

О. С. Суходольская
РОЛЬ ALU-ПОВТОРОВ В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА
Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Е. В. Чаплинская
Кафедра биологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. *Alu-повторы — функционально значимые элементы генома человека. Они влияют на работу генома несколькими способами: вызывают инсерции, рекомбинации между элементами, конверсии гена, изменяют экспрессию генов. Alu-повторы важны для изучения генетики человека, так как они являются нейтральными генетическими маркерами организмов, имеющих общее происхождение.*

Ключевые слова: *Alu-повторы, геном человека, ген.*

Resume. *Alu repeats are functionally significant elements of the human genome. Alu elements affect the genome in several ways, causing insertion mutations, recombination between elements, gene conversion and alterations in gene expression. Alu repeats are a boon for the study of human genetics because they are neutral genetic markers of identical descent with known ancestral states.*

Keywords: *Alu repeats, human genome, gene.*

Актуальность. Изучение Alu-содержащей части генома имеет большой теоретический и прикладной интерес: детальное выяснение их роли позволит понять механизмы эволюции и функционирования генома, дать возможность влиять на работу генов, выявлять предрасположенность к различным наследственным патологиям, идентифицировать личность на генетическом уровне [1].

Цель: оценка функциональной роли Alu-повторов в геноме человека.

Задачи:

1. Изучить представительство повторяющихся элементов в геноме человека.
2. Выяснить происхождение и эволюционные аспекты повторов Alu-семейства.
3. Определить особенности строения и распределения Alu-повторов в геноме человека.
4. Установить функциональное значение повторов Alu-семейства в геноме человека.
5. Обозначить прикладное значение повторов Alu-семейства в биологии и медицине.

Материал и методы. Изучены данные литературных источников по вопросам структуры генома человека, представительства всех видов транспозонов в нем, роли

ретротранспозонов, в частности, функциональное значение отдельной их группы – Alu-повторов [2].

Результаты и их обсуждение. Геном человека содержит около 97% некодирующих последовательностей, которые включают уникальные последовательности интронов, тандемные повторы, псевдогены, короткие и длинные диспергированные повторы (SINE и LINE). Особое место среди некодирующих элементов генома человека занимают ретропозоны Alu-семейства, относящегося к классу SINE повторов.

Alu-повторы представлены в геноме человека $1,1 \times 10^6$ копиями и занимают более 10% всей длины нашего генома [3].

Анализ Alu-повторов показал, что они возникли у приматов примерно 65 миллионов лет назад от гена 7SL РНК, который входит в рибосомный комплекс.

В составе большинства Alu-повторов имеется сайт рестрикции (AGCT) для эндонуклеазы AluI (отсюда и их название). Эндонуклеаза рестрикции была названа так, потому что впервые была выделена из *Arthrobacter luteus*.

Alu-повтор представляет собой димер, состоящий из двух прямых повторов длиной 130 н.п., разделенных богатой аденином вставкой. Правый мономер длиннее левого на 31 п.н. Богатая аденином последовательность имеется и на 3'-конце второго мономера. Оба мономера Alu-повтора гомологичны друг другу на 80 % [4].

Alu-повторы могут служить своеобразными маркерами ДНК человека как биологического вида, так как довольно равномерно распределены по всему геному человека. В сочетании с их огромным количеством это приводит к тому, что Alu-повторы гарантированно встречаются даже в относительно коротких фрагментах ДНК человека: один Alu-повтор в среднем встречается на протяжении трех килобаз. Установлена сильная корреляция между плотностью распределения генов и Alu-повторов. Alu-повторы в целом «предпочитают» GC-богатые участки генома. Размер хромосомы никак не коррелирует с количеством локализованных в ней Alu-повторов. По такому показателю, как отношение общей длины всех копий повтора в данной хромосоме к длине этой хромосомы, лидирует 19-я хромосома (26,3 %), минимальное значение показано для Y хромосомы (7,5 %). Примерно 75% всех генов имеют в своем составе, как минимум, один Alu-повтор. Если вычислить отношение общей длины всех копий Alu-повторов, локализованных в интронах и экзонах, к их длине, то для интронов это значение составит 12,8 %, а для экзонов – 1,6 %. Гены различных функциональных категорий не одинаково обогащены Alu-повторами. Гены, кодирующие белки, вовлеченные в процессы метаболизма, транспорта и сигнализации, являются, как правило, Alu-богатыми. Структурные гены, наоборот, содержат небольшое количество Alu-повторов. Сказанное справедливо для 21-й и 22-й хромосом [5].

