



UPPSALA
UNIVERSITET

Själviska gener och deras osjälviska effekter

Martin Larsson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Transposoner är en typ av DNA-sekvenser som verkar för att sprida sig själva i genomet. Debatten om ifall transposoner enbart agerar själviskt eller ifall de kan bidra positivt till organismen de befinner sig i har pågått i årtionden. Detta arbete visar på att det finns en stor mängd transposoner som kan bidra positivt till organismen: transposoner kan agera som promotorer, de kan ha regulatoriska effekter och de kan både ingå i och skapa regulatoriska nätverk. Dessutom bidrar de strukturellt i *Drosophilas* telomerer, samt kan bilda gener *de novo*. Genom alla dessa effekter har transposoner visat sig vara viktiga hos bland annat människor för till exempel embryoutveckling, neurologiska funktioner och immunförsvaret. Sammantaget kan slutsatsen dras att även om transposoner rent mekanismmässigt oftast agerar själviskt, så gör de många evolutionära effekter som transposoner bidrar med att de inte kan ses som själviska – åtminstone inte i bemärkelsen att de enbart sprider sig i genomet på bekostnad av organismen.

Inledning

DNA agerar genetiskt material för levande organismer över hela jorden. Genom att koda för genprodukter såsom mRNA och protein är det DNA, tillsammans med miljö, som avgör hur organismer utvecklas och hur de blir som fullt utvecklade individer. Processer såsom stamcellsdifferentiering och embryoutveckling kontrolleras indirekt av DNA under organismens utveckling, och egenskaper som hårfärg och ögonfärg kodas av DNA senare under organismens liv. DNA nedärvs till en organisms avkomma, vilket gör att avkomman också till viss del ärver de egenskaper som föräldern har.

Under 1940-talet gjordes en studie på majs av Barbara McClintock (McClintock 1948). Syftet var att undersöka mekanismerna bakom varför vissa majskolvar blir färgade i mosaikmönster, och varför detta mosaikmönster inte nedärvs till avkomman på det sätt man skulle förvänta sig. Det McClintock fann var att mosaikmönstret genererades av två sekvenser av DNA, då benämnda *Activator (Ac)* och *Dissociator (Ds)*. Det fascinerande med dessa två sekvenser var att de hade förmågan att förflytta sig i genomet. Man fann att *Ac* inducerade *Ds* att byta position i genomet, och när *Ds* bytte plats i genomet kunde gener som förut suttit nära *Ds* plötsligt uttryckas. En av generna som kunde uttryckas efter förflyttning av *Ds* orsakade syntes av pigmentet antocyanin, vilket förklarade mosaikfärgen: beroende på i vilket skede av utveckling som *Ds* förflyttades kunde mer eller mindre av ett majs-korn, eller en hel majsplanta, påverkas (McClintock 1948). De två sekvensernas förmåga att förflytta sig i genomet blev känt som transpositionering, och sekvenser som kunde förflytta sig på detta sätt blev därför kända som transposoner. Vanligtvis brukar transposoner delas upp i två olika klasser: DNA-transposoner (klass II) och retrotransposoner (klass I). Kortfattat kan det sägas att klass II-transposoner sprider sig genom en ”klipp och klistra”-mekanism: transposonen ”klippas” ut ur DNA-strängen med hjälp av särskilda enzym och ”klistras” sedan in på en annan position i DNA:t. Klass I-transposoner har en ”kopiera och klistra”-mekanism: deras DNA-sekvens ”kopieras” till en mRNA-intermediär, vilken sedan genomgår omvänd transkription för att ”klistra” in DNA-sekvensen på en annan plats i genomet. I detta arbete görs ingen större skillnad mellan de två klasserna, och termen transposon används här på samma sätt som engelskans transposable element, det vill säga som ett samlingsnamn för både DNA-transposoner och retrotransposoner.

Efter att McClintock hade upptäckt dem ansågs transposoner länge bara vara ”skräp-DNA”, eller ”själviskt DNA” – sekvenser som sprider sig i genomet utan att bidra med signifikanta

effekter till organismens fenotyp. Det dröjde fram tills början av 1980-talet innan man fann några fler konkreta bevis för att transposoner kunde ha stora effekter på fenotyp (Rubin *et al.* 1982). Sedan 80-talet och framåt har därför debatten gått fram och tillbaka gällande ifall transposoner huvudsakligen är själviskt DNA eller ifall de effekter transposoner har på fenotyp är substantiella. Den frågeställning jag vill besvara med detta arbete är därför:

Är transposoner bara sekvenser av själviskt DNA, eller har de en så stor positiv effekt på organismen de befinner sig i att termen ”själviskt DNA” är förlegad?

För att besvara denna fråga behöver man först och främst en konkret definition av termen själviskt DNA. För detta arbete definieras själviskt DNA som DNA-sekvenser vilka enbart verkar för att replikera sig själva i en organisms genom, trots att detta inte har några effekter (eller har negativa effekter) på organismen ifråga. För att besvara frågeställningen skall arbetet nedan ge exempel på transposoner som agerar ”osjälviskt”, det vill säga bidrar positivt till organismen de befinner sig i, antingen genom deras mekanismer eller ur en evolutionär synpunkt. Dessa osjälviska effekter skall sedan diskuteras för att bedöma om deras totala inverkan är så stor att transposoner överlag ej bör ses som själviska.

