

Modely a moduly: existují obecné rysy biologického zpracování informací?

Fatima Cvrčková

Katedra fyziologie rostlin PřF UK, Viničná 5, CZ 128 44 Praha 2

E-mail: fatima@natur.cuni.cz

Abstrakt. Tento příspěvek je pokusem o zmapování oblastí, kde by teoretické přístupy vypracované pro potřeby studia lidské mysli mohly přispět i k pochopení (či aspoň k úspěšnému modelování) funkce jiných projevů života. Zejména v povědomí nebiologicky zaměřených vědců přetrvává představa „neinteligentních“ či „nižších“ organismů jakožto víceméně deterministických molekulárních soustrojí, jejichž stavba i chování jsou řízeny výhradně informací zapsanou v genomu. Při takovém chápání mimolidské živé přírody se ovšem lidská mysl jeví jako něco organickému světu cizího; její zrození v přirozeném fylogenetickém, ale i ontogenetickém procesu musí být nutně vnímáno jako paradox. Současné poznatky molekulární biologie však ukazují, že uvedený model „deterministického molekulárního stroje“ zřejmě není zcela adekvátní [1]. I v nejjednodušší buňce lze nalézt složitou a přitom pružnou síť vztahů mezi biologickými makromolekulami, ale i mezi hierarchicky uspořádanými multimolekulárními komplexy – moduly [2]. Informační obsah této sítě je přinejmenším srovnatelný s informačním obsahem genomu. Její potenciální proměnlivost přitom poskytuje prostor pro jevy podezřele podobné tomu, co jsme si zvykli nazývat zkušeností, učením, vytvářením reprezentací vnějšího světa a inteligentním rozhodováním. Ačkoli odpověď na otázku položenou v nadpisu je zřejmě záležitostí vzdálené budoucnosti, na konkrétních příkladech lze doložit, že otázka sama má smysl.

1. Úvodní poznámky

Studium lidské mysli není mou profesí. Mé setkávání s obory, jimž je toto téma vlastní, nepřesáhlo občasnou účast na semináři a příležitostné nahlédnutí do učebnic [3,4]. Doufám tedy, že se nemýlím, když typické téma kognitivní vědy spatřuji ve zkoumání toho, co odlišuje člověka od šimpanze (nebo dokonce *dospělého* člověka od nemluvněte). I tam, kde se pozorování učiněná na jiných tvorech připouštějí jako relevantní, jde zejména o jejich relevanci vzhledem k pochopení člověka. Dobrým příkladem je zde zejména program „kognitivní biologie“ [5]. Naopak v oboru mně vlastním – rostlinné molekulární biologii – jsou na člověku zajímavé jen ty vlastnosti, které sdílí s huseníčkem Thalovým.

I vůči druhému tématu smolenického setkání – konstrukci „syntetických“ analogů mysli čili umělé inteligenci – jsem v postavení zvědavého laika, užívajícího občas software, v jehož virtuální černé skříňce bydlí (taktéž virtuální) neuronová síť.

Proto se zde vsutku nemíním lidskou myslí (a člověkem vůbec) obírat; moje relevantní zkušenost je založena většinou na introspekci a nekvalifikovaném pozorování bližních, což mne v příslušných oborech na *vědeckém* fóru poměrně spolehlivě diskvalifikuje. Budu se držet oblasti mně bližší, totiž molekulární a buněčné biologie. Tam se pokusím poukázat na některé pozoruhodné vlastnosti živých systémů, které jako by se dožadovaly širšího zobecnění představ formulovaných v souvislosti se zkoumáním takových projevů lidské mysli, jako je vytváření reprezentací vnějšího světa a zacházení s nimi, rozhodování, paměť a sbírání zkušeností.

1.1. Modely jakožto mapy a karikatury skutečnosti

Virtuální neuronovou síť používám k řešení úloh, které s původním účelem budování virtuálních neuronových sítí nemají společného víc, než co má společného fyzická implementace příslušného programu s „fyzickou implementací“ jeho biologické inspirace. V útrokách jistého počítače v Dánsku, k němuž je přes Internet připojen můj pražský terminál, funguje důkaz toho, že virtuální neuronová síť poznenáhlu a téměř nepozorovaně prošla proměnou od *obrazu* biologické skutečnosti k svébytné *skutečnosti* technické.

Tento osud konkrétního modelu sám může být modelem jednoho z možných osudů, jaké mohou postihnout *jakýkoli* námi vytvořený model skutečnosti. Nikdy nezaškodí zdůraznit, že věda se neobírá skutečností, nýbrž jejími modely, a snahy o reifikaci (zvěcnění) těchto modelů přináší více zlého než dobrého. Reifikace s sebou navíc v případě, že pozorovanou skutečnost vystihuje více než jeden model, nese potřebu zvolit „ten pravý“ a zavrhnout všechny ostatní, a to i tam, kde z podstaty věci nelze rozhodnout, zda je některý model „správnější“ než možné alternativy [6,7]. Bohužel biologie se zdá být reifikačním bludem zatížena více než jiné obory. Považuji proto za nezbytné zdůraznit, že model nemůže být ničím více (a ničím méně!) než *mapou*, na niž promítáme některé dimenze skutečnosti, a ona nám „na oplátku“ pomáhá v orientaci ve světě. Pojem mapy sice vzešel z potřeby vyznat se v krajině, ale postupně byl rozšířen i na „krajiny“ tak vzdálené, jako jsou ty, které mapujeme v rámci studia genomů. I jiné druhy modelů v sobě podobně mohou nést příležitost k zobecnění, rozšíření a plodnému používání i v situacích, pro které původně nebyly sestrojeny.

