

# Biologický korespondenční seminář



## Biozvěst

Ročník 10

Série 3

## Milé řešitelky, milí řešitelé,

s radostí vám představujeme třetí sérii letošního 10. ročníku Biozvěstu. A co jsme si pro Vás připravili tentokrát? Podíváme se na imunitní paměť i další případ, ve kterém budete rozplétat diagnózu pacienta a pod naším drobnohledem skončí i schránky plžů. V praktické úloze se budeme zabývat léčivý. V seriálu nás bude zajímat paměť krajiny.

Blíží se také tradiční expedice Biozvěstu. Uskuteční se v termínu 26. - 30. 5. 2023 v NPR Kralický Sněžník. Základnou nám bude pro tento rok chata Velemína a těšit se můžete opět na demonstrace organismů v terénu, menší přednášky, mikroskopování i slavnostní vyhlášení celého ročníku a mnoho dalšího. Expedici budete mít jako odměnu za aktivní řešení Biozvěstu zadarmo. Přihlásit se můžete pomocí formuláře, který naleznete na tomto odkazu <https://forms.gle/Q4eNzJaj4Vs5Q8I38> a jsou zde uvedeny i podrobnější informace týkající se expedice. **Deadline pro přihlášení na expedici je neděle 30. 4. 2023.** V dalším týdnu se dozvíte, zda jste byli vybráni jako účastníci Expedice 2023.

## Jak řešit

Veškeré pokyny k řešení semináře získáte na [internetové stránce Biozvěstu](#) (nebo zadejte „Biozvěst“ do Google). Na stránce také naleznete přihlášku, kterou vyplíte (pouze v případě, že je tato série vaše první řešená v rámci aktuálního ročníku; **přidat se můžete kdykoli v průběhu roku**). Úlohy vám budeme zasílat automaticky na e-mailovou adresu uvedenou v přihlášce. Pokud budete chtít ukončit odběr novinek o Biozvěstu, napište nám e-mail.

Dále se k nám můžete připojit prostřednictvím [Facebooku](#), [skupina „Biozvěst“](#), kde lze probírat aktuality a diskutovat dle libosti. Nově nás můžete sledovat též na Instagramu (<https://www.instagram.com/biozvest/>).

## Vaše řešení nám posilejte na adresu [biozvest@gmail.com](mailto:biozvest@gmail.com)

Nejpraktičtější formou řešení bude prostý text v e-mailu, ale přijímáme veškeré formáty příloh. Každou úlohu pište do samostatného e-mailu a v předmětu uveďte **Ročník-Série-Úloha-Jméno\_Příjmení**, např. **10-3-2-Bioslav\_Biomilný** v případě druhé úlohy třetí série aktuálního ročníku. Moc nám pomůže, když uvedený zápis dodržíte (na jeho základě si došlá řešení filtrujeme).

## Uzávěrka 3. série: 29. 3. 2023 ve 23:59.

Po oficiální uzávěrce necháváme pro opozdilce tzv. „penalizační týden“, kdy ještě můžete zasílat svá řešení, budou Vám bodově ohodnocena, ale musíte již počítat s bodovou penalizací. Strhávat se bude 1 bod za každý den v každé úloze, která v tomto období přijde. Maximální ztráta za úlohu je tedy - 7 bodů, pošlete-li úlohu v nejpozdější možný termín a zároveň minimální počet bodů za řádně řešenou úlohu po penalizaci nebude nikdy nižší než 1 bod. **Penalizační týden končí 5. 4. 2023 ve 23:59, po této době již nelze přimnout žádná řešení.** Další den, tj. 6. 4. 2023, bude vydáno autorské řešení pro 3. sérii.

Hodnocení Vašich řešení i druhou výsledkovou listinu dostanete e-mailem nejpozději začátkem května 2023.

Nelekejte se, když Vám přijdou úlohy na první pohled příliš těžké, ponořte se do informačních zdrojů a uvidíte, že na vše lze někde nalézt odpověď. Dobré tipy k řešení naleznete také na stránce Biozvěstu v sekci „Návody“. **Není nutné, abyste kompletně vyřešili všechny úlohy a asi se to ani nikomu nepodaří, stačí odeslat libovolně velký fragment.**

**Vždy ale odpovídejte svými slovy;** překopírování textu odjinud je velmi ošemetné. Když už se k němu uchýlíte, vždy uveďte zdroj.

Oceníme, pokud připišete jakékoliv nápady či připomínky (např. úloha byla příliš lehká/těžká, nesrozumitelná, nudná), úlohy se pokusíme tvořit k Vaší maximální spokojenosti.

Veškeré dotazy či připomínky směřujte na adresy [biozvest@gmail.com](mailto:biozvest@gmail.com) či [ell.psenickova@seznam.cz](mailto:ell.psenickova@seznam.cz) (na druhé adrese máte větší šanci na rychlé zodpovězení otázky), nebo na e-mailové adresy autorů konkrétních úloh. Kontakty naleznete na webu Biozvěstu.

Biodiverzitě a řešení Biozvěstu zdar!

za celý kolektiv autorů Biozvěstu

koordinátorka  
Eliška Pšeničková

## Úloha 1: Imunitní paměť

Autor: David Machač

Počet bodů: 13

Paměť je svým způsobem používána mnohem delší dobu imunitním systémem nežli nervovou soustavou. Na první pohled je to zvláštní způsob paměti. Avšak i zde existuje organizér informací podobně jako talamus v mozku a stejně tak jistá dlouhodobá a krátkodobá paměť, avšak na naprosto odlišných časových úrovních. Vzájemná komunikace a vyladění těchto mechanismů vede k adekvátním imunitním reakcím jen v případě, že jich je opravdu zapotřebí. Zároveň důkladné pochopení „logiky“ naší imunity je klíčové v případě imunoterapií a imunomodulací, jako například v případě vývoje a používání vakcín. Bohužel nedávná doba ukázala, že i mezi mnoha tzv. odborníky je jen málo těch, kteří toto nastavení imunitního systému přijímají a chápou. V rámci této úlohy si proto zkusíme alespoň rámcově ukázat, jak imunitní systém přemýšlí.

