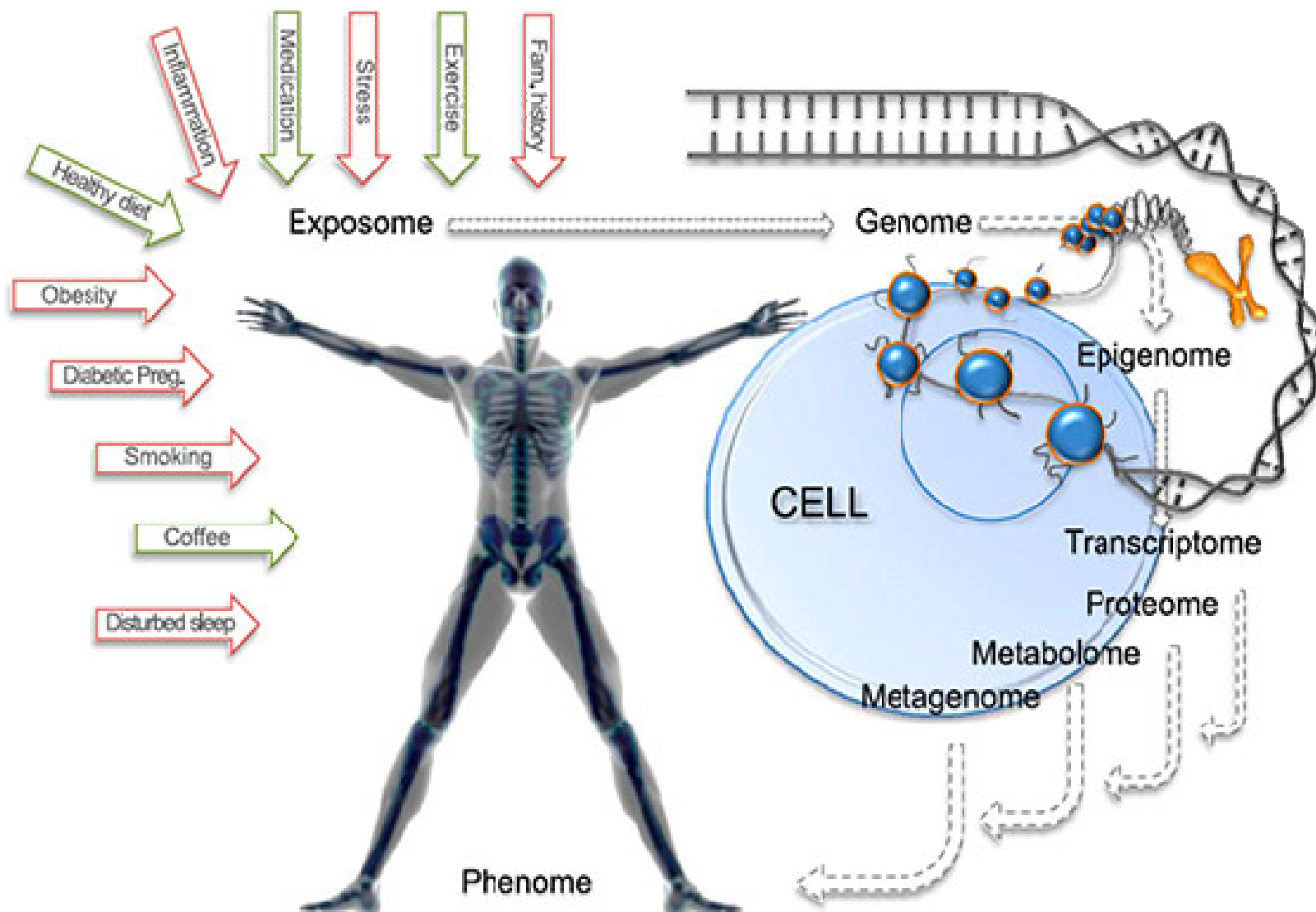


# **Reakce genomu na vlivy prostředí: Vznik mutací**

## **Nutriční ve vztahu k genové expresi a dědičnosti**



Mutace –  
genetická  
variabilita

Vliv prostředí  
na stabilitu  
genomu

Nutrice ve  
vztahu k  
genové expresi

Nutrice a  
dědičnost

## Genetická variabilita

- **Mutace** – dědičné změny genetického materiálu
  - Poskytují nové genetické varianty, které umožňují evoluci organismů
  - Obvykle náhodný neadaptivní proces, při kterém jsou podmínkami vnějšího prostředí selektováni jedinci s dříve náhodně vzniklými mutacemi
  - Cílená mutagenese – výhradně pro vědecké účely
- **Mutant** – organismus se změnou v genotypu v důsledku mutace
- **Mutace** – nové alely s frekvencí nižší jak 1 %
- **Polymorfismus** – stav, kdy v populaci existují minimálně 2 genetické varianty (alely) s frekvencí vyšší jak 1 %



## Význam mutací z pohledu evoluce

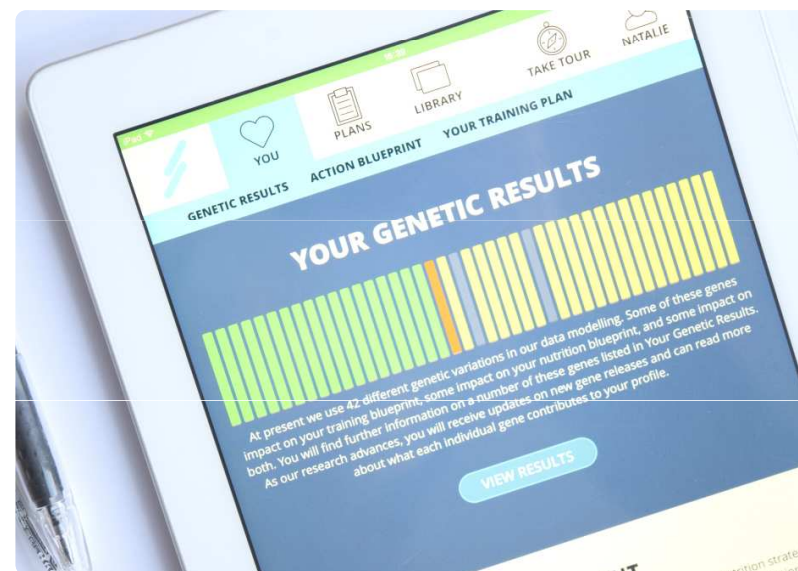
- Pozitivní mutace – zdroj dědičné variability
  - Selektce jedinců s výhodnými znaky – význam pro evoluci
- Negativní mutace – vznik vadných genů, stárnutí, vznik geneticky podmíněných onemocnění, tvorba nádorů atd.
- Mutace neutrální
- Mutace letální
  - Předpokládá se, že každý člověk nese 5 až 10 recesivně letálních mutací



Biston betularia – Drsnokřídlec březový

## Genový doping?

- Gen **ACTN3** (Alpha-actin-3) – varianta tohoto genu je důležitá pro správnou funkci rychlých svalových vláken. Častý výskyt u sprinterů a silových atletů
- Mutace v genu pro receptor **erythropoetinu** – Finský lyžař dlouhých tratí Eero Manta převyšoval normu počtu červených krvinek asi o 25 až 50 %.  
Zvýšená kyslíková kapacita organismu – autozomální dominantní benigní erytrocytóza
- Mutace v genu pro **apolipoprotein A1** – vychytávání cholesterolu z krve – vysoký věk obyvatel Limone sul Garda

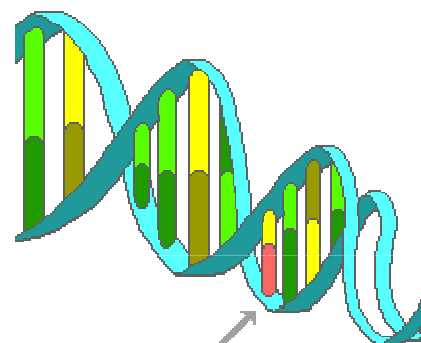


Cena základního balíčku cca 6000 Kč

**MUNI  
MED**

## Klasifikace mutací

- Spontánní x indukované
- Gametické x somatické
- Dominantní x recesivní (1:100)
  
- Genové x chromozomové x genomové
- Účinek na fenotyp:
  - Morfologické mutace
  - Biochemické
  - Vitální -> subvitální -> semiletální -> letální
  - Podmíněné (např. teplotně senzitivní mutace)



point mutation in a DNA molecule



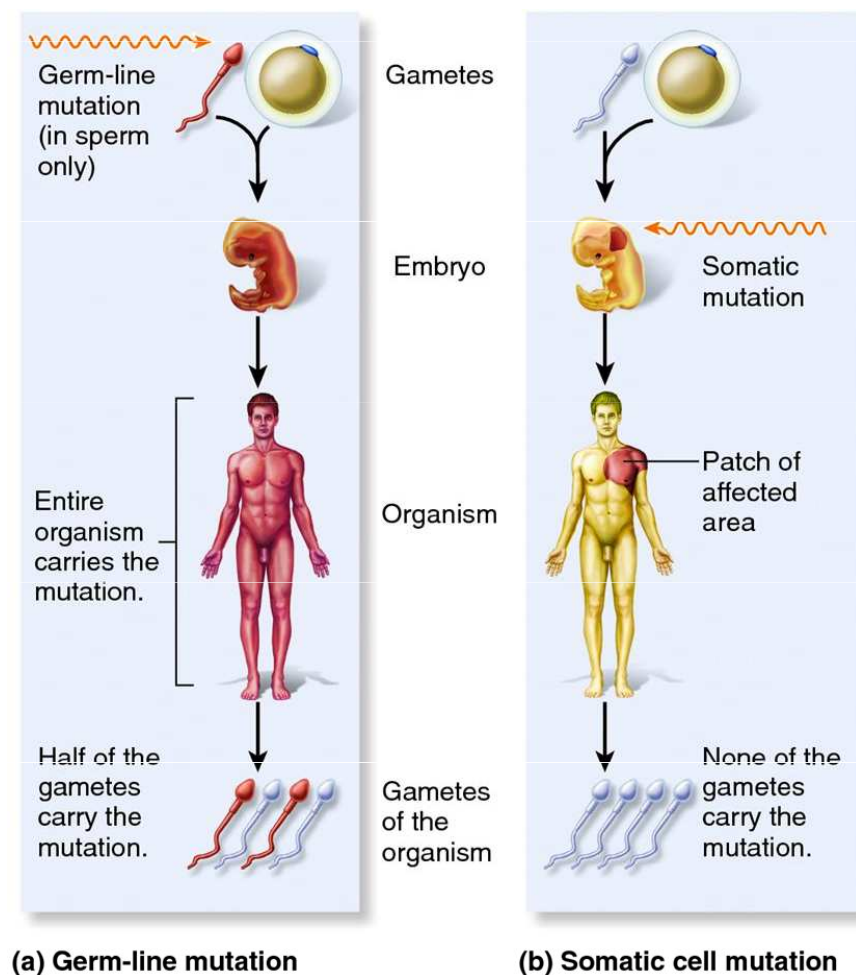
structural modification of a chromosome



irregular number of homologous chromosomes

## Gametické x somatické mutace

- **Gametické mutace** vznikají v gametách nebo tkáních ze kterých se diferencují pohlavní buňky
- **Somatické mutace** vznikají v somatických buňkách





