

# Ty druhé viry v našem genomu

## HISTORIE PSANÁ VIRY

**Jaký význam a jakou roli mají sekvence v DNA, které mají původ v cizích druzích organismů? Ukazuje se, že všechny viry jsou pravděpodobně schopné vstoupit do zárodečných linií živočichů.**

text **DANIEL ELLEDER, JAN PAČES**

**ZAČNĚME TROCHU** z jiné strany. Dramatický nárůst v kapacitě sekvenačních technologií v posledních letech umožnil poznání kompletní sekvence nejen lidského genomu, ale i genomu řady dalších organismů. V současnosti je přečteno přes sto genomů obratlovců, ambiciózní projekty typu *Earth BioGenome Project* však slibují nasekvenovat doslova vše, co se na zemi hýbe. Technologie masivního sekvenování ale nutně vnášejí do získaných dat informační šum, tedy sekvence, které do genomu daného druhu nepatří

bornavirů v lidském genomu a nazval je EBLN elementy (podle anglického názvu *endogenous Borna-like N elements*). Jelikož jde o typ RNA virů, které ve svém replikačním cyklu neprocházejí stadiem DNA, zbývalo zjistit, jakým způsobem se do lidského genomu dostaly. Do té doby byly v genomech zvířat popsány pouze retroviry, které přepis svého RNA genomu do DNA (tzv. reverzní transkripci) a její integraci do hostitelského chromozomu absolvují během každého cyklu své replikace. Tento proces zajišťují retroviry

### „...ne každá nepravděpodobně vypadající sekvence musí být důsledkem kontaminace...“

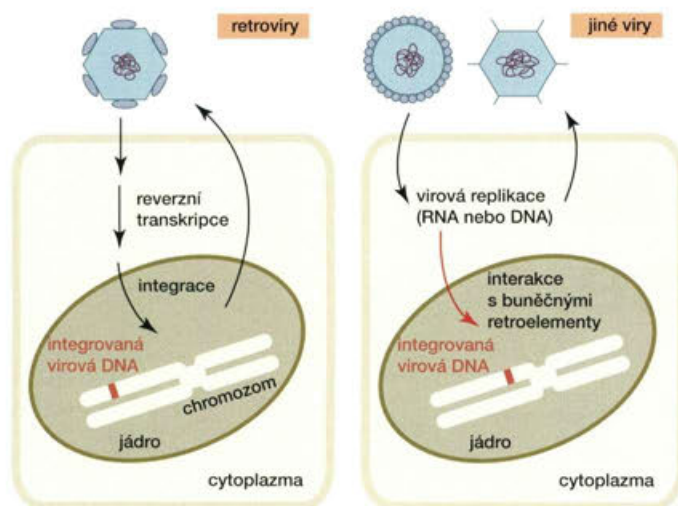
a dostaly se tam například během přípravy vzorku jako kontaminace. Dvě nedávné studie kupříkladu ukázaly, že testovaná data jsou přibližně v 80 % kontaminovaná cizodruhovými sekvencemi a 20 % dokončených genomových sekvencí nepřímých druhů obsahuje lidskou DNA. Těchto faktů si byli výzkumníci v oboru genomiky vědomi. Zřejmě proto se dlouho nikdo nezabýval tím, zda některé z těchto sekvencí, ukazující například na bakteriální či virový původ, nejsou v genomu vyšších živočichů opravdu přítomny.

Až v roce 2010 Keizo Tomonaga z Kjótské univerzity překvapil vědeckou obec zjištěním, že lidský genom opravdu obsahuje napohled cizí sekvence velmi podobné bornavirům. Ty způsobují neurologické infekce domácích zvířat, jejich patogenicitu pro člověka je však nejasná. Jméno dostaly podle rozsáhlé epidemie koní v saském městě Borna v roce 1885. Tomonaga experimentálně prokázal přítomnost částí

svými specializovanými enzymy, reverzní transkriptázou a integrázou (obr. 1, vlevo). Pro vertikální přenos je dále nutné, aby došlo k infekci zárodečné linie (tedy spermií, oocytů či časných embryí). Tak vznikne tzv. endogenní retrovirus, který se stává součástí genomu daného hostitele jako jiné „obyčejné“ geny. Takovéto endogenní retroviróvé elementy tvoří dokonce kolem 8 % lidského genomu a Vesmír jim již věnoval několik statí (např. Vesmír 93, 444, 2014/7). Analýza EBLN sekvencí naznačila, že jim ke vstupu do lidského genomu pomohly retroelementy typu LINE-1, které tam již byly přítomné. Ty jsou retrovirům velmi vzdáleně příbuzné, netvoří však infekční partikule. V lidském genomu jsou velice početné a poskytují našim buňkám efektivní zdroj reverzní transkriptázové aktivity (obr. 1, vpravo).