Běžný imunitní systém obratlovců je z hlediska reakcí na potenciální patogeny rozdělen na dva systémy. Imunitu vrozenou a imunitu adaptivní. Začneme imunitou adaptivní. Adaptivní imunita v pravém slova smyslu, která je zprostředkována hlavně lymfocyty typu B a typu T se objevuje poprvé u prvních čelistnaticů. Smyslem těchto buněk je především vytvořit co nejpestřejší paletu receptorů pomocí unikátního jevu, VJD rekombinace, tedy náhodného přeskupení mnoha desítek genů imunoglobulinové rodiny. Tyto kombinace spolu s možností výsledný gen dále mutovat mohou za schopnost vytvořit receptor s variabilitou v řádech až cca 10<sup>11</sup> 10<sup>12</sup>. Tolik lymfocytů se v našem těle ani nenachází. Adaptivní imunita má tak schopnost rozpoznat prakticky jakoukoliv molekulární strukturu. T lymfocyty touto cestou vytvářejí tzv. T-cell receptor (TCR) důležitý při rozpoznání např. buněk nakažených viry, nebo v pomoci při přenosu informace o infekci dalším buňkám, jako jsou B lymfocyty mající opět VJD rekombinací vzniklý, unikátní B-cell receptor (BCR). B lymfocyt sám svým specifickým BCR rozpozná molekuly příslušného patogenu, ale často vyžaduje právě pomocnou stimulaci příslušnými T lymfocyty, které tak potvrdí, že daný B lymfocyt má začít produkovat nám tak známé protilátky (imunoglobuliny).

1. První otázkou je, co to vlastně ta protilátka je? Z čeho a jakým mechanismem protilátka vzniká?

Velmi jednoduše řečeno je tedy adaptivní imunita pouhým mechanismem schopným rozpoznat cokoli ve vesmíru založeným na nahodilé kombinatorice a případně nasadit své efektorové mechanismy jako jiné bílé krvinky. Imunologické modely v 50. a 60. letech pracovaly s myšlenkou, že pro spuštění imunitní reakce stačí specifická interakce TCR a BCR s rozpoznávanou molekulou (antigenem).

2. Jaké antigeny rozpoznává TCR a jaké BCR? Jaký je mezi nimi rozdíl? Zaměřte se spíše na strukturu.

Dnes víme, že samotná aktivace TCR vede k utlumení (anergii) T lymfocytů. Tím se zabrání jeho cytotoxické aktivitě, nebo aktivaci B lymfocytů a tvorbě protilátek. Pro úspěšnou aktivaci imunity potřebujeme tzv. kostimulaci. Tedy kromě vazby antigenu na TCR také interakci dalších receptorů jako je učebnicový CD28 na povrchu lymfocytů s molekulami rodiny B7 na membráně antigen prezentujících buněk, jako jsou dendritické buňky. Teprve poté je možné aktivovat adaptivní imunitu.

3. Na jakých molekulách jsou antigeny prezentovány receptorům TCR? Jak jsou T lymfocyty předurčeny k rozpoznání cizích antigenů získaných fagocytózou, nebo nitrobuněčných svých i cizích (virové infekce) získaných autofagií (náповěda: Je zde souvislost s nemocí AIDS vyvolanou lentivirem HIV)?

Právě tady se dostáváme k imunitě vrozené. Adaptivní imunita a její rozpoznávací schopnosti jsou, jak již víme, vytvářeny během ontogeneze jedinců. Rozpoznávací schopnosti receptorů vrozené imunity a jejich signalizace byly formovány přírodním výběrem během fylogeneze po stovky milionů let. Jednou z funkcí těchto receptorů je odlišit sebe od cizího. Dnes žijící jednobuněčná eukaryota mají evolučně příbuzné receptory, jako naše vrozená imunita, schopné rozpoznat také sebe od cizích organismů. Zároveň je stimulace těchto receptorů jedním z iniciátorů fagocytózy jak u jednobuněčných, tak buněk naší vrozené imunity. Fagocytóza je tedy v našem případě jedním ze základních kamenů prezentace antigenů a v případě jednobuněčných je základem pro příjem potravy.

Receptory vrozené imunity tzv. **pattern recognition receptory (PRR)** rozpoznávají molekulární vzory spojené s patogeny **PAMPs (pathogen associated molecular patterns)**. Bez toho, aniž by buňky vrozené imunity rozpoznaly PAMPs (lipopolysacharidy, dsRNA, flagelin), tak nemohou zahájit fagocytózu s následnou prezentací potenciálního patogenu adaptivní imunitě, ani toliko nutnou kostimulaci. Jak vidíme, tak kostimulace hraje velmi důležitou roli v regulaci imunitních reakcí a její nepřítomnost brání například rozvoji autoimunitních onemocnění tím, že nedovolí aktivovat lymfocyty s TCR specifickým k vlastním tkáním. Nicméně i tak mohou být tyto nebezpečné lymfocyty aktivovány, a to díky schopnosti rozpoznávat i signály nebezpečí značící poškození tkáně tzv. **DAMPs (damage associated molecular patterns)** z poškozených nebo nekrotických buněk (nukleové kyseliny, ATP, aktin), které se objevují např. po průniku parazita, zranění, nebo nemocech, jako je dna.

Toto zjištění bylo v 90. letech naprosto revoluční ve vývoji vakcín. Nemuselo být nutné používat vakcíny obsahující pouze celé patogeny, které jsou někdy náročné na kultivaci a izolaci znemožňující efektivní výrobu. Stačí použít např. jeden protein a látku zvané adjuvans, tedy syntetické látky, které

aktivují PRRs vrozené imunity. Samotný protein patogenu je jen obyčejnou maticí. Hlavním prostředkem řídicím a modulujícím celou reakci je správně zvolené adjuvans a jeho interakce s receptory a signalizací vrozené imunity.

