

AKO MÔŽE PROSTREDIE OVPLYVNIŤ NAŠE GÉNY?

doc. RNDr. Andrea Ševčovičová, PhD.

Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta UK v Bratislave

TEXT K PREDNÁŠKE

2018

Prednáška a text sú súčasťou riešenia projektu:
KEGA č. 003UK-4/2017: Terénne vyučovanie geovied s využitím vybraných náučných
chodníkov

Genetická informácia väčšiny živých organizmov (s výnimkou RNA vírusov) je uložená v DNA. Ešte pred objavením jej štruktúry, vedci predpokladali, že molekula, ktorá je nositeľom genetickej informácie, musí byť výnimočne stabilná, aby sa mohla prenášať z generácie na generáciu. O to väčšie bolo ich prekvapenie, keď sa dvom vedcom, Jamesovi Watsonovi a Francisovi Crickovi, v roku 1953 podarilo objaviť štruktúru DNA. Tento objav odhalil, že DNA vôbec nie je taká stabilná, ako sa pôvodne predpokladalo, ale že podlieha mnohým zmenám, ktoré súvisia s jej chemickou podstatou a tiež s prostredím, v ktorom sa nachádza. Tieto zmeny nemusia znamenať, že v DNA vznikne nejaká trvalá zmena (mutácia). Ide len o poškodenia DNA, ktoré bunka môže rozpoznať a eliminovať.

Agensy vonkajšieho prostredia spôsobujúce poškodenie DNA

K indukcií DNA poškodenia dochádza nielen vplyvom podmienok v bunke, ale na tvorbe poškodení DNA sa podieľajú aj faktory vonkajšieho prostredia. Medzi najznámejšie agensy, ktoré spôsobujú poškodenie DNA, patrí žiarenie, rôzne chemické látky, ale aj vírusy.

Najstarším známym agensom, o ktorom sa zistilo, že spôsobuje poškodenie DNA a indukuje mutácie, je ionizačné žiarenie. Jeho negatívne účinky na genóm živých organizmov boli známe ešte pred objavením štruktúry DNA.

Ďalším príkladom žiarenia, ktoré spôsobuje poškodenie DNA, je UV žiarenie. Ide najmä o také vlnové dĺžky, ktoré sú pohlcované ozónovou vrstvou. Jej stenčovanie však spôsobuje, že na zemský povrch preniká čoraz viac UV žiarenia, čo môže mať na DNA živých organizmov vážne dôsledky.

V súvislosti so žiarením môžeme spomenúť aj žiarenie emitované mobilnými telefónmi. Nejde o žiarenie, ktoré vyvoláva ionizáciu alebo excitáciu molekúl, napriek tomu ho Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) zaradila do skupiny 2B, t.j. agensy potenciálne spôsobujúce rakovinu.

Veľkú skupinu agensov vonkajšieho prostredia tvoria chemické látky. Patria medzi aj také látky, ktoré sa využívali a niektoré aj využívajú v mnohých priemyselných odvetviach alebo medicíne.

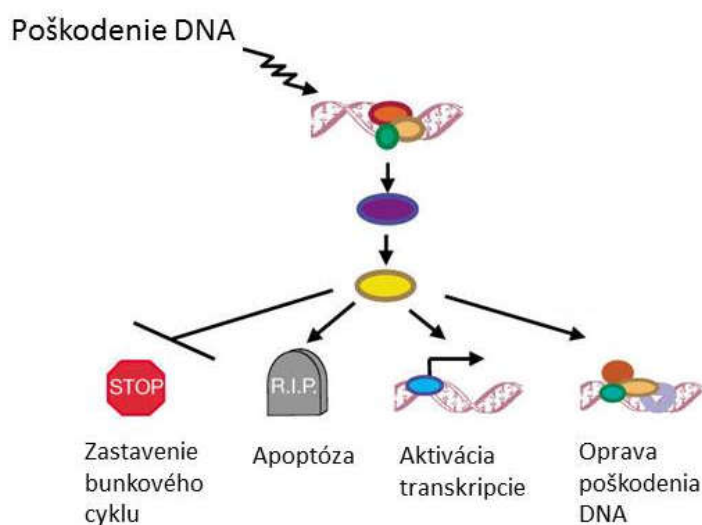
K faktorom vonkajšieho prostredia spôsobujúcim poškodenie DNA musíme zaradiť aj biologické faktory, kam patria napríklad vírusy. Vírusy sú nebunkové organizmy, ktoré na

svoje prežitie potrebujú hostiteľskú bunku. Tým, že sa vradia na náhodné miesto v DNA hostiteľskej bunky, môžu prerušiť nejaký gén a to môže mať pre bunku opäť vážne následky.