## Genové mutace

- Změna nukleotidové sekvence na určitém místě (bodě) v genu – bodové mutace – kódující i nekódující oblasti genomu
- **Adice (inzerce)** – zařazení jednoho nebo více nadbytečných nukleotidových párů
  - Může dojít k posunu čtecího rámce
- **Delece** – ztráta jednoho nebo více nukleotidů původní sekvence
  - Může dojít k posunu čtecího rámce
- **Substituce** – záměna původní báze sekvence jinou bází
  - **Tranzice** – purinová báze za purinovou; pyrimidinová báze za pyrimidinovou
  - **Transverze** – purinová báze za pyrimidinovou nebo naopak

Původní sekvence:

**A-A-A-G-G-G-C-C-C-T-T-T**

Adice:

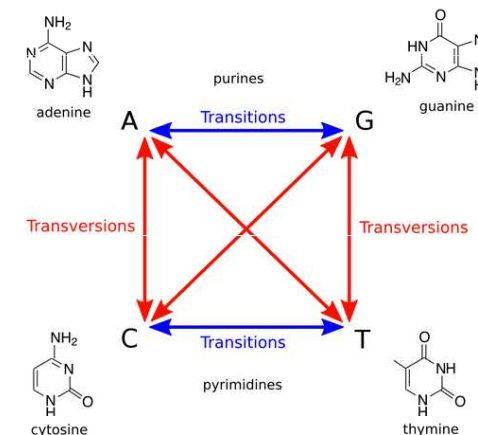
**A-A-A-G-G-T-T-G-C-C-C-T-T-T**

Delece:

**A-A-A-G- -G-C-C-C-T-T-T**

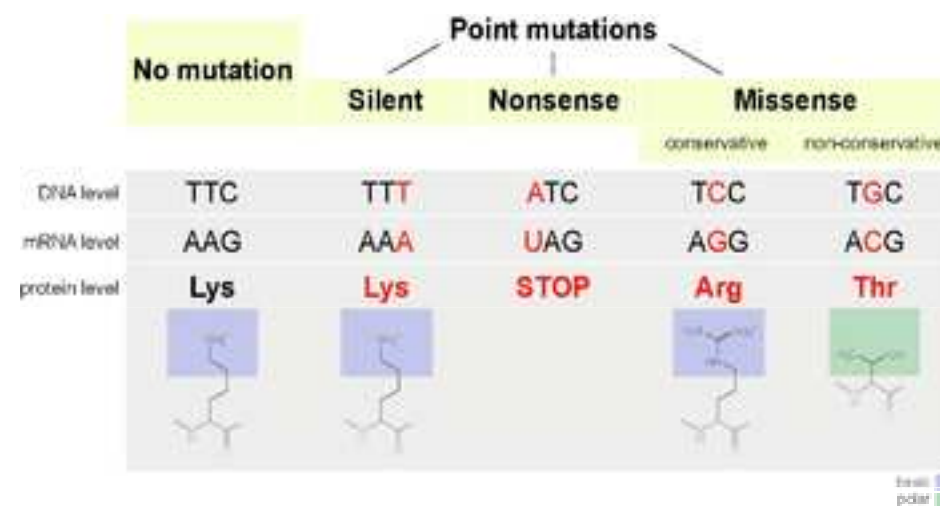
Substituce:

**A-A-A-G-A-G-C-C-C-T-T-T**



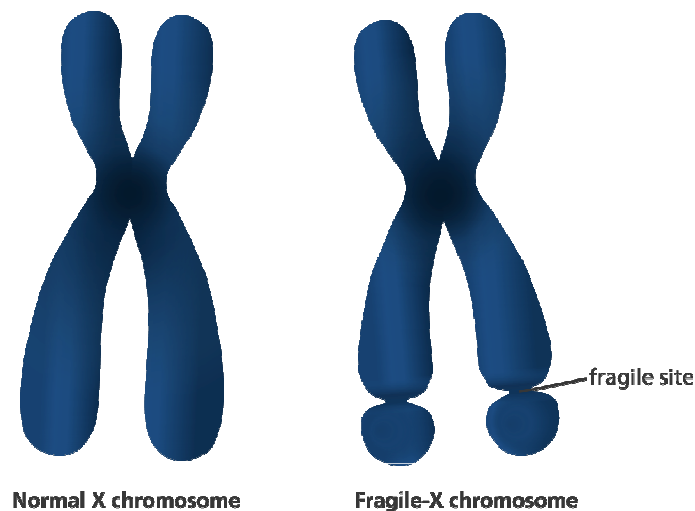
## Efekt mutace na proteosyntézu

- **Mutace neměníci smysl** (samesense, silent mutation)
  - je zařazena stejná aminokyselina (degenerace genetického kódu); substituce na třetí pozici tripletu
- **Mutace měnící smysl** (missense mutation) – dojde ke změně polypeptidového vlákna – zařazení odlišné aminokyseliny při proteosyntéze
- **Nesmyslné mutace** (nonsense mutation) – vznik předčasného terminačního kodonu – není dokončena syntéza polypeptidu



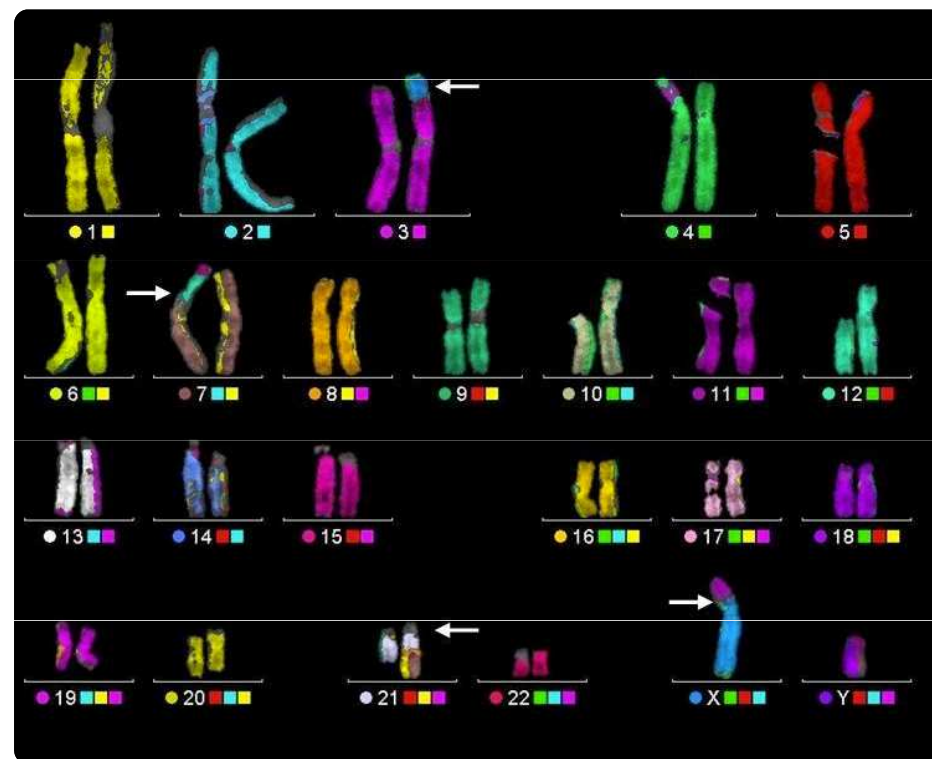
## Dynamické mutace

- Expanze repetitivních sekvencí (typicky expanze trinukleotidových repetitivních sekvencí)
- Nepřesností při replikaci
- Premutace – dosažení kritického počtu = mutace
- Huntingtonova choroba, syndrom fragilního X chromozomu



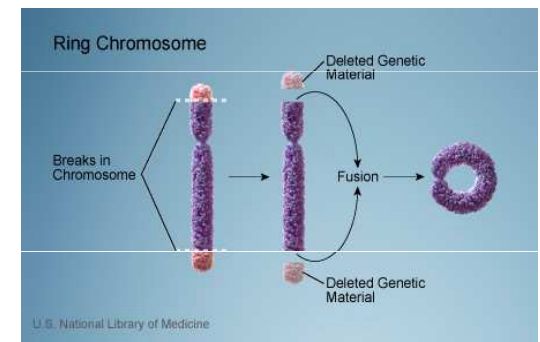
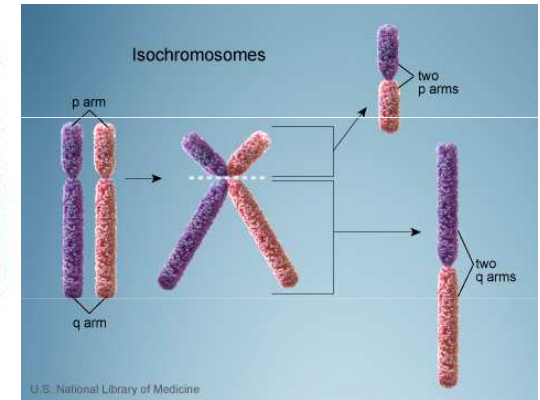
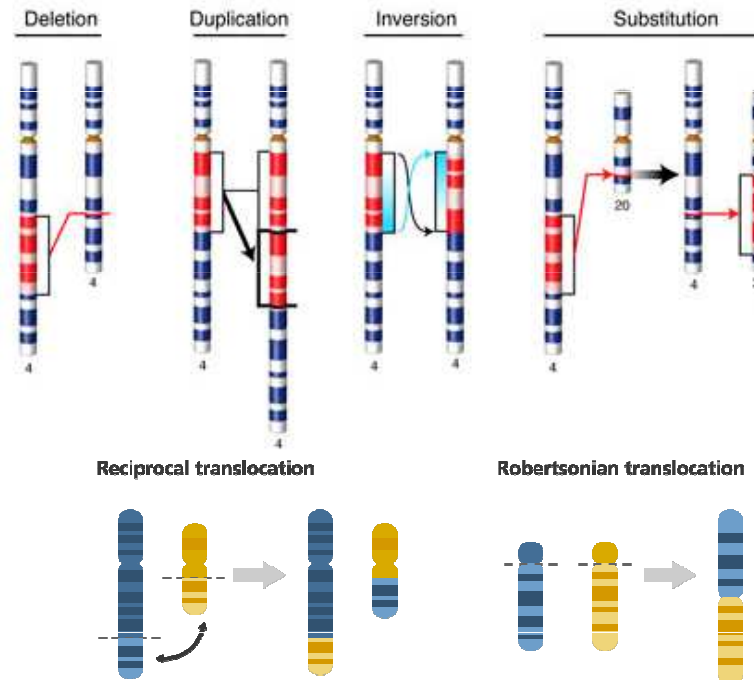
## Chromozomové mutace

- Chromozomové aberace - změny struktury a tvaru chromozomu
- Vznikají následkem chromozomální nestability (chromozomálních zlomů) působením nadměrnou expozicí jedince mutagenům nebo zhoršenou funkcí reparačních mechanismů
- Lze dělit na:
  - **Balancované** – zachováno původní množství genetické informace
  - **Nebalancované** – není zachováno původní množství genetické informace



