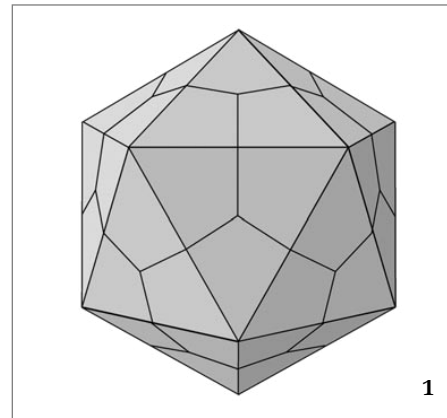


Anelloviry – mysteriózní komenzální viry v lidském těle



1 Struktura dvacetistěnu virové kapsidy. Zdroj: ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics

Lidské tělo obsahuje obrovské množství bakterií a virů. Většina našich bakterií žije ve střevě, kde tvoří společenství zvané mikrobiom. Ten se účastní naší látkové výměny a obrany. Podobně i většina střevních virů (jejichž suma se označuje virom, viz také *Živa 2020, 2: XXIX–XXX*) patří mezi užitečné fágy. Jsou to paraziti bakterií a pro nás budovatelé udržitelné rovnováhy celého společenství s hostitelem. Nálezy sekvencí virových nukleových kyselin nejsou ještě potvrzením přítomnosti infekčních částic. Svědčí však o tom, že se lidský organismus neustále setkává s virovými informacemi a antigeny. Tento trvalý dialog vede jednak k vyvrání imunitního systému, jednak k ustavení jisté „faustovské smlouvy s viry“. Rovnováha viromu s imunitou je porušena ve prospěch patogenních virů u nádorů, transplantací, při stresu a dalších imunosupresích, kdy je utlumená přirozená imunitní reakce organismu.

Existují však viry lidských buněk, které nemůžeme nazvat parazity (blíže také *Živa 2023, 3: LXXXV–LXXXVI*). Ani čtvrt století od objevu tajemných partikulí, které jsou přítomny v tělech téměř všech lidí (a některých dalších primátů), nebyla prokázána jejich příčinná souvislost s jakýmkoli onemocněním, ačkoli jsou nalézány v krvi, střevěch, stolici, moči, semeni, potu a dýchací soustavě – v celém organismu.

Byly nalezeny i v plodové vodě, ale většinou osídlují lidské tělo krátce po narození. Proč u méně než desetiny populace nebyly tyto viry nalezeny, je záhadné, ale může to vysvětlit selhání složitého vztahu mezi nimi a naší imunitou, který označujeme jako komenzální, tedy společně žijící. V systému byl pro tyto snad nepatogenní viry utvořen zvláštní název phylum *Commensaviricota*.

Ale kdepak, mě věda vůbec nezajímá, ale tuhle jsem se náhodou dozvěděl kolik dávají za Nobelovu cenu!



Orig. V. Renčín

Jde o čtyři druhy *Torque teno* virů patřící pod skupinu anellovirů. To jsou velmi malé (přibližně 30 nanometrů) neobalené viry obratlovců s kapsidou se symetrií dvacetistěnu (obr. 1) a genomem ve formě jednovláknové DNA. Anellovirů různých druhů je popsáno celkem již několik set.

Torque teno viry se vyskytují v lidské populaci s více než 90% prevalencí, jsou přenášeny orálně-fekální cestou, krví a snad i sexuálně a respirační cestou a představují kolem 70 % viromu krve u zdravých lidí. Původní název viru byla zkratka TT (podle začátečních písmen jména japonského pacienta, u něhož byl nalezen po transfuzi), ale v r. 2009 byl název změněn na *Torque teno* podle latinského torques, tedy náhrdelník, a tennis s významem tenký, aby se zdůraznil kruhový tvar virové DNA (odtud také název anellovirů z italského anello – kroužek). Známe čtyři druhy TT: *Torque teno virus*, *Torque teno minivirus*, *Torque teno midivirus* a *Torque teno hominid virus*.

Anelloviry dokázaly vytvořit rovnováhu s imunitním systémem, takže samy přímo nepoškozují naše orgány. Je však otázkou, zda neslouží jako kofaktor některých virových chorob. Obrany proti anellovirům se účastní jak přirozená imunita, tak B lymfocyty tvorbou protilátek (úloha T lymfocytů je méně známa). Protilátky proti anellovirům jsou namířeny proti hypervariabilní části virové kapsidy. Téměř u všech sledovaných zdravých lidí byly nalezeny protilátky proti anellovirům a jejich purifikované TT viry byly vždy v komplexu se specifickou protilátkou – imunoglobulinem třídy IgG. Naše protilátky tak trvale snižují virovou nálož a udržují virémii – množství anellovirů v krvi – na přijatelné úrovni. Velkou roli v potlačení množství anellovirů hraje enzym APOBEC3 (apolipoprotein B mRNA-editujič katalytický polypeptid 3), který ve virové DNA vyvolává mutace deaminací cytozinu na uracil. Množství anellovirů v krvi stoupá u imunosuprimovaných lidí (u AIDS či transplantací), a naopak klesá, když probíhá silná antivirová odpověď imunity (např. u covidu).

