

Kdy vypneme vadné geny?

Epigenetika. Poměrně nový vědecký obor a hlavně termín, na který se odvolává spousta biologických, antropologických, sociologických, ale i psychologických studií. Zkoumá přenos informací mezi organismy z generace na generaci, avšak způsobem, kdy není informace uložena přímo v DNA (tím se zabývá genetika). „Spousta mechanismů, které se i v odborné literatuře označují za epigenetické, ve skutečnosti epigenetické vůbec nejsou,” říká prof. PETR SVOBODA (45), vedoucí oddělení epigenetických regulací z Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR.





GENETIKA VS. EPIGENETIKA

■ Epigenetika je poměrně nový vědecký obor, kterému se hanlivě přezdívá špinavá genetika. Jak se na tento název jako biolog díváte?

Já epigenetiku vidím spíš jako rozšíření genetiky. Genetický program totiž může fungovat v různých variacích, o což se stará právě epigenetika. Je to taková nadstavba. Jako když si představíte auto z výroby. Všechna, která vyjedou z linky, jsou identická, ale každý řidič už si pak individuálně nastaví zrcátka, sedačku a volant. Což je v podstatě epigenetika, která si geny nastaví tak, aby organismus fungoval. Dnes se ale termín epigenetika používá v nesutečném počtu významů, které s tím původním nemají nic společného. Spousta mechanismů, které se i v odborné literatuře označují za epigenetické, ve skutečnosti epigenetické nejsou a těch skutečně doložených epigenetických mechanismů je opravdu jen pár.

■ Co přesně tedy epigenetika je?

Epigenetika se zabývá přenosem informací mezi organismy z generace na generaci, a to způsobem, kdy není informace uložena v DNA, ale ve třech hlavních typech molekulárních mechanismů, které se například projevují jako značky na DNA.

■ Jak epigenetické značky vypadají?

Podobně jako lepicí papírky Post it. DNA je zabalená ve strukturách, kterým se říká nukleozomy. Ty jsou seřazené za sebou a mezi sebou mají asi sto nukleotidů, stavebních kamenů DNA. Z nukleozomů trčí do prostoru takové ocásky, kterým se říká histonové ocásky, na které se mohou navěsit různé chemické značky. Značka, která na

něm visí, nám tak může označovat, jestli má být DNA v nukleozomu aktivní, nebo neaktivní. To znamená, že když se na značce objeví zákazová informace, gen aktivní nebude. Buňka si to umí pamatovat a přenést tuto informaci při dělení do další generace dceřinných buněk.

■ Neměly by být zapnuty všechny geny?

Právě že ne, protože každá buňka má jiné vlastnosti a potřebuje jen některé z genů. Nervová, svalová nebo jaterní buňka potřebuje jiný metabolismus k tomu, aby správně fungovala. Proto takových dvacet třicet procent genů každá buňka vůbec nepoužívá.

„Umíme zjistit, které geny máme vypnuté a zapnuté.“

■ K čemu nám může epigenetika sloužit?

Epigenetika se podílí na všech možných procesech, třeba i na vzniku rakoviny. Její hlavní funkci je regulace vývoje a nastavování aktivity genů v živém organismu. Pokud se tedy nějak poškodí gen a jeho vadná funkce přispěje k rakovině, může nám epigenetika sloužit k cílenému vypínání a zapínání takových vadných genů, aniž bychom nějakým způsobem měnili sekvenci DNA nebo geny samotné.

■ Geny je tedy opravdu možné cíleně zapínat a vypínat?

