relazione evolutiva, per la quale le sequenze ripetitive possono essere convertite in sequenze codificanti o non-codificanti.



- ◆ **Wong e Choo** (2004) proposero la teoria dei «**primi passi**», secondo la quale le ripetizioni di satDNA si originano dai TE mediante un evento di duplicazione, determinato da crossing-over ineguale; in seguito, il cluster di DNA si forma attraverso l'espansione delle unità di ripetizione.

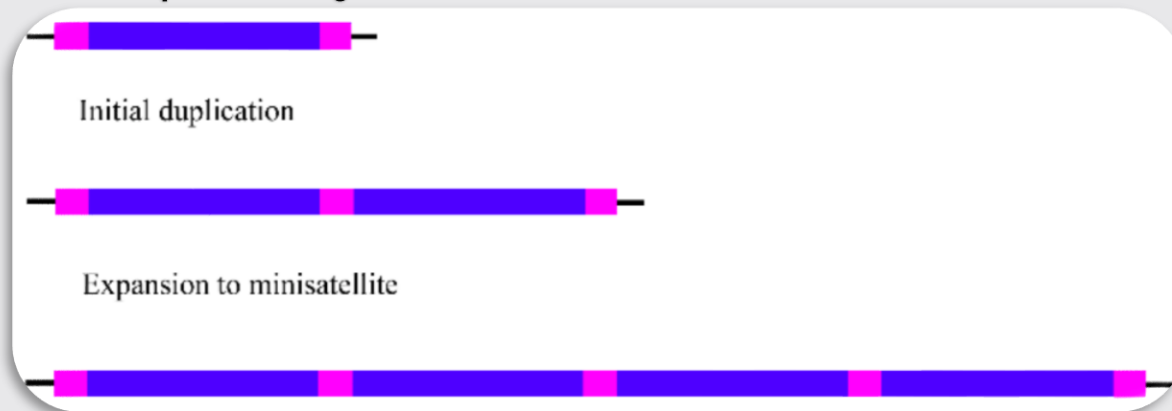
- ◆ **Levinson** e **Gutman** (1987) ipotizzarono che le prime unità di microsatelliti si siano generate casualmente e che, poi, abbiano subito un'espansione mediante il processo di slittamento della replicazione del DNA (SSM= slippage-strand mispairing).

Nei TE, infatti, sono stati individuati molteplici siti in cui è maggiore la probabilità che possano verificarsi errori nella trascrizione inversa; un esempio è fornito dal tratto di poli-A all'estremità 3' dei retrotrasposoni non-LTR (SINE e LINE).



- ◆ **Haber e Louis (1998)** individuarono l'origine dei minisatelliti nei **retrotrasposoni non-LTR autonomi** (come **Alu**) o nei **retrotrasposoni LTR**.
Analizzando il genoma di *Saccharomyces Cerevisiae*, descrissero, infatti, un cluster di ripetizioni in tandem di 36 bp.

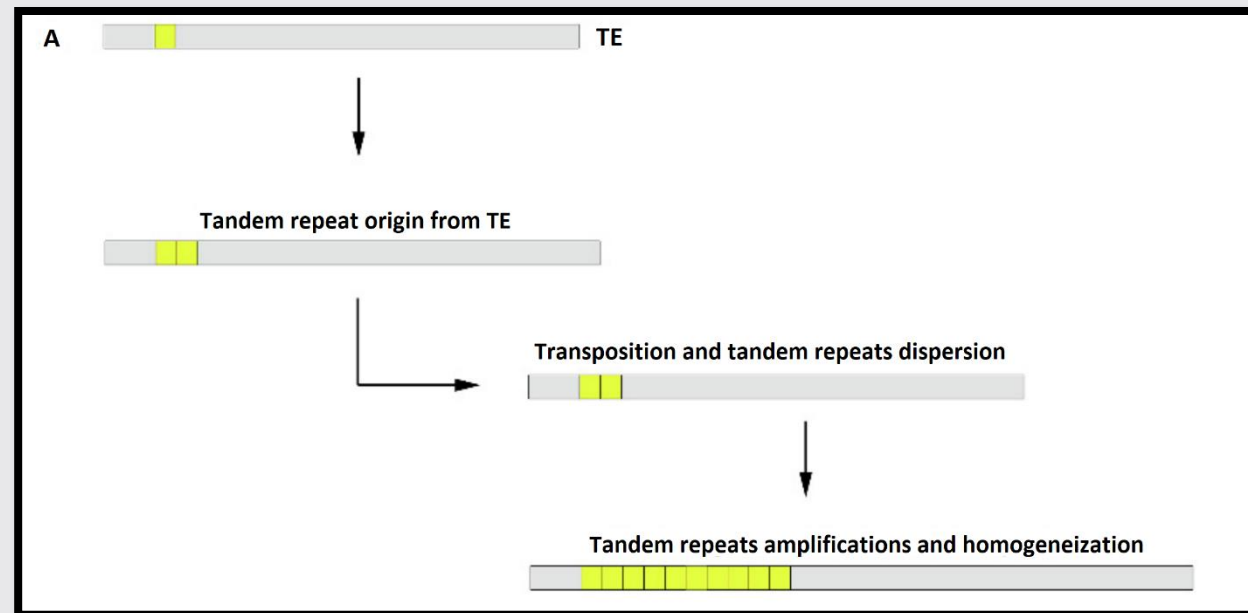
Paço A, et al.; «Conversion of DNA sequences: from a transposable element to a tandem repeat or to a gene» 2019



