

Evolucija retroelemenata

Patajac, Stella

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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:217:053396>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Stella Patajac

Evolucija retroelemenata

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Stella Patajac

The evolution of retroelements

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Zoologijskom zavodu Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Damjana Franjevića.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Evolucija retroelemenata

Stella Patajac

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Retroelementi su pokretne DNA sekvence s vrlo velikom zastupljenošću u eukariotskim genomima, koje obuhvaćaju retrotranspozone i retroviruse. Sve skupine retroelemenata uvelike se razlikuju u svojoj strukturi, no velikoj većini zajednička je RT domena koja kodira reverznu transkriptazu, enzim uključen u njihovu transpoziciju. Aminokiselinske sekvence reverzne transkriptaze i nukleotidne sekvence RT domene glavni su odabir pri provođenju filogenetičkih analiza retroelemenata, no zbog velike učestalosti horizontalnog transfera i drugih čimbenika koji utječu na njihovu evoluciju, ove su analize otežane. Dodatnu podržanost mogu pružiti filogenetičke analize temeljene na drugim domenama zajedničkim pojednim skupinama. Na taj način utvrđeni su filogenetički odnosi svih skupina retroelemenata, zajedno s određenim skupinama virusa i nekim eukariotskim, ali i bakterijskim enzimima te je razjašnjeno podrijetlo retrovirusa. Retroelementi integrirani u genomima podliježu djelovanju prirodne selekcije, a ovisno o svom učinku na vijabilnost i reproduktivni uspjeh domaćina, mogu se izgubiti ili fiksirati u populaciji, utječući tako na evoluciju genoma svojih domaćina.

Ključne riječi: retrotranspozoni, retrovirusi, endogeni retrovirusi, reverzna transkriptaza, LTR
(24 stranica, 7 slika, 0 tablica, 33 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

The evolution of retroelements

Stella Patajac

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Retroelements are mobile DNA sequences very abundant in eukaryotic genomes, that include retrotransposons and retroviruses. All groups of retroelements differ greatly in their structure, but one thing the vast majority of them have in common is their RT domain which encodes reverse transcriptase, an enzyme involved in their transposition. Reverse transcriptase amino acid sequences and RT domain nucleotide sequences represent the main choice in conducting phylogenetic analyses of retroelements, but due to their high frequency of horizontal transfer and other factors affecting their evolution, these analyses are made difficult. Additional support can be provided by phylogenetic analyses based upon other domains that are common to some individual groups. In this regard, the phylogenetic relations of all groups of retroelements, together with certain groups of viruses and some eukaryotic and even bacterial enzymes, were determined, and the origin of retroviruses clarified. Retroelements integrated into genomes are subject to natural selection, and depending on their effect on their host's viability and reproductive success, they can be lost or fixed in the population, thus affecting the evolution of their host's genome.

Keywords: retrotransposons, retroviruses, endogenous retroviruses, reverse transcriptase, LTR
(24 pages, 7 figures, 0 tables, 33 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

Popis kratica

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, engl. *deoxyribonucleic acid*

ERV – endogeni retrovirusi, engl. *endogenous retrovirus*

HERV – ljudski endogeni retrovirus, engl. *human endogenous retrovirus*

IN – integraza, engl. *integrase*

ITR – *inverted terminal repeats*

kb – kilobaza

LINE – *long interspersed nuclear element*

LTR – *long terminal repeats*

ORF – otvoreni okvir čitanja, engl. *open reading frame*

PLE – *Penelope*

pLTR – pseudo-LTR

PR – proteaza, engl. *protease*

RH – Rnaza H, engl. *RNase H*

RNA – ribonukleinska kiselina, engl. *ribonucleic acid*

RT – reverzna transkriptaza, engl. *reverse transcriptase*

SINE – *short interspersed nuclear element*

UTR – netranslatirana regija, engl. *untranslated region*

XRV – egzogeni retrovirusi, engl. *exogenous retrovirus*

YR – tirozinska rekombinaza, engl. *tyrosine recombinase*

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Klasifikacija i struktura retroelemenata	2
2.1. Klasifikacija retroelemenata	2
2.2. Strukturna organizacija retroelemenata	3
3. Evolucija retroelemenata.....	7
3.1. Proučavanje filogenetičkih odnosa retroelemenata	7
3.2. Podrijetlo retrovirusa	7
3.3. Endogeni retrovirusi	10
3.4. Kimerni nastanak LTR i SINE retroelemenata te caulimovirusa	11
3.5. Stjecanje gena <i>env</i> kod LTR retrotranspozona	12
3.6. Filogenetički odnosi ostalih retroelemenata	12
4. Retroelementi u genomima domaćina.....	16
4.1. Horizontalni i vertikalni transfer	16
4.2. Funkcije retroelemenata u genomima.....	17
4.3. Egzaptacije gena endogenih retrovirusa	19
5. Zaključak.....	20
6. Literatura	21
7. Životopis.....	24

1. Uvod

Pokretni genetički elementi (engl. *transposable elements*, TEs) sekvence su DNA unutar genoma koje imaju sposobnost replikacije neovisne o replikaciji DNA domaćina. Osim toga, definirajuća značajka svih pokretnih genetičkih elemenata je sposobnost vertikalnog prijenosa kroz germinalnu liniju, dok invaziju novih vrsta, a ujedno i svoj evolucijski uspjeh, postižu horizontalnim prijenosom (Gilbert i Feschotte, 2018.; Wells i Feschotte, 2020.). Dijele se na DNA-transpozone i retroelemente koji čine oko 2,8%, odnosno 42,2% ljudskoga genoma, a prisutni su u svim eukariotima, uz malobrojne iznimke, a u manjoj su mjeri zastupljeni i u prokariotima (Bannert i Kurth, 2004.; Wells i Feschotte, 2020.).

Retroelementi svoju transpoziciju vrše pomoću RNA intermedijera, a on se zatim reverzno transkribira u DNA kopiju koja se integrira u genom, dok originalni element kalup ostaje nepromijenjen pa ovaj mehanizam transpozicije nazivamo “*copy-and-paste*”, za razliku od transpozicije DNA-transpozona, koji koriste “*cut-and-paste*” mehanizam transpozicije (Stein i Depaola, 2023.; Wells i Feschotte, 2020.)

Cilj ovog rada predstaviti je klasifikaciju i strukturne karakteristike retroelemenata, uz pomoć dosad objavljenih istraživanja odrediti njihove filogenetičke odnose te prikazati spektar funkcija koje obnašaju u genomima mnogih eukariota.

2. Klasifikacija i struktura retroelemenata

2.1. Klasifikacija retroelemenata

Retroelementi, koji uključuju nekoliko skupina retrotranspozona i retroviruse, podijeljeni su u četiri skupine, ovisno o mehanizmima replikacije i integracije koje koriste. To su: LTR (*long terminal repeat*) retroelementi, non-LTR retroelementi, YR (*tyrosine recombinase*) retroelementi te PLE (*Penelope*) retrotranspozoni (Llorens i sur., 2011.; Wells i Feschotte, 2020.).

