

EFOP-3.4.3-16-2016-00014

MOZGÓ GENETIKAI ELEMEEK

DEÁK PÉTER

2020.
AP4_TTIK KÁRPÁT-MEDENCEI OKTATÁSI TÉR KIALAKÍTÁSA
ÉRDEKÉBEN TETT TEVÉKENYSÉGEK A TTIK-N
BBTE OKTATÁSI EGYÜTTMŰKÖDÉS

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE



Áttekintés

- Bevezetés
- Történeti áttekintés
- Nevezéktan
- Általános jellegzetességek
- Mozgási mechanizmusok
- Prokarióták transzpozonjai
- Eukarióták transzpozonjai
- Jelentőségük
- Alkalmazásuk

Mozgékony genetikai elemek



Mozgó genetikai elemek – **transzpozonok** – olyan DNS-szakaszok, amelyek képesek megváltoztatni helyüket a genomon belül.

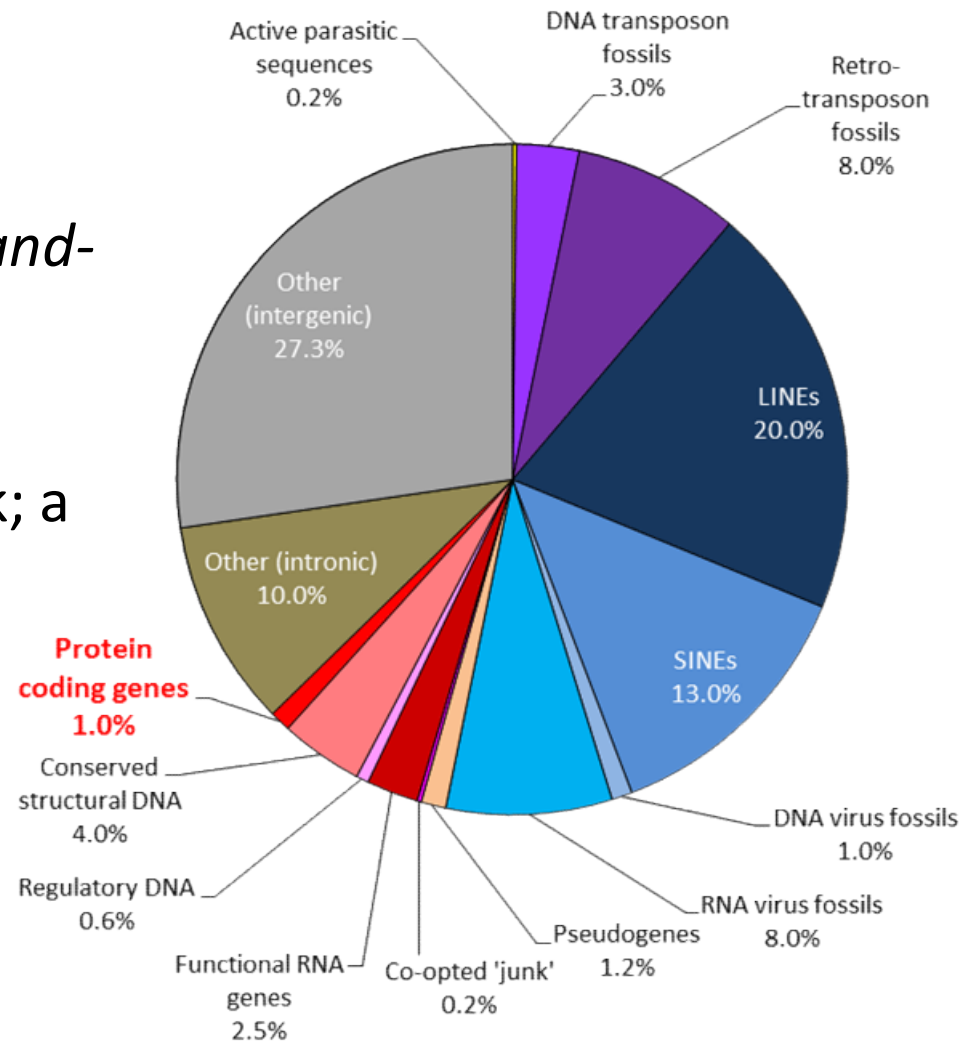
Ugráló gének

Sokféle élőlény genomjában megtalálhatók, gyakran nagy mennyiségben (a genomikus DNS 40-50%-a, de akár >80% is előfordul).

Strukturális és funkcionális sokféleséget mutatnak.

A humán genom összetétele

- A humán genom négyféle mozgó genetikai elemet tartalmaz: LINE, SINE, retrovírus-szerű, és „cut-and-paste” transzpozonokat.
- Az L1 LINE és az Alu SINE elemek aktívan mozognak; a többiek inaktívak.





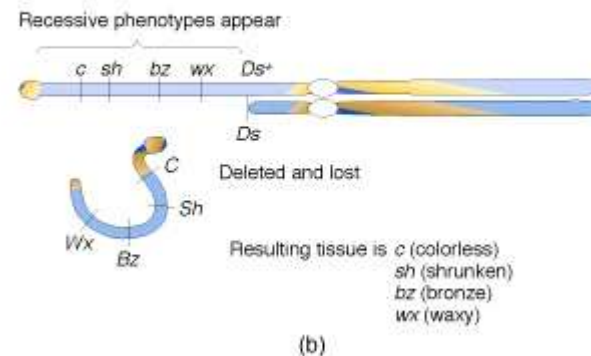
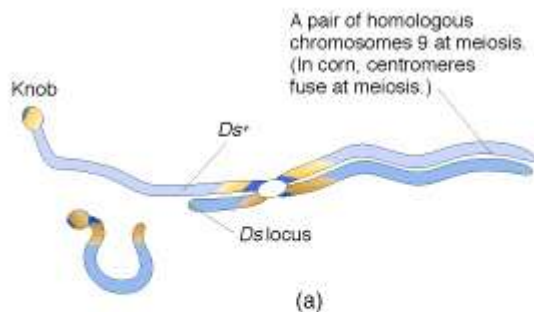
Felfedezésük

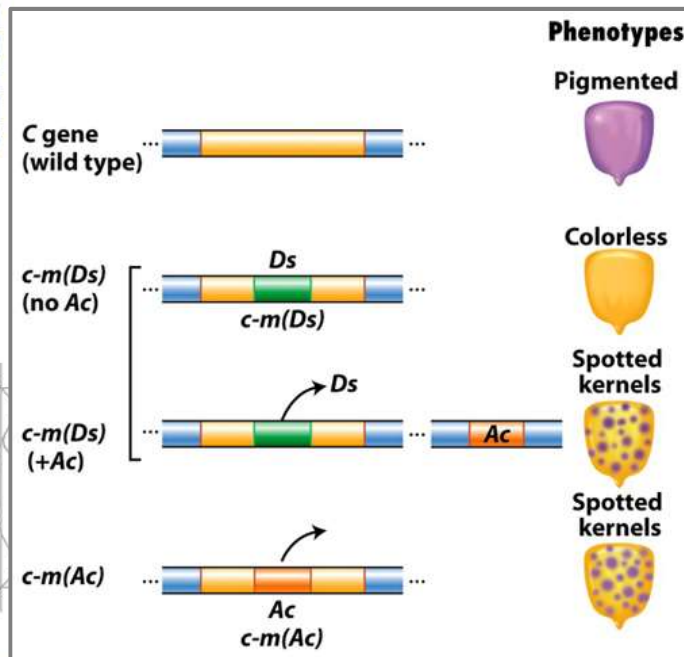
A mozgékony genetikai elemeket **Barbara McClintock** fedezte fel a kukoricánál megfigyelt genetikai instabilitás vizsgálata során.

Egyik törzsében a 9. kromoszóma gyakran eltört egy bizonyos helyen, ahol egy genetikai faktor létét feltételezte. Ezt **Disszociátor**nak (*Ds*) nevezte el.

Csak akkor tapasztalt törést, ha egy másik faktor is jelen volt a genomban. Ezt **Aktivátor**nak (*Ac*) nevezte el.

Amikor térképezni próbálta őket, megdöbbenésére, mindig máshova térképeződtek, mintha mozognának a genomban.





Felfedezésük

McClintock észrevette, hogy a mozgó faktorok a szemek színét is befolyásolták.

A **C** gén egy pigment képződését határozza meg, ezért a szemek bíbor színűek.

Egy **Ds** elem inszerciója (a szemfejlődés korai szakaszában) a **C** génbe elrontja azt, így pigmenthiányos, sárga szemek képződnek.

Ez egy permanens állapot, mivel **Ds** egy **nem-ajtonóm** TE.

Ac jelenlétében **Ds** véletlenszerűen mobilizálódhat és kiugorhat a **C** génből, bíborszínű foltokat létrehozva.

Ac is inszertálódhat a **C** génbe időlegesen, de később ki is ugorhat, mert egy **autonóm** elem.



Barbara McClintock

Amikor először közölte felfedezéseit, a legtöbben azt hitték, hogy azok csupán a kukoricára jellemző furcsaságok. Később azonban, amikor a transzpozonok létét kimutatták baktériumokban, élesztőben és valamennyi soksejtű élőlényben, kiderült, hogy egy olyan jelenséget fedezett fel elsőként, amely sokkal általánosabb, és ami azt mutatta, hogy a genom nem statikus, mint ahogy azt korábban gondolták, hanem dinamikus változásokra képes.