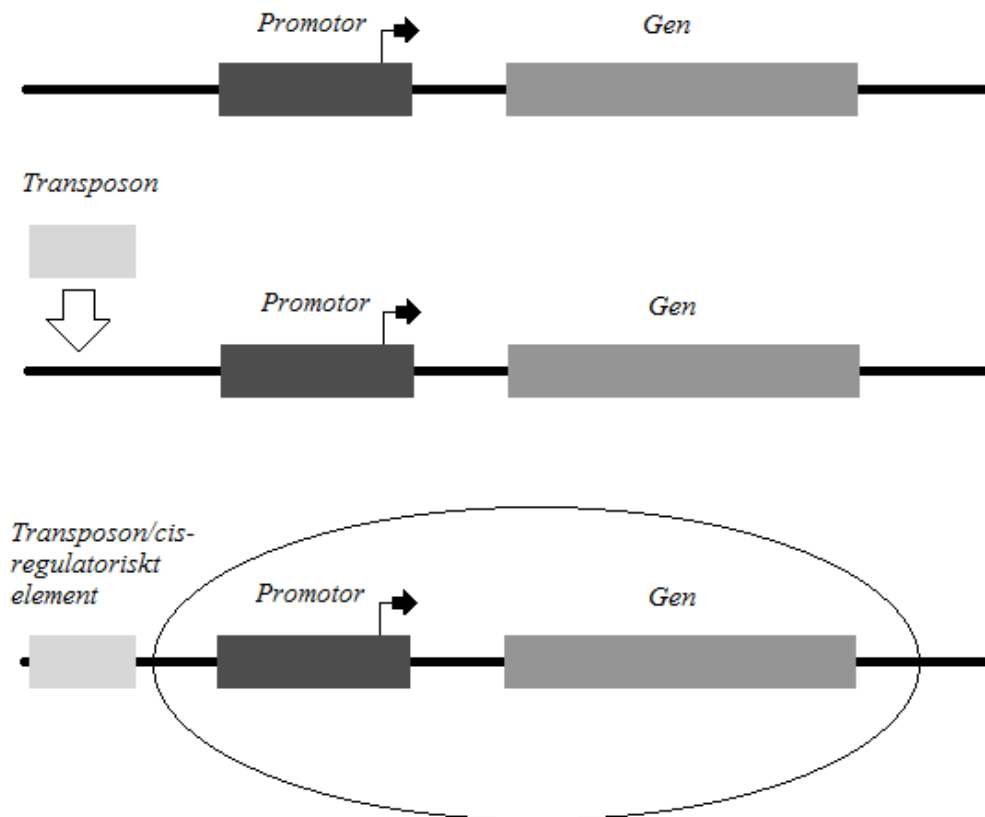
Transposoner med osjälviska effekter

Exaptation är när en egenskap som har evoluerat fram för ett syfte används för ett annat (Gould & Vrba 1982): gällande transposoner används uttrycket när en transposon har anpassats för att tjäna organismens syften. Debatten om transposoner enbart är själviskt DNA eller om exaptation är ett utbrett fenomen har som sagt pågått ända sedan 1980-talet. Inte förrän på senare år har det framkommit bevis för att exaptation faktiskt kan vara tämligen vanligt i våra genom. Nyligen publicerades en studie som undersökte huruvida histonmodifikationer i våra celler är repressiva (tystar uttrycket) eller om de är tvärtom är aktiverande (tillåter uttrycket) för transposoner (Huda *et al.* 2010). Denna studie fann att vissa sorters transposoner blir tystade, men att majoriteten av de undersökta transposonerna faktiskt uttrycks. Studien fann också en korrelation mellan en transposons närhet till en gen och dess uttryckande: transposoner som är nära gener är oftast uttryckta. Dessa två fakta tillsammans talar för att exaptation är ett vanligt förekommande fenomen (Huda *et al.* 2010). Denna sektion behandlar ett antal olika sorters exaptation, samt försöker belysa deras betydelse genom generell information och specifika exempel.

Transposoner och cis-regulatoriska element

Som tidigare nämndes kan transposoner i stor utsträckning föra med sig DNA-sekvenser utöver de som transposonen behöver för att transposera (Geurts *et al.* 2003). Dessa DNA-sekvenser kan innehålla gener som uttrycks i värden, men kan också vara okodande. Även om sekvenserna är okodande kan de dock ha stor effekt på värden. Ett cis-regulatoriskt element, eller cis-element, är en okodande sekvens DNA som påverkar uttryckandet av en gen inom samma DNA-molekyl. Om transposoner för med sig cis-regulatoriska element kan därför uttryckandet av en närliggande gen förändras; cis-regulatoriska element medförda av transposoner kan öka genuttrycket (Kubo *et al.* 2008) men kan också minska det (Xu *et al.* 2007). Cis-regulatoriska element kan påverka en gen direkt, men kan också påverka den indirekt genom att påverka genens promotor (Xu *et al.* 2007). Hur stor effekt cis-regulatoriska element som kommer från transposoner har på genreglering är i nuläget fortfarande oklart. Det finns dock data som pekar på att cirka 4,5 % av en människas gener påverkas av sådan

reglering (Jordan *et al.* 2003). Med en mänsklig genomstorlek på ~20 000 gener (Abdellah *et al.* 2004) skulle det kunna innebära att uppemot 1000 gener i det mänskliga genomet regleras på detta sätt.



Figur 1. En transposon transponerar in i närheten av en promotor och en gen. Transposonen har cis-regulatoriska egenskaper, vilket påverkar uttryckandet av genen antingen direkt eller indirekt genom påverkan på genens promotor. Påverkan symboliseras av ovalen i figuren ovan.

En konserverad transposon med cis-regulatoriska egenskaper

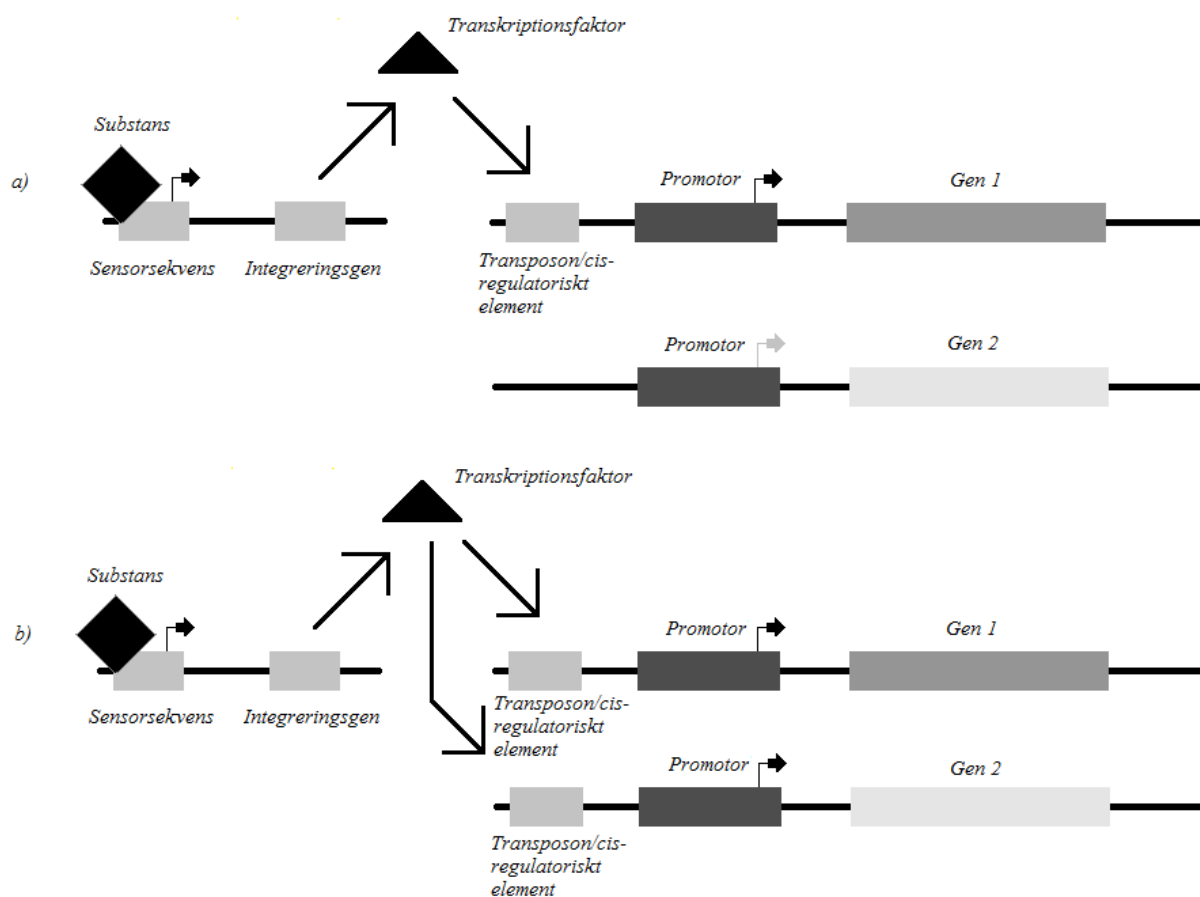
I en studie som undersökte sekvensen uc.338 fann man att sekvensen, och sekvenser som var nästan homologa till denna, hade uppkommit från en tidigare okänd transposon som döptes till LF-SINE (Bejerano *et al.* 2006). LF-SINE-sekvenser återfanns i studien hos samtliga tetrapoder och det visades att de var starkt konserverade mellan dessa, vilket indikerar att transposonen har viktiga funktioner. Eftersom många LF-SINE-sekvenser hittades nära gener involverade i transkriptionell reglering och neuronutveckling teoriserades det att transposonen kunde ha cis-regulatoriska effekter. Denna teori testades genom att en LF-SINE som brukar sitta nära genen *ISL1* sattes in i musembryon. Transposonen placerades nära en promotor som kunde uttrycka en *lacZ*-gen. När embryonas hjärnor senare undersöktes för *lacZ*-aktivitet fann man att åtta av nio embryon uppvisade sådan aktivitet. Detta resultat är viktigt eftersom genen *ISL1* har visats vara viktig för många olika neurologiska funktioner (Liang *et al.* 2011), och LF-SINE-transposonen fick embryona att uppvisa *lacZ*-aktivitet på samma ställen som *ISL1*-aktivitet skulle förväntas. Detta visar på att denna LF-SINE-sekvens sannolikt är ett cis-regulatoriskt element vilket påverkar uttrycket av *ISL1* och därmed har stor effekt på korrekt neurologisk utveckling och funktion hos bland annat människor (Bejerano *et al.* 2006).

