

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 zdlouhavém 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. Především 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

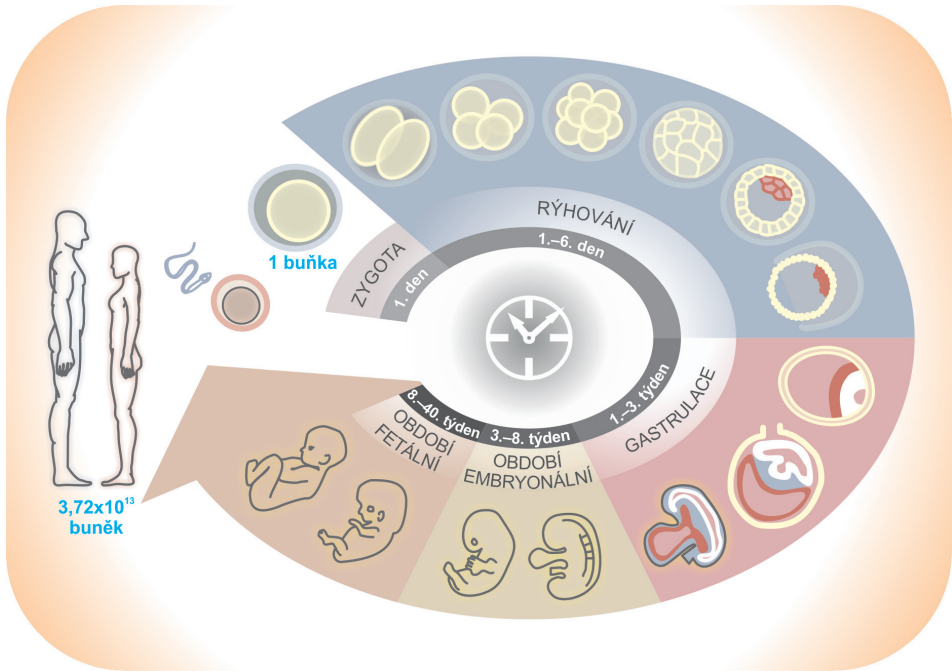
Výskyt nádorů u lidí není nic ojedinělého, nic vzácného. Zdá se, jako by už přímo v podstatě toho, jak je lidské tělo vytvořeno a jak funguje, existoval potenciál k vývoji nádorů. Je tomu opravdu tak?

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-

nové úrovni probíhají takové procesy jako pohyb a trojrozměrné přeskupování a uspořádávání buněk, vytváření (a také rušení) spojení – fyzických a funkčních – mezi jednotlivými buňkami i celými skupinami buněk. To vše je na molekulární úrovni uvnitř jednotlivých buněk doprovázeno postupným zapínáním a vypínáním specifických genů a skupin genů (Vyskot, 1999; Carroll, 2010). I jen takto letmý pohled na vývoj mnohobuněčného organismu v člověku vyvolává otázku: Co takto komplikovaný proces řídí?

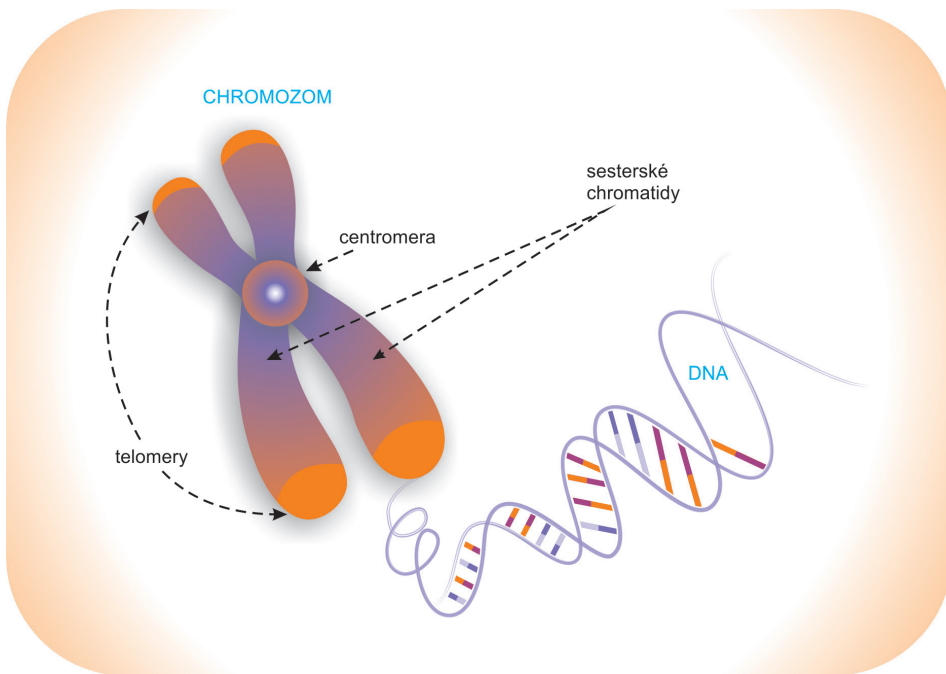
Udržování struktury a funkce mnohobuněčného organismu

Dokonalost mnohobuněčného soukolí, jeho souhra a spolupráce nekončí završením vývoje organismu, dosažením jeho dospělosti. Mnohobuněčný organismus má během celého života ohromný potenciál vyrovnávat se s celou řadou nerovnováh a poruch, ke kterým může dojít působením vnějšího nebo vnitřního prostředí. Má tendenci udržovat dokonalé uspořádání. Dojde-li k poškození některé části těla, projevuje organismus značnou schopnost opravy nebo nahrazení poškozené tkáně. Tato oprava bývá velmi dokonalá, a to dokonce i v případech poranění, která nejsou vůbec banální. Za banální je často považujeme, protože k jejich nápravě dojde jaksi mimochodem, automaticky, bez našeho vědomého přispění. Kdo z nás si někdy neodřel koleno? I silněji porušená tkáň se během krátké doby nahradí, dotvoří a je téměř k nerozeznání od tkáně původní. A rozhodně se nejedná o nějak jednoduše strukturovanou tkáň. Naopak! Je v ní zastoupeno mnoho různých buněčných typů, ve správných proporcích, správně ve tkáni orientovaných a umístěných a bezchybně fungujících.

