

ELEMENTS TRANSPOSABLES, DE L'EXCEPCIÓ A LA NORMA

FERRAN CASALS

*Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine, Universitat de Mont-real,
Mont-real, Quebec, Canadà.*

Adreça per a la correspondència: Ferran Casals. Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine, Universitat de Mont-real. 3175 Côte Sainte-Catherine, Mont-real, Quebec. H3T 1C5, Canadà. Adreça electrònica: *ferran.casals.lopez@umontreal.ca*.

RESUM

Els elements transposables són seqüències amb la capacitat de canviar la seva posició en el genoma. Són uns components molt abundants, que en el cas del genoma humà representen fins al 50 % del genoma. Tot i la seva gran diversitat, es poden agrupar en dos grans tipus, segons el seu mecanisme de mobilització. Essencialment són considerats paràsits intracel·lulars, amb una gran habilitat per replicar-se i evitar ser eliminats per l'hoste. A més de mobilitzar-se dins del genoma i transmetre's verticalment a la descendència, molts elements transposables han estat capaços de saltar la barrera de les espècies i transferir-se horitzontalment entre els genomes. La genètica ha desenvolupat diferents mètodes per detectar els elements transposables dins de les seqüències genòmiques i estudiar-ne el comportament, tant dins com entre les espècies. En alguns casos el genoma ha domesticat un element transposable, que desenvolupa una funció cel·lular. Finalment, constitueixen una font de variabilitat, que és la matèria primera per a l'evolució de les espècies.

Paraules clau: elements transposables, transposons, retrotransposons, genoma, selecció natural.

TRANSPOSABLE ELEMENTS: FROM EXCEPTION TO NORM

SUMMARY

Transposable elements are sequences with the ability to change their position in the genome. They are very abundant, representing up to 50% of the sequence in the case of the human genome. In spite of their high diversity they can be grouped into two big classes, according to their mechanism of mobilization. They are essentially considered to be intracellular parasites, with a great ability to replicate and to avoid elimination by the host.

Besides mobilizing inside the genome and being vertically transmitted to descendants, several transposable elements have been able to cross the species borders, horizontally transmitting across genomes. Genetics has developed different methods to detect transposable elements in genome sequences, as well as to study their behavior within and between species. In some cases genomes have been able to domesticate some of them, those that are developing cellular functions. Finally, they are a source of variability, the raw material for the evolution of species.

Key words: transposable elements, transposons, retrotransposons, genome, natural selection.

INTRODUCCIÓ

L'any 1948 Barbara McClintock va descriure per primera vegada els elements transposables. Es tractava de dos elements «controladors» que tenien la capacitat de canviar la seva posició en el cromosoma, i afectaven així la coloració dels grans de blat de moro (McClintock, 1950). Inicialment els seus resultats no van ser molt ben rebuts per la comunitat científica, ja que posaven en dubte la idea del genoma com una col·lecció de gens amb una posició fixa en els cromosomes. Va ser a principis dels anys setanta quan, amb l'aparició de la biologia molecular, es van comprendre les bases de la transposició i es van confirmar els descobriments de McClintock. L'any 1983 va rebre el Premi Nobel pel descobriment de la transposició genètica.

Tot i que el nombre d'elements transposables descrits augmentava, així com les proves que el genoma contenia una fracció molt important de DNA repetitiu, els elements transposables van seguir sent considerats durant força temps una raresa, una petita excepció al comportament de la resta dels elements del genoma, amb una posició fixa en els cromosomes. Actualment, quan encara estem digerint la gran quantitat de dades que les noves tecnologies de la biologia molecular ens han proporcionat i que ha tingut un dels punts culminants en la seqüenciació de genomes sencers, sabem que

els elements transposables són uns components extremadament abundants dels genomes (vegeu la taula 1). Els elements transposables s'han descrit pràcticament en tots els genomes eucariotes totalment o parcialment analitzats. Curiosament, fins ara l'única excepció és el paràsit causatiu de la malària, *Plasmodium falciparum* (Gardner *et al.*, 2002). Per a la resta d'organismes, l'abundància d'elements transposables és molt variable, i arriba a representar fins al 80 % del genoma en algunes plantes. De fet, cal interpretar els valors obtinguts com a subestimes del contingut real d'elements transposables per dos motius. En primer lloc, les regions heterocromàtiques del genoma són difícils de seqüenciar, i els genomes «complets» de què disposem no contenen una part important d'aquestes seqüències. Com veurem més endavant, aquestes regions contenen molts elements transposables. En segon lloc, els genomes contenen moltes còpies inactives o «fòssils» d'elements transposables, insercions antigues que han acumulat mutacions i han perdut la capacitat de mobilitzar-se. Algunes d'aquestes còpies estan tan degenerades que són difícilment recognoscibles per homologia amb altres elements, i no han estat comptades com a DNA procedent d'elements transposables.

