



### Paraziti, nebo pomocníci?

# Skákající geny a evoluce

**EDUARD KEJNOVSKÝ**



RNDr. Eduard Kejnovský, CSc., (\*1966) vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR, v. v. i., v Brně se zabývá studiem evoluce pohlavních chromozomů u dvoudomých rostlin. Na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity a na Jihočeské univerzitě přednáší evoluční genomiku.

Téměř polovinu naší genetické informace (genomu) tvoří mobilní genetické elementy (transpozony). Jde o parazitické sekvenční DNA pohybující se po genomu z místa na místo (viz Vesmír 85, 452, 2006/8; 86, 616, 2007/10). S představou, že jde o parazity, přišel na počátku osmdesátých let nositel Nobelovy ceny Francis Crick. Podle něj se transpozony šíří tak dalece, jak jim dovolí hostitelský organismus, a na oplátku mu neposkytují žádnou výhodu. Jsou opravdu transpozony pouhými parazitickými sekvencemi DNA? Proč se jich organismy nedokázaly zbavit? Nebo snad mají nějakou významnou roli ve fungování genomů a jejich evoluci?

#### Změna paradigmatu – genom je dynamický a repetitivní

Tvrzením o dynamice genomů by ještě před několika desítkami let těžko někdo z genetiků uvěřil. Tehdy byl přijímán model statického chromozomu, kde byly geny uspořádány lineárně jako korálky na niti. Proto také nebyl doceněn průlomový objev Barbary McClintockové, která si mobilních genetických elementů všimla již v roce 1948. Představa, že geny mohou „skákat“ z místa na místo, však byla v rozporu s Mendelovými zákony. Byla tak revoluční, že byla přijata teprve po dlouhé době a jejich objevitelka dostala Nobelovu cenu až roku 1983. Zavrhnout představu neměnného genomu ovšem znamenalo změnit paradigma v genetice.

Součástí nového pohledu bylo i přijetí představy, že genomy jsou z velké části tvořeny mnohonásobně se opakujícími úseky DNA (repetitivní DNA). Od doby, kdy bylo možné měřit velikosti genomů jednotlivých organismů, bylo záhadou, proč se tyto velikosti značně liší, často i mezi blízce příbuznými organismy (obr. 1). Záhada byla označena jako „paradox hodnoty C“ (tím „C“ je míněna velikost genomu). Zatímco u bakterií tvoří geny většinu genomu, u člověka jen asi jeden a půl procenta<sup>1</sup> a u některých nahosemenných či u obojživelníků představují geny jen tisíce genů. Co je tou záhadnou hmotou tvořící většinu genomu u mnoha organismů? Odpovědí je přítomnost opakujících se motivů DNA o různě dlouhých jednotkách. Ty mohou být buď uspořádány jeden za druhým, nebo rozptýleny po celém genomu, jako je tomu u mobilních genetických elementů, dříve označovaných „skákající geny“, dnes transpozony.

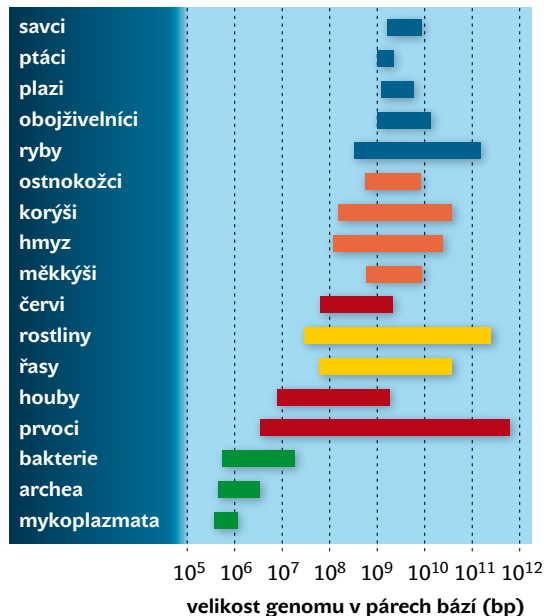
#### Jak transpozony skáčou?