Samotná aktivace nebo inaktivace genů není epigenetika. To, co odlišuje epigene-

Oba vědecké obory se pohybují v říši biologie a oba řeší problematiku dědičnosti. Genetika se zaměřuje přímo na jednotky dědičné informace, jímž se říká geny, jsou uloženy v chromozomech v buněčném jádru a chemicky mají podobu šroubovice DNA. Epigenetika naproti tomu studuje změny v dědičnosti, které nejsou zakódovány přímo v DNA. Zkoumá změny chování našich genů vlivem dalších buněčných změn a také to, jak se geny mění následkem chování lidí samotných.

tiku od běžné regulace genů je to, že tam musí být nějaký prvek paměti a přenosu informace. Přičemž ten přenos může být buďto z jedné buňky do druhé při jejich dělení, nebo i mezigeneračně na úrovni celého organismu. Přenos z buňky na buňku funguje například při vývoji organismu. Buňka je k vývoji „naprogramovaná“ a součástí toho programu je, že si buňka taky pamatuje, co byla. Na základě této paměti se vyvíjí, jak má. U mezigenerační epigenetiky si zase potomci pamatují, respektive v jejich DNA nebo v regulaci jejich genu je nějakým způsobem poznačené, co zažili jejich rodiče. Taková mezigenerační epigenetická paměť je ale poměrně vzácná a její mechanismy se příliš neznají. Ví se, že některé takové fenomény existují, ale jakým způsobem fungují, se většinou neví.

■ Umíme už nějaké poškozené geny cíleně vypnout nebo je opravit?

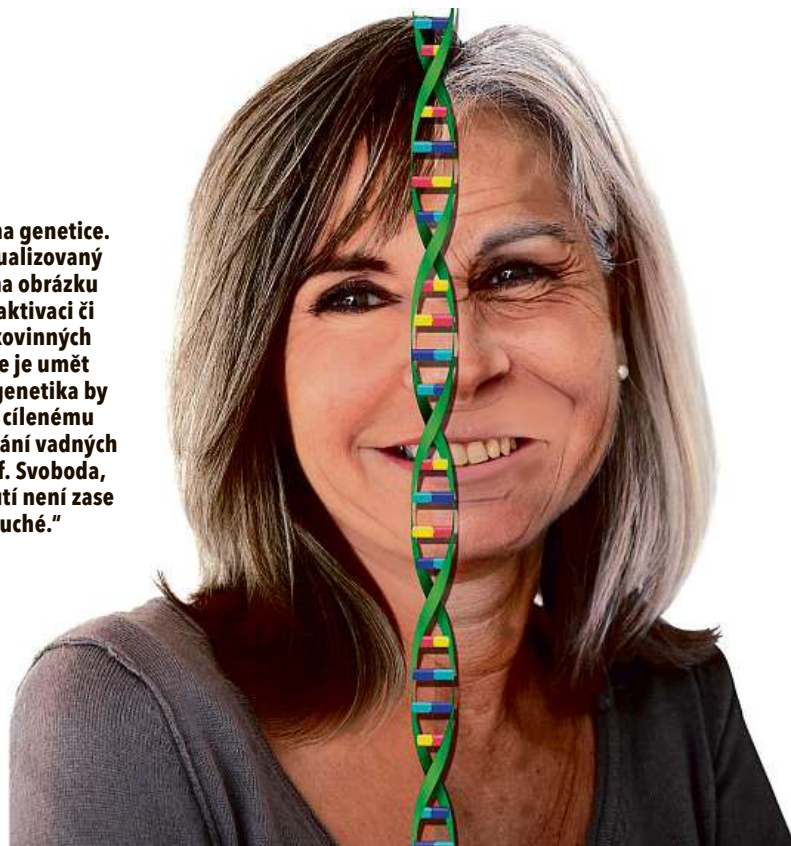
Umíme zjistit, které geny máme vypnuté a zapnuté. To je současnost. Dokonce jsme schopni na jednom konkrétním genu v buněčné kultuře značky pozměnit a s trochou

práce se dá gen cíleně aktivovat nebo inaktivovat. Problém je, že to je pravděpodobnostní záležitost. Odehrává se to na misce v buněčné kultuře, kde máte deset milionů buněk. Ve sto tisících buněk se nám to podaří a na těch můžeme bádát. Pořád to ale znamená, že se nám devadesát, devadesát devět procent buněk změnit nepodařilo. My je v laboratoři můžeme zahodit, ale pro nějakou terapii je to nepoužitelné. Protože pokud je ovlivnitelné pouze jedno procento buněk, je to malá úspěšnost pro to, aby byla metoda použitelná pro nějakou léčbu. Pro lidskou terapii bude tato cesta ještě dlouhá.

