

ELEMENTOS TRANSPONIBLES Y ORGANIZACIÓN DEL GENOMA DE EUCARIOTAS

Rosa de Frutos

Departamento de Genética. Facultad de Ciencias Biológicas

Valencia

Los elementos transponibles (ETs) forman parte de los genomas de todos los seres vivos, constituyendo en algunos casos (como en los mamíferos o en las plantas) una fracción cuantitativamente muy importante del genoma. Estas secuencias de DNA, con capacidad de movimiento de una región a otra del genoma, han sido exhaustivamente analizadas en algunas especies como es el caso de los relativos al genoma de *Drosophila melanogaster*. Sin embargo siguen constituyendo hoy en día un enigma biológico. Se han secuenciado numerosas familias de elementos, se conocen en algunos casos los mecanismos moleculares y tasas de transposición, capacidad mutagénica, etc. Pero se sigue desconociendo cual puede ser su origen, y mas concretamente su función biológica. En términos generales se sigue desconociendo cual es el papel de los ETs en la organización del genoma de los eucariotas. De hecho, el descubrimiento de que las familias de elementos *HeT-A* y *TART* intervienen en la reconstrucción de los telómeros de *Drosophila melanogaster* (Pardue 1995; Pardue et al.1996), constituye la primera evidencia de que los ETs cumplen una función específica. Quizás una de las dificultades para analizar cual es la función biológica de los ETs es que se engloba dentro de la categoría de ETs a familias de DNA heterogéneas, y no existe una respuesta unificadora para todos ellos.

1. ESTRUCTURA Y DISTRIBUCIÓN

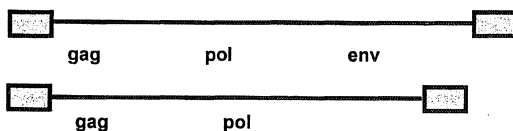
La estructura tipo de un ET podría ser la de una corta secuencia de DNA, flanqueada por dos repeticiones terminales, y conteniendo en su módulo central uno o mas genes cuyos productos son necesarios para su propia transposición. Sobre esta estructura tipo, existen numerosas modificaciones, como carencia de repeticiones flanqueantes, o incluso carencia de genes para su transposición. La estructura genética de un ET debe ser la suficiente para permitir su transposición, es decir el movimiento de un sitio a otro del genoma, pero no para

permitirles una fase extracelular, es decir capacidad infectiva (en ese caso pasarían a ser identificados como virus).

La mayoría de los ETs de eucariotas pertenecen a los denominados elementos clase I o retrotransposones (Figura 1). Son elementos que se transponen a través de un RNA intermediario. Se han encontrado en todos los genomas de eucariotas analizados, en levaduras, hongos, plantas, nematodos, insectos, peces, y como veremos también en el genoma humano. Dentro de esta categoría se conocen dos grandes grupos de elementos, los retrotransposones similares a los retrovirus (también denominados retrotransposones con LTRs), y los retrotransposones similares a los elementos LINE de mamíferos (también denominados retrotransposones sin LTRs). El primer grupo se caracteriza por poseer dos repeticiones terminales largas (LTRs), y en su módulo central al menos dos ORFs que codifican para genes homólogos a los *gag* y *pol* de retrovirus. Algunos elementos de este grupo, como el elemento *Cer1* del nematodo *Caenorhabditis elegans* (Britten 1995) y *gypsy* de *Drosophila melanogaster* (Marlor et al. 1986; Song et al. 1994), llevan además una tercera ORF que codifica para una proteína homologa a la proteína *Env* de retrovirus. Estos elementos son pues estructuralmente idénticos a retrovirus. La sutil línea que separa a este grupo de retrotransposones y retrovirus radica en sus ciclos de vida. Aunque su estructura sea similar, la diferencia la marca su capacidad infectiva, los retrotransposones no tienen capacidad infectiva y los retrovirus si.

ELEMENTOS CLASE I
(retrotransposones)

Con LTRs
(similares a retrovirus)



Sin LTRs
(similares a LINE)



ELEMENTOS CLASE II



Figura 1. Estructura de distintos tipos de elementos transponibles en eucariotas. Las abreviaturas indican: LTRs (repeticiones terminales largas); *gag*, *pol* y *env* son tres genes similares a los encontrados en retrovirus; *gag* y *pol* codifican respectivamente, para dos proteínas del mismo nombre necesarias para la retrotransposición; *env* codifica una proteína de cubierta. La transposasa es una proteína necesaria para la transposición de aquellos elementos que se movilizan via DNA.

