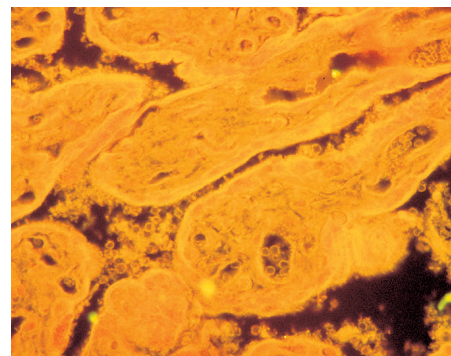


# Horizontální přenos genetické informace Člověk

Petr Šíma, Ilja Trebichavský

Autoři věnují honorář Nadaci Živa

„A stejně to budou mikrobi,  
kteří budou mít poslední slovo.“  
Louis Pasteur



K horizontálnímu přenosu genů docházelo v průběhu celé evoluce. Přenesené geny a genové úseky přispěly k rozrůzňování druhů pravděpodobně více, než se dnes domníváme. Tato nepřetržitá informační „diskuse“ mezi prokaryotními i eukaryotními organismy přes nepředstavitelné taxonomické rozdílnosti a nesmírná časová zpětí přinesla překvapivé změny, které posunuly život v jeho složitosti a přizpůsobivosti. Dnes už víme, že i my vděčíme za mnohé, co je nám vlastní a co nás odlišuje od ostatních organismů právě genetickým informacím, které jsme získali tímto způsobem.

## Svět RNA

Není náhodou, že letos byli odměněni tři američtí vědci dvěma Nobelovými cenami za výzkum v oblasti přenosu genetické informace. Cenu za chemii obdržel za objasnění mechanismu přepisu do eukaryotické RNA R. D. Kornberg ze Stanfordovy univerzity v Kalifornii (mimořádně syn nositele Nobelovy ceny za lékařství v r. 1959) a letošní cenu za fyziologii a lékařství si rozdělili A. Z. Fire (také ze Stanfordovy univerzity) a C. C. Mello (z Massachusetts Medical School ve Worcesteru) za objev interference RNA. Zjistili, že dvouvláknová RNA kontroluje aktivitu genů, případně je vypíná, chrání před možnou infekcí RNA viry a také udržuje stabilitu genomu tím, že umlčuje mobilní elementy. Je to jeden z mnoha kontrolních mechanismů inhibujících náhodný horizontální přenos genů, který tak zabráňuje rozvratu integrity genomu.

Pokud je RNA primárním nositelem genetické informace, může být tato informace přenesena mechanismem zpětného přepisu neboli reverzní transkripce do DNA (obr. 1). To umožňuje enzym reverzní tran-

skriptáza neboli RNA–dependentní DNA–polymeráza, kterou objevili v r. 1970 nezávisle H. M. Temin, R. Dulbecco a D. Baltimore (Nobelova cena 1975). Geny pro reverzní transkriptázu byly zjištěny u eubakterií, rostlin, hub i živočichů, kde se vyskytují nejméně ve dvaceti, ale až v půl milionu kopií. Výjimkou jsou archebakterie, u nichž byly popsány jen u rodu *Methanosarcina* (tab. 1). F. Bushman ve své knize *Lateral DNA Transfer (Horizontální přenos DNA)* z r. 2002 charakterizuje genomy eukaryot jako „geny plovoucí na moři retrotranspozonů“.