■ Co všechno jsme schopni epigeneticky zdědit?

To je těžko říct. Někteří mají představu, že dědíme strašně moc. Jiní, ke kterým tedy patřím i já, to vidí spíš redukcionisticky a tvrdí, že toho naopak epigeneticky dědíme poměrně málo. Když zůstaneme u epigenetiky, tak víme, že poválečná generace měla nějakým způsobem ovlivněný metabolismus, který vycházel z hladových let jejich rodičů. Tento efekt se dá simulovat i na myších modelech. Problém ovšem je, že neznáme mechanismus, jakým k tomu dochází. Víme, že metabolismus je ovlivněný životním prostředím, ale tahle změna a nastavení budoucího metabolismu se musí nějakým způsobem dostat do zárodečných buněk, tedy do spermií a vajíček. Jakým způsobem se ale ovlivnění metabolismu rodiče promítne do nastavení genů ve vajíčku nebo ve spermii a následně do nastavení metabolismu potomka, tam tápeme. Zároveň totiž není jasné, jakým způsobem do

Stárnutí závisí na genetice. Tak vypadá vizualizovaný výhled dámy na obrázku s ohledem na aktivaci či deaktivaci rakovinových genů. Budeme je umět vypnout? „Epigenetika by měla sloužit k cílenému vypínání a zapínání vadných genů,” říká prof. Svoboda, „ale její ovládnutí není zase tak jednoduché.”



„Rodiče nám předávají geny i mikroflóru.“

toho vstupují všechny další faktory včetně bakterií, které s námi žijí a které si živíme ve střevch. Rodiče nám totiž nepředávají jenom naše geny, ale i celou mikroflóru, protože s nimi žijeme ve stejném prostředí. A zda je tento efekt způsoben epigenetikou, nebo právě mikroflórou, jasné není. Experimenty totiž ukazují, že právě střevní mikroflóra může u myši zásadně ovlivnit to, zda budou, nebo nebudou obézní.

■ Funguje to stejně i u lidí?

Některé firmy už se snaží vydělat na tabletkách na oživení mikroflóry, které v sobě obsahují „hubený“ fenotyp, ale jak to bude fungovat, to těžko říct. Protože není úplně jasné, jak to v těch bakteriích funguje a jakým způsobem interreagují se svým hostitelem a zda mu pomohou srovnat nebo nastavit jeho metabolismus. V řadě případů jsme v biologii na úrovni, kdy fenomény známe, víme, že následující generace nějakým způsobem získala informaci od té předchozí, tušíme, kde asi by se to dalo hledat, ale přesně nalezený mechanismus a jakým způsobem se ty informace z generace na generaci přenášejí, nevíme. Zvlášť u savců. U bezobratlých živočichů se dá experiment udělat. Můžeme jim zmutovat jeden gen po druhém a najít konkrétní gen, který je zodpovědný za epigenetický přenos informace, ale u komplexních živočichů, jako jsou savci nebo obratlovci, zatím víme pouze to, že tyto fenomény existují. Ale jejich molekulární mechanismy pořád popsány nejsou.

■ Můžeme ale říct, že se dá epigeneticky zdědit paměť? Vědci z Brna přišli na to, že se dá zdědit stres, který zažívali rodiče dětí, kteří přežili holokaust.

Tohle je zrovna případ, kdy se dá těžce rozhodnout, co, kdy a jak se vlastně přenášelo. Jasné je, že stres rodičů nějakým způsobem nastavil tento mechanismus i u dětí. Jestli je to ale dáno tím, že během těhotenství získával plod nějaké signály, na které pak

„Poválečná generace měla ovlivněný metabolismus, který vycházel z hladových let jejich rodičů. Tento efekt se dá simulovat i na myších. Problém ovšem je, že neznáme mechanismus, jakým k tomu dochází.”





