

Uloga ponavljajućih DNA u organizaciji i evoluciji genoma

Ćužić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:378673>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Lucija Čužić

**Uloga ponavljajućih DNA u organizaciji i
evoluciji genoma**

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Lucija Čužić

**The role of repetitive DNA in genome
structure and evolution**

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularne biologije na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Višnje Besendorfer.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Uloga ponavljajućih DNA u organizaciji i evoluciji genoma

Lucija Čužić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Sažetak: Prema organizaciji, ponavljajući sljedovi DNA mogu se podijeliti u raspršene ponavljajuće sljedove DNA ili transpozone (retrotranspozone i DNA transpozone) i uzastopne ponavljajuće sljedove DNA (mikrosatelitne, minisatelitne i satelitne DNA). Segmentne duplikacije su ponavljajući dijelovi DNA koji mogu biti raspoređeni u raspršene ili uzastopne sljedove. Transpozoni su pokretni genetički elementi koji zbog svog mehanizma prenošenja po genomu uvode velik broj mutacija. Oni izazivaju lokalnu gensku nestabilnost i kromosomske rearanžmane koji utječu na organizaciju genoma. Mikrosatelitne i minisatelitne DNA su nestabilni dijelovi genoma koji brzo evoluiraju jer su podložni homolognoj rekombinaciji i procesu proklizavanja DNA polimeraze. Satelitne DNA karakteristični su sljedovi za pericentromerna, subtelomerna i intersticijska područja kromosoma te centromere i telomere kromosoma. Nekad su se smatrale DNA smećem, ali danas se zna da sudjeluju u organizaciji i funkciji telomera i centromera. Neke satelitne DNA transkripcijski su aktivne i imaju ulogu u ekspresiji gena i regulaciji proteina. Homologni sljedovi u segmentnim duplikacijama mogu rezultirati ne alelnom homolognom rekombinacijom koja izaziva rearanžmane kromosoma. Strukturne varijacije koje nastaju kao rezultat segmentnih duplikacija stvaraju nove gene koji

potiču evoluciju. Procesi potaknuti ponavljajućim sljedovima u DNA sudjeluju u evoluciji i organizaciji genoma u eukariotima, a detaljnije su opisani u ovom radu.

Ključne riječi: transpozoni, satelitne DNA, segmentne duplikacije

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentorica: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

The role of repetitive DNA in genome structure and evolution

Lucija Čužić

Rooseveltovej trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Abstract: When it comes to their organisation, repetitive DNA sequences can be divided into dispersed repeats or transposons (retrotransposons and DNA transposons) and tandem repeats (microsatellite, minisatellite and satellite DNA). Segmental duplications are repetitive DNA sequences with both dispersed and tandem organization. Due to their transmission mechanism, transposons introduce large number of mutations in genome. They can cause local gene instability and chromosomal rearrangements which affect genome organization. Microsatellite and minisatellite DNAs are unstable parts of eukaryotic genome and they evolve rapidly because they are places of frequent homologous recombination and DNA polymerase slippage during DNA replication. Satellite DNAs can be found in the pericentromeric, subtelomeric and interstitial regions of chromosomes and the centromeres and telomeres of chromosomes. They were once considered genomic junk, but today we know they have a role in the organization and function of telomeres and centromeres. Transcriptionally active satellite DNAs play an important role in gene expression and protein regulation. Homologous sequences in segmental duplications can result in non-allelic homologous recombination which causes chromosome rearrangements. Structural variations that occur as a result of segmental duplications create new genes that initiate evolution. Processes caused by repetitive DNA sequences participate in

the evolution and organization of the genome in eukaryotes, and are described in more detail in this paper.

Keywords: transposons, satellite DNAs, segmental duplications

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

Sadržaj

Uvod	1
Raspršeni ponavljajući sljedovi DNA.....	2
Mehanizam pokretanja retrotranspozona i klasifikacija	2
DNA transpozoni	4
Posljedice pokretanja transpozona i moguće uloge u genomu	5
Uzastopni ponavljajući sljedovi DNA	8
Mikrosatelitne DNA kao mjesta ubrzane evolucije	8
Minisatelitne DNA.....	9
Satelitne DNA i njihova uloga u organizaciji genoma	9
Satelitne nekodirajuće molekule RNA	12
Segmentne duplikacije.....	13
Zaključak.....	14
Popis literature	16

Uvod

Genomi eukariota su uz specifične sljedove DNA građeni od velike količine ponavljajućih DNA (Britten i Kohne 1968). Zbog toga, udio ponavljajućih sljedova u DNA ima utjecaj na nedostatak povezanosti velične genoma sa kompleksnosti organizma poznat kao paradoks c-vrijednosti (Gregory 2005). Ponavljajući sljedovi DNA mogu se podijeliti prema njihovoj funkciji ili organizaciji. Prema organizaciji razlikujemo raspršene ponavljajuće sljedove DNA te uzastopne ponavljajuće sljedove DNA. Raspršene ponavljajuće sljedove DNA čine transpozoni u koje spadaju retrotranspozoni i DNA transpozoni. Uzastopni ponavljajući sljedovi DNA mogu se podijeliti na one umjerenog broja ponavljanja (ribosomske RNA (rRNA), neke porodice gena koji kodiraju proteine i telomerna ponavljanja) te visokog broja ponavljanja (mikrosatelitne DNA, minisatelitne DNA i satelitne DNA) (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Osim toga, genomi mnogih eukariota sadrže segmentne duplikacije koje nastaju duplikacijom DNA fragmenata većih od 1 kb, a mogu se pronaći u raspršenim ili uzastopnim oblicima ponavljanja (Bailey i Eichler 2006). Transpozoni i satelitne DNA imaju značajan utjecaj na razlike u veličini genoma između vrsta te kod nekih vrsta mogu činiti čak i 50 % ukupne DNA (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Istraživanja provedena u proteklih dvadesetak godina pokazuju da transpozoni imaju veliki utjecaj na funkciju, organizaciju i evoluciju genoma (Meštović i sur. 2015). Zbog svojeg mehanizma pokretanja transpozoni imaju tendenciju za uvođenje insercijskih mutacija koje mogu djelovati neutralno ili potaknuti prirodnu selekciju u eukariotima (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Svojim pokretanjem izazivaju lokalnu gensku nestabilnost, rearanžamane kromosoma i utječu na ekspresiju gena (Cordaux i Batzer 2009). Satelitne DNA su najčešći tip uzastopnih ponavljajućih sljedova DNA, a mogu se pronaći na različitim mjestima u kromosomu kao što su pericentromerno, subtelomerno i intersticijsko područje na kojima formiraju blokove konstitutivnog heterokromatina (Plohl i sur. 2012). Kada su prvi put izolirane smatralo se da nemaju ulogu te su zbog toga nazvane DNA smećem (Orgel i Crick 1980). Kasnije je uočena poveznica ovih sljedova s dvolančanim lomovima koji čine osnovni preduvjet za kromosomske rearanžmane (Farré i sur. 2011). Osim toga, prepoznata je uloga transkripcijski aktivnih

satelitnih DNA u ekspresiji gena i regulaciji različitih proteina, kao i uloga segmentnih duplikacija u evoluciji i organizaciji genoma u primatima.