Transpozony si můžeme představit jako úseky DNA o délce stovek až tisíců (výjimečně desetitisíců) párů bází. Jejich dědičná informace je velmi úsporná, obsahují pouze několik genů a regulačních oblastí nezbytných pro jejich jednoduchý životní cyklus. Jak mobilní elementy skáčou po genomu? Některé tak činí mechanismem „zkopíruj a vlož“ (Vesmír 79, 272, 2000/5), jiné se nejprve vyštěpí, a pak včlenění do DNA jinde. Právě díky schopnosti přenášet se z místa na místo byly tyto elementy označeny jako transponovatelné elementy, zkráceně transpozony. Většina transpozonů používajících mechanismus „zkopíruj a vlož“ se šíří prostřednictvím molekul RNA (obr. 2). Nejprve se přepíše z DNA do RNA, ta se pak zpětně přepíše do DNA a vloží na nové místo. Těchto elementů je většina a označují se jako retrotranspozony. Možná jsou pozůstatkem dávného světa, kdy byla genetická informace uložena v RNA, předtím než byla převedena do stabilnějšího genetického média v podobě DNA. Elementy, které nepotřebují jako mezistupeň molekuly RNA, se označují jako DNA transpozony, převažují u bakterií a některých bezobratlých.

#### Transpozony jsou všude

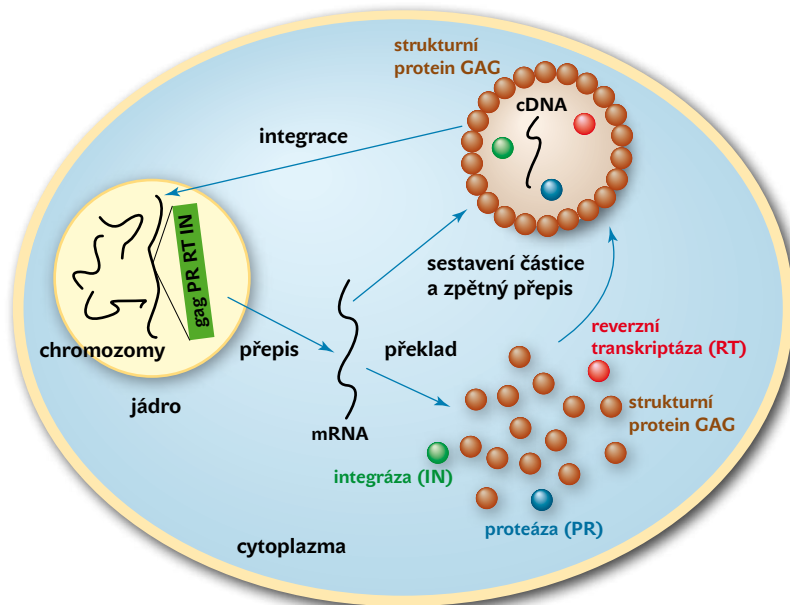
Jak moc jsou transpozony vzácné? V dnešní době jsou již přetčeny genomy stovek

1. Paradox hodnoty C. Velikosti genomů organismů různých systematických skupin v závislosti na jejich strukturní složitosti (odspoda nahoru). Hodnoty na vodorovné ose udávají velikost genomu v párech bází (bp). Barevné pásy znázorňují rozmezí velikostí genomů pro jednotlivé systematické skupiny.