TAULA 1. Abundància dels elements transposables en diferents espècies amb els genomes seqüenciats

Espècie	Genoma (Mb)	Còpies ET	% del genoma			
			Total ET	Classe I LTR	Classe I no LTR	Classe II
<i>Sacharomyces cerevisiae</i> ¹	12	331	3,1	3,1	0	0
<i>Caenorhabditis elegans</i> ²	97	3.718	6,5	0,1	0,4	5,3
<i>Arabidopsis thaliana</i> ³	125	5.602	14	6,4	0,7	6,8
<i>Drosophila melanogaster</i> ⁴	137	1.572	3,1	1,5	0,7	0,7
<i>Mus musculus</i> ⁵	2.700	2,9 × 10 ⁶	38,6	9,9	27,4	0,9
<i>Homo sapiens</i> ⁶	2.900	3,2 × 10 ⁶	44,4	8,1	33,4	2,8

ET: element transposable. ¹(Kim *et al.*, 1998); ²(Duret *et al.*, 2000); ³(The Arabidopsis Genome Initiative, 2000); ⁴(Kaminker *et al.*, 2002); ⁵(Waterston *et al.*, 2002); ⁶(Lander *et al.*, 2001).

TIPUS D'ELEMENTS TRANSPOSABLES

Els elements transposables s'han classificat segons el seu mecanisme de transposició en dos grans grups: elements de classe I o retrotransposons, i elements de classe II o transposons (Finnegan, 1989) (vegeu la figura 1). Tot i l'aparició d'alguns nous tipus d'elements transposables, aquesta separació en dos grans grups continua vigent (Wicker *et al.*, 2007). En general els elements de classe I són més abundants, però la distribució de les famílies d'elements transposables canvia molt entre les espècies, i es troben sovint elements molt freqüents en algunes espècies que pràcticament no es troben en altres. Un aspecte comú als diferents tipus d'element és que sovint produeixen una petita duplicació als dos costats de l'element de la seqüència on s'insereixen (vegeu la figura 2). La longitud d'aquesta duplicació és característica de cada element, i es produeix perquè els enzims encarregats de la inserció de l'element produeixen extrems cohesius en tallar la cadena de DNA, que després de la inserció seran reomplerts per una polimerasa.

Els elements de classe I es transposen per replicació, mitjançant un intermediari de RNA que es retrotranscriu abans de la no-

va inserció (mecanisme DNA-RNA-DNA). Un cop l'element ha estat transcrit a RNA, una retrotranscriptasa en torna a produir una còpia de DNA, llesta per tornar a inserir-se en el genoma. Aquest mecanisme de transposició és un mecanisme replicatiu, en què la inserció original de l'element no s'escindeix. Per tant, el nombre d'elements d'aquesta classe augmenta després de la transposició. Aquests elements s'han trobat majoritàriament en eucariotes, on solen ser el tipus majoritari d'elements transposables. Els elements de classe I se subdivideixen en dues classes més, segons la presència o no de repeticions llargues invertides (LTR) als dos extrems de l'element.

L'estructura dels retrotransposons amb LTR és similar a la dels retrovirus. La seva mida és relativament gran, habitualment 5-9 kb. Els LTR tenen una mida de 250-600 pb, i envolten una regió que conté dos marcs de lectura oberts (ORF) homòlegs als dominis codificants *gag* i *pol* dels retrovirus (Capy *et al.*, 1998) que codifiquen les proteïnes necessàries per al procediment de mobilització d'aquests elements. És, doncs, molt evident la relació evolutiva existent entre els retrovirus i aquests elements, que molt probablement s'han originat a partir de retrovirus que han perdut la capacitat de mobilitzar-se i infectar noves cèl·lules. D'altra

banda, els retrotransposons sense LTR es divideixen en dues classes més, LINE i SINE, i són components extremadament abundants d'alguns genomes. Els LINE solen contenir els ORF que els permeten mobilitzar-se, i presenten unes seqüències riques en adenosines a l'extrem 3'. La seva mida és de 5-8 kb, però sovint les còpies estan delecionades en l'extrem 5'. Aquests elements delecionats sovint no es poden mobilitzar ni en presència dels enzims produïts per altres elements complets, ja que han perdut seqüències necessàries per a la retrotranscripció. El genoma humà conté més de mig milió de còpies de l'element LINE L1. Els SINE generalment tenen una mida inferior a 500 pb. La majoria d'aquests elements provenen de gens de RNA de transferència, excepte els de la família *Alu/B1* de mamífers, que provenen d'un pseudogèn processat del gen 7SL RNA, un component citoplasmàtic essencial per reconèixer i eliminar els senyals peptídics de les proteïnes. Els SINE no contenen cap ORF que codifi-

qui proteïnes que permetin la seva transposició, i sembla que utilitzen els enzims produïts pels elements LINE. L'element SINE *Alu* és també extraordinàriament freqüent en el genoma humà, que en conté més d'un milió de còpies.

Els elements de classe II es transposen per escissió directa, sense utilitzar cap intermediari (mecanisme DNA-DNA). Principalment es mobilitzen seguint un procediment de «tallar i enganxar», en què l'element s'escindeix del lloc original i s'insereix en qualsevol altre lloc del genoma. Tot i ser un mecanisme no replicatiu alguns elements de classe II també augmenten en nombre durant la transposició. Aquests elements es transposen durant la síntesi de DNA, i es mouen de DNA replicat a DNA no replicat. La classe II és força heterogènia, i la mida dels elements generalment és inferior a la dels elements de classe I. Estructuralment la seva característica principal és la presència de repeticions terminals invertides (ITR). Els ITR solen tenir una mida inferior

