

миРНК-СОДЕРЖАЩИЕ ТРАНСПОЗОНЫ ЧЕЛОВЕКА

И.И. Титов^{1,2}, П.С. Ворожейкин¹

¹ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

² Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail titov@bionet.nsc.ru

Недавние исследования показывают важную, если не главную, роль мобильных элементов (транспозонов и ретротранспозонов) в распространении копий миРНК по геному человека (Smalheiser, Torvik, 2005; Piriyaongsa *et al.*, 2007; Титов, Ворожейкин, 2011). В работе проведена классификация миРНК-содержащих мобильных элементов (МЭ) по их встречаемости в геноме. Динамика включения соответствующих миРНК человека в базу данных miRBase свидетельствует о том, что МЭ являются главным и до сих пор недооцененным резервуаром миРНК с низким уровнем экспрессии. Хронология распространения МЭ, которые содержат последовательности миРНК человека, может свидетельствовать об их важной роли в возникновении приматов. Полученные результаты могут быть полезными для предсказания новых миРНК и понимания роли миРНК при возникновении новых видов.

Ключевые слова: миРНК, мобильные элементы, ретротранспозон, транспозон, эволюция.

Введение

Некодирующая ДНК составляет около 98 % генома человека. В свое время биологические функции большинства этой ДНК были настолько плохо изучены, что ее называли «мусорной» (Orgel, Crick, 1980). К настоящему времени установлено происхождение от мобильных элементов (МЭ) около половины некодирующей ДНК человека, а значительная часть оставшейся предположительно является неизвестным продуктом нейтральной эволюции давно неактивных транспозонов.

Изучение функций некодирующей ДНК привело к открытию микроРНК (миРНК) – жизненно важного класса одноцепочечных РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов (Bartel, 2004). Как показывают последние исследования, некоторые известные транспозоны содержат гены миРНК и играют главную роль в распространении миРНК по геному человека (Smalheiser, Torvik, 2005; Piriyaongsa *et al.*, 2007; Титов, Ворожейкин, 2011).

Транспозоны и ретротранспозоны

МЭ (транспозоны и ретротранспозоны) классифицируют как по структуре последовательностей, так и по способу транспозиции в геноме. В зависимости от способа транспозиции выделяют два основных класса МЭ. Класс I представляет собой МЭ (ретротранспозоны), которые включают промежуточные РНК и копируются в геноме посредством обратной транскриптазы (ревертазы). Класс II включает в себя ДНК-транспозоны, которые перемещаются с помощью своих ДНК-копий путем вырезания и вставки транспозона в новое место в геноме (Kidwell, Lisch, 1997).

Среди МЭ выделяют автономные и неавтономные. Автономные кодируют необходимые для транспозиции белки, неавтономные используют ферментный аппарат автономных МЭ (Kapitonov *et al.*, 2004)

По структуре своих последовательностей МЭ объединяются в семейства и подсемейства. Согласно базе Repbase (Jurka *et al.*, 2005), МЭ подразделяются на ДНК-транспозоны, LTR-

ретротранспозоны, non-LTR-ретротранспозоны и эндогенные ретровирусы. В non-LTR-ретротранспозонах присутствуют два широко распространенных семейства *LINE* и *SINE*.

МЭ часто рассматривают как геномных паразитов, взаимная адаптация которых с геномом хозяина привела к исполнению МЭ многообразных функций. Доместикация МЭ включает их использование в качестве источника регуляторных элементов и новых белков из транспозазы, созидателей и редакторов генных сетей (Feschotte, 2008). Подобные многочисленные примеры привели к возникновению теории о том, что МЭ играли центральную роль в эволюции эукариотической регуляции.

МЭ и миРНК

миРНК являются одними из ключевых регуляторов экспрессии генов, при этом гены миРНК человека произошли от МЭ (Smalheiser, Torvik, 2005; Piriyaopongsa *et al.*, 2007; Титов, Ворожейкин, 2011). Развитие методов глубокого секвенирования приводит к постоянному обнаружению все более слабо экспрессирующихся миРНК. Динамику обнаружения миРНК можно оценить по наполнению базы данных miRBase. Более интересна динамика наполнения этой базы миРНК, произошедшими от МЭ. Оказывается, что именно эти миРНК в значительной степени ответственны за пополнение базы в последнее время (рис. 1, а). Это обстоятельство может свидетельствовать о том, что МЭ являются главными

кандидатами на поиск новых миРНК. Результаты поиска копий известных миРНК, когда подавляющее число копий оказались произошедшими от МЭ, также свидетельствуют в пользу этого предположения (Титов, Ворожейкин, 2011). Среди типов МЭ, которые содержат миРНК, нельзя выделить доминирующие (рис. 1, б).