NRSE: transposoner som cis-regulatoriska element kan påverka neurologisk funktion

Ett exempel på en viktig funktion transposoner med cis-regulatoriska element kan ha är NRSE. NRSE står för neuron restrictive silencer element, eller neuronbegränsande tystningselement, och är en familj sekvenser till vilka NRSF (neuron restrictive silencer factor, eller neuronbegränsande tystningsfaktor) kan binda. NRSF är ett protein som kan nedreglera transkription drastiskt och har visat sig ha vitala effekter för utvecklingen av hjärnan under embryostadiet hos möss (Chen *et al.* 1998). Det har dessutom visat sig ha vitala effekter för hjärtat hos möss under både embryostadiet och vid vuxen ålder (Kuwahara *et al.* 2003). Även om dessa studier gjordes på möss har studier också visat på att NRSF kan ha en stor effekt på människor, till exempel på stamcellsdifferentiering (Yang *et al.* 2008). Transposoners betydelse för NRSF tydliggjordes för bara några år sedan (Johnson *et al.* 2006). I en undersökning jämförande *CACNA1A*-genen, som visats vara viktig för neurologiska funktioner (Ophoff *et al.* 1996), mellan människor och möss upptäcktes det att den i båda fallen reglerades av ett flertal NRSE-sekvenser. Det visades dock också att antalet och positioneringen av de NRSE-sekvenser som reglerade genen var olika för möss och människor. När sekvenserna undersöktes noggrannare uppdagades det att många av dem fanns i transposoner; så många som en sjundedel av alla NRSE-sekvenser som undersöktes fanns i eller flankerade en LINE2-transposon. Dessutom fanns andra sorters transposoner som var kopplade till sekvenserna. Detta antyder att transposon-medierad förflyttning av NRSE-sekvenser kan vara en anledning till diskrepansen mellan möss och människor gällande antalet och positioneringen av just sådana sekvenser (Johnson *et al.* 2006). Det innebär också att transposonerna ifråga kan påverka genreglering varje gång de transponerar med en NRSE-sekvens och sätter sig nära en gen: genen kan då införlivas i ett regulatoriskt nätverk.

Transposoner och regulatoriska nätverk

Den första modellen för ett regulatoriskt nätverk publicerades 1969 (Britten & Davidson 1969). Ett regulatoriskt nätverk är, kortfattat, ett nätverk där aktiveringen av en gen leder till aktiveringen av nästa i en slags kaskadeffekt. Ofta är de kopplade som så att en sensorsekvens tar emot en substans eller påverkas på annat sätt, vilket leder till att sensorsekvensen aktiverar en integreringsgen. Integreringsgenen kodar för tillverkningen av en genprodukt som kan binda till en receptorsekvens. Receptorsekvensen aktiveras, vilket leder till syntesen av genprodukten som kodas nedströms av denna. Detta kallas för ett nätverk för att genprodukten av integreringsgenen potentiellt sett kan binda till flera olika receptorsekvenser, alltså får man i slutändan flera olika genprodukter (Britten & Davidson 1969). Modellen används än idag, men uttrycken har moderniserats något: en integreringsgen är en gen som kodar för en transkriptionsfaktor, och receptorsekvenser är helt enkelt promotorer eller cis-regulatoriska element som transkriptionsfaktorn kan binda till. Transposoner påverkar regulatoriska nätverk genom att de kan föra med sig reglerande sekvenser (Johnson *et al.* 2006), eller promotorer (Ciampi *et al.* 1982), till nya platser. När transposonen integreras på en ny plats införlivas potentiellt sett de gener som ligger nedströms från den i det regulatoriska nätverket.



Figur 2. En ny gen införlivas i ett regulatoriskt nätverk genom transposering. a) visar hur endast Gen 1 blir påverkad av uttryckandet av transkriptionsfaktorn då transposonen/det cis-regulatoriska elementet bara sitter på den DNA-strängen. Den grå färgen på pilen för promotorn tillhörande Gen 2 representerar att den uttrycks annorlunda än promotorn för Gen 1, trots att deras promotorsekvenser är lika. b) visar hur Gen 2, efter att samma transposon som sitter på den andra DNA-strängen har transposerat in bredvid dess promotor, har införlivats i det regulatoriska nätverket och nu uttrycker sin genprodukt samtidigt och lika mycket som Gen 1.

Transposoner i regulatoriska nätverk kan påverka embryoutveckling

Transposoners inverkan på regulatoriska nätverk har undersökts i flera aktuella studier. I en av dessa undersöktes genprodukterna OCT4, NANOG och CTCF (Kunarso *et al.* 2010). De två förstnämnda är reglerande transkriptionsfaktorer som är viktiga för utvecklingen av pluripotenta stamceller till differentierade celler (Boyer *et al.* 2005). CTCF är ett protein som hjälper till med den så kallade isoleringen (insulation) av gener – det ser till att viss genreglering påverkar just de gener den är ”avsedd” för (Bell *et al.* 1999). Alla tre genprodukterna har således visats vara viktiga för embryoutveckling (Boyer *et al.* 2005, Wan *et al.* 2008). Medan CTCF visade sig ha sina bindningsregioner på samma positioner i bägge genomen, visade studien att det fanns en stor skillnad i placering av OCT4- och NANOG-bindningsregioner mellan möss och människor. Bara runt 5 % av de undersökta regionerna låg på samma position i genomen för de bägge arterna (för CTCF: ~50 %). Studien visade också att ett stort antal av de undersökta bindningsregionerna för OCT4 och NANOG fanns i eller i närheten av transposoner. Dessa två fakta tillsammans talar för att många av bindningsregionerna har tillkommit genom transposering. Detta i sin tur talar för att transposoner har varit viktiga för struktureringen av det regulatoriska nätverk som styr embryoutvecklingen hos människor (Kunarso *et al.* 2010).

