



Popularizace vědy / Popularization of Science

Epigenetika a chybějící dědičnost

Jaroslav Petr

Výzkumný ústav živočišné výroby, v. v. i., Přátelství 815, 104 01 Praha 10-Uhřetěves

EPIGENETICS AND MISSING HEREDITY

ABSTRACT The best working definition for the epigenetics is that it is the study of traits heritable through meiosis or mitosis that are not dependent on the primary DNA sequence. Even so, British geneticist Adrian Bird has commented: "Epigenetics is useful word if you don't know what's going on – if you do, you use something else" (Anonymus 2010).

KEY WORDS DNA methylation; histone modifications; noncoding RNA; agouti gene; winter hunger

ABSTRAKT Nejlepší definice epigenetiky říká, že se zabývá studiem vlastností, jež jsou předávány prostřednictvím meiózy nebo mitózy a přitom nejsou závislé na primární struktuře DNA. Britský genetik Adrian Bird k tomu dodává: „Epigenetika je užitečný termín, pokud nevíte, o co jde. Pokud to víte, nazvete to úplně jinak“ (Anonymus 2010).

KLÍČOVÁ SLOVA methylace DNA; modifikace histonů; nekódující RNA; gen aguti; zimní hladomor

Po přečtení lidského genomu propadla řada laiků i někteří odborníci iluzi, že teď už je nalezení molekulární podstaty všech dědičných vlivů jen otázkou času a peněz. Uplynulo více než deset let a genetika a genomika zaznamenaly obrovský pokrok. Přesto nám významná část dědičných faktorů pro tak důležité vlastnosti, jako jsou například sklony k civilizačním chorobám, stále uniká. Mluví se o tzv. chybějící dědičnosti. Její významná část se zřejmě skrývá za tzv. epigenetickými změnami. Je stále jasnější, že dědičné vlastnosti nejsou zdaleka určeny jen informacemi uloženými ve vlastní dvojité šroubovici kyseliny deoxyribonukleové (DNA). Velmi důležitou roli hrají i tzv. epigenetické změny probíhající „na povrchu“ molekul DNA.

CHYBĚJÍCÍ DĚDIČNOST

Tělesná výška má tak významný dědičný základ, že z výšky rodičů není příliš obtížné odhadnout výšku jejich potomků. Z informací vytěžených z kompletního genomu jednotlivce

ale tak přesný odhad udělat neumíme. Genetici už odhalili více než 200 variant DNA, jež promlouvají do toho, jak bude člověk v dospělosti vysoký. Tyto dědičné faktory se však podílejí na celkovém dědičném základu tělesné výšky jen ze 16%. Podobně omezený je náš náhled do tajů dědičných vloh pro závažná onemocnění. Genetici odhalili v lidském genomu zhruba 140 variant DNA, které mají vliv na propuknutí Crohnovy choroby. Ty však reprezentují jen 20% celkové dědičné složky dispozic k tomuto onemocnění. Podobně jsme na tom i s dědičnými sklony k obezitě, diabetu druhého typu, nádorovým onemocněním či kardiovaskulárním chorobám. Řada vlastností má poměrně silné genetické pozadí, ale jednotlivé odhalené varianty lidské DNA k nim přispívají jen slabě. Deset let usilovného bádání odkrylo pouze přísloušnou špičku ledovce dědičných vloh. Ve vědeckých kruzích se bouřlivě diskutuje o „chybějící dědičnosti“.

Část „chybějící dědičnosti“ se zcela jistě skrývá za vzácně se vyskytujícími variantami DNA, jež mají na sledovanou vlastnost mnohem razantnější dopad než dosud odhalené relativně běžné varianty dědičné informace. K jejich odhalení však

budou muset genetici „přečíst“ podstatně početnější kolekci genomů konkrétních lidí, než jaká byla ještě nedávno k dispozici. Naštěstí se utěšeně rozbíhají projekty, jako je The 1000 Genomes Project, které si kladou za cíl odhalit právě tyto vzácné, avšak o to „razantnější“ varianty lidské DNA.

Významná část „chybějící dědičnosti“ se může skrývat za tzv. epigenetickými změnami. Ty na rozdíl od mutací, delecí, insercí nebo inverzí nepostihují pořadí „písmen genetického kódu“ (bází) v molekule DNA, ale odehrávají se na jejím „povrchu“. Takové „obalení“ DNA má velmi výrazný vliv na aktivitu jednotlivých genů i celých genových skupin. Ukázalo se, že epigenetické faktory jsou na mnoha úrovních ovlivnitelné faktory vnějšího prostředí a jejich pozměněný vzor je předáván z rodičů na potomky i v několika po sobě následujících generacích. Jde tedy o dědičnost, jež není zapsána do primární struktury DNA a je navíc překvapivě „tvárná“.

