

---

# KÓD ŽIVOTA

Doplňkové materiály k audioknize

---

## Tabulka 2. Do jaké míry tyto znaky ovlivňuje dědičnost?

V prvním sloupci jsou uvedené zprůměrované názory pěti tisíc mladých dospělých obyvatel Velké Británie. V druhém sloupci jsou výsledky genetického výzkumu.

---

	Průměrná hodnocení pěti tisíc dotazova- ných Britů	Výsledky genetického výzkumu
Barva očí	77 %	95 %
Výška	67 %	80 %
Hmotnost	40 %	70 %
Rakovina prsu	53 %	10 %
Žaludeční vředy	29 %	70 %
Schizofrenie	43 %	50 %
Autismus	42 %	70 %
Porucha čtení (dyslexie)	38 %	60 %
Studijní úspěchy	29 %	60 %
Verbální schopnosti	27 %	60 %
Paměť na obličeje	31 %	60 %
Prostorové vnímání (např. schopnost orientace)	33 %	70 %
Obecná inteligence (např. logické uvažování)	41 %	50 %
Osobnost	38 %	40 %

---

**Obrázek 1** Jednovaječná a dvojvaječná dvojčata



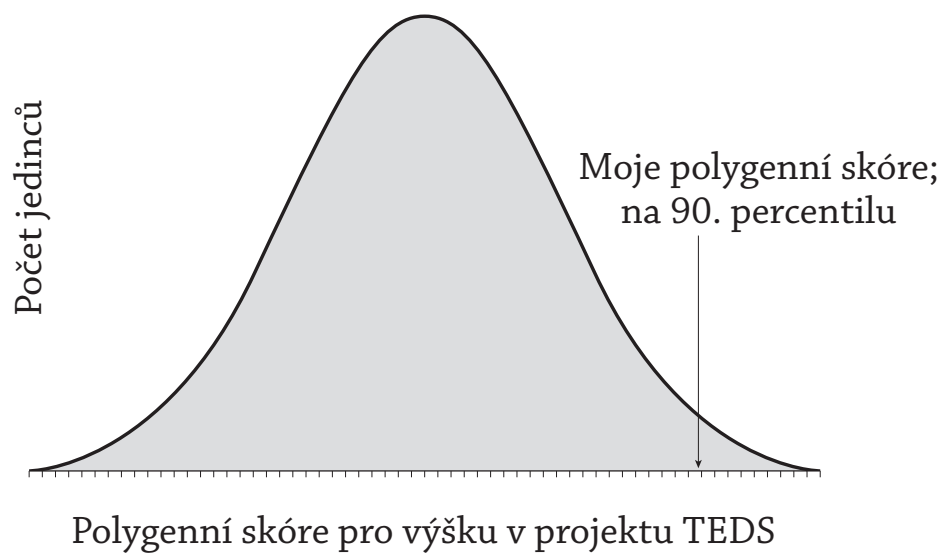
**Obrázek 2** Korelační diagram zobrazující korelace monozygotických a dizygotických dvojčat na příkladu hmotnosti šestnáctiletých jedinců. Koeficient korelace pro monozygotická dvojčata (diagram na straně 42) je 0,84 a u dizygotických dvojčat (diagram na straně 43) je 0,55.



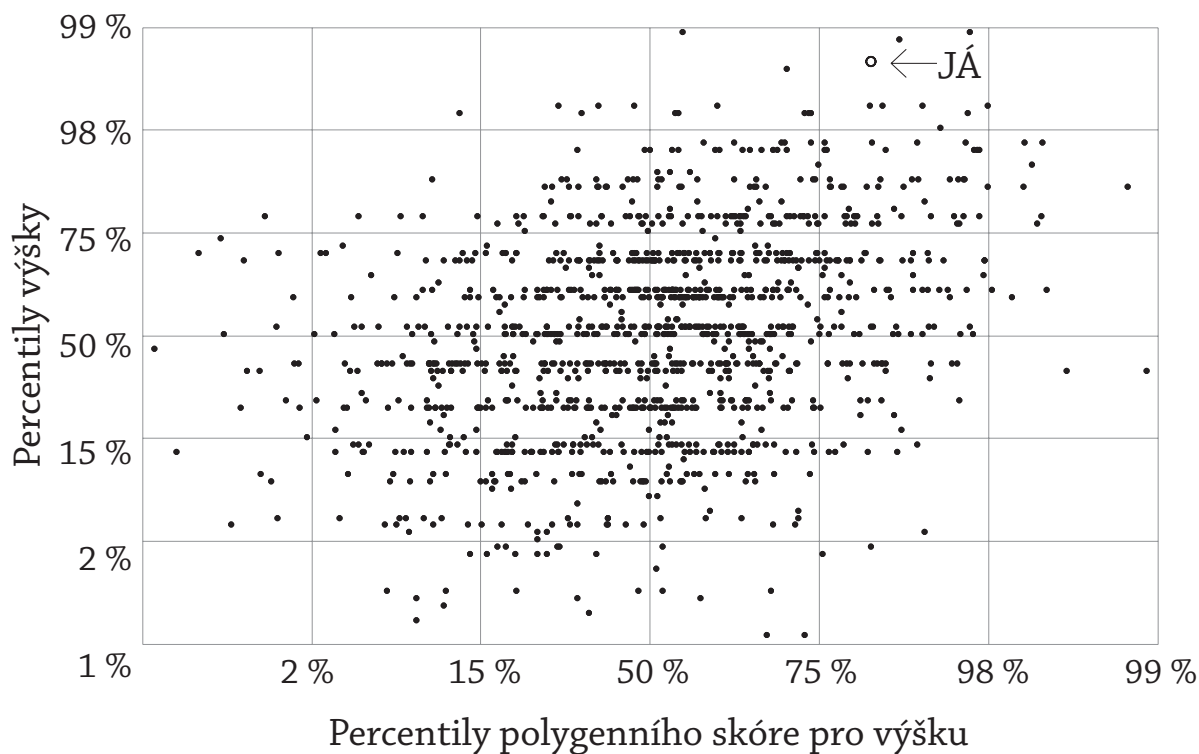
**Tabulka 3** Polygenní skóre u jednoho jedince  
na základě deseti SNP

	Navyšující alela	Alela 1	Alela 2	Geno- typické skóre	Korelace se zna- kem	Vážené genotypické skóre
SNP 1	T	A	T	1	.005	.005
SNP 2	C	G	G	0	.004	.000
SNP 3	A	A	A	2	.003	.006
SNP 4	G	C	G	1	.003	.003
SNP 5	G	C	C	0	.003	.000
SNP 6	T	A	T	1	.002	.002
SNP 7	C	C	G	1	.002	.002
SNP 8	A	A	A	2	.002	.004
SNP 9	A	T	T	0	.001	.000
SNP 10	C	C	G	1	.001	.001
Polygenní skóre				9		.023