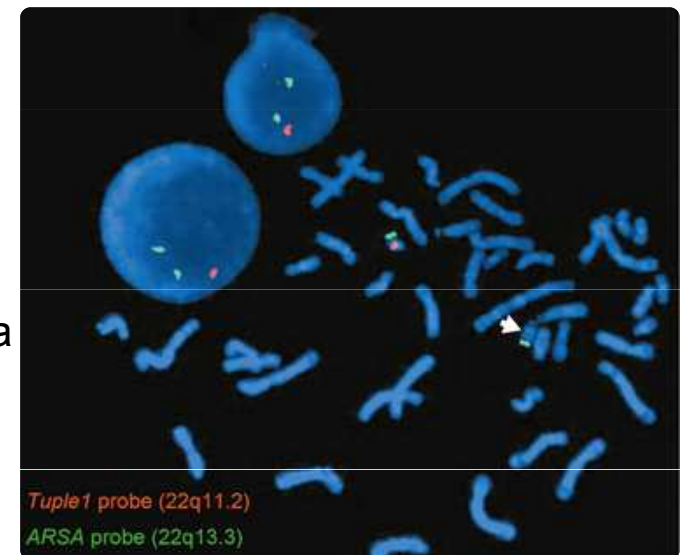
# Chromozomové aberace

- Delece
- Duplikace
- Inzerce
- Inverze
- Translokace
  - Reciproké translokace
  - Robertsonské translokace
- Izochromozom
- Ring chromozom
- Fragmentace
- Marker chromozom



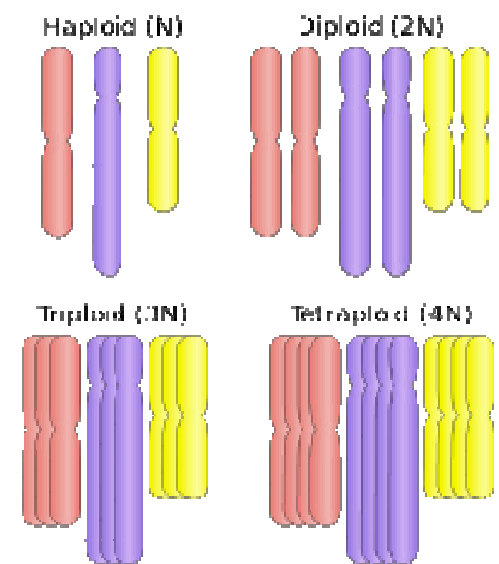
## Chromozomové aberace

- Vrozené:
  - **Syndrom kočičího křiku** – delece 5p
  - Mikrodeleční syndromy (drobné intersticiální delece DNA segmentů – 2 až 4 Mb):
    - DiGeorgeův syndrom** – 22q11.2
    - Prader-Williho a Angelmanův syndrom** – 15q11-13
  - **Charcot-Marie-Tooth** – tandemová duplikace na chromozomu 17
- Získané (onkocytogenetika) – nádory (leukemie, solidní nádory)
  - **T(9;22)** – CML (Filadelfský chromozom – Ph); fúzní gen BCR/ABL na chromosomu 22, který kóduje hybridní protein p210 – iniciátor maligního procesu
  - Retinoblastom – **del(13)(q14)** – **Rb1 gen**
  - Neuroblastom – **del(1)(p36)**
  - **Delece genu p53** (17p13) – mnoho nádorů



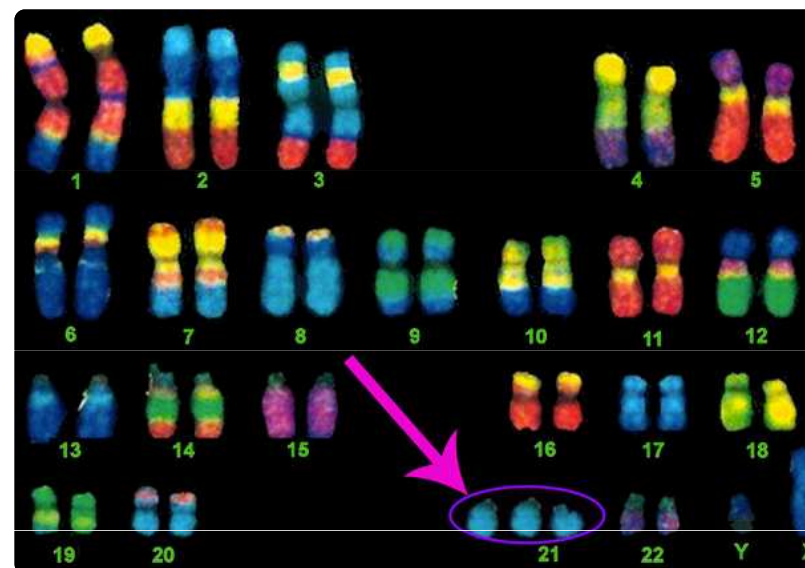
## Genomové mutace

- Změny v počtu chromozomů
- Nejrozsáhlejší mutace – celý genom nebo jeho velká část (celé chromozomy)
- **Polyploidie** – znásobení celé chromozomální sady
  - Za normálních podmínek jsou vyšší organismy diploidní ( $2n$ )
  - Běžná u rostlin, u vyšších živočichů není slučitelná s životem
  - Polyploidní buňky – příčně pruhované svalstvo (syncytia - mají více jader); hepatocyty – buňky s vysokou metabolickou aktivitou
  - Nuliplodie – červené krvinky
- **Aneuploidie** – stav, kdy chybí nebo přebývá pouze některý chromozom
  - Vzniká při buněčném dělení nondisjunkcí
  - Normální stav je dizomie
  - V případě, že jeden chromozom z páru chybí – monozomie
  - Chromozom daného páru přebývá - trizomie



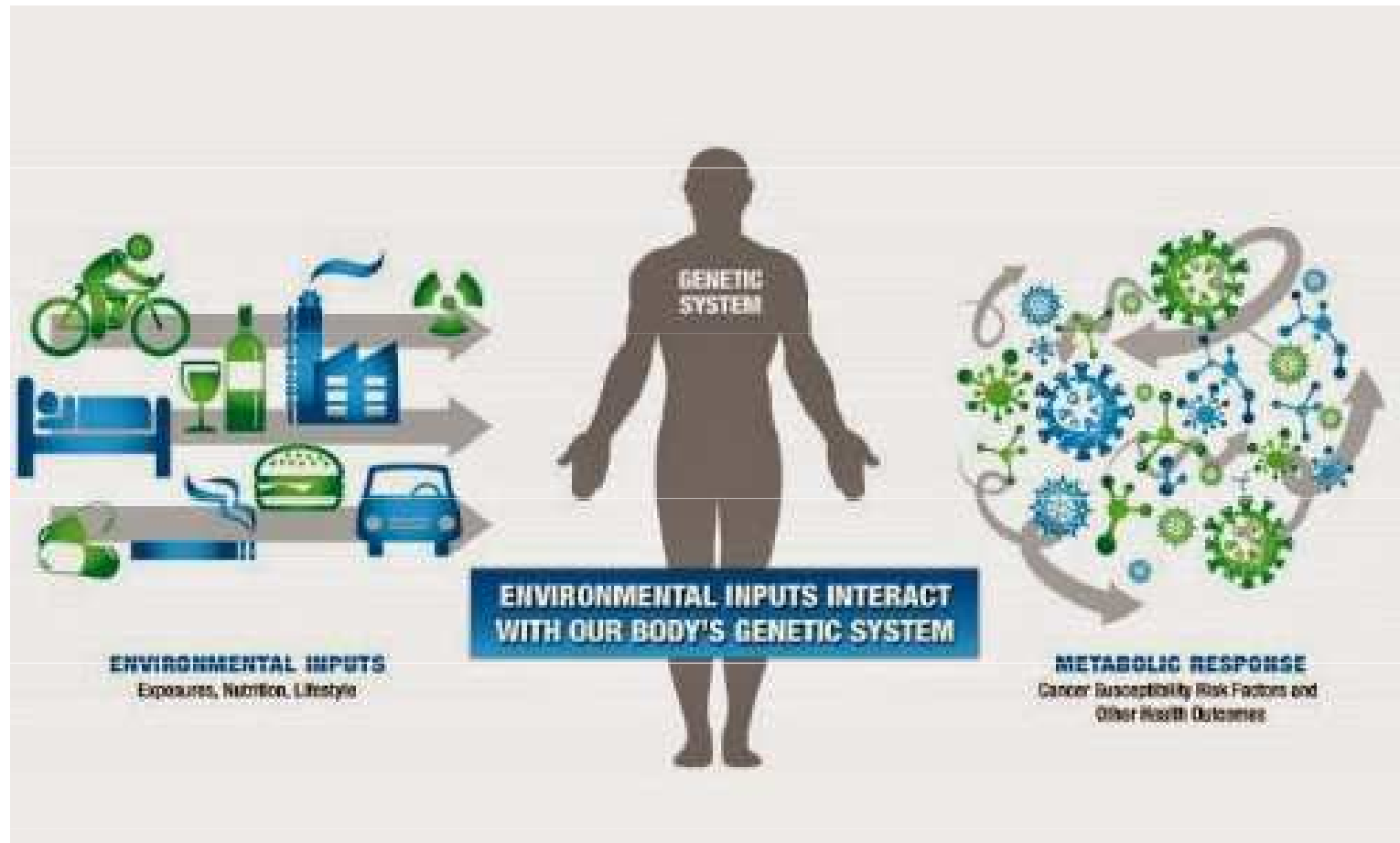
## Nejčastější aneuploidie

- Vrozené chromozomové aberace a aneuploidie
  - 20 - 50 % všech počtů
  - 50 – 60 % abortů v I. Trimestru
  - 0,56 % živě narozených dětí
- **Downův syndrom**
  - Trizomie +21
  - 33 % der(14;21) – Robertsonovská translokace
- **Edwardsův syndrom +18**
- **Patauův syndrom +13**
- **Klinefelterův syndrom (47,XXY)**
- **Turnerův syndrom (45,X)**
- **Syndrom Jacobsové (47,XYY)**





