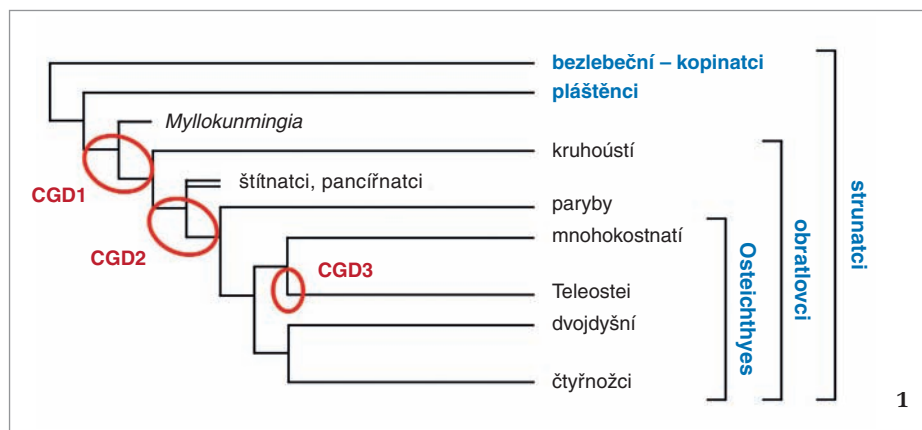


# My všichni dvojnásobní tetraploidi

Uplynulo již více než 50 let od doby, kdy byla navržena hypotéza, že obratlovci prošli na počátku své evoluce polyploidním stadiem. Zdvojení celého genomu podle této hypotézy poskytlo množství nadbytečného genetického materiálu, který již nebyl pod silným tlakem přírodního výběru, což umožnilo některým genovým duplikátům (paralogům) získat nové či modifikované funkce. Tato událost mohla být důležitým mezníkem v evoluci obratlovců – mohla podmínit vývoj znaků, kterými se liší od bezobratlých, a stát se základem pro celý jejich další rozvoj. I když není možné přímo nahlédnout do genomu prvohorních strunatců, srovnávací studium genomů dnes žijících organismů umožňuje řešit i genomovou strukturu organismů dávno vyhynulých. Díky těmto metodám se za uplynulé čtvrtstoletí, a zvláště pak v několika posledních letech, nahromadilo takové množství poznatků, že se dnes již nediskutuje, zda k duplikaci došlo, ale spíše, jak k ní došlo a jaký vlastně měla význam.



## Vývoj strunatců a dvojitá polyploidizace genomu

Dnes jsme zhruba schopni sestavit následující scénář. První strunatci zřejmě vznikli již v ediakaru (asi před 635–542 miliony let), období na konci prekambria předcházejícím bouřlivému rozvoji mnohobuněčných živočichů v kambriu. Během kambria došlo v některé z větví těchto strunatců k autopolyploidní duplikaci genomu. Autopolyploidie je zdvojení počtu chromozomů, kdy všechny chromozomy pocházejí z téhož rodičovského druhu. Rekonstrukce genomu prvotních strunatců ukazuje, že z diploida s 34 chromozomy tehdy vznikl tetraploid se 68 chromozomy. Představa, jak tento strunatec vypadal, je velmi mlhavá. Záleží totiž na době, kdy k celogenomové duplikaci (CGD) došlo. Odehrála se zjevně až po oddělení pláštěnců od linie vedoucí k obratlovcům, ale před oddělením nadřady bezčelistných reprezentovaných dnešními kruhoústými, jako jsou mihule nebo sliznatka (obr. 1), tedy někdy mezi koncem ediakaru a pozdním kambriem. Pláštěnci byli dříve pokládáni za nejbazálnější větev ve fylogenetickém stromu strunatců. Dnes však zaujali místo nejbližších příbuzných obratlovců, s nimiž

1 Fylogenetický strom znázorňující evoluční vztahy mezi diskutovanými taxony strunatců, s vyznačením míst, kde došlo ke dvěma celogenomovým duplikacím společným všem čelistnatcům (CGD1, CGD2). Vyznačena je rovněž třetí duplikace (CGD3) na bázi větve vedoucí ke kostnatým rybám (Teleostei). Kruhoústí prošli po oddělení od větve vedoucí k čelistnatcům triplikací genomu – přídatnou hexaploidizací. Větve vedoucí k polyfyletickým skupinám štítnatců a pancířnatců byly spojeny do jediné linie, vyznačené dvojitou čarou. Některé skupiny obratlovců (jako bichři, chrupavčití nebo lalokoploutví), které nejsou podstatně pro pochopení, kde proběhly duplikace genomu, byly pro přehlednost vynechány. Skupina kostnaté „ryby“ (Osteichthyes) a rybí nadřad kostnatí (Teleostei) jsou uvedeny pro vyloučení záměny latinskými názvy. Skupina Osteichthyes je zde chápána jako monofyletická skupina zahrnující i čtyřnožce (Tetrapoda). Orig. J. Nehyba

vytvářejí společnou skupinu „čičačů“ (Olfactores). Nevíme najisto, zda strunatec v době zdvojení genomu byl již obratlovcem, a pokud ano, které znaky obratlovců