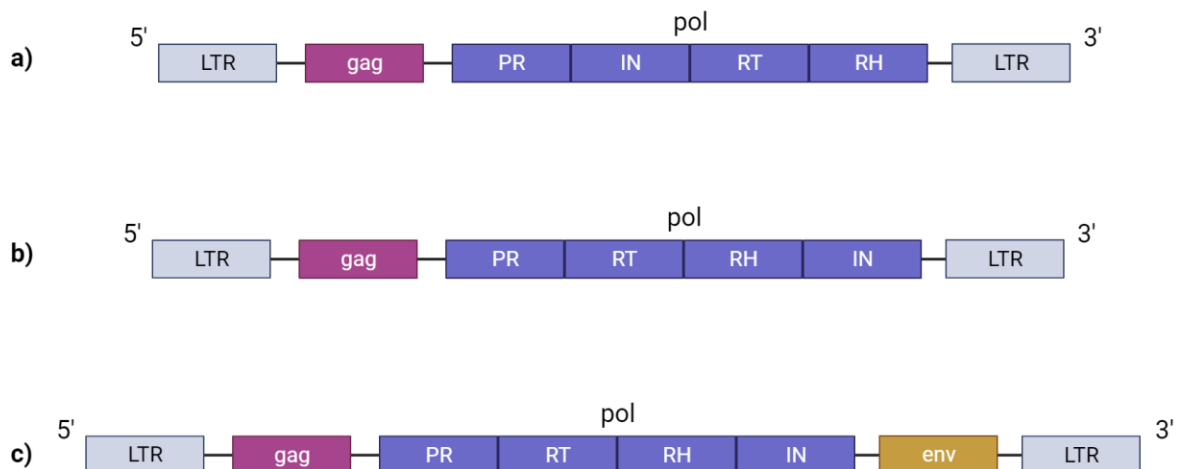
LTR retroelementima pripadaju Ty1/Copia, Ty3/Gypsy i Bel/Pao skupine retrotranspozona i virusna porodica *Retroviridae* (Dodonova i sur., 2019.). Porodicu *Retroviridae*, koja uključuje egzogene (engl. *exogenous retroviruses*, XRVs) i endogene retroviruse (engl. *endogenous retroviruses*, ERVs), čine potporodice *Orthoretrovirinae* i *Spumaretrovirinae* (Lefkowitz i sur., 2018.), a nedavno je otkrivena i nova potporodica, lokiretrovirusi, u genomima nekih paklara, riba, gmazova i vodozemaca (Wang i Han, 2022.). LTR retrotranspozoni također su klasificirani kao virusi, pa tako Ty1/Copia skupina pripada porodici *Pseudoviridae*, Ty3/Gypsy porodici *Metaviridae*, a Bel/Pao porodici *Belpaoviridae* (Lefkowitz i sur., 2018.). Na temelju sličnosti u mehanizmima replikacije i proteinskim komponentama, ovi su retrotranspozoni zajedno s porodicama virusa *Retroviridae* i *Caulimoviridae* smješteni u red virusa s reverznom transkripcijom, *Ortervirales*, za koje se smatra da su monofiletskog podrijetla (Krupovic i sur., 2018.). Osim spomenutih retroelemenata, u nekoliko vrsta žarnjaka identificirana je nova linija LTR retrotranspozona, Odin retrotranspozoni, blisko srodna s lokiretrovirusima (Wang i Han, 2022.).

Non-LTR retroelementi uključuju LINE (*long interspersed nuclear element*) te SINE (*short interspersed nuclear element*) elemente (Lagisquet i sur., 2021.), YR retroelementi podijeljeni su u skupine DIRS, PAT i Ngaro (Poulter i Butler, 2015.), a PLE retrotranspozone čine dvije velike skupine, PLE retrotranspozoni koji ne kodiraju endonukleazu (EN⁻) te PLE retrotranspozoni koji kodiraju endonukleazu (EN⁺) (Craig i sur., 2021.).

2.2. Strukturna organizacija retroelemenata

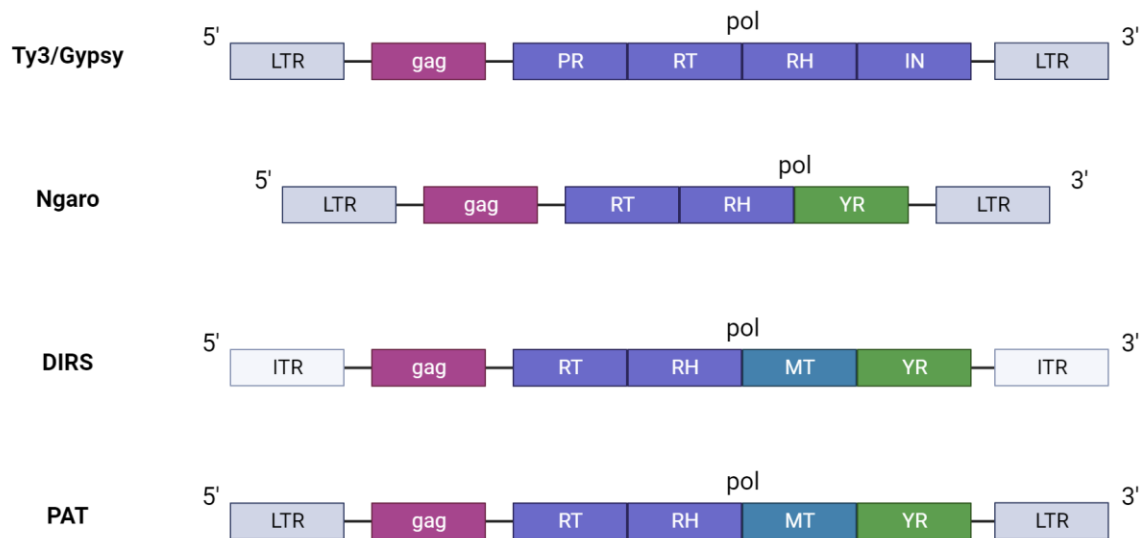
LTR retroelementi građeni su od dva gena, *gag* i *pol*, omeđena s dvije LTR regije koji sadrže direktne repeticije (Craig i sur., 2021.). Gen *gag* kodira strukturne proteine kapside i nukleokapside (Dodonova i sur., 2019.), dok gen *pol* kodira enzime proteazu (PR), reverznu transkriptazu (RT), ribonukleazu H (RH) te integrazu (IN). Uz navedene gene, retrovirusi sadrže i gen *env* koji kodira glikoproteine ovojnice ključne u ulasku virusnih čestica u stanice domaćina (Flavell, 1992.; Johnson, 2019.). Neki pripadnici skupina Ty1/Copia, Ty3/Gypsy i Bel/Pao također sadrže gen *env*, no stekli su ga neovisno o retrovirusima (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Svaka LTR regija sadrži centralnu regiju R te regije U3 i U5 na 3'-, odnosno 5'-kraju (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). U LTR regiji također se nalazi i promotor RNA polimeraze II (Wells i Feschotte, 2020.). Ove regije u retrovirusnim genomima predstavljaju najvarijabilnije sekvence koje se toliko razlikuju da između LTR-ova različitih retrovirusnih rodova ne postoji gotovo nikakva sličnost (Johnson, 2019.)

Različite skupine LTR retroelemenata međusobno se razlikuju u redoslijedu domena, odnosno enzima, koje kodira gen *pol* (Slika 1.). Kod Ty1/Copia skupine, IN domena smještena je N-terminalno (na 5'-kraju) od RT i RH domena, dok je kod Ty3/Gypsy i Bel/Pao skupina ona smještena C-terminalno (na 3'-kraju) od RT i RH domena, jednako kao i kod retrovirusa (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.).



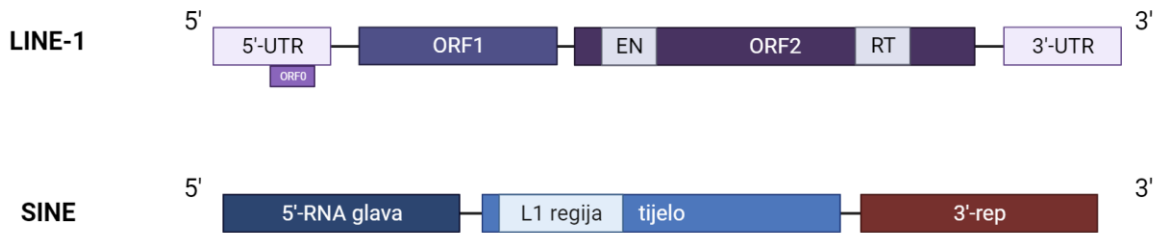
Slika 1. Struktura LTR retroelemanata. a) Ty1/Copia skupina s redoslijedom domena u genu *pol* PR-IN-RT-RH; b) Ty3/Gypsy i Bel/Pao skupine s redoslijedom PR-RT-RH-IN; c) retrovirusi te pripadnici skupina Ty1/Copia, Ty3/Gypsy i Bel/Pao koji su neovisno stekli gen *env*, s redoslijedom PR-RT-RH-IN. Shematski prikaz prilagođen prema Llorens i sur. (2011), Wang i Han (2022), Warren i sur. (2015).

