

Hádátko a lidé: jak se vyvíjí buňka

Studii českých vědců, zveřejněnou v časopise *Developmental Cell*, představuje jeden z jejích autorů, biolog Marek Jindra

Co určuje vývoj orgánů z jednotlivých buněk? Výzkumníkům ze dvou domácích pracovišť Akademie věd ČR – Biologického centra v Českých Budějovicích a Ústavu molekulární genetiky v Praze – se podařilo odhalit část tohoto tajemství. Náš výzkum překvapivě ukázal, že podobný molekulární mechanismus určuje vývoj pohlavních orgánů u jednoduchých červíků stejně jako u lidí.

Na počátku jedna buňka

Dokonce i tak složitý mnohobuněčný organismus, jakým je člověk, pochází z jediné buňky, z oplozeného vajíčka. Jejím dělením vzniká embryo. Buňky embrya se dále množí, avšak v procesu zvaném diferenciací získávají různé vlastnosti, až se konečně stanou součástí tkání a orgánů nového organismu.

Ale jak je zaručeno, že každá buňka správně zvolí svůj osud tak, aby byla funkční jednotkou jater, mozku nebo srdce? Tato otázka je velkou výzvou pro moderní biologii. Odpovědi na ni přitom nemají význam jenom pro pochopení vývoje organismu, ale i pro lékařství. Chybná diferenciací nebo ztráta normálních vlastností buněk totiž vede k patologickým poruchám včetně rakovinného bujení.

Jelikož lidský organismus je příliš složitý a nelze s ním libovolně experimentovat, využívá věda tzv. modelových organismů. Jedním z nejjednodušších je hádátka *Caenorhabditis elegans*. Je to milimetr dlouhý, průhledný červík, jehož největší výhodou je snadná genetická manipulace: jednotlivé geny můžeme umlčovat, a tím zjišťovat jejich úlohu. Hádátka je navíc unikátní v tom, že přesně známe počet a osud

všech jeho 959 buněk. Tyto buňky totiž v každé generaci prodělávají totéž dělení, mají tentýž rodokmen. Buňky svalů, střeva nebo pohlavních orgánů vždy pocházejí ze stejných mateřských buněk, a každá buňka má své místo a jméno. Taková znalost je u sta biliónů (10^{14}) buněk člověka nemyslitelná. Proto je hádátka ideálním modelem pro studium určení buněčného osudu.

