

## Lidové noviny, 12.12.2008, Gen železné opony

MATOUŠ LÁZŇOVSKÝ

První gen způsobující neplodnost kříženců různých druhů obratlovců objevil tým českých vědců. Jejich výzkum zveřejnil časopis Science.

Pro malé hlodavce železná opona existovat nepřestala. Bývalé politické hranice sleduje i rozdělní dvou poddruhů myši domácí. Byť v tomto případě rozhodně není roztržka ve světě hlodavců způsobena lidským nepřátelstvím, západo- a východoevropské myši se k sobě prostě příliš nemají.

Na hranici zón rozšíření se nachází přibližně několik desítek kilometrů široká oblast, kde se oba druhy kříží. V této zóně se tak objevují myši, které nesou geny obou druhů, ale zůstávají omezeny jen na toto pásmo. „Podle laboratorních výsledků totiž předpokládáme, že kříženci obou druhů nejsou schopni se dále rozmnožovat,“ říká profesor Jiří Forejt z **Ústavu molekulární genetiky AV ČR**. Jsou na tom tedy podobně jako kříženci koní a oslů, muly a mezci. Tady končí myší příběh a začíná lidský.

Myši jsou totiž oblíbená modelová zvířata moderní vědy a bez nadsázky lze říci, že toho o nich víme více než o všech ostatních živých tvorech. Existence jejich rozdělených a nemísících se populací uprostřed evropského kontinentu těžko mohla projít bez povšimnutí.

Staly se vhodným modelem pro zkoumání otázky, kterou si asi položil každý, kdo si přečetl, že se šimpanzi máme více než 99 procent genů společných: co odděluje jeden druh od druhého? Trochu světla do této otázky vnesla práce českého týmu, který vedl právě Jiří Forejt, zveřejněná v online vydání časopisu Science. Kromě něj se na výzkumu podíleli Zdeněk Trachulec, Čestmír Vlček a Ondřej Mihola také z Ústavu molekulární genetiky a Američan John Schimenti z Cornellovy univerzity.

Týmu se podařilo zjistit, že za „neplodností“ hybridu stojí gen Prdm9. Pro Jiřího Forejta je to starý známý: „Jako doktorand jsem v 70. letech pracoval na prvních analýzách tohoto genu. Tehdy jsme ho popsali jako Hst1 a zjistili jsme, kde přibližně leží, ale dobovými postupy se nedalo zjistit, co dělá, například jaká bílkovina v těle se podle něj vyrábí.“

Že by gen měl existovat, se tedy vědělo dlouho, ale jeho skutečné nalezení a popis přímo v buňkách umožnila až technická revoluce v molekulární genetice. První popis Prdm9 si připsal japonský tým, který (jako jeden z mnoha na světě) systematicky „knokoutoval“ geny v myší výbavě, až se nakonec dostal i k sekvenci Prdm9. Když se v laboratoři narodila zvířata bez toho genu, byla na první pohled zcela zdravá a žila normálním životem. Jen byla neplodná. Stejný gen stojí i ze evropskou myší „železnou oponou“, zjistil český tým.

Nejedná se ovšem o práci jediného genu. „Za prvé pracuje přes prostředníky, čili ovlivňuje funkci dalších genů“, říká Jiří Forejt. Vědci ale zatím nevědí, jaké to jsou. A za druhé genů, které křížence odlišují od původního druhu, bude více. „Z myších modelů víme, že jsou nejméně tři, pravděpodobně jich ale bude okolo pěti,“ říká český biolog. Díky práci českých vědců se může rozjet další výzkum, který umožní lepší chápání hranic mezi druhy. Velmi pravděpodobně také umožní pochopit příčiny neplodnosti i u jiných obratlovců včetně člověka.

Křížení se také běžně využívá v živočišné výrobě, takže práce by mohla v dlouhém časovém horizontu přinést výhody i tomuto odvětví. A nezapomínejme ani na myši: že by se dočkaly sjednocení?

Foto popis| Moc si nevoní. Různé poddruhy myši se spolu páří, jen když není na výběr. Jinak dávají přednost svým nejbližším příbuzným.