Vakcíny tak dnes můžeme jednoduše dělit podle složení na vakcíny 1. generace obsahující mrtvé nebo atenuované patogeny, 2. generace složené z lysátu patogenu a 3. generace obsahující určitou podjednotku patogenu (protein, rekombinantní protein) + adjuvans, které je nutné přidat kvůli absenci PAMPs.

4. Seřadte následující vakcíny proti SARS-CoV-2 od nejméně účinné po nejúčinnější podle toho, co už víte o vzájemné interakci vrozené a adaptivní imunity. Svá rozhodnutí zdůvodněte.

*Sputnik V (Gamalejův institut (Rusko))*

*Comirnaty (Pfizer-BioNTech (USA, Německo))*

*CoronaVac (Sinovac Biontech (Čína))*

*Nuvaxovid (Novavax (USA))*

Otázkou však zůstává, zdali má z hlediska imunitní paměti smysl očkovat se proti koronavirům. Jak jste určitě sami pochopili, schopnost pamatovat si proběhlé infekce dlouhodobým přežíváním „osvědčených“ klonů T a B lymfocytů, které je možné v případě potřeby mnohem rychleji aktivovat, je skvělým evolučním vynálezem. Vrozená imunita se svými prastarými zkušenostmi si nejspíš interakcí svých PRRs s určitými PAMPs v kombinaci s přítomností specifických DAMPs „pamatuje“ úroveň nebezpečnosti patogenů, kterým jsme vystaveni, a podle toho spoluorganizuje vývoj paměťových lymfocytů. Patogeny, jako jsou například parvoviry napadající kostní dřev, si pamatujeme po prodělané infekci v dětství celý život. Vrozená imunita již pravděpodobně má vtištěnu informaci o nebezpečnosti virů z této skupiny a podle toho náležitě stimuluje adaptivní mechanismy a jejich paměťové schopnosti. Naopak rhinoviry, echoviry nebo koronaviry způsobující běžně „nezávažná“ (mimo pánskou rýmičku) respirační onemocnění nejsou vyhodnocena vrozenou imunitou jako natolik závažná pro vytvoření dlouhodobé adaptivní paměti. Proto je současná epidemie respiračních onemocnění napříč generacemi nejspíš následkem nedostatečné interakce s těmito patogeny v posledních letech a následným vyčerpáním krátkodobé paměti adaptivní imunity.

5. Kdybyste měli podpořit vývoj vakcíny proti SARS-CoV-2, jejíž design by měl teoreticky potenciál chránit očkovaného celoživotně, která z nabídky v předešlé otázce by to byla a proč? Jak byste ji sami vylepšili?

## Úloha 2: Můj dům, můj hrad

Autor: Kateřina Kubíková

Počet bodů: 18

Každý organismus musí den co den čelit celé škále nástrah a nepřízní abiotického i biotického původu. Proti nim se řada živočichů chrání využitím nejrůznějších typů úkrytů. V bezpečí domova ale nelze strávit celý život a dříve či později vás okolnosti stejně donutí své útočiště alespoň na čas opustit a obstarat si třeba večeři nebo partnera. Tedy – pokud si neopatříte obydlí, které si můžete nosit všude s sebou. Notoricky známou skupinou, která se vydala touto cestou, jsou plži se svými ulitami. A právě na jejich schránky se v této úloze zaměříme, přičemž svůj záběr zúžíme jen na suchozemské

druhy. A i když ulitu hlemýždě nebo páskovky zná snad každý a nemusí mu na ní připadat nic výjimečného či zajímavého, pokusíme se vám ukázat, jakou neuvěřitelnou rozmanitostí tvarů a funkcí mohou plži schránky oplývat. Zkrátka, že schránky plžů jsou všechno, jen ne nudné!

1. Nejprve se krátce podíváme na obecnou stavbu schránky měkkýšů. Ta se na příčném průřezu skládá až ze tří základních vrstev odlišného složení.

- a. Uveď, které tři vrstvy mohou schránku měkkýšů tvořit.
- b. Bioslav si chtěl ověřit chemické složení schránky jednoduchým pokusem – ponořil střep čerstvé plži ulity na několik hodin do kuchyňského octa. Co se stalo s jednotlivými vrstvami schránky a proč?

Co do chemického složení jsou schránky plžů napříč jednotlivými druhy poměrně uniformní. To však rozhodně neplatí o jejich tvaru a vzhledu. Základní schéma ulity tvořené spirálou umožňuje vznik nepřeberného množství velikostí a tvarů v závislosti na počtu a tvaru závitů, charakteru růstu i změně jednotlivých parametrů v jeho průběhu. Diverzitu zvyšuje i množství rozmanitých struktur, kterými schránka může oplývat – ať už se jedná o povrchovou mikrostrukturu, žebírka, chlupy, zuby, lamely, ... Na řadu těchto struktur a jejich význam narazíme v následujících otázkách, nyní se blíže zaměříme na jeden základní faktor určující tvar schránky – na její točivost.

2. Spirála, která v typickém případě utváří plži ulitu, totiž může vznikat dvěma různými směry – podle toho pak rozlišujeme schránky levo- a pravotočivé.

- a. U následujících obrázků urči, zda jsou na nich schránky levo-, nebo pravotočivé.



A



B



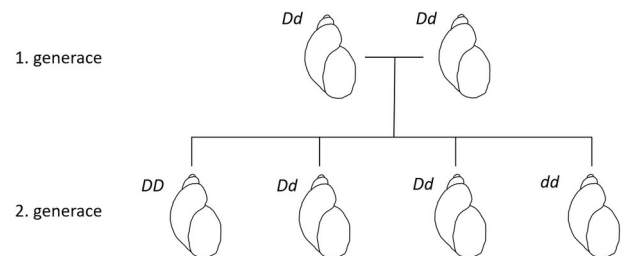
C

Obr. 1: Zástupci středoevropské fauny suchozemských plžů. Druhy budou uvedeny v autorském řešení.