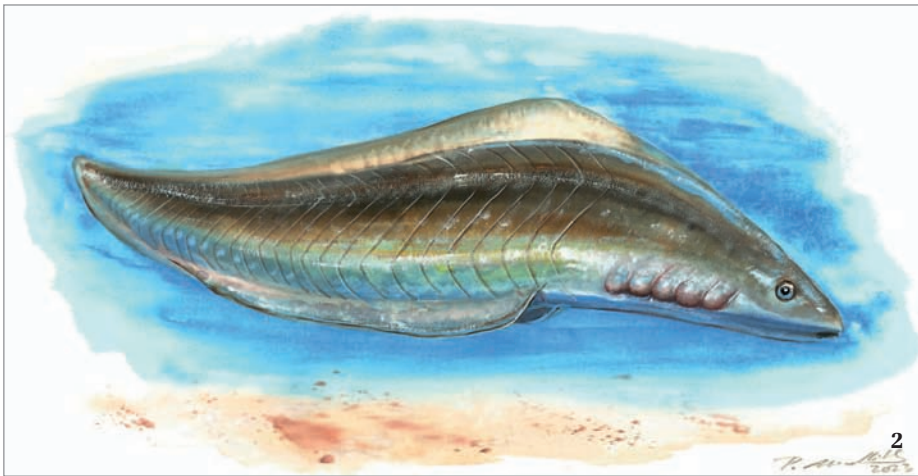
nesl. Pro ilustraci si ho můžeme představit jako strunatce rodu *Myllokunmingia* z čínských kambriických břidlic (obr. 2). Po této první duplikaci muselo dojít k určité genomové stabilizaci. Duplikáty chromozomů se odlišily do té míry, že nedocházelo k poruchám párování chromozomů v meióze. Při tom došlo ke ztrátě některých genových kopií a organismy přestaly být tetraploidní ve všech genech.

Kruhoústí prošli po oddělení od větve vedoucí k čelistnatcům ještě triplikací genomu, tedy přídatnou hexaploidizací. Bylo prokázáno, že řada genů v genomu mihule se vyskytuje až v 6 paralogích jako důsledek genomové duplikace následované triplikací. Naproti tomu se zdá, že kruhoústí neprodělali podstatné přestavby mezi chromozomy a rozdělení jejich genů do chromozomů odpovídá prapůvodnímu strunatčímu vzoru. To obratlovčí genom ve větvi vedoucí k dnešním čelistnatcům byl modifikován 9 fúzí chromozomů, a tím bylo 68 chromozomů zredukováno na 50 chromozomů. Poté došlo k druhé tetraploidizaci, čímž se tyto obratlovci stali oktoploidy (neúplnými, vzhledem ke změně karyotypu mezi oběma duplikacemi). Tato druhá duplikace, na rozdíl od první, autopolyploidní duplikace, byla alotetraploidní. Křížením došlo ke spojení genomů dvou rozdílných druhů. Událost lze časově situovat mezi oddělení kruhoústých a rozdělení čelistnatců na paryby a kostnaté obratlovce – Osteichthyes, někdy rovněž označované jako Euteleostomi (obr. 1). Duplikace tedy neproběhly rychle za sebou – musel zde být čas na chromozomové přestavby, jakož i na speciaci dvou linií, jejichž genomy se alotetraploidně spojily. Ke druhé duplikaci došlo pravděpodobně během ordoviku (asi před 485–444 miliony let), nejspíše u fosilní polyfyletické skupiny štítnatců (Ostracodermi). Na štítnatce se v současnosti nahlíží jako na „bezčelistné čelistnatce“, vývojový proud, který vedl k dnešním čelistnatcům.

Po druhé duplikaci se genom opět ustálil, tři další fúze zredukovaly počet chromozomů ze 100 bezprostředně po druhé CGD na 94 chromozomů u předků kostnatých obratlovců. Řada duplikovaných genů byla vyřazena z funkce a v průběhu dalšího vývoje se ztratila. Je zajímavé, že tato ztráta byla nerovnoměrná. Více genů zmizelo z genomu jednoho z hybridizujících partnerů než z genomu toho druhého. Přes tyto ztráty se velké množství genů dnes žijících čelistnatých obratlovců vyskytuje jako dvojice, trojice nebo čtveřice paralogů, tedy jako rodiny genů s jedním společným předkem vystopovatelným před první kambriickou duplikací. Taková jsou tedy my lidé a další čelistnatci – dvojnásobní tetraploidi. Někteří čelistnatci, jako kostnaté ryby (Teleostei) nebo některé druhy obojživelníků, prodělali posléze další duplikace genomu. Avšak i jejich předkové prošli evolučním stadiem, kdy byli dvojnásobními tetraploidy.