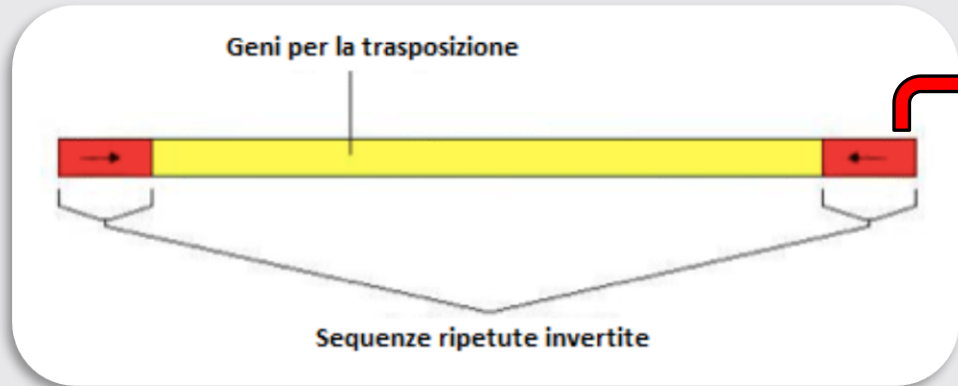
Sembra che la duplicazione iniziale del monomero sia mediata dallo slittamento della replicazione o da crossing-over ineguale, che coinvolge le ripetizioni di 5 bp che fiancheggiano l'unità.

In seguito, l'amplificazione del motivo duplicato potrebbe avvenire attraverso ulteriori eventi di SSM o mediante crossing-over ineguale tra sequenze più lunghe.

- ◆ I **TE** risultano coinvolti anche nella distribuzione interspersa delle sequenze ripetitive all'interno del genoma; questa teoria è accettata per microsatelliti e minisatelliti che si formano a partire da una porzione dell'elemento trasponibile. Un esempio di tale meccanismo è dato dai **retrotrasposoni** (es. **LINE-1**) mescolati a vari satDNA; è possibile, infatti, che le sequenze di TE siano «copiate e integrate» (= **RETROTRASPOSIZIONE**) in altre posizioni genomiche, insieme al loro DNA adiacente.



- ◆ Allo stesso modo, anche i **trasposoni** di DNA consentono il trasferimento di sequenze ripetitive che si trovano tra due TE.



www.wikipedia.it

Ogni trasposone si trova tra 2 ripetizioni invertite terminali (=TIR)