organismů včetně člověka a ještě více jich je rozečteno. Přitom transpozony byly zatím nalezeny u všech studovaných organismů. U některých rostlin tvoří až 90 % genomu. Nejnovější analýzy naznačují, že pokud při vyhledávání transpozonů v lidském genomu podmínky „změkčíme“, abychom zachytili i různé fragmenty transpozonů či transpozony v různém stadiu rozpadu, vyhoupne se podíl transpozonů až k 70 % našeho genomu. Čím větší je genom, tím menší podíl tvoří geny a roste zastoupení transpozonů (obr. 3). V genomech, včetně lidského, se nacházejí nejrůznější typy transpozonů v počtech od desítek až po tisíce, či dokonce miliony kopií (obr. 4). V lidském genomu je pozoruhodná přítomnost stovek kopií endogenních retrovirů, pozůstatků retrovirových infekcí dávných primátů. Představují tyto elementy časovanou bombu v našem genomu, nebo jsou již neškodné? Nyní sice mlčí, avšak jiné transpozony, označované jako L1, jsou stále aktivní a schopné pohybu. Jejich enzym reverzní transkriptáza, který používají k svému pohybu, může dokonce omylem přepsat i některý buněčný gen a vložit ho zpět do genomu. Vznikají tak i mnohé nefunkční geny, pseudogeny. Klíčový gen transpozonů – gen pro reverzní transkriptázu – je nejhojnějším genem našeho genomu. U nejpočetnější rodiny elementů našeho genomu, takzvaných Alu elementů (1,5 milionu kopií o délce asi 300 párů bází), dojde k novému včlenění u každého dvacátého nově narozeného dítěte. Všudypřítomnost transpozonů tedy zřejmě odráží nějaký obecný proces, důležitou roli těchto našich souputníků.

Překvapení vědcům připravili asexuální živočichové, konkrétně vírníci z řádu Bdelloidea – skupina druhů žijících bez sexu již desítky milionů let. Ukázalo se totiž, že neobsahují téměř žádné transpozony (abychom byli přesní, neobsahují agresivní retrotranspozony, ale jen méně škodlivé DNA transpozony). Proč tomu tak je? Odpověď zřejmě souvisí se skutečností, že sexualita umožňuje opravovat chyby vznikající v DNA. Opravuje je v procesu rekombinace, při níž se podobné oblasti párových chromozomů položí vedle sebe a mohou si vyměnit své části, a tím poškození opravit. Části genomu, které nemohou rekombinovat, hromadí poškození rychleji. Příkladem je pohlavní chromozom Y, který se jen zčásti může párovat se svým partnerem – chromozomem X (Vesmír 84, 323, 2005/6). Skutečně bylo zjištěno, že se v nerekombinujících částech chromozomu Y hromadí různé repetitivní sekvence DNA, včetně transpozonů. Vratme se ale k asexuálním druhům. Jejich nerekombinující genomy jsou právě z uvedených důvodů náchylné k hromadění transpozonů. Bez rekombinačních procesů by genomy asexuálů byly brzy transpozony úplně zamořené. Jakmile tyto druhy opustily sex, musely se transpozony velice rychle znavit. Neměly na vybranou. Ty druhy, které to neudělaly, byly zamořeny transpozony a prostě vymřely.



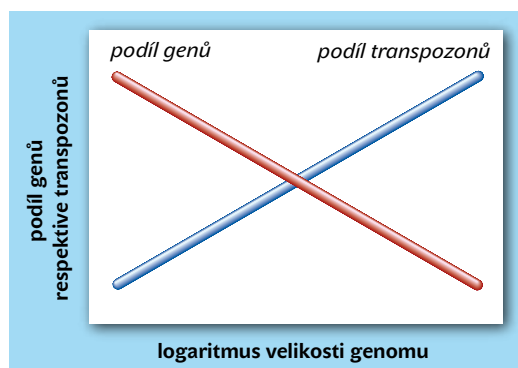
### Konflikt – kompromis – kooperace

Jaká je role transpozonů? Zpočátku se zdálo vše jasné – jsou to paraziti a svému hostiteli dokážou jen škodit. Bylo to logické, vždyť transpozony svými „skoky“ představovaly silný mutagen. Skutečně byla popsána řada nemocí způsobených včleněním transpozonu do důležitého genu či do jeho blízkosti. Nyní se však ukazuje, že situace není tak jednoduchá, jak se vědci domnívali. Představa transpozonů jako primárních parazitů totiž není neslučitelná s jejich významnou úlohou v evoluci druhu. Důkazů o jejich užitečnosti přibývá.

