



## TRANSPOZÓN

[latina], pohyblivá částice, segment DNA, který se může pohybovat z jednoho místa genómu na druhé nebo mezi různými genómy (prostřednictvím replikace).

## GENETICKÉ HARABURDÍ - REPETITIVNÍ DNA

---

### **Repetitivní DNA**

DNA eukaryot a také člověka obsahuje značný podíl nekódujících sekvencí. Tak jako kódující DNA i nekódující může být unikátní anebo se může nacházet v genomu ve více identických nebo podobných kopiích. Sekvence DNA s vysokým množstvím kopií se nazývají repetitivní sekvence. Pokud jsou kopie sekvenčního motivu v blocích, v řadě za sebou, hovoříme o tandemových repeticích, od nich odlišujeme repetitivní sekvence rozptýlené v genomu jako jednotlivé kopie (rozptýlené repetice - anglicky interspersed repeats).

### **Podstata rozptýlených repetit - transpozony**

Většina rozptýlených repetit vzniká procesem transpozice, což je "skákání" segmentu DNA na jiné místo genomu. Rozlišujeme v podstatě dva typy transpozibilních elementů DNA, neboli transpozonů: DNA transpozony a retrotranspozony. Hlavní skupiny rozptýlených repetit se schopností transpozice jsou schematicky znázorněny na obr. 1.

### **DNA transpozony**

DNA transpozony jsou v lidském genomu považovány za inaktivní, díky akumulaci mutací v průběhu fylogeneze obratlovců, a tak můžeme najít pouze jejich evolučně staré zbytky, neboli "fosilie". Nicméně aktivní transpozon odvozený z lidských fosilních elementů může být "vyroben" s použitím informací získaných z lidského genomu i genomu ostatních obratlovců. Jedním z příkladů je transpozon "Sleeping Beauty" (Šípková Růženka), který by se mohl např. stát základem další generace genové terapie, díky více specifickému místu integrace, než je tomu např. u retrovirů. Jak funguje typický DNA transpozon? Jádrem je sekvence kódující enzym transpozázu. Tento enzym se váže k oběma koncům repetitivního elementu, které jsou tvořeny invertovanými repeticemi. Tyto



invertované konce si tedy mohou "vyměnit" řetězce a stabilizovat tak strukturu stopka-klička, nezbytnou pro aktivitu transpozázy. Transpozáza pak vyštěpí transpozon a liguje takto vzniklé volné konce chromozomální DNA. [Téměř shodný mechanismus je činný během maturace genů pro imunoglobuliny (V-D-J rekombinace) a TCR (T-cell receptor, receptor T-lymfocyty) při vyštěpení mezilehlých sekvencí. Je zajímavé, že enzym katalyzující tuto reakci (skládá se z dvou podjednotek RAG1 a RAG2) se skutečně pravděpodobně vyvinul z transpozázy.]. Uvolněný komplex transpozon-transpozáza se váže na specifický sekvenční motiv jinde v genomu, transpozáza štěpí hostitelskou DNA a liguje transpozon na nové místo. Takto se transpozon pohybuje mechanismem vyjmout-vložit (cut and paste) a počet kopií zůstává stabilní.

## Retrotranspozony

Retrotranspozony jsou v lidském genomu mnohem důležitějšími transpozibilními elementy. Zprvce jsou daleko hojnější, přímo tvoří nejméně 45% lidského genomu (odhady se různí, ale mnoho výzkumníků věří, že by to mělo být více, neboť starobylé retrotranspozony které byly inaktivovány, divergovaly díky mutacím tak, že jsou již nerozeznatelné). Zadruhé jsou retrotranspozony v lidském genomu stále aktivní.

Pro "skákání" vyžadují buněčné RNA polymerázy (II nebo III), kterými jsou přepsány do RNA, zatímco původní kopie zůstává na svém místě. RNA kopie podléhá reverzní transkripci do DNA, která je vložena do genomu na nové místo. Tyto elementy tedy expandují (co do množství) mechanismem duplikace (kopírovat-vložit, copy and paste). Jak je dále popsáno pro L1 retrotranspozon, proces retrotranspozice je náchylný k různorodým chybám, a tak jsou nově vzniklé kopie většinou inaktivovány delecemi nebo bodovými mutacemi. Protože je většina kopií inaktivní, další expanze dané rodiny retrotranspozonů je řízena několika aktivními úplnými elementy. Avšak i když by později během fylogeneze došlo ke ztrátě všech aktivních elementů, genom může být doslova přeplněn fosilními členy dané rodiny sekvencí.

Retrotranspozony mohou být dále klasifikovány jako autonomní nebo neautonomní. Autonomní retrotranspozony kódují proteiny nezbytné k jejich transpozici, ačkoli pro úspěšné "skákání" jsou také závislé na hostitelových RNA polymerázách a enzymech opravujících DNA. Neautonomní retrotranspozony nekódují proteiny a musí tak zneužít enzymy jiného transpozonu aby byly schopné transpozice.





## NEMOCI ZPŮSOBENÉ EXPANZÍ TRINUKLEOTIDOVÝCH REPETIC

Pokud jsou uvnitř nebo v blízkosti genů, mohou mít mikrosatelity, resp. jejich různá délka, závažné důsledky, např. v heterogenní skupině monogenních nemocí podmíněných expanzí trinukleotidových repetit. Nejznámějším příkladem je Huntingtonova chorea, fatální neurologické onemocnění s nástupem v dospělosti, projevující se jako demence s extrapyramidovou poruchou motoriky. V genu pro huntingtin je repetitivní sekvence (CAG)<sub>n</sub>, která kóduje úsek bílkoviny tvořený zbytky glutaminu (polyglutaminový úsek, polyglutamine tract). Za normálních okolností mají lidé méně než 20 trinukleotidů CAG a tedy i glutaminů v huntingtinu, kde tyto tvoří důležitou doménu pro interakce s jinými proteiny. Pokud se však mutací toto množství zvětší nad 30 glutaminů, protein nepracuje správně (jak přesně je předmětem rozsáhlého výzkumu a je mimo rozsah tohoto textu) s výsledným progresivním odumíráním neuronů v nucleus caudatus. U jiného onemocnění, myotonické dytrofie (svalová dystrofie se svalovou slabostí provázenou paradoxně zvýšeným svalovým tonem) se nachází patologická expanze trinukleotidu CTG v 3' nepřekládané oblasti genu DMPK (dystrophia myotonica protein kinase). Mutantní mRNA má sama o sobě patogenní potenciál, škodí pravděpodobně sekvestrací různých transkripčních faktorů. Další příklady "expanzních" onemocnění viz kapitola