Dědičnost tohoto znaku je velmi zajímavá a poměrně složitá. Točivost schránky konkrétního jedince je totiž určena genotypem jeho matky, a to konkrétně jediným genem (gen  $D$ ). U pravotočivých druhů (= druhy, jejichž schránka je obvykle pravotočivá) je dominantní alela pro pravotočivost a alela pro levotočivost je recesivní, u levotočivých druhů je tomu obráceně (tedy dominantní je alela pro levotočivost, zatímco alela pro pravotočivost je recesivní).

- b. Prohlédni si následující rodokmen dvou po sobě jdoucích generací plžů. U každého jedince obrázek znázorňuje jeho točivost a písmenka  $D/d$  složení alel příslušného genu daného jedince.

Urči, zda se z vajíček nakladených jedinci druhé generace narodí potomci pravotočiví nebo levotočiví, případně v jakém poměru (uvažuj, že každý ze znázorněných jedinců bude mít stejný počet potomků).



Obr. 2: Rodokmen imaginárního druhu plže se znázorněnou točivostí zobrazených jedinců a jejich genotypem v příslušném genu.

- c. U naprosté většiny druhů plžů je točivost druhově specifickým znakem a jedinci s opačnou točivostí se objevují jen zcela výjimečně. Pokud už se v populaci objeví, obvykle totiž nepředají svou genetickou informaci do dalších generací. Čím je to způsobeno?

Tedy, když už jsme si shrnuli základní informace o vzhledu a skladbě plži ulity, se blíže podíváme na její funkci. Tou je kromě upínání svalů především ochrana před vysycháním, slunečním zářením a predací. Na antipredační funkci se v následujících otázkách podíváme detailněji.

3. Bezobratlí predátoři se mohou přes bariéru v podobě ulity dostat k chutnému plžimu tělíčku v zásadě třemi různými způsoby – vlézt do ulity skrz ústí až k zataženému tělu, rozlouskat ulitu od ústí podél jednotlivých závitů nebo vytvořit otvor ve stěně ulity.

- a. Následující tři obrázky se vztahují k výše zmiňovaným strategiím predátorů plžů. Pokus se co nejpřesněji určit, který predátor si pochutnal (popř. pochutnává) na plžích na jednotlivých obrázcích.



A



B



C

Obr. 3: Schránky s charakteristickými stopami po napadení predátorem. A – vlahovka narudlá (*Monachoides incarnatus*), B – skalnice lepá (*Faustina faustina*), C – sudovka skalní (*Orcula dolium*) a včelínka ozdobná (*Pagodulina pagodula*). Poslední foto: R. Coufal.

- b. Nicméně plži si to samozřejmě nenechávají líbit a snaží se nejrůznějšími způsoby tyto tři možné cesty překonání své schránky predátorům co možná nejvíce znesnadnit. Na jejich ulitách se tak setkáváme s celou řadou struktur, které jejich obrannou funkci zefektivňují. Následující struktury na schránkách uvedených druhů rozříd' podle toho, proti jaké predační strategii z minulé otázky jsou zacíleny (některé struktury lze přiřadit k více strategiím, v tom případě ji uved' u té, kde myslíš, že má největší význam).

A. závorka čeledi *Clausiliidae*

B. zuby v ústí druhu *Isognomostoma isognomostomos*

C. protažené ústí druhu *Opisthostoma mirabile*

D. mohutný pysk druhu *Otala lactea*

E. operkulum druhu *Pomatias elegans*

F. výrůstky na povrchu ulity druhu *Opisthostoma mirabile*

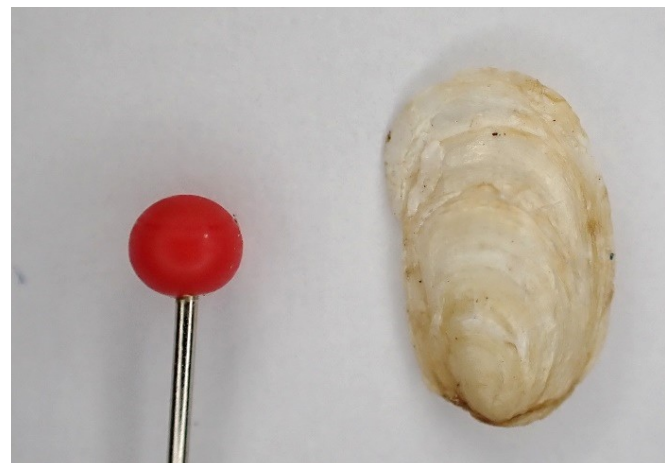
- c. Ovšem abychom mohli o nějaké struktuře na ulitě plže s jistotou prohlásit, že slouží jako antipredační adaptace, je nutné její funkci pokusně ověřit. Vyber si jednu strukturu z předešlé podotázky a navrhn' výzkum nebo experiment, který by mohl potvrdit (nebo vyvrátit) její význam v obraně vůči predaci.
4. Některé druhy plžů dovedly své opevnění proti všemožnému biotickému i abiotickému zlu k dokonalosti. Přetvoření ulity v nedobytnou pevnost však s sebou přináší jeden podstatný problém, se kterým se zajímavým způsobem vypořádal druh *Spiraculum travancoricum*, obývající pohorí v západní Indii. O jaký problém se jedná a jakým způsobem si s ním tento druh poradil?
5. Dva zástupci jednoho rodu plžů se však rozhodli řídit heslem „Nejlepší obrana je útok!“ a své ulity využívají nejen jako nedobytnou pevnost, ale také jako baseballovou pálku. O které dva druhy žijící ve východní Asii se jedná? Vyhledej si fylogenetický strom tohoto rodu a odvod' z něj, zda schopnost aktivní obrany tyto dva druhy zdědily od společného předka, nebo se u nich vyvinula konvergentně.

