



Mutace a opravy DNA

Jan Šmarda
Ústav experimentální biologie, PŘF MU





Mutace: zdroj genetické variability

- dědičné změny v genetickém materiálu:
 - změny struktury nebo počtu chromozomů
 - změny na úrovni jednotlivých genů (záměny párů bází, inserce, delece)
- nezaměňovat se změnami genotypu (a tím i fenotypu), které jsou výsledkem nových kombinací již existujících genetických variant (rekombinace)
- základ evoluce



Výskyt a rozdělení mutací

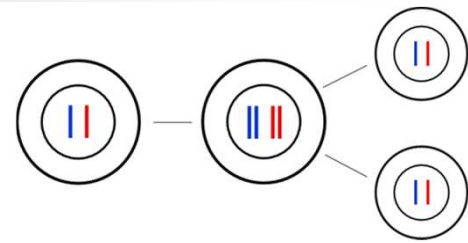
- u **jednobuněčných** organismů se každá mutace duplikuje při replikaci a předává se **do další buněčné generace**
- u **mnohobuněčných** se mutace předávají potomstvu jen pokud se objeví v genomu buněk **zárodečné linie**
- mutace v DNA **somatických buněk** se objeví jen v jejich potomstvu

Klasifikace mutací:

- **gametické**: pouze u buněk zárodečné linie, mohou způsobit dědičné choroby
- **somatické**: pouze u buněk somatických

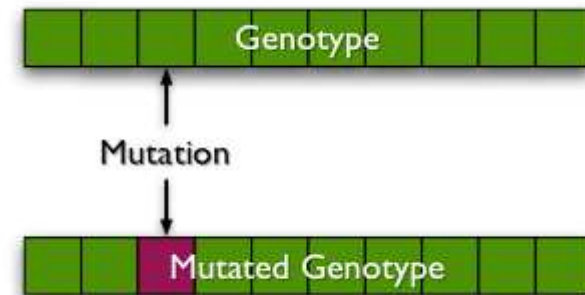
Diploidní stav chrání před škodlivými účinky mutací

- u diploidních organismů má každý gen 2 kopie
- při poškození jedné z nich, může druhá poskytnout správnou informaci
- zabránění defektu (pokud mutace není dominantní)
- odhad: každý člověk nese tolik škodlivých mutací, které by v haploidní konfiguraci znamenaly osminásobnou letalitu
- díky hromadění mutací během staletí jsou dnešní lidé geneticky poněkud odlišní od svých předků



Co ovlivňují mutace?

- strukturu **genů** (a tím jejich produktů) nebo regulačních oblastí v DNA



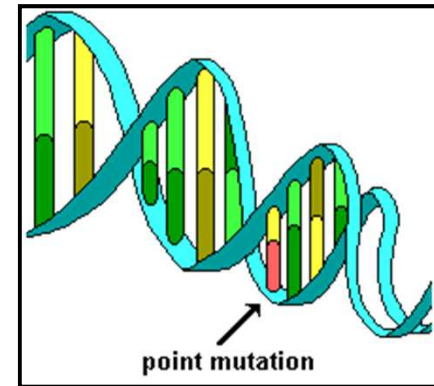
- strukturu **chromozomů** (chromozomové aberace: duplikace, delece, inverze, translokace)

- strukturu **genomu**:

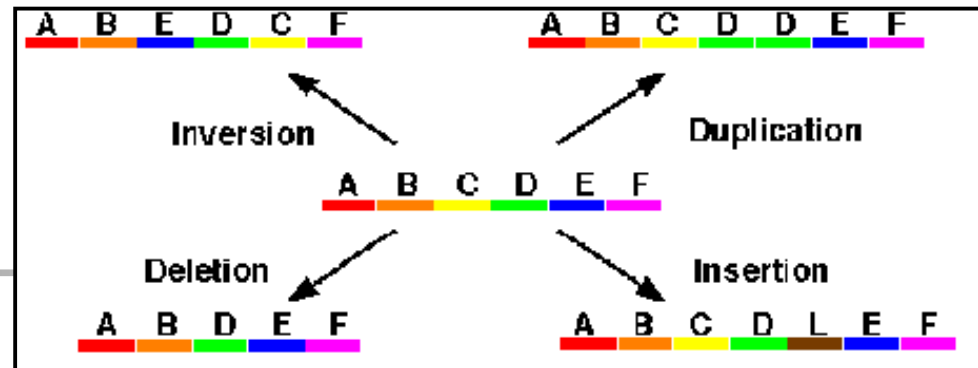
- aneuploidie – změna počtu určitých chromozomů
- euploidie – změna počtu chromozomových sad

Typy mutací

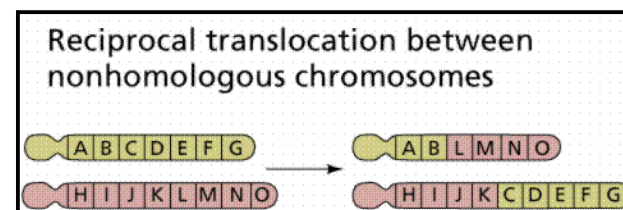
- **bodová:** týká se jedné báze
- **nulová:** zcela inaktivuje gen
- **těsná** („tight“): jasný fenotypový projev (např. úplná ztráta schopnosti růstu za určitých podmínek nebo znemožnění tvorby produktu dané biochemické dráhy)
- **netěsná** („leaky“): částečná aktivita genového produktu zachována (např. zbytková aktivita enzymu umožní alespoň pomalý růst za určitých podmínek)



Typy mutací

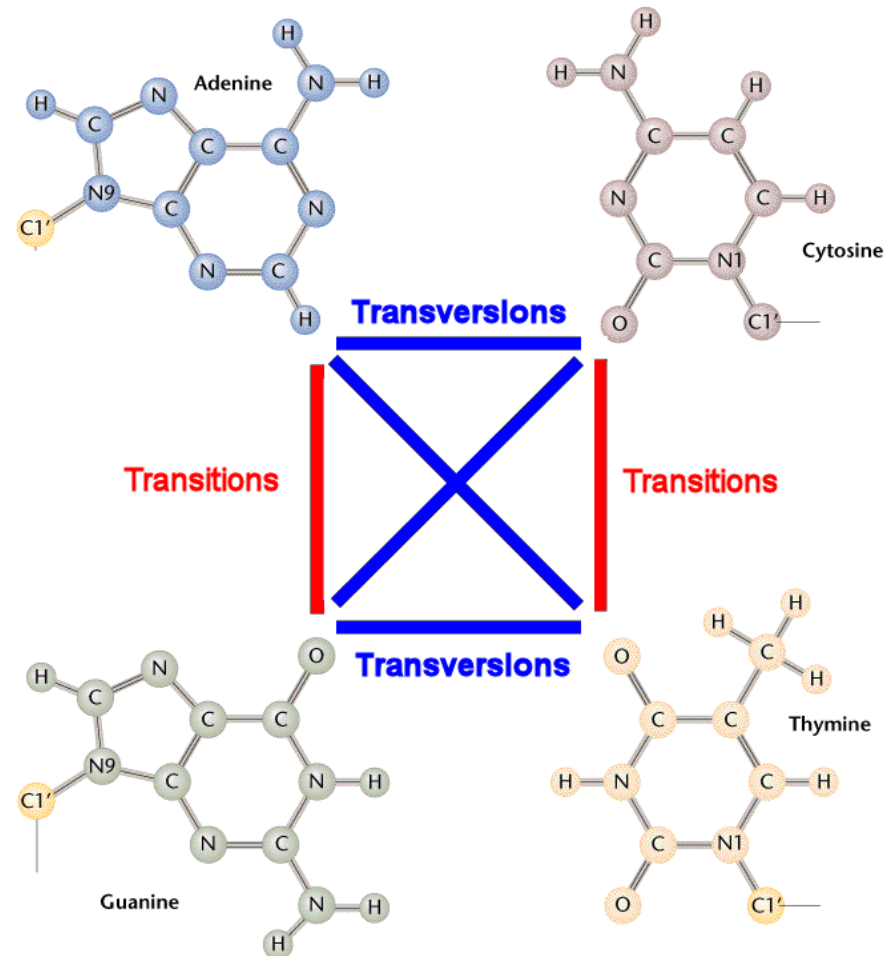


- **substituice:** báze nahrazena jinou
- **inverze:** úsek DNA převrácen, zůstává ve stejném místě
- **duplikace:** úsek DNA duplikován, druhá kopie obvykle zůstává v sousedství původní
- **delece:** z DNA odstraněna jedna nebo více bází
- **inzerce:** do DNA včleněna jedna nebo více bází
- **translokace:** úsek DNA přenesen z původního místa do jiného – buď stejné nebo jiné molekuly DNA



Substituce bází

- **tranzice**: pyrimidin nahrazen jiným pyrimidinem (T za C a naopak) nebo purin nahrazen jiným purinem (A za G a naopak)
- **transverze**: pyrimidin nahrazen purinem nebo naopak





Jsou mutace užitečné nebo škodlivé?

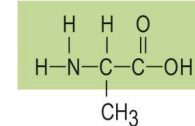
jak které....

- většinou **škodlivé** s negativním vlivem na funkci genového produktu
- poškozeným genovým produktem nemusí být vždy protein, ale také RNA (tRNA, rRNA, atd.)
- mutace mohou poškodit také nekódující, ale důležité signální sekvence
- většina mutací nemá významný vliv na přežití organismu – jsou **neutrální**
- vzácně má mutace **pozitivní** vliv na přežití a reprodukci organismu
- hromadění těchto prospěšných mutací umožní organismu vývoj v měnícím se prostředí

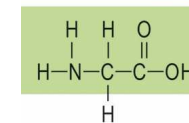
Závažnost mutací závisí na jejich typu a umístění

- mutace měnící smysl kodonu („missense mutation“) jsou nejběžnější
- vedou k záměně jedné aminokyseliny v molekule proteinu za jinou
- pokud je mutací původní aminokyselina nahrazena chemicky příbuznou – obvykle bez vážných následků (**konzervativní substituce**)
- následky jsou vážné, pokud změní způsob složení proteinu nebo strukturu aktivního místa (**radikální substituce**)

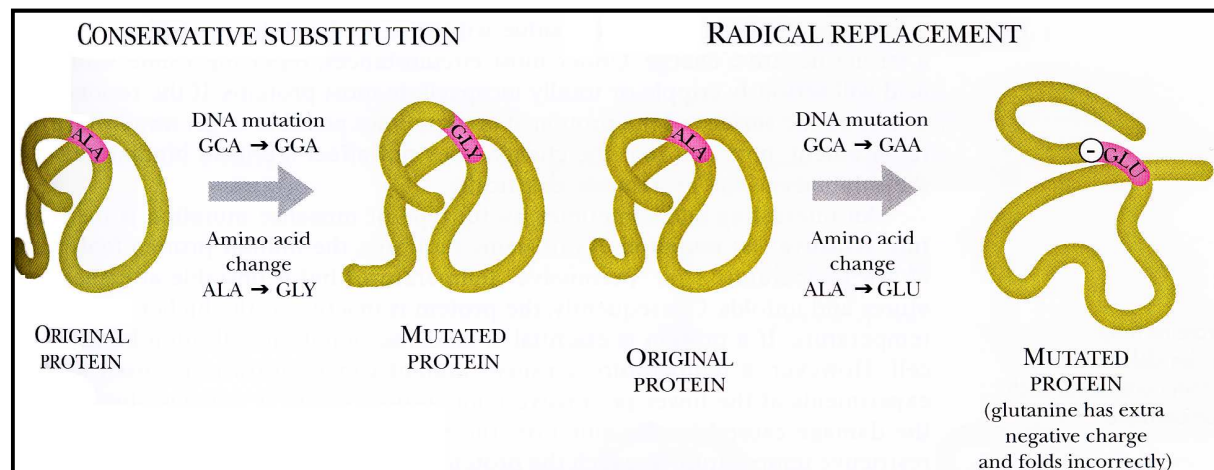
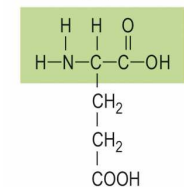
L-alanin
(Ala)
[A]

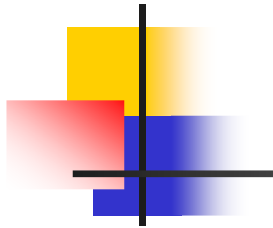


glycin
(Gly)
[G]

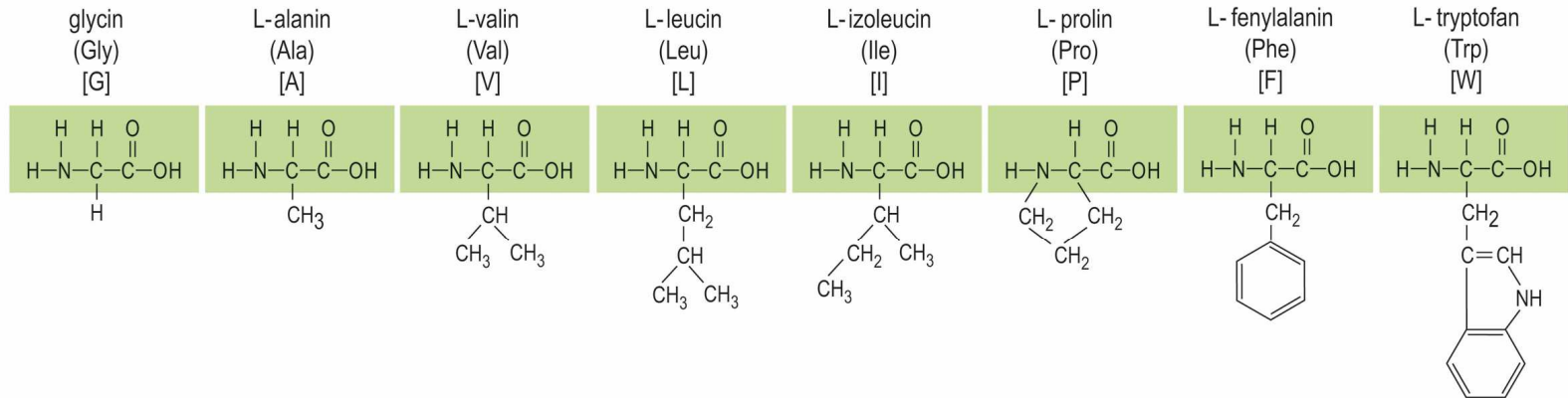


L-kyselina glutamová
(Glu)
[E]

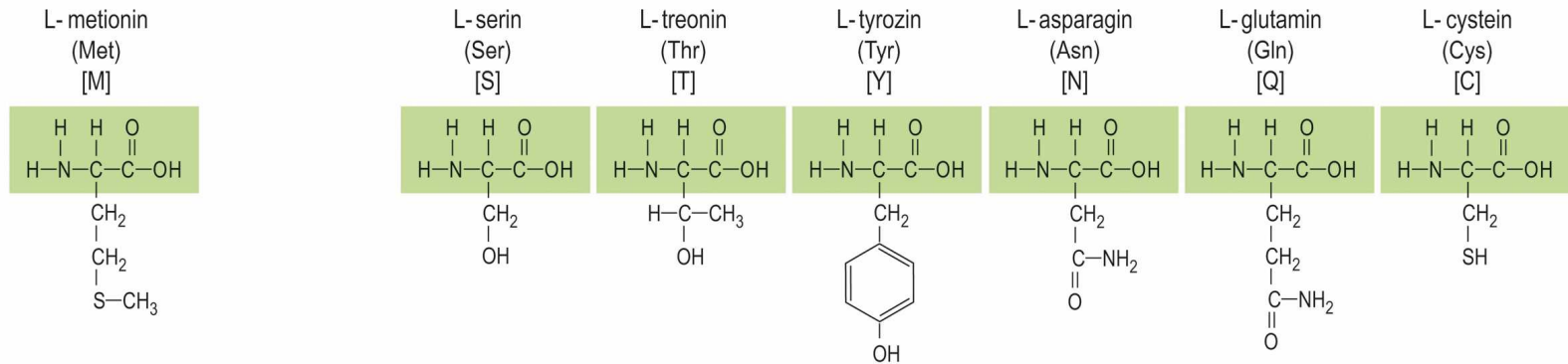




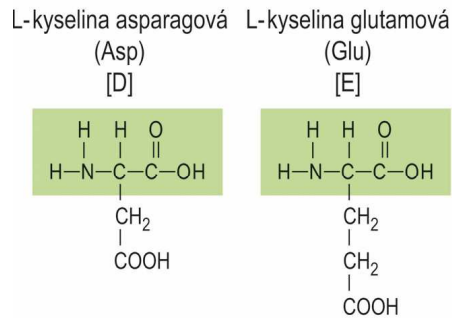
1. Hydrofobní neboli nepolární postranní skupiny.