Obnova buněk a tkání se netýká pouze nefyziologického poškození. Organismus sám některé buňky neustále průběžně opotřebovává a spotřebovává. A některé z nich dokonce velmi rychle: například buňky povrchu kůže, výstelky střeva a další. Jiné buňky se opotřebovávají pomaleji a jsou nahrazovány jen velmi malou rychlostí, například endotelální buňky, které tvoří výstelku cév. Některé buňky v těle dokonce fungují po celý život téměř bez výměny. To je případ nervových buněk, neuronů. V každém případě jsou ve zdravém organismu buňky nahrazovány vždy správnou, adekvátní rychlostí a na správných místech tak, aby se v těle neustále udržovala optimální struktura. Znovu se tedy nabízí otázka: Odkud a jak je to všechno řízeno?

Genom a profily genové exprese

Základním plánem a návodem pro vývoj celého organismu je genetická informace uložená v chromozomech (obr. 2), které představují tzv. genom zygoty. U člověka je to 23 párů chromozomů. Dvacet dva párů představují tzv. autozomy, poslední pár pohlavní chromozomy. U muže jsou to chromozomy X a Y, u ženy dva



Obr. 2 Chromozom

Chromozomy jsou specifické struktury nacházející se v buněčném jádře. Jsou tvořeny deoxyribonukleovou kyselinou (DNA), která obsahuje genetickou informaci, a proteiny. Znáznorněn je kondenzovaný, mitotický chromozom, který má centromeru a dvě sesterské chromatidy. Konce chromozomu tvoří telomery. DNA tvoří dva komplementární řetězce uspořádané do dvoušroubovicové struktury, která se u mitotického chromozomu skládá do kompaktního stavu.

chromozomy X. Člověk má diploidní genom, to znamená, že každý gen – s výjimkou genů na pohlavních chromozomech u mužů – je přítomen v buňce dvakrát. Lidský genom obsahuje asi 19 000 různých genů (Frankish et al., 2019). Zygota, oplozené vajíčko, obsahuje ve svém genomu téměř kompletní genetickou informaci, která je nutná (nikoli dostatečná) pro vývoj organismu, pro jeho funkci, pro ustavení mnoha jeho vlastností. Téměř všechny buňky, jak ve vyvíjejícím se, tak v dospělém organismu, obsahují stejný genom, tedy stejný soubor stejných a stejně uspořádaných genů a regulačních sekvencí.

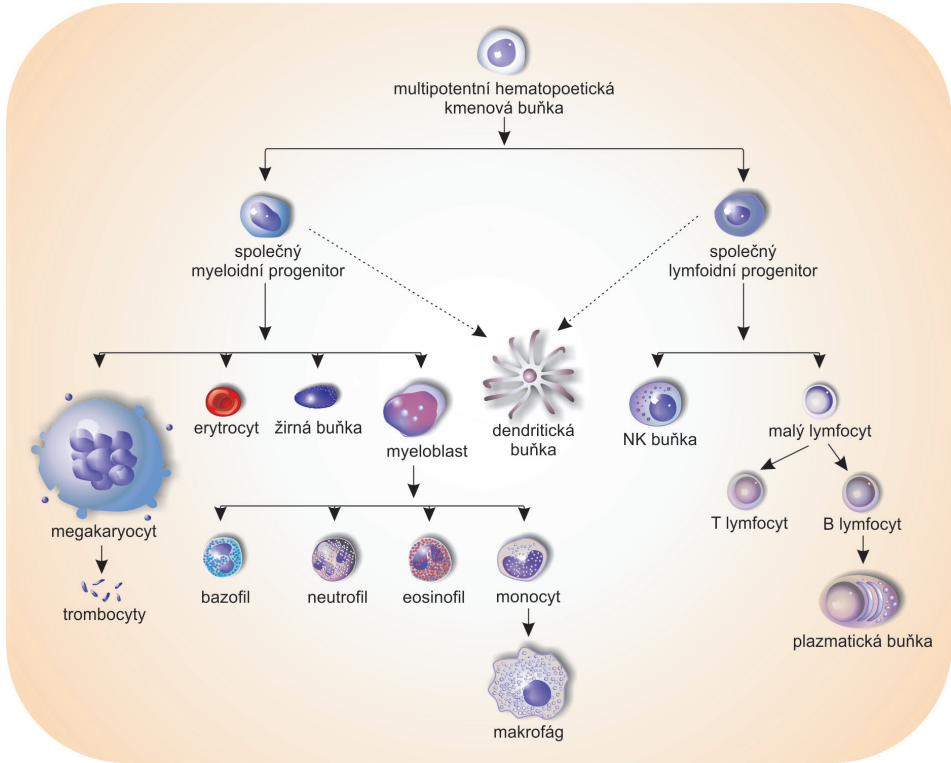
Žádná buňka v těle – ani zygota – aktivně nevyužívá všechny geny svého genomu. Buňky se výrazně liší tím, které své geny využívají, tj. mají je zapnuty, a které naopak mají vypnuty a nevyužívají je. Názorným příkladem mohou být geny kódující protilátky. Protilátky (imunoglobuliny) jsou glykoproteiny, které jsou schopny jako součást imunitního systému mnohobuněčného organismu rozpo-