LTR retrotranspozona, osobito Ty3/Gypsy elementima, prema strukturi su najbliži YR retroelementi (Slika 2.). Također su omeđeni terminalnim ponavljanjima, no ona su kod nekih skupina (Ngaro i PAT), kao i kod LTR retrotranspozona, direktna, a kod nekih drugih (DIRS) invertirana (engl. *inverted terminal repeats*, ITRs). Najznačajnija razlika u odnosu na LTR retrotranspozona je tirozinska rekombinaza koju kodiraju svojim genom *pol* umjesto integraze (Wells i Feschotte, 2020.). Ovi retroelementi često imaju vrlo opsežne otvorene okvire čitanja (engl. *open reading frames*, ORFs), spliceosomalne introne te raznolike proteinkodirajuće domene, kao što je primjerice metiltransferazna (MT) domena kod elemenata skupina DIRS i PAT (Poulter i Butler, 2015.).



Slika 2. Usporedba strukture YR retroelemanata (skupine Ngaro, DIRS i PAT) sa strukturom Ty3/Gypsy LTR retroelemanata. Sve tri skupine YR retroelemanata umjesto integraze kodiraju tirozinsku rekombinazu (YR), a skupine DIRS i PAT kodiraju dodatni enzim, metiltransferazu (MT). Skupina DIRS, za razliku od ostalih prikazanih skupina, na krajevima genoma sadrži invertne repeticije. Shematski prikaz prilagođen prema Llorens i sur. (2011), Poulter i sur. (2015), Warren i sur. (2015), Wells i sur. (2020).

Od sve četiri skupine, non-LTR retroelementi strukturno su najjednostavniji (Slika 3.). LINE elementi najčešće sadrže samo dva ORF-a, ORF1 i ORF2, u smislenoj „sense“ orijentaciji (Lagisquet i sur., 2021.). Kod LINE-1 elementa, ORF1 kodira strukturni protein uključen u prepoznavanje i prijenos RNA kalupa do jezgre, ali poznati su mnogi elementi kod kojih ORF1 nije prisutan. ORF2 kodira endonukleazu i reverznu transkriptazu (Wells i Feschotte, 2020.). Ovi otvoreni okviri čitanja omeđeni su 5'- i 3'-UTR regijama. 5'-UTR sadrži promotor ovisan o RNA polimerazi II, dok 3'-UTR sadrži poliA rep. Unutar svoje 5'-UTR regije, LINE-1 element sadrži mali besmisleni „antisense“ ORF0 koji povećava mobilnost ovog elementa (Lagisquet i sur., 2021.). Strukturu SINE elemenata čine 5'-terminalna glava i 3'-terminalni rep koji omeđuju središnji dio, takozvano „tijelo“. Glava svih SINE elemenata nalikuje na RNA sintetiziranu RNA polimerazom III, rep čine jednostavna i često degenerirana ponavljanja, a u tijelu nekih SINE elemenata nalaze se komponente LINE elemenata (Kramerov i Vassetzky, 2011.).



Slika 3. Struktura LINE-1 i uobičajenog SINE retroelementa. Shematski prikaz prilagođen prema Kramerov i Vassetzky (2011), Lagisquet i sur. (2021), Wells i Feschotte (2020.).

PLE retrotranspozoni omeđeni su pseudo-LTR (pLTR) sekvencama koje mogu sadržavati direktne ili invertne repeticije. (Craig i sur., 2021.) EN+ PLE retrotranspozoni, uz reverznu transkriptazu, kodiraju i endonukleazu koja se razlikuje od endonukleaza ostalih skupina retroelemenata po tome što sadrži GIY-YIG aminokiselinski motiv (Slika 4.), a pokazuje sličnosti s bakterijskim Uri i UvrC endonukleazama (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.; Wells i Feschotte, 2020.). EN– PLE retrotranspozoni imaju jednaku strukturu, no ne kodiraju EN domenu.



Slika 4. Struktura EN+ PLE retrotranspozona. U boji je prikazan jedan otvoreni okvir čitanja koji kodira reverznu transkriptazu (RT) i ednonukleazu (EN) s GIY-YIG aminokiselinskim motivom. Shematski prikaz prilagođen prema Wells i Feschotte (2020).

3. Evolucija retroelemenata

3.1. Proučavanje filogenetičkih odnosa retroelemenata

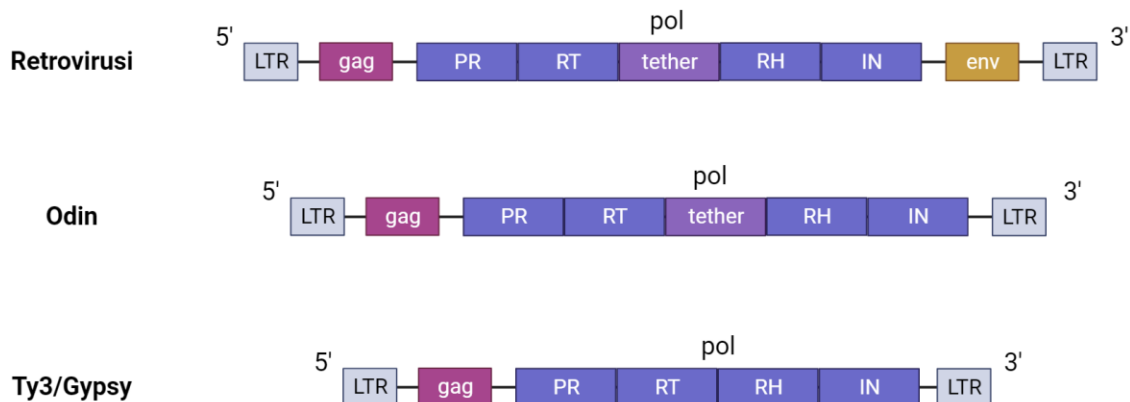
Filogenetičke analize svih skupina retroelemenata najčešće se rade na temelju aminokiselinskih sekvenca reverzne transkriptaze, odnosno nukleotidnih sekvenca RT domena s obzirom na to da je to jedina domena zajednička svim skupinama, uz iznimku SINE retroelemenata. Čak i na ovoj razini filogenetičke analize nailaze na prepreke. Naime, kod svih retroelemenata moguće je poravnati sekvence samo 7 regija ovog enzima zbog različite brzine evolucije unutar različitih proteinskih domena (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Proučavanje filogenetičkih odnosa retroelemenata također je otežano ostalim procesima kroz koje oni prolaze, kao što su primjerice horizontalni transfer, rekombinacija, preraspodjele gena te regrutiranje gena (Llorens i sur., 2009.). Zbog navedenih procesa, filogenetička mreža najbolji je odabir za prikaz evolucijskih odnosa retroelemenata, unatoč tome što se učestalo koriste filogenetička stabla.

Analize temeljene na RT domeni u određenim skupinama dodatno mogu biti podržane analizama temeljenima na domenama RH, IN i PR te drugim domenama, ovisno o proučavanoj skupini (Llorens i sur., 2009.).

3.2. Podrijetlo retrovirusa

Retrovirusi su virusi kralježnjaka čije se replikacija i integracija u genom domaćina odvijaju na jednak način kao i kod LTR retrotranspozona (Wang i Han, 2022.; Wells i Feschotte, 2020.). Ovo saznanje bilo je ključno u formiranju dvije hipoteze o podrijetlu retrovirusa, odnosno LTR retrotranspozona. Prva govori kako su LTR-retrotranspozoni Ty3/Gypsy predačka skupina retrovirusima (Hayward, 2017.; Temin, 1980.), dok druga hipoteza pretpostavlja obrnuto, nastanak LTR-retrotranspozona iz retrovirusa, gubitkom gena *env* (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Najnovije analize i puno veća raznolikost retrotranspozona u odnosu na retroviruse sugeriraju kako su predački oblici zaista bili LTR retrotranspozoni (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.), no ne oni iz skupine Ty3/Gypsy. Ty3/Gypsy skupina retrotranspozona tek je daleko srodna retrovirusima, a najbliži poznati retrotranspozonski srodnik svim retrovirusima su Odin retrotranspozoni (Wang i Han, 2022.).

Lokiretrovirusi, kao i ostali retrovirusi, kodiraju RH domenu unutar gena *pol*, no njihove se RH domene razlikuju od RH domena LTR retrotranspozona po tome što su dualne. RH domena lokiretrovirusa sadrži degradiranu *tether* domenu i funkcionalnu RH domenu. Takvu dualnu RH domenu također sadrže Odin retrotranspozoni, dok ostatak njihove strukturne organizacije odgovara Ty3/Gypsy retrotranspozonomima (Slika 5.). Uočeno je kako *tether* domene Odin retrotranspozona i retrovirusa, odnosno *tether* domena Odin retrotranspozona i RH domena Ty3/Gypsy retrotranspozona pokazuju iznimnu strukturnu sličnost (Wang i Han, 2022.) te se pretpostavlja da su retrovirusi i Odin retrotranspozoni stekli novu RH domenu, a degradirali onu postojeću, naslijeđenu od zajedničkog pretka retrovirusa i spomenutih retrotranspozona (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Neki Ty3/Gypsy retrotranspozoni također posjeduju dualnu RH domenu, no ona se razvila neovisno o retrovirusima i Odin retrotranspozonomima (Wang i Han, 2022.).