## Interakce prostředí a genomu



## Spontánní mutace

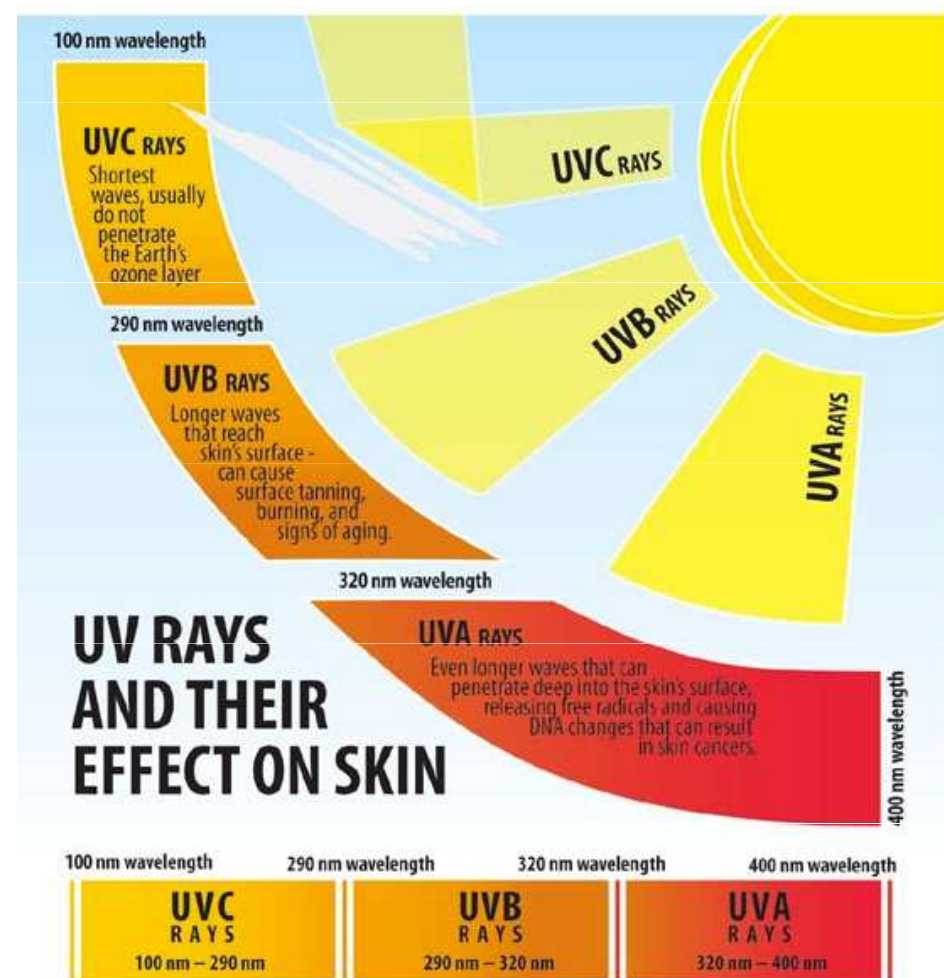
- Četnost spontánních mutací:  $10^{-5} - 10^{-10}$
- Příčiny:
  - **Mechanismy uvnitř buňky** (replikace DNA, produkty vlastního metabolismu)
    - Chyba DNA polymerázy (teoreticky  $10^{-1} - 10^{-2}$  x skutečně  $10^{-9} - 10^{-11}$  → oprava chybně zařazených bází “proofreading“)
    - Funkce reparačních mechanismů
  - Vnější faktory – **mutageny**
    - A) fyzikální faktory** (10– 15 %)
    - B) chemické faktory** (70 – 80 %)
    - C) biologické faktory** (10 – 20 %)



Xeroderma pigmentosum

## Fyzikální faktory – UV záření

- Elektromagnetické záření s vlnovou délkou kratší než má viditelné světlo
- Dávka UV záření, která snižuje viabilitu lidských fibroblastů na 1/100:
  - 40 - 50 J/m<sup>2</sup> – UV-C
  - 60 - 80 J/m<sup>2</sup> – UV-B
  - 400 – 500 J/m<sup>2</sup> – UV-A
- Hlavní mechanismy poškození DNA po účinku UV záření:
  - Vznik tzv. fotolézí
  - Poškození DNA zprostředkované působením záření a fotosenzitivátorů (např. furokumariny)
  - Působení reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)



The wavelength of UV (ultraviolet) rays is measured in nanometers (or billionths of a meter), abbreviated as "nm."

## Biologické účinky UV záření

- Příznivé účinky: tvorba vitamínu D, léčba některých chorob
- Škodlivé účinky: nádory kůže, předčasná stárnutí kůže, poškození očí, suprese imunitního systém
- Důležitá je ochrana před UV
  - Omezení pohybu na slunci mezi 10 a 16h
  - Sledování UV indexu
  - Pobyť ve stínu
  - Ochranný oděv + vhodné brýle
  - Ochranné krémy (faktor 15+)



### **NORMAL MOLE**

A mole is a small brown spot or growth that appears in the first few decades of life. It can be flat or raised and generally is round.



### **BASAL CELL**

This is the most common skin cancer. This nonlethal blemish can be a shiny bump, a pink growth, a scar-like area or an open sore that doesn't heal easily.



### **SQUAMOUS CELL**

Persistent bleeding is common with this rarely deadly cancer. Warts, scaly patches, open sores and rapidly growing bumps are telltale signs.

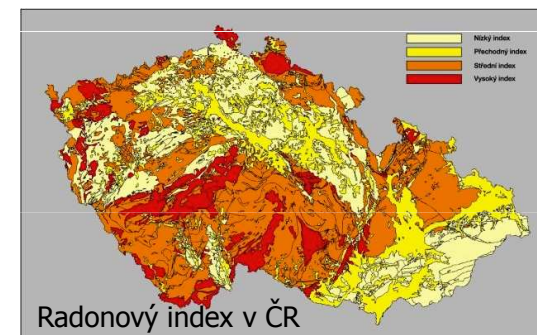


### **MELANOMA**

This deadly cancer is usually larger than a pencil's eraser, multicolored and changes size and shape. Also look for asymmetry and uneven borders.

## Fyzikální faktory – ionizační záření

- **Radioaktivita** – důsledek radioaktivního rozpadu, při kterém se mění stav nebo složení atomových jader nuklidů
- **Ionizující záření** – meziatomový pohyb elementárních částic, které mají dostatečnou energii na ionizaci atomů
  - Kvanta ionizujícího záření mají tak vysokou energii, že jsou schopna vyrážet elektrony z atomového obalu a tím látku ionizovat
- Typy ionizujícího záření:
  - **Elektromagnetické** – vzniká periodickou změnou elektrického a magnetického pole, která má původ v určitém zdroji a šíří se prostorem; hmota ve formě energie v podobě fotonu (paprsky X, gamma záření)
  - **Korpuskulární** – proud rychle letících elementárních atomových částic (elektrony, protony, neutrony, alfa částice)
- Zdroje záření:
  - Přírodní zdroje (kosmické záření, přírodní radionuklidy)
  - Umělé zdroje (lékařství – RTG, radioizotopy)
  - Vnější ozáření
  - Vnitřní ozáření (radionuklidy v lidském těle)





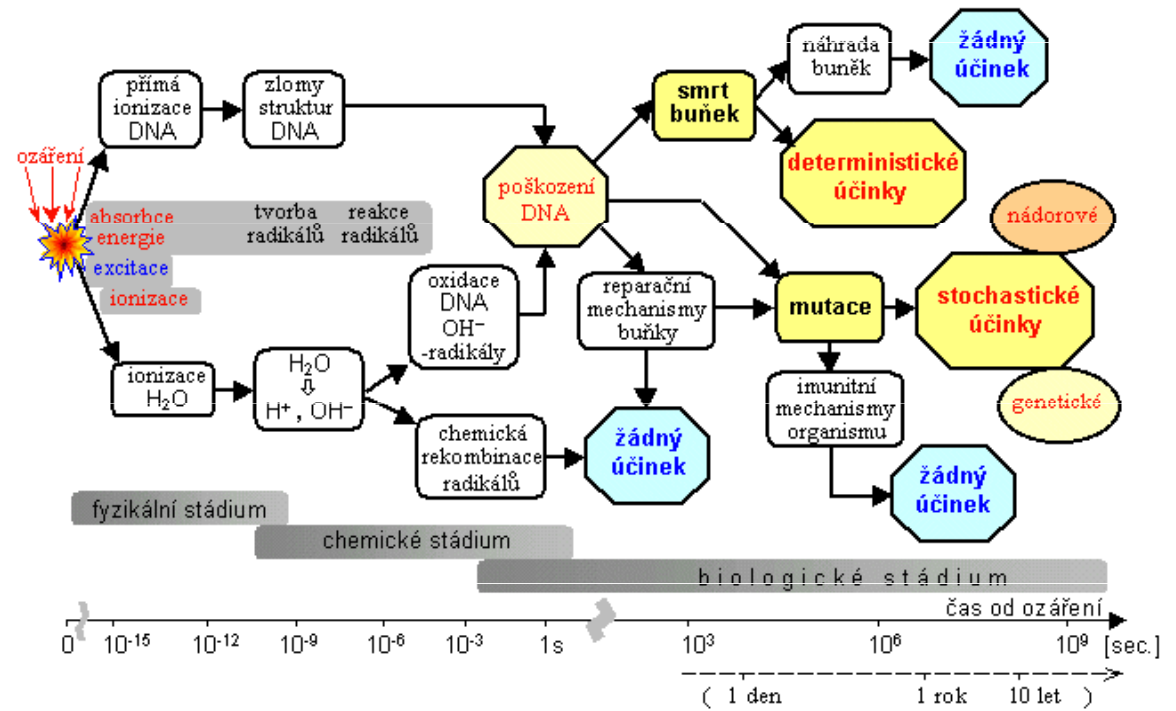
## Ionizačního záření kolem nás

- Přirozená dávka je 2,5 až 3,0 mSv/rok
  - Limit pro pracovníka se zářením 50mSv/rok
  - RTG střev 4 mSv; RTG kyčlí 1,7 mSv
  - 3 lety nadzvukovým letadlem Praha – USA 0,38 mSv
  - Hodina sledování televize 0,01 mSv/rok
- Jaderná energetika
  - Jaderná odpad (Dukovany – 56 tun ročně)
  - Havárie – únik radioaktivních látek
    - Černobyl (26.4 1986) – ekvivalent 90 atom. bomb svržených na Hirošimu; radioaktivní mrak byl zachycen pracovníky JE Dukovany 29.4; zamoření cesiem (pol. rozpadu 30 let) a jodem (pol. r. 8 dní) – cesium v potravinovém řetězci
    - Fukushima (11.3.2011) – poškození 4 reaktorů



# Biologické účinky ionizačního záření

- **Přímé účinky** – přímý zásah biologicky důležitého místa v buňce (tzv. terče) – vznik mutací
- **Nepřímé účinky** – poškození kritických buněčných struktur působením volných radikálů
- Efektem zasažení terče jsou dvouvláknové zlomy v DNA
- Řídké ionizující záření ( $\beta$ ,  $\gamma$ ) – průchod dvou částic stejným místem rychle po sobě = 1 zlom – poškození závisí na druhé mocnině dávky
- Husté ionizující záření ( $\alpha$ , neutrony, proton) – poškození je přímo úměrné dávce – jeden průchod 1 zlom
- 1000 – 2000 poškozených bází / 1Gy
- 500 – 1000 jednořetězcových zlomů / 1Gy
- 40-50 dvouvláknových zlomů / 1Gy
- Citlivost buňky se mění v průběhu buněčného cyklu (nejvíce v raných fázích mitózy)
- Celotělová dávka 0,1Gy – 1 zhoubný nádor na 200 lidí