Este tipo de elementos existen en un número muy variable de copias por célula (Tabla I). En unas especies, como levadura o *Drosophila*, el número de elementos por familia es bajo (10 a 20 copias, como máximo hasta 100) distribuidas entre la eucromatina y la heterocromatina. En otras, como en plantas o en mamíferos, el número puede llegar a ser muy alto, aunque se estima que la mayoría de los miembros de esta familia son afuncionales. Por ejemplo, el número de copias estimado para las familias *Cin1* y *Grandel* de *Zea mays* (Shepherd et al. 1984; Vicient & Martínez-Izquierdo 1996)), *dell* de *Lilium henryi* (Sentry & Smyth 1985,1989), *IFG7* de *Pinus radiata* (Grandbastien 1992) y *BARE-1* de *Hordeum vulgare* (Suoniemi et al. 1996), es de 1.000, 1.500, 13.000, 10.000 y 30.000, respectivamente. Esta última familia, por ejemplo, constituye por si sola el 6.7% del genoma de la cebada, y está dispersa a lo largo de todos sus cromosomas excepto en las regiones pericentroméricas, teloméricas y organizador nucleolar. Elementos *BARE-1* se han encontrado también en otras especies del género *Hordeum*, aunque el número de copias varía mucho de unas especies a otras. Parece ser que el tamaño del genoma de estas especies está correlacionado con el número de copias de esta familia, lo cual podría indicar que *BARE-1* ha podido jugar un papel importante en la evolución del genoma de estas especies (Suoniemi et al.1996).

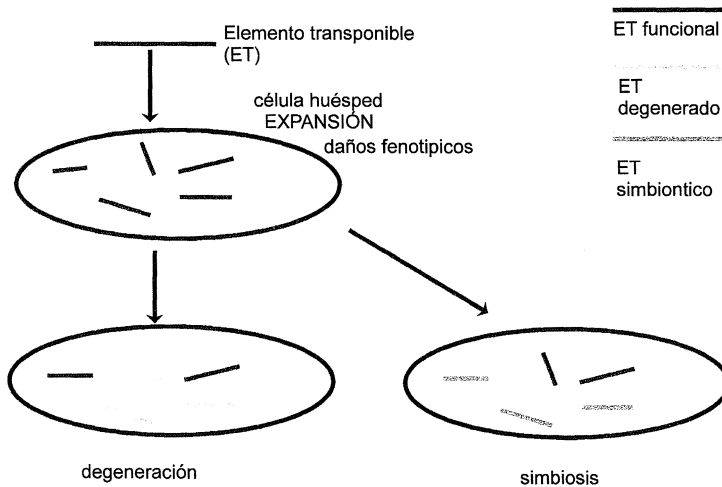


Figura 2. Ciclo de vida de un elemento transponible considerado como un parásito celular.

Tabla 1.- Principales tipos de elementos transponibles de eucariotas

Tipo	Estructura	Elemento transponible	Organismo hospedador	Número copias
Clase Y				
Retrotransposones				
	con LTRs y tres genes: gag, pol, env	gypsy TY3 Bare-1 del1 IFG7 retrovirus endógenos	D. melanogaster S. cerevisiae H. vulgaris L. henryi P. radiata hombre	5 a 20 2a 4 300.000 13.000 10.000 variable
	con LTR dos genes gag y pol	copia Ty1 Tnt1 Ta1	D. melanogaster S. cerevisiae N. Tabacum A. Thaliana	100 30 100 1 a 3
Retrotransposones				
	sin LTRs dos genes gag y pol	I TART Cin4 R2 Ingi L1Md L1Hs	D. melanogaster D. melanogaster Z. mays B. mori T. brucei M. domesticus hombre	1 a 10 variable 50 a 100 25 200 10.000 10.000
	Otros	Alu	hombre	700.000
Clase II				
	con RT y transposasa	P hobo mariner Ac/Ds Mu Tam3 Tc1	D. melanogaster D. melanogaster interespecifico Z. mays Z. mays A. majus C. elegans	0a 100 0 a 600 variable - 10 a 100 10 a 30 30 a 300

Dentro de esta misma categoría de retrotransposones con LTR, merecen especial atención los denominados retrovirus endógenos (ERV) de vertebrados. Aunque explícitamente no se les cite como retrotransposones, son estructural y funcionalmente coincidentes. Tienen la estructura de LTR-gag-pol-env-LTR pero sin capacidad infectiva. Posiblemente deriven de retrovirus infectivos, que se han integrado en el genoma del huésped y posteriormente, por cambios mutacionales, han perdido la capacidad de fase extracelular. En el genoma humano se han descrito una gran variedad de estos elementos (HERV). Aunque el número de copias por familia no es muy alto, en conjunto parecen constituir una fracción importante de dicho genoma. Se desconoce de que forma estos elementos pueden afectar a la organización o expresión del genoma humano,

aunque se les haya citado como potenciales agentes etiológicos de autoinmunidad (Krieg et al. 1992).

