

Biomakromolekuly v systému života

JAN ŠMARDA

Otázka, co je to život, je pravděpodobně tak stará, jako člověk (*Homo sapiens fossilis*); a generace za generací vrtá hlavou i člověku současnému.

Pokud jde o mne, napsal jsem v této souvislosti mj. článek „Co dělá živou soustavu živou“ (*Universitas* 31, 1998, č. 3: str. 14–16), v němž jsem se zamýšlel nad otázkou, jsou-li živé viry – podbuněčné komplexy molekul. O virech jsem pak psal na stránkách tohoto periodika ještě jednou; v článku „Viry a nádory“ (*Universitas* 42, 2009, č. 4: str. 31–36) jsem se z hlediska molekulární genetiky soustředil na vztah virů ke vzniku lidských nádorů.

Dnes se podívejme na viry z úhlu daleko obecnějšího: podívejme se na místo virů a ještě jednodušších molekulárních útvarů v systému života na Zemi.

Úvodem by asi bylo vhodné vymezit si pojem život z hlediska dnešních vědomostí. Zde si však musíme bohužel připustit, že formulovat vědecky fundovanou definici života ani dnes ještě nikdo neumí. Život je prostě vědecká kategorie, nelze jej definovat na základě kategorie jiné.

Pro svůj záměr si ovšem můžeme dovolit definici života obejít tím, že charakterizujeme pojem živá soustava (živý systém); a ten můžeme definovat více méně přesně a beze zbytku. Každá živá soustava je hmotný, trojrozměrný objekt, který jeví:

- 1/ charakteristické látkové složení z nukleových kyselin a proteinů;
- 2/ tímto chemickým složením danou schopnost autoreprodukce;
- 3/ touto autoreprodukcí se projevující dědičnost.

Definice živé soustavy nám pak umožňuje odhalit, že všechno, co je živé, je vytvářeno nesmírně složitým souborem struktur a funkcí – a současně si uvědomit i to, že všechny živé soustavy lze zařadit do určité úrovně jinak nepřehlédnutelného systému, jehož základním prvkem je buňka. Svět živých soustav je ovšem nesmírně rozsáhlý, složitý – a ve své složitosti hierarchický.

Každá buňka, každý organismus jsou živé, dokud nezemřou. (O těch, které svůj život již ukončily, odumřely, zde hovořit nebudeme. Vše, co si řekneme, se bude týkat živých soustav opravdu žijících.) Pokládáme za daný axiom, že každá živá soustava je omezena a vymezena jako hmotný útvar ve trojrozměrném prostoru, ale současně i v toku času. Vše živé žije jen od svého začátku – zrození – do stejně zákonitého konce – smrti.

Živá buňka jeví ovšem celou řadu strukturních i funkčních znaků, které ji právě jako živou charakterizují. Je soustavou otevřenou: probíhá v ní látková, energetická a informační výměna mezi ní a jejím prostředím – a mezi jejich příjmem z prostředí a výdej zpět do prostředí je vložena jejich přeměna (metabolismus). Ustavičně v ní probíhá pohyb – a pokud je schopna lokomoce, pak se aktivně pohybuje i jako celek. Její metabolismy i její genetické informace ji

umožňují aktivně růst – a přitom po dosažení geneticky určeného bodu růstu se rozdělí, většinou na dvě buňky dceřinné, s mateřskou identické. V každé rovině své strukturní hierarchie je živý systém (a tedy i buňka) nesmírně variabilní – vždy za využití omezeného počtu svých základních stavebních i funkčních jednotek. Buňka registruje informační signály ze svého prostředí a vhodně na ně reaguje – je dráždivá. A všechny své biologické procesy – včetně pohybu – sama koordinuje a účelně řídí.

To vše živá buňka dovede a svědomitě provádí. Ponechme teď stranou upozornění, že může existovat jako samostatný (jednobuněčný) organismus nebo jako prvek organismu mnohobuněčného. Jedno- i mnohobuněční jsou živočichové i rostliny. U mnohobuněčných k funkcím každé buňky přistupují ještě ty, jež vyplývají ze vzájemných vztahů a interakcí s ostatními buňkami organismu.

