Genetika: Genom v rozkladu

written by Vladimír Bartoš | 8. 10. 2022

Do angličtiny přeložil: Corona Investigative 1.11.2020

Zdroj

Přeložil (do češtiny): Vladimír Bartoš

Autor: Ulrich Bahnsen – 6. listopadu 2008



Genom byl považován za neměnný plán lidské bytosti, který je určen na počátku našeho života. Věda se s touto představou musí rozloučit. Ve skutečnosti se naše genetická výbava neustále mění.

Před dvěma lety zasedlo na Kalifornské univerzitě v Berkeley 25 genetiků, aby na tuto zdánlivě jednoduchou otázku odpověděli: Co je to gen? Snaha přesně definovat základní pojem jejich oboru se však ukázala jako nesmírně obtížná. Setkání odborníků málem skončilo katastrofou, vzpomíná Karen Eilbecková, profesorka lidské genetiky v Berkeley a hostitelka kulatého stolu: “Jednali jsme celé hodiny. Všichni na sebe křičeli.”

Spor na Berkeley má jen málo společného s vědeckou erudicí. Byl to první příznak toho, že vědy o živé přírodě – dosud veřejností nepovšimnuté – jsou na pokraji zlomu. To, co vědci vynášejí na světlo v chromozomálních vláknech lidí nebo zvířat, se vymyká dosavadním myšlenkovým schématům genetiky. Podobně jako na počátku 20. století, kdy Einstein a jeho spolubojovníci formovali nový fyzikální pohled na svět, možná nastává éra relativistické genetiky.

Především lékařský výzkum stojí před novými výzvami. První obrysy ukazují, že tělo a duše, jejich zdraví, nemoci, vývoj a stárnutí podléhají genetické souhře, jejíž složitost přesahuje všechny dosavadní představy. Genetici musí opustit svou představu stabilního genomu, v němž jsou změny patologickými výjimkami. Genom každého jedince je ve stavu neustálé proměny. V důsledku toho je každý organismus, každá lidská bytost, dokonce i každá buňka těla genetickým vesmírem sama o sobě.

První analýza lidského genomu byla ještě zdlouhavou a nákladnou záležitostí, výsledkem – oslavovaným v roce 2000 americkým prezidentem Billem Clintonem jako "Kniha života" – byla sekvence tří miliard písmen. Od té doby nové laboratorní techniky, s jejichž pomocí lze generovat a analyzovat obrovské množství dat, přinesly záplavu nových poznatků zejména o vnitřním životě lidského genomu. Kniha se přitom čtenářům rozplývá před očima. Genom není stabilní text. Stav poznání nastoluje i základní filozofické otázky, jako je genetická, a tedy biofyzická identita člověka – a možná vyžaduje radikálně odlišné odpovědi. Genetici se zaměřují na nový "lidský projekt" – motto: Vše o egu.

"Naše předpoklady byly tak naivní, že je to až trapné," říká Craig Venter.

Nejnovější výsledky ukazují více než kdy jindy, že člověk je produktem genetických procesů. Ale také to, že tyto procesy jsou vybaveny mnoha stupni volnosti. Tvoří otevřený systém, v němž zdaleka není vše předem dáno.

Po prvním kódování genomu to tušil jen málokdo. Odborníci se domnívali, že pochopili, jak gen vypadá a funguje, jakými funkčními principy se lidský nebo mikrobiální genom řídí. "Při zpětném pohledu jsou naše tehdejší předpoklady o fungování genomu tak naivní, že je to až trapné," říká Craig Venter, který se na projektu podílel se svou společností Celera. Očekával se soubor složitých, ale srozumitelných receptů na životní procesy. Nyní je to jasné: Kniha života je plná záhadné prózy.

