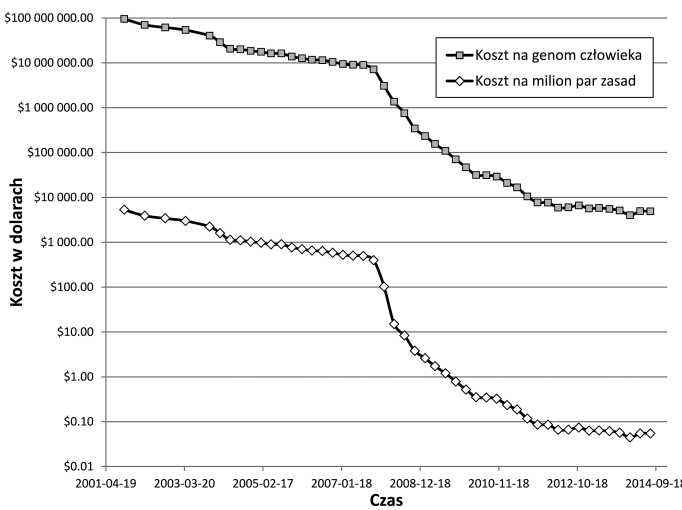
Wprowadzenie do dyskusji

Paweł Mackiewicz
Uniwersytet Wrocławski

Genomy jako dynamiczne struktury biologiczne

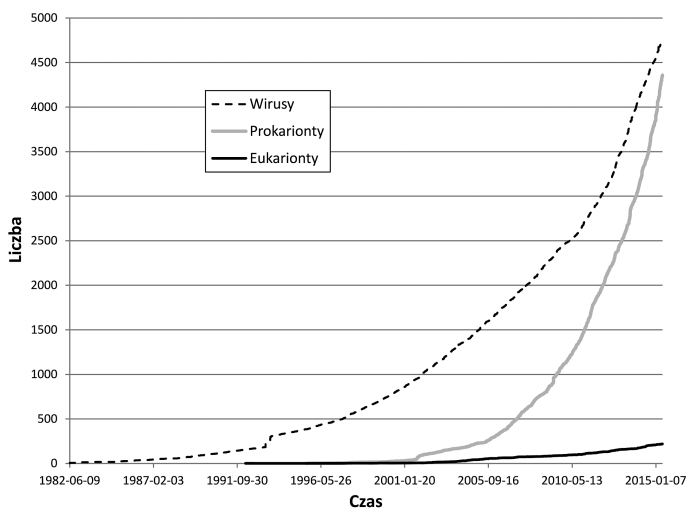
Intensywny napływ danych genomowych

Materiał genetyczny danego organizmu, w którym zakodowana jest informacja o jego budowie, rozwoju i funkcjonowaniu, nazywa się genomem. Materiał ten najczęściej stanowi kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), ale może nim być również kwas rybonukleinowy (RNA) w przypadku niektórych wirusów. Genom zawiera w sobie zarówno geny kodujące białka i różne funkcjonalne RNA (rRNA, tRNA i regulatorowe RNA), jak i sekwencje niekodujące. Dzięki rozwojowi nowych tech-



II. 1. Zmniejszanie kosztów sekwencjonowania w czasie. Nagły spadek kosztów na początku 2008 roku związany jest z wprowadzeniem technik sekwencjonowania nowej generacji. Wykres wykonano na podstawie danych: K.A. Wetterstrand, *DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)*, Available at: www.genome.gov/sequencingcosts. Accessed [30.05.2015]

nik sekwencjonowania i zmniejszeniu ich kosztów [1–4] (**il. 1**) liczba kompletnie poznanych sekwencji genomowych, czyli kolejności nukleotydów budujących kwasy nukleinowe, rośnie w tempie wykładniczym [5, 6] (**il. 2**). Od czasu opublikowania w 1976 roku pierwszego genomu bakteriofaga MS2 liczącego zaledwie 3569 nukleotydów [7], a następnie w 1995 roku pierwszego genomu o długości 1,8 mln par zasad należącego do wolnożyjącej bakterii chorobotwórczej *Haemophilus influenzae* [8], poznano już 6653 kompletne sekwencje genomów różnych organizmów (https://gold.jgi-psf.org/distribution). W trakcie ciągłego składania jest 23 565 genomów, a nieukończonych 29 940. Znanych jest już ponad 4700 kompletnych genomów (lub chromosomów) wirusów, prawie 4500 prokariontów (archeonów i bakterii) i ponad 200 eukariontów reprezentujących różne linie filogenetyczne [9] (**il. 2**). W 2001 roku rozszyfrowano również genom człowieka [10, 11], a w 2008 roku rozpoczęto „1000 Genomes Project", którego celem jest zsekwencjonowanie ponad 2500 genomów człowieka z 25 wybranych populacji z całego świata, aby skatalogować zmienność i zróżnicowanie naszego gatunku na poziomie genetycznym (http://www.1000genomes.org/). Ulepszenie technik izolacji i sekwencjonowania kopalnego DNA (ang. *ancient* DNA), izolowanego ze szczątków martwych od dawna organizmów, pozwoliło poznać genom neandertalczyka [12] oraz innych ludzi z czasów historycznych i prehistorycznych liczących nawet ponad 65 tys. lat [13]. Rekord wieku wśród palegenomów stanowi genom wymarłego konia, którego szczątki szacowane są nawet na 780 tys. lat [14]. Odczytanie sekwencji wielu genomów doprowadziło do powstania nowej intensywnie rozwijającej się dziedziny wiedzy XXI wieku – genomiki, czyli nauki o genomach,

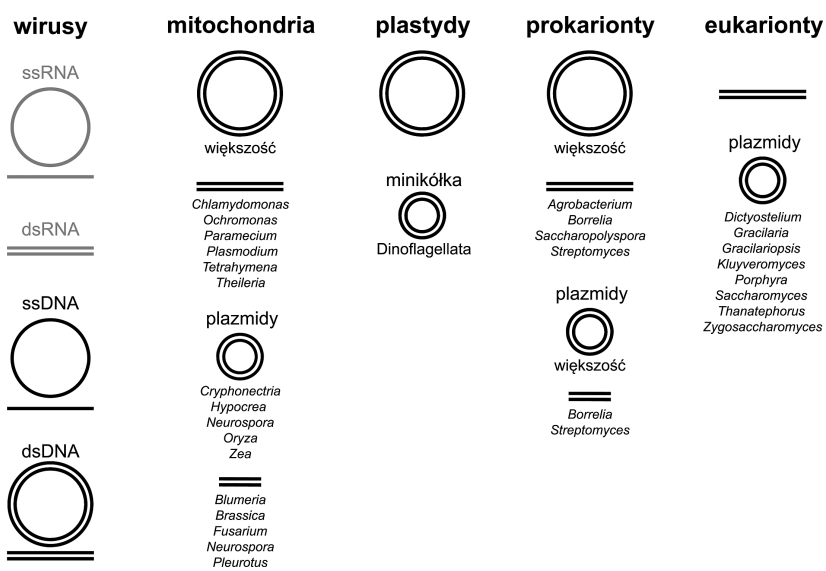


Il. 2. Wzrost liczby kompletnie zsekwencjonowanych genomów i chromosomów w czasie. Wykres wykonano na podstawie danych: *Genome reports* z National Center for Biotechnology Information (NCBI)

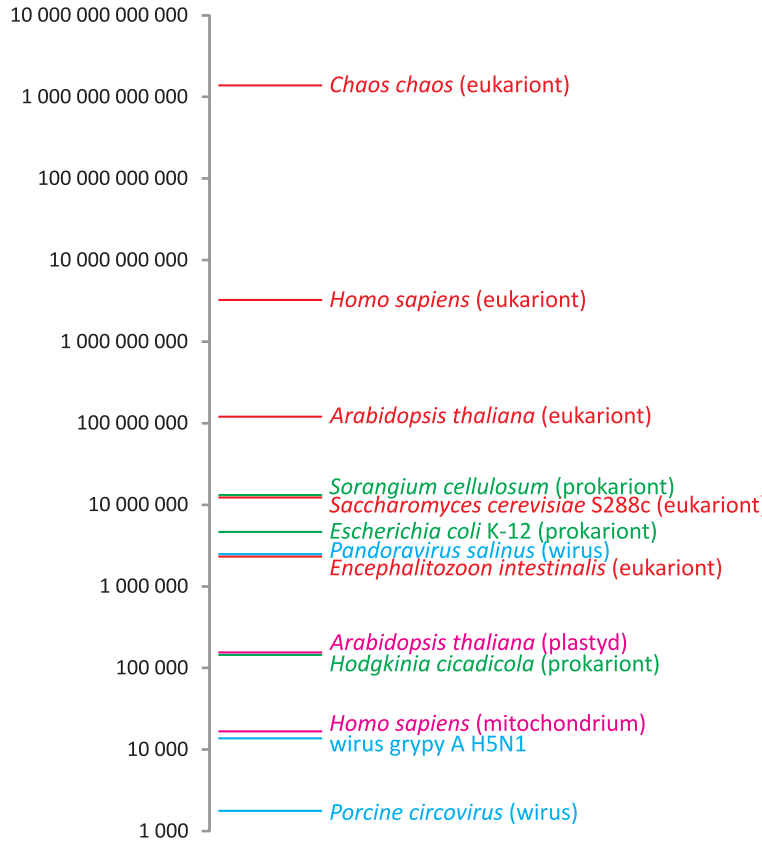
co zapoczątkowało nowy okres w dziejach biologii, nazwany erą poligenomową [6]. Od tego czasu wiele zjawisk biologicznych zaczęło być interpretowanych i analizowanych z punktu widzenia całych genomów.