## Susumo Ohno, jeho následovníci a oponenti

Myšlenku celogenomové duplikace obratlovčího genomu rozpracoval japonsko-americký genetik a evoluční biolog Susumo Ohno (1928–2000) ve své knize *Evoluce*



**2 a 3** Strunatce *Myllokunmingia fengjiaoa* ze spodního kambria (obr. 2), jehož fosilie byla nalezena v čínské provincii Jün-nan. Toto je jedna z řady možností, jak mohli vypadat strunatci v době, kdy došlo k první celogenomové duplikaci. Pokud však předpokládáme, že CGD byla nutná pro vznik typické obratlovčí hlavy, jak některé práce naznačují, pak se strunatce procházející CGD1 mohl spíše podobat bezlebečnému kopinatci. Kopinatce plžovitý (*Branchiostoma lanceolatum*, 3) je jedním asi z 30 druhů kopinatců, kteří žijí v mořích tropického, subtropického a mírného pásu. Orig. P. Modlitba (obr. 2), foto V. Motýčka (3)

genovou duplikací (1970; pět let po prvním vydání v anglickém jazyce vyšla kniha česky, Academia 1975). V úvodu říká, že v době rychlého vývoje biologické vědy autor „musí na základě i sporných dostupných důkazů anticipovat směr budoucího vývoje a malovat obraz širokými tahy svého štětce“, jinak jeho dílo „zastará ještě před tím, než se dočká vydání“. A to Ohno vskutku učinil, když předpověděl CGD pouze na podkladě obsahu DNA v buněčném jádře, dat o aloenzymech a informace, že k polyploidii u některých ryb a obojživelníků opakovaně došlo i v relativně nedávné minulosti. Genové sekvence nebyly v té době prakticky známy (s výjimkou sekvencí genových produktů, jako jsou proteiny či RNA), a trvalo více než 20 let, než na Ohnova myšlenku navázal anglický genetik Peter Holland. Aby pochopili evoluční morfogenetické změny vedoucí ke vzniku obratlovců, Holland a jeho spolupracovníci porovnávali geny regulující embryogenezi u obratlovců a obdobné geny u kopinatců (Amphioxiformes – jediné recentní skupiny bezlebečných strunatců, viz obr. 3). Zjistili, že zatímco kopinatce reprezentující předobratlovčí stadium má pouze jeden klastr Hox genů (homeotických genů řídicích segmentaci vyvíjejícího se embrya podél předozadní osy), obratlovci mají tyto klustry čtyři. Předzato těchto a dalších genů pak vedla k předpovědi dvou CGD – první časově situované před vznik obratlovců a druhé do větve vedoucí k čelistnatcům po oddělení kruhoústých (Holland a kol. 1994).

Ohnova hypotéza rozvinutá Hollandem a jeho spolupracovníky byla později nazvána 2R hypothesis, kde 2R je zkratka

pro dva cykly (two rounds) genomové duplikace. Poněkud ironicky pochází tento název, pod nímž byla uvedena myšlenka potom často diskutována, pravděpodobně z pera oponentů (např. Hughes 1999). Ti zjistili, že topologie fylogenetických stromů pro čtveřici genových paralogů není zcela konzistentní s předpovězenými dvěma CGD. Topologická metoda se však potýká s řadou problémů souvisejících jednak s rozdílnou rychlostí evoluce jednotlivých paralogů poté, co byly zduplikovány, jednak s omezenými rozlišovacími schopnostmi metody konstrukce genových stromů. Výzkumníci, kteří místo toho sledovali tzv. syntenii paralogů, obvykle došli k závěru, že ke dvěma CGD skutečně došlo. Syntenická metoda předpokládá, že genová vazebná skupina (skupina genů na jednom chromozomu) se zachovává i u paralogů, a sleduje, zda geny, které by mohly být paralogy, se nacházejí na chromozomech ve skupinách logicky odpovídajících dvěma duplikacím genomu. Předpokládá se tedy, že např. dva geny A a B, jež byly ve vazbě před první CGD, jsou nyní zastoupeny dvěma čtveřicemi paralogů A1, A2, A3, A4 a B1, B2, B3, B4 rozmístěnými na čtyřech chromozomech tak, že každý z chromozomů nese jen jeden z paralogů A a jeden z paralogů B. Identifikované paralogy byly nazvány na Ohnova počest ohnology. Jak vypadá taková syntenie v praxi, je ukázáno na příkladu jedné čtveřice ohnologů – genů pro interferon regulující faktory (obr. 4).