Transposoner i regulatoriska nätverk har bidragit till evolutionen av graviditet

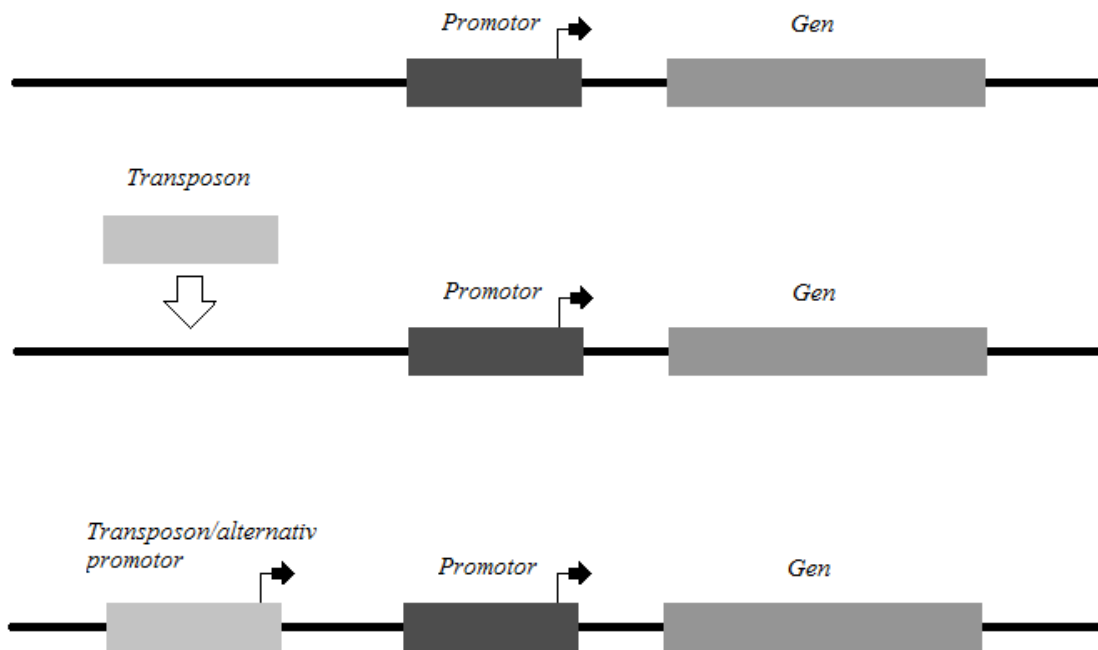
Nyligen publicerades också en studie som visar på att transposoners inverkan på regulatoriska nätverk var viktig för evolutionen av lång graviditet (Lynch *et al.* 2011). En studie gjordes där man jämförde livsmothersslemhinneceller från människa, bältdjur och pungråtta. Syftet med detta var att se varför de två förstnämnda har en lång graviditet där fostret utvecklas i livmodern, medan den sistnämnda har en kortare graviditet. Genom att undersöka hur de tre celltyperna skiljde sig gällande genuttryck under graviditet hittades 1532 gener som uttrycktes av människa och bältdjur men inte av pungråtta. Cirka 8 % av dessa gener var regulatoriskt kopplade till transposonen MER20. Detta antyder att MER20 har haft en roll i ”omkopplandet” av regulatoriska nätverk som ledde till utvecklingen av längre graviditet (Lynch *et al.* 2011).

Hobo-transposonen regleras i samband med embryoutveckling

Transposoners inverkan på regulatoriska nätverk har även dokumenterats för många andra transposoner, såsom hobo-transposonen (Deprá *et al.* 2009). Uttrycket av hobo-transposonen och den hobo-liknande sekvensen hobo^{VAHS} undersöktes i *Drosophila melanogaster*. Vid studien fann man att både hobo-transposonen och hobo^{VAHS} uttrycktes i samband med embryoutveckling, speciellt i samband med utvecklingen av det centrala nervsystemet. Detta föreslår att hobo-transposonen och hobo-liknande element regleras av samma mekanismer som reglerar embryoutveckling. Detta faktum är intressant då studien också visade att hobo-transposonen och hobo^{VAHS} har många sekvenser som potentiellt sett kan användas som cis-regulatoriska element. Om hobo-transposonen eller hobo^{VAHS} transponerar till en ny position i genomet kan generna runt transposonen påverkas av dess cis-regulatoriska element. När hobo-transposonen/hobo^{VAHS} sedan uttrycks i samband med embryoutveckling, påverkas generna runtomkring indirekt (Deprá *et al.* 2009).

Transposoner som alternativa promotorer

Transposoner kan föra med sig promotorer. Detta kan ske genom att sekvenser som är dedikerade till syftet, det vill säga sekvenser som redan agerar som promotorer för transposonen, förs med (Ciampi *et al.* 1982). Det kan också ske genom att sekvenser som förs med, men som inte agerar som promotorer för transposonen, anpassas av organismen till att bli promotorer (Romanish *et al.* 2007). I en studie av 2004 olika promotorer innehöll 24 % av dem sekvenser som härstammade från transposoner (Jordan *et al.* 2003). Det har också visats att det finns en skillnad mellan olika sorters transposoner gällande vilka som bidrar med dessa promotorer (Huda *et al.* 2011). Vidare har det visats att de två transposoner som oftast bidrar med promotorer, MIR och L2, också är starkt konserverade mellan möss och människor (Silva *et al.* 2003).



Figur 3. En transposon transponeras in i närheten av en gen och börjar användas av denna som en alternativ promotor. Pilarna symboliserar transkriptionsaktivitet.

Dmrt1bY – transposonderiverad promotor som är vital för könsbestämning

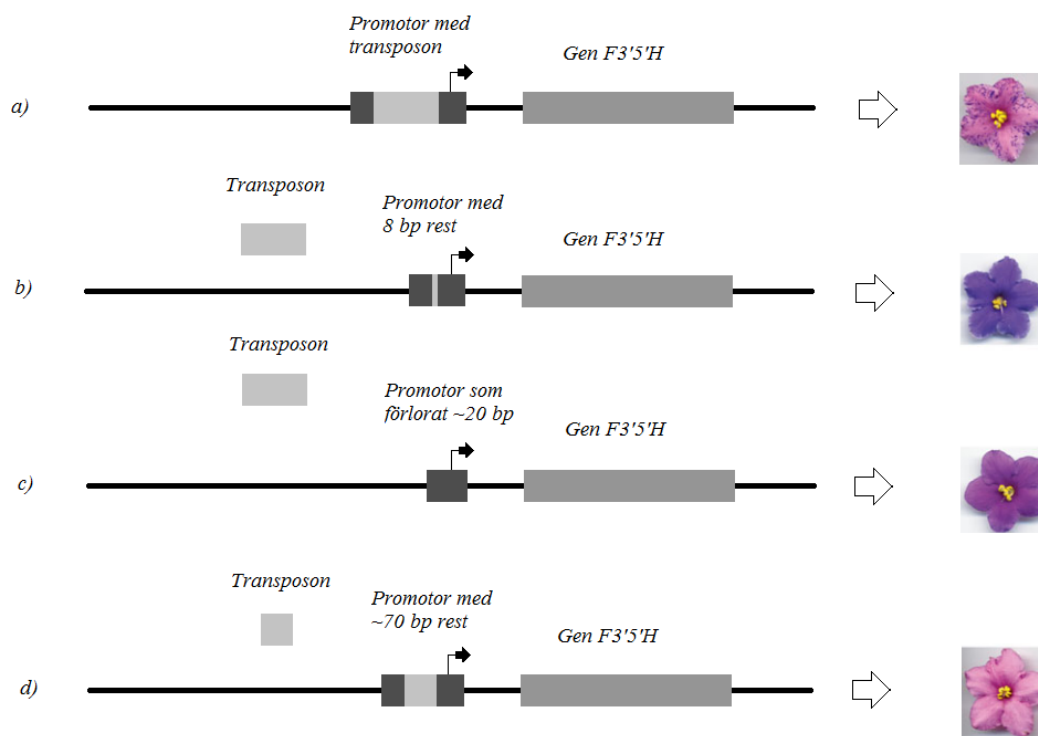
I en studie publicerad 2010 undersöktes regleringen av den artspecifika genen *dmrt1bY* på fisken *Oryzias latipes* Y-kromosom (Herpin *et al.* 2010). Bevis har tidigare framkommit för att genen ifråga är vital för utveckling av manliga könskaraktärer hos organismen, och att den kan ha en liknande funktion som den könsbestämmande *SRY*-genen hos människor (Matsuda *et al.* 2002). *Dmrt1bY* är en duplikation av en annan gen, *dmrt1*, som har visats vara viktig för könsbestämning i bland annat människan (Raymond *et al.* 1998). Studien av *Oryzias latipes* visade på att *dmrt1bY*, strax efter duplikation från *dmrt1*, exakterade en ny promotor (Herpin *et al.* 2010). Denna promotor visade sig vara positionerad i en tidigare okänd transposon, som döptes till Izanagi. På grund av *dmrt1bY*s centrala roll i könsbestämning hos *O. latipes* visar detta alltså på att transposoner kan bidra till omfattande förändringar i könsbestämningssystem (Herpin *et al.* 2010).