**Obrázek 4** Moje polygenní skóre pro výšku

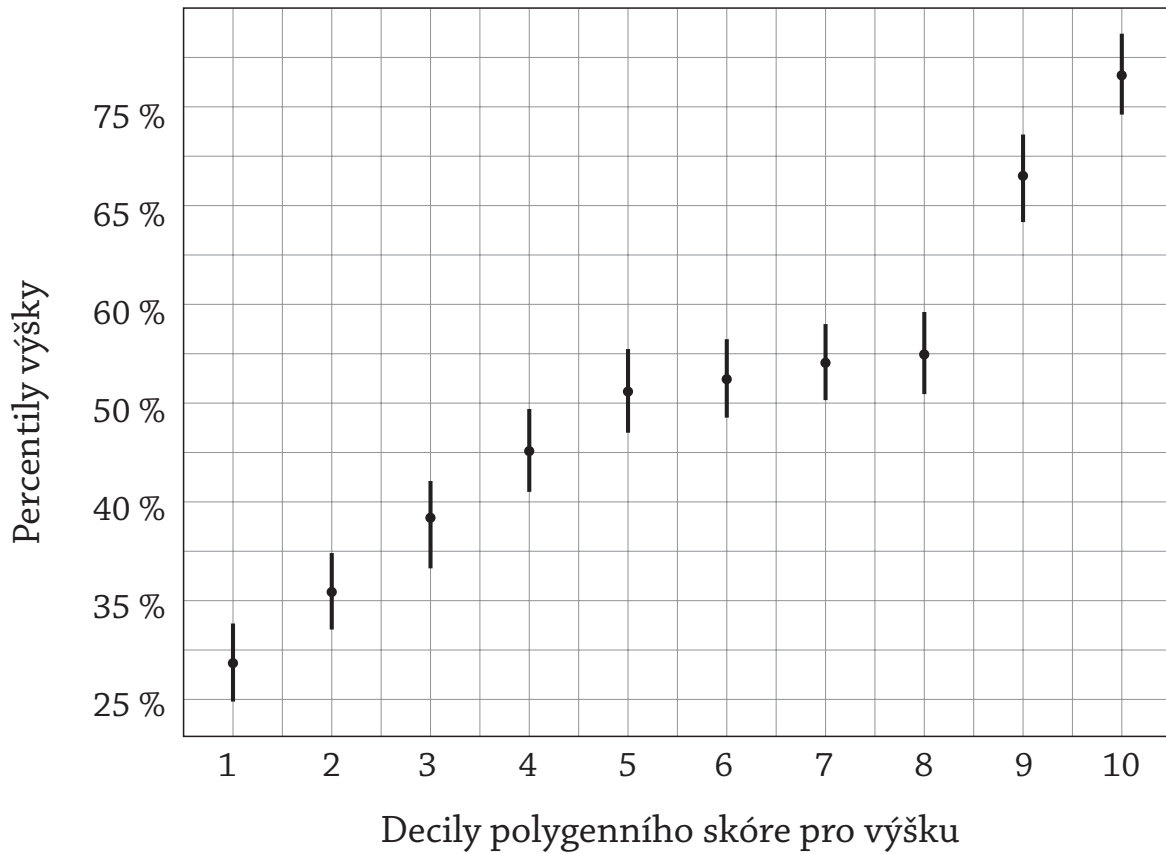


**Obrázek 5** Korelační diagram znázorňující korelaci 0,39 mezi polygenním skóre u každého jedince a jeho skutečnou výškou; s označením mého datového bodu

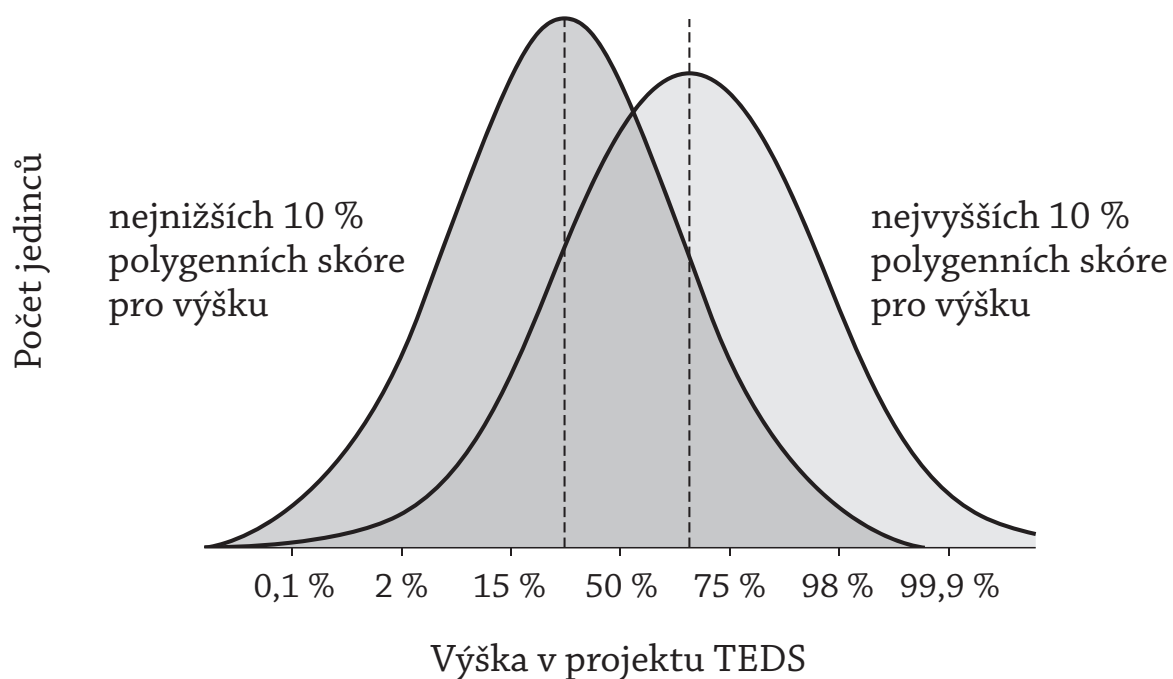


*Poznámka:* Vzhledem k velkému rozdílu ve výšce mezi pohlavími je zobrazena výška po korekci pohlaví a standardizování výsledků. Z tohoto důvodu jsou výsledky prezentovány spíše v percentilech než v centimetrech.

