



Ptačí chřipka

CYRIL HÖSCHL

Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., (*1949) vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK. Je ředitelem Psychiatrického centra Praha. Působí na 3. lékařské fakultě UK v Praze. Spolu s prof. J. Libigerem a prof. J. Švestkou je editorem učebnice *Psychiatrie* (Tigis, Praha 2002). Je šéfredaktorem časopisu *Psychiatrie* a viceprezidentem Evropské asociace lékařských akademií.

Velkým tématem, které na nedávném zasedání Evropské asociace lékařských akademií v Bruselu otevřel jeden z největších expertů na ptačí viry Thierry van den Berg,¹ je problematika ptačí chřipky a nebezpečí chřipkové pandemie. Nejprve van den Berg krátce shrnul genetiku a antigenní vlastnosti chřipkového viru. Upozornil, že virus má 10 genů, které kódují virovou kapsli, hemagglutinin a neuraminidázu. U ptačí varianty se mohou vyskytnout všechny kombinace hemagglutininových („H“) a neuraminidázových („N“) antigenů,² zatímco u lidské jenom některé. Nahromadění mutací hemagglutinin-neuraminidázových antigenů (antigenní drift) vede k epidemii. Kompletní výměna (antigenní shift), ke které může dojít např. při infekci jedné buňky dvěma viry najednou, vede k rozsáhlé epidemii – pandemii. K tomuto jevu může dojít v praseti, které může onemocnět jak lidskou, tak ptačí chřipkou. Rezervoárem ptačí chřipky

jsou divoce žijící ptáci a drůbež v Asii. Rezervoárem lidské chřipky je evropská a jiná populace. Výbušná situace může nastat ve chvíli, kdy dojde k antigennímu shiftu, např. na farmách v Asii, kde se na praseti střetnou oba typy virů, vymění si genetickou informaci a takto vzniklý virus, je-li potom dále uvolňován, se téměř bez jakékoli obrany člověka šíří v pandemickém rozměru. Pandemie přicházejí v intervalu zhruba 22 let s rozpětím 9–49 let. Znamená to tedy, že riziko vzniku další pandemie je skutečně reálné, protože poslední byla před více než 30 lety. Opatřením proti tomuto riziku by bylo jednak očkování volně žijících ptáků, což je nereálné, jednak oddělení prasat od ptáků a zvýšená hygiena zacházení s nimi na farmách v Asii

1) Působí v bruselském Veterinary and Agrochemical Research Centre, Section of Avian Virology and Biotechnology.

2) Odtud označení antigenního typu např. H5N1.

←← Předkem kura domácího je kur bankivský (*Gallus gallus*). V thajském národním parku Khao Sok je nejněžším ptákem, kterého tam můžeme vidět. Je však skoro nemožné odlišit, zda jde skutečně o „divoké zvíře“, či o jedince z chovu, protože není příliš plachý. Snímek © Stanislav Vaněk.

(o to se experti snaží), změna ustájení (oddělení prasat od ostatních zvířat) a omezení či zákaz kohoutích zápasů (jeden z mužů, kteří v Asii nedávno zemřeli na ptačí chřipku, onemocněl tak, že svému kohoutovi vycucával hleny z nosu, protože se domníval, že kohout prohrává proto, že je unaven, a unaven je proto, že je zahleněn a špatně se mu dýchá).

Dalším opatřením je očkování proti lidskému chřipkovému viru typu A, které snižuje pravděpodobnost antigenního driftu a lidské epidemie, a tak i pravděpodobnost smíchání genetické informace (tzv. reassortmentu)

ptačí a lidské varianty viru a jeho následného rozšíření po světě. I když tedy očkování proti lidskému typu chřipky není účinné proti chřipce ptačí, je součástí preventivních opatření, která snižují pravděpodobnost takového vývoje. Součástí preventivních opatření jsou rovněž opatření legislativní, která zajišťují určité nouzové řešení, neboť ve chvíli, kdy pandemie vypukne (a to je první okamžik, kdy lze vyrábět vakcíny na jistotu, neboť do té doby nikdo nezná přesné antigenní složení budoucího viru), je již zpravidla pozdě a je třeba se vyhnout zdlouhavému registračnímu procesu pro nově vyráběné vakcíny. Nemluvě o tom, že výrobní kapacita subjektů, které produkují vakcíny, není na pandemický rozvoj infekce dimenzována a ani tak být dimenzována nemůže, protože v období mezi pandemiemi by se neuživila.