Hollandova metoda srovnání genomů obratlovců s genomem kopinatce se nakonec ukázala jako nejpłodnější. Genom kopinatce neprošel od doby původních strunatců výraznými interchromozomovými přestavbami a řada genů se nachází dokonce ve stejných vazebných skupinách jako u mnoha jiných mnohobuněčných živočichů. Je s podivem, že kopinatci do dnešní doby vůbec přežili. Původ všech dnešních druhů se dá vysledovat podle nejnovější práce k jednomu jedinému předkovi, žijícímu v období křídly. Že se tato jedna linie zachovala navzdory několika obdobím globálního vymírání v prvohorách a druhohorách, je malý zázrak. Již první sekvenace genomu kopinatce, publikovaná v r. 2008, umožnila rekonstrukci genomu společného předka kopinatců, pláštěnců a obratlovců. Tento rekonstruovaný genom se 17 vazebnými skupinami (chromozomy) se v hrubých rysech podobá genomu současného



kopinatce, jehož haploidní genom je tvořen 19 chromozomy. Rekonstrukce genomu prvotního strunatce a srovnání s jinými genomy byly znovu provedeny v posledních několika letech nezávisle dvěma mezinárodními skupinami výzkumníků, a to na základě nových dat získaných podstatně vylepšenými technikami sekvenace genomů (Simakov a kol. 2020 a 2022, Nakatani a kol. 2021). Srovnání genomu původních strunatců s genomy dnešních obratlovců jasně podporuje hypotézu dvojího zdvojení genomu čelistnatců a umožnilo odhalit detaily tohoto procesu tak, jak jsou popsány v předešlé kapitole. Tyto poznatky byly potvrzeny a upřesněny australským badatelem Trevorem D. Lambem (2021), který rozdělil trojice a čtveřice obratlovčích ohnologů do 17 vazebných skupin, paralogonů. Paralogy odpovídají chromozomům strunatce ve stadiu těsně před první celogenomovou duplikací.

Ilustrační obr. 5 ukazuje srovnání chromozomů tohoto strunatce před první duplikací (horní řada) s chromozomy zástupce dnešních obratlovců, kura domácího (*Gallus gallus domesticus*, v rámečku). Barevně je vyznačeno přiřazení genů strunatčího předka k paralogům na ptáčích chromozomech. Tedy např. geny chromozomu 8 strunatce (žlutá barva) se zduplikovaly na čtyři paralogy, které se nacházejí u kura na chromozomech Z (ptáci mají pohlavní chromozomy Z, W), 28, 8 a 30. Chromozomy kura lze jasně uspořádat do čtyř řad odpovídajících dvěma CGD. První CGD vytvořila z jedné sady 17 chromozomů sadu dvojnásobnou (1, 2) a tato se opět zdvojnásobila splnutím genomů jedinců A a B v druhé CGD (1A, 1B, 2A, 2B). Více barev na jednom slepičím chromozomu odráží chromozomové fúze, které jsou společné všem dnes žijícím čelistnatým obratlovcům (9 proběhlo mezi oběma CGD a tři brzy po druhé CGD). To, že některé chromozomy (1, 4, 5, 25, 33) jsou znázorněny v rámečku více než jednou, je dáno pozdějšími chromozomovými přestavbami ve vývojové linii vedoucí k ptákům, jmenovitě ke kuru domácímu.