Co určuje osud buňky

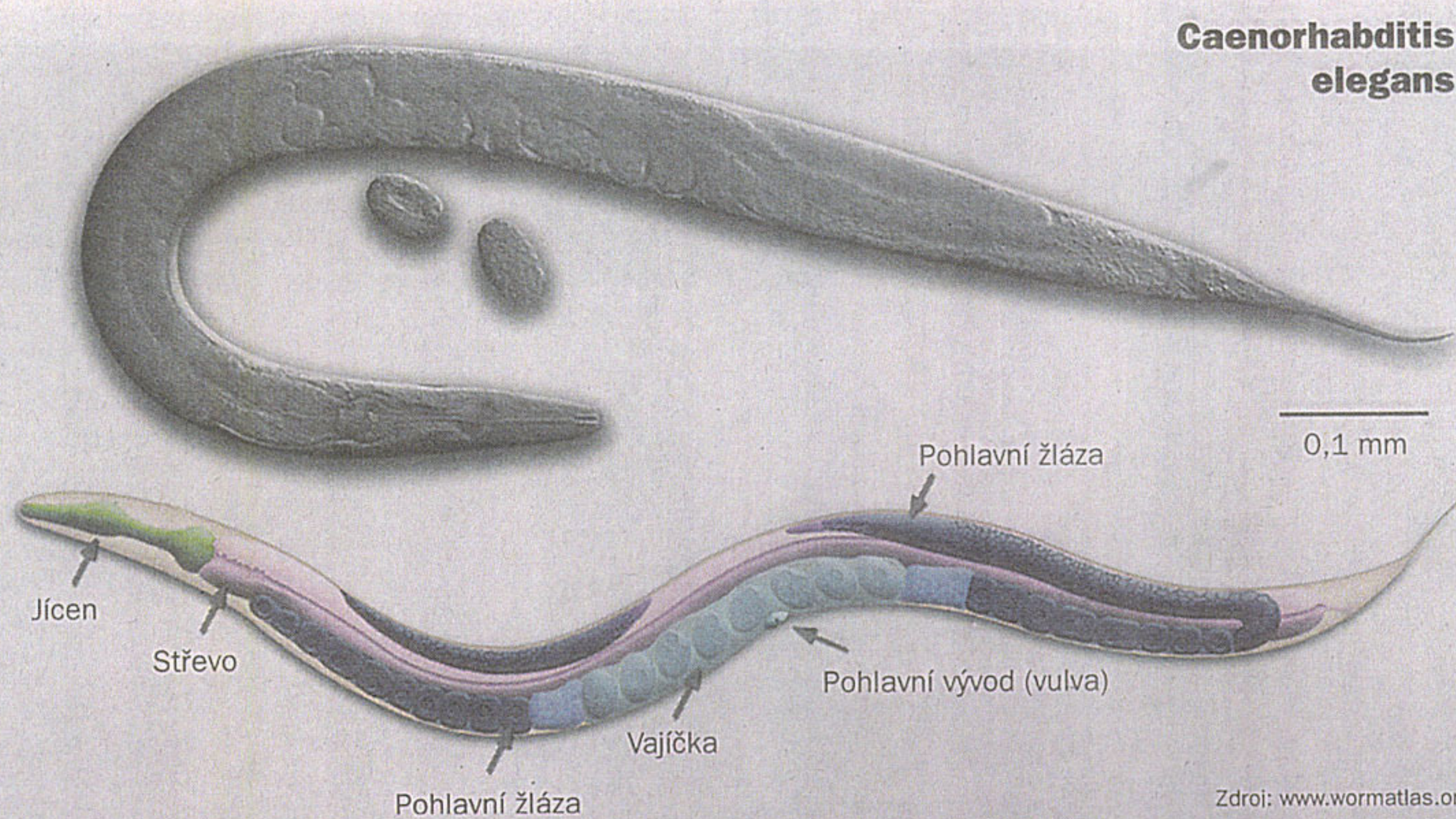
Čím je vlastně osud buňky určen? Je to jednak její původ nebo rodokmen, což dobře vidíme právě na příkladu hádátka, jednak signály, které dostává z okolí. Buňky totiž se svým prostředím komunikují, například prostřednictvím signálních bílkovin a hormonů. Mezibuněčná signalizace má pro vývoj organis-

mů zásadní význam, což dokládá i to, že signální molekuly a jejich receptory jsou všem živočichům společné. Příkladem je signální bílkovina zvaná Wnt, jež podmiňuje stejně tak vývoj křídel u hmyzu jako regeneraci končetin u obojživelníků nebo vývoj kmenových buněk střeva u lidí.

Ale zpět k otázce, jak mohou z jedné buňky vzniknout dvě dceřiné buňky s různými vlastnostmi, čili k podstatě diferenciací: pozoruhodným příkladem toho, jak dělení jediné mateřské buňky podmiňuje stavbu celého orgánu, je pohlavní žláza hádátka. Každá z dcer této buňky nabývá jeden ze dvou možných osudů: jedna dcera, nazvěme ji D, bude řídit vývoj vajíček a spermií, zatímco druhá dcera, jménem P, dá vzniknout pohlavnímu vývodu (tzv. vulva). Tento normální vý-

voj vyžaduje výše zmíněnou signalizaci Wnt. Umělé přerušení této signalizace způsobí, že místo nestejných dcer D a P vzniknou dvě stejné buňky P, které obě podmiňují vytvoření vulvy; zato nevznikne ani jedna buňka D, která by umožnila vývoj vajíček a spermií. Červíci tak mají více pohlavních vývodů, jsou však neplodní.