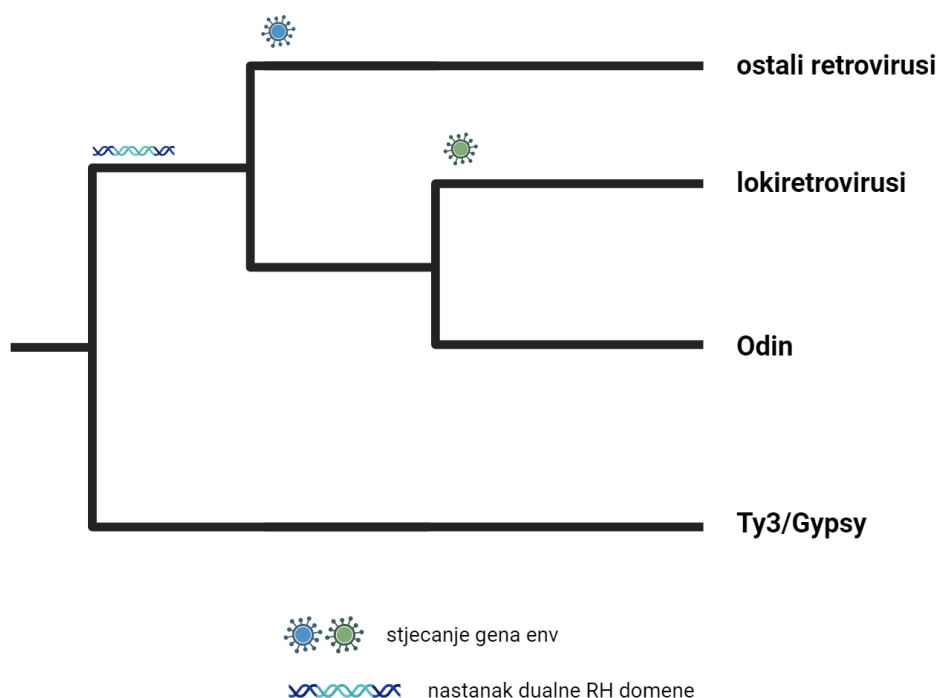


Slika 5. Usporedba strukturne organizacije retrovirusa, Odin retrotranspozona i Ty3/Gypsy retrotranspozona. Sve tri skupine posjeduju RT domenu, no kod retrovirusa i Odin retrotranspozona ona je dualna i sastoji se od degradirane *tether* domene i novostečene RT domene. Ty3/Gypsy i Odin retrotranspozoni, za razliku od retrovirusa, u pravilu nemaju gen *env*. Shematski prikaz prilagođen prema Wang i Han (2022).

Filogenetičke analize temeljene na aminokiselinskim sekvencama reverzne transkriptaze svih članova reda *Ortervirales* pokazuju da Odin retrotranspozoni čine sestrinsku skupinu lokiretrovirusima. Nadalje, lokiretrovirusi i ostali retrovirusi ne formiraju monofiletsku skupinu, već lokiretrovirusi i Odin retrotranspozoni čine sestrinsku skupinu svim ostalim retrovirusima

(Slika 6.). Također se pretpostavlja da je najmlađi zajednički predak Odin retrotranspozona i retrovirusa bio LTR retrotranspozon s dualnom RH domenom, a ove rezultate dodatno podupiru filogenetičke analize temeljene na RH i IN domenama (Wang i Han, 2022.). Ustanovljeno je da se prvi retrovirusi javljaju prije divergencije riba koštunjača (Osteichthyes) u zrakoperke (Actinopterygii) i mesoperke (Sarcopterygii) (Llorens i sur., 2009.), a njihova evolucija obilježena je učestalim horizontalnim prijenosom (Wang i Han, 2022.).

Env proteini lokiretrovirusa ne pokazuju vidljive sličnosti s Env proteinima ostalih retrovirusa, no pokazuju s fuzijskim glikoproteinima virusa reda *Mononegavirales* (Lefkowitz i sur., 2018.), što upućuje na to da su Env proteini lokiretrovirusa i ostalih retrovirusa vjerojatno različitog podrijetla te su ih ove dvije skupine stekle neovisno, iz različitih izvora.



Slika 6. Model podrijetla retrovirusa iz LTR retrotranspozona s dualnom RH domenom iz kojeg su također nastali i Odin retrotranspozoni. Lokiretrovirusi ne čine monofiletsku skupinu s ostalim retrovirusima (porodice *Spumaretrovirinae* i *Orthoretrovirinae*), već su ove skupine nastale neovisno jedna o drugoj stjecanjem gena *env* iz različitih izvora. Prilagođeno prema Wang i Han (2022).

3.3. Endogeni retrovirusi

Retrovirusi najčešće inficiraju somatske stanice, no također je moguća infekcija i germinativne linije. Ukoliko se to dogodi, nakon integracije u genom, retrovirusi se na potomstvo mogu prenijeti u obliku endogenih retrovirusa, a proces se naziva endogenizacija (Wang i Han, 2022.). Većina endogenih retrovirusa u genomima postoji kao solo-LTR nastao homolognom rekombinacijom dvaju LTR-ova što za posljedicu ima gubitak svih virusnih gena pa takvi endogeni retrovirusi nemaju sposobnost ekspresije gena izvornog retrovirusa (Johnson, 2019.). Gubitak ekspresije gena također može biti posljedica nakupljanja mutacija tijekom evolucije te epigenetičkog utišavanja virusnih gena (Stein i Depaola, 2023.).

Ulaskom u genski bazen domaćina, endogeni retrovirusi mogu se izgubiti ili fiksirati, ovisno o djelovanju genskog drifta i prirodne selekcije. Ukoliko dođe do fiksiranja, postoje brojni postendogenizacijski mehanizmi koji osiguravaju odgovarajuće povećanje broja njihovih kopija (Johnson, 2019.).

Ljudski endogeni retrovirusi (engl. *human endogenous retroviruses*, HERVs) nastaju na jednak način. Za njih se smatra da su nastali u nekoliko valova invazijom genoma sisavaca egzogenim retrovirusima između 100 i 40 milijuna godina. Također su zabilježeni endogeni retrovirusi koji su proces endogenizacije prošli nešto ranije, prije oko 250 tisuća godina (Stein i Depaola, 2023.).

Većina endogenih retrovirusa trenutno prisutnih u genomima kralježnjaka endogenizaciju je prošla davno u evoluciji kralježnjaka. Odličan su primjer spumaretrovirusi čiji odgovarajući endogeni retrovirusi sugeriraju na mogućnost integracije u genome morskih životinja prije više od 450 milijuna godina, u paleozoiku (Johnson, 2019.). Iako malobrojni, primjeri nedavnih ulazaka endogenih retrovirusa u genome kralježnjaka infekcijom egzogenim retrovirusima svakako postoje. Jedan od takvih retrovirusa je KoRV (engl. *koala retrovirus*), isprva identificiran isključivo kao ERV. Iako postoji kao dio genoma većine koala, neobično je što posjeduje cijeli genom sposoban za replikaciju. Analize odgovarajućeg egzogenog retrovirusa dovele su do zaključka kako je KoRV u populaciju koala ušao unutar posljednjih 100 godina i još uvijek prolazi kroz proces endogenizacije, što najčešće nije slučaj s ostalim endogenim retrovirusima. Procijenjeno je da se iduća najrecentnija takva endogenizacija dogodila prije oko 5 tisuća godina (Tarlinton i sur., 2006.).

