

Stratégia infekčného agensa v boji o prežitie

2. Trypanosoma brucei a jej antigénová premenlivosť

LADISLAV BORECKÝ

V boji o prežitie používajú infekčné agensy rozličné stratégie. V prvej časti sme objasnili mechanizmus uplatňovaný vírusom chrípky. Druhým infekčným agensom, ktorý v boji o prežitie využíva nevysvetlenú antigénovú premenlivosť, je parazit *Trypanosoma brucei*. Uplatňuje však inú stratégiu ako vírus chrípky. Aj v prípade trypanozóm patrí mechanizmus do kategórie obmeny antigénov, ktoré sú zodpovedné za vyvolanie imunitnej odpovede hostiteľa. Lenže antigén trypanozóm sa obmieňa takým „cvalom“, že imunitný aparát hostiteľa s ním nestačí držať krok a vytvorené protilátky nemôže použiť v obrane, lebo antigén sa zmenil.

Trypanosoma brucei spôsobuje trypanozomiázu, známu ako „spavá choroba“. Parazit má tvar „veľryby“ so zahnutým chvostom (obr. 1). Choroba sa pôvodne vyskytovala len v západnej Afrike v oblastiach, kde sa liahli muchy tse-tse z rodu *Glossina*. Táto mucha prechováva a roznáša parazity trypanozómy v slinnej žľaze na ľudí a dobytok, čím spôsobuje veľké národohospodárske a zdravotné škody. Chorobu objavili v druhej polovici 19. storočia cestovatelia do endemických oblastí Afriky a pôvodcu identifikoval cestovateľ – lekár David Bruce, po ktorom dostal aj pomenovanie. U človeka choroba prebieha v dvoch štádiách. Prvé je hemato-lymfatické a druhé meningo-encefalitické. Neliečená choroba je smrteľná, pacient zomiera v letargickom stave. Možno ju ale liečiť v prvom štádiu, dnes už existujú účinné

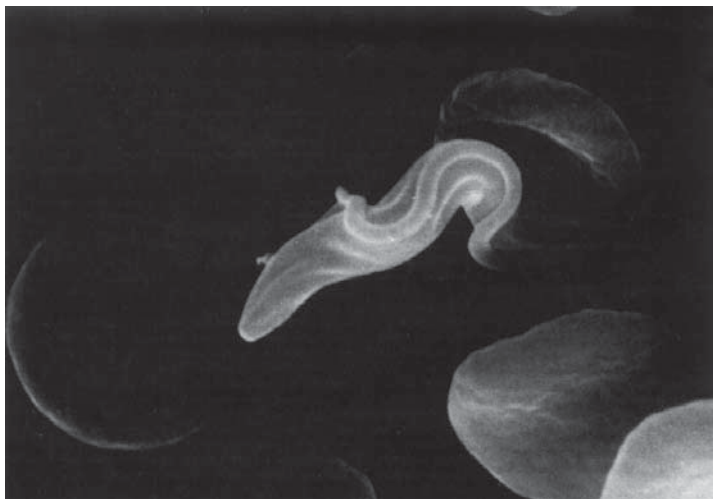
látky. V Afrike je chorobnosť na trypanozomiázu stále vysoká. Súvisí so zvýšeným kontaktom medzi človekom (dobytkom) a prenášačom, najmä v období poľných prác, zvýšeným používaním zdrojov pitnej vody a zvýšeným rozmnožovaním muchy tse-tse. V ostatnom čase dosahuje počet nových ochorení v Ugande alebo v Tanzánii okolo 100 až 1000 prípadov ročne. V týchto oblastiach sa uplatňuje najmä infekcia poddruhmi *Trypanosoma b. rhodesiense* a *Trypanosoma b. gambiense*. Spomínaným dvom štádiám predchádza zvyčajne uhryznutie muchou tse-tse a vývoj vredu okolo poštípaného miesta. Parazit, ktorý sa predtým rozmnožoval v slinných žľazách muchy, sa pri poštípaní dostáva do krvi obete, kde dosahuje počtu 50 000 jedincov na mililiter. Potom nastáva obdobie jeho rýchleho rozmnožovania v 7denných až 14denných intervaloch a zároveň neustálej obmeny antigénu VSG (variable surface glycoprotein).