El segundo grupo de retrotransposones, los similares a los LINE de mamíferos, no tienen LTRs, presentan normalmente el extremo 5' truncado y están terminados por una cola poli(A) en su extremo 3'. Generalmente llevan dos ORFs con información para su propia transposición, que codifican para las proteínas *gag* y *pol*, como en los retrotransposones con LTRs. Algunas de estas familias de elementos se encuentran en un número muy alto de copias, como la *L1* humana (*L1Hs*), o de ratón (*L1Md*), que llega a tener 100.000 copias dispersas en el genoma de estas especies. Sin embargo en otras especies, se encuentran en bajo número no sobrepasando el centenar, como los elementos *I* de *Drosophila*, *Cin4* de *Zea mays*, etc. (Hutchison et al. 1989)

Solo un pequeño número de elementos integran la clase II. Se transponen vía DNA, sin utilizar un RNA como intermediario, posiblemente por mecanismos de transposición similares a los bacterianos. Alguno de estos elementos están presentes en especies de origen muy diverso, como *mariner* descrito en insectos, nemátodos, platelmintos, (Robertson et al. 1995), e incluso en el genoma humano (Oosumi et al. 1995), la familia *hAT* dispersa en insectos y plantas (Atkinson et al. 1993), etc. Sin embargo el número de copias por genoma de cada una de las familias es relativamente bajo, por lo que no tienen mucha importancia cuantitativa como integrantes de genomas eucarióticos.

2. LOS ELEMENTOS TRANSPONIBLES COMO PARÁSITOS CELULARES

La consideración de los ETs como parásitos celulares o moleculares proviene de los trabajos de Doolittle y Sapienza (1980) y Orgel y Crick (1980). En los que se propone a los ETs, como paradigma de DNA egoísta. Es decir, secuencias de DNA cuya única función es autopropagarse en el genoma del huésped, mantenidos mediante lo que estos autores denominaron "selección no fenotípica". El análisis molecular de, en estos momentos, un gran número de elementos pertenecientes a muy diversas especies es congruente con estas ideas. Desde la perspectiva de DNA parásito, el ciclo de vida de los ETs puede esquematizarse como sigue (Figura II):

1. Secuencias de una determinada familia de ETs pueden, ocasionalmente, invadir el genoma de una especie. En algunos casos, como los elementos P de *Drosophila melanogaster*, pueden ser transportados pasivamente por ácaros (Houck et al. 1991), en otros puede pensarse en una infección originariamente activa. Por ejemplo muchos de los denominados retrovirus endógenos de mamíferos, son retrotransposones que han evolucionado a partir de formas retrovíricas infectivas. Por cambios mutacionales han perdido el potencial genético necesario para infectar nuevas células, o nuevos organismos, pero conservan intacta la capacidad de transposición.

2. Dependiendo de la estructura molecular del ET y de las condiciones moleculares del huésped, a partir de una o pocas copias funcionales, se expanden en el genoma del huésped. Diseños experimentales realizados mediante transformación han demostrado que el número de copias aumenta hasta llegar a un determinado nivel que nunca se sobrepasa. Es decir existe un control que impide una expansión ilimitada del elemento, dependiente de su estructura. Por ejemplo el elemento *P* de *Drosophila* codifica un represor que antagoniza la acción de la transposasa (Rio 1991), y/o del genoma del huésped, por ejemplo el elemento *gypsy* de *Drosophila* puede ser movilizado por el gen *flamenco* de esta especie (Bucheton 1995).
3. El proceso de la expansión de un elemento puede originar múltiples mutaciones por su inserción en regiones codificadoras, lo que conduciría a una selección negativa por los efectos deletéreos sobre el huésped. Pero los elementos activos pueden degenerar en elementos defectivos, bien por el propio mecanismo de expansión o por cambios mutacionales. Los elementos defectivos no tienen capacidad de transposición y permanecerán indefinidamente integrados en el genoma del huésped, sufriendo nuevos cambios mutacionales, recombinación, etc. Restos de elementos pueden encontrarse a lo largo de los cromosomas, constituyendo lo que algunos autores han considerado como "DNA basura". Estos restos se acumulan especialmente en la heterocromatina. Si un elemento localizado en la eucromatina se transpone a la heterocromatina pierde su función. La acumulación de fragmentos de ETs en la heterocromatina se ha considerado como un mecanismo de desactivación de elementos. En este contexto se ha hablado de la heterocromatina como "cementerio" de elementos transponibles.
4. La degeneración de elementos funcionales es una vía para eliminar del genoma secuencias que pueden afectar negativamente a la fitness del huésped. Pero también puede suceder que los ETs desempeñen en algún momento funciones que sean beneficiosas para el huésped, por lo que se les podría considerar como parásitos "domesticados", o simbiosiontes moleculares (Zeyl & Bell 1996)