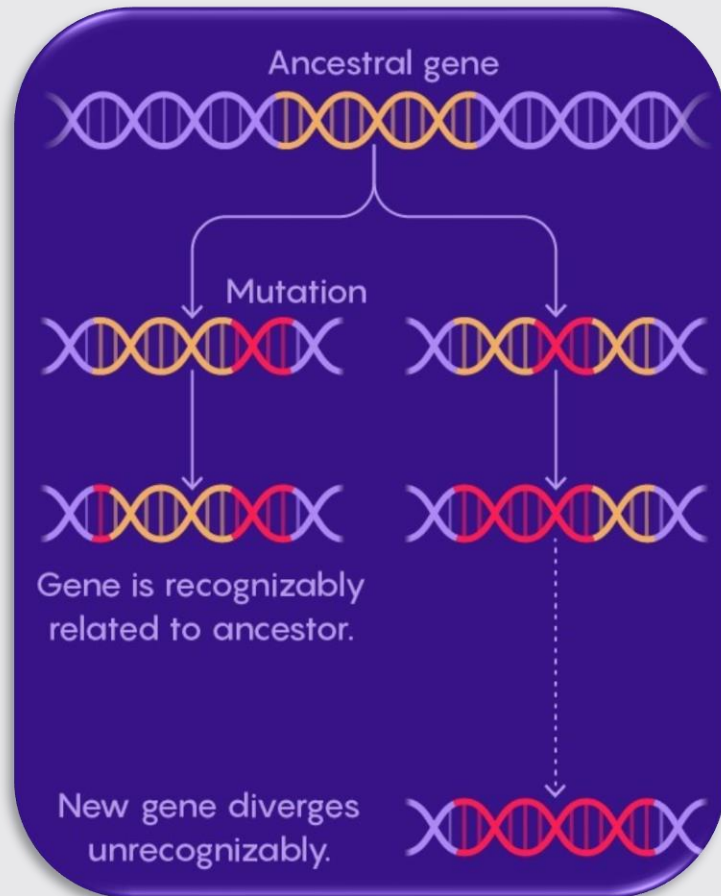


rappresentano i 2 punti di rottura necessari per la trasposizione

Essendoci, però, una somiglianza tra CENP-B BOX e il sito di taglio della trasposasi, nella trasposizione si possono distinguere due situazioni:

- l'enzima taglia in corrispondenza delle TIR e determina il trasferimento del solo TE;
- la trasposasi riconosce come punti di rottura il suo sito specifico e CENP-B BOX: questo porta al trasferimento, insieme al TE, di unità di satDNA.

- ◆ Il meccanismo di trasposizione del TE può portare alla formazione di **nuove varianti geniche**; l'inserimento dell'elemento trasponibile all'interno del gene, infatti, determina delle mutazioni.



Queste mutazioni possono essere **VANTAGGIOSE**, in quanto codificano per una variante proteica più efficiente.

Le scimmie notturne, ad esempio, presentano una mutazione positiva del gene **TRIM5**, che è il risultato della retrotrasposizione di LINE-1.



determina l'acquisizione del dominio della ciclofilina A.



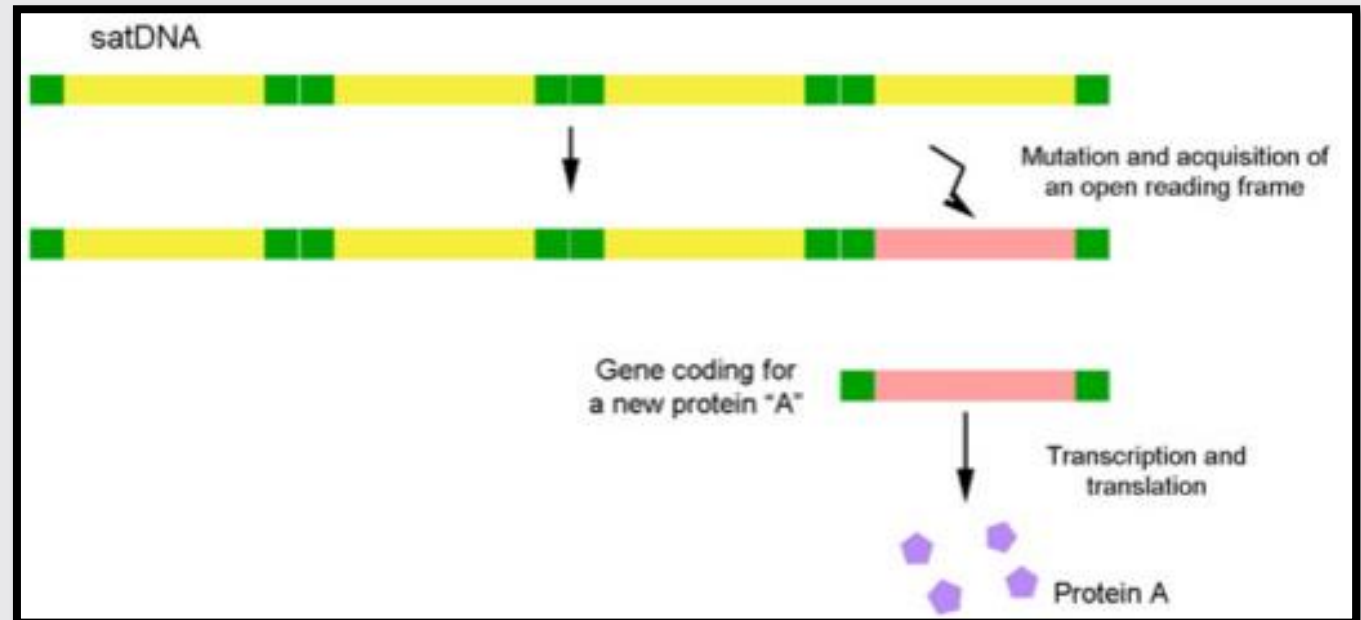
interrompe la replicazione del virus **HIV-1**

- ◆ È stato osservato un meccanismo per il quale nuove sequenze geniche si originano a partire da DNA non-codificante, come il **satDNA**.

