

Jana Šmardová

CO NÁS UČÍ NÁDORY

PARALELY V CHOVÁNÍ BUNĚK A LIDÍ



MASARYKOVA
UNIVERZITA

Jana Šmardová

CO NÁS UČÍ NÁDORY

PARALELY V CHOVÁNÍ BUNĚK A LIDÍ

MUNI
PRESS

MUNI
SCI

Mým dcerám Anně a Daniele

Jana Šmardová

CO NÁS UČÍ NÁDORY

PARALELY



V CHOVÁNÍ



BUNĚK A LIDÍ



Ilustrace Jana Koptíková

Masarykova univerzita
Brno 2021

Knihu recenzovali:

prof. RNDr. Jiřina Relichová, CSc.

prof. MUDr. Jan Źaloudk, CSc.

Autor obrazu *Jak nahoře, tak dole* (hlavn grafick motiv knihy):

Pierre Favre

(www.pierredestleonard.ch)

Ilustrace:

Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

(IBA LF MU)

© 2021 Masarykova univerzita

ISBN 978-80-210-9700-1

ISBN 978-80-210-9699-8 (vázáno)

<https://doi.org/10.5817/CZ.MUNI.M210-9700-2021>

Obsah

Poděkování	7
A. Úvod.....	9
B. Přesahy.....	11
1A. Zdravý mnohobuněčný organismus	15
1B. Systémy	29
2A. Mnohobuněčný organismus: systém, ve kterém se může vyvinout rakovina	35
2B. Jedenáct ne-smrtných hříchů.....	41
3A. Získání soběstačnosti v produkci růstových signálů. Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus.....	45
3B. Závod člověka se sebou samým. Pravda nevíteží	53
4A. Poškození apoptózy	65
4B. Smrt je tabu	77
5A. Získání neomezeného replikačního potenciálu	87
5B. Neochota stárnout.....	101
6A. Zvýšená genetická nestabilita.....	111
6B. Nedodržování pravidel.....	127
7A. Indukce angiogeneze	137
8A. Přeprogramování energetického metabolismu	147
7B. Sobecké zneužívání zdrojů	157
8B. Plýtvání	157
9A. Tvorba metastáz.....	171
9B. Nedoceňování hodnoty vztahů a domova	187
10A. Schopnost úniku imunitnímu dohledu.....	199
11A. Přítomnost chronického zánětu.....	207
10B. Obcházení zákonů	213
11B. Neustálá mobilizace	221

12A. Nádorové mikroprostředí: dva pohledy na vývoj nádorů	225
12B. Pýcha a do sebe zahleděný individualismus	241
13A. Nádorový supresor p53.....	253
13B. Moudrost a odpovědnost.....	271
14A. Mnohobuněčnost	279
14B. Sociální uspořádání.....	293
15. Co nás učí nádory?	309
Slovníček pojmů	315
Použitá literatura	323
Jmenný rejstřík.....	357
Věcný rejstřík.....	359

Poděkování

Práce na této knize, jejíž myšlenka se zrodila na konci roku 2008, byla dlouhou osamělou cestou. Mnoho let jsem hledala formu, jakou knihu psát, ztrácela se a zase se vracela na začátek. Po celou dobu mě provázel, inspiroval a podporoval obraz švýcarského malíře Pierra Favre, který jsem poprvé viděla v roce 1999, v pracovně jeho francouzského švagra, biologa Pierra Jurdica. Byl to obraz dívčí postavy vmalované do buněčného jádra osteoklastu – kostní buňky, kterou nafotil v rámci své výzkumné práce právě Pierre Jurdic. Tento obraz, který jsem poté, co se mi ho podařilo v roce 2014 získat do osobního vlastnictví, pojmenovala *Jak nahore, tak dole*, mi symbolizoval a připomínal myšlenku o obecných zákonitostech fungujících analogicky na různých úrovních života. Pierrovi Favre děkuji za obraz a za laskavost, s jakou mi umožnil jej používat jako logo „přesahů“ a mých přednášek, a za to, že mi umožnil jej použít na obálku i jako výrazný grafický prvek této knihy. Pierru Jurdicovi pak děkuji za to, že mi setkání s obrazem i jeho tvůrcem zprostředkoval.