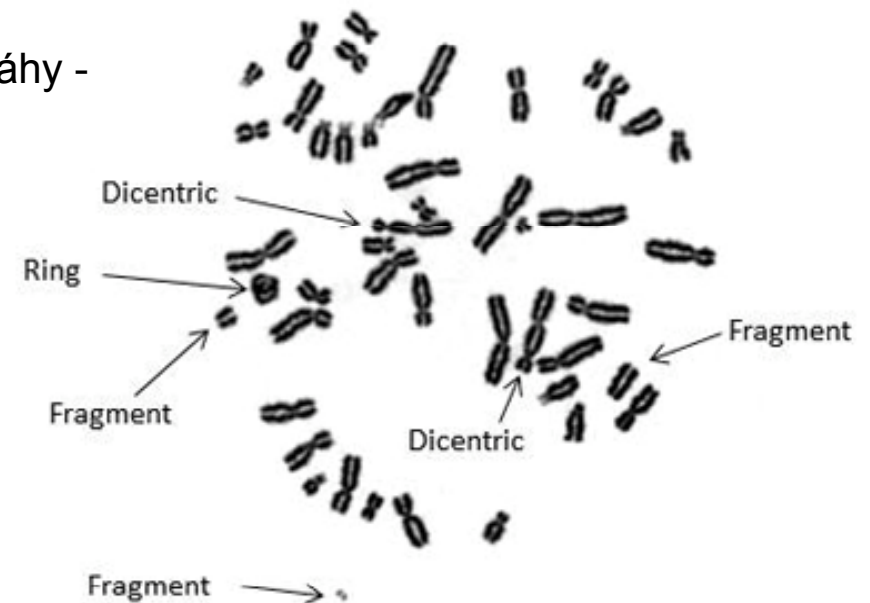


## Účinek ionizujícího záření na člověka

- **Intermitotická smrt buňky** – vysoké dávky záření, destrukce jaderné hmoty, porucha mitochondrií, narušení iontové rovnováhy - apoptóza, nekróza
- **Mitotická smrt** - zástava mitózy, fragmentace chromozomů, chromozomové aberace
- **Zástava syntézy DNA, transkripce DNA**
- **Poškození genetického materiálu**
  - **Deterministické účinky** – důsledkem poškození velkého počtu buněk
    - Akutní nemoc z ozáření
    - Akutní lokalizované poškození
    - Poškození plodu *in utero*
    - Nenádorová pozdní poškození
  - **Stochastické účinky** – důsledkem změny jedné nebo málo buněk
    - Zhoubné nádory
    - Genetické změny

- Letální dávka LD<sub>50</sub>
  - Člověk 4 - 5 Gy
  - Pes 2,5 - 3 Gy
  - Myš 7 - 10 Gy
  - Hmyz 100 - 1000 Gy

## Radiation-induced chromosome aberrations

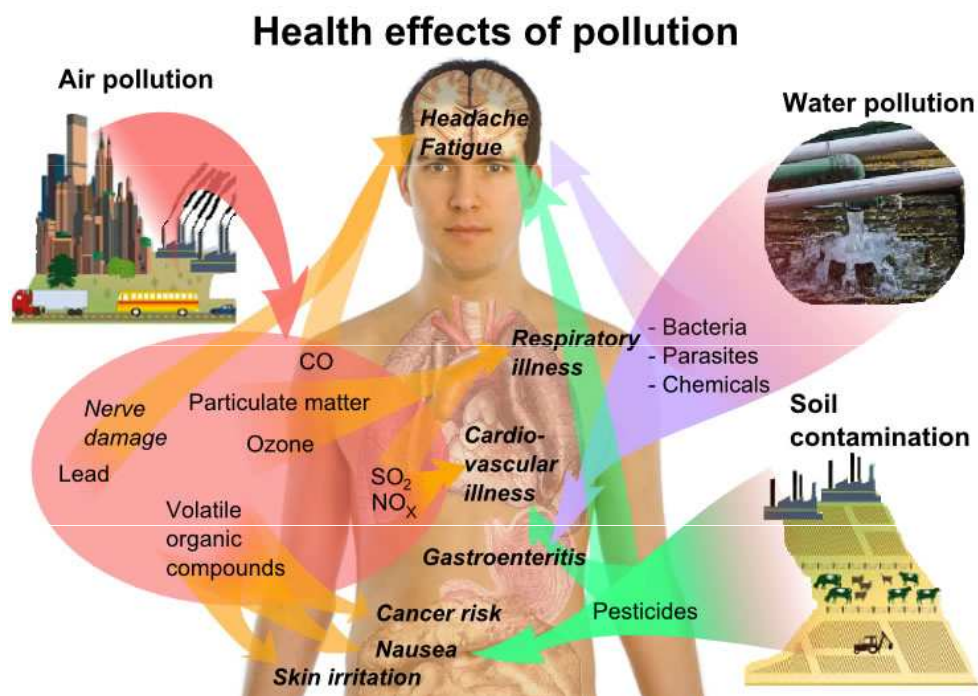




## Chemické mutageny

- **Chemické mutageny** – látky, které způsobují mutace podmíněné změnou struktury DNA
- **Karcinogeny** – látky u kterých bylo prokázáno, že po požití, vdechování nebo působení na kůži dochází k onemocnění zhoubnými nádory. Většina karcinogenních látek má zároveň i mutagenní účinky. (Př. Benzen, vinilchlorid, polycyklické a aromatické uhlovodíky, nitrosaminy, azbest atd.)
- **Teratogeny** – látky vyvolávající změny plodu během těhotenství, zejména v prvních osmi týdnech (vývojové vady, malformace). Poruchy nejsou spojeny se změnou genotypu. (př. Benzen, aflatoxiny, ftalany, cytostatika, některé analgetika aj.)
- **Promutageny** – látky vyžadující ke svému účinku metabolickou aktivitu (xenobiotika)

## Mutageny přítomné v životním prostředí



- Všeobecně rozšířené mutageny
- Voda
- Vzduch
- Půda
- Profesní expozice (mutageny jen v některých provozech)
- **Průmysl:** vinylchlorid – angiosarkom; trichlorethylen, chlorpren, černouhelný dehet – zdroj PAU
- **Zemědělství:** pesticidy organofosfáty, biostimulátory
- **Zdravotnictví:** inhalační anestetika, cytostatika, imunosupresiva

A large, dark pipe is shown discharging a thick, dark, turbid liquid into the ocean. The pipe is on the right side of the frame, and the discharge is a large, dark plume that spreads across the water's surface. In the background, the ocean is blue with white-capped waves, and a few people can be seen swimming in the distance under a clear sky.

## Kontaminace vody

- Povrchová voda – pesticidy, herbicidy, dusíkaté hnojiva, insekticidy, fungicidy a jiné organické látky
- Desinfekce pitné vody chlorováním - vznik nízkomolekulárních látek – trihalomethany (chloroform, PCB, chlorbenzen, tetrachloretylen aj.)
- Zvýšená pravděpodobnost vzniku nádorů trávicího traktu a močového měchýře

## Kontaminace ovzduší a půdy

- Ovzduší:
  - **Oxid siřičitý** ( $\text{HSO}_3$  a  $\text{SO}_3$  – vysoce mutagenní)
  - **Oxid dusíku**, CO – automobily
  - Výskyt **polyaromatických uhlovodíků (PAU)**, **PCB**, **DDT**, **těžké kovy** (Be, Cr, Cd, Ni, As); v průmyslových oblastech emise **benzenu**, **formaldehydu**, **benzínu**, **vinylchloridu**, **trichloretylenu**
  - **Přízemní ozon**, **polévatý prach**
  - Důsledky: **alergická onemocnění**, **nádory plic**, **bronchitidy**, **astma**
- Půda:
  - **PAU**, **rezidua pesticidů**, **herbicidů**, **insekticidů**, **fungicidů**, **růstových regulátorů**, **deriváty organických nitroslooučenin**
  - **DDT** (kumulace v potravním řetězci – i v mateřském mléce)
  - **Těžké kovy**



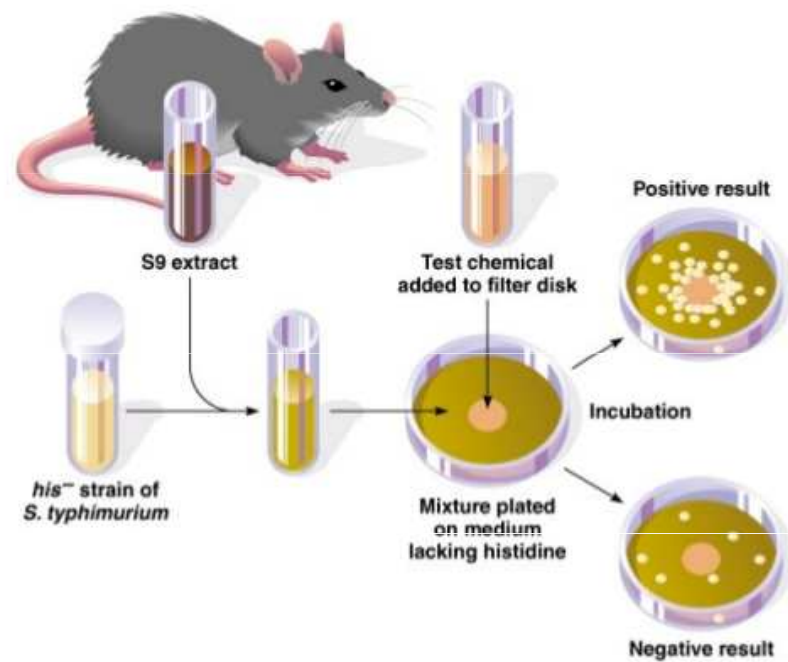
## Mutageny a životní styl

- Kosmetika, barvy na vlasy, laky na nehty, sprchové gely, mýdla, antiperspiranty
- Kouření – příčina 30 % úmrtí na nádorové onemocnění
  - 67 karcinogenů