Zróżnicowanie i złożoność genomów

Genomy wykazują różną organizację i strukturę w zależności od grupy organizmów. Wirusy są najbardziej różnorodne pod względem typów cząsteczek stanowiących genom. Stwierdzono u nich zarówno genomy zbudowane z cząsteczek DNA, jak i RNA, jednoniciowych i dwuniciowych oraz zamkniętych koliście i liniowych (**il. 3**). Takich cząsteczek w danym wirusie (białkowym kapsydzie) jest najczęściej jedna, ale może być też kilkadziesiąt. Najmniejszy genom samodzielnie replikującego się wirusa PCV (*Porcine circovirus*) z rodziny *Circoviridae* ma wielkość 1759 par zasad i koduje tylko dwa białka [15], natomiast największy genom wirusa *Pandoravirus salinus* ma prawie 2,5 mln par zasad i koduje 2541 białek [16] (**il. 4**). Średniej wielkości genom wirusa grypy A H5N1 zbudowany jest z ośmiu cząsteczek (segmentów) jednoniciowego RNA o długości 13,6 tys. nukleotydów i zawiera 11 genów kodujących białka. Jedną z charakterystycznych cech genomów wirusowych, zwłaszcza infekujących bakterie (bakteriofagów), jest występowanie genów zachodzących, które posiadają wspólne sekwencje nukleotydowe. Dzięki temu ich genomy są na tyle małe, że mieszczą się w małej główce wirusa, zacho-



Il. 3. Zróżnicowanie cząsteczek kwasów nukleinowych tworzących genomy różnych grup organizmów



Il. 4. Wielkości wybranych genomów w parach zasad umieszczone na skali logarytmicznej

wując jednocześnie informację genetyczną wystarczającą do kodowania genów związanych z infekcją i rozwojem wirusa.

Genomy prokariotyczne (archeonów i bakterii) są dwuniciowymi cząsteczkami DNA, w większości przypadków kolistymi, chociaż mogą zdarzać się formy liniowe (np. u *Agrobacterium*, *Borrelia* i *Streptomyces*) [17] (**il. 3**). Na ogół występuje u nich jeden duży chromosom, ale niektóre bakterie mogą posiadać dodatkowo kilka mniejszych (np. przecinkowiec cholery *Vibrio cholerae*). Genomy prokariotyczne są w około 90% wypełnione genami kodującymi białka [18], a w nielicznych sekwencjach międzygenowych poza sekwencjami regulatorowymi znajdują się ruchome elementy genetyczne (sekwencje insercyjne i transpozony), które mają zdolność wycinania się z danego miejsca genomu i umieszczania w innym. Mogą one również przenosić się między genomami różnych gatunków. Ciekawą cechą jest występowanie plazmidów – małych dodatkowych cząsteczek DNA, najczęściej kolistych, ale również liniowych (np. u *Borrelia* i *Streptomyces*), które

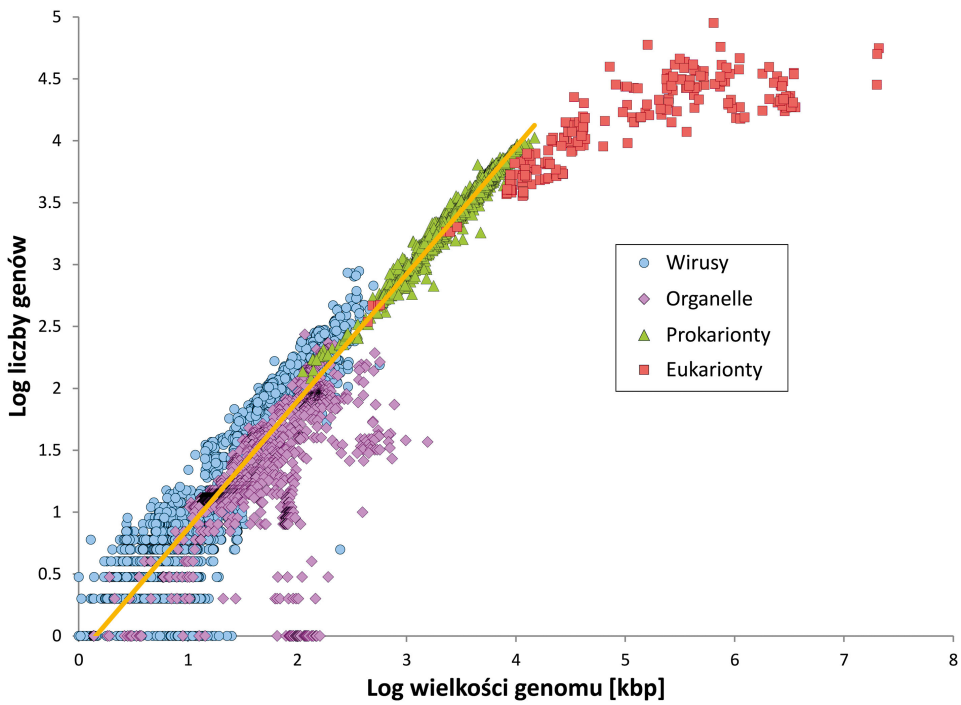
mogą kodować geny warunkujące oporność na antybiotyki i czynniki wirulencji. Na ogół jest to kilka cząsteczek, ale niektóre bakterie mogą ich mieć nawet setki. Ekstremalnie mały genom bakteryjny o wielkości 144 tys. par zasad występuje u *Hodgkinia cicadicola* będącej endosymbiontem cykady [19] (**il. 4**). Zawiera on zaledwie 169 genów kodujących białka. Natomiast największy genom bakterii *Sorangium cellulosum* ma wielkość ponad 13 mln par zasad i koduje 9381 białek [20]. Jednak typowe genomy bakteryjne liczą kilka milionów par zasad i kodują kilka tysięcy białek, np. pałeczka okrężnicy *Escherichia coli* ma genom o wielkości 4,6 mln par zasad i koduje 4243 białka.

Główny genom w organizmach eukariotycznych występuje w ich jądrze komórkowym w formie liniowych chromosomów DNA (**il. 3**). W ekstremalnych przypadkach ich liczba może wahać się od jednego u samców i dwóch u samic mrówki *Myrmecia pilosula* [21] do prawie 30 mln u orzęska *Oxytricha trifallax* [22]. W przypadku człowieka liczba chromosomów wynosi 46 w komórkach diploidalnych (tzn. z podwójnym garniturem chromosomowym). Tworzą one genom o sumarycznej liczbie ponad 3,2 mld par zasad z 20–25 tys. genów kodujących białka [23]. Najmniejszy zsekwencjonowany dotychczas genom eukariotyczny (2,3 mln par zasad, 1848 genów kodujących białka) posiada wewnątrzkomórkowy pasożyt zwierząt *Encephalitozoon intestinalis* [24, 25] zaliczany do mikrosporidii spokrewnionych z grzybami, natomiast największy jeszcze niepoznany genom jest szacowany na około 1370 mld par zasad u ameby *Chaos chaos* [26] (**il. 4**). W wielu genomach wyższych eukariontów geny kodujące białko stanowią niewielki procent (1,5% u człowieka) i składają się z odcinków kodujących, zwanych eksonami, rozdzielonych zwykle dłuższymi niekodującymi intronami. Pozostałą część stanowią pseudogeny, sekwencje dla tzw. niekodującego RNA, sekwencje regulatorowe (w tym zarządzające ekspresją genów) oraz w znacznej części sekwencje powtórzone (transpozony DNA, minisatelity, mikrosatelity oraz transpozony RNA, zwane w skrócie LINE, SINE i LTR) [23]. Funkcja międzygenowego DNA jest intensywnie badana i dyskutowana [27–30]. Najprawdopodobniej pełni on istotne funkcje w regulacji ekspresji genów i tworzeniu struktury chromatyny budującej chromosomy. Interesujący przypadek stanowi genom rośliny okrytonasiennej pływacza *Utricularia gibba*, który w przeciwieństwie do typowych roślin ma wielkość zaledwie 82 mln par zasad, ale posiada nawet więcej genów kodujących białka (28 500) [31]. Sekwencje międzygenowe stanowią tylko 3% tego genomu, który w przeciwieństwie do typowych roślin okrytonasiennych utracił sekwencje retrotranspozonowe. Stawia to pod znakiem zapytania konieczność wielu regionów międzygenowych w genomach.