Zhruba ve stejné době, kdy jsem obraz získala, v roce 2014, se k práci na mé knize připojila Dr. Jana Koptíková. S Janou jsme se poprvé setkaly v roce 2002, kdy nás svedla dohromady spolupráce na učebnici onkologie, později jsme si schopnost příjemně a plodně spolupracovat ověřily několika společnými publikacemi. Snad i díky tomu Jana přistoupila na náročnou práci na knize, práci s naprosto nejistým výsledkem, slibující pouze jistou dávkou dobrodružství a svobody. Janě děkuji za roky vytrvalé práce, ale taky za přátelství a neutuchající podporu a porozumění ve chvílích, kdy mě opouštěla odvaha nebo víra nebo obojí. Děkuji také za spoustu legrace a radosti, které jsme si u společné práce užily. A především děkuji za výsledky její spolupráce na knize, za obrázky a za grafickou podobu knihy, kterou vystihla mé představy lépe, než bych to sama dokázala.

V létě roku 2016 jsem poprvé našla odvahu dát přečíst první kapitoly vznikající knihy prvnímu čtenáři, respektive čtenářce. Byla jí moje skvělá kolegyně,

respektovaná genetička a učitelka prof. Jiřina Relichová. Jiřině děkuji za dlouholetou inspiraci, podporu a povzbuzování a zejména za jednoznačnou podporu této knihy i za cenné připomínky.

Chci poděkovat také dalším lidem, kteří četli úryvky z této knihy a poskytli mi svůj úhel pohledu, své připomínky a povzbudili mě do dalšího psaní. Jmenovitě (a v pořadí, v jakém úryvky rukopisu četli a komentovali) děkuji Dr. Filipu Trčkoví, Dr. Jiřímu Studenému, prof. Petrovi Tavelovi, Dr. Kláře Maliňákové a Ing. Liboru Teplému. Moje zvláštní poděkování pak patří prof. Janu Žaloudíkovi, který byl mým dlouho plánovaným prvním čtenářem dokončeného rukopisu. Jeho hodnocení, pochopení a podpora pro mě moc znamenaly. Děkuji také doc. Zdeňku Řehákovi za poskytnutí výsledku vyšetření pozitronovou emisní tomografií a jeho interpretaci a prof. Petru Hořínovi za kritické přečtení kapitol o imunitním systému.

Dále děkuji pracovnícím z nakladatelství Munipress, které mi pomáhaly v závěrečných fázích přípravy rukopisu, za jejich cenné připomínky, rady a pomoc. Jmenovitě děkuji paní ředitelce Dr. Aleně Mizerové, Mgr. Martině Hovorkové a Mgr. Radce Vyskočilové.

Za finanční podporu děkuji Ústavu experimentální biologie a vedení Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity.

V neposlední řadě chci poděkovat své rodině. Mamince a tátovi, kteří, ač sami bez vzdělání, vždy ve mně pěstovali úctu k poznání a touhu po něm, podporovali mě v mém hledání a snění. Těšili se z mé práce na knize, ale zemřeli dříve, než jsem ji stihla dopsat. V její dokončení ale vždy věřili. Děkuji svým báječným dcerám Aničce a Danielce, které se mnou celé roky můj sen o knize sdílely a fandily mi a k tomu mě vždy inspirovaly a posilovaly i svou vlastní cestou svými životy. A konečně, jen těžko by se mi pracovalo na tak zdoluhavém a nejistém projektu, kterým psaní této knihy bylo, bez spolehlivého, podpůrného a láskyplného zázemí, které mi po celé roky poskytoval můj muž Jan. Bez jeho opory, trpělivosti a především bez jeho lásky a víry v nás i ve mě by tato kniha vznikala mnohem obtížněji. Děkuji!