Druhou obecnou vlastností modelů je to, že postihují pouze *výběr* dimenzí skutečnosti (od turistické mapy nelze čekat, že zachytí barvu vývěsního štítu nádražní hospody). Model je *karikaturou* skutečnosti, a funguje také proto, že víme, odkud kam si jej můžeme dovolit aplikovat. Paradoxy nemusejí být znamením zásadní koncepční vady modelu, ale mohou ohlašovat nebezpečnou blízkost hranic jeho použitelnosti. Tajemství mistrovského zacházení s Occamovou břitvou spočívá nejen v ořezávání nadbytečných výhonků hypotéz, ale i v umném vyříznutí kousku světa, pro který budou mít naše hypotézy smysl – tedy ve vymezení hranic koberce, pod který nám pak bude zametati odřezky Occamovým koštětem [8].

2. Klasický model (neinteligentního) organismu

Jedním z důvodů nedůvěry, která poznamenává vztahy mezi vědci zabývajícími se člověkem a těmi, kdo zkoumají zbytek živé přírody, může být spíše tradiční než racionálně zdůvodnitelné přesvědčení o lidské výlučnosti. My laikové můžeme toliko spekulovat o tom, zda vinu svádět na Církev svatou, na Descarta nebo na prostou skutečnost, že člověk je jediným tvorem, jehož duševní pochody jsou dostupné introspekci.

Ať již je ale důvod jakýkoli, skutečností alespoň v našem kulturním prostředí zůstává celkem všeobecná víra, že *inteligentní chování* (ve smyslu „rozumné“ orientace ve světě a rozhodování na základě životní zkušenosti) je lidským privilegiem, a že asi nemá smysl hovořit o něčem podobném u takzvané „nižších“ tvorů, a už vůbec ne u těch, kteří nemají odpovídající hardware, tedy nervovou soustavu. I když současná móda

kulturních výpůjček z nejrůznějších skutečných či smyšlených tradic *v jistých žánrech* ochotně připouští duchovní spřízněnost mezi českým ministerským předsedou a sosnou¹, v žánru vědeckém se na hledání podobných souvztažností mezi lidským a mimolidským hledí velmi podezíravě.

Mimolidské formy života jsou dnes běžně chápány jako pouhé reifikace neobyčejně úspěšného modelu, který pro jejich popis vypracovaly celé generace vědců. V centru tohoto modelu je představa *organismu jakožto molekulárního soustrojí vzniklého procesem akumulace náhodných mutací a darwinovské selekce, jehož vlastnosti i chování jsou pokud možno beze zbytku určeny genetickou konstitucí*. Není se co divit, že v takto chápaném organismu není místa pro inteligenci, rozhodování či svobodnou vůli: lze tedy vlastně uvítat, že se biologie tradičně „lidskou“ doménou inteligence nemusí obírat. Narazila by totiž nutně na otázku, odkud se inteligence bere, a to nejen v měřítku evolučním, ale i v měřítku ontogeneze individuální.

Jak ale brzy uvidíme, „klasický“ model ani v rámci tradičních mezí biologie není prost paradoxů, a proto i v moderní biologické komunitě lze vysledovat jisté náznaky snah o jeho radikální přebudování.

2.1. Univerzální neodarwinismus

Moderní biologie je budována na představě, že hnací silou evoluce je náhodný vznik genetické variability v kombinaci s přirozeným výběrem. *Existenci* darwinovských selekčních mechanismů zajisté nelze zpochybňovat, řada otevřených otázek by ale mohla vést k pochybnostem o tom, zda lze v mechanismu přirozené selekce z neusměrněné variability živočišných a rostlinných populací vskutku spatřovat *nutnou a postačující podmínku* evoluce tak, jak ji dnes chápeme.

Tak například: pokud se v teorii vůbec hovoří o *důvodu variability* populací a jejich případných mezích, odbývá se tento problém poukazem na nespécifikovaná evoluční omezení (*constraints*). Pokud povahu těchto omezení neznáme, je zcela legitimní dosazovat na jejich místo *pro potřeby modelování* náhodu. Ale tato pracovní substituce náhodného za neznámé lehce svádí k reifikaci – a posléze se v dnes již klasických knihách dočítáme, že není jiných zdrojů variability kromě náhodných mutací genomu, a že kdyby prase potřebovalo létat, zajisté by se metodou pokusu a omylu příroda dopracovala k okřídleným vepřům (např. [9]).

Podobným pracovním zjednodušením, které časem získalo téměř ontologický status, je i představa, že veškerá relevantní rozmanitost populací je dědičná, protože to, co není dědičné, stejně – bez ohledu na selekci – nebude předáváno dalším generacím. Jak ještě uvidíme, „dědičné“ v standardním neodarwinovském pojetí znamená totéž co „zapsané v DNA“; proto bývá občas dokonce evoluce sama ztotožňována s „progresivní změnou genetického obsahu populace v průběhu mnoha generací“ [10].

Obecně problematická ostatně může být role přírodního výběru v situacích, na něž teorie „není stavěna“ – připomeňme si, že prakticky jedinou situací, na niž stavěna je, je vznik variet či speciace (tedy vznik druhů prostřednictvím tvorby reprodukčních bariér mezi vzájemně příbuznými organismy), a to u makroskopických sexuálně se rozmnožujících tvorů.

¹ Zde by se slušelo zařadit citaci na rozhovor s M. Zemanem o objímání stromů v Lidových novinách asi tak před dvěma lety, ale ty noviny jsem samozřejmě vyhodila...