3.4. Kimerni nastanak LTR i SINE retroelemenata te caulimovirusa

Komponente potrebne u mehanizmima transpozicije LTR retroelemenata podrijetlo vuku iz non-LTR retroelemenata i DNA transpozona. Primjerice, filogenetičke analize RH domena LTR retroelemenata, non-LTR retroelemenata i staničnih genoma pokazuju kako RH domene svih LTR retroelemenata čine monofiletsku skupinu ugniježđenu unutar skupine RH domena non-LTR retroelemenata. S obzirom na to da su non-LTR retroelementi i DNA transpozoni evolucijski starije skupine, smatra se kako su LTR retroelementi nastali njihovom fuzijom (Malik, 2005.; Wells i Feschotte, 2020.). Osim gena iz drugih pokretnih genetičkih elemenata, LTR retroelementi objedinjuju različite gene svojih domaćina te nekih virusa, a također su uključeni u evoluciju biljnih virusa porodice *Caulimoviridae*. To su pararetrovirusi čiji genom čini cirkularna dvolančana DNA te im je u ciklus uključen RNA intermedijer podrijetlom iz LTR retroelemenata (Llorens i sur., 2009.). Nije poznato jesu li caulimovirusi inicijalno inficirali insekte ili biljke, no smatra se da su nastali prije oko 130-90 milijuna godina prilikom pojave kritosjemenjača fuzijom Ty3/Gypsy retrotranspozona i drugih skupina RNA virusa (Llorens i sur., 2009.).

S obzirom na to da SINE elementi ne kodiraju reverznu transkriptazu, određivanje filogenetičkih odnosa s ostalim skupinama retroelemenata otežano je. Unatoč tome, moguće je proučavanje ostalih domena te je na temelju toga otkriveno da su SINE elementi kimernog postanka. Većina ovih elemenata izvedena je iz nekodirajuće RNA nastale transpozicijom transkripata RNA polimeraze III (tRNA, 7SL i 5S RNA) i komponenata LINE elemenata (Kramerov i Vassetzky, 2011.). Većina skupina SINE elemenata izvedena je iz tRNA, s iznimkom nekoliko SINE elemenata sisavaca koji potječu od 7SL RNA (Lenoir i sur., 2001.). Neke skupine sadrže uglavnom transkripte RNA polimeraze III, dok su neke razvile složene mozaične strukture koje dodatno poboljšavaju njihovu mogućnost transpozicije (Wells i Feschotte, 2020.).

3.5. Stjecanje gena *env* kod LTR retrotranspozona

LTR retrotranspozoni uglavnom ne sadrže gen *env*, no nekoliko je opisanih primjera iz sve tri skupine gdje su oni takav gen stekli nizvodno od svojega gena *pol*.

Najbolje proučen takav retroelement je Gypsy retrotranspozon vinske mušice (*Drosophila melanogaster*). Primijećeno je da Gypsy ima sposobnost infekcije oocita, odnosno funkcionira kao virus, a to mu omogućava upravo gen *env*. Nekoliko retroelemenata nalik na Gypsy otkriveno je i u drugim vrstama roda *Drosophila* te u drugim insektima. Utvrđeno je kako sekvence njihovih gena *env* pokazuju sličnost s bakulovirusnim genom odgovornim za infektivnu sposobnost virusa pa se nastanak ovih retroelemenata pripisuje bakulovirusima koji su inficirali insekta te prenijeli jedan od svojih gena u LTR retrotranspozon (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Ovo nije jedinstveno za Ty3/Gypsy skupinu, već su retrotranspozoni s genom *env* zabilježeni i kod Bel/Pao i Ty1/Copia skupina (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.).

3.6. Filogenetički odnosi ostalih retroelemenata

PLE retrotranspozoni najdivergentnija su skupina retroelemenata i često ih se grupira s eukariotskim telomerazama (TERT) (Slika 7.). GIY-YIG aminokiselinski motiv karakterističan za neke PLE retrotranspozone potječe iz bakterijskih introna grupe I (Craig i sur., 2021.).

Filogenetičke analize RT domena uobičajeno YR retrotranspozone smještaju unutar LTR retroelemenata, što navodi na zaključak da je izvorna IN domena zamijenjena YR domenom. Međutim, s obzirom na to da starost i filogenetički položaj YR retroelemenata još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, također se predlaže i alternativni scenarij, postojanje predačkog retroelementa s YR domenom koju je kasnije zamijenila IN domena formirajući današnje LTR retrotranspozone (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Sličnost strukture genoma YR i LTR retroelemenata sugerira na postojanje zajedničkog pretka ovih dviju skupina koji se odvojio od drugih skupina retroelemenata, poglavito od Bel/Pao skupine (Slika 7.) (Llorens i sur., 2009.).

LINE retroelementi su, u organizaciji i mehanizmima transpozicije, najrodniji bakterijskim intronima grupe II (Slika 7.) za koje se smatra da su predci jezgrinih spliceosomalnih introna (Malik i sur., 1999.). Filogenetičke analize LINE elemenata otežane su zbog nedostatka univerzalnih značajki i ograničene isključivo na RT domenu koja predstavlja jedinu domenu zajedničku svim elementima. Ovim analizama utvrđena je monofilija LINE elemenata, koji, zajedno s bakterijskim intronima grupe II, čine sestrinsku skupinu LTR i YR retroelementima, a to je dodatno potvrđeno filogenetičkim analizama RNaza H i AP endonukleaza nekih od elemenata. Evolucija LINE elemenata odvijala se vertikalnim transferom, a sve skupine pojavile su se prije kambrija (Malik i sur., 1999.).

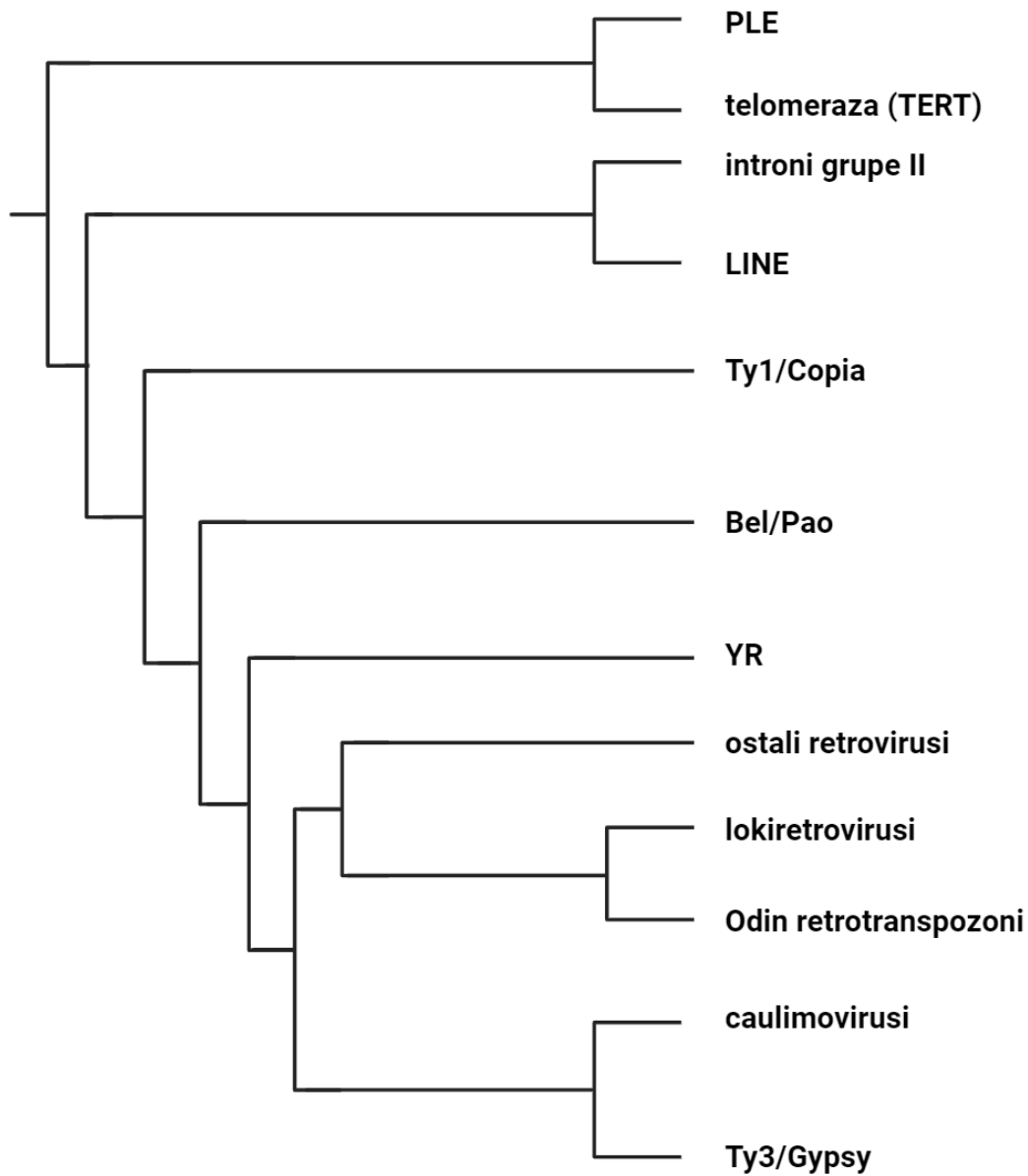
Različita struktura gena *pol* kod Ty1/Copia retrotranspozona u odnosu na ostale LTR retroelemente sugerira na to da se ova skupina odvojila od grane iz koje su nastali ostali LTR retroelementi (Slika 7.) (Flavell, 1992.). Filogenetičke analize potvrđuju ovu hipotezu i taj događaj smještaju u razdoblje prije oko 3,5-1,3 milijarde godina (Llorens i sur., 2009.). Retrotranspozoni ove skupine pokazuju veliku sličnost unutar evolucijski daleko srodnih vrsta, dok kod blisko srodnih vrsta postoje puno veće varijabilnosti, što znači da su Ty1/Copia retrotranspozoni evoluirali mutacijama putem vertikalnog, ali i horizontalnog transfera. Velika je razlika i u raznolikosti sekvenci Ty1/Copia skupine kod biljaka u odnosu na životinje. Kod Ty1/Copia retrotranspozona biljaka uočena je puno veća varijabilnost, nego kod životinja i nižih eukariota. Razlog leži u mogućnost biljaka da proizvode somatske i spolne stanice od meristemskih stanica tijekom cijelog životnog ciklusa, dok životinje determinaciju spolne linije stanica dovršavaju već u ranoj embriogenezi te su njihove stanice, a posljedično i retroelementi, zaštićeniji od mutacija. Ulogu u ovome igra i visoka tolerancija biljnih genoma prema kromosomskim promjenama kao što su poliploidija i druge vrste mutacija (Woodrow i sur., 2012.).