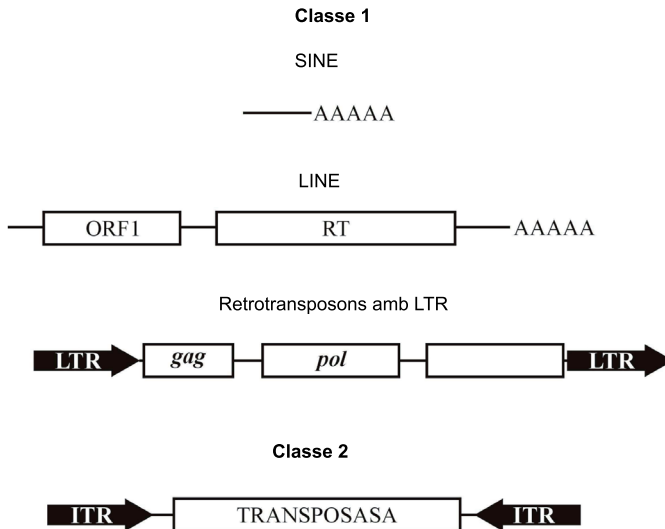


FIGURA 1. Esquema dels diferents tipus d'elements transposables. RT: retrotranscriptasa.

als 50 pb. La regió central de l'element habitualment conté un ORF que codifica una transposasa. Aquest enzim i els ITR són suficients per a la transposició. Molts elements de classe II presenten nombroses delecions, i sovint mantenen els seus extrems però no la seqüència completa de la transposasa. Aquests elements no autònoms poden ser mobilitzats per la transposasa codificada per altres elements.

COM ES PODEN DETECTAR ELS ELEMENTS TRANSPOSABLES?

Les seqüències repetitives, incloent-hi els elements transposables, són un dels majors problemes trobats a l'hora de seqüenciar, anotar o alinear genomes. Per això, en els darrers anys s'han desenvolupat diferents eines bioinformàtiques per a la detecció d'elements transposables en les seqüències genòmiques (Bergman i Quesneville, 2007). El més habitual és cercar la seqüència d'un element descrit en una espècie en les seqüències genòmiques d'altres espècies. És, per tant, un mètode basat en l'homologia de les seqüències de DNA o de proteïna, amb l'inconvenient que majoritàriament només s'obtiniran elements ja descrits i encara actius, ja que hauran mantingut la semblança de les seqüències. Un altre tipus de mètode es basa en la cerca d'estructures típiques dels elements transposables, per exemple la presència de LTR o ITR propers. Aquestes cerques permeten la detecció d'elements ja coneguts i també de nous, ja que no és necessària la conservació de la seqüència entre espècies.

Però per descriure nous elements el més habitual són estratègies basades en la natura repetitiva dels elements transposables. La més utilitzada es basa en la detecció de parelles de seqüències similars en diferents llocs del genoma, i a partir d'aquestes se'n

poden buscar d'altres. Aquesta aproximació té, però, alguns problemes, com la detecció d'elements amb molt baix nombre de còpies, per exemple aquells amb només una còpia en el genoma, i l'obtenció d'altres seqüències repetitives, com duplicacions segmentals o seqüències satèl·lit. Finalment, també s'utilitza la genòmica comparativa, és a dir, l'alineament de seqüències procedents de diferents espècies. En aquest cas, es tracta d'analitzar les posicions on els alineaments múltiples es trenquen, a causa d'una inserció en alguna de les seqüències. L'alineament de totes les insercions permet detectar seqüències repetitives, probablement elements transposables (Caspi i Pachter, 2006). La gran quantitat de dades sobre genomes seqüenciats completament, amb diferents nivells de qualitat fa molt recomanable no confiar únicament en un dels mètodes i combinar les diferents aproximacions presentades, i així es minimitza el risc de no detectar alguns elements i s'augmenta la fiabilitat dels resultats.

LES CLAUS DE L'ÈXIT

Hem vist que els elements transposables són components molt abundants del genoma, amb alguns elements que poden arribar a tenir milions de còpies en els cromosomes d'una espècie. Com han aconseguit aquest èxit evolutiu? Una possible explicació seria que no tinguin cap efecte sobre el genoma hoste. Però sembla molt improbable que la presència d'uns elements capaços de mobilitzar-se en el genoma no tinguin cap conseqüència. Imaginem-nos, per exemple, que un element s'insereix dins de la regió codificant d'un gen. El més possible és que aquest gen perdi la seva funcionalitat, i això ben segur que tindrà conseqüències negatives per a l'organisme. Per tant, cal esperar que la majoria dels elements

transposables tinguin un efecte negatiu sobre els hostes, causat per la seva presència o mobilització. No cal que afecti una regió codificadora per tenir efectes perjudicials, ja que la inserció en altres regions com introns, on podria afectar el processament de l'RNA, o en seqüències reguladores del gen, on modificaria el seu patró d'expressió, pot tenir també conseqüències greus. A més, els elements transposables poden conferir al genoma certa inestabilitat, poden produir talls a la cadena de DNA com a conseqüència de la seva mobilització i poden arribar a produir reordenacions cromosòmiques.