Jak již bylo řečeno, od žádného modelu nemůžeme požadovat universalitu, která by nás zbavila povinnosti zabývat se hraničními podmínkami jeho platnosti, a tedy vůbec nevádí, že takovéto hraniční podmínky někdy velmi zřetelně vystupují do popředí i v případě neodarwinismu. Avšak způsob, jakým bývá neodarwinistická teorie evoluce prezentována laické veřejnosti, mívá sklon pomíjet otázky spojené s *mezemi platnosti* teorie. Všeobecné středoškolské vzdělání nás uvádí do reálného světa vybavené vírou, že evoluce byla vědecky vysvětlena na základě přírodního výběru. Zvykli jsme si pohlížet na živé bytosti jako na téměř dokonalé stroje, jejichž účelnost je dílem nevědomé moudrosti mutačního a selekčního procesu, který v naší úcty prosté době zaskakuje za ruku Boží. Je pozoruhodné, že nám činí menší potíže připustit existenci děje, jehož výsledky se zdají být úžasnější než orloj vytvořený slepým hodinářem [11], než zpochybnit nevyslovený výchozí předpoklad – že totiž živá bytost není nic než nesmírně komplikované molekulární hodinky.

2.2. Genetický determinismus

Přirovnání oka ke kameře, srdce k čerpadlu a celého organismu k hodinkám, byť i molekulárním, se nám dnes může jevit jako vcelku roztomilý anachronismus upomínající na atmosféru doby, kterou ve zpětném pohledu tak krásně dokázal zachytit Kamil Lhoták. Ale s mechanickými metaforami se setkáváme i v poměrně moderních biologických učebnicích a monografiích, je-li řeč o uspořádání nitra buněk [12,13].

V genomu máme dnes sklon vidět *zápis programu*, který řídí „samoborku“ (mechanického) organismu. Program ovšem musí být dosti zvláštního druhu – nám se přece až doposud nepodařilo vytvořit software, který by beze zbytku specifikoval konstrukci vlastního hardwaru! Ale tento problém bývá obvykle pomíjen bez komentáře, snad proto, že jedinou myslitelnou alternativou je postulovat konstruktéra mimo konstruovaný systém... čehož se moderní věda bojí jako čert kříže.

Jinak totiž nelze uchránit svůdnou bezrozpornost teoretického systému současného školního neodarwinismu pramenící z přesvědčení, že jediný zdroj „instrukcí“ pro utváření a fungování organismu, na kterém záleží, je genetická informace zapsaná v molekulách DNA. Náhodná poškození DNA a chyby při její replikaci jsou zdrojem mutací, a ty jsou příčinou jediného druhu variability, která může být přenášena do dalších generací. I kdyby existovaly jiné zdroje proměnlivosti, která by mohla být selektována, lze je bezpečně zanedbat – nemohou se totiž dědit.

Předpokládáme-li, že genom obsahuje veškeré informace potřebné k vybudování organismu, stává se základním tématem biologie hledání *algoritmu*, který by umožnil na základě znalosti struktury genomu předvídat strukturu a vlastnosti organismu včetně jeho chování. (Předpokládá se zde ovšem, že pravidla čtení a provádění programu jsou stejná pro člověka, slona, borovici i bakterii – což je samo o sobě hrubé zjednodušení.) Jen na pozadí *takto* formulovaných (a dostatečně obecně přijímaných) teoretických základů biologie lze americké i evropské daňové poplatníky přesvědčit, že by místo letů na Měsíc měli financovat sekvenování genomů – v jehož výsledcích však již dnes číhá zárodek něčeho, co možná celé mechanické pojetí biologie obrátí vzhůru nohama!

Naše současné genetické znalosti totiž vedou ke dvěma překvapujícím až paradoxním zjištěním: *genomy vzájemně podobných tvorů si mohou být velmi nepodobné, a naopak někdy na úrovni genomu nalezneme překvapující příbuznost mezi organismy, u kterých by se nic takového nedalo očekávat.*

2.3. Paradox komplexity

Představa genomu jakožto víceméně úplného a maximálně účelného (a tudíž kompaktního) popisu struktury i fungování organismu naráží na jisté těžkosti. Poměrně přímočarou cestou z ní totiž vyplývá, že komplexita organismu by měla korelovat s komplexitou jeho genomu: čím složitější tvor, tím složitější genom. Z tohoto hlediska je poněkud znepokojující, že my pánové tvorstva máme 200x méně DNA než měňavka (řadu údajů tohoto druhu včetně bibliografie čtenář najde v databázi DOGS [14])

Složitost genomu lze celkem snadno vyčíslit jakožto součet délek všech jedinečných nukleotidových sekvencí, často vyjadřovaný hodnotou velikosti haploidní sady chromozómů (*C* – *complexity*). Se složitostí organismu je to těžší: shora uvedený příklad by bylo možno odbýt konstatováním, že sotva lze objektivně porovnat míru komplexity člověka, měňavky, sekvoje a dvoukilometrové myceliální sítě v lesní hrabance. Dobrým náhradním měřítkem složitosti organismu je však jeho fylogenetické postavení. Dva tvorové, kteří jsou si taxonomicky blízce příbuzní, by měli být srovnatelně komplexní. *Paradox komplexity* (*C-value paradox*) vyjadřuje pozorovanou absenci korelace mezi velikostí haploidního genomu a fylogenetickým postavením organismu - říká tedy, že *vzájemně podobné organismy mohou mít vzájemně velmi nepodobné genomy*. První dokumentované příklady se datují již do prvních desetiletí našeho století (propastný rozdíl ve velikosti genomu *Arabidopsis* a řepky), a je vskutku pozoruhodné, že představa genomu jakožto vyčerpávajícího návodu ke konstrukci organismu přežila i zjištění, že moucha domácí má 5x větší genom než octomilka, nebo že velikosti genomu různých hlodavců se pohybují v téměř plynulém rozsahu hodnot, z nichž největší je zhruba dvojnásobkem nejmenší [14].