A. Úvod

Ve své knize *Osm smrtelných hříchů* Konrad Lorenz, etolog a nositel Nobelovy ceny, napsal: „Patologická porucha zdaleka není nepřekonatelnou překážkou analýzy organického systému, naopak je často klíčem, který nám umožní mu porozumět. Důležitost organického systému si často uvědomíme až poté, kdy jeho patologická porucha vyvolala chorobu.“ (Lorenz, 2000, s. 9). Pro nádory – v současnosti jedny z nejčastějších poruch lidského těla – to platí beze zbytku. Díky poznávání vlastností nádorů, nádorových buněk a toho, čím se liší od tkání a buněk zdravých, díky poznávání pravidel a zákonitostí, které nádorové buňky porušují, a kterými se naopak zdravé buňky řídí, si zřetelněji uvědomujeme zásadní význam těchto pravidel pro udržování zdravého stavu organismu. Nádory nám v plném rozsahu a hloubce připomínají a zviditelňují fascinující dokonalost fungování zdravého těla, ten obdivuhodný a propracovaný scénář soužití a spolupráce tak neuvěřitelně rozdílných, rozmanitých a přitom vnitřně propojených, souznějících buněk.

A to je přesně to, co nás nádory učí. Nebo mohou učit. Nepřehlédnutelně, nepřeslechnutelně, bolestivě nám ukazují, k čemu vede porušování základních pravidel soužití a spolupráce uvnitř společenství buněk, které tvoří mnohobuněčný organismus. Možná nás tak mohou poučit i o pravidlech soužití a spolupráce uvnitř našeho společenství lidského. Nebo alespoň nezávazně, hravě inspirovat k tomu, abychom lidské soužití a spolupráci vylepšili či napravili. V dalším textu budu tyto volné analogie označovat jako „přesahy“.

Vývoj nádoru začíná nenápadně, jen jako shluk několika zmnožených buněk. Buněk, kterých postupně přibývá a které krok za krokem získávají další a další vlastnosti, kterými se stále více a více odlišují od buněk zdravých. Vlastnosti, které v mnohém připomínají vlastnosti nás lidí. Při dlouhodobém přemýšlení nad harmonickou dokonalostí mnohobuněčného organismu a ještě více při pohledu na dramatické následky, které pro něj vývoj nádoru znamená, člověka postupně napadá, zda je rakovina skutečně jen nemoc a záležitost buněk. Co když rakovina

představuje obecnější princip? Obecnější poruchu složitých, komplexních systémů? Možná že nádory nebují jen v našich tělech, ale i v našich životech a v životě celé společnosti. Pokud to tak je, tak by možná stálo za prozkoumání, zda vlastnosti a chování, kterými se nádorové buňky liší od zdravých, nejsou nějakým podobenstvím nebo analogií vlastností a chování nás lidí. A nepředstavují potom takové vlastnosti nebo chování riziko pro celou společnost?

Lze namítnout, že není správné přenášet poznatky z biologických systémů do systémů společenských, podobně jako nelze vysvětlit fungování živých systémů jen na základě pochopení fyzikálních a chemických dějů. To je nepochybně pravda. Však zde také nejde o nějaký doslovný a závazný přenos poznatků z biologie do společenských věd. Je to spíše pokus, experiment, hra. Biologický systém zde můžeme použít jako východisko, inspiraci k analogiím a úvahám o lidském chování. A jaký že to má smysl? Pro někoho žádný. Někdo to dokonce může považovat za čirý nesmysl. Na druhou stranu, pokud by i jen některé poznatky o nádorech a rakovině měly obecnější platnost, tak i při vědomí všech omezení a zjednodušení, kterých se dopouštíme při jejich přenosu do mnohem komplexnějšího systému lidské společnosti, by mohly být nesmírně užitečné. Zatímco na úrovni buněk a mnohobuněčného organismu už víme, k čemu rakovina vede a co způsobuje, odhadovat důsledky chování lidí ve společnosti, které můžeme nazvat „nádorovým“, je obtížné, ne-li nemožné. V diagnostice a prognostice biologických nádorů už máme řadu zkušeností. Vytvořili jsme nástroje, kterými se snažíme ovlivnit jejich další vývoj, vyléčit je. S lidským „nádorovým chováním“ máme těchto zkušeností zatím málo. Možná by nám „přesahy“ biologických poznatků do světa lidí mohly pomoci citlivěji rozpoznávat „nádorové chování“ lidí, skupin lidí a především nás samotných. A vědomí možných následků nádorového chování člověka by nás mohlo inspirovat, stimulovat a motivovat k tomu, abychom takové chování u sebe ani u druhých netolerovali nebo přinejmenším nepodporovali. A mohu-li usuzovat podle sebe, mohlo by nám toto vědomí pomoci se osvobodit od mnoha předsudků a toho, co považujeme za neměnné danosti naší doby.