Ulitu však některé druhy plžů nevyužívají jen k obraně jich samých, ale i k ochraně budoucích pokoleních. Několik druhů využívá prostoru mezi závitů schránky (tzv. píštěl) na ukrytí svých vajíček, která tak až do vylíhnutí mláďat nosí všude s sebou. Některé druhy navíc píštěl po uložení vajíček uzavřou vápenitou blankou, skrz kterou se vylíhnuvší mláďata musí prokousat ze svého úkrytu ven.

6. U druhu *Libera fratercula* je však ústí píštěle samo o sobě velmi úzké – tak úzké, že se jím vylíhla mláďata ven neprotáhnou. Jak se tedy dostanou ze svého prenatalního vězení?

I přes všechny zmiňované výhody, které ulita svým suchozemským nositelům poskytuje, o svou schránku řada druhů terestrických plžů přišla.

7. Jmenuj alespoň tři výhody, které mají tzv. nazí plži (bez ulity) oproti schránkatým druhům.
8. Jaká struktura je na obrázku (špendlíková hlavička jako velikostní měřítko)? Zástupce které/ých čeledí našich plžů mohl být jejím majitelem?



Obr. 4: Struktura pro otázku 8. Špendlíková hlavička jako velikostní měřítko.

**BONUS (nebodovaný):** Schránka jakého suchozemského plže Ti přijde nejzajímavější nebo nejestetičtější a proč?

**Úloha 3: Krvácení u pacienta se žloutenkou**

Autor: Kristýna Minářová

Počet bodů: 13

Na metabolickou jednotku byl přijat 40letý pacient. Při vstupním vyšetření měl syté žluté bělmo a kůži a masivně zvracel krev. Byl dezorientovaný, zmatený a neklidný, takže validní údaje od něj nebylo možno získat. Odebraná toxikologie byla negativní. Ve vstupní laboratoři byla zjištěna vysoká hodnota AST s převahou nad ALT a především extrémně vysoká hodnota GMT a bilirubinu. Vzhledem k masivnímu krvácení byla zjištěna extrémně nízká hodnota hemoglobinu, ale také nízká hodnota destiček a vysoká hodnota INR, rovněž vysoké hodnoty močoviny a kreatininu. Hodnoty INR se nezlepšily ani po podání velkého množství mražené plasmy, vitamínu K a krevních destiček. Při přijetí byla provedena urgentní gastroscopie, kde byla nalezena krvácející céva v jícnu, na kterou byl nasazen klip. Vzhledem k tomu, že extrémně nízká hodnota hemoglobinu přetrvávala nadále i přes podání velkého množství červených krvinek, byla následující den provedena další gastroscopie, nyní s nálezem krvácejícího vředu dvanáctníku. Klipovaný vřed v jícnu byl bez známek krvácení. Proto byl proveden opich krvácejícího vředu a pokračováno v substituci krevními deriváty a infusemi. Ani přes vysokou dávku katecholaminů se nedařilo docílit stabilního krevního tlaku. Neklid pacienta přetrvával, proto byl uveden do umělého spánku a zaintubován. Na umělé plicní ventilaci měl běžný ventilační režim, bez známek plicního selhání. Nicméně pacient přestal močit a ledvinové parametry se výrazně zhoršily, proto byla zahájena kontinuální hemodialýza. I když v dalším průběhu již k dalšímu krvácení nedošlo, metabolický rozvrat ve smyslu těžké acidózy a selhání ledvin trval nadále, stabilizace krevního oběhu se nedařila a pacient nakonec zemřel.

1. Jaká je základní diagnosa, která vedla ke krvácení, žloutence a nakonec pacienta zabila?
2. Za normálních okolností jsou cévy kolem jícnu uzavřené, ale při onemocnění, kterým trpěl pacient, dochází k jejich otevření. Jak se tyto cévy označují? Proč došlo ke krvácení?
3. Jakým termínem se odborně nazývá zmatenost u pacientů s touto základní diagnosou? Jak vzniká?
4. V češtině používáme termín „žloutenka“ poměrně promiskuitně pro dva různé medicínské pojmy – „ikterus“ a „hepatitida“. Jaký je mezi nimi rozdíl?
5. Pacient nakonec zemřel na metabolický rozvrat při selhání ledvin.
  - a. Jak se nazývá syndrom, který vzniká při základním onemocnění pacienta?
  - b. Co dalšího se mohlo podílet na selhání ledvin u pacienta?

**Úloha 4 (experimentální): Potencionální léčiva a drug design**

Autor: Anna-Marie Buková

Počet bodů: 20

Farmaceutický průmysl zažívá v posledních dekádách nebývalý progres. Nejen, že už existují léky na celou škálu chorob, ale jedinou účinnou látku můžeme v lékárnách obdržet v rozmanitých obalech a barvách. Než je nový lék uveden na

trh, je potřeba součinnosti několika vědních oborů a několika let (v lepším případě). Jedná se bezesporu o fascinující oblast, na kterou se spolu zaměříme podrobněji.

1. Zkuste vymyslet, kdo všechno se může uplatnit při návrhu nového léku.
2. Jaký je rozdíl mezi účinnou látkou a lékem? Účinná látka se dá také označit zkratkou, která byla přejata z angličtiny, ale běžně se používá. Kterou zkratkou označujeme účinnou látku?

Účinné látky se od sebe navzájem v mnoha ohledech liší, to však neznamená, že jako potenciální léčivo můžeme uvažovat každou látku. Na základě některých jejích vlastností byla formulována tzv. Lipinského pravidla pěti, která nám říkají, jak moc je, ta která látka vhodná jako potencionální léčivo určené k ústnímu podání. Tato pravidla u látek sledují 4 parametry.