Organizmy eukariotyczne posiadają dodatkowe genomy w organellach komórkowych, jak mitochondria i plastydy (u roślin, glonów i wielu protistów). Ich genomy są najczęściej kolistymi cząsteczkami DNA (**il. 3**). Wyjątkowo niektóre genomy mitochondrialne są liniowe (np. u zielenicy *Chlamydomonas*, pierwotniaka

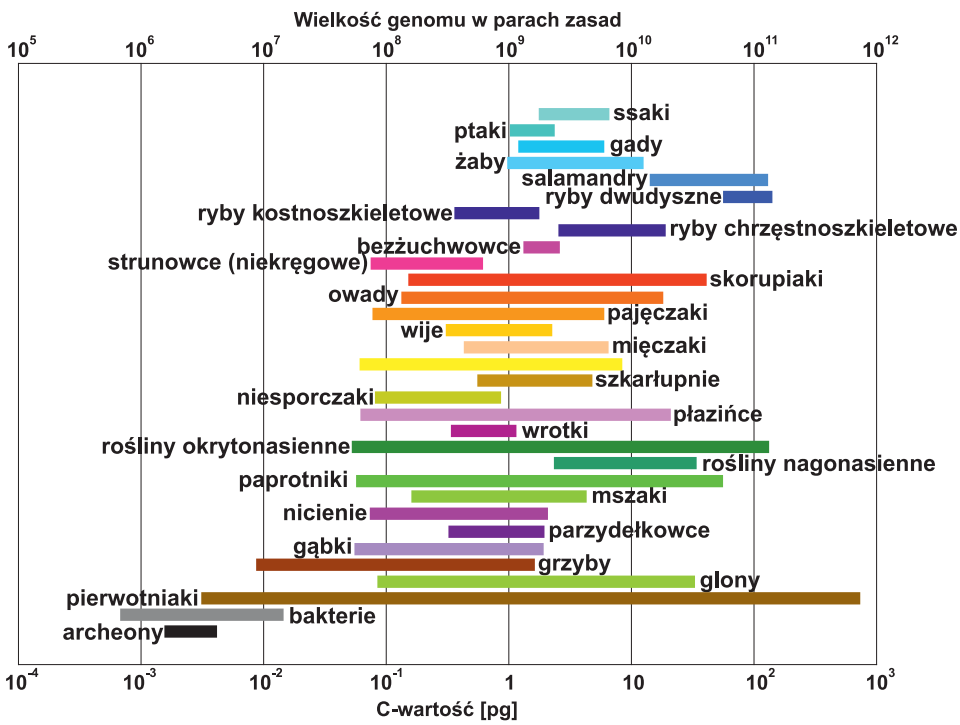
Paramecium, grzyba *Pichia*, pierwotniaka *Plasmodium*) [32]. Genomy organellowe liczą najczęściej od kilkunastu (mitochondria) i kilkudziesięciu (plastydy) do kilkuset tysięcy par zasad (**il. 4**) oraz zawierają zwykle od kilkunastu (mitochondria) i kilkudziesięciu (plastydy) do ponad dwustu genów kodujących białka. Są to genomy zwarte z małym udziałem sekwencji niekodujących i międzygenowych. W niektórych genach mitochondrialnych stwierdzono obecność intronów [33, 34]. U eukariontów mogą występować również genomy plazmidowe zarówno w cytoplazmie (np. u śluzowca *Dictyostelium*, glona *Gracillaria*, drożdży *Saccharomyces*), jak i w mitochondrium (np. u grzybów *Fusarium* i *Neurospora*, ryżu *Oryza*, kukurydzy *Zea*) (**il. 3)**.

Można by oczekiwać, że wielkość genomu powinna być skorelowana ze złożonością organizmu go posiadającego, np. z liczbą kodowanych genów. Jednak taką zależność stwierdzono tylko w przypadku wirusów i bakterii, a nie eukariontów [35, 36] (**il. 5**). U organizmów eukariotycznych ze wzrostem wielkości genomu nie zwiększa się już liczba kodowanych genów. Przykładowo, wysoko uorganizowane



Il. 5. Zależność logarytmu liczby genów kodujących białko od logarytmu wielkości genomu w tysiącach par zasad [kbp]. Dla genomów wirusów, organelli i prokariontów zależność ta jest liniowa (pomarańczowa prosta), jednak wraz ze wzrostem wielkości genomów eukariontów liczba ich genów już nie przyrasta liniowo. Wykres oparto na danych 15 729 genomów według *Genome reports* z National Center for Biotechnology Information (NCBI), publikacji naukowych i innych źródeł

ssaki mają mniejsze genomy niż ryby dwudyszne, niektóre skorupiaki, rośliny okrytonasienne czy jednokomórkowe ameby, których genomy mogą być 200 razy większe niż genom człowieka (**il. 6**). Zjawisko to zwane jest zagadką wartości C (ang. *C-value enigma*) [37–39], która wyraża zawartość haploidalnego DNA w pikogramach. Przed upowszechnieniem się technik sekwencjonowania genomów ten parametr wykorzystywano do szacowania wielkości genomów. Wzrost wielkości genomów eukariontów bez proporcjonalnego zwiększania się liczby genów tłumaczy się występowaniem w nich międzygenowego niekodującego DNA. Wykazano także, że wielkość genomu może zależeć od wielu różnych czynników, takich jak: wielkość i tempo podziału komórki, rozmiary ciała, tempo metabolizmu organizmu i innych [40, 41].



Il. 6. Zakresy wielkości genomów różnych grup organizmów. Według [38], zmodyfikowane

Zjawiska kształtujące wielkość i strukturę genomów

Genomy są strukturami dynamicznymi i bardzo szybko zmieniają się w czasie ewolucji. Zmiany te mogą dotyczyć zarówno wielkości genomów, jak i ich organizacji oraz struktury.

Redukcja wielkości genomów

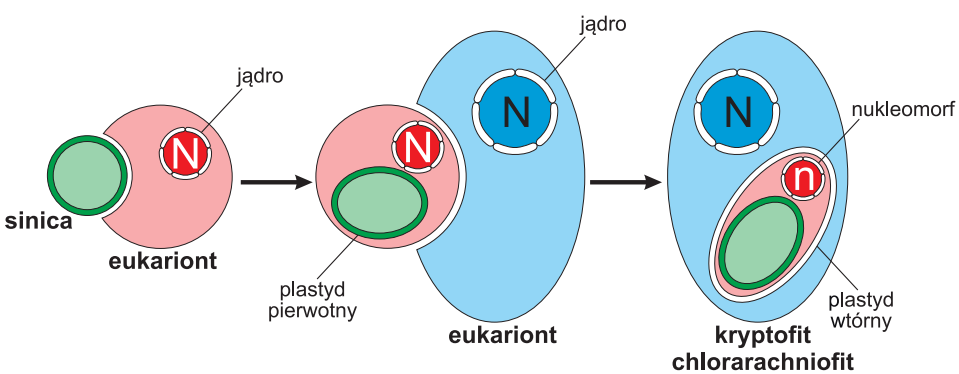
Mogłoby się wydawać, że zmniejszanie wielkości genomu nie jest korzystne, gdyż wiąże się z utratą istotnych genów i w konsekwencji ze zmniejszeniem dostosowania danego organizmu do zmiennego środowiska. Jednakże utrzymywanie dużego genomu wiąże się również z kosztami syntezy DNA podczas jego powielania, które jest procesem energochłonnym. Ponadto duży genom wymaga dłuższego czasu replikacji DNA, co zmniejsza szanse na liczniejsze rozmnożenie się danego organizmu i zajęcie przez jego potomków niszy ekologicznej, która może zostać zdominowana przez szybciej powielające się organizmy. A zatem, jeśli nie ma potrzeby utrzymywania dużych genomów, powinny one podlegać redukcji. Stwierdzono, że u bakterii mutacje prowadzące do delecji fragmentów genomu są częstsze niż zjawiska insercji, duplikacji i napływu informacji genetycznej z zewnątrz, co prowadzi właśnie do redukcji ich genomów [42, 43]. Zjawisko zmniejszania wielkości genomu zachodzi najczęściej w przypadku obligatoryjnych wewnątrzkomórkowych pasożytów i symbiontów, zarówno u prokariontów [44, 45], jak i eukariontów [9, 46]. W związku z tym, że bytują one wewnątrz komórek gospodarzy, od których pobierają wiele niezbędnych do funkcjonowania substancji odżywczych, nie muszą kodować wielu genów związanych z syntezą nukleotydów, kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Wiele szlaków i cykli metabolicznych uległo u nich uproszczeniu lub zanikowi. Często tracone są geny związane z biogenezą otoczek komórkowych, regulacją ekspresji genów oraz naprawą i rekombinacją DNA. Endopasożyty i endosymbionty żyją w mniejszych populacjach niż organizmy wolnożyjące i mają utrudniony kontakt z innymi populacjami, co prowadzi do ograniczenia napływu informacji genetycznej z zewnątrz i gromadzenia się mutacji w wyniku dryftu genetycznego, zmniejszenia tempa rekombinacji i wzrostu tempa mutacji.