**Obrázek 6** Průměrná výška jedinců od dolních 10 % po horních 10 % polygenních skóre pro výšku

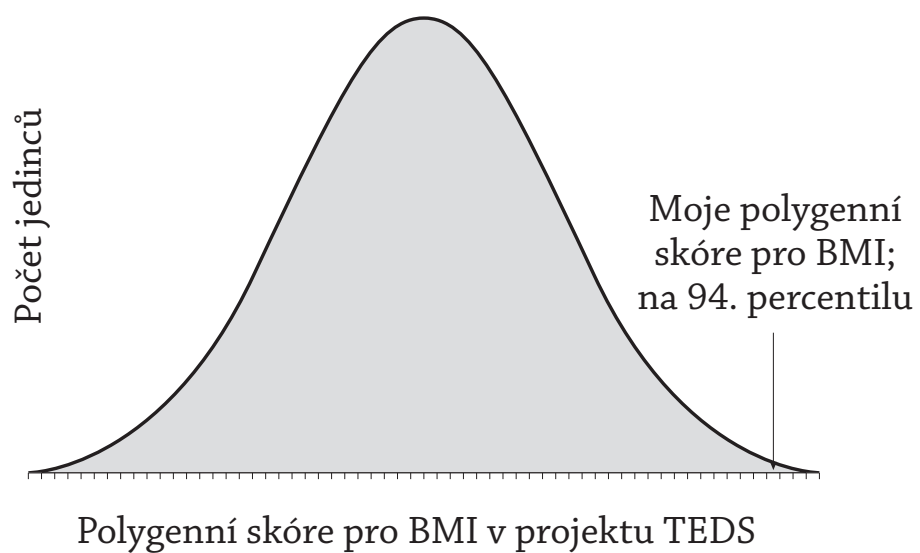


**Obrázek 7** Rozdělení výšky u jedinců v nejnižším a nejvyšším decilu polygenních skóre pro výšku

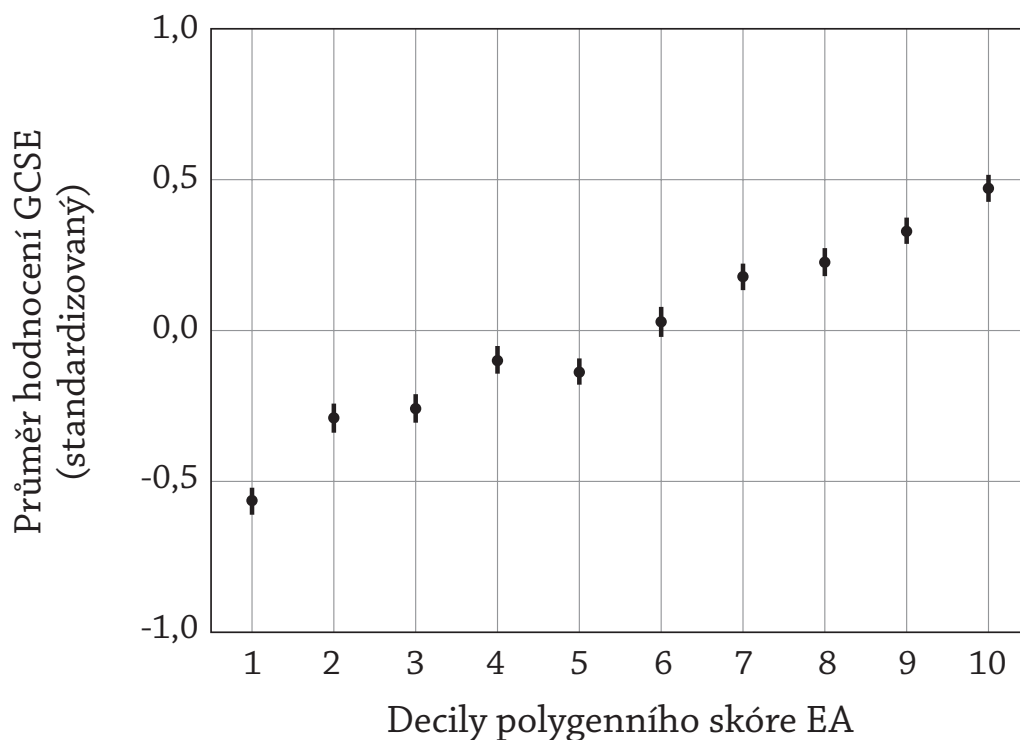




**Obrázek 8** Moje polygenní skóre pro index tělesné hmotnosti (BMI)

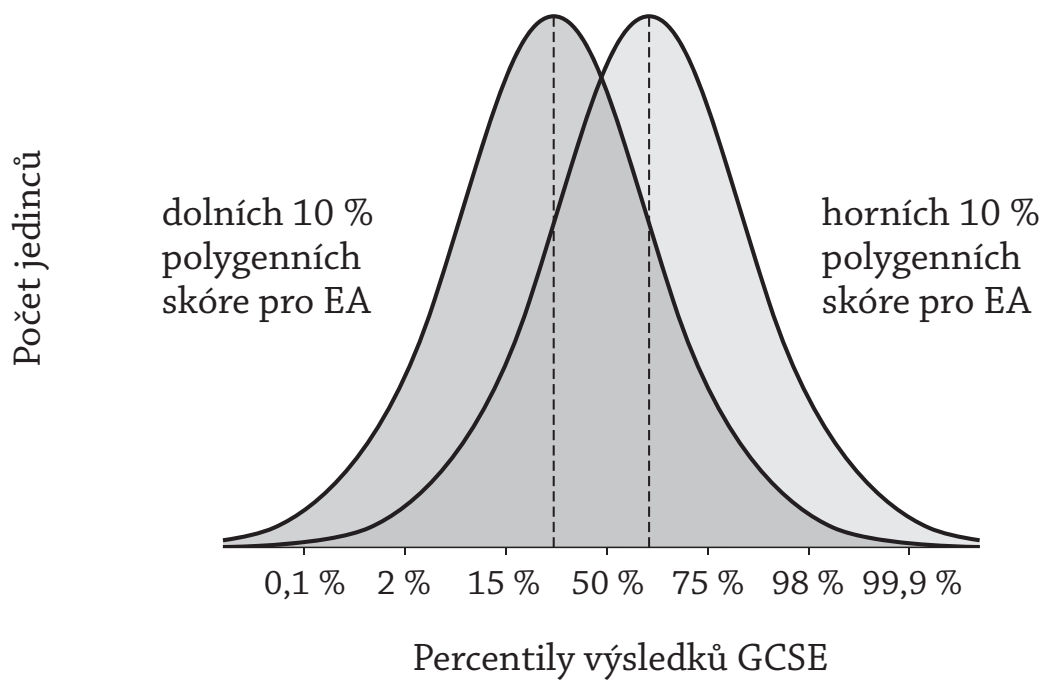


**Obrázek 9** Průměrná hodnocení GCSE jedinců s rostoucími polygenními skóre pro dosažené vzdělání (EA)

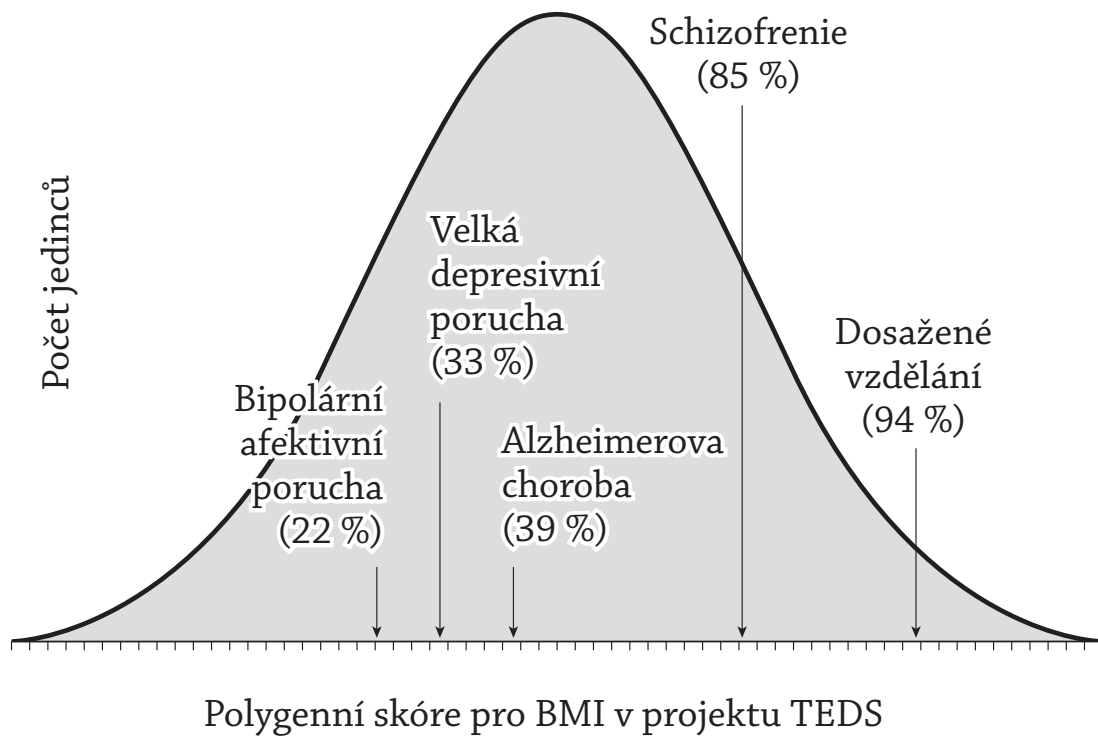


Body označují průměrné hodnocení GCSE jedinců v každém z deseti decilů seřazených od nejnižšího po nejvyšší podle polygenních skóre EA. Křivka procházející všemi body představuje směrodatnou chybu průměru, která znázorňuje rozsah odhadů očekávaných v 95 % případů.

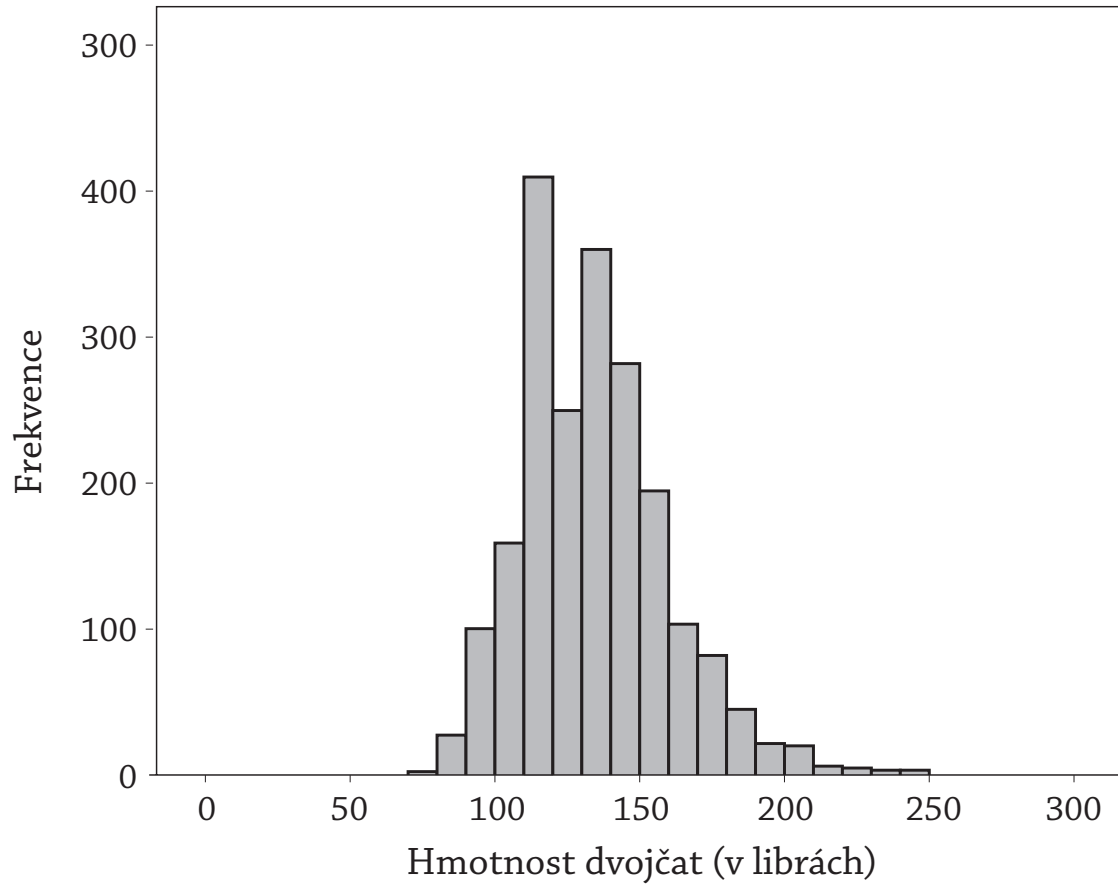
**Obrázek 10** Rozdělení výsledků GCSE u jedinců z nejnižších 10 % a nejvyšších 10 % polygenních skóre pro dosažené vzdělání (EA)



**Obrázek 11** Můj psychologický profil na základě polygenního skóre



## Rozdělení hmotnosti u šestnáctiletých dětí



## DNA: ZÁKLADY

**Ch**ceme-li porozumět významu revoluce ve výzkumu DNA a způsobu, jakým z nás DNA dělá to, kým jsme, je důležité nejprve pochopit několik základních faktů ohledně kódu života. Proto se omlouvám, pokud vám tato kapitola bude místy připadat jako hodina biologie, ale snažím se v ní popsat základy potřebné pro genetickou gramotnost, zejména ve vztahu k pochopení vlivu revoluce ve výzkumu DNA na psychologii. Nejdůležitější poznatek je, že DNA se skládá z nedůvtipných molekul, které se slepě řídí zákony chemie. Tyto molekuly jsou v každé z bilionů našich buněk navlas stejné a společně vytvářejí život ve vsí jeho oslnivé složitosti.