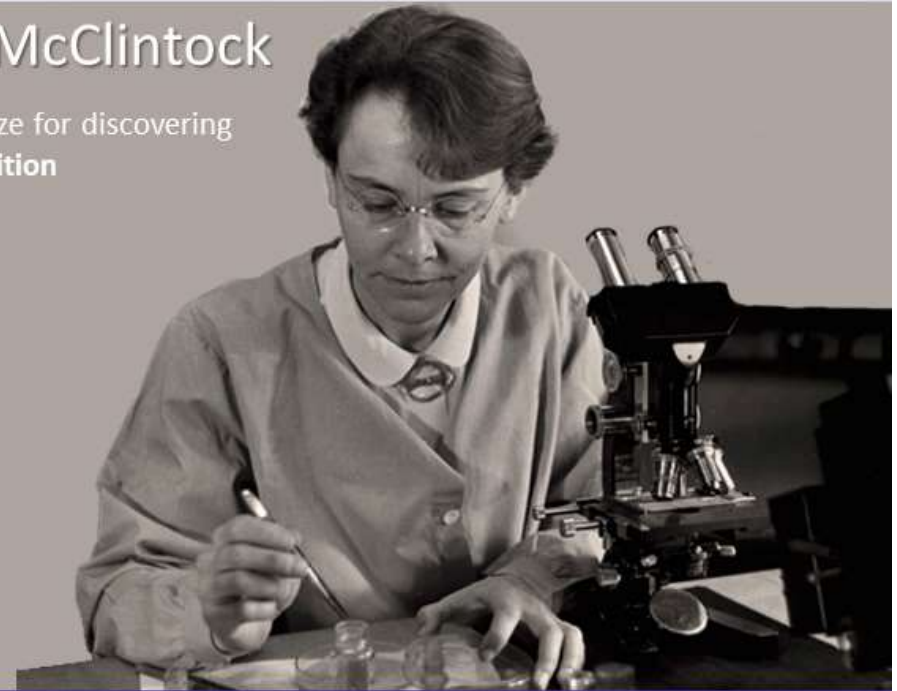
A transzpozonok felfedezése



Nobel Prize in Physiology or Medicine

Barbara McClintock

1983 | Nobel Prize for discovering
genetic transposition

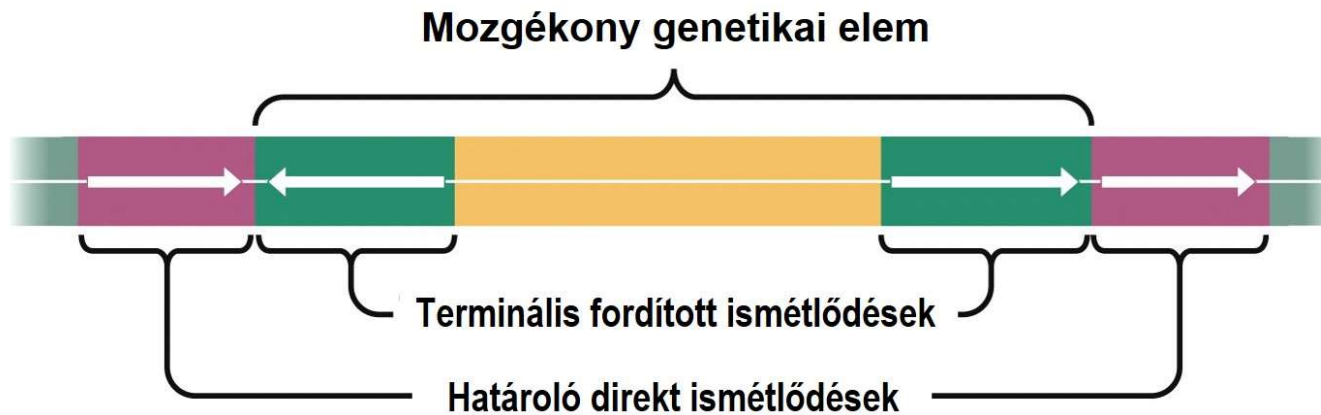
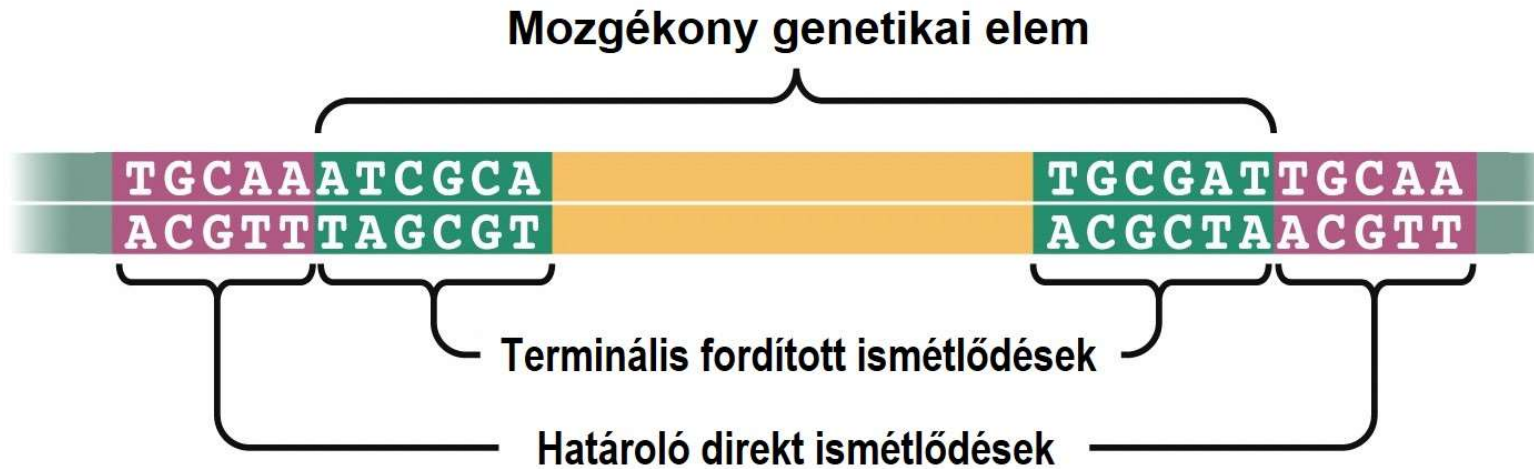


1983-ban megkapta a
fiziológiai és orvostudományi
Nobel-díjat, a transzpozonokkal
kapcsolatos tudományos
eredményeiért.