Silnej redukcji uległy genomy organelli komórkowych, mitochondriów i plastydów, będące pozostałościami po bakteriach (α-proteobakteriach i sinicach), które weszły w endosymbiozę z przodkami obecnych eukariontów. Obecnie genomy organellowe zawierają najczęściej od kilkunastu do ponad stu genów kodujących białka. Największą ich liczbę 273 stwierdzono w genomie plastydu sosny koreańskiej *Pinus koraiensis*. Jest to dużo mniej w porównaniu z obecnie żyjącymi potomkami endosymbiotycznych bakterii. Genom α-proteobakterii *Rhodospirillum rubrum* zawiera takich genów 3788, a sinica *Anabaena variabilis* 5043. Ciekawy przypadek bardzo zredukowanego genomu plastydowego stanowią tzw. minikółka (ang. *minicircles*) u glonów bruzdnic (*Dinoflagellata*) [47]. Mają one wielkość od 400 do 10 tys. par zasad i kodują maksymalnie do 5 genów. Co ciekawe, na niektórych z nich nie znaleziono żadnych genów, dlatego są one uważane za rodzaj „samolubnego" DNA. Z kolei pasożytnicze apikompleksy (np. zarodziec malarii *Plasmodium falciparum*) posiadają bardzo zredukowane liniowe genomy mitochondrialne (o wielkości około 6 tys. par zasad), które zawierają tylko trzy geny kodu-

jące białka [48]. Utrata genów w genomach organellowych wiąże się ze ścisłym uzależnieniem dawnych prokariotycznych endosymbiontów od eukariotycznego gospodarza. W trakcie ewolucji doszło do przeniesienia wielu ich genów do genomu jądrowego gospodarza. Zjawisko to zwane jest endosymbiontycznym transferem genów [49–51]. Umieszczenie wielu genów mitochondriów i plastydów w jądrze okazało się korzystniejsze mimo konieczności ponownego importowania ich produktów do organelli. Dzięki temu te geny podlegają lepszej kontroli regulacyjnej zapewniającej lepszą integrację z metabolizmem gospodarza oraz pozostają zabezpieczone przed mutacjami indukowanymi przez wolne rodniki, które generowane są podczas reakcji oksydoredukcyjnych w mitochondriach i plastydach [52, 53].

Przeniesienie informacji genetycznej z organellum do jądra może dotyczyć nawet dużych fragmentów, co świadczy o dużej intensywności tego procesu i jego ciągłym zachodzeniu. Fragmenty genomu plastydowego znaleziono u wielu roślin, a genomu mitochondrialnego u wielu różnorodnych grup organizmów, jak: rośliny, drożdże, pszczoły, gryzonie, i u człowieka [54–56]. Największym dotychczas znanym takim przypadkiem jest częściowo zduplikowany fragment o długości 620 tys. par zasad pochodzący z mitochondrialnego genomu (o długości 367 tys. par zasad) i umieszczony w jądrze rzodkiewnika *Arabidopsis thaliana* [57].

Ciekawym przykładem zmniejszania wielkości genomów są nukleomorfy, które są ekstremalnie zredukowanymi jądrami komórkowymi występującymi w czterobłonowych plastydach niektórych glonów, chlorarachniofitów i kryptofitów (**il. 7**). Plastydy te powstały w ramach tzw. wtórnej endosymbiozy, w wyniku pochłonięcia przez inne eukarionty komórek glonów (odpowiednio zielenic i krasnorostów) zawierających plastydy pierwotne (pochodzenia sinicowego) [58, 59]. A zatem nukleomorfy odpowiadają jądrom komórkowym tych glonów. Zostały one zredukowane do trzech chromosomów o łącznej wielkości od 330 do 1035



Il. 7. Nabywanie plastydu wtórnego przez eukarionta od innego eukarionta posiadającego plastyd pierwotny będący przekształconą sinicą. Glony kryptofity i chlorarachniofity zachowały wewnątrz wtórnego plastydu zredukowane jądro komórkowe endosymbiotycznego eukarionta, zwane nukleomorfem

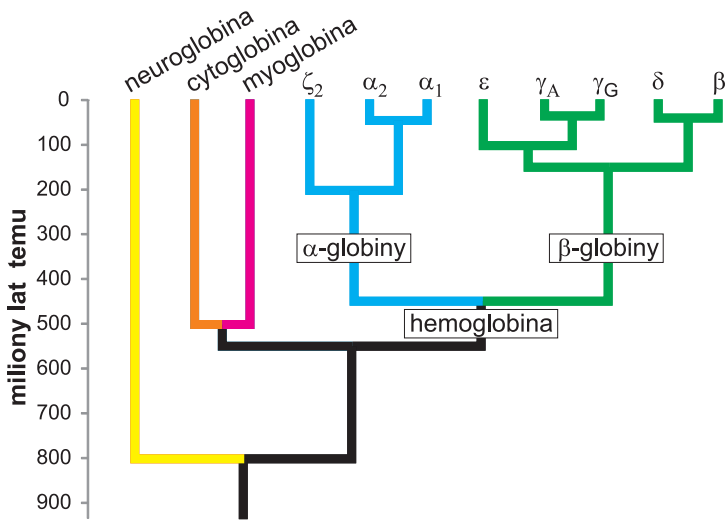
tys. par zasad [60–62]. Genomy nukleomorfów posiadają bardzo mało regionów międzygenowych i kodują zaledwie od 283 do 485 białek.

Wzrost wielkości genomów

Utratę genów genomy mogą rekompensować przez nabywanie materiału genetycznego z zewnątrz poprzez pośredni kontakt z innymi organizmami (koniugacja), pobierając kwasy nukleinowe ze środowiska (transformacja) lub otrzymując je od wirusów (transdukcja). Zjawisko nabywania genów w wyniku tych procesów od innych organizmów nazywane jest poziomym (horyzontalnym, bocznym) transferem genów (ang. *horizontal/lateral gene transfer*, HGT/LGT) w przeciwieństwie do pionowego dziedziczenia informacji genetycznej z pokolenia na pokolenie. Proces HGT odgrywa bardzo istotną rolę w ewolucji nie tylko organizmów prokariotycznych, ale również eukariontów, i dotyczy nie tylko mikroorganizmów, lecz także organizmów wielokomórkowych [9, 51, 63–69]. Dzięki temu zjawisku organizmy nabywają nowe geny (tzw. ksenologi), a nawet całe rodziny białek [70], które mogą istotnie zmienić ich funkcjonowanie i ułatwić dostosowanie do danego środowiska. W ten sposób wiele bakterii uzyskuje geny, które warunkują oporność na antybiotyki [71], wirulencję i patogenność [72] oraz sekwencje kodujące enzymy umożliwiające rozkładanie i wykorzystywanie dotychczas niedostępnych związków [73]. Geny te mogą być następnie przekazywane do innych populacji, zwiększając np. liczbę opornych szczepów na antybiotyki [74]. Ksenologi stanowią najczęściej od kilku do kilkunastu procent całego zestawu genów u bakterii [75–77], a nawet 25% [78].

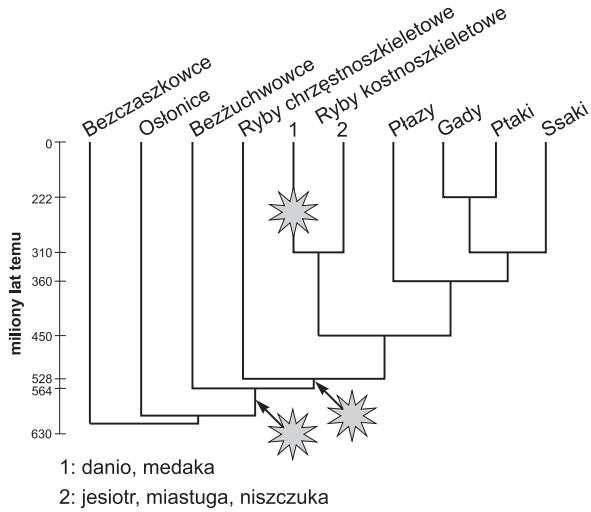
Genomy zwiększają swoje rozmiary również przez duplikację krótkich fragmentów genomów, a nawet pełnych klastrów genów. Odbywa się to poprzez rekombinacje (niesymetryczną wymianę odcinków chromosomów i *crossing-over*), transpozycje (ruchome elementy genetyczne) oraz poślizgnięcie się polimerazy podczas replikacji DNA. Oryginalny gen i jego zduplikowana kopia (zwane paralogami) mogą pozostać w genomie, zwiększając ilość kodowanego produktu. Jeden z tych genów może ulec degradacji i stać się pseudogenem bądź pozyskać zmodyfikowaną (subfunkcjonalizacja) lub całkowicie nową (neofunkcjonalizacja) funkcję, co może być korzystne dla organizmu i odgrywać istotną rolę w przyśpieszaniu ewolucji i tworzeniu nowych genów [79–83]. Klasycznym przykładem intensywnie duplikujących się genów jest rodzina globin kręgowców obejmująca neuroglobiny, cytoglobiny, mioglobiny i hemoglobiny, które zróżnicowały się na α- i β-globiny i dalsze formy u ssaków [84–86]. Historia ich duplikacji rozpoczęła się ponad 800 mln lat temu i trwa do dzisiaj (**il. 8**). Takie duplikacje mogą prowadzić do ekspansji całych rodzin genów w genomie.