VSG je glykolyzovaný polypeptid. Pozostáva z variabilného úseku (360 aminokyselín), z homológneho hlavového úseku 100 aminokyselín a hydrofóbného chvostového úseku (20 aminokyselín). Na N-konci molekuly je úsek signálneho peptidu a na koniec C-terminálu sa viaže sacharid, ktorý však nemá špecifickú antigénovú aktivitu. Antigénová skladba VSG sa mení pri každom rozmnožovacom cykle (7–14 dní). Ostáva však záhadou, ako sa spomedzi stoviek VSG génov parazita selektuje (vyberá) jeden jedinečný a prečo ostatné ostávajú neexprimované. S tým súvisí aj ďalšia otázka, čo stimuluje tento gén na prepis (transkripciu) a na zmenu (zánik) aktivity predchádzajúceho?

Nový VSG je transmembránový proteín, ktorý sa na bunku viaže časťou C-terminálneho konca, kým antigénové determinanty sú lokalizované v N-termináli. Vo väzbe s bunkovým povrchom sa uplatňuje derivát fosfatidyl-etanolamínu. Pri purifikácii VSG sa aktivuje enzým, ktorý odštiepi (odstraňuje) masťnú kyselinu z glykolipidickej časti VSG viazaného na bunkovú membránu. VSG zvyčajne vytvára diméry identických štruktúr alfa-helikálneho typu. Röntgenologické štúdie N-terminálneho konca VSG svedčia o tom, že ide o zväzok aspoň 4 alfa-helixov. Poukazujú na to, že povrch tela trypanozómy je pokrytý paličkovitými útvarmi, z ktorých vyčnieva len niekoľko aminokyselín. Tie však stačia na to, aby vytvárali antigénovú diverzitu VSG. Potvrďuje to aj zistenie, že vysoká homológia v primárnej skladbe VSG môže byť antigénovo rozmanitá. Napriek intenzívnemu štúdiu však tieto zistenia nedávajú odpoveď na rad otázok: Kde sa nachádzajú sacharidové skupiny, ktoré podmieňujú krížovú reaktivitu, v čom spočíva význam dimerizácie atď. Na tieto otázky môžu dať odpoveď len ďalšie genetické analýzy.

Štruktúra VSG je podmienená génmi, ktoré dávajú „roztrúsený“ obraz chromozómov a genómu. Chromozómy trypanozóm možno rozdeliť do troch skupín. Veľké chromozómy majú DNA 200 až 700 kb a len asi tri molekuly sa našli s obsahom DNA nad 2000 kb. Väčšina chromozómov má však DNA 50–150 kb. Sú to minichromozómy. Keďže VSG gény hybridizujú s DNA v každej veľkostnej skupine, svedčí to o účasti celej genómovej DNA na tvorbe VSG antigénov. V otázke mechanizmu uplatnenia VSG génov pri tvorbe jedinečných antigénových typov sa dosiahol určitý pokrok. D. J. L. Williams a spol. (1979) zistili, že frag-

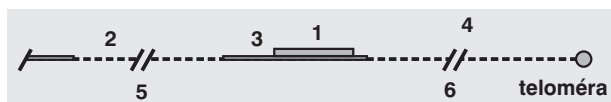
1. Parazit *Trypanosoma brucei*



Prof. MUDr. Ladislav Borecký, DrSc., (1924) viz Vesmír 82, 268, 5/2003.

menty DNA s exprimovaným VSG génom sa nachádzajú translokované do blízkosti telomér (telomere linked expression copies). Označujú sa ako ELC. Translokácia a transkripcia sú v priamom vzťahu. Gény musia vykonať túto translokáciu, aby sa stali ELC. Potom sú citlivejšie na štiepenie deoxyribonukleázou ako gény zotravajúce v jadre. V neproduktívnom génovom lokuse sa obvykle nachádza tandem (hexamér) CCCTAA. Tento tandem sa postupne včleňuje do vznikajúcej 29-párovej sekvencie nukleotidov. Po hybridizácii hexaméru s novovznikajúcou sekvenciou nastávajú zmeny v pozícii nukleotidov a tu sa určuje skladba nového VSG. Pri každom delení sekvencia vzrastá o hexamér, ale iné sekvencie v ňom súčasne degenerujú. Periodická obmena sa prejavuje v akejsi „pulznej“ zmene vzdialenosti medzi špecifickým VSG génom a telomérou. Translokácia sa uskutočňuje v úseku asi 130 nukleotidov, kde hranicu tvorí C-hydrofóbny región. V celom procese hrá nejasnú úlohu aj bunkový chromátín.