Foto autor| Foto archiv

URL| <http://archiv.newton.cz/ln/2008/12/12/8e5fb1ce34f73e3fa947b12c4349a9f4.asp>

### **Mladá fronta DNES, 12.12.2008, Neplodné myši napoví člověku**

Neplodnost se stává strašákem moderní civilizace. Jaké jsou její genetické příčiny? To zatím nikdo přesně neví. Gen hybridní sterility u myši, jež může mít vztah i k neplodnosti člověka, nyní našli a definovali čeští vědci z **Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR**. Článek o jejich objevu včera zveřejnil prestižní vědecký časopis Science ve svém internetovém vydání. V tištěné podobě vyjde příští měsíc.

Vizitka Prof. MUDr. Jiří Forejt, DrSc. (1944): od roku 1968 působí v **Ústavu molekulární genetiky AV**. V roce 2006 byl jmenován profesorem Univerzity Karlovy v oboru molekulární biologie a genetiky. Objevil první geny pro hybridní sterilitu u savců. Je celosvětově uznávaným odborníkem v genetice a genomice laboratorní myši.

Další Češi v Science Publikovat výsledky své práce v časopise Science je ve vědeckém světě považováno za významný úspěch. Tady jsou někteří z mála Čechů, jimž se to podařilo: Vojtěch Novotný, **Entomologický ústav AV ČR** v Českých Budějovicích. Práce Proč je tolik druhů býložravého hmyzu v tropických pralesích? vyšla v srpnu 2006.

Pavel Němec, katedra zoologie Přírodovědecké fakulty UK. Práce Neuroanatomie magnetorecepce: funkce části mozku (superior colliculus) v magnetické orientaci u savců, říjen 2001.

Eva Zažímalová, **Ústav experimentální botaniky AV ČR** v Praze. Práce na téma mechanismu působení a transportu rostlinných hormonů auxinů vyšla v Science v květnu 2006.

Foto popis|

URL| <http://archiv.newton.cz/mf/2008/12/12/40f7459ed76e14281efc352c13913bdd.asp>

### **Mladá fronta DNES, 12.12.2008, Náš člověk v Science**

*EVA BOBŮRKOVÁ*

Čeští vědci našli gen, který působí neplodnost kříženců. Právě o tom píší v prestižním magazínu

Gen „pro neplodnost“ myši objevili čeští vědci ze skupiny Jiřího Forejta z **Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR**. „Práce na hledání tohoto genu však začala již před třiceti lety,“ líčí profesor Forejt dlouhou cestu, na jejímž konci čekala sladká vědecká odměna - jejich objev včera zveřejnil nejprestižnější vědecký časopis Science. Důsledek jejich práce může mít vliv i na poznání příčin lidské neplodnosti.

\* Třicet let hledáte jeden jediný gen?

Je to skutečně dlouhá historie. Když jsem v roce 1970 nastoupil jako doktorand, můj tehdejší šéf studoval geny takzvané tkáňové neslučivosti, tedy geny odpovědné za to, že tělo při transplantacích odmítá cizí tkáň. Pro své experimenty použil kromě laboratorních myši i divoce žijící myšky. Když je zkřížil, aby získal další pokolení, zjistil, že potomci jsou neplodní. Tedy především samci. Já jsem do ústavu nastoupil jako genetik, takže jsem hned dostal úkol - zjistit proč. V roce 1975 jsme publikovali první článek, že zřejmě existuje jeden gen, který má na svědomí hybridní sterilitu u myši ze dvou nepříliš vzdálených druhů - *musculus* a *domesticus*. Když se zpětně dívám, byl v tom tenkrát obrovský kus štěstí.

\* Proč? Našli jste ten gen úplnou náhodou?

V té době byla genetika úplně jinde než dnes. Pro mapování genů jsme měli jen velmi málo pomůcek - takzvaných markerů. Jako bychom chtěli jít podle mapy bez kódů. Myš má dvacet chromozomů a my měli potřebné orientační značky - markery - jen na jednom, a to sedmnáctém. A ten námi hledaný gen se vyskytuje zrovna na tom sedmnáctém. Šance jej najít byla tedy tehdy jedna ku dvaceti. Ale víc jsme dělat nemohli a neuměli. Ani gen naklonovat, ani zjistit přesné umístění na chromozomu, na to tehdy nebyly nástroje ani metody. Takže nám vyšla v odborném tisku pěkná práce, ale tím jsme skončili.

\* Až přišel bouřlivý rozvoj genetiky v devadesátých letech...

