

SINE – ROZPROSZONE ELEMENTY GENOMÓW EUKARYOTA*

SINE – INTERSPERSED ELEMENTS IN EUKARYOTIC GENOMES

Marek GADZALSKI, Tomasz SAKOWICZ

Katedra Genetyki Ogólnej Biologii Molekularnej i Biotechnologii Roślin,
Uniwersytet Łódzki

Streszczenie: Retroelementy stanowią znaczącą frakcję powtarzalnych sekwencji genomów Eukaryota. Grupę tę tworzą retroelementy LTR-owe i pozbawione długich terminalnych powtórzeń (non-LTR). Do tej drugiej należą sekwencje LINE (długie rozproszone elementy jądrowe) i SINE (krótkie rozproszone elementy jądrowe), stanowiące obfity komponent jądrowych genomów licznych gatunków. Elementy LINE mają zdolność autonomicznej transpozycji, podczas gdy nieautonomiczne SINE wykorzystują do tego celu enzymy kodowane przez inne retroelementy. Retrotranspozony pozbawione LTRów po raz pierwszy odkryto w genomie ssaków, a później także wśród grzybów, roślin i bezkręgowców. SINE należą do klasy umiarkowanie i wysoce powtarzalnych sekwencji, a najintensywniej badanym ich przykładem jest rodzina Alu u naczelnych. Elementy SINE osiągają długość 80–500 pz i wyróżniają się złożoną budową. W większości przypadków ich region 5' wykazuje podobieństwo wobec genów tRNA, nieliczne rodziny wywodzą się z genów 5S rRNA i 7SL RNA. Region 3' licznych SINE wykazuje podobieństwo wobec końców 3' niektórych LINE. Zakończenie elementów stanowią tzw. ogony polyA lub sekwencje bogate w A/T. W części tRNA-pokrewnej zlokalizowane są wysoce konserwatywne sekwencje (boxA i boxB) stanowiące wewnętrzny promotor polimerazy RNA III. SINE nie mają własnych genów odwrotnej transkryptazy, nie są zatem zdolne do samodzielnej transpozycji. Podobnie jak LINE, SINE przemieszczają się w genomie w wyniku retrotranspozycji tworząc w miejscu integracji krótkie powtórzenia. Informacje o możliwych funkcjach SINE są nadal niekompletne i podlegają ciągłej reinterpretacji, znaczny wpływ SINE na genomy wydaje się być jednak bezsprzeczny. Mają wpływ na ewolucję, budowę i funkcjonowanie genomów/genów, także na poziomie transkrypcyjnym. Obecność niektórych elementów SINE została powiązana z chorobami genetycznymi i nowotworowymi. Ze względu na międzygatunkowe różnice w lokalizacji SINE w genomach, zostały one wykorzystane jako markery w analizach filogenetycznych.

Słowa kluczowe: SINE, krótkie rozproszone powtórzenia, retrotranspozony bez LTR, retroelementy, genom.

Summary: Retroelements constitute a large fraction of the repetitive DNA of eukaryotic genomes. They include LTR (Long Terminal Repeat) and non-LTR retrotransposons, lacking the long terminal repeats and subdivided into LINEs (Long Interspersed Nuclear Elements) and SINEs (Short Interspersed Nuclear Elements), have been discovered as ubiquitous components of nuclear genomes in many species. LINEs are able to transpose autonomously, while non-autonomous SINEs depend on the reverse transcription

*Praca finansowana z funduszu badań statutowych Uniwersytetu Łódzkiego nr 506/996.

machinery of other retrotransposons. Non-LTR retrotransposons were first discovered in mammalian genomes but have also been identified in plants, fungi and invertebrates. SINEs are a moderately to highly amplified sequence class of Eukaryotes which have been most extensively studied in mammalian species (Alu family). SINEs are up to several hundred basepairs in length (>500 bp) and have a composite structure. The 5' region of SINEs is similar to tRNA (the major class), 5S rRNA or to 7SL RNA genes (the minor classes). The 3' region of many SINEs shows similarity to the 3' end of LINES. SINEs are terminated by a poly(A) tract or A- or T-rich sequences. Two well conserved sequence motifs are found in the tRNA-related part of SINEs. Similar to tRNA genes, these sequences, called box A and box B, serve as an internal promoter for RNA polymerase III. SINEs do not encode their own reverse transcriptase and are therefore unable to transpose autonomously. Similar to LINES, they move by retrotransposition and generate short target site duplications upon reintegration. Data on possible functions for SINEs are still incomplete and controversial, but it is likely that SINEs have a major impact on their genomes. They have a significant role in genome/gene evolution, structure and transcription levels. The distribution of these elements has been implicated in some genetic diseases and cancers. They are very useful as markers for phylogenetic analysis, because species exhibit variation in the genomic localization of SINE inserts.

Key words: SINEs, short interspersed elements, non-LTR retrotransposons, retroelements, genome.

1. WSTĘP

Coraz pełniejsza wiedza o strukturze genomów eukariotycznych jednoznacznie wskazuje, że sekwencje kodujące białka stanowią tylko nieznaczny ich fragment. Zasadniczy komponent tworzy zróżnicowana frakcja sekwencji niekodujących – NCS (ang. *Non Coding Sequences*) i to one w głównej mierze decydują o rozmiarach genomów. Część z nich to elementy związane ze strukturami genów (introny, pseudogeny), pozostałe zlokalizowane są w rozległych obszarach międzygenowych. W tej ostatniej grupie dominują różnorodne, rozproszone ruchome elementy genetyczne. Ich udział w genomach wyższych Eukaryota przekracza najczęściej 50% (u człowieka szacowany na ok. 45% [19,45]). Znacząca przewaga tych sekwencji nad innymi o małej liczbie kopii (geny, sekwencje regulatorowe) jest szczególnie widoczna w dużych genomach roślinnych (m.in. u kukurydzy ponad 70% [4]). W tej sytuacji przypisywana jest im kluczowa rola w modulowaniu i ewolucji genomów [38,52].

Ruchome elementy, ze względu na liczebność, cechy strukturalne oraz mechanizm amplifikacji i transpozycji, wykazują duże wewnętrzne zróżnicowanie, wobec czego są sklasyfikowane w kilku kategoriach. Ogólne zasady ich powielania i przemieszczania pozwalają wyróżnić wśród nich takie, których transpozycja odbywa się za pośrednictwem RNA i odwrotnej transkryptazy (retrotranspozony). Część z nich ma własny gen kodujący wymienione enzymy i takie elementy określamy jako autonomiczne. Należą do nich transpozony LTR (ang. *Long Terminal Repeat*) z charakterystycznymi sekwencjami flankującymi w postaci długich terminalnych powtórzeń oraz grupa uznawana za najbardziej pierwotną formę ruchomych elementów – retrotranspozony non-LTR, pozbawione LTR.

