

## Ze současné medicíny

# Kdy vzniká lidský život?

AUGUSTIN SVOBODA

Otázka, kdy vzniká lidský život, by snad ani v univerzitním prostředí neměla padnout, vždyť z biologie si snad všichni pamatujeme, že lidský život, tak jako život jiných živých organismů, s výjimkami nepohlavního rozmnožování, začíná splynutím pohlavních buněk. Od tohoto okamžiku je pak zřejmá kontinuita lidského života až do okamžiku smrti. Naneštěstí není odpověď na tuto otázku tak jednoduchá. Nebo správněji: odpověď byla jednoduchá, dokud ji nezkomplikovaly nové poznatky reprodukční biologie, jak se toto odvětví biologie rozmnožování nazývá. Početí nového lidského života bylo dlouho zahaleno tajemstvím a z úcty a bázně k tomuto „počátku“ nebylo dlouho předmětem vědeckého bádání. Věda druhé poloviny 20. století však přestala mít takové zábrany a lidská reprodukce se začala studovat jako reprodukce jakéhokoliv jiného savce. Nejprve se začalo s oplozením *in vitro*, tedy ve „zkumavce“, později přišlo klonování a další manipulace jak s pohlavními buňkami, tak s časnými zárodky. V laboratoři se podle plánu experimentátorů mohou nyní lidské pohlavní či somatické buňky spojit, dá se nastartovat vývoj lidského embrya a ten je možno buď přerušit, nebo ukončit, případně z něj odebrat např. jednu blastomeru nebo kmenové buňky. Tajemno či bázeň a úcta jaksi ustoupily „předmětnému“ zkoumání a badatel má před sebou jen více nebo méně organizovaný shluk buněk. Toto experimentování otvírá prostor pro nové pohledy na lidskou reprodukci a k staronovým otázkám, odkdy je normálně se vyvíjející lidské embryo člověkem v sociálním, právnickém, filozofickém nebo náboženském smyslu, přibýly otázky další: Jaký statut má lidský zárodek vyvíjející se ve zkumavce či zárodek ve zmrazeném stavu, jak pohlížet na manipulace s umělou zygotou či partenogeneticky se vyvíjejícím zárodkem? Nebo otázky jiné: Je život vznikající *in vitro* stejně kvalitní jako život vzniklý *in vivo*? Není to jen embryonální tkáň jako obdoba tkáňových kultur? Jak je to s individualitou embrya, když se může tato tkáň dělit či spojovat? Může být lidský život konzervován?

Tyto a podobné otázky zneklidňují sice jen malou část lidské společnosti, tím však se jejich závažnost nezmenšuje. V tomto článku bych rád shrnul novější poznatky o počátcích biologického vývoje lidského zárodku a nabídl těm, kdo o těchto otázkách přemýšlejí ze sociálního, právního, filosofického či náboženského hlediska, věcné argumenty pro tvrzení, že lidský život začíná vskutku oplozením vajíčka spermií, že každé embryo je biologicky jedinečné a že život člověka je kontinuálním procesem od okamžiku oplození až do smrti.

## Individualita gamet

Lidské pohlavní buňky, gamety, stejně jako gamety jiných živočichů vznikají ze zárodečných buněk mužských (spermatogonií) a ženských (oogonií). Spermatogonie se dělí normálním dělením, mitózou, po celou dobu reprodukční aktivity muže. Část spermatogonií však vstupuje do zvláštního typu dělení, do meiózy, která končí tvorbou spermatid s polovičním počtem chromozomů. Haploidní spermatidy pak diferenciačním procesem vyžívají na spermie. Oogonie se množí ve vaječniku pouze v embryonálním období, od 3. měsíce těhotenství do porodu. Tyto buňky vstupují rovněž do meiózy, která se však zastaví a pokračuje v individuálních oocytech v průběhu ovulačních cyklů ženy. Meióza se zcela dokončí pouze ve vajíčku, které je oplozeno spermií. Oogeneze, vývoj vajíčka, tedy proběhne v plném rozsahu jen u malé části populace oocytů, zatímco spermatogeneze probíhá poměrně intenzivně (v 1 ml ejakulátu je přítomno asi 40 milionů spermií).

V průběhu meiotického dělení probíhají tři geneticky významné procesy: redukce počtu chromozomů (haploidizace), přestavba individuálních chromozomů (crossing-over) a rozchod chromozomů do nových kombinací. Crossing-over a segregace chromozomů jsou procesy, které zajistí genetickou individualitu každé gametě. Např. 2 sady chromozomů v lidské spermatogonii (jedna sada je tvořena 23 chromozomy) mohou dát vznik  $2^{23}$  kombinovaných sestav chromozomů v haploidních spermiích. Vezme-li v úvahu přestavbu chromozomů v průběhu crossing-over, je téměř jisté, že neexistují 2 spermie se stejnou sestavou genů na chromozomech. Podobně je téměř jisté, že se nevyskytnou 2 vajíčka s naprosto stejným genomem.