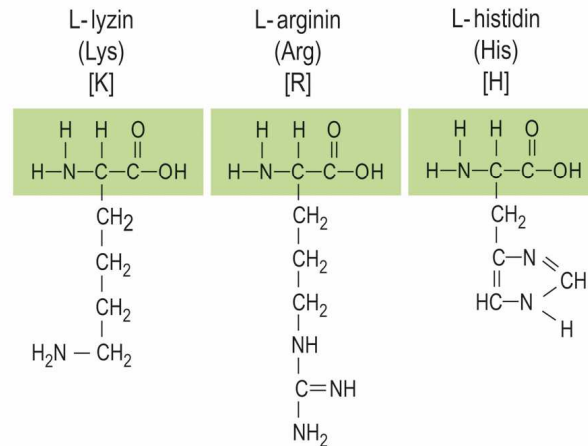
2. Hydrofilní neboli polární postranní skupiny.



3. Kyselé postranní skupiny.



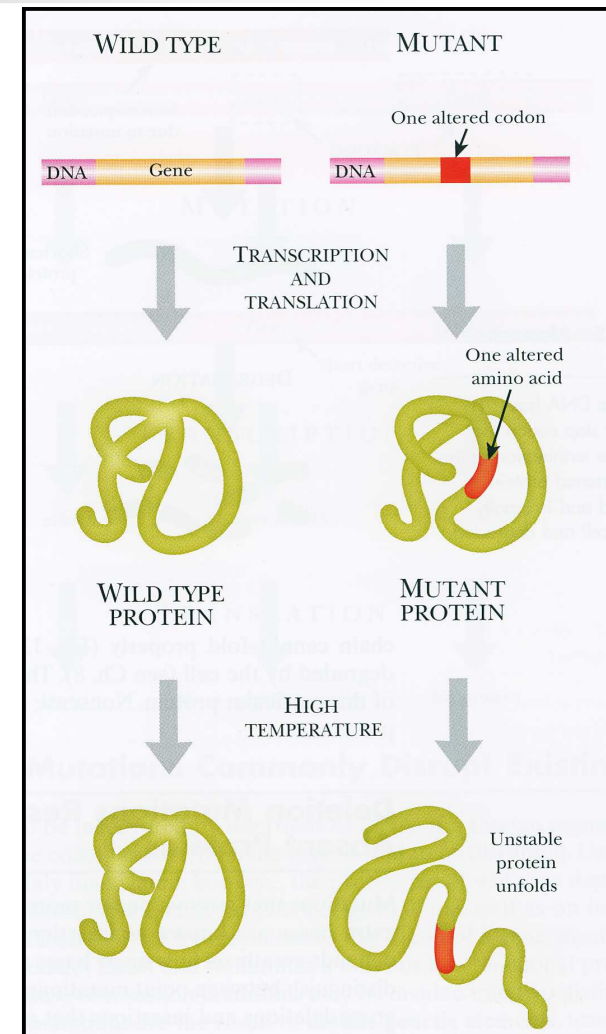
4. Bazické postranní skupiny.



Některé mutace jsou letální jen v určitých podmínkách

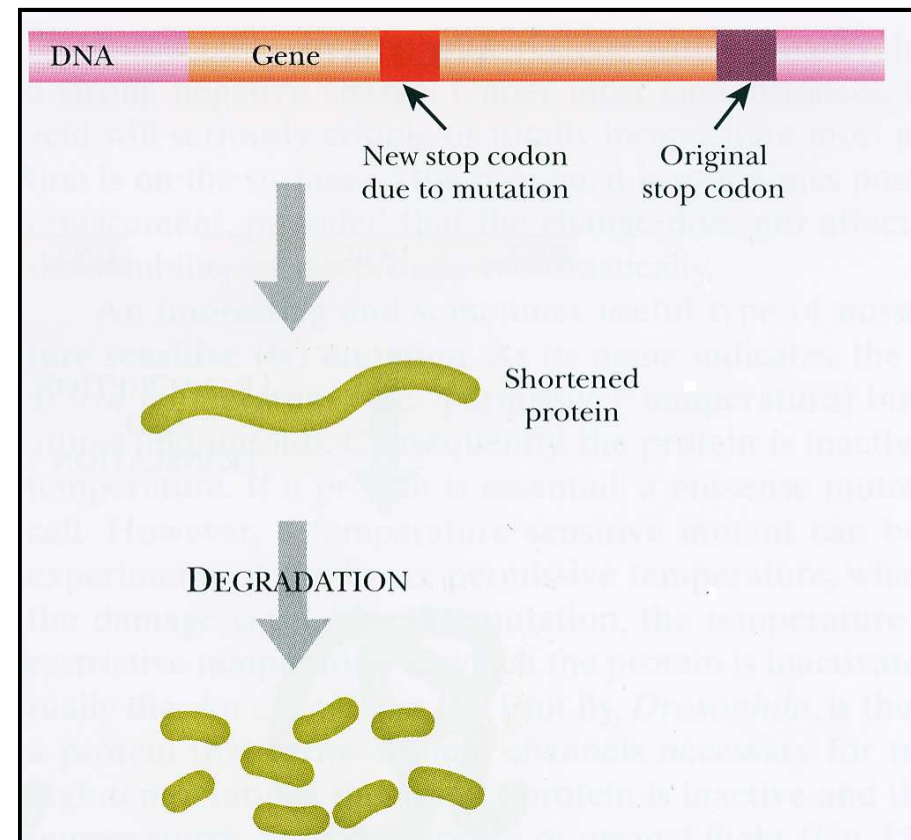
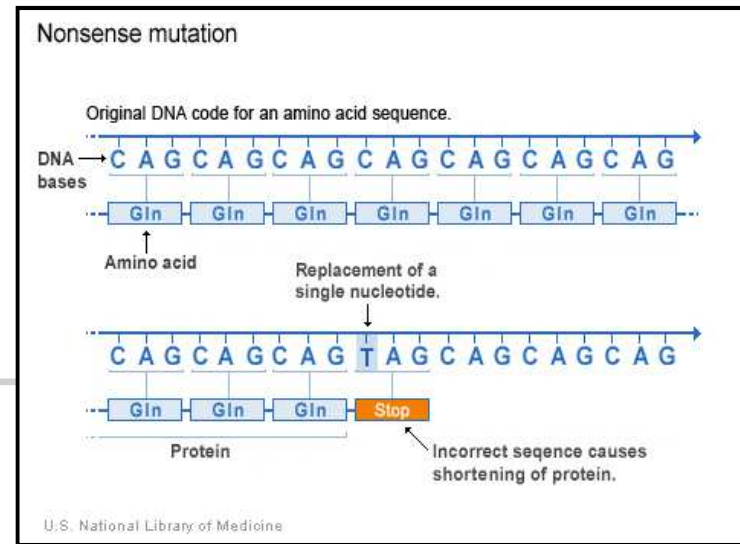
např. **teplotně senzitivní (ts)**

- protein se skládá správně jen v nižší (**permisivní**) teplotě
- užitečné pro experimentování (letální mutace je obtížné studovat)



Nesmyslné mutace

- mutace, kterými se kodóny kódující aminokyseliny mění na kodóny nesmyslné – terminační (UAA, UAG, UGA)
- způsobují předčasné ukončení syntézy polypeptidového řetězce
- zkrácený polypeptid se nemůže správně poskládat
- obvykle podléhá degradaci



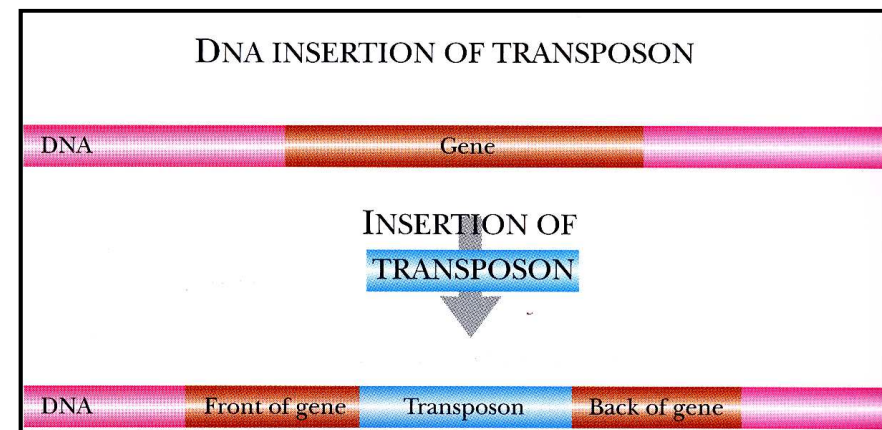


Inzerce

- včlenění úseku DNA do kódující sekvence obvykle způsobí její inaktivaci
- účinek závisí na rozsahu a umístění (kratší inserce mohou umožnit alespoň částečnou aktivitu původního proteinu)

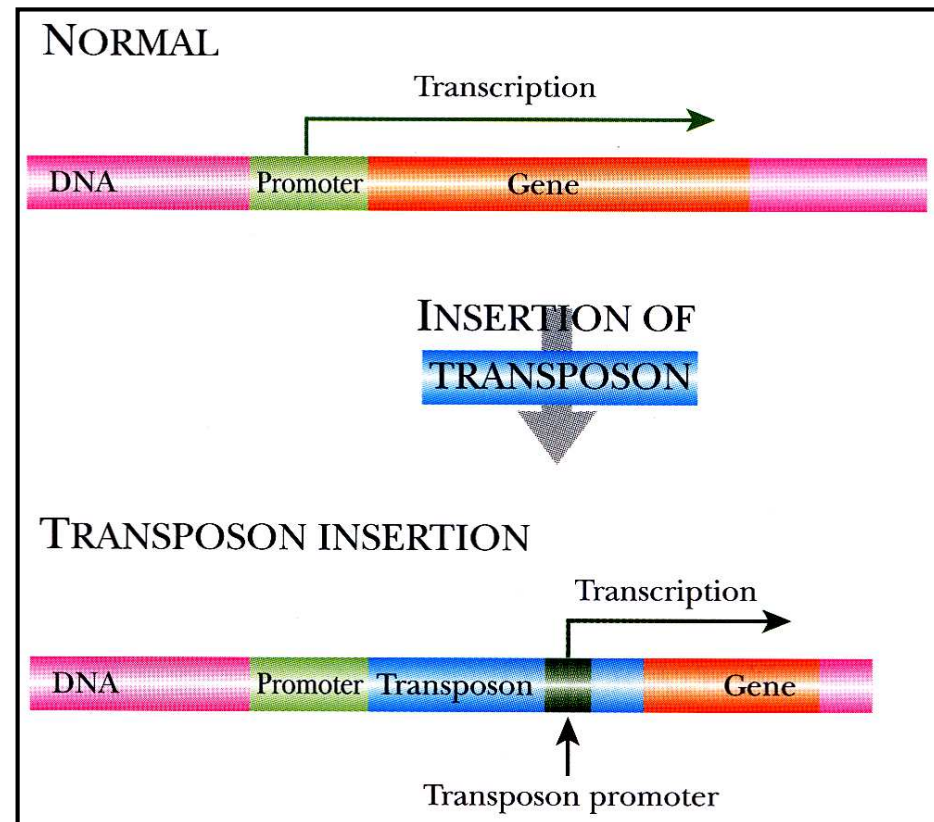
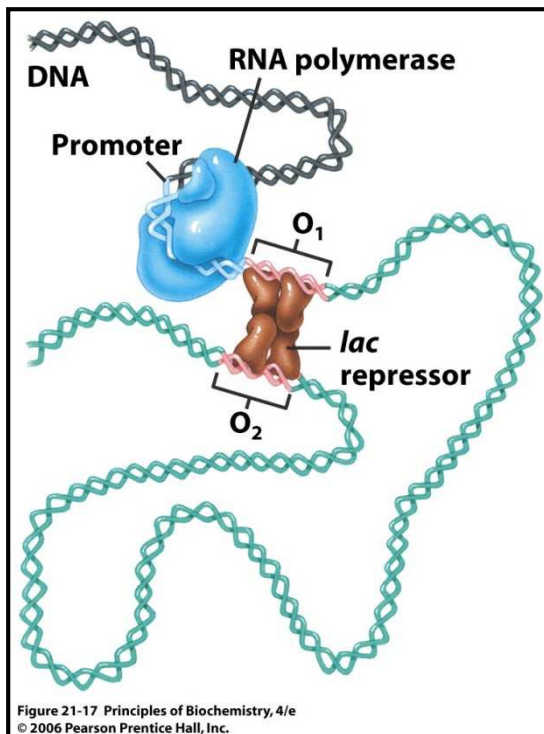
Častá příčina inzercí:

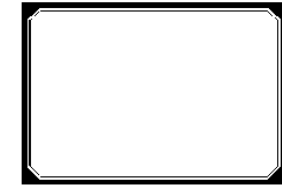
- mobilní genetické elementy (transpozony)



Inzerce může aktivovat genovou expresi

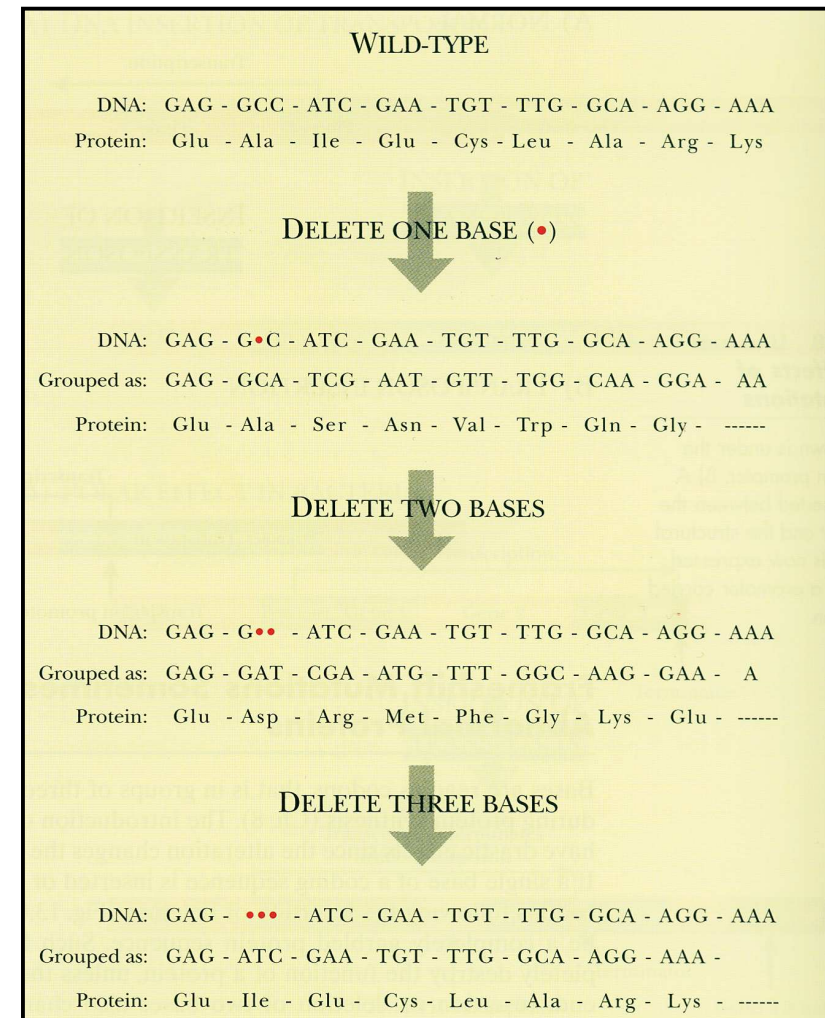
- změna vazebného místa pro represor
- změna v promotoru – např. převedení genu pod kontrolu transpozonového promotoru





Mutace měnící čtecí rámeček

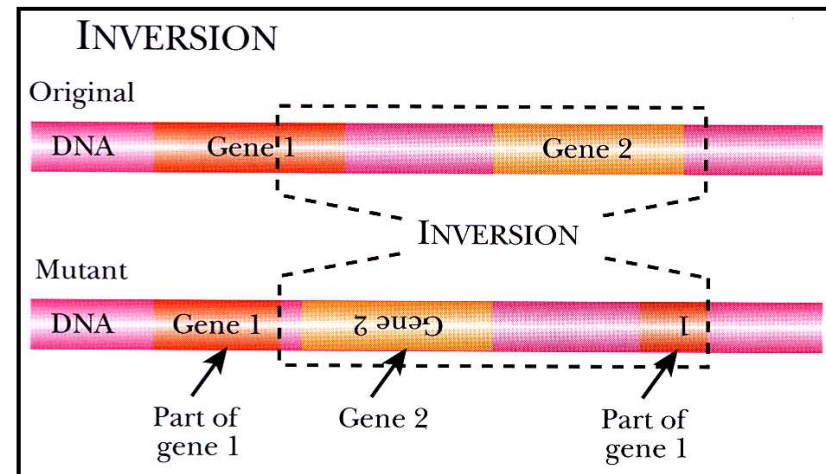
- báze se čtou po třech jako kodóny
- zařazení nebo odstranění 1 nebo 2 bází zásadně mění genetickou informaci – vede k ztrátě funkce proteinu
- inserce nebo delece 3 bází čtecí rámeček nemění – protein má o 1 AK více nebo méně, jeho funkce obvykle není zásadně změněna