PRO RYCHLOU ORIENTACI:
MeDitorial: *Chřipka a pandemie. Ptačí hrozba?* Mladá fronta, Praha 2006

Pád „Pána klonů“

Tým jihokorejského biologa Woo-suk Hwang ze Soulské státní univerzity patřil k absolutní světové špičce. Dařilo se mu klonovat zvířata, dosáhl řady skvělých výsledků v reprodukční biologii a biotechnologiích. To vše bylo Hwangovi málo a rozhodl se vstoupit na tenký led terapeutického klonování, kde už vyhořela nejedna hvězda současného biologického nebe. Za všechny připomeňme alespoň blamáž americké biotechnologické společnosti Advanced Cell Technology, která před pěti roky vydávala za úspěch, když z lidské buňky vytvořila cosi, co nazvala embryem. Její „cosí“ se v potu tváře rozdělilo na čtyři „buňky“, a pak to bídně zhynulo.

Hwang vytvořil z lidských buněk řadu embryí a mnohá se vyvíjela tak daleko, že mohl pomýšlet na tvorbu embryonálních kmenových buněk – svatého grálu současné biomedicíny, slibujícího léčbu chorob, s kterými se dnes lékaři marně potýkají. To už se Hwangovi nepodařilo. Přestože došel dále než kdokoli před ním, spokojen nebyl. Chtěl víc – víc peněz, víc slávy. A tak vyšel v roce 2004 v časopise Science článek, v kterém Hwangův tým doplněný o argentinsko-amerického kolegu Jose Cibelliho ohlásil nejen vytvoření embryí z lidské tělní buňky, ale v rozporu s realitou i úspěch při tvorbě jedné linie embryonálních kmenových buněk.¹

„Důkaz“ vzbudil obrovskou pozornost. odborníci kvitovali s povděkem, že Hwang prolomil bariéru, jejíž existenci avizovala studie Geralda Schattena z Pittsburské univerzity. Schatten v ní dokazoval, že klonování primátů je předem prohraná věc. Při klonování makaků se ukázalo, že jejich vajíčka mají

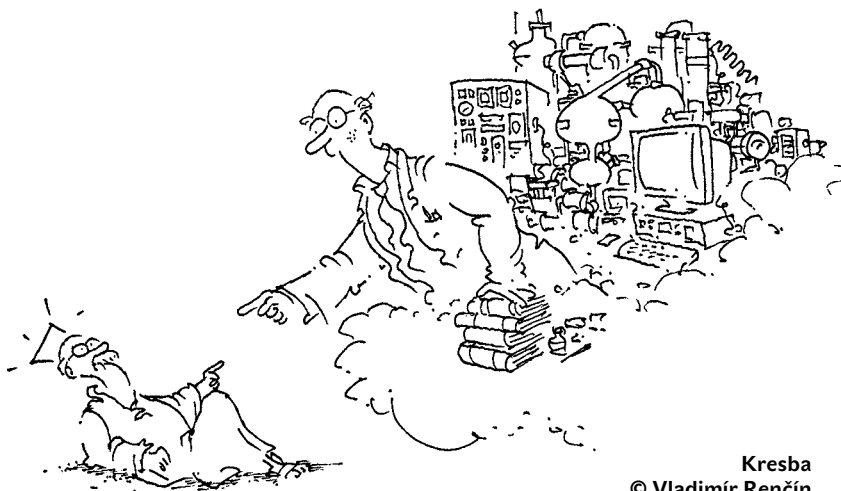
některé specifické vlastnosti a embrya, která z nich vzniknou klonováním, postrádají proteiny nezbytné pro správné dělení dědičné informace při množení buněk. Schatten označil dědičnou informaci těchto embryí za „galerii genetické hrůzy“. Všichni se obávali, že terapeutickému klonování stojí v cestě podobná překážka.