Anelloviry úspěšně manipulují naši imunitní odpověď. Hypervariabilní oblast virového genomu mění peptid rozpoznávaný protilátkami, které pak přestanou být účinné. Dále jsou tyto viry schopné potlačit transkripční faktor NF-kappaB regulující tvorbu inflamasonu (cytoplazmatického

komplexu proteinů významného pro imunitu) a aktivaci buněk přirozené imunity. Navíc mají podobně jako některé další DNA viry schopnost spustit tvorbu virových mikroRNA, jež napodobují funkce lidských mikroRNA. Dokážou pomoci nich inhibovat některé imunitní funkce, např. signální cesty interferonu gama, což vede k inhibici produkce této centrální molekuly protivirové imunity. MikroRNA – malé ribonukleové kyseliny – jsou sofistikovanými interprety našeho genetického zápisu, což provádějí modulaci přepisu a regulaci genů. To vede k nové (epigenetické) interpretaci genů. Virové mikroRNA jsou mimo jiné využívány patogenními viry (např. herpesviry) pro jejich přechod do latentní fáze, v níž se ukrývají v našich buňkách ve formě genetické informace před naší imunitou. Naopak anelloviry zůstávají po celou dobu v korpuskulární formě virionů, ale samy nezpůsobují onemocnění. Potlačují tvorbu efektivních protilátek a brzdí aktivity přirozené imunity, ale přitom zůstávají v rov-

novázném stavu se svým hostitelem, jako by v lidském těle zdomácněly. Není známo, zda se anelloviry neúčastní jako kofaktor patogenních virů nebo při nádorových onemocněních, ale jejich trvalá přítomnost u všech zdravých lidí na samostatnou účast v patogenních procesech neukazuje.

Nevíme, zda sousedství anellovirů s lidským hostitelem je výhodné pouze pro tyto viry, ale začíná se uvažovat o využití jejich neškodnosti pro nové virové vektory, posílky vnášející do buněk potřebné chybějící geny při genové terapii. Velkou zkušenost s anellovektory má společnost Ring z massachusettského Cambridge (města u Bostonu, kde sídlí Harvardova univerzita a technický výzkumný gigant MIT).

S anelloviry budou ještě potíže při kultivaci a purifikaci, ale jejich devizou je, že představují podle odhadu celé tři čtvrtiny komezálních lidského viromu, tedy všech nepatogenních lidských virů v našem těle. To znamená, že tyto viry se s námi szily. Mnohé viry se v průběhu evoluce integro-

valy s lidským genomem – můžeme v něm najít na 8 tisíc stop lidských endogenních retrovirů, které v současnosti představují 8 % naší DNA, ale ty už nejsou schopny tvořit infekční částice a také jejich genetická informace je zlomkovitá. Komezální a symbiotické RNA pegiviry jsou přítomny asi u 5 % lidí a příznivě působí na naše zdraví – např. se v jejich přítomnosti zlepšuje průběh onemocnění AIDS. To znamená, že pegiviry vytvářejí s člověkem oboplně prospěšný vztah.

První pokusy s anellovektorem byly velmi slibné – vydržel v oční sítnici myši po celou dlouhou sledovanou dobu (Floersht 2024). Možná tyto neškodné vektory vyřeší řadu genetických onemocnění, třeba hemofilii. Vnesení anellovektoru by bylo přirozené, protože anelloviry v sobě už od narození trpíme bez jakékoli újmy. Tím by se nám odvděčily za to, že jim poskytujeme trvalý pobyt ve stabilním prostředí.

Doporučená literatura na webu Živý.

Lubomír Adamec

ZAUJALO NÁS

Evoluční dynamika přechodu krytosemenných rostlin do vodního prostředí

Suchozemské (terestrické) rostliny zahrnující mechorostry, kapradorostry, nahosemenné a krytosemenné rostliny se vyvinuly z jediné linie přibližně před 450 miliony let. Událost vyžadovala zásadní změny v anatomii, fyziologii a biologii rozmnožování a vedla k nejuspěšnější radiaci všech známých fotosyntetických organismů – vzniklo asi 329 tisíc v současnosti žijících druhů suchozemských vyšších rostlin proti asi 44 tisícům druhů řas. Opačný přechod ze suchozemského do vodního prostředí byl ale také poměrně častý a probíhal ve velkém počtu linií zejména u krytosemenných. Bylo zjištěno, že 89 vývojových větví s 33 čeleděmi a 407 rodů má zástupce ve vodním prostředí, přestože tyto větve zahrnují převážně suchozemské druhy. Mezi vodními krytosemennými převládají jednoděložné, což vede k představě o nějakém fylogenetickém omezení života ve vodě. Linie vodních krytosemenných se projevují mimořádně vysokou morfologickou, fyziologickou, biochemickou, reprodukční a ekologickou rozmanitostí, což je zřejmě důsledek adaptací k nejrůznějším typům vodního prostředí včetně mořského a brakického, přestože většina vodních rostlin roste ve sladkých vodách. Většina vodních krytosemenných má také velmi široké geografické rozšíření (asi 60 % druhů se vyskytuje na více než jednom kontinentě) s nízkou úrovní endemismu a naopak vysokým geografickým překrytím u ekologicky rozdílných druhů.