2.4. Paradox podobnosti

V jistém smyslu obrácený a možná ještě závažnější paradox s sebou přinesla *postgenomová éra*, do níž jsme vkročili před necelými 6 lety dokončením sekvenování prvního zveřejněného genomu bakterie *Haemophilus influenzae* [15]. Počet úplně či téměř úplně zmapovaných genomů se dnes blíží stovce, a kromě řady bakterií a archeí jsou mezi nimi i mnozí eukaryonti, včetně nás samotných (kompletní seznam s odkazy na jednotlivé genomové projekty lze nalézt na <http://www.tigr.org>). Z hlediska akademické vědy je podstatné zejména to, že známe sekvenci genomů řady modelových organismů - bakterie *Escherichia coli*, pekařské kvasinky, hlístice *Caenorhabditis elegans*, octomilky a huseníčku, a přinejmenším částečné sekvence z mnoha dalších.

Pokud věříme výše nastíněnému klasickému modelu organismu, mohli bychom očekávat, že na základě znalosti kompletní genomové sekvence lze ne-li předvídat vlastnosti jednotlivých organismů, tedy aspoň organismy od sebe rozpoznat. Je-li struktura stroje včetně jeho vlastností podmíněna strukturou jeho součástí, měly by se sobě odpovídající součástky různých strojů lišit.

Opak však je pravdou: dnes, když máme k dispozici techniky molekulárního klonování, dobře víme, že nejen metabolické enzymy, ale i regulační proteiny mohou úspěšně fungovat po umělém přenosu do nepříbuzného organismu. Tak například schopnost živočišných nebo dokonce rostlinných bílkovin nahradit (*komplementovat*) poškozené bílkoviny v buňkách kvasinek je již po léta základem velice úspěšné metody izolace homologů známých kvasinkových genů (naše vlastní výsledky s využitím této metody viz [16]).

Navíc z „celoplošného“ porovnávání genomových sekvencí vyplývá, že pozoruhodně velká frakce genů nejrůznějších organismů je zjevně příbuzná s jinými geny u tvorů evolučně velice vzdálených. V genomu *Arabidopsis thaliana* má celá řada genů strukturní homology mimo rostlinnou říši, a to někdy značně překvapivé – najdou se tam třeba i geny, jejichž živočišní příbuzní „mohou“ za takové vlastnosti, jako je počet prstů u nohou [17], a blízcí příbuzní 139 genů, jejichž mutace jsou příčinou lidských dědičných chorob [18].

Taková na první pohled překvapivá zjištění lze do klasického modelu zabudovat; ostatně ani u skutečných, člověkem vytvořených strojů nás nepřekvapí, že stejný normalizovaný šroub nalezneme jako součást traktoru i nadzvukového letadla. Nezáleží jen na výčtu druhů součástí, ale i na jejich kvantitě a na pořadí, v jakém jsou při konstrukci stroje zabudovávány. I u „molekulárních mechanismů“ zodpovědných za buněčný chod se nyní (právem) klade důraz spíše na *regulační* aspekty, na časový průběh aktivace genů a tvorby i odbourávání proteinů, a na studium nekódujících úseků DNA, které jsou právě za řízení genové aktivity zodpovědné. Na pováženou však bude, ukáže-li se, že evolučně konzervativní jsou i tyto regulační oblasti a proteiny, které se na ně váží.

Míra evoluční stability transkripčních regulátorů u vzájemně velmi vzdálených organismů je poměrně omezená – jen asi 23 % transkripčních faktorů *Arabidopsis* má příbuzné v živočišné, houbové nebo bakteriální říši [18]. Pozorovaná blízká vzájemná příbuznost genomů člověka a šimpanze [19], strukturní podobnost dlouhých mnohogenových úseků myšičího a lidského genomu [20,21] a kolinearita genomů trav [22] však ukazuje, že alespoň v rámci některých taxonomických jednotek (primáti, savci vůbec, jednoděložné rostliny) zajisté nelze předpokládat příliš zásadní rozdíly v genové regulaci na *celogenomovém* měřítku.

3. Alternativy klasického modelu

Proklamovaná „alternativnost“ čehokoli v dnešní době nezřídka zavání něčím podezřelým. „Alternativní názory v biologii“ bývají v horším případě podivnými relikty dob dávno minulých (kreationismus) či sice komerčně úspěšnými, ale z podstaty věci těžko doložitelnými spekulacemi (Sheldrakova teorie morfické rezonance - [23]), v lepším případě pak odvážnými a možná i geniálními, ale přímému testování sotva přístupnými hypotézami (Penrosova představa mikrotubulárního počítače [24]).

Zde se však soustředíme na dva poměrně nedávno formulované přístupy, které jsou obecně považovány za úctyhodné větve centrálního proudu molekulárně biologické vědy. Samy sebe zajisté za „alternativní“ nepovažují, a jsou-li jakožto takové označovány, neznamená to nic více a nic méně než upozornění na skutečnost, že zásadně překračují meze výše shrnutého klasického modelu „univerzálního darwinismu“. Nejsou samozřejmě jedinými alternativami existujícími uvnitř moderních biologických věd; zájemce o přehlednou diskusi řady pozapomenutých, leč inspirujících směrů, které zanechaly stopy na dnešní podobě biologie, odkazují na dostupnou literaturu [25].

3.1. Epigenetické informační sítě

V moderní molekulární, buněčné a vývojové biologii dosáhl již obecného přijetí pojem *epigenetické dědičnosti*, totiž dědičnosti, která je založena jinak než v sekvenci DNA.