Právě proto přizval Hwang k dalšímu „průlomu“ samotného Geralda Schattena. Tentokrát se tým ze Soulu pokusil vytvořit embryonální kmenové buňky pro konkrétní pacienty, většinou ochrnuté oběti úrazu páteře. Opět se dařilo získat embrya a opět se nedařilo vypěstovat z nich embryonální kmenové buňky. Hwang znovu „nepřiznal barvu“ a v květnu 2005 vyšla v Science studie, která byla považována za revoluční.² Hwangův tým v ní

JAROSLAV PETR

1) Science 303, 1669-1674, 2004 (publikováno „online“ 12. února, vyšlo 12. března 2004).

2) Science 308, 1777-11783, 2005 (publikováno „online“ 19. května, vyšlo 17. června 2005).



Kresba
© Vladimír Renčín

Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc., (*1958) vystudoval Vysokou školu zemědělskou v Praze. Ve Výzkumném ústavu živočišné výroby v Uhřetěvsi se zabývá regulací zrání savčích oocytů.

spolu se Schattenem tvrdil, že většinu pacientů vypěstoval embryonální kmenové buňky „na míru“, a to s účinností, která brala dech. V průměru spotřebovali 20 lidských vajíček na tvorbu jedné linie.

Konkurenti přičítali Hwangovy úspěchy netradičnímu zdroji lidských vajíček. Místo vajíček žen, které se podrobily léčbě neplodnosti a mohly mít vajíčka různě „postižená“, využíval Hwang bezplatné služby dobrovolných zdravých dárek. Soumrak „Pána klonu“ začal ve chvíli, kdy se ukázalo, že jeho dárkyně dostávaly za vajíčka 1400 dolarů a o dobrovolnosti některých lze důvodně pochybovat. Na seznamu figurovaly i dvě PhD studentky z Hwangovy laboratoře, a ty mohly dostat „dobrovolné darování“ od šéfa příkazem.


Soulská státní univerzita proto zahájila vyšetřování a 10. ledna 2006 seznámila s výsledky veřejnost. Vyšetřovací komise nenalezla žádný důkaz o tom, že by Hwangův tým z lidských embryí vytvořených klonováním vypěstoval byt jen jedinou linii embryonálních kmenových buněk. Nešlo o omyly či chyby, ale o cílený podvod. Verdikt komise je pro Hwanga a spol. „vědeckým rozsudkem smrti“. Časopis Science už stáhl oba články a Hwang je spolu s dalšími 27 jihokorejskými vědci vyšetřován policií. Hrozí mu až desetileté vězení za „nesprávné využití“ peněz z grantů.

Chtělo by se říci, že drama nazvané „Sláva a pád Pána klonů“ končí a opona padá. „Kauza Hwang“ ale odhalila řadu bolavých míst současné vědy a drama o Pánovi klonů bude mít četné epilogy. Jeden napíšou redaktoři vědeckých časopisů v čele s šéfredaktorem

Science Donaldem Kennedym. Oponentní řízení zřejmě nikdy neodhalí všechny vědecké podvody. Přesto se zdá, že dosavadní redakční praxe skýtá podvodníkům více prostoru, než je zdravo. Science i další časopisy už pracují na zdokonalení systému oponentního řízení.

Samostatnou kapitolu představují američtí „černí vzadu“ – tedy Cibelli a Schatten. Jsou spoluautory článků, které se ukázaly jako podvod, a je nad slunce jasnější, že jejich podíl na experimentech byl jen symbolický. Oba „hříšníci“ určitě zaplatí za svých pět minut slávy s Hwangem více, než jim bude milé. Snad to pomůže v boji s nešvarem „připisování“ vybraných jmen pod články, na které ješitné celebrity vědy ani nemáklly. V tom je případ Pána klonů lekcí i pro českou vědu.