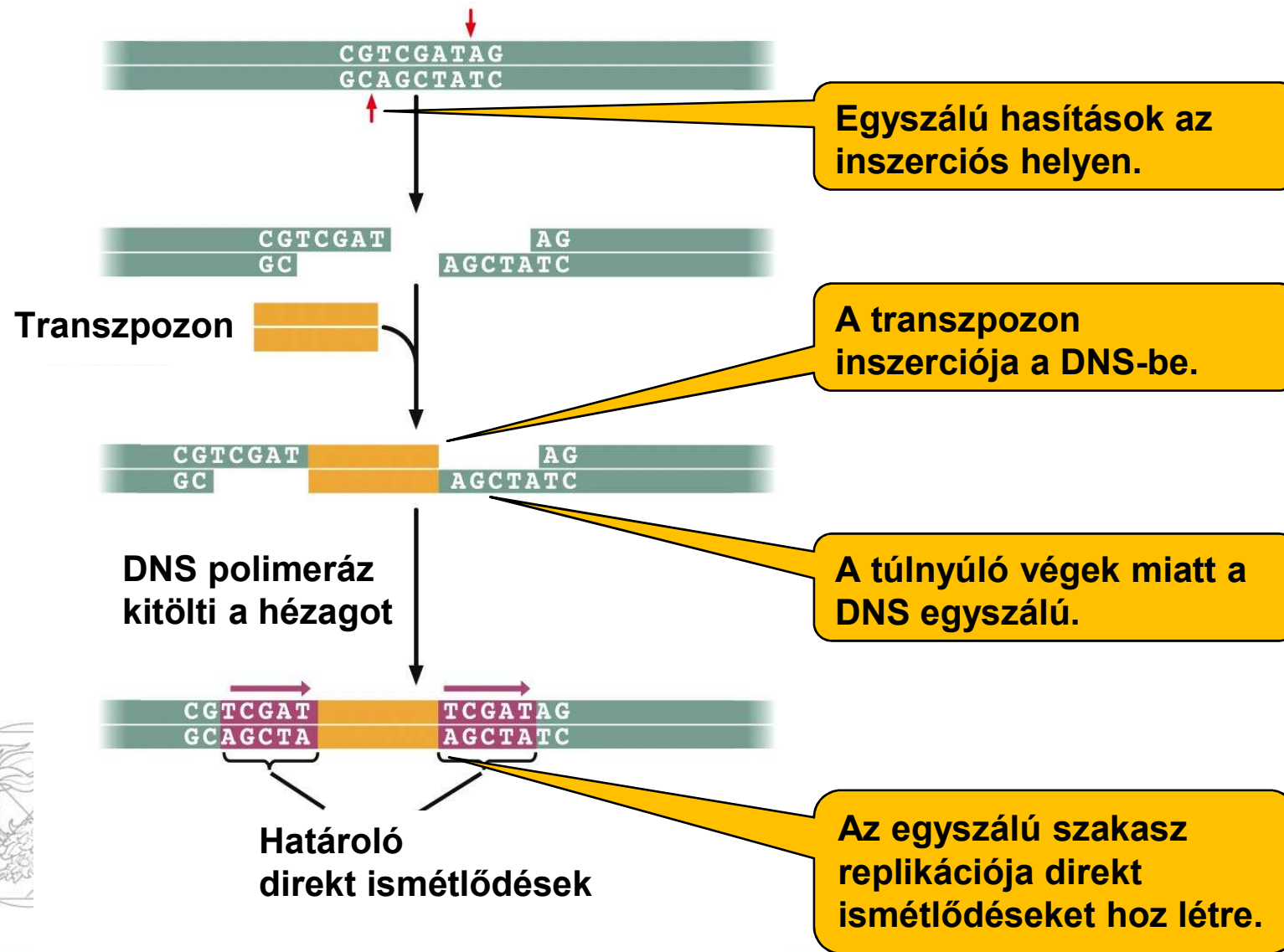
Nevezéktan

Fogalom	Meghatározás
TE	A transzpozonok rövid jelölése. (Transzpózibilis elem, vagy TE)
Transzpozíció	A TE helyváltoztatása a genomon belül.
Autonóm elem	Önálló mozgásra képes TE. Kódolja a mozgáshoz szükséges komponenseket.
Nem-autonóm elem	Önállóan mozgásra képtelen TE. Ehhez szükségük van más elemek által kódolt komponensekre.
Donor hely	Egy transzpozon kiindulási helye a genomban.
Célszekvencia	Az a szekvencia a genomban, amelybe a TE inszertálódik.
Terminális fordított ismétlődések	A TE két végén található, rövidebb-hosszabb szekvenciák, egymáshoz viszonyítva ellentétes orientációban. A TE részei.
Terminális egyirányú ismétlődések	A TE két végén található, rövidebb-hosszabb szekvenciák, egymáshoz viszonyítva egyirányú orientációban. A TE részei.
Célszekvencia egyirányú ismétlődései	A TE inszerciójának eredményeként létrejött egyirányú szekvencia-megkettőződés. Nem a TE része.

Transzpozonok általános jellemzői



Egyirányú ismétlődések képződése

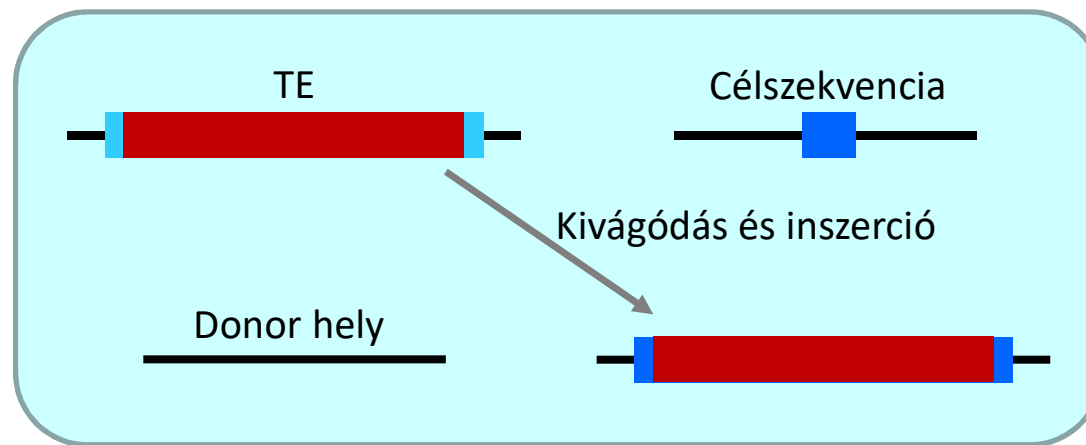


Transzpozon mozgásának típusai

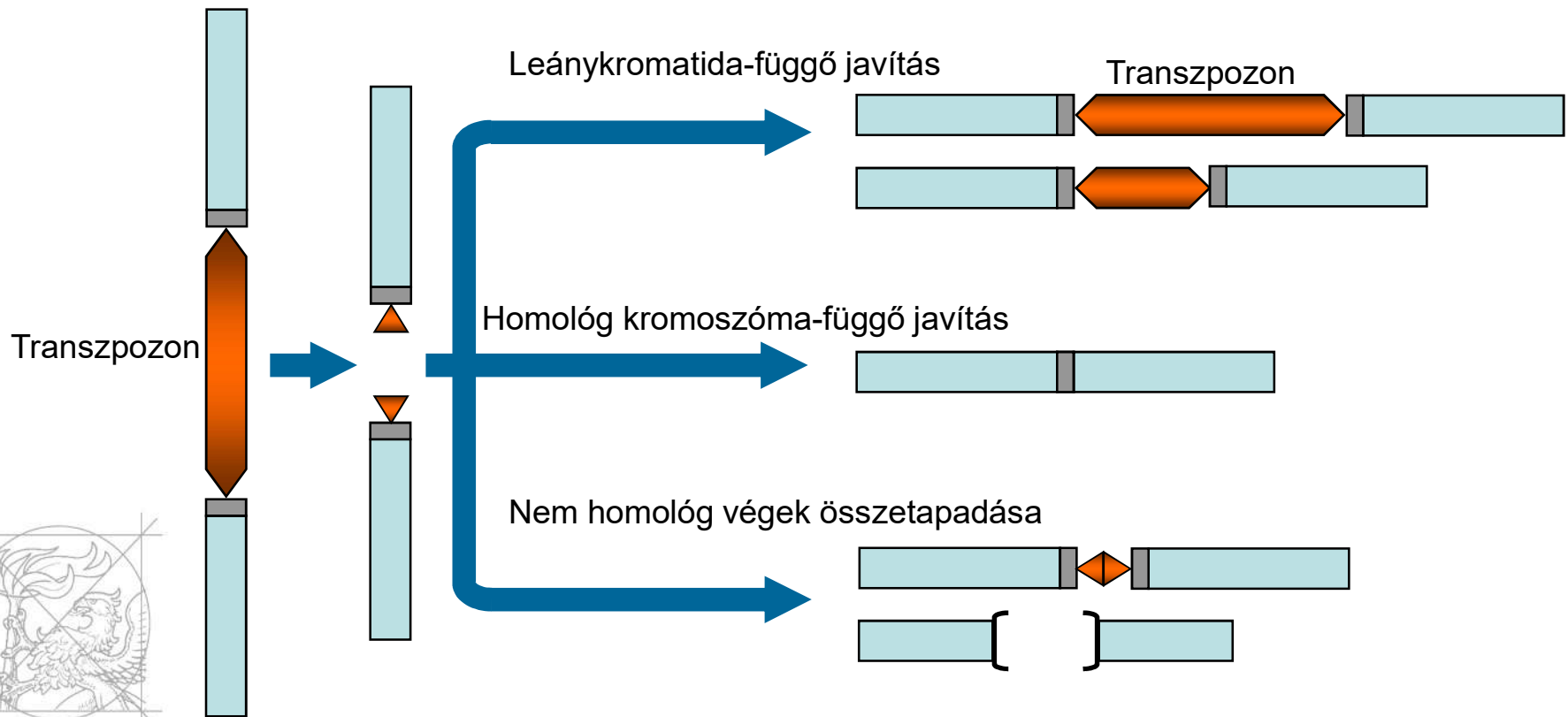
- **Konzervatív áthelyeződés:** az elem kivágódik a kromoszóma egyik pontjából és inszertálódik egy új helyre. Az ilyen elemet **cut-and-paste** transzpozonnak nevezzük, kivágását és inszercióját egy új helyre a **transzpozáz** enzim végzi, amelyet a transzpozáz gén kódol.
- **Replikatív áthelyeződés:** az elem másolódik, és az egyik kópia új helyre inszertálódik, a másik kópia az eredeti helyen marad. Az ilyen elemet replikatív transzpozonnak nevezzük. A **replikatív transzpozon** tehát az áthelyeződés során másolódik (**Copy-and-paste**).
- **Retrotranszpozíció:** az elemről készült RNS szolgál templátként duplaszálú DNS szintézishez, amely új helyre inszertálódik. A **retrotranszpozon** RNS-ről reverz-transzkripcióval képződik DNS. Ezt a reakciót a reverz-transzkriptáz katalizálja.

Konzervatív transzpozíció

Vágás-és-áthelyeződés: az elem kivágódik a kromoszóma egyik pontjából és inszertálódik egy új helyre. Az ilyen elemet „*cut-and-paste*” transzpozonnak nevezzük, mozgását pedig a **transzpozáz** enzim katalizálja.



