

Extrémní genomy

Proč jsou některé genomy obézní a jiné štíhlé?

EDUARD
KEJNOVSKÝ

Proč jsou některé genomy obří, přestože obsahují „normální“ počet genů? Jaké je naopak „životní minimum“ genomu bakterie? A je možné zkonstruovat v laboratoři životaschopný organismus obsahující „minimální genom“? Tyto a podobné otázky si kladou vědci zabývající se genomikou již řadu let. V současné době exponenciální řadou přibývá organismů, jejichž genom byl přečten, a řada zákonitostí týkajících se genomů se postupně vynořuje z mlhy a získává jasnější obrysy.

Zatímco genomy bakterií jsou tvořeny pouhými miliony nukleotidů, genetická informace vyšších organismů je mnohem bohatší a dosahuje u některých druhů i stovek miliard nukleotidů. Průměrný eukaryontní genom se honosí několika miliardami nukleotidů (neboli gigabázi = Gb) a několika desítkami tisíc genů, příkladem může být genom člověka s 3 miliardami nukleotidů a 20–25 tisíci genů, což je počet srovnatelný s počtem genů u jednoduché hlístice *Caenorhabditis elegans* nebo známé modelové rostliny – hušeníčku Thalova (*Arabidopsis thaliana*).

Podívejme se na genomové rekordmany – na největší a posléze i na nejmenší genomy. Největší známý genom – 470 Gb, což je 200 krát víc než u genomu člověka – má jednoduchá měňavka *Amoeba dubia*. Je zřejmé, že velikost genomu nekoreluje s komplexitou organismu ani s počtem genů (obr. 1). Tento fakt byl zpočátku záhadou, a proto byl označen jako *paradox hodnoty C* (C udává velikost genomu). Později se ukázalo, že klíčem k jeho řešení jsou úseky DNA, označované jako repetice, jež se mnohonásobně opakují v různých částech genomu. Genom je totiž tvořen nejen geny, ale zejména negenovými oblastmi, které jsou v genomu buď jedinečné, anebo se mnohonásobně opakují. Repetice často představují většinu genomu, u člověka tvoří více než polovinu genomu a u některých druhů rostlin (např. kukuřice) dokonce až 90 %.

Silný sklon k „obezitě“ mají zejména genomy rostlin, které se často zdvojují, což označujeme jako polyploidizaci. V evoluční historii mnoha rostlin polyploidizace proběhla i opakovaně. Druhým hlavním nástrojem zvětšení genomu je namnožení transpozonů (viz Vesmír 88, 561, 2009/9 a 88, 567, 2009/9). Oba tyto mechanismy způsobily, že často i blízké příbuzné druhy se značně liší ve velikosti genomů. Výrazné zvětšení velikosti genomu, způsobené například transpozony,

může dokonce vést k vzniku nových biologických druhů. Rekordmanem mezi rostlinami je liliovitá rostlina řepčík (*Fritillaria assyriaca*), jejíž genom je více než 40krát větší oproti lidskému. Čeští vědci (týmy doc. Martina A. Lysáka a dr. Jiřího Macase) studovali genomy řepčíků a jejich výsledky podpořily představu, že značné mezidruhové rozdíly ve velikosti genomů mohou být způsobeny neschopností některých druhů zbavovat se repetitivní DNA.

Zpočátku se totiž mnozí vědci domnívali, že rostliny mají „jednosměrnou jízdenku“ ke „genomové obezitě“, později byly objeveny i mechanismy, které vedou naopak k zmenšování genomu. Příkladem je situace, kdy se v procesu tzv. ektopické rekombinace podobné úseky DNA ležící na stejném chromosomu dostanou do kontaktu, mezilehlá oblast DNA se jednoduše vystříhne a oba konce se zase spojí. Ideálním substrátem pro tyto „zestíhlovací kúry“ jsou právě dříve zmíněné opakující se úseky DNA, neboť svojí vzájemnou podobností poskytují vhodná místa pro rekombinaci.

Pohledme na opačný konec spektra, na nejmenší genomy. Nikoho asi nepřekvapí, že genomy prokaryot, zejména bakterií, jsou menší ve srovnání s genomy složitějších eukaryotických organismů. Nejmenší bakteriální genomy mají mykoplazmata. Genetická informace bakterie *Mycoplasma genitalium* je tvořena pouhým půl milionem nukleotidů. Snad jen dodejme, že se nezabýváme genomy virů, neboť jejich existence je zcela závislá na jiných organismech. Nabízí se otázka – je oněch půl milionu nukleotidů jakýmsi „životním minimem“ autonomního organismu? A kolik genů nejméně musí taková minimální bakterie obsahovat?

