

dílu Die Strauch- und Laubflechten Mittel-europas (Keříčkovité a lupenité lišejníky střední Evropy, 1928). Jeho žák Oskar Klement (1897–1980) tihl spíše ke geobotanice a v moravské lichenologii vynikl hlavně Jindřich Suza (1890–1951).

Laboratoř Bohumila Němce

Vrchol výzkumu v experimentálních oborech morfologie, anatomie, fyziologie a cytologie rostlin na našem území představují práce Bohumila Němce (1873–1966, obr. 7; např. Živa 2006, 6: LXXXI; 2007, 1 a 3–5; 2014, 4: 148–150) a jeho četných žáků a spolupracovníků. Profesorem byl jmenován r. 1907, jeho zásadní přínosy v cytologii rostlin nebo výzkumu fytohormonů a zakladatelský počin při založení ústavu fyziologie rostlin na české univerzitě spadají již do předválečného období; zůstával však vůdčí osobností jako inspirátor nových směrů i díky své organizační činnosti. Němec se hrál ve vědeckém i veřejném životě unikátní roli. Byl nejznámějším českým biologem v zahraničí, jeho pozice v organizování vědeckého života od založení republiky, propagace zahraničních styků naší vědy, politická angažovanost v národně demokratické straně a široká autorita ho přivedly až ke kandidatuře v prezidentských volbách r. 1935. Jeho četné obecně biologické a popularizační práce završila syntetická a výpravná dvousvazková monografie Život rostlin (1941, obr. 9), tvořící pandán k aktualizace vydávanému Brehmovu Životu zvířat. Vlastní vědecká práce B. Němce sice pak nenabyla předválečného významu, ale její těžiště se přesunulo k vynikajícím žákům z jeho univerzitní laboratoře anatomie a fyziologie rostlin, zejména R. Dostálovi a S. Prátovi, Arturu Brožkovu (1882–1934), prvnímu profeso-



9 První díl výpravného popularizačního spisu B. Němce (1941). Z archivu autora

rovi genetiky na UK, nebo fyziologovi, ekologovi a filozofovi Vladimíru Úlehlovi (1888–1948) a řadě dalších. V experimentálním směru morfologie zaujal vůdčí postavení R. Dostál, jenž vycházel ze studia korelací, ale nejvýznamnějším se stal jeho objev rozmnožovacích orgánů sifonální zelené řasy *Caulerpa* v ruské (a tehdy československé) zoologické stanici Villefranche (1929, blíže Živa 2019, 1: 4–6), což usnadnilo i celkové objasnění rozmnožovacího procesu. Anatomie vyšších, dnes cévnatých, rostlin získávala význam v zemědělském a lesnickém výzkumu např. díky Otakaru Vodrážkovi (1883–1932), který přešel na Vysokou školu zemědělskou do Brna.

Fyziologie rostlin se přitom obecně vyznačovala přechodem od klasické disciplíny (fyziologie dráždivosti) k fyzikálně-chemické orientaci a stávala se stále výrazněji biofyzikou a biochemií. Vedle Práta a Úlehlly reprezentovali tento trend další pracovníci Němcovy laboratoře, především ruští emigranti, současně činní při Ruské svobodné univerzitě, Vasilij Sergejevič Iljin (1882–1957) a Vladimír Vasiljevič Lepeškin (1878–1956), nebo ukrajinský běželec Petr Filipovič Milovidov (1896–1974). Iljin se zabýval iontovým antagonismem ve výživě rostlin a výzkumem pletiv a jejich změn v důsledku mrazu a sucha, Lepeškin vydal v Praze monografická pojednání o organismu z hlediska fyziky a chemie (1924, 1925, 1926). K širšímu kulturnímu kontextu patří, že v Němcově laboratoři původně pracovala a publikovala dnes docenovaná modernistická česká spisovatelka a básnička Milada Součková (1899–1983), která promovala u Němce práci O duševním životě rostlin (1923). Již tehdy se účastnila i uměleckého a literárního života a po r. 1948 byla představitelkou československého kulturního exilu v USA.