Raspršeni ponavljajući sljedovi DNA

Raspršeni ponavljajući sljedovi DNA ili transpozoni su sljedovi DNA koji se mogu pomicati s jednog mjesta u genomu na drugo (Craig i sur. 2002). Većina ekariota sadrži transpozone, ali primijećen je visok stupanj raznolikosti u količini prisutnih transpozona u genomu među vrstama (Hua-Van i sur. 2011). Primjerice, postoji mogućnost da je zbog akumulacije mutacija došlo do nedostatka transpozona u genomu pojedinih vrsta kao što su *Encephalitozoon*, *Cryptosporidium* i *Plasmodium* (Bringaud i sur. 2008). Postoje vrste u kojima su transpozoni ipak prisutni, ali i dalje u vrlo malim količinama. U vrsti *Tetraodon nigroviridis* udio transpozona čini manje od 0,5 % čitavog genoma (Jaillon 2004). Udio transpozona u genomu nekih vrsta može biti vrlo visoka. Primjerice, udio transpozona u ljudskom genomu iznosi 45 % (Lander i sur. 2001), a u kukuruzu može iznositi i do 85 % (Schnable i sur. 2009). Također je primijećena razlika u količini transpozona u genomu i u nekim blisko srodnim vrstama kao što je u slučaju vrsta *Arabidopsis thaliana* i *A. lyrata* (Hua-Van i sur. 2011). Transpozone možemo podijeliti prema mehanizmu prenošenja po genomu u retrotranspozone i DNA transpozone.

Mehanizam pokretanja retrotranspozona i klasifikacija

Retrotranspozoni se pokreću preko RNA intermedijera. Molekula RNA se prepisuje s transpozona te je reverzno prepisana u molekulu DNA (cDNA) koja se ugrađuje na novu lokaciju u genomu. Zbog mehanizma prenošenja transpozoni imaju tendenciju amplifikacije u genomu domaćina (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Povećanje broja transpozona u genomu regulirano je pomoću samih elemenata, jer sadrže gen za reverznu transkriptazu i pomoću genoma domaćina zbog RNA ovisne DNA polimeraze (Kidwell 2005). Retrotranspozoni se mogu klasificirati u 5 skupina: (1) LTR (Long terminal repeats) retrotranspozoni, (2) DIRS (Dictyostelium intermediate repeat sequence), (3) LINE (Long interspersed Nuclear Elements), (4) PLE (Penelope-like retrotransposons) i (5) SINE (Short interspersed Nuclear Elements) (Wicker i sur. 2007). LTR-retrotranspozoni su okruženi sljedovima LTR te variraju u veličini od nekoliko stotina

parova baza do 25 kb (Wicker i sur. 2007). Slični su retrovirusima jer sadrže gag gene koji kodiraju DNA ili RNA vezujuće proteine i pol gene koji kodiraju nekoliko enzima: proteinaza, reverzna transkriptaza, RNaza H i integraza. Nedostaje im env gen koji kodira proteine kapside u retrovirusima. LTR-retrotranspozoni mogu se podijeliti u 3 superporodice: (1) Ty/copia, (2) Bel-Pao i (3) Ty3/gypsy (Wicker i sur. 2007). Elementi DIRS u usporedbi s LTR-retrotranspozonomima u pol domeni ne sadrže gen za integrazu već za tirozinsku rekombinazu, a sljedovi LTR kojima su okruženi su invertirani u orijentaciji (Slika 1). Smatra se da su vjerojatno evoluirali iz porodice Ty3/gypsy LTR-retrotranspozona (Jurka i sur. 2007). Retrotranspozonomima LINE nedostaju LTR sljedovi, a na 3' kraju imaju poliA rep, regiju bogatu A nukleotidima ili uzastopno ponavljajući slijed (Slika 1). Retrotranspozoni LINE se mogu podijeliti u 5 superporodica: (1) R2, (2) RTE, (3) Jockey, (4) L1, (5) I (Kapitonov i sur. 2009). Prema broju otvorenih okvira čitanja ili ORF-ova (Open reading frame), retrotranspozoni LINE se mogu svrstati u dvije kategorije. Kategorija retrotranspozona LINE s jednim ORF-om sadrži gen za reverznu transkriptazu i endonukleazu ili apurinsku-apirimidinsku endonukleazu. U drugoj kategoriji nalaze se retrotranspozoni LINE koji imaju dva ORF-a. ORF1 kodira RNA vezujući protein koji se veže za RNA LINE i stvara kompleks koji čini intermedijer u procesu transpozicije. ORF2 kodira reverznu transkriptazu, apurinsku-apirimidinsku endonukleazu te kod I superporodice i Rnazu H (Kapitonov i sur. 2009). Tijekom ugradnje, endonukleaza urezuje dvolančanu DNA na AT bogatom području u genomu. PoliA rep LINE RNA se veže na poliT slijed koji je na 5' kraju u DNA na mjestu ureza te se reverzno prepíše. Kao početnicu koristi 3'-OH skupinu nastalu nakon ureza. Proces završava degradacijom LINE RNA i sintezom komplementarnog lanca DNA (Cordaux i Batzer 2009). Ovaj mehanizam ugradnje je sličan intronima grupe II prisutnim u mitohondrijima te postoji mogućnost da su ti introni nastali iz retrotranspozona LINE u sisavcima (Kidwell 2005). Mehanizam ugradnje, kao i njezine posljedice najviše su istražene na retrotranspozonomu LINE-1 (L1) u sisavcima. Ovaj tip retrotranspozona veličine je od 6 do 8 kb, a može činiti i 17 % ljudskog genoma (Lander i sur. 2001). Retrotranspozoni PLE mogu biti okruženi LTR sljedovima u direktnim ili invertiranim orijentacijama, a sadrže gene za reverznu transkriptazu i endonukleazu (Slika 1). Tip retrotranspozona PLE, pronađen u nekim eukariotima, nalazi se u telomerama u orijentaciji koja omogućava postojanje početnice za reverznu transkripciju. Moguće je da taj tip

retrotranspozona PLE čini zajednički predak današnjih retrotranspozona PLE i telomeraza u eukariotima te da je evolucijska poveznica koja je doprinjela razvoju telomeraza (Gladyshev i Arkhipova 2007). Retrotranspozoni SINE se mogu podijeliti u 3 skupine ovisno o sljedovima DNA sa kojih su se prepisali: (1) tRNA SINE, (2) 5S rRNA SINE, (3) 7SL RNA SINE (Wicker i sur. 2007). Ovaj tip retrotranspozona ne kodira proteine, pa zato koriste reverznu transkriptazu kodiranu u retrotranspozonom LINE (Kramerov i Vassetzky 2011). Većina retrotranspozona SINE sadrži 5'-kraj ili glavu i 3'-kraj ili rep. Glava sadrži promotor RNA polimeraze III pomoću kojeg se može definirati podrijetlo retrotranspozona SINE. Rep čini regija bogata A nukleotidima (Kramerov i Vassetzky 2011). Između repa i glave nalazi se unutarnja regija ili tijelo (Slika 1). Dva ili više retrotranspozona SINE mogu se udružiti i stvarati kompleksnije sljedove (Kramerov i Vassetzky 2011). Najdetaljnije istraženi retrotranspozoni SINE je element *Alu* u primatima. On je nastao spajanjem dva monomera 7SL RNA SINE. Element *Alu* u ljudima može činiti i 11% ukupnog genoma (Lander i sur. 2001).