Společenské postavení rodičů zásadním způsobem ovlivňuje budoucnost jejich dětí. Statisticky se ukazuje, že to má vliv i na rozhodování, zda budou např. studovat vysokou školu. „To už ale není věc epigenetiky, nýbrž vzdělávacího systému a selhávání státu,“ říká prof. Svoboda.

reagoval, nebo jestli je to skutečně paměť, která je předaná, je otázka. Protože spouštěč a způsob interpretace a zapsání signálu rozhodují o tom, jak moc jde o epigenetický systém. Existují totiž dvě možnosti. Můžeme tvrdit, že se stres buďto nějak krevním oběhem přeneše na potomka, který si jej pamatuje, nebo že se obtiskne už ve vajíčku nebo ve spermii, a tudíž se potomkovi předá už v okamžiku, kdy se nachází v jednobuněčném stadiu. My to ale netušíme.

■ Proč se stres vůbec do dalších generací přenáší?

Tento jev se v přírodě objevuje zřejmě proto, aby měli potomci nějakou výhodu, aby byli odolnější a připraveni na horší podmínky. To samé funguje třeba s nastavením metabolismu nebo využitím energie. Jakým způsobem se to ale přenáší, to je těžko říct. V tomto případě, u potomků lidí, kteří přežili holocaust, můžeme pouze vysledovat statisticky významný rozdíl. Ukazuje se, že je tam nějaká souvislost, ale jakým způsobem a čím je tato korelace způsobená, v tuhle chvíli nevíme.

■ Nedá se to nějak otestovat na myších?

Žádný z těch mechanismů zatím není dobře otestovaný a právě ani na myších není doložené, že se skutečně jedná o ten či ten. Při experimentech je nesmírně těžké odfiltrovat všechny ostatní cesty přenosu. U lidské populace znáte jenom souvislosti, které můžete měřit a porovnávat, u myší už máte lepší možnosti, ale zabránit tomu, aby při nastavení metabolismu samice nesdílely třeba právě střevní mikroflóru se svými potomky, je hrozně komplikované. Dá se to ještě zajis-

tit třeba při přenosu z otcovy strany, protože samce můžete připustit a pak jej od mláďat oddělit, ale jak se skutečně zapíše informace do vajíčka nebo spermie negeneticky a předá se dál na potomka, opravdu nevíme.

■ Američtí antropologové přitom přišli s tvrzením, že se epigeneticky dědí chudoba. Jak je to možné?

No, to já nevím (*smích*).

■ Jste k tomuto tvrzení skeptický?

Tohle zavání eugenikou. Prostředí nás samozřejmě ovlivňuje, ale je otázka, co budeme zahrnovat do epigenetiky. Jestli do ní

„Člověk je soubor organismů, které žijí pohromadě.“

budeme zahrnovat informace, které jsou nějakým způsobem v našem biologickém systému uloženy, nebo jestli do ní budeme zahrnovat i informace, které se šíří sociálně, skrze rodinu, předávání informací a peněz svým potomkům. Protože to jsou také informace, ale já bych je do epigenetiky nezahrnoval. Je známo, že společenské postavení rodičů zásadním způsobem ovlivňuje to, jestli budou jejich děti studovat vysokou školu, ale to není věc epigenetiky, nýbrž vzdělávacího systému a selhávání státu. Tohle nemá s epigenetikou nic společného.

■ Takže žádná epigenetická značka chudoba na DNA neexistuje?