Je zřejmé, že botanika v počátcích samostatného československého státu dosáhla značných úspěchů, především díky rozšíření obzoru o nové disciplíny a prohloubení metodologie výzkumu. Zároveň však utrpěla řadu otřesů zvenců, které ji poznamenaly hlouběji, než si můžeme myslet – zavření českých vysokých škol za protektorátu, konec německých vědeckých institucí po r. 1945, některé etické problémy při využití výsledků předchozího výzkumu v době nástupu totalitní ideologie komunismu. Tyto souvislosti si ukážeme později.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

Lukáš Strych

Sobecké chování imunitního systému

Jedním ze systémů nutných pro přežití bezobratlých i obratlovců je imunitní systém. Jeho odpověď je ale energeticky náročný proces, imunitní systém proto ovládá některé molekulární mechanismy, které zajišťují dostatečný přísun energie k imunitním buňkám při imunitní reakci. Dochází k přesmyku energie, kdy je potlačen metabolismus neimunitních tkání a ušetřenou energii pak využijí buňky zodpovědné za imunitní odpověď. Imunitní systém se tak chová „sobec-ky“ k ostatním tkáním.

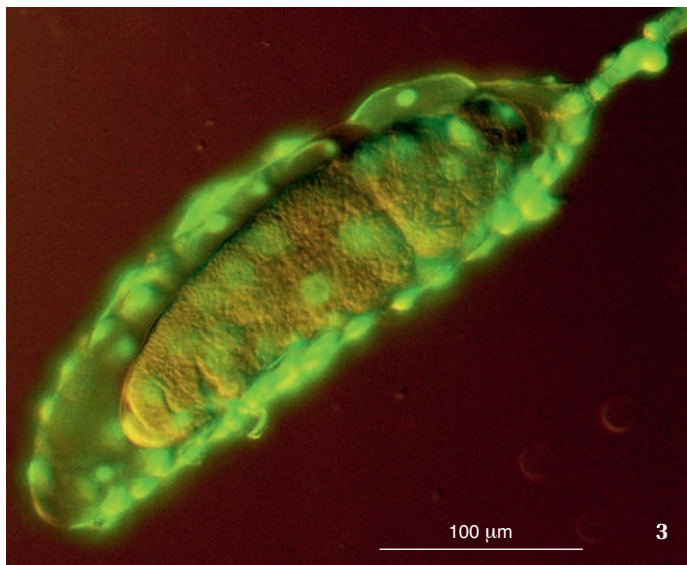
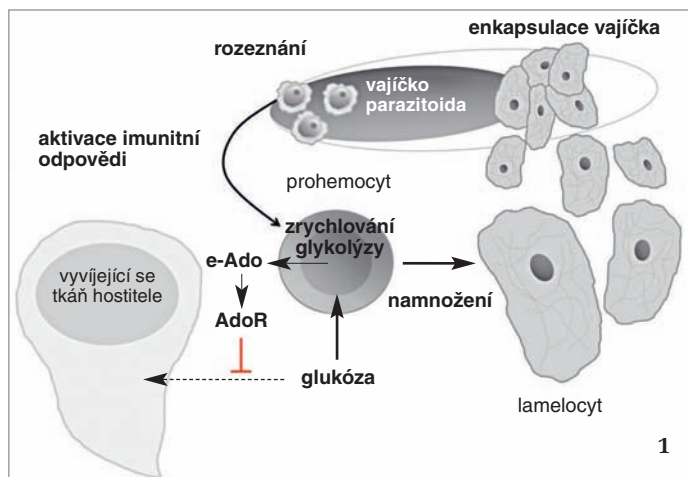
V tomto článku bychom chtěli informovat čtenáře o objevu molekulárního mechanismu výše popsaného chování imunitního systému. Jeho efekt na úrovni organismu známe všichni – sami cítíme, že jsme při nemoci unavení, slabí. Imunitní systém

dává signály neimunitním tkáním, aby šetřily energii, kterou potřebuje pro imunitní reakce. Tkáně tak odevzdají imunitním buňkám mnoho energie a nejsou pak schopny pracovat na běžné úrovni, proto je nutný klidový režim. O existenci tohoto procesu

vědci věděli již dlouhou dobu, ale molekulární mechanismus zůstával neobjasněný. Nebylo známo, jak k přesměrování energie dochází, čím je způsobeno a regulováno. Nyní v této oblasti došlo k výrazným vědeckým pokrokům.