U vodních krytosemenných jsou velmi časté různé způsoby nepohlavního rozmnožování s cílem rychlého množení i šíření propagulí, které jsou spojeny s pozoruhodnou schopností osídlit vzdálená stanoviště i biotopy. Na pozadí těchto charakteristik zůstává dlouhodobou evoluční

záhadou, která se týká přechodu krytosemenných do vodního prostředí, nízká úroveň diverzity vodních linií ve srovnání s jejich suchozemskými příbuznými. Vodní rostliny (aquatic plants, byť je nemožné je přesně definovat) tvoří dnes malé procento všech krytosemenných (asi 1,5 %) a jejich početnost klesá od obojživelných a vnořených druhů k ponořeným. Navíc mají často nízkou celkovou vnitrodruhovou genetickou diverzitu i vnitropopulační variabilitu, což se vysvětluje převládajícím klonálním množením, omezeným pohlavním rozmnožováním a často přenosem pouze jediné propagule na nové stanoviště (efekt zakladatele). Nízká druhová diverzita vodních krytosemenných přitom odporuje klasické představě zrychlené adaptivní radiace druhů po osídlení nové ekologické niky až do jejího nasycení a mohla by být vysvětlena třemi vzájemně se nevylučujícími hypotézami. Casová hypotéza říká, že druhové bohatství nějaké větve nebo geografické oblasti koreluje s časem dostupným pro vznik nových druhů neboli s časem od vzniku předka této větve. Podle druhé hypotézy vodní linie mohou hromadit druhy nižší rychlostí buď kvůli nízké speciální rychlosti, nebo vysoké rychlosti vymírání, anebo je to dáno obojím. Třetí (přechodová) hypotéza říká, že mohou mít málo druhů kvůli nízkým rychlostem přechodu rostlin ze souše do vody. Kvůli nedostatku podrobných dat i patřičné statistiky bylo dosud obtížné tyto scénáře kriticky zhodnotit.

Andrea S. Meseguer se spolupracovníky z Botanické zahrady v Madridu se pokusili zodpovědět, jak probíhalo osídlování vodního prostředí krytosemennými rostlinami a jaké byly jeho zvláštnosti a omezení. Jako základní zdroj informací použili kalibro-

vanou molekulární fylogenezi semenných rostlin (Smith a Brown 2018) zahrnující genetické údaje pro 78 934 krytosemenných druhů, ale omezili je na rodovou úroveň, což bylo mnohem výhodnější pro dostupnost dat. Výsledný fylogenetický strom obsahoval 10 360 koncových rodů (79 % všech rodů) a byly v něm zastoupeny všechny vodní linie krytosemenných. Podíl všech vodních druhů je pouze necelých 1,5 % (asi 4 500) z celkového počtu krytosemenných, a tak tento přístup zaručoval zahrnutí všech vodních rodů. Autoři převzali velice širokou definici vodních rostlin a zahrnuli mezi ně i mnohé mokřadní; hranici mezi vodními a suchozemskými rostlinami přejali podle monografií Christophera D. K. Cooka (1990, 1999). Použili moderní statistické metody a sestavili modely diverzifikace vývojových linií. Z celkových údajů bylo 10 089 rodů hodnoceno jako striktně suchozemské a 178 jako striktně vodní, kdežto jen 93 rodů (asi 0,8 % všech) jako polymorfni (zahrnující vodní i suchozemské druhy).

Analýzy prokázaly, že rody obsahující aspoň nějaké vodní druhy mají v průměru výrazně méně druhů (11) než ty čistě suchozemské (22,7). Nebyl zjištěn žádný fylogenetický signál v evoluci vodních rostlin a ani vzájemný vztah mezi stáří vývojových větví a jejich druhovým bohatstvím. Analýza potvrdila, že společný předek všech současných krytosemenných byl suchozemský. Výsledky vývojového modelu ukázaly vyšší rychlosti speciace a nižší rychlosti vymírání u suchozemských linií ve srovnání s vodními. Čisté rychlosti druhové diverzifikace byly tedy vyšší pro suchozemské krytosemenné než pro vodní a podobný závěr mohl být učiněn i pro rodovou úroveň. Stanovené rychlosti přechodů ze souše do vody byly nižší než opačné. Přechody ze souše do vody začaly poměrně brzy po vzniku krytosemenných (asi před 140 miliony let), a to vznikem linie vedoucí ke společnému předkovi řádu lekninotvarých (*Nymphaeales*) asi před 125 miliony let. Předci jednoděložných vodních řádů žabníkotvarých (*Alismatales*) a puškvorčotvarých (*Acorales*) pak následovali.