

Střevní bakterie a imunitní systém

Od vyprávění o jogurtu k molekulární podstatě

VÁCLAV
HOŘEJŠÍ

Ač je to k nevíře, mezi buňkami lidského těla převažují buňky bakteriální. Každý gram nevábného obsahu lidského tlustého střeva obsahuje totiž kolem 10^{12} bakterií, jichž je 500–1000 rozličných druhů. Během milionů let soužití se naše tělo naučilo své „podnájemníky“ tolerovat, a mnohé z nich dokonce potřebuje – jedni mu pomáhají trávit, druzí mu dodávají důležité živiny, třetí ho chrání před nebezpečnými mikroorganismy. Bakteriální střevní flora je důležitá pro vývoj imunitního systému, který ostatně souvisí hlavně se zažívacím a dýchacím traktem (80 procent protilátek imunitního systému je vylučováno na povrch sliznic).

Soupeření pomocných lymfocytů

O to, jak složení střevní flory ovlivňuje vývoj imunitního systému, se kromě badatelů zajímají výrobci více či méně ověřených (přínejmenším však neškodných) „probiotik“, která mají vyladit poměry ve střevě a zajistit v imunitním systému rovnováhu.

Organismus je právě v zažívacím (a dýchacím) traktu konfrontován s obrovským množstvím cizorodých struktur, na které nějakým způsobem reaguje. Na druhé straně ovšem zdravý povrch sliznic do značné míry izoluje střevní obsah od různých typů imunitních buněk, které sídlí pod slizničním povrchem.

Donedávna se soudilo, že imunitní systém získává vzorky střevních antigenů hlavně pomocí M-buněk, které přenášejí antigeny z povrchu sliznice dovnitř, kde na ně čekají imunitní buňky. Teprve nedávno se zjistilo, že dendritické buňky (které mají v imunitě klíčovou roli) prostrkují své výběžky mezi buňkami epitelu až na slizniční povrch, tam si samy opatřují vzorky přítomných látek a vystavují jejich fragmenty na svém povrchu (viz Vesmír 81, 131, 2002/3).

Již dávno se ví, že vyvíjející se imunitní systém potřebuje kontakt s bakteriálními produkty, aby se nastavila rovnováha mezi jeho schopností reagovat na určité patogeny zánětem, na jiné protilátkami. Tento základní imunitní regulační systém funguje na principu soupeření pomocných T-lymfocytů Th1 a Th2 (viz Vesmír 83, 134, 2004/3). Jestliže v dětském imunitním systému převládá a zafixuje se schopnost aktivovat lymfocyty Th2, může organismus produkovat až příliš snadno imunoglobuliny E, což jsou protilátky žádoucí třeba v boji se střevními mnohobu-

něnými parazity, zároveň však nežádoucí, jestliže reagují na kdejaký alergen.

Polysacharid opravující vadnou imunitu

Dosud nebyly známy konkrétní produkty střevních bakterií, které ovlivňují vývoj imunitního systému. Nedávno však Dennis Kasper a jeho kolegové z Harvardovy univerzity (Cell 122, 107–118, 2005) zjistili, že při kolonizaci myšího střevního traktu je pro vznik imunity důležitý bakteriální polysacharid produkován *Bacteroides fragilis*. Myši, které byly po narození udržovány ve sterilním prostředí, měly ve slezině mnohem méně pomocných T-lymfocytů, ale po kolonizaci *Bacteroides fragilis* se tento defekt napravil. Zásadně důležité však bylo, zda použitý bakteriální kmen produkuje specifický polysacharid. K nápravě stačil i čistý polysacharid (bez přítomnosti bakterie) vpravený do střevního traktu. Právě tenhle polysacharid dendritické buňky svými výběžky vyhmátnou, zpracují jej a jeho fragmenty vystaví na svém povrchu. Tam je rozeznají příslušné T-lymfocyty, pomnoží se, dozrají a kolonizují celý imunitní systém. Teprve loni ostatně Kasperova skupina překvapivě objevila, že dendritické buňky jsou schopné předkládat T-lymfocytům fragmenty polysacharidů (ačkoli dříve se mělo za to, že předkládají jen peptidové fragmenty proteinů).