Poškodenie DNA a jeho dôsledky

Poškodenia DNA môžeme rozdeliť do dvoch hlavných skupín. Prvú skupinu tvoria poškodenia, ktoré vedú k zastaveniu replikácie DNA a transkripcie. Ide o závažné poškodenia, ktoré v prípade, že zostanú neopravené, vedú k smrti bunky. Dôsledkom takýchto poškodení DNA býva napríklad rýchlejšie starnutie. Druhú skupinu tvoria mutagénne poškodenia DNA. Sú to také, ktoré nevedú k zastaveniu replikácie a transkripcie, ale vedú k mutáciám napríklad tým, že spôsobujú chybné párovanie báz. Takéto poškodenia vedú často k zmenenej funkcii génov a spájajú sa s iniciáciou karcinogenézy a pod.

Keďže poškodenie DNA je relatívne časté a prítomné od počiatku života na Zemi, bunky si v priebehu evolúcie vyvinuli mechanizmy, ktoré im umožňujú poškodenie DNA detegovať a eliminovať (obr. 1).



Obr. 1: Odpoveď bunky na poškodenie DNA. Upravené podľa Zhou a Elledge, 2000

V prvom rade je dôležité, aby bunka poškodenie dokázala zaznamenať. Slúžia na to proteínové komplexy, ktoré sa pohybujú po DNA a kontrolujú, či nedošlo k jej poškodeniu. Ak takéto poškodenie zaznamenajú, vyšlú signál, ktorý následne spustí odpoveď bunky. Ak ide o poškodenie, ktoré je opraviteľné, bunka zastaví bunkový cyklus. Toto zastavenie poskytne bunke čas na opravu DNA. Následne dôjde k aktivácii niektorého z opravných

mechanizmov DNA, ktoré zodpovedá za opravu príslušného poškodenia DNA a bunka takéto poškodenie eliminuje a obnoví integritu DNA. Ak však vznikne poškodenie, ktoré bunka nie je schopná opraviť, bunka volí dobrovoľnú smrť, tzv. apoptózu. Ide o mechanizmus programovanej bunkovej smrti, ktorým dochádza aj k eliminácii rakovinových buniek.

Mutácia – musí mať vždy negatívny dopad na organizmus?

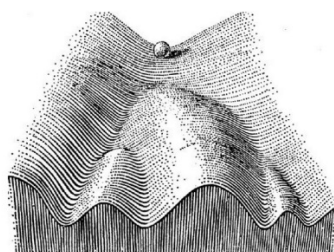
Pojem mutácia sa u ľudí spája väčšinou s niečím negatívnym. Treba si však uvedomiť, že nie každá mutácia, ktorá v DNA vznikla, musí mať pre bunku, resp. organizmus, v ktorom sa nachádza, len negatívne dôsledky. Mnohé mutácie vznikajú v tzv. nekódujúcich sekvenciách DNA a na bunku nemusia mať žiaden vplyv.

Niektoré mutácie môžu pre organizmus znamenať určitú výhodu. Príkladom môže byť napríklad mutácia v géne pre hemoglobín, ktorá spôsobuje ochorenie nazývané kosáčiková anémia. Ide o ochorenie, pri ktorom červené krvinky nemajú klasický piškótovitý tvar, ale kosáčikovitý. Takéto krvinky sa ľahšie poškadzujú a rozpadajú. Ľudia postihnutí týmto ochorením však majú určitú výhodu, ktorá sa ale prejaví len v špecifickom prostredí. V Európe sa toto ochorenie vyskytuje zriedkavo, ale v Afrike je veľmi časté. Je to preto, že jedinci nesúci mutáciu pre kosáčikovú anémiu sú odolní voči malárii, t.j. prostredie pozitívne selektuje práve nositeľov tejto mutácie, dáva im výhodu prežiť v danom prostredí.

Ako inak ešte môže prostredie ovplyvňovať naše gény?