3. LOS ELEMENTOS TRANSPONIBLES Y LA REORGANIZACIÓN CROMOSÓMICA

¿Cual es el efecto de los ETs sobre el genoma del huésped?. Bárbara McClintock en sus trabajos sobre el maíz, no solo detectó por primera vez la presencia de elementos móviles (el elemento *Ds*), sino que ya describió con precisión cuales eran los efectos mas importantes de estos elementos sobre el genoma del maíz. Encontró que el elemento *Ds* podía inducir reordenaciones cromosómicas y controlar la expresión génica de *loci* próximos al sitio de su inserción, fenómenos de inestabilidad génica o cromosómica.

Encontró en primer lugar que la rotura cromosómica en un lugar específico del cromosoma 9 del maíz estaba controlada por el elemento *Ds* ("*dissociation*"), activado por un segundo factor *Ac*, "*un sistema de dos elementos*", y que estos elementos cambiaban de localización en el genoma (McClintock 1951). Posteriormente se demostró que ambos elementos pertenecen a la misma familia, siendo los *Ds* elementos defectivos, derivados de elementos funcionales completos *Ac*. Los elementos *Ds* solo pueden transponerse en presencia de elementos *Ac* activos (Federoff 1989). En sus minuciosos trabajos citogenéticos con el maíz, McClintock encontró no solo deleciones, sino también otros tipos de aberraciones cromosómicas, tales como translocaciones, inversiones y duplicaciones asociadas siempre a la presencia de elementos *Ac* (McClintock 1956). El concepto de Genoma Fluido introducido por McClintock, remplazando al concepto de Genoma Constante, alude no solo a la presencia de secuencias móviles, que rompen la idea estática del genoma, sino también de como estos elementos pueden estar implicados en la reconstrucción continua del genoma (Shapiro 1995).

Teóricamente cualquier familia de ETs puede inducir reordenaciones cromosómicas durante la transposición. Sin embargo se tienen pocos datos de que esto realmente ocurra en el genoma de los eucariotas. Posiblemente sea debido en primer lugar a que la tasa de transposición es baja. Pero en ciertas condiciones pueden darse lo que se llama "explosiones de transposición" (transposition bursts), que consisten en un aumento rápido del número de copias de un elemento en el genoma de una determinada especie. Por ejemplo las familias de elementos *P*, *I* y *hobo* de *Drosophila melanogaster*, pueden expandirse rápidamente provocando una serie de anomalías génicas y cromosómicas (denominadas en conjunto como "disgénesis de los híbridos"). Una de las anomalías consiste en la aparición de todo tipo de reordenaciones cromosómicas, inversiones, translocaciones, etc. (Engels & Preston 1984). Ahora bien, es preciso tener en cuenta, que aunque por ejemplo el elemento *P* sea capaz de inducir reordenaciones cromosómicas en cruces disgénicos, muchas de ellas desaparecerán de la población, ya sea por selección o por deriva.

En segundo lugar, aunque un determinado ET haya provocado una reordenación cromosómica, es posible que este desaparezca (por transposición) de los puntos de rotura, y por tanto no queden vestigios de su potencial papel como inductor de reordenaciones cromosómicas. Por ejemplo, se ha demostrado experimentalmente que el elemento *P* puede inducir inversiones, pero nunca se ha encontrado este tipo de elementos en las inversiones observadas en individuos procedentes de poblaciones naturales. A este respecto solo se ha detectado *hobo* en puntos de rotura de inversiones en poblaciones naturales de *Drosophila melanogaster* (Lim & Simmons 1994).

Es decir, aunque se tengan evidencias experimentales de que los ETs inducen reordenaciones cromosómicas, no podemos, con los datos actuales, predecir en que medida estos elementos participan en la reconstrucción del genoma de los eucariotas.

4. LOS ELEMENTOS TRANSPONIBLES COMO ELEMENTOS CONTROLADORES

El segundo efecto del sistema *Ds/Ac* sobre el genoma del maíz descrito por McClintock, fue su capacidad para actuar sobre la expresión génica de los loci próximos a sus sitios de inserción (*loci mutable*), de ahí que los denominara *elementos controladores*. Alguno de estos *loci* afectaban a la coloración y textura de los granos de maíz produciendo fenotipos variegados característicos (McClintock 1951, 1956).