Drugą z wymienionych grup reprezentują sekwencje SINE (ang. *Short Interspersed Nuclear Elements* lub częściej *Short INterspersed Elements*), krótkie rozproszone elementy powtarzalne, określane jako retropozony [19,22]. Zostały one zidentyfikowane

i opisane niemal we wszystkich badanych organizmach eukariotycznych [15,42,47,55,58]; prawdopodobnie brak ich m.in. w genomie *Drosophila* [5]). Sekwencje te nie zawierają długich terminalnych powtórzeń i własnego genu odwrotnej transkryptazy. Transpozycji (retropozycji) ulegają korzystając z enzymów syntetyzowanych przez inne retroelementy, głównie z klasy LINE (ang. *Long INterspersed Elements*) i stąd traktowane są jako elementy nieautonomiczne. Najliczniejsze pochodzą z genów tRNA [14], rzadziej z 7SL RNA (np. Alu naczelnych, B1 gryzoni [25]) i 5S rRNA (SINE3 u *Danio rerio* [23,34]). Aktywna transkrypcja wielu z nich stwarza liczne okazje do ich amplifikacji w genomach. Liczba kopii, w jakiej występują w genomach, kwalifikuje je do sekwencji umiarkowanie powtarzalnych (10^2 – 10^6 , najliczniejsze przekraczają 1 mln kopii/hapl. genom).

SINE są szczególnie liczne i zróżnicowane w genomach zwierzęcych (m.in. blisko 13% genomu człowieka [45]). Strukturalnie przypominając pseudogeny pozbawione intronów, są wyraźnie odmienne od wszystkich innych elementów ruchomych, a jednocześnie bardzo zbliżone wśród gatunków reprezentujących wszystkie królestwa Eukaryota [21]. Niektóre rodziny SINE są specyficzne dla węższych taksonów, np. rodzin, rzędów (Alu u naczelnych, B1 u gryzoni), inne są obecne w bardzo różnorodnych gatunkach. Jako znaczący komponent genomów eukariotycznych, budzą żywe zainteresowanie genetyków od ponad ćwierć wieku (jedna z pierwszych frakcji DNA badanych na poziomie molekularnym). Już na początku lat osiemdziesiątych w genomach ludzkich i zwierzęcych (w okresie „przedsekwencyjnym”) identyfikowano i charakteryzowano reprezentantów SINE przy zastosowaniu podstawowych technik inżynierii genetycznej, takich jak: analizy restrykcyjne (m.in. wykorzystanie restryktazy Alu I umożliwiło wskazanie największej rodziny SINE w genomie człowieka), klonowania i hybrydyzacje [6,44].

Znaczący postęp w ich analizach przyniósł rozwój nowych technik sekwencyjnych i wprowadzenie do badań metody PCR. Ostatnie lata to gwałtowny napływ danych o I-rzędowej strukturze licznych genomów gromadzonych w referencyjnych bazach danych (m.in. Repbase, DDBJ, TIGR- [24]). To one, przy wykorzystaniu odpowiednich oprogramowań (np. *Repbaser Submitter* czy *Censor* [21,23,32]), są obecnie podstawowym źródłem poszukiwania, charakterystyki i analiz porównawczych SINE-sów w gatunkach, których genomy rozszyfrowano całkowicie lub dopiero częściowo. Skala zaawansowania projektów sekwencyjnych przynosi znaczące rezultaty m.in. w postaci wzrostu tempa odkrywania kolejnych ruchomych elementów (w tym SINE) i ich precyzyjnych badań prowadzonych np. pod kątem analizy struktury, wzajemnych podobieństw/różnic, udziału w organizacji i dynamice genomów.

Pierwsza rodzina roślinnych elementów typu SINE została opisana dopiero w 1991 r. w ryżu [20], blisko 10 lat po identyfikacji i charakterystyce podobnych sekwencji w genomach zwierzęcych [44]. W dalszym ciągu stopień ich poznania pozostaje w tyle za bogatą bazą danych o zwierzęcych sekwencjach tego typu, co wynika z mniejszego stopnia zaawansowania projektów sekwencjonowania genomów roślin.

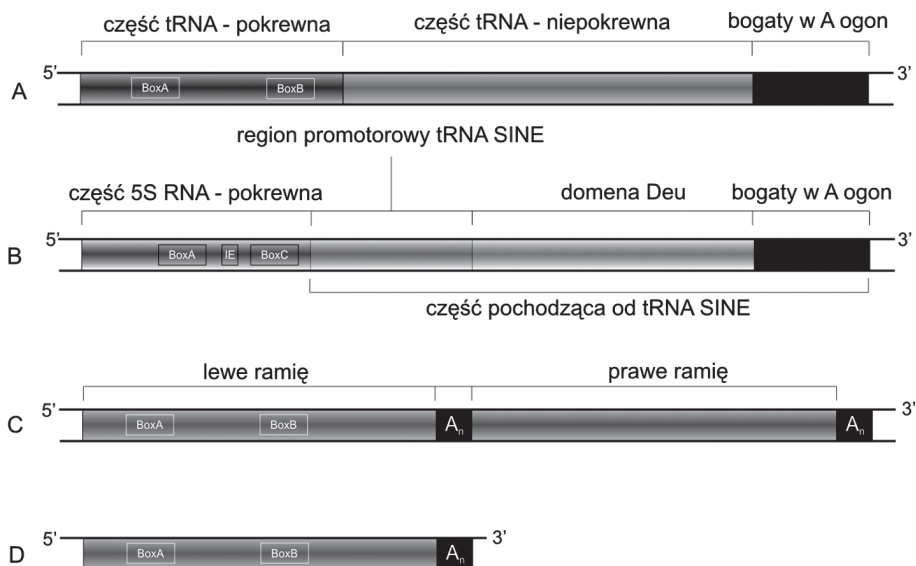
Do dzisiaj odkrywane są kolejne, nowe rodziny omawianych sekwencji (m.in. CORE-SINE, V-SINE, [33]) i w dalszym ciągu budzą one zainteresowania m.in. ze względu na ich ewolucyjną historię, spekulacje na temat biologicznej roli, jaką pełnią w genomach, możliwości wykorzystania jako efektywnych markerów filogenetycznych, a także w kontekście prób wyjaśnienia zjawiska horyzontalnego przepływu genów [7,15,30,49].

2. TYPY I BUDOWA

Wszystkie poznane sekwencje SINE wywodzą się z trzech rodzajów genów – tRNA, 5S rRNA i 7SL RNA (ryc. 1). Pochodzenie elementów danej rodziny jest podstawowym kryterium wyodrębnienia trzech grup omawianych sekwencji. Za jedyną wspólną cechę budowy wszystkich uznawana jest obecność promotora polimerazy RNA III. Znane są trzy jego typy, z których dwa – I i II odnaleziono w sekwencjach SINE. Promotory zdecydowanej większości należą do typu II, a wyjątkiem są 5S SINE, które wykorzystują typ I promotora polimerazy RNA III [23]. Pierwszy z wymienionych jest zbudowany z dwóch konserwatywnych sekwencji A-box (ok. 15 nt) oraz B-box (ok. 10 nt) oddzielonych fragmentem 30–60 nt o dużej zmienności sekwencji i długości. Natomiast typ I promotora polimerazy RNA III jest zbudowany z sekwencji A-box (ok. 15 nt) i C-box (ok. 18 nt) oddalonych od siebie o około 15 nukleotydów, pomiędzy nimi znajduje się 5 nt sekwencja IE. Cechą wyróżniającą, wspólną dla obu tych promotorów jest ich lokalizacja poniżej miejsca startu transkrypcji (mowa o tzw. promotorze wewnętrznym), wobec czego powstający transkrypt zawiera pełną, funkcjonalną sekwencję genu [40]. Trzeci z promotorów polimerazy RNA III jest promotorem zewnętrznym i nie jest związany z retrotranspozonami SINE.