Nejdůležitější je však odpověď na otázku, co znamená „kauza Hwang“ pro samotné terapeutické klonování. To se ocitlo v situaci, v jaké se nacházelo před únorem 2004. Opět nevíme, jestli lze vytvořit z lidských tělních buněk tak kvalitní embryo, aby se z něj následně daly vypěstovat embryonální kmenové buňky. Zjistit to nebude jednoduché, protože skandál odradí státní i soukromé investory od podpory tohoto výzkumu. Na finanční úbytě tak zemře například slibný projekt mezinárodního konsorcia pro výzkum lidských embryonálních kmenových buněk.

Důvěra se lehkou ztrácí a jen obtížně získává zpět. Terapeutické klonování by se o ni mělo prostřednictvím biologů poprat. I nadále zůstává obrovským příslibem, jaký nelze ignorovat. Prapor etických zásad musí v této bitvě vlát vysoko nad ambicemi vědců. 

Cunami a pytláci korálů

VÁCLAV CÍLEK

Pozorování dráhy cunami, která 26. prosince 2004 udeřila na pobřeží Šrí Lanky, ukazuje velmi výrazné rozdíly ve výšce vlny i velikosti zaplaveného území, a to již v měřítku několika kilometrů. Například město Peraliya bylo zasaženo vlnou o výšce 10m, která pronikla až 1,5km do vnitrozemí. Odnosla „vlak-titanik“, symbolicky nazvaný Samudra Devi (Královna moře), o padesát metrů dál a zabila při tom jeho 1700 pasažérů. Naproti tomu v osadě Hikkaduwa, která leží od Peraliye jen nějaké 3km, dosáhla cunami výšku pouze 2-3m, dostala se jen 50m do vnitrozemí a nezabila nikoho.

Tak velké rozdíly bychom rádi dávali do souvislosti s geomorfologií pobřeží, to znamená s různými zálivy, výběžky, písčnými kosami apod. Jenže zejména na jihozápadním pobřeží Šrí Lanky mezi Galle a Amba-

langodou se cunami chovala jakoby náhodně. Zdálo se, že si tvarů souše vůbec „nevšímá“. Poměrně detailní průzkum ukázal, že rozdíly ve výšce cunami byly rozhodujícím způsobem ovlivněny stavem korálové bariéry.

V některých rybářských osadách se běžně k lovu ryb a lámání korálů používají vybušniny. Naproti tomu v jiných oblastech hoteliéři korálové útesy chrání, aby měli co ukazovat návštěvníkům. Podle zvolené turistické strategie – buď korály prodávat, nebo je ukazovat – se odvíjí míra zničení. Nejde přitom o nějakých pár procent škody nebo o 20 cm nižší vlnu, ale o zcela zásadní dopad na pobřeží. Některé nízké korálové ostrovy v Maledívách, které ležely přímo v dráze cunami, jí nebyly zasaženy, i když teoreticky by při své mizivé výšce měly zmizet z povrchu oceánu.

RNDr. Václav Cílek
viz Vesmír 85, 12, 2006/1

Sivá brada na východním Slovensku je aktivní travertinová kupa, na které vyvěrá několik teplých pramenů. Kořeny jitrocele (*Plantago maritima*) odebírají z roztoku oxid uhličitý, a tím přispívají k srážení vápence. Vzniká jakýsi „atol“, který jitroceli sice pomáhá přežít období, kdy po povrchu stéká víc vody, ale tím, jak se jeho lůžko zvedá výš od zdroje vody a jitrocel není schopen svými kořeny prorazit vápencové podloží, nakonec usychá. Snímek © Václav Cílek

Pokud se na celou věc podíváme z hlediska hypotézy Gáia, která říká, že biota se nejenom přizpůsobuje životnímu prostředí, ale zejména si je sama udržuje, získáme ilustrativní příklad krajinné homeostáze. Cunami, která přichází od volného moře, nenadělá na korálové bariéře skoro žádné škody. Prostě se přelije. Naproti tomu cunami, která udeřila na pevninu a vrací se nazpátek, s sebou přináší písek a jílu, eroduje hluboké zářezy a mění konfiguraci terénu. Z hlediska korálového útesu je tedy výhodnější bránit se zpětně vlně od pevniny než vlně od moře, což znamená eliminovat cunami dřív, než dosáhne pobřeží. To se korálům překvapivě daří.