Ne. Ani genetická, ani epigenetická. Tohle jsou úvahy, které některé lidi fascinují, ale

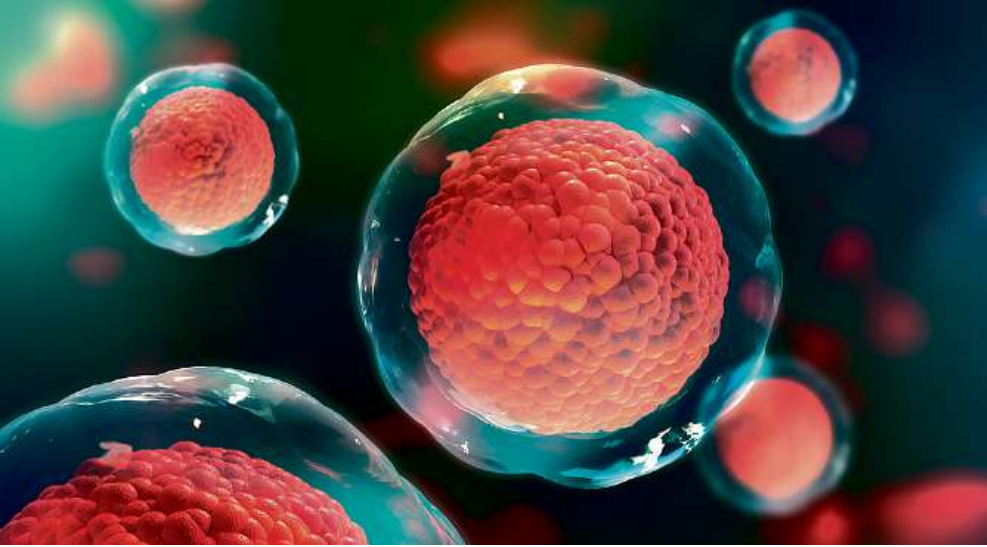
z mého pohledu biologa a člověka, který studuje genom, mi přijdou hrozně falešné.

■ Ve Skandinávii vědci studovali podrobnou kroniku jedné zapadlé vesničky, ve které bylo sepsáno, kdy v který rok byla špatná úroda a počasí, a zjistili, že potomci těchto lidí více trpěli diabetem. Tohle není epigenetika?

Nemohu to potvrdit, ani vyloučit. Z pohledu vědy jsou tyhle fenomény fascinující a nikdy nevíte, co zjistíte, nebo kam vás to dovede a co objevíte. Netvrdím, že za tím epigenetika stát nemůže. Může, ale dopracovat se k tomu mechanismu a pochopit, jak funguje, je mnohem složitější a nejde jednoduše shrnout. Vždyť vůbec nevíme, jakým způsobem jim jejich životní prostředí ovlivnilo již zmiňovanou mikroflóru. My nejsme pouze lidé. Jsme soubor mnoha různých organismů, které žijí pohromadě s jedním lidským tělem. Bakterie máme v dutině ústní, na kůži, ve střevěch. Zrovna střevní bakterie a jejich interakce s tělem mohou ovlivnit metabolismus cukrů. A ten může ovlivnit produkci inzulinu, a když se buňky produkující inzulin vyčerpají a budou ve stresu, přestanou dobře fungovat a vznikne vám diabetes. Ale jaký řetěz událostí k tomu povede? Jestli je to takhle nebo jestli se tahle informace skutečně zapíše do všech buněk v těle, včetně vajíček a spermií, to jasně není. Epigenetický fenomén



I stres se přenáší z generace na generaci. Proč? „Patrně aby měli potomci nějakou výhodu, aby byli odolnější a připraveni na horší podmínky.“



je to v tom smyslu, že se projeví za několik generací, ale způsob, jakým k tomu došlo, jestli to je skutečně epigenetika nebo pouze důsledek nějakých jiných procesů, to je otázkou.

■ Mikroorganismy v našem těle nás tedy ovlivňují víc než epigenetické značky?