2.1. SINE wywodzące się z genów tRNA

Największa grupa tzw. rodzin SINE wywodzi się z genów tRNA (ryc.1A), a jej elementy składają się z trzech części:



RYCINA 1. Typy i budowa sekwencji SINE wywodzących się z genów: A – tRNA, B – 5S RNA, C – 7SL RNA (rodzina Alu), D – 7SL RNA (rodzina B1)
 FIGURE 1. Types and structure of SINE elements derived from genes: A – tRNA, B – 5S RNA, C – 7SL RNA (Alu family), D – 7SL RNA (B1 family)

- tRNA- pokrewnej, stanowiącej lewą flankę całego elementu, o znaczącej homologii wobec niektórych genów tRNA, w jej obszarze zlokalizowany jest promotor polimerazy RNA III [35];
- części tRNA-niepokrewnej;
- fragmentu 3' – poliadenylowanego lub bogatego w adeniny odcinka stanowiącego prawą flankę elementów SINE [5].

Wewnętrzna, tRNA-niepokrewna część u zdecydowanej większości SINE wykazuje dużą zmienność I-rzędowej struktury (skład, długość), niemniej znane są też bardzo stare nadrodziny obecne w odległych taksonach, które mają wysoce konserwatywną domenę w tym regionie. Ich przykładem jest nadrodzina V-SINE, szeroko rozpowszechniona w genomach niższych kręgowców (dotąd niezidentyfikowana u owodniowców). Uważa się, że V-SINE musiały pojawić się u wspólnego przodka minogów i ryb kostnoszkieletowych i jej wiek szacuje się na co najmniej 550 milionów lat. Mimo wieku, kilkudziesięcionukleotydowa domena w centralnej części V-SINE zachowała homologię na poziomie 90% [34]. Wydaje się więc, że w czasie swojej ewolucji owa sekwencja musiała być (być może nadal jest) poddawana pozytywnej selekcji. Może wspomagać ona utrzymywanie się i rozprzestrzenianie retrotranspozonu w genomie; spekuluje się również na temat pozytywnego wpływu owych sekwencji na samego gospodarza [34,49]. Przykładem wysokiego konserwatywności sekwencji w części tRNA-niepokrewnej są też elementy rodzin CORE-SINE oraz DeuSINE [34]. Zidentyfikowano również sekwencje określane terminem t-SINE, całkowicie pozbawione części tRNA [41].

Ogony 3' mają zróżnicowaną strukturę w poszczególnych rodzinach, przeważnie jest to poliadenylowa lub bogata w adeniny sekwencja, ale może też tworzyć układy złożone z powtórzeń typu: TGG, G(T/A)TTCTAT lub GAT(T/A)ATCTAT. Wykazują one wysoką homologię (niekiedy są identyczne) wobec analogicznych fragmentów retrotranspozonów autonomicznych i stanowią swoisty substrat dla kodowanych przez nie enzymów. Tak zbudowane elementy SINE oflankowane są sekwencjami TSD (ang. *Target Site Duplication*) stanowiącymi ślad po ich retrotranspozycji [13].

2.2. SINE wywodzące się z genów 5S rRNA

Przez lata nie udawało się zidentyfikować elementów SINE, które mogłyby wywodzić się z genów 5S rRNA (analogicznie jak grupa SINE z genów tRNA). Geny te, podobnie jak geny tRNA, występują w dużej liczbie kopii w genomach wszystkich eukariontów i również mają wewnętrzny promotor polimerazy RNA III. Sekwencje takie zostały ostatecznie odkryte dopiero w 2003 roku w genomie ryby słodkowodnej *Danio pręgowany* [23], a rodzinę tych elementów nazwano SINE3. Wkrótce wykryto trzy kolejne rodziny tego typu sygnowane jako: AmnSINE1 (u ssaków i ptaków), SINE3-IP (u suma kanałowego) i OS-SINE1 (u dwóch rodzajów łososia) [34].

Wszystkie wymienione rodziny są spokrewnione, a szczegółowa analiza ich struktury wykazała hybrydową budowę (ryc.1B). Lewą flankę całego elementu stanowi część 5S rRNA-pokrewna (z promotorem polimerazy RNA III). Pokrewieństwo i związek tych elementów z genami 5S rRNA ogranicza się do tego fragmentu. Pozostała część elementu wykazuje homologię wobec pewnych SINE pochodzących od genów tRNA.

Podobnie jak inne tRNA, SINE ma część tRNA-pokrewną, której jednak brak funkcjonalnego promotora polimerazy RNA III i jej funkcje przejęła wspomniana część pochodząca od genów 5S RNA. Dalej zlokalizowana jest część tRNA-niepokrewna. Domenę tę nazwano Deu, a wszystkie SINE, które ją mają (zarówno 5S RNA SINE, jak i tRNA SINE), zgrupowano w nadrodzinę DeuSINE. Podobnie jak w przypadku rodziny V-SINE, domena Deu mimo wieku szacowanego na ponad 600 milionów lat zachowała duży konserwatyzm sekwencji.

Hybrydowa struktura omawianych elementów wskazuje, że mogły one powstać poprzez połączenie genów tRNA i 5S rRNA, a następnie utworzenia na ich bazie elementu SINE. Wszystkie dotąd zidentyfikowane sekwencje zaliczane do grupy 5S rRNA SINE mają opisaną wyżej budowę i nie wiadomo, czy istnieją 5S rRNA SINE, które powstały niezależnie od tRNA SINE, a jeśli takich sekwencji nie ma, to jaka jest tego przyczyna.

Analiza końca 3' sporej części znanych DeuSINE wykazuje niemal 80% podobieństwo wobec końca 3' elementu LINE o nazwie CR1-4_DR zidentyfikowanego u *Danio* pręgowanego.

2.3. SINE wywodzące się z genów 7SL RNA

Trzecią, odmienną od opisanych wcześniej strukturą wyróżniają się SINE pochodzące od genów 7SL RNA. 300-nukleotydowa, niekodująca cząsteczka 7SL RNA (zwana także SRP-RNA) jest składnikiem kompleksu rybonukleoproteinowego SRP (ang. *Signal Recognition Particle*). Podstawową jego funkcją jest rozpoznanie i transport białek poprzez błony plazmatyczne.

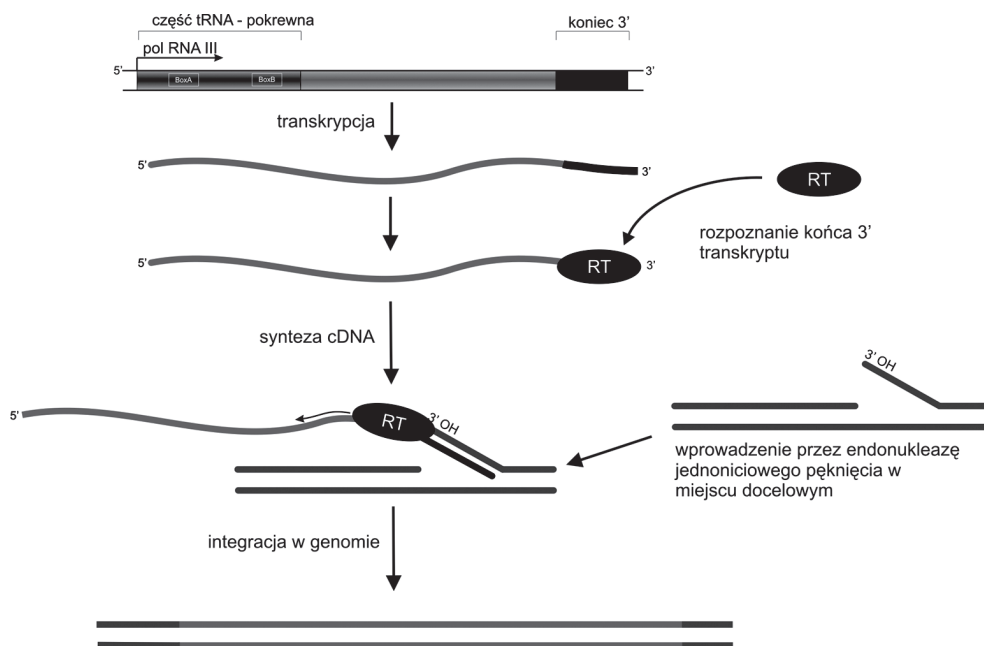
Wszystkie retrotranspozony SINE pochodzące od tych genów wykazują delecje w pozycjach 144–184 w stosunku do genu 7SL RNA [50]. Należą do niej pierwsze spośród wszystkich zidentyfikowanych sekwencji SINE rodziny: B1 u gryzoni i Alu u naczelnych (w tym u człowieka). Przybierają one strukturę dimeru (u Alu) (ryc. 1C) lub monomeru (u B1) (ryc. 1D). Dimer, zbudowany jest z dwóch, nieidentycznych, pochodzących od genów 7SL RNA ramion połączonych łącznikiem bogatym w adeniny. W połowie długości lewego ramienia znajduje się promotor polimerazy RNA III. W genomie ludzkim wykryto także wolne monomery, lewy i prawy (FLAM i FRAM), co daje podstawy do przypuszczeń, że w ewolucji pojawiły się one wcześniej i są prekursorem dimerycznych struktur Alu [17]. Monomer (np. B1 u gryzoni) budową przypomina wspomnianą wyżej sekwencję FLAM [50]. Wydaje się, że 7SL SINE w toku ewolucji pojawiły się u przodka nadrzędu *Euarchontoglires* (należą tu naczelnne, latawce, wiewióreczniki, gryzonie i zajęczaki). Jak dotąd jednak, nie zidentyfikowano takich sekwencji u latawców i zajęczaków. Niewykluczone, że przedstawiciele tych dwóch rzędów utraciły sekwencje 7SL SINE w czasie swojej ewolucji [26].

3. RETROTRANSPOZYCJA

Mobilność retrotranspozonów, na tle większości stabilnych elementów genomu, jest ich cechą wyróżniającą, a dzięki włączaniu swoich kopii w różne loci stały się one główną frakcją rozproszonych sekwencji powtarzalnych. Klasyczna wersja procesu

retrotranspozycji przebiega w trzech zasadniczych etapach. Pierwszy, to katalizowana przez polimerazę RNA III transkrypcja elementu pierwotnego, drugi – przepisanie powstałego transkryptu na cDNA przez odwrotną transkryptazę i ostatni, to wbudowanie (insercja) utworzonej kopii w nowe locus (ryc. 2). Każda z nowych kopii staje się potencjalnie źródłem kolejnych elementów SINE. Pozycje nacięć na obu niciach DNA w miejscu wstawiania elementu nie są względem siebie symetryczne, tak więc po „wklejeniu” transpozonu ubytki sekwencji na końcach 3' i 5' są uzupełniane, tworząc krótkie duplikacje TDS flankujące włączoną do genomu kopię. Po rozpoznaniu przez odwrotną transkryptazę końca 3' transkryptu SINE, endonukleaza nacina genomowy DNA w miejscu docelowym. Utworzony w tym momencie koniec 3' cząsteczki DNA stanowi starter dla odwrotnej transkryptazy, która syntetyzuje cDNA komplementarny do transkryptu. Opisany wyżej mechanizm znany jest jako TPRT (ang. *Target-Primed Reverse Transcription*) [49].

Ponieważ elementy SINE nie mają własnej maszyneryi umożliwiającej im retrotranspozycje, muszą wykorzystywać odwrotną transkryptazę i endonukleazę (RT/EN) kodowane przez inne retroelementy. Ich dawcą są elementy LINE, również należące do grupy retrotranspozonów non-LTR [15]. Analiza porównawcza struktury końców 3' SINE pochodzących od tRNA i analogicznych części LINE wykazała ich znaczące



RYCINA 2. Model retrotranspozycji sekwencji SINE (opis w rozdziale 3. Retrotranspozycja)
 FIGURE 2. Model of SINE retroposition (see text, chapter 3. Retrotranspozycja)

homologie [37]. Ponadto, wspomniane wyżej sekwencje TDS niektórych SINE są homologiczne do sekwencji rozpoznawanych przez endonukleazę pewnych elementów LINE [12]. Zaproponowano więc model, w którym końce 3' grają kluczową rolę, a retranspozycja SINE odbywa się dzięki enzymom kodowanym przez LINE. Powyższy model został eksperymentalnie potwierdzony [11].

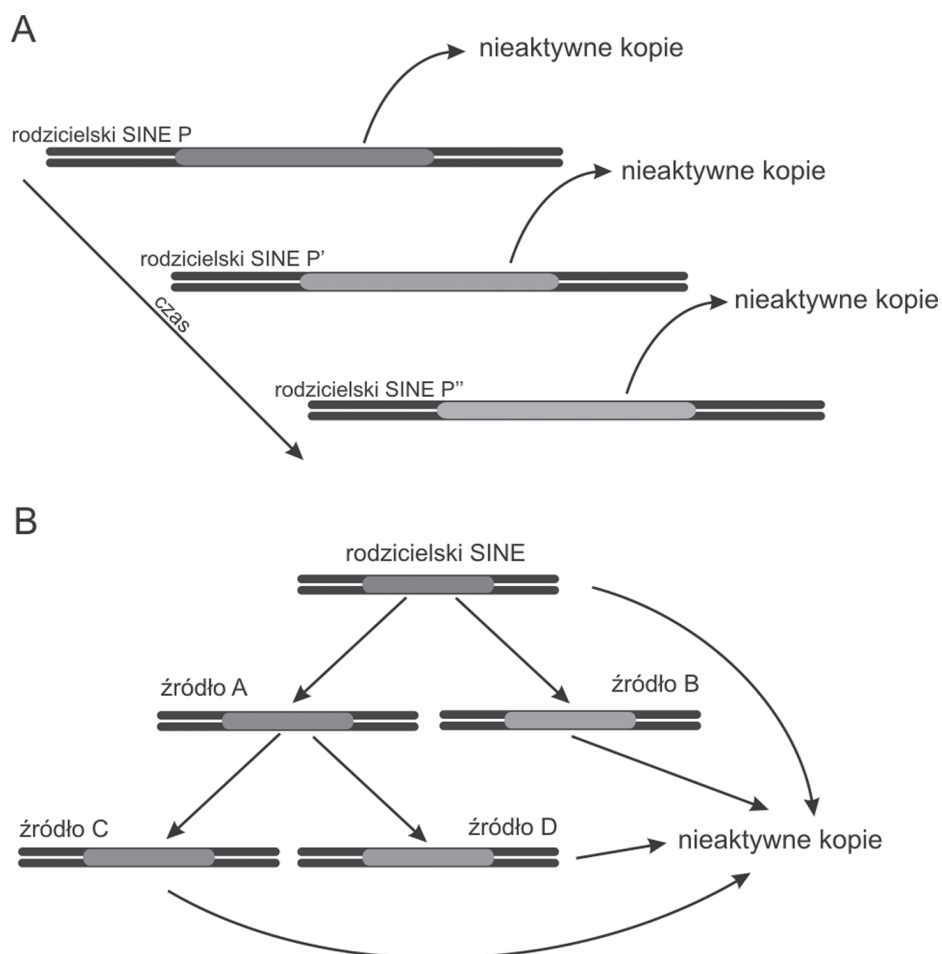
SINE może ulegać retrotranspozycji, jeśli spełnione są dwa podstawowe warunki. Pierwszy, sekwencje odpowiedzialne za transkrypcję i odwrotną transkrypcję muszą być funkcjonalne (większość identyfikowanych obecnie sekwencji SINE w toku ewolucji kumulowała mutacje prowadzące do utraty aktywności tych elementów). Drugi, konieczna obecność w genomie gospodarza funkcjonalnej kopii w postaci partnera LINE (jej brak powoduje zanik retrotranspozonu SINE). W tej sytuacji SINE traktować można jako rodzaj bezwzględnego pasożyta LINE. Przykładem zaniku takiej aktywności jest obecna w genomie człowieka sekwencja SINE MIR (ang. *Mammalian Interspersed Repeats*); odpowiadający jej partner – LINE2 utracił aktywność 80–100 milionów lat temu i tym samym spowodował inaktywację swego pasożyta SINE [54].

3.1. Modele rozprzestrzeniania SINE

Zaproponowano dwa modele rozprzestrzeniania SINE w genomach [46]. Pierwszy model – „genu rodzicielskiego” (ang. *master gene model*) (ryc. 3A), zakłada istnienie jednego lub kilku aktywnych elementów danego SINE w genomie, a pochodzące od nich kopie nie są już zdolne do dalszego rozprzestrzeniania. W toku ewolucji rodzicielskie SINE są miejscem spontanicznych mutacji, wskutek których kopie wygenerowane w różnym okresie zmieniają sekwencje (na ryc. 3A zaznaczono to poprzez zmianę kolorystyki nowych elementów), dając początek różnym podrodzinom danych elementów. Mimo iż wszystkie kopie Alu mają wewnętrzny promotor polimerazy RNA III, nie wykazują transkrypcji *in vivo*, a powodem jest brak odpowiednich sekwencji flankujących niezbędnych do transkrypcji genów 7SL RNA [3].

Drugi model – „wielu źródeł” (*multiple sources model*) (ryc. 3B), zakłada, że każda aktywna kopia danego elementu SINE może dawać/daje w genomie początek potomnym retrotranspozonom zarówno aktywnym, jak i nieaktywnym (efekt błędów popełnianych podczas transkrypcji i odwrotnej transkrypcji). Podobnie jak w przypadku pierwszego modelu, w wyniku nagromadzenia się mutacji dane elementy ulegają dywergencji tworząc różne podrodziny. Wydaje się, że model „genu rodzicielskiego” przypisywany jest jedynie niektórym, wymienionym podrodzinom sekwencji Alu oraz ID SINE, a pozostałe SINE rozprzestrzeniają się zgodnie z modelem „wielu źródeł” [46].

Ewolucyjne losy ruchomych elementów mogą wykazywać tendencje rozwojowe w dwóch kierunkach. Z jednej strony, zbyt duża szybkość tworzenia nowych kopii zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia istotnego genu, co może być przyczyną zaburzeń w funkcjach komórki. Z drugiej – wolne tempo kopiowania może sprawić, że wszystkie istniejące kopie albo ulegną degradacji i inaktywacji, albo zostaną usunięte w drodze delekcji (częste w obszarach niektórych sekwencji powtarzalnych). Ogromna liczba nieaktywnych ruchomych elementów genetycznych zidentyfikowanych podczas szczegółowych analiz ich reprezentantów wskazuje, że równowaga pomiędzy tymi dwoma tendencjami jest bardzo chwiejna.



RYCINA 3. Alternatywne modele rozprzestrzeniania się sekwencji SINE w genomie: A – model „genu rodzicielskiego”, B – model „wielu źródeł” (opis w rozdziale 3.1. Modele rozprzestrzeniania SINE)
 FIGURE 3. Alternative models of SINE proliferation: A – „master gene” model, B – „multiple sources” model (see text, chapter 3.1. Modele rozprzestrzeniania SINE)

3.2. Lokalizacja genomowa

Inny, niemniej ważny zarówno w kontekście dalszych losów samego elementu, jak i ogólnych konsekwencji jest wybór docelowego miejsca insercji powielanej sekwencji. Integracja w regionie genomu ubogim w geny wydaje się zdecydowanie bardziej bezpieczna dla gospodarza, ale jednocześnie są to obszary o niskim poziomie transkrypcji i szansa na powielenie elementu spada. Odwrotna sytuacja ma miejsce w obszarach genomu bogatych w geny. Te zapewnią wprawdzie wysoki poziom transkrypcji ruchomego elementu genetycznego, ale z integracją w takim miejscu wzrasta ryzyko uszkodzenia istotnego genu gospodarza.

Preferencje sekwencji, w której dochodzi do integracji nowej kopii retrotranspozonu SINE, nie są w pełni poznane. Faktem jest, że więcej sekwencji SINE odnaleziono w

rejonach genomu bogatych w pary GC (rejonny bogate w geny), co kontrastuje z tendencją obserwowaną u LINE, które to identyfikowane są głównie w obszarach genomu bogatych w pary AT. Te odmienne preferencje wydają się trudne do wyjaśnienia w sytuacji, gdy oba typy retroelementów wykorzystują ten sam mechanizm transpozycji. Przepuszczalnie, w przypadku kopii sekwencji LINE (kilkanaście razy dłuższe od SINE) istnieją mechanizmy, które usuwają je (blokują dostęp) z regionów bogatych w geny, gdzie mogłyby stanowić znaczne zagrożenie dla integralności genomów [54].

Czynnikami mogącym wpływać na odmienną dystrybucję SINE i LINE jest też odmienny poziom metylacji dwunukleotydów CpG w rejonach bogatych w GC i AT. Wiadomo, że metylacja odgrywa niezwykle istotną rolę m.in. w upakowaniu chromatyny w jądrze komórkowym, a tym samym wpływa na aktywność (mobilność) ruchomych elementów, reguluje też poziom ekspresji genów, których produkty zaangażowane są w proces transpozycji. Problem wpływu metylacji na elementy LINE i SINE nadal nie jest w pełni rozwiązany, niemniej faktem pozostaje obecność znacznie mniejszej ilości SINE w zmetylowanych loci niż w niezmetylowanych [54].

4. SEKWENCJE SINE W GENOMACH ROŚLINNYCH

Ogólne cechy elementów SINE po-znanych w genomach roślin nie różnią ich zasadniczo od tych przypisywanych sekwencjom zwierzęcym. Parametrem wyraźnie odmiennym u obu królestw jest liczba rodzin SINE występująca w genomach (zdecydowana przewaga na rzecz zwierzęcych).

Mniejsza jest też liczba kopii, w jakiej SINE obecne są w roślinach, co ma bezpośredni związek z dominacją w nich retroelementów typu LTR-owych. Wszystkie SINE poznane u roślin, inaczej niż u zwierząt, wywodzą się z genów tRNA, a ich struktura odpowiada opisowi elementów SINE wywodzących się z wymienionych genów.

W przypadku licznych SINEs (w tym roślinnych) starano się wskazać preferencje w wyborze docelowych miejsc insercji. Analizy tych miejsc wykonane dla sekwencji RathE1 i RathE2 u *Arabidopsis* wskazują, że za miejsca docelowe można uznać układy dwunukleotydów (w kolejności) TA, CA, TG, GA, GG. Wydaje się jednak, że to raczej II-rzędowa struktura DNA (bardziej niż sama sekwencja), jest istotnym warunkiem w wyborze miejsca wstawienia transpozonu, a czynniki odpowiedzialne za

TABELA 1. Wybrane rodziny SINE występujące w genomach roślinnych
TABLE 1. Selected SINE families present in plant genomes

Rodzina	Gatunek*	Liczba kopii**	Wielkość (pz)***	Literatura
p-SINE1	<i>Oryza sativa</i>	6500	120	56
RathE1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	150	310	28
RathE2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	60	310 (dimer)	28
BoS	<i>Brassica oleracea</i>	2000	160-350	59
Au	<i>Aegilops umbellularia</i>	10000	170-200	13

*Gatunek, w którym dana rodzina SINE została wykryta i opisana po raz pierwszy; ** Przybliżona liczba kopii elementów w haploidalnym genomie; *** Wielkości elementów w obrębie poszczególnych podrodzin SINE ; *Species in which given SINE family was first described; ** Approximate number of copies in haploid genome; *** Size of element within particular SINE subfamily

tworzenie szczególnych typów struktur, typu pętli, zgięć, jednocześnie stwarzają sprzyjające okoliczności tworzenia miejsc insercji dla SINE w genomowym DNA [10,36].

5. WPŁYW NA GENOM

Podobnie do innych ruchomych elementów genetycznych, sekwencje SINE mogą powodować uszkodzenia genów i być przyczyną chorób. Biorąc pod uwagę fakt, że elementy SINE preferencyjnie wbudowują się w rejony bogate w geny, prawdopodobieństwo chorób genetycznych wywoływanych przez insercje tych elementów jest wyższe niż w przypadku wielu innych transpozonów. Zidentyfikowano szereg chorób wywołanych przez SINE, w szczególności przez elementy Alu [9,16]. Podłoże tych chorób jest różne. Może być spowodowane insercją Alu w obrębie genu (w egzonie bądź intronie), co powoduje zmiany w składaniu pre-mRNA. Taki mechanizm może być przyczyną: choroby Menkesa, syndromu Perta, XSCID czy nowotworu piersi [9,16]. Pomiędzy sekwencjami Alu dochodzi do nierównomiernych rekombinacji homologicznych, które mogą wywoływać delecje, insercje lub bardziej złożone rearanżacje. Zmiany takie mogą prowadzić do powstawania różnych jednostek chorobowych, takich jak: choroba Tay-Sachsa, zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Lescha-Nyhana, trombofilia, guz Ewinga [9]. Dodatkowo, w strukturze elementów SINE często występują liczne krótkie powtórzenia, które sprzyjają pojawianiu się błędów podczas replikacji [27,43], powodowane tzw. poślizgiem polimerazy DNA.

Jak jednak wytłumaczyć ogromne rozpowszechnienie tych sekwencji, skoro każda transpozycja wiąże się z ryzykiem spowodowania choroby? Czy utrzymywanie ponad miliona kopii sekwencji Alu w genomie człowieka niesie ze sobą jakieś korzyści dla naszego gatunku? Dlaczego SINE utrzymywane są w rejonach bogatych w geny, gdzie mogą wyrządzić najwięcej szkód? To jedynie kilka pytań, na które od lat próbują znaleźć odpowiedź badacze omawianych sekwencji.

Jak wspomniano wyżej, ze względu na wzajemną homologię elementy SINE mogą ze sobą rekombinować, powodując delecje, duplikacje oraz różnego rodzaju translokacje. Konsekwencje tych zjawisk są pochodną ich skali. W rejonach bogatych w geny delecje, generowane przez rekombinacje SINE niosą ze sobą głównie negatywne skutki, natomiast duplikacje są częściej utrwalane i ewoluując w różnych kierunkach, mogą tworzyć nową jakość w genomie. Zważywszy na częstą obecność SINE w intronach [57], translokacje z udziałem takich sekwencji mogą brać udział w zjawisku znanym jako „tasowanie egzonów” (ang. *exons shuffling*), któremu przypisywana jest jedna z kluczowych ról w ewolucji organizmów eukariotycznych [2,39,51]. Z kolei, konsekwencją insercji w obrębie genów niekoniecznie musi być utrata ich funkcjonalności (lub powstałego produktu), wiele zależy od regionu genu, w którym SINE zostanie wstawiony. Insercja w obrębie sekwencji promotorowych może wpłynąć na poziom ekspresji danego genu w różny sposób [53]. Może zupełnie wyciszyć ekspresję genu poprzez uszkodzenie promotora, co niesie za sobą przeważnie negatywne skutki dla organizmu. Znane są również przykłady modulowania ekspresji genów przez sekwencje Alu, zaangażowane w dostarczenie w pobliże genów

nowych sekwencji regulatorowych. Ciekawym przykładem jest grupa sekwencji Alu, która zawiera sekwencje rozpoznawaną przez receptory estrogenowe [3]. Taki element Alu, gdy znajdzie się w pobliżu genu, może pełnić funkcje estrogenowego receptorozależnego induktora transkrypcji, co stwarza komórce nowe możliwości regulacji takiego genu. Obok zmian ilościowych, insercje SINE mogą wprowadzać też nową jakość do genów. Odnotowano jeden przypadek wśród rodziny SINE B2 występujących u gryzoni mającego funkcjonalny promotor polimerazy RNA II [54]. Taki ruchomy element genetyczny integrując się w nowe miejsce mogą aktywować pseudogeny lub tworzyć zupełnie nowe miejsca transkrypcji, które w trakcie ewolucji będą podlegały naturalnej selekcji.

Elementy SINE mogą regulować ekspresję genów również na poziomie potranskrypcyjnym. Dzieje się tak przede wszystkim za sprawą wprowadzania alternatywnych miejsc składania pre-mRNA [48]. Proces ten jest źródłem ogromnej różnorodności produktów ekspresji genów, a tym samym różnorodności i złożoności organizmów (30–60% ludzkich genów podlega temu procesowi). Szacuje się, że ponad 5% miejsc alternatywnego składania genów jest związanych z obecnością elementów Alu [18], zaś niemal wszystkie egzony pochodzące od sekwencji Alu są składane alternatywnie, nie prowadząc do eliminacji oryginalnej sekwencji kodowanego białka.

SINE mają również swój udział w edycji A-do-I RNA [8]. Biologiczna rola edycji A-do-I RNA nie jest w pełni poznana, zaobserwowano jednak jej wpływ na stabilność transkryptów, składanie pre-mRNA i translacje, zwiększając tym samym różnorodność i plastyczność transkryptomu. Znamienne jest to, że u ludzi ponad 90% miejsc edycji znajduje się w obrębie elementów Alu [29].

Sekwencje Alu zostały również zidentyfikowane w regionach UTR mRNA [18]. Regiony te nie podlegają translacji, mają natomiast kluczowe znaczenie dla stabilności transkryptu, poziomu translacji, a także regulują transport transkryptu pomiędzy przedziałami komórkowymi [31]. Obecne w tych częściach transkryptu elementy Alu mają dwójaki wpływ na poziom ekspresji genu, z jednej strony przyczyniają się do obniżenia poziomu translacji, z drugiej wpływają na stabilność mRNA. Obniżenie poziomu translacji dotyczy Alu znajdujących się w regionach 5' UTR mRNA. Wydaje się, że przyczyną tego jest tworzenie się struktur drugorzędowych w obrębie retrotranspozonów, co utrudnia składanie się podjednostek rybosomów na transkrypcie [18]. Taki mechanizm represji translacji dotyczy np. genu ZNF177. Sugeruje się, że Alu obecne w regionach 3' UTR mRNA mogą mieć wpływ na szybkość degradacji transkryptu [1,18].

Rola SINE w komórce nie ogranicza się jedynie do ich wpływu na strukturę i funkcjonowanie genomu. Zaobserwowano, że poziom transkrypcji elementów Alu gwałtownie rośnie w komórkach poddawanych stresowi (cieplnemu, infekcji wirusowej, inhibicji translacji) [54]. Transkrypty Alu w podwyższonym stężeniu w komórce wiążą się z kinazą PKR blokując jej działanie (kinaza PKR fosforyzując niektóre czynniki translacyjne jest inhibitorem translacji), tym samym podwyższa poziom translacji w czasie działania na komórkę czynnika stresującego. Wydaje się to być kolejnym przykładem włączenia elementów Alu w fizjologiczne mechanizmy komórkowe.

6. PODSUMOWANIE

Genomy eukariotyczne obfitują w różnego rodzaju ruchome elementy genetyczne. Część z nich stanowi grupa elementów pozbawionych tzw. LTR we flankujących regionach swoich struktur. Należą do niej sekwencje LINE oraz SINE. Ze względu na sposób powielania i rozprzestrzeniania w genomach (za pośrednictwem RNA i odwrotnej transkryptazy), oba typy wymienionych sekwencji to retrotranspozony. Zaliczane są do tzw. *junk* DNA i mimo że od dawna należą do bardzo dobrze scharakteryzowanych komponentów genomów, ich funkcje biologiczne są przedmiotem licznych spekulacji. Sekwencje typu SINE nie mają cech umożliwiających im niezależną transpozycję i jako elementy nieautonomiczne wykorzystują do tego celu enzymy kodowane przez inne ruchome elementy. Ogólny schemat budowy elementów SINE identyfikowanych w różnych organizmach jest zbliżony. Różnice dotyczą natomiast ich pochodzenia, liczby rodzin, jakie tworzą i kopii, w jakiej poszczególne elementy obecne są w konkretnych rodzinach. Odkrycia kolejnych sekwencji tego typu oraz ich szczegółowe analizy, wykonywane coraz częściej na podstawie zbiorów bazy danych, dowodzą istotnej roli, jaką odgrywają one w organizacji, funkcjonowaniu i ewolucji genomów (m.in. ich insercje w obszarach genów są przyczyną chorób genetycznych). Ze względu na swoje cechy stanowiły użyteczny model w analizach mechanizmu transpozycji, a obecnie traktowane są jako rodzaj markerów w analizach filogenetycznych.

LITERATURA

- [1] AN HJ, LEE D, LEE KH, BHAK J. The association of Alu repeats with the generation of potential AU-rich elements (ARE) at 3' untranslated regions. *BMC Genomics* 2004; **5**: 97.
- [2] BABCOCK M, PAVLICEK A, SPITERI E, KASHORK CD, IOSHIKHES I, SHAFFER LG, JURKA J, MORROW BE. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution. *Genome Res* 2003; **13**: 2519–2532.
- [3] BATZER MA, DEININGER PL. Alu repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet* 2002; **3**: 370–379.
- [4] BENNETZEN JL, MA J, DEVOS KM. Mechanisms of recent genome size variation in flowering plants. *Ann Bot (Lond)* 2005; **95**: 127–132.
- [5] BORODULINA OR, KRAMEROV DA. PCR-based approach to SINE isolation: simple and complex SINEs. *Gene* 2005; **349**: 197–205.
- [6] BROOKFIELD JF. The human Alu SINE sequences – is there a role for selection in their evolution? *Bioessays* 1994; **16**: 793–795.
- [7] BROOKFIELD JF, JOHNSON LJ. The evolution of mobile DNAs: when will transposons create phylogenies that look as if there is a master gene? *Genetics* 2006; **173**: 1115–1123.
- [8] DECERBOJ, CARMICHAEL GG. SINEs point to abundant editing in the human genome. *Genome Biol* 2005; **6**: 216.
- [9] DEININGER PL, BATZER MA. Alu repeats and human disease. *Mol Genet Metab* 1999; **67**: 183–193.
- [10] DERAGON JM, ZHANG X. Short interspersed elements (SINEs) in plants: origin, classification, and use as phylogenetic markers. *Syst Biol* 2006; **55**: 949–956.
- [11] DEWANNIEUX M, ESNAULT C, HEIDMANN T. LINE-mediated retrotransposition of marked Alu sequences. *Nat Genet* 2003; **35**: 41–48.
- [12] FANTACCIONE S, WOODROW P, PONTECORVO G. Identification of a family of SINEs and LINEs in the *Pipistrellus kuhli* genome: a new structural and functional symbiotic relationship. *Genomics* 2008; **91**: 178–185.
- [13] FAWCETT JA, KAWAHARA T, WATANABE H, YASUI Y. A SINE family widely distributed in the plant kingdom and its evolutionary history. *Plant Mol Biol* 2006; **61**: 505–514.
- [14] FRENKEL FE, CHALEY MB, KOROTKOV EV, SKRYABIN KG. Evolution of tRNA-like sequences and genome variability. *Gene* 2004; **335**: 57–71.