Inverze

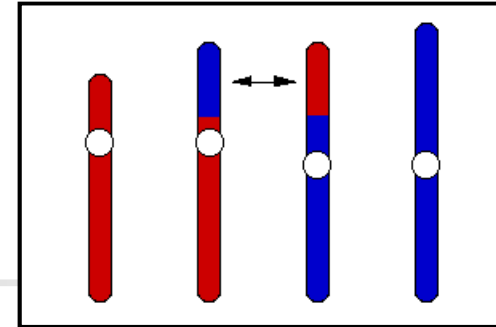


- obrácení úseku DNA
- přeruší-li kódující sekvenci
– ztráta funkce genu

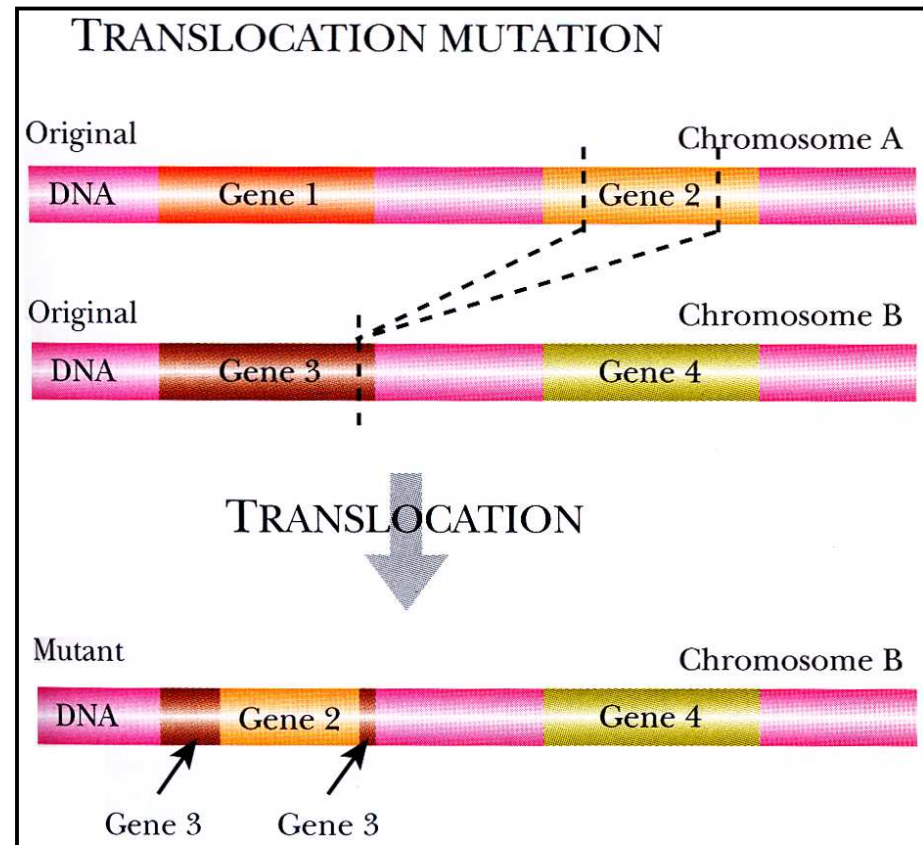


- jsou-li koncové sekvence obráceného úseku v intergenových oblastech (inverze zahrnuje i promotor) – gen zůstává intaktní, i když bude přepisován v obrácené orientaci jeho funkce ztracena nebude

Translokace

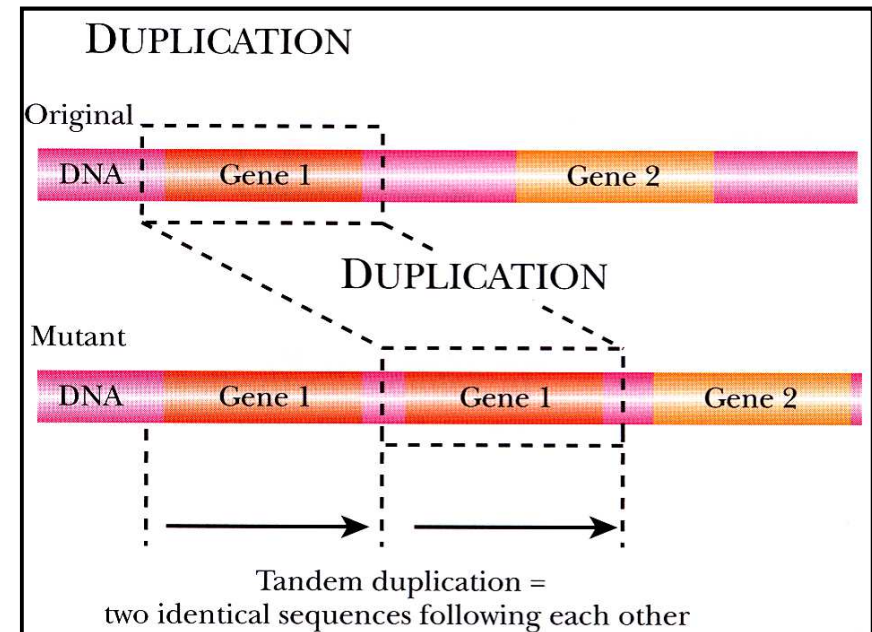
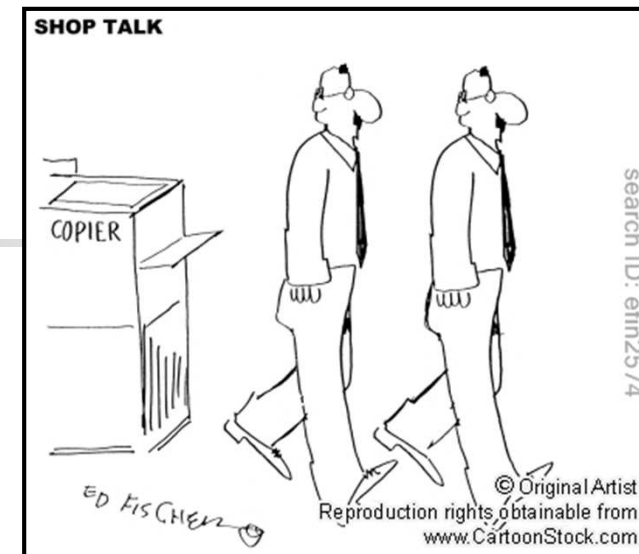


- vyčlenění úseku DNA z původního místa a jeho inserce do místa nového téhož nebo jiného chromozomu
- je-li kódující sekvence intaktní – funkce proteinu nemusí být ztracena
- začleněním části jednoho genu do genu jiného – ztráta nebo změna funkce



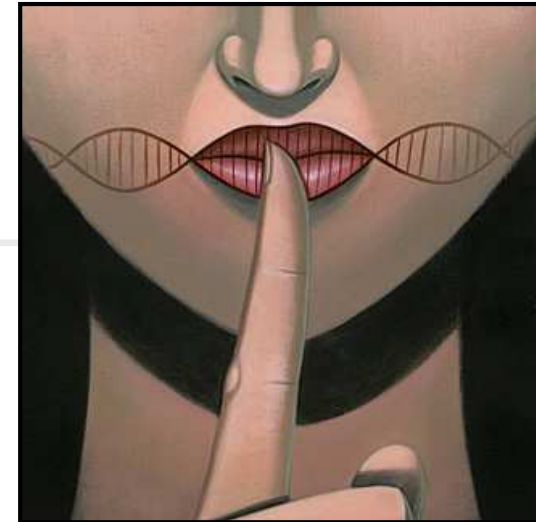
Duplikace

- zdvojení úseku DNA
- originál a kopie umístěny za sebou (tandemová duplikace)
- může generovat dvě kopie genů – následná divergence umožňuje vznik nových genů v průběhu evoluce
- násobné duplikace (amplifikace) mohou podstatně zvýšit počet kopií genu a tak i hladinu jejich produktů



Tiché mutace

- nemění fenotyp
- v nekódujících mezigenových oblastech
- v intronech (nesmí postihnout kritická místa pro sestřih)
- mutace nemění kódující smysl kodónu (např. kyselinu glutamovou kódují 2 kodóny: GAA, GAG, pro alanin existují 4 kodóny: GCU, GCC, GCA, GCG)



Silent Mutations			
ATG	GAA	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly
↓			
ATG	GAG	GCA	CGT
Met	Glu	Ala	Gly



Mutace spontánní a indukované

- **spontánní:** bez zjevné vnější příčiny – důsledek metabolických poruch v organismu, chyb při replikaci DNA nebo přítomnosti neznámé látky v prostředí
- **indukované:** působením známých fyzikálních, chemických nebo biologických faktorů – **mutagenů**

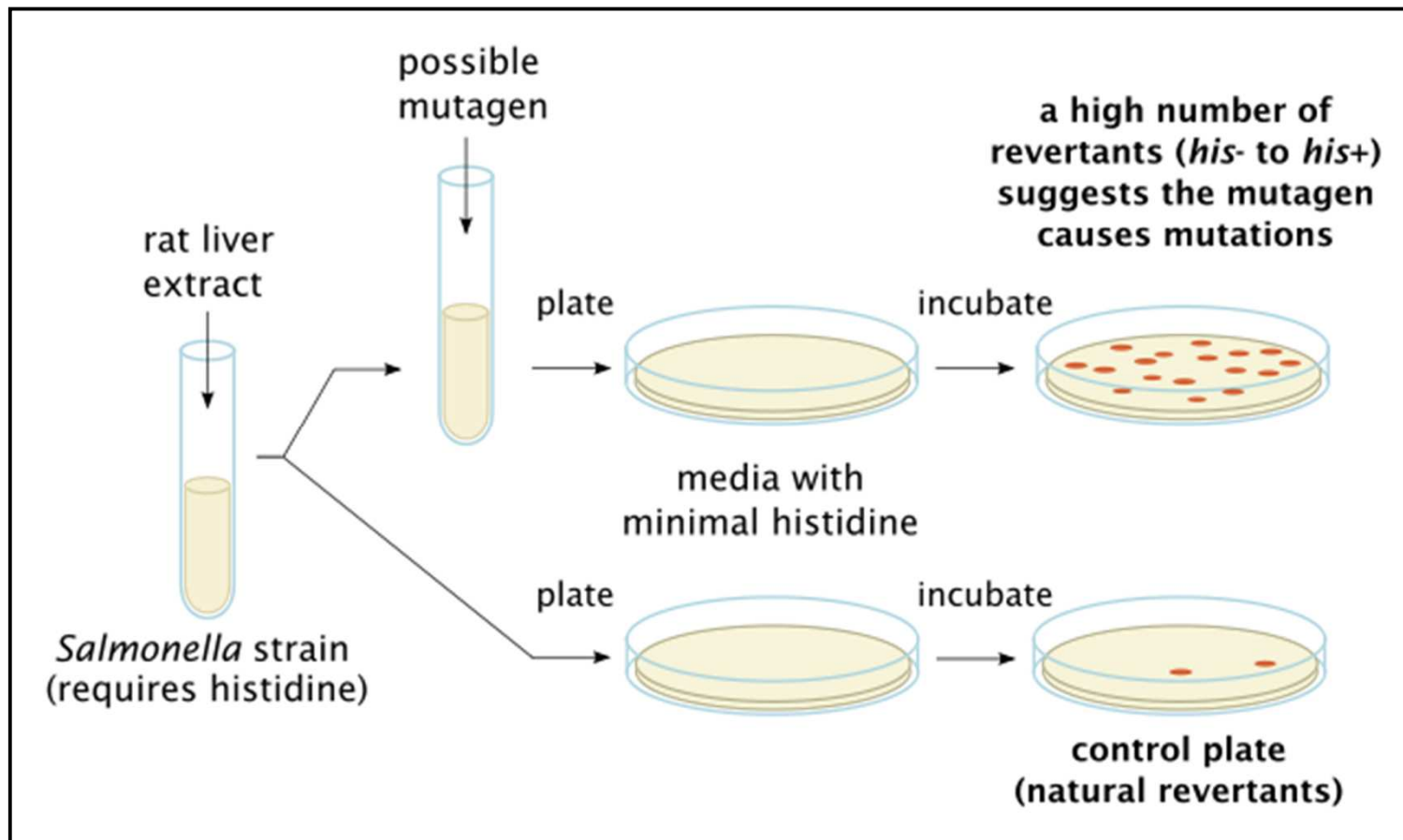
Bruce Ames

(*1928)



- americký bakteriolog
- koncem 60. let v Berkeley studuje mutace u Salmonel
- pozoruje, že mutace v určitých genech znemožňují růst bakterií na Petriho misce
- pokud se v tomto kmeni odehraje další mutace, která schopnost růstu za těchto podmínek obnoví - vznikne na misce bakteriální kolonie
- čím více kolonií, tím větší mutagenní schopnost použité látky, možnost kvantifikace

Amesův test cytotoxicity látek





Mutagenicita = karcinogenicita

- Ames testuje tisíce chemikálií a vytváří katalog látek, zvyšujících frekvenci mutací
- učiněno důležité pozorování: látky označené jako mutageny mají tendenci být i karcinogeny
- dosud neměřitelné se stává měřitelným
- funguje i pro rentgenové záření, tabákový kouř



Chemické mutageny

ovlivňující **strukturu DNA**

- oxidační činidla (peroxydy, kyslíkové radikály)
- deaminující látky (dusitany)
- alkylační činidla (yperit)
- interkalační látky (akridiny)
- aromatické aminy (benzidin, naftylamin)

poškozující buněčný aparát pro rovnoměrné **rozdělování genetické informace** při buněčném dělení

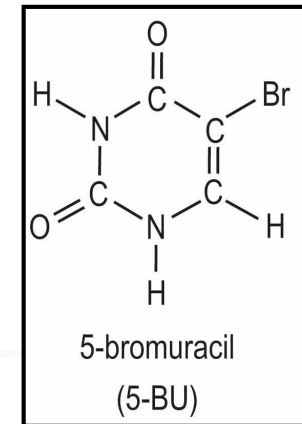
- kolchicin



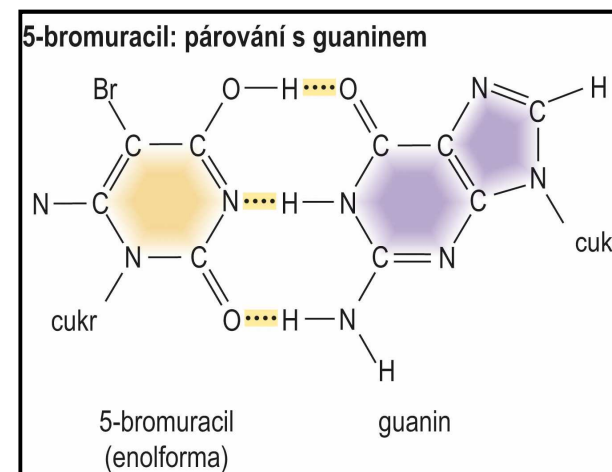
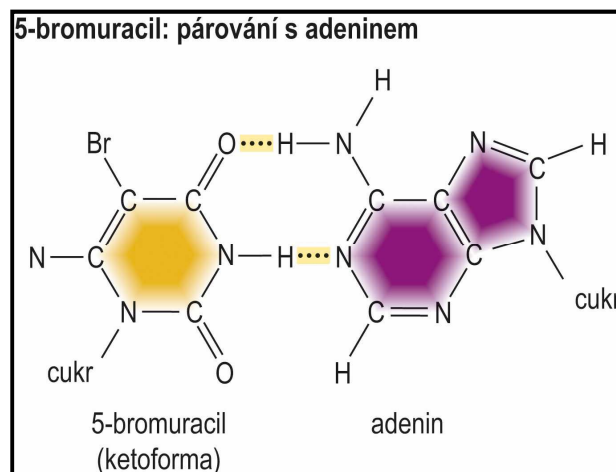
Chemické mutageny

- látky vyvolávající mutace **bez ohledu na to, zda probíhá replikace DNA** (např. alkylační látky, kyselina dusitá)
- látky vyvolávající mutace **pouze při replikaci DNA** (analogy bází, akridinová barviva)