Za elemente skupine Bel/Pao često se pretpostavlja da su se pojavili vrlo rano u evoluciji Metazoa, no moguće je i da se to dogodilo kasnije, samo u manjoj skupini Metazoa, a zatim su horizontalnim transferom preneseni u druge pripadnike te skupine. Ova druga pretpostavka mogla bi objasniti zašto u genomu sisavaca nema Bel/Pao elemenata, no također je moguće da su oni izgubljeni tijekom evolucije (De La Chaux i Wagner, 2011.). Određeno je da pojava Bel/Pao retroelementa u eukariotima datira iz vremena proterozoika, a svoju visoku rasprostranjenost postizali su od

proterozoika do devona, prije 1,3-0,38 milijarde godina kada su sve velike skupine eukariota doživjele značajnu diverzifikaciju, no zanimljivo je da oni izostaju kod biljaka i gljiva (Llorens i sur., 2009.).

Raznolikost pokretnih genetičkih elemenata velika je, što je u kontrastu s malim brojem različitih skupina proteina uključenih u njihovu transpoziciju. Svim tim proteinima zajedničke su visoko konzervirane strukturne karakteristike, kao što je primjerice RRM (*RNA recognition motif*) za kojeg se smatra da je imao važnu ulogu u prijelazu iz primordijalnog RNA svijeta u DNA svijet, te velika rasprostranjenost. Svi postojeći eukariotski elementi uvelike se razlikuju od svojih srodnika u prokariotima, a također se ni filogenetički ne grupiraju s njima, stoga se čini da se većina eukariotskih retroelemenata pojavila vrlo rano u evoluciji eukariota, dok temeljna enzimska mašinerija potrebna za transpoziciju prethodi pojavi eukariota (Wells i Feschotte, 2020.).

Unatoč svojoj varijabilnosti kod nekih skupina, filogenetičke analize pokazuju da je osnovna struktura LTR-ova nastala jednom tijekom evolucije što daje argument za monofiliju LTR retroelemenata (Benachenhou i sur., 2013.).



Slika 7. Pojednostavljeni prikaz filogenetičkih odnosa retroelemenata napravljen na temelju nukleotidnih sekvenci RT domena i aminokiselinskih sekvenci reverznih transkriptaza. Jasno je uočljiva srodnost PLE retroelemenata s eukariotskim telomerazama (TERT) te LINE retroelemenata s bakterijskim intronima grupe II. LTR retroelementi čine parafiletsku skupinu unutar koje su ugniježđeni YR retroelementi i caulimovirusi. Prilagođeno prema Wells i Feschotte (2020), Wang i Han (2022).

4. Retroelementi u genomima domaćina

Činjenica da ljudski genom čini samo 1,5-2% proteinkodirajućih sekvenci, dok oko 45% čine pokretni genetički elementi (Stein i Depaola, 2023.), od kojih su najzastupljeniji retroelementi, te da se u mnogim ključnim biljnim genima nalaze fragmenti retroelemenata (Bennetzen, 1996.), navodi na pomisao da oni zasigurno imaju određen utjecaj na genome svojih domaćina. To doista je tako, a kako bi se lakše predočile njihove funkcije u genomima domaćina, važno je najprije poznavati procese kroz koje ovi elementi prolaze kako bi osigurali svoje širenje i fiksaciju u što većem broju populacija.

4.1. Horizontalni i vertikalni transfer

Raznolikost pokretnih genetičkih elemenata, a time i retroelemenata, u eukariotskim genomima značajna je. Njihova raznolikost te raznolikost raznih čimbenika domaćina rezultat je djelovanja prirodne selekcije. Sve insercije retroelemenata u genome podložne su ovom procesu, a spolno razmnožavanje jedinki primarni je mehanizam njihovog širenja unutar populacije. Također je zabilježen i horizontalni transfer koji se redovito događa na evolucijskim vremenskim skalama te je iznimno važan u dugoročnom uspjehu retroelemenata (Wells i Feschotte, 2020.).

Horizontalni transfer karakterističan je za sve skupine retroelemenata, no za neke je skupine uobičajeniji. Pretpostavlja se da takvi elementi imaju razvijene mehanizme koji smanjuju njihovu ovisnost o specifičnim čimbenicima domaćina te kodiraju slabe promotore ili ih uopće ne kodiraju. Osim toga, prilagodbe koje omogućuju uspješniji horizontalni transfer kod nekih skupina uključuju stvaranje stabilnijih intermedijera ili citoplazmatskih kapsida i virusnih čestica što olakšava takav način prijenosa (Wells i Feschotte, 2020.). Spomenute prilagodbe poznate su kod retroelemenata s genom *env*, no skupinama koje ne sadrže taj gen horizontalni transfer je otežan. Ovaj problem može se zaobići korištenjem virusnih čestica kao vektora za horizontalni transfer (Wells i Feschotte, 2020.), no takvi se elementi najčešće prenose vertikalno. Za to je potrebna ugradnja u kromosome spolnih stanica, a nemogućnost napuštanja organizma također znači da ovi elementi moraju podlijegati strožim kontrolama proliferacije u odnosu na viruse i elemente s učestalim horizontalnim transferom radi potencijalne štete koja može nastati njihovom ugradnjom. Svaka ugradnja u genom može dovesti do smanjenja vijabilnosti i reproduktivnog uspjeha domaćina

uzrokujući gubitak tog retroelementa iz populacije (Eickbush i Jamburuthugoda, 2008.). Štetni učinci očituju se u poremećenoj ekspresiji gena, stvaranju toksičnih produkata te učestalim kromosomskim preraspodjelama nastalima rekombinacijom između istih skupina retroelemenata (Wells i Feschotte, 2020.). Kontrole proliferacije često uključuju metilaciju, RNA interferenciju i uređivanje nukleinskih kiselina (Gogvadze i Buzdin, 2009.).