Příkladem jsou stabilní regulační stavy genů zajištěné vazbou bílkovin na DNA nebo kovalentní chemickou modifikací chromatinu (přehled viz např. [25,26]), nebo stabilní změny konformací proteinů vedoucí ke vzniku *prionů* – i zde jde o dva či více funkčních stavů, které se od sebe liší nikoli sekvencí genu, ale trojrozměrným poskládáním genem kódované bílkoviny (viz např. [27]).

V teorii evoluce se s epigenetickou dědičností zachází jako s jakoukoli jinou dědičností; ať už je gen „zapsán“ v sekvenci DNA nebo ve vzorci fosforylace chromosomálních proteinů, může se dědit a mutovat – toť vše. Možná však, že módní strašidlo nemoci šílených krav je aspoň k něčemu dobré: připomíná nám, že na rozdíl od klasického genu, jehož mutace nejsou ovlivněny stavem dalších alel v organismu nebo v populaci, epigenetické „mutace“ se mohou přenášet i horizontálně – z proteinu na protein, v rámci buňky z jedné alely na druhou, a dokonce i mezi jedinci daného druhu či různých druhů. Jinak řečeno: pokud přijmeme a trochu rozšíříme Dawkinsovu terminologii [28], *epigenetické děje se mohou chovat tak trochu jako memy, které však neobývají naše mozky, ale složité sítě nitrobuněčných makromolekulárních interakcí*. Jako by se zde začínala rýsovat cesta, kterou by do našeho mechanického modelu života mohly proniknout záležitosti, jako je učení a paměť – a nutně se nabízí otázka, zda se pro zkoumání tohoto způsobu „učení“ a „paměti“ nehodí metody, jaké byly původně vypracovány pro studium učení a paměti v jejich tradiční doméně – lidské mysli.

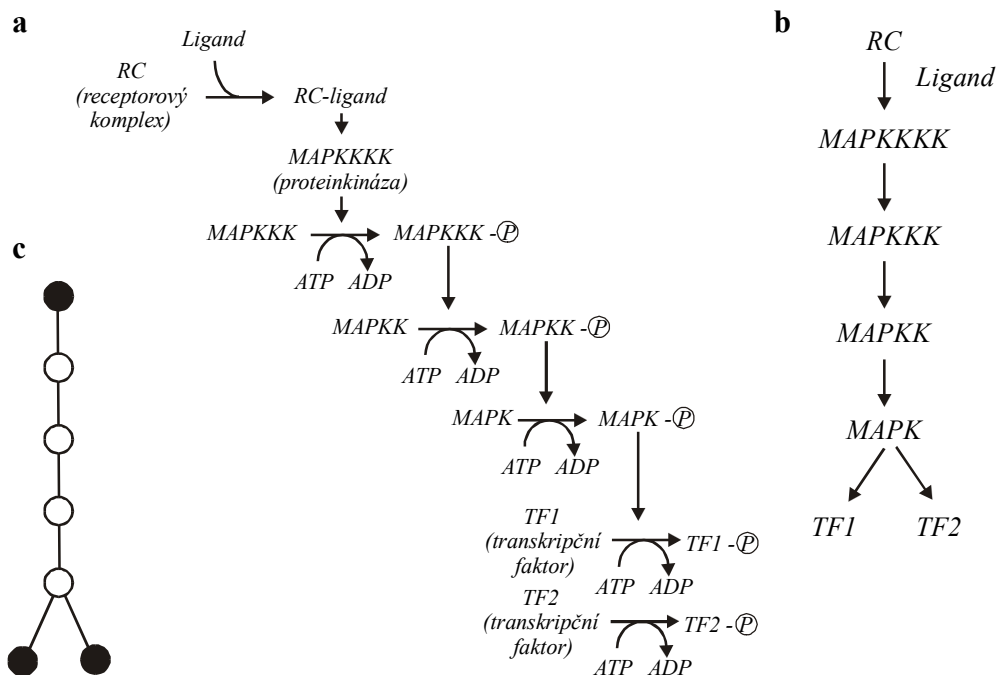
Se vstupem epigenetických jevů do povědomí molekulárních biologů se pozornost obrací od genům k jejich vzájemným *interakcím*, jakož i k interakcím jiných buněčných složek – proteinů, multimolekulárních struktur (jako jsou membrány, orgány a buněčné stěny) a malých molekul. Potenciální informační obsah těchto interakcí je přitom vsutku ohromující. Obsahuje-li buňka n různých proteinů, lze počet všech možných interakcí mezi dvěma různými proteiny N vypočítat jako

$$N = \frac{1}{2} n \cdot (n-1) \quad (1)$$

což pro zhruba 25 000 proteinů kódovaných genomem *Arabidopsis* znamená $3 \cdot 10^8$ různých binárních interakcí. I kdybychom předpokládali, že každá z těchto interakcí může nabývat pouze dvou stavů (zapnuto-vypnuto), je potenciální informační obsah interakční sítě srovnatelný s obsahem genomu (genom *Arabidopsis* obsahuje zhruba $1,2 \cdot 10^8$ nukleotidů). A to zcela pomíjíme vícenásobné interakce proteinů, malé molekuly, membrány a další buněčné složky, a pro jednoduchost předpokládáme, že počet proteinů je roven počtu kódujících genů, i když u eukaryot často geny specifikují celou řadu variant proteinu (byl popsán i extrémní případ až několika desítek tisíc variantních mRNA z jediného genu[29])!