znat a pomoci zneškodnit objekty, tzv. antigeny, které jsou pro tento organismus cizí. Protilátky jsou produkovány jedním typem bílých krvinek – B lymfocyty. Je jasné, že B lymfocyty mají geny kódující protilátky zapnuté: aktivně je využívají a následně tvoří – a to v hojné míře – jejich proteinové produkty. Ačkoliv všechny ostatní buňky v těle mají tyto geny ve svém genomu obsaženy také, mají je vypnuty a nevyužívají je. Produkovat protilátky, to potřebují k plnění svého úkolu B lymfocyty, ale nepotřebují je například neurony nebo svalové buňky. Naopak neuron potřebuje ke své činnosti řadu proteinů, které nepotřebuje ani lymfocyt, ani svalová buňka. Proto bude mít zapnuty jiné geny než lymfocyt nebo svalová buňka. Obecně tedy platí, že téměř všechny buňky v těle mají téměř stejný genom, ale liší se výrazně tzv. profilem genové exprese neboli konfigurací genů, které jsou v dané buňce aktivně využívány a které jsou naopak vypnuty. Pro úplnost dodejme, že existují i geny kódující proteiny, které jsou nezbytné k základnímu fungování každé buňky. Jsou ve všech buňkách neustále zapnuty a nazývají se provozní geny.

Diferenciace buněk, kmenové buňky a struktura tkání

Základem tkání a orgánů dospělého organismu jsou diferencované buňky. Ty vykonávají specializované funkce, které jsou nezbytné k udržení funkce dané tkáně a orgánu. Patří k nim již zmíněné lymfocyty a další krevní buňky, neurony, svalové buňky a mnoho dalších buněčných typů, celkem asi 210 typů. Vedle toho ale vždy existují i nediferencované a málo diferencované buňky, které by se mohly označit jako zásobní. Patří k nim buňky kmenové a progenitorové. Právě z nich vznikají buňky diferencované (obr. 3). Podle obecné definice jsou kmenové buňky takové, které při rozdělení dají vzniknout jedné kopii sebe sama (říkáme, že mají schopnost sebeobnovy) a jedné více diferencované buňce.

Jestliže má buňka potenciál dát vzniknout jakémukoliv buněčnému typu embrya a dospělého jedince včetně pohlavních buněk (vajíček a spermií) a také extraembryonálních struktur, jako je placenta, označujeme ji jako totipotentní. Totipotentní je například oplozené vajíčko a také rané blastomery. Buňky, které mají všechny uvedené schopnosti s výjimkou tvořit extraembryonální struktury, se nazývají pluripotentní. Pluripotentní jsou embryonální kmenové buňky. Všechny ostatní kmenové buňky, které se nacházejí ve specializovaných tkáních zárodku a dospělého, jsou multipotentní, což znamená, že jsou schopny tvořit několik buněčných typů tkání a těla, ale ne všechny, nebo unipotentní, dávající vznik právě jednomu buněčnému typu. Kmenovým buňkám podobné, ale již více specializované, jsou buňky progenitorové. Ty mohou být multipotentní, nebo unipotentní. Podmínkou „kmenovosti“ je schopnost sebeobnovy, což znamená, že po každém rozdělení kmenové buňky si alespoň jedna dceřiná buňka zachovává původní



Obr. 3 Buněčná diferenciace

Příkladem buněčné diferenciace, procesu, kterým z nezralé, nesespecializované kmenové buňky postupně vznikají buňky strukturně i funkčně specializované, je vznik zralých, plně diferencovaných krvinek a buněk imunitního systému. Vznikají postupnou diferenciací z multipotentní hematopoetické kmenové buňky přes myeloidní a lymfoidní progenitorové buňky.

vlastnosti výchozí kmenové buňky. Dceřiná buňka, která tuto schopnost ztrácí, se stává buňkou diferencovanou. Takto specializovaná buňka produkuje všechny proteiny nutné pro specializovanou funkci, může se případně ještě několikrát rozdělit, anebo se již vůbec nedělí. Za normálních okolností se diferencovaná buňka nemůže změnit zpět v progenitorovou či kmenovou buňku, proces diferenciace je jednosměrný.

Krátce po oplození vajíčka a prvních třech cyklech buněčného dělení totipotentní buňky vymizí a jsou nahrazeny pluripotentními buňkami vnitřní buněčné vrstvy a multipotentními buňkami vnější vrstvy. Orgány a tkáně dospělého organismu obsahují jen malou zásobu dospělých kmenových buněk. Obvykle zde jen poklidně přezívají a vlastně nic moc nedělají, ale mají potenciál se dělit a diferen-