Resistansgenen pit aktiveras av en transposon

En studie som gjordes på ris visade att transposonderiverade promotorer kan vara viktiga för sjukdomsresistans (Hayashi & Yoshida 2009). I studien undersöktes genen *pit*, som är välkänd för att ge ris resistans mot svampinfektioner. Genom att undersöka två varianter av *pit*, *pit_{K59}* och *pit_{Npb}*, hoppades man förstå varför den förstnämnda uttrycks och ger resistans mot svampinfektioner medan den sistnämnda inte gör det. Det som visades var att *pit_{K59}* uttrycks på grund av retrotransposonen *Renovator*, vilken finns uppströms av *pit_{K59}* men inte av *pit_{Npb}*. *Renovator* agerar både som promotor och uttrycksförstärkare för *pit_{K59}*. Denna upptäckt föreslår att *pit_{K59}* helt enkelt kan ses som den aktiverade formen av *pit_{Npb}*, och att retrotransposoner såsom *Renovator* är viktiga både för uttryckandet av *pit* och för andra, liknande, resistansgener (Hayashi & Yoshida 2009).

Transposoner kan påverka blommornas färg i Saintpaulia

En studie på den framodlade växten Saintpaulia "Thamires" (*Saintpaulia sp.*) visade att en transposon i en av dess promotorer kunde påverka kronbladens färg (Sato *et al.* 2011). Ursprungsfärgen för växten var rosa med blå prickar, men när växten klonades medelst en cellkultur från bladen varierade klonernas färg mellan originalfärgen, rosa, blå, lila, mörklila och lila med rosa kant. Genom att kromatografera bladen fann man att den blå färgen var beroende av ämnet malvidin, den rosa färgen var beroende av ämnena pelargonidin och peonidin och lila blad var beroende av alla tre ämnena. Eftersom mer eller mindre blå färg kan förklara färgskillnaderna antogs det att syntesen av ämnet malvidin var avgörande för variationen bland klonerna, och därför analyserades malvidinets syntesväg (Sato *et al.* 2011). Ämnet F3'5'H (flavonoid 3', 5'-hydroxylas) är känt för att vara ett nyckelenzym i syntesen av malvidin. Genen som uttrycker enzymet undersöktes, och det uppdagades att genens promotorregion skiljde sig mellan de olika färgtyperna. I blommor med originalfärgen kunde promotorn se ut på två olika sätt: vissa individer hade en 3844 baspar lång sekvens i promotorregionen som inte fanns i de andra. Blommor med blå färg hade en 8 baspar lång rest kvar av denna sekvens och de med rosa färg hade en ~70 baspar lång rest kvar. De med lila färg hade förlorat hela sekvensen, och hade dessutom förlorat ett område om ~20 baspar runtomkring där sekvensen suttit. Detta tyder på att den 3844 baspar långa sekvensen var en transposon. Promotorn kunde fungera normalt med hela transposonen inkorporerad, eller helt utan den, men om transposonen lämnade rester eller orsakade deletioner vid utklippning påverkades promotorns funktion. Genom att promotorns funktion påverkades, påverkades också genuttrycket (Sato *et al.* 2011).



Figur 4. De olika konfigurationerna som promotorer för genen *F3'5'H* i *Saintpaulia* kan få på grund av transposering. a) visar en av två möjliga varianter för originalfärgen: den andra promotorvarianten som ger originalfärgen är när transposonsekvensen är helt frånvarande från promotorn, men denna annars är intakt. b) visar hur en promotor med 8 bp transposonrest ger en blå färg på blommorna. c) visar hur en promotor som förlorat hela transposonsekvensen men dessutom förlorat ~20 bp utöver denna ger en lila färg på blommorna. d) visar hur en ~70 bp transposonrest ger en rosa färg på blommorna. Storlekarna på DNA-sekvenserna ovan är inte proportionerliga, utan bör ses som symboliska. Omritad efter Sato *et al.* 2011.

Transposoner kan bilda nya gener

Att transposoner kan föra med sig gener är vida känt: transposoners, såsom Tn5 och Tn10, förmåga att föra med sig antibiotikagener har varit en stor bidragande faktor i uppkomsten och spridningen av multiresistenta bakterier. Ännu idag fortsätter man att hitta nya transposoner som potentiellt sett kan sprida resistansgener (Petrova *et al.* 2011). Transposoner kan även bilda helt nya gener, och över 47 fall av detta har dokumenterats för människans genom (Lander *et al.* 2001, Campillos *et al.* 2006). Exempel på gener som tros ha uppstått *de novo* från transposoner är telomeras, *CENP-B*, *RAG1* och *RAG2* (Lander *et al.* 2001).

CENP-B är viktigt för centromerbildande och replikation

CENP-B står för Centromere-binding protein B, eller centromerbindande protein B. *CENP-B* har visat sig vara vitalt för bildandet av nya centromerer och för bildandet av de kromatinstrukturer som ser till att centromerer fungerar korrekt (Okada *et al.* 2007). Samma studie visar också att *CENP-B* inte bara kan bilda nya centromerer utan också reglerar bildandet av nya centromerer, för att inte kromosomerna skall bilda mer än en centromer. *CENP-B* har även visat sig ha andra funktioner. Under replikation av DNA kan replisomen fastna på repeterande sekvenser av DNA (Zaratiegui *et al.* 2011). Detta beror bland annat på att sådana repeterande sekvenser kan innehålla bindningsregioner för ett protein som heter Sap1, vilket agerar för att sakta ned replikation. *CENP-B* kan då binda i närheten av dessa repeterande sekvenser och motverka effekten av Sap1, vilket gör att replisomen kan replikera genom området med Sap1-bindningsregioner (Zaratiegui *et al.* 2011). Att *CENP-B* motverkar Sap1 leder till en intressant konflikt mellan kromosomen och somliga transposoner som finns i den. Vissa transposoner har långa terminala repeterande sekvenser (LTR), och rekryterar Sap1 för att sakta ned replikation kring dessa (Zaratiegui *et al.* 2011). Om sedan *CENP-B* motverkar Sap1 kommer replikation att fortskrida genom transposonernas repeterande sekvenser. Detta leder ofta till att ändringar sker i de repeterande sekvenserna (Zaratiegui *et al.* 2011). Att ta snabbt replikera igenom de repeterande sekvenserna är vitalt för kromosomen som helhet men förödande för transposonen, vars sekvens ändras.

RAG-proteiner är viktiga för immunförsvaret

RAG står för rekombinationsaktiverande gen, och *RAG1/2* är viktiga för V(D)J-rekombination. En studie av Mombaerts *et al.* (1992) visade att möss som hade en muterad variant av *RAG1* inte genomgick V(D)J-rekombination. Som följd utvecklade mössen varken B- eller T-lymfocyter. Ett liknande experiment som gjordes i kombination med detta visade att samma sak gäller för möss som saknar *RAG2* (Shinkai *et al.* 1992). Det betyder att dessa transposonderiverade proteiner är vitala för att immunförsvaret skall fungera korrekt.