Prostredie zohráva významnú úlohu aj pri vývine mnohobunkových organizmov. Už v 50-tych rokoch minulého storočia vývinový biológ Conrad Hal Waddington hovoril o tzv. epigenetickej krajine. V jeho modeli predstavuje bunka loptičku, ktorá sa v priebehu vývinu podriaďuje rôznym metabolickým dráham v závislosti na podmienkach prostredia a podľa toho, v akom prostredí sa nachádza, vzniká výsledný fenotyp. Ide o to, že v mnohobunkovom organizme nevykonávajú všetky bunky rovnakú funkciu, ale sú špecializované. V takýchto špecializovaných bunkách sa potom neprepisujú všetky gény, veď načo by bolo potrebné v mozgových bunkách syntetizovať napríklad pečeneňové enzýmy? Koncept epigenetickej krajiny hovorí práve o tom, že osud bunky je ovplyvnený jej okolím a podľa toho vzniká ten ktorý typ buniek.

Vo Waddingtonom ponímaní však epigenetickú krajinu tvorí samotný organizmus, nejde teda doslova o vonkajšie prostredie organizmu. Skúsme sa však zamyslieť, či aj vonkajšie prostredie môže ovplyvňovať gény v zmysle ich zapnutia, resp. vypnutia. Ako príklad si zoberieme včely.



Obr. 2: Waddingtonov model epigenetickej krajiny. Pohyb guličky predstavuje štandardnú dráhu diferenciácie bunky.

Včely sú spoločenský hmyz, ktorý je pre genetikov veľmi zaujímavý z viacerých dôvodov. Jedným z nich je napríklad to, ako je u včiel determinované pohlavie. Samičky vznikajú z oplodnených vajíčiek (nesú teda dve sady chromozómov, jednu, ktorú získali od matky a druhú, získanú od otca) a samčekovia sa vyvíjajú partenogeneticky z neoplodnených vajíčok (majú teda len jednu sadu chromozómov získanú od matky). Ďalšia zaujímavosť tohto hmyzu je to, že u samičiek rozlišujeme dva typy – robotnice a kráľovnú. Hoci oba typy, kráľovná aj robotnica, sú geneticky rovnocenné (t.j. vo svojom genóme majú rovnaké gény), už na prvý pohľad je evidentný rozdiel medzi týmito dvoma organizmami. Rozdiel však nie je len vo veľkosti, ale aj vo fyziológii a sociálnom správaní. Hlavné rozdiely medzi kráľovnou a robotnicou sú zhrnuté v tab. 1.

Tab.1: Rozdiely medzi samičkami včiel – kráľovná versus robotnica.

	robotnica	kráľovná
Hmotnosť tela	100 mg	250 mg
Dosiahnutý vek	38-140 dní	1-3 roky
Peľový vačok	Áno	Nie
Voskové žľazy	Áno	Nie
Počet vaječníkov	2-12	150-180

Otázkou teda je, čo spôsobuje, že sa z diploidnej larvy vyvinie robotnica alebo kráľovná. Odpoveď určite pozná takmer každý. O osude larvy rozhoduje strava, ktorou je

larva kŕmená. Ak dostáva obyčajnú stravu, vyvinie sa z nej robotnica, ak je však kŕmená materskou kašičkou, vzniká kráľovná. Keďže materská kašička dokáže spôsobiť preprogramovanie génov, t.j. dokáže spôsobiť, že u jedincov s rovnakým genotypom sa prepisujú iné gény, rozhodli sa vedci zistiť, akým mechanizmom materská kašička spôsobuje takúto zmenu. Zistili, že materská kašička zabraňuje metylácii DNA. Metylácia DNA teda u včiel spôsobí, že gény, ktoré vedú k vývinu kráľovnej, zostávajú vypnuté, t.j. neprepisujú sa. Princíp takéhoto umlčania génov si vysvetlíme neskôr.

Môže strava ovplyvniť aj vývin iných organizmov?

Jedným z obľúbených cicavčích modelov vplyvu vonkajšieho prostredia na genóm sú myši, konkrétne gén *Agouti*, ktorý determinuje sfarbenie srsti. Gén sa prepisuje len v určitej fáze vývinu myši a tiež len v určitých tkanivách. Výsledkom je tmavá srst'. Vedci z Dukeovej univerzity vedený profesorom R. Jirtlom získali myši, u ktorých sa gén *Agouti* prepisoval neustále, čoho výsledkom boli žlté myši so sklonom k obezite a predispozíciou k rakovine a cukrovke. Pomocou takýchto myši potom sledovali, aký vplyv má pridanie potravinových doplnkov do výživy matiek.