Z analýz je zatím zřejmé, že naše interakce s prostředím ovlivňuje naši fyziologii opravdu hodně. Uvidíme za několik generací. Lidé se nevyvinuli, aby bydleli v paneláku plném nábytku z obchodu IKEA. Uvidíme, jakým způsobem naše životní prostředí a naše standardy života, které považujeme za běžné, ovlivní třeba českou populaci.

■ Je tedy možné, že jednou budeme mít na genech značku IKEA?

To asi ne. Ale třeba pít vody z plastových lahví, z nichž se uvolňuje bisfenol, a dýchat různých pryskyřic, kterými je slepena dřevní drů, ze které se nábytek vyrábí, nás

organismus ovlivňovat můžou. Znáte přeci vůni nového nábytku. Když ji cítíte, nějakým způsobem to něco signalizuje mozku, čímž se spouští biologická reakce. Jak se projeví, ale uvidíme za deset dvacet let.

„I vůně nábytku něco mozku signalizuje.“

■ O epigenetice se hodně mluví také v souvislosti s psychologií, což vy ale popíráte. Opravdu nic takového neexistuje?

Když trénuju studenty, jak nepsat vědecké práce, ukazují jim příšerné publikace. Jednou z nich je práce z Kanady, kde studovali epigenetické značky na mozcích sebevrahů a dospěli k tomu, že na jednom místě v mozku jsou epigenetické značky v DNA častější a že tam tudíž nějaká souvislost je.

„Takových dvacet třicet procent genů každá buňka vůbec nepoužívá.“ Proč? A jak je ovládnout? Tím se zabývá epigenetika.

Ta práce je špatná, experiment je blbě udělaný, ale v literatuře se to bere jako jeden z případů, kdy se v mozku sebevrahů epigenetické značky našly. Že šlo ale o sebevrahy, kteří všichni měli fyziologické změny na mozku, které vyplývaly z týrání v dětství a závislosti na alkoholu, už nezohledňovali. Přitom tohle byla příčina. Sebevražda byla důsledek. V mozcích závislých lidí najdete spoustu fyziologických změn, které jsou ovšem důsledkem jejich závislosti, nikoliv příčinou. Proto jsem k těmto pracím skeptický.

■ O existenci epigenetických značek ale pochybnost není. Jak dlouho musí být člověk nějakým vlivům vystaven, aby se taková značka na DNA vytvořila?

To se takhle říct nedá. Záleží na konkrétním místě. Jsou místa, která jsou labilní, kde ty značky vznikají a zanikají, a jsou místa, kde jsou značky dané a měnit se nebudou. My třeba víme, že se během vývoje tyto značky přepisují hodně. U lidí je to během několika prvních rýhování. Říká se tomu epigenetické reprogramování.

■ Proč se to děje?

Vemte si, že se vám najednou spojí dvě DNA, jejichž genetická informace se do té doby využívala k vytvoření spermie a vajíčka. Najednou se oba ty genomy otce a matky spojí v oplodněném vajíčku a ty takzvané zygoty musí nastartovat kompletní vývoj z jedné buňky. Proto musí vymazat své předchozí programy a nastartovat nový, který začne vyvíjet organismus.

■ Je ještě nějaké období, ve kterém se naše epigenetické značky hodně přepisují?

Ještě je jedno reprogramování během embryonálního vývoje, které přenastavuje epigenetické značky od rodičů v budoucích pohlavních buňkách potomka. Tohle nastavení se musí v prapohlavních buňkách embrya vymazat a nastavit podle jeho pohlaví. Vaše DNA je složená z genů, které vám dala matka a otec, a během vývoje se děje to, že některé značky na genech, které vám daroval otec, si matka ve své DNA jakoby natruc vypne. Říká se tomu imprinting a zhruba z pětadvaceti tisíc genů je zhruba sto genů, které fungují jenom v jedné kopii. Všechny ostatní geny fungují ve dvou kopiích, ale u těchto sto genů jich otec část ve své DNA vypne a druhou část vypne matka, takže v potomkovi ty geny fungují buďto jenom z matčiny, nebo z otcovy kopie.