En líneas generales puede decirse que el efecto primario de la inserción de un ET sobre un gen es el de inducir mutaciones. De hecho se habla de los ETs como motores de la evolución por su capacidad mutagénica. Sin embargo dependiendo del sitio de inserción y de la propia estructura del elemento, su efecto sobre el fenotipo será distinto. Por ejemplo, si un ET está insertado en la región promotora puede afectar a la transcripción de ese gen. El efecto puede ser variado, pudiendo bloquear total o parcialmente la transcripción al interferir con la RNAPol. Pero quizá tengan más interés aquellos casos en los que los elementos reguladores del propio elemento transponible interfieren con los elementos reguladores de los genes del huésped. En este sentido, uno de los sistemas mejor caracterizados es el de la interacción entre las regiones reguladoras de *gypsy* y la de distintos genes de *Drosophila melanogaster*.

El elemento *gypsy* tiene una estructura similar a los retrovirus; los tres genes del módulo central, *gag*, *pol* y *env*, están flanqueados por dos repeticiones terminales largas (LTRs). En la LTR situada en 5' del elemento se localizan distintos motivos característicos de las regiones promotoras, necesarios para el inicio de la transcripción, como son las cajas TATA, y CAAT. Además, entre esta LTR en 5' y la región líder del primer gen (*gag*), se encuentra una región muy rica en AT y que contiene 9 repeticiones de un monómero de 12pb. Esta es una región intensificadora (enhancer), reconocida por la proteína codificada por un gen del huésped, *su(Hw)*. La proteína *su(Hw)* tiene un dominio en dedos de Zn por los que se une a la repetición de 12pb (Spana & Corces 1990). La unión de esta proteína intensifica el nivel de transcripción de los propios genes del elemento. Pero además se ha demostrado que si *gypsy* se inserta en la región promotora de ciertos genes, como *yellow*, la región intensificadora de *gypsy* interfiere con los propios intensificadores del gen (Corces & Geyer 1991). El locus *yellow* interviene en la pigmentación del cuerpo, de forma que las mutaciones de este gen dan lugar a una coloración amarilla (*yellow*) anormal. La expresión del gen *yellow* varía según un patrón espacial y temporal a lo largo del desarrollo de *Drosophila*, controlado por una serie de intensificadores propios del gen. Cuando *gypsy* se inserta en la región promotora, aparece un patrón alterado de pigmentación debido a la interacción de ambas regiones intensificadoras. Al igual que *gypsy* en *Drosophila*, se ha demostrado en el genoma humano que las regiones reguladoras de dos LTRs localizadas en la región promotora del gen *DQB1* de la región HLA (complejo de histoincompatibilidad) afectan a la expresión de este gen (Kambhu et al. 1990).

La mayoría de los ETs de eucariotas descritos hasta el momento se han detectado por sus efectos mutagénicos al insertarse en regiones codificadoras de genes concretos. Obviamente, la inserción de una secuencia de DNA de varias kb dentro de un **exon** conducirá a una destrucción o a una profunda distorsión del mensaje contenido en esos genes. Muchas de las mutaciones clásicas en Genética son debidas a inserciones en regiones codificadoras, por ejemplo el fenotipo "arrugado" del guisante, uno de los siete caracteres escogidos por Mendel, frente al carácter normal "liso" se debe a la inserción de una secuencia de 0.8 kb en el gen que codifica la SBEI, enzima implicada en la conversión de amilosa en aminopeptina (Bhattacharyya et al. 1990). Muchas de las mutaciones *white* (ojos blancos) en *Drosophila* son también debidas a la inserción de distintas familias de elementos, como *P*, *copia*, *gypsy*, etc.

Pero como ocurre en las inserciones en las regiones promotoras, el grado de "daño" genético que puede inducir un ET al insertarse en un exon depende, no solo de la zona proteica afectada, sino también de la estructura misma del elemento. Tomemos como ejemplo las inserciones de los elementos *Alu* en el genoma humano. Estas pequeñas secuencias de tan solo 282 pb, son el tipo de repeticiones mas abundantes. Se estima que existen 700.000 copias por genoma haploide, es decir una secuencia *Alu* cada 4 kb. Pero su efecto mutagénico va mas allá de su enorme difusión en el genoma humano. El análisis de su secuencia indica que contienen codones de parada para la síntesis proteica en todas las pautas de lectura. Por tanto la inserción de una secuencia *Alu* en un exon provoca normalmente proteínas truncadas. Se conocen ya muchos casos de proteínas inactivadas por la inserción en un exon de secuencias *Alu*, como las del gen de la colinesterasa, el Factor IX, la ornitin-aminotransferasa, etc. (Makalowski et al. 1994).