Buňka je tedy nejen systémovým prvkem, nýbrž i subsystémem tkáně (u živočichů) resp. pletiva (u rostlin). Pojmy tkáň a pletivo jsou ekvivalentní. Tkáň resp. pletivo je ovšem subsystémem orgánu; každý orgán je tvořen specifickými tkáněmi (pletivy). Orgán je subsystémem orgánové soustavy – jako např. žaludek či játra jsou subsystémy trávicí soustavy člověka, plíce jeho soustavy dýchací, nadledvina jeho soustavy humorální, děloha jeho soustavy rozmnožovací atd. Orgánové soustavy ve svém organizovaném souboru vytvářejí (mnohobuněčný) organismus. Každý organismus je ovšem subsystémem populace organismů daného druhu, populace jedinců každého druhu je subsystémem společenstva druhů, to je subsystémem biocenózy – a konečně všechny biocenózy vytvářejí biosféru naší planety. A život jiný než pozemský neznáme, jakkoliv se jej poznat snažíme.

Můžeme se ovšem od buňky vydat také směrem opačným – k jejím subsystémům. Subsystémem buňky je buněčná organela (např. jádro buněčné, buněčná membrána či membránové morfologické a funkční organely, zejména mitochondrie, chloroplasty aj. – vesměs uložené v cytoplasmě, cytosolu). Každá organela je specificky organizovaným komplexem molekul, především biomakromolekul, tj. zejména proteinů a nukleových kyselin. (Takové komplexy vytvářejí např. makromolekuly dýchacích enzymů a jejich koenzymů na kristách mitochondrií. Jiným jejich příkladem jsou ribozomy, byť často bývají zařazovány již mezi organely.) Každá makromolekula je ovšem organizovaným komplexem molekul svých monomerů – molekul. Každou molekulu vždy tvoří atomy a subsystémy (prvky) atomů jsou atomové částice – jednak v atomovém jádře, jednak v jeho elektronových slupkách. A to už jsme hluboko ve fyzikálním světě hmoty. Sestupujeme-li tedy po tomto žebříčku hierarchické organizace života hlouběji a hlouběji do buňky, opouštíme svět biologie. (Opouštíme jej ovšem i tehdy, postupujeme-li po tomto žebříčku opačným směrem – nad biosféru planety Země.)

Kde je v této hierarchii hraniční předěl mezi živým a neživým?

Řekli jsme si už, že buňka je základním prvkem života, protože má už všechny jeho atributy. Vidíme však, že při sestupu po tomto žebříčku – po jednotlivých

stupních strukturní složitosti – v živých soustavách na jeho jednotlivých příčkách ubývá atributů charakterizujících život, až se octneme hluboko ve světě anorganickém, neživém. Která rovina organizace je tedy tou poslední ještě živou?

Buněčná organela vládne ještě širokým výběrem atributů života, funkční komplex biomakromolekul už výběrem velice omezeným. Ale může být ještě živá biomakromolekula sama? To si nikdo nikdy nedovolil říci. – Druhou možností ovšem je vyvodit, že nějaký elementární prvek života je skryt v každé molekule biogenního prvku. (Jako biogenní se označují chemické prvky, které vytvářejí hmotu bezpochyby živou – protoplasmu buněk.) V každém případě někde tady narážíme na nepřekročitelnou hranbu, uzavírající naše vědění.

A jaké místo tady náleží virům?

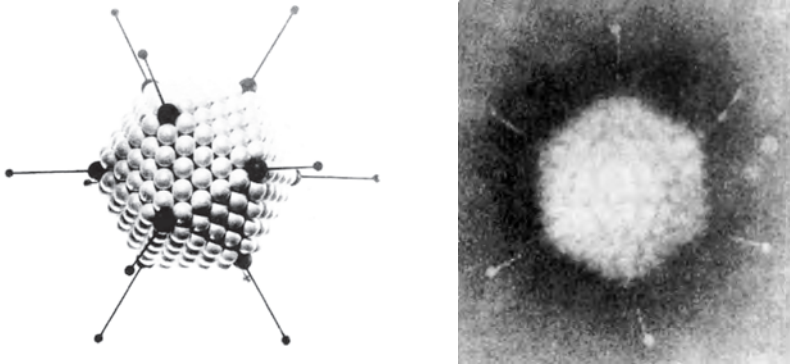
Viděli jsme, že do přirozené – na přirozeném vývoji založené – systémové hierarchie života nezapadají. Jsou to sice funkční komplexy biomakromolekul (vždy nejméně z nukleové kyseliny a proteinů), ale stojí mimo přirozenou hierarchii proto, že zdravá buňka virus nikdy neobsahuje. Virus nikdy nebyl vývojovým předstupněm buňky, není jejím subsystémem ani funkčním, ani strukturním. Evoluce života viry sice vytvořila, ale jen jako boční větve stromu života, nikoliv jeho kmene. Vytvořila je retrográdním, zjednodušujícím krokem, následovaným dalšími. A byl to patrně krok pro již existující buňku patologický. Příroda se jej dopustila teprve poté, co již existovaly alespoň první prokaryotní buňky a vyvíjely se v různé typy, hluboko v nejstarším geologickém období Země – v prekambriu, tj. v období někdy před asi 3,5–2 miliardami let.