Jeszcze większy efekt na rozmiarze genomu wywołują duplikacje całych chromosomów i genomów zachodzące podczas nieprawidłowego rozdzielania się



Il. 8. Historia ewolucyjna globin zwierząt przez duplikacje

chromosomów homologicznych podczas podziału mejotycznego komórki (nondysjunkcji) i replikacji genomowego DNA bez podziału komórki (endomitozy). Organizmy, które mają zwielokrotniony cały garnitur chromosomów, nazywane są poliploidami i są powszechne zarówno u roślin, jak i u zwierząt [87]. Powstanie organizmów poliploidalnych może prowadzić do specjacji (powstawania nowych gatunków) z powodu niemożności ich krzyżowania się z niepoliploidami. Ekstremalnym przypadkiem jest trawa *Spartina anglica*, która jest aż 12-krotnym poliploidem (dodekaploidem) [88]. Zjawiska zwielokrotnienia całych genomów mogą być korzystne z punktu widzenia ewolucyjnego, ponieważ dostarczają wielu kopii genów, które mogą następnie różnicować się funkcjonalnie, zwiększając złożoność organizmów i prowadząc do przyspieszenia ewolucji oraz wyodrębnienia nowych linii filogenetycznych [89–91]. Po duplikacjach genomów dochodziło do masowych utrat genów i rearanżacji genomu, jednak geny zaangażowane we wspólne procesy metaboliczne i sieci zależności pozostały w większych grupach [92–95]. Takie zjawiska zwielokrotnienia całych genomów stwierdzono u grzybów [96, 97] i pantofelka *Paramecium tetaurelia* [98]. Zduplikowanie całych genomów w wielu rundach mogło doprowadzić do wzrostu złożoności strukturalnej i funkcjonalnej oraz dużego zróżnicowania gatunkowego roślin okrytonasiennych [99–104], ryb kostnoszkieletowych [105, 106] oraz wszystkich kręgowców [107–110]. Przypuszcza się, że we wczesnej ewolucji kręgowców 600–400 mln lat temu doszło do dwóch powieleń całych genomów, a dodatkowa duplikacja nastąpiła u ryb kostnoszkieletowych (**il. 9**). Postawiono również tezę, że rośliny ze zdublowanym genomem mogły mieć większe szanse na przetrwanie wymierania z przełomu kredy i trzeciorzędu [111].

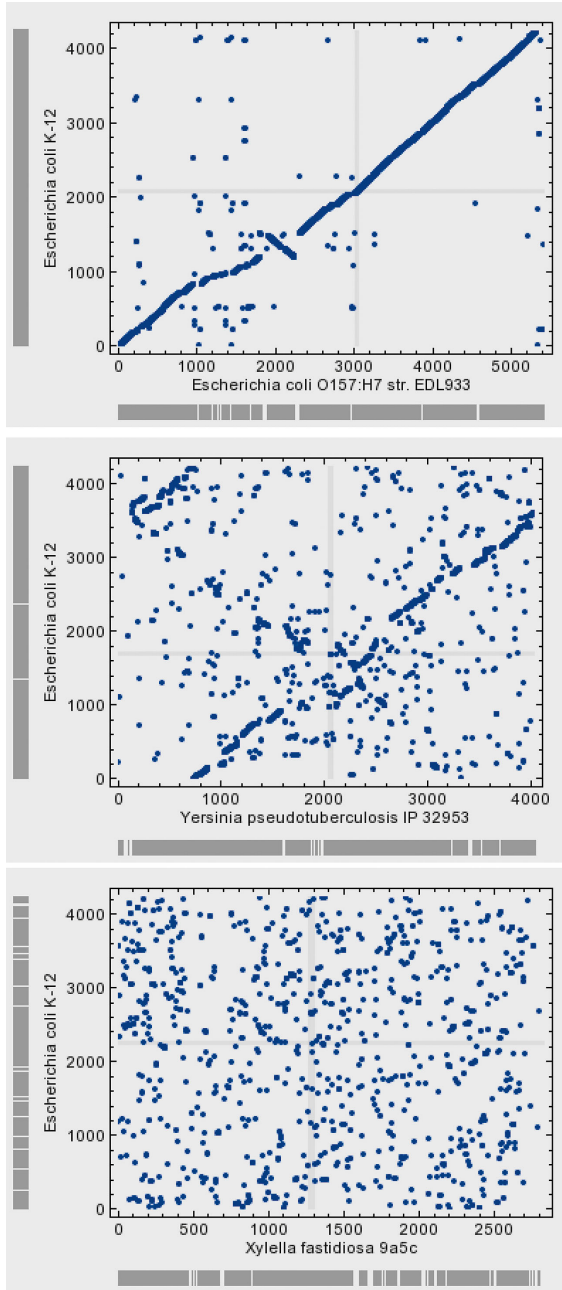


Il. 9. Duplikacje całych genomów (zaznaczone gwiazdkami) w ewolucji kręgowców. Według [107], zmienione

Zmiany w strukturze genomów

Genomy podlegają również intensywnym rearanżacjom (reorganizacjom) polegającym na przeniesieniu jednego fragmentu DNA do innego miejsca tego samego lub innego chromosomu. Zjawiskom tym towarzyszą insercje, delecje i duplikacje oraz amplifikacje większych fragmentów genomu. Wpływają one także na ekspresję genów, oddziałując na ich regiony regulatorowe. Mogą również prowadzić do powstawania nowych gatunków przez izolację rozrodczą, gdy organizmy o przeorganizowanych chromosomach nie mogą się rozmnażać [112]. Rearanżacje wynikają z niestabilności DNA, parowania się różnych nici ze sobą oraz działalności różnorodnych enzymów odpowiedzialnych za przecinanie nici DNA i ich łączenie (nukleazy, rekombinazy, ligazy). Ciekawym procesem rekombinacyjnym jest konwersja genowa, która prowadzi do zastąpienia homologicznego odcinka DNA swoją kopią, co skutkuje ujednoliceniem sekwencji. Wielokrotna konwersja może prowadzić do utrzymania wielu identycznych genów należących do jednej rodziny (np. genów rRNA), zwłaszcza gdy występują one w układzie tandemowym, co zwane jest ewolucją zespołową (ang. *concerted evolution*) [113, 114].

Duży udział w zmianie struktury genomów odgrywają mobilne elementy genetyczne (transpozony), które mogą przemieszczać się w genomie, wykorzystując enzym transpozazę, którą same mogą kodować [115, 116]. Wiąże się ona z nicią DNA i przecina ją, prowadząc do uwolnienia transpozonu. Następnie przecina docelową nić DNA i przyłącza do niej transpozon. Podczas tych procesów może dochodzić do wycinania i łączenia innych regionów genomu, co zmienia położenie



II. 10. Porównanie położenia genów na chromosomie u *Escherichia coli* K-12 z coraz bardziej odległymi gatunkami bakterii na podstawie Gene Plot z National Center for Biotechnology Information (NCBI). Widoczny jest zanik syntenicznego ułożenia genów w skali całego genomu w czasie. Krótki odcinek prostopadły do głównego ciągu punktów na wykresie porównującym genomy dwóch szczepów *E. coli* oznacza inwersję

genów i strukturę chromosomu. Dużą rolę w ewolucji genomów eukariotycznych odgrywają transpozony RNA (retrotranspozony), które powielają się poprzez kwas RNA, a następnie po jego przepisaniu na DNA (przez enzym odwrotną transkryptazę) ponownie wbudowują się do genomowego DNA [117]. Uważa się, że niektóre grupy retrotranspozonów pochodzą od retrowirusów. Stanowią one ponad 40% genomów ssaków i człowieka [11], a u roślin ponad 70% [118, 119]. Jedna z rodzin retrotranspozonowych, zwana Alu, występuje w genomie człowieka w ponad milionie kopii [120].

Genomy bakteryjne również podlegają ciągłej przebudowie [121–124]. Bardzo szybko tracony jest synteniczny układ genów, czyli występowanie ich w tej samej kolejności (**il. 10**). Tylko w małej skali zachowywany jest układ kilku genów tworzących operony (wspólnie transkrybowane i regulowane grupy). Na początkowym etapie rearanżacji genomu bakteryjnego charakterystyczne są inwersje (odwrócenia fragmentów chromosomu) wokół miejsca inicjacji replikacji (**il. 10**). Wynikają one ze sposobu powielania DNA [125] oraz zachowywania konserwatywnego położenia genów na tych samych niciach DNA i względem początku miejsca inicjacji replikacji [126]. Z kolei w genomach eukariotycznych charakterystyczne jest większe tempo rekombinacji przy końcach chromosomów w regionach telomerowych i subtelomerowych niż wewnątrz [127–130]. Związane jest to z nierównomiernym rozmieszczeniem tzw. gorących miejsc rekombinacji i może mieć istotny wpływ na tworzenie się tzw. sprzężeń niezrównoważonych oraz wspólnie dziedziczonych klastrów genów [128, 130].

Wielkoskalowymi zmianami genomowymi są translokacje i fuzje chromosomów, polegające na przemieszczeniu fragmentu jednego chromosomu na inny. W przypadku tzw. translokacji robertsonowskiej (fuzji centrycznej) dochodzi do łączenia się ramion chromosomów w okolicy centromeru w przypadku chromosomów akrocentrycznych (z bardzo krótkim jednym ramieniem), w wyniku czego z dwóch chromosomów powstaje jeden. Takie intensywne zjawiska z translokacjami i inwersjami chromosomowymi doprowadziły do powstania dużego zróżnicowania chromosomów ryjówek (*Sorex*) i powstania ich wielu ras [131–133]. Do fuzji między telomerami dwóch chromosomów doszło u przodków człowieka po oddzieleniu się od linii szympansa, co doprowadziło do powstania chromosomu 2 [134, 135]. Posiada on u człowieka szczątkowy drugi centromer i telomer, a u małp człekokształtnych odpowiada dwóm mniejszym chromosomom.