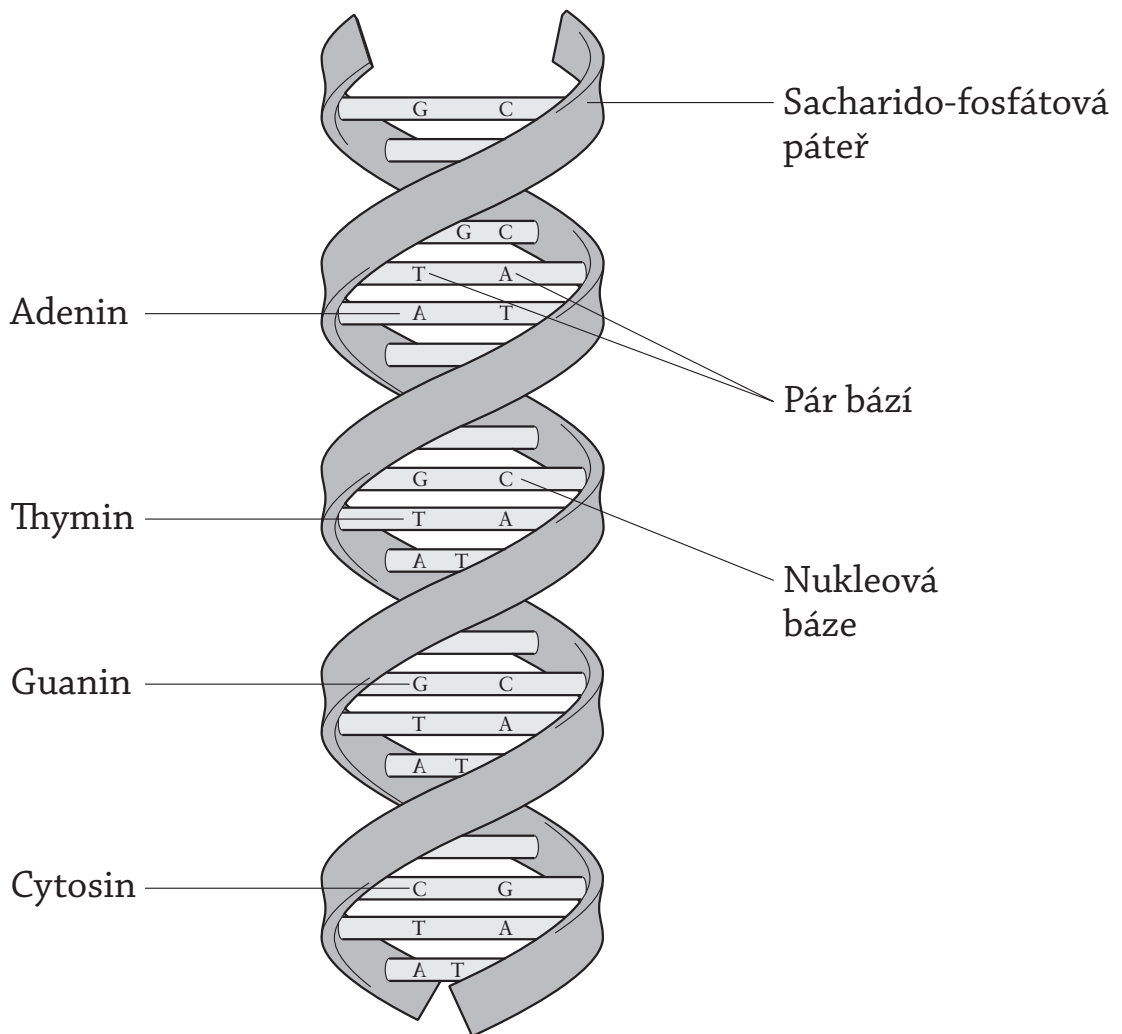
Gregor Johann Mendel v roce 1866 dokázal, jak se dědičnost projevuje po funkční stránce. Mendel v průběhu mnoha let v zahradě brněnského opatství pečlivě oplodnil tisíce rostlin hrachu. Na základě mnoha jeho experimentů se znaky, jako je hladkost nebo zvrásněnost semene, dospěl k závěru, že existují dva „prvky“ dědičnosti pro každý znak u každého jedince a že potomek dostává jeden z těchto znaků od každého rodiče.

Až do padesátých let dvacátého století bylo stále záhadou, co tyto „prvky“ jsou. James Watson a Francis Crick v roce 1953 popsali slavnou dvoušroubovicovou strukturu DNA, která krásně zapadla na místo Mendelových prvků. Dvoušroubovice se skládá ze dvou vláken stočených kolem sebe (obrázek 3).

DNA je jako provazový žebřík tvořený dvěma lany spojenými slabými, snadno narušitelnými příčkami. Tvar dvoušroubovice vznikne stočením provazového žebříku do spirály. Lana provazového žebříku jsou slabě pospojovaná příčkami složenými z chemických vazeb mezi

čtyřmi molekulami, takzvanými nukleotidy: A (adenin), C (cytosin), G (guanin) a T (thymin). Páteř dvoušroubovice se skládá z molekul pravidelně se střídajících sacharidů a fosfátů. Tato sacharido-fosfátová páteř a nukleotidové příčky daly DNA její název – kyselina deoxyribonukleová.

**Obrázek 3** Dvoušroubovice DNA



Ve vědecké práci dlouhé jen něco málo přes dvě strany, ale přesto nejdůležitější v dějinách biologie, Watson s Crickem uvedli, že „sekvence bází na jednom řetězci se nezdá být jakkoli omezená“. Jinými slovy, když se zaměříte na jedno vlákno provazového žebříku, můžete na něm nalézt jakoukoli sekvenci A, C, G a T, což naznačuje, že genetický kód by mohl spočívat v sekvenci nukleotidů A, C, G a T na daném vlákně.

V roce 1961 Francis Crick a Sydney Brenner začali louskat genetický kód. Dokázali, že kód se skládá ze sekvence tvořené třemi příčkami na provazovém žebříku (například A-A-A nebo C-A-G nebo G-T-T), což je vlastně něco jako „slovo“ o třech písmenech. Ze čtyř písmen (A, C, G, T) můžeme vytvořit šedesát čtyři různých kombinací o třech písmenech. V následujících několika letech vědci postupně rozluštili význam všech šedesáti čtyř slov slovníku DNA. Ve slovníku můžete nalistovat slovo A-A-A, slovo C-A-G nebo úplně jiné slovo G-T-T. Tato slova představují kód pro jednu z dvaceti aminokyselin. Existují stovky aminokyselin, ale pouze dvacet je tvořeno přepisem z DNA. Například A-A-A je kód pro fenylalanin, C-A-G pro valin, G-T-T pro glutamin. Některé kódy o třech písmenech platí pro stejnou kyselinu a jiné zase označují interpunkci, například signalizaci začátků a konců. V sekvencích se tak objeví všech šedesát čtyři slov ze slovníku DNA.

Proč aminokyseliny? Aminokyseliny jsou stavební bloky bílkovin představující nedílnou součást všeho, co nás tvoří. Bílkoviny jsou nezbytné pro strukturu, funkci a regulaci našeho těla, včetně neuronů a neurotransmiterů, tedy základních prvků našeho mozku a naší psychické stránky. Průměrná bílkovina obsahuje jedinečnou sekvenci dvaceti aminokyselin a její délku lze vyjádřit padesáti až dvěma tisíci aminokyselin. Při dvaceti aminokyselinách v jakémkoli pořadí v tak dlouhých řetězcích existuje neomezená rozmanitost bílkovin. Každá z našich buněk v průměru vyrobí dva tisíce různých bílkovin.

Vlákna dvoušroubovice dohromady drží slabé chemické vazby mezi nukleotidy A, C, G a T. Tyto čtyři molekuly vytvářejí pouze čtyři typy příček, nikoli všech dvanáct možných příček. Je to z toho důvodu, že A se váže pouze s T a G se váže pouze s C. Takže v provazovém žebříku DNA najdeme jen čtyři typy příček: A-T, T-A, C-G a G-C, jak je patrné na schematickém znázornění DNA výše.

Tento model genetického kódování aminokyselin představuje to, co se obvykle označuje slovem „gen“. Dnes však víme, že v DNA se toho kromě kódování sekvencí aminokyselin děje mnohem víc. Takto fungují pouze 2 % sekvence lidské DNA; klasických „genů“ je pouze dvacet tisíc. Zbývajících 98 % DNA v minulosti podle vědců nesloužilo k ničemu, ale dnes už víme, že mají důležité funkce, jak vysvětlím později.