DNA transpozoni

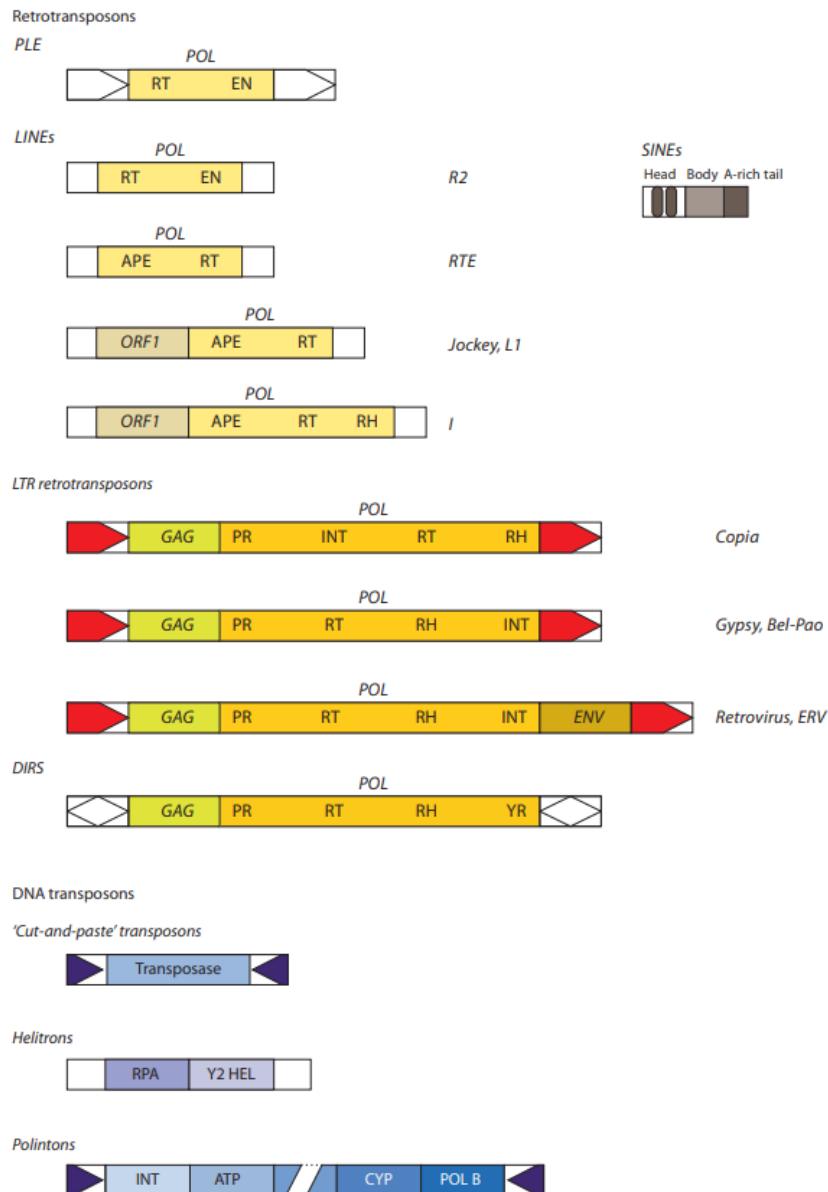
DNA transpozoni nemaju RNA intermedijer, oni se pokreću pomoću molekule DNA s jednog mjesta na kromosomu na drugo (Craig i sur. 2002). Mogu se pronaći u gotovo svim eukariotima, a primijećeno je da su neke superobitelji DNA transpozona u eukariotima blisko srodne s određenim superobiteljima iz prokariota (Feschotte i Pritham 2007). Jedno od mogućih objašnjenja je, da je to posljedica horizontalnog transfera gena, koji se dogodio u jednom trenutku u prošlosti (Hua-Van i sur. 2011). Isto tako postoji mogućnost da se trenutak podjele superobitelji DNA transpozona dogodio prije odvajanja eukariota od prokariota u filogenetskom stablu (Feschotte i Pritham 2007). Pokazano je da je udio DNA transpozona u genomu eukariota niska u odnosu na udio retrotranspozona. U čovjeku DNA transpozoni čine 3 % ukupnog sadržaja genoma (Lander i sur. 2001). DNA transpozoni se mogu podijeliti u 3 skupine: (1) 'cut-and-paste' DNA transpozoni, (2) DNA transpozoni kotrljajućeg kruga (Helitroni) i (3) samosintetizirajući DNA transpozoni (Politroni) (Feschotte i Pritham 2007). Mehanizam 'cut-and-paste' DNA transpozona se temelji na izrezivanju dvolančane molekule DNA koja se ugradi u novo mjesto na kromosomu. Zbog opisanog mehanizma DNA transpozoni nemaju tendenciju amplifikacije u genomu

domaćina, ali mogu povećati broj kopija ako se aktiviraju prilikom replikacije i prebace s mjesta koje je već replicirano na mjesto gdje replikacijska vilica još nije prošla (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). DNA transpozoni sadrže terminalna invertna ponavljanja i gen za transpozazu koja prepoznaje krajeve i izreže oba lanca sa svake strane DNA transpozona (Slika 1) (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012).

Posljedice pokretanja transpozona i moguće uloge u genomu

Insercijske mutacije su najčešće proučavan proces kojim transpozoni mogu utjecati na funkcije u genomu (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Insercijom transpozona u kodirajuću ili regulatornu regiju u genomu može doći do pojave bolesti (Belancio i sur. 2008). Primijećeno je da je udio mutacija uzrokovanih insercijom retrotranspozona L1 povećan u kromosomu X (Cordaux i Bazer 2009). Jedno od objašnjenja je uloga elemenata L1 u inaktivaciji kromosoma X, iz kojeg navedeni retrotranspozoni šire signale za utišavanje (Lyon 1998). Nedavno je pokazano da proteini L1 s ednonukleaznom aktivnošću, kodirani u ORF2, uzrokuju dvolančane lomove u DNA (Gasior i sur. 2006). Dvolančani lomovi uvode nestabilnost i uzrokuju homolognu rekombinaciju, a to može rezultirati mutacijama u genomu (Cordaux i Bazer 2009). Retrotranspozoni koji nemaju LTR sljedove mogu stvarati mikrosatelitne DNA na mnogim mjestima u genomu (Cordaux i Bazer 2009). Ova pojava je proučavana za elemente *Alu*. Kod njih poveznica između dva monomera 7SL RNA ili poliA rep čine kalup za nove mikrosatelitne sljedove (Arcot i sur. 1995). Istraživanja pokazuju da transpozoni, posebno elementi *Alu* prolaze kroz proces konverzije gena (Kass i sur. 1995). Svi do sad navedeni procesi rezultiraju lokalnom genskom nestabilnosti (Cordaux i Bazer 2009). Uz lokalnu gensku nestabilnost transpozoni uzrokuju rearanžmane kromosoma zbog delecijских, duplikacijih i inverzijskih procesa (Cordaux i Bazer 2009). Retrotranspozoni, kao i DNA transpozoni, mogu sudjelovati u transdukciji njima susjednih sljedova kao dijelova pokretnih genetičkih elemenata (Cordaux i Bazer 2009). Može se razlikovati 3' i 5' transdukcija. Kod 3' transdukcije transkripcijska mašinerija preskoči slabi transpozonski poliadenilacijski signal te koristi terminacijski signal od gena nizvodno. Kod 5' transdukcije dolazi do prepoznavanja promotora gena uzvodno od transpozona (Hancks i sur. 2009). Osim navedenih utjecaja na razini molekule DNA, transpozoni imaju važnu ulogu u regulaciji molekula RNA (Cordaux i Bazer 2009).

Ovi elementi mogu mijenjati mjesto izrezivanja introna što rezultira eksonizacijom i alternativnim izrezivanjem (Belancio i sur. 2006). Transpozoni isto tako mogu biti izvor novih poliadenilacijskih signala koji induciraju terminaciju transkripcije (Chen i sur. 2009). Osim toga, pokazano je da elementi *Alu* sadrže sljedove koje prepoznaju transkripcijski faktori te samim time utječu na ekspresiju gena (Polak i sur. 2006). Poznato je da transpozoni i epigenetički reguliraju ekspresiju gena. Obrambeni sustav stanice utišava aktivnost transpozona metilacijom (Hata i Sakaki 1997). S obzirom na to da se transpozoni često nalaze u blizini gena, heterokromatin koji stvaraju se može proširiti na okolne gene i utišati njihovu transkripciju (Cordaux i Bazer 2009). Uloga transpozona u formiranju heterokromatina i epigenetičkoj regulaciji istraživana je u vrsti *A. thaliana*, gdje je pokazano da metilacija transpozona utječe na ekspresiju gena u blizini (Vaughn i sur. 2007). Geni transpozona mogu evoluirati u nove gene koji donose određene prednosti domaćinu (Feschotte i Pritham 2007). Prvi primjer je gen za telomerazu koji se razvio od gena za reverznu transkriptazu (Volff i sur. 2006). Drugi primjer je gen za protein Rag1 koji interakcijom s proteinom Rag2 aktivira rekombinaciju gena za imunoglobuline, a razvio se iz superporodice Transib DNA transpozona (Volff i sur. 2006).