Transposoner som telomerer

Kromosomernas ändar brukar kallas telomerer. Telomererna är viktiga för att kromosomens ändar inte ska brytas ner och på så sätt ändra genuttrycket. I de flesta organismer består telomererna av tandemrepetiterande sekvenser av baspar, såsom TTGGGG i människor. Dessa sekvenser syntetiseras av enzymet telomeras. Syntesen av de repeterande sekvenserna sker normalt i samma hastighet som de bryts ner, vilket gör att kromosomernas längd bibehålls. I *Drosophila* har det dock visat sig att telomerer fungerar annorlunda än i andra organismer. Det har visats att *Drosophilas* telomerändar består av olika sorters retrotransposoner: bland andra HeT-A och TART (Telomere-associated retrotransposon, eller telomerassocierad retrotransposon) (Levis *et al.* 1993). Upptäckten gjordes först för *Drosophila melanogaster*,

men senare studier visar att fenomenet troligtvis är utbrett inom hela *Drosophila*-släktet (Casacuberta & Pardue 2003). Exakt hur retrotransposonerna skyddar kromosomändarna från nedbrytning är okänt. En tidigt föreslagen mekanism var att telomerändarna sakta bryts ned. När nedbrytningen når en viss punkt transposerar HeT-A eller TART till änden av telomeren och bildar nya sekvenser där, vilket förlänger telomeren och ser till att nedbrytningen inte når innanför dess ändar (Levis *et al.* 1993). En tämligen ny studie visar dock på att HeT-A i vissa *Drosophila*-arter har andra mekanismer för att skydda telomeren (Traverse *et al.* 2010). Studien, som är gjord på HeT-A i *Drosophila virilis* (HeT-A^{vir}), visar på att transposonens 5'-region innehåller promotorn som kodar för transposering. Det som är intressant med detta är att dess 5'-region är den del av transposonen som alltid hamnar ytterst i telomeren efter transposering. Om telomeren successivt bröts ner skulle transposonen således förlora sin 5'-ände, vilket inte sker. 5'-regionen i HeT-A^{vir} är starkt konserverad, vilket talar för att dess komposition har väldigt specifika funktioner: till exempel är det möjligt att denna specifika sekvens kan binda skyddande protein till sig, vilket skulle kunna förklara hur den skyddar kromosomändarna utan att själv brytas ner (Traverse *et al.* 2010).

HeT-A har även visats vara intressant för evolutionen av transposoner. HeT-A uppvisar egenskaper som stämmer in på klass I-transposoner både med och utan långa terminala repeterande sekvenser (LTR). Detta tyder på att transposonen är en evolutionär intermediär mellan dessa typer. En modell av hur LTR-transposoner utvecklades från icke-LTR-transposoner har baserats på detta (Danilevskaya *et al.* 1997). Modellen beskriver hur icke-LTR-transposoner kan ha erhållit en ny promotor i sin 3'-ände. Denna promotor duplikerades, vilket gjorde att den första promotorn av de två kunde uttrycka transkription av promotorn som låg nedströms. Om uttrycket av denna genprodukt blev starkare än uttrycket av den ursprungliga genprodukten, och den nya genprodukten också innehöll de sekvenser som behövs för att transposera in i telomerändarna, skulle den nya genprodukten bli den vanligast förekommande sekvensen i telomerändarna. Den nya genprodukten skulle sedan kunna utveckla drag som är typiska för LTR-transposoner (Danilevskaya *et al.* 1997).

Andra intressanta fakta kring *Drosophilas* telomerer har också visats. Till exempel visades det 2009 att centromeren, den centrala delen, av Y-kromosomen i *Drosophila* har bildats från en telomer (Méndez-Lago *et al.* 2009). Då telomererna delvis består av transposoner innebär detta att transposoner har bidragit till att skapa en könskromosom.

Transposoner har gett upphov till "störande" (interfering) RNA

Transposoner har visats kunna ge upphov till bitar av "störande" (interfering) RNA, såsom siRNA (Kuang *et al.* 2009) och miRNA (Smalheiser & Torvik 2005). En studie som publicerades 2007 visade på att åtminstone 12 % av människans miRNA har uppkommit från transposoner (Piriyapongsa *et al.* 2007). Funktionerna för si- och miRNA är i många fall inte kända. Det finns dock studier som indikerar att miRNA är viktiga för reglering av bland annat celldifferentiering (Reinhart *et al.* 2000) och metabolism (Esau *et al.* 2006). siRNA har effekter som bland annat kan vara viktiga för sjukdomsresistans (Anantpadma & Vрати 2012).

Transposonderiverad miRNA kan reglera cancerutveckling

Ett av få exempel av transposonderiverade miRNA som har studerats i mer detalj är miRNA-familjen hsa-mir-548. I en studie visades att denna miRNA-familj har utvecklats från transposonfamiljen Made1 (Piriyapongsa & Jordan 2007). Studien undersökte också vilka slags funktioner hsa-mir-548 troligtvis har i människor, detta genom att se om det finns vissa sorters gener där hsa-mir-548-bindningsregioner är överrepresenterade jämfört med resten av

genomet. Det som visades var att bindningsregionerna var överrepresenterade i gener relaterade till bland annat mitos och proliferation. Ett intressant faktum som uppdagades var att samtliga gener som hsa-mir-548 reglerade kunde kopplas till cancer. Detta föreslår att hsa-mir-548-familjen kan vara viktig för att nedreglera mitos och proliferation i, och därigenom spridningen av, cancerceller (Piriyapongsa & Jordan 2007). Studien lade även fram bevis för denna teori, då den visade att uttrycket av gener som regleras av hsa-mir-548 var lägre i cancerceller än vanliga celler. Till exempel påverkades en gen vars protein är nödvändigt för att celldelningscykeln ska fungera (Piriyapongsa & Jordan 2007).

Diskussion

Angående exemplet *Saintpaulia* så kan själva ändrandet av färg vid transposition vara ett något diffust exempel på en ”osjälvvisk” effekt. Ändrandet av färg skulle visserligen kunna bidra till organismens fitness, genom bland annat ”artificiell” selektion av odlaren eller att den nya färgen föredras av pollinatörer. Dock skulle ändrandet av färg kunna minska organismens fitness också, baserat på exakt samma argument – odlaren och pollinatörer kan selektera mot den nya färgen. Principen som exemplet visar kan dock i vilket fall vara evolutionärt viktig. Det har i andra studier visats att klass II-transposoner kan induceras att transposera oftare under stress (Ogasawara *et al.* 2009). Man kan därför tänka sig att somliga organismer, under stressförhållanden, kan anta en mångfald av nya fenotyper då sekvenser transposeras ut ur deras promotorer. Genom att få en mängd nya fenotyper ökar chansen att arten som helhet överlever, eftersom en av fenotyperna kan vara bättre anpassad till att överleva stressfaktorn.

Att *Drosophilas* telomerer består av transposoner är ett intressant faktum i sig självt, men det blir ännu mer intressant då man ser att genen som kodar för telomeras kan ha bildats av transposoner. Detta, tillsammans med likheter såsom att både retrotransposoner och telomerer består av repeterande enheter, leder osökt till tanken att transposoner kan ha uppkommit från telomerer – eller att telomerer kan ha uppkommit från transposoner. Att telomer-transposonen HeT-A dessutom visat sig vara ett evolutionärt mellanting mellan olika slags transposoner av klass I antyder att telomererna är en viktig hot-spot för den som vill undersöka transposoners ursprung och evolution. Eftersom telomer-transposonerna i *Drosophila* dessutom har gett upphov till delar av Y-kromosomen finns det en möjlighet att mer utförlig utforskning av kopplingen mellan telomerer och transposoner kan ge information om uppkomsten av könskromosomer i andra arter.

