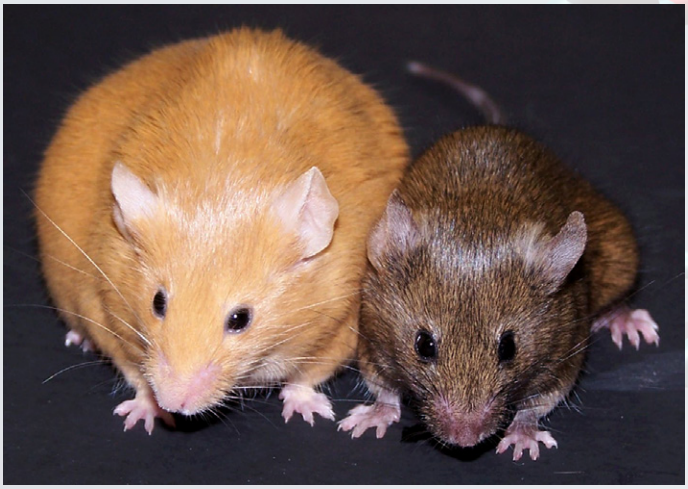
GÉNY NIE SÚ VŠETKO

Podľa tradičnej predstavy sa nevyhneme tomu, čo je zapísané v našich génoch. Ak máme gén pre hnedé vlasy, naše vlasy budú hnedé, a nie ryšavé či blond. Ak sa v našej rodine dedí cukrovka či astma, ani my sa jej asi nevyhneme. DNA prítomná v každej živej bunke nášho tela obsahuje približne 20 000 – 25 000 génov, ktoré ovplyvňujú to, ako vyzeráme a ako funguje naše telo. Gény v DNA sú prepisované do RNA a tá je premieňaná na proteíny, ktoré vykonávajú rôzne funkcie – napríklad slúžia ako stavebné jednotky pri výstavbe rôznych orgánov alebo ako enzýmy na premenu látok. Teoreticky vedie rovnaká DNA k rovnakému alebo aspoň veľmi podobnému výsledku, ako to zvyčajne býva u jednovaječných dvojčiat. Ale napríklad dve myši na nasledujúcom obrázku majú úplne rovnakú DNA. Ako je možné, že vyzerajú inak?



„Problém“ každého z nás

Naše telo vzniká po oplodnení vajíčka spermiou delením z jednej bunky. Ak si odmyslíme málo časté mutácie, všetky bunky nášho tela majú rovnakú DNA, a to takú, akú mala pôvodná bunka, oplodnené vajíčko. Bunky však nevyzerajú rovnako – bunky kože, svalov, srdca, neuróny či biele krvinky sa navzájom od seba výrazne líšia. Celkovo máme v tele vyše 200 rôznych typov buniek, takže „problém“, že z rovnakej DNA musí vzniknúť toľko rozdielnych výsledkov, nemajú len myši na obrázku, ale aj každé ľudské embryo počas svojho vývinu.

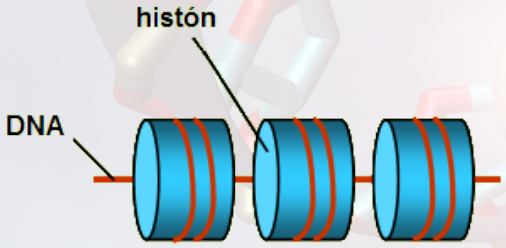
Keď sa oplodnené vajíčko začína deliť, spočiatku vyzerajú všetky bunky rovnako. Asi na štvrtý deň začnú bunky vytvárať vrstvy a zoskupenia, pričom z jednej skupiny buniek vznikne placenta a z druhej embryo. Až do momentu, kým sa embryo neuhniezdi v maternici matky (približne 5 – 7 dní po oplodnení), sú všetky bunky samotného embrya rovnaké a každá z nich má potenciál vytvoriť akúkoľvek špecializovanú bunku. To sa využíva napr. v preimplantačnej diagnostike pri umelom oplodnení. Predtým, ako je deliace sa oplodnené vajíčko vrátené do tela matky, niekoľko buniek môže byť odobraných bez akejkoľvek ujmy na budúcom dieťati (robí sa na nich genetická analýza, či dieťa nebude trpieť nejakou závažnou genetickou poruchou).

Po uhniezdení vajíčka v maternici sa však situácia mení – bunky sa začínajú diferencovať. Približne 16 dní po oplodnení je určené, že z jednej skupiny buniek sa vytvoria vnútorné orgány tráviacej a dýchacej sústavy, z druhej skupiny kostra, svaly, srdce a krv a z tretej skupiny povrchové útvary, ako napríklad pokožka a nervy. V ôsmom týždni sú už vytvorené viac-menej všetky dôležité orgány a časti tela alebo aspoň ich základy.