Objev virů se rodil dlouho – teprve na přelomu 19. a 20. století našeho letopočtu. A když už se o nich vědělo, nevědělo se nic o jejich podstatě a tím méně o tom, jak vypadají; vědělo se jen to, že nejsou ke spatření ani nejkvalitnějším světelným mikroskopem. A trvalo dalšího půl století, než je lidské oko mohlo spatřit; muselo počkat, až Helmut Ruska zkonstruuje elektronový mikroskop – a to bylo až po 2. světové válce.

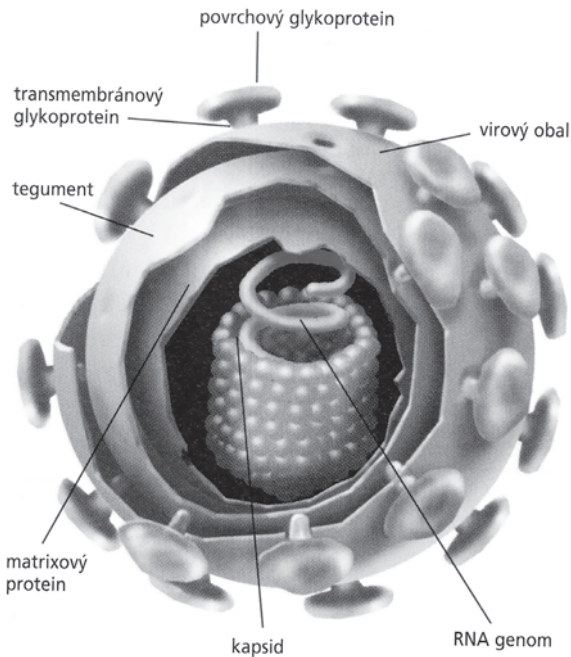
Dnes tedy víme, jak viry vypadají, a žasneme nad jejich morfologickou i funkční pestrostí, různorodostí. Žasneme nad ohromným bohatstvím světa organismů, který je pro naše oči neviditelný – světa organismů podbuněčných (obr. 1, 2).

Půlstoleté období poznatků o virech a jejich životních funkcích rozhodlo o tom, že jsme jejich výzkum zařadili mezi biologické obory, protože jsme je přijali mezi živé bytosti. A rozhodli jsme se tak proto, že splňují v úvodu formulovaná tři základní kritéria života – byť s omezením, že virus je intracelulární parazit, který se může reprodukovat pouze uvnitř živých buněk – svých hostitelů. A vědecké poznání jde dál. Koncem 20. století nám elektronová mikroskopie – spolu s molekulární genetikou a patologií rostlin – umožnila poznat, že existují také viroidy.

O viroidech jsem se zmínil již ve svém zmíněném článku v *Universitas* v roce 1998. Přípomenu tady proto jen krátce, že to jsou krátké makromolekuly



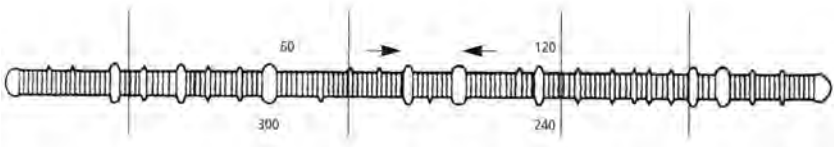
Obr. 1. Morfologie DNA-viru čeledi Adenoviridae. (Působí mj. zánětlivá nemocnění sliznic vnitřních orgánů, častá u mládeže.) Jeho kapsid je příkladem dvacetistěnové (ikozahedrání) symetrie proteinových kapsomer. Schéma (a), snímek z elektronového mikroskopu (b).



Obr. 2. Schéma morfologie složitého RNA-viru čeledi Retroviridae. (Působí mj. AIDS). I jeho kapsid má ikozahedrání symetrii proteinových kapsomer.