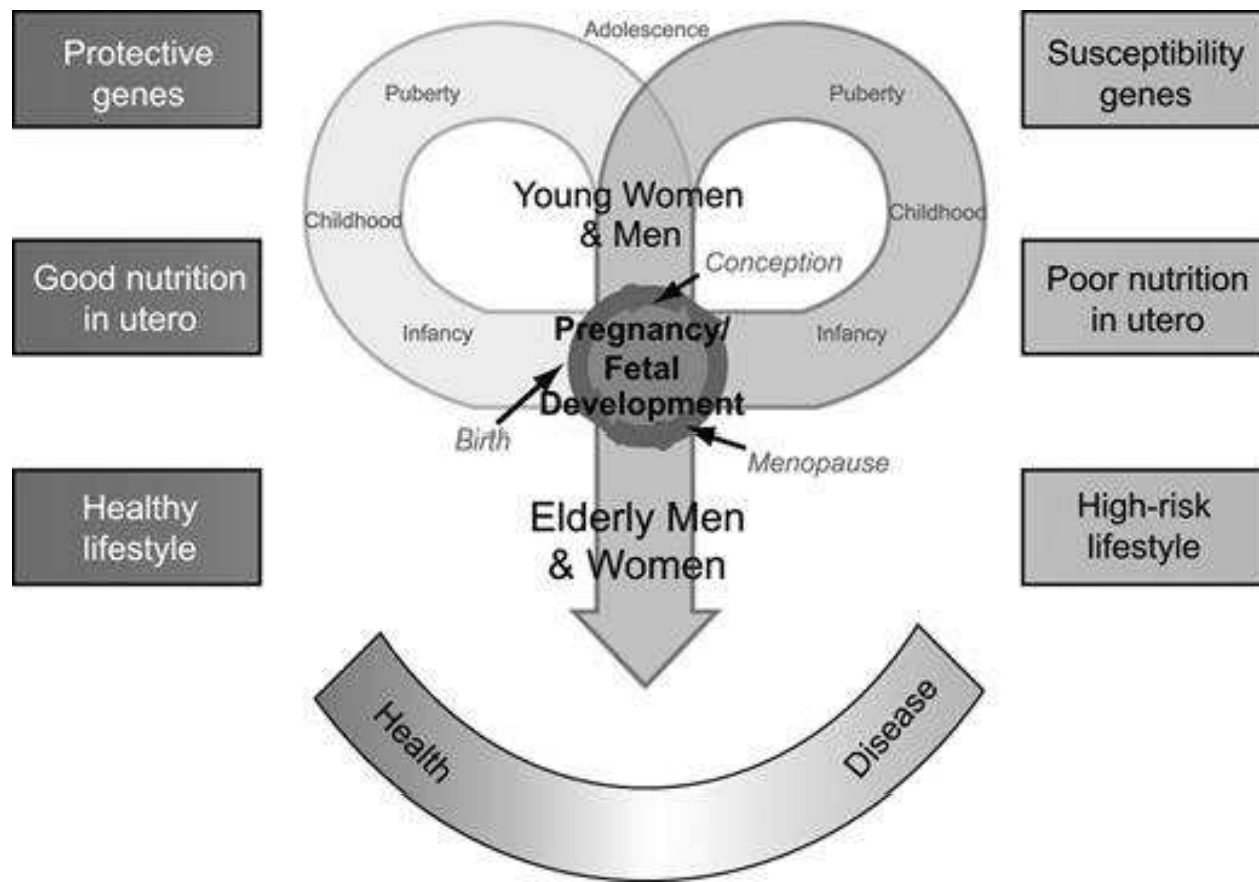
## Testy mutagenity – př. Amesův test

Fig. 7.14, Ames test.



# Genetika a nutriční

- Nutrienty ovlivňují genovou expresi a v důsledku mění fenotyp
- Genotyp jednatelce předurčuje odpověď pro daný nutrient
- Komplexní a oboustranné interakce
- Vysoká variabilita odpovědí na nutriční intervence
  - Variabilita na úrovni genetiky, epigenetiky a stavu metabolického fenotypu
  - Komplexní interakce genotypu, metabolického fenotypu, výživy, životního stylu a prostředí
- Některé nutrienty, jako vitaminy, se podílí na ochraně DNA a stabilizaci genomu
- Některé složky potravy, nebo jejich metabolity mohou být zdraví škodlivé či přímo mutagenní
- Pouze propojení analýz individuálního metabolického genotypu a fenotypu umožní personalizovaná nutriční a dietní doporučení, které pomohou udržet zdravější nutriční stav jednatelce a předcházet vzniku chronických onemocnění



Vay Liang W. Go, et al. 2005



## Nutrienty v regulaci genové exprese

- Dobrá výživa je nezbytná pro zdraví, optimální růst a vývoj, a prevenci onemocnění
- **Aminokyseliny:** buňky jsou schopné rozpoznat změny v hladinách AA – kontrola transkripce, mRNA stabilizace, up- nebo downregulace iniciace translace
- **Mastné kyseliny:** modulace genové exprese (FA ovlivňují expresi receptorů PPAR – ligand-dependentní transkripční faktory)
  - PPAR- $\alpha$  je významný senzor lipidů a reguluje buněčný energetický metabolismus; regulace diferenciace adipocytů
- **Cukry:** především dráhy spojené s glukózou – glykolytické a lipogenní dráhy. Přímé ovlivnění exprese některých enzymů, často ale alespoň částečně

## Nutrienty v regulaci genové exprese

- **Aminokyseliny:** buňky jsou schopné rozpoznat změny v hladinách AA – kontrola transkripce, mRNA stabilizace, up- nebo downregulace iniciace translace
- **Mastné kyseliny:** modulace genové exprese (FA ovlivňují expresi receptorů PPAR – ligand-dependentní transkripční faktory)
  - PPAR- $\alpha$  je významný senzor lipidů a reguluje buněčný energetický metabolismus; regulace diferenciací adipocytů
- **Cukry:** především dráhy spojené s glukózou – glykolytické a lipogenní dráhy. Přímé ovlivnění exprese některých enzymů, často ale alespoň částečně

## Vitaminy

- Nedostatek může vést k nárustu poškození DNA, poruše buněk -> stárnutí, vznik nádorových onemocnění
- Karotenoidy (prekurzory Vit A) – antioxidační vlastnosti
- B12 a foláty (kys. listová) – zásadní pro metabolismus DNA
  - Zprostředkovává přeměnu dUMP na dTMP. V případě deficience se akumuluje dUMP a narůstá inkorporace uracilu do DNA místo tyminu – vznik zlomů na DNA a chromozomech
  - Nedostatek spojen také s anémií
- Vitamin C – silné antioxidační vlastnosti
  - Stabilita genomu u člověka nebyla v kontextu podávání askorbátů zatím zkoumána
- Vitamin D – antioxidační aktivita a stabilizace struktury chromozomů
  - Významný vliv na metabolismus  $\text{Ca}^{2+}$  - ovlivnění protein kináz a fosfatáz, buněčných adhezivních proteinů a genů v  $\text{Ca}^{2+}$  signálních drahách.
- Vitamin E ( $\alpha$ - a  $\beta$ -tokoferol) – vychytává lipidové peroxidové radikály a snižuje tak poškození chromozomů
  - Zřejmě se podílí i na regulaci heat shock proteinů

## Mutagenní látky v potravě

- Toxiny produkované rostlinami – ochrana před hmyzem, houbami a animálními predátory
- V normální stravě se odhaduje 5 -10 000 různých přírodních chemických látek
- Látky vykazující karcinogenní účinky byly nalezeny např. v kořeni (anýz, kmín, bazalka), ovoci, zelenině, kávě, čaji, medu či v houbách
- Benzpyren a jiné PAU – opékání masa nad otevřeným ohněm; pyrolýza proteinů a aminokyselin (heterocyklické aminy)
- Nitrozosloučeniny (teplená úprava masa obsahující dusitany)
- Aflatoxiny (plesnivění potravin)
- Kofein?
- Umělá sladidla (cyklamáty, sacharin)
- Konzervační látky (nitrofurany)
- Rezidua herbicidů, pesticidů, těžkých kovů
- Mykotoxiny (aflatoxin B1, aflatoxin M1 – v mléku)
- Aditiva do potravin



## Aditiva v potravinách

- Antioxidanty, aromatizující přísady, balící plyny, barviva, emulgátory, konzervanty, kypřící látky, kyseliny, leštící látky, nosiče a rozpouštědla, odpěňovače
- Přijatelný denní příjem (ADI) – množství potravinářského aditiva (v mg na kg tělesné hmotnosti), kterému může být člověk vystaven, každý den po celý život, aniž by to pro něj představovalo zdravotní riziko.
- Stanovení ADI
  - Pokusy na experimentálních zvířatech – stanovení nejvyšší dávky chemické látky, při které se ještě neprojeví nežádoucí účinek

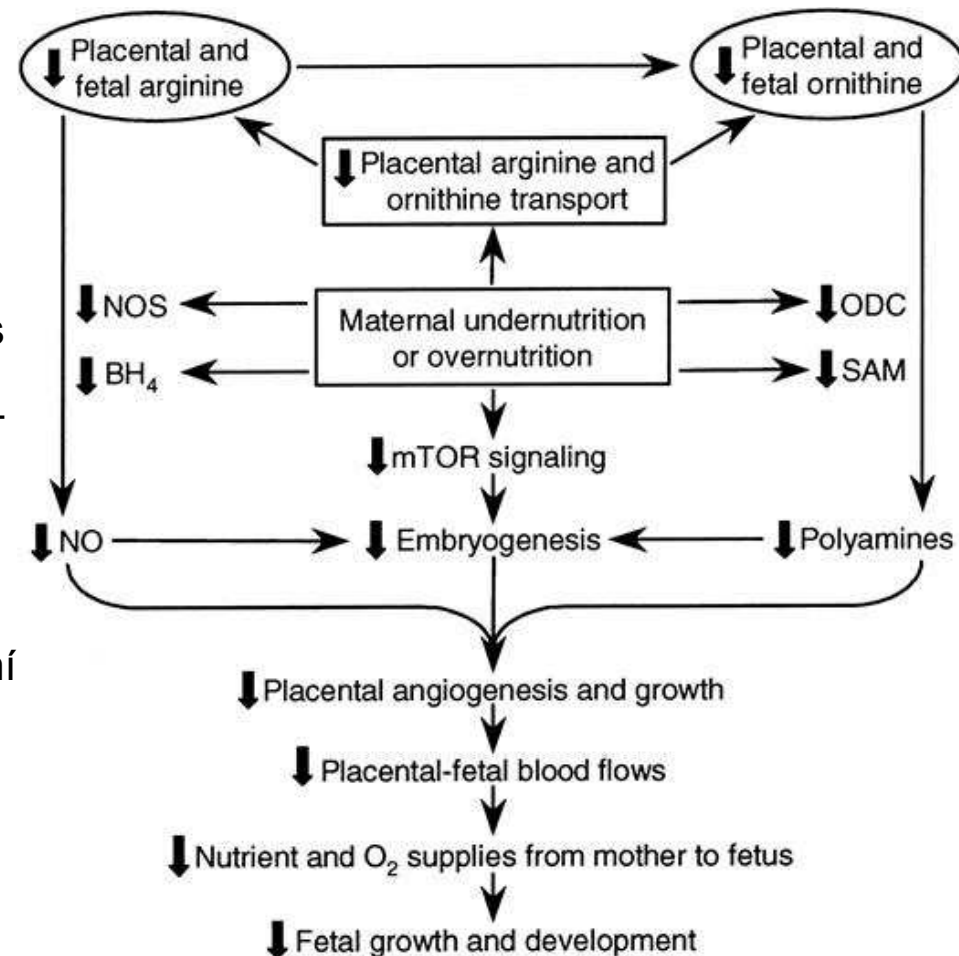
# Endokrinní disruptory

- Látky, nebo směsi látek, zasahující do normálních funkcí endokrinního systému a mohou tak narušovat fyziologické funkce endogenních hormonů
- Silná afinita k některým receptorům, zejména estrogenním a androgenním – různý efekt
- Možná změna epigenetického nastavení
  - Phytoestrogeny (kumestrol, ekvol, genistein) – změny metylace DNA
  - Vinklozolin (fungicid), BPA – změny metylace DNA s kancerogenními procesy
  - BPA – změny metylace předního mozku myší – změny chování