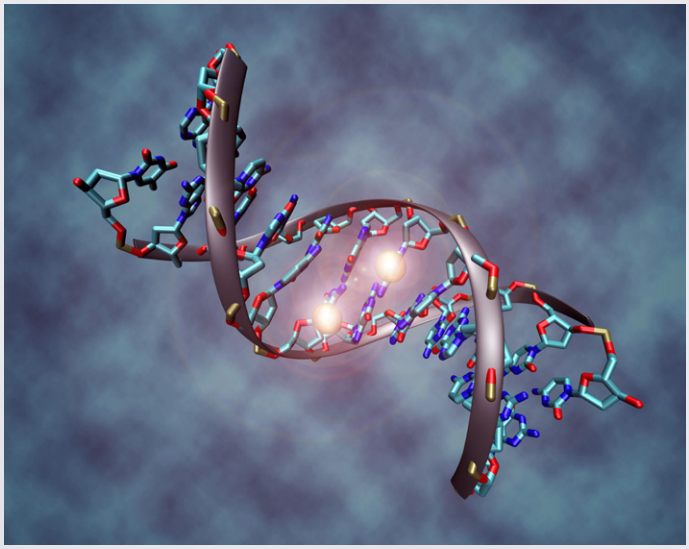
Keďže všetky bunky majú rovnakú DNA, je jasné, že to, čo spôsobí, že z niektorých z nich vzniknú bunky svalov a z niektorých biele krvinky, nie je samotná DNA. Je to mechanizmus, ktorý počas vývinu jedinca vo vhodnom momente „vypne“ nepotrebné gény. Zjednodušene si to môžeme predstaviť tak, že v bunke svalu sú funkčné len gény potrebné na fungovanie svalu a ostatné sú zablokované. Naopak, v bielej krvinke sú zapnuté len „gény pre biele krvinky“, pričom gény pre svaly a ostatné nepotrebné gény sú „vypnuté“.

Kto vládne génom?

Existujú dva základné spôsoby vypínania génov, ktoré sa nazývajú *modifikácia histónov* a *DNA metylácia*. Dvojzávitnica DNA je v bunke omotaná okolo bielkovín nazývaných históny. Aby sa nejaký gén mohol prejaviť, musí sa obmotanie uvoľniť, aby bol príslušný úsek DNA prístupný pre iné proteíny. Tie zabezpečia funkčnosť génu tým, že sa DNA prepíše do RNA. Ak sú však históny pozmenené, DNA sa neodmotá a proteíny zabezpečujúce funkčnosť nemajú ku génu prístup. Metylácia zas znemožní prístup proteínov na DNA tým, že na gén v DNA sa naviažu metylové skupiny (uhlík s tromi vodíkmi) a proteíny túto DNA už nedokážu rozpoznať. Týmito javmi sa zaoberá vedný odbor epigenetika – už podľa predpony epi- ide o niečo, čo je nad genetikou.



DNA omotaná okolo histónov

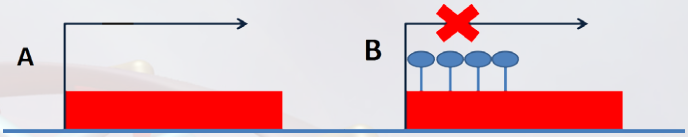


Metylové skupiny (znázornené ako svietiace gule) na DNA

Okrem klasickej diferenciácie buniek počas vývinu organizmu, keď sa zo všeobecných buniek, ktoré vznikli delením oplodneného vajíčka, stávajú špecializované bunky, sú aj ďalšie prípady vplyvu DNA metylácie na to, čo sa s organizmom stane. A tie sú zaujímavé aj vďaka nedávnemu nečakanému zisteniu – to, kam metylačné skupiny nasadnú a aké gény zablokujú, môže byť ovplyvnené rôznymi vonkajšími faktormi, napríklad tým, čo jedla naša mama, keď bola tehotná, alebo ako sa o nás potom starala.

Dobrú chuť

Pozrime sa ešte raz pozorne na myši na prvom obrázku. Hoci sú geneticky úplne totožné, jedna je klasicky hnedá a tak akurát štíhla, zatiaľ čo druhá je žltá, obézna, náchylná na cukrovku a rakovinu. Rozdiely má na svedomí DNA metylácia, konkrétne na géne nazvanom *agouti*. U zdravej hnedej myši je tento gén zablokovaný DNA metyláciou, a preto sa neprejavuje. U žltej myši DNA metylácia chýba, gén preto funguje a jeho prejav vedie k spomínaným zmenám.



Gén agouti (znázornený červeným obdĺžnikom) je u žltých myší aktívny (A, šípka znázorňuje smer prepisu do RNA), u hnedých myší sú na ňom prítomné metylové skupiny a je zablokovaný (B)

Zvyčajne platí, že žlté matky majú žltých potomkov a hnedé matky majú hnedých potomkov. Vedci však zistili, že zmenou stravy u tehotnej myši môžu docieliť, že sa žltej matke narodia hnedé mláďatá, alebo naopak, hnedej matke žlté mláďatá. To súvisí s tým, že väčšina DNA metylácie sa vytvorí práve počas embryonálneho vývinu v tele matky. Takže ak chce mať žltá myš hnedých potomkov, musí sa u nich počas vývinu metyláciou zablokovať gén agouti. To sa dá docieliť tým, že myš dostáva v strave chemické látky, ktoré rady dodajú metylové skupiny, ktoré sa potom môžu naviazať na DNA. Medzi tieto látky patria napríklad klasické výživové doplnky pre tehotné ženy, ako napríklad kyselina listová či vitamín B12, cholín, ale aj rastlinný hormón genisteín nachádzajúci sa v sóji. Aby mala hnedá myš žltých potomkov, metylácia génu agouti musí byť odstránená, aby gén mohol fungovať. To môže zapríčiniť napríklad konzumácia látky bisfenol A, ktorá sa nachádza v plastových výrobkoch.