4.2. Funkcije retroelemenata u genomima

Insercije retroelemenata unutar ili u blizini nekog gena na taj gen mogu utjecati na nekoliko načina, uključujući deaktivaciju gena, promjenu aktivnosti gena, a mogu biti i bez vidljivog učinka. Retroelementi unutar i u blizini gena mogu potaknuti nejednake rekombinacijske događaje koji zatim uzrokuju duplikacije gena i ostale preraspodjele te na taj način doprinijeti funkciji i evoluciji tog lokusa, a posljedično i evoluciji genoma. Osim toga, transkripcijske regulatorne sekvence unutar LTR-ova mogu utjecati na gensku regulaciju, a aktivacija “mirujućih” elemenata ima potencijal uzrokovati brojne mutacije koje mogu dovesti do u velikoj mjeri izmijenjenog potomstva koje će biti podvrgnuto prirodnoj selekciji. Prirodna selekcija minimizira negativni utjecaj retroelemenata i u populaciji aktivnima ostavlja jedino one koji ne pokazuju negativan utjecaj na domaćina. Većina retroelemenata zbog toga je u obliku metiliranog heterokromatina, a u svrhu inaktivacije mogući su i dodatni učinci na replikaciju, rekombinaciju i genomsku arhitekturu (Bennetzen, 1996.).

Unatoč tome što je većina retroelemenata prisutnih u genomima inaktivirana, retroelementi ondje obnašaju širok spektar funkcija. Retroelementi mogu utjecati na regulaciju ekspresije gena na način da djeluju kao alternativni promotori genima, mijenjaju transkripciju RNA ili tkivnu specifičnost njene ekspresije, služe za formiranje novih retroelemenata i pseudogena, poticanje rekombinacije, promjenu kalupa tijekom reverzne transkripcije, djeluju kao transkripcijski pojačivači i utišivači, „antisense“ regulatori transkripcije gena i regulatori translacije te mogu biti izvori novih poliadenilacijskih signala (Gogvadze i Buzdin, 2009.).

Integracija LTR-a u gen primata CYP19 koji kodira aromatazu, ključni enzim u biosintezi estrogena, dovela je do formiranja alternativnog promotora 100 kb uzvodno od kodirajuće regije. Ovaj je događaj rezultirao transkripcijom gena CYP19 u sloju sinciciotrofoblasta posteljice što ima važnu ulogu u kontroli razine estrogena tijekom trudnoće. Alternativni promotori također su izvedeni i iz endogenih retrovirusa gdje utječu na ekspresiju gena povezanih s određenim bolestima (Opitzov sindrom) te metabolizmom (sinteza ugljikohidratnih lanaca u tkivima probavnog sustava) (Gogvadze i Buzdin, 2009.).

U genomima ljudi pronađeni su i retroelementi koji predstavljaju jedine promotore određenih gena. Antisense sekvence L1 i Alu non-LTR retroelemenata djeluju kao jedini promotori za gen HYAL-4 koji sudjeluje u katabolizmu hijalurona. Rekombinacija Alu retrotranspozona također je zaslužna za evoluciju porodice gena koji kodiraju glikoforine (Gogvadze i Buzdin, 2009.).

U ljudskom genomu postoje tri gena koji kodiraju za amilazu u žlijezdama slinovnicama i sva tri gena sadrže insert cijelog HERV-E uzvodno od promotora. Pretpostavlja se da ovaj insert djeluje kao aktivator transkripcije spomenutih gena. Osim endogenih retrovirusa, pronađeni su i non-LTR retroelementi s navedenom funkcijom (Gogvadze i Buzdin, 2009.).

Alu retrotranspozoni, pripadnici skupine SINE retroelemenata, sudjeluju u procesiranju pre-mRNA. Eksonizacija Alu elemenata važan je proces u nastanku novih eksona u genomima primata, a također se smatra da je imala važnu ulogu u specijaciji ljudi. LINE elementi i LTR retrotranspozoni, iako u manjoj mjeri, također su uključeni u procesiranje staničnih RNA molekula. Primjerice, LINE-1 retroelementi, zbog dodatnog mjesta terminacije transkripcije u svom ORF2, imaju mogućnost stvaranja krnje mRNA molekule (Gogvadze i Buzdin, 2009.). Non-LTR retroelementi primata također sudjeluju u terminaciji transkripcije. Visok udio GC parova baza u ovim elementima čini ih vrućim mjestima metilacije DNA što ometa transkripciju, odnosno ekspresiju bliskih gena. Insercija retroelemenata na određenim mjestima u genomu također može biti i uzrokom nekih bolesti, najčešće karcinoma (Elbarbary i sur., 2016.).

Utjecaj na regulaciju genske ekspresije nije ograničen samo na retrotranspozone, već tako mogu djelovati i endogeni, ali i egzogeni retrovirusi ugrađeni u genom. LTR-ovi endogenih retrovirusa također stječu funkcije novih promotora, veznih mjesta za transkripcijske faktore, pa i regulatornih

nekodirajućih RNA. Sve skupine retroelemenata svojim utjecajem na regulaciju ključnih gena doprinose fenotipskoj diverzifikaciji. Naime, stalnim stjecanjem i gubitkom takvih lokusa tijekom evolucije, čak i vrlo srodne vrste variraju u sastavu i genomskoj distribuciji retroelemenata (Johnson, 2019.).

4.3. Egzaptacije gena endogenih retrovirusa

Egzaptacije, odnosno prilagodbe koje obavljaju funkciju različitu od one koju su izvorno imale (Berta i sur., 2015.), česta su pojava kod endogenih retrovirusa koji se nalaze u genomima sisavaca. Egzogeni retrovirusi posjeduju prilagodbe za velik raspon domaćina i staničnih niša što doprinosi njihovom egzaptivnom potencijalu (Johnson, 2019.).

Izvorna funkcija Env glikoproteina je omogućiti virusima ulazak u stanicu domaćina, što uključuje vezanje za površinu stanice i pokretanje fuzije viriona i stanične membrane. Dvije najistraženije egzaptacije Env proteina uključuju Env proteine koji onemogućuju infekciju stanice egzogenim retrovirusima te sincitine. Sincitini su glikoproteini kodirani endogenim retrovirusima koji pokreću fuziju stanica citotrofoblasta, analognu ulasku virusa, s posljedicom formiranja višejezgrenog sinciotrofoblasta. Nastali su neovisno u više skupina sisavaca te predstavljaju primjer konvergentne evolucije (Johnson, 2019.). Pronađeni su i proteini kodirani genima *env* čije su sekvence visoko konzervirane, ali bez poznate funkcije. Jedan od takvih je HEMO, protein prisutan u krvi trudnica (Heidmann i sur., 2017.).

Identificirano je nekoliko egzaptacija koje uključuju gen *gag*. Takav je gen Fv1 miša koji omogućava rezistenciju na virus mišje leukemije (engl. *murine leukemia virus*, MLV), a procjenjuje se da se u mišji genom ugradio prije oko 45 i 50 milijuna godina (Johnson, 2019.; Yap i sur., 2014.). Iako kod ljudskih endogenih retrovirusa nije poznata nikakva egzaptacija gena *gag* koja za posljedicu ima smanjenje efikasnosti infekcije organizma odgovarajućim egzogenim retrovirusom, otkriveni su proteini strukturno srodni proteinima retrovirusnih gena *gag* i *pol* s drugim funkcijama. Takvi su proteini ARC, koji se sklapaju u strukture nalik kapsidama retrovirusa, te SASPaze, strukturno i funkcionalno analogne retrovirusnim proteazama (Johnson, 2019.).

5. Zaključak

Insercija retroelemenata u genome domaćina izvor je novih selektivnih pritisaka na domaćina, stoga su retroelementi fiksirani u genomima domaćina često inaktivirani. Aktivni retroelementi obnašaju širok spektar funkcija, od utjecaja na regulaciju aktivnosti gena, pa sve do poprimanja novih funkcija koje originalno nisu imali.