Las inserciones en intrones parecen no tener efectos fenotípicos, sin embargo, la propia estructura del elemento puede, de nuevo, interferir con la transcripción, el mecanismo de eliminación de intrones, etc.. Tomando de nuevo el ejemplo de las secuencias *Alu*, además de codones de parada, llevan secuencias que pueden ser reconocidas como sitios de splicing, lo que puede dar lugar a la producción de mRNAs aberrantes. Por ejemplo los encontrados en la glicoproteína biliar (Makalowski et al. 1994). En otros casos no es tan evidente el efecto deletéreo que puede tener una secuencia *Alu* al estar localizada en un intron. Recientemente se ha demostrado que el defecto genético causante de la ataxia de Friedreich (Campuzano et al. 1996) es debido a la expansión de un triplete GAA localizado en la región central rica en A de una secuencia *Alu* perteneciente a uno de los intrones del gen. Se ha demostrado que en esta región rica en A de las secuencias *Alu*, se induce con frecuencia la formación de repeticiones en tándem de di o trinucleotidos. Pero se desconoce como esta expansión puede afectar deletéreamente a la expresión del gen.

En resumen, los elementos transponibles pueden inducir grandes cambios en el genoma, tanto a nivel cromosómico, como de la expresión de genes concretos. Mucho de estos cambios parecen ser deletéreos. Bajo la perspectiva de DNA parásito, la eliminación o desactivación de estas secuencias sería beneficioso para la especie huésped.

5. ELEMENTOS TRANSPONIBLES Y RECONSTRUCCIÓN DE TELÓMEROS EN *DROSOPHILA*

Hasta el momento, las dos únicas familias conocidas de elementos que actúen directamente en la organización de los cromosomas, son los elementos *HeT-A* y *TART* implicados en la reconstrucción de los telómeros en *Drosophila*. Estas familias, descritas por el grupo de M.L. Pardue, son los únicos elementos transponibles "honestos" conocidos hasta el momento (Pardue 1995; Pardue et al. 1996), en referencia a que, hasta ahora, son los únicos que realizan una función constructiva desde el punto de vista del genoma del huésped.

Los telómeros de la mayoría de los cromosomas eucarióticos están formados por cortas repeticiones en tándem, evolutivamente conservadas. Los cromosomas lineales tienden a acortarse en cada ciclo de replicación ya que las DNAPol necesitan un cebador de RNA para el inicio de la replicación, el cual posteriormente será degradado. En ciliados y en vertebrados se ha identificado una transcriptasa inversa específica de los telómeros denominada telomerasa la cual lleva un molde interno de RNA (Blackburn 1992) De esta forma la telomerasa puede añadir repeticiones teloméricas en los extremos 3' del DNA cromosómico.

En *Drosophila*, en lugar de las repeticiones convencionales se han encontrado secuencias pertenecientes a dos familias de elementos transponibles *HeT-A* y *TART* (Mason & Biessmann 1995; Pardue et al. 1996). Ambos elementos son retrotransposones similares a los LINE de mamíferos. No tienen LTRs, presentan normalmente el extremo 5' truncado y están terminados por una cola poli(A) en su extremo 3'. Generalmente los elementos similares a los LINE de mamíferos llevan dos ORFs con información para su propia transposición. La ORF1 codifica para la proteína *Gag*, una proteína con dominio de unión al RNA y la ORF2 codifica una transcriptasa inversa. Curiosamente los elementos *HeT-A* secuenciados hasta el momento carecen todos ellos de la ORF2, y solo llevan información para una proteína *Gag* con un dominio en dedos de Zn de unión al RNA. *TART* codifica también para la transcriptasa inversa.

Se ha demostrado que el alargamiento de los telómeros en *Drosophila* se produce por transposición de elementos *HeT-A* y *TART* a los extremos cromosómicos, produciéndose un alargamiento de los mismos. El mantenimiento, en este caso, de la integridad cromosómica se debe a un equilibrio dinámico entre el acortamiento de los telómeros y su elongación por transposición de nuevos elementos en los extremos cromosómicos. Esta transposición podría realizarse a través de los siguientes pasos: 1. una copia de mRNA (de *HeT-A* o *TART*) es llevada por la proteína *Gag* hasta el extremo del cromosoma, de forma que el extremo 3' poli(A) del RNA quede enfrentado al extremo 5' terminal del DNA cromosómico. 2. La transcriptasa inversa copiará el mRNA en DNA. 3. Una ligasa unirá el nuevo elemento sintetizado al extremo del cromosoma (Mason & Biessmann 1995). El mantenimiento de la integridad cromosómica se basa según este modelo en un equilibrio dinámico entre la pérdida terminal de DNA y la transposición de nuevos elementos.