Přesun energie během imunitní reakce

Teoretický koncept „sobeckého imunitního systému“ formuloval v r. 2014 rakouský lékař Rainer Straub na základě inspirace sobeckou mozkovou teorií. Podle těchto teorií jsou mozek a imunitní systém při stresových podmínkách zvýhodňovány před zbytkem organismu při přerozdělování energie, jelikož dané soustavy hrají v krizové situaci životně důležitou úlohu. Podle R. Strauba je inzulinová rezistence, tedy proces vedoucí k nižší spotřebě glukózy buňkami, fyziologickou cestou, jak si může mozek a imunitní systém přisvojovat energii (zejména glukózu) na úkor ostatního organismu. Mozek a imunitní systém totiž nepodléhají inzulinové rezistenci (nesnižují spotřebu glukózy) a mohou tak po zablokování spotřeby dalšími tkáněmi přijímat nahromaděnou glukózu. Jednou ze stresových situací pro organismus, kdy je důležitější imunitní systém, je infekce. Bez sobeckého chování by se nedostávala energie imunitním buňkám a organismus by soubor s patogenem nemusel vyhrát. Z důvodu



1 Sobecký imunitní systém používající mimobuněčný adenosin (e-Ado) ke zprostředkování metabolického přesmyku při infekci larvy octomilky *Drosophila melanogaster* parazitoidní vosičkou *Leptopilina boulardi*. Vajíčko vosičky je v hemolymfě rozpoznáno cirkulujícími hemocyty (imunitními buňkami), které aktivují nespecializované prohemocyty k namnožení a diferenciaci na specializované imunitní buňky zvané lamelocyty, jež jsou schopny obalit (enkapsulace) a zničit vajíčko. Aktivované prohemocyty přecházejí primárně pouze na glykolýzu a zvyšuje se tak jejich spotřeba glukózy. K přisvojení většího množství glukózy vyplavují mimobuněčný adenosin, který omezuje (červená značka T) příjem glukózy do vyvíjejících se tkání přes adenosinový receptor (AdoR); snížení příjmu značeno přerušovanou šipkou. Orig. T. Doležal, upraveno

2 Parazitoidní vosička *L. boulardi* kladoucí vajíčko do larvy octomilky. Foto T. Doležal

3 Specializované imunitní buňky – lamelocyty obklopující vajíčko parazitoida – jsou patrné díky zelenému fluorescenčnímu signálu. Vajíčko obalené lamelocyty bylo získáno pitvou z larvy infikované octomilky. Foto T. Doležal, upraveno podle: A. Bajgar a kol. (2015)

4 Vizualizace aktivity imunitních buněk – snímek octomilky v konfokálním optickém mikroskopu. Pokud fluorescenčně značené imunitní buňky pohlí

(fagocyty) červeně značený materiál (barvivo senzitivní na změnu pH), změni zelenou barvu na žlutou. Foto A. Bajgar