Mutagenní analogy bází

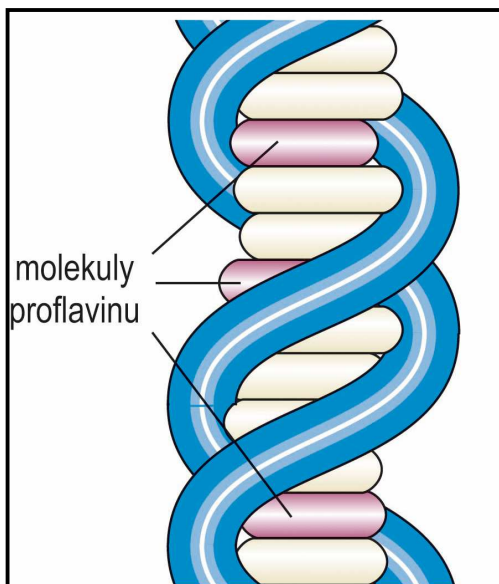
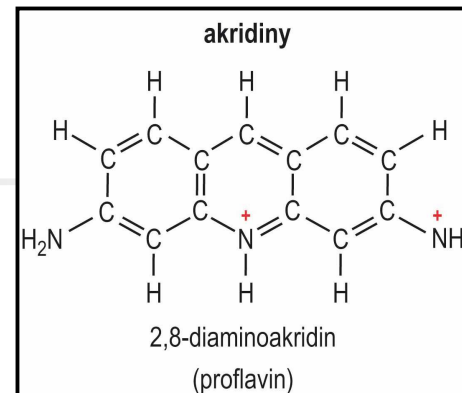


- strukturně podobné normálním bázím
- začleňují se do DNA při replikaci
- strukturní odlišnosti od normálních bází zvyšují četnost chybného párování a tím vznik mutací
- např. **5-bromuracil**: analog tyminu – indukuje tranzice z AT na GC (jiné rozložení náboje – zvýšení četnosti tautomerního přesmyku do enolformy, která se páruje s guaninem)



Akridinová barviva

- např. proflavin, akridinová oranž
- jsou pozitivně nabitě, včleňují se mezi báze DNA
- vyvolávají posunové mutace (změnu čtecího rámce)

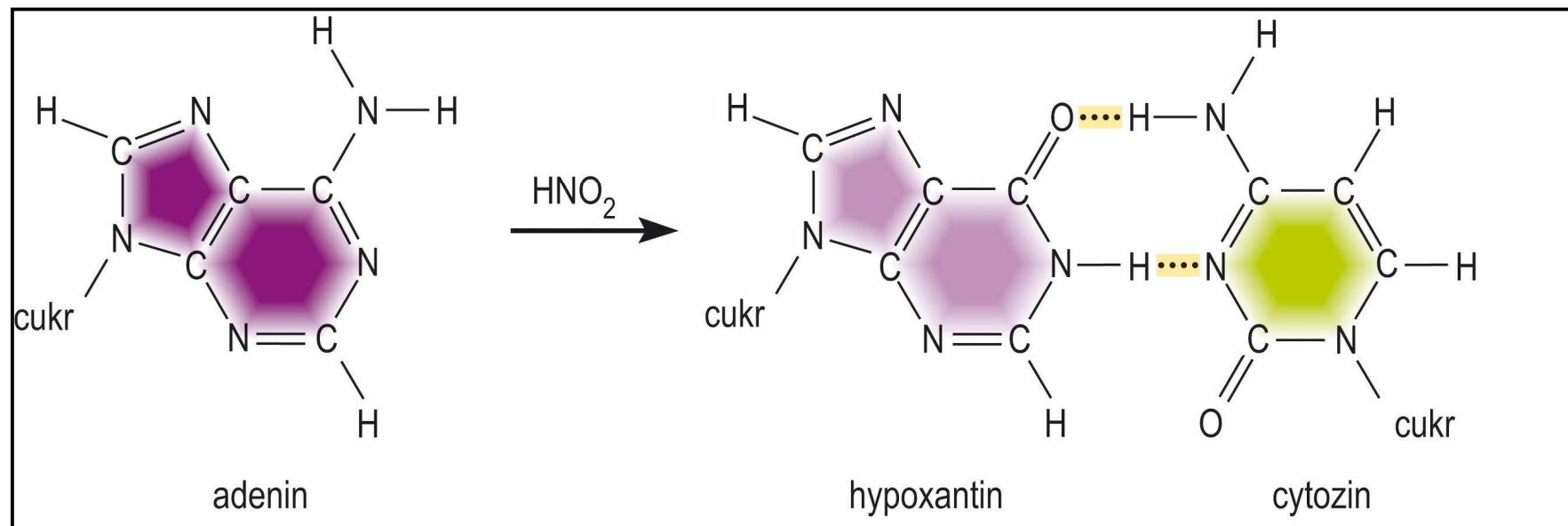


- zpevňují a mění konformaci dvoušroubovice DNA
- při replikaci dochází k delecím nebo inzercím jednoho nebo více párů bází – často posunovým mutacím



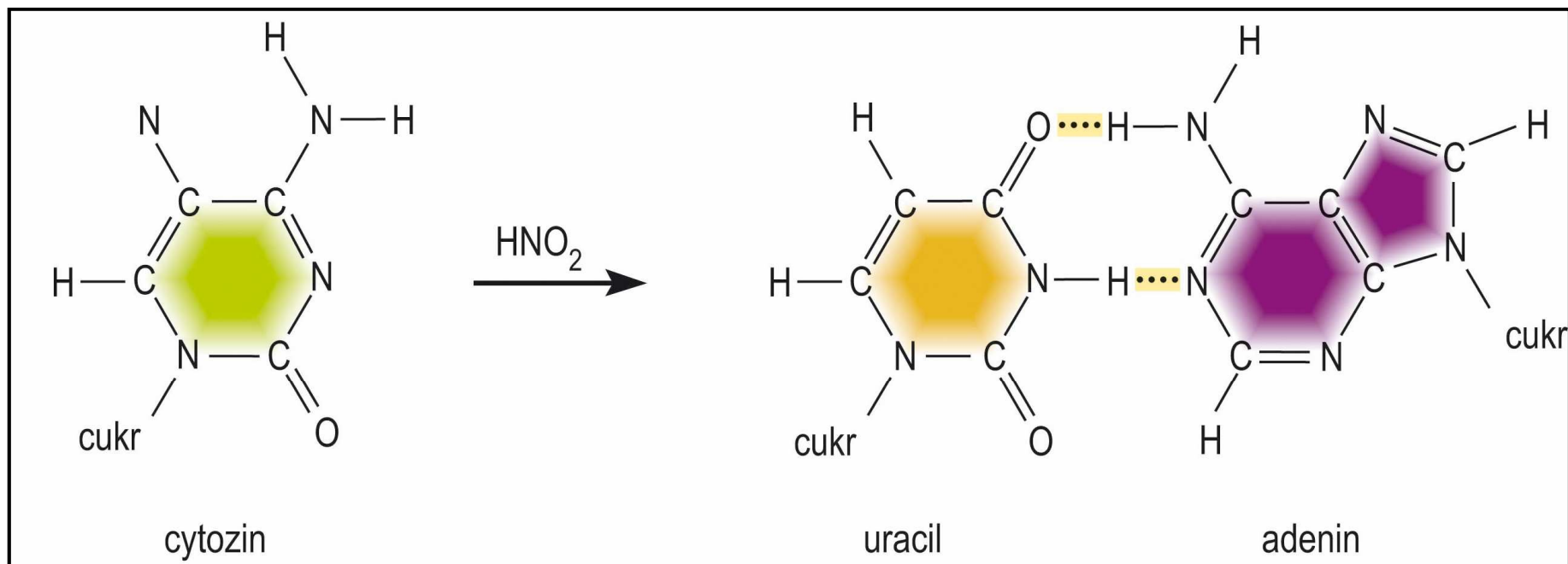
Kyselina dusitá

- způsobuje oxidativní deaminaci aminoskupin u adeninu, guaninu a cytozinu: aminoskupiny se tím mění na ketoskupiny
- adenin se deaminací mění na hypoxantin, který se páruje s cytozinem



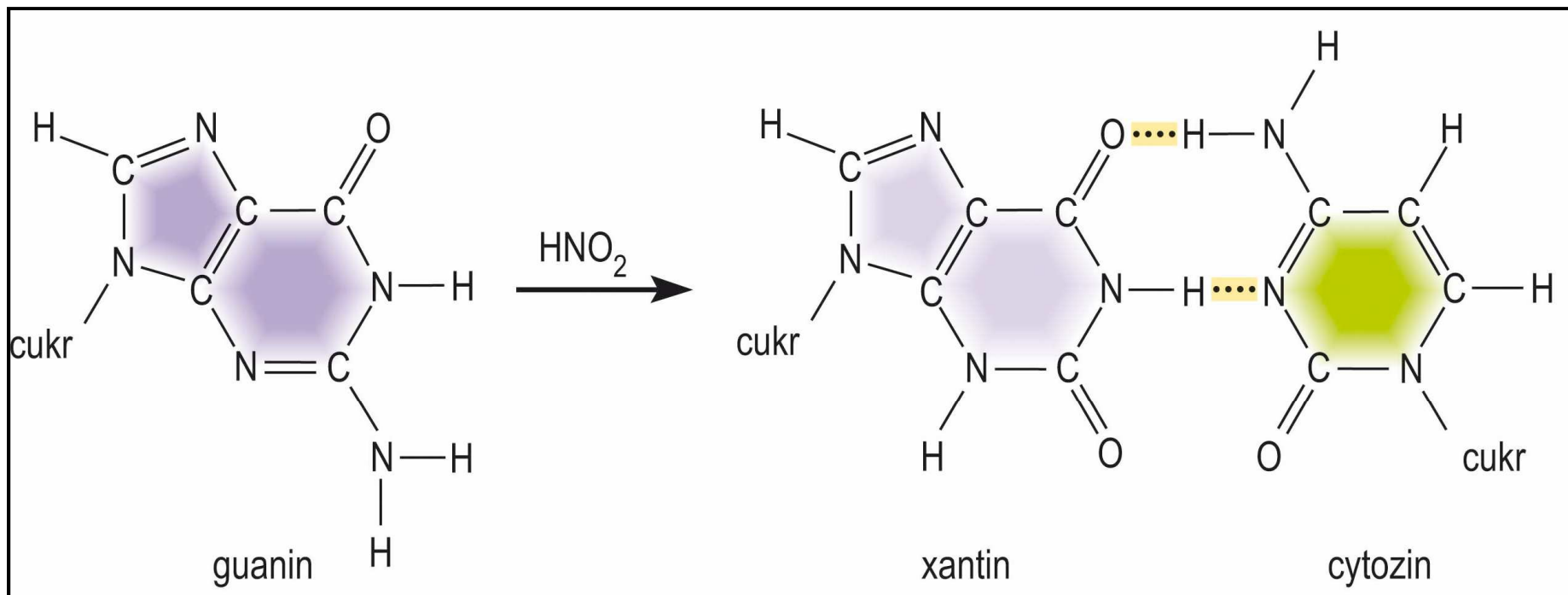
Kyselina dusitá

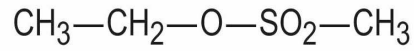
cytozin deaminuje na uracil, který se páruje s adeninem



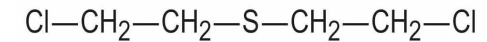
Kyselina dusitá

guanin se deaminuje na xantin, který se páruje s cytozinem
(deaminace guaninu není mutagenní)





etylmetansulfonát

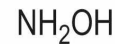


di-(2-chloroetyl) sulfid

(hořčičný plyn)

Hydroxylamin a alkylační látky

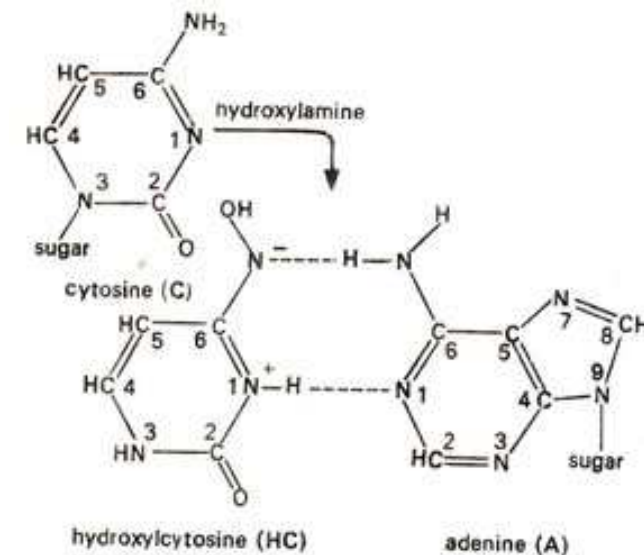
Hydroxylamin



hydroxylamin

specifický účinek:

- hydroxylace aminoskupiny cytozinu
- vzniklý hydroxylaminocytosin se páruje s adeninem (tranzice GC na AT)



Etylmetansulfonát a yperit (hořčičný plyn)

- alkylační látky
- přenos metylové nebo etylové skupiny na báze DNA, což způsobuje změnu párování bází
- alkylací guaninu yperit způsobuje změny, které blokují replikaci a buněčné dělení (úvahy o využití v léčbě rakoviny)
- indukuje všechny typy mutací (tranzice, transverze, posunové mutace i chromozomové aberace)



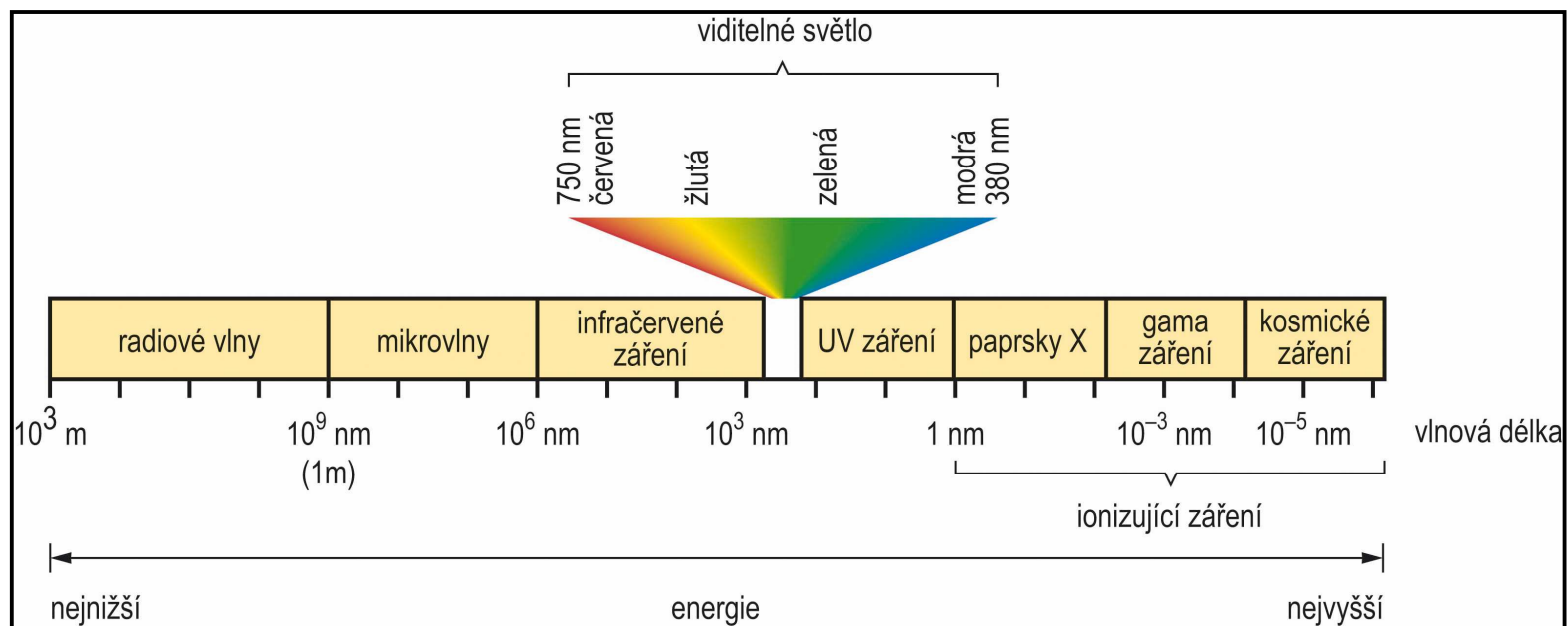
Fyzikální mutageny

- **ionizující záření** (rentgenové, gama, kosmické): vyvolává zlomy DNA
- **neionizující záření** (UV): specifická absorpce při vlnové délce 260 – 280 nm, tvorba dimerů thyminu
- stupeň poškození DNA odpovídá dávce absorbovaného záření

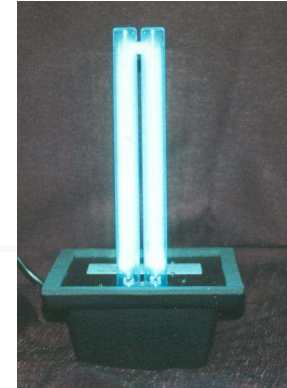
Mutace indukované ionizujícím zářením



- kratší vlnové délky a větší energie než u světla viditelného
- proniká hluboko do tkání, naráží do atomů, uvolňuje elektrony, vznikají pozitivně nabitě radikály a ionty, které vyvolávají vznik dalších iontů (proces ionizace)