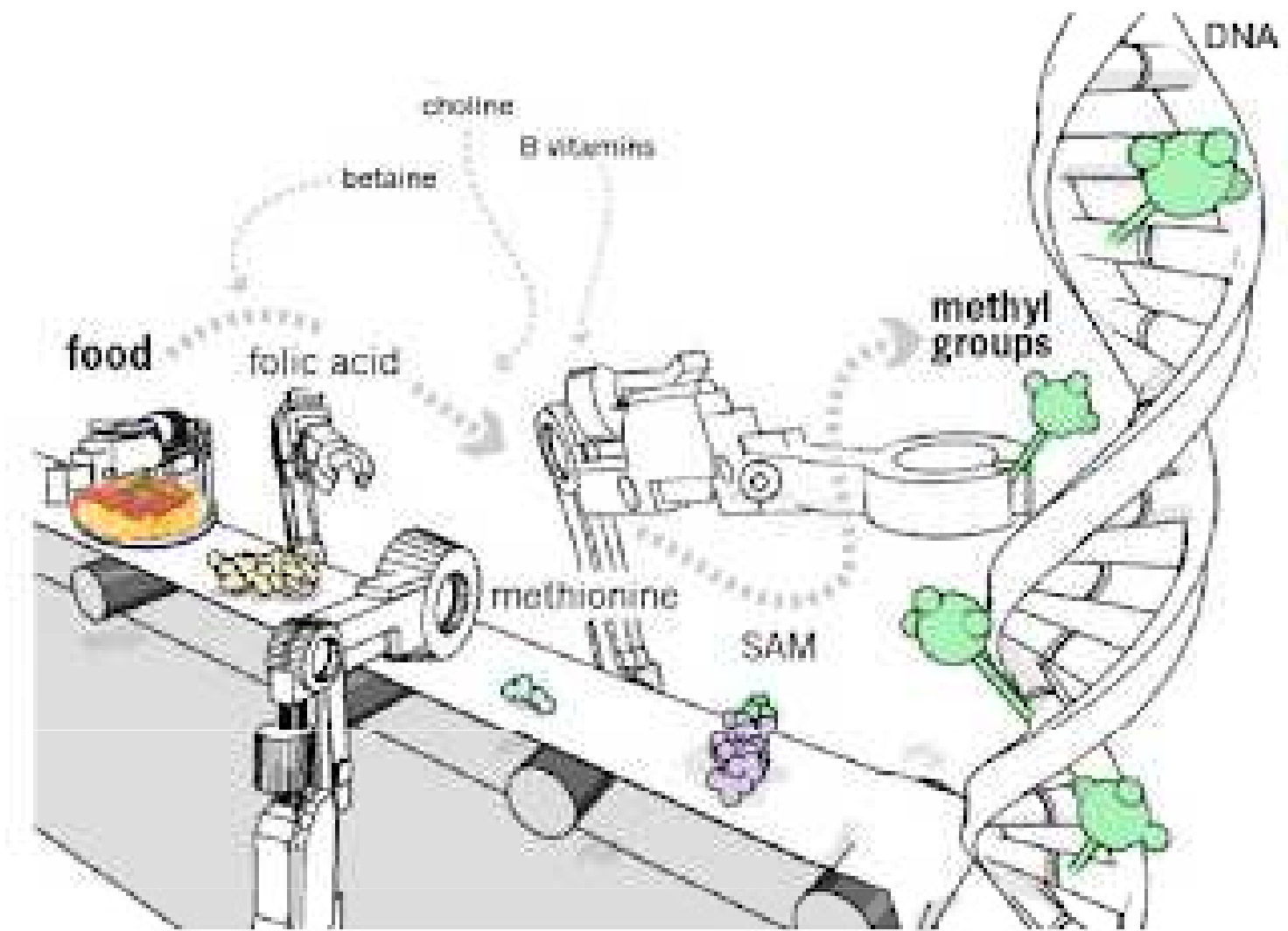
## Výživa matky a vývoj plodu

- Nutrice je hlavní environmentální faktor intrauterinního vývoje ovlivňující expresi genomu plodu, který může mít celoživotní následky
- Nutrice a endokrinní stav plodu vede k vývojovým adaptacím s trvalou změnou struktur, fyziologie a metabolismu potomstva – predispozice pro vznik metabolických, endokrinních a kardiovaskulárních onemocnění
- Nedostatečná nebo nadbytečná výživa matky snižuje prokrvení placenty a zpomaluje vývoj plodu
- Zásadní role výživy matky v epigenetickém nastavení – DNA metylace a histonové modifikace

Guoyao W. et al. 2004







# Epigenetika ve vývoji

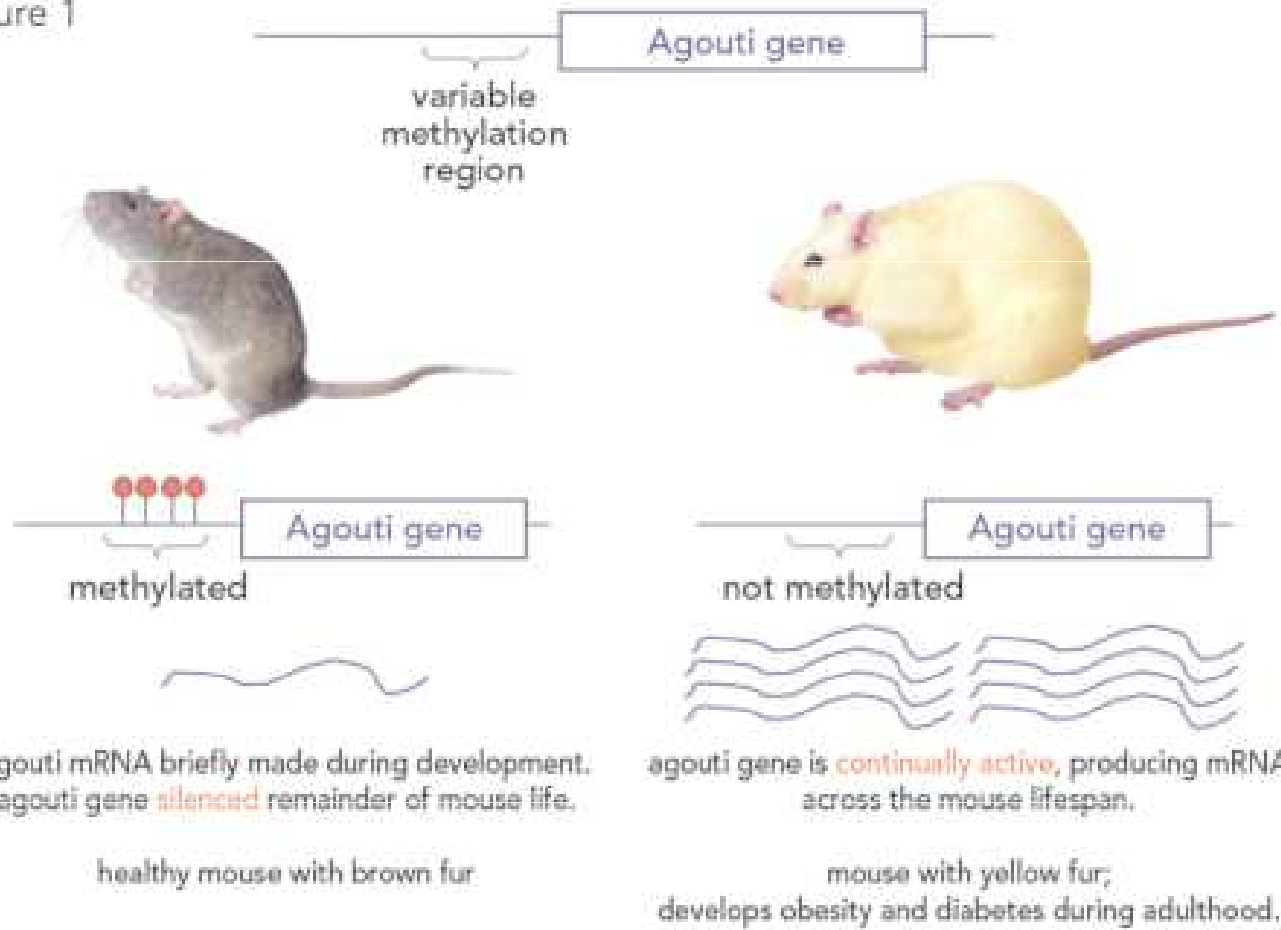
- Epigenetické modifikace (DNA metylace, modifikace histonů) – mezigenerační programování vývoje plodu – změny metabolické homeostázy
- Chování matky může indukovat morfologické změny mozku a změny chování potomstva
  - Vyšší hladiny stresových hormonů u potkanů o která matka málo pečovala – nedostatečná metylace genu pro receptor glukokortikoidů
- Nejvýraznější změny epigenetického nastavení probíhají ve stádiu embryonálního a fetálního vývoje, nicméně onemocnění a změna chování se často projeví až v dospělosti
  - Závažná onemocnění mozku jako je autismus, schizofrenie nebo Rettův syndrom mají významný epigenetický podklad
- Poškození genu často nevratný proces X epigenetické změny lze ovlivnit např. změnou výživy (resferatrol – červené víno), změnou chování (stres), či farmakoterapie
- Včelí matka a dělnice mají stejnou genetickou výbavu, ale rozdílnou metylaci genů
- Holandský hladomor (1944-45) – potomci podviživených matek vykazují vyšší kardiovaskulární morbiditu, ale i vyšší riziko metabolických onemocnění – první trimestr je pro pozdní vývoj kritický

## Obezita a metabolické programování

- Nedostatek či nadbytek různých nutrientů (Vitamin A, B6, minerálních látek, sacharidů) vyvolává změny metylace DNA, a mění tak expresi genů v energetickém metabolismu
- Příklad: U myši krmených Bisfenolem A nedochází k metylaci genu Agouti – potomky jsou žluté a tlusté myši se sklonem k diabetu typu II. Podáním stravy bohaté na metylové skupiny bylo potomstvo opět zdravější – hubené a šedé myši
  - Geneticky identické myši s výrazně se lišícím fenotypem



figure 1



## Metylace DNA a strava

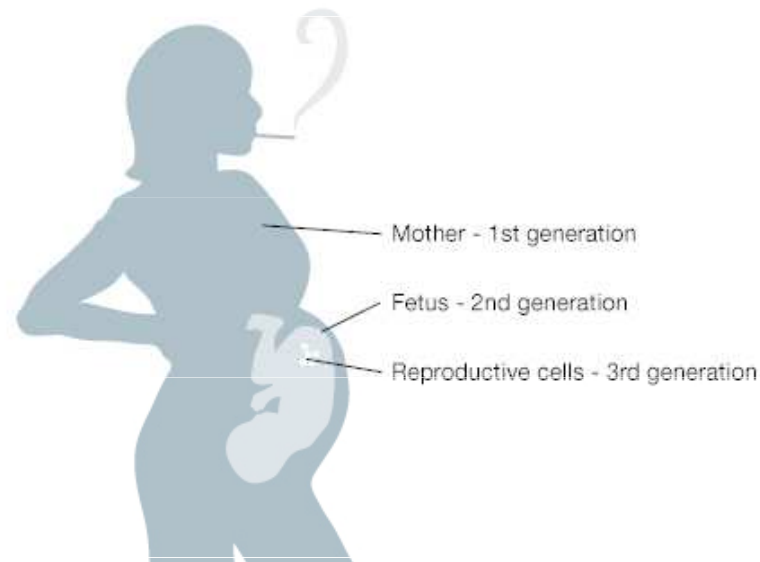
- Kyselina listová (B<sub>9</sub>) – listová zelenina, vnitřnosti, játra, droždí, semena slunečnice – syntéza methioninu, transfer methylové skupiny – konverze B<sub>12</sub> na methyl-B<sub>12</sub>
- Vit. B<sub>12</sub> – maso, ryby, játra – syntéza methioninu
- Vit. B<sub>6</sub> – maso, celozrnné výrobky, zelenina, ořechy – syntéza methioninu
- Methionin – špenát, sezam, ryby, ořechy – syntéza SAM
- SAM-e (S-adenosylmethionin) – doplněk stravy – primární dárce metylové skupiny
- Cholin – játra, vejce, sója, maso – dárce metylových skupin SAM
- Resveratrol – červené víno – odstraňuje metylové skupiny z histonů
- Genistein – sója – zvyšují metylaci DNA, možná prevence rakoviny



# Je metylace řešení pro vše?

- Potlačení transkripce tumorsupresorových genů v důsledků DNA metylace – ovlivnění regulace buněčného cyklu – nádorová onemocnění
- Demethylace jako možná terapie nádorových onemocnění

# Dědičnost epigenetického nastavení



Three generations at once are exposed to the same environmental conditions (diet, toxins, hormones, etc.). In order to provide a convincing case for epigenetic inheritance, an epigenetic change must be observed in the 4th generation.