Za pozornost stojí i individualita výbavy cytoplazmy vajíčka. Je v ní připravena ribonukleová kyselina (RNA) nesoucí informaci pro počátek vývoje oplozeného vajíčka, např. pro orientaci osy těla a pro kontrolu prvních buněčných dělení. Tyto molekuly RNA jsou zvlášť upraveny a vyskytují se pouze ve vajíčku. Pro úvodní stadia vývoje zárodku je důležité také prostorové rozložení této RNA.

## Oplození a individualita zygot

První fází oplození je proniknutí spermie do vajíčka, ze kterého vzniká zygota. Spojování obou pohlavních buněk je naprogramováno jako kaskáda interakcí specificky lidských bílkovinných molekul na povrchu gamet i v jejich cytoplasmě. Spermie pronikne až k plazmatické membráně vajíčka a membrány obou gamet spolu splynou. Do cytoplazmy vajíčka proniká jen jádro spermie, tedy žádná jeho RNA nebo mitochondrie. Po spojení se spermií se povrch vajíčka změní (dojde k tzv. kortikální reakci) a další spermie přes membránu vajíčka již neproniknou.

V cytoplasmě vajíčka jsou nyní přítomna dvě jádra: jádro vajíčka a jádro spermie, obě s haploidním počtem chromozomů. Podle zastoupení jednoho ze dvou pohlavních chromozomů ve spermii (X nebo Y) je určeno pohlaví zygoty a celého organismu, tedy ženská kombinace XX nebo mužská XY.

V obou jádrech dochází v krátké době po oplození k replikaci DNA, zdvojují se chromozomy, rozpadá se jaderný obal, vytváří se dělicí vřeténko a chromozomy se shromažďují v ekvatoriální rovině. To je okamžik, kdy se i viditelně smísí genetická výbava otcovské a mateřské pohlavní buňky do jednoho jádra. Chromozomy se pak rovnoměrně rozdělí do dvou jader, následuje rozdělení cytoplazmy zygoty a vznikají 2 blastomery. Tím je zahájeno rýhování (dělení) vajíčka.

Splynutím geneticky jedinečných gamet vzniká také geneticky jedinečná zygota. Jestliže každá z gamet má  $2^{23}$  možností kombinace chromozomů, pak počet možných variant chromozomálních kombinací v zygotě se dá vyjádřit číslem  $2^{46}$ , což je 14místné číslo (asi 70 bilionů). Počet možných chromozomálních kombinací tedy mnohonásobně převyšuje počet obyvatel naší planety (v uvedeném počtu kombinací nejsou ještě zahrnuty přestavby chromozomů v důsledku crossing-overu). Na základě této skutečnosti můžeme říci, že sestava genů v zygotě, která vznikne splynutím dvou gamet, je naprosto jedinečnou a neopakovatelnou událostí, tak jako je naprosto jedinečnou a neopakovatelnou událostí vývoj každé zygoty, tedy vznik každého lidského života.

## Další vývoj zygoty a jeho specificky lidský charakter

Rýhováním vajíčka je zahájen sled buněčných dělení, který bude probíhat pod stálou kontrolou genetických mechanismů vlastně až do smrti člověka. V průběhu tohoto individuálního vývoje se bude realizovat specificky lidská genetická informace geneticky jedinečné zygoty.

První rýhovací dělení proběhne asi 30 hodin po oplození. Každá z obou blastomer se opět dělí, až se vytvoří morula, tvořená 12-16 blastomery, a z ní další stadium – blastocysta. Ta je tvořena obalovou vrstvou buněk – trofoblastem a uvnitř je buněčný shluk, embryoblast. Právě z buněk embryoblastu se budou v dalších stadiích diferencovat zárodečné listy, tkáňe a orgány. To se začne uskutečňovat v době, kdy je blastocysta již zanořena do děložní sliznice. V následujících dnech probíhají další a další buněčná dělení, buňky se diferencují (specializují) jak morfoloogicky, tak i funkčně, přesouvají se z jednoho místa na druhé a dokonce celé soubory buněk programově odumírají. Prostorová organizace buněk vede k vytváření tkání a orgánů, embryo se postupně proměňuje na plod a po porodu je z něj novorozenec.