Díky mechanismu reverzní transkripce docházelo v průběhu evoluce k horizontálnímu přenosu exogenní genetické informace z RNA do DNA příjemce. Význam tohoto procesu dokazuje fakt, že retroelementy zaujímají velké části eukaryotických genomů. U rostlin mohou tvořit až 90 % genomu. Vyskytují se v několika formách: jako dlouhé retrotranspozony LINE (z angl. Long Interspersed Nuclear Element), krátké retrotranspozony SINE (Short Interspersed Nuclear Element), dlouhé opakující se terminální struktury LTR (Long Terminal

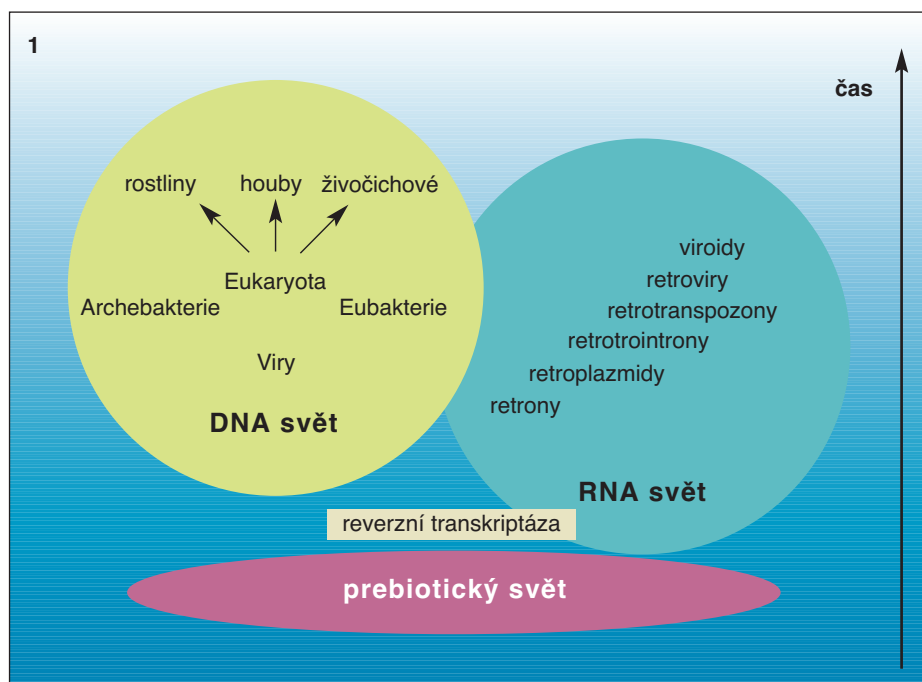
*Trofoblast lidské placenty (klky zbarveny imuno fluorescencí, mateřská krev je tmavá). Trofoblast chrání plod před imunitní reakcí matky. Tato specializovaná tkáň diferencuje účinkem syncytinu, obalového proteinu HERV–W endogenního lidského retroviru. Zvětšení 250x. Foto I. Trebichavský*

Repeats) a další méně prozkoumané retroelementy (Živa 2006, 1: 2–4).

Mobilní elementy nezahnují jen genetický odpad, za který byly dříve považovány, ale hrají významnou úlohu v eukaryotickém prostředí. Po stamiliony let představovaly důležitý zdroj informačních inovačních příspěvků pro organismy, do jejichž genomů pronikly, a podle nových vědeckých poznatků je téměř jisté, že tuto úlohu plní i dnes a budou ji plnit i v budoucnosti, dokud život nezanikne.

Tab. 1 Výskyt genu pro reverzní transkriptázu (RT) — platí pro doposud sekvencované genomy