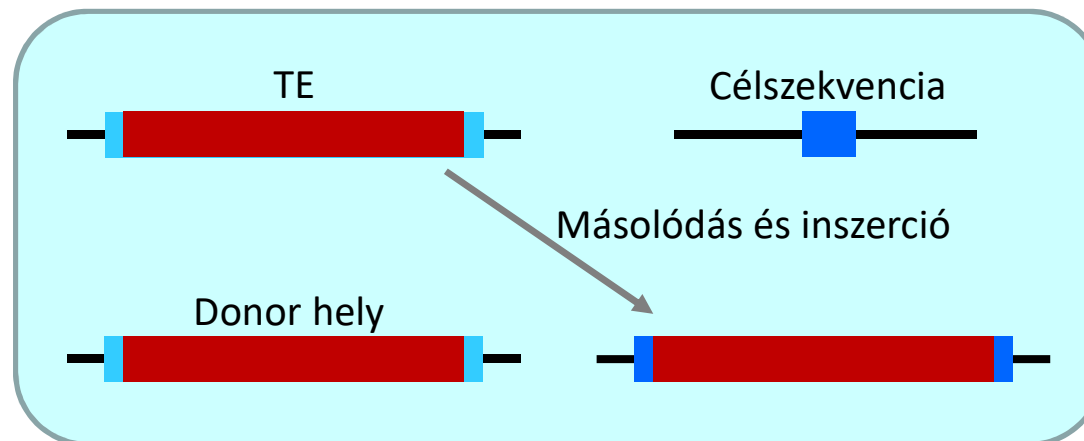
TE kivágódást követő DNS hibajavítás





Replikatív transzpozíció

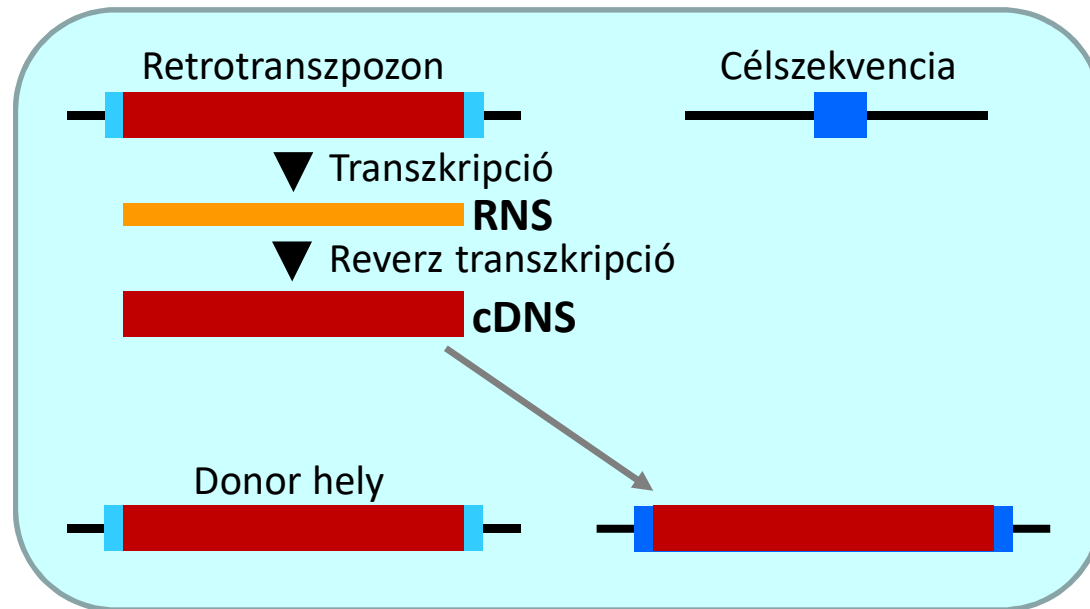
Másolás-és-áthelyeződés: az elem replikálódik, és az egyik kópia egy új helyre inszertálódik, a másik kópia az eredeti helyen marad. Az ilyen elemet „*copy-and-paste*” transzpozonnak nevezzük.



Retrotranszpozíció

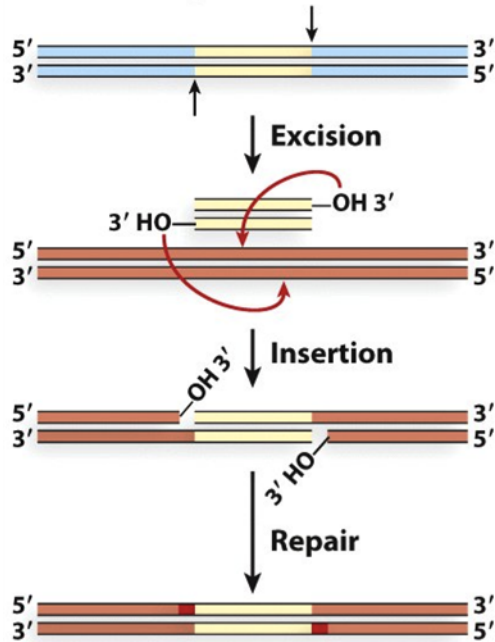
A retrotranszpozonról készült RNS szolgál templátként duplaszálú DNS (cDNS) szintézishez, amely új helyre inszertálódik.

RNS-ről reverz-transzkripcióval képződik DNS. Ezt a reakciót a reverz-transzkriptáz katalizálja.

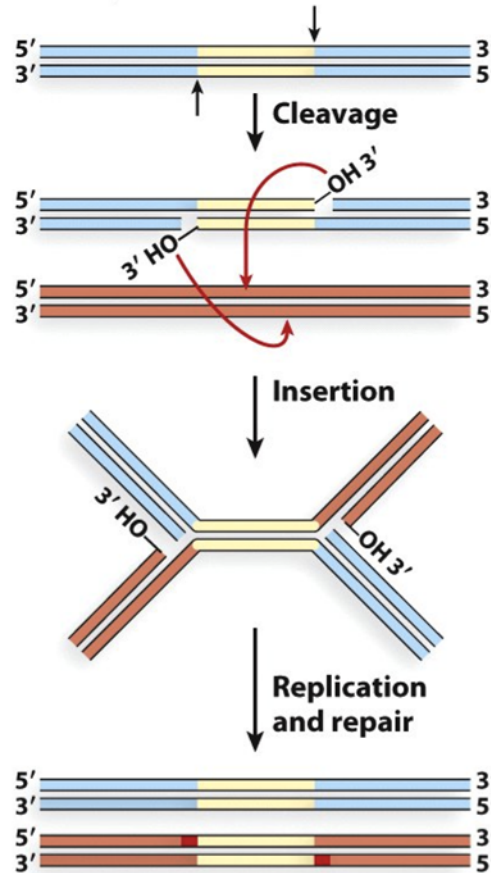


Mozgási típusok összehasonlítása

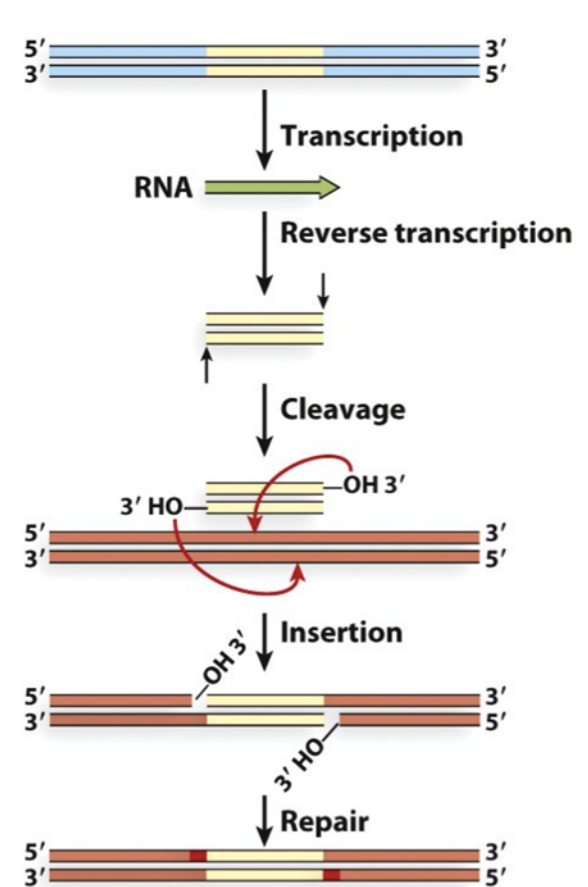
(a) Cut and paste



(b) Replicative



(c) With an RNA intermediate



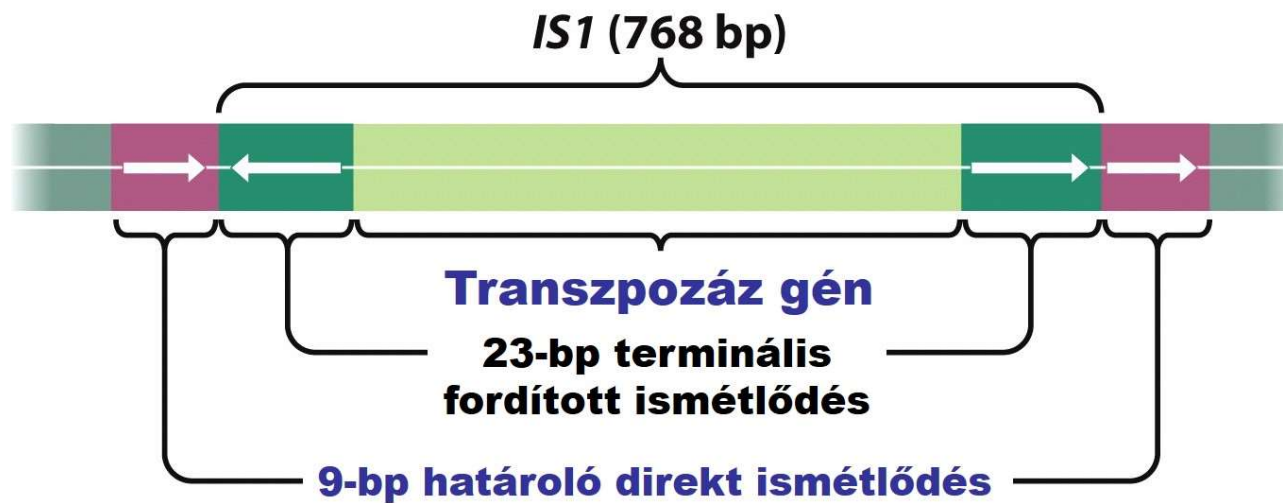
Transzpozonok prokariótákban

- Inszerciós szekvenciák (IS elemek)
- Összetett (komposit) transzpozonok
- Tn3-típusú transzpozonok