Així doncs, el més correcte sembla considerar els elements transposables com paràsits intracel·lulars, que utilitzen la maquinària cel·lular per replicar-se i incrementar el seu nombre de còpies en el genoma. És el que es va anomenar *DNA egoista* (Doolittle i Sapienza, 1980; Orgel i Crick, 1980). Per tant, els elements transposables estaran sota diferents pressions selectives: les de l'hoste, que intentarà eliminar-los del seu genoma, i les que afavoreixen altes taxes d'inserció

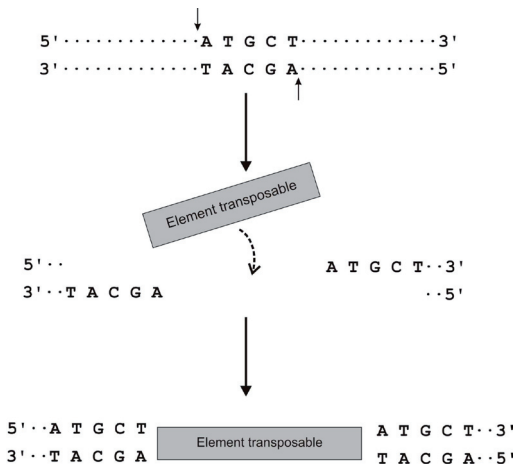


FIGURA 2. Generació de seqüències genòmiques duplicades com a resultat de la inserció d'un element transposable.

de l'element que li garanteixin no ser eliminat, tot i que sense arribar a nivells massa alts que puguin comprometre la viabilitat de l'hoste. La clau de l'èxit evolutiu dels elements transposables és l'estabilització d'un nombre de còpies suficientment elevat per evitar-ne la desaparició però suficientment baix per minimitzar els efectes sobre l'hoste. Un exemple d'aquesta interacció entre l'hoste i els elements transposables, descrit entre molts altres en els elements LINE dels humans (Moran i Gilbert, 2002), és el fet que l'activitat dels elements té lloc majoritàriament a les cèl·lules germinals, ja que l'activitat en cèl·lules somàtiques podria tenir efectes més greus per a l'hoste.

Evitant la selecció natural

L'anàlisi de la distribució cromosòmica dels elements transposables ens mostra la intensitat de les forces selectives que actuen sobre aquests. Per estudiar-la *Drosophila* segueix sent un organisme model excepcional. Les eines citològiques desenvolupades per a l'estudi d'aquest organisme ens permeten estudiar la distribució dels elements per tot el genoma, incloent-hi part de l'heterocromatina. La densitat d'elements transposables canvia a les diferents regions dels cromosomes de *D. melanogaster* (Adams *et al.*, 2000; Kaminker *et al.*, 2002), i augmenta a les regions pericentromèriques riques en heterocromatina. De fet, el 50 % de les seqüències heterocromàtiques tenen homologia amb seqüències d'elements transposables (Hoskins *et al.*, 2002).

Per què s'acumulen els elements transposables en aquestes regions? En aquestes zones no hi ha recombinació durant la meiosi, o ho fa a uns nivells molt baixos. Això afavoreix l'acumulació d'elements transposables perquè seran més difícils d'eliminar per part de la selecció natural. Si una còpia

d'un element transposable té un efecte negatiu sobre l'hoste, la selecció natural intentarà eliminar-la. És obvi que si l'efecte de la inserció és molt greu, aquella còpia serà efectivament eliminada per la selecció, ja que l'individu portador tindrà menys eficàcia biològica. Però si l'efecte és només lleugerament perjudicial, i a més l'element es troba en una regió de baixa recombinació, la selecció natural serà poc eficient, ja que la inserció de l'element anirà lligada a altres variants, algunes amb efectes beneficiosos, i podrà escapar de la selecció (Gordo i Charlesworth, 2001; Hill i Robertson, 1966). A més, aquests elements també evitaran la recombinació ectòpica entre diferents còpies de l'element, que, com veurem més endavant, pot produir reordenacions cromosòmiques amb un efecte que normalment serà perjudicial per a l'hoste, i per tant comportarà l'eliminació de l'element (Langley *et al.*, 1988). També cal tenir en compte que en aquestes regions la probabilitat d'inserir-se dins de gens o seqüències reguladores és més baixa que a la resta del cromosoma, ja que la densitat gènica és menor. Per tant, la baixa densitat gènica podria ser el factor que determinés l'acumulació dels elements transposables en regions de baixa recombinació. Però les dades obtingudes en el cromosoma 4 de *D. melanogaster*

s'oposen a aquesta hipòtesi. En aquest cromosoma no hi ha recombinació, i també conté més elements que els esperats, mentre que la seva densitat gènica és similar a la trobada a les regions d'alta recombinació dels altres autosomes (Charlesworth *et al.*, 1992).

Transferència horitzontal

Una altra particularitat dels elements transposables, i que sens dubte ha afavorit la seva abundància, és la seva capacitat de passar dels genomes d'una espècie als d'altres espècies, fet que s'ha anomenat *transferència horitzontal* (Capy *et al.*, 1998). Perquè es produeixi transferència horitzontal és necessari que l'àrea de distribució de les dues espècies coincideixi, almenys parcialment, així com que hi hagi també una certa superposició ecològica o temporal. En segon lloc, cal que l'element s'insereixi en cèl·lules de la línia germinal, ja que si només s'insereix en cèl·lules somàtiques no es transmetrà a la descendència, i per tant no es podrà estendre a altres individus de la població. I també és necessari que existeixi un vector capaç de transferir DNA de l'espècie donadora a la l'espècie receptora. Excepcionalment, s'han descrit alguns