Watson a Crick se dopustili klasického příkladu podhodnocení: „Neuniklo naší pozornosti, že konkrétní systém párování, které jsme



uvedli, poukazuje na možný mechanismus pro kopírování genetického materiálu.“ Tím chtěli říct, že pokud jsou dvě vlákna dvoušroubovice rozepnutá, každá sekvence nukleových bází A, T, C a G si vyhledá svůj komplementární protějšek (A a T, T a A, C a G, G a C). A to vede k vytvoření dvou identických dvoušroubovic DNA. Dvě buňky vytvoří čtyři buňky, osm buněk, potom šestnáct buněk, a tak dále. Takový mechanismus vysvětluje, jak život započíná jedinou buňkou a vede k padesáti bilionům buněk, přičemž každá z nich nese stejnou DNA.

Ve dvoušroubovici DNA, které říkáme genom, máme tři miliardy žebříčků. Genom ale není jeden nepřetržitý žebřík s třemi miliardami příček. Dělí se na dvacet tři segmentů neboli chromozomů, které se liší svou délkou – mají padesát až dvě stě padesát milionů příček.

Ve skutečnosti máme šest miliard nukleových bází, protože náš kód DNA se skládá ze dvou genomů, jednoho od matky, druhého od otce, jak Mendel odvodil ze svých experimentů s křížením hrachu. Máme tedy dvacet tři *párů* chromozomů – jedna polovina z každého páru pochází z matčina vajíčka a druhá půlka z otcovy spermie. Vajíčko a spermie jsou jediné buňky, které mají pouze jeden chromozom z každého původního páru, takže když se spojí vajíčko se spermií, vytvoří buňku s kompletním souborem spárovaných chromozomů. Tato buňka se potom rozdělí a vytvoří dvě buňky, každá z nich se potom dělí pořád dál, až nakonec vzniknou biliony buněk v našem těle a každá má stejnou sekvenci DNA.

Který z matčina páru chromozomů obdržíte pro každý z vašich dvaceti tří chromozomů, je náhodné; a podobně to platí pro chromozomy od vašeho otce. U každého páru chromozomů má váš sourozenec 50% šanci, že bude mít stejný chromozom jako vy, a právě proto jsou sourozenci v průměru z 50 % shodní. Výjimku představují jednovaječná dvojčata, která mají naprosto shodné chromozomy, protože pocházejí ze stejného oplodněného vajíčka. Z tohoto důvodu jsou sourozenci podobní, ale zároveň se v psychologických znacích liší. A také proto jsou si jednovaječná dvojčata podobnější než ostatní sourozenci.

Zhruba 99 % ze tří miliard příček v sekvenci DNA máme všichni stejné. To je ta část DNA, díky které jsme si všichni podobní. Ale znamená to, že třicet milionů příček máme odlišných. Jak jsem již uváděl, tyto rozdíly v sekvenci DNA představují kód, který z nás dělá to, kým jsme.

Když se tvoří nové buňky, dvoušroubovice se rozepne a každé vlákno žebříčku vyhledá svůj komplementární protějšek. Tento proces duplikace je neuvěřitelně spolehlivý, ale dochází také k chybám – *mutacím* – což jsou takové překlepy v genetickém kódu. Když dojde k mutaci ve vajíčku nebo spermii, přejde potom na potomka, který ji předá dál svým potomkům.

V DNA sekvenci se může vyskytnout mnoho různých rozdílů, ale nejobvyklejší z nich je, když se jedna příčka liší mezi různými jedinci. Změna jedné ze tří miliard příček ve dvoušroubovici DNA se označuje jako jednonukleotidový polymorfismus (neboli SNP, vyslovuje se také jako „snip“). Vy i já máme zhruba čtyři miliony SNP, ale mnoho z nich se vyskytuje jen u hrstky lidí, což znamená, že naše čtyři miliony SNP se neshodují. Na světě může existovat až osmdesát milionů SNP. V každé konkrétní populaci – například té britské – se vyskytuje zhruba deset milionů SNP. Na SNP je zaměřený zbytek této knihy, protože hraje ústřední roli v revoluci výzkumu DNA.

Dědíme tedy jen sekvenci DNA v jedné buňce, kterou započíná náš život, s jedinečnou kombinací rozdílů v DNA. Přestože mají všechny buňky stejnou DNA, mohou vyjádřit pouze malou část celé DNA. Různé typy buněk – například mozkové, krevní, kožní, jaterní nebo kostní – vyjadřují různé úseky DNA. DNA sekvence se transkribuje do molekuly určené k přenosu informací, která se nazývá RNA. RNA se potom „přeloží“ na sekvence aminokyselin podle genetického kódu. Tento proces se označuje jako *exprese genu*.

Expresi genu ovlivňuje mnoho mechanismů. Některé jsou dlouhodobé (*epigenetické*) a zahrnují přidávání molekul do DNA zabraňující transkripci. Další mechanismy exprese mají krátkodobější účinky. Například proteiny, které komunikují s DNA, regulují transkripci v reakci na pobídky prostředí. Při čtení této věty sami měníte expresi mnoha genů kódujících neurotransmitery ve vašem mozku. Když nervové procesy zapojené při čtení vyčerpají dané neurotransmitery, provedete expresi genů obsahujících kód pro tyto neurotransmitery, abyste je doplnili.

Pokud se dva jedinci liší svou sekvencí DNA, v SNP, který obsahuje například kód pro určitý neurotransmitter, se při expresi daného úseku DNA konkrétní SNP věrně transkribuje. Tento rozdíl v DNA se u dvou jedinců může přeložit do různých sekvencí aminokyselin.

Taková změna sekvence aminokyselin může ovlivnit funkci neurotransmiteru. V zásadě jde o to, že dědíme pouze sekvenci DNA. Expresí genů naši zděděnou sekvenci DNA nemění. Pokud je SNP spojený s psychologickým znakem, znamená to, že došlo k expresi SNP.

Zaměřme se teď na jeden z deseti milionů SNP v lidském genomu.

Z důvodů, které brzy objasním, se zaměříme na konkrétní SNP, který se nachází uprostřed chromozomu 16. Chromozom 16 má ve dvoušroubovici devadesát milionů pářiček a zmíněný SNP se nachází na pářičce číslo 53 767 042. Tato mutace mohla být A, C, T nebo G – ale bývalo to T, dokud před dávnou dobou nedošlo k mutaci, která u jednoho jedince změnila bázi T na A. Člověk s touto mutací předal nový nukleotid A polovině svých potomků, kteří ho potom předali polovině svých potomků. Po několika generacích se nový nukleotid A rozšířil do celé populace. Možná se jeho četnost zvýšila, protože nesl určitou drobnou evoluční výhodu, což je právě případ této konkrétní mutace, jak brzy zjistíte. Častěji se jeho četnost zvyšovala, protože neměl žádný účinek a jen se šířil z generace na generaci podle Mendelových zákonů o dědičnosti. Dnes má nukleotid A v chromozomu 16 na tomto místě 40 % všech chromozomů. Zbývajících 60 % má původní nukleotid T. Těmto alternativním formám sekvence DNA se říká *alely*.