Proč alergiků přibývá?

Důležité je, že přítomnost polysacharidu z *Bacteroides fragilis* podněcuje vývoj pomocných T-lymfocytů typu Th1, vylučujících interferon gama. Ty se pak usazují ve slezině i v lymfatických uzlinách a interferon gama při dalších imunitních reakcích (nejen v blízkosti střevní sliznice) tlumí vývoj a projevy buněk Th2. Jestliže ale vyvíjející se imunitní systém není bakteriálním polysacharidem ovlivněn, převládne protilátková imunitní reaktivita založená na lymfocytech Th2, která vede k produkci protilátek.

Objev Kasperovy skupiny může být klíčem k vysvětlení epidemie alergií. Jestliže není zažívací trakt dítěte kolonizován správnými bakteriemi produkujícími polysacharidy, jež podporují vývoj buněk Th1, převládnu při odpovědích na různé podněty (pylová zrnka či prach) konkurenční buňky Th2. Ty podporují vznik IgE protilátek, odpovědných za alergické reakce. Porucha může být způsobena tím, že dnešní kojenec je často udržován

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR se zabývá povrchovými molekulami buněk imunitního systému a na Přírodovědecké fakultě UK přednáší imunologii. Je členem Učené společnosti ČR.

v takřka sterilně čistém prostředí. Příčinou může být také časté užívání antibiotik a snad i nesprávné složení stravy. Abnormální složení střevní flory pak přetrvává; podle některých studií mají alergici skutečně odlišné zastoupení základních druhů střevních mikroorganismů.

Tyto poznatky představují další krok na cestě od vyprávění o příznivých účincích jogurtu k objasnění molekulární podstaty vztahu mezi střevní mikroflórou a imunitním systémem. Není pochyb, že to nakonec povede také k prakticky využitelným profylaktickým a terapeutickým prostředkům.

JIRÍ PATOČKA

Proč paprika pálí?

Koření i prostředek k obraně

Dnes je paprika (*Capsicum*, Solanaceae) podobně jako další plodiny pocházející z Jižní a Střední Ameriky (brambory, rajčata) součástí našeho jídelníčku, těžko bychom se bez nich obešli. Indiáni znali papriku již před čtyřmi tisíci lety, do Evropy ji dovezli Španělé z Mexika. Papriku lze považovat za potravinu i za koření. Je oblíbená pro svou vůni i chuť, která je u jednotlivých botanických druhů nebo i odrůd značně odlišná – od sladké až po ďábelsky ostrou. Mletá sušená paprika je nejen pikantním kořením, ale i přírodním barvivem.

Typickým znakem papriky je její pálivá chuť, způsobená přítomností dusíkaté látky ze skupiny fenylalkylaminových alkaloidů. Látku poprvé izoloval r. 1816 P. A. Buchtholz a o 30 let později ji připravil v krystalické formě L. T. Tresh, který jí dal jméno kapsaicin (viz obr.). V roce 1878 izoloval kapsaicin také maďarský lékař Endre Hogeny a prokázal,

že je tato látka odpovědná za pálivý pocit při styku se sliznicemi a že zvyšuje sekreci žlučedních šťáv. Synteticky připravili kapsaicin r. 1930 E. Spath a F. S. Darling. Později byly z papriky izolovány ještě další látky podobného typu, které dnes označujeme společným názvem kapsaicinoidy.