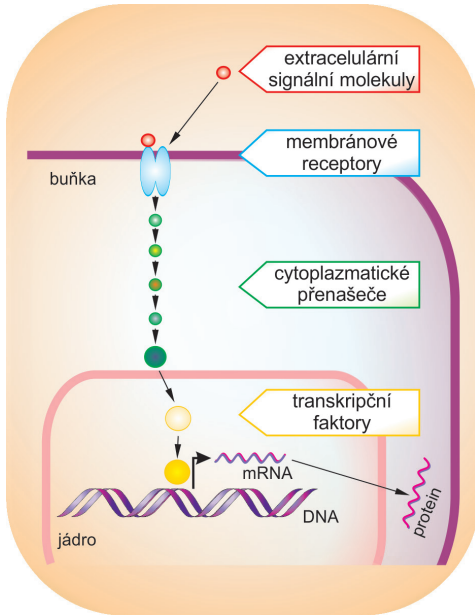
covat, jestliže je to potřeba. Buněčné spektrum potenciálních buněčných typů, které mohou z dané multipotentní kmenové buňky dospělého těla vznikat, je obvykle omezeno na typy buněk, které se nacházejí v dané tkáni. Například z krevní kmenové buňky v kostní dřeni mohou vzniknout všechny buňky, které tvoří krev, ale ne buňky nervové, střevní či buňky produkující inzulin (obr. 3). Ačkoliv téměř všechny tělní buňky mají kompletní genom, tedy genetickou informaci nezbytnou pro diferenciaci a vývoj v jakoukoli specializovanou buňku v těle, většina tělních buněk je ve svém vývoji omezena jen k určitému spektru možných fenotypů.

Jak buňky komunikují? Struktura signální dráhy

V mnohobuněčném organismu buňky mezi sebou neustále intenzivně komunikují. Už blastomery vznikající během rýhování oplozeného vajíčka okamžitě mezi sebou začínají komunikovat. Výměna signálů mezi buňkami je pro zdárný vývoj organismu nezbytná. Poznávají tak svou polohu a pozici v organismu, rozdělují si úlohy a diferencují se. Ale i ve zralém organismu je mezibuněčná komunikace životně důležitá pro každodenní fyziologii. V učebnici *Základy buněčné biologie* je doslova uvedeno: „Jako v každé zaměstnané společnosti vládne i zde (tj. v mnohobuněčném organismu) neustálá čilá komunikace: sousedé si povídají jeden s druhým, veřejná oznámení jsou rozesílána celé populaci, jednotlivcům jsou doručovány naléhavé zprávy ze vzdálených míst, v případě nebezpečí se ozve poplach...“ (Alberts et al., 1998, s. 481). Buňky mezi sebou mohou komunikovat přímo, kdy si předávají signály prostřednictvím buněčných spojení, nebo nepřímo, uvolňováním extracelulárních (mimobuněčných) signálních molekul.

Co je to signál? A jak na něj buňka reaguje? Co je signální dráha? Zcela obecně bychom mohli říci, že signální dráhu tvoří několik článků: (1) extracelulární signální molekula, (2) receptor nacházející se v buněčné membráně, (3) cytoplazmatický přenašeč signálu, (4) efektor (obr. 4). Extracelulárním signálem je molekula – růstový faktor, hormon, cytokin, aminokyselina a podobně – která se nachází v prostředí, které buňku obklopuje. Na daný signál, danou molekulu, reagují pouze takové buňky, které pro příslušný signál mají na svém povrchu odpovídající receptor. Buňky, které tento receptor nemají, na daný signál nereagují, i když se nachází v jejich bezprostředním okolí. Receptor je molekula, která se obvykle nachází v buněčné membráně (transmembránový receptor). Svou extracelulární částí směřuje ven z buňky, zatímco svou intracelulární částí směřuje dovnitř buňky. Extracelulární část receptoru je odpovědná za rozpoznání a vazbu signální molekuly.

Kde signály vznikají, kde se berou? Signální molekuly jsou produkovány buňkami. Konkrétní signální molekulu může produkovat přímo buňka, která pak sama na daný signál reaguje. Takový typ signalizace označujeme jako autokrinní,



Obr. 4 Struktura signální dráhy

Receptor nacházející se v cytoplazmatické membráně buňky je aktivován vazbou extracelulární signální molekuly a přenáší signál dovnitř buňky. Signál je potom předáván cytoplazmatickými přenašeči až na efektor, například transkripční faktor, který může zapnout, nebo vypnout svůj cílový gen/své cílové geny.

protože je to vlastně signalizace sama sobě („buněčná samomluva“). Buňka vyšle signál a sama na něj odpovídá. Mnohem běžnějším typem je signalizace parakrinní. To je signalizace, již ovlivňuje buňka nikoli sebe sama, ale ostatní buňky ve své bezprostřední blízkosti. Při endokrinní signalizaci pochází signál z buněk, které jsou od buněk, jež na daný signál odpovídají, i velmi vzdálené. Příkladem může být stimulace hormony produkovanými žlázami s vnitřní sekrecí. Produkované hormony mohou být vylučovány a roznášeny po celém těle nebo jeho velké části a mohou stimulovat mnoho buněk různých typů nacházejících se i velmi daleko od dané žlázy. I v tomto případě platí, že na příslušný hormon reagují pouze ty buňky, které mají na svém povrchu odpovídající specifické receptory.