Si ritiene, infatti, che la formazione di «**geni de novo**» comprenda 2 fasi:

1. nell'unità ripetitiva, si generano delle mutazioni spontanee che creano una sequenza di DNA codificante e trascrivibile;

2. la trascrizione del nuovo gene determina l'acquisizione di una **ORF**, che è tradotta in una **nuova proteina**.



- Attraverso molteplici lavori, dunque, è diventato evidente che un elemento ripetitivo può essere convertito in una sequenza differente, codificante o non-codificante; ciò suggerisce che gli elementi ripetitivi nel genoma siano in frequente **«rimodellamento» (=cambiamento di organizzazione e funzione).**



può aiutarci a capire il motivo di alcune tracce evolutive nelle sequenze e a comprendere questa **«plasticità genomica»**, che risulta essenziale per l'adattamento dell'organismo alle condizioni ambientali esterne.

Grazie per l'attenzione!

BIBLIOGRAFIA

- Wong, L.H.; Choo, K.H.A. Evolutionary dynamics of transposable elements at the centromere. Trends Genet. 2004, 20, 611–616.
- Kipling, D.; Warburton, P.E. Centromeres, CENP-B and Tigger too. Trends Genet. 1997, 13, 141–145.
- Levinson, G.; Gutman, G.A. Slipped-strand mispairing: a major mechanism for DNA sequence evolution. Mol. Biol. Evol. 1987, 4, 203–221.
- Richardson SR. Et al.; The influence of LINE-1 and SINE retrotransposons on mammalian genomes. Microbiol Spectr. 2015, 20.
- Haber, J.E.; Louis, E.J. Minisatellite origins in yeast and humans. Genomics 1998, 48, 132–135.
- Mestrovic, N.; Pavlek, M.; Car, A.; Castagnone-Sereno, P.; Abad, P.; Plohl, M. Conserved DNA motifs, including the CENP-B Box-like, are possible promoters of satellite DNA array rearrangements in nematodes. PLoS ONE 2013, 8, e67328.
- Wu, D.D.; Irwin, D.M.; Zhang, Y.P. De novo origin of human protein-coding genes. PLoS Genet. 2011, 7, e1002379.

RIASSUNTO ESTESO

In questo articolo, si evidenzia una stretta relazione evolutiva tra TE e sequenze ripetute in tandem, in quanto la diversa organizzazione strutturale dei 2 elementi non è definita chiaramente.

I satDNA, infatti, secondo la teoria dei «primi passi» di Wong e Choo, si originano dai TE mediante un evento di duplicazione, seguito da un'espansione che determina la formazione del cluster; analogamente, anche Kipling e Warburton, determinando la stretta somiglianza tra CENP-B BOX e le ripetizioni terminali invertite dei trasposoni POGO, ipotizzarono la formazione delle unità di satDNA a partire da sequenze non-satelliti.

Le prime unità di microsatelliti, secondo quanto affermato da Levinson e Gutman, si sono generate casualmente e sono andate incontro a un'espansione mediante un evento di slittamento della replicazione del DNA. Per i minisatelliti, invece, Haber e Louis, analizzando il genoma di *Saccharomyces Cerevisiae*, intuirono che la duplicazione iniziale del monomero (mediata da SSM o da crossing-over ineguale) coinvolge le ripetizioni di 5 bp, adiacenti al motivo, e che la sua amplificazione avviene mediante eventi di SSM o di crossing-over ineguale.

In seguito, molteplici studi hanno inoltre mostrato il coinvolgimento dei TE nella distribuzione interspersa delle ripetizioni in tandem all'interno del genoma; difatti, codificano per una trasposasi che catalizza l'integrazione della sequenza (adiacente al TE) in altre posizioni genomiche.

Questo meccanismo di trasposizione può portare alla formazione di nuove varianti geniche, in quanto l'inserimento del TE nel gene determina la formazione di una nuova sequenza codificante; un esempio è fornito dal gene mutato TRIM5 nelle scimmie notturne, che porta all'acquisizione del dominio della ciclofilina A e, quindi, alla resistenza al virus dell'HIV-1.

Sulla nascita di nuovi geni, si è anche osservato uno specifico meccanismo per il quale nuove sequenze geniche si originano a partire da DNA non-codificante; si ritiene, infatti, che la formazione di «geni de novo» comprenda 2 fasi; in un primo momento, si generano delle mutazioni spontanee che creano una sequenza di DNA trascrivibile. Dunque, nel secondo step, la trascrizione determina l'acquisizione della ORF e la traduzione in una proteina.