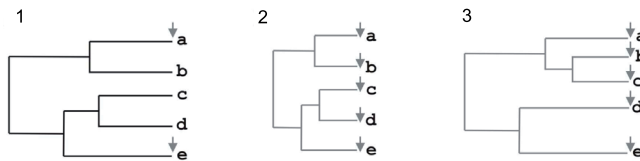


FIGURA 3. Diferents mètodes per determinar si un element transposable s'ha transmès horitzontalment. Els arbres obtinguts amb seqüències genòmiques es dibuixen en negre, i els obtinguts amb seqüències d'elements transposables en gris. Les fletxes verticals indiquen la presència de l'element transposable en una espècie. A: distribució discontinua entre les espècies (a, b, c, d i e); B: temps de divergència dels elements transposables menor al temps de divergència entre les espècies; C: incongruència entre les filogènies obtingudes amb seqüències genòmiques o amb els elements transposables.

casos de transferència horitzontal entre espècies properes sense l'existència de vectors. És el cas de l'element *gypsy*, un retrotransposó amb LTR de *D. melanogaster* que ha protagonitzat diferents esdeveniments de transmissió horitzontal en altres espècies del seu gènere (Heredia *et al.*, 2004). Aquest element pot comportar-se com un retrovirus, ja que el seu gen *env* codifica una proteïna que el pot transportar produint partícules similars a les víriques, que el capaciten per inserir-se al genoma d'altres espècies de *Drosophila* (Mejлумian *et al.*, 2002). Però per a la majoria d'elements transposables cal que existeixi un vector extern. Hi ha diferents possibilitats: alguns elements s'integren

en el DNA d'un virus de DNA, que actua com a llançadora entre les dues espècies (Miller i Miller, 1982); altres utilitzen paràsits com els àcars, que, foradant i succionant els ous i les larves, fan de vector entre diferents espècies de *Drosophila* (Houck *et al.*, 1991); i altres han passat des d'espècies de *Drosophila* al genoma de vespes parasitoides (Yoshiyama *et al.*, 2001). L'hoste també pot adquirir seqüències de DNA de simbiotes intracel·lulars, com s'ha comprovat en *Drosophila* i el seu endosimbiote *Wolbachia* (Hotopp *et al.*, 2007), un procariota que també pot intercanviar seqüències de DNA mitjançant l'acció dels bacteriòfags (Gavotte *et al.*, 2007).

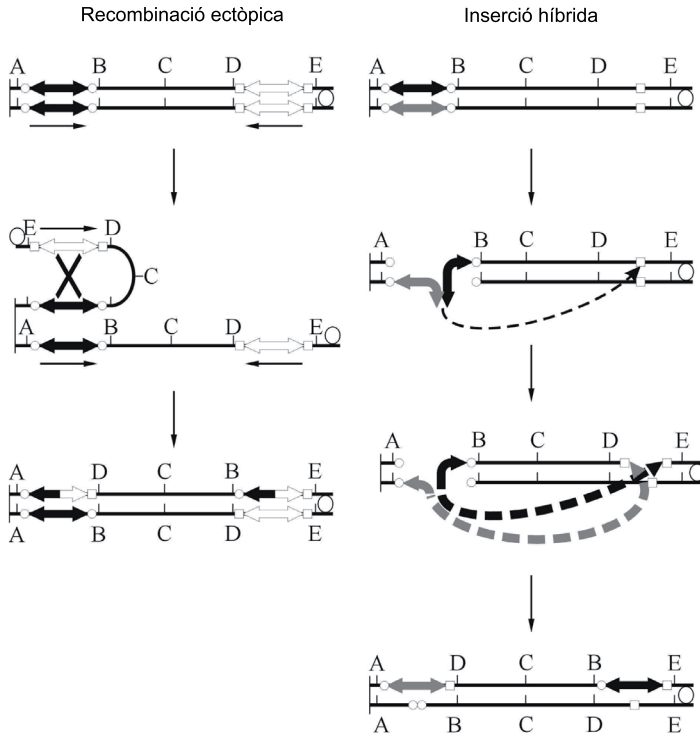


FIGURA 4. Models proposats per explicar la generació d'una inversió cromosòmica per elements transposables. Es representen les dues cromàtides germanes. Les fletxes de dues puntes són elements transposables. Les fletxes horitzontals a sota dels elements n'indiquen la orientació. Els cercles i quadrats col·locats als extrems són les duplicacions que produeixen en inserir-se

La transmissió horitzontal es pot detectar de diferents maneres (Loreto *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2004) (vegeu la figura 3). Una primera aproximació, la més senzilla, és la detecció de distribucions discontinües dels elements transposables. Es tracta de trobar el mateix element en clades o grups d'espècies separats filogenèticament, sense que es trobi en espècies més properes. Això es podria explicar pel salt d'un element d'unes espècies a unes altres. Tot i això, aquesta distribució també pot ser el resultat de la pèrdua per atzar de l'element en algunes espècies i, per tant, no és un mètode conclouent de l'existència de transmissió horitzontal. El segon mètode es basa en la comparació de la divergència entre seqüències del genoma hoste i la divergència entre els elements transposables descrits en diferents genomes. Els dos valors de divergència haurien de ser similars, però en el cas de transmissió horitzontal la divergència entre els elements transposables seria menor que la divergència entre els genomes hoste. L'arbre filogenètic de les espècies obtingut a partir de les seqüències de l'element tindria les branques més curtes, ja que la separació entre les seves còpies seria posterior a la separació de les espècies. Tot i això, cal tenir en compte que un baix nivell de divergència entre els elements transposables també pot ser degut a l'existència de pressions selectives que actuïn sobre aquests (Silva i Kidwell, 2000). Finalment, el tercer mètode es basa en la comparació dels arbres filogenètics obtinguts amb seqüències de les espècies hoste i amb seqüències dels elements transposables. Si hi ha hagut transmissió horitzontal la topologia dels dos arbres filogenètics pot ser força diferent.