B. Přesahy

Je vhodné používat přesahy?

Americká spisovatelka, teoretička a esejistka Susan Sontagová by s používáním přesahů nejspíš nesouhlasila. Ve své knize *Nemoc jako metafora. AIDS a jeho metafora* napsala: „Všechna novodobá přirovnání k nemocem jsou laciná. Navíc těm, kdo takovou chorobou skutečně trpí, nijak neprospívá, když neustále slyší někoho používat její název jako symbol špatnosti. A přirovnání k rakovině je obzvláště primitivní: je vždy výzvou k simplifikaci něčeho složitého, k pokryteckému moralizování, ne-li přímo k fanatismu.“ (Sontagová, 1997, s. 81–83). Jenže nádory a rakovina se jako metafora používají. A dokonce docela často a v nejrůznějších souvislostech. A není to až novodobý jev. Už Publius Ovidius Naso ve svých *Pro-měnách*, které poprvé vyšly na počátku našeho letopočtu, použil rakovinu jako metaforu, a sice ve *Druhé knize*, v kapitole *Závist a Aglaura*:

*„... Ona sic brání se tomu, trup zdvihnout chce vzpřímením těla,
svalstvo však v kolenou tuhne a nehybnost zachvátí nohy,
žíly pozbudou krve, chlad proniká v konečky prstů;
jako pak rakovina se rozlézá po těle, zlo to
nezhojitelné, a zdravé údy si přibírá k chorým,
tak ten smrtelný chlad jí do prsou pomalu přešel,
uzavřel života cesty a průdušky, dráhy do dechu...“*
(Ovidius Naso, 1974, s. 81–82)

Vraťme se ale k Susan Sontagové. Ta v jiné části své knihy píše: „Popisování společnosti jako jakéhosi těla, ukázněného těla ovládaného ‚hlavou‘, je dominantní metaforou politiky už od dob Platonových a Aristotelových, snad proto, že se dala prakticky využít pro obhajobu represí... U Rudolfa Virchowa, zakladatele buněčné patologie, najdeme jeden ze vzácných vědecky významných příkladů postupu opačného. Virchow podložil svou teorii buňky jako základní jednotky

života metaforou liberálního státu. Ať je struktura organismů sebesložitější, jsou v první řadě prostě ‚mnohobuněčné‘ – jakoby mnohoobčanské; tělo je ‚republika‘ nebo ‚sjednocená říše‘. Virchow byl nekonformní individualista a jeho metafora byla ve své době protiautoritářská.“ (Sontagová, 1997, s. 89). Otevírá se tak otázka, jak to vlastně s vhodností užívání metafor je. Které jsou přijatelné? A kdy, v jakých souvislostech?