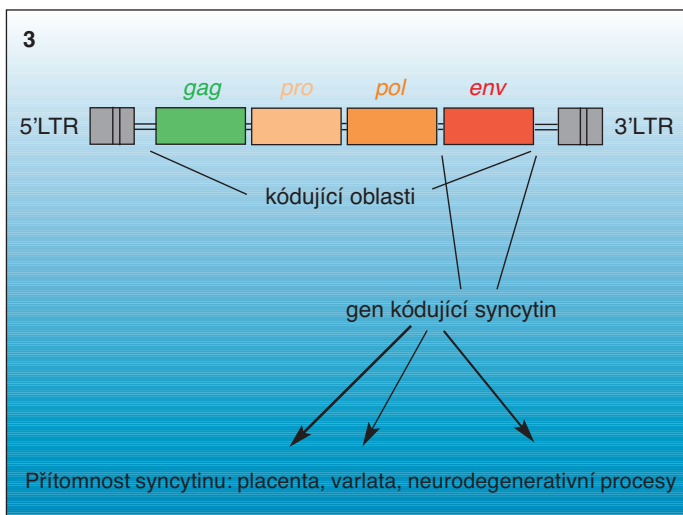
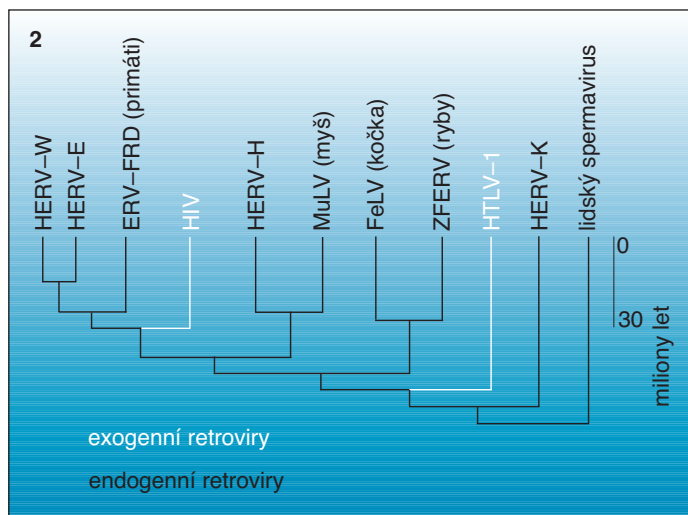
Říše	RT	Původ
Archaea	není (výjimka <i>Methanosarcina</i> )	?
Eubacteria	u 33 %	horizontální přenos z eukaryot
Eukaryota	téměř u 100 % druhů 20–500 000 kopií/genom	horizontální přenos z eukaryot



## Genom člověka

Již v r. 1999 byl publikován seznam 19 lidských genů odvozených z transpozonů. Podle údajů Mezinárodního konzorcia pro sekvencování lidského genomu (International Human Genome Sequencing Consortium) z r. 2001 tvoří mobilní genetické elementy téměř polovinu našeho genomu.

*Obr. 1 Prapůvodní geny se postupem evoluce měnily a rozrůzňovaly a daly vznik rozličným retroelementům (retrovirům, pararetrovirům, retrotranspozonům, které se postupně dostaly do bakteriálních genomů nebo do genomů některých organel). Retrony, retroplasmidy a retrointrony kódují jen jediný protein (enzym), zatímco retrotranspozony a retroviry spouštějí mnohočetnou enzymatickou aktivitu (proteázy, endonukleázy, integrázy a mnoho dalších). Je pravděpodobné, že retroviry (a pararetroviry) se vyvinuly z LTR retrotranspozonů (blíže v textu) tím, že horizontálním přenosem získaly geny pro nové proteiny, které jim umožnily opouštět buňky a znovu do nich vstupovat*



Obr. 2 Evoluční vztahy mezi endogenními (přítomnými pouze v genomu organismu) a exogenními retroviry člověka a živočichů. Rodiny lidských endogenních retrovirů HERV-W a HERV-E jsou fylogeneticky nejmladší. Genomové rekonstrukce ukazují, že tyto retroviry vstoupily do zárodečné buněčné linie našich primátů předků nejpozději asi před 25 milióny let ♦ Obr. 3 Uspořádání genu env kódujícího syncytin. V genomu člověka je zahrnuto 70 gag, 100 pro a 30 env oblastí HERV-W. Retroviróvé geny gag, pol a env kódují tvorbu tří virových proteinů Gag, Pol a Env, které dalším procesem získají enzymatickou aktivitu. Env proteiny syncytin 1 a 2 jsou exprimovány hlavně v placentě, ale také v nervové tkáni při určitých neurodegenerativních chorobách. Všechny orig. P. Šímy