L'anàlisi molecular de diverses famílies d'elements transposables descrites en el genoma de *D. melanogaster*, i la seva comparació amb seqüències homòlogues trobades en *D. simulans* i *D. yakuba*, ha mostrat que la

transmissió horitzontal no és un fenomen aïllat i ha afectat moltes famílies d'elements transposables (Sanchez-Gracia *et al.*, 2005). S'han descrit esdeveniments de transmissió horitzontal tant en elements de classe I com de classe II, però els elements de classe II semblen més propensos a transmetre's horitzontalment. Això està probablement relacionat amb l'existència d'intermediaris de DNA durant la transposició, els quals tenen més estabilitat que l'RNA (Hua-Van *et al.*, 2005). L'RNA es degrada més fàcilment i molt ràpidament, i fa més difícil la seva transferència entre cèl·lules.

Efectes beneficiosos dels elements transposables

La universalitat i abundància dels elements transposables també ha estat interpretada en alguns casos com una indicació de la seva funcionalitat; tot i ser fenòmens minoritaris, en alguns casos s'ha demostrat que els elements transposables poden tenir efectes beneficiosos per a l'hoste (Kidwell i Lisch, 2000). Un dels millors exemples és la implicació d'alguns retroelements en el manteniment dels telòmers dels cromosomes. Mentre que en la majoria d'espècies estudiades la telomerasa és l'encarregada principal del seu manteniment, en *Drosophila* aquesta funció l'han assumida dos retroelements sense LTR (Pardue i DeBaryshe, 2003). Un altre exemple dels efectes beneficiosos dels elements transposables és el seu paper en la reparació de trencaments cromosòmics descrits en *Saccharomyces cerevisiae* (Teng *et al.*, 1996). Finalment, les seqüències reguladores que contenen els elements transposables també poden ser utilitzades pels genomes hostes (Britten, 1997). Algunes insercions antigues d'elements que han perdut la capacitat per mobilitzar-se proporcionen elements reguladors per al

genoma. Són elements «domesticats» pel genoma, com en el cas de l'apolipoproteïna *a* humana, amb una d'aquestes seqüències situada a 20 kb del gen dins d'un element LINE (Yang *et al.*, 1998).

Generadors de reordenacions cromosòmiques

Els elements transposables són una font de variabilitat, i contribueixen a la generació de mutacions, algunes de les quals poden resultar beneficioses per a les espècies. A més del seu possible efecte insercional, per exemple amb la modificació dels patrons d'expressió d'un gen, poden originar reordenacions cromosòmiques, com delecions, duplicacions, inversions i translocacions (Berg i Howe, 1989). El paper dels elements transposables en la generació d'inversions cromosòmiques ha estat àmpliament demostrat. Els dos models més acceptats que expliquen com els elements transposables poden generar inversions cromosòmiques són el model de recombinació ectòpica (Lim i Simmons, 1994), i el model d'inserció híbrida (Gray, 2000) (vegeu la figura 4).

La recombinació ectòpica o no al·lèlica es produeix entre seqüències homòlogues localitzades en diferents posicions del cromosoma, probablement per un mecanisme similar al de la recombinació al·lèlica, que es dona entre els cromosomes homòlegs durant la meiosi. La recombinació ectòpica es pot produir entre qualsevol tipus de seqüència repetitiva, com gens de RNA ribosòmic o de transferència, duplicacions, gens de famílies multigèniques, repeticions de DNA centromèric o telomèric, o elements transposables. És, per tant, una conseqüència de la natura repetitiva dels elements transposables. A més, l'activitat dels elements transposables produeix tren-

caments de cadena senzilla i de doble cadena en el DNA, que poden afavorir la recombinació entre aquests.

L'altre mecanisme amb el qual s'ha proposat que els elements mòbils poden generar inversions, la inserció híbrida, és força diferent, i és una conseqüència de la capacitat de mobilitzar-se dels elements. Després de la inserció d'un element mòbil i de la replicació del DNA hi haurà un element idèntic a les dues cromàtides germanes. Aquestes dues còpies poden participar en un procés de transposició inusual, en què un element híbrid format per un extrem de cada element es mobilitza cap a un nou lloc del cromosoma. El resultat és una inversió del segment limitat pels dos llocs d'inserció i dues còpies de l'element transposable. Les còpies de l'element estaran flanquejades per duplicacions en la mateixa orientació que en el cas de la recombinació ectòpica. El resultat dels dos models és molt semblant, però en la recombinació ectòpica les dues còpies de l'element no són necessàriament idèntiques. Les diferents còpies d'un mateix element solen presentar petites diferències entre si, i per tant la recombinació ectòpica produirà elements híbrids o quimèrics. En canvi, en el cas de la inserció híbrida, els dos elements seran idèntics després de la generació de la inversió. Posteriorment les dues còpies poden divergir a causa de la fixació de mutacions.