- Důkazy epigenetické dědičnosti dokládají, že nejen změny v DNA kódu jsou děděny z generace na generaci, i přes epigenetické reprogramování během vývoje



## Biologické mutageny

- **Viry** – některé viry (herpesviry, hepadnaviry, adenoviry, retroviry) mají schopnost integrovat se do DNA hostitelské buňky, čímž mohou porušit sekvenci některého strukturního genu, nebo jeho regulační oblasti, promotor atd.
- **Mobilní genové sekvence** – transpozony a retrotranspozony
  - mohou působit stejným mechanismem jako retroviry – tj. inzercí na “nesprávné” místo v genomu
- Př. **HPV** (lidský papilomavirus) – karcinom děložního hrdla;  
**HHV-8** (lidský herpesvirus 8) Kaposiho sarkom

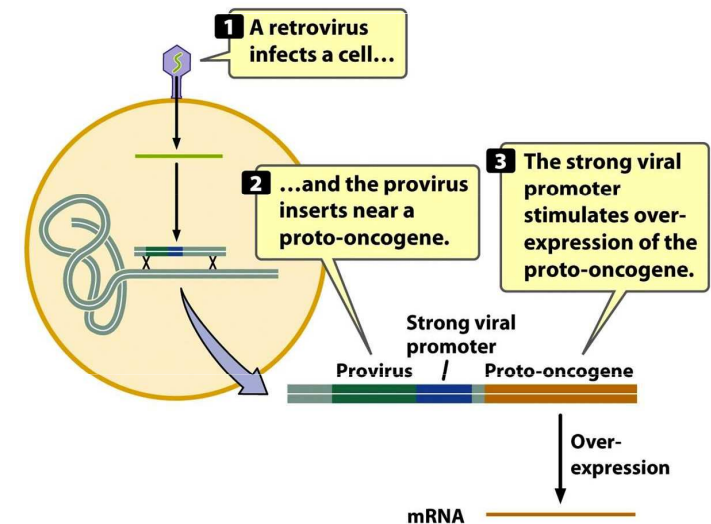
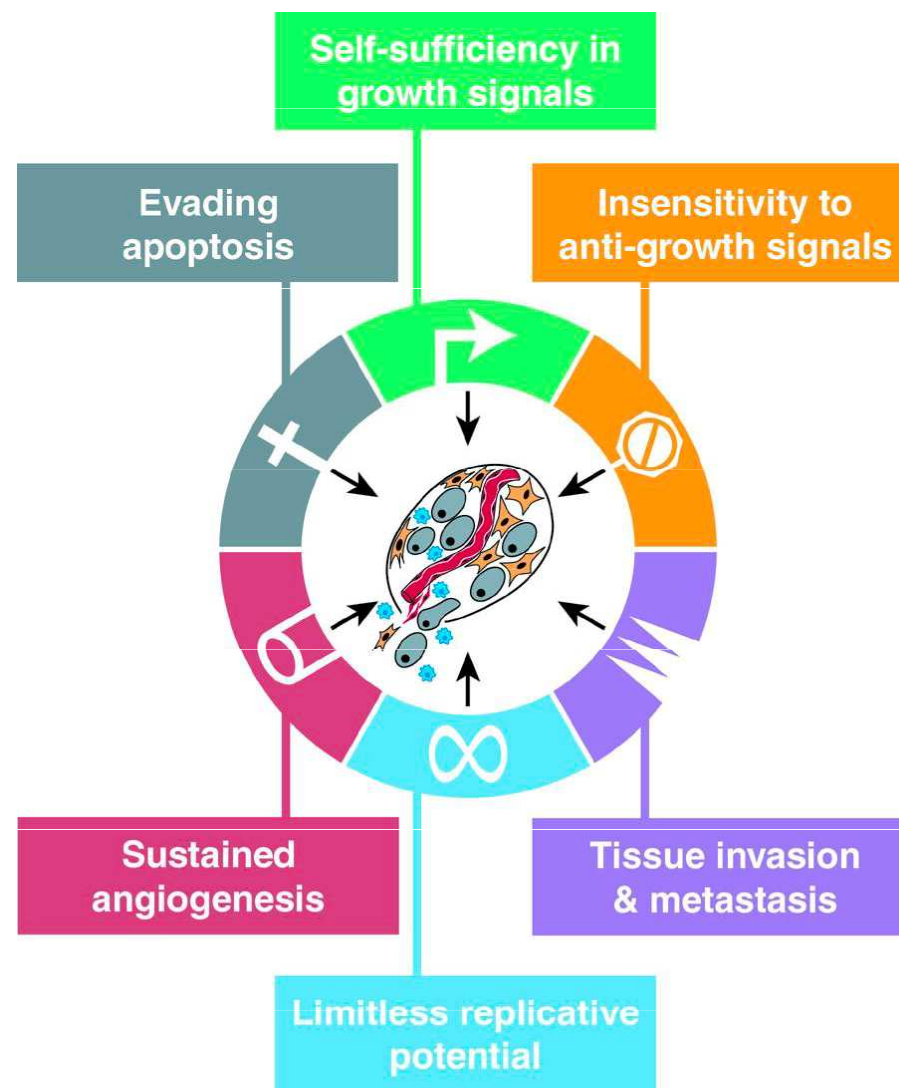


Figure 23-13b  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W.H. Freeman and Company

## Nádorová onemocnění

- Onemocní 10 mil. lidí ročně; umírá 7 mil. lidí ročně
- Příčiny vzniku – 35 % špatné stravovací návyky, 30 % kouření, 15 % dědičné faktory, 5 % nízká pohybová aktivita, infekční agens, radiace a sluneční záření, pracovní expozice, chemické škodliviny v životní, prostředí
- Důležitá prevence – změna individuálního životního stylu



## Antikarcinogeny - prevence

- Příjem rozmanité a vyvážené stravy
- Nejvýznamnější látky: **Polyfenoly** (flavonoidy, fenolové kyseliny), **Terpeny** (karotenoidy, monoterpeny), **Sírné sloučeniny** (dialylylsulfidy, isothiokyanáty), **Saponiny** (triterpenoidy, steroidy)
- Příklady antikarcinogenních látek a potravin:

Kurkumin (kurkuma)

Delfinidin (borůvky)

Elágová kyselina (jahody)

Epigalaktochin-3-galát

(zelený čaj)

Resveratrol (hrozny)

Limonen (citrón)

Dialylylsulfid (česnek)

Indol-3-karbonyl (zelí)

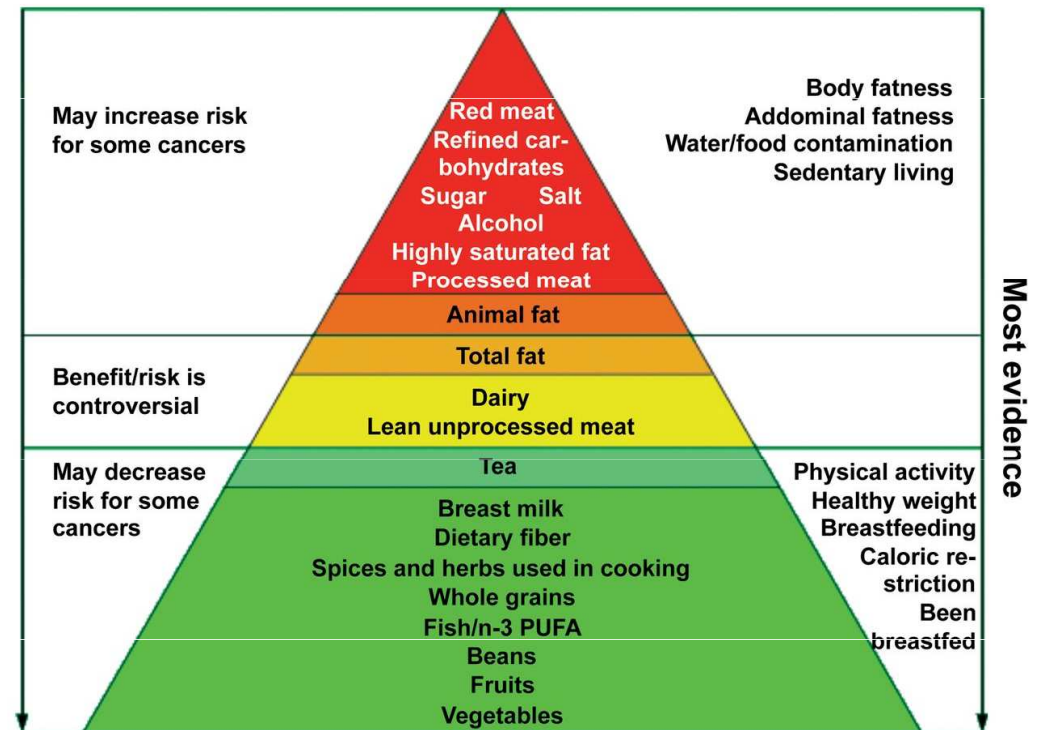
Genistein (sója)

Sulforan (brokolice)

Lykopen (rajčata)

Vláknina

Selen



# Take home message

- Interindividuální genetická a epigenetická variabilita zaručuje, že žádný jídelníček nebo nutriční doporučení nebude fungovat stejně pro všechny.
- Kromě dědičných faktorů mají významný vliv na odpověď k nutričním doporučením pro jednotlivce i jeho spánkové návyky, pohyb a míra stresu
- Nemůžeme změnit naše geny, ale můžeme ovlivnit jak spíme, jak nacházíme se stresem a do jisté míry i náš mikrobiom. Základní principy zdravého stravování a životního stylu jsou univerzální.