Rodičovská starostlivosť nadovšetko

To, ktoré gény sú zablokované prostredníctvom metylových skupín, sa môže meniť aj po narodení. A to napríklad aj podľa toho, ako sa o nás starajú rodičia. U potkanov si vedci všimli, že keď matka svoje mláďatá často olizuje a čistí, v dospelosti sú na potkanie pomery pomerne pokojné a odvážne. Ak sa ale matka o svoje mláďatá veľmi nestará, budú v budúcnosti bojazlivé a „vystresované“. Odpoveď na stres je ovplyvnená okrem iného aj tzv. glukokortikoidovými receptormi, bielkovinovými štruktúrami nachádzajúcimi sa v bunke. Keď stresový hormón kortizol (patriaci medzi glukokortikoidy) prejde cez bunkovú membránu v bunkách mozgu, naviaže sa na receptor a vyvolá stresovú reakciu v našom tele.

Olizovanie a čistenie matkou vyvoláva u malých potkanov vylučovanie serotonínu, „hormónu šťastia“. Ten prostredníctvom nie úplne jasnej signálnej dráhy ovplyvní množstvo metylácie práve na géne pre glukokortikoidový receptor. U „šťastných“ mláďat je gén v ich bunkách oveľa častejšie metylovaný, a preto sa celkovo vytvorí menej glukokortikoidových receptorov – odpoveď na stres je menšia. Naopak, u „smutných“ mláďat je gén takmer vždy nemetylovaný, majú preto viac receptorov a tým pádom silnejšiu odpoveď na stresové podnety. Zaujímavé je, že aj množstvo vylúčeného stresového hormónu kortizolu je vyššie u „smutných“ než u „šťastných“ mláďat.

V súvislosti s metyláciou génu pre glukokortikoidový receptor bol realizovaný aj výskum na ľuďoch. Zistilo sa, že u detí, ktorých matky počas tehotenstva výrazne trpeli z rôznych príčin, a tiež u detí, s ktorými sa po narodení zle zaobchádzalo, mali oveľa viac metylovaný tento gén, čo neskôr ovplyvňovalo ich správanie podobne ako u potkanov. Okrem zvýšenej reakcie na stres zvýšená metylácia tohto génu zvyšuje aj riziko obezity, depresií a niektorých autoimunitných ochorení.

Zeleným čajom proti rakovine

Metylácia, a tým aj fungovanie génov, sa môže meniť aj v dospelosti. Zmena zvyčajne nastane v jednej či malom množstve buniek, ale dôsledky môžu byť veľké, napríklad ak sa z normálnej bunky stane rakovinová. Ešte donedávna si vedci mysleli, že rakovina má genetické príčiny a bunka sa na rakovinovú zmení dôsledkom mutácie, čiže zmeny v DNA. Mutácia môže buď vyradiť z funkcie gén pôsobiaci proti rakovine (napríklad gény zastavujúce bunkové delenie), alebo aktivovať gény umožňujúce vznik rakoviny (napríklad gény podporujúce delenie buniek). Ale ako už asi tušíte, takéto gény môžu byť zablokované či aktivované nielen mutáciami, ale aj metyláciou DNA.

Keďže s metyláciou génov sa dá oveľa ľahšie manipulovať ako s mutáciami, takáto rakovina sa zdá byť oveľa jednoduchšie vyliečiteľná. V súčasnosti existuje zatiaľ jeden liek vplývajúci na metyláciu DNA – 5-azacytidín, prvýkrát syntetizovaný v Československu v 60. rokoch 20. storočia, slúžiaci na liečbu myelodysplastického syndrómu, ktorý sa často vyvinie na akútnu leukémiu. Myelodysplastický syndróm je spôsobený nadmernou metyláciou, ktorú 5-azacytidín znižuje a pomáha predchádzať vzniku akútnej leukémie. Hoci aj ďalšie látky sú v štádiu klinického testovania, ich účinnosť nikdy nebude ideálna, pretože sa nedajú nasmerovať priamo na postihnutý gén, ale ovplyvňujú celú DNA.

Môžeme teda svojou stravou ovplyvniť svoje zdravie? Aspoň čiastočne určite áno. Napríklad bolo zistené, že látka nachádzajúca sa v zelenom čaji, takzvaný epigalokatechín galát, zabránil rastu nádorov vo viacerých orgánoch tým, že znemožnil metyláciu a tým spôsobené zablokovanie génov zastavujúcich bunkové delenie. Netreba to však preháňať – aby sa neodstránila metylácia aj z tých génov, kde je potrebná.

Lenka Veselovská