RNA s parazitickými vlastnostmi vůči rostlinným buňkám (pletivům, orgánům, organismům). Viroidy připomínají viry, a to tím, že infikují pletiva rostlin, především kulturních. Pronikají do jejich buněk, reprodukují se v jejich jádrech a působí tím jejich zánik.

Je dosud známo několik desítek viroidů. K nejnámějším z nich patří viroid vřetenovitosti bramborových hlíz (potato spindle tuber viroid, PSTV – obr. 3) či viroid bledosti plodů okurky (cucumber pale fruit viroid, CPFV). Nejčastějšími symptomy viroidových infekcí jsou vadnutí květů, listů či celých nadzemních částí rostliny, stáčení okrajů listů, mozaiková skvrnitost listů, jejich blednutí atd. – jde vesměs o příznaky shodné s příznaky virových infekcí. Přitom se přes veškeré (nemalé) úsilí prokázat i zde kauzální přítomnost patogenních virů nikdy nenašel jiný patogenní činitel, než tyto izolované molekuly



Obr. 3. Schéma molekulové stavby viroidu PSTV.

Jeho RNA má dva rozsáhlé úseky o téměř komplementární nukleotidové stavbě; komplementární nukleotidy obou se navzájem spojují vodíkovými vazbami, takže vzniká struktura podobná dvouřetězcové.

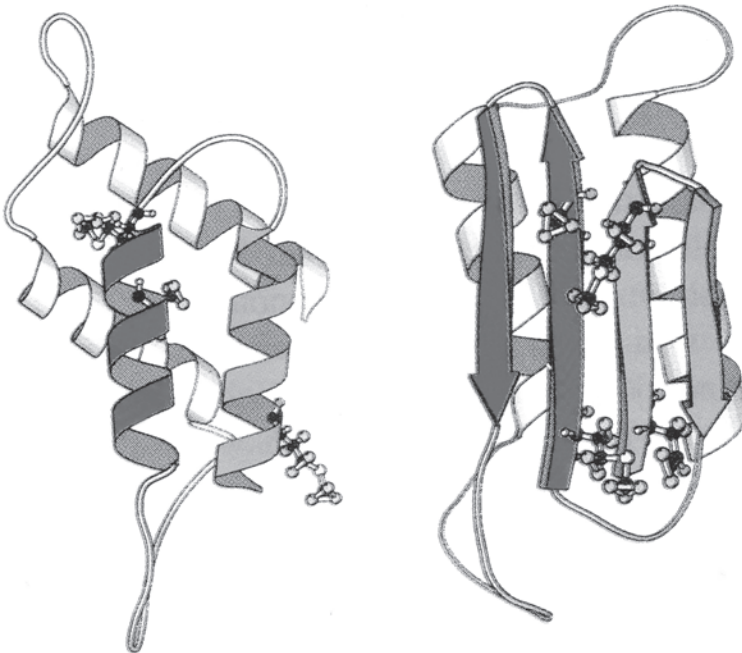
RNA – bez jakékoliv proteinové kapsidy či jiných organických molekul, jak jsou typické pro větší viry. Infekce se horizontálně přenášejí přímým dotykem i zemědělskými nástroji a přístroji; přenos hmyzem dosud prokázán nebyl. A je znám i přenos vertikální (genomem rodičovské rostliny na dceřinnou), hlavně infikovanými semeny.

Prostě: máme zde čisté molekuly RNA s biologickými efekty shodnými s efekty virů. A virům jsme statut objektů živých přiznali. Chceme-li tedy být důslední, musíme též statut přiznat i viroidům – a tak uznat, že i poměrně drobná makromolekula nukleové kyseliny je živá.

A ještě podivuhodnější je fenomen, který nám byl předložen k přemýšlení roku 1977 D. J. Gajduskem (američanem slovenského původu, mj. čestným doktorem Komenského univerzity v Bratislavě) a definitivně laboratorně potvrzen právě letos – opět v Americe, na University of Texas Medical Branch v Galvestonu: průkaz patogenetického účinku prionů. Termín prion byl vytvořen S. B. Prusinerem z Kalifornské univerzity v San Franciscu roku 1982 (a byl ve Stockholmu odměněn Nobelovou cenou roku 1997). Prion je patogeneticky působící protein, který vzniká jednoduchou prostorovou modifikací určitého standardního proteinu, typického pro povrch cytoplazmatické membrány nervových buněk – neuronů savců, zejména buněk jejich tkáně mozkové. Tento protein je kódován strukturálním genem, lokalizovaným u člověka na rameni