Поскольку миРНК в пре-миРНК входит в состав стебля, то миРНК-содержащие МЭ обладают такой до сих пор слабо изученной особенностью, что сами являются мишенями миРНК своих потомков. Если обычно в природе паразиты конкурируют за общий субстрат, миРНК-содержащие МЭ после превращения в гены миРНК получают возможность напрямую подавлять размножение себе подобных.

Эволюция приматов и распространение МЭ

Для того чтобы соотнести эволюцию приматов с размножением МЭ, которые содержат миРНК человека, при помощи программы gRepeatMasker мы провели поиск генов этих миРНК и человека, которые произошли от транспозонов. Далее число наблюдаемых транспозонов было уменьшено дополнительным ограничением на сохранение последовательности миРНК в области совпадения пре-миРНК с транспозоном. Времена экспансии МЭ были взяты из литературы (Smit, 1993; Steiper, Young, 2006; Giordano *et al.*, 2007; Sellis *et al.*, 2007; Pace, 2008).

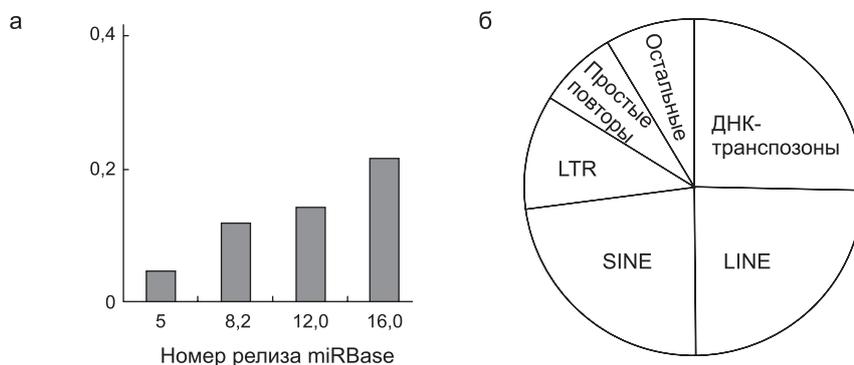


Рис. 1. Число и классификация миРНК-содержащих транспозонов в геноме человека.

а – доля генов миРНК, предположительно произошедших от мобильных элементов, от общего числа генов миРНК для четырех релизов базы miRBase: 5, 8.2 (Piriyaopongsa *et al.*, 2007), 12.0, 16.0 (Yuan *et al.*, 2011); б – соотношение различных типов транспозонов, от которых произошли миРНК (данные для 16.0 релиза miRBase).

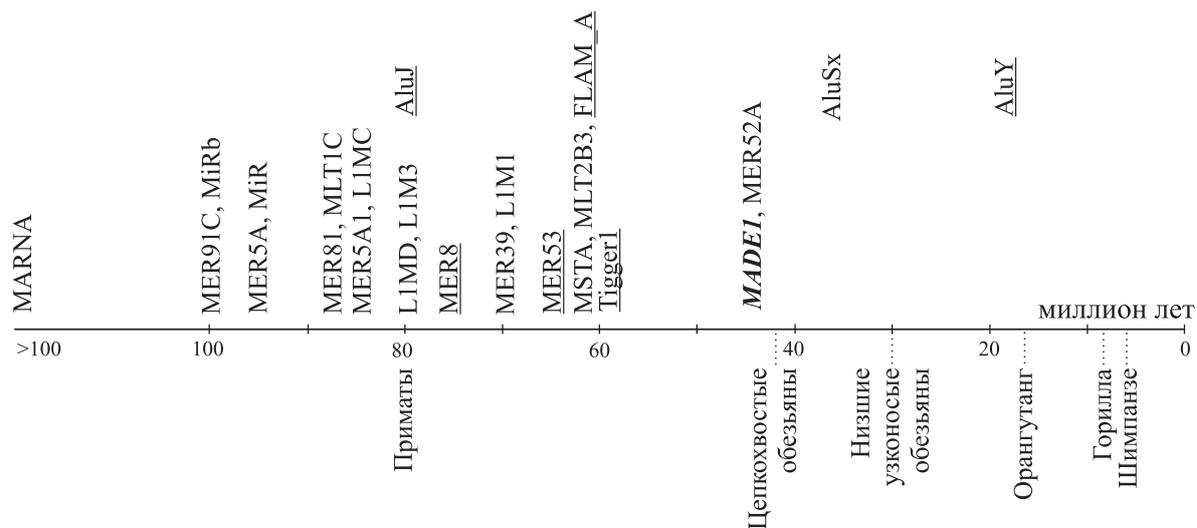


Рис. 2. Хронология распространения миРНК-содержащих транспозонов и разделения видов вдоль ветви человека.

Жирным курсивом отмечены транспозоны, соответствующие миРНК с числом копий больше 100, подчеркнуты транспозоны, соответствующие миРНК с числом копий от 100 до 10, все остальные – число копий миРНК меньше 10.