Na rozdíl od sekvence genomu, která je jednoznačně popsatelná lineárním řetězcem znaků, však jsou komplexní sítě interakcí formálně obtížně zachytitelné. Významným pokusem v tomto směru je projekt Kjótské encyklopedie genů a genomů (KEGG). Iniciátor tohoto projektu prof. Minoru Kanehisa se nikterak netají svým přesvědčením, že *sekvence genomu možná obsahuje pouze zlomek informace potřebné k vybudování buňky či těla* [1,30]. Zbytek informace je obsažen právě v síti interakcí, která se dědí spolu s buněčnými strukturami při každém dělení buňky, a kterou se Kanehisova skupina snaží alespoň pro několik vybraných modelových mikroorganismů mapovat a katalogizovat na základě experimentálních dat. Cílem tohoto úsilí je jednak zkoumání, jaká část informace potřebné k utváření organismu je obsažena v genomu samotném a co naopak musí být jinde (např. ve struktuře buňky), jednak vytvoření „virtuální syntetické buňky“ – tedy počítačového modelu, který by reagoval na podněty z prostředí podobnými změnami metabolických parametrů a vzorců genové exprese jako buňka skutečná ([1]; bližší informace lze najít na <http://www.genome.ad.jp/kegg/>).

Významné je zde zejména zavedení formálních nástrojů pro popis a analýzu nitrobuněčných interakčních sítí, především aplikace metod odvozených z *teorie grafů* k vyhledávání souvislostí mezi geny a genovými produkty. Způsob, jakým jsou při konstrukci výchozích grafů extrahována relevantní data, je znázorněn obr. 1 na příkladu jedné z evolučně konzervovaných signalizačních drah eukaryotní buňky – MAP kinázové dráhy.

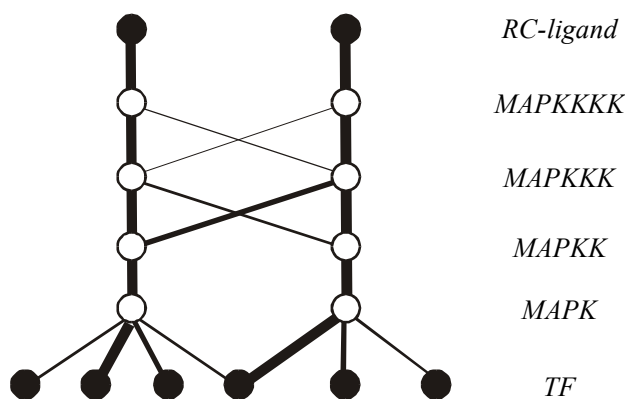


Obrázek 1. Tři reprezentace MAP kinázové dráhy: a) popis chemických reakcí, b) vyjádření genetických interakcí, c) graf (vstupní a výstupní uzly černě).

Je nutno zdůraznit, že uvedená formalizace sice zahrnuje několik zásadních zjednodušení (převod veškerých interakcí na binární, pomíjení kvantitativního aspektu – interakce buď je, anebo není), přesto však umožňuje některá významná zobecnění. Tak např. náš příklad je typickým exemplářem třídy drah, které se vyznačují jedním vstupem a větším počtem výstupů. Podobně lze na úrovni grafu rozpoznat dráhy, které obsahují vnitřní větvení nebo zpětnovazebné smyčky atd.

Pokročme nyní – alespoň na spekulativní rovině – za rámec postupů uplatňovaných v konstrukci databáze KEGG a představme si, jak by výše nastíněnou reprezentaci nitrobuněčných interakčních sítí obohatilo rozšíření spektra zaznamenávaných vlastností jednotlivých vztahů o *silu interakce*. Dráha znázorněná na obr. 1 by se nejspíše stala součástí složité sítě. Obr. 2 znázorňuje grafickou reprezentaci propojených MAP kinázových drah s proměnlivou silou interakcí, vyjádřenou tloušťkou spojnic mezi uzly grafu (sestaveno na základě konkrétních příkladů z buněk kvasinek a rostlin [31-33]). Téměř každý uzel sítě je místem *rozhodování* mezi několika možnostmi, jejichž pravděpodobnost (váha) nejen není rozložena rovnoměrně, ale dokonce ani není stálá. Odráží totiž předchozí historii systému: o pravděpodobnosti konkrétní volby interakčního partnera určité molekuly

bílkoviny (reprezentované uzlem grafu) rozhoduje mimo jiné prostorové uspořádání okolních molekul, které je samozřejmě odrazem minulých interakcí – síť tedy má *paměť*. Nasnadě je přinejmenším formální podobnost této představy s *konekcionistickými modely* fungování mozku [4], a takováto reprezentace přímo volá po uplatnění odpovídajících metod v analýze nitrobuněčných procesů.



Obrázek 2. Propojené MAP kinázové dráhy.

3.2. Modulární biologie

Druhým významným vykročením z rámce standardního neodarwinistického modelu v poslední době je program *modulární biologie*, formulovaný Lelandem Hartwellem a spolupracovníky [2]. Jeho jádrem je přesvědčení, že ve fungování živých systémů hrají klíčovou úlohu vlastnosti a interakce *funkčních modulů*, tedy multimolekulárních soustav o jasně vymezené funkci. Zatímco některé moduly jsou totožné s tradičními multiproteinovými komplexy, jako je třeba ribosom, jiné odpovídají spíše epistatickým drahám popisovaným klasickou genetikou (jako je MAP kinázová dráha z našeho příkladu).