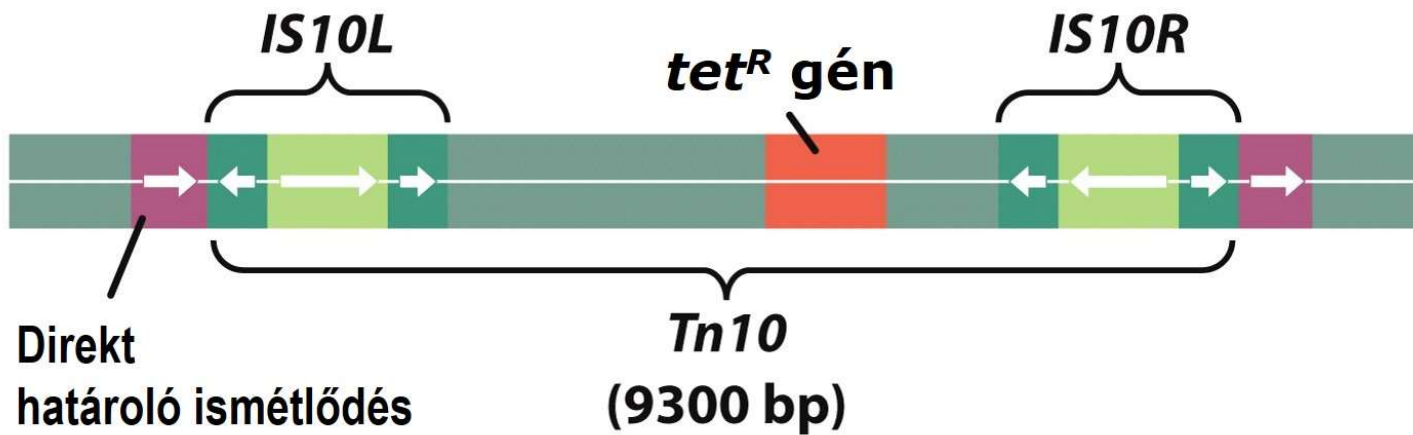




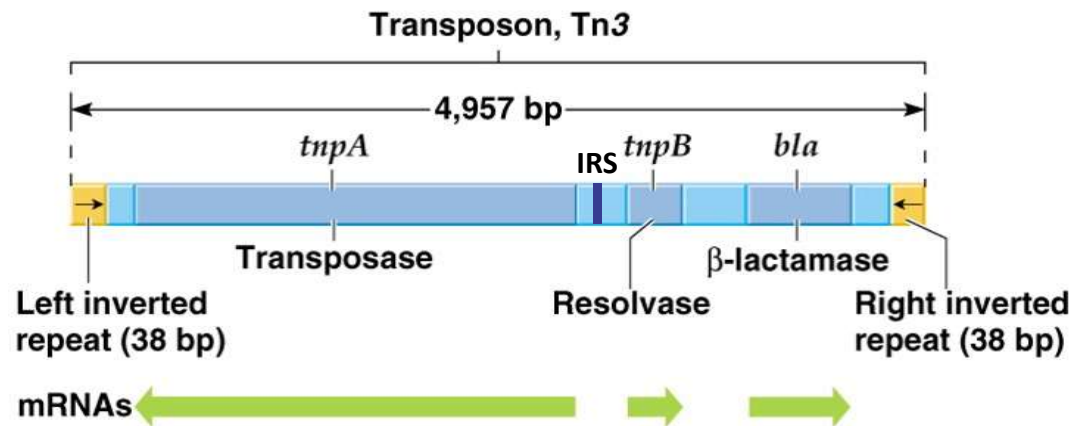
Inszerációs szekvenciák (IS)



Kompozit transzpozonok



Tn3-típusú transzpozonok



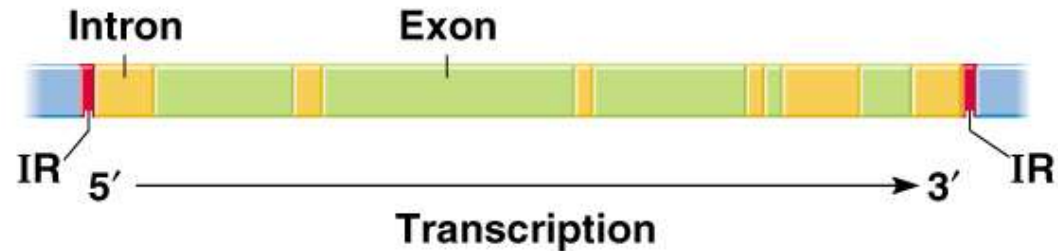


Transzpozonok eukariótákban

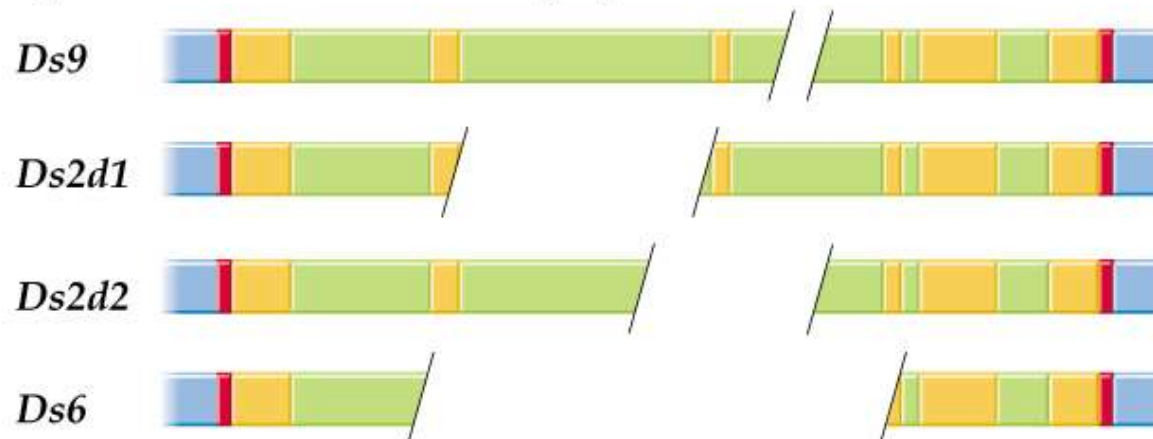
- A kukorica *Ac* és *Ds* elemei
- P elem *Drosophilában*
- Humán transzpozonok

Kukorica *Ac* és *Ds* elemei

a) Activator element (*Ac*)

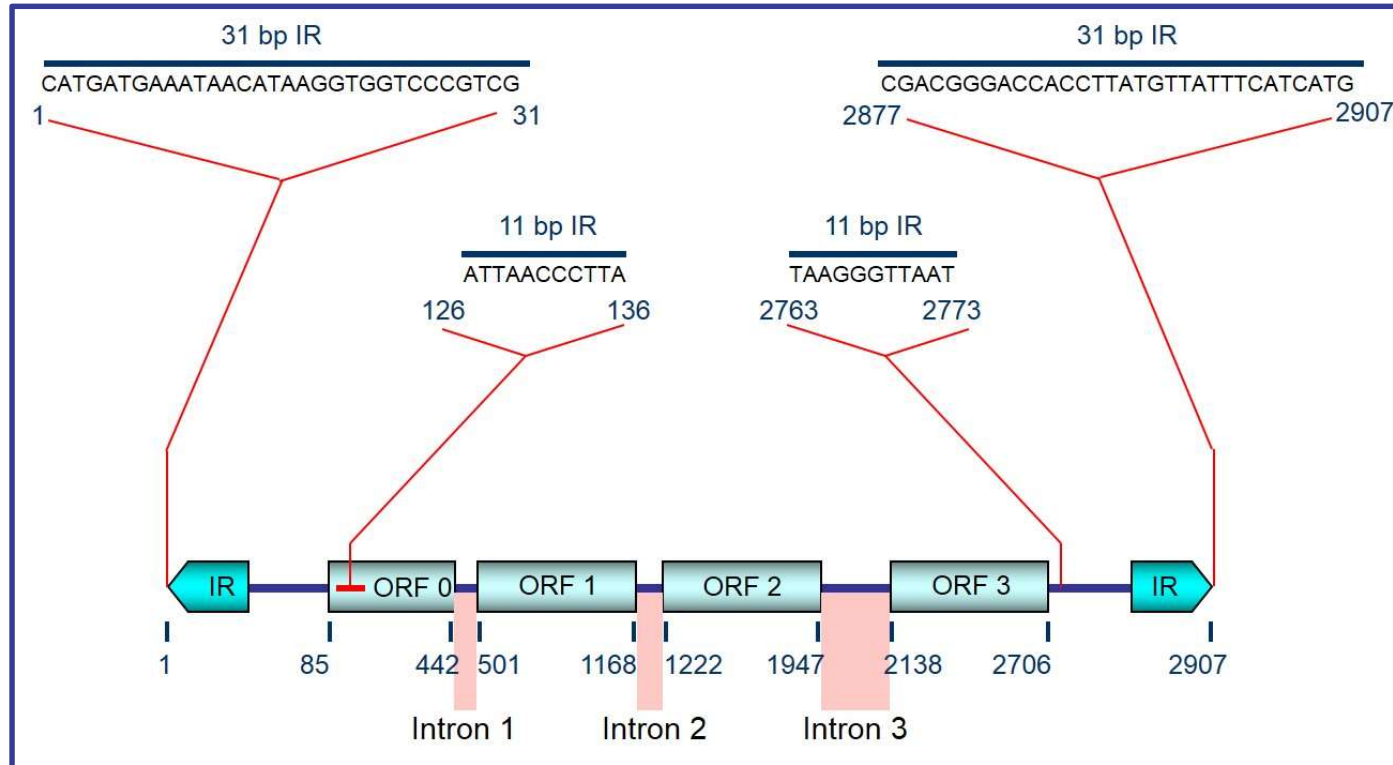


b) Dissociation elements (*Ds*)