ZMĚNY „NA POVRCHU“ DVOJITÉ ŠROUBOVICE

Pod termínem epigenetické změny se skrývá pestrá paleta procesů, jež ovlivňují aktivitu genů. Jednou z nejčastěji studovaných epigenetických změn je bezpochyby methylace DNA. Na dvojité šroubovici DNA se mohou na cytosinu vázat methylové skupiny CH_3 , které obvykle potlačují aktivitu dědičné informace. Brání například vazbě transkripčních faktorů nebo naopak usnadňují vazbu molekul, které nedovolují transkripci daného úseku DNA do molekul kyseliny ribonukleové (RNA). Na cytosin se mohou vázat i hydroxymethylové skupiny CH_2OH a i ty mění aktivitu genů. Další epigenetické změny se týkají histonů, jež ovlivňují aktivitu genů uspořádáním DNA v tzv. nukleosomech. Histony mohou být například acetylovány, methylovány, fosforylovány a všechny tyto změny ovlivňují způsob, jakým je DNA „namotána“ na nukleosom. Zjednodušeně si lze vlákno DNA a nukleosomové jádro tvořené z histonů představit jako nit namotanou na cívce. Když chceme něco podnikat na niti, bude se nám to dařit mnohem snáze, pokud nit na cívce „plandá“, než když je na ní pevně utažena. Podobně je tomu i s aktivitou genů na DNA „navinuté“ těsně či volně na různě modifikovaných histonech. Aktivitu genů určují samozřejmě i transkripční faktory, různé malé nekódující molekuly RNA (například tzv. mikroRNA) a mnoho dalších molekul.

Buněčný arzenál pro epigenetické změny je tedy nesmírně bohatý a možnosti, jež organismům a jejich buňkám k ovlivnění funkcí genomu nabízí, se zdají nepřehledné.

NÁPRAVA REZAVÝCH MÝŠÍ

Názornou ukázkou moci epigenetických změn předvedl tým amerických genetiků v čele s Randym Jirtlem z Duke University. Využili kmene myši, které mají hypomethylovaný (tedy methylovou skupinou nedostatečně „obalený“) gen *agouti*. Gen má díky hypomethylaci silně zvýšenou expresi. Dalo by se o něm říci, že jede „zakázanou rychlostí“. Projevem nad-



Obr. 1. Památník v nizozemském Leeuwardenu věnovaný ženám, které během „hladové zimy“ na přelomu let 1944 a 1945 rozvážely po Nizozemsku na bicyklech potraviny pro uprchlíky. Pramen: Wikimedia.

měrné exprese genu *agouti* je nejen celkem nápadné rezavé zbarvení, ale i silný sklon k obezitě a nádorovým onemocněním. Hypomethylovaná varianta genu se dědí z pokolení na pokolení a rezavé matky náchylné k tloušťnutí a rakovině rodí rezavá mláďata se stejnými dispozicemi. Pokud jsou však březí myši krmeny dietou bohatou na látky, jež jsou vydatnými donory methylových skupin (například vitamínem B_{12} , cholinem, betainem), dochází v plodu k methylaci DNA včetně „nahého“ genu *agouti*. Míra methylace genu se dostává do normálu a normalizují se i funkce organismu potomka. Ten se rodí s běžným tmavohnědým kožíškem a navíc beze sklonu k obezitě a nádorovým onemocněním. „Normalizovaný“ methylační vzor je mládě s to předat vlastním potomkům. Výsledky pokusu, které nápadně připomínají zjednodušené a zkrácené interpretace teorií Jeana-Baptista Lamarcka (1744–1829), nahánějí mírné mrazení. Je zřejmé, že funkce genů a dědičnost je do značné míry tvárná a máme nad ní prostřednictvím epigenetických změn překvapivě velkou moc.

HLADOVÁ ZIMA V NIZOZEMSKU

Existenci podobných epigenetických změn u člověka potvrzují následky tragédie, ke které došlo na sklonku války v Nizozemsku okupovaném nacistickým Německem. V září roku 1944 se blížila k Nizozemsku fronta a na železnici došlo ke stávkám, které měly podpořit postup Spojenců. Němci v odvetě zakázali dovoz potravin do západního Nizozemska. Vypukl hladomor známý jako Hongerwinter čili „hladová zima“, který si vyžádal asi 10 000 obětí na životech. Ve velkých městech, jako je Amsterdam, klesal denní příjem potravy pod 1000 kilokalorií. K zlepšení došlo až po osvobození Nizozemska v květnu 1945 (obr. 1, 2).