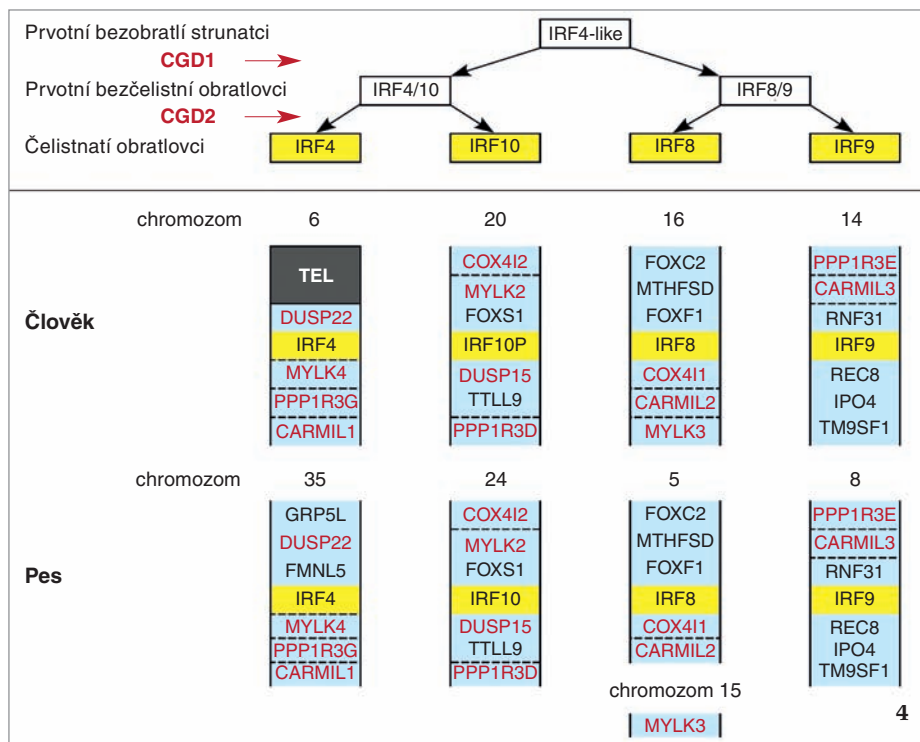
Ptačí chromozomy jsou na obr. 5 schematicky zobrazeny ve dvou velikostech, kde poloviční označuje příslušnost k mikrochromozomům (podle definice zmíněné v popisku). Mikrochromozomy byly objeveny u kura domácího a byly zprvu pokládány za heterochromatin bez genového obsahu. Od té doby se ukázalo, že jde

o standardní chromozomy a že karyotyp rozdělený na makro- a mikrochromozomy je typický pro mnoho skupin obratlovců, i když ne pro savce. T. D. Lamb (2021) ukazuje na to, že mnohé z makro- i mikrochromozomů kura domácího a dalšího ptáka, zebříčky pestré (*Taeniopygia guttata*), odpovídají svým genovým složením hypotetickým chromozomům obratlovce bezprostředně po druhé CGD, a tyto chromozomy s evolučně konzervovanou syntenií nazývá archeochromozomy. Původní karyotyp čelistnatého obratlovce byl tedy složen z obou typů chromozomů a mikrochromozomy později fúzovaly do větších chromozomů u některých skupin obratlovců včetně všech savců. Historie mikrochromozomů však zjevně sahá ještě do doby před druhou celogenomovou duplikací. Značná míra syntenie ptačích mikrochromozomů s chromozomy kopinatce naznačuje, že mikrochromozomy představují syntenické bloky, které se nacházely už u předka všech dnešních strunatců (Waters a kol. 2021).

### Funkční důsledky celogenomové duplikace – k čemu je to dobré?

Předpokládá se, že celogenomová duplikace je genetický mechanismus, který umožnil obratlovcům vyvinout vyšší komplexitu a morfologicky se rozrůznit do velkého počtu druhů. Předpovězená dvojitá duplikace genomu byla potvrzena. Přírodní evoluční experiment trvající 500 milionů let je však neopakovatelný a postrádáme kontrolní experiment, který by ukázal, kam by se evoluce ubírala bez dvojí CGD. Existují ovšem i další příklady starodávných genomových duplikací, často situované na bázi nějaké evolučně úspěšné skupiny organismů, jako jsou krytosemenné rostliny (viz Živa 2009, 5: 204–208) nebo kostnaté ryby (Teleostei, obr. 1 a také Živa 2013, 6: 261–264); duplikace genomu proběhla také u společného předka štírů a pavouků. Tyto případy naznačují, že genomová duplikace není věc ojedinělá a že může jít o důležitý evoluční mechanismus spojený se vznikem druhů (speciací) a morfogenezí. Známe však i příklady nezapadající do tohoto schématu, jako je genomová duplikace u ostrepepů – skupiny, která se za posledních 450 milionů let morfologicky příliš nezměnila. Ostrepepové jsou dnes zastoupeni jen čtyřmi druhy a často bývají řazeni mezi „živoucí fosilie“. Do schématu rovněž nezapadají dvouzábrň hlavonožci (chobotnice, sépie a jejich příbuzní), komplexní bezobratlí s vysokou mírou inteligence. Přestože mají genom podstatně větší než evolučně starší, jednodušší a méně inteligentní loděnky, žádné stopy po polyploidii se v jejich genomu nepodařilo nalézt. Místo toho se jejich genom vyznačuje rozsáhlým přeskupením genů a mnohočetnými tandemovými duplikacemi (Albertin a kol. 2022).