Způsob utváření zárodečných listů a formování tkání a orgánů je fylogeneticky konzervován, takže po morfoloogické stránce jsou časná embrya

savců či obratlovců velmi podobná. Jisté ovšem je, že se v lidské zygotě od počátku odvíjí specificky lidský vývojový program a nenarodí se nic jiného než člověk. Je jasné, že pro jeho další rozvoj je třeba ještě další péče, jak ostatně o mláďata jiných vyšších živočichů, ale rozhodně se nenarodí „živočich“, jak odeznělo nedávno v jedné polemice v denním tisku (LN 26. 7. 2004). Výzkum z posledních let ukázal mnoho detailů mechanismu vývoje lidské zygoty: byly identifikovány geny, jejichž produkty rozhodují o prostorové orientaci zárodku, tj. kde bude hlavový, kde kaudální konec, břišní a hřbetní strana, kde budou jednotlivé orgány, jak se rozdělí párové orgány aj. Je velmi zajímavé, že v neoplozeném vajíčku lze sice identifikovat dva póly – animální a vegetativní hemisféru, ale vniknutí spermie navodí zvláštní rotační pohyby cytoplasmy, které definují hlavový a kaudální pól a místa, kde se budou utvářet jednotlivé zárodečné listy. U hmyzích embryí byly zjištěny 3 skupiny genů, jejichž produkty řídí časný vývoj embryí. Podobné geny se zjišťují také u lidí, odhaduje se, že existuje více než sto takových genů.

Embryogeneze je tedy programována. Jaký způsobem se však program uskutečňuje? Zcela jistě to není prosté kopírování či postupný růst podle nějakého vzoru (homunkulus), ale vývojová mechanika, tak jako celá kniha života, je dána pouze v receptech, v genech zygoty a buněk z ní vzniklých. Embryo tedy nevzniká náhodnými interakcemi biopolymerů nebo buněk. Jeho postupný vývoj se ani nepodobá vlně padajících kostek domina. Je téměř jisté, že to budou spíše vnější signální molekuly, které interagují s genetickou informací embryonálních buněk a řídí její expresi včetně produkce dalších signálních molekul pro následující vývojový krok. Klíčovou vlastností je schopnost buněk se dělit (buňky se chovají v jistém smyslu jako reprodukční automat) a plasticita fenotypu embryonálních buněk, ze kterých může vzniknout podle potřeby jakákoliv specializovaná buňka. Experimentální embryologové jsou již dnes schopni tuto vývojovou plasticitu uchovat a případně využít i v buňkách pěstovaných in vitro (kmenové buňky).

Ve světle těchto poznatků se zdá přinejmenším nepochopitelné, že se někteří badatelé pokoušejí definovat vývojovou individualitu embrya na základě objevení se některých skupin buněk či tkání. Jedním z takových kritérií je ukončení implantace embrya do děložní sliznice, tj. zhruba ve 14. dnu stáří zárodku, nebo objevení se neurální destičky ve stejné době. O tuto definici individuality se pak v některých státech opírá legislativa, která v tomto intervalu dovoluje jako eticky přístupné manipulace se zárodkem, včetně experimentů a také odběru kmenových buněk. Z toho, co bylo uvedeno o jednotlivých krocích ve vývoji zygoty, je zřejmé, že každé dělení, každý přesun buněk, každá diferenciační změna je novou skutečností, novou kvalitou, a tedy skončení nidace či organizace buněk do neurální ploténky nejsou kvalitativně odlišné od předcházejících stadií. 14. den po oplození jako období vzniku lidské individuality nebo jiné ča-

sové údaje, vyznačující objevení se jiných kritérií „lidskosti“ embrya nebo plodu, jsou stanoveny naprosto uměle. Neobstojí ani další argumenty: bylo např. zjištěno, že do pozdního 4buněčného či do časného 8buněčného stadia není aktivován genom zygoty (nedochází k transkripci). To by snad bylo důkazem, že genetická jedinečnost není do tohoto období realizována, neboť vývoj embrya je řízen podle RNA přicházející ještě z vajíčka. Tento závěr je velmi nepřesný a zkratkový, neboť zásadním impulzem pro realizaci informace z RNA vajíčka je jeho spojení se spermií. Jsou to geny spermie, které v kooperaci s geny vajíčka spustí mitotické dělení, diferenciální procesy naprogramované v RNA vajíčka a další změny.

Jedním z dalších argumentů pro názor, že lidský zárodek není zpočátku ještě zcela lidsky determinován, je zjištění, že za fyziologických podmínek zhruba polovina embryí odumírá v prvních dnech vývoje (0,5-1 potrat na 1 porod). Z experimentů *in vitro* je rovněž zjištěno, že u některých zygot není aktivován genom vůbec a zárodek se tudíž nevyvíjí. Ani tyto argumenty neobstojí. Smrt je do lidského života naprogramována a tento program se může realizovat již ve stadiu zygoty nebo u 80letého člověka.