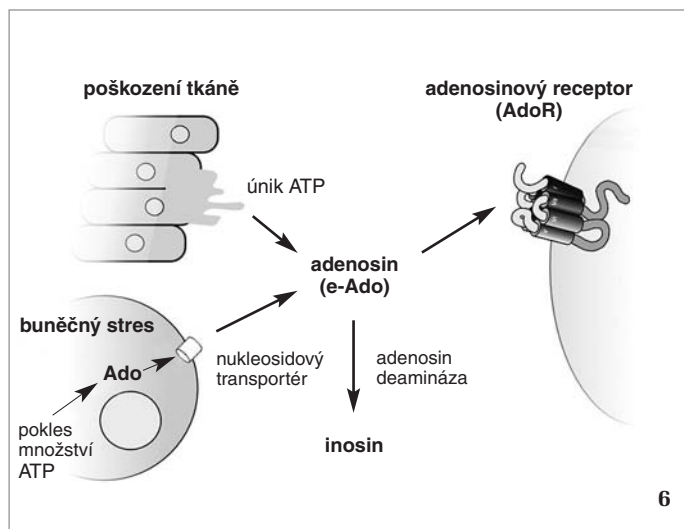
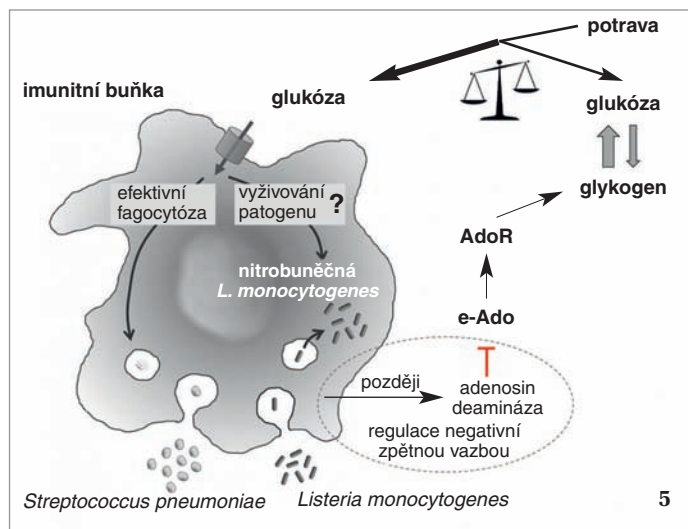
negativního vnímání slova sobeckost by možná bylo vhodnější mluvit o nadřazenosti. Jelikož se imunitní buňky ale skutečně chovají sobecky k ostatním buňkám, budeme přesměrování energie k nim i nadále označovat jako chování sobecké. Při dlouhodobé aktivaci imunitního systému však dochází k chronickým zánětlivým onemocněním, cukrovce nebo obezitě. V tom případě sobeckost imunitního systému organismu již spíše škodí (blíže např. Živa 2017, 1: 2–4).

Experimentální důkazy uvedeného teoretického konceptu sobeckého chování imunitního systému v určitých situacích však dlouhou dobu chyběly. První výsledky vědeckého týmu pod vedením Tomáše Doležala z Přírodovědecké fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích ukazují jeden z možných molekulárních mechanismů, který se na sobeckosti imunitního systému podílí. V tomto týmu se jako student bakalářského stupně podílím na získávání dalších poznatků, především o významu adenosinového receptoru (podrobněji dále v textu).

Adenosin jako signál k přesměrování toku energie imunitním buňkám

Tým T. Doležala na základě pokusů na infikovaném modelovém organismu octomilce *Drosophila melanogaster* objevil, že

molekula adenosinu, vyplavovaná z aktivovaných imunitních buněk, signalizuje ostatním buňkám ve vyvíjejících se tkáních, aby přenechaly energii pro imunitní reakci (obr. 1). Při experimentech byly larvy octomilky infikovány parazitoidní vosičkou *Leptopilina boulardi* (obr. 2) z čeledi Figitidae a příbuzenstva žlabatek parazitujících na rostlinách. Tyto vosičky se specializují na octomilky – napadají pouze jednoho hostitele, kterého usmrtí v průběhu svého vývoje při nedostatečné imunitní odpovědi hostitele. *L. boulardi* se hojně využívá ke studiu imunitní reakce octomilky, jelikož přirozená (vrozená) imunita u hmyzu se funkčně velice podobá přirozené imunitě u obratlovců, kteří sice vlastní ještě získanou (adaptivní) imunitu, ale přirozená imunita stále zastává významnou úlohu (více o hmyzí imunitě v Živě 2018, 1: 32–34 a 2: 91–93, o významu octomilky ve výzkumu viz Živa 2004, 3: 98–101). Při infekci vosička naklade vajíčka do larvy octomilky a spustí tak její imunitní reakci. Po rozpoznání vajíčka dojde k aktivaci imunitní odpovědi a přeměně nespecializovaných imunitních buněk na specializované buňky – lamelocyty, které obalí vajíčko vetřelce a zničí ho (obr. 3). Buňky získávají energii nejprve glykolýzou – štěpením glukózy na pyruvát. Pokud jsou v klidovém stavu a v přítomnosti dostatečného množství kyslíku, tak je pyruvát ještě následně oxidován v mitochondriích za vzniku 30–32 molekul adenosintrifosfátu (ATP) z jedné molekuly glukózy. Tato oxidace je