Byl to jen první vrchol převratu, kdy se před několika měsíci zhroutilo přesvědčení o genetické uniformitě, a tím i identitě lidstva. Do té doby se předpokládalo, že genetický materiál jakýchkoli dvou lidí se liší jen asi o jedno promile všech stavebních kamenů DNA. Rozdíly v genetické výbavě lidí jsou však ve skutečnosti tak velké, že věda nyní potvrzuje to, co lidová slovesnost věděla už dávno: "Každý člověk je jiný. Úplně jiný!

K tomuto poznání významně přispěl sám Craig Venter. Charismatický genetický guru z Rockville v americkém státě Maryland nechal rozluštit svou vlastní genetickou výbavu. Téměř současně odborníci ze společnosti 454 Life Sciences rozluštili genom nositele Nobelovy ceny Jamese Watsona, objevitele dvojité šroubovice DNA a Venterova úhlavního nepřítele. Nechtěl doufat, škádlil ho Venter, že by se mezi ním a Watsonem objevilo příliš mnoho podobností.

Po slavné sekvenaci výzkumné divy vědci v Šen-čenu oznámili, že kompletně rozluštili anonymního Číňana Han. Před několika dny oznámil genetik Gert-Jan van Ommen z Leidenské univerzity první dekódování ženy. Jednalo se o klinickou genetičku Marjolein Kriekovou, členku van Ommenova týmu. Podrobné analýzy genetických dat nyní odhalují Lidský genom je stejně rozmanitý jako

tělo a psychika.

Pomocí Venterova genomu bylo možné poprvé katalogizovat rozdíly. Genom lidských somatických buněk se skládá z poloviny ze sady chromozomů zděděných od otce a z poloviny od matky. Vědci očekávali, že rodičovské věno bude vykazovat rozdíly; již dlouho je známo, že v genomu dochází k četným výměnám jednotlivých písmen (tzv. SNP – jednonukleotidové polymorfismy). Skutečný rozsah rozdílů je však překvapil: téměř v každém druhém genu výzkumníka našli rozdíly mezi mateřskou a otcovskou kopií genu. Při porovnávání odborníci odhalili také velké množství takzvaných indelů: milionkrát se do genetických molekul nově začlenily celé úseky (inverze) nebo prostě zmizely (delece). Jiné byly odděleny od svého okolí a znovu vloženy obráceně.

Dřívější přesvědčení, že každý gen se v genomu obvykle vyskytuje pouze dvakrát (jednou v otcovské, jednou v mateřské dědičné sadě chromozomů), je rovněž nesprávné. Ve skutečnosti velká část genetické informace podléhá procesu duplikace a v buněčném jádře existuje až v 16 kopiích. Různé výzkumné týmy nyní objevily takové varianty počtu kopií (copy number variants, CNV) nejméně v 1500 lidských genech; těchto xeroxových genů je pravděpodobně mnohem více, přičemž každý člověk má jiný profil CNV. Explozivitu nálezů umocňuje zjištění, že vzorce CNV v genomu nejsou v žádném případě stabilní, počet kopií genů se může snižovat nebo zvyšovat a dokonce i somatické buňky jednotlivého člověka se od sebe liší.

Představa, že genom představuje přirozenou konstantu, pevný zdrojový kód lidské bytosti, se nyní pod tíhou těchto zjištění hroutí. Americký genetik Matthew Hahn již genom přirovnal k otáčivým dveřím: “Geny neustále přicházejí, jiné odcházejí.

Zdá se, že se to týká zejména mozkových funkcí: CNV jsou hlavní příčinou různých forem mentální retardace, autismu, schizofrenie a dalších organických poruch mozku. V interakci s dalšími genetickými procesy však pravděpodobně regulují i projevy zdravých duševních vlastností. “Jedná se o jednu z nejzajímavějších a nejplodnějších nových oblastí lidské genetiky,” říká americký genetik David Haussler z Kalifornské univerzity v Santa Cruz. Celogenomové hledání takových genových variací již přineslo překvapivé výsledky. Vědec předpovídá, že medicína budoucnosti se bude vyznačovat výsledky ultrarychlého sekvenování genomu a obrovským výpočetním výkonem: “Abychom porozuměli nemocem, musíme sledovat stovky, možná tisíce genů současně.