Proces výmeny antigénov VSG u trypanozóm ostáva zatiaľ zahalený rúskom tajomstva, ktoré čaká na objasnenie, lebo je stredobodom boja proti tejto vý-



2. Vznik ELC (génu zodpovedného za aktuálny antigén VSG – variable surface glycoprotein) v genóme pôvodcu trypanozómií: 1 – úsek kódujúci VSG, 2 – neproduktívny úsek v protismere pohybu génov, 3 – translokovaný úsek v protismere, 4 – neproduktívny úsek v smere pohybu génov, 5 – opakovanie nukleotidov 74–76, 6 – opakovanie hexaméru (CCCTAA)

znamnej chorobe. Vakcinácia proti „spavej chorobe“ je z uvedených dôvodov zatiaľ neúčinná. Pokročilo sa však v príprave rekombinantnej vakcíny, ktorá možno bude (po úpravách) úspešnejšia. V súčasnosti je hlavnou metódou boja proti trypanozómií dezinfekcia a niektoré novšie lieky (Eflornithine, Melarsoprol). □

LITERATÚRA

R. G. Webster: Influenza viruses, General feature, V R. G. Webster, A. Granoff (ed.): Encyklopedia of Virology. Vol. 2, Academic Press, 1994, s. 709–715

J. E. Donelson, A. C. Rice-Ficht: Molecular biology of Trypanosome antigenic variation. Microbiol. Reviews, 107–125, 1985

WHO: Control and Surveillance of African Trypanosomiasis, 1998

Světlo zastavené při pokojové teplotě?

VLADIMÍR DVOŘÁK

Ad Vesmír 82, 203–206, 2003/4

V dubnovém čísle jsem psal o zastavování světla a jak se dalo očekávat, tato problematika se dále rozvíjí. Letos v březnu byla zveřejněna práce* oznamující, že se skupině R. W. Boyda na Univerzitě v Rochesteru podařilo novou metodou zpomalit světlo v rubínu na 57,5 metru za vteřinu, a to dokonce za pokojových teplot. Dá se očekávat, že nakonec se světlo za pokojových teplot podaří i zastavit, což by ovšem mělo mimořádný význam pro praktické používání v optickém uskládání dat, v optických pamětech, eventuálně při kvantovém počítání. Nebyly by tedy třeba „exoticky“ nízké teploty jako při zpomalování světla v Boseho-Einsteinově kondenzátu.**

Nová metoda je opět založena na kvantových, koherentních jevech, ale liší se od jevu elektromagneticky indukované průhlednosti. Krystal rubínu (Al_2O_3 – korund, s příměsí chromu) je ozářen řídicím pulzem z argonového laseru (frekvence ω_0 nosné vlny odpovídá zelené barvě – vlnová délka 514,5 nm), který excituje ionty chromu, a je tedy pohlcován; v absorpčním spektru řídicího pulzu se objeví absorpční čára. (Na denním světle proto vidíme rubín krásně zbarvený doplňkovou červenou barvou.) Osviíme současně rubín i druhým (slabším) zkušebním pulzem. Ten nemůže být pohlcován těmi ionty, které se ocitají působením řídicího pulzu v excitovaném stavu a poměrně dlouho – několik tisíců vteřin – v něm setrvávají. V důsledku toho znatelně poklesne absorpce uprostřed absorpční čáry zkušebního pulzu, v jeho absorpčním spektru „vypálí“ řídicí pulz díru. Podstatné je, že tato díra vypálená v absorpčním spektru zkušebního pulzu je nepřímo úměrná době života iontů v excitovaném stavu, a je proto velice úzká – pouhých ≈ 40 Hz. Jestliže se frekvence nosné vlny zkušebního pulzu jen nepatrně odchýlí od středu vypálené díry, absorpce zkušebního pulzu se výrazně změní (vzroste), a tím se změní také index lomu n . Koherentní působení řídicího a zkušebního pulzu vytváří pro zkušební pulz prostředí s obrovskou disperzí indexu lomu $n(\omega)$ a to, jak víme, je při-

činou zpomalování zkušebního pulzu. Pozoruhodné je, že lze zpomalit i jeden samostatný pulz. Je-li totiž dostatečně intenzivní, vypálí si ve svém absorpčním spektru sám úzkou díru a sám sebe zpomalí. Ve všech dřívějších pokusech se zpomalováním světla bylo zapotřebí používat dva světelné pulzy. □

*) M. S. Bigelow, N. N. Lepeshin, R. W. Boyd, Phys. Rev. Lett. 90, 113903, 2003.

**) Pozn.: Při této příležitosti se autor příspěvku „Zastavené světlo“ omlouvá čtenářům za chybné uvedení teplot, při kterých prováděla své pokusy skupina profesorky Lene V. Hau; správný údaj je $\approx 0,5$ miliontiny stupně nad absolutní nulovou teplotou. Nejnížší teplota dosažená v laboratoři je v současné době ještě asi o tři řády nižší.

Kresba © Pavel Kantorek