### **Kontinuita lidského života od početí až do smrti**

Individuální vývoj člověka nekončí narozením, ale pokračuje přes známé fáze dětství, dospívání až ke stárnutí a až do smrti. Tedy i po narození je třeba dalších a dalších nových „receptů“, tedy přečíst další části genetické informace pro růst organismu, pro přípravu na reprodukční fázi, ale také např. i pro stárnutí. U řady jiných živých organismů, např. u kvasinek, hmyzu a červů, byly zjištěny geny, které určují délku života. Obdobné geny se dají najít i v genomu člověka. Bylo zjištěno, že u syndromů předčasného stárnutí jsou mutovány právě tyto geny. Je pozoruhodné, že délka lidského života je „odměřována“ i v jednotlivé buňce: buňky z embryonální lidské tkáně se mohou při kultivaci *in vitro* rozdělit 50-70krát, zatímco buňky z tkáně dospělého člověka třeba jen 30krát. Jisté je, že genetický program představuje jen základní rámec individuálního vývoje a je mnoho faktorů, které tento vývoj mohou optimalizovat nebo redukovat.

### **Uměle vytvořené zygoty**

Experimentální biologové prokázali, že jádro somatické (tkáňové) buňky po přenosu do cytoplasmy enukleovaného (jádra zbaveného) vajíčka může fungovat jako jádro v přirozeně vzniklé zygotě. Tato uměle vzniklá zygota se může vyvíjet a dát vznik celému organismu. I když dosavadní úspěšné pokusy byly provedeny pouze na zvířecích modelech, zdá se, že tato technika by se mohla aplikovat i na buňky lidské (pokusy tohoto typu byly již údajně provedeny). Bez ohledu na etický rozměr těchto pokusů je

zřejmě, že cytoplasma vajíčka může nějakými mechanismy reprogramovat již rozběhnutý diferenciací program tkáňové buňky a nastavit nový počátek individuálního vývoje. Z genetického hlediska je sestava genů tkáňové buňky stejná jako sestava genů zygoty, neboť jejím dělením tkáňová buňka vznikla. Z hlediska čistě biologického není tedy pochyb o tom, že i tato uměle vytvořená zygota může realizovat „lidský“ vývojový program podobně jako přirozeně vzniklá zygota. Zda se ovšem bude program realizovat bezchybně, známo není. Vývojoví biologové ví už o mnoha důvodech, které by mohly vývoj jedince z uměle vytvořené zygoty komplikovat. Opakováním přenosu jader tkáňových buněk do enukleovaných vajíček by mohly vznikat genetické kopie organismů – klony, neboť jádra pocházejí z geneticky identických buněk (nedochází k rekombinacím). Čistě teoreticky by však klonované buňky či jedinci mohli vykazovat jakousi individualitu, danou např. cytoplasmatickými faktory nebo odlišným stupněm reprogramování genomu.

Zcela nedávno bylo referováno o jiném typu umělé lidské zygoty, která vznikla z neoplozeného vajíčka po chemické aktivaci. U nižších živočichů je vývoj jedince z neoplozeného vajíčka znám pod pojmem partenogeneze. Lidské vajíčko je před vlastním oplozením ještě diploidní (meióza se dokončí až po vniknutí spermie), mělo by tedy mít kompletní, tedy diploidní genom, podobně jako kterákoliv z tkáňových buněk. Do jaké míry se diploidní jádro vajíčka liší nebo shoduje s jádrem diploidní tkáňové buňky, není známo, ale – opět teoreticky – i partenogeneticky vzniklá zygota by mohla realizovat lidský vývojový program.

## Závěrem

Jsem si samozřejmě vědom, že člověk je determinován nejen biologicky, ale že má i dimenzi sociální, psychickou i spirituální. Budeme-li se tedy ptát, kdy vzniká člověk, nemůže sama biologie dát definitivní odpověď, ale bude třeba vzít v úvahu argumenty sociální, právní, filozofické i náboženské. Podobně, budeme-li se ptát, kdy začíná personální bytí člověka, i zde musí přírodní věda přenechat kompetentní odpověď na filozofii a teologii. Argumentace těchto disciplín jsou však často velmi obecné a lze je obtížně definovat, zejména také proto, že jsou interpretovány z odchylných výchozích pozic. Jejich úvahy mají však své oprávnění, neboť fenomén člověka zjevně přesahuje možnosti experimentálního poznávání. Biologická podstata člověka je však nepochybná a zúží-li se otázka na to, kdy vzniká lidský život, zdá se mi, že nejpřesněji na ni mohou odpovědět právě biologové: lidský život vzniká od početí.