

Mikrosatelitní DNA

Genetické pouště, místa expanzí genomů i molekulární přepínače

V genomech nejrůznějších organismů byly objeveny jakési genetické pouště. Ne ve smyslu suchých oblastí. Jednotvárné genomové pustiny tvoří mikrosatelity (Vesmír 78, 328, 1999/6), monotónní úseky DNA, v nichž se mnohonásobně opakují základní jednotky – jednoduchá slova o délce 1–6 nukleotidů, například CACACACACACACACACACA-CA. Za označení *mikro* ve svém názvu vděčí velmi krátké délce opakujícího se slova, označení *satelit* má starší původ – opakující se úseky DNA uspořádané jeden za druhým totiž způsobovaly při prvních experimentech přítomnost přídatných – satelitních – proužků během centrifugace genomové DNA.


Mikrosatelity jsou pozoruhodné tím, že se v průběhu evoluce často prodlužují. Krátký úsek DNA tvořený jednoduchými mikrosatelitovými slovy se poměrně rychle dokáže značně prodloužit zmnožením těchto slov. Mikrosatelity expandují zejména při replikaci, kdy je syntetizováno jedno vlákno DNA podle vlákna druhého a enzym zajišťující replikaci přitom „prokluzuje“. Mikrosatelity však procházejí nejen fázemi zrodu a expanze, ale i degenerace a zániku. Poté, co dosáhnou určité délky, začnou nad expanzi převažovat mutace – jednoduché záměny nukleotidů, které dlouhý úsek „rozbijí“ na několik úseků kratších. Během evoluce DNA stále mění mutace jako neúspěšně tikající hodiny. Mikrosatelity mutují dokonce častěji než jiné části genomu, takže bývá obtížné či nemožné rozpoznat dávné mikrosatelitové úseky. Stále se opakující krátká slova, která následují jedno za druhým, se postupně proměňují ve víceméně náhodný text, čímž se završí koloběh zrodu a zániku mikrosatelitů. Jako vlna, která se na chvíli vzedmula v moři genetické informace.

Možná se ptáte, ve kterých částech genomu mikrosatelity nejčastěji expandují? Ukázalo se, že ideálním místem jsou pohlavní chromozomy Y. Chromozomy se v buněčném jádře vyskytují běžně ve dvojicích, vždy jeden od každého rodiče. Chromozom Y je zvláštním chromozomem, neboť jeho partnerem je odlišný chromozom X, takže chromozom Y nemůže, na rozdíl od ostatních chromozomů, rekombinovat. Protože rekombinace je očistným mechanismem, nemožnost rekombinace vede k degeneraci chromozomu Y, jejíž součástí je i expanze mikrosatelitů. K ní dochází zejména u evolučně mladých chromozomů Y – např. některých dvoudomých rostlin,

jako je silenka široolistá (*Silene latifolia*) nebo šťovík kyselý (*Rumex acetosa*), ale i některých ryb a plazů. Mladé chromozomy Y mají totiž obecně tendenci expandovat a hromadit opakující se úseky DNA. U starších a degenerovanějších chromozomů Y, jaké mají savci včetně člověka, převládly v průběhu evoluce opačné procesy, během nichž se spíše ztrácí genetický materiál a chromozom Y se zkracuje.

Mikrosatelity ale mohou expandovat i uvnitř genů, což v případě člověka může vést k řadě onemocnění. Příkladem je Huntingtonova chorea, Friedreichova ataxie či fragilní chromozom X. U Huntingtonovy chorey intenzita postižení a nástup nemoci závisí na počtu opakování mikrosatelitu CAG v genu označovaném jako Huntingtin. Zatímco zdraví jedinci v něm mají maximálně 26 opakování, více monomerů již nese menší či větší riziko onemocnění nositele nebo jeho potomků. Více než 40 monomerů CAG již znamená jistotu onemocnění se smutným koncem. Je těžké se vžít do situace člověka, jehož rodič má tuto závažnou chorobu (a on má 50% pravděpodobnost, že smrtící alelu zdědil). Může stát před složitou volbou, zda si nechá udělat analýzu DNA a bude žít třeba i s tvrdou realitou poznání, nebo raději setrvá v sladké nevědomosti.

A jakou mají mikrosatelity v genomu úlohu? Již delší dobu je známo, že v úsecích tvořených mikrosatelity molekula DNA ráda mění svoji strukturu (konformaci). Ochotně „přepne“ z běžné pravotočivé dvoušroubovice (B-formy) do levotočivé dvoušroubovice (Z-formy), nebo dokonce vytvoří strukturu trojvláknovou či čtyřvláknovou. Různé konformace DNA mohou v genomu fungovat jako přepínače molekulárních procesů, jako je transkripce, replikace či rekombinace. O tom, která ze struktur se vytvoří, rozhoduje nejen pořadí nukleotidů v DNA, ale i přítomnost různých iontů (Na^+ , K^+ , Zn^{2+}). Mikrosatelity (přepínače) tak mohou citlivě reagovat na vnitřní prostředí buňky a podle jeho změn ovlivňovat různé molekulární procesy.

Mikrosatelity jsou krásným dokladem skutečnosti, že pro genom je „výhodné“ obsahovat úseky, v nichž se neustále tvoří genetický materiál (continual creation), který může být, třeba i v pozmeněné podobě, v genomu použit. Někdy mohou tyto inherentně nestabilní sekvence hostiteli škodit, jindy však jejich vnitřní dynamika může představovat výhodu. Díky nim může genom a buňka lépe reagovat na podněty prostředí. 

**EDUARD
KEJNOVSKÝ**

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).

K DALŠÍMU ČTENÍ

Kejnovsky E. et al: Expansion of microsatellites on evolutionary young Y chromosome. *PLOS ONE* 8, e45519, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0045519.