Tab. 2 Zařazení lidských endogenních retrovirů (HERV— Human Endogenous RetroVirus) v rámci čeledi Retroviridae. V tabulce vlevo jsou jednoduché retroviry, v tabulce vpravo retroviry komplexní

Rod	Příklad	HERV
Alpharetrovirus	virus ptačí leukózy	-
Betaretrovirus	virus nádoru mléčné žlázy myši opičí viry	Třída II
Gammaretrovirus	virus leukémie myši	Třída I

Rod	Příklad	HERV
Deltaretrovirus	virus leukémie skotu	-
Epsilonretrovirus	virus nádorů kůže ryb, opičí viry	-
Lentivirus	lidské a opičí viry (HIV, SIV)	-
Spumavirus	lidské a opičí viry	Třída III

V r. 2004 uveřejnil R. J. Britten z Kalifornského technologického institutu odhad, že mobilního původu může být až 89 % funkčních lidských genů.

Geny kódující proteiny však tvoří jen 3 % lidského genomu. Zbýlých 97 % představuje tzv. junk DNA (slovo „junk“ označuje staré harampády). Z této junk DNA tvoří asi 8 % lidské endogenní retroviry (HERV — z angl. Human Endogenous RetroVirus) nebo jejich fragmenty a asi třetinu junk DNA představují retrotraspozony.

Endogenní retroviry jsou dokladem dávnych infekcí. V r. 2000 jich bylo známo 22, dnes přes 80 a předpokládá se, že jich bude identifikováno více než 100 (tab. 2). HERV se v našem genomu shromažďovaly po 80 miliónů let (obr. 2). Čas od času propukaly mezi našimi předchůdci nemoci a epidemie vyvolané exogenními retroviry, asi jako dnes infikují exogenní retroviry SIV (Simian Immunodeficiency Virus) opice, anebo HIV-1 a HIV-2 (Human Immunodeficiency Virus, viz také Živa 2003, 3: 98–100, 5: 194–196), které napadají člověka a vyvolávají selhání imunity AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome). Právě o retrovirech HIV se můžeme s vysokou pravděpodobností domnívat, že mohou přinést inovace do genomu lidí. Je možné, že právě takto se udály některé evoluční změny lidstva.

Někteří antropologové předpokládají, že HERV urychlily evoluci člověka (hominizaci). Nově integrované HERV nejen přinášely novou informaci, ale mohly také v genomu změnit pořadí exprese jiných, původních genů, a poskytnout tak evoluční výhody pro jejich nositele. Jak předpokládá R. Lö-

werová z Institutu Paula Ehrlicha v Německu, mohl být takovou výhodou přenos rezistence proti řadě původců jiných virových chorob. Existují také hypotézy, že HERV byly příčinou růstu lidského mozku a nebyvalého rozvoje neokortexu (šedé kůry velkého mozku), který je sídlem inteligence. Lidský mozek je v průměru třikrát větší než mozek opic. Fosilní nálezy svědčí o tom, že k jeho zvětšování došlo u hominidů (v linii primátů vedoucí k člověku) vícekrát. Začalo asi před dvěma milióny let a skončilo pravděpodobně před odštěpením neandertálců před 500 000 lety. Hledání genů odpovědných za toto v přírodě unikátní odlišení lidského mozku nebylo zatím úspěšné. Nemáme sice žádné přímé důkazy, ale A. Stengel z německého Národního centra pro životní prostředí a zdraví nedávno zjistil v lidském mozku expresi HERV, která nebyla prozatím v opičím mozku nalezena. Mohl by tedy horizontální přenos genetiké informace být tím vkladem, který z našich opičích předchůdců udělal člověka? To zodpoví až příští výzkumy.