Este sistema solo se ha encontrado en *Drosophila*, y en una primera aproximación podría considerarse como un sistema totalmente independiente. Sin embargo, y tal como propone Pardue (1996), ambos mecanismos pueden haber surgido de un mismo mecanismo ancestral. De hecho ambos enzimas, la telomerasa y la codificada por el gen *pol* del elemento *TART*, son transcriptasas inversas, las dos utilizan un molde de RNA y lo copian a DNA. En un caso se habla de un molde interno del enzima, en el otro sería el RNA originado por el propio elemento transponible. Esta hipótesis abre nuevos interrogantes sobre el origen específico de esta dos familias de elementos.

El estudio filogenético de distintas familias de elementos transponibles revela que *HeT-A* y *TART* están muy relacionados con el elemento *jockey* de *Drosophila*. Esta familia de elementos se encuentra localizada, al igual que la mayoría de los ETs de *Drosophila*, tanto en la eucromatina (elementos generalmente activos) como en la heterocromatina (inactivos), pero no en los telómeros. Sobre el origen de esta familias se ha propuesto que elementos procedentes de la eucromatina hayan pasado a los telómeros y hayan adquirido esta función concreta, o bien hayan llegado a *Drosophila melanogaster* por transferencia horizontal de otros telómeros. Alternativamente, los ETs teloméricos pueden ser precursores de los elementos tipo LINE actualmente existentes, los cuales podrían ser vestigios de elementos teloméricos que en algún momento de su historia evolutiva pasaron de los telómeros a la eucromatina.

6. ELEMENTOS TRANSPONIBLES Y ORGANIZACIÓN DE CENTRÓMEROS

Como hemos comentado anteriormente, en la heterocromatina centromérica se encuentran abundantes fragmentos de ETs relacionados con las secuencias de elementos completos, funcionales, localizados en la eucromatina. Se desconoce si estas repeticiones tienen una función específica respecto a la estructura y organización centromérica. Recientemente se ha descrito en el genoma humano una nueva familia de elementos: *Tigger*. Estos elementos pertenecen a la clase I y codifican para una transposasa similar a la proteína centromérica principal de mamíferos, la proteína CENP-B. Esta proteína se une específicamente a DNA satélite y se ha propuesto que tiene un papel central en el ensamblaje de las estructuras centroméricas (Smith & Riggs 1996).

Actualmente, gracias a los denominados "proyectos genoma", se está conociendo la estructura molecular completa de distintos organismos. Es posible que en poco tiempo, a partir de esta información, podamos tener una idea más clara de cual es la función de las distintas familias de elementos en los genomas en los que están integrados, o si tendremos que abandonar la idea de su papel "constructor" en la organización del genoma, y admitir un papel generador de lastre genómico en las especies.

7.- REFERENCIAS

- Atkinson, P.W., W.D. Warren & D.A. O'Brochta (1993). The *hobo* transposable element of *Drosophila* can be cross-mobilized in the houseflies and excises like the *Ac* element of maize. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 9693-9697.
- Bhattacharyya, M.K., A.M. Smith, T.H.N. Ellis, C. Hedley & C. Martin (1990). The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme. *Cell* 60: 115-122.
- Blackburn, E.H. (1992). Structure and function of telomeres. *Nature* 350: 569-573.
- Britten, R.J. (1995). Active *gypsy/Ty3* retrotransposons or retroviruses in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 599-601.
- Bucheton, A.(1995). The relationship between the *flamenco* gene and *gypsy* in *Drosophila*: how to tame a retrovirus. *Trends in Genet.* 11: 349-353.
- Campuzano, V., L. Montermini, M.D. Moltó, L. Pianese, M. Cossée, F. Cavalcanti, E. Monrós, F. Rodius, F. Duclos, A. Monticelli, F. Zara, J. Cañizares, H. Koutnikova, S.I. Bidichandani, C. Gellera, A. Brice, P. Trouillas, G. de Michelle, A. Filla, R. de Frutos, F. Palau, P.I. Patel, S. Di Donato, J.L. Mandel, S. Coccozza, M. Koenig & M. Pandolfo (1996). Friedreich's Ataxia: autosomal recessive diseases caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271: 1423-1427.
- Corces, V.G. & P.K. Geyer (1991). Interactions of retrotransposons with the host genome: the case of the *gypsy* element. *Trends in Genet.* 7: 86-90.
- Doolittle, W.F. & C. Sapienza (1980). Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature* 284: 601-603.
- Engels, W.R. & C.R. Preston (1984). Formation of chromosome rearrangements by *P* factors in *Drosophila*. *Genetics* 107: 657-678.
- Federoff, N.V.(1989) Maize transposable elements. En. *Mobile DNA*. Ed.: Berg, E.B. & M.M. Howe. American Society for Microbiology.pp.: 375-411.
- Grandbastien, M.A. (1992). Retroelements in higher plants. *Trends in Genet.* 8: 103-108
- Houck, M.A., J.B. Clarck, K.R. Peterson & M.G. Kidwell (1991). Possible horizontal transfer of *Drosophila* genes by the mite *Proctolaelaps regalis*. *Science* 253: 1125-1129.
- Hutchison, C.A., S.C. Hardies, D.B. Loeb, W.R. Shehee & M.H. Edgell (1989). LINEs and related retroposons: Long interspersed repeated sequences in the