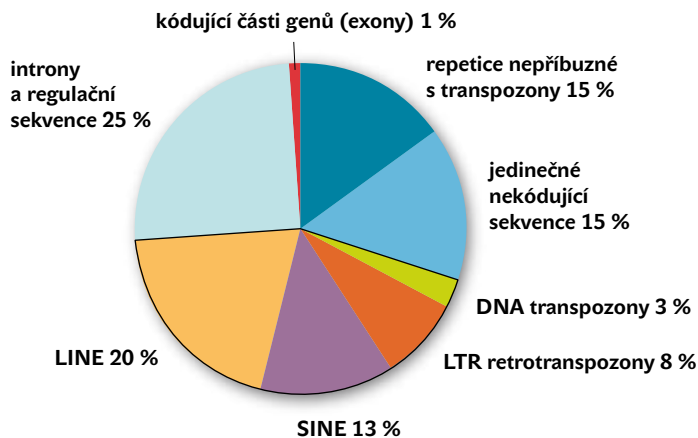
Vztah mezi transpozony a hostiteli se vyvíjí, vzájemně se přizpůsobují. Pěkně to vystihuje pravidlo „3K“: konflikt – kompromis – kooperace. Na počátku, když nový typ transpozonu vstoupí horizontálním genovým přenosem do nového druhu, dojde mezi ním a jeho hostitelem k určitému konfliktu. Transpozon způsobí hostiteli něco jako genomový šok, začne se v něm nekontrolovaně množit. Po nějaké době si ale hostitel vytvoří obranné mechanismy, které agresivní transpozon umlčí (viz rámeček na s. 558). V další fázi uzavrou hostitel a transpozon určitý smír (fáze kompromisu). Někdy dokonce transpozony samy začnou regulovat svoji aktivitu, aby tolik neškodily. Nakonec pak mohou i kooperovat, a to tak, že některé z nich hos-

**2. Životní cyklus retrotranspozonů.** Retrotranspozon se přepíše do mRNA a ta se pak přeloží do funkčních bílkovin – enzymů reverzní transkriptázy (RT), integrázy (IN), proteázy (PR) a strukturního proteinu GAG. Více molekul proteinů GAG vytvoří virům podobnou částici, v níž pak reverzní transkriptáza přepíše mRNA do komplementární DNA (cDNA), a integráza včlení cDNA zpět do jaderného genomu.

1) Přesněji řečeno jde o kódující části genů, neboť geny obsahují i dlouhé vmezeřené části, které jsou při realizaci genetické informace odstraňovány, tzv. introny.



**3. Podíl genů a transpozonů na velikosti genomu.** S rostoucí velikostí genomů klesá podíl genů na genomu a roste podíl transpozonů. Velikost genomů je znázorněna logaritmičtě.



4. Hlavní složky lidského genomu. Kódující části genů (exony) tvoří pouze 1% lidského genomu, nekódující části genů (introny) 25%. Největší část (44%) našeho genomu představují mobilní elementy (černě orámovaná část grafu). Nejhojnější z nich jsou retrotranspozony typu LINE a SINE, které nemají dlouhé koncové repetice (LTR), dále pak retrotranspozony s dlouhými koncovými repeticemi, LTR retrotranspozony. Starobylé DNA transpozony tvoří menší část genomu. Zbytek jsou různé repetice nepřibuzné transpozonom a jedinečné sekvence.

titel může využít pro své funkce. Mluví se o domestikaci transpozonů.

#### Genom jako ekosystém elementů

V genomu se obvykle nacházejí desítky i stovky různých typů transpozonů, lišících se svou strukturou i mechanismy reprodukce. Populace jednotlivých rodin transpozonů se liší také počtem svých členů. Na genom se můžeme dívat jako na určitý ekosystém, v němž jednotlivé elementy obsazují určité niky. Některé transpozony se mohou hromadit jen v určitých částech chromozomů, například v centromerách nebo telomerách. Mezi jednotlivými rodinami transpozonů mohou existovat vztahy parazitismu, kompetice i kooperace. Pozoruhodná je přítomnost neautonomních transpozonů – defektních elementů, kterým chybějí geny pro důležité enzymy potřebné pro jejich transpozici. Situaci řeší tak, že si je berou od svých autonomních partnerů. Jsou to vlastně paraziti parazitů. V důsledku menší velikosti se množí rychleji, nemohou však zahubit své

2) Pararetrovirů – jsou podobné retrovirům, jejich genom je však tvořen molekulou DNA (u retrovirů je to RNA). Nevleňují se do jaderného genomu hostitele. Příkladem je virus způsobující mozaiku kvěťáku (CaMV).

