

GENETICKÁ REGULACE VÝVOJE ORGÁNŮ A PROGRAMOVANÉ BUNĚČNÉ SMRTI

NOBELOVA CENA ZA FYZIOLOGII/MEDICÍNU V ROCE 2002

Z jediného oplozeného vajíčka (zygoty) vznikají miliardy buněk dospělého organismu. Ty se kromě dělení dále diferencují (rozdělují) a tvoří stovky různých buněčných typů se specifickou funkcí v jednotlivých tkáních. K masivnímu buněčnému dělení však dochází nejen během embryonálního vývoje, ale i u dospělého organismu během každodenní obnovy tkání. Pro udržování tkáňové homeostázy je nutné balancovat tento vysoký nárůst buněk jejich kontinuální eliminací.

Stále podrobnější zkoumání života na buněčné a molekulární úrovni je dáno jednak technickými možnostmi, ale především neustálým doplňováním mozaiky informací. Vynález mikroskopu v 17. století učinil buňky poprvé viditelnými, elektronový mikroskop umožnil rozlišení detailů buněk. V první polovině devatenáctého století se zrodil obor buněčné biologie a o sto let později otevřel objev struktury DNA cestu prudkému rozvoji tohoto oboru na molekulární úrovni. Fenomén programované buněčné smrti však zůstával dlouho nedoceněn. Možná to bylo dáno skutečností, že život sám přináší tolik tajemství, že smrt byla brána pouze jako nezbytný pasivní konec zázraku života.

Zásadní zvrat v opomíjení důležitosti buněčné smrti jako aktivního procesu v kontinuitě života mnohobuněčného organismu znamenal rok 1972, kdy byla popsána nejvýznamnější cesta programované buněčné smrti, tzv. apoptóza. Aktuální prudký rozvoj výzkumu a aplikací v této oblasti je dán především skutečností, že smrt buňky cestou apoptózy je způsobena aktivací specifických geneticky kódovaných biochemických drah vedoucích k zániku buňky.

Každá buňka mnohobuněčného organismu je naprogramována k sebedestrukci, což je důležitý faktor pro regulaci homeostázy na úrovni organismu. Tyto dráhy buněčné smrti musejí být během života buňky spolehlivě potlačeny a naopak bezchybně spuštěny při nezbytné eliminaci této buňky. Dráhy programované buněčné smrti zahrnují nejenom proteiny (enzymy), které se účastní vlastní exekuce, ale také přesné regulace tohoto programu a dále faktory podílející se na likvidaci a recyklaci buněčného těla. Znalost těchto drah a mezibuněčných komunikačních mechanismů pak umožňuje cílené zásahy v procesech, kde hraje programovaná buněčná smrt klíčovou roli.

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

S. BRENNER - USA R. HORVITZ - USA JOHN SULSTON - UK

Sydney Brenner použil hlístici *Caenorhabditis elegans* jako ideální model pro studium buněčné diferenciaci a vývoje orgánů. Tělo tohoto asi 1 mm velkého živočicha sestává z přesně daného počtu buněk (959), jehož je docíleno přesně řízeným buněčným dělením a likvidací určitých buněk cestou programované buněčné smrti.

Robert Horvitz využil tento model pro výzkum genetického programu řídicího buněčnou smrti. Dále identifikoval první „geny buněčné smrti“, označené jako *ced-3* a *ced-4* a ukázal, že jsou nezbytné pro její průběh. Později objevil také gen zabraňující buněčné smrti – *ced-9*. Obdobné geny byly později nalezeny také u člověka (např. *ced-9* odpovídá *Bcl-2*) a ukazují vysokou evoluční konzervovanost genetických mechanismů programované buněčné smrti.

John Sulston vyvinul techniku studia buněčných linií u *C. elegans* a potvrdil přesné řízení buněčné smrti. Každá buňka mnohobuněčného organismu je naprogramována k sebeustrukci, což umožňuje řízené spouštění tohoto programu na správném místě a ve správný čas. Následkem chybných regulací tohoto programu jsou vývojové poruchy jako např. syndaktylie; rezistence k programované buněčné smrti je spojena s výskytem nádorových a autoimunitních onemocnění, zvýšená senzitivita pak s neurodegenerativními chorobami. Poznání mechanismů buněčné smrti ale také otevírá možnosti terapií těchto závažných onemocnění.