Při styku se sliznicemi vyvolávají kapsaicinoidy pocit pálení spojený s bolestí. Pálí nejen v ústech, ale i na sliznici nosu či oka, což se využívá v pepřových sprejích sloužících k osobní obraně.¹ Intenzivní dráždění sliznic kapsaicinoidy, provázené pálením a prudkou bolestí, je zprostředkováno přes nociceptory.² Molekulární podstata účinku kapsaicinoidů a jim podobných substancí spočívá v jejich vazbě na specifické kapsaicinové nebo též vanilloidové receptory, které jsou podstatou nociceptorů vnímajících pálivou chuť. Vanilloidové receptory fungují jako iontové kanály pro masivní vstup iontů vápníku do neuronu a jsou otevírány látkami typu kapsaicinu nebo též tepelným podnětem. Jsou to specifické receptory pro vnímání bolestivých podnětů.

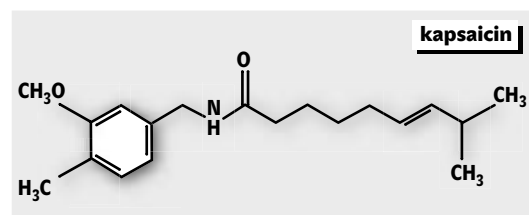
Citlivost vanilloidových receptorů na kapsaicin je obrovská, takže naše nociceptory jsou schopny rozpoznat kapsaicin a jemu podobné látky již ve zcela nepatrných koncentracích. V dobách, kdy nebylo možné koncentrace kapsaicinu přesně měřit, byl pro hodnocení pálivosti zaveden Scovillov test pálivosti (viz tabulku), udávající pálivost v Scovillových jednotkách. Jedna jednotka pálivosti odpovídá přibližně 70 ppb (parts per billion) kapsaicinu. Nejpálivějším druhem papriky je habanero (*Capsicum chinense*) s pálivostí až 500 000 jednotek. Čistý kapsaicin má pálivost 16 milionů Scovillových jednotek.

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., (*1939) vystudoval Přírodovědeckou fakultu MU v Brně. Na Fakultě vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové se zabývá vysoce toxickými látkami. Přednáší toxikologii na FVZ UO v Hradci Králové a na Jihočeské univerzitě v Českých Budějovicích.

Tab. I. Organoleptický test zavedl r. 1912 Wilbur L. Scoville (1865–1942), chemik u farmaceutické firmy Parke Davis.

Dole: Chemický vzorec kapsaicinu (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamidu), hlavního alkaloidu papriky (*Capsicum*).

| druh papriky nebo výrobku | pálivost ve Scovillových jednotkách (SHU) |
|------------------------------|---|
| sladká paprika | 0–100 |
| španělská a maďarská paprika | 1000–1500 |
| jalapeno | 2500–5000 |
| serrano | 5000–15 000 |
| cayene | 30 000–40 000 |
| tabasco | 40 000–50 000 |
| chiltepin | 50 000–100 000 |
| thai pepper | 100 000–350 000 |
| habanero | 200 000–500 000 |



1) Obranné spreje s náplní dráždivé látky z pepře nebo papriky jsou určeny k paralyzování útočníka a pro osobní účely se prodávají ve sprejích od velikosti rtěnky či plnicího pera po nádoby o objemu zhruba 200 ml. Američtí policejní inženýři zkoušeli obranné spreje sami na sobě a jako dostatečně účinný vyhodnotili pepřový sprej v koncentraci alespoň 5 %. Spreje jsou použitelné pouze proti obličejímu útočníku. Účinky zásahu se projeví se zpožděním 2–3 sekund a odeznívají asi po 30 minutách. Tuto neusmrcující zbraň používá policie k paralyzování násilníků snad na celém světě.

2) Proces vnímání bolesti je komplikovaný a ne vše je dosud objasněno. Informace o bolestivém podnětu prochází z místa poranění do mozku složitou cestou nervových vláken a synapsí, kde může být modifikována látkami, které produkuje lidské tělo (endorfiny) nebo které podáváme jako léky proti bolesti. Přenos informace o bolesti do mozku se nazývá nocicepce a nervová zakončení vysílající zprávy o bolesti do center v míše a mozku jsou nociceptory.

K DALŠÍMU ČTENÍ

<http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/psychsupp402/04.htm>
<http://www.vscht.cz/lam/new/bapl2003-01.pdf>