Ve snaze najít odpověď vzali badatelé bakterii *Mycoplasma genitalium*, která obsahuje jen asi 500 genů, a z jejího genomu postupně odstraňovali jednotlivé geny. Abych byl přesný – do jednotlivých genů nechali naskákat transpozony a tím jednotlivé geny vyřadili z činnosti. Pak přečetli genomy všech mutantů a identifikovali všechny geny, které byly přerušeny včleněnými transpozony a přitom bakterii nechyběly pro přežití. Tyto geny považovali za postradatelné. Snažili se dobrat nejmenšího počtu genů, který by bakterii stačil k přežití. Samozřejmě že bylo velmi důležité, v jakém prostředí (na jakém médiu) byla bakterie pěstována. Nicméně,

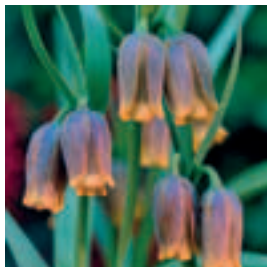
Doc. RNDr. Eduard
Kejnovský, CSc., viz Vesmír
93, ???, 2014/??.



octomilka
140 Mb



člověk
3 Gb



Frittilaria asyriaca
130 Gb



Amoeba dubia
670 Gb

Velikosti genomů u vybraných druhů dokládají, že neexistuje korelace mezi velikostí genomu a složitostí organismu. Gb = gigabáze = 10^9 párů bází, Mb = megabáze = 10^6 párů bází. Snímky © Wikipaedia Commons, Botaurus, Tsukii Yuuji a Biograf Jan Svěrák.

závěrem studie bylo zjištění, že nepostradatelných je pouze 265–350 genů. Ostatní geny mohla bakterie postrádat. Analogická studie byla provedena také u bakterie *Haemophilus influenzae*, jejíž genom je mnohem větší. I zde vědci dospěli k podobnému počtu nepostradatelných genů (271). I když u dalších bakterií byl počet takových genů často vyšší, zdá se, že necelé tři stovky genů tvoří „životní minimum“ nejjednoduššího autonomního organismu nacházejícího se na Zemi.

Sklon genomů k obezitě nebo naopak ke štíhlé linii tedy závisí na různé schopnosti genomů zmnožovat nebo naopak odstraňovat repetitivní DNA, jakož i na případné náchylnosti daného genomu ke svému zdvojení procesem polyploidizace. Protože úloha repetitivní DNA není zatím zcela pochopena, může právě studium minimálních genomů, které repeticí neobsahují, o její roli mnohé napovědět.

Výše uvedený přístup odstraňování genů z bakterie byl označen jako *shora dolů*. Není však možné postupovat opačně – *zdola nahoru*? Tedy syntetizovat jednotlivé geny *de novo* a skládat je dohromady až do té doby, než by umělý organismus ve zkumavce nebo na Petriho misce ožil. V Ústavu Craiga Ventera (JCVI) takto na počítači navrhli umělý genom syntetického organismu, který nazvali *Mycoplasma laboratorium*, genom syntetizova-

li a nahradili jím původní genom reálné bakterie *Mycoplasma capricolum* (Vesmír 89, 703, 2010/11). Tím vložili nový software do existujícího hardwaru a hardware byl přebudován – bílkoviny bakterie se změnily. Pokud by se podařilo navíc sestavit *de novo* i buňku, znamenalo by to, že jsme schopni z běžných chemikálií, které máme v laboratoři, vytvořit nový život – živý organismus, který by měl schopnost vlastní reprodukce a evoluce. Syntetické mikroorganismy by pak mohly vytvářet nové, levnější a lepší produkty, jak v medicíně, tak v zemědělství či průmyslu. Například odstraňovat z moří ropné skvrny nebo vytvářet biopaliva.

Případný úspěch pokusů se syntetickými genomy a organismy by zřejmě měl i zajímavé filozofické dopady. Na počátku by byla znalost genomu – pravděpodobně syntetického genomu vytvořeného počítačem a obsahujícího geny dle našich požadavků. Byla by zde informace, podle níž by byl následně vytvořen živý organismus. Člověkem navržený a stvořený živý tvor jako významný milník na cestě, kterou započali dávní zemědělci a pastevci, měnící genomy rostlin a živočichů ke svému užitku. Přestože obrysy zákonitostí tvarujících genomy různých organismů se již vynořují z mlhy, případná schopnost člověka vytvořit z chemikálií bující život zatím, zdá se, leží ještě v dáli za obzorem... γ