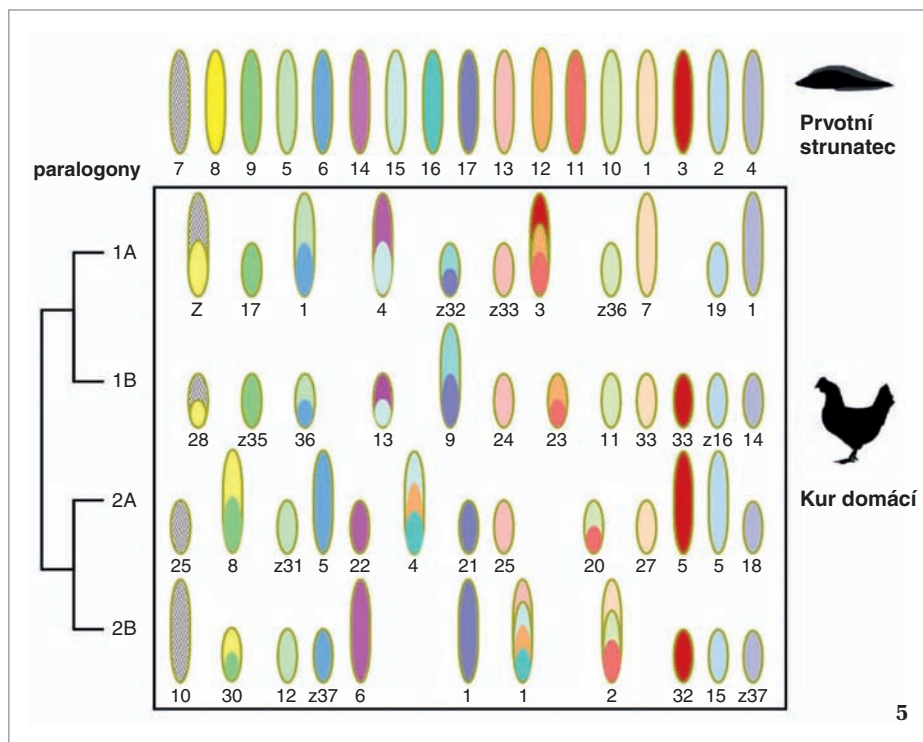
Pojďme se na to tedy podívat jinak a posudme strukturu a funkční důsledky CGD srovnáním genomu dnešních obratlovců s genomem kopinatce, který se z dnešních organismů nejvíce blíží strunatcům před duplikací. Pokusme se najít rysy, které obratlovci získali v důsledku dvou duplikací. Ty genom zvětšily. Genom obratlovců tak dodnes zůstává v průměru větší



než u kopinatce. Existují však výjimky jako ryby čtverzubci rodu *Takifugu* – ti mají genom menší než kopinavec, a to i po odečtu délky oblastí, jež jsou v obou genomech tvořeny transponovatelnými elementy (viz např. Živa 2017, 2: XLIV–XLVI), které často odpovídají za zvětšení genomu nezávisle na jeho duplikaci. Obratlovci jsou tedy schopni fungovat i s malým genomem. Celkový počet „klasických“ genů, tedy genů kódujících proteiny, možná poněkud neočekávaně také není tím, co obratlovce odlišuje. Většina dnešních obratlovců, kteří neprošli přidatnou polyploidizací, má v jedné chromozomové sadě okolo 20–25 tisíc těchto genů podobně jako kopinatci. U obratlovců tak došlo po duplikacích genomu ke značnému snížení počtu genů. Nesmíme ale zapomínat, že kopinavec není prvotní strunavec, že se rovněž vyvíjel a jeho genový repertoár se zřejmě obohatil duplikacemi částí chromozomů místo CGD. Prvotní strunavec před první CGD mohl mít také méně genů než kopinavec v důsledku specifických ztrát genů na cestě od společného předka strunatců ke společnému předkovi obratlovců. Některé homeotické geny, které má kopinavec i jiní bilaterálně souměrní živočichové, u obratlovců totiž chybí. Srovnání počtu genů kopinatce a obratlovců nás konečně nemusí znepokojovat, neboť počet genů kódujících proteiny u různých druhů mnohobuněčných živočichů obecně nekoreluje s druhovou komplexitou.

Přestože dvě duplikace genomu nevedly v dlouhodobé perspektivě k podstatnému zvýšení genomového počtu, je tu několik tisíc genů, které by bez genomové duplikace neexistovaly. Ty přispívají ke změně v kvalitativním složení genomového repertoáru, protože po CGD se selektivně více zachovaly duplikované geny regulující transkripci a embryonální vývoj, čili funkci dalších genů. Mnohé z regulačních genů kódují DNA-vazebné faktory. Vazebná místa pro tyto faktory lze v genomu zjistit jako místa s méně kompaktním chromatinem.