Ženy, které byly během „hladové zimy“ těhotné, porodily nápadně malé děti. Ty byly menší než jejich sourozenci, kteří se narodili týmž rodičům v příznivějších časech. To nebylo nijak překvapivé. Když však tyto děti dospěly, přiváděly na svět opět

menší potomky. Jak u dětí „hladové zimy“ tak i jejich potomků jsou patrné i odlišné sklony k onemocnění některými metabolickými chorobami nebo chorobami kardiovaskulárního systému.

Mnozí experti to považují za zjevné následky epigenetické změny navozené nedostatkem živin u „dětí hladové zimy“ a děděné další generací. Předpokládají, že genom embrya a plodu je z epigenetického hlediska „tvárný“ a reaguje na změny v prostředí, například na nedostatek živin. Embryo nebo plod reaguje epigenetickými změnami na nastalou „kričovou situaci“ tak, aby jeho organismus vyvázl z této zkoušky s co nejmenšími následky. Může například potlačit funkce genů, které zajišťují růst organismu, aby vyšel s tím málem živin, které se mu nabízí. Evolučně se mohlo ukázat jako výhodné, aby takovou epigenetickou adaptaci zdědila i příští generace a byla připravena pro případ, že krize nepoleví.

DĚDIČNÝ PROBLÉM OBÉZNÍCH OTCŮ

Úrovní, na kterých lze navodit epigenetické změny v organismu, je hned několik. Jednou z nich je bezpochyby dramatický proces tvorby pohlavních buněk čili gametogeneze. Při něm dochází k rozsáhlým změnám k nukleosomům. Ve spermiích jsou například histony vystřídány protaminy. Dochází také k změnám v metylaci DNA. Jakýkoli zásah do těchto procesů se může projevit u potomstva. Hmatatelný důkaz podala zcela nedávno studie australského týmu vedeného Margaret Morrisovou z University of South Wales v Sydney zveřejněná prestižním týdeníkem *Nature* (Ng et al. 2010)

Morrisová a její kolegové krmili laboratorní myšáky vysokokalorickou dietou a dohnali zvířata k obezitě a diabetu druhého typu. To nebylo nijak překvapivé. Šokující je zjištění, že sklon k diabetu mají i potomci těchto myšáků a to dokonce i v podmínkách, kdy nekonzumují vysokokalorickou stravu a nejsou obézní. Diabetes druhého typu se tak stává čímsi jako „dědičným hříchem“, jehož není tak snadné se zbavit. Ve slinivce potomků obézních myšáků je změněna exprese 642 genů typických pro tento orgán. Sekvence příslušných genů se u otců ani jejich potomků nezměnily. Dědění dispozic je podle Morrisové dáno epigeneticky. Přesný mechanismus ale není jasný. Změny v metylaci DNA se zřejmě na tomto procesu významněji nepodílejí. Do úvahy připadá například modifikace histonů nebo změny v nekódujících molekulách RNA.

„Rozhodně to neznamená, že když muž ve dne sní hamburger a v noci pak počne dítě, bude mít potomka s dysfunkcí beta-buněk,“ říká v komentáři pro *Nature* Tracy Baleová z University of Pennsylvania, která se zabývá vlivem epigenetických změn na lidské zdraví.

Morrisová poukazuje na fakt, že v ekonomicky vyspělých zemích má významný podíl žen v reprodukčním věku buď nadváhu, anebo jsou obézní. Totéž platí i o otcích.

„Možná to ovlivňuje gamety tak, že se některé dispozice přenášejí na další generaci,“ říká Margaret Morrisová.



Obr. 2. Keramická reliéfní kachle Petera de Wita vzdává hold nizozemským hospodynám za to, jak vzdorovaly válečné „hladové zimě“ a dokázaly na plotně „z ničeho udělat aspoň něco“. Pramen: Wikimedia.

CO SI V MLÁDÍ PROŽIJEŠ ...