Tuto otázku si nepochybně kladl i Bruce H. Lipton, americký biolog zabývající se především vývojem svalových buněk a vysokoškolský učitel biologie. Ve své knize *Biologie víry* napsal o jedné své pedagogické zkušenosti: „Fascinovala mě myšlenka, že když pojmu buňky jako ‚miniaturní lidi‘, usnadním tak porozumění jejich fyziologii a chování.“ Byl si ale dobře vědom toho, s jakými riziky je takové srovnávání spojeno: „Snaha vysvětlit povahu čehokoliv nelidského pomocí lidského chování se nazývá antropomorfismus. ‚Praví‘ vědci považují antropomorfizaci za něco jako smrtelný hřích a ostrakizují vědce, kteří tento přístup ve své práci vědomě aplikují.“ (Lipton, 2011, s. 27). On sám ve své knize používá i opačný přístup, tzv. „cytopomorfismus“ nebo „pobuněčnění“, jak tomu říká, a explicitně tvrdí, že se od buněk máme co naučit. Věřící, že „buňky nás učí nejen o mechanismech života, ale učí nás, jak žít bohatým a naplněným životem.“ (Lipton, 2011, s. 18). V pojetí a použití svého „cytopomorfismu“ Bruce Lipton možná do nějaké míry naplňuje představy a výzvy Carla Richarda Woeseho. Woese byl americký mikrobiolog, který se proslavil sestavením fylogenetického stromu prokaryot na základě porovnání sekvencí ribozomální RNA a definicí nové říše *Archaea*. Podílel se na zavedení teorie světa RNA a po celý svůj dlouhý život brilantně interpretoval nové jevy v biologii. Ve své rozsáhlejší eseji z roku 2004, v níž se zamýšlel nad budoucností biologie, napsal: „Biologie je dnes na křižovatce. Molekulární paradigma, které provázelo obor po většinu 20. století, není nadále spolehlivým průvodcem. Jeho vize biologie se vyčerpala. Biologie si tak musí vybrat. Buď bude pohodlně dál sledovat jeho směr, anebo si zvolí povzbudivější variantu, která bude hledat nové inspirativní vize živé přírody, takové, které oslovují hlavní problémy biologie, s nimiž si biologie 20. století – molekulární biologie, nedokázala poradit. Předešlý směr, i když vysoce produktivní, biologii zcela nepokrytě formuje jako technologickou disciplínu. Nový směr naopak slibuje vytvořit z biologie ještě zásadnější vědu, takovou, která spolu s fyzikou zkoumá a definuje podstatu reality. Je to volba mezi biologii, která výhradně poslouchá a plní společenské zakázky, a biologii, která společnost učí.“ On sám je přesvědčen, že „primárním úkolem biologie je pomoci nám porozumět světu, ne ho měnit. Největším úkolem biologie je nás učit.“ (Woese, 2004).

Je vhodné používat přesahy?

A je smysluplné klást si tuto otázku? Je vůbec důležité hledat na ni odpověď? Přesahy nejsou žádná věda! A nechtějí si na to ani hrát! Vědecky podložené jsou v této knize informace obsažené v kapitolách o biologii nádorů (kapitoly A). Přesahy (kapitoly B), to jsou jen volné analogie, metafory, nápady, náměty k přemýšlení, pro inspiraci, případně pro poučení. Podle Carla Woeseho právě to je úkolem „nové“ biologie. Podle Bruce Liptona buňky tento potenciál mají. A třeba i Susan Sontagová by na přesahy přistoupila. Ale kdo ví? Už se jí na to nezeptáme. Ona sama na rakovinu zemřela...