3) Geminiviry – rostlinné viry, původci chorob řady plodin. Genom je tvořen molekulou DNA, která se replikuje mechanismem otáčející se kružnice, v životním cyklu se střídají fáze jednovláknové a dvouvláknové DNA.

4) Z buňky i zpět do buňky.

5) Delece – ztráta některé z vnitřních oblastí chromozomu.

„živitele“. Proto po určité době vzniká mezi autonomními a neautonomními elementy rovnováha.

Řada transpozonů je příbuzná virům – retrovirům, pararetrovirům,<sup>2</sup> geminivirům.<sup>3</sup> Některé retrotranspozony mají gen pro virulenci podobně jako retroviry. Je záhadou, zda jde o retroviry, které ztratily infekčnost, nebo naopak o retrotranspozony, které získaly gen virulence. Máme zde evoluční stadium, ale nevíme, jakou cestou k němu evoluce došla. Hranice mezi viry, které jsou schopny buňku opustit, a transpozony, které jsou omezeny na vlastní genom, je velice rozostřená. Je ale jasné, že se transpozony významně účastní obousměrného toku<sup>4</sup> genetické informace. Posilují tak interakce mezi genomem a vnějším světem. Přenos genetické informace mezi druhy prostřednictvím horizontálního genového přenosu je mnohem častější, než se nedávno zdálo.

#### Domestikace transpozonů

Může hostitelský genom nějak využít transpozony k svému užítku? Nebo nechá takové množství genetického materiálu ležet ladem? U mušky octomilky vědci nemohli najít sekvenční motivy DNA charakteristické pro koncové části chromozomů (telomery), až se ukázalo, že se v těch oblastech nacházejí retrotranspozony. Ty tam skáčou a chrání konce chromozomů před zkracováním, k němuž dochází při dělení buněk. I části, které jsou na chromozomu někde uvnitř (centromery), jež jsou důležité pro dělení, vznikly zřejmě z transpozonů. Centromery jsou tvořeny mnohonásobně se opakujícími sekvenčními jednotkami, na něž se váže jeden důležitý protein. Ukázalo se, že je příbuzný s enzymem transpozonů. Mobilní elementy možná dokonce stály u zrodu imunitního systému obratlovců. Součástí tvorby protilátek jsou totiž zvláštní přestavby DNA, jejichž mechanismus je podezřele podobný pohybu transpozonů po genomu. Dokonce i nové geny mohou vznikat recyklací transpozonů. Nedávno byl objeven chimérický gen, jehož jedna část je tvořena starým genem a druhá vznikla z části transpozonu. A to nedávno, před pouhými několika miliony let.

#### Přestavby genomu způsobené transpozony

Nejvýznamnější funkcí transpozonů z hlediska genomu je jejich mutagenita. Jsou to silné endogenní mutátory. Mutagenita je jejich inherentní vlastností vyplývající z jejich reprodukčního mechanismu. Generují mutace všeho druhu a nejrůznějšího rozsahu. Transpozonů je v genomu značný počet, a tak může docházet k interakcím a výměnám mezi nimi mechanismem na bázi rekombinace. Výsledkem jsou delece,<sup>5</sup> převrácení (inverze) či zdvojení (duplikace) rozsáhlých oblastí. Přestavby generované transpozony jsou zřejmě náhodné, avšak regulované. Tyto zdánlivě chaotické a destruktivní procesy jsou často fatální, avšak v zorném úhlu dlouhodobých evolučních procesů možná představují klíčové mechanismy postupného budování