Po vazbě signální molekuly na extracelulární část receptoru se pozmění struktura jeho vnitrobuněčné části. Tím je signál přenesen dovnitř buňky. V důsledku změněné struktury získá receptor schopnost přenést signál na další molekulu uvnitř buňky, ta ho může předat další molekule a tak přes řetězec přenašečů může signál dorazit až ke konečnému efektoru, který vyvolá příslušnou buněčnou odpověď. Signální dráhy mohou být různě dlouhé, mohou se větvit a vzájemně

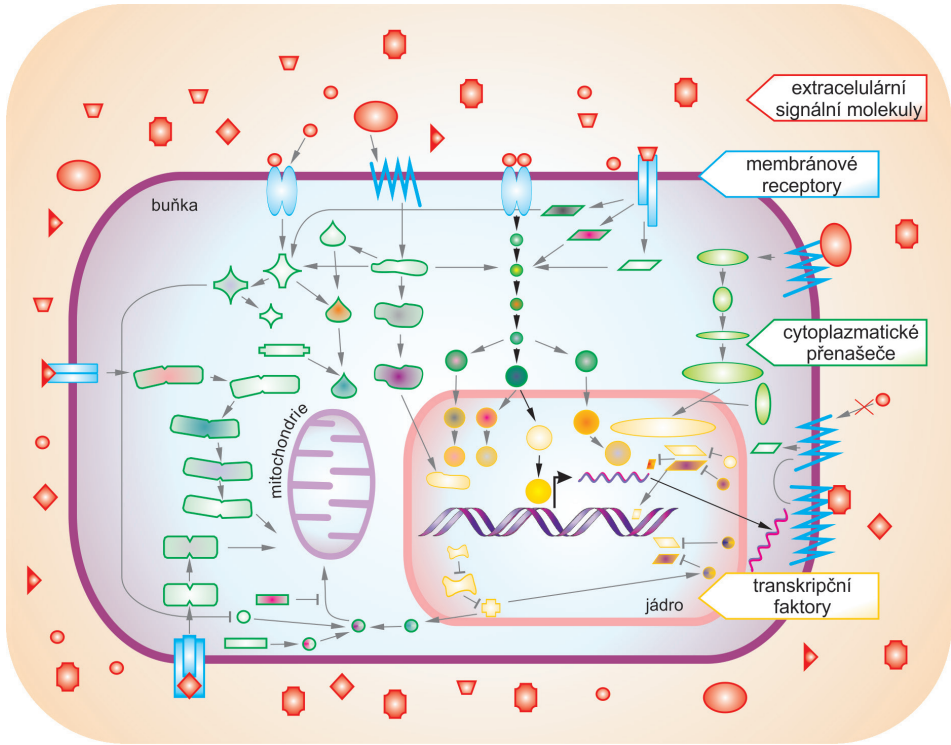
spojovat. Signály mohou být v buňkách různě zesilovány (amplifikovány), tlumeny, modulovány a mohou být integrovány, tj. kombinovány s jinými signály (obr. 5). To znamená, že i když je stejná signální molekula zachycena stejnými receptory, ale u různých buněk, může být reakce těchto buněk velmi odlišná v závislosti na jejich konkrétním vybavení, tj. jejich systému přenašečů a efektorů.

Buňka může mít na svém povrchu celou řadu nejrůznějších receptorů, které rozhodují o tom, na které signály z vnějšího prostředí reaguje. Ve skladbě povrchových receptorů (stejně jako ve skladbě vnitrobuněčných přenašečů a vůbec všech dalších molekul) se buňky mezi sebou liší. Buď jen málo, například u vývojově příbuzných, podobných buněčných typů (například zralá a nezralá bílá krvinka), nebo výrazně, například u buněk velmi vzdálených (například krvinka a neuron). Na druhou stranu i velmi odlišné buňky mohou mít na svém povrchu stejný nebo podobný receptor, a reagovat tak na stejný (například endokrinní) signál. Nezapomínejme, že všechny buňky v těle mají ve svém jádře téměř totožnou genetickou informaci. Diferenciace buněk souvisí s jejich vývojem, tj. s jejich individuální historií, zkušeností, která způsobila, že každá buňka využívá jinou část svých genů. Jedním z možných vyústění přenosu signálu do buňky je právě vypnutí nebo zapnutí některého konkrétního genu nebo skupiny genů. Dalo by se říci, že je to získání nové zkušenosti, která buňku mění, a mění tak více nebo méně i způsob, jakým od této chvíle bude reagovat na další podněty, další signály.

Signální dráhu jsme popsali jako sekvenci: extracelulární signál – transmembránový receptor – cytoplazmatické přenašeče – efektor (obr. 4). Jedná se o velmi obecné schéma, které má mnoho variant. Už jsme viděli, že spektrum toho, co může být extracelulárním signálem, je poměrně široké. Signál navíc nemusí být vždy extracelulární. Buňka neustále monitoruje i své vlastní vnitřní prostředí, svůj vlastní stav a samozřejmě okamžitě reaguje na každou nerovnováhu, na každé odklonění od optimálního stavu. Udržuje homeostazi. Signální dráhy jsou dále spíše signálními sítěmi než jasně vymezenými lineárními drahami: různě se větví, vzájemně proplétají a navzájem se ovlivňují (obr. 5). Také vyústění signální dráhy může být rozmanité a komplikované, může vyvolat i několik paralelních událostí. Spektrum efektorů je široké. Vyústěním signální dráhy může být regulace genové exprese, tj. vypnutí nebo zapnutí některého genu, jak už to bylo zmíněno, ale může to být například i regulace metabolické dráhy, změna cytoskeletu nebo jiné buněčné struktury.

Kdo řídí mnohobuněčný organismus?

Struktura a funkce mnohobuněčného organismu je složitá. Lidské tělo je tvořeno ohromným počtem mnoha různých buněk, které jsou perfektně uspořádány. Tato vysoce komplikovaná a přesná struktura se vyvine z jediné buňky a má vysokou



Obr. 5 Signální kaskády

V každé buňce neustále funguje mnoho různých signálních drah, které jsou různé dlouhé, větví se a vzájemně se kříží a prolínají. Signály tak mohou být zesilovány, tlumeny, modulovány, navzájem kombinovány a integrovány.

stabilitu během celého života jedince. Kdo nebo co to všechno řídí? Kdo kontroluje a zajišťuje, aby správné buňky byly na správném místě, aby se diferencovaly ve správné buněčné typy a vykonávaly své správné funkce ve prospěch celého organismu? Kde a jak se v těle dělají tato důležitá rozhodnutí?