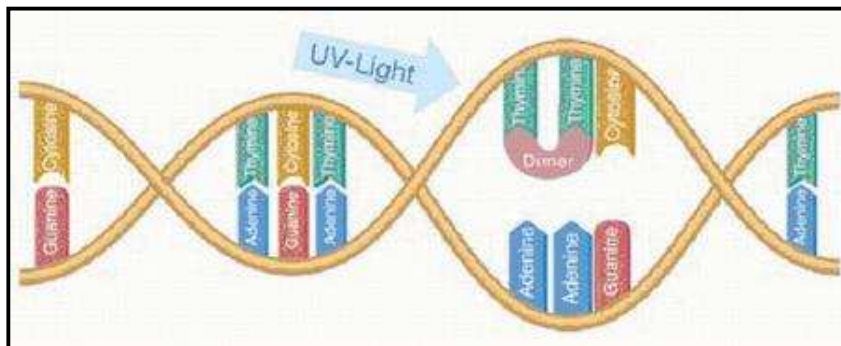
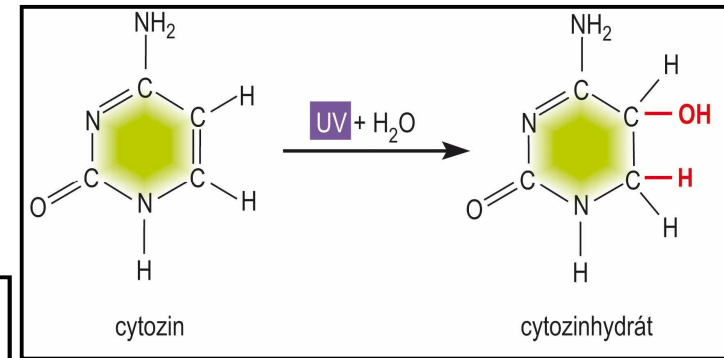
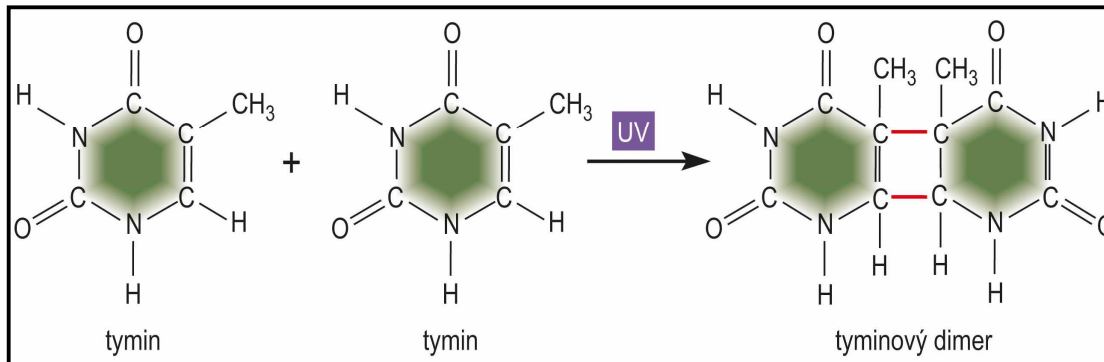
UV záření



- nižší energie než u ionizujícího záření
- proniká jen do svrchních vrstev, silný mutagen u jednobuněčných organismů
- nezpůsobuje ionizace
- energie záření je zachycena atomy, jejichž elektrony přecházejí do excitovaného stavu – zvýšení reaktivity atomů a molekul
- v DNA tím dochází k vzniku mutací
- největší mutagenní účinky při 254 nm (maximum absorpce bází při této vlnové délce)

UV záření a pyrimidiny

po pohlcení UV se stávají pyrimidiny velmi reaktivními a mění se na pyrimidinové hydráty a dimery



tyminové dimery porušují strukturu DNA a narušují replikaci



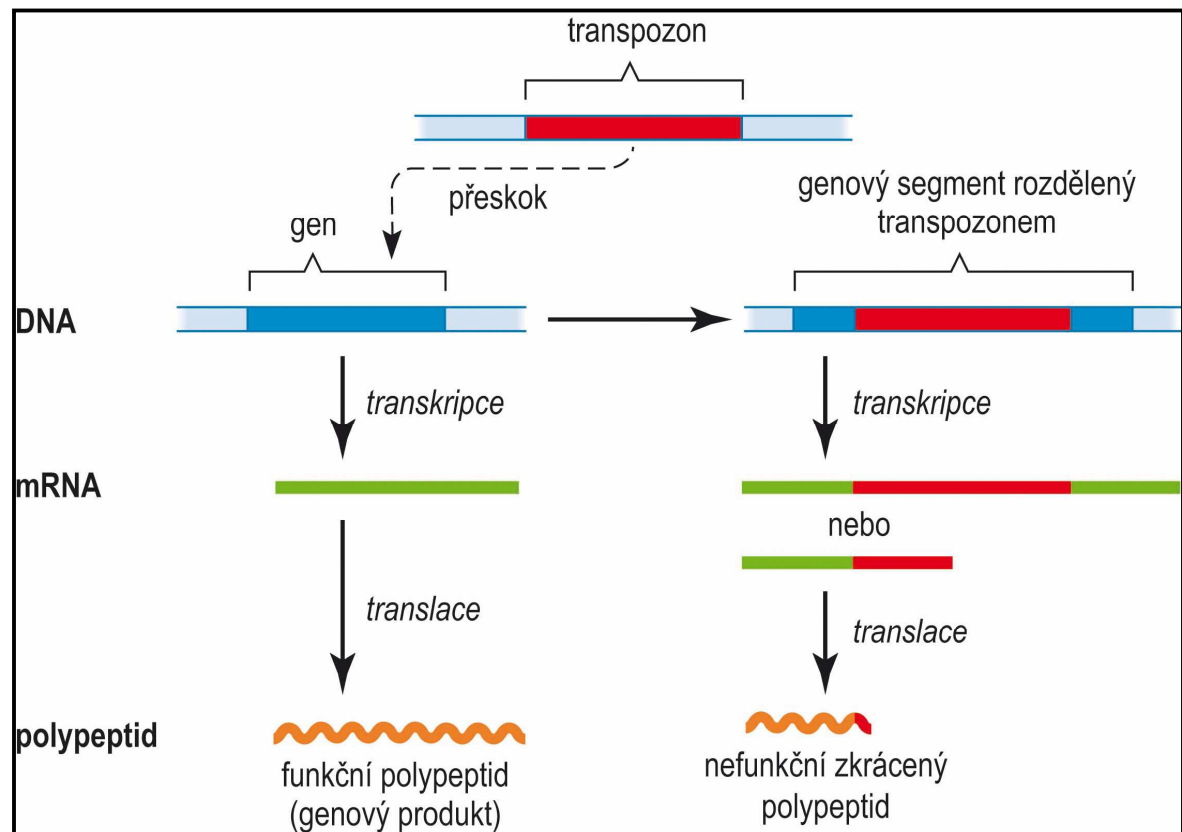
Biologické mutageny



- viry
- mobilní genetické elementy

Mutace indukované mobilními elementy

- transpozony: oblasti DNA, které se mohou v genomu přemísťovat
- inserce transpozonu může gen inaktivovat (mutagenní účinek)





Mechanismy oprav DNA

- enzymy vyhledávají poškození DNA a aktivují opravu
- rozšířené od bakterií po člověka
- oprava chybného párování („mismatch repair“)
- excizní oprava
- oprava závislá na světle (fotoreaktivace) – jen u bakterií
- postreplikační oprava
- oprava náchylná k chybám („error-prone“)



Frekvence chyb

Table 6–1 Error Rates

US Postal Service on-time delivery of local first-class mail	13 late deliveries per 100 parcels
Airline luggage system	1 lost bag per 200
A professional typist typing at 120 words per minute	1 mistake per 250 characters
Driving a car in the United States	1 death per 10^4 people per year
DNA replication (without mismatch repair)	1 mistake per 10^7 nucleotides copied
DNA replication (including mismatch repair)	1 mistake per 10^9 nucleotides copied



Oprava chybného párování

- „mismatch repair“ – oprava chybného párování
- opravné mechanismy opraví 99% chybně spárovaných bází
- opravné proteiny chybné páry naleznou, navážou se na ně, zajistí odstranění nespárované oblasti a resyntézu



Excizní oprava

probíhá ve třech krocích:

- **DNA-endonukleáza** rozezná poškozenou bázi v DNA, naváže se na ni a vyštěpí ji
- **DNA-polymeráza** zaplní mezeru s využitím nepoškozeného komplementárního vlákna jako matrice
- **DNA-ligáza** spojí zlomy ponechané DNA-polymerázou



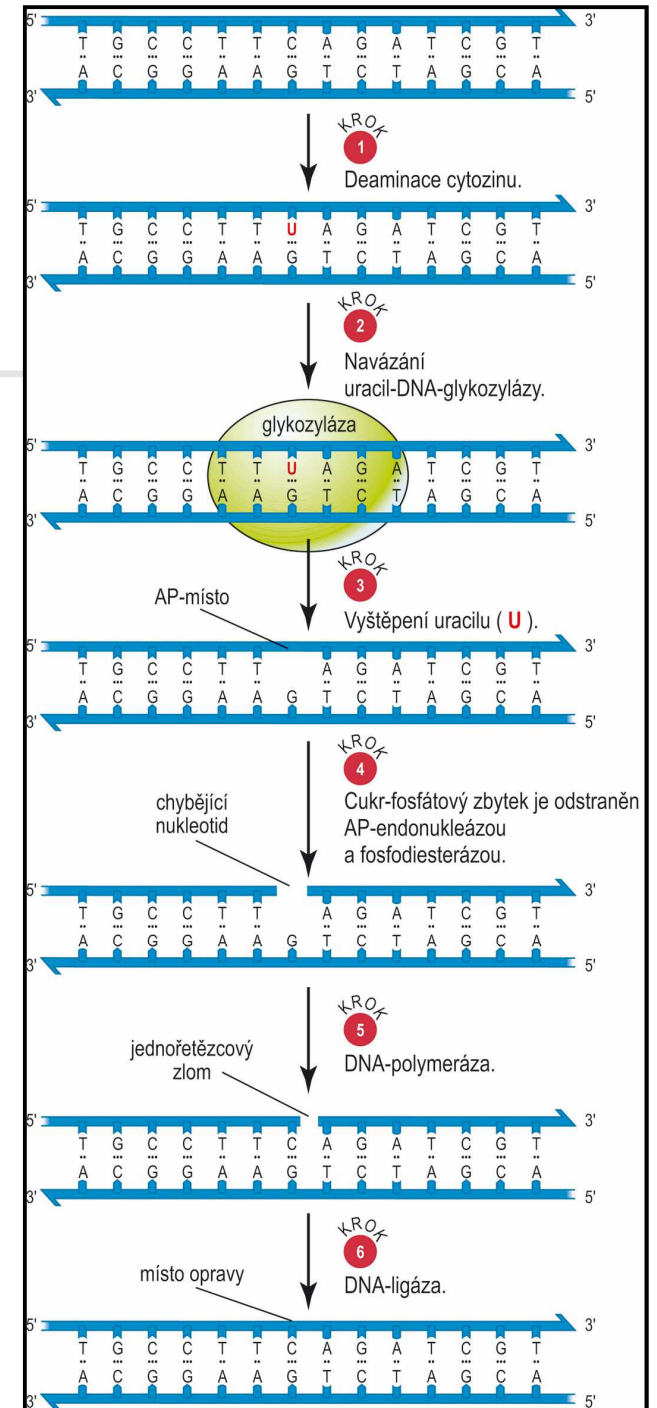
Excizní oprava

existuje ve dvou variantách:

- **bázová excizní oprava** odstraňuje abnormální nebo chemicky modifikované báze z DNA
- **nukleotidová excizní oprava** odstraňuje rozsáhlejší defekty v DNA
- obě varianty fungují ve tmě a jsou k dispozici u většiny organismů

Bázová excizní oprava

- **DNA-glykozláza** rozeznává abnormální báze v DNA a štěpí glykozidickou vazbu mezi poškozenou bází a deoxyribózou
- tím vznikají apurinová nebo apyrimidinová místa (AP-místa)
- **AP-endonukleázy** rozeznají AP-místa, která společně s fosfodiesterázami štěpí – dojde k přerušení cukr-fosfátové kostry
- **DNA-polymeráza** nahradí chybějící nukleotid podle komplementárního řetězce
- **DNA-ligáza** obnoví cukr-fosfátovou kostru

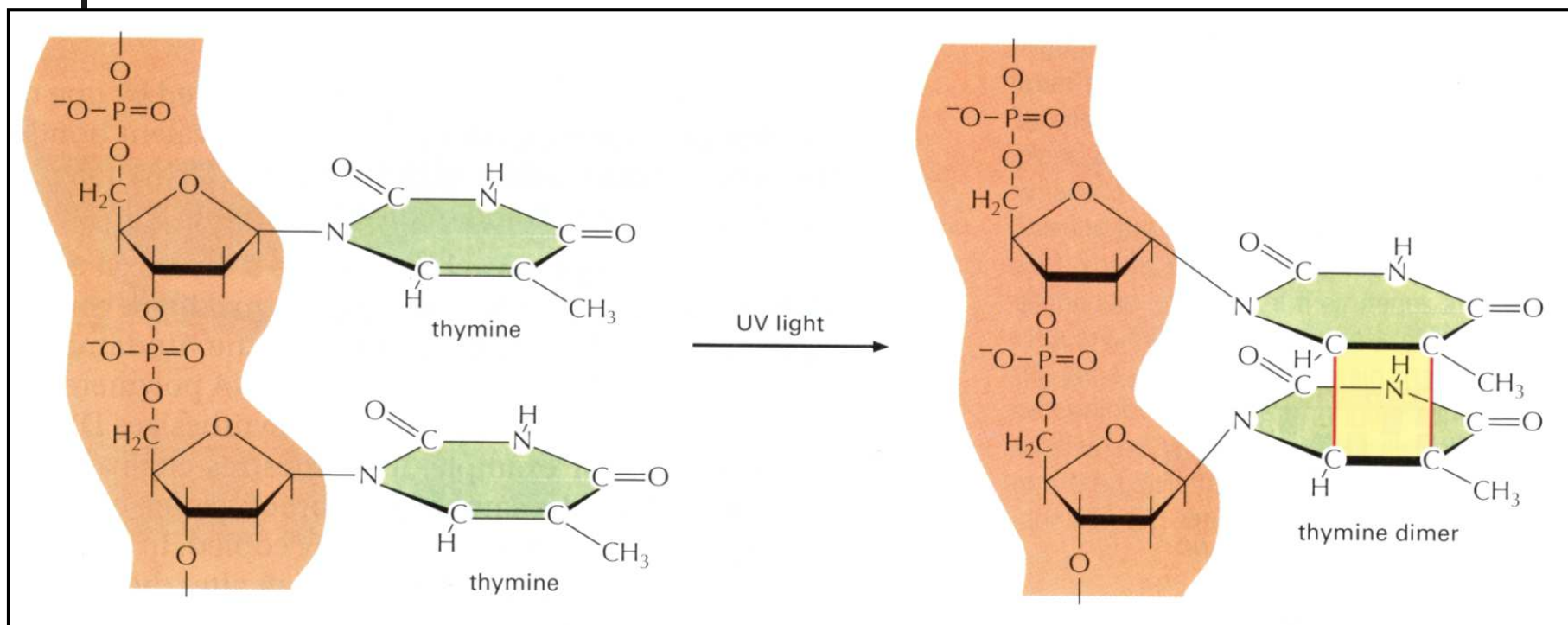




Nukleotidová excizní oprava

- specifická endonukleáza (tzv. **excinukleáza**) vytvoří zářezy z obou stran úseku poškozených nukleotidů
- vyštěpení oligonukleotidového fragmentu obsahujícího poškozené báze
- mezera je odstraněna DNA-polymerázou a DNA-ligázou