Obr.3: *Agouti* myši – jedince sú geneticky identické a rovnako staré. (zdroj:

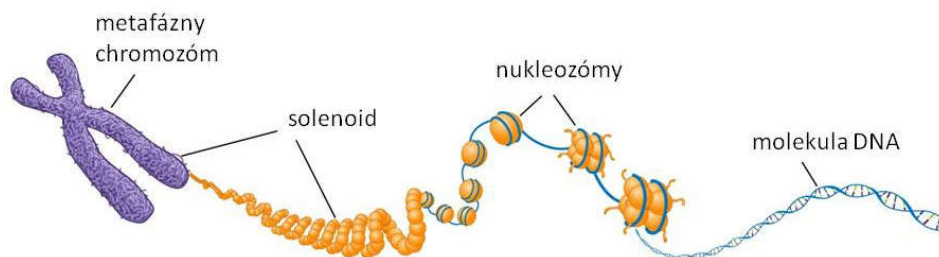
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Agouti_Mice.jpg)

Ak boli *agouti* myši kŕmené bežnou potravou, obézni žltí samci sa páрили s obéznymi žltými samičkami a produkovali obézne žlté myši. Ak však obézne žlté samičky dostávali potravu obohatenú o výživové doplnky obsahujúce vitamín B12, kyselinu listovú, cholíň dva týždne pred párením a počas tehotenstva, po spárení s obéznymi žltými samcami sa im rodili chudé hnedé mláďatá (Obr. 3). Títo potomkovia nemali predispozíciu na rakovinu ani cukrovku a do vysokého veku boli obratné a čulé. Veľkým prekvapením bolo zistenie, že chudé myšky mali rovnaké gény ako ich obézni rodičia. Gén *agouti* bol na svojom mieste.

Drobnou zmenou v potrave sa ho však podarilo vypnúť a to bez toho, aby došlo k akejkoľvek zmene v poradí nukleotidov v DNA.

Ako môže strava ovplyvniť takéto preprogramovanie génov?

Hneď v úvode treba zopakovať, že v prípade včiel a aj myší nejde o zmenu v poradí nukleotidov DNA, ale o zmeny na úrovni expresie génov. Skôr než odpovieme na otázku, ako je možné, že dôjde k takémuto vypnutiu génu, je nutné pochopiť, ako je hmotný nositeľ genetickej informácie – molekula DNA - v bunke organizovaná. Aby bolo možné DNA zbaliť do bunkového jadra, ktorého priemer je len niekoľko mikrometrov, DNA eukaryotických organizmov interaguje s proteínmi a vzniká chromatín. Základnou jednotkou chromatínu je nukleozóm, ktorý pozostáva z DNA ovinutej okolo komplexu proteínov nazývaných históny. Nukleozómové vlákno je ďalej kondenzované do vyšších chromatínových štruktúr (obr. 4). Najviac kondenzované chromozómy možno pozorovať pomocou svetelného mikroskopu v deliacich bunkách. Počas delenia nedochádza k expresii genetickej informácie. V období medzi dvoma deleniami, kedy dochádza k expresii génov potrebných pre fungovanie bunky, možno v jadre pozorovať len tzv. chromatínovú sieť. Štruktúra chromatínu je voľnejšia, čo umožňuje prepis génov.



Obr. 4: Úrovne zbaľovania DNA do chromozómov – od molekuly DNA až po plne kondenzovaný chromozóm pozorovateľný počas delenia bunky.