V zásadě existují jen dvě možnosti. Buď v mnohobuněčném organismu existuje nějaké „řídící centrum“, které má celý systém, tj. celý organismus pod kontrolou, vyhodnocuje jeho stav, řídí a koordinuje jednotlivé orgány, tkáně a buňky, zajišťuje mezi nimi soulad a dobrou spolupráci a zabezpečuje, že fungují ve prospěch celého organismu, nebo žádné takové řídící centrum neexistuje a naopak každá jednotlivá buňka nese odpovědnost za své harmonické zapojení do fungování celého těla; buňka nese plnou odpovědnost za svůj vlastní stav a příslušně malý (zhruba 10^{-13} až 10^{-14}) podíl odpovědnosti za stav a osud celého organismu.

Při pomyslení na neobyčejnou komplikovanost uspořádání lidského těla a při vědomí malé tolerance k nedodržení dokonalosti tohoto uspořádání se ani nechce

věřit, že správná je možnost druhá! Nebyla prokázána existence řídicího centra, z něhož by jednotlivé buňky v těle dostávaly pokyny, rady či rozkazy k tomu, co mají dělat, jak se mají chovat. Naopak. Jednotlivé buňky a skupiny buněk fungují značně autonomně, samostatně. Neustále ale mezi sebou komunikují, navzájem se ovlivňují (Weinberg, 2003). Každá buňka neustále monitoruje svůj vlastní stav a podává o něm zprávu svému okolí. Nepřetržitě monitoruje své okolí – stav sousedních buněk i stav nebuněčného mikroprostředí – a reaguje na něj. Tuto reakci její okolí okamžitě zachytí a reaguje na ni adekvátní změnou. Uvedená výměna informací plyne a probíhá bez ustání. Všechny změny a výkyvy stavu tak mohou být plynule neutralizovány, reflektovány. A tak je udržována rovnováha, homeostaze. Tímto způsobem buňky, bez centrálního autoritativního řízení, značně autonomně, „zdola“, společně a koordinovaně vytvářejí a udržují dokonalé soukolí mnohobuněčného organismu.





1B. Systémy

Co je systém

Mnohobuněčný organismus je vysoce uspořádaný systém rozrůzněných buněk. Podle definice je systémem celek složený z částí, které na sebe vzájemně působí. Mezi částmi systému mohou probíhat toky informací, hmoty a energie. Systém tedy není pouhým souborem svých částí, jeho kvalita není prostým součtem kvalitativního příspěvku jednotlivých částí. Mezi součástmi systému se tvoří vzájemné vazby a vztahy a výsledná kvalita systému je výrazně dána a umocněna právě vztahy mezi jednotlivými složkami systému, jejich provázaností, uspořádáním a kooperací mezi nimi.

Obecná teorie systémů

Základy teorie systémů položil Ludwig von Bertalanffy, biolog a filosof, v polovině 20. století. Teorie systémů se nevěnuje zkoumání zákonitostí, na které se soustředí speciální vědní disciplíny, jako je fyzika, biologie, ekonomie, sociologie a další, ale snaží se pochopit a vysvětlit principy jevů, které jsou těmto objektům společné. Hledá společné zákonitosti různých – živých i společenských – systémů. Vychází z přesvědčení, že pro systémy platí určité obecné principy, a to bez ohledu na jejich povahu. To je velmi zásadní představa a koncept, protože rozpoznání, pojmenování a uchopení takových obecných principů a zákonitostí v jednom nebo několika systémech by umožnilo jejich aplikaci i na systémy další. Nebylo by nutné opakovaně objevovat tentýž princip v různých od sebe izolovaných oborech. Obecná teorie systémů tak poskytuje ideální koncepční rámec ke sjednocení rozličných vědeckých disciplín a je nástrojem pro přenos principů z jednoho oboru do jiného. A tvoří tak i koncepční rámec pro „přesahy“ v této knize.

Při přenosu poznatků z jednoho systému do jiného je samozřejmě třeba se vyvarovat povrchních, zjednodušujících analogií. Systémy se mezi sebou velmi liší svou složitostí, komplexností, mají různou hierarchii. Existují tzv. emergentní

vlastnosti, tedy vlastnosti, které se objevují na určité úrovni komplexity, ale neexistují na úrovni systému s nižší komplexitou. Nelze proto automaticky předpokládat, že co platí u systému nižší hierarchie, platí i u systému hierarchie vyšší. Proto nelze jednoduše poznatky a závěry z biologického systému přesazovat do systému společenského a přímočaře předpokládat, že se jedná o správné řešení. Je třeba vzít v úvahu, že systém lidského společenství má jinou míru komplexity než systém organismu složeného z buněk. Lidé mají mnoho ryze lidských vlastností a schopností, které buňky nemají. Lidská společnost je komplexnější než společenství buněk. I přesto je Bertalanffyho teorie systémů můstkem, který spojuje bádání v různých disciplínách. Můžeme se pokusit teorii systémů použít i jako můstek, přes který projdeme vybavení „přesahy“.