Korálový útes pravděpodobně nemá žádnou kolektivní inteligenci, která by mu umožnila tuto situaci reflektovat a volit optimální strategii, ale přesto se díky časovému měřítku evoluce, jež dává přednost těm nezníčitelným útesům, chová „chytré“. U nás sice nemáme korály, ale i obyčejná smrková monokultura



je dost chytrá na to, aby pochopila, že nejlepší strategií umožňující zbavit se kůrovce je nechat se sežrat. (Fernando H. J. S., Perera K.: Coral poaching worsens tsunami destruction in Sri Lanka, *Eos, American Geophysical Union transactions* 86, 301, 2005/33) γ

Od pohárku k pacičkám

Vývoj synapsí v mozku

Při rozvoji nervové soustavy obratlovců a člověka se postupně uvádějí v činnost genetické programy, které mění jak počet neuronů (především apoptózou), tak funkci neuronů i jejich spojů, synapsí. U rostoucích savčích mláďat pozorujeme, jak se zlepšuje koordinace pohybů a jak stále rychleji reagují na nebezpečí a potravu. Zprvu vratká a neohrabaná novorozená hříbata nebo kůzlata po několika dnech či týdnech už nemůžeme dohonit, bezbranní slepí králíkové se nám před očima mění na ušaté střely.

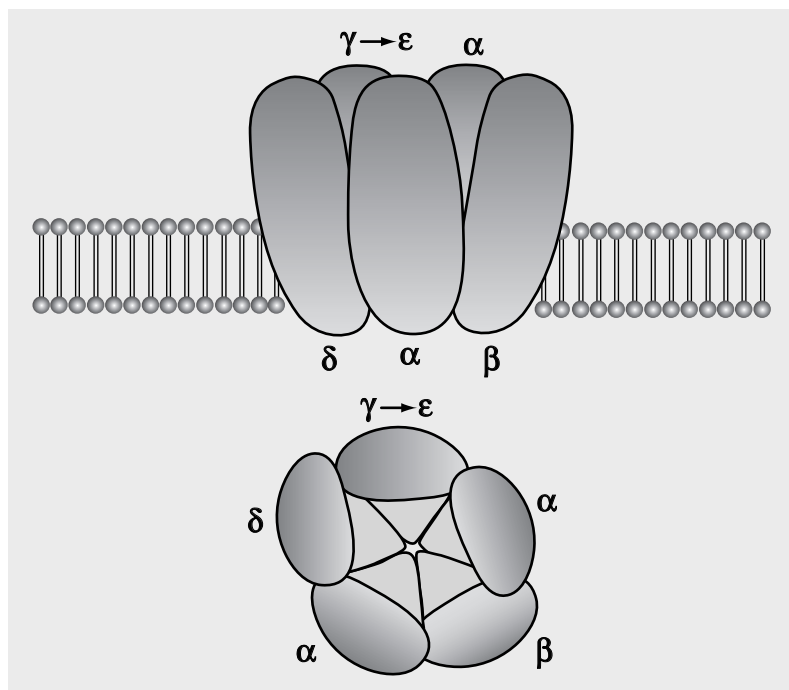
Pod obecným konstatováním, že nervová soustava po narození „spurtuje“ nebo „dozrává“, se skrývají zcela konkrétní morfologické, biochemické a biofyzikální změny. Jedním z takových měřitelných parametrů při přestavbě nervové soustavy je velikost a doba trvání slabounkých synaptických proudů, vznikajících vyloučením jednotlivých kvant neuropřenašeče. Tyto miniaturní synaptické proudy dnes můžeme pomocí mikroelektrodové techniky (například terčíkovým zámekem) měřit v rádech nano- až pikoampérů (10^{-9} – 10^{-12} A). Čím je celkový bu-

divý nebo tlumivý proud za synapsí strmější a kratší, tím rychleji se přenáší informace mezi vlastními neurony (nebo motorickým neuronem a výkonnou jednotkou, například svalem), což se projeví na zkrácení celkové reakční doby.