Moduly na rozdíl od většiny ostatních pojmů moderní biologie představují entity, které existují *jinak*, než prostřednictvím pouhého zaujímání místa v (trojrozměrném) prostoru – o příslušnosti jednotlivých molekul k modulu totiž rozhoduje jejich funkční, nikoli fyzické propojení. Lze si dokonce představit i modul, jehož některé složky se nikdy nesetkají v téže buňce. I u dráhy z obrázku 1 by např. mezi aktivací MAPKKK a MAPK mohlo dojít k buněčnému dělení následovanému vymizením receptoru a aktivací genu pro cílový transkripční faktor, přičemž by informace o tom, že receptor byl v mateřské buňce aktivován, zůstala zachována ve vzorci fosforylace jednotlivých proteinů signální dráhy.

Funkci jednotlivých modulů lze studovat klasickými molekulárně biologickými technikami (tak vznikají schémata typu obr. 1); z hlediska modulární biologie však jsou výsledky takového zkoumání v jistém smyslu irelevantní. Zabýváme-li se totiž *vztahy mezi moduly*, vstupují moduly samy do našich úvah pouze jako „černé skříňky“ charakterizované svými vstupy a výstupy, avšak na jejich vnitřní struktuře prakticky nezáleží. A právě struktura sítě vztahů mezi moduly je jedním z důležitých aspektů fungování buňky.

Snad nejzajímavější vlastností této struktury je její „stavebnicová“ povaha – zavedené moduly jsou často využívány k mnoha různým účelům. Různé varianty

MAP kinázové dráhy se například jen v rámci kvasinkové buňky propojují s řadou vstupů a výstupů a účastní se tak rozdílných pochodů, jako je pohlavní proces (konjugace, nikoli rozmnožování), přizpůsobení buňky změnám koncentrace solí v okolním prostředí a řízení růstu buněčné stěny [31]. V rostlinných buňkách je analogický modul součástí řady drah, které regulují mimo jiné množení buněk meristému, reakci na stres a odpověď na dvě různé třídy fytohormonů [33]. Alespoň v jednom případě přitom byla komplementací mutace (viz 2.4.) prokázána funkční kompatibilita mezi proteiny kvasinkového a rostlinného původu [34]. Právě odlišení dobře evolučně konzervovaných vnitřních prvků modulů od specifitějších prvků vstupních a výstupních může být cestou k řešení výše formulovaného „paradoxu podobnosti“.

Sami autoři pojmu modulární biologie výslovně upozorňují na analogii mezi problémem integrace signálů pocházejících z vnitřního i vnějšího prostředí buňky a zpracovávaných různými moduly na straně jedné a otázkami řešenými v neurobiologii na straně druhé – až po zcela vážně míněnou otázku, zda existují *specifické moduly odpovídající buněčnému ekvivalentu nervové soustavy* [2]! Připustíme-li tuto analogii, vpouštíme samozřejmě do buněčné biologie celou baterii metod a modelů vypracovaných původně pro studium nejrůznějších projevů nervové soustavy. Autoři sami však tuto větev dále nerozpracovávají a zaměřují se spíše na problémy detekce, analýzy a evolučních důsledků modulární stavby živých systémů, což do jisté míry přesahuje oblast našeho momentálního zájmu.

4. Perspektivy zobecňování

Program mapování epigenetických sítí byl původně formulován pouze pro jedinou úroveň popisu či *kauzální doménu* [35] – totiž pro vztahy mezi jednotlivými molekulami, zatímco modulárně biologický přístup se pohybuje „na sousední hladině“ – tedy na úrovni interakcí multimolekulárních modulů. Podobnost mezi oběma způsoby uchopení živých systémů je však vskutku nápadná: ve vrcholech Kanehisových grafů by na místě jednotlivých genů a proteinů mohly sedět celé moduly.

Již Ludwig von Bertalanffy upozornil na to, že ve složitých systémech, jakými organismy nepochybně jsou, pravděpodobně nalezneme projevy hierarchické struktury, která může být popsitelná podobnými nástroji na nejrůznějších úrovních [36]. I když ještě nemáme ani „inteligentní“ konekcionistické modely interakcí molekul či modulů, je svůdné uvažovat o budoucí možnosti obdobného popisu určitých aspektů biologické skutečnosti na úrovni vztahů mezi buňkami, organismy, či společenstvy. I na nadbuněčné či dokonce nadorganismální úrovni by se tak mohl vynořit prostor pro jevy jako je paměť či inteligentní rozhodování, o jejichž existenci moderní biologie neuvažuje prostě proto, že si nedovede představit mechanismus jejich vzniku.

I kdyby se tyto naděje nepotvrdily, již sama možnost zavedení postupů a modelů původně vypracovaných v rámci kognitivní vědy do molekulární a buněčné biologie vede k pouze zdánlivě překvapivému zjištění, že my sami bychom mohli být lepším modelem „obecného organismu“ než námi vytvořené artefakty – stroje; a že tudíž navzdory obecně panujícímu přesvědčení introspekce může být relevantním zdrojem představ, z nichž budujeme obraz světa vně našich vlastních hlav.

Poděkování

Zdeňkům Kratochvílovi a Neubauerovi děkuji za upozornění na „neprostorovou“ povahu modulů. Tento příspěvek byl vypracován s finanční podporou grantu MŠMT ČR J13/98:113100003.