Je řízení „zdola“ obecným znakem systémů? Včelstvo jako superorganismus

U mnohobuněčných organismů nebyla prokázána existence nějakého řídicího centra, z něhož by jednotlivé buňky v těle dostávaly pokyny, rady či rozkazy k tomu, co mají dělat a jak se mají chovat. Naopak jednotlivé buňky fungují značně autonomně a samostatně a díky neustálé komunikaci a vzájemnému ovlivňování jsou schopny vytvořit koordinovaný, dobře fungující celek, systém. Je takové, sice provázané a vzájemně související, nicméně značně autonomní chování jednotlivých částí obecnější vlastností živých systémů?

Svou knihu o včele medonosné nazval Jürgen Tautz *Fenomenální včely. Biologie včelstva jako superorganismu* (Tautz, 2009). Vysvětluje v ní, že obecná tendence evoluce k vytváření stále složitějších, komplexnějších struktur vedla po vytvoření mnohobuněčného organismu ke vzniku superorganismu. Superorganismy (např. včelstva, mravenišť) vznikají spojením nezávislých organismů a představují novou úroveň komplexnosti, se kterou se světu živých tvorů otevírají zcela nové možnosti. Včelstvo jako biologická jednotka například může činit rozhodnutí, která jednotlivé nesdružené včely dělat neumí. Včelstvo jako superorganismus představuje přizpůsobivé komplexní společenství tvorů, které se skládá z mnoha tisíc jedinců, kteří jsou neustále aktivní a při svých činnostech reagují na dané skutečnosti svého prostředí a aktivity svých kolegů v hnízdě. Celkové chování kolonie není řízeno žádnou nadřazenou kontrolní instancí, ale vzniká ze spolupráce a konkurence včel mezi sebou. V knize autor podává několik konkrétních příkladů fungování včelstva, které odpovídají tomuto uspořádání.

Jedním příkladem je optimalizace nákladů podle snůškové nabídky. Jinými slovy, jak si včely zmapují, kam létat a kde sbírat pyl a nektar tak, aby vzdálenost zdroje, a tedy vynaložená námaha byla v rovnováze se ziskem, tedy s množstvím a kvalitou nasbíraného pylu? Autor píše: „Žádná včela ze včelstva nemůže mít sama přehled o nabídce a potřebě a nemůže vzít na sebe úkol rozdělovat pracovní síly. A přesto

z pozorování a experimentů víme, že včelstvo své pracovní síly rozděluje v prostoru optimálně. Jak to může dělat, když v kolonii nikdo nemá o celkové situaci žádný přehled? Vyjádřeno čistě technicky, řešení spočívá v decentralizovaném samoorganizujícím rozdělovacím mechanismu. Decentralizovaný znamená, že není žádná autorita, která by říkala, ‚kde to vážně‘. Samoorganizující znamená, že vzorec využití sil, který superorganismus vykazuje, vzniká sám od sebe díky mnoha úzkým kontaktům mezi jednotlivými včelami. Tyto kontakty slouží k výměně informací o miliónech květů venku v přírodě. Superorganismus rozprostře svoji síť na více než 100 km² a pevně zatáhne oka tam, kde se to vyplatí, naopak je uvolní na místech, kde kolonie o nic nepřijde. Včely pátračky, v každém včelstvu je jich asi 5–20 % vylétajících včel, stále hledají nové zdroje potravy a informují potom kamarádky v hnízdě o svých nových objevech.“ (Tautz, 2009, s. 73–74).

Dalšími příklady stejného principu jsou stavba plástů, hygiena hnízda či klimatizace hnízda. Pro regulaci teploty mají včely velmi účinné metody. Snížení teploty dosáhnou přinesením vody a vytvořením průvanu, zvýšení teploty zajistí výrobou tepla hrudními svaly. Jak ale včely zvládnou nejenom správně nastavit směr změny (tedy chlazení, nebo zahřívání), ale dokonce i přesnou hodnotu cílové teploty? Jak docílí toho, že je aktivní přesně takový počet včel, který je potřebný k vyrovnání nežádoucích teplotních odchylek? Jednoduchý, ale velmi účinný trik spočívá v tom, že různé včely mají různě rychlou odezvu na podnět vyvolávající jejich chování. Některé včely začnou s ovíváním (chlazením) již při velmi nepatrném zvýšení teploty. Jestliže toto první větrací komando dostane přehřátí pod kontrolu, je to dobré. Pokud se mu to však nepodaří a teplota v úlu dále stoupá, začnou na ni reagovat další včely s nejbližším prahem citlivosti a začnou rovněž vyrábět průvan. A tak to pokračuje dál, postupně se zapojují včely s vyšším a vyšším prahem citlivosti. Začne-li teplota konečně klesat, přestanou s chlazením jako první včely s nejvyšším prahem citlivosti, které se zapojily jako poslední. Postupně následují další větrací komanda s postupně klesajícím prahem citlivosti. Tato strategie je velmi ekonomická, protože se vždy přímo aktivuje jen tolik regulujících sil, kolik odpovídá intenzitě závady. Podmínkou takové strategie je to, že zálohy tvoří jednotná skupina stejných včel, včely jsou naopak rozdílné. Právě tato pestrost a různorodost včel umožňuje superorganismu reagovat na aktuální problémy vždy přiměřeně (Tautz, 2009).

V superorganismu včelstva se tedy uplatňuje podobný princip jako u mnohobuněčného organismu: rozhodnutí nevychází z žádného řídicího centra, vzniká jako výsledek komunikace mezi jednotlivými částmi systému: včelami ve včelstvu a buňkami v mnohobuněčném organismu. Příklad regulace teploty ve včelím hnízdě navíc ukazuje, jak důležitá je různorodost, individualita jednotlivých včel. Kdyby všechny včely byly stejné a stejně reagovaly na stejné podněty, neumož-

ňovalo by to postupnou, jemnou a velmi přesnou reakcí superorganismu. Nezbyvá než zvolat: Sláva rozmanitosti!