Podsumowanie

Rozwój technik molekularnych umożliwił poznanie sekwencji, struktury i ewolucji wielu genomów oraz praw nimi rządzących. Genomy okazują się bardzo zróżnicowane pod względem struktury i wielkości, mimo że u różnych organizmów genomy

utworzone są z tego samego budulca – czterech rodzajów nukleotydów tworzących kwasy nukleinowe i przeznaczone są do pełnienia tej samej funkcji, jaką jest kodowanie informacji o budowie i rozwoju tych organizmów. Dzięki temu, że genomy podlegają różnorodnym procesom powodującym zwiększanie i zmniejszanie ich wielkości oraz reorganizację ich struktury, są bardzo dynamicznymi strukturami biologicznymi, co zwiększa plastyczność posiadających je organizmów i napędza ewolucję w tworzeniu nowych gatunków i linii filogenetycznych.

Bibliografia

[1] Pettersson E., Lundeberg J., Ahmadian A.: *Generations of sequencing technologies*. Genomics 2009, 93(2): 105–111.

[2] Kotowska M., Zakrzewska-Czerwińska J.: *Kurs szybkiego czytania DNA – nowoczesne techniki sekwencjonowania*. Biotechnologia 2010, 4(91): 24–38.

[3] Metzker M.L.: *Sequencing technologies – the next generation*. Nat Rev Genet 2010, 11(1): 31–46.

[4] Mardis E.R.: *A decade's perspective on DNA sequencing technology*. Nature 2011, 470(7333): 198–203.

[5] Reddy T.B., Thomas A.D., Stamatis D., Bertsch J., Isbandi M., Jansson J., Mallajosyula J., Pagani I., Lobos E.A., Kyrpides N.C.: *The Genomes OnLine Database (GOLD) v.5: a metadata management system based on a four level (meta)genome project classification*. Nucleic Acids Res 2015, 43 (Database issue): D1099–1106.

[6] Mackiewicz P., Zakrzewska-Czerwińska J., Cebrat S.: *Genomika – dziedzina wiedzy XXI wieku*. Biotechnologia 2005, 3(70): 7–21.

[7] Fiers W., Contreras R., Duerinck F., Haegeman G., Iserentant D., Merregaert J., Min Jou W., Molemans F., Raeymaekers A., Van den Berghe A. *et al.*: *Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene*. Nature 1976, 260(5551): 500–507.

[8] Fleischmann R.D., Adams M.D., White O., Clayton R.A., Kirkness E.F., Kerlavage A.R., Bult C.J., Tomb J.F., Dougherty B.A., Merrick J.M. *et al.*: *Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd*. Science 1995, 269(5223): 496–512.

[9] Mackiewicz P., Gagat P., Bodył A.: *Genomika protistów – bardzo zróżnicowanych, ale słabo poznanych eukariotów*. Biotechnologia 2010, 4(91): 91–130.

[10] Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G., Smith H.O., Yandell M., Evans C.A., Holt R.A. *et al.*: *The sequence of the human genome*. Science 2001, 291(5507): 1304–1351.

[11] Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M., FitzHugh W. *et al.*: *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature 2001, 409(6822): 860–921.

[12] Green R.E., Krause J., Briggs A.W., Maricic T., Stenzel U., Kircher M., Patterson N., Li H., Zhai W., Fritz M.H. *et al.*: *A draft sequence of the Neandertal genome*. Science 2010, 328(5979): 710–722.

[13] Knapp M., Lalueza-Fox C., Hofreiter M.: *Re-inventing ancient human DNA*. Investig Genet 2015, 6: 4.

[14] Orlando L., Ginolhac A., Zhang G., Froese D., Albrechtsen A., Stiller M., Schubert M., Cappellini E., Petersen B., Moltke I. *et al.*: *Recalibrating Equus evolution using the genome sequence of an early Middle Pleistocene horse*. Nature 2013, 499(7456): 74–78.

[15] Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M.: *Sequences from ancestral single-stranded DNA viruses in vertebrate genomes: the parvoviridae and circoviridae are more than 40 to 50 million years old*. J Virol 2010, 84(23): 12458–12462.
[16] Philippe N., Legendre M., Doutre G., Coute Y., Poirot O., Lescot M., Arslan D., Seltzer V., Bertaux L., Bruley C. *et al.*: *Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes*. Science 2013, 341(6143): 281–286.
[17] Hinnebusch J., Tilly K.: *Linear plasmids and chromosomes in bacteria*. Mol Microbiol 1993, 10(5): 917–922.
[18] Rogozin I.B., Makarova K.S., Natale D.A., Spiridonov A.N., Tatusov R.L., Wolf Y.I., Yin J., Koonin E.V.: *Congruent evolution of different classes of non-coding DNA in prokaryotic genomes*. Nucleic Acids Res 2002, 30(19): 4264–4271.
[19] McCutcheon J.P., McDonald B.R., Moran N.A.: *Origin of an alternative genetic code in the extremely small and GC-rich genome of a bacterial symbiont*. PLoS Genet 2009, 5(7): e1000565.
[20] Pradella S., Hans A., Sproer C., Reichenbach H., Gerth K., Beyer S.: *Characterisation, genome size and genetic manipulation of the myxobacterium Sorangium cellulosum So ce56*. Arch Microbiol 2002, 178(6): 484–492.
[21] Crosland M.W., Crozier R.H.: *Myrmecia pilosula, an Ant with Only One Pair of Chromosomes*. Science 1986, 231(4743): 1278.
[22] Swart E.C., Bracht J.R., Magrini V., Minx P., Chen X., Zhou Y., Khurana J.S., Goldman A.D., Nowacki M., Schotanus K. *et al.*: *The Oxytricha trifallax macronuclear genome: a complex eukaryotic genome with 16,000 tiny chromosomes*. PLoS Biol 2013, 11(1): e1001473.
[23] International Human Genome Sequencing C: *Finishing the euchromatic sequence of the human genome*. Nature 2004, 431(7011): 931–945.
[24] Corradi N., Pombert J.F., Farinelli L., Didier E.S., Keeling P.J.: *The complete sequence of the smallest known nuclear genome from the microsporidian Encephalitozoon intestinalis*. Nat Commun 2010, 1: 77.
[25] Pombert J.F., Selman M., Burki F., Bardell F.T., Farinelli L., Solter L.F., Whitman D.W., Weiss L.M., Corradi N., Keeling P.J.: *Gain and loss of multiple functionally related, horizontally transferred genes in the reduced genomes of two microsporidian parasites*. Proc Natl Acad Sci USA 2012, 109(31): 12638–12643.
[26] Friz C.T.: *The biochemical composition of the free-living amoebae Chaos chaos, Amoeba dubia and Amoeba proteus*. Comp Biochem Physiol 1968, 26(1): 81–90.
[27] Pennisi E.: *Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA*. Science 2012, 337(6099): 1159, 1161.
[28] Doolittle W.F.: *Is junk DNA bunk? A critique of ENCODE*. Proc Natl Acad Sci USA 2013, 110(14): 5294–5300.
[29] Palazzo A.F., Gregory T.R.: *The case for junk DNA*. PLoS Genet 2014, 10(5): e1004351.
[30] Waterhouse P.M., Hellens R.P.: *Plant biology: Coding in non-coding RNAs*. Nature 2015, 520(7545): 41–42.
[31] Ibarra-Laclette E., Lyons E., Hernandez-Guzman G., Perez-Torres C.A., Carretero-Paulet L., Chang T.H., Lan T., Welch A.J., Juarez M.J., Simpson J. *et al.*: *Architecture and evolution of a minute plant genome*. Nature 2013, 498(7452): 94–98.
[32] Fukuhara H., Sor F., Drissi R., Dinouel N., Miyakawa I., Rousset S., Viola A.M.: *Linear mitochondrial DNAs of yeasts: frequency of occurrence and general features*. Mol Cell Biol 1993, 13(4): 2309–2314.
[33] Bernardi G.: *Intervening sequences in the mitochondrial genome*. Nature 1978, 276(5688): 558–559.
[34] Gray M.W., Lang B.F., Burger G.: *Mitochondria of protists*. Annu Rev Genet 2004, 38: 477–524.
[35] Koonin E.V.: *The Logic of Chance: The Nature and Origin of Biological Evolution*. FT Press 2011.
[36] Hou Y., Lin S.: *Distinct gene number-genome size relationships for eukaryotes and non-eukaryotes: gene content estimation for dinoflagellate genomes*. PLoS One 2009, 4(9): e6978.