Literatura

- [1] Kanehisa, M.: *Post-genome Informatics*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- [2] Hartwell, L.H., Hopfield, J.J., Leibler, S., Murray, A.W.: From molecular to modular cell biology. *Nature* **402 Suppl.** (1999) C47-C52.
- [3] Michel, G.F., Moore, C.L.: *Developmental psychobiology*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995 (česky: Michel, G.F., Mooreová, C.L.: *Psychobiologie. Biologické základy vývoje chování*. Praha: Portál, 1999).
- [4] Thagard, P.: *Mind. Introduction to cognitive science*. Cambridge, MA: MIT Press, 1996 (česky: Thagard, P.: *Úvod do kognitivní vědy. Mysl a myšlení*. Praha: Portál, 2000).
- [5] Kováč, L.: Dejiny videné kognitívnu biológiou. *Vesmír* **73** (1994) 567.
- [6] Prusinkiewicz, P.: Paradigms of pattern formation: towards a computational theory of morphogenesis. In: Carbone, A., Gromov, M., Prusinkiewicz, P. (Eds.): *Pattern Formation in Biology, Vision and Dynamics*, Singapore: World Scientific Publishing Company, 1999, pp. 3-23.
- [7] Cvrčková, F.: Procházka virtuální zahradou. *Vesmír* **78** (1999) 515-518.
- [8] Brenner, S.: *Loose ends*. London: Current Biology Ltd., 1997.
- [9] Dawkins, R.: *The extended phenotype*. San Francisco: Freeman & Co., 1982.
- [10] Pospíchal, J.: Modelovanie altruizmu. In: *Zborník prednások zo seminára Kognitívne vedy 19.5.1998*, Bratislava: katedra matematiky CHTF SU a Filozofický ústav SAV, 1998, pp. 17-30.
- [11] Dawkins, R.: *The blind watchmaker*. Harlow: Longman Scientific & Technical, 1987.
- [12] Watson, J.D., Hopkins, N.H., Roberts, J.W., Steitz, J.A., Weiner, A.M.: *Molecular biology of the gene*. Benjamin-Cummings, 1987.
- [13] Goodsell, D.S.: *The machinery of life*. New York: Springer-Verlag, 1993.
- [14] Blom, N., Rapacki, K.: *DOGS - Database of genome sizes*. <http://www.cbs.dtu.dk/databases/DOGS/>, 1997.
- [15] Fleischmann, R.D., Adams, M.D., White, O., Clayton, R.A., Kirkness, E.F. *et al.*: Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* **269** (1995) 496-512.
- [16] Žárský, V., Cvrčková, F., Bischoff, F., Palme, K.: At-GDI1 from *Arabidopsis thaliana* encodes a rab-specific GDI that complements the sec19 mutation of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* **403** (1997) 303-308.
- [17] Cvrčková, F.: Are plant formins integral membrane proteins? *Genome Biology* **1** (2000) research 001-007.
- [18] The Arabidopsis Genome Initiative: Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* **408** (2000) 796-815.
- [19] Saitou, N.: Reconstruction of molecular phylogeny of extant hominoids from DNA sequence data. *Am.J.Phys.Antropol.* **84** (1991) 75-85.
- [20] Eppig, J.T., Nadeau, J.H.: Comparative maps: the mammalian jig-saw puzzle.

- Curr.Opin.Genet.Dev.* **5** (1995) 709-716.
- [21] Eppig, J.T.: Comparative maps: adding pieces to the mammalian jig-saw puzzle. *Curr.Opin.Genet.Dev.* **6** (1996) 723-730.
- [22] Moore, G., Devos, K.M., Wang, Z., Gale, M.D.: Grasses, line up and form a circle. *Curr.Biol.* **5** (1995) 737-739.
- [23] Sheldrake, R.: *The presence of the past: morphic resonance and the habits of nature*. New York: Times Books, 1988.
- [24] Penrose, R.: Mechanisms, microtubules and the mind. *J.Consciousness Studies* **1** (1994) 241-249.
- [25] Markoš, A.: *Tajemství hladiny - hermeneutika živého*. Praha: Vesmír, 2000.
- [26] Markoš, A.: *Povstávání živého tvaru*. Praha: Vesmír, 1997.
- [27] Serio, T.R., Lindquist, S.L.: Protein-only inheritance in yeast: something to get [PSI⁺]-ched about. *Trends Cell Biol.* **10** (2000) 98-105.
- [28] Dawkins, R.: *The selfish gene*. Oxford: Oxford University Press, 1989 (česky: Dawkins,R.: *Sobecký gen*. Praha: Mladá Fronta, 1998.)
- [29] Schmucker, D., Clemens, J.C., Shu, H., Worby, C.A., Xiao, J. *et al.*: *Drosophila* Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity. *Cell* **101** (2000) 671-684.
- [30] Kanehisa, M: *Is genome a blueprint of life? Philosophical background of KEGG*. http://www.genome.ad.jp/kegg/docs/slides/slideshow/slide1_1.html, 1997.
- [31] Ammerer, G.: Sex, stress and integrity: the importance of MAP kinases in yeast. *Curr.Opin.Genet.Dev.* **4** (1994) 90-95.
- [32] Cvrčková, F., De Virgilio, C., Manser, E., Pringle, J.R., Nasmyth, K.A.: Ste20-like protein kinases are required for normal localization of cell growth and for cytokinesis in budding yeast. *Genes Dev.* **9** (1995) 1817-1830.
- [33] Bogre, L., Meskiene, I., Heberle-Bors, E., Hirt, H.: Stressing the role of MAP kinases in mitogenic stimulation. *Plant Mol. Biol.* **43** (2000) 705-718.
- [34] Jonak, C., Páy, A., Bogre, L., Hirt, H., Heberle-Bors, E.: MMK2, a novel alfalfa MAP kinase, specifically complements the yeast MPK1 function. *Mol.Gen.Genet.* **248** (1995) 686-694.
- [35] Havel, I.M.: *Causal domains and emergent rationality*. Nепublikovaný rukopis, 2000; viz též příspěvek I.M. Havla v tomto sborníku.
- [36] Bertalanffy, L.von: *Problems of life*. New York: Harper & Brothers, 1960.