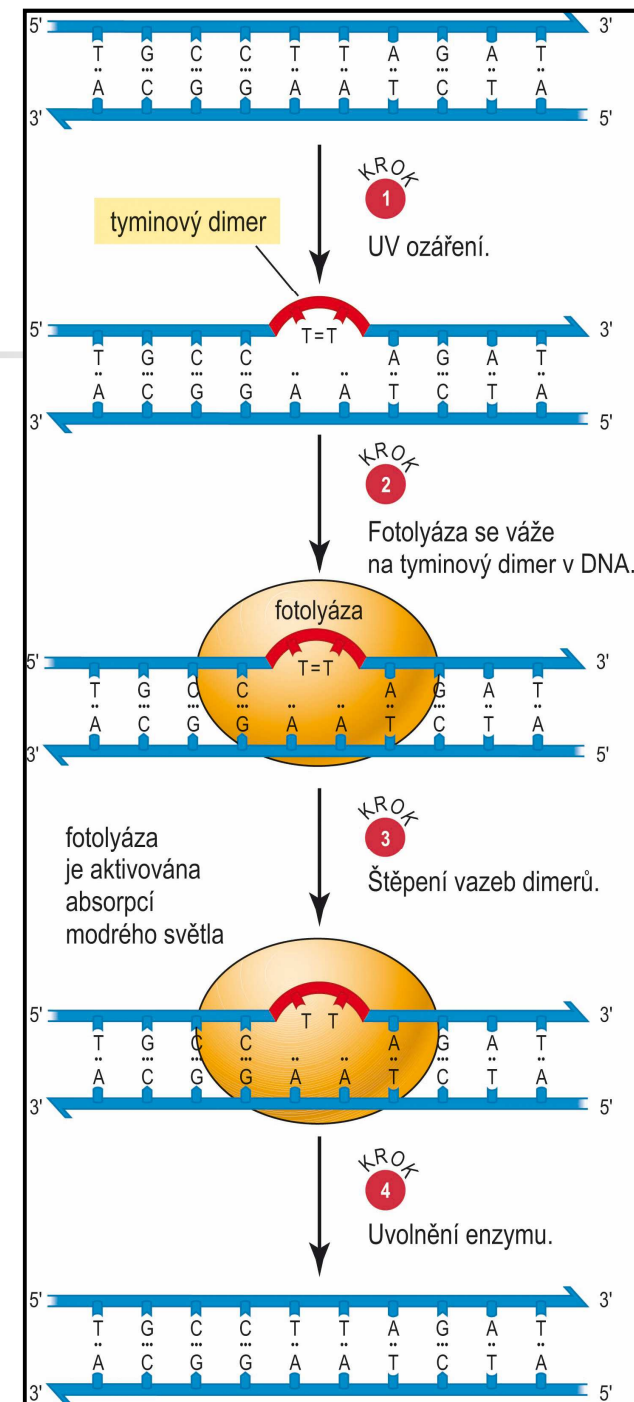
Poškození DNA ultrafialovým zářením



- v důsledku kovalentních křížových vazeb mezi sousedními tyminy vznikají v DNA po UV záření **tyminové dimery**

Fotoreaktivace

- oprava závislá na světle
- **odstraňuje tyminové dimery**
- zajištěna enzymem **DNA-fotolyázou**, který je aktivován viditelným světlem
- DNA-fotolyáza dimery rozpoznává, naváže se na ně a rozštěpí kovalentní křížové vazby s využitím světelné energie
- vazba na dimery nastává i ve tmě, štěpení jen po aktivaci světelnou energií





Na opravách DNA závisí stabilita genů

- opravné mechanismy vycházejí z existence dvou kopií genetické informace v dvoušroubovici DNA
- poškozený řetězec je opraven podle nepoškozeného
- poškozený řetězec je identifikován podle atypických struktur DNA
- mutace v genech kódujících reparační proteiny zvyšují frekvenci mutací, často vedou k predispozici k rakovině

Dědičné choroby způsobené poruchami opravy DNA



- **xeroderma pigmentosum** – extrémní citlivost k slunečnímu záření, vznik nádorů kůže
- **důsledek poruchy v opravě DNA po UV záření** (tyminových dimerů)
- mutace v genech kódujících proteiny zapojené do nukleotidové excizní opravy
- často je postižena excinukleázová aktivita





Dědičné choroby způsobené poruchami opravy DNA

- **Cocaynův syndrom** – opožděný růst, poruchy mentálních schopností
- **trichothiodystrofie** – krátké končetiny, lomivé vlasy, šupinatá pokožka, psychomotorická retardace
- **důsledek poruch v nukleotidové excizní opravě**



Dědičné choroby způsobené poruchami opravy DNA

Ataxia-telangiectasia

Fanconiho anémie

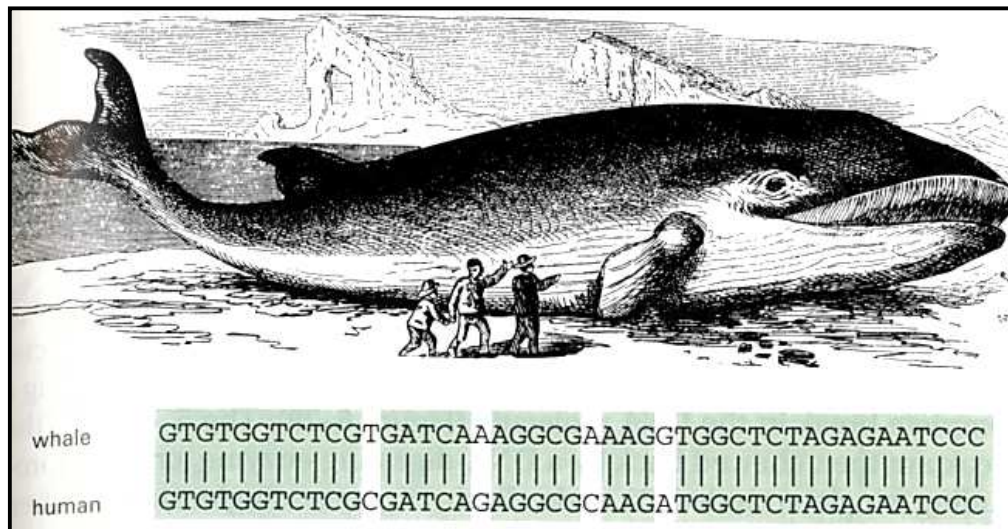
Bloomův syndrom

Wernerův syndrom

- vysoká citlivost k ionizujícímu záření
- chyby v opravách DNA
- vysoká četnost chromozomových aberací
- vysoké riziko malignit

Mezidruhová příbuznost DNA

- díky opravným mechanismům se změny ve struktuře DNA v průběhu evoluce hromadí pomalu
- mezi člověkem a šimpanzem je asi 5 milionů let divergence, ale jejich nukleotidové sekvence v DNA jsou z 96% identické
- díky přesnosti procesů replikace a reparace došlo během 100 milionů let jen k minimálním změnám genetické informace





Rekombinace DNA

- výměna úseků molekul DNA mezi chromozomy
- nastává často během meiozy při pohlavním rozmnožování – výměny částí homologních chromozomů
- zvětšení genetické diversity u potomstva – evoluční výhoda
- existuje i v prokaryotických buňkách (po přenosu cizorodé DNA transformací, transdukcí nebo konjugací)

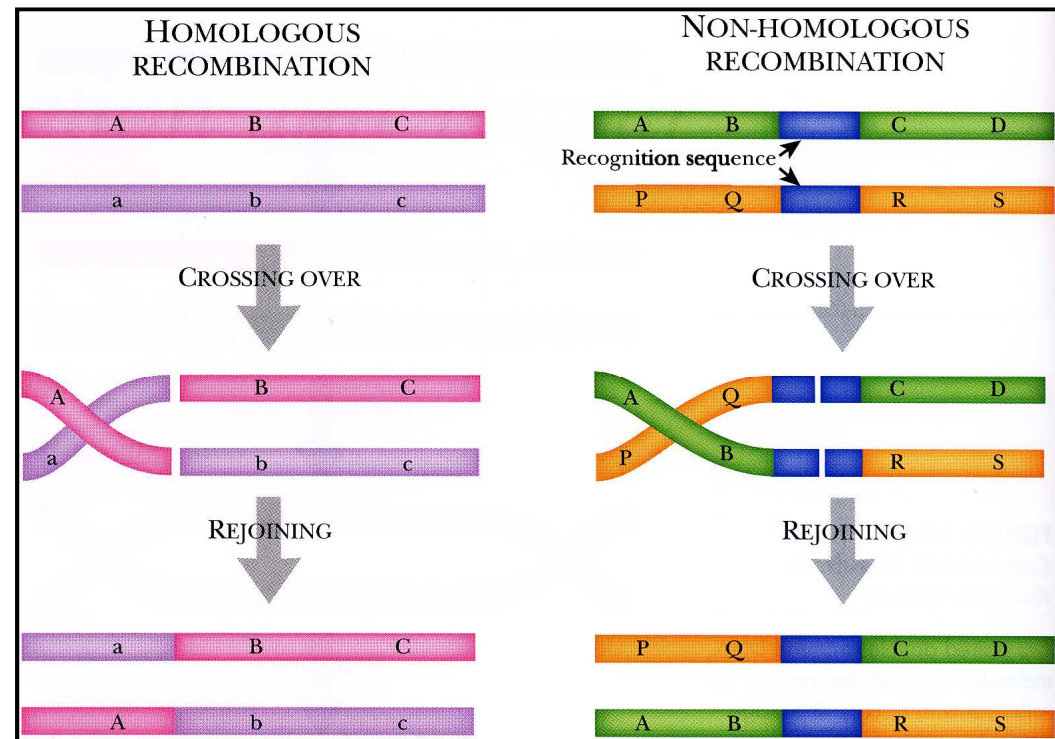
Rekombinace homologní a nehomologní

homologní

- výměna genetického materiálu mezi chromozomy, které jsou natolik podobné, že mezi nimi může dojít k párování bází
- běžná mezi dvěma kopiemi téhož chromozomu (v meioze) a při opravách zlomů v DNA

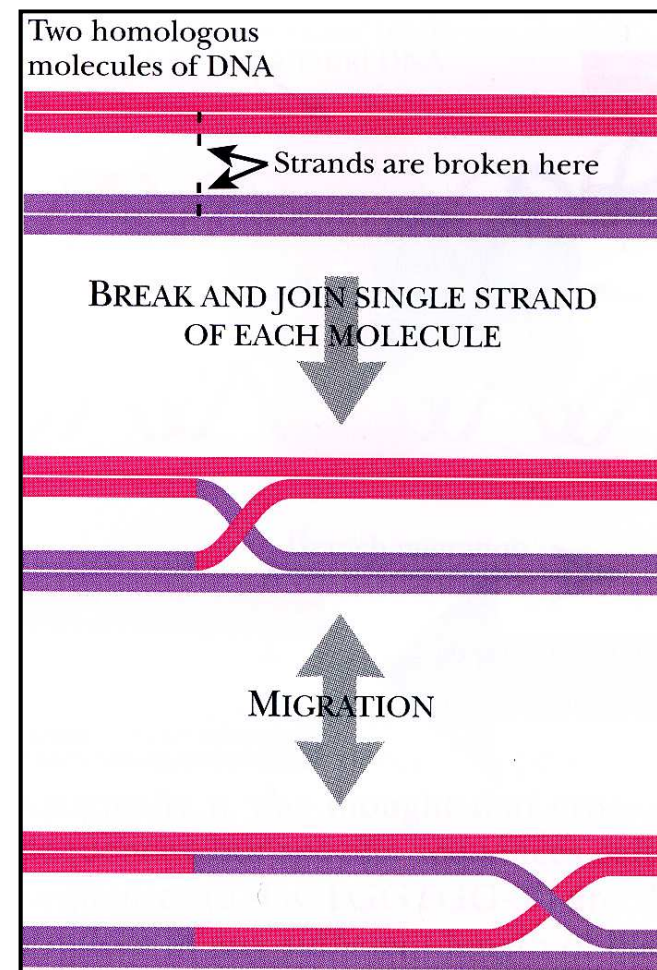
nehomologní

- nevyžaduje sekvenční homologii



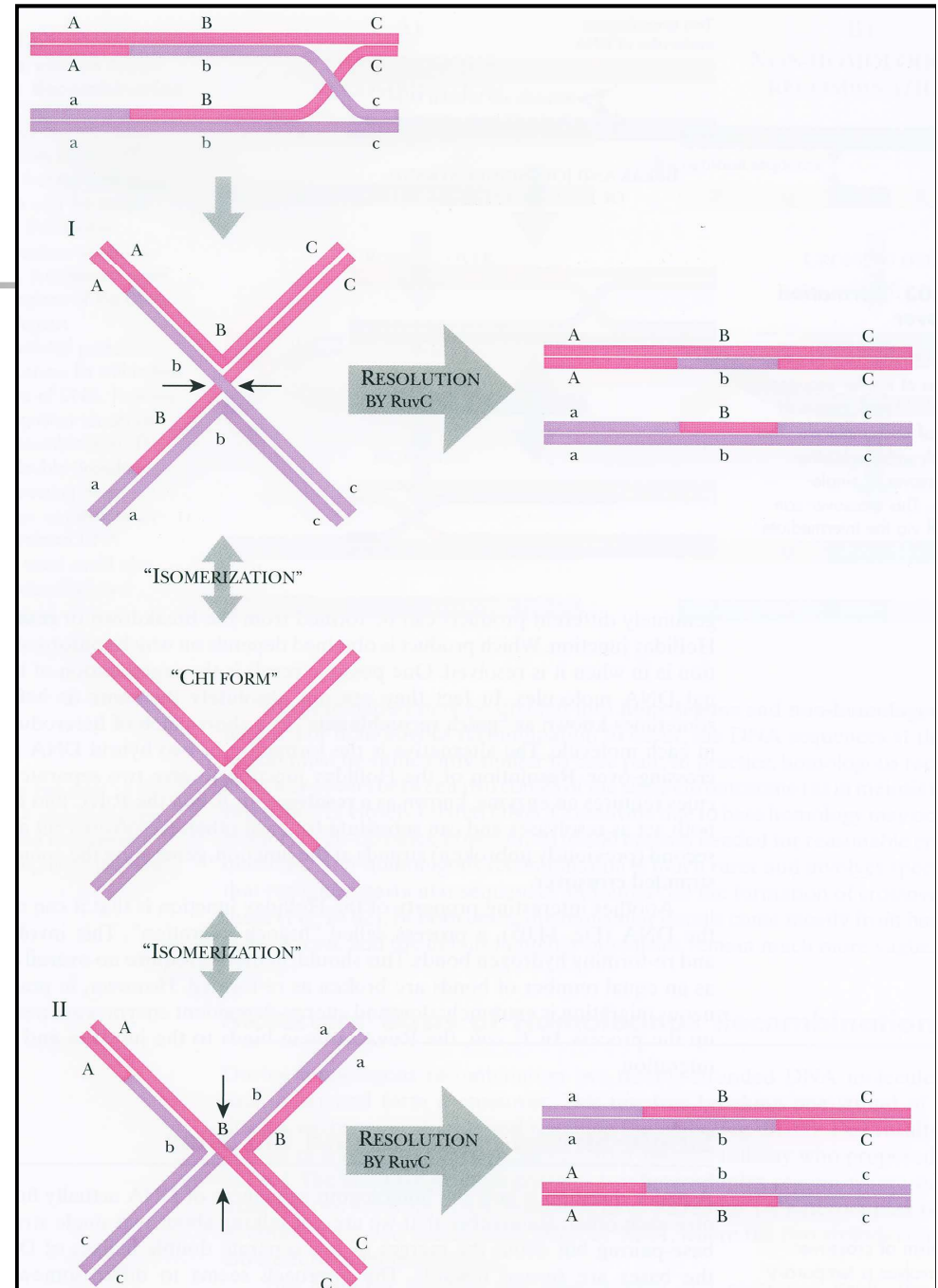
Molekulární základ homologní rekombinace

- vzájemné rozeznání homologních úseků dvouřetězcových DNA
- přerušení jednoho řetězce každé dvoušroubovice
- výměna řetězců
- znovuspojení za vzniku Hollidayovy struktury
- reakce zprostředkovány rekombinačními enzymy



Dokončení rekombinace

- Hollidayova struktura může izomerizovat
- oddělení rekombinantních molekul rezolvázou