1A. Zdravý mnohobuněčný organismus

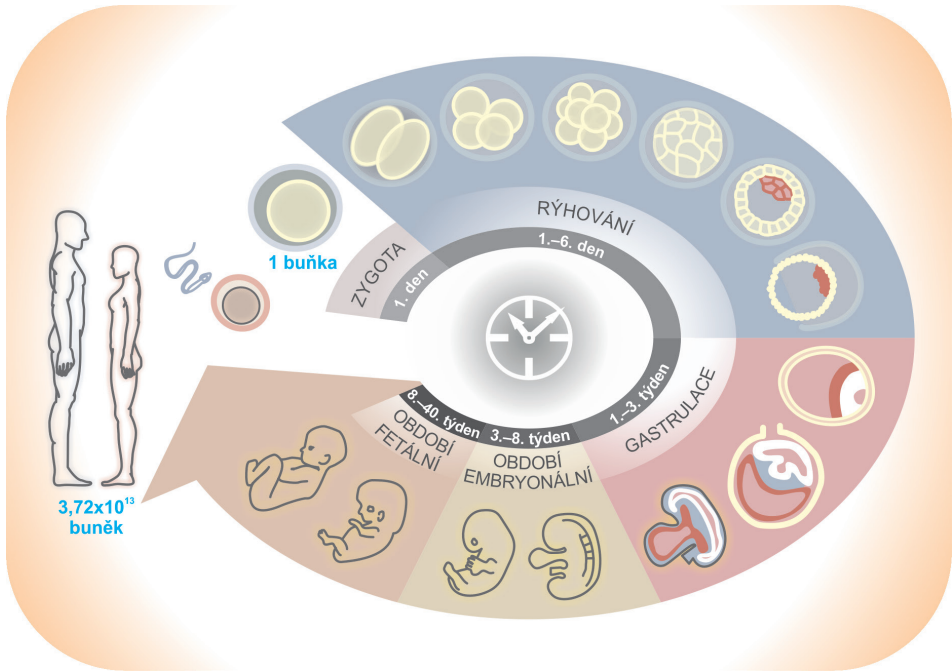
Výskyt nádorů u lidí není nic ojedinělého, nic vzácného. Zdá se, jako by už přímo v podstatě toho, jak je lidské tělo vytvořeno a jak funguje, existoval potenciál k vývoji nádorů. Je tomu opravdu tak?

Zdravý mnohobuněčný organismus představuje harmonické společenství velkého počtu buněk. Každá buňka má svou funkci, kterou vykonává ve vymezeném čase a vymezeném prostoru pro maximální užitek celého organismu. Jednotlivé buňky daného organismu spolu nesoutěží. Vzájemně se podporují a spolupracují.

Život každého člověka začíná stejně: jednou buňkou – zygotou, vzniklou splynutím dvou pohlavních buněk – spermie a vajíčka. Z ní se opakovaným dělením a buněčnou diferenciací postupně vyvíjí embryo, plod, novorozenec a dítě, které dále postupně doroste a dozraje v dospělého lidského jedince (obr. 1). Tělo dospělého člověka představuje komplikovaný mnohobuněčný systém. Co o tomto systému víme?

Kolik buněk je v lidském těle?

Nikoho nepřekvapí, že naše tělo je tvořeno velkým počtem buněk. Kolik jich ale je? Těla mnohobuněčných organismů se liší svou velikostí, a tedy i počtem buněk, které je tvoří. Z příkladů drobných mnohobuněčných organismů se zdá, že celkový počet buněk v dospělém těle není nijak nahodilý, naopak je zcela zákonitý a přesný. Tak například tělo dospělé hlístice *Caenorhabditis elegans* (háďátko obecné) obsahuje 959 buněk (Potts, Cameron, 2011). Spočítat přesně, kolik buněk obsahuje dospělé lidské tělo, je samozřejmě nemožné. V roce 2013 se italsko-řecko-španělský tým vědců pokusil o co nejserióznější a nejpodloženější odhad. Vědci pracovali s modelem průměrného člověka, kterým byl 30letý mladý dospělý vážící 70 kg, vysoký 172 cm, s plochou těla 1,85 m². Připustili, že získané číslo ze své podstaty není přesné a že se navíc liší počet buněk mezi jednotlivými lidmi. Jejich konečný odhad počtu buněk v dospělém lidském těle je $3,72 \pm 0,81 \times 10^{13}$



Obr. 1 Vývoj člověka

Život mnohobuněčného organismu začíná spojením vajíčka a spermie za vzniku zygoty. Ta se opakovaně dělí, počet buněk narůstá, buňky se postupně diferencují, uspořádávají a vytvářejí stále složitější struktury. Fáze vývoje od oplodnění po dobu asi osmi týdnů se nazývá embryogeneze. Kolem 56. dne vývoje, kdy jsou vytvořeny základy všech orgánových soustav, se lidské embryo mění na plod (fetus) a začíná fetogeneze. Tělo dospělého člověka je tvořeno asi $3,72 \pm 0,81 \times 10^{13}$ buňkami, které jsou diferencované do více než 200 různých buněčných typů.