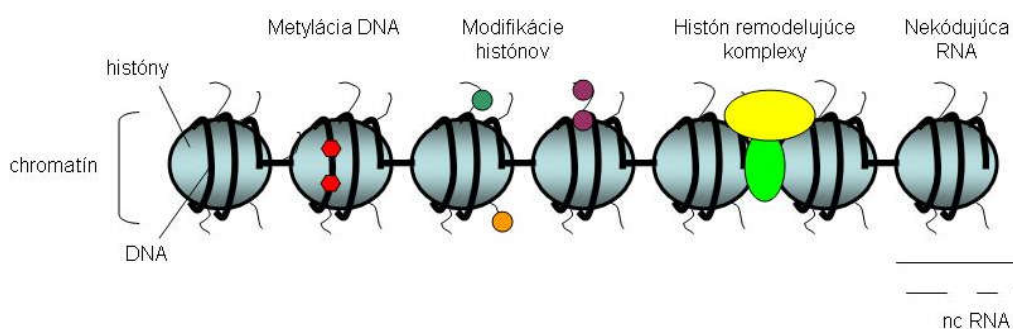
Podľa stupňa kondenzácie chromatínu rozlišujeme dve odlišné formy: euchromatín a heterochromatín. Pre euchromatín je typická voľnejšia štruktúra DNA, ktorá umožňuje aktívny prepis génov (transkripciu). Heterochromatín naopak predstavuje vysoko kondenzovanú DNA, ktorá nie je prístupná transkripcii. Sú to najmä oblasti, ktoré sú bohaté na repetitívne sekvencie a chudobné na gény. Heterochromatínové úseky sa nachádzajú aj

v oblastiach s génmi, ktoré sa v danom vývinovom štádiu neprepisujú. Prechod z euchromatínového do heterochromatínového stavu a späť je reverzibilne regulovaný. Práve tento prechod zohráva hlavnú úlohu pri zapínaní alebo vypínaní niektorých génov.

Mechanizmy ovplyvňujúce aktivitu génov

K regulácii mnohých dôležitých biologických procesov dochádza práve zapínaním a vypínaním niektorých génov. Ide najmä o procesy, ktoré sa spájajú s diferenciáciou buniek. Telo dospelého človeka obsahuje asi 100 miliárd buniek. Každá bunka obsahuje rovnaký genóm, t.j. rovnaké gény a predsa sa bunky v ľudskom tele líšia a diferencujú na rôzne typy – svalové, nervové a pod. Bunka pečene obsahuje rovnakú DNA ako bunka mozgu, napriek tomu dokáže exprimovať iba proteíny potrebné pre fungovanie v pečeni. U samičiek cicavcov, vrátane človeka, navyše dochádza k inaktivácii jedného celého chromozómu – pohlavného chromozómu X. Táto inaktivácia je potrebná na kompenzáciu génovej dávky, pretože samičky majú dva X chromozómy, na rozdiel od mužov, ktorí majú len jeden X chromozóm (druhým pohlavným chromozómom mužov je chromozóm Y). Potreba mechanizmu, ktorý by vypínal a zapínal gény, je teda očividná.

Zapínanie a vypínanie génov sa uskutočňuje rôznymi mechanizmami. Medzi ne patria metylácia DNA, kovalentné modifikácie histónov, chromatín remodelujúce faktory a nekódujúce RNA (obr. 5). Tieto mechanizmy majú schopnosť medzi sebou komunikovať a takto vytvárať a udržiavať represívny alebo transkripčne aktívny stav chromatínu.

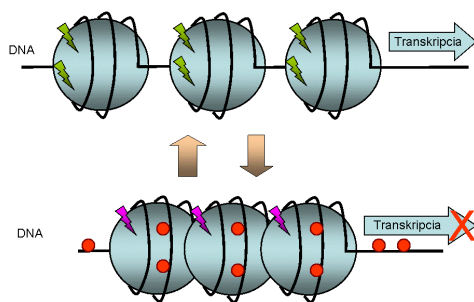


Obr. 5: Hlavné epigenetické mechanizmy, ktoré hrajú úlohu pri zapínaní a vypínaní génov.

Metylácia DNA je chemický proces, pri ktorom dochádza k pridaniu metylovej skupiny na molekulu DNA. Najčastejšie pritom dochádza k metylácii piateho uhlíka cytozínu, čím

vzniká modifikovaná báza 5-metylcytozín. U eukaryotov dochádza takmer výhradne k metylácii cytozínov, ktoré susedia s guanínom a sú s ním spojené fosfátovou skupinou. Takýto pár nukleotidov sa nazýva CpG dinukleotid. Väčšina CpG sa nachádza v promótoroch génov a napomáha ich expresii tým, že umožňuje prístup príslušným transkripčným faktorom a udržiava otvorenú štruktúru chromatinu.