Alu-повторы содержат в своем составе множественные CpG-динуклеотиды, являющиеся сайтами метилирования в геноме. Как известно, степень метилирования цитозина в последовательностях 5'-CG, фланкирующих 5'-область гена, коррелирует

с уровнем экспрессии генов. Помимо этого в составе Alu-повторов было показано наличие сайтов связывания транскрипционных факторов.

Инсерции Alu-повторов в экзоны и промоторы белок-кодирующих генов, в область экзон-интронных границ, а также незаконная гомологичная рекомбинация между различными копиями Alu-повторов могут приводить к возникновению различных наследственных заболеваний.

С Alu-повторами связано до 0,1 % всех наследственных моногенных заболеваний человека. Заболевания, вызванные инсерционной инактивацией: гемофилии А и В, рак молочной железы, нейрофиброматоз I типа, гиперпаратиреоз новорожденных, болезнь Менкеса, неполипозный колоректальный рак и многие другие. Индукция перестроек генома за счет незаконных гомологичных рекомбинаций между разными копиями Alu-повторов вызывает миодистрофию Дюшенна, инсулиннезависимый сахарный диабет, синдром Леш-Нихана, мукополисахаридоз IVA типа, тромбофилии, болезнь Тея-Сакса и многие другие [4].

Инсерционно-делеционные полиморфизмы Alu-повторов ассоциированы с предрасположенностью к различным мультифакториальным заболеваниям. Некоторые представители AluY подсемейства являются полиморфными и могут присутствовать в геноме одного конкретного человека и отсутствовать у другого. По наличию или отсутствию Alu-повтора в конкретном локусе можно выделить делеционный (D) и инсерционный (I) аллели, а генотипы людей описать как делеционнаягомозигота (DD), инсерционнаягомозигота (II) и гетерозигота (ID). D аллель (особенно в гомозиготном состоянии) ассоциирован с развитием атеросклероза, диабетической нефропатии, гипертрофии левого желудочка, а I аллель - с предрасположенностью к болезни Альцгеймера.

Выводы:

- 1 Alu-повторы — функционально значимые элементы генома человека.
- 2 Alu-повторы равномерно распределены по геному человека. Они встречаются даже в относительно коротких фрагментах ДНК человека.
- 3 Alu-повторы способны регулировать экспрессию белок-кодирующих генов.
- 4 Alu-повторы отвечают за предрасположенность к различным моногенным и мультифакториальным заболеваниям.
- 5 Изучение Alu-содержащей части генома имеет большой теоретический и прикладной интерес для судебной и практической медицины.

O. S. Sukhodolskaya

THE ROLE OF ALU REPEATS IN THE HUMAN GENOME

Tutor PhD, associate professor, E.V.Chaplinskaya

Department of Biology,

Belarusian State Medical University, Minsk

70-я Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных
"Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016"

Литература

1. Внемклеточная ДНК в крови беременных женщин /Казаков В. И., Божков В. М., Линде В. А., Репина М. А., Михайлов В. М.// Цитология - 1995. - С. 232-236.
2. Active *Alu* retrotransposons in the human genome/Bennett E.A., Keller H., Mills R.E., Schmidt S., Moran J.V., Weichenrieder O., Devine S.E. – 2008.- С.18.
3. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П, *Alu* повторы в геноме человека/И.Ю. Хитринская, В.А. Степанов, В.П. Пузырев // Мол.биол. - 2003. - С. 382-391.
4. Callinan P.A., Batzer M.A., Retrotransposable elements and human disease/ P.A. Callinan, M.A Batzer // *Genome Dyn.* **1** – 2006 - С. 104–115;
5. Batzer M.A., Deininger P.L. *Alu* repeats and human genomic diversity/ M.A. Batzer, P.L Deininger// *Nat. Rev. Genet* - 2002. - С. 501–538.