#### OBHRANÉ MECHANISMY HOSTITELE – UMLČOVÁNÍ TRANSPOZONŮ

Jedním z těchto mechanismů je metylace DNA (přidání metylové skupiny na bázi DNA cytosin). Metylace hraje dnes u eukaryot roli v regulaci genové exprese, původně možná vznikla jako obranný mechanismus proti cizorodým elementům. Zajímavý byl experiment, kdy byl vnesen transpozon z tabáku do huseničku (*Arabidopsis thaliana*). Protože huseniček neměl v pohotovosti obranné mechanismy, začal se transpozon rychle množit. Po nějaké době se začal nový hostitel bránit – transpozony pomocí metylace jejich DNA umlčel. Vědci šli ale dále. Tuto rostlinu, která udržovala transpozony v šachu pomocí metylace, zkřížili s mutantní rostlinou huseničku, která měla poruchu v metylačním aparátu. A ejhle, transpozony se opět začaly množit. V poslední době se ukazuje, že v umlčování transpozonů hrají významnou roli také molekuly RNA, nedávno objevený jev označovaný jako RNA interference (Nobelova cena 2007, Vesmír 86, 110, 2007/2). Je-li prostě transpozonů přepsaných podle jednoho vlákna DNA zbytečně mnoho, přepíše se RNA také podle druhého komplementárního vlákna DNA, obě molekuly RNA se spolu spárují a speciální enzym buňky je rozštěpí na kousky. Ty pak zablokují další množení transpozonů.



### Dobré jitro

Aktuální informace a hudba pro vaši dobrou náladu.

Pondělí až pátek **5.00–8.30 hod.**  
Sobota, neděle **5.00–8.00 hod.**



### Host do domu

Jsme hostiteli a také hosty mnoha zajímavých lidí.

Pondělí až pátek **8.30–12.00 hod.**



### Odpolední kolotoč

Příjemná hudba, atraktivní hosté i témata, reportáže, rozhovory, životní styl.

Pondělí až pátek **13.00–16.00 hod.**

... a mnoho dalšího!

**PRAHA**  
ČESKÝ ROZHLAS 2

Váš dobrý přítel

[www.rozhlas.cz/praha](http://www.rozhlas.cz/praha)

INZERCE 1310

složitějších systémů a struktur. Nezapomeňme totiž, že sítem selekce mohou projít i velice vzácná, avšak momentálně výhodná uspořádání genomů.

Transpozony jsou aktivovány vnějším stresem, což je zřejmé zejména u rostlin, které nemohou ze stresujícího prostředí utéci. Teplota, sucho nebo ozáření uvede transpozony v činnost a jejich namnožení pak rozkolísá celý genom. Tím vzroste šance organismu adaptovat se na změněné podmínky. Pomnožením transpozonů si genom vlastně sám vytváří podmínky pro vlastní přestavby. Ty se pochopitelně přenášejí do dalších generací. Nabízí se otázka, zda může dynamika transpozonů hrát roli také při vzniku nových druhů (specií). Zřejmě ano. Určením stáří jednotlivých transpozonů se totiž ukázalo, že v linii obratlovců docházelo k explozivnímu zvyšování počtu transpozonů právě v obdobích, která předcházela oddělování nových evolučních větví. Co když právě aktivita transpozonů vybuzená změnami vnějšího prostředí a následné rozkolísání genomu stojí v pozadí evoluční přizpůsobivosti druhů v době vzniku nových (specií), jak o ní poutavě píše Jaroslav Flegr v Zamrzlé evoluci?

#### Co je naše a co cizí?

Dnes je tedy nepochybné, že transpozony nejsou jen parazitické elementy v našich genomech. Podstatně zvyšují evoluční potenciál svých hostitelů. Pomáhají nám přežít a adaptovat se na měnící se podmínky. Někdy mám pocit, že si transpozony své hostitele tvoří k obrazu svému, tvarují celý genom včetně genů podle svých potřeb jako místo pro své přežívání. Spíše však jde o krásnou ukázkou logiky evoluce, která funguje cestou záplatování, bez plánu. K své tvorbě používá vše, co je po ruce, ať jsou to třeba parazitické elementy. Můžeme zde vůbec mluvit o cizoro-

dých elementech a hostitelích? Co je naše a co je cizí? Vždyť celý náš genom včetně našich transpozonů jsme přece my. ☺

INZERCE 1425

17. ročník prodejní výstavy starožitností a umění

**ANTIK** 2009

**30. 9. – 3. 10.**

Výstaviště Praha - Holešovice



Pořadatel  
[www.mip.cz](http://www.mip.cz)



Mediační partner

**art&antiques**