

STRESZCZENIE

Retrotranspozycja uważana jest za jeden z ważniejszych mechanizmów ewolucji genomów eukariotycznych. W procesie tym maszyna molekularna zakodowana w autonomicznych retrotranspozonach przeprowadza odwrotną transkrypcję RNA, a następnie wstawia nowopowstałe DNA do genomu. Retrotranspozycji może ulec także matrycowy RNA w wyniku czego powstaje bezintronowa kopia genu kodującego białko. Tego rodzaju retrokopie zazwyczaj nie dziedziczą elementów regulatorowych po genie rodzicielskim, w związku z czym przez długi czas uważane były za нефunkcjonalne pseudogeny. Obecnie coraz więcej doniesień naukowych wskazuje, że przynajmniej część z nich ulega ekspresji, przez co posiadają potencjał do pełnienia różnorodnych funkcji biologicznych.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była kompleksowa analiza udziału retrokopii genów kodujących białka w kształtowaniu genomu, transkryptomu i proteomu człowieka. W jej skład wchodzi pięć artykułów naukowych obejmujących dogłębny przegląd literatury oraz oryginalne prace badawcze poświęcone powyższej tematyce. Pierwszym tematem podjętym w doktoracie jest wpływ retrotranspozycji genów na kształtowanie różnic międzygatunkowych. Przeprowadzone w tym kontekście eksperymentalne badania ekspresji retrokopii pozwoliły potwierdzić predykcje bioinformatyczne wykonane pod kątem identyfikacji nowych retrokopii, jak i ukazały potencjalną aktywność sekwencji specyficznych gatunkowo. Kolejnym celem badawczym była weryfikacja zmienności retroduplikacji w zróżnicowanych geograficznie populacjach ludzkich. Owe badania, jako pierwsze pokazały, że różnice międzypopulacyjne mogą wynikać nie tylko z nowej insercji, ale także z utraty retrokopii. Ponadto wykryte delecje dotyczyły w części sekwencji ulegających ekspresji. Ostatnim, lecz niezwykle istotnym elementem rozprawy doktorskiej jest kompleksowa analiza bioinformatyczna funkcji pełnionych przez retrokopie człowieka. Prowadzone badania pozwoliły lepiej scharakteryzować znane retrokopie kodujące białka, jak i wskazać nowe sekwencje potencjalnie ulegające translacji. Dla części retrokopii zaproponowano ponadto funkcje regulatorowe pełnione poprzez naturalne transkrypty antysensowne oraz kompetytywne RNA. Dodatkowo retrokopie przedstawiono jako potencjalne czynniki interferencji transkrypcyjnej oraz miejsca rekombinacji.

Włączone w rozprawę badania przyczyniają się do lepszego poznania i zrozumienia ról pełnionych przez retrokopie genów kodujących białka zidentyfikowanych w genomie człowieka. Co więcej, pozwoliły one na wytypowanie interesujących kandydatów, którzy mogą stać się przedmiotem dalszych analiz poszczególnych mechanizmów w złożonych sieciach interakcji pomiędzy retrokopiami, a ich genami rodzicielskimi.

SUMMARY

Retrotransposition is an important mechanism involved in eukaryotic genome evolution. In this process, molecular machinery encoded in autonomous retrotransposons performs reverse transcription of RNA and, subsequently, reintegrates the newly created DNA into the genome. Retrotransposition could also involve a messenger RNA and therefore give rise to an intronless copy of protein coding gene. These retrocopies were, for a long time, considered as non-functional pseudogenes since they usually do not inherit regulatory elements from the parental genes. Nowadays however, more and more reports show that at least some of them are transcriptionally active and thus they have the potential to play various biological roles.

The aim of the doctoral thesis was a comprehensive analysis of retrocopies derived from protein coding genes in the context of their contribution to the shaping of the human genome, transcriptome and proteome. This dissertation consists of five scientific articles covering an in-depth literature review and original research papers. The first study included into the dissertation was focused on the impact of gene retrotransposition on differences between species. During the project, experimental analysis of expression confirmed bioinformatic predictions of new retrocopies, as well as revealed the transcriptional activity of some species-specific retrocopies. The goal of the second project was to investigate the retroduplication variation among geographically diverse human populations. These studies show, for the first time, that interpopulation differences can result not only from a new insertion, but also from a loss of a retrocopy. Moreover, the discovered deletions could also include expressed retrocopies. The final part of the dissertation is a complex bioinformatic prediction of the functions performed by retrocopies annotated in the human genome. The studies allowed to better characterize known protein coding retrocopies and to indicate new potentially translated sequences. For some retrocopies, the regulatory functions performed through natural antisense transcripts and competitive RNA have been proposed. Furthermore, retrocopies were presented as potential transcriptional interference factors and recombination spots.

The studies included in the dissertation shed new light on the significance and role of retrocopies derived from protein coding genes. They also indicate interesting candidates for further analysis of particular mechanisms in a complex network of interactions between retrocopies and their parent genes.