Dalším významným obdobím z hlediska možnosti navození epigenetických změn se ukazuje život časně po narození. Prokázala to například studie biologů pracujících pod vedením Moshe Szyfa z montrealské McGill University a Michaela Meaneyho z Douglas Mental Health University Institute v téže městě (Weaver et al. 2004). Vědci využili toho, že se mezi samicemi laboratorních potkanů vyskytují jak dobré, tak i špatné matky. Ty dobré o mláďata pečují, čistí je jazykem a při kojení vyklenou hřbet, aby měla mláďata snazší přístup k bradavkám. Těm špatným se do ničeho podobného nechce. Zajímavé je pozorovat mláďata odchovaná různými matkami poté, co dosáhnou dospělosti. V mnoha směrech se liší chováním. Samice starostlivých matek například reagují mnohem zdrženlivěji na přítomnost dospělého samce a jsou také odolnější ke stresu. Na vině nejsou změny v nervových obvodech mozku, ale změny ve vybavení receptorovými molekulami pro příjem hormonálního signálu. Potomci různě

starostlivých matek reagují na stejné situace odlišně, protože jejich buňky reagují odlišně na stejné množství hormonu uvolněného do krve. Množství receptorových molekul je poplatné aktivitě příslušných genů. A ta je závislá na methylovaných úsekcích DNA. Mateřská péče tedy má zjevně moc pozměnit methylovanou DNA mláďat.

Moshe Szyf a Michael Meaney se pokusili dokázat, že i lidská DNA může v dětství prodělat v reakci na drastické zážitky epigenetické změny, které nás poznamenají na zbytek života. Provedli analýzy mozků sebevrahů a zjistili, že sebevrazi, kteří byli jako děti těžce zneužíváni, měli výraznou dispozici k odlišné reakci neuronů hipokampu na „stresové hormony“ glukokortikoidy. Rozdíl byl patrný při srovnání s mozky sebevrahů, kteří nebyli zneužíváni, i při srovnání s lidmi, kteří zemřeli přirozenou smrtí. Podobné změny v činnosti mozku jsou většinou připisovány vzniku nových synapsí mezi neurony nebo zvýšené citlivosti synapsí. V tomto případě je však na vině změna v koncentraci receptorů pro glukokortikoidy vyvolaná methylovanou příslušného úseku DNA.

Zdále ne všichni odborníci jsou nakloněni tomu, že je dědičná informace tak náchylná k epigenetickým změnám a že by se měly epigenetické změny přenášet mezi generacemi. Mnohé velmi solidní studie ale dokazují, že to rozhodně není nemožné. Míra, s jakou se tyto procesy uplatňují, bude s postupem času stále jasnější.

ENDOKRINNÍ DISRUPTORY

Člověk vyrábí desetitisíce chemikálií a zhruba tisícovka z nich je podezřívána ze schopnosti rozvrátit jemnou hormonální rovnováhu ve zvířecím i lidském organismu. Tyto tzv. endokrinní disruptory se zjevně podílejí na poklesu plodnosti volně žijících živočichů (například sladkovodních ryb) a nelze vyloučit, že stojí v pozadí některých problémů s reprodukcí obyvatel ekonomicky rozvinutých zemí. V poslední době se ukazuje, že některé endokrinní disruptory jsou s to navodit i pestrou škálu epigenetických změn.

Příkladem je komponenta mnoha plastů bisfenol A. Jako endokrinní disruptor je s to narušit reprodukci myši. Pokud je podáván „rezavým“ myším samicím s nadměrně činným genem *agouti*, má potomstvo těchto matek gen ještě aktivnější se vším, co je s tím spojeno. Mezi mláďaty byl například zaznamenán častější výskyt jedinců s extrémně rezavým zbarvením. Dieta bohatá na molekuly uvolňující methylovou skupinu CH_3 je s to tento efekt bisfenolu A kompenzovat podobně, jako dokáže „umoudřit“ hypometylovaný gen *agouti*.

Následky střetu s hormonálním disruptorem schopným navozovat epigenetické změny se mohou projevat v několika generacích potomků, kteří se už s disruptorem nepotkali. Například fungicid vinclozolin dokáže narušit u vyvíjejících se samčích plodů vývoj pohlavních žláz. V dospělosti mají tito samci sníženou plodnost a zvýšený podíl defektních spermií. Vinclozolin narušuje normální methylovanou DNA v buňkách, z nichž se budou v dospělosti vyvíjet spermie. Tento efekt je patrný ještě u čtvrté generace samců, i když ti účinku fungici-

du nikdy vystaveni nebyli a jako poslední se s vinclozolinem střetl jejich praděd.

ZÁVĚR

To, co se předává z pokolení na pokolení, nemusí být ani tradice či kultura ani geny. Může to být epigenetická změna, která mění funkci genů v reakci na vlivy vnějšího prostředí. Pokud bude muž trpět stejným typem narušení plodnosti, jako jeho otec a děd, pak tihneme k tomu, abychom příčiny tohoto problému hledali v sekvencích jejich DNA. Kořeny problému však mohou sahát „jen“ k „povrchu“ DNA, tedy k epigenetickým změnám, jež byly navozeny u děda například účinkem fungicidu vinclozolinu a přenášejí se na další pokolení. V sekvenci DNA budeme po příčinách dědičné snížené plodnosti pátrat marně a zařadíme ji spolu s dalšími neodhalenými dědičnými faktory do tzv. chybějící dědičnosti.