A tehdy jsme se k našemu genu vrátili a snažili jsme se najít jeho molekulární podstatu. Uplynulo dalších deset let, vyšlo asi deset prací, vystřídal se na tom několik studentů, posledních deset let nejvíc Zdeněk Trachtulec z mé skupiny - a vyvrcholilo to tím, že se nám skutečně podařilo v oblasti, kde je asi dvacet genů, najít ten jeden, o kterém víme, že je odpovědný a nezbytný pro to, aby byla myš-kříženec neplodná.

\* Při vší úctě, co je vlastně na vaší práci tak výjimečné, že vám ji přijali do tak exkluzivního časopisu, jako je Science?

Všichni víme, že se může zkřížit osel a kůň. Sice zplodí potomka, ale je to neplodná mula. Ale gen, který brání tomuto mísení druhů, ještě nikdo u obratlovců neidentifikoval. Modelem pro studium hybridní neplodnosti je ovocná muška drozofila. Od třicátých let až do současnosti se vědcům podařilo identifikovat mezi blízkými druhy drozofil jen dva geny hybridní sterility. My jsme tento gen, který rozhoduje o izolaci blízkých druhů, jako první našli u obratlovců. To se dosud nikomu nepodařilo. A to je asi ten hlavní důvod, proč jsme se dostali do Science.

\* Role tohoto genu tedy je - co příroda jednou rozdělila, už nelze znovu spojit?

Přesně tak. Když se vyvine u jakéhokoli tvora varianta, ze které by mohl vzniknout nový druh, tak je zpočátku samozřejmě v menšině. Teoreticky se uvažuje, že jedna březí samice (nebo malý počet jedinců), která se dostane třeba na ostrov, kde nežijí jiní zástupci tohoto druhu, stačí na to, aby dala vzniknout novému druhu. Její mláďata se mezi sebou zkříží, a další generace znovu... a postupně se dál a dál vzdalují původnímu druhu. Kdyby se tato menšinová skupina dostala opět do kontaktu s většinou populací a začala se s ní křížit, všechno to nové se rozhází a rozplyne. Jako byste křížila jezevčičky s kokršpaněly, vlastnosti jezevčičky se začnou opět vytrácet, až zmizí. Jenže příroda to zařídila tak, aby to od určitého bodu, od určité evoluční vzdálenosti už nešlo. Nový druh si se starým už od určité chvíle nemůže vyměňovat geny.

\* A jak taková bariéra technicky funguje?

Nejjednodušší bariéra je zeměpisná - když se nový druh dostane na ostrov, kde se původní druh nevyskytuje. Ale taková situace ve skutečnosti nastane málokdy. Nejčastěji má tato bariéra genetickou podobu. Objevují se postupně mutace genů, které způsobí, že od určité doby se „noví“ a „staří“ při vzájemném setkání spolu vůbec nekříží, nebo se ještě kříží, ale jejich potomci už jsou neplodní - a to je právě hybridní sterilita. Tento typ neplodnosti umožňuje, aby se ty dvě nové formy života vyvíjely odděleně a za nějakou dobu - třeba za pět set tisíc let - pak může vzniknout úplně nový druh, který už s tím původním vůbec nekomunikuje.

\* Takže gen, který jste objevili a popsali, je vlastně jakýmsi nástrojem přírody k zvyšování rozmanitosti života?

Ano, přesně tak. Bez existence oné bariéry by se totiž nemohl vyvíjet život. Všechno by splývalo a nikdy by nevznikly nové druhy. My to ukazujeme na modelu myší, ale platí to i na mnohem jednodušších i složitějších organismech - jen se toho o nich ví ještě míň.

\* A co u člověka?

U lidí hybridní sterilita zaplatpánbůh neexistuje. Jednotlivé lidské varianty, ať jim říkáme rasy nebo populace, jsou pořád jedním druhem. Eskymák s černochem bez problémů zplodí zdravé plodné děti. U lidí není ani stopy po jakýchkoli izolačních mechanismech podobných těm, které zafungovaly u našich myší. Poddruhy *musculus* a *domesticus* jsou na první pohled k nerozeznání, ale genetických rozdílů už je mezi nimi tolik, že při křížení, nastane-li vůbec, už vznikají neplodní hybridy. My je v laboratoři dokážeme zkřížit. V přírodě se vyskytují oba druhy, ve východní Evropě, a tedy i u nás, žije hlavně *musculus*, v západní *domesticus*. Kontaktní zónu mají oba poddruhy někde na bavorských hranicích. Když se setkají, z jejich spáření už mohou vzniknout jen neplodní potomci. Jejich genom už se nikdy nesmíchá. U lidských populací tohle není, my jsme si velice příbuzní.