Sláva jedinečnosti!


Člověk má asi 19 000 genů (Frankish et al., 2019) a z nich 6,7 % v heterozygotní konstituci. To znamená, že každý člověk má průměrně pro 1 273 svých genů dvě různé alely, zatímco ve zbylých 93,3 % genů má dvě shodné alely. Při vývoji haploidních gamet (vajíček a spermií) tak může vzniknout vždy až 2^{1273} (tj. 10^{383}) různých typů gamet s jedinečnou kombinací variant genů. To je samozřejmě mnohem vyšší počet možností, než může vytvořit a uplatnit jeden člověk v následujících generacích, ale také mnohem vyšší počet, než mohou uplatnit všichni lidé za celou dobu existence lidstva. To tedy znamená, že žádní dva lidé (s výjimkou monozygotních dvojčat) z celého počtu lidí žijících na Zemi nyní nebo v minulosti či v blízké či vzdálené budoucnosti nejsou geneticky shodní (Relichová, 2009). Každý z nás nese ve své genetické výbavě naprosto jedinečnou kombinaci genů, každý z nás je naprosto jedinečným originálem, který také jako jediný je schopen prozkoumat právě tuto jedinečnou dílčí část všelidského potenciálu. S naší smrtí se tato možnost navždy uzavře. A tak jenom každý sám za sebe může, a proto i musí prozkoumat a naplnit svůj jedinečný potenciál. Vzletněji by se dalo říci, naplnit smysl svého vlastního života.

Jak se hledá místo v životě? O komunikaci I

Jak se naplňuje smysl jedinečného lidského života? Jak se hledá to správné místo v životě? Jak máme zjistit, kdo jsme a které místo je pro nás to správné? Možná budeme odpověď na tyto otázky hledat v celé této knize. Možná právě až následující kapitoly o nádorových buňkách a nádorech nám pomohou si zřetelněji a ostřeji uvědomit, kým jsme a chceme být a kým být nechceme. Už nyní ale víme několik podstatných okolností. Systémy nemají centrální řízení. Z žádného centra proto nepříjde pokyn nebo zpráva o tom, co máme dělat, kým máme být. Jsme na tom podobně jako konkrétní buňky na jejich konkrétních místech v organismu, v jejich konkrétním mikroprostředí, které je tvořeno jak specifickým a proměnlivým materiálním vybavením, tak specifickou a proměnlivou strukturou signálů a informací. Také my žijeme na svém konkrétním místě, jsme vybaveni nejenom svou konkrétní a jedinečnou genetickou informací, ale také svou konkrétní a jedinečnou životní zkušeností, vyplývající z našeho mikroprostředí a proměňující se v závislosti na něm. Abychom byli těmi optimálně fungujícími buňkami – součástmi systému, aby se nám osobně dobře dařilo a zároveň abychom byli v souladu s celkem, musíme neustále pravdivě komunikovat: pozorně a přesně vnímat všechny signály, které přicházejí jak z našeho vnitřního, tak z vnějšího prostředí,

a musíme na ně neustále adekvátně reagovat. To znamená, že musíme proměňovat sami sebe („zapínat a vypínat některé své geny“, vyvíjet se, diferencovat se) a také přispívat k proměně svého mikroprostředí (neustále o sobě podávat co nej-
přesnější zprávy). A tímto způsobem – podobně jako buňky (a včely...) – musíme pravdivě uplatňovat, respektovat svou jedinečnost a nebát se odlišnosti.





2A. Mnohobuněčný organismus: systém, ve kterém se může vyvinout rakovina

Co je rakovina, nádor, kancerogeneze?

Rakovina – nebo také zhoubné nádorové onemocnění, zhoubný nádor – je různorodá skupina chorob, které však mají společnou podstatu. Nádor je patologický útvar, jehož růst a vývoj se vymkl kontrole. Vyvíjí se v mnohobuněčném organismu, ale není s jeho růstem a vývojem koordinován, neslouží mu a nefunguje v jeho zájmu. Proces vzniku a vývoje nádorů se označuje jako kancerogeneze.

Základní znaky kancerogeneze

V předchozí kapitole jsme viděli, že v těle neexistuje žádné řídicí centrum, které by monitorovalo celý systém a na základě takto zjištěných informací vysílalo pokyny jednotlivým buňkám nebo skupinám buněk a určovalo, jak mají fungovat a co mají dělat. Buňky mají značnou autonomii a individuální odpovědnost. Takové uspořádání přináší mnohobuněčnému organismu vedle nesporných výhod (kdyby to nebylo výhodné a funkční, neustavil by se takový způsob řízení mnohobuněčných organismů během evoluce) i jistou zranitelnost. Jestliže buňky nejsou autoritativně řízeny a ovládány z žádného centra a mají značnou míru autonomie, může se stát, že se některá vydá svou vlastní cestou. To sice umožní takové buňce žít a rozvíjet se, ale nebude tím naplňován a podporován zájem celku. Dokonalou představitelkou takové buňky nespolupracující s celkem a sledující jen vlastní zájem je buňka nádorová. O nádorových buňkách se někdy říká, že porušují základní pravidla sociálního chování, jindy se označují jako sobecké buňky. Pro organismus nepředstavuje vážné riziko, pokud se jednotlivá buňka nahodile zachová nesprávně. Potenciálně nebezpečná situace nastává tehdy, dojde-li u takové buňky ke genetické změně, která buňce dovolí přežít, rozdělit se a tak produkovat dceřiné