Definice „epigenetiky“ je dnes neurčitá, proměnlivá a do určité míry i „nafukovací“, protože se do ní snažíme vměstnat celou řadu velmi odlišných a nesourodých procesů. Přesto – anebo právě proto – odpovídá studium procesů, jež jsme si navykli strkat do šuplíku s nálepkou „epigenetické změny“, na otázky spojené s ontogenezí pozemských organismů (Reik et al. 2001) i s jeho evolucí (Jablonka – Lamb 1995; 2005) a hledá řešení tak fatálních problémů, jako je vznik a léčba závažných chorob (Lu et al. 2006) včetně nádorových onemocnění (Jones – Baylin 2002; Lyko – Brown 2005).

Dlouho jsme se dívali na dědičné vlohy a faktory vnějšího prostředí jako na dvě různé strany jedné mince. Anglicky psaná literatura má pro tyto vlivy označení „nature“ a „nurture“. Jejich podobnost symbolicky předznamenávala, že nejde o dva vzájemně se vylučující principy. Vlivy vnějšího prostředí výrazně formují funkci genů na mnoha úrovních, od gametogeneze, přes období vývoje embrya plodu až po novorozenecký věk. Dnes zaznívají i názory, které interpretují vnější vlivy a dědičné vlivy jako nedělitelný komplex.

„Pokusy o to určit, kolik je z dané vlastnosti určeno geny a kolik prostředím, jsou stejně bezcenné jako hledání odpovědi na otázku, zda bubnování, které slyšíme, je dílem bubeníka nebo bubnu. Zvuk bubnování nebo vlastnost organismu nejsou tvořeny dvěma samostatnými vlivy,“ říká například německý primatolog Hans Kummer (Fox Keller 2010).

LITERATURA

- Anonymus (2010): Making a Mark. *Nature Biotechnology*, 28, 1031.
 Fox Keller, E. (2010): Goodbye, Nature vs Nurture. *New Scientist*, 2778, 28–29.
 Jablonka, Eva – Lamb, Marion J. (1995): *Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension*. Oxford – New York: Oxford University Press.
 Jablonka, Eva – Lamb, Marion J. (2005): *Evolution in Four Dimensions*. Cambridge, MA: The MIT Press.
 Jones, P. A. – Baylin, B. S. (2002): The Fundamental Role of Epigenetic Events in Cancer. *Nature Reviews Genetics*, 3, 415–428.
 Lu, Q. et al. (2006): Epigenetics, Disease, and Therapeutic Interventions. *Ageing Research Reviews*, 5, 449–467.

- Lyko, F. – Brown, R. (2005): DNA Methyltransferase Inhibitors and the Development of Epigenetic Cancer Therapies. *Journal of National Cancer Institute*, 97, 1498–1506.
- Ng, S.-F. et al. (2010): Chronic High-fat Diet in Fathers Programs β -cell Dysfunction in Female Rat Offspring. *Nature*, 467, 963–966.
- Reik, W. et al. (2001): Epigenetic Reprogramming in Mammalian Development. *Science*, 293, 1089–1093.
- Weaver, I. C. G. et al. (2004): Epigenetic Programming by Maternal Behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.

AUTOR

Petr, Jaroslav (3. 8. 1958, Kolín), český biotechnolog. Pracuje jako vedoucí výzkumný pracovník ve Výzkumném ústavu živočišné výroby

v Praze-Uhřetěvesi, kde se zabývá reprodukční biologii a biotechnologiemi hospodářských zvířat. Přednáší externě na České zemědělské univerzitě v Praze, na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze a na Biologické fakultě Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích. Věnuje se též popularizaci vědy (kniha *Když jdou ryby rybařit. Vědecké fejetony o přírodě z vysílání Českého rozhlasu Leonardo*. Praha: Radioservis, Český rozhlas Leonardo, 2010; články in: www.osel.cz; *Neviditelný pes*; *Lidové noviny* aj.) a psaní sci-fi povídek.

Kontakt: Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc. (M.Sc., Ph.D., Sc.D), Výzkumný ústav živočišné výroby, v. v. i., Přátelství 815, 104 01 Praha 10-Uhřetěves, telefon: + 420 267009646, e-mail: petr@vuzv.cz.