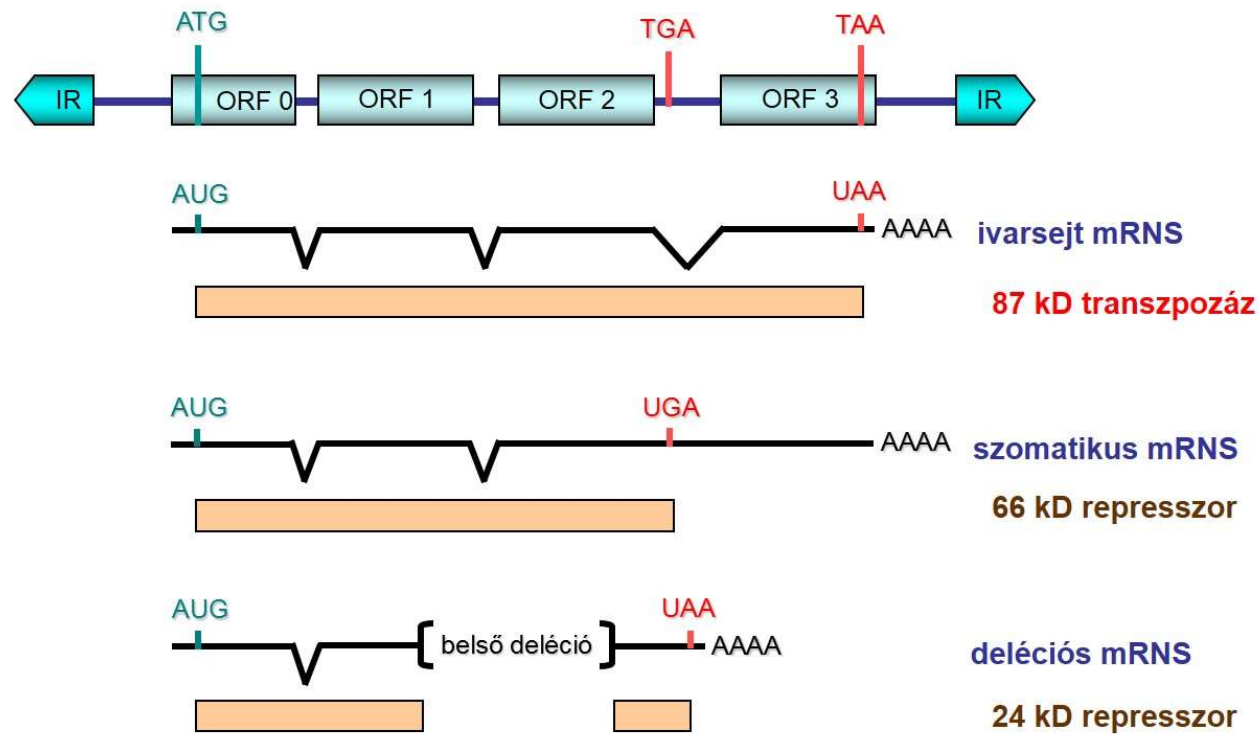
Ritkán előfordul, hogy egy ***Ac*** elem spontán módon ***Ds*** elemmé válik. A ***Ds*** elem tehát egy mutáns verziója az ***Ac*** elemnek, amely elvesztett olyan szekvenciaelemeket, amelyek önálló mozgásához szükségesek.