\* Váš výzkum je tak vlastně silným argumentem proti rasismu...

Doba, před kterou se jednotlivé lidské populace rozešly z Afriky všemi směry, je na počet generací z evolučního hlediska směšně krátká. Myši *domesticus* a *musculus* se vyvíjejí nezávisle již půl milionu let - a ještě nejsou od sebe úplně izolované, ještě existují populace, které se mohou křížit. Pokud by někdo chtěl dělat závěry o genetické hodnotě té které lidské populace po pár tisících let izolace, je to zcela absurdní. Porovnejte vlčáka, kokršpaněla, jezevčíka a čínského pudla - na první pohled se od sebe liší neskonale víc než běloch od Asiata nebo běloch a černochoch, a stále se mohou křížit. A ani genetik, ani chovatel vůbec nepochybuje o tom, že jde stále o jeden a týž druh. Ostatně, teď se psí plemena budou dokonce používat jako model pro studium lidských populací.

\* Může tedy objev vašeho genu pro neplodnost nějak pomoci v poznání příčin lidské neplodnosti, když hybridní neplodnost neznáme?

Zcela jistě ano. My dosud nevíme přesně, jak tento gen působí neplodnost, ale víme, jak funguje na obecné úrovni. Náš gen je aktivní výhradně v pohlavních buňkách -samčích i samičích - a je nezbytný pro jejich normální funkci. Zapíná a reguluje jiné geny, nespí tedy a nečeká, až vznikne hybrid, aby mohl konat svou práci. Takže je téměř jisté, že jeho porucha u člověka vede k mužské neplodnosti, možná v některých formách způsobuje i ženskou neplodnost.

\* Předpokládám, že tento gen není jediný, který tu hraje roli.

Jistě, už víme o jednom dalším na chromozomu X, budeme se snažit najít další geny, se kterými náš gen komunikuje, a které tudíž budou zřejmě součástí sítě způsobující hybridní neplodnost. Odhadujeme, že budou nejméně tři, ale možná pět nebo deset.

\* Využijí vaše objevy teď i lidští genetiky, aby zkoumali, jaká je role „vašeho“ genu v lidské neplodnosti?

Řekl bych, že určitě. Minimálně jej přidají na seznam podezřelých genů, na které je záhodno se podívat, když se ptáme na mužskou neplodnost bez jasné příčiny.

\* Neplodnost je teď ve vyspělých zemích velké téma...

To rozhodně. Zvláště mužská plodnost se prudce snižuje a nikdo pořádně neví, čím to je. I když samozřejmě víme, že příčiny nejsou biologické, jde o vzájemný vztah genů s

vnějším prostředím, tedy s tím, co dýcháme a jíme. Určitě nejsme degenerující větev primátů.

\* Kolika Čechům se podaří jako vám - dostat se se svou prací do Science?

Za posledních deset let je tam 30 publikací s nějakou českou adresou. Práce primárně české - kde je česká adresa ta hlavní, korespondující -jsou tam tři. A my jsme čtvrtí.

\* Je to tedy velký svátek pro českou vědu...

No, nepřehánějte, je to hlavně velký svátek pro nás. A pro mne osobně je velmi příjemné článkem v Science na sklonku kariéry uzavřít téma, se kterým jsem začal na startu svého vědeckého působení. Mám dobrý pocit, že se to povedlo dotáhnout. I když otázek je stále mnohem víc než odpovědí.

\*\*\*

Lidské varianty, tedy rasy či populace, jsou pořád jedním druhem. Eskymák s černochem bez problémů zplodí zdravé plodné děti.

Foto popis| MYŠÍ GENETIK. Před třiceti lety, na začátku své vědecké kariéry, začal Jiří Forejt pátrat po genu pro hybridní sterilitu. Dnes může říci: Našel jsem!

Foto autor| FOTO: MAFA - DAN MATERNA

O autorovi| EVA BOBŮRKOVÁ, redaktorka MF DNES

URL| <http://archiv.newton.cz/mf/2008/12/12/558461f24dddee1b41cb3dfb192ca13a.asp>