p 20. autochromozomu (u hospodářských zvířat v lokusech s tímto lokusem homologních) a má standardní funkci v nervových komunikacích. Normální molekula tohoto proteinu se stává patogenní – prionovou – pouhým přesmyknutím své sekundární struktury ze standardního typu α (helix, šroubovice) na typ β („složený list“); primární struktura, tj. sekvence nukleotidů, zůstává zcela normální, tedy nemutovaná (obr. 4). Toto přesmyknutí prostorového tvaru se může dále automaticky přenášet na jeho další molekuly v buňce, kde k němu došlo, a ještě dál do buněk sousedních v nervové tkáni. V mozku tak vzniká a roste degenerované ložisko neuronů – což se pomalu, ale jistě rozšiřuje do histologicky pozorovatelné formy: do ložiska vakuolizované mozkové tkáně, vyplněného patologickou formou proteinu, tzv. amyloidu. A růst tohoto ložiska nevyhnutelně přináší narůstající funkční degeneraci mozku. Inkubační doba je nesmírně dlouhá – trvá řádově měsíce až více než 10 let. Takto vzniknuvší těžká choroba se označuje jako „přenosná spongiformní encefalopatie“ (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) a nezadržitelně se vyvíjí od poruch ovládnutí svalové aktivity k úplnému ochrnutí, ke generalizované demenci a ke smrti.

Podle tohoto obecného schématu se vyvíjejí všechny encefalopatie tohoto typu – a nabývají přitom různých neurologicko-psychoopatologických obrazů podle toho, které oblasti mozku jsou touto „spongiformní“ degenerací postiženy.



Obr. 4. Schéma sekundární (a terciární) struktury proteinu prionu (α , β).

U člověka je z nich nejčastější choroba Creutzfeldt-Jakobova s vývojem poruch všech psychických funkcí, závratěmi, halucinacemi, ztrátou zraku, ztrátou schopnosti mluvit a postupujícími generalizovanými křečemi. Vyskytuje se obvykle u starších osob, začíná se projevovat kolem 65. roku věku a usmrcuje do 3 měsíců. Tzv. nová varianta této choroby, známá od roku 1996, postihuje už mladé lidi ve věku 19–39 let, s psychickými příznaky převážujícími nad neurologickými a s delším průběhem: usmrcuje až do 13 měsíců od prvních příznaků.

Kuru je choroba domorodců – lidojedů na Papuji-Nové Guineji, kteří z rituálních důvodů pojídají mozky svých zabitých nepřátel. Tuto chorobu charakterizuje třes kosterního svalstva, nekoordinovanost pohybů, ochrnutí, generalizovaná paralýza a smrt do 4–24 měsíců.

Dosud známé prionové choroby zvířat se obecně projevují změnou jejich chování, abnormálním, často nekoordinovaným pohybem, třesem a postupující sešlostí. K dosud nejčastějším a nejznámějším patří tyto:

- boviní spongiformní encefalopatie (BSE), tzv. nemoc šílených krav. Postihuje zvířata krmená masokostní moučkou, k jejíž výrobě bylo použito i těl uhynulých zvířat. Pravděpodobný přenos prionu z krávy na člověka, teoreticky předpokládaný, se nepodařilo prokázat.
- klusavka (scrapie) ovcí a koz, jejíž symptomatologie vyplývá již z názvu.

Opusťme však medicínskou stránku prionů, vraťme se k výchozímu aspektu tohoto článku a položme si otázku: je prion, o jehož infekčnosti a patogenitě dnes už nemůže být pochyb, jevíci biologickou autonomií, schopnost autoreprodukce i dědičnost – ale jenž je čistou bílkovinou, kterou kóduje standardní gen hostitele, člověka či jiného savce – živý, nebo leží už mimo hranice života?

Pokud odpovíme, že živý je, musíme zásadně změnit svou dosavadní definici živé soustavy, jíž jsme tento článek začali, a připustit, že živý může být i objekt, který nenese vlastní nukleovou kyselinu jako dědičnou nositelku svých životních informací; že živá může být molekula samotného proteinu. A přisvěďme myšlenku, klíčící v našem podvědomí – která nás napadla už v předchozích pasážích tohoto textu: že nějaký zárodek života musí být zakódován v každé molekule bílkoviny.

Anebo odpovíme, že živý není. A přineseme tak nový argument pro tézi, která se nám vnučuje už dlouho a dlouho: že říci, v čem vlastně podstata života spočívá, nedovedeme.