[37] Gregory T.R.: *Coincidence, coevolution, or causation? DNA content, cell size, and the C-value enigma*. Biol Rev Camb Philos Soc 2001, 76(1): 65–101.
[38] Gregory T.R.: *Macroevolution, hierarchy theory, and the C-value enigma*. Paleobiology 2004, 30(2): 179–202.
[39] Eddy S.R.: *The C-value paradox, junk DNA and ENCODE*. Curr Biol 2012, 22(21): R898–899.
[40] Bennett M.D., Leitch I.J.: *Genome size evolution in plants*, [in:] *The Evolution of the Genome*. Edited by Gregory T.R., San Diego: Elsevier; 2005: 89–162.
[41] Gregory T.R.: *Genome size evolution in animals*, [in:] *The Evolution of the Genome*. Edited by Gregory T.R., San Diego: Elsevier, 2005: 3–87.
[42] Mira A., Ochman H., Moran N.A.: *Deletional bias and the evolution of bacterial genomes*. Trends Genet 2001, 17(10): 589–596.
[43] Nilsson A.I., Koskiniemi S., Eriksson S., Kugelberg E., Hinton J.C., Andersson D.I.: *Bacterial genome size reduction by experimental evolution*. Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102(34): 12112–12116.
[44] Ochman H., Davalos L.M.: *The nature and dynamics of bacterial genomes*. Science 2006, 311(5768): 1730–1733.
[45] McCutcheon J.P., Moran N.A.: *Extreme genome reduction in symbiotic bacteria*. Nat Rev Microbiol 2012, 10(1): 13–26.
[46] Keeling P.J., Slamovits C.H.: *Causes and effects of nuclear genome reduction*. Curr Opin Genet Dev 2005, 15(6): 601–608.
[47] Howe C.J., Nisbet R.E., Barbrook A.C.: *The remarkable chloroplast genome of dinoflagellates*. J Exp Bot 2008, 59(5): 1035–1045.
[48] Hikosaka K., Kita K., Tanabe K.: *Diversity of mitochondrial genome structure in the phylum Apicomplexa*. Mol Biochem Parasitol 2013, 188(1): 26–33.
[49] Kleine T., Maier U.G., Leister D.: *DNA transfer from organelles to the nucleus: the idiosyncratic genetics of endosymbiosis*. Annu Rev Plant Biol 2009, 60: 115–138.
[50] Timmis J.N., Ayliffe M.A., Huang C.Y., Martin W.: *Endosymbiotic gene transfer: organelle genomes forge eukaryotic chromosomes*. Nat Rev Genet 2004, 5(2): 123–135.
[51] Chan C.X., Bhattacharya D., Reyes-Prieto A.: *Endosymbiotic and horizontal gene transfer in microbial eukaryotes: Impacts on cell evolution and the tree of life*. Mob Genet Elements 2012, 2(2): 101–105.
[52] Allen J.F., Raven J.A.: *Free-radical-induced mutation vs redox regulation: costs and benefits of genes in organelles*. J Mol Evol 1996, 42(5): 482–492.
[53] Selosse M., Albert B., Godelle B.: *Reducing the genome size of organelles favours gene transfer to the nucleus*. Trends Ecol Evol 2001, 16(3): 135–141.
[54] Hazkani-Covo E., Zeller R.M., Martin W.: *Molecular poltergeists: mitochondrial DNA copies (numts) in sequenced nuclear genomes*. PLoS Genet 2010, 6(2): e1000834.
[55] Michalovova M., Vyskot B., Kejnovsky E.: *Analysis of plastid and mitochondrial DNA insertions in the nucleus (NUPTs and NUMTs) of six plant species: size, relative age and chromosomal localization*. Heredity (Edinb) 2013, 111(4): 314–320.
[56] Richly E., Leister D.: *NUPTs in sequenced eukaryotes and their genomic organization in relation to NUMTs*. Molecular Biology and Evolution 2004, 21(10): 1972–1980.
[57] Stupar R.M., Lilly J.W., Town C.D., Cheng Z., Kaul S., Buell C.R., Jiang J.: *Complex mtDNA constitutes an approximate 620-kb insertion on Arabidopsis thaliana chromosome 2: implication of potential sequencing errors caused by large-unit repeats*. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98(9): 5099–5103.
[58] Gould S.B., Waller R.F., McFadden G.I.: *Plastid evolution*. Annu Rev Plant Biol 2008, 59: 491–517.
[59] Archibald J.M.: *The puzzle of plastid evolution*. Curr Biol 2009, 19(2): R81–88.
[60] Moore C.E., Archibald J.M.: *Nucleomorph genomes*. Annu Rev Genet 2009, 43: 251–264.

[61] Tanifuji G., Onodera N.T., Hara Y.: *Nucleomorph genome diversity and its phylogenetic implications in cryptomonad algae*. Phycological Research 2010, 58(3): 230–237.
[62] Archibald J.M., Lane C.E.: *Going, Going, Not Quite Gone: Nucleomorphs as a Case Study in Nuclear Genome Reduction*. Journal of Heredity 2009, 100(5):582–590.
[63] Andersson J.O.: *Horizontal gene transfer between microbial eukaryotes*. Methods Mol Biol 2009, 532: 473–487.
[64] Koonin E.V., Makarova K.S., Aravind L.: *Horizontal gene transfer in prokaryotes: quantification and classification*. Annu Rev Microbiol 2001, 55: 709–742.
[65] McDaniel L.D., Young E., Delaney J., Ruhnau F., Ritchie K.B., Paul J.H.: *High frequency of horizontal gene transfer in the oceans*. Science 2010, 330(6000): 50.
[66] Keeling P.J., Palmer J.D.: *Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution*. Nat Rev Genet 2008, 9(8):605–618.
[67] Boto L.: *Horizontal gene transfer in evolution: facts and challenges*. Proc Biol Sci 2010, 277(1683): 819–827.
[68] Dunning Hotopp J.C.: *Horizontal gene transfer between bacteria and animals*. Trends Genet 2011, 27(4): 157–163.
[69] Syvanen M.: *Evolutionary implications of horizontal gene transfer*. Annu Rev Genet 2012, 46: 341–358.
[70] Treangen T.J., Rocha E.P.: *Horizontal transfer, not duplication, drives the expansion of protein families in prokaryotes*. PLoS Genet 2011, 7(1): e1001284.
[71] Gyles C., Boerlin P.: *Horizontally Transferred Genetic Elements and Their Role in Pathogenesis of Bacterial Disease*. Veterinary Pathology 2014, 51(2): 328–340.
[72] Keen E.C.: *Paradigms of pathogenesis: targeting the mobile genetic elements of disease*. Front Cell Infect Microbiol 2012, 2: 161.
[73] McGowan C., Fulthorpe R., Wright A., Tiedje J.M.: *Evidence for interspecies gene transfer in the evolution of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid degraders*. Appl Environ Microbiol 1998, 64(10): 4089–4092.
[74] Naik G.A., Bhat L.N., Chopade B.A., Lynch J.M.: *Transfer of Broad-Host-Range Antibiotic--Resistance Plasmids in Soil Microcosms*. Current Microbiology 1994, 28(4): 209–215.
[75] Ochman H., Lawrence J.G., Groisman E.A.: *Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation*. Nature 2000, 405(6784): 299–304.
[76] Ge F., Wang L.S., Kim J.: *The cobweb of life revealed by genome-scale estimates of horizontal gene transfer*. PLoS Biol 2005, 3(10): e316.
[77] Beiko R.G., Harlow T.J., Ragan M.A.: *Highways of gene sharing in prokaryotes*. Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102(40): 14332–14337.
[78] Nakamura Y., Itoh T., Matsuda H., Gojobori T.: *Biased biological functions of horizontally transferred genes in prokaryotic genomes*. Nat Genet 2004, 36(7): 760–766.
[79] Lynch M., Conery J.S.: *The evolutionary fate and consequences of duplicate genes*. Science 2000, 290(5494): 1151–1155.
[80] Kondrashov F.A., Rogozin I.B., Wolf Y.I., Koonin E.V.: *Selection in the evolution of gene duplications*. Genome Biol 2002, 3(2): RESEARCH0008.
[81] Force A., Lynch M., Pickett F.B., Amores A., Yan Y.L., Postlethwait J.: *Preservation of duplicate genes by complementary, degenerative mutations*. Genetics 1999, 151(4): 1531–1545.
[82] Taylor J.S., Raes J.: *Duplication and divergence: the evolution of new genes and old ideas*. Annu Rev Genet 2004, 38: 615–643.
[83] Ohno S.: *Evolution by gene duplication*. Springer-Verlag, 1970.
[84] Burmester T., Ebner B., Weich B., Hankeln T.: *Cytoglobin: a novel globin type ubiquitously expressed in vertebrate tissues*. Mol Biol Evol 2002, 19(4): 416–421.
[85] Aguileta G., Bielawski J.P., Yang Z.: *Gene conversion and functional divergence in the beta--globin gene family*. J Mol Evol 2004, 59(2): 177–189.