Per a la majoria de casos en què s'ha determinat que un element transposable ha estat implicat en la generació d'una inversió cromosòmica, el mecanisme proposat ha estat la recombinació ectòpica. És el cas d'una inversió polimòrfica descrita en el cromosoma X d'humans (Small *et al.*, 1997), i una inversió del cromosoma Y fixada després de la divergència entre els humans i el ximpanzé que va aparèixer per recombinació entre dos elements LINE (Schwartz *et al.*, 1998). En *D. buzzatii* s'ha demostrat que

el mateix element transposable ha generat almenys dues inversions polimòrfiques (Caceres *et al.*, 1999; Casals *et al.*, 2003).

En conclusió, els elements transposables no són una excepcionalitat, sinó components majoritaris i molt antics del genoma. Són, per tant, un objecte d'estudi essencial per entendre la composició, l'estructura i l'evolució dels genomes de les espècies. Podem considerar-los majoritàriament com paràsits intracel·lulars, amb una gran capacitat per replicar-se i mobilitzar-se, que ha fet que les espècies hoste no els puguin eliminar. En alguns casos, han arribat a ser domesticats pel genoma, que ha trobat alguna funció per a aquestes seqüències foranes. Però tot i haver augmentat considerablement el nombre d'exemples d'elements que desenvolupen una funció cel·lular, continua semblant un fet força excepcional. Potser la contribució més important dels elements transposables a l'evolució dels genomes és que constitueixen una font de variabilitat, necessària per a l'evolució de les espècies. I potser el més difícil per a nosaltres és acceptar que la meitat del nostre genoma és plena de paràsits.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, M. D.; CELNIKER, S. E.; HOLT, R. A. (2000). «The genome sequence of *Drosophila melanogaster*». *Science*, 287: 2185-2195.
- BERG, D.; HOWE, M. (1989). *Mobile DNA*. Washington: American Society for Microbiology.
- BERGMAN, C. M.; QUESNEVILLE, H. (2007). «Discovering and detecting transposable elements in genome sequences». *Brief Bioinform.*, 8: 382-392.
- BRITTEN, R. J. (1997). «Mobile elements inserted in the distant past have taken on important functions». *Gene*, 205: 177-182.
- CACERES, M.; RANZ, J. M.; BARBADILLA, A. [et al.] (1999). «Generation of a widespread *Drosophila* inversion by a transposable element». *Science*, 285: 415-418.
- CAPY, P.; BAZIN, C.; HIGUET, D.; LANGIN, T. (1998). *Dynamics and evolution of transposable elements*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- CASALS, F.; CACERES, M.; RUIZ, A. (2003). «The fold-back-like transposon Galileo is involved in the generation of two different natural chromosomal inversions of *Drosophila buzzatii*». *Mol. Biol. Evol.*, 20: 674-685.
- CASPI, A.; PACTHER, L. (2006). «Identification of transposable elements using multiple alignments of related genomes». *Genome Res.*, 16: 260-270.
- CHARLESWORTH, B.; LAPID, A.; CANADA, D. (1992). «The distribution of transposable elements within and between chromosomes in a population of *Drosophila melanogaster*. I. Element frequencies and distribution». *Genet. Res.*, 60: 103-114.
- DOOLITTLE, W. F.; SAPIENZA, C. (1980). «Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution». *Nature*, 284: 601-603.
- DURET, L.; MARAIS, G.; BIEMONT, C. (2000). «Transposons but not retrotransposons are located preferentially in regions of high recombination rate in *Caenorhabditis elegans*». *Genetics*, 156: 1661-1669.
- FINNEGAN, D. J. (1989). «Eukaryotic transposable elements and genome evolution». *Trends Genet.*, 5: 103-107.
- GARDNER, M. J.; HALL, N.; FUNG, E. [et al.] (2002). «Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*». *Nature*, 419: 498-511.
- GAVOTTE, L.; HENRI, H.; STOUTHAMER, R. [et al.] (2007). «A survey of the bacteriophage WO in the endosymbiotic bacteria *Wolbachia*». *Mol. Biol. Evol.*, 24: 427-435.
- GORDO, I.; CHARLESWORTH, B. (2001). «Genetic linkage and molecular evolution». *Curr. Biol.*, 11: R684-686.
- GRAY, Y. H. (2000). «It takes two transposons to tango: transposable-element-mediated chromosomal rearrangements». *Trends Genet.*, 16: 461-468.
- HEREDIA, F.; LORETO, E. L.; VALENTE, V. L. (2004). «Complex evolution of gypsy in Drosophilid species». *Mol. Biol. Evol.*, 21: 1831-1842.
- HILL, W. G.; ROBERTSON, A. (1966). «The effect of linkage on limits to artificial selection». *Genet. Res.*, 8: 269-294.
- HOSKINS, R. A.; SMITH, C. D.; CARLSON, J. W. [et al.] (2002). «Heterochromatic sequences in a *Drosophila* whole-genome shotgun assembly». *Genome Biol.*, 3: RESEARCH0085.
- HOTOPP, J. C.; CLARK, M. E.; OLIVEIRA, D. C. [et al.] (2007). «Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes». *Science*, 317: 1753-1756.
- HOUCK, M. A.; CLARK, J. B.; PETERSON, K. R. [et al.] (1991). «Possible horizontal transfer of *Drosophi-*