Att försöka ge en översiktlig bild över vad transposoner kan göra är extremt svårt, och de exempel som finns i arbetet ovan är bara ett axplock av allt som finns att skriva om detta. Egentligen är transposoner, precis som resten av genomet, bara DNA-sekvenser. Med tanke på att de kan föra med sig andra bitar av DNA samt kan muteras efter att de har transposerats så kan de, potentiellt sett, göra precis allt som ”vanligt” DNA kan göra. De kan koda för gener, vara promotorer, vara cis-regulatoriska element, ha strukturfunktioner (som ses i exemplet med *Drosophilas* telomerer) och mycket mer.

Att försöka kvantifiera vikten av transposoner för organismen som innehar dem är i princip omöjligt. Kontinuerliga effekter, såsom påbyggandet av nya transposoner i telomererna hos *Drosophila*, har till min vetskap inte har påträffats hos människor. Men de evolutionära effekterna av transposoner som har agerat i forntiden är stora. Omstrukturering av regulatoriska system, omflyttning av cis-regulatoriska element och promotorer, med mera, har haft stor inverkan på vår evolution. Och även om de flesta av de transposoner som finns i

människans genom numera är ”avstängda” genom ändringar i kromatinstruktur så finns det fortfarande ~35 underfamiljer av transposoner som är aktiva (Mills *et al.* 2007). Dessa aktiva transposoner kan agera för att bland annat fortsätta skapa nya regulatoriska system, även om deras effekter troligtvis bara kommer vara märkbara över ett väldigt långt tidsspann.

Några evolutionära och logiska argument talar för att transposoner inte är själviska element, åtminstone inte i bemärkelsen att de sprider sig i genomet på bekostnad av organismens fitness. Att de skulle göra det är för det första tämligen kontraintuitivt: transposoner är beroende av att organismen de befinner sig i får avkomma för att de ska kunna sprida sig vidare. Därför skulle de själva missgynnas ifall organismens fitness sänktes märkbart, medan de skulle gynnas ifall de kunde öka organismens fitness. Ur ett evolutionärt perspektiv skulle detta innebära att de transposoner som ökar organismens fitness skulle anrikas, medan de som minskar dess fitness skulle dö ut. I alla exempel som angivits i detta arbete måste transposonerna ha ökat organismens fitness när de transposerade till den aktuella punkten, annars skulle organismen ha dött ut på grund av konkurrens från de ”otransposerade” fenotyperna. Detta är ett argument, baserat i evolutionslära, som talar för att transposoner inte kan vara de genomparasiter de beskrivits som förr. Givetvis tar denna ganska rudimentära modell inte hänsyn till alla scenarion: t.ex. skulle en ”transposerad” allel som sänker fitness kunna fixeras om populationen är väldigt liten. Dessutom skulle transposoner med väldigt små negativa effekter kunna spridas, eftersom dessa inte skulle påverka organismens fitness nog för att ha en märkbar effekt.

Är transposoner bara själviska element, eller har de till stor del ”osjälviska” effekter? Om man bara ser till deras spridningsmekanismer och fortplantning i genomet agerar transposoner oftast själviskt. Om man ser till evolutionära effekter finns det dock bevis för att transposoner har varit till stor nytta för organismerna de befinner sig i. Baserat på frågeställningen detta arbete bygger på, med de definitioner som givits, kan det därför konstateras att transposoner inte är själviska. Ur ett bredare perspektiv är dock frågan omöjlig att besvara i sin helhet, eftersom det är omöjligt att veta vad som skulle ha hänt evolutionärt sett om transposoner inte hade funnits. Det man kan konstatera om problemet dock, är att nästan allt liv på jorden skulle ha varit annorlunda än det är idag utan transposonerna.

Tack

Jag skulle vilja tacka Kristina Gawelin, Oskar Idås, Einar Olafsson, Helen Kahsay, Emmy Borgmästare och Jens Berndtsson för deras konstruktiva kommentarer under skrivandet av detta arbete. Jag skulle även vilja tacka Lage Cerenius och Katariina Kiviniemi för deras konstruktiva kommentarer samt för den vägledning och stöd de gett under arbetets gång.

Referenser

- Abdellah Z, Ahmadi A, Ahmed S, Aimable M, Ainscough R, Almeida J, Almond C, Ambler A, Ambrose K, Ambrose K *et al.* 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**: 931-945.
- Anantpadma M, Vрати S. 2012. siRNA-mediated suppression of Japanese encephalitis virus replication in cultured cells and mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **67**: 444-451.
- Bejerano G, Lowe CB, Ahituv N, King B, Siepel A, Salama SR, Rubin EM, Kent WJ,

- Hausler D. 2006. A distal enhancer and an ultraconserved exon are derived from a novel retroposon. *Nature* **441**: 87-90.
- Bell AC, West AG, Felsenfeld G. 1999. The protein CTCF is required for the enhancer blocking activity of vertebrate insulators. *Cell* **98**: 387-396.
- Boyer LA, Lee TI, Cole MF, Johnstone SE, Levine SS, Zucker JP, Guenther MG, Kumar RM, Murray HL, Jenner RG, Gifford DK, Melton DA, Jaenisch R, Young RA. 2005. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* **122**: 947-956.
- Britten RJ, Davidson EH. 1969. Gene regulation for higher cells: a theory. *Science* **165**: 349-357.
- Campillos M, Doerks T, Shah PK, Bork P. 2006. Computational characterization of multiple Gag-like human proteins. *Trends in Genetics* **22**: 585-589.
- Casacuberta E, Pardue M-L. 2003. Transposon telomeres are widely distributed in the *Drosophila* genus: TART elements in the virilis group. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**: 3363-3368.
- Chen Z-F, Paquette AJ, Anderson DJ. 1998. NRSF/REST is required *in vivo* for repression of multiple neuronal target genes during embryogenesis. *Nature Genetics* **20**: 136-142.
- Ciampi MS, Schmid MB, Roth JR. 1982. Transposon Tn10 provides a promoter for transcription of adjacent sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences* **79**: 5016-5020.
- Danilevskaya ON, Arkhipova IR, Pardue ML, Traverse KL. 1997. Promoting in tandem: the promoter for telomere transposon HeT-A and implications for the evolution of retroviral LTRs. *Cell* **88**: 647-655.
- Deprá M, Valante VLS, Margis R, Loreto ELS. 2009. The hobo transposon and hobo-related elements are expressed as developmental genes in *Drosophila*. *Gene* **448**: 57-63.
- Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R *et al.* 2006. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting. *Cell Metabolism* **3**: 87-98.
- Geurts AM, Yang Y, Clark KJ, Liu G, Cui Z, Dupuy AJ, Bell JB, Largaespada DA, Hackett PB. 2003. Gene transfer into genomes of human cells by the *Sleeping Beauty* transposon system. *Molecular Therapy* **8**: 108-117.
- Gould SJ, Vrba ES. 1982. Exaptation – a missing term in the science of form. *Paleobiology* **8**: 4-15.
- Hayasho K, Yoshida H. 2009. Refunctionalization of the ancient rice blast disease resistance gene Pit by the recruitment of a retrotransposon as a promoter. *Plant Journal* **57**: 413-425.
- Herpin A, Braasch I, Kraeussling M, Schmidt C, Thoma EC, Nakamura S, Tanaka M, Schartl M. 2010. Transcriptional rewiring of the sex determining *dmrt1* gene duplicate by transposable elements. *PLoS Genetics* **6**, doi 10.1371/journal.pgen.1000844
- Huda A, Mariño-Ramirez, Jordan IK. 2010. Epigenetic histone modifications of human transposable elements: genome defense versus exaptation. *Mobile DNA* **1**, doi 10.1186/1759-8753-1-2.
- Huda A, Bowen NJ, Conley AB, Jordan IK. 2011. Epigenetic regulation of transposable element derived human gene promoters. *Gene* **475**: 39-48.
- Johnson R, Gamblin RJ, Ooi L, Bruce AW, Donaldson IJ, Westhead DR, Wood IC, Jackson RM, Buckley NJ. 2006. Identification of the REST regulon reveals extensive transposable element-mediated binding site duplication. *Nucleic Acids Research* **34**: 3862-3877.
- Jordan IK, Rogozin IB, Glazko GV, Koonin EV. 2003. Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements. *Trends in Genetics* **19**: 68-72.
- Kuang H, Padmanabhan C, Li F, Kamei A, Bhaskar PB, Ouyang S, Jiang J, Buell CR, Baker