Jelikož dědíme pár chromozomů, jeden od každého rodiče, máme od každého rodiče jednu alelu. Dvojici alel označujeme pojmem genotyp. Co se týká SNP na chromozomu 16, mohli bychom zdědit buď alelu A, nebo alelu T od matky a alelu A, nebo alelu T od otce. Pokud zdědíme od obou rodičů alelu A, náš genotyp je AA. Pokud od jednoho rodiče zdědíme A a od druhého T, náš genotyp je AT. Třetí možnost vede ke genotypu TT. Na tomto konkrétním místě chromozomu 16 je 15 % z nás AA, 50 % je AT a 35 % je TT. Genotypy jsou pouze alely, dvojice, tak, jak jsou poskládané u jednotlivců. Pokud spočítáte alely v těchto frekvencích genotypů, zjistíte, že četnost alely A je 40 % a četnost alely T je 60 %.

Na tento konkrétní SNP jsem se zaměřil proto, že jde o jeden z prvních SNP, u kterého byl odhalen komplexní znak, v tomto případě je to tělesná hmotnost. Každá alela A je spojená s nárůstem tělesné hmotnosti o jeden a půl kilogramu. Dospělí jedinci s genotypem AT váží v průměru o jeden a půl kilogramu více než lidé s genotypem TT

a lidé s genotypem AA váží o jeden a půl kilogramu více než lidé s genotypy AT. Tyto genotypy můžeme korelovat s hmotností tak, že všem dáme hodnocení na základě počtu alel A: 0 pro genotyp TT, 1 pro genotyp AT a 2 pro genotyp AA. Tato korelace v evropské populaci činí 0,09, což odpovídá méně než 1 % rozdílů v hmotnosti mezi lidmi. Dědivost hmotnosti je 70%, takže toto spojení s SNP vysvětluje pouze zlomeček dědivosti hmotnosti.

Jak tento SNP funguje? Daný SNP se vyskytuje v genu zvaném protein souvisejícím s tukovou hmotou a obezitou, který je naštěstí zkrácený na akronym *FTO*, někdo odolal pokušení použít *FATSO*.<sup>1</sup> Gen *FTO* obsahuje kód pro druh proteinu zvaný enzym urychlující chemické reakce. Enzym *FTO* ovlivňuje expresi genu, základní proces, kterým se DNA transkribuje do RNA. Gen *FTO* zahrnuje milion příček A, C, T a G uprostřed devadesáti milionů příček chromozomu 16. Náš cílový SNP se nachází ve výšce zhruba sto tisíc příček v pěti stech tisících příček tohoto úseku *FTO* v chromozomu 16.

Mutace mohou změnit význam slov DNA o třech písmenech. Například jak jsem uvedl už dříve, sekvence C-A-G nese kód pro aminokyselinu valin. Kdyby se báze C změnila na G, slovo o třech písmenech by znělo G-A-G a neslo by tak namísto valinu kód pro aminokyselinu leucin. Změna pouhé jedné kyseliny v řetězci aminokyselin vytvářejících určitou bílkovinu může drasticky změnit funkci dané bílkoviny. Mutace v genetickém kódu měnící aminokyselinovou sekvenci bílkovin způsobují tisíce poruch. Mnoho z těchto mutací je smrtelných.

Nedávno byla otestována možnost opravy mutace DNA. Technika editace genů zvaná CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, tedy Nahromaděné pravidelně rozmístěné krátké palindromické repetice) dokáže efektivně a přesně vyříznout i nahradit mutaci DNA. Technika CRISPR vedla k mnoha pokrokům v chápání funkce genů. Nejúžasnější a zároveň nejkontroverznější využití této techniky je oprava DNA u embryí, ze kterých se potom mutace nerozšíří ani na potomky. Etické obavy související s nezamýšlenými následky trvalé změny lidského genomu tímto způsobem použití CRISPR u embryí omezují. Vědci se pokoušejí pomocí CRISPR léčit

---

<sup>1</sup> Pozn. překl.: *FATSO* je slangový výraz pro obézního člověka.

několik jednogenových onemocnění v somatických buňkách, které se nedědí. Mezi tato onemocnění patří svalová dystrofie, cystická fibróza a určité krevní poruchy. Problém spočívá v tom, že na rozdíl od změny DNA u embrya, které má pouze pár buněk, nebo ve spermii či vajíčku, což jsou jen osamocené buňky, je nutné editovat DNA v mnoha buňkách v krvi, svalu nebo plicích, aby se dostavil hojivý účinek. Oproti tomu genetický vliv na psychologické znaky není záležitostí pevně nastavené jednogenové mutace. Dědivost představuje výsledek tisíců genů s malým účinkem. Z tohoto důvodu je nepravděpodobné, že by se editace genů mohla použít k úpravě genů spojených s psychologickými znaky.

Ve skutečnosti je naše SNP v úseku DNA pro gen *FTO*, který neobsahuje kód pro bílkoviny. Ukazuje se, že kódy pro bílkoviny nesou méně než 2 % sekvence DNA našeho genomu. Jde o těch již dříve zmíněných dvacet tisíc klasických genů. Většina mutací nastává ve zbývajících 98 % DNA, která nenesou kódy pro změnu sekvence aminokyselin a dřív byla považována za „odpadní DNA“, protože se tato část nepřekládá do sekvencí aminokyselin. Dokonce i uvnitř většina genů, jako je gen *FTO*, nenesou kódy pro bílkoviny. Tyto nekódující úseky genů, takzvané *introny*, se odlučují od kódu RNA, než se RNA přeloží na bílkoviny. Zbývajících segmenty RNA, *exony*, se zapletou zpátky a následně přeloží na sekvence aminokyselin.

Pořád ještě zkoumáme množství způsobů, jakými mutace v těchto nekódových rozdílech v sekvenci DNA cokoli mění. Víme jen to, že na nich záleží. Určité výzkumy naznačují, že až 80 % nekódující DNA je funkční, protože reguluje transkripci ostatních genů. Jedná se o zásadní rozlišení, protože většina souvislostí DNA s psychologickými znaky zahrnuje SNP spíše v nekódujících oblastech DNA než v klasických genech.

Obecná odpověď na otázku, jak *FTO* SNP ovlivňuje hmotnost, zní stejně jako odpověď na tisíce takových souvislostí SNP se znaky napříč biologickou a lékařskou vědou – je to složité. Není to zlehčování – jde o významný objev ohledně toho, jak rozdíly v DNA ovlivňují komplikované psychologické znaky. Přirozený výběr se nevrtil v genomu, aby vědcům usnadnil práci. *FTO* SNP spojený s tělesnou hmotností nefunguje přímočaře – neovlivňuje tak například žádný konkrétní metabolický proces. Dráhy mezi geny a komplexními znaky

se dají těžko dosledovat, protože každý SNP má mnoho různých účinků (pleiotropie) a každý znak je ovlivněn mnoha SNP (polygenicity), jak už jsem zmiňoval dříve. Tyto dva principy jsou klíčem k pochopení revoluce ve výzkumu DNA ve vztahu k psychologii. Pleiotropie a polygenicity znamenají, že mnoho rozdílů v DNA o malém účinku pravděpodobně ovlivní psychologické znaky – a přesně k tomu dochází, jak vysvětlím později.