Až dosud se zrychlení synaptického přenosu připisovalo většinou jenom tomu, že se v určitém období po narození (u laboratorního potkana dvanáctý až patnáctý den) mění program výroby receptorů – v synaptických membránách neuronů se pomalé a nízkovodivé receptory pro neuropřenašeče nahrazují novými typy. Ty se otevírají rychleji a synchronněji, prochází jimi větší iontový proud. Tato představa vyplývala mj. i z našich nálezů v šedesátých letech, kdy jsme objevili na nervosvalové synapsi dva typy acetylcholinového „nikotinového“ receptoru-kanálu, jeden pomalý denervační (později prokázáný jako embryonální), druhý rychlý „dospělý“. Přeměna „pomalého“ embryonálního receptoru-kanálu na „rychlý“ je dána změnou výrobního programu v jednom ze čtyř typů podjednotek formujících mezi sebou kanál (obr. 1).

**FRANTIŠEK
VYSKOČIL**

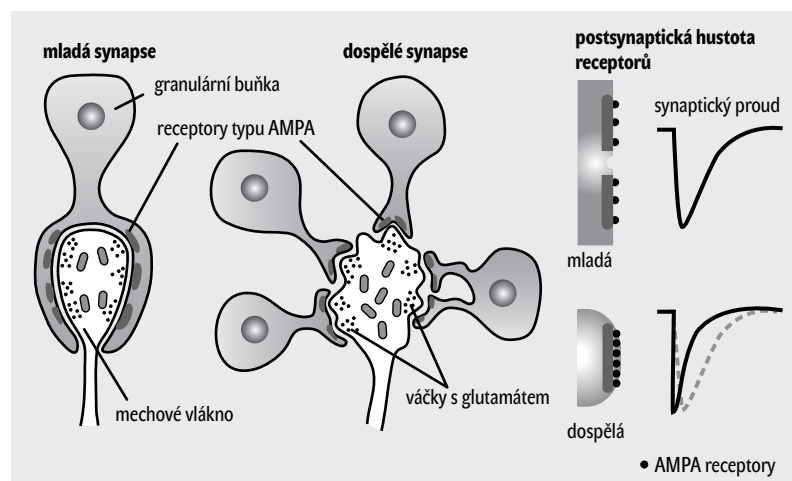
Prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc., (*1941) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze, kde přednáší fyziologii živočichů a člověka. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR se zabývá neurofyziologií a biofyzikou buněčných membrán. Objevil nekvantové uvolňování neuropřenašečů na synapsích savců. Je členem Učené společnosti ČR a The Physiological Society (Londýn a Cambridge).



1. Výměna podjednotek v receptoru. V jednom ze čtyř typů podjednotek, formujících mezi sebou kanál, se změni výrobní program. Místo podjednotky gama se začne pod vlivem nervových zakončení vytvářet podjednotka s několika jinými aminokyselinami, nazývaná epsilon. To je první cesta k zrychlení informačního přenosu.

Některé synapse, především v centrálním nervovém systému, jsou ale vybaveny receptory, které mají téměř stejné složení a funkci jak v embryonálním, tak v dospělém organismu. Přesto i u těchto zápojů pozorujeme zkracování reakční doby během dospívání. Jak se nyní ukazuje, zrychlení je podmíněno především morfologickou strukturální přestavbou.