(Bianconi et al., 2013). Je to ohromující číslo. Jen pro srovnání, na naší planetě žije nyní téměř 8 miliard ($7,86 \times 10^9$) lidí. To znamená, že v lidském těle žije 5 000krát více buněk, než kolik žije lidí na planetě Zemi.

Kolik máme v těle různých buněčných typů?

Typickým rysem mnohobuněčných organismů je rozrůznění – specializace buněk, tzv. buněčná diferenciaci. I tohoto faktu jsme si docela přirozeně vědomi. Víme, že v těle máme rozdílné buňky, jako třeba krvinky (těch máme hned několik typů), neurony, svalové buňky, epiteliální buňky, které kryjí vnější a vnitřní povrchy orgánů, jaterní buňky a mnoho dalších. Ale kolik přesně různých buněčných typů v těle máme? Nejčastěji se uvádí, že zhruba 200 až 400 typů. Například v *Katalogu buněk dospělého lidského těla* vydaném nakladatelstvím Garland Science je uveden

seznam 210 zřetelně odlišitelných buněčných typů, které se kvalifikovaly pro samostatné názvy a lze je určit tradičními vyšetřovacími histologickými postupy: to znamená na základě mikroskopické analýzy morfologie (tvaru a struktury) a podle jejich odlišného barvení pomocí základních histologických postupů. Tento seznam nelze považovat za jediný platný, protože použitím dalších vyšetřovacích metod lze většinu buněčných typů dále dělit na zřetelně rozlišitelné subtypy, lišící se například fyziologickými vlastnostmi, stupněm diferenciací, vývojovou kapacitou a podobně. Ale i číslo 210 je ohromující a odráží značnou rozmanitost buněk našeho těla. Přitom všechny zmíněné rozmanité typy buněk nutně potřebujeme. Žádný nesmí chybět, má-li tělo přežít a správně fungovat. Dokonce každý buněčný typ musí být v těle zastoupen ve velmi přesném množství a i malá odchylka od optima ohrožuje dobrou funkci těla. Žádného typu buněk nesmí být v těle nedostatek nebo nadbytek. Výchyly rovnováhy oběma směry výrazně narušují harmonii celku.

Mnohobuněčný organismus je vysoce uspořádaný systém rozrůzněných buněk

Ani správné množství správných buněčných typů pro dobrou funkci organismu nestačí. Pro všechny buňky navíc platí, že se musí v těle nacházet na správném místě. Jaterní buňky nesmějí být ve svalch, svalové buňky by nesloužily dobře v mozku či v krevním oběhu. Nervový systém by nedokázal plnit své funkce, pokud by všechny nervové buňky byly soustředěné pouze v mozku a netvořily síť protkávající celé tělo nebo kdyby tato síť byla někde přerušena. A správné rozmístění a také správné vzájemné propojení – strukturní i funkční – jsou mnohem subtilnější než uvedené příklady. Bližší pohled na libovolný kousek tkáně by ukázal, že uspořádanost buněk v těle je obrovská a tolerance k odchylkám malá. Vše musí být na svém správném místě a vše perfektně uspořádáno.