■ Hádají se mezi sebou, co si vzájemně vypnou?

Ano a někdy se tomu říká válka pohlaví, kdy se zdá, jako by si to dělali naschvál. Hodně se tím zabírají evoluční biologové, kteří tu myšlenku milují. Jde o to, že v organismech, které mají placentální vývoj, nese samice velikou investici do embryonálního vývoje potomka, protože ho v sobě musí nosit, živit a sama musí přežít. Proto potřebuje nějakým způsobem kontrolovat růst a vývoj potomka. Zatímco zájem otce, tedy alespoň u savců, je ten, aby byl jeho potomek co největší. Proto jsou z matčiny strany imprintované geny, které podporují vývoj a růst, potlačovány. Ale je to jenom hypotéza.

■ Dělá to matka proto, aby byla schopná porodit?

Spiš aby její potomek nerostl tak rychle. Ale jak říkám, je to jenom hypotéza, která se objevila, když bylo popsáno pár prvních imprintovaných genů. Nějaké racionální jádro má. U organismů, u nichž dochází k vnitřnímu oplození a potomek se vyvíjí uvnitř matky, se skutečně zájem, investice a strategie obou pohlaví rozcházejí. Neviděl bych to ale jako válku pohlaví, jak se o tom mluví, jde spíš o regulace, které se objevily během evoluce, aby navzájem kompenzovaly různé změny aktivit genů, ke kterým docházelo. Tohle je ale

jeden z čistě epigenetických mechanismů, který popsán máme.

■ Jaké jsou další?

Epigenetický mechanismus je například inaktivace X chromozomu. Samice savců mají dva chromozomy X, samec má X a Y a během vývoje musí buňky kompenzovat to, že mají různou dávku chromozomu. U samic savců proto dochází k tomu, že se jeden z těch X chromozomů vypne. Buňka

„Genetický zájem otce je, aby byl potomek největší.“

si pak pamatuje, že byl vypnutý a zůstane to tak po celou dobu lidského vývoje. Epigenetické mechanismy fungují také u rostlin. Pokud máte třeba květy s dostředivými bílými pruhy na okvětních lístcích, došlo u nich k vypnutí syntézy barviva a buňky, které z toho bílého středu vyrostly, a ony si pamatují, že byla syntéza barviva vypnutá a přenesou to do dalších generací.

■ Do kolika generací se mohou tyto značky přenášet?

To záleží zase na epigenetickém systému, se kterým pracujete. Když se například sleduje nastavení imunitního systému nebo metabolismu u červů, může tam tento efekt

trvat několik generací. Tady si ale musíme uvědomit, že ti drobní červi, se kterými se pracuje v laboratoři, mají reprodukční dobu dva a půl dne, takže pokud se bavíme o generacích, je to doba kratší než měsíc. Zatímco třeba u složitějších živočichů přenos z jedné generace na druhou může zahrnovat epigenetickou paměť, která musí trvat déle než několik měsíců nebo let.

■ Vědec Bruce Lipton ve své knize *Biologie víry* tvrdí, že můžeme naše epigenetické značky ovlivnit myslí. Co si o tom myslíte vy?

Když se budete stresovat, bát se a vaše mysl nebude v klidu, samozřejmě to vaši fyziologii ovlivní. Ale nevím, jestli tomu můžeme říkat epigenetika. Prošli jsme nějakým evolučním vývojem, díky kterému naše tělo spouští spoustu reakcí ne stresové okamžiky. Ta složitost toho systému je ale taková, že vůbec nedokážeme dohlédnout, co všechno může spustit. Poučky o tom, že by měl být člověk v klidu, nestresovat se a hodně spát, jsou určitě pravdivé. Ale určitě nefunguje to, že by mysl kontrolovala geny. Nepopírám, že stres roli hraje a ovlivňuje leccos, tedy i geny. Ale že by se člověk soustředil a kontroloval si tak svůj genom, to opravdu nejde.



Veronika Tardonová