4 Vznik čtveřice genů kódujících interferon regulující faktory (IRF) dvěma cykly celogenomové duplikace (CGD1, CGD2) a jejich umístění na chromozomech v syntenických blocích sestávajících z těchto genů a dalších ohnologů – genů vzniklých dvěma CGD a přetrvávajících ve dvou až čtyřech kopiích. Horní panel ukazuje vznik IRF4, IRF10, IRF8 a IRF9 dvojí duplikací genu podobného IRF4 přítomného v genomu strunatců kambričské éry. Tento gen i oba duplikáty, IRF4/10 a IRF8/9, z doby mezi oběma CGD, jsou teoretické konstrukce. Na spodním panelu je zachycena poloha genů IRF (žlutý podklad) v regionech čtyř chromozomů člověka (*Homo sapiens*) a psa (*Canis lupus familiaris*). Lidský IRF10 potkal osud mnohých ohnologů a zbývá z něj nefunkční genomová troska, pseudogen IRF10P (souhrnně Li a kol. 2022). Gen je ale pravděpodobně funkční u psa a mnohých jiných čelistnatců. V okolí IRF se nalézají další geny (červené písmo) vzniklé dvojí CGD. Jsou to (zleva doprava) dvě dvojice paralogů (DUSP22, DUSP15; COX4I2, COX4I1) a tři trojice (MYLK4, MYLK2, MYLK3; PPP1R3G, PPP1R3D, PPP1R3E; CARMIL1, CARMIL2, CARMIL3). Původně to zjevně byly čtveřice, ale některé ohnology vymizely, zatímco jiné jsou zachovány jen v některých taxonomických skupinách obratlovců. Paralogy vytvářejí syntenické bloky, takže každý blok je na jednom chromozomu a obsahuje vždy jen jeden gen z dvojice či trojice. Ohnology v těchto blocích zřídka zachovávají stejné pořadí a neleží ani vždy těsně u sebe. Pokud jsou na obrázku nějaké geny mezi nimi pro přehlednost vynechány, místa, kam by geny patřily, jsou označena čárkovanými linkami. Syntenií porušuje pouze pes MYLK3. Chromozomy jsou ve schématu úmyslně orientovány tak, aby pořadí genů bylo obdobné u obou druhů savců.



Lidský DUSP22 leží vedle telomery (TEL). Všechny ohnology na obr. 4 byly jako ohnology popsány (Lamb 2021). **5** Srovnání jedné sady chromozomů strunatce před první celogenomovou duplikací se sadou chromozomů kura domácího (*Gallus gallus domesticus*). Chromozomy znázorněné v horní řadě odrážejí stav těsně před první CGD a sestávají ze 17 vazebných skupin – paralogonů. Rámeček zahrnuje odpovídající chromozomy kura domácího. Ne všechny z 39 autozomů (nepohlavních chromozomů) kura se podařilo přiřadit. Mikrochromozomy, chromozomy 11–39 (podle definice Mezinárodního konsorcia pro sekvenaci genomu kura domácího), jsou znázorněny o polovinu kratšími ovály než ostatní, větší chromozomy (makrochromozomy a přechodný typ střední velikosti). Barevně je vyznačeno umístění genů, vystopované podle umístění ptačích ohnologů a neduplikovaných ekvivalentů prvotního strunatce na chromozomech. Velikost barevných polí neodpovídá počtu genů ve skupinách, které tato pole znázorňují. Některé vazebné skupiny genů, které se pravděpodobně nacházejí na nejmenších mikrochromozomech, nebyly dosud u kura spolehlivě identifikovány. V tom případě jsou nahrazeny chromozomy zebříčky pestré (*Taeniopygia guttata*; z16, z31, z32, z33, z35, z36, z37). Schéma je sestaveno podle informací, které podává T. D. Lamb (2021). Přiřazení genů k chromozomům zebříčky bylo aktualizováno pomocí nejnovější sekvence genomu. Na obr. 5 si lze rovněž povšimnout, že geny IRF z obr. 4, které se nacházejí u kura na chromozomech 2 (IRF4), 20 (IRF10) a 11 (IRF8), jsou duplikáty genu z vazebné skupiny 10 prvotního strunatce. IRF9 nebyl u kura dosud popsán. Blíže v textu. Orig. J. Nehyba (obr. 4 a 5)

Ukázalo se, že takových míst se u obratlovců vyskytuje několikanásobně více než u kopinatců (Marlétaz a kol. 2018). Je to tedy komplexita regulační sítě, která odlišuje obratlovce od prastratců a jejíž evoluci mohla napomoci dvojnásobná tetraploidizace. Zachovalé ohnology však nejsou jen transkripčními faktory – pokrývají širokou škálu funkcí od iontových kanálů po oxidační enzymy. Některé kódují rovněž strukturální a efektorové proteiny, jež podmiňují typické znaky obratlovců, jako je kostra nebo systém výměny plynů. Jmenujme třeba bohatý repertoár genů pro kolagen (44 genů u člověka), což je v kontrastu s přibližně třikrát nižším počtem těchto genů u strunatce před CGD. Určitá část kolagenových paralogů, které se vyvinuly duplikací jediného genu, se specializovala na funkce v rozdílných tkáních, jako je chrupavka či kost. Zdá se rovněž, že u tří specializovaných přenašečů kyslíku – cytoglobinu, myoglobinu a hemoglobinového komplexu – vznikly kódující geny duplikací jediného globinového genu.