- la genes by the mite *Proctolaelaps regalis*». *Science*, 253: 1125-1128.
- HUA-VAN, A.; ROUZIC, A. LE; MAISONHAUTE, C.; CAPY, P. (2005). «Abundance, distribution and dynamics of retrotransposable elements and transposons: similarities and differences». *Cytogenet. Genome Res.*, 110: 426-440.
- KAMINKER, J. S.; BERGMAN, C. M.; KRONMILLER, B. [et al.] (2002). «The transposable elements of the *Drosophila melanogaster* euchromatin: a genomics perspective». *Genome Biol.*, 3: RESEARCH0084.
- KIDWELL, M. G.; LISCH, D. R. (2000). «Transposable elements and host genome evolution». *Trends Ecol. Evol.*, 15: 95-99.
- KIM, J. M.; VANGURI, S.; BOEKE, J. D. [et al.] (1998). «Transposable elements and genome organization: a comprehensive survey of retrotransposons revealed by the complete *Saccharomyces cerevisiae* genome sequence». *Genome Res.*, 8: 464-478.
- LANDER, E. S.; LINTON, L. M.; BIRREN, B. [et al.] (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature*, 409: 860-921.
- LANGLEY, C. H.; MONTGOMERY, E.; HUDSON, R. [et al.] (1988). «On the role of unequal exchange in the containment of transposable element copy number». *Genet. Res.*, 52: 223-235.
- LIM, J. K.; SIMMONS, M. J. (1994). «Gross chromosome rearrangements mediated by transposable elements in *Drosophila melanogaster*». *Bioessays*, 16: 269-275.
- LORETO, E. L.; CARARETO, C. M.; CAPY, P. (2008). «Revisiting horizontal transfer of transposable elements in *Drosophila*». *Heredity*, 100: 545-554.
- MCCLINTOCK, B. (1950). «The origin and behavior of mutable loci in maize». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 36: 344-355.
- MEJLUMIAN, L.; PELISSON, A.; BUCHETON, A.; TERZIAN, C. (2002). «Comparative and functional studies of *Drosophila* species invasion by the gypsy endogenous retrovirus». *Genetics*, 160: 201-209.
- MILLER, D. W.; MILLER, L. K. (1982). «A virus mutant with an insertion of a copia-like transposable element». *Nature*, 299: 562-564.
- MORAN, J. V.; GILBERT, N. (2002). «Mammalian LINE-1 retrotransposons and related elements». A: CRAIG, L. N.; CRAIGIE, R.; GELLERT, M.; LAMBOWITZ, A. M. [ed.]. *Mobile DNA II*. Washington: ASM Press, 836-869.
- ORGE, L. E.; CRICK, F. H. (1980). «Selfish DNA: the ultimate parasite». *Nature*, 284: 604-607.
- PARDUE, M. L.; DEBARYSHE, P. G. (2003). «Retrotransposons provide an evolutionarily robust non-telomerase mechanism to maintain telomeres». *Annu. Rev. Genet.*, 37: 485-511.
- SANCHEZ-GRACIA, A.; MASIDE, X.; CHARLESWORTH, B. (2005). «High rate of horizontal transfer of transposable elements in *Drosophila*». *Trends Genet.*, 21: 200-203.
- SCHWARTZ, A.; CHAN, D. C.; BROWN, L. G. [et al.] (1998). «Reconstructing hominid Y evolution: X-homologous block, created by X-Y transposition, was disrupted by Yp inversion through LINE-LINE recombination». *Hum. Mol. Genet.*, 7: 1-11.
- SILVA, J. C.; KIDWELL, M. G. (2000). «Horizontal transfer and selection in the evolution of P elements». *Mol. Biol. Evol.*, 17: 1542-1557.
- SILVA, J. C.; LORETO, E. L.; CLARK, J. B. (2004). «Factors that affect the horizontal transfer of transposable elements». *Curr. Issues. Mol. Biol.*, 6: 57-71.
- SMALL, K.; IBER, J.; WARREN, S. T. (1997). «Emerin deletion reveals a common X-chromosome inversion mediated by inverted repeats». *Nat. Genet.*, 16: 96-99.
- TENG, S. C.; KIM, B.; GABRIEL, A. (1996). «Retrotransposon reverse-transcriptase-mediated repair of chromosomal breaks». *Nature*, 383: 641-644.
- THE ARABIDOPSIS GENOME INITIATIVE, (2000). «Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*». *Nature*, 408: 796-815.
- WATERSTON, R. H.; LINDBLAD-TOH, K.; BIRNEY, E. [et al.] (2002). «Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome». *Nature*, 420: 520-562.
- WICKER, T.; SABOT, F.; HUA-VAN, A. [et al.] (2007). «A unified classification system for eukaryotic transposable elements». *Nat. Rev. Genet.*, 8: 973-982.
- YANG, Z.; BOFFELLI, D.; BOONMARK, N. [et al.] (1998). «Apolipoprotein(a) gene enhancer resides within a LINE element». *J. Biol. Chem.*, 273: 891-897.
- YOSHIYAMA, M.; TU, Z.; KAINOH, Y. [et al.] (2001). «Possible horizontal transfer of a transposable element from host to parasitoid». *Mol. Biol. Evol.*, 18: 1952-1958.