ale poměrně pomalá. Aktivované imunitní buňky potřebují rychle hodně energie pro syntézu nových biomolekul, proto využívají pouze glykolýzu s tvorbou pyruvátu a jeho přeměnou na kyselinu mléčnou (laktát). Samotná glykolýza je sice velmi rychlá reakce, ale buňka získá jen dvě molekuly ATP. Díky rychlosti glykolýzy však má ve výsledku v daném čase více energie než při zapojení oxidace pyruvátu v mitochondriích. Tento metabolický přesmyk nazývaný Warburgův efekt je společný všem rychle se množícím buňkám, třeba i nádorovým (blíže např. Živa 2013, 5: 202–205). Podmínkou je však dostatečný přísun glukózy. Nároky na množství glukózy řeší imunitní buňky produkcí molekuly adenosinu, která nařídí ostatním tkáním, aby zpomalily vývoj a přenechaly energii aktivovaným imunitním buňkám. Pokud je imunitní reakce dostatečně silná, larva vajíčko s velkou pravděpodobností zničí. Pokud ale odpověď nebude dostatečná, vylíhnutá larva vosičky zkonzumuje larvu octomilky. Efektivní imunitní odpověď je proto namísto, i za cenu, že dojde ke zpomalení vývoje octomilky.

Manipulace s adenosinovou signalizací

Pokud byl zablokovan transport adenosinu ven z imunitní buňky nebo receptor pro adenosin na cílové buňce, infikovaná larva spotřebovávala stejné množství glukózy a nezpomalovala svůj vývoj, nezbylo dostatek energie pro účinnou imunitní odpověď a rezistence proti parazitoidovi silně klesla. Zvýšené množství adenosinu, např. inaktivací enzymu odbourávajícího adenosin, a tím i nárůst dostupného množství glukózy nemusí však nutně znamenat lepší obranyschopnost organismu. Na obr. 4 je znázorněn způsob sledování aktivity imunitních buněk. Zatímco u streptokokové infekce octomilky zvýšené množství glukózy opravdu vedlo k efektivnější imunitní odpovědi, v případě listerie, způsobující chronickou vnitrobuněčnou infekci, vyvolalo více glukózy rychlejší množení bakterie (obr. 5). Pravidelně podobně listerie využila větší množství živin na úkor hostitele. Navíc pokud byla zvýšena hladina adenosinu, docházelo k velkému úbytku energetických rezerv a hladovění neimunitních buněk. Dostupnost glukózy je tedy nezbytná pro účinnou imunitní odpověď, ale glukózy zase nesmí být nadměrné množ-

ství po delší dobu, aby nebyla zneužita na množení patogenu a nedošlo k přílišnému oslabení organismu. Na zmíněném modelu bakteriální infekce octomilky bylo objeveno, že enzym snižující hladinu adenosinu a potlačující tak vliv sobeckého chování imunitního systému na ostatní tkáň, vyplavují samotné imunitní buňky v pozdější fázi bakteriální infekce (obr. 5). Imunitní buňky si tak přisvojují energii na úkor ostatních tkání a zároveň samy regulují množství našetřené glukózy.