Jiná je situace u genů pro nekódující microRNA (miRNA), jak v r. 2022 přesvědčivě ukázal americký evoluční genetik Kevin J. Peterson se svými spolupracovníky. Produkty těchto genů jsou krátké jednovláknové řetězce ribonukleotidů, které se na základě své komplementarity specificky vážou na určité mediátorové RNA (mRNA) a regulují produkci proteinů kódujících těmito mRNA. Jsou tak důležitou součástí výše zmíněné regulační sítě. Podle specifity vazby se miRNA dělí do rodin, kdy jedna rodina má stejnou specifitu a předpokládá se, že reguluje stejné geny. Podobně jako u genů kódujících proteiny, dvojnásobná CGD vedla ke zvýšení počtu miRNA genů strunatce z doby před CGD na čtyřnásobek a mnohé z takto vzniklých paralogů přežily dodnes. Ukazuje se ovšem, že produkty všech genů v každé dvojici až čtveřici si zachovaly stejnou vazebnou specifitu. Duplikace tedy nepřispěla ke zvýšení počtu rodin miRNA, a tím ani k rozrůznění

jejich specifity. Nové rodiny miRNA, kterými se obratlovci jako celek liší od bezobratlých, byly pravděpodobně přítomny již u strunatce před CGD a další pak vznikaly ve specifických vývojových větvích obratlovců, přičemž nejvyššího počtu dosahují u člověka. Protože nárůst počtu rodin miRNA se často považuje za korelát zvyšující se evoluční komplexity, popsání situace nepodporuje názor, že CGD je základním faktorem zvýšení komplexity.

### Slovo závěrem

Co je lákavé na celogenomové duplikaci, je její velký, celogenomový dosah. Je možno ji přirovnat k makromutaci, která se však nutně neprojevuje jako okamžitá makromutace fenotypu. Strunatec/obratlovec po duplikaci genomu vypadal nejspíš úplně stejně jako před ní, jen byl možná větší, neboť polyploidie často vede ke zvětšení buněk, ale ani to není jisté. A po aloploidii nesl směs znaků obou rodičů, náležejících k různým druhům. Důvodem, proč se zachovaly některé duplikované geny, zatímco jiné byly ztraceny, nemusela být aspoň zpočátku jejich specializace na novou funkci preferovanou přírodním výběrem. Mohl to být požadavek zachovat stechiometrické poměry (relativní kvantitativní poměr genových produktů) důležité pro funkci některých typů proteinů, jako jsou transkripční faktory. Celkově mohlo trvat dlouhou dobu, než byla duplikace genomu „využita“ pro evoluční novinky – hrála tak zprvu spíše úlohu preadaptace. Tento časový úsek mohl představovat i desítky milionů let. Příkladem jsou kostnaté ryby (Teleostei), u nichž došlo k typickým změnám kostry a druhové radiaci (tyto události jsou pokládány za důsledek CGD3) až po takové době (Davesne a kol. 2021).

Dvojnásobná duplikace bezpochyby zodpovídá za značnou část struktury a funkce genomu dnešních obratlovců. Paralogy, které se zachovaly, jsou povětšinou funkční a staly se součástí komplexní regulační sítě, kterou se liší obratlovci od svých bezobratlých předků. Funkce paralogů se také převážně rozrůznily, i když některé paralogy jsou stále schopny se do určité míry vzájemně funkčně zastupovat. To, že nedošlo k rozrůznění specifity produktů miRNA genů vzniklých CGD, ještě neznamená, že paralogy fungují jako identické kopie. Genomová duplikace ale není vševysvětlující. Významnou úlohu v evoluci jistě sehrály i duplikace menších chromozomových úseků, zejména tandemové duplikace (např. Živa 2016, 6: 302–304). Existují zřejmě další evoluční mechanismy, které mohly rovněž přispívat k vyšší komplexitě obratlovčího genomu a které se teprve začínají do hloubky studovat, jako jsou epizody vzniku nových rodin miRNA na počátku vývoje obratlovců či na bázi placentálních savců nebo mechanismy umožňující vývoj dvouzábrých hlavonožců k vyšší komplexitě bez CGD. Další výzkum bezpochyby upřesní, jakou úlohu hraje genomová duplikace v evoluci. Je tedy ještě hodně co objevovat, a máme se proto na co těšit.

Seznam použité a doporučené literatury uvádíme na webu Živy. K dalšímu čtení např. Živa 2021, 5: 201–206; 2022, 5: 277–280.