Jednovaječná dvojčata se vyvíjejí geneticky odděleně už jako embrya.

Nyní byl zahájen projekt 1000 genomů, jehož cílem je zjistit skutečný rozsah stavebních prací v genofondu. Během tří let bude konsorcium sekvenačních center ve Spojených státech, Velké Británii a Číně sekvenovat genomy 1000 lidí z celého světa a zaznamenávat odchylky genetických dat z různých populací po celém světě.

Souhra v lidském genomu dokáže nejen vysvětlit individuální zvláštnosti jedince, ale také vytváří genetický sortiment, z něhož evoluce nadále formuje člověka. Díky tomu je pochopitelné další znepokojivé zjištění: Druh Homo

sapiens zřejmě prochází turboevolucí. Stovky oblastí genomu se mění mnohem rychleji než u jiných primátů. Nový výzkum dokonce dochází k závěru, že civilizace musela od počátku neolitu urychlit evoluci člověka stonásobně.

Časopis Science označil objev těchto genetických změn za průlom roku 2007. Ještě před rokem se v časopise psalo o vyhlídce, že se díky přesnému srovnání genomů lidí a šimpanzů podaří brzy odhalit faktory, které určují evoluční cestu k Homo sapiens. Ale ještě předtím, než bude zodpovězena otázka, co z naší DNA dělá člověka člověkem, je na pořadu dne další otázka: "Co v mé DNA dělá mě samotného?

Jeden z prvních poznatků nové genetiky činí i tuto otázku téměř zastaralou. Vše nasvědčuje překvapivé odpovědi: Já jsem mnoho.

Přinejmenším fyzicky se člověk již neprojevuje jako jedinec, ale jako sdružení sobeckých buněčných kolonií. Až v deseti procentech veškerého genetického materiálu – a možná mnohem více – je aktivní buď mateřská, nebo otcovská varianta. Tento vzorec, kterému se v odborném žargonu říká "autozomální monoalelická exprese", je vytvořen již v embryu. A tam se každá buňka rozhoduje sama. "Domníváme se, že k tomu dochází, když se embryo samo implantuje," říká genetik Andrew Chess z Harvardovy univerzity. Výsledkem je, že dospělý organismus připomíná mozaiku buněčných skupin, jejichž genetické sítě jsou různě upletené.

To, zda jednotlivé genetické informace v těchto genových kaskádách pocházejí od otce nebo matky, má na rozdíl od dřívějších hodnocení drastické důsledky. Jejich informační obsah může vykazovat nepatrné rozdíly, které však mají hluboké důsledky ve vysoce komplexních sítích, jež řídí lidské vlastnosti. Další fascinující zjištění pochází z harvardské laboratoře Andrewa Chesse: monoalelická exprese je zvláště častá u genů, které prošly v průběhu vývoje člověka zrychlenou evolucí, a u genů s důležitými funkcemi v centrální nervové soustavě. Co to znamená pro fungování mozku a stavbu psychiky, nelze v současnosti ani odhadnout.

Od té doby panuje přesvědčení, že přinejmenším zdravý organismus představuje harmonický systém, který pracuje v souladu sám se sebou. Namísto toho výsledky výzkumu vykreslují obraz křehké skládačky biologicky nesourodých jednotek. Zdraví by tedy mělo být nestabilním stavem, v němž se egoismy jednotlivých dílků mozaiky drží na uzdě. V každém případě je v sázce i biologická identita jedince. To, co pro mnohé zní děsivě, je pro amerického genetika Stevena Henikoffa inspirativní myšlenkou: "Líbí se mi myšlenka, že jsme mozaika.