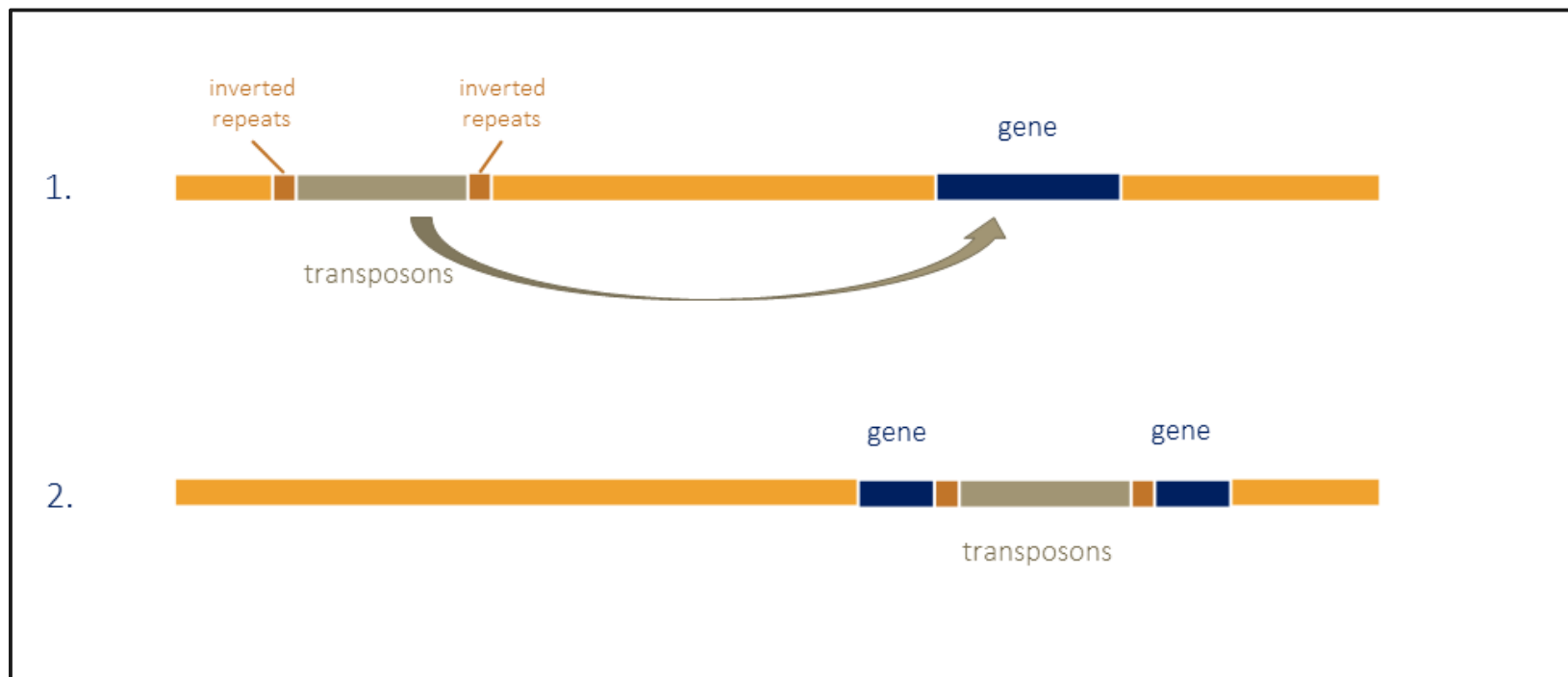
Místně specifická rekombinace

- mezi nehomologními sekvencemi
- mechanismus, kterým se přesouvají mobilní genetické elementy
- řízená enzymy, které rozeznávají krátké sekvence na koncích mobilních elementů, nevyžadují rozsáhlejší homologie DNA

Transponovatelné genetické elementy



- sekvence DNA, které se mohou přemísťovat v genomu (náhodně)
- neexistují samostatně jako plazmidy nebo viry
- vymezeny koncovými sekvencemi
- významný zdroj genomové nestability





Transponovatelné elementy: celkový přehled

- výskyt v genomech mnoha druhů (bakterie, houby, rostliny, živočichové)
- často tvoří jejich významnou součást (4% u kvasinek, 70% u některých obojživelníků a rostlin)
- nesou gen kódující enzym pro vlastní transpozici
- ovlivňují strukturu chromozomů a genovou expresi

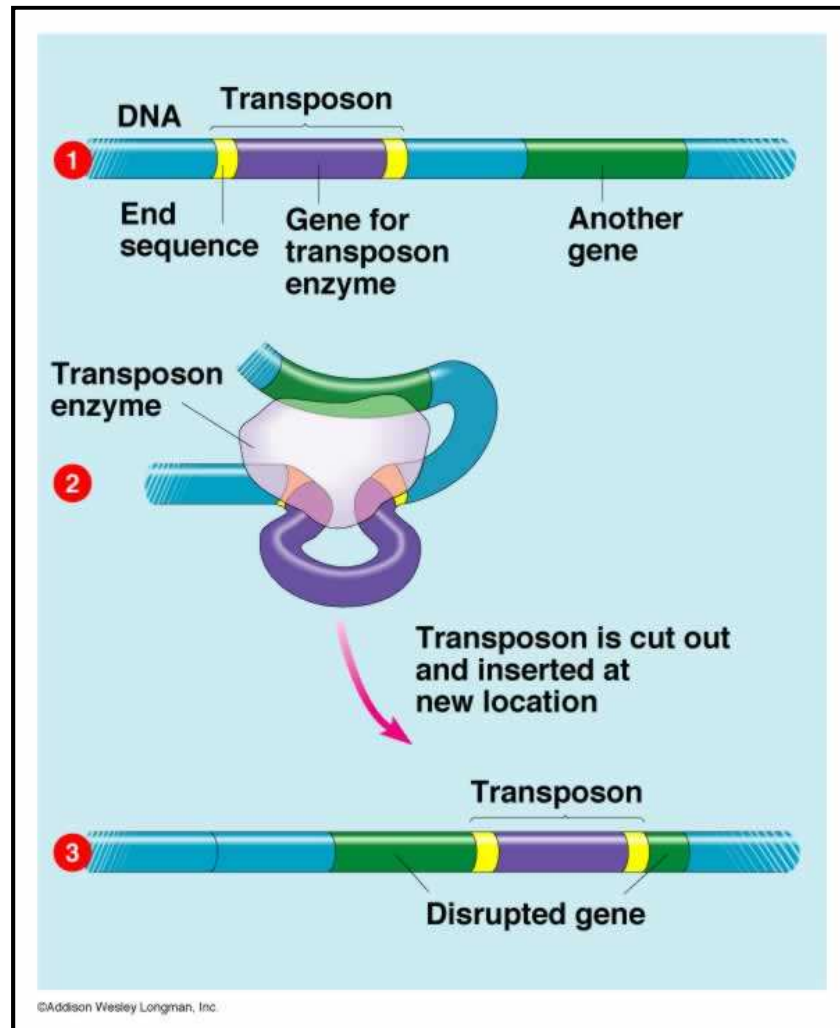
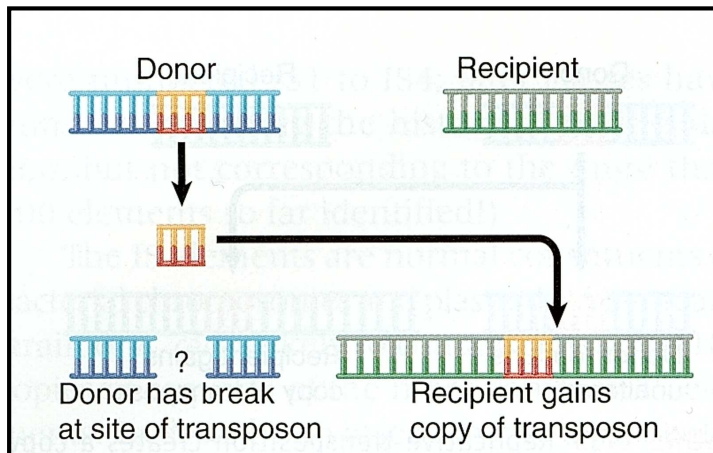
- strukturní a funkční odlišnosti: 3 třídy
 - **transpozony „cut and paste“**
 - **replikativní transpozony**
 - **retrotranspozony**



Cut (CTRL-X)

Transponovatelné elementy „cut and paste“

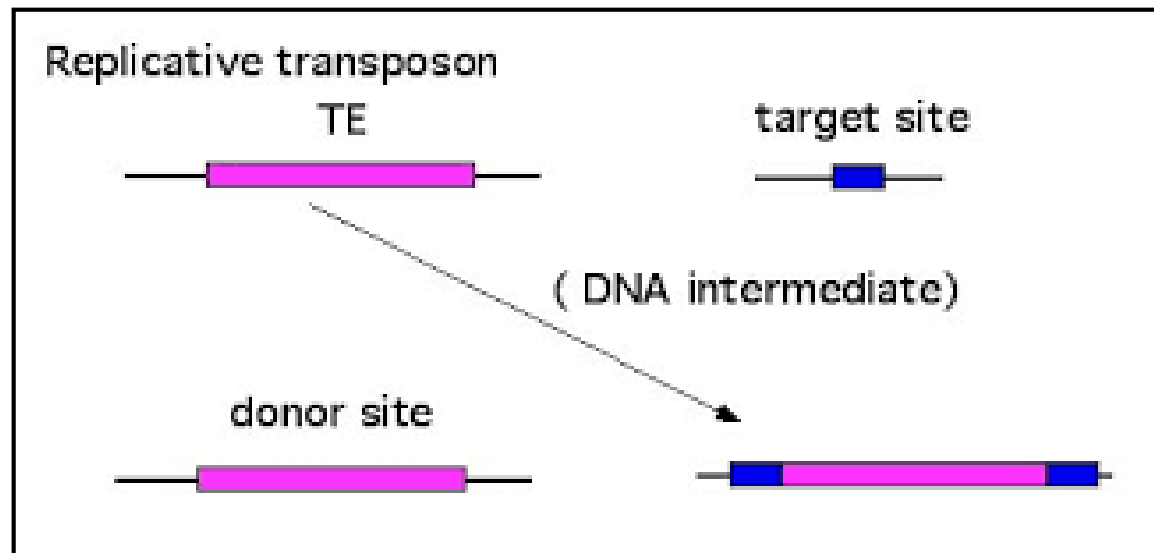
- nereplikativní
- vyštěpení a přesun
- oba kroky řízeny enzymaticky
- v donorovém místě zůstává DNA přerušena, což může být letální pokud nedojde k opravě
- nutná transponáza





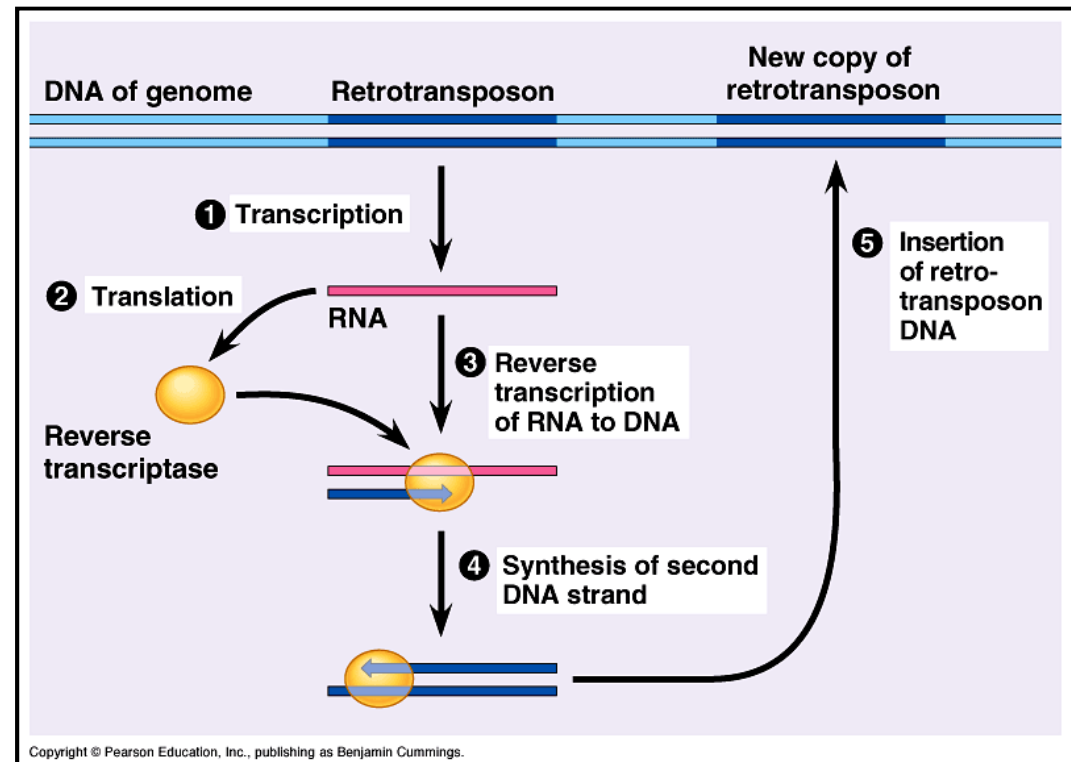
Replikativní transpozony

- transpozice provázena replikací
- jedna kopie transpozonu zůstává v původním místě a jedna kopie se začleňuje do nového místa
- nutná transponáza a rezolváza
- vzácnější než „cut and paste“



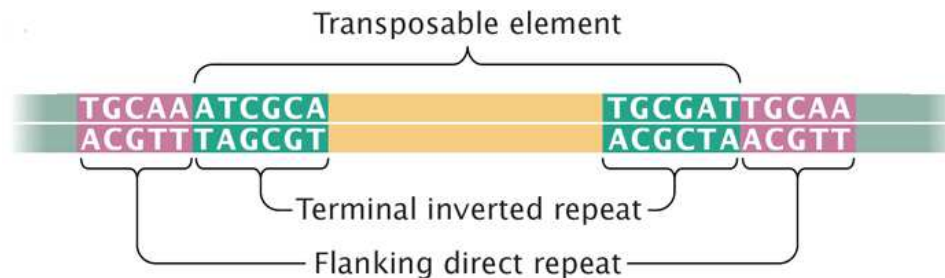
Retrotranspozony

- kódují zpětnou transkriptázu
- šíří se procesem retropozice, který je zprostředkován RNA intermediátem a má duplikativní charakter
- do genomu se začleňuje kopie transpozonu vytvořená zpětnou transkripcí
- při retropozici se střídá transkripce se zpětnou transkripcí
- na rozdíl od retrovirů se netvoří virové částice – pouze nitrobuněčný cyklus



Transponovatelné elementy u bakterií

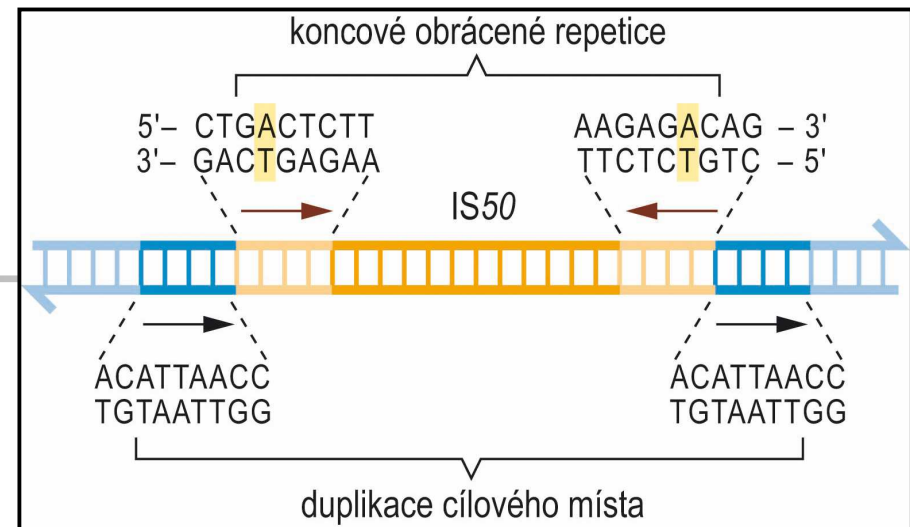
- přemísťují se v rámci bakteriálního chromozomu nebo mezi chromozomem a plazmidem
- obklopeny přímými repeticemi v důsledku transpozice a obrácenými repeticemi (vymezuujícími konec elementu)



Hlavní typy:

- **IS-elementy** - obsahují pouze geny pro transpozici
- **složené transpozony** a **Tn3-elementy** - obsahují navíc geny, které kódují produkty nesouvisející s procesem transpozice

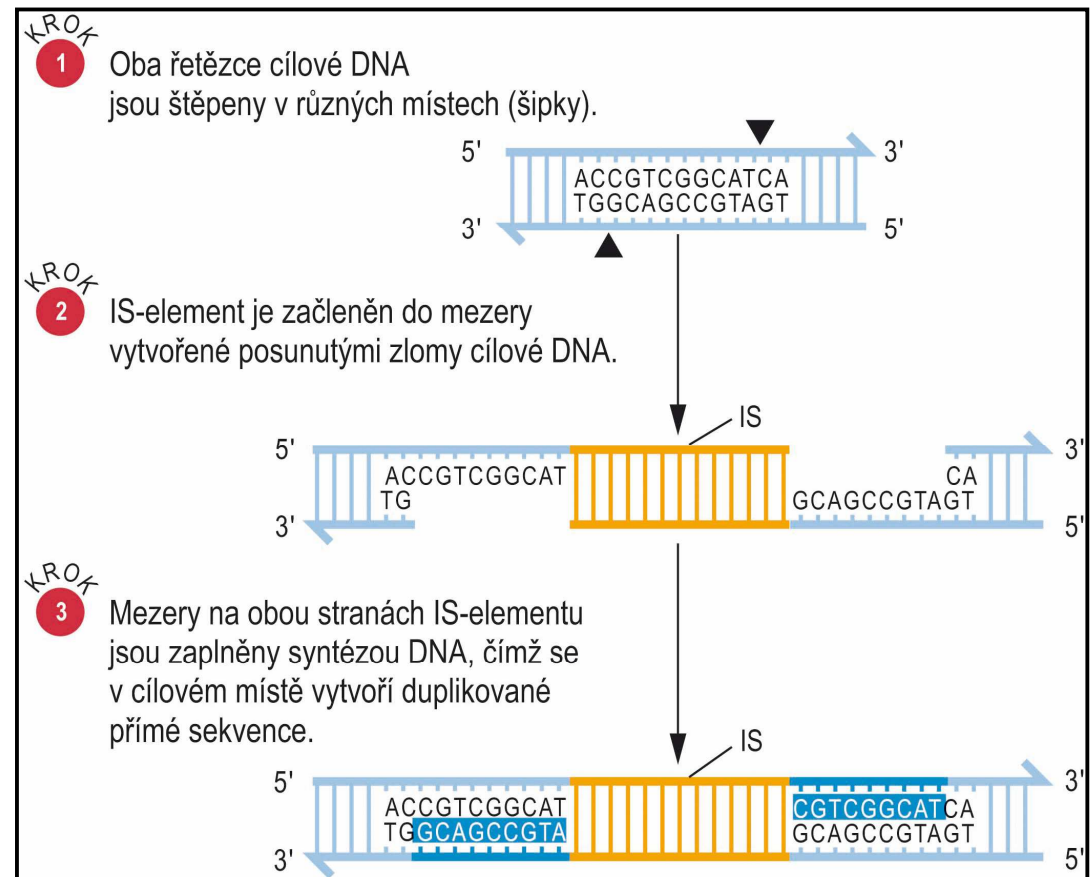
IS-elementy



- obvykle menší než 2,5 kb
- ohraničeny krátkými **obrácenými koncovými repeticemi**
- mutace v koncových repeticích eliminuje přemísťovací schopnost
- obsahují pouze geny pro zajištění a regulaci transpozice
- **kódují transponázu**: váže se ke koncům elementu, kde štěpí oba řetězce DNA – uvolnění elementu