Většina HERV už není schopna se dále v genomu rozmnožovat díky řadě mutací a jiných přeměn, přesto některé z nich kódují proteiny, které se dají dobře zjistit. Přítomnost takových proteinů nebo jejich mRNA byla prokázána při nádorových procesech, ale co je důležité, také v řadě lidských tkání, kde se podílejí na zabezpečení mnoha životně důležitých funkcí, např. při zrání spermií nebo fetálních tkání v placentě (tab. 3).

Jeden z členů rodiny HERV-W si zachoval kompletní provirovou genomovou sekvenci exogenních retrovirů. Tento unikátní

gen env (z angl. ENvelope — obálka, virový obal) kóduje glykoproteiny, které dalšími enzymatickými procesy dávají vznik syncytinům 1 a 2 (obr. 3). Právě na nich závisí příprava děložní sliznice pro přijetí oplozeného vajíčka a vznik syncytiotroblastu (viz obr. na str. 242, též Živa 2005, 1: 6–8), který chrání plod nesoucí cizorodé antigeny otce před imunitní reakcí matky a zajišťuje metabolické a endokrinní funkce. Nedávno se však ukázalo, že při určitých zánětlivých onemocněních nervové soustavy se zvyšuje množství některých proteinů ERV — např. u roztroušené sklerózy je zvýšené množství syncytinu, který je kódován stejnými geny HERV-W.

### Člověk jako aktivní činitel v horizontálním přenosu genetické informace

Není to tak dlouho, co člověk začal využívat přenos genů a vytvářet geneticky modifikované organismy (GMO) nesoucí z ekonomického hlediska výhodné vlastnosti. Především to jsou transgenní zemědělské plodiny a z výzkumných i jiných důvodů také někteří živočichové. Do jejich genomu jsou uměle vnašeny jeden nebo více genů, a to prostřednictvím genomových vektorů odvozených z virů, plazmidů a transpozónů, které v přírodě od pradávna uskutečňují horizontální přenos genů. Praktickým cílem těchto genetických manipulací je zvýšit odolnost ke škůdcům, nemocem a případně herbicidům, a také zvýšit výnosy nebo produkci významných látek. Uvedme si několik typických příkladů: první transgenní plodinou, která byla uvedena na potravinový trh v r. 1994, byla odrůda raj-

Tab. 3 Příklady některých rodin lidských endogenních retrovirů HERV (Human Endogenous RetroVirus) a endogenních retrovirů ERV (Endogenous RetroVirus) a exprese jejich mRNA

Rodina	Počet identifikovaných kopií mRNA	Specifická exprese mRNA
HERV-E	30-50	placenta, mozek, rakovina prsu
HERV-H	50-1 000	teratokarcinom
HERV-W	10-100	placenta
HTDV/HERV-K	30-50	spermie, placenta, nádory
HERV-K/T47D	30-50	rakovina prsu, placenta
ERV-3	1	placenta, tkáň plodu, spermie
ERV-9	30-50	teratokarcinom, placenta

čat FlavrSavr®. Byl do ní vnesen gen bránící tvorbě enzymu polygalakturonázy, čímž se zamezilo měknutí a hnilobě. Poté nastala hotová exploze geneticky upravených rostlin. Nadnárodní společnost Monsanto uvedla v r. 1995 sóju RR (Roundup Ready), která odolá postřiku herbicidu Roundup a může se sázet na nezorané pole. V současné době se už pěstují další geneticky upravené odrůdy kukuřice, čiroku, sóji, bavlny, řepky olejky, rýže a vikve.