Štruktúra chromatinu sa môže meniť aj pomocou kovalentných modifikácií histónov. Histónové proteíny obsahujú chvosty, na ktoré sa môžu viazať rôzne skupiny, napr. metylová alebo acetylová. Variabilné kombinácie histónových modifikácií tvoria tzv. histónový kód, ktorý ovplyvňuje expresiu génov. Acetylácia histónových chvostov zvyšuje pohyblivosť nukleozómov, a tým zlepšuje prístupnosť transkripčných faktorov, preto je spojená s aktiváciou transkripcie (obr. 6).



Obr. 6: Histónový kód – rôzne modifikácie histónov zohrávajú úlohu v prechode medzi euchromatínom (aktívny prepis, hore) a heterochmatínom (vypnutie génov, dole).

Vedný odbor epigenetika

Všetky takéto zmeny v expresii génov, ktoré nie sú spôsobené zmenou sekvenciou nukleotidov v DNA, študuje relatívne mladý vedný odbor epigenetika. V oblasti epigenetiky prebieha v posledných rokoch intenzívny výskum. K epigenetickým zmenám nedochádza len počas vnútromaternicového vývinu, ale aj počas celého života organizmu. Dokazujú to výsledky výskumu, v ktorom vedci analyzovali epigenetické modifikácie v genóme monozygotných – jednovaječných dvojčiat. Monozygotné dvojčatá majú rovnaký genotyp, sú teda geneticky identické a počas prvých rokov života sú fenotypovo aj epigeneticky takmer nerozlíšiteľné. Porovnanie celkového obsahu a genómovej distribúcie 5-metylcytozínu a acetylovaných histónov u starších monozygotných dvojčiat však potvrdilo preukázateľné

rozdiely v ich epigenóme a ukázalo, že čím menej času spolu dvojčatá žili, tým viac odlišností mali.

Ďalším zaujímavým zistením bolo, že nielen strava, ale aj materinská starostlivosť môže spôsobiť epigenetické zmeny, ktoré ovplyvnia vývin organizmu na celý život. Navyše zmeny sa netýkajú len telesných vlastností, akými sú napríklad farba srsti a vzrast, ale aj psychických vlastností. Z potkanov, ktorým sa dostalo dostatočnej materinskej starostlivosti, vyrástli pokojné a odvážne jedince. Potkany, o ktoré sa matky po narodení nestarali, sa v neskoršom veku stali veľmi plachými. U týchto potkanov boli potvrdené epigenetické zmeny v mozgu. Vedcom sa dokonca vďaka chemickej látke trichostatín A, ktorá inhibuje enzýmy odoberajúce acetylové skupiny z histónov, podarilo zmeniť plaché potkany na jedince, ktoré lepšie odolávajú stresu. Naopak, u odvážnych potkanov sa pomocou L-metionínu, ktorý slúži ako zdroj metylových skupín, podarilo vyvolať bojovnosť. To je dôkazom toho, že epigenetické markery možno meniť aj vo vyššom veku.

Epigenetické zmeny sa môžu prenášať z generácie na generáciu

Ešte väčším prekvapením bol objav, že epigenetické značky sa môžu prenášať z generácie na generáciu bez toho, aby došlo k zmene v sekvencii DNA. Epigenetické zmeny spôsobené nesprávnou výživou, správaním alebo prostredím sa cez zárodočné bunky môžu prenášať do ďalších generácií. Fajčenie alebo nesprávne stravovanie tak môže ovplyvniť zdravie našich vnúčat.

Počas tzv „zimy hladu“ v rokoch 1944-45 nemecká armáda odrezala prísun potravy do západnej časti Holandska, čoho výsledkom bol päťmesačný hladomor. Po niekoľkých desaťročiach si vedci všimli, že dospelí potomkovia matiek, ktoré boli počas hladomoru v prvom trimestri tehotenstva, boli obéznejší a častejšie trpeli kardiovaskulárnymi ochoreniami v porovnaní s ostatnými jedincami v populácii. Existujú aj ďalšie podobné príklady, ktoré naznačujú, že strava matky môže ovplyvniť zdravie jej potomkov, avšak spôsob, akým sa táto informácia medzi generáciami prenáša, ešte nie je známy.

Všetky tieto objavy otriasli klasickým ponímaním genetiky. Doteraz sa všeobecne akceptovalo, že nielen náš výzor, ale do istej miery aj správanie, inteligencia a predispozície na ochorenia máme zakódované v génoch. Štúdium epigenetiky ukázalo, že tvrdenie o našom osude zapísanom v génoch je potrebné minimálne pozmeniť. Zdá sa, že do určitej

miery môžeme naše genetické dedičstvo ovplyvniť a tento vplyv sa môže preniesť aj do ďalších generácií.