3. Které 4 parametry to jsou? Co musí látka v případě hodnocení těchto parametrů splňovat?
4. Zkuste do tabulky uvést všechny 4 sledované parametry u těchto látek: kyselina acetylsalicylová, nikotin, paracetamol.
5. Splňují uvedené látky podmínky pro potencionální léčiva? V případě účinných látek je bezesporu nakonec nejdůležitější, jak se chovají v organismu. Při návrhu léčiva můžeme určitou představu o potencionálním působení látky odhadnout mimo jiné podle struktury. Pokud máme například v úmyslu nalézt látku, která by se měla vázat na určitý receptor, můžeme porovnávat strukturu naší potencionálně účinné látky s jinou, která se na receptor váže *in vivo*. K tomu nám mohou posloužit mimo jiné tzv. fingerprinty, která nám říkají, zda námi zkoumaná molekula obsahuje určitý fragment (atom nebo funkční skupinu). Fingerprinty nabývají pouze dvou hodnot – 1 (daná látka fragment obsahuje) a 0 (daná látka fragment neobsahuje). Pomocí fingerprintů můžeme definovat tzv. Tanimotův podobnostní koeficient.
6. Jak byste Tanimotův podobnostní koeficient definovali? Jakých hodnot může nabývat a čemu odpovídají hraniční hodnoty?

**Nyní přichází čas pro praktickou část naší úlohy.**

Jistě si umíte představit, že není zase tak jednoduché hledat složitější molekuly pomocí prohlížeče nebo databáze. K jednoznačnému popisu struktury se dají použít různé identifikátory, např. InChI (standart dle IUPAC), MOL, MOL2, PDB nebo SMILES specifikace. Tyto způsoby zápisu bývají používány nejen v databázích, ale i k mnoha programech. K predikci struktury a hledání podobností různých látek lze použít některé softwary, mimo jiné i OpenBabel, se kterým si vyzkoušíme některé základní operace. OpenBabel může využívat zmiňované SMILES notace, na které se z toho důvodu podíváme podrobněji.

SMILES notace je způsob zápisu, ze kterého lze poměrně jednoduše vyčíst strukturální vzorec látky. Atomy jdoucí za sebou se zapisují např. CC (jednoduchá vazba), C=C (dvojná vazba), C#C (trojná vazba), vodíky se vynechávají. V případě větvení použijeme kulaté závorky, např. C(C)C. Začátek a konec kruhu píšeme jako 1, atomy v aromatických cyklech značíme malými písmeny – pak např. benzen zapíšeme jako c1ccccc1. Pro naše potřeby tyto informace v zásadě stačí.

7. Vyjádřete strukturálním vzorcem látku s následující SMILES notací: c1ccc(c(c1)CC(=O)O)Nc2c(cccc2Cl)Cl.
8. K čemu se používají léky obsahující tuto účinnou látku? Teď je na čase instalovat OpenBabel.

- Jděte na <https://openbabel.org/wiki/Category:Installation>
- Měli byste vidět tři oranžově ohraničené rámečky – v prvním (Windows) zvolte Get the latest installer for 64-bit.
- Zahajte instalaci (Next-I agree-Next-Install-Finish).

Po instalaci klikněte na Start a napište cmd – měl by se Vám otevřít příkazový řádek. Napište babel a potvrďte enterem. Potom napište obfit a opět enterem potvrďte. Nyní jsme připraveni na řešení úlohy.

Ke zkoumání podobnosti struktur se používá tzv. RMSD hodnota (root-mean-square deviation). Jednoduše řečeno jde o střední kvadratickou odchylku atomových pozic porovnávaných molekul. Aby toho nebylo málo, ve většině případů se liší i struktury totožné látky umístěné v různých databázích. Zkusíme si na třech případech porovnat hodnoty RMSD pro struktury uložené v databázích PubChem a ZINC a na závěr je srovnat s daty uložené v Crystallography Open Database.

9. Zapište pomocí SMILES notace kyselinu acetylsalicylovou, nikotin a paracetamol.
10. Porovnejte struktury kyseliny acetylsalicylové, nikotinu a paracetamolu uložené v databázích PubChem a ZINC a uveďte hodnoty RMSD, které porovnáním získáte.
11. Obě struktury následně srovnajte se strukturami dostupnými v Crystallography Open Database. Uveďte, ve které z databází byla struktura bližší realitě.

Jak na to?

- Ve zmiňovaných databázích si stáhněte struktury kyseliny acetylsalicylové, nikotinu a paracetamolu ve formátu .sdf. Uložte soubory na plochu.
- Otevřete příkazový řádek. Následně zadejte cd Desktop.
- Zadejte: obfit "SMILES" struktura1.sdf struktura2.sdf (na místo SMILES doplňte SMILES notaci dané struktury, místo struktura1.sdf napište skutečný název souboru na své ploše včetně koncovky, obdobně pak ve druhém případě).
- Nyní byste měli získat hodnoty RMSD.

V případě jakýchkoliv problému s instalací nebo řešením úlohy mě kontaktujte na mailu: bukovaa@natur.cuni.cz

## Úloha 5 (seriálová): Paměť přírody a krajiny

Autor: Veronika Kučminová

Počet bodů: 13

Paměť všeobecně chápeme jako schopnost uchovávat a opětovně si vybavovat informace a zkušenosti z minulosti. Většinou sa tento proces spája so živými organizmami, najmä so živočíchmi na čele s človekom. Definíciu pamäte však môžeme rozšíriť nad hranice jedincov živej bioty. Prvkami pamäte sa totiž vyznačuje celá príroda a krajina. Do pamäte našej Zeme sme načreli už v prvej sérii tohto seriálu cez pohľad paleontológie. V tretej časti mierne nadviážeme a pozrieme sa do nedávnej histórie našej prírody. Preskúmame, čo si krajina v dnešnej dobe pamätá a ako človek tieto „spomienky“ skúma a využíva.

### Veľkoplošná pamäť krajiny

Vo veľkom meradle je pamäť prírody ukrytá v reliéfe krajiny. Tvar reliéfu poskytuje významný informačný kľúč k identifikácii dlhodobých klimatických podmienok a udalostí v minulosti, akými sú vulkanizmus, horotvorné a iné tektonické po-

hyby či procesy podmieňujúce zvetrávanie. Prvky ako napríklad bludné balvany zase dokladajú prítomnosť ľadovcov.