Vezmeme-li v úvahu vysoký počet buněk lidského těla, jejich rozmanitost, přesné početní zastoupení a dokonalé rozmístění v organismu, mohly by nás fascinovat dvě věci. Obě jsou všeobecně známé, ale málokdy se nad nimi s úžasem zamyslíme. Tou první je již zmíněný fakt, že na počátku vývoje komplexního, vysoce uspořádaného společenství buněk stojí vždy pouze buňka jediná, oplozené vajíčko (obr. 1). Tato buňka obsahuje ve svém jádře genetickou informaci, která do značné míry předurčuje a ovlivňuje podobu, fungování a vlastnosti celého budoucího organismu, který z ní vznikne. Druhou fascinující a také obecně známou okolností je to, že ačkoliv se jednotlivé buňky v těle tolik liší mezi sebou navzájem, nesou všechny téměř stejnou genetickou informaci. Plynou z ní nesmírně zajímavé otázky. Jak jednotlivé buněčné typy vznikají? Jak se rozrůžňují, diferencují? Jak nacházejí své místo ve složitě uspořádaném organismu? Jak se mnohobuněčný organismus postupně tvoří a jak je dosaženo uspořádanosti? A jak je tato dokonalá

uspořádanost během života udržována? Kdo anebo co celý tento systém i jeho vývoj řídí?

Vývoj mnohobuněčného organismu

Ontogeneze je proces, který představuje individuální vývoj od vzniku zárodku až do zániku organismu (obr. 1). Samotným počátkem vývoje nového jedince je oplození. Okamžik spojení pohlavních buněk, tj. neoplozeného vajíčka a spermie, jehož následkem je vznik oplozeného vajíčka neboli zygoty, jak již bylo zmíněno výše. Po oplození se vajíčko opakovaně dělí. Při prvním dělení vzniknou dvě dceřiné buňky, při druhém čtyři, pak osm, šestnáct a takto postupně počet buněk ve vyvíjejícím se zárodku narůstá. Tato první dělení zygoty představují proces, který se nazývá rýhování. Buňky vznikající rýhováním, tzv. blastomery, tvoří útvar, který připomíná malinu. Nebyl však pojmenován po malině, nýbrž po moruši: nazývá se morula. Jako morula se označuje vývojové stadium tvořené až 16 blastomery. Ty zůstávají v kontaktu, jsou mezi sebou spojeny a neustále vzájemně komunikují prostřednictvím nejrůznějších molekulových signálů. Jsou si podobné, fungují podobně a poskytují si navzájem podobné signály.

Později se do prostorů mezi blastomery dostává tekutina a z moruly vzniká blastocysta. Jak buněk v zárodku přibývá, začíná se situace pro různé skupiny buněk vyvíjet odlišně. Dělení buněk začíná být regulováno a dochází k prvnímu rozrůžňování – diferenciaci. Vnější vrstva buněk, tzv. trofoblast, obklopuje celé embryo po jeho obvodu a je základem budoucí placenty. Embryoblast je vnitřní buněčná masa na jednom z pólů embrya. Je základem zárodku a během dalších fází vývoje dá vzniknout samotnému novému jedinci. Diferenciací embryoblastu, původně tvořeného stejnými buňkami, postupně vznikají skupiny buněk, které se od sebe odlišují a tvoří tzv. zárodečné listy: endoderm, ektoderm a mezoderm. Fáze zakládání zárodečných listů se označuje jako gastrulace. Během ní dochází k velmi rozsáhlému přeskupování buněk, vzniká základní plán těla a základy orgánů a orgánových systémů (organogeneze). Vše je postupně stále jemněji a detailněji zpracováváno a vytvářejí se složité tkáně se specializovanou strukturou a funkcí a velmi přesným uspořádáním mnoha různých buněčných typů (histogeneze). Jestliže buňky v morule a blastule mají ještě značnou vývojovou pružnost, plasticitu (vyvíjejí se v závislosti na svém umístění v zárodku), během gastrulace ji ztrácejí a získávají jasné a nezměnitelné určení svého osudu.

Morfogeneze jako proces vytváření struktur těla má svou úroveň molekulární, buněčnou a orgánovou. Na buněčné úrovni se na tomto procesu podílí buněčná proliferace, tj. opakované a mnohonásobné dělení buněk, jejich postupná diferenciaci, tedy rozrůžňování a specializace, a také programovaná – tedy s vývojem spojená, v očekávaném čase a místě probíhající – buněčná smrt. Na orgá-