На временной шкале эволюции человека можно выделить два этапа, связанных с вторжением миРНК-содержащих МЭ (рис. 2). Первым событием, по времени совпадающим с возникновением приматов, является вторжение большого числа МЭ 60–100 млн лет назад. На втором этапе, который совпадает с началом разделения приматов на виды около 40 млн лет назад, произошла экспансия МЭ, содержащих элемент *madel*. Именно этому элементу принадлежит большинство копий миРНК в геноме человека. Совпадение времен крупномасштабных геномных и фенотипических изменений является еще одним свидетельством в пользу предположения о центральной роли МЭ в эволюции регуляции эукариот.

Заключение

После миллионов лет эволюции МЭ достигли баланса между повреждающими и благоприятными для организма эффектами. В отличие от рутинных функций роль МЭ в возникновении видов почти не изучена. Здесь мощным механизмом изменения фенотипа может оказаться перенастройка генных сетей размножением миРНК-содержащих МЭ. Если такой механизм был доминирующим, изучение остатков давно пассивных МЭ, когда-то назы-

ваемых «мусорной» ДНК, прольет свет на его функционирование.

Благодарности

Работа поддержана Междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН № 119 «Постгеномная биоинформатика: компьютерный анализ и моделирование молекулярно-генетических систем» и Госконтрактом № 10104-37/П-24/110-323/020610-004 от 02.06.10 г. по теме «Эволюция гео-биологических систем» по подпрограмме 2 программы 24 фундаментальных исследований Президиума РАН «Происхождение биосферы и эволюция гео-биологических систем».

Литература

- Титов И.И., Ворожейкин П.С. Анализ дупликации генов миРНК в геноме человека и роль эволюции транспозонов в этом процессе // Вавиловский журн. генет. и селекции. 2011. Т. 15. № 1. С. 139–147.
- Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // Cell. 2004. V. 116. N 2. P. 281–297.
- Feschotte C. The contribution of transposable elements to the evolution of regulatory networks // Nat. Rev. Genet. 2008. V. 9. N 5. P. 397–405.

- Giordano J., Ge Y., Gelfand Y. *et al.* Evolutionary history of mammalian transposons determined by genome-wide defragmentation // *PLoS Comput. Biol.* 2007. V. 3. N 7. P. e137.
- Jurka J., Kapitonov V.V., Pavlicek A. *et al.* Repbase Update, a database of eukaryotic repetitive elements // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. V. 110. P. 462–467.
- Kapitonov V.V., Pavlicek A., Jurka J. Anthology of Human Repetitive DNA // *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* / Ed. R.A. Meyers. Wiley-VCH, Weinheim, 2004. V. 1. P. 251–305.
- Kidwell M.G., Lisch D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. N 15. P. 7704–7711.
- Orgel L.E., Crick F.H.C. Selfish DNA: the ultimate parasite // *Nature.* 1980. V. 284. N 5757. P. 604–607.
- Pace J.K. The evolutionary history and genomic impact of mammalian DNA transposons. Arlington: The University of Texas at Arlington, 2008.
- Piriyaopongsa J., Mariño-Ramírez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements // *Genetics.* 2007. V. 176. N 2. P. 1323–1337.
- Sellis D., Provata A., Almirantis Y. *Alu* and *LINE1* distributions in the human chromosomes: evidence of global genomic organization expressed in the form of power laws // *Mol. Biol. Evol.* 2007. V. 24. N 11. P. 2385–2399.
- Smalheiser N.R., Torvik V.I. Mammalian microRNAs derived from genomic repeats // *Trends Genet.* 2005. V. 21. N 6. P. 322–326.
- Smit A. Identification of a new, abundant superfamily of mammalian LTR-transposons // *Nucl. Acids Res.* 1993. V. 21. N 8. P. 1863–1872.
- Steiper M., Young N. Primate molecular divergence dates // *Mol. Phylogenet. Evol.* 2006. V. 41. P. 384–394.
- Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes // *PloS One.* 2011. V. 6. N 3. P. e17666.

TRANSPOSONS CONTAINING HUMAN miRNAs

I.I. Titov^{1,2}, P.S. Vorozheykin¹

¹ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

² Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

Summary

Recent studies show an important if not the main role of transposable elements (TEs) in miRNA expansion over the human genome (Smalheiser, Torvik, 2005; Piriyaopongsa *et al.*, 2007; Titov, Vorozheykin, 2011). We present a classification of miRNA-containing TEs based on their abundance in the human genome. The history of submission of corresponding miRNAs to the mirBase indicates that TEs are the main and still underestimated reservoir of low-expressed miRNAs. The chronology of expansion of TEs that contain human miRNAs suggests their important role in primate origin. Our results can be useful for prediction of miRNAs and understanding of their role in the origin of new taxa.

Key words: miRNA, mobile element, retrotransposon, DNA transposon, evolution.