Drosophila P-elem felépítése





P-elem által kódolt fehérjék

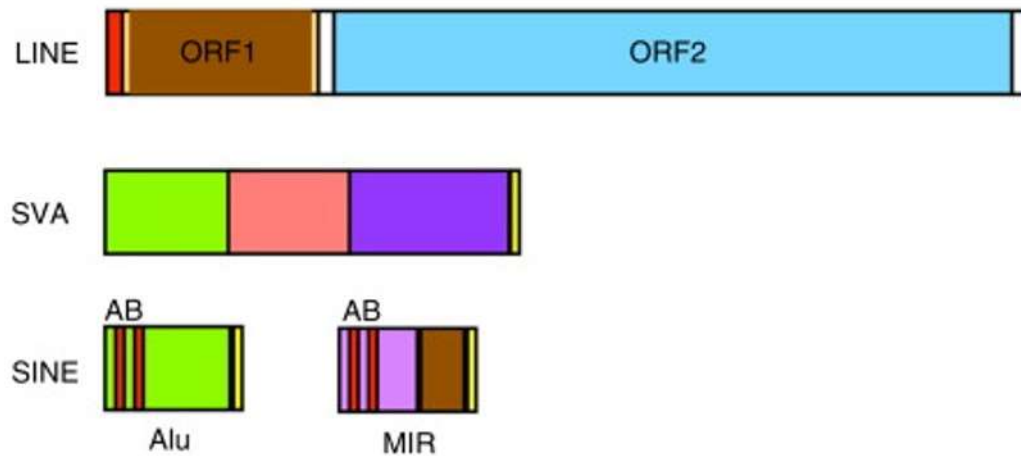


Humán transzpozonok

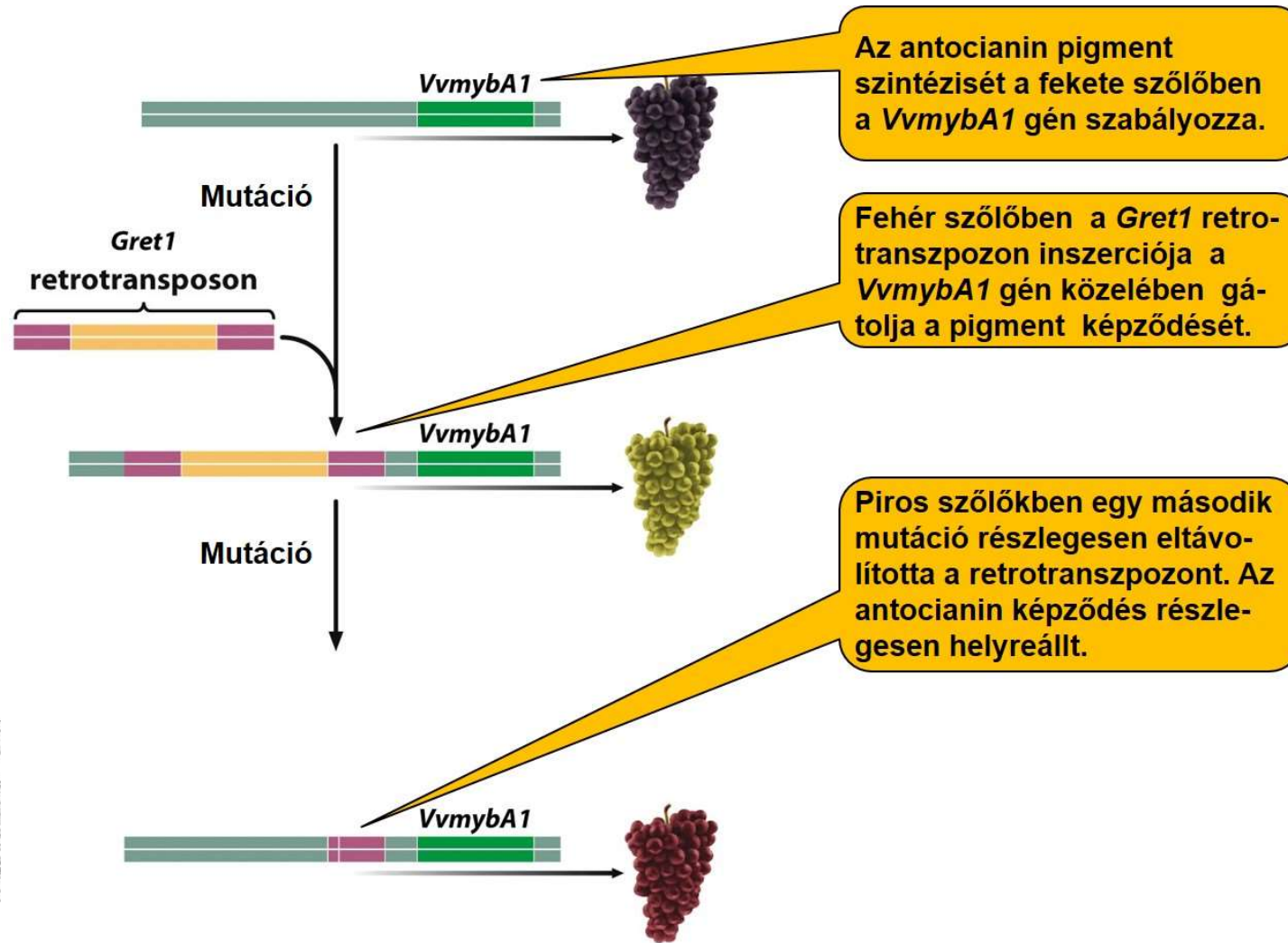
LTR retrotranszpozonok



Nem-LTR retrotranszpozonok

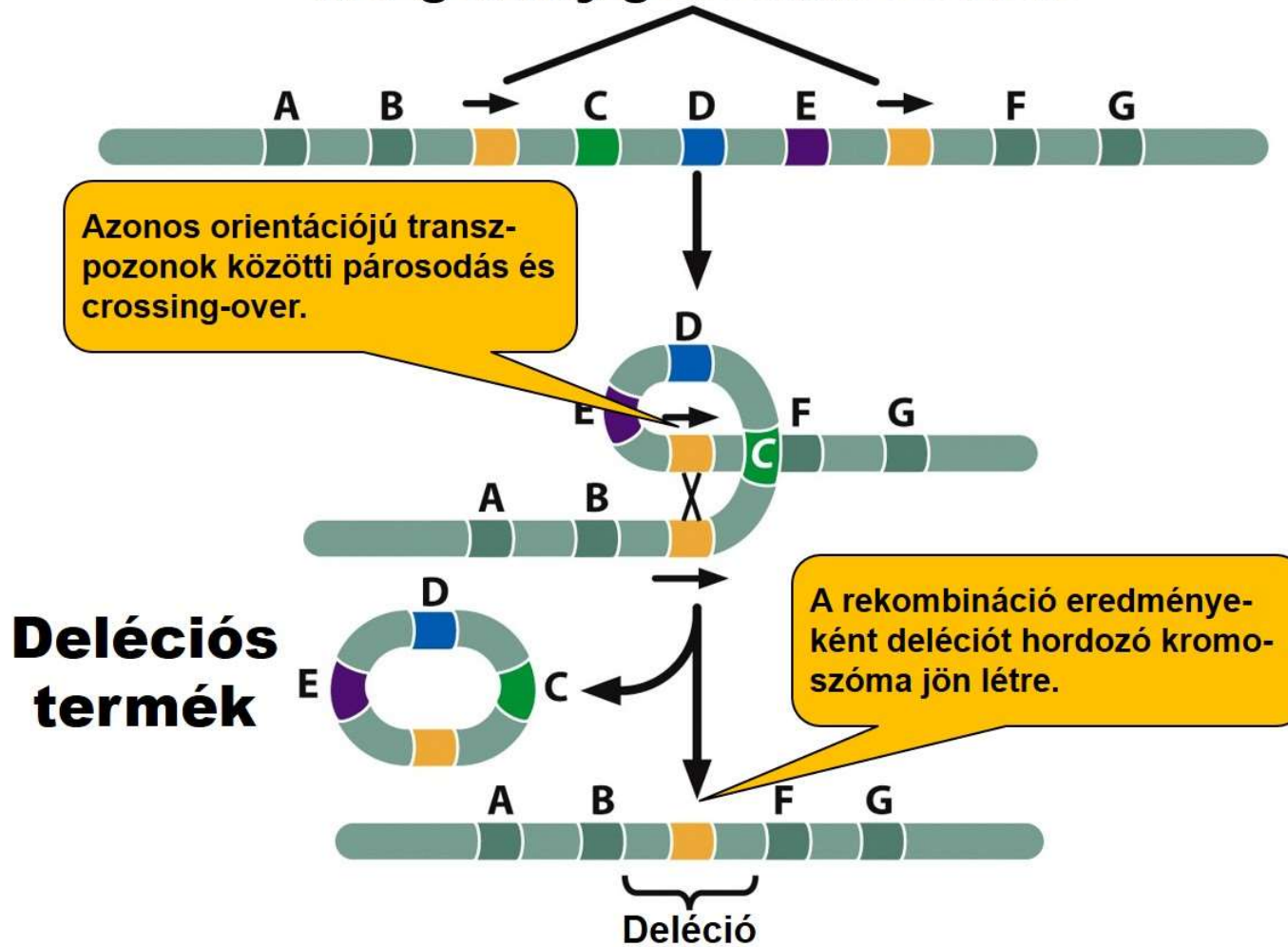


A transzpozonok mutagén hatása

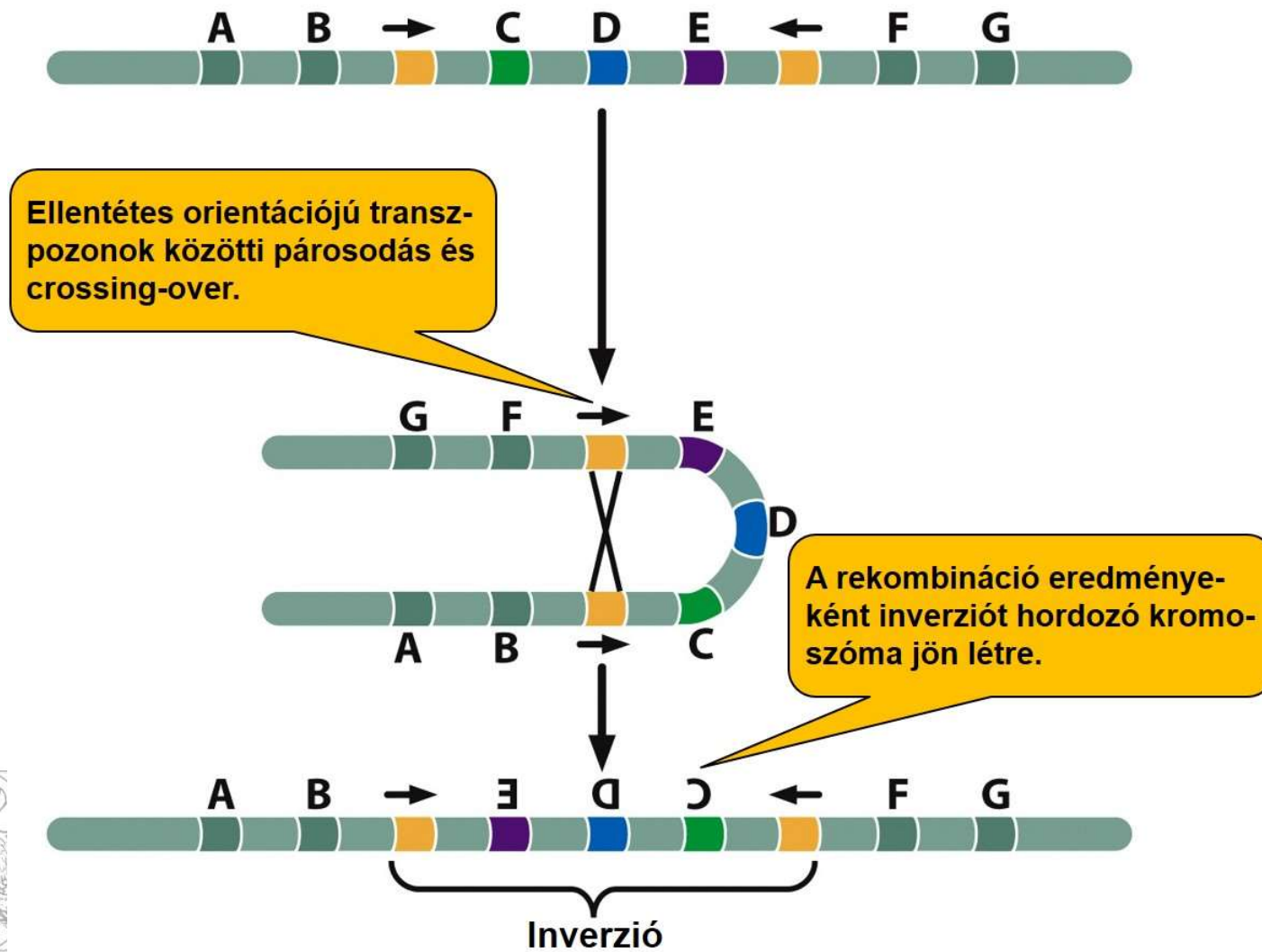


TE-függő deléció képződése

Mozgékony genetikai elemek

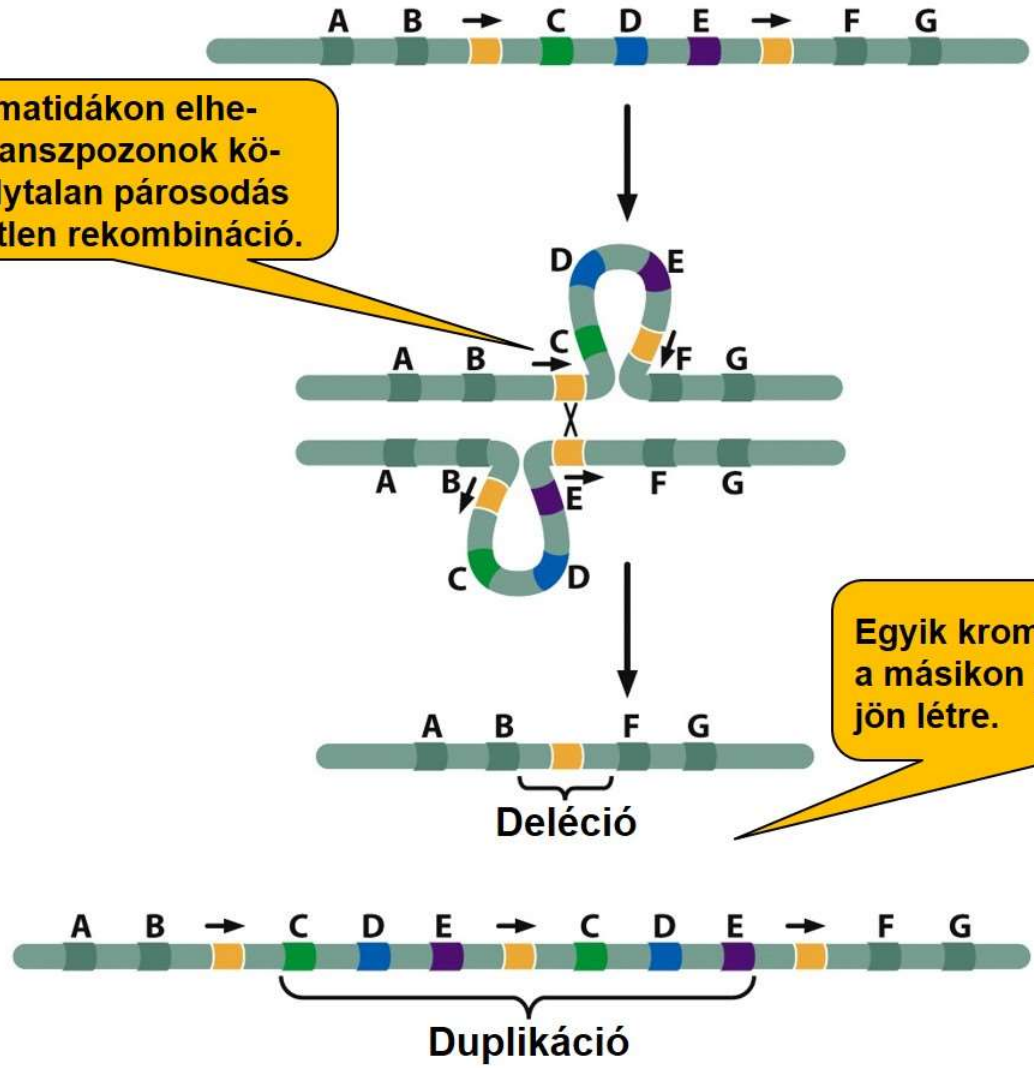


TE-függő inverzió képződése



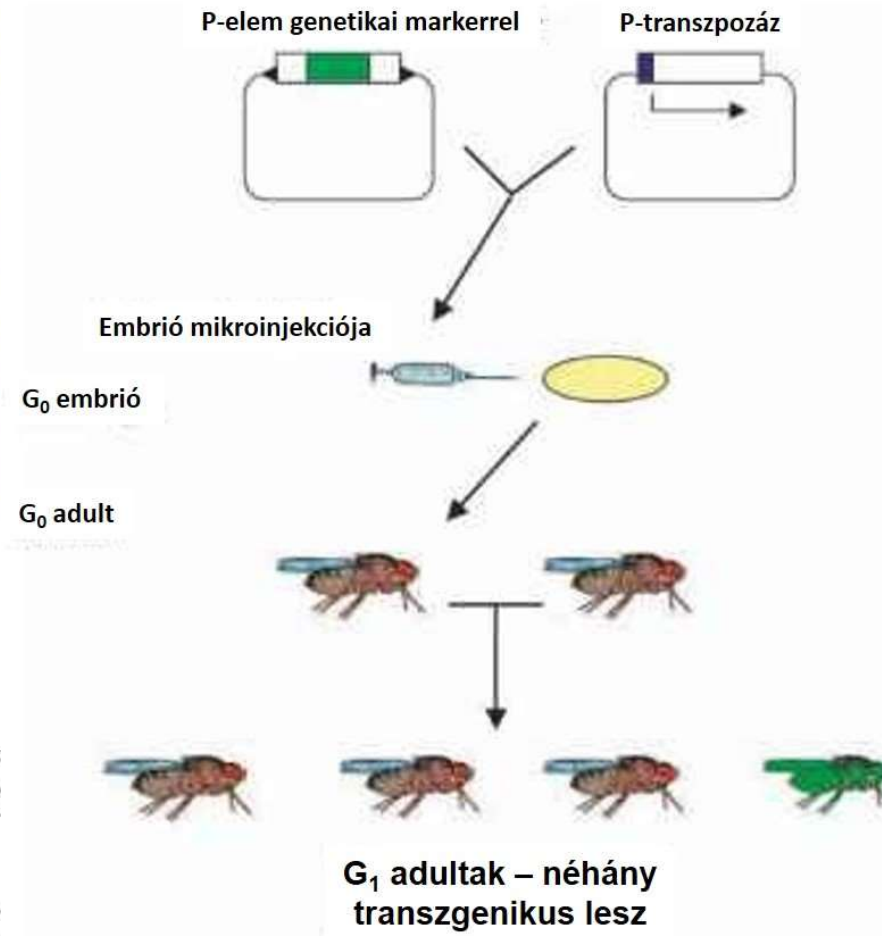
TE-függő duplikáció képződése

Testvérkromatidákon elhelyezkedő transzpozonok közötti szabálytalan párosodás és egyenlőtlen rekombináció.



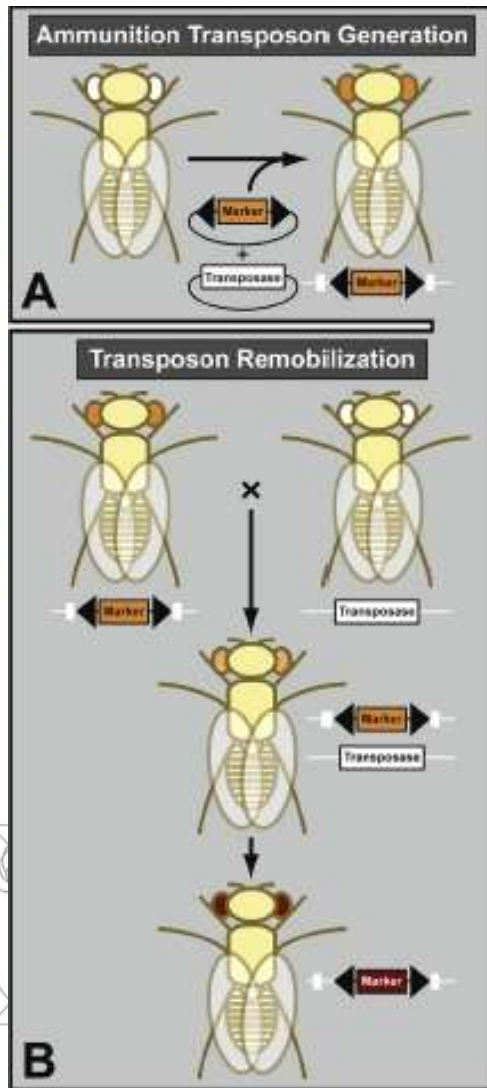
Egyik kromoszómán deléció, a másikon pedig duplikáció jön létre.

Drosophila transzformálás



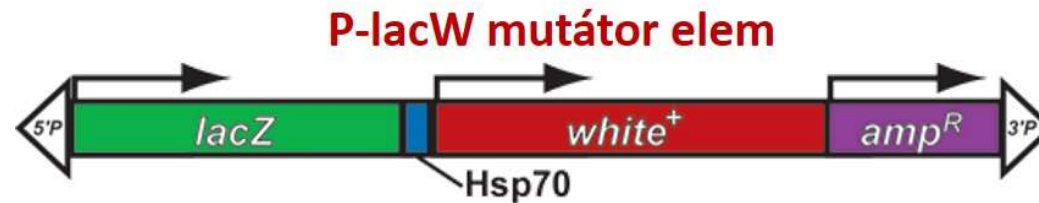
Embryos injected with the plasmid mixture develop into adults that bear insertions of the element in some cells of their germ line. Note that the transformed adults still have white eyes, as they are chimeras, with only a few cells in their germ line carrying the w^+ allele. These are bred to other white-eyed flies. Any red-eyed offspring are transformants carrying the w^+ allele as well as any other DNA that was in the engineered P element.

Transzpozon mutagenézis-1