1. Čo presne rozumieme pod pojmom reliéf? Aké dva druhy reliéfu poznáme podľa veľkosti? Pre každý z nich uveďte aspoň dva príklady prvkov, ktoré ho tvoria.

K veľkým pamäťovým štruktúram krajiny patria taktiež kontinuálne ekosystémy - lesy, lúky, mokrade, vodné toky a plochy, ale aj ďalšie menšie prvky ako cesty. Poskytujú rezervoár informácií o minulosti a vyznačujú sa prirodzenými bankami pôvodnej druhovej diverzity, ktoré využívajú v autoregulačných mechanizmoch, a taktiež aj v schopnosti obnovovať aspoň čiastočne do pôvodnej podoby okolité narušené územia.

2. Ako sa nazýva ekologický proces, ktorý prebieha počas obnovy bioty?

Avšak nielen živá zložka ekosystémov je schopná vracat' sa do svojej pôvodnej podoby. Napríklad povodne opakovane vracajú vodný tok do pôvodného koryta. O minulej podobe vodných tokov nám svedčia nánosy štrkopieskov, zvyšky kriedy zas dokazujú zaniknuté stojaté vody.

### Pamäť krajiny zachovaná v organizmoch a sedimentoch

Pamäť prírody sa zachováva aj na úrovni organizmov a ich pozostatkov. Významný zdroj informácií nám poskytuje dendrochronológia cez štúdium letokruhov stromov, ktorých charakter závisí od priebehu poveternostných podmienok vo vegetačnom období, konkrétne v suchých regiónoch od veľkosti zrážok, naopak v chladných regiónoch od letných teplôt a pod. Náhly nárast širokých letokruhov dokladá tiež disturbančnú udalosť, pri ktorej sa uvoľnil priestor pre rast stromu vďaka úhynu okolitých drevín. Dlhovekosť stromov a pomalý rozklad dreva umožňuje zachovať pozostatky po udalostiach, akými sú požiare cez jazvy. Navyše poskytujú informačný zdroj o rekonštrukcii obsahu oxidu uhličitého v atmosfére vďaka radiokarbonovým dátam, pomocou ktorých vieme aj zistiť vek vzorku zo stromu z postupného poklesu počtu atómov rádioaktívneho izotopu uhlíku <sup>14</sup>C. Okrem dreva nám informácie o pôvodnej vegetácii poskytujú otlaky listov, najmä v travertínoch či nálezy celých makrozvyškov odolných častí rastlín, napríklad šišiek ihličnatých stromov.

Najväčší zdroj poznatkov o histórii krajiny sa však dozvedáme zo sedimentov obsahujúcich zachované anorganické aj organické zvyšky. Samotný charakter sedimentu mnoho vypovedá o historickej podobe krajiny, ktorú skúmame vďaka prirodzenej stratifikácii pôdnych profilov, obsahujúcich vrstvy líšiacie sa sfarbením, úlomkami hornín či vyzrážaným uhličitanom vápenatým v podobe penovcov a mäkkých sintrov (pěnitcov). Jeho rozpustenie, migrácia a spätné zrážanie odráža minulé zmeny prostredia, najmä jeho pH, čo má zásadný dopad na flóru i drobné živočíchy. Sedimenty ukrývajú napríklad tiež informácie o teplote Zeme, ktorú dokážeme rekonštruovať pomocou tzv. proxy meraní, najčastejšie relatívnych koncentrácií izotopov kyslíka vo vzduchových bublinách z hĺbkových vrto. Z jazerných sedimentov vieme vyčítať informácie o zmenách ekosystémov, ktorými pretekajú ich prítoky. Napríklad zničenie lesa zmení charakter transportovaných látok z povodia, čo pozmeňuje chemizmus jazerneho vody. Krátkodobu sa taktiež podporuje premiešavanie vodného stĺpca vetrom, čo má dopad na obsah rozpusteného kyslíka na dne. To sa prejaví na druhovom zložení sedimentov - na prítomnosti zvyškov rias a bezstavovcov. Infor-

mácie o histórii krajiny získame z akejkol'vek hĺbky, limitovaní sme len vlastnými schopnosťami. Aj oceánske vrty z hĺbky až 5000 metrov nám poskytujú zdroje o podmienkach povrchových vôd oceánov v histórii Zeme, predovšetkým o teplote vody a jej salinite, pomocou analýzy pomeru izotopov kyslíka v karbonátoch lastúr a vápnatých schránok dierkavcov.

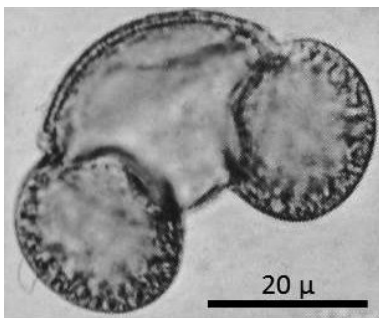
Medzi najhodnotnejší zdroj informácií zo sedimentov patrí jednoznačne peľ rastlín, z ktorého vieme pomerne presne popísať, ako sa vyvíjala biodiverzita flóry určujúca celkový charakter ekosystému a prítomnosť na ňu viazanej fauny. Navyše pomocou peľu dokážeme taktiež veľmi dobre odhadnúť vek usadenín. Len malá časť týchto samčích pohlavných buniek rastlín plní svoju reprodukčnú funkciu. Väčšina peľových zŕn dopadá na povrch zeme a ukladá sa do sedimentov, kde vo fosílnom stave vydržia milióny rokov vďaka odolnému obalu zloženému z nedusíkatého biopolymeru sporopolenínu. Ku znázorneniu zmeny vegetácie v čase nám slúži peľový diagram obsahujúci na jednej strane hĺbku sedimentov a na druhej strane zistené druhy rastlín v jeho vzorkách. Pre interpretáciu diagramov je však dôležité vedieť, ako rýchlo sa študovaný sediment ukladá a informácie o lokalite, ktoré čas ukladania sedimentov môžu skresľovať, napríklad časté povodne.