Ochorenia môžu mať epigenetické príčiny

Epigenetické zmeny sú potrebné pre správny vývin a fungovanie organizmu, avšak môžu byť zodpovedné aj za rozvoj mnohých ochorení. Narušenie ktoréhokoľvek z horeuvedených epigenetických mechanizmov môže znamenať abnormálnu aktiváciu alebo umlčanie génov. U ľudí môžu epigenetické zmeny spôsobiť vývin nádorového ochorenia, ale aj schizofrénie či autizmu. Rakovina sa dlho považovala za genetické ochorenie, pri ktorom dochádza k nekontrolovateľnému rastu a deleniu buniek bez ohľadu na potreby organizmu ako celku. Výskum v tejto oblasti bol zameraný hlavne na jej genetický aspekt, predovšetkým na aktiváciu onkogénov prostredníctvom mutácií a inaktiváciu tumor supresorových génov. Vedci však dokázali, že v nádorových bunkách dochádza aj k epigenetickým zmenám, a to najmä ku globálnej hypometylácii DNA a hypermetylácii promótorov tumor supresorových génov.

Hoci sú epigenetické zmeny dedičné, na rozdiel od tých genetických, sú aj reverzibilné. Existuje teda možnosť zvrátiť takéto modifikácie, a tým obnoviť normálny stav v bunke. V oblasti terapie rakoviny preto prebieha intenzívny výskum s cieľom využiť nové poznatky pri diagnostike, rovnako ako nájsť vhodné terapeutiká, ktoré by boli schopné zmeniť chybné epigenetické značky v nádorových bunkách. Azacytidín, látka ktorá spôsobuje odstránenie metylových skupín z DNA (demetyláciu), je jedným z terapeutík, ktoré sa už používa aj v klinickej praxi pri liečbe pacientov s myelodysplastickým syndrómom, ktorý predstavuje ochorenie krvotvorby často označované ako preleukémia.

Jedno telo – mnoho epigenómov

Telo dospelého človeka obsahuje asi 100 miliárd buniek, pričom každý typ bunky (svalová, nervová a pod.) predstavuje samostatný epigenóm, v ktorom sú exprimované iba gény potrebné pre správne fungovanie bunky. V jednom ľudskom tele je najmenej 200 epigenómov. DNA každej bunky ľudského tela — konkrétne približne 20000 génov identifikovaných v Projekte sekvenovania ľudského genómu (HUGO – Human Genome Project), sa v súčasnosti považuje za príručku pre vývin ľudského tela. Ale gény potrebujú

pokyny, čo a kde majú robiť. Tieto pokyny nie sú uložené iba v samotnej sekvencii DNA, ale v súbore epigenetických značiek, ktoré sa pozdĺž dvojzávitnice DNA nachádzajú a pomáhajú zapínať alebo vypínať príslušné gény. Cieľom projektu ľudského epigenómu je práve identifikácia všetkých chemických zmien a vzťahov, ktoré sprostredkovávajú realizáciu genetickej informácie uloženej v DNA. Vďaka týmto informáciám bude možno lepšie porozumieť procesom, akými sú prirodzený vývin, starnutie, karcinogenéza a rozvoj iných ochorení, ako aj vplyvu environmentálnych faktorov na ľudské zdravie.

Ak by sme sekvenciu ľudského genómu považovali za mapu, cieľom ľudského epigenómu bude zistiť, ktoré cesty sú otvorené a ktoré zatvorené...

Použitá a odporúčaná literatúra

MOALEM, S. 2008. Zdraví zabíjí. Dokořán, Praha. ISBN 978-80-7363-217-5. 249 s.

SCHRODINGER, E. 1944. What is life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge University Press. 32 s.

SNUSTAD, D. P., SIMMONS, M. J. 2009. Genetika. Masarykova Univerzita, ISBN 978-80-210-48522, 871 s.

VYSKOT, B. 2010. EpiGenetika. Univerzita Palackého v Olomouci, ISBN 978-80-244-2534-4, 150 s.

ZHOU, B-B. S., ELLEDGE, S. J. 2000. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. Nature 408, 433–439.