[86] Storz J.F., Opazo J.C., Hoffmann F.G.: *Gene duplication, genome duplication, and the functional diversification of vertebrate globins*. Mol Phylogenet Evol 2013, 66(2): 469–478.
[87] Song C., Liu S., Xiao J., He W., Zhou Y., Qin Q., Zhang C., Liu Y.: *Polyploid organisms*. Sci China Life Sci 2012, 55(4): 301–311.
[88] Buggs R.J.: *Monkeying around with ploidy*. Mol Ecol 2012, 21(21): 5159–5161.
[89] Jaillon O., Aury J.M., Wincker P.: *"Changing by doubling", the impact of Whole Genome Duplications in the evolution of eukaryotes*. CRBiol 2009, 332(2–3): 241–253.
[90] Semon M., Wolfe K.H.: *Consequences of genome duplication*. Curr Opin Genet Dev 2007, 17(6): 505–512.
[91] Gu X., Zhang Z., Huang W.: *Rapid evolution of expression and regulatory divergences after yeast gene duplication*. Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102(3): 707–712.
[92] Teichmann S.A., Babu M.M.: *Gene regulatory network growth by duplication*. Nat Genet 2004, 36(5): 492–496.
[93] Birchler J.A., Riddle N.C., Auger D.L., Veitia R.A.: *Dosage balance in gene regulation: biological implications*. Trends Genet 2005, 21(4): 219–226.
[94] Veitia R.A.: *Gene dosage balance in cellular pathways: implications for dominance and gene duplicability*. Genetics 2004, 168(1): 569–574.
[95] Freeling M., Thomas B.C.: *Gene-balanced duplications, like tetraploidy, provide predictable drive to increase morphological complexity*. Genome Res 2006, 16(7): 805–814.
[96] Wolfe K.H., Shields D.C.: *Molecular evidence for an ancient duplication of the entire yeast genome*. Nature 1997, 387(6634): 708–713.
[97] Wong S., Butler G., Wolfe K.H:. *Gene order evolution and paleopolyploidy in hemiascomycete yeasts*. Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99(14): 9272–9277.
[98] Aury J.M., Jaillon O., Duret L., Noel B., Jubin C., Porcel B.M., Segurens B., Daubin V., Anthouard V., Aiach N. *et al.*: *Global trends of whole-genome duplications revealed by the ciliate Paramecium tetraurelia*. Nature 2006, 444(7116): 171–178.
[99] Adams K.L., Wendel J.F.: *Polyploidy and genome evolution in plants*. Curr Opin Plant Biol 2005, 8(2): 135–141.
[100] Jaillon O., Aury J.M., Noel B., Policriti A., Clepet C., Casagrande A., Choisne N., Aubourg S., Vitulo N., Jubin C. *et al.*: *The grapevine genome sequence suggests ancestral hexaploidization in major angiosperm phyla*. Nature 2007, 449(7161): 463–467.
[101] Wessler S.R., Carrington J.C.: *The consequences of gene and genome duplication in plants*. Curr Opin Plant Biol 2005, 8(2): 119–121.
[102] Jiao Y., Leebens-Mack J., Ayyampalayam S., Bowers J.E., McKain M.R., McNeal J., Rolf M., Ruzicka D.R., Wafula E., Wickett N.J. *et al.*: *A genome triplication associated with early diversification of the core eudicots*. Genome Biol 2012, 13(1): R3.
[103] Muhlhausen S., Kollmar M.: *Whole genome duplication events in plant evolution reconstructed and predicted using myosin motor proteins*. BMC Evol Biol 2013, 13:202.
[104] Paterson A.H., Bowers J.E., Chapman B.A.: *Ancient polyploidization predating divergence of the cereals, and its consequences for comparative genomics*. Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101(26): 9903–9908.
[105] Brunet F.G., Roest Crollius H., Paris M., Aury J.M., Gibert P., Jaillon O., Laudet V., Robinson--Rechavi M.: *Gene loss and evolutionary rates following whole-genome duplication in teleost fishes*. Mol Biol Evol 2006, 23(9): 1808–1816.
[106] Glasauer S.M., Neuhauss S.C.: *Whole-genome duplication in teleost fishes and its evolutionary consequences*. Mol Genet Genomics 2014, 289(6): 1045–1060.
[107] Kasahara M.: *The 2R hypothesis: an update*. Curr Opin Immunol 2007, 19(5): 547–552.
[108] Hokamp K., McLysaght A., Wolfe K.H.: *The 2R hypothesis and the human genome sequence*. J Struct Funct Genomics 2003, 3(1–4): 95–110.

[109] Makalowski W.: *Are we polyploids? A brief history of one hypothesis*. Genome Research 2001, 11(5): 667–670.
[110] Dehal P., Boore J.L.: *Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate*. PLoS Biol 2005, 3(10): e314.
[111] Fawcett J.A., Maere S., Van de Peer Y.: *Plants with double genomes might have had a better chance to survive the Cretaceous-Tertiary extinction event*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106(14): 5737–5742.
[112] Rieseberg L.H.: *Chromosomal rearrangements and speciation*. Trends Ecol Evol 2001, 16(7): 351–358.
[113] Duret L., Galtier N.: *Biased gene conversion and the evolution of mammalian genomic landscapes*. Annu Rev Genomics Hum Genet 2009, 10: 285–311.
[114] Liao D.: *Concerted evolution: molecular mechanism and biological implications*. Am J Hum Genet 1999, 64(1): 24–30.
[115] Seberg O., Petersen G.: *A unified classification system for eukaryotic transposable elements should reflect their phylogeny*. Nat Rev Genet 2009, 10(4): 276.
[116] Wicker T., Sabot F., Hua-Van A., Bennetzen J.L., Capy P., Chalhoub B., Flavell A., Leroy P., Morgante M., Panaud O. *et al.*: *A unified classification system for eukaryotic transposable elements*. Nat Rev Genet 2007, 8(12): 973–982.
[117] Cordaux R., Batzer M.A.: *The impact of retrotransposons on human genome evolution*. Nat Rev Genet 2009, 10(10): 691–703.
[118] Sanmiguel P., Bennetzen J.L.: *Evidence that a recent increase in maize genome size was caused by the massive amplification of intergene retrotransposons*. Annals of Botany 1998, 82: 37–44.
[119] Li W., Zhang P., Fellers J.P., Friebe B., Gill B.S.: *Sequence composition, organization, and evolution of the core Triticeae genome*. Plant J 2004, 40(4): 500–511.
[120] Oler A.J., Traina-Dorge S., Derbes R.S., Canella D., Cairns B.R., Roy-Engel A.M.: *Alu expression in human cell lines and their retrotranspositional potential*. Mobile DNA 2012, 3.
[121] Rocha E.P.: *Inference and analysis of the relative stability of bacterial chromosomes*. Mol Biol Evol 2006, 23(3): 513–522.
[122] Suyama M., Bork P.: *Evolution of prokaryotic gene order: genome rearrangements in closely related species*. Trends Genet 2001, 17(1): 10–13.
[123] Mackiewicz D., Mackiewicz P., Kowalczuk M., Dudkiewicz M., Dudek M.R., Cebrat S.: *Rearrangements between differently replicating DNA strands in asymmetric bacterial genomes*. Acta Microbiol Pol 2003, 52(3): 245–260.
[124] Hughes D.: *Evaluating genome dynamics: the constraints on rearrangements within bacterial genomes*. Genome Biology 2000, 1(6).
[125] Tillier E.R., Collins R.A.: *Genome rearrangement by replication-directed translocation*. Nat Genet 2000, 26(2): 195–197.
[126] Mackiewicz P., Mackiewicz D., Kowalczuk M., Cebrat S.: *Flip-flop around the origin and terminus of replication in prokaryotic genomes*. Genome Biol 2001, 2(12): INTERACTIONS1004.
[127] Kong A., Gudbjartsson D.F., Sainz J., Jonsdottir G.M., Gudjonsson S.A., Richardsson B., Sigurdardottir S., Barnard J., Hallbeck B., Masson G. *et al.*: *A high-resolution recombination map of the human genome*. Nat Genet 2002, 31(3): 241–247.
[128] Mackiewicz D., Waga W., Cebrat S.: *Ewolucja chromosomów eukariotycznych – od baz danych do modeli komputerowych i z powrotem*. Biotechnologia 2010, 4(91): 131–145.
[129] Jensen-Seaman M.I., Furey T.S., Payseur B.A., Lu Y., Roskin K.M., Chen C.F., Thomas M.A., Haussler D., Jacob H.J.: *Comparative recombination rates in the rat, mouse, and human genomes*. Genome Res 2004, 14(4): 528–538.
[130] Mackiewicz D., Zawierta M., Waga W., Cebrat S.: *Genome analyses and modelling the relationships between coding density, recombination rate and chromosome length*. J Theor Biol 2010, 267(2): 186–192.

[131] Biltueva L., Vorobieva N., Perelman P., Trifonov V., Volobouev V., Panov V., Ilyashenko V., Onischenko S., O'Brien P., Yang F. *et al.*: *Karyotype Evolution of Eulipotyphla (Insectivora): The Genome Homology of Seven Sorex Species Revealed by Comparative Chromosome Painting and Banding Data*. Cytogenetic and Genome Research 2011, 135(1): 51–64.
[132] Volobouev V., Catzeflis F.: *Mechanisms of Chromosomal Evolution in 3 European Species of the Sorex Araneus-Arcticus Group (Insectivora, Soricidae)*. Zeitschrift Fur Zoologische Systematik Und Evolutionsforschung 1989, 27(3): 252–262.
[133] Searle J.B., Fedyk S., Fredga K., Hausser J., Volobouev V.T.: *Nomenclature for the chromosomes of the common shrew (Sorex araneus)*. (Reprinted from vol. 19, pg 13–22, 1991). Comparative Cytogenetics 2010, 4(1): 87–96.
[134] Avarello R., Pedicini A., Caiulo A., Zuffardi O., Fraccaro M.: *Evidence for an ancestral alphoid domain on the long arm of human chromosome 2*. Hum Genet 1992, 89(2): 247–249.
[135] Ijdo J., Baldini A., Ward D.C., Reeders S.T., Wells R.A.: *Origin of human chromosome 2: an ancestral telomere-telomere fusion*. Proc Natl Acad Sci USA 1991, 88(20): 9051–9055.