2. Vývojové změny v morfologickém uspořádání synaptického kontaktu výběžků dvou neuronů, mechového vlákna a zrníčkové granulární buňky (granulocyty), které vedou ke kratším synaptickým proudům a k rychlejšímu přenosu informace. V levé části (mladá synapse) je vidět, že zakončení mechových vláken ve vyvíjejícím se mozku tvoří zpočátku synaptické spoje s pohárkovitě tvarovanými výběžky (dendrity) granulocyty. Tyto synapse, kde se vylučují a působí kvanta glutamátu, jsou v prvním týdnu po narození u krysat asi čtyřikrát větší než v dospělosti a membrány obou neuronů k sobě přiléhají poměrně volně. Rozsáhlé synaptické partie s řídko rozmístěnými glutamátovými receptory typu AMPA jsou opakovaně aktivované glutamátem pomalu difundujícím ze štěrbin. Mezi nimi leží políčka nesynaptických membránových kontaktů, což elektricky představuje pro šíření signálu jistou překážku. V důsledku toho je proudová vlna pomalá (synaptický proud trvá kolem deseti ms, viz křivku vpravo nahoře).



Takové synapse nacházíme třeba v mozečku. Mozeček (malý mozek, *cerebellum*) je centrum pro pohyb a umístění těla v prostoru. Sbíhají se v něm informace z oka, ze svalů, smyslů, kloubů, orgánů rovnováhy a korigují se pohyby i poloha těla. Zvláště dobře je vyvinut u ryb, ptáků a savců. U člověka mj. pomáhá udržovat polohové (posturální) reflexy, které zajišťují, abychom neupadli, což se nám všem, jak známo, často přihází ve věku batolecím (a některým i ve věku dospělém, buď pod vlivem alkoholu, nebo po úrazu, kdy je mozeček poškozen).

Právě na dvou typech mozečkových neuronů a jejich synapsích byla provedena společná studie francouzských, maďarských a britských badatelů vedených Stuartem G. Cull-Candym z University College v Londýně. Podařilo se jim prokázat, že se na zrychlení synaptických proudů skutečně nepodílí přestavba receptorů, ale změna uspořádání (morfologie) synapse. Pracovali na tenkých živých řezech z mozečků sedmidenních a tříměsíčních, tj. téměř dospělých laboratorních potkánek. A jak to dnes bývá pravidlem u mnoha kvalitních biomedicínských prací, použili současně několik metod, konkrétně elektrofyziologii, morfologii a matematické modelování (viz obr. 2).

Při dospívání se synapse rozdělují a zmenšují, zužuje se také štěrbin mezi membránami před synapsí a za ní. Neuropřenašeč glutamát proto po vylití kvanta dospěje k receptorům rychleji, a po jejich aktivaci se zasbleskově odpoutá a rychle se vymývá ze synapse do prostoru vně buňky. K tomu přispívá také tvar kontaktů - z hlubokého pohárku se mění v jakési „pacičky“.

Tým Stuarta G. Cull-Candyho tedy předpokládá, že rychlejší doba nárůstu vlny synaptického proudu v dospělosti (viz užití vlnu směrem dolů v pravé dolní části obrázku 2) je důsledkem zúžení synaptické štěrbin a zvýšení postsynaptické hustoty receptorů AMPA.² Rychlejší návrat proudové vlny k nule je pak dán jednak rychlejší difuzí glutamátu ze štěrbin, jednak tím, že díky novému morfologickému uspořádání nejsou receptory AMPA aktivovány znovu ani postříkem z jednoho kvanta, natož překrytím postříku z dvou kvant.

Známe ještě jeden, už třetí způsob urychlení přenosu na synapsi. Spočívá v lepší synchronizaci výlevu více váčků - ať už je jich pět, deset či sto - po jednom nervovém podráždění. Jak jsme nedávno ukázali,³ na zlepšení synchronizace řádově v desetinách milisekundy například působením adrenalinu a noradrenalinu se podílejí nejen membránové receptory-kanály, ale i biochemické děje, především fosforylace bílkovin váčku a nervových membrán, které slouží ke splynutí a výlevu jejich obsahu do synaptické štěrbin. Ale to by byl už jiný příběh...

1) R. Beránek, F. Vyskočil, J. Physiol. Lond. 188, 53-56, 1967.

2) AMPA je zkratka pro α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropionát.

3) F. Vyskočil a kol., články v J. Physiol. Lond. 1999, 2003, 2004.