Shrnutí

Mimobuněčný adenosin je důležitá signální molekula s krátkým poločasem rozpadu (méně než 10 s) a nízkou fyziologickou koncentrací, která však výrazně vzroste při metabolickém stresu, poškození tkání nebo zánětu. Může být produkován v mimobuněčném prostoru z ATP vytékajícího z poškozené tkáně postupnou přeměnou přes adenosindifosfát (ADP), adenosinmonofosfát (AMP) až na adenosin pomocí enzymů odštěpujících molekulu fosfátu a uvolňujících molekulu nukleosidu, v našem případě adenosinu. Pro nás je ale zajímavější cesta, kdy adenosin vzniká při metabolickém stresu v imunitních buňkách. V případě, když spotřeba energie předchází dodané množství ATP, vzroste počet molekul AMP, jelikož se při štěpení ATP na ADP a dále na AMP uvolňuje pro buňku nezbytná energie. Nakonec dojde k přeměně až na adenosin, vše již zmiňovanými enzymy. Adenosin je poté do mimobuněčného prostoru přenesen nukleosidovým transportérem a váže se na adenosinový receptor spářený s G-proteiny. Adenosinová signalizace vyústí v potlačení metabolismu ostatních tkání a zvýšené vyplavování energetických zásob. Z těchto důvodů je množství adenosinu pod přísnou kontrolou. Jak v mimobuněčném prostoru, tak uvnitř buňky existují enzymy zvané adenosin deaminázy schopné přeměnit adenosin na inosin, který je dále přeměněn na močové kyseliny, nebo jinak degradován.

Zjištění, že imunitní buňky používají adenosin jako signál k přesměrování energetických potřeb tkání organismu, podporuje teoretický koncept sobeckého imunitního systému a posouvá základní výzkum o krok dál. Octomilka, na které byly experimenty provedeny, je sice pořad nejpopulárnějším modelovým organismem z dů-

5 Model regulace energie mimobuněčným adenosinem (e-Ado) a jeho vliv na interakci hostitel – patogen. Adenosin uvolňovaný z imunitních buněk způsobuje přes adenosinový receptor (AdoR) celkový metabolický přesmyk na úrovni organismu, který vede k vyšší koncentraci glukózy v hemolymfě potlačením jejího ukládání do energetických zásob v podobě glykogenu. Glukóza je nezbytná pro účinnou imunitní odpověď, což bylo ukázáno na efektivní fagocytóze streptokoka *Streptococcus pneumoniae*. Zásoby glukózy ale nejsou nevyčerpatelné a glukóza je navíc využívána také patogenem na jeho množení, když unikne imunitnímu systému např. přechodem do buňky, jako v případě bakterie *Listeria monocytogenes* (blíže v textu). Imunitní buňky proto později produkují enzym adenosin deaminázu, který snižuje (značka T) množství mimobuněčného adenosinu, což vede ke snížení dostupné glukózy. Podle: A. Bajgar a T. Doležal (2018)

6 Adenosinová regulační kaskáda. Při poškození tkáně z ní vytéká adenosintrifosfát (ATP) a kaskádou enzymů je přeměněn na adenosin (Ado; e-Ado – mimobuněčný adenosin). Adenosin také vzniká při metabolickém stresu buňky – např. při nedostatku energie u rychle se množících imunitních buněk s aerobní glykolýzou. Zde adenosin vzniká opět z ATP a z buňky je uvolněn nukleosidovým transportérem. Mimo buňku se poté váže na adenosinový receptor (AdoR) a spouští řadu reakcí zprostředkovaných metabolickým přesmykem. Množství adenosinu je regulováno enzymem adenosin deaminázou, jenž mění adenosin na inosin, tedy jiný nukleosid. Orig. T. Doležal, upraveno

vodu snadného chovu, rychlé generační doby i třeba snadné genové manipulace, ale stále jde jen o zástupce hmyzu. Uběhne ještě dlouhá doba, než budou nové poznatky o metabolickém přesmyku způsobeném adenosinem moci najít uplatnění v medicíně při léčbě nádorů nebo chorob s chronickou aktivací imunitního systému.

Výzkum byl podpořen projektem Grantové agentury České republiky č. 17-16406S.

Použitá literatura na webu Živy.