Retroelementi su prisutni u genomima svih triju domena živoga svijeta, s većom zastupljenošću u eukariota, a činjenica da se eukariotski i prokariotski retroelementi značajno razlikuju dovodi do zaključka kako su prvi eukariotski retroelementi nastali prije pojave eukariota. Njihova velika raznolikost u živom svijetu rezultat je brze evolucije i nakupljanja mutacija, čestog horizontalnog transfera, ali i mnogih drugih procesa. Osim što doprinose raznolikosti, ovi procesi također otežavaju istraživanje filogenetičkih odnosa retroelemenata. Poravnanje je problematično čak i kod najkonzerviranijih sekvenci, kao što je primjerice RT domena. Unatoč tome, prema filogenetičkim analizama zajedničkih proteina i nukleotidnih sekvenci PLE elementi uobičajeno se grupiraju s eukariotskim telomerazama, LINE elementi s bakterijskim intronima grupe II, a LTR retroelementi čine parafiletsku skupinu s ugniježđenim YR retroelementima i caulimovirusima. Također je potvrđen nastanak retrovirusa iz LTR retrotranspozona te utvrđeno kimerno podrijetlo SINE retroelemenata, LTR retrotranspozona i caulimovirusa.

Velik broj retroelemenata još uvijek nije niti otkriven, a mnoge skupine zasigurno su se izgubile iz populacija. Identifikacijom ovih retroelemenata zasigurno ćemo proširiti saznanja o retroelementima te doći bliže rekonstrukciji njihove cjelovite evolucijske povijesti.

6. Literatura

- Bannert N., Kurth R. (2004): Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 14572–14579.
- Benachou F., Sperber G.O., Bongcam-Rudloff E., Andersson G., Boeke J.D., Blomberg J. (2013): Conserved structure and inferred evolutionary history of long terminal repeats (LTRs). *Mob. DNA* 4: 1–16.
- Bennetzen J.L. (1996): The contributions of retroelements to plant genome organization, function and evolution. *Trends Microbiol.* 4: 347–353.
- Berta A., Sumich J.L., Kovacs K.M. (2015): *Marine Mammals. Phylogeny, Taxonomy, and Classification.* Academic Press, Cambridge, str. 17-34
- Craig R.J., Yushenova I.A., Rodriguez F., Arkhipova I.R. (2021): An Ancient Clade of Penelope-Like Retroelements with Permuted Domains Is Present in the Green Lineage and Protists, and Dominates Many Invertebrate Genomes. *Mol. Biol. Evol.* 38: 5005–5020.
- Dodonova S.O., Prinz S., Bilanchone V., Sandmeyer S., Briggs J.A.G. (2019): Structure of the Ty3/Gypsy retrotransposon capsid and the evolution of retroviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116: 10048–10057.
- Eickbush T.H., Jamburuthugoda V.K. (2008): The diversity of retrotransposons and the properties of their reverse transcriptases. *Virus Res.* 134: 221–234.
- Elbarbary R.A., Lucas B.A., Maquat L.E. (2016): Retrotransposons as regulators of gene expression. *Science* 351: 679-687.
- Flavell A.J. (1992): Ty1-copia group retrotransposons and the evolution of retroelements in the eukaryotes. *Genetica* 86: 203-214.
- Gilbert C., Feschotte C. (2018): Horizontal acquisition of transposable elements and viral sequences: patterns and consequences. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 49: 15–24.
- Gogvadze E., Buzdin A. (2009): Retroelements and their impact on genome evolution and functioning. *Cell. Mol. Life Sci.* 66: 3727–3742.

- Hayward A. (2017): Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Curr. Opin. Virol.* 25: 23–27.
- Heidmann O., Béguin A., Paternina J., Berthier R., Deloger M., Bawa O., i sur. (2017): HEMO, an ancestral endogenous retroviral envelope protein shed in the blood of pregnant women and expressed in pluripotent stem cells and tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114: E6642–E6651.
- Johnson W.E. (2019): Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 355–370.
- Kramerov D.A., Vassetzky N.S. (2011): Origin and evolution of SINEs in eukaryotic genomes. *Heredity* 107: 487–495.
- Krupovic M., Blomberg J., Coffin J.M., Dasgupta I., Fan H., Geering A.D., i sur. (2018): Ortervirales: New Virus Order Unifying Five Families of Reverse-Transcribing Viruses. *J. Virol.* 92: 515–533.
- De la Chaux N., Wagner A. (2011): BEL/Pao retrotransposons in metazoan genomes. *BMC Evol. Biol.* 11: 1–16.
- Lagisquet J., Zuber K., Gramberg T. (2021): Recognize Yourself—Innate Sensing of Non-LTR Retrotransposons. *Viruses* 13: 94.
- Lefkowitz E.J., Dempsey D.M., Hendrickson R.C., Orton R.J., Siddell S.G., Smith D.B. (2018): Virus taxonomy: The database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res.* 46: D708–D717.
- Lenoir A., Lavie L., Prieto J.L., Goubely C., Côté J.C., Pélissier T., i sur. (2001): The Evolutionary Origin and Genomic Organization of SINEs in *Arabidopsis thaliana*. *Mol. Biol. Evol.* 18: 2315–2322.
- Llorens, C., Futami, R., Covelli, L., Dominguez-Escriba, L., Viu, J.M., Tamarit, D., Aguilar-Rodriguez, J. Vicente-Ripolles, M., Fuster, G., Bernet, G.P., Maumus, F., Munoz-Pomer, A., Sempere, J.M., LaTorre, A., Moya, A. (2011) The Gypsy Database (GyDB) of Mobile Genetic Elements: Release 2.0 *Nucleic Acids Research (NARESE)* 39 (suppl 1): D70-D74 doi: 10.1093/nar/gkq1061 (pristupljeno 01.08.2023.)

- Llorens C., Muñoz-Pomer A., Bernad L., Botella H., Moya A. (2009): Network dynamics of eukaryotic LTR retroelements beyond phylogenetic trees. *Biol. Direct* 4: 41.
- Malik H.S. (2005): Ribonuclease H evolution in retrotransposable elements. *Cytogenet. Genome Res.* 110: 392–401.
- Malik H.S., Burke W.D., Eickbush T.H. (1999): The Age and Evolution of Non-LTR Retrotransposable Elements. *Mol. Biol. Evol.* 16: 793–805.
- Poulter R.T.M., Butler M.I. (2015): Tyrosine Recombinase Retrotransposons and Transposons. *Microbiol. Spectr.* 3: 1271-1291.
- Stein R.A., Depaola R.V. (2023): Human endogenous retroviruses: our genomic fossils and companions. *Physiol. Genomics* 55: 249–258.
- Tarlinton R.E., Meers J., Young P.R. (2006): Retroviral invasion of the koala genome. *Nature* 442: 79–81.
- Temin H.M. (1980): Origin of Retroviruses from Cellular Moveable Genetic Elements. *Cell* 21: 599-600.
- Wang J., Han G.Z. (2022): A Missing Link between Retrotransposons and Retroviruses. *mBio* 13.
- Warren I.A., Naville M., Chalopin D., Levin P., Berger C.S., Galiana D., et al. (2015): Evolutionary impact of transposable elements on genomic diversity and lineage-specific innovation in vertebrates. *Chromosome Res.* 23: 505–531.
- Wells J.N., Feschotte C. (2020): A Field Guide to Eukaryotic Transposable Elements. *Annu. Rev. Genet.* 54: 539-561.
- Woodrow P., Ciarmiello L.F., Fantaccione S., Annunziata M.G., Pontecorvo G., Carillo P. (2012): Ty1-copia group retrotransposons and the evolution of retroelements in several angiosperm plants: evidence of horizontal transmission. *Bioinformatics* 8: 267-271.
- Yap M.W., Colbeck E., Ellis S.A., Stoye J.P. (2014): Evolution of the Retroviral Restriction Gene Fv1: Inhibition of Non-MLV Retroviruses. *PLoS Pathog.* 10.

7. Životopis

Rođena sam 21.01.2002. u Virovitici. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Samobor (2008. – 2016.) te upisala XV. gimnaziju u Zagrebu (2016. – 2020.). Ondje sam od drugog do četvrtog razreda sudjelovala u projektu za darovite učenike na temu neuroetike te u trećem i četvrtom razredu na državnim natjecanjima iz biologije. 2020. godine upisala sam Preddiplomski sveučilišni studij Molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu gdje završavam treću godinu studija. Sudjelovala sam u provedbi radionice i online predavanja na Noći biologije 2022. i 2023. godine, a u svibnju 2023. godine sudjelovala sam na radionici molekularne filogenije i evolucije na Sveučilištu Johannes Gutenberg u Mainzu pod vodstvom prof. dr. Holgera Herlyna. Koautor sam članka „Preko algi do smanjenja CO₂“ u 26. broju te „RNAstanak života“ u 27. broju časopisa Udruge studenata biologije In Vivo.