3. Aké dve vlastnosti musí spĺňať prostredie ideálne pre čo najdlhšie zachovanie peľových zŕn? Uveď dva príklady ekosystémov, v ktorých sa vďaka týmto vlastnostiam zachováva najviac peľového materiálu.

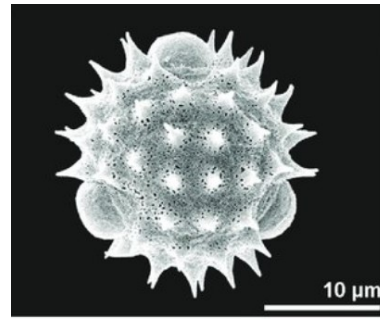
Vek peľových zŕn sme schopní približne datovať pomocou rádiokarbónovej metódy, porovnávaním obsahu rádioaktívneho uhlíka k jeho inertným formám. Taxonomickú príslušnosť vieme zase zistiť vďaka veľmi špecifickému vzhľadu peľu akou je jeho veľkosť, tvar, typ, počet a umiestnenie otvorov či ďalších štruktúr. Nie vždy však dokážeme určiť presný druh rastliny, z ktorej peľ pochádza, preto sa zaviedla kvalifikácia do peľových typov.

4. Koľko peľových typov sa vyskytuje na Českom území a koľko z nich pochádza z konca poslednej doby ľadovej?

5. Pokús sa čo najpresnejšie určiť taxonomickú príslušnosť peľu na obrázkoch 5 A a B. Nezabudni svoje zaradenie aj vysvetliť.



A



B

Obr. 5: Peľová zrna z otázky č. 5.

6. Aké sú nevýhody analýzy peľových sedimentov, ktoré môžu komplikovať rekonštrukciu pôvodnej druhovej skladby na študovanej lokalite (napríklad v porovnaní s makrozvyškami rastlín)? Uveď aspoň 4 nápady.

Medzi najvýznamnejšie sedimenty sa považujú spráše vzniknuté na pôvodných stepiach dôsledkom veterného prúdenia kontinentálnej klímy cez usadzovanie jemného, pieskovitého až prachovitého materiálu mimo územia pôvodu tohto materiálu. Väčšina spráší pochádza z vrcholu doby ľadovej a umožňujú nám študovať podnebné pomery a druhové zloženie glaciálnych nížin a pahorkatín, ktoré nemôžeme dobre porovnávať s dnešnými subpolárnymi oblasťami.

Medzi najčastejšie a najvýznamnejšie glaciálne fosílie spráší, ako aj ďalších sedimentov, patria mäkkýše, ktorých štúdium viedlo ku zásadnému pokroku v rekonštrukcii dávnej krajiny (za čo vďačíme najmä nedávno zosnulej osobnosti českej prírodovedy, Vojenovi Ložkovi). Mäkkýše žijú v úzkom kontakte s pôdou a bylinnou vegetáciou a na základe detailných znalostí ekológie dnešných druhov mäkkýšov vieme z rozboru ich fosílnych spoločenstiev pomerne spoľahlivo rekonštruovať biotopy a najmä mikroklimatické podmienky, ktoré sa často líšia od mezoklímy celej krajiny. Navyše mnoho malakozoologických dokladov pochádza z oblastí, kde ostatné kvartérne fosílie chýbajú.

7. Na akých dvoch abiotických vlastnostiach ekosystému najviac závisí druhové zloženie mäkkýšov?

Hodnotným zdrojom informácií sú taktiež zvyšky stavovcov, najmä ich kostí a zubov cicavcov, z ktorých vieme pomerne presne určiť ich druhovú príslušnosť.

8. Zamysli sa, ktorá skupina je vhodnejšia pre rekonštrukciu histórie prírody - malé alebo veľké cicavce? Uveď aspoň 4 dôvody, prečo máme o jednej veľkostnej skupine viac hodnotnejších historických informácií.

### Pamäť krajiny ovplyvnená človekom

Mnoho informácií o histórii krajiny a prírody sa môžeme dozvedieť taktiež z archeologických dokladov alebo v písomných zdrojoch obsahujúcich najčastejšie záznamy o kvalite úrody s popisom negatívnych faktorov, ktoré ju ovplyvňovali. V dnešnej dobe sa však mnoho z pamäte prírody vplyvom človeka stráca. Ten začal do krajiny zasahovať počas paleolitu, najskôr lokálne cez zakladanie prvých smetísk a skladov kostí obohacujúcich okolie o živiny. Postupne človek začal ťažiť drevo a horniny, ovplyvňovať druhové zloženie a vzhľad krajiny cez pastvu a pestovanie plodín. Neskôr ľudstvo zasahuje do celej podoby geodiverzity reliéfu rozsiahlou stavbou sídiel, vytváraním lomov pre ťažbu nerastných surovín, po ktorej zostávajú napríklad haldy a výsyvky, no najmä masívne prevrstvené sedimenty. Významné zásahy sa ďalej



odohrali v zmenách vodného režimu, v depozícii chemických prvkov, vo vysušovaní krajiny, v nahradzovaní pôvodnej vegetácie a v odstraňovaní jemnej mozaiky krajiny a mnohých významných prvkov, akými sú napríklad remízky. Všetky ľudské vplyvy do pamäte krajiny sa navyše uskutočnili v pomerne krátkom časovom úseku a zasiahli pamäť krajiny v celej jej šírke, čím narušili jej kontinuitu a stabilitu. Najzávažnejším dôsledkom týchto vplyvov je však mazanie genetiky zapísanej pamäte živých systémov a deformácia prirodzeného usporiadania krajinného priestoru, ktorý prežíva už len v reliktných biotopoch.