IS-elementy

- v místě začlenění nastává duplikace části cílové DNA
- duplikované oblasti dlouhé 2-13 pb se nacházejí po obou stranách elementu a mají charakter přímých repetit - důsledek doplnění ssDNA na dsDNA
- mohou ovlivnit expresi genu, do kterého se začlení



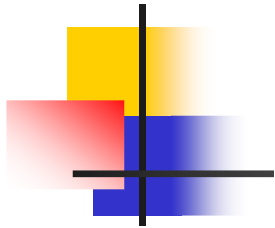
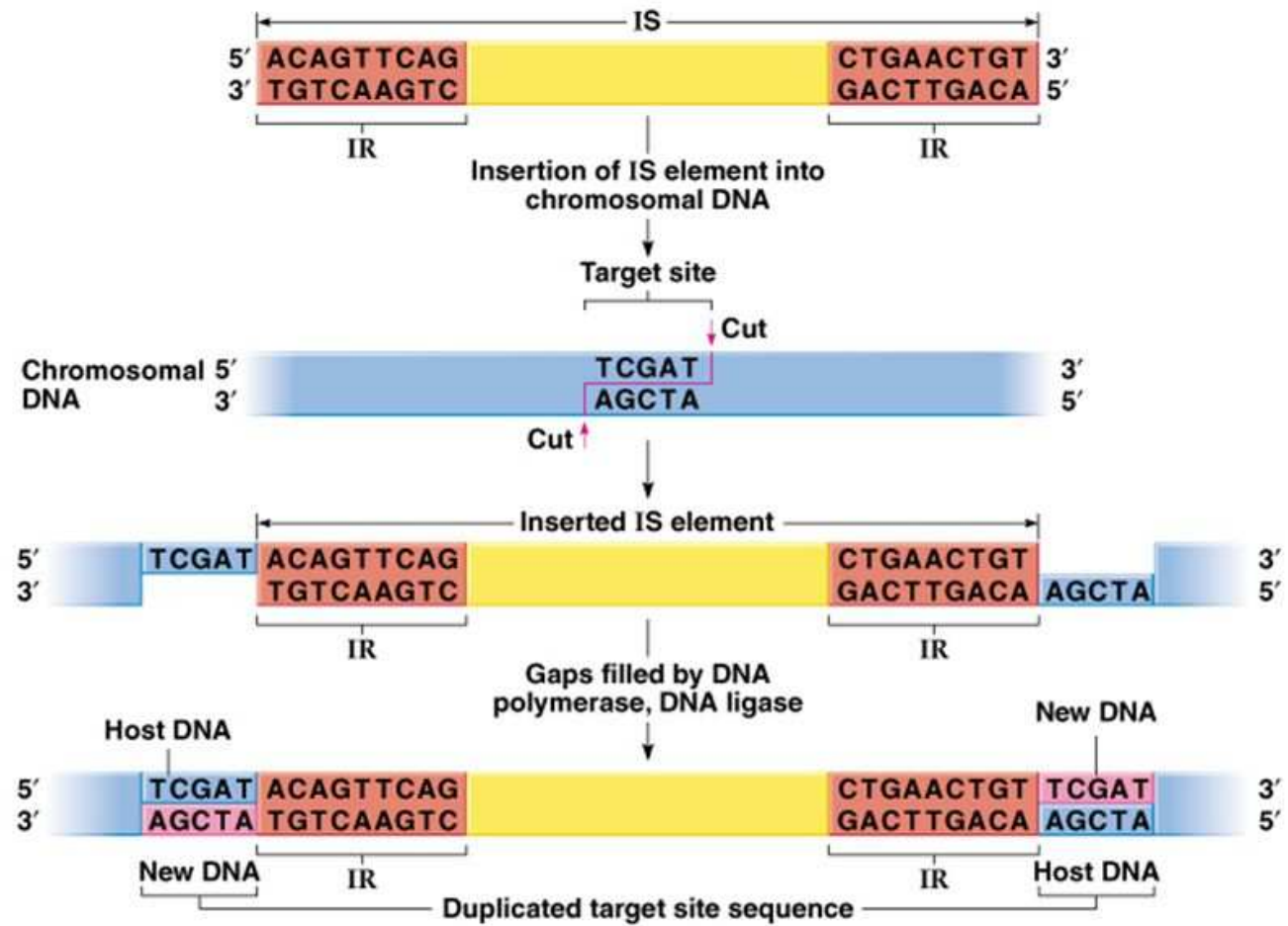
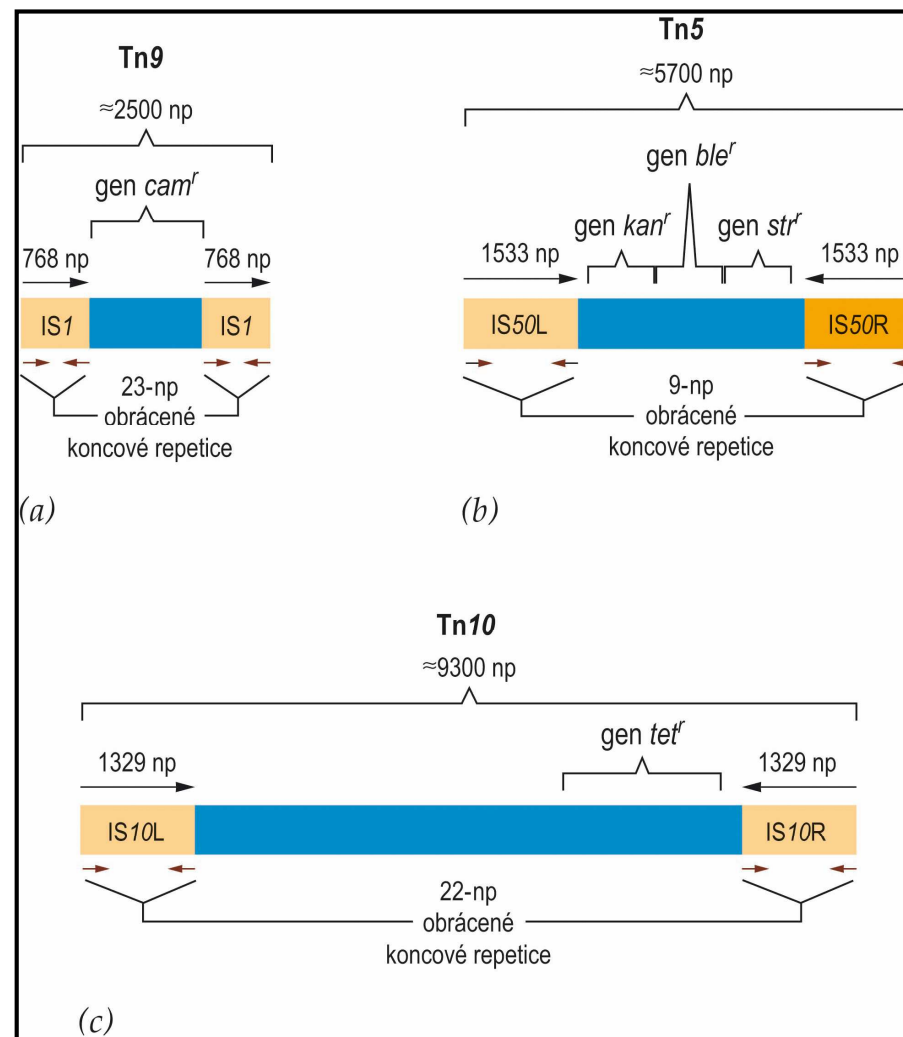


Fig. 7.20, Integration of IS element in chromosomal DNA.

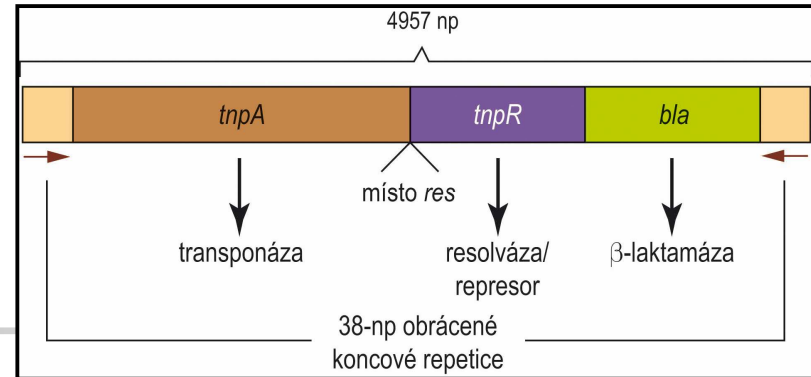


Složené transpozony (Tn)

- obdobné koncové struktury
- nesou rezistenční markery

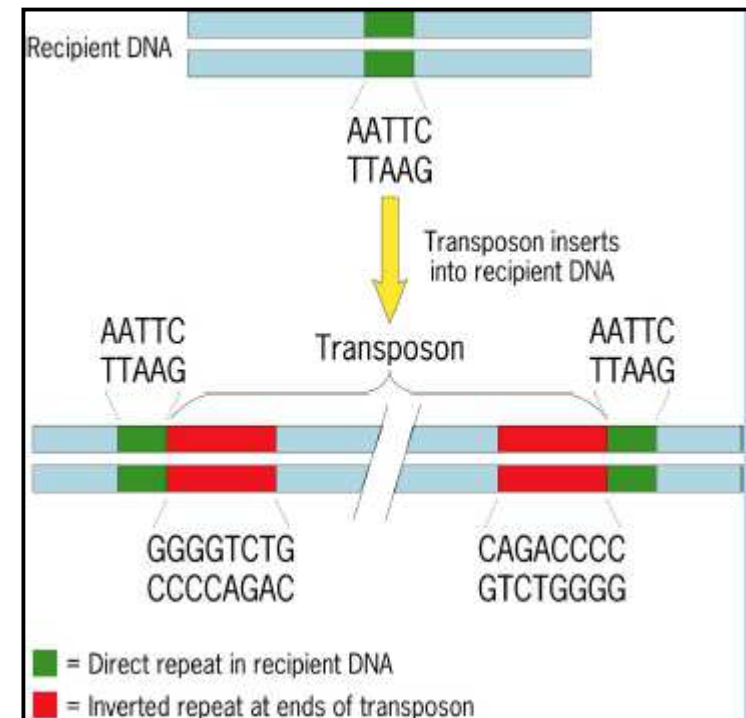


Transpozon Tn3



- obsahuje geny, které nejsou pro transpozici nezbytné
- na koncích jsou jednoduchá obrácená opakování
- v cílovém místě nastává duplikace

Struktura:



- gen pro transponázu/rezolvázu a jejich represor
- gen pro beta-laktamázu (rezistence k Amp)



Význam bakteriálních transpozonů v lékařství

- často obsahují geny pro rezistenci k antibiotikům
- geny se mohou snadnou šířit a zvyšovat odolnost patogenních bakterií k antibiotikům
- komplikace léčby infekčních onemocnění
- šíření rezistence umožňuje nadužívání antibiotik, šíření rezistenčních genů transpozony a konjugací



Transpozony u eukaryot

rozšířené elementy „cut and paste“ a retrotranspozony

- P-elementy u drozofily
- Ty elementy u kvasinek
- u člověka retrotranspozony LINE tvoří asi 15% genomu (většinou imobilní „fosilie“, které kvůli mutacím nejsou schopny transpozice)
- některé si pohyblivost udržují a mohou způsobit choroby



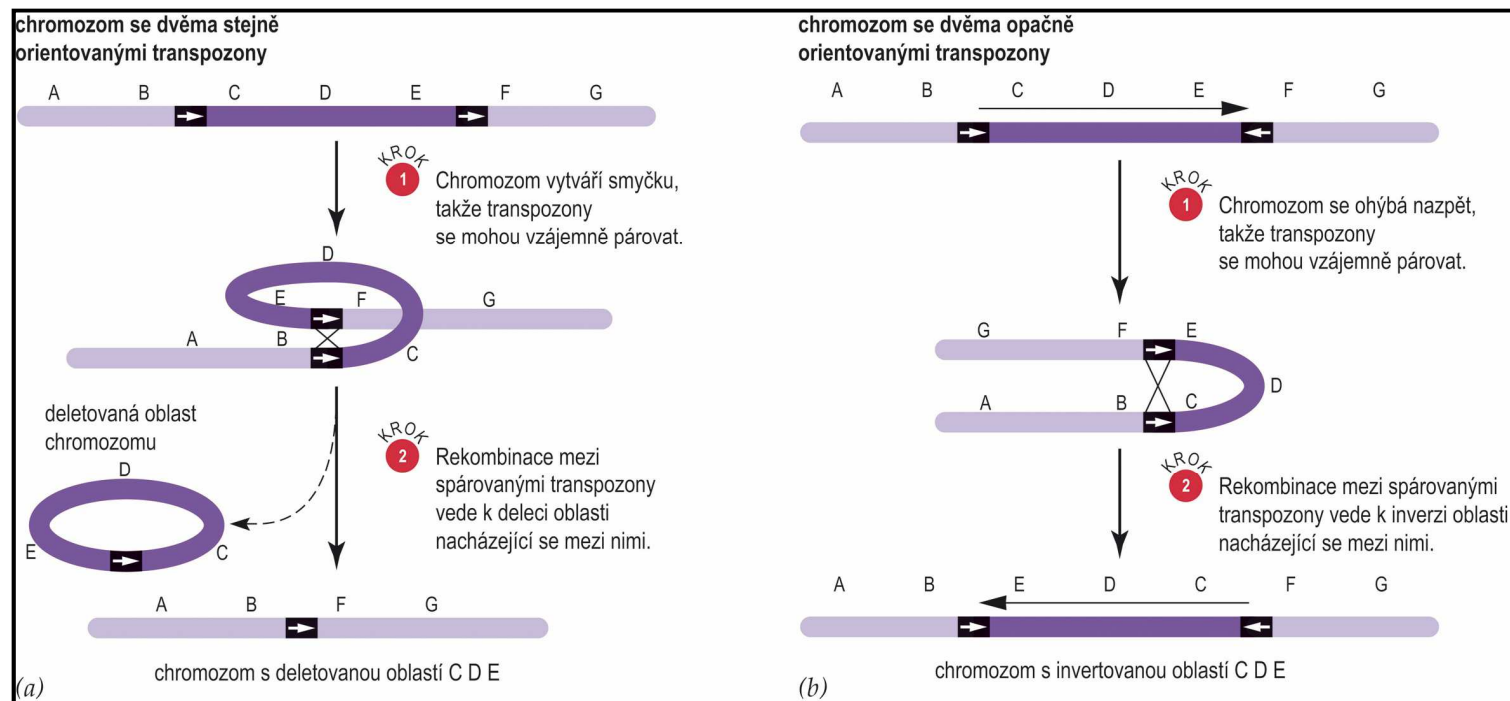
Sekvence Alu v genomu člověka

- retrotranspozony
- krátká sekvence (350 pb)
- 1 milion kopií, 11% lidského genomu
- řazeny do „junk“ DNA, ale zřejmě hrají roli v určitých buněčných pochodech (např. představují místo vazby kohesinových komplexů, které udržují replikované chromozomy u sebe před segregací)

Význam transponovatelných elementů

pro organizaci genomu

- jeho podstatná součást
- zvyšují **četnost mutací** (u drozofily se odhaduje, že vyvolávají až polovinu spontánních mutací)
- indukce **chromozomových přestaveb** vyvolaná rekombinací mezi transpozony





Význam

transponovatelných elementů

pro evoluci

- přirozené nástroje genového inženýrství
- šíří se a tím mohou svým hostitelům poskytovat selekční výhodu
- jiné jsou genovými parazity