Slika 1. Shematski prikaz svih tipova eukariotskih transpozona (retrotranspozona i DNA transpozona). RT-reverzna transkriptaza, EN-endonukleza, APE-apurinska-apirimidinska endonukleaza, RH-RNaza H, PR-proteinaza, INT-inegraza, YR-tirozinska rekombinaza, RPA-replikacijski protein A, Y2 HEL-tirozinska rekombinaza s helikaznom domenom, ATP-ATPaza, CYP-cisteinska proteinaza, POL B-DNA polimeraza B. Neki retrotranspozoni LINE imaju dva okvira čitanja. ORF1 kodira RNA vezujući protein koji se veže za RNA LINE i stvara kompleks koji čini intermedijer u procesu transpozicije. LTR-retrotranspozoni sadrže gag gen (GAG) koji kodira za DNA ili RNA vezujući protein. (Preuzeto iz rada Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012).

Uzastopni ponavljajući sljedovi DNA

Uzastopne ponavljajuće sljedove DNA čine umjereno ponavljajući sljedovi koji se mogu naći kod određenih obitelji gena koji su paralogni te imaju slične funkcije (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Ponavljajući sljedovi paralognih gena nastaju duplikacijom koja se može dogoditi i nekoliko puta (Long i Dawid 1980). Primjerice geni za ribosomske RNA (rDNA) su organizirani u uzastopne ponavljajuće sljedove DNA. Jedna ponavljajuća jedinica rDNA sastoji se od gena za 28S veliku podjedinicu, 18S malu podjedinicu, 5.8S podjedinicu te 2 vanjske razmaknice ili ETS (external transcribed spacer) i 2 unutarnje razmaknice ili ITS (internal transcribed spacer) (Prokopowich i sur. 2003). Broj kopija u slijedu se razlikuje ovisno o vrsti eukariota, primjerice, od 39 do 19 300 u životinjama, a od 150 do 26 000 u biljkama (Prokopowich i sur. 2003). Porodica gena koji kodiraju histone su također organizirani u uzastopne ponavljajuće sljedove DNA. Jedna ponavljajuća jedinica sastoji se od gena za 5 tipova histona (H1, H2A, H2B, H3 i H4) između kojih se nalazi nekodirajuća regija. Isto kao i kod gena za rRNA, broj kopija u slijedu razlikuje se od vrste do vrste. Primjerice, u vrsti *Drosophila melanogaster* broj ponavljanja iznosi 110 puta (Dover 2002). Uzastopne ponavljajuće DNA sa visokim ponavljajućim sljedovima dijele se na mikrosatelitne, minisatelitne i satelitne DNA (Lopez-Flores, Garrido-Ramos 2012).

Mikrosatelitne DNA kao mjesta ubrzane evolucije

Mikrosatelitne DNA su kratka uzastopna ponavljanja u veličini manjoj od 1 kb, a čija jedinica ponavljanja sadrži manje od 9 pb (Lopez-Flores, Garrido-Ramos 2012). Mogu se nalaziti u kodirajućim i u nekodirajućim regijama molekule DNA. Najzastupljeniji tip mikrosatelitne DNA u kodirajućim regijama ima jedinicu ponavljanja veličine 3 pb. Taj tip mikrosatelitne DNA ne uzrokuje mutacije u pomaku okvira čitanja, pa je vjerojatno zato i najzastupljeniji u kodirajućim regijama molekule DNA (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Udio mikrosatelitne DNA u genomu ovisi o vrsti, primjerice 0,85 % u vrsti *A. thaliana*, a u vrsti *Tetraodon nigroviridis* iznosi između 3 i 4 % (Morgante i sur. 2002). Mikrosatelitne DNA pokazuju visok stupanj točkastih mutacija u odnosu na ostale sljedove u molekuli DNA (Gemayel i sur. 2010). Broj ponavljajućih podjedinica u slijedu varira među vrstama jer mikrosatelitne DNA imaju tendenciju za

povećanjem ili smanjenjem broja ponavljanja. To ostvaruju nejednolikom homolognom rekombinacijom i proklizavanjem DNA polimeraze tijekom replikacije (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Visok stupanj mutacija čini mikrosatelitne DNA elementima koje uvode nestabilnost u genom i time utječu na razvoj organizma (Gemayel i sur. 2010). Povećanjem broja ponavljanja u slijedu povećava se nestabilnost mikrosatelitne DNA. Homologna rekombinacija je učestalija između dužih sljedova, a vjerojatnost krivog spajanja sljedova tijekom replikacije DNA je veća (Ellegren 2004). Povećanje broja ponavljanja u slijedu odgovorno je za nekoliko poznatih bolesti u ljudi kao što su bolest fragilnog kromosoma X, miotonična distrofija i Kennedyeva bolest (Gemayel i sur. 2010). Do bolesti uzrokovane povećanjem broja ponavljanja u mikrosatelitnim DNA, koje se nalaze u kodirajućim regijama, dolazi jer mutacija ima dominantni ili recesivni učinak na funkciju proteina (Brower i sur. 2009). Ako je do povećanja broja ponavljanja u mikrosatelitnoj DNA došlo u nekodirajućoj regiji, bolest je vjerojatno uzrokovana promjenom u mRNA, a ne proteinu (Brower i sur. 2009). Osim negativnih učinaka koje mogu imati na fenotip, sve više se pridodaje pozornost i prednostima mikrosatelitnih DNA. One doprinose u varijabilnosti genotipa, a samim time omogućavaju evolucijske prednosti (Gemayel i sur. 2010).

Minisatelitne DNA

Minisatelitne DNA su uzastopna ponavljanja kod kojih jedinica ponavljanja DNA sadrži više od 9 pb (Lopez-Flores, Garrido-Ramos 2012). Kao i kod mikrosatelitnih DNA imaju tendenciju ekspanzije ili delecije sličnim molekularnim mehanizmima. Razlika minisatelitnih DNA u odnosu na mikrosatelitne DNA nije samo u veličini jedne jedinice ponavljanja, već i prisutnosti na određenim mjestima u genomu. To potencijalno rezultira i drugačijom funkcijom. Primjerice, minisatelitne DNA nađene su u subtelomernim regijama ljudskih kromosoma, a u vrsti *A. thaliana* u pericentromernim regijama (Vergnaud i Denoeud 2000).

Satelitne DNA i njihova uloga u organizaciji genoma

Satelitne DNA (satDNA) su uzastopna ponavljanja čije ponavljajuće jedinice iznose od nekoliko parova baza do više od 1 kb, a organizirane su u sljedove koji mogu iznositi i do 100 Mb (Plohl i

sur. 2008). Najčešće se nalaze u heterokromatinskim područjima kromosoma, iako postoje neki primjeri satDNA pronađenih u eukromatinskim područjima (Plohl i sur. 2012). Karakteristični su sljedovi za pericentromerna, subtelomerna i intersticijska područja kromosoma te centromere i telomere kromosoma (Plohl i sur. 2012). Udio satDNA varira u različitim vrstama eukariota. Primjerice, količina ukupne satDNA u genomima biljaka može iznositi do 20 %, dok taj udio u kukcima iznosi i do 50 % (Macas i sur. 2010). U ljudskom genomu udio satDNA iznosi manje od 5 % (Lander i sur. 2001). Sljedovi satDNA isto tako variraju među vrstama iako postoje određene satDNA koje su očuvane i mogu se pronaći u daleko srodnim vrstama (Mravinac i sur. 2002). Zbog čestih amplifikacija i delecija, dužine sljedova satDNA u genomu često mogu varirati i između blisko srodnih vrsta, kao što je slučaj u različitim vrstama *Drosophila* (Gall i sur. 1971). Mehanizmi kojima satDNA ostvaruju amplifikacije ili delecije jedinica ponavljanja su nesimetrična homologna rekombinacija i proklizavanje DNA polimeraze (Walsh 1987). Kada su satelitarne DNA prvi puta izdvojene od ostatka genoma smatralo se da nemaju ulogu te su nazvane DNA smećem (Orgel i Crick 1980). Danas se zna da imaju važnu ulogu u organizaciji i evoluciji genoma. Strukturne promjene u kromosomima kao i promjene broja kromosoma su procesi koji oblikuju genom (Spielmann i sur. 2018). Do strukturnih promjena u kromosomima može doći zbog dvolančanog loma kod dva različita kromosoma ili unutar istog kromosoma koji rezultiraju nehomolognom rekombinacijom (Wichman i sur. 1991). Na područjima konstitutivnog heterokromatina dolazi do dvolančanih lomova kromosoma koji posljedično uzrokuje kromosomske rearanžmane. Ponavljajući sljedovi, posebno satDNA, često se nalaze na spomenutim mjestima (Farré i sur. 2015). Osim toga satDNA imaju tendenciju organizacije u sekundarne strukture DNA, kao što su ukosnice, tripleksi (Catasti i sur. 1999) i G-kvadripleksi (Yang i Okamoto 2010.). Sekundarne strukture mogu usporiti ili čak zaustaviti replikacijsku vilicu što rezultira dvolančanim lomovima koji se popravljaju putem nehomologne rekombinacije koja uzrokuje već spomenute strukturne abnormalnosti u kromosomima (Zhao i sur. 2010). Centromere su lokusi na kromosomima koji imaju bitnu ulogu u spajanju sestrinskih kromatida i segregaciji kromosoma tijekom diobe stanice. Osim toga, centromere su područja vezanja kinetohora pomoću kojih se kromosomi kreću po mikrotubulima za vrijeme diobe stanice (Buscaino i sur. 2010). Sve eukariotske centromere sadrže specifični histon cenH3, a

organizirane su kao eukromatinska područja s CenH3 i H3K4me2 okružena heterokromatinskim područjima s H3K9me2 u kojima se nalaze satDNA (Buscaino i sur. 2010). Kromatin bogat histonom CenH3 zaslužan je za vezanje kinetohora, a heterokromatinska područja koja ga okružuju imaju bitnu ulogu u spajanju sestrinskih kromatida (Buscaino i sur. 2010). Sljedovi satDNA koji se nalaze u navedenim heterokromatinskim područjima nemaju primarnu ulogu u funkciji centromera kromosoma jer nisu očuvani među vrstama, ali zbog svoje strukture i dužine vjerojatno sudjeluju u vezanju histona CenH3 (Buscaino i sur. 2010). Telomere su ribonukleinski kompleksi koji štite krajeve kromosoma od degradacije i sprečavaju skraćivanje kromosoma do kojeg može doći uslijed replikacije (Martínez i Blasco 2011). Sastoje se od proteina i kratke ponavljajuće RNA koja služi kao kalup za prepisivanje tj. dodatak nukleotida pomoću RNA ovisne DNA polimeraze ili reverzne transkriptaze (Greider i Blackburn 1985). Subtelomerna područja sadrže uzastopne ponavljajuće sljedove DNA, s naglaskom na satDNA (Henderson 1995). Iako postoje satDNA u subtelomernim područjima kromosoma koje su visoko konzervirane među vrstama, kao i kod pericentrometnih, sljedovi satDNA u subtelomernim područjima uglavnom variraju među vrstama, pa čak i među kromosomima unutar iste vrste (Cuadrado i Jouve 1994). Zbog toga se smatra da satDNA nemaju primarnu ulogu u funkciji telomera, ali vjerojatno sudjeluju u sparivanju kromosoma tijekom mejoze i štite gene u blizini od procesa adicije i delecije nukleotida na krajevima kromosoma (Henderson 1995). Subtelomerne satDNA i heterokromatinska područja koja stvaraju vjerojatno imaju ulogu i u stabilizaciji krajeva kromosoma u nedostatku telomerne kratke ponavljajuće RNA (Jain i sur. 2010). Osim u spomenim područjima u genomu, satelitne DNA su pronađene u kromosomima B (Klemme i sur. 2013). Kromosome B, koji se mogu naći u biljkama i životinjama, čini genetički materijal koji nije bitan za život vrste, a smatra se da su nastali od kromosoma A (Jamilena i sur. 1995). Kromosomi B koji su proučavani u vrsti *Secale cereale* sadržavali su jednake količine satDNA kao i kromosomi A, ali se većina satDNA razlikovala u sljedovima (Klemme i sur. 2013). Unatoč tome postoje tipovi satDNA kod kojih je uočena visoka sličnost. Ova činjenica sugerira na to da su se kromosomi B doista razvili iz kromosoma A, ali su evoluirali neovisno o njima (Klemme i sur. 2013). Porodica Rye satelitnih DNA pronađena u kromosomima B transkripcijski je aktivna (Banaei-Moghaddama i sur. 2015). Smatra se da transkripti Rye satDNA pomažu u organizaciji i

regulaciji kromosoma B (Banaeu-Mighaddam i sur. 2015). Satelitne DNA pronađene su i u intersticijskom području kromosoma, primjerice u nekim vrstama iz roda *Nicotiana* (Lim i sur. 2000). SatDNA pronađene u intersticijskim područjima kromosoma originalno se nalaze u većoj količini u subteloemernim područjima te se smatra da su se iz njih i proširile (Lim i sur. 2000).

Satelitne nekodirajuće molekule RNA

Primijećeno je da su neke satDNA transkripcijski aktivne, a satelitne nekodirajuće RNA (satncRNA) isto tako imaju važnu ulogu u genomu mnogih eukariota (Louzada i sur. 2020). Pokazano je da transkripti centromerne α -satelitne DNA (α SAT) u ljudima imaju važnu ulogu u kontroli staničnog ciklusa. Nedostatak α SAT ncRNA rezultirao je zaustavljanjem staničnog ciklusa (McNulty i sur. 2017). Isto tako se smatra da α SAT ncRNA reguliraju vezanje kromosoma za mikrotubule te utječu na razdvajanje sestrinskih kromatida interakcijom s proteinima AURORA B (Liu i sur. 2015). Također α SAT ncRNA mogu stupati u interakciju s histonskom metiltransferazom SUV39H1 i time reguliraju održavanje heterokromatina (Camacho i sur. 2017). Centromerni sljedovi transkripcijski su aktivni tijekom mitoze (Chan i sur. 2012), a satncRNA iz centromernih regija vjerojatno imaju ulogu u stabilizaciji kinetohora i povezivanju kromosoma u mnogim vrstama eukariota (Grenfell i sur. 2017). Transkripti pericentromernih satDNA povezuju se s nastankom pericentromernog kromatina jer sudjeluju u nakupljanju heterokromatinskog proteina 1 (HP1) (Maison i sur. 2011). Tijekom odgovora stanice na stres induciran visokom temperaturom (*heat shock* odgovor) aktivira se *heat shock* transkripcijski faktor 1 (HSF1) koji pozitivno regulira transkripciju satelitne DNA *SATIII* (Jolly i sur. 2004). Smatra se da *SATIII* ncRNA molekule negativno djeluju na RNA procesirajuće faktore i reguliraju globalnu transkripciju te time sprečavaju moguću staničnu smrt potaknutu stresom (Goenka i sur. 2016). U vrsti *Drosophila melanogaster* *SATIII* DNA se nalazi u centromernim i pericentromernim regijama kromosoma X, a njezini transkripti imaju ulogu ne samo u funkciji centromera, već i u utišavanju kromosoma (Rošič i sur. 2014). Transkripcijski je aktivna i satelitna DNA *FA-SAT* koja se nalazi u velikoj količini u subteloemernim i pericentromernim područjima kromosoma vrste *Felis catus* (Santos i sur. 2004). SatDNA *FA-SAT* i njezini transkripti pronađeni su u genomu drugih bilateralnih vrsta te imaju visoko očuvan slijed (Chaves i sur.

2003). Smatra se da *FA-SAT* ncRNA stupa u interakciju s piruvat kinazom M2 (PKM2) te ima ulogu kao poveznica između proliferacije i apoptoze (Ferreira i sur. 2019). Nedostatak *FA-SAT* ncRNA u ljudima i mačkama rezultira apoptozom tj. staničnom smrti (Ferreira i sur. 2019).

Segmentne duplikacije

Segmentne duplikacije ili LCR (low-copy repeats) su dijelovi DNA koji se nalaze na 2 ili više mjesta u u genomu (Bailey i Evan 2006). Pod tim se smatraju sljedovi veličine od 1 kb do 5 kb koji su najmanje 90 % podudarni (Bailey i sur. 2006). Uzimajući u obzir minimalnu konverziju gena i neutralni molekularni sat, proces duplikacije, kojim su nastali ovi sljedovi u primatima, vjerojatno se dogodio prije oko 35 milijuna godina (Bailey i Evan 2006). Segmentne duplikacije su organizirane u raspršene ponavljajuće sljedove u ljudima i čimpanzama, a u drugim sisavcima uglavnom u uzastopne ponavljajuće sljedove (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Sljedovi segmentnih duplikacija čine oko 5 % genoma u ljudima i čimpanzama, 2,4 % genoma makaka koji pripadaju majmunina Starog svijeta te 2% genoma marmozeta koji pripadaju majmunima Novog svijeta (She i sur. 2004). Udio segmentnih duplikacija iznosi od 2 do 4% genoma štakora, miša i psa (Cheung i sur. 2003, Tuzun i sur. 2004). Udio segmentnih duplikacija u ljudskom genomu veći je kod određenih kromosoma i određenih područja unutar kromosoma (She i sur. 2004). Kromosom 3 sadrži najmanju količinu segmentnih duplikacija (1,7 %) dok njihov udio u kromosomima 22 i Y iznosi između 12 i 50 % (She i sur. 2004). Segmentne duplikacije u ljudima i sisavcima nalaze se u subtelomernim, pericentromernim i intersticijskim područjima unutar kromosoma (Bailey i sur. 2006). Pericentromerne segmentne duplikacije su većine od 50 do 100 kb, a prisutne su u 29 od 43 kromosoma uključujući i kromosom Y (She i sur. 2004). Većinom su nastale interkromosomskim duplikacijama (She i sur. 2004). U subtelomernim regijama veličine od 50 do 100 kb segmentne duplikacije nalaze se u 30 od 42 kromosoma (Riethman i sur. 2001). Smatra se da su nastale izmjenom subtelomernih regija (Bailey i sur. 2006). Intersticijska područja kromosoma sadrže najveće količine segmentnih duplikacije koje su vjerojatno nastale intrakromosomskim duplikacijama (Bailey i sur. 2006). Segmentne duplikacije podložne su evolucijskim silama kao što su substitucije, insercije, delecije i retrotranspozicije (Bailey i sur. 2006). Osim toga pokazuju visoku stopu mutacija koje nastaju zbog homolognih

sljedova (Bailey i sur. 2006). Homologija između sljedova segmentnih duplikacija može rezultirati ne alelnom homolognom rekombinacijom ili NAHR-om (non-allelic homologous recombination) (Bailey i sur. 2006). NAHR uzrokuje rearanžmane u genomu zbog rezultirajućih duplikacija, delecija, inverzija i translokacija (Bailey i sur. 2006). Osim toga homologija ovih tipova ponavljanja u DNA može rezultirati konverzijom gena ili nerekipročnim prijenosom sljedova s jedne kopije segmentne duplikacije na drugu (Tayebi i sur. 2003). Strukturne varijacije koje nastaju kao posljedica ovih procesa stvaraju nove gene koji potiču evoluciju genoma (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Geni u segmentnim duplikacijama imaju 5 do 10 puta veće strukturne varijacije i varijacije u broju kopija između i unutar vrsta, što rezultira razlikama u količini eksprimirane mRNA (Cheng i sur. 2005). Osim toga, visok stupanj pozitivne selekcije uočen je među genima u segmentnim duplikacijama (Johnson i sur. 2001). Naposljetku, određene funkcionalne skupine u genima segmentnih duplikacija su obogaćene, uključujući one odgovorne za imunološki odgovor, funkcije jezgre i razmnožavanje (Bailey i sur. 2006). Zbog navedenih pojava segmentne duplikacije vjerojatno imaju važnu ulogu u adaptacijskoj evoluciji ljudi i primata (Bailey i sur. 2006). Osim evolucijske uloge, strukturne varijacije unose nestabilnost koja može rezultirati raznim bolestima kod ljudi (Lopez-Flores i Garrido-Ramos 2012). Jedan od primjera takvih bolesti je α -talasemija do koje dolazi zbog nejednolike homologne rekombinacije između ponavljajućih sljedova gena za α -globin (Lupski 1998). Taj događaj rezultira delecijom α -globinskog gena i pojavom bolesti (Lupski 1998).

Zaključak

Poznato je da transpozoni svojom insercijom u razne dijelove genoma uzrokuju lokalnu gensku nestabilnost, rearanžmane kromosoma i utječu na ekspresiju obližnjih gena. Smatra se da su navedenim procesima sudjelovali u oblikovanju eukariotskih genoma zadnjih nekoliko desetaka milijuna godina (Jurka i sur. 2007). S obzirom na činjenicu da insercije transpozona često uzrokuju bolesti, smatra se da ovi tipovi ponavljajućih sljedova nisu zadržani jer onemogućavaju evolucijske prednosti. Utjecaj transpozona na evoluciju genoma vjerojatno je rezultat pokretanja ovih genetičkih elemenata, ali ne i razlog (Cordaux i Bazer 2009). Mikrosatelitne i minisatelitne DNA nestabilni su dijelovi genoma jer ih karakterizira učestala pojava mutacija zbog procesa

homologne rekombinacije i proklizavanja DNA polimeraze tijekom replikacije (Gemayel i sur. 2010). Te pojave ih čine mjestima ubrzane evolucije. Iako su satelitne DNA prvobitno smatrane DNA smećem, razvojem novih metoda istraživanja, njihova uloga u organizaciji genoma biva prepoznata i dobiva na sve većem značenju. Iako nemaju primarnu ulogu u organizaciji centromera i telomera, smatra se da sudjeluju u njihovom održavanju i doprinose njihovoj funkciji. Osim toga, zbog svojih karakteristika i struktura koje stvaraju, potiču dvolančane lomove koji uvode nestabilnost te rezultiraju strukturnim varijacijama u genomu. Strukturne varijacije u genomu potiču evoluciju organizma (Farré i sur. 2011). Po svemu poznatom do sad, segmentne duplikacije imaju tendenciju destabilizacije velikog dijela genoma kroz NAHR. Smatra se da je širenje ovih ponavljajućih sljedova u DNA tijekom evolucije potaknuto pozitivnom selekcijom na određene gene (Johnson i sur. 2001). Povećan broj kopija i raznolikost tih gena vjerojatno nadmašuje negativni utjecaj koji segmentne duplikacije mogu imati na genom (Bailey i Evan 2006). Uloga svih tipova ponavljajućih sljedova u molekuli DNA u eukariotima postaje sve jasnija, ali mnogo informacija o njihovom mehanizmu ostaje nejasno. Kako bi se u otkrio njihov potpuni utjecaj na evoluciju i organizaciju genoma potrebno je razviti nove metode istraživanja koje bi to omogućile.

Popis literature

1. Arcot S. S., Wang Z., Weber J. L., Deininger P. L., Batzer M. A. (1995): Alu repeats: a source for the genesis of primate microsatellites. *Genomics* 29: 136–144.
2. Bailey J., Eichler E. E. (2006): Primate segmental duplications: crucibles of evolution, diversity and disease. *Nature Reviews Genetics* 7: 552-564.
3. Bailey J., Eichler E. E. (2006): Primate segmental duplications: crucibles of evolution, diversity and disease. *Nature Reviews Genetics* 7: 552-564.
4. Banaei-Moghaddama A. M., Martis M. M., Macas J., Gundlach H., Himmelbach A., i sur. (2015): Genes on B chromosomes: old questions revisited with new tools. *Biochimica et Biophysica Acta* 1849: 64-70.
5. Belancio V. P., Hedges D. J., Deininger P. (2006): LINE-1 RNA splicing and influences on mammalian gene expression. *Nucleic Acids Research* 34: 512-1521.
6. Belancio V. P., Hedges D. J., Deininger P. (2008): Mammalian non- LTR retrotransposons: for better or worse, in sickness and in health. *Genome Research* 18: 343-358.
7. Bringaud F., Ghedin E., El- Sayed N.M., Papadopoulou B. (2008): Role of transposable elements in trypanosomatids. *Microbes and Infection* 10: 575-581.
8. Britten R. J., Kohne D. E. (1968): Repeated sequences in DNA. *Science* 161: 529-540
9. Brower J. R., Willemsen R., Oostra B. A. (2009): Microsatellite repeat instability and neurological disease. *BioEssays* 31: 71-83.
10. Buscaino A., Allshire R., Pidoux A. (2010): Building centromeres: home sweet home or a nomadic existence? *Current Opinion in Genetics & Development* 20: 118-126.
11. Camacho O. V., Galan C., Swist-Rosowska K., Ching R., Gamalinda M., Karabiber F., De La Rosa-Velazquez I., Engist B., Koschorz B., Shukeir N. (2017): Major satellite repeat RNA stabilize heterochromatin retention of Suv39h enzymes by RNA-nucleosome association and RNA: DNA hybrid formation. *eLife* 6:e25293.
12. Catasti P., Chen X., Mariappan S. V., Bradbury E. M., Gupta G. (1999): DNA repeats in the human genome. *Genetica* 106: 15-36.

13. Chan F. L., Marshall O. J., Saffery R., Kim B. W., Earle E., Choo K. H., Wong L. H. (2012): Active transcription and essential role of RNA polymerase II at the centromere during mitosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109: 1979-1984.
14. Chen C., Ara T., Gautheret D. (2009): Using Alu elements as polyadenylation sites: a case of retroposon exaptation. *Molecular Biology and Evolution* 26: 327-334.
15. Cheng Z., Ventura M., She X., et al. (2005): A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature* 437: 88-93.
16. Cheung J., Wilson M. D., Zhang J., Khaja R., MacDonald J. R., Heng H. H., Koop B. F., Scherer S. W. (2003): Recent segmental and gene duplications in the mouse genome. *Genome Biology* 4 (8): R47.
17. Cordaux R., Batzer M. A. (2009): The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature Reviews Genetics* 10: 691-703.
18. Craig N.L., Craigie R., Gellert M., Lambowitz A.M. (2002). *Mobile DNA II*. American Society for Microbiology press, Washington, D.C.
19. Cuadrado A., Jouve N. (1994): Mapping and organization of highly-repeated DNA sequences by means of simultaneous and sequential FISH and C-banding in 6x-triticale. *Chromosome Research* 2: 331-338.
20. Dover G. A. (2002): Molecular drive. *Trend in Genetics* 18: 587-589.
21. Ellegren H. (2004): Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nature Reviews Genetics* 5: 435-445.
22. Farré M., Robinson T. J., Ruiz-Herrera A. (2015): An Integrative Breakage Model of genome architecture, reshuffling and evolution: The Integrative Breakage Model of genome evolution, a novel multidisciplinary hypothesis for the study of genome plasticity. *BioEssays* 37: 479-488.
23. Ferreira D., Escudeiro A., Adegá F., Chaves R. (2019): DNA Methylation Patterns of a Satellite Non-coding Sequence—FA-SAT in Cancer Cells: Its Expression Cannot Be Explained Solely by DNA Methylation. *Frontiers in Genetics* 10: 101.

24. Feschotte C., Pritham E. J. (2007): DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes. *Annual Review of Genetics* 41: 331-368.
25. Gall J.G., Cohen E. G., Polan M. L. (1971): Repetitive DNA sequences in *Drosophila*. *Chromosoma* 33: 319-344.
26. Gasior S. L., Wakeman T. P., Xu B., Deininger P. L. (2006): The human LINE-1 retrotransposon creates DNA double-strand breaks. *Journal of Molecular Biology* 357: 1383–1393.
27. Gemayel R., Vences M. D., Legendre M., Verstrepen K. J. (2010): Variable tandem repeats accelerate evolution of coding and regulatory sequences. *Annual Review of Genetics* 44: 445-477.
28. Gladyshev E. A., Arkhipova I. R. (2007): Telomere-associated endonuclease-deficient Penelope-like retroelements in diverse eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104: 9352-9357.
29. Goenka A., Sengupta S., Pandey R., Parihar R., Mohanta G. C., Mukerji M., Ganesh S. (2016): Human satellite-III non-coding RNAs modulate heat-shock-induced transcriptional repression. *Journal of Cell Science* 129: 3541-3552.
30. Gregory T. R. (2005): Genome size evolution in animals. U: Gregory T.R. (ur.): *The Evolution of the Genome*. Burlington, Elsevier, str. 3-87.
31. Greider C. W., Blackburn E. H. (1985): Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 43: 405-413.
32. Grenfell A. W., Strzelecka M., Heald R. (2017): Transcription brings the complex(ity) to the centromere. *CellCycle* 16: 235-236.
33. Hancks D., Ewing A., Chen J. E., Tokunaga K., Kazazian H. (2009): Exon-trapping mediated by the human retrotransposon SVA. *Genome Research* 19: 1983-1991.
34. Hata K., Sakaki Y. (1997): Identification of critical CpG sites for repression of L1 transcription by DNA methylation. *Gene* 189: 227-234.
35. Henderson E. (1995): Telomere DNA structure. U: Blackburn E. H., Greider C. W. (ur.): *Telomeres*. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, str. 11-34.

36. Hua-Van A., Le Rouzic A., Boutin T.S., Filée J., Capy P. (2011): The struggle for life of the genome's selfish architects. *Biology Direct* 6:19.
37. Jaillon O. (2004): Genome duplication in the teleost fish *Tetraodon nigroviridis* reveals the early vertebrate proto-karyotype. *Nature* 431: 946-957.
38. Jamilena M., Garrido-Ramos M. A., Ruiz Rejón M., Ruiz Rejón C., Parker J. S. (1995): Characterisation of repeated sequences from microdissected B chromosomes of *Crepis capillaris*. *Chromosoma* 104: 113-120.
39. Jolly C., Metz A., Govin J., Vigneron M., Turner B. M., Khochbin S., Vourc'h C. (2004): Stress-induced transcription of satellite III repeats. *Journal of Cell Biology* 164: 25-33.
40. Jurka J., Kapitonov V. V., Kohany O., Jurka M. V. (2007): Repetitive sequences in complex genomes: structure and evolution. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics* 8: 241-259.
41. Kapitonov V. V., Tempel S., Jurka J. (2009): Simple and fast classification of non-LTR retrotransposons based on phylogeny of their RT domain protein sequences. *Gene* 448:207-213.
42. Kass D. H., Batzer M. A., Deininger P. L. (1995): Gene conversion as a secondary mechanism of short interspersed element (SINE) evolution. *Molecular and Cellular Biology* 15: 19-25.
43. Kidwell M.G. (2005): Transposable elements. U: Gregory T.R. (ur.): *The Evolution of the Genome*. San Diego, Elsevier Academic Press, str. 165– 221.
44. Klemme S., Banaei-Moghaddam A. M., Macas J., Wicker T., Novák P., Houben A. (2013): High-copy sequences reveal distinct evolution of the rye B chromosome. *New Phytologist* 199: 550-558.
45. Kramerov D. A., Vassetzky N. S. (2011): Origin and evolution of SINEs in eukaryotic genomes. *Heredity* 107: 487-495.
46. Lander E. S., Linton L. M., Birren B., Nusbaum C., Zody M. C., et al. (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.

47. Lim K. Y., Matyášek R., Lichtenstein C. P., Leitch A. R. (2000): Molecular cytogenetic analyses and phylogenetic studies in the *Nicotiana* section *Tomentosae*. *Chromosoma* 109: 245-258.
48. Liu H., Qu Q., Warrington R., Rice A., Cheng N., Yu H. (2015): Mitotic transcription installs Sgo1 at centromeres to coordinate chromosome segregation. *Molecular Cell* 59: 426-436.
49. Long E. O., Dawid I. B. (1980): Repeated genes in eukaryotes. *Annual Review of Biochemistry* 49:727-764.
50. López-Flores I., Garrido-Ramos M. A. (2012): The repetitive DNA content of eukaryotic genomes. U: Garrido-Ramos M.A. (ur.): *Repetitive DNA*. Basel, Karger, vol.7, str.1-28.
51. Louzada S., Lopes M., Ferreira D., Adegas F., Escudeiro A., Gama-Carvalho M, Chaves R. (2020): Decoding the Role of Satellite DNA in Genome Architecture and Plasticity—An Evolutionary and Clinical Affair. *Genes* 11:72.
52. Lupski J. R. (1998): Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in Genetics* 14: 417-422.
53. Lyon M. F. (1998): X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenetic and Genome Research* 80: 133-137.
54. Macas J., Neumann P., Novák P., Jiang J. (2010): Global sequence characterization of rice centromeric satellite based on oligomer frequency analysis in largescale sequencing data. *Bioinformatics* 26: 2101-108.
55. Maison C., Bailly D., Roche D., Montes de Oca R., Probst A. V., Vassias I., Dingli F., Lombard B., Loew D., Quivy J. P., et al. (2011): Sumoylation promotes de novo targeting of HP1alpha to pericentric heterochromatin. *Nature Genetics* 43: 220-227.
56. Martínez P., Blasco M. A. (2011): Telomeric and extratelomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nature Reviews Cancer* 11: 161-176.
57. McNulty S. M., Sullivan L. L., Sullivan B. A. (2017): Human Centromeres Produce Chromosome-Specific and Array-Specific α Satellite Transcripts that Are Complexed with CENP-A and CENP-C. *Developmental Cell* 42: 226-240.

58. Meštrović N., Mravinac B., Pavlek M., Vojvoda-Zeljko T., Šatović E., Plohl M. (2015): Structural and functional liaisons between transposable elements and satellite DNAs. *Chromosome Research* 23: 583-96.
59. Morgante M., Hanafey M., Powell W. (2002): Microsatellites are preferentially associated with nonrepetitive DNA in plant genomes. *Nature Genetics* 30: 194-200.
60. Mravinac B., Plohl M., Mestrovic N., Ugarković D. (2002): Sequence of PRAT Satellite DNA 'Frozen' in Some Coleopteran Species. *Journal of Molecular Evolution* 54: 774-783.
61. Orgel L. E., Crick F.H.C. (1980): Selfish DNA: The Ultimate Parasite. *Nature* 284: 604-607.
62. Plohl M., Meštrović N., Mravinac B. (2012): The repetitive DNA content of eukaryotic genomes. U: Garrido-Ramos M.A. (ur.): *Repetitive DNA*. Basel, Karger vol 7., str. 126-152.
63. Plohl M., Luchetti A., Mestrovic N., Mantovani B. (2008): Satellite DNAs between selfishness and functionality: Structure, genomics and evolution of tandem repeats in centromeric (hetero)chromatin. *Gene* 409: 72-82.
64. Polak P., Domany E. (2006): Alu elements contain many binding sites for transcription factors and may play a role in regulation of developmental processes. *BMC Genomics* 7: 133.
65. Prokopowich C. D., Gregory T. R., Crease T. J. (2003): The correlation between rDNA copy number and genome size in eukaryotes. *Genome* 46: 48-50.
66. Rošič S., Köhler F., Erhardt S. (2014): Repetitive centromeric satellite RNA is essential for kinetochore formation and cell division. *Journal of Cell Biology* 207: 335-349.
67. Santos S., Chaves, R., Guedes-Pinto H. (2004) Chromosomal localization of the major satellite DNA family (FA-SAT) in the domestic cat. *Cytogenetic and Genome Research* 107: 119-122.
68. Schnable P. S., Ware D., Fulton R. S., Stein J. C., Wei F. i sur. (2009): The B73 maize genome: complexity, diversity, and dynamics. *Science* 326: 1112-1115.
69. She X., Horvath J., JiangZ. i sur. (2004): The structure and evolution of centromeric transition regions within the human genome. *Nature* 430: 857-864.
70. Spielmann M., Lupiáñez D. G., Mundlos S. (2018): Structural variation in the 3D genome. *Nature Reviews Genetics* 19: 453-467.

71. Tayebi N., Walker J., Stubblefield B., Orvisky E., LaMarca M. E., Wong K., Rosenbaum H., Schiffmann R., Bembi B., Sidransky E. (2003): Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Molecular Genetics and Metabolism*. 79: 104–109.
72. Tuzun E., Bailey J. A., Eichler E. E. (2004): Recent segmental duplications in the working draft assembly of the brown Norway rat. *Genome Research* 14: 493-506.
73. Vaughn M. W., Tanurdžić M., Lippman Z., Jiang H., Carrasquillo R., i sur. (2007): Epigenetic natural variation in *Arabidopsis thaliana*. *PLOS Biology* 5: 174.
74. Vergnaud G., Denoeud F. (2000): Minisatellites: mutability and genome architecture. *Genome Research* 10: 899-907.
75. Volff J.-N. (2006): Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes. *BioEssays* 28: 913-922.
76. Walsh J. B. (1987): Persistence of tandem arrays: Implications for satellite and simple-sequence DNAs. *Genetics* 115: 553–567.
77. Wichman H., Payne C., Ryder O., Hamilton M., Maltbie M., Baker R. (1991): Genomic distribution of heterochromatic sequences in equids: Implications to rapid chromosomal evolution. *Journal of Heredity*. 82: 369-377.
78. Wicker T., Sabot F., Hua-Van A., Bennetzen J. L., Capy P., i sur. (2007): A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nature Reviews Genetics* 8: 973-982.
79. Yang D., Okamoto K. (2010): Structural insights into G-quadruplexes: Towards new anticancer drugs. *Future Medicinal Chemistry* 2: 619-646.
80. Zhao J., Bacolla A., Wang G., Vasquez K. M. (2010): Non-B DNA structure-induced genetic instability and evolution. *Cellular and Molecular Life Sciences* 67: 43-62.

Životopis

Osnovnoškolsko obrazovanje (2006./2007.-2014./2015.) završila sam odličnim uspjehom u I. OŠ Dugave u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje (2014./2015.-2018./2019.) završila sam odličnim uspjehom u Prvoj gimnaziji (opći smjer) u Zagrebu. Trenutno sam na 3. godina preddiploskog studija Molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija radila sam nekoliko studentskih poslova. Posjedujem znanje engleskog jezika u govoru, pisanju i razumijevanju i poznavanje njemačkog jezika u govoru i razumijevanju. Posjedujem znanje rada u računalnim programima Microsoft Excel, Word i PowerPoint.