- eucaryotic genome. En: *Mobile DNA*. De. Berg E.B. & M.M. Howe. American Society for Microbiology. pp.: 593-618.
- Kambhu, S. P. Falldorf & J.S. Lee (1990). Endogenous retroviral long terminal repeats within the *HLA-DQ* locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 4927-4931.
- Krieg, A.M., M.F. Gourley & A. Perl (1992). Endogenous retroviruses: potential etiologic agents in autoimmunity *FASEB J.* 6: 2537-2544.
- Lim, J.L. & M.J. Simmons (1994). Gross chromosome rearrangements mediated by *hobo* transposable elements in *Drosophila melanogaster*. *BioEssays* 16: 269-275.
- Makalowski, W., G.A. Mitchell & D. Labuda (1994). *Alu* sequences in the coding regions of mRNA: a source of protein variability. *Trends in Genet.* 10: 188-193.
- Marlor, R.L., S.M. Parkhurst, & V.G. Corces (1986). The *Drosophila melanogaster* gypsy transposable element encodes putative gene products homologous to retroviral proteins. *Mol. Cell. Biol.* 6: 1129-1134.
- Mason, J.M. & H. Biessmann (1995). The unusual telomeres of *Drosophila*. *Trends in Genet.* 11: 58-62.
- McClintock, B. (1951). Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 16: 13-47
- McClintock, B. (1956). Controlling elements and the gene. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 21: 197-216.
- Oosumi, T., W.R. Belknap & B. Garlick (1995). *Mariner* transposons in humans. *Nature* 378: 672.
- Orgel, L.E. & F.H.C. Crick (1980). Selfish DNA: the ultimate parasite. *Nature* 284: 604-605.
- Pardue, M.L. (1995). *Drosophila* telomeres: another way to end it all. En: *Telomeres*. Cold Spring Harb. Lab. Press, 99:339-370.
- Pardue, M.L., O.N. Danilevskaya, K. Lowenhaupt, F. Slot & K.L. Traverse (1996). *Drosophila* telomeres: new views on chromosome evolution. *Trends in Genet* 12: 48-52.
- Robertson, H.M. (1995). The *Tc1-mariner* superfamily of transposons in animals. *J. Insect Physiol.* 41: 99-105.
- Sentry, H.W. & D.R. Smyth. (1985). A family of repeated sequences dispersed through the genome of *Lilium henryi*. *Chromosoma* 92: 149-155.

- Sentry, H.W. & D.R. Smyth. (1989). An element with long terminal repeated and its variant arrangements in the genome of *Lilium henryi*. *Mol. Gen. Genet.* 215: 349-354.
- Shapiro, J.A. (1995). The discovery and significance of mobile genetic elements. En: *Mobile Genetic Elements*. Ed.: J. Sherratt. IRL Press pp.:1-17.
- Shepherd, N.S., Z. Schwarz-Sommer, J.B. Vel Spalve, M. Gupta, U. Wienand & H. Saedler (1984). Similarity of the *CinI* repetitive family of *Zea mays* to eukaryotic transposable elements. *Nature* 307: 185-187.
- Smith, A.F.A. & A.D. Riggs (1996). *Tiggers* and other DNA transposon fossils in the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93: 1443-1448.
- Song, S.V., T. Gerasimova, M. Kurkulos, J.D. Boeke & V.G. Corces (1994). An Env-like protein encoded by a *Drosophila* retroelement: evidence that *gypsy* is an infectious retrovirus. *Genes & Develop.* 8: 2046-2057.
- Spana, C. & V.G. Corces (1990). DNA bending is a determinant of binding specificity for a *Drosophila* zinc finger protein. *Genes & Develop.* 4: 1505-1515.
- Suoniemi, A., J. Tanskanen, T., Arana, K., Ananthawat-Jonsson, M. Jääskeläinen, & A. Schulman (1996). *BARE-1* as a dynamic component of the *Hordeum* Genome. Abstracts: *Evolution and Role of transposable elements Gif-sur-Yvette*.
- Vicient, C.M. & J.A. Martínez-Izquierdo. (1996). Has the *Zea* retrotransposon *Grandel* captured a cellular gene?. Abstracts: *Evolution and Role of transposable elements Gif-sur-Yvette*.
- Zeyl, C. & G. Bell (1996). Symbiotic DNA in eukaryotic genomes. *Trends in Ecol. Evol.* 11: 10-15.