Ve své podstatě to ohrožuje i práci těch vědců, kteří chtějí měřit vliv prostředí na vývoj člověka. Již desítky let se snaží odlišit vliv prostředí od diktátu genů při porovnávání jednovaječných a dvojvaječných dvojčat. Rozdíly mezi dvojicemi jednovaječných dvojčat používali jako měřítko vlivu prostředí na vlastnosti člověka – vždyť tato dvojčata mají zcela identické geny. Všechny rozdíly tedy musí být podmíněny kulturně, nikoli biologicky.

Jak se však nyní ukazuje, o tom není pochyb: je faktem, že jednovaječná dvojčata nejsou geneticky identická, říká Chess, "to je opravdu vzrušující

výsledek”. Nejen ve výhradně mateřském či otcovském vzorci aktivity jejich genů, ale také v jejich CNV vzorci jsou zřetelné rozdíly. “Vždycky nás zajímalo, proč existují rozdíly mezi jednovaječnými dvojčaty, například v jejich náchylnosti ke komplexním onemocněním,” říká Chess, “náš objev je jedním z vysvětlení.” Sociální a materiální vnější faktory mohou člověka formovat také oklikou přes biologii – změnou funkce jeho genů. Prostřednictvím takzvaných epigenetických procesů mohou stres nebo týrání, nedostatek výživy nebo odnětí lásky zřejmě působit až do buněčného jádra.

Vzhledem k záplavě těchto stále ještě do značné míry záhadných poznatků čeká genetiky podobný osud jako kosmology, kteří již několik let zkoumají záhadnou “temnou hmotu” ve vesmíru. Biologové si nyní také lámou hlavu nad temnou hmotou genomu.

Náš genom neurčuje, jaký člověk se z něj vyvine.

Temné tajemství možná najdou v té části genetického materiálu, kterou dosud odmítali jako odpad, jako “nevyžádanou DNA”. Relevantních pro ně bylo jen těch několik procent genomu, které jako geny konvenční definice obsahují informace nezbytné pro stavbu bílkovin v buňkách. Zbytek považovali za evoluční smetí. V nejlepším případě si tuto část genomu mohli představit jako stabilizační prvek, jako jakýsi spojovací tmel mezi skutečně důležitou genetickou informací.

Nyní se však ukázalo, že je to především temná hmota DNA v chromozomech, v níž probíhá mnoho nově objevených procesů. Podle všeho je “haraburdí” plné neznámých genů, které jsou osídleny řídicími moduly. Zejména tzv. mikroRNA, donedávna neznámá třída genetické informace, reguluje množství vývojových a chorobných procesů.

Závěr ze všech těchto nových poznatků může být jediný: Ačkoli vlastnosti člověka jsou zakořeněny v jeho genomu, v otevřeném systému embryonálního genomu není v žádném případě určeno, jaký člověk z něj jednou vyroste. I kdyby se podařilo nechat v děloze za stejných podmínek vyrůst embryo, které by bylo do poslední molekuly přesně zdvojené – “stejně by vznikla jiná lidská bytost,” ujišťuje berlínský genetik Nikolaus Rajewsky. A to i bez vlivu výchovy a kultury.

Vzhledem ke složitosti a neurčitosti genetických procesů se dnes mnohé vize optimalizovaného designového člověka, ale i mnohá varování před nebezpečím genetického výzkumu ukazují jako značně zjednodušený vulgární biologismus. Hrátky s genomem se ukazují být mnohem složitější, než se očekávalo. A představa, že by se klonování dalo využít ke vzkříšení nadaných umělců, geniálních vědců nebo prostě milované osoby v identické podobě, zůstane pravděpodobně navždy zbožným přáním.

Přeložená a přeblogovaná verze – Originál zde

Další texty ke studiu:

Objevení, extrakce a struktura DNA. Kritický přehled

[A critical review of DNA testing]

[Northern Tracey: Amino věk a noví abNormální lékaři]