

Lehrstuhl für Bioinformatik  
Institut für Informatik  
Universität Leipzig  
Hätelstr. 16-18  
D-04107 Leipzig, Germany

sonja@bioinf.uni-leipzig.de  
Telefon: ++49 341 97 167 02  
Fax: ++49 341 97 166 79

ÜBERBLICK

'Evolution of  
Conserved Non-Coding Sequences'

**Dissertation  
Bioinformatik  
7. Oktober 2005**

In vielen eukaryotischen Genomen kodiert nur ein kleiner Bruchteil der DNS für Proteine, während die nicht protein-kodierende DNS wichtige genetische Elemente trägt, welche die Entwicklung und die Physiologie der Organismen bestimmen. Solche Elemente wie Promotoren, Aktivatoren, Isolatoren und Mikro-RNS-Gene sowie ihre modulare Organisation sind für die Komplexität der *Metazoa* verantwortlich. Die molekulare Entwicklung dieser genetischen Elemente ist schwierig zu studieren, weil ihre funktionelle Bedeutung von der Sequenz-Information alleine schwer abzuleiten ist.

In dieser Arbeit möchten wir Art und Bedeutung der regulatorischen Kontrollmechanismen, mit besonderem Augenmerk auf transkriptioneller Kontrolle, darstellen. Was über die Evolution der regulatorischen Elemente bekannt ist, wird zusammengefasst, ebenso wie interessante Fakten über einen DNS-Abschnitt, der hoch konservierte Entwicklungsgene umfasst, den sogenannten Hox-Cluster.

Die Detektierung der konservierten regulatorischen Regionen durch vergleichende genomische Analysen spielt eine Schlüsselrolle für unsere Arbeit. Wir schlagen daher folgende Verbesserungen unseres Programmes **tracker** zum phylogenetischen 'Footprinting' vor: (1) Die Integration von **DIALIGN2** und seinen speziellen Eigenschaften ermöglicht eine verfeinerte Detektierung von 'Footprints' allgemein und stärker abgeleiteten Motiven im Speziellen. Dies ist von biologischer Bedeutung, da regulatorische Proteine an ziemlich kurze und unspezifische Motive binden können. (2) Mit der **barbeque** Methode sind wir in der Lage, die Einschränkungen bei der Detektierung von 'Footprints' durch die Verwendung von lokalen Alignments zu umgehen. Beginnend mit einem Satz von Motiven, sind wir in der Lage, nach Gruppen von Motiven zu suchen, unabhängig von ihrer Richtung und Reihenfolge. Damit nutzen wir das biologische

Grundverständnis über die Organisation regulatorischer Elements und setzen es zur automatisierten Detektierung der regulatorischen Regionen ein. Es ist bekannt, dass sogar sehr unterschiedliche Kombinationen des selben Satzes von Motiven zu identischen Funktionen führen können.

Spezielles Interesse soll in dieser Arbeit den funktionalen Änderungen und Neuheiten im Bauplan nach Sequenz-Duplikationen gelten. Eine besondere Stellung haben die Hox-Cluster-Duplikationen, welche eine Rolle in bedeutenden evolutionären Übergängen in der Geschichte der *Chordata* spielen. Wir sammelten daher vorhandene Daten über Hox- und ParaHox-Sequenzen von Teleosten ('echten Fischen') und rekonstuierten die Duplikationsgeschichte, die auch anhand von phylogenetischen Signalen aus 'Footprints' ermittelt wurde. Unsere Ergebnisse stimmen mit der Annahme überein, dass in diesen Fischen 'vor kurzem' eine Genomduplikation erfolgte. Daher stellen die Hox-Cluster von Teleosten das ideal experimentelle System zum Studium der Evolution nicht-kodierender Sequenzen nach Duplikation dar.

Wir haben eine Methode entwickelt, um die Evolutionsrate der funktionellen, nicht-kodierenden Sequenz auf makroevolutionärer Ebene zu studieren. Diese Methode ist speziell für die Analyse der Evolution von nicht-kodierenden Sequenzen konzipiert, im Gegensatz zu anderen Tests, welche die Entwicklungsmodelle der kodierenden Sequenzen verwenden. Im Bezug auf die posterioren Hox-Gene konnten wir asymmetrische Evolution der rezenten Kopien beobachten, wobei eine der zwei Kopien sich schneller verändert hatte. Weiters gibt es Beobachtungen, welche die Annahme einer konzertierten, asymmetrischen Divergenz der kodierenden und nicht-kodierenden Sequenzen des selben Clusters zulassen.

Nebenbei konnten wir Fortschritte bei der Identifizierung von regulatorischen Elementen erzielen, welche an dem evolutionären Übergang von Flossen zu Gliedmaßen beteiligt sind. Außerdem haben wir mehr Einblicke in die evolutionären Zwänge erlangt, die auf Hox-Cluster wirken und den Ausschluss komplexer, repetitiver Regionen aus dem inneren Kern der Hox-Cluster der *Gnathostomata* zur Folge haben.