A zde je počátek našeho nového zjištění. Zeptali jsme se totiž, zda může nastat i opačný případ, tedy zda z mateřské buňky mohou vzniknout dvě stejné dcery D na úkor buněk P. Celkem náhodou, jak už to ve vědě chodí, se ukázalo, že právě takovou poruchu způsobuje umlčení genu známého pod zkratkou NHR-25: bez tohoto genu obě dcery zvolily osud D, zatímco žádná buňka P nevznikla. Tentokrát měli červíci nadpočetné pohlavní žlázy s



IDEÁLNÍ MODEL. Hádátka *Caenorhabditis elegans*. Modelový organismus, u něž známe všechny orgány i buňky. ILLUSTRACE: WORMATLAS (HTTP://WWW.WORMATLAS.ORG)

Caenorhabditis elegans

Zdroj: www.wormatlas.or

vajíčky, zato však žádné pohlavní vývody, kudy by mohli vajíčka naklást.

Jako další krok jsme vyřadili z činnosti zároveň gen NHR-25 i signalizaci Wnt. V tomto případě hádátka vyvinula normální pohlavní žlázu i vulvu. To je důkaz, že signalizace Wnt a gen NHR-25 musí působit v rovnováze, má-li být správná volba obou buněčných osudů zajištěna. Tento výsledek nebylo možné nijak předvídat nebo naplánovat. Opět se ukázalo, že biologie dodnes zůstává plná tajemství a překvapení.

A jaký je význam právě popsaného objevu? Pro jeho pochopení je třeba vysvětlit, co se pod zkratkou NHR-25 skrývá. Je to jeden z hormonálních receptorů, důležitá regulační bílkovina, kterou rovněž najdeme u všech živočichů od medúzy po člověka. U savců tento receptor odpovídá za produkci hormonů a za pohlavní vývoj. Zajímavé je, že receptory typu NHR-25 spolupracují se zmíněnou signalizací Wnt nejen u hádatek, ale také u savců. Narušení této kooperace způsobuje u myši, ale dokonce i u lidí abnormální pohlavní vývoj, vedoucí až ke zdánlivému hermafroditismu.

Hádátka, i člověk

Výzkum tak přinesl nečekané zjištění, totiž že podobná funkční souvislost mezi stejnými geny se uplatňuje u tak vzdálených živočišných druhů, jako jsou hádátka a člověk, a že u obou řídí normální vývoj pohlavních orgánů. Mechanismus působení receptoru NHR-25 se tak zachoval po stovky milionů let, které v evolu-

ci člověka od hádatka oddělují.

Studium hádatek nám prozradilo ještě něco navíc. Díky tomu, že v těle červíka můžeme rozpoznat a označit každou jednotlivou buňku, mohli jsme na tomto modelu ukázat vliv bílkoviny NHR-25 na osudové rozhodnutí konkrétní buňky. Dosáhnout takového stupně rozlišení by například u živé myši bylo nesmírně obtížné, výzkum s pomocí hádatek je i nesrovnatelně levnější.

Přínos naší práce bych shrnul asi takto: Vývoj organismu a jeho onemocnění představuje mozaiku o milionech kamínků – tak složitou, že nikdo nevidí celý ob-

raz. My jsme do té mozaiky vložili dosud chybějící kousek, který je jen krůčkem k pochopení celku. Princip kooperace genů při rozhodování o osudu buňky, který jsme objevili, je však obecně platný a nepochybně souvisí se správným vývojem a zdravím člověka. Spekulace o tom, zda, kdy, jak a kým budou naše poznatky využity v praxi, jsou ale předčasné, a tak je tomu u základního výzkumu vždy.

Podrobný mechanismus působení receptoru NHR-25 se našemu buďovickému pracovišti podařilo dešifrovat ve spolupráci s laboratoří Dr. Vladimíra Kořínka na Ústavu molekulární genetiky AV ČR v Praze. Studie, která právě tento týden vyšla v prestižním světovém časopise *Developmental Cell*, je tak ryze českým úspěchem na mezinárodním vědeckém poli.

MAREK JINDRA

Doc. RNDr. Marek Jindra, CSc., působí v Biologickém centru AV ČR v Českých Budějovicích

Narušení spolupráce hormonálního receptoru a signalizace Wnt způsobuje abnormální pohlavní vývoj u myši, ale i u lidí