Otázku, jak DNA ovlivňuje chování, můžeme řešit na mnoha úrovních, například na úrovni biochemie, fyziologie, neurologie a psychologie. Biologové rádi hledají odpovědi na otázku „jak“ na biochemické úrovni, aby tak mohli například poznatky o *FTO* SNP proměnit na pilulku na hubnutí. *FTO* SNP upravuje expresi několika genů v tukových buňkách, což ovlivňuje míru uloženého rezervního tuku. U lidí s genotypem AA se tyto geny snáze aktivují a tukové buňky tak na jejich příkaz ukládají tuk. Kdybychom dokázali zjistit, jak to genotyp AA dělá, mohli bychom se dozvědět, jak proces zastavit a omezit nárůst tělesné hmotnosti. Na druhé straně ale panují oprávněné obavy z úprav vysoce polygenních a pleiotropních systémů, vzhledem k množství vyspělých kontrol a rovnováh.

Alela A se pravděpodobně rozšířila do populace, protože mutace na začátku evoluce našeho druhu přinášela výhodu. Jedinci s alelou A ukládali více tuku. Uložený tuk je mohl zachránit před vyhladověním, když museli na potravu čekat několik dní. Dnes se ovšem karta obrátila, máme mozek z doby kamenné ve světě rychlého občerstvení se snadným přístupem k vysoce energetickým potravinám. Dnes už nepotřebujeme alelu A k ukládání většího množství tuku – alela A je nám na obtíž.

Oproti přístupu biologů zdola nahoru (bottom-up), používají psychologové při řešení otázky „jak“ přístup shora dolů (top-down) a snaží se najít odpovědi spíše na úrovni chování než na úrovni biochemie. V případě *FTO* SNP spojeného s hmotností jsme objevili, že alela A zvyšuje citlivost na potravinové pobídky a snižuje míru, do které se cítíme sytí po jídle. Psychologové jsou spokojeni, když najdou behaviorální vysvětlení, protože taková vysvětlení mohou vést k technicky nenáročným a nákladově efektivním behaviorálním zásahům. Například zjištění, že tento SNP ovlivňuje sytost, naznačuje, že behaviorální zákroky spojené se sytostí by mohly efektivně přispět

k hubnutí. To znamená, že se můžeme naučit věnovat víc pozornosti pocitu sytosti, abychom negovali účinek alely A, zejména v případě lidí s genotypem AA.

Objev spojitostí mezi SNP a komplexními znaky, jako je spojitost mezi *FTO* SNP a hmotností, v posledních deseti letech značil počátek revoluce ve výzkumu DNA.

Jak se genotypují SNP? Proces zahrnuje tři kroky – získání buněk, extrakci DNA z buněk a samotné genotypování DNA. (Pokud se o těchto krocích chcete dozvědět víc, nalistujte si poznámky na konci knihy.) Zatím jsme prozkoumali pouze genotypování jednoho konkrétního SNP na příkladu *FTO* SNP. Všichni však máme ve svém genomu miliony SNP. Genotypování jednoho po druhém by stálo desítky milionů korun, a to bychom genotypovali všechny SNP v genomu jediného člověka.

Vzhledem k tomu, že každý z nás má dva genomy, jeden od každého rodiče, máme ve svém genomu šest miliard nukleových bází. Kdybychom znali sekvenci těchto šesti miliard bází u mnoha jedinců, mohli bychom určit nejen SNP, ale všechny zděděné rozdíly DNA, které nějak ovlivňují psychologické znaky. A přesně to se teď už nějakou dobu děje: říká se tomu *celogenomové sekvenování*. Při sekvenování celého genomu namísto „pouhého“ genotypování milionů SNP dochází k mapování sekvence všech šesti miliard nukleových bází. Jak jsem uvedl už dříve, 99 % ze šesti miliard příček v sekvenci DNA se u nás všech shodují. To ale znamená, že třicet milionů příček mezi námi se může lišit. Nezapomínejte, že tyto rozdíly v DNA nás zajímají, protože právě kvůli nim se vzájemně lišíme. Sekvenování celého genomu může všechny tyto rozdíly odhalit. Sekvence genomu představuje konec příběhu – to všechno, co zdědíme.

První sekvence lidského genomu byla zmapována v roce 2004. Tomu předcházelo desetiletí práce stovek vědců o rozpočtu více než padesát miliard korun. Dnes můžeme lidský genom složený ze šesti miliard nukleových bází sekvenovat za jeden den za méně než třicet tisíc korun.

Revoluce ve výzkumu DNA však začala zhruba před deseti lety jiným technologickým převratem, který mohl nastat díky naší znalosti sekvence celého genomu. Zkoumáním celé sekvence genomu u mnoha

jedinců jsme dokázali odhalit miliony rozdílů v DNA, včetně SNP. Namísto pracného a nákladného sekvenování celého genomu u každého jedince byly vyvinuty analýzy *SNP microarray* zaměřující se spíše na genotypování SNP než na sekvenování celého genomu.

Analýzám SNP microarray se často říká SNP čipy, protože fungují podobně jako křemíkové čipy v jádru vašeho počítače. SNP čipy pomocí tradičního procesu genotypují SNP. Ale namísto genytopování jednoho SNP po druhém čip o velikosti zhruba poštovní známky současně genotypuje stovky tisíc sond do DNA sekvencí v celém genomu.

Při prvním kroku screeningu genomu, hledání spojení s SNP, není nutné genotypovat každý z milionů SNP v celém genomu. Mnoho SNP se nachází velmi blízko u sebe na chromozomu, a dědí se tedy jako balíček. Jinými slovy, když znáte genotyp jedince pro jeden SNP, znáte jeho genotyp i pro ostatní SNP. Z tohoto důvodu SNP čip genotypující stovky tisíc strategicky vybraných SNP může zachytit informace o většině běžných SNP v genomu. Jako běžné SNP se označují ty s frekvencí alel vyšší než 1 % v populaci. Například náš *FTO* SNP má frekvenci alel 40 % pro alelu A a 60 % pro alelu T. Ukazuje se, že fakt, že SNP čipy genotypují pouze společné alely, hraje v tomto příběhu významnou roli, ale to si vysvětlíme později.

SNP čipy jsou dnes levné, stojí méně než tisíc korun a už byly použity ke genotypování milionů lidí a stovek tisíc SNP napříč genomem. Předtím, než byly SNP čipy takto dostupné, se pokusy o nalezení rozdílů DNA souvisejících s psychologickými znaky omezovaly na pracné genotypování SNP v několika „kandidátských“ genech, které vědci vyhodnotili jako důležité pro určitý znak. Tento přístup na základě vytipovaných genů se nevyplatil a vedl k mnoha falešně pozitivním poznatkům, které se nepodařilo replikovat, jak uvidíme v další kapitole.

Namísto zkoumání pár vybraných genů SNP čipy umožnily skenovat celý genom a identifikovat tak SNP spojený s komplexními znaky a běžnými poruchami. Tento systémový přístup se nazývá *celogenomová asociace* (GWA). Celogenomové asociační studie odstartovaly revoluci ve výzkumu DNA poskytnutím prvního efektivního nástroje pro lov genů zodpovědných za dědivost psychologických znaků. Na tento lov se vydáme v další kapitole.



Cílem této kapitoly bylo představit základní prvky genetické gramotnosti, zejména ve vztahu k revoluci ve výzkumu DNA v souvislosti s psychologií. Když si to shrneme, šlo o strukturu a funkci dvoušroubovice DNA, genetický kód, mutace v genetickém kódu, konkrétní typ mutace zvaný SNP, expresi genů, genotypování SNP a SNP čipy. Toto jsou hlavní ingredience revoluce ve výzkumu DNA.