#### ZMĚNA FUNKCE ZNAKU

Byla infiltrace EBLN do našeho genomu jen náhodnou událostí v evoluci primátů, nebo



**1. DVA ZPŮSOBY vstupu virové DNA do hostitelských genomů. Retroviry se integrují pomocí svých vlastních enzymů. Ostatní viry musí využít retroelementy již přítomné v genomu.**

jsou svému hostiteli i v něčem užitečné? V ojedinělých případech byla taková nově získaná funkčnost endogenních retrovirů popsána. Několik endogenních retrovirů se například podílí na vývoji savčí placenty, jiné zase mají důležité funkce v regulační funkci buněčných genů. Takovýto zisk nové funkce pro cizí sekvenci, která je nepříbuzná funkci původní, se nazývá *exaptace*. Při pátrání po nějaké jasně definované

exaptaci u endogenních bornavirů musel Tomonaga rozšířit okruh studovaných hostitelů. Lidské EBLN jsou totiž poměrně evolučně staré, vznikly už přibližně před 40 miliony let. Obdobné EBLN elementy se nacházejí také v genomu slonů, netopýrů a myši. Evolučně nejmladší a nejpodobnější současným bornavírům jsou EBLN v zemních veverkách druhu *Ictidomys tridecemlineatus*. Ukázalo se, že EBLN veverek kóduje protein, který je schopen velmi účinně zabránit infekci současným bornavírem. Tomonaga prokázal, že tento protein se díky své podobnosti s infikujícím virem zabudovává do virových replikačních center, a tím blokuje virovou polymerázu. Má tedy takzvaně dominantně negativní efekt a chrání hostitelský organismus před bornavirovou infekcí. To s velkou pravděpodobností přispělo k tomu, že se udržel v genomu jeho veverčích hostitelů v poměrně intaktní podobě.

Vraťme se ještě k lidským a myším EBLN elementům. Jejich genetická informace je na mnoha místech porušena, což je u endogenních virových elementů vzhledem k milionům let přítomnosti v genomu téměř pravidlem. V současnosti tedy nemohou kódovat funkční proteiny, zato se ukazuje, že mohou fungovat jako protivirové RNA. Nacházejí se totiž v genomových oblastech, ve kterých se takovéto velmi krátké specializované RNA formy (zvané piRNA) tvoří. Podle recentních prací je tento piRNA systém schopen na úrovni transkripce i translace potlačovat šíření různých druhů mobilních genetických elementů závislých na RNA fázi. Má dokonce podobnost s dnes velmi moderním prokaryotickým protivirovým systémem CRISPR/Cas, využívaným

v biotechnologiích. Na definitivní experimentální potvrzení poznatku, že lidské EBLN elementy hrají roli v obraně proti bornavírům, však ještě čekáme. Ani EBLN elementy u slonů nezůstaly pozadu a poskytly zajímavé molekulárněbiologické údaje. Díky duplikaci promotorové oblasti sousedního sloniho genu získaly novou buněčnou lokalizaci. Tento typ bornavirových proteinů se normálně vyskytuje v jádře, u slonů však došlo k přesunu EBLN proteinů do cytoplazmy, do organely zvané hrubé endoplazmatické retikulum. S tím bude pravděpodobně souviset i vznik nové funkce, která však není dosud známa.

Brzy poté, co Tomonaga ukázal vědeckému světu, že ne každá nepravděpodobně vypadající sekvence musí být důsledkem kontaminace, se objevila řada prací popisujících výskyt širokého spektra virů v genomech zvířat. Byly zastoupeny v podstatě všechny hlavní kategorie virů, rozlišující se podle charakteru genomu a replikační strategie. Jen namátkou jde z RNA virů například o filoviry, bunyaviry, rhabdoviry, orthomyxoviry, reoviry a flaviviry. DNA viry jsou zastoupeny například parvoviry, circoviry a hepadnaviry. Je zajímavé, že u DNA virů zřejmě roli v zabudování virové genetické informace do genomu převzaly od LINE-1 elementů buněčné mechanismy nehomologní rekombinace. I když u žádných z těchto endogenních virových rodin nebyly provedeny studie srovnatelné se zmíněnými pokusy na bornavírech, jejich objev má pro virology zásadní význam. Pomáhají odhalit dosud neznámou diverzitu virů současných i těch, které se již nevyskytují - a odtud také jejich označení „genetické virové fosilie“. Umožňují mnohem lépe odhadnout rychlost evoluce a stáří jednotlivých virových skupin. To je dáno tím, že klasické infekční viry velmi rychle geneticky mutují, ale po zabudování do genomu přebírají tyto sekvence mutační rychlost hostitelského organismu, která je již o mnoho řádů nižší. Dalším využitím může být přesnější určení hostitelů dané virové skupiny. Například filoviry, mezi něž patří původci obávaných hemoragických horeček Ebola a Marburg, byly dosud považovány za patogeny napadající pouze primáty a netopýry rovníkové Afriky. Endogenní filoviry však byly detekovány u mnoha dalších savců, například hlodavců a australských vačnatců.

Závěrem je možné říci, že nález endogenních virových sekvencí otevřel nové cesty ve výzkumu virové evoluce. Ukázalo se, že všechny kategorie virů, nejen retroviry, jsou schopné vstoupit do zárodečných linií živočichů a usídlit se v hostitelském genomu. Tyto dávné virové fosilie nám tedy mohou leccos říci i o svých současných příbuzných. ●

**DANIEL ELLEDER, Ph.D., (\*1971)** se v Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., zabývá studiem retrovirových infekcí, zejména na modelu kuřecích sarkomových a leukózních virů. Dále se věnuje genomice a její aplikaci na výzkum endogenních retrovirů.



**JAN PAČES, Ph.D., (\*1967)** vystudoval PFF UK a v Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., studuje strukturu genomů. Zaměřuje se zejména na lidské endogenní retrovirové elementy, jejichž dosud nejuplněnější databázi sestavil. Přednáší ve studijním programu bioinformatiky a je koordinátorem velké vědecké infrastruktury ELIXIR.