- B. 2009. Identification of miniature inverted-repeat transposable elements (MITEs) and biogenesis of their siRNAs in the Solanaceae: New functional implications for MITEs. *Genome Research* **19**: 42-56.
- Kubo N, Fujimoto M, Arimura S, Hirai M, Tsutsumi N. 2008. Transfer of rice mitochondrial ribosomal protein L6 gene to the nucleus: acquisition of the 5'-untranslated region via a transposable element. *BioMed Central Evolutionary Biology* **8**, doi 10.1186/1471-2148-8-314.
- Kunarso G, Chia N-Y, Jeyakani J, Hwang C, Lu X, Chan Y-S, Ng H-H, Bourque G. 2010. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nature Genetics* **42**: 631-634.
- Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Akai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M *et al.* 2003. NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *The EMBO Journal* **22**: 6310-6321.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W *et al.* 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921.
- Levis RW, Ganesan R, Houtchens K, Tolar LA, Sheen F-M. 1993. Transposons in place of telomeric repeats at a *Drosophila* telomere. *Cell* **75**: 1083-1093.
- Liang X, Song M-R, Xu ZG, Lanuza GM, Liu Y, Zhuang T, Chen Y, Pfaff SL, Evans SM, Sun Y. 2011. *Isl1* is required for multiple aspects of motor neuron development. *Molecular and Cellular Neuroscience* **47**: 215-222.
- Lynch VJ, Leclerc LD, May G, Wagner GP. 2011. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nature Genetics* **43**: 1154-1159.
- Matsuda M, Nagahama Y, Shinomiya A, Sato T, Matsuda C, Kobayashi T, Morrey CE, Shibata N, Asakawa S, Shimizu N *et al.* 2002. *DMY* is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish. *Nature* **417**: 559-563.
- McClintock B. 1948. Mutable loci in Maize. *Carnegie institute of Washington year book* **47**: 155-169.
- Méndez-Lago M, Wild J, Whitehead SL, Tracey A, de Pablos B, Rogers J, Szybalski W, Villasante A. 2009. Novel sequencing strategy for repetitive DNA in a *Drosophila* BAC clone reveals that the centromeric region of the Y chromosome evolved from a telomere. *Nucleic Acids Research* **37**: 2264-2273.
- Mills RE, Bennett EA, Iskow RC, Devine SE. 2007. Which transposable elements are active in the human genome? *Trends in Genetics* **23**: 183-191.
- Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, Herrup K, Tonegawa S, Papaioannou VE. 1992. *RAG-1*-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell* **68**: 869-877.
- Ogasawara H, Obata H, Hata Y, Takahashi S, Gomi K. 2009. Crawler, a novel Tc1/mariner type transposable element in *Aspergillus oryzae* transposes under stress conditions. *Fungal Genetics and Biology* **46**: 441-449.
- Okada T, Ohzeki J-I, Nakano M, Yoda K, Brinkley WR, Larionov V, Masumoto H. 2007. CENP-B controls centromere formation depending on the chromatin context. *Cell* **131**: 1287-1300.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SMG, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M *et al.* 1996. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene *CACNL1A*. *Cell* **87**: 543-552.
- Peaston AE, Evsikov AV, Graber JH, de Vries WH, Holbrook AE, Solter D, Knowles BB.

2004. Retrotransposons regulate host genes in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Developmental Cell* **7**: 597-606.
- Petrova M, Gorlenko Z, Mindlin S. Tn5045, a novel integron-containing antibiotic and chromate resistance transposon isolated from a permafrost bacterium. *Research in Microbiology* **162**: 337-345.
- Piriyapongsa J, Jordan IK. 2007. A family of human microRNA genes from miniature inverted-repeat transposable elements. *PLoS ONE* **2**, doi 10.1371/journal.pone.0000203.
- Piriyapongsa J, Mariño-Ramirez L, Jordan IK. 2007. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics* **176**: 1323-1337.
- Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, Zarkower D. 1998. Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* **391**: 691-695.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. 2000. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **403**: 901-906.
- Romanish MT, Lock WM, van de Lagemaat LN, Dunn CA, Mager DL. 2007. Repeated recruitment of LTR retrotransposons as promoters by the anti-apoptotic locus NAIP during mammalian evolution. *PLoS Genetics* **3**, doi 10.1371/journal.pgen.0030010
- Rubin GM, Kidwell MG, Bingham PM. 1982. The molecular basis of P-M hybrid dysgenesis – the nature of induced mutations. *Cell* **29**: 987-994.
- Sato M, Kawabe T, Hosokawa M, Tatsuzawa F, Doi M. 2011. Tissue culture-induced flower-color changes in *Saintpaulia* caused by excision of the transposon inserted in the flavonoid 3', 5' hydroxylase (F3'5'H) promoter. *Plant Cell Reports* **30**: 929-939.
- Shinkai Y, Rathbun G, Lam K-P, Oltz EM, Stewart V, Mendelsohn M, Charron J, Datta M, Young F, Stall AM, Alt FW. *RAG-2*-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement. *Cell* **68**: 855-867.
- Silva JC, Shabalina SA, Harris DG, Spouge JL, Kondrashov AS. 2003. Conserved fragments of transposable elements in intergenic regions: evidence for widespread recruitment of MIR- and L2-derived sequences within the mouse and human genome. *Genetics Research* **82**: 1-18.
- Smalheiser NR, Torvik VI. 2005. Mammalian microRNAs derived from genomic repeats. *Trend in Genetics* **21**: 322-326.
- Traverse KL, George JA, DeBaryshe PG, Pardue M-L. 2010. Evolution of species-specific promoter-associated mechanisms for protecting chromosome ends by *Drosophila* Het-A telomeric transposons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**: 5064-5069.
- Wan L-B, Pan H, Hannenhalli S, Cheng Y, Ma J, Fedoriw A, Lobanenkova V, Latham KE, Schultz RM, Bartolomei MS. 2008. Maternal depletion of CTCF reveals multiple functions during oocyte and preimplantation embryo development. *Development* **135**: 2729-2738.
- Xu L, Wang L, Liu T, Qian W, Gao Y, An C. 2007. *Triton*, a novel family of miniature inverted-repeat transposable elements (MITEs) in *Trichosanthes kirilowii* Maximowicz and its effect on gene regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **364**: 668-674.
- Yang Y, Li Y, Lv Y, Zhang S, Chen L, Bai C, Nan X, Yue W, Pei X. 2008. NRSF silencing induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells. *Experimental Cell Research* **314**: 2257-2265.
- Zaratiegui M, Vaughn MW, Irvine DV, Goto D, Watt S, Bähler J, Arcangioli B, Martienssen RA. 2011. CENP-B preserves genome integrity at replication forks paused by retrotransposon LTR. *Nature* **469**: 112-115.