- Transzpozonokat az 1980-as évektől használtak mutagenézisre, mert inszerciójuk sokkal könnyebben detektálható.
- P-elem nagy gyakorisággal mozog, és mozgása szabályozható az elem által kódolt transzpozáz mennyiségével.
- A P-elem függő transzformáció tette lehetővé olyan vonalak létrehozását, amelyek csupán egyetlen, genetikailag módosított P-elemet tartalmaznak.
- A mutagenézis két transzgenikus törzs keresztezésével kezdődik, amelyek egy-egy speciálisan módosított, nem autonóm P-elemet tartalmaznak.

Transzpozon mutagenesis-2



- Az egyik törzs hordoz egy olyan „*jumpstarter*”-nek nevezett elemet, amely expresszálja a P-specifikus transzpozázt, azonban egyik invertált terminális ismétlődésének mutációja miatt önálló mozgásra képtelen.
- A másik törzsben található „*mutátor*” P-elem normális terminális szekvenciákkal rendelkezik, viszont a transzpozázt kódoló szekvenciák helyett szelekciót és klónozást lehetővé tevő szekvenciákat hordoz.
- A keresztezés utódai között a mindkét módosított P-elemet hordozó állatokban a jumpstarter elem hatékonyan mobilizálja a mutátor elemet.
- A mobilizációt követő keresztezések lehetővé teszik olyan random mutátor inszerciót hordozó vonalak létesítését, amelyek nem hordozzák a jumpstarter elemet, így stabilak maradnak.

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SZÉCHENYI  2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE