

# DNA a RNA v pohybu

## *Přispívá migrace nukleových kyselin v buňce k dynamice genomu?*

**EDUARD  
KEJNOVSKÝ**

Značnou část genomu eukaryotických organismů tvoří opakující se úseky DNA, takzvané repetice. Patří k nim zejména transpozony a tandemové repetice, které se v genomech vyskytují ve vysokém počtu kopií. Mezi repetice lze zahrnout i úseky DNA pocházející z buněčných organel, mitochondrií a chloroplastů, které se opakovaně včlenily do jaderného genomu a jsou označovány jako „promiskuitní DNA“ (Vesmír 86, 179, 2007/3). Všechny výše zmíněné části genomů se v průběhu evoluce mění mnohem rychleji než úseky jiné, například geny nebo jedinečné negenové oblasti. U genů dochází ke změnám velmi pomalu, často v řádu desítek milionů roků. Například geny člověka a myši se liší jen několika procenty, přestože poslední společný předek obou druhů žil před 75–90 miliony let. Naproti tomu repetitivní DNA se mění mnohem rychleji, „poločas rozpadu“ a s ním související celková obměna transpozonů, tandemových repetic a promiskuitní DNA v genomu je otázkou několika milionů let. I genomy blízké příbuzných druhů často vykazují rozdíly v zastoupení repetic a určité odlišnosti můžeme pozorovat dokonce již v horizontu několika generací. Zkusme se zamyslet nad tím, co mají nejdynamičtější oblasti genomu společného, a čím by tudíž jejich větší dynamika mohla být způsobena.

### **Známa fakta**

Mezi transpozony vedou v početnosti retrotranspozony, jež se po genomu šíří prostřednictvím molekul RNA a využívají při tom mechanismus „zkopíruj a vlož“. Retrotranspon se nejprve přepíše z DNA do RNA, tato RNA putuje z jádra do cytoplazmy, kde se přepíše reverzní transkriptázou zpět do DNA (často v bílkovinné částici podobné virům – VLP), a následně se vrací do jádra, kde se nová kopie retrotransponu vloží do nového místa v genomu (obr. 1). Popsaný „životní cyklus“ platí pro takzvané LTR retrotranspozony, jež jsou nejrozšířenější u rostlin, zatímco v případě takzvaných non-LTR retrotranspozonů, častých zejména u savců včetně člověka, je mechanismus jejich množení trochu odlišný, zejména tím, že syntéza nové kopie DNA retrotransponů probíhá přímo v jádře a ne v cytoplazmě. Reverzní transkriptáza přítomná v buňce může občas náhodou převést prepis některého buněčného genu z RNA do DNA, čímž vznikne retrogen. Naproti tomu DNA transpozony vy-

užívají mechanismus „vystříhni a vlož“, kdy se pomocí enzymu transpozázy z původního místa v genomu vystříhnou a do nového místa se vloží, aniž by přitom opustily buněčné jádro (obr. 1). Putování transpozonů a zejména jim příbuzných virů není omezeno jen na jednu buňku. Retroviry, jež jsou příbuzné LTR retrotranspozonům, obsahují gen *env*, jež jim umožňuje opustit buňku a napadat buňky jiné. DNA transpozonům typu helitronů (viz článek na s. 395) jsou zase příbuzné geminiviry. Další doklady toho, že hranice mezi světem uvnitř a vně buňky se stírá, stejně tak jako je rozostřeno „domácí“ a „cizí“ z pohledu genomu.

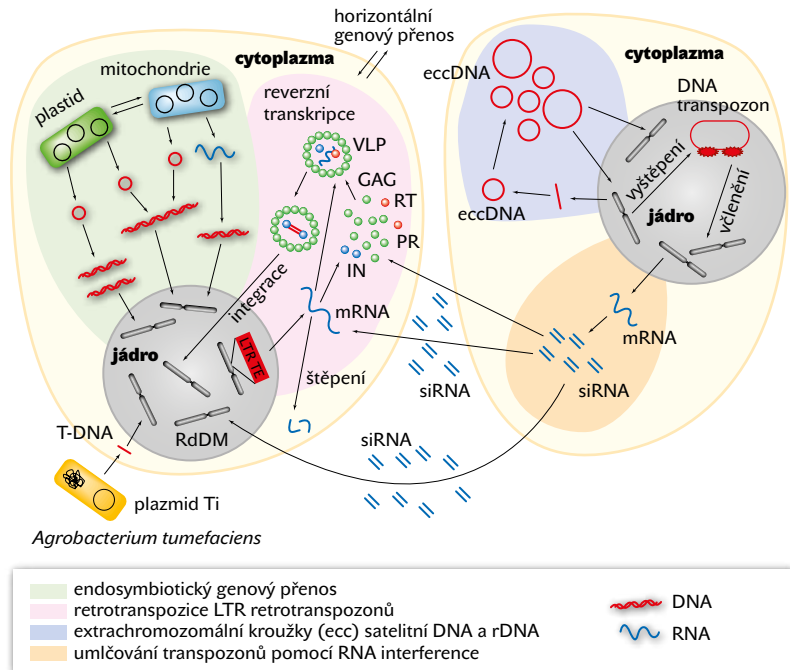
V poslední době se ukazuje, že aktivita transpozonů je regulována pomocí malých molekul RNA (o délce 20–30 nukleotidů). Jedná se o jev označovaný jako RNA interference, který se uplatňuje v regulaci mnoha buněčných procesů (Vesmír 86, 110, 2007/2 a 91, 668, 2012/11). V regulaci transpozonů jsou ve hře nejen molekuly siRNA, ale zejména molekuly piRNA (známé zatím jen u živočichů), které vděčí za své jméno interakci s bílkovinou PIWI. U huseničky Thailova (*Arabidopsis thaliana*) bylo dokonce prokázáno, že malé molekuly RNA regulující aktivitu transpozonů mohou migrovat mezi buňkami. Bylo zjištěno, že malé RNA v pylovém zrnu jsou syntetizovány ve vegetativním jádře a poté migrují do generativní buňky, kde umlčují transpozony. Protože generativní buňka dává vzniknout další generaci, je určitá regulace aktivity transpozonů, a tudíž genetická stabilita, právě zde velmi důležitá. U drozofily se molekuly piRNA účastní regulace koncentrace transkriptů buněčného genu *nanos* v cytoplazmě, což je důležité pro správnou segmentaci těla. U člověka bylo dokonce zjištěno, že DNA i RNA cirkuluje v tělních tekutinách, jako je krev, lymfa, sliny či mléko. Přestože mechanismus uvolňování nukleových kyselin do tělních tekutin není zatím objasněn, je pozoruhodné, že většinou jde o repetitivní úseky DNA, tedy zejména transpozony.

Další evolučně velmi dynamickou součástí genomů jsou tandemové repetice, označované také jako „satelitní DNA“. Jde o úseky DNA, kde jsou jednotlivé monomery uspořádány jeden za druhým a tvoří často dlouhé úseky v genomu. Podle délky monomeru se dělí na mikrosatelity (monomer 1–6 nukleotidů), minisatelity (do 60 nukleotidů)

Doc. 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 a dynamikou genomů. Na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity a na Jihočeské univerzitě přednáší evoluční genomiku. Je autorem knížky esejí Horská rozjímání (viz Vesmír 92, 585, 2013/10).

a satelity (monomery o délce stovek až tisíců nukleotidů). V případě člověka expanze mikrosatelitů v některých genech způsobuje vážná onemocnění (např. Huntingtonova chorea nebo fragilní chromozom X), zatímco minisatelity se využívají pro svoji značnou variabilitu zejména při identifikaci jedinců, například v kriminalistice (DNA fingerprinting). Tandemově uspořádané jsou i geny pro ribozomální RNA. Ačkoliv mechanismy šíření tandemových repetičí po genomu nejsou zatím zcela objasněny, přibývá důkazů, že během zmnožení tandemových repetičí se tvoří extrachromozomální kroužky DNA (eccDNA, extrachromosomal circular DNA). Jejich případná funkce byla záhadou. Zdá se však, že vystřížení tandemové repetice z genomu a její namnožení v podobě kroužků a následně zpětné vložení do genomu může být velmi efektivním způsobem, jak získat velké množství monomerů repetice. Lze takto regulovat délku tandemově uspořádaných úseků v genomu ve velice krátkém evolučním intervalu. Mechanismus otáčivé kružnice využívají i DNA transpozony typu helitronů, které mohou dokonce zachytávat buněčné geny nebo jejich části, a umožňovat tak jejich kombinování, čímž mohou vytvářet genové novinky. Navíc stejně jako v případě transpozonů i tandemové repetice vytvářejí malé molekuly RNA, které mají regulační roli, mohou dokonce ovlivňovat stav chromatinu.

V průběhu evoluce dochází k migraci DNA mezi organelami, jež obsahují svoje vlastní genomy, a mezi jádrem. DNA přenesená z organel do jádra (nebo do jiné organely) se označuje jako „promiskuitní DNA“. Mitochondrie a chloroplasty byly, jak známo, původně volně žijící bakterie a jejich informace byla po endosymbiotické události, kdy vznikla eukaryotická buňka, zčásti ztracena a zčásti přenesena do buněčného jádra. Neustálý tok genetického materiálu z organel do jádra je nejen zdrojem nových genů (18 % genů *A. thaliana* pochází z chloroplastu), ale také dává genomům evoluční potenciál v podobě vnitřní dynamičnosti. Obměna (turnover) organelových úseků DNA v jádře je ohromně rychlá, 80 % z nich je zcela odstraněno během několika milionů let. Opět zde můžeme pozorovat migraci DNA mezi buněčnými kompartmenty – v tomto případě velké kusy organelové DNA, jež jsou uvolněny při přirozené obměně (lyzi) organel, opakovaně putují do jádra, kde jsou pomocí rekombinačně-reparačních procesů včleněny do genomu. Bylo zjištěno, že genomy rostlin, jejichž buňky obsahují více chloroplastů, nesou více fragmentů chloroplastové DNA přenesené do jádra. Jsou známy i příklady, kdy byly v jádře promíchány fragmenty chloroplastové a mitochondriální DNA, k jejichž spojení zřejmě došlo před včleněním do jádra (obr. 1). Přenos genetické informace z organel do jádra může probíhat i prostřednictvím molekul RNA, což se pozná například podle toho, že přeneseným genům chybějí oproti jejich předkům v organelách introny (byly odstraněny při úpravách RNA).



Migrace DNA uvnitř buněk i mezi nimi není omezena pouze na stejný organismus, ale může k ní docházet i mezi různými biologickými druhy. Jedná se o takzvaný „horizontální genový přenos“ (Vesmír 92, 261, 2013/5), který je běžný u bakterií, ale stále jasněji se ukazuje, že hojně probíhá také u eukaryot. Častým předmětem horizontálního přenosu jsou transpozony. Přenos genů plazmidu Ti z bakterie *Agrobacterium tumefaciens* do rostlinných buněk se s úspěchem využívá k přenosu požadovaných genů do rostlin. Nejčastěji k horizontálnímu genovému přenosu dochází mezi druhy, jež jsou v trvalém fyzickém kontaktu, například mezi parazitem a hostitelem. Což je logické, neboť právě kontakt umožní migraci DNA z jednoho organismu do druhého.

### Spekulace

Domnívám se, že všechny popsané způsoby migrace DNA nebo RNA (obr. 1) zvyšují dynamiku genomů. A pokud nejsou její příčinou, tak s ní alespoň nějak souvisejí. Cytoplazma je zřejmě vhodným buněčným kompartmentem, kde je pro evoluční experimenty víc místa než jinde, ať již jde o namnožení molekul DNA, nebo RNA. Můžete namítnout, že přece i transkripty běžných buněčných genů migrují z jádra do cytoplazmy, kde se podle nich syntetizují bílkoviny. Ano, jde však o jednosměrný proces, na jehož konci je mRNA degradována a až na výjimky nedochází k jejímu opětovnému vsunutí do genomu. Migrace a opětovné včlenování repetitivní DNA do genomu může být navíc spouštěčem dalších událostí tvarujících architekturu genomů, jako jsou genomové přestavby, delece nebo genová konverze. Regulace těchto procesů na všech úrovních může přispívat k biologické diverzitě jednotlivých buněk i celých druhů. Genomové rozdíly mezi organismy či dokonce mezi genomy jednotlivých somatických buněk téhož

**1. Migrace DNA (červeně) a RNA (modře) v buňce a mezi buňkami, k níž dochází během endosymbiotického genového přenosu (zelené pozadí), retrotranspozice LTR retrotranspozonů (fialové pozadí), extrachromozomální amplifikace kroužků satelitů a rDNA (modré pozadí) a umlčování transpozonů pomocí RNA interference (žluté pozadí). Je znázorněna i transformace rostlinné buňky bakterií *Agrobacterium tumefaciens*. Všechny procesy mohou probíhat v jedné buňce. Dvě buňky jsou zobrazeny jen kvůli lepšímu znázornění migrace nukleových kyselin mezi buňkami.**

## K DALŠÍMU ČTENÍ

Heng H. H. Q.: The genome-centric concept: resynthesis of evolutionary theory. *BioEssays* 31, 512–525, 2009.

jedince (viz *Vesmír* 92, 197, 2013/4) nelze plně pochopit bez poznání stále se měnících genomových entit, jako jsou transpozony, tandemové repetice či promiskuitní DNA.

Mohlo by se zdát, že větší dynamika repetitivní jen odráží skutečnost, že tyto genomové komponenty nemají žádnou funkci, nebo alespoň ne tak důležitou jako geny, a protože na ně nepůsobí selekční tlaky, mohou se evolučně rychle měnit. Ano, i to je část pravdy. Všechno však začne dávat smysl, pokud pohlédneme na genom a buňku jako na celek sestávající ze vzájemně provázaných částí. Současná doba je obdobím přechodu od genově-centrického konceptu, akcentovaného dříve, ke genomově-centrickému náhledu (Heng 2009). Genom je chápán jako dynamický systém, kde jsou důležité interakce nejen genů, ale i mnoha dalších složek genomu. Genomy obsahují jak relativně neměnné komponenty (geny), zajišťující trvání v čase a prostoru, tak i složky vnitřně nestabilní (repetitivní DNA), díky nimž může citlivě reagovat na měnící se podmínky prostředí. Stabilní i dynamické části genomu jsou dvě strany jedné mince, zajišťující rovnováhu genomu a buňky. Přitom se uplatňují nejen dobře známé procesy, jako je (retro)transpo-

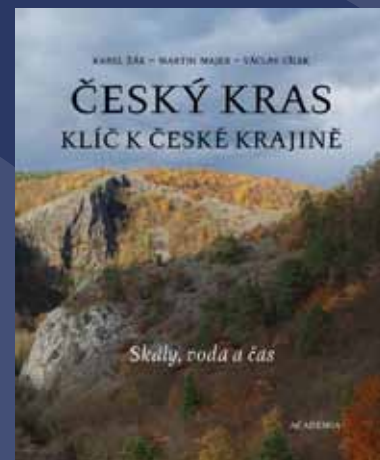
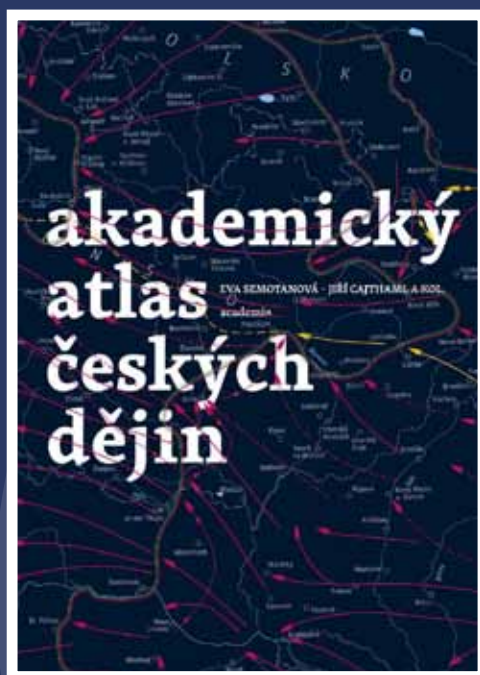
zice, polyploidizace, rekombinace či reparace DNA. Významnou roli hrají i malé molekuly RNA, jejich interakce a zřejmě i pohyb molekul DNA a RNA uvnitř buněk i mezi buňkami.

Třebaže se obrázek biologie genomů projasňuje, mnohé obecné otázky přetrvávají. Je eukaryotická buňka systémem, kde jsou nejrůznější molekuly RNA syntetizovány chaoticky překotnou transkripcí a až následná selekce rozhodne, které z nich budou použity a které degradovány? Anebo je naopak buňka a genom „jemně vyladěná“ síť interakcí, kde všechny molekuly mají nějakou úlohu a my ji pouze u některých z nich neznáme? Domnívám se, že se uplatňuje obojí a záleží jen na fázi „vyladování“ molekulárního procesu během jeho evolučního včleňování do sítě procesů jiných. Budoucí výzkum snad přinese odpovědi. Nicméně je pravděpodobné, že všechny popsané repetitivní úseky DNA, migrující DNA i RNA, nadbytečné i aberantní transkripty či omylem uvolněné a zachycené fragmenty DNA jsou potenciální surovinou pro evoluční inovace. Stanou se součástí složitějšího propletení procesů, který formuje výsledný fenotyp organismu i biologického druhu. *Ŕ*

INZERCE

# Novinky

 **ACADEMIA**  
NAKLADATELSTVÍ



Více info na [www.academia.cz](http://www.academia.cz) nebo na facebooku: <http://www.facebook.com/nakladatelstvi.academia>