Pozn.: Roční produkce plodin vyrobených z GMO dosahuje několika desítek milionů tun. Transgenní je dnes 81 % sóji, 73 % bavlny a 40 % kukuřice a významně roste i podíl rýže. Dvě třetiny výměry se nalézají v USA (47,6 milionu ha), zbytek v Argentíně (16,2 milionu ha), v Kanadě (5,4 milionu ha), Brazílii (5 milionů ha) a Číně (3,7 milionu ha). V dalších státech, např. v Indii, Jihoafrické republice, Uruguayi, Austrálii, Rumunsku, Mexiku a na Filipínách dosud plocha nepřesahuje 0,5 milionu ha. V Evropě má pole osetá GMO plodinami Španělsko (58 000 ha) a jejich plocha se od r. 2003 každým rokem rozšiřuje o 80 %. V České republice je od r. 2003 povoleno pěstování GMO kukuřice rezistentní k zavíječce kukuřičnému (*Ostrinia nubilalis*). Evropská unie ustavila v r. 2003 mezinárodní síť laboratoří, které mají za úkol kontrolovat obsahy GMO surovin v potravinových výrobcích. Deset nových členských států včetně naší republiky se do této sítě zapojilo o rok později.

Z transgenních rostlin se získávají i další průmyslově důležité suroviny, např. barviva. V blízké budoucnosti by k tomu měly přistoupit i některé látky využitelné pro léky nebo vakcíny. V GMO technologii léčiv se angažuje nadace manželů Billa a Melindy Gatesových spravující majetek v hodnotě 24 miliard dolarů. Bill Gates, který odešel z vedení své společnosti Microsoft, aby se mohl věnovat plně humanitárním účelům, k tomu říká: „Chybí jeden článek: aplikace biologie na nemoci ve Třetím světě.“

### Ekologická rizika

Prozatím největším rizikem spojeným s využitím horizontálního přenosu genů je vnašení genů rezistence k antibiotikům do životního prostředí. Frekvence horizontálního přenosu genů se při stresu bakterií v přítomnosti iontů kovů nebo antibiotik zvyšuje až 10 000x. Rostlinná DNA vydrží v půdě až dva roky. Odhaduje se např., že jedna transgenní rostlina obsahující gen

rezistence k antibiotiku kanamycinu, by mohla vyvolat odolnost až u miliardy půdních bakterií, protože bylo prokázáno, že k transformaci jediné bakterie stačí přibližně 2 500 kopií genu rezistence.

Absolutní počty geneticky upravovaných rostlin na světě rok od roku vzrůstají, už dnes jdou řádově do bilionů. Horizontálně přenesené geny z GMO do půdních mikroorganismů je však velmi obtížné prokázat. Udává se, že na jeden hektar připadá 400 kg půdních bakterií. Z nich však umíme kultivovat jenom méně než 1 % druhů.

Množství geneticky manipulované DNA, které by se mohlo do našeho organismu dostat potravou, je mizivé. Jsou-li propočty rakouského vědce D. Jonase z Univerzity ve Vídni správné, pak i za předpokladu, že by byly konzumovány pouze potraviny z GMO, dostalo by se do těla jen 0,00006 % transgenní DNA z celkové DNA, kterou přijímáme denně spolu s cukry, tuky a bílkovinami v potravinách. V této souvislosti poznamenejme, že genetická informace původem z GMO je pro jiné organismy nečitelná, pokud není v souladu s podmínkami nutnými pro transkripci. Pravděpodobnost tohoto náhodného spojení v praxi je mizivá.

### Pangenom

Jestliže bychom sečetli genomy všech organismů biosféry Země včetně bakterií, virů a mobilních genetických elementů, dostali bychom jediný gigantický soubor genetické informace, z něhož čerpá biologická evoluce. V. V. Tetz ze Státní Pavlovovy lékařské univerzity v Petrohradě nazývá tuto sumu celoplanetární genetické informace pangenom. Nejvýznamnější úlohu informačních zdrojů v něm přisuzuje prokaryotickým mikroorganismům a virům. Jejich celková hmotnost se odhaduje na 7,5 miliardy tun, což převyšuje celkovou hmotnost rostlin (5,5 miliardy tun) i živočichů (0,5 miliardy tun).