- [15] GOGOLEVSKY KP, VASSETZKY NS, KRAMEROV DA. Bov-B-mobilized SINEs in vertebrate genomes. *Gene* 2008; **407**: 75–85.
- [16] GUY, KODAMA H, WATANABE S, KIKUCHI N, ISHITSUKAI, OZAWA H, FUJISAWA C, SHIGA K. The first reported case of Menkes disease caused by an Alu insertion mutation. *Brain Dev* 2007; **29**: 105–108.
- [17] HASLER J, STRUB K. Alu RNP and Alu RNA regulate translation initiation *in vitro*. *Nucleic Acids Res* 2006; **34**: 2374–2385.
- [18] HASLER J, SAMUELSSON T, STRUB K. Useful 'junk': Alu RNAs in the human transcriptome. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**: 1793–1800.
- [19] JELINEK WR, SCHMID CW. Repetitive sequences in eukaryotic DNA and their expression. *Annu Rev Biochem* 1982; **51**: 813–844.
- [20] JURETIC N, BUREAU TE, BRUSKIEWICH RM. Transposable element annotation of the rice genome. *Bioinformatics* 2004; **20**: 155–160.
- [21] JURKA J, KAPITONOV VV, PAVLICEKA, KLONOWSKI P, KOHANY O, WALICHIEWICZ J. Repbase Update, a database of eukaryotic repetitive elements. *Cytogenet Genome Res* 2005; **110**: 462–467.
- [22] JURKA J, KAPITONOV VV, KOHANY O, JURKA MV. Repetitive sequences in complex genomes: structure and evolution. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2007; **8**: 241–259.
- [23] KAPITONOV VV, JURKA J. A novel class of SINE elements derived from 5S rRNA. *Mol Biol Evol* 2003; **20**: 694–702.
- [24] KOHANY O, GENTLES AJ, HANKUS L, JURKA J. Annotation, submission and screening of repetitive elements in Repbase: Repbase Submitter and Censor. *BMC Bioinformatics* 2006; **7**: 474.
- [25] KRAMEROV DA, VASSETZKY NS. Short retroposons in eukaryotic genomes. *Int Rev Cytol* 2005; **247**: 165–221.
- [26] KRIEGLS JO, CHURAKOV G, JURKA J, BROSIUS J, SCHMITZ J. Evolutionary history of 7SL RNA-derived SINEs in Supraprimates. *Trends Genet* 2007; **23**: 158–161.
- [27] LAI Y, SUN F. The relationship between microsatellite slippage mutation rate and the number of repeat units. *Mol Biol Evol* 2003; **20**: 2123–2131.
- [28] LENOIR A, PELISSIER T, BOUSQUET-ANTONELLI C, DERAGON JM. Comparative evolution history of SINEs in *Arabidopsis thaliana* and *Brassica oleracea*: evidence for a high rate of SINE loss. *Cytogenet Genome Res* 2005; **110**: 441–447.
- [29] LEV-MAOR G, SOREK R, LEVANON EY, PAZ N, EISENBERG E, AST G. RNA-editing-mediated exon evolution. *Genome Biol* 2007; **8**: R29.
- [30] MATVEEV V, NISHIHARA H, OKADA N. Novel SINE families from salmonids validate Parahucho (*Salmonidae*) as a distinct genus and give evidence that SINEs can incorporate LINE-related 3'-tails of other SINEs. *Mol Biol Evol* 2007; **24**: 1656–1666.
- [31] MIGNONE F, GISSI C, LIUNI S, PESOLE G. Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biol* 2002; **3**: REVIEWS0004.
- [32] MORGULISA, GERTZ EM, SCHAFFER AA, AGARWAL R. WindowMasker: window-based masker for sequenced genomes. *Bioinformatics* 2006; **22**: 134–141.
- [33] MUNEMASA M, NIKAIDO M, NISHIHARA H, DONNELLAN S, AUSTIN CC, OKADA N. Newly discovered young CORE-SINEs in marsupial genomes. *Gene* 2008; **407**: 176–185.
- [34] NISHIHARA H, SMIT AF, OKADA N. Functional noncoding sequences derived from SINEs in the mammalian genome. *Genome Res* 2006; **16**: 864–874.
- [35] NISHIHARA H, KUNO S, NIKAIDO M, OKADA N. MyrSINEs: a novel SINE family in the anteater genomes. *Gene* 2007; **400**: 98–103.
- [36] OHSHIMA K, OKADA N. SINEs and LINEs: symbionts of eukaryotic genomes with a common tail. *Cytogenet Genome Res* 2005; **110**: 475–490.
- [37] OKADA N, HAMADA M, OGIWARA I, OHSHIMA K. SINEs and LINEs share common 3' sequences: a review. *Gene* 1997; **205**: 229–243.
- [38] OLSZEWSKA M, SAKOWICZ T. Ewolucja rozmiarów genomów jądrowych u roślin okrytozalążkowych. *Post Biol Kom* 2006; **33**: 737–751.
- [39] PARMLEY JL, URRUTIA AO, POTRZEBOWSKI L, KAESSMANN H, HURST LD. Splicing and the evolution of proteins in mammals. *PLoS Biol* 2007; **5**: e14.
- [40] PAULE MR, WHITE RJ. Survey and summary: transcription by RNA polymerases I and III. *Nucleic Acids Res* 2000; **28**: 1283–1298.
- [41] PISKUREK O, NIKAIDO M, BOEADI, BABA M, OKADA N. Unique mammalian tRNA-derived repetitive elements in dermopterans: the t-SINE family and its retrotransposition through multiple sources. *Mol Biol Evol* 2003; **20**: 1659–1668.

- [42] PISKUREK O, AUSTIN CC, OKADA N. Sauria SINEs: Novel short interspersed retroposable elements that are widespread in reptile genomes. *J Mol Evol* 2006; **62**: 630–644.
- [43] PUMPERNIK D, OBLAK B, BORSTNIK B. Replication slippage versus point mutation rates in short tandem repeats of the human genome. *Mol Genet Genom* 2008; **279**: 53–61.
- [44] SCHMID CW, JELINEK WR. The Alu family of dispersed repetitive sequences. *Science* 1982; **216**: 1065–1070.
- [45] 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; **24**: 2385–2399.
- [46] SHEDLOCK AM, OKADA N. SINE insertions: powerful tools for molecular systematics. *Bioessays* 2000; **22**: 148–160.
- [47] SHIRE AM, ACKERS JP. SINE elements of *Entamoeba dispar*. *Mol Biochem Parasitol* 2007; **152**: 47–52.
- [48] SOREK R, LEV-MAOR G, REZNIK M, DAGAN T, BELINKY F, GRAUR D, AST G. Minimal conditions for exonization of intronic sequences: 5' splice site formation in alu exons. *Mol Cell* 2004; **14**: 221–231.
- [49] SUN FJ, FLEURDEPINE S, BOUSQUET-ANTONELLI C, CAETANO-ANOLLES G, DERAGON JM. Common evolutionary trends for SINE RNA structures. *Trends Genet* 2007; **23**: 26–33.
- [50] VENIAMINOVA NA, VASSETZKY NS, KRAMEROV DA. B1 SINEs in different rodent families. *Genomics* 2007; **89**: 678–686.
- [51] VIBRANOVSKI MD, SAKABE NJ, DE SOUZA SJ. A possible role of exon-shuffling in the evolution of signal peptides of human proteins. *FEBS Lett* 2006; **580**: 1621–1624.
- [52] VINOGRADOV AE. Evolution of genome size: multilevel selection, mutation bias or dynamical chaos? *Curr Opin Genet Dev* 2004; **14**: 620–626.
- [53] WANG W, KIRKNESS EF. Short interspersed elements (SINEs) are a major source of canine genomic diversity. *Genome Res* 2005; **15**: 1798–1808.
- [54] WEINER AM. SINEs and LINEs: the art of biting the hand that feeds you. *Curr Opin Cell Biol* 2002; **14**: 343–350.
- [55] WHISSON SC, AVROVA AO, LAVROVA O, PRITCHARD L. Families of short interspersed elements in the genome of the oomycete plant pathogen, *Phytophthora infestans*. *Fungal Genet Biol* 2005; **42**: 351–365.
- [56] XU JH, OSAWA I, TSUCHIMOTO S, OHTSUBO E, OHTSUBO H. Two new SINE elements, p-SINE2 and p-SINE3, from rice. *Genes Genet Syst* 2005; **80**: 161–171.
- [57] YU L, ZHANG YP. Evolutionary implications of multiple SINE insertions in an intronic region from diverse mammals. *Mamm Genome* 2005; **16**: 651–660.
- [58] ZHANG W, LIN X, PEDDIGARI S, TAKECHI K, TAKANO H, TAKIO S. Characterization of short interspersed elements (SINEs) in a red alga, *Porphyra yezoensis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; **71**: 618–622.
- [59] ZHANG X, WESSLER SR. BoS: a large and diverse family of short interspersed elements (SINEs) in *Brassica oleracea*. *J Mol Evol* 2005; **60**: 677–687.

Redaktor prowadzący – Maria Olszewska

Otrzymano: 11.02.2006 r.

Przyjęto: 03.03. 2008 r.

237 Łódź, Banacha 12/16;

e-mail: tomeksakowicz@wp.pl