V současné době známe sekvence genů v genomech 250 druhů prokaryot. To je však jen zlomek z dosud popsanych 17 tisíc druhů bakterií, což je opět jen nepatrný díl skutečného množství bakteriálních druhů. V půdě přírodní louky se nalézá kolem milionu odlišných mikrobiálních genomů a tato obrovská pestrost genomů se lidskými zásahy snižuje. V půdě zemědělsky využívaných luk, polí, sadů a zahrad se počet genomů snižuje na desetinu a v půdách znečištěných průmyslovými spady na pouhou tisícinu.

### Úvahy k zamyšlení na závěr, aneb co vůbec víme?

Objev horizontálního přenosu genetické informace změnil náš pohled na živý svět. J. Hoffmeyer z Institutu molekulární biologie kodánské univerzity tvrdí, že příroda podstupuje semiotizaci, tj. stále zvyšuje výměnu informace. Obsah informace ve vesmíru je možná konečný. P. C. W. Davies z australského Centra pro astrobiologii předpokládá, že nikdy nepřesáhl velikost  $10^{122}$  bitů (bit, z angl. Binary digit, unit, je základní jednotkou informace a indikátor dvou základních stavů ano/ne).

Seth Lloyd z prestižního Massachusettského technologického institutu v USA uvažuje ve své nové knize Programming the Universe: A Quantum Computer Scientist Takes On the Cosmos (Programování vesmíru) o vesmíru jako o obrovském kvantovém počítači. Každá hmotná částice znamená bity informace a každá interakce mezi částicemi zpracovává informaci změnou těchto bitů. Protože vesmír je řízen zákony kvantové mechaniky, jeho bity jsou kvantové bity. Historie vesmíru je tedy obřím a neustávajícím kvantovým zpracováním informací. Podle S. Lloyda je vesmír kvantový počítač. J. A. Wheeler z Princetonské univerzity k tomu řekl: „Každá fyzikální veličina odvozuje svůj konečný význam od bitů.“ Neboli „it from bit“, tj. konkrétní pochází z informace. Výměna informace podmiňuje vývoj konkrétních živých forem.

Evoluci charakterizují nevratné kroky a náhodné změny. Pokud by život vznikl znovu, asi by vypadal poněkud jinak. Jak by nově nastavená výměna informace skládala organismy? Do jaké míry a zda vůbec by se zachovaly předchozí, původní formy? Před více než 100 lety tvrdil americký filozof C. S. Peirce (1839-1914), že příroda má sklon vytvářet zvyky. Je jisté, že my tyto zvyky zaznamenáváme na našem vývojovém stupni jako přírodní zákony, ale i ty postupně podléhají evoluci. Jaký je však generelní evoluční plán přírody do budoucna? To nevíme.

Evoluce je sled změn, během nichž se vytvářejí nové cesty, i posloupnost selekcí, které některé vývojové cesty otevírají a jiné uzavírají. Evoluce se nedá předvídat, protože se v ní uplatňují principy chaosu, náhodnosti a neurčitosti. Pokud by se biologické změny uskutečňovaly pouze mutacemi o nemenné frekvenci, dal by se jednoduše zpětně rekonstruovat strom života z genomů jednotlivých organismů. Víme však, že to nelze.

Jak, za jakých okolností, v jaké míře a jak rychle vstupují geny do genomů organismů horizontálním přenosem, nevíme. Velká část genomů dnešních organismů je tvořena horizontálně přenesenými geny, což znamená, že všechny genomy v biosféře jsou synologní (Živa 2006, 1: 2-4). Proto druhy jsou nezářetelně ohraničené a strom života připomíná, jak řekl známý evoluční biolog S. J. Gould (1941-2002), spíše neproniknutelné houšty. Uzavřeme náš seriál myšlenkou L. Thomase (1913-1993), amerického lékaře, biologa a publicisty známého i českým čtenářům, že „příbuzenství trav a velryb je příbuzenství rodinné“.

Věnováno našemu učiteli Prof. Ctiradu Jobnovi.