

6. Dominik pozoroval sedačkovú lanovku na vrcholku magickej hory. Vyhladol si jednu sedačku a chcel zistiť, za ako dlho urobí celý okruh, teda zo spodnej stanice späť do spodnej stanice. Keď bola jeho sedačka v spodnej stanici, zapol stopky. Spočiatku spodnou stanicou prechádzala každých 8 sekúnd jedna sedačka. No po 3 minútach a 28 sekundách lanovku pustili rýchlejšie a teraz spodnou stanicou prechádzali sedačky každých 5 sekúnd. Keď sa Dominikova sedačka vrátila do spodnej stanice, vypol stopky. Ukazovali 11 minút a 13 sekúnd. Koľko sedačiek mala lanovka?
7. Dokážte, že z ľubovoľnej sedmice prirodzených čísel dokážeme vybrať dve také, ktorých súčet alebo rozdiel bude deliteľný desiatimi.
8. Predpokladajme, že každý bod roviny je odfarbený jednou z dvoch farieb. Dokážte, že potom pre jednu z týchto dvoch farieb platí, že pre každé kladné reálne číslo existuje

dvojica bodov odfarbených touto farbou, ktorých vzdialenosť sa rovná tomuto číslu.

9. Dokážte, že číslo $2^{1092} - 1$ je deliteľné číslom 1093^2 .
10. Nájdite všetky prirodzené čísla m, n , ktoré sú riešeniami rovnice
- $$2^m - 3^n = 7.$$
11. Zistite, či existuje množina 4 004 takých prirodzených čísel, že súčet čísel ľubovoľnej 2 003-prvkovej podmnožiny tejto množiny nie je deliteľný číslom 2 003.
12. Nech a, b, c sú kladné reálne čísla, ktorých súčin nie je väčší ako ich súčet. Dokážte, že potom platí nerovnosť
- $$a^2 + b^2 + c^2 \geq \sqrt{3abc}.$$
13. Postupnosť $\{a_n\}_{n=1}^{\infty}$ je definovaná predpisom
- $$a_{n+1} = 3a_n - a_{n-1}$$
- pričom $a_1 = 20, a_2 = 30$. Nájdite všetky prirodzené čísla n , pre ktoré je číslo $5a_{n+1}a_n + 1$ druhou mocninou celého čísla.
14. Dokážte, že pre všetky prirodzené čísla n platí nasledujúca nerovnosť:
- $$(2n^2 + 3n + 1)^n \geq 6^n \cdot (n!)^2$$

Riešenia úloh 2. série korešpondenčnej súťaže zasielajte do 16. 4. 2012.

NOBELOVE CENY ZA ROK 2011

Nobelove ceny sa udeľujú každý rok od roku 1901 na počesť Alfréda Nobela v týchto oblastiach: fyzika, fyziológia alebo medicína, chémia, literatúra, mier. V niektorých rokoch však neboli niektoré ceny udelené (najmä vo vojnovom období). Od roku 1969 sa spolu s týmito cenami udeľuje aj cena Švédskej centrálnej banky za ekonómiu na počesť Alfréda Nobela, ktorá sa častokrát nesprávne označuje ako Nobelova cena za ekonómiu. S udeľovaním cien je spojená veľká publicita (a aj finančná odmena 10 miliónov švédskych korún – viac než 1,1 milióna eur) a ide o jedno z najprestížnejších ocenení vedcov. V nasledujúcich číslach časopisu si podrobnejšie priblížime jednotlivé ceny za fyziológiu alebo medicínu, fyziku a chémiu, ale nezabudneme ani na zvyšné tri ceny.

Nobelova cena za fyziológiu alebo medicínu

Nobelovu cenu za fyziológiu alebo medicínu v roku 2011 získali Bruce A. Beutler a Jules A. Hoffmann za objav, ktorý sa týka aktivácie prirodzenej imunity, a Ralph M. Steinman za objav dendritických buniek a ich úlohy v získanej imunitě. Pri udeľovaní ceny R. Steinmanovi však stála komisia pred neľahkou úlohou – ocenený totiž v čase ocenenia už nežil. Pravidlá udeľovania Nobelových cien totiž stanovujú, že cena sa nesmie udeliť posmrtné. Výnimku majú len tie prípady, keď vedec zomrie v období medzi zverejnením ocenenia a jeho odovzdávaním. V tomto prípade však členovia komisie v čase hlasovania a zverejňovania ocene-

nia o jeho smrti nevedeli, a tak mu napokon toto ocenenie ponechali.

Imunitný systém má neuveriteľne rýchlu schopnosť identifikovať nepriateľov všetkých druhov a okamžite spustiť vhodný protiútok. Dlhú však trvalo, kým sa prišlo na to, ako to všetko funguje. Zaslúžili sa o to práve minuloroční laureáti Nobelovej ceny za fyziológiu alebo medicínu.

Možno aj vy práve v tomto okamihu čelíte útoku – množstvo parazitov čaká na vhodný čas na vašej koži alebo vo vašom tele. Avšak nemusíte sa obávať, váš imunitný systém má všetko pod kontrolou. Ak zatiaľ útočníkov nezaregistroval a nespustil protiútok, určite tak čoskoro urobí.

Počas miliónov rokov dokázal imunitný systém vyvinúť dômyselné mechanizmy, ktorými zabezpečuje, že bude aktivovaný presne a práve vtedy, keď to bude potrebné, aby prekabátil a premohol nespočetné množstvo mikroorganizmov – baktérií, vírusov, húb či parazitov.

Dva druhy obransychopnosti

Začiatkom 20. storočia urobili vedci veľký pokrok smerom k pochopeniu ľudského imunitného systému. Objavil sa obraz systému obsahujúceho dve základné línie, ktoré bojujú s nájazdmi patogénov rôznymi spôsobmi, ale zároveň navzájom spolupracujú. Tieto dve línie sa nazývajú prirodzený (vrodený, nešpecifický) imunitný systém a získaný (špecifický) imunitný systém.

Okamžitá odpoveď vždy prichádza z prirodzeného imunitného systému. Ako už hovorí jeho názov, ten systém je prirodzene prítomný a predprogramovaný od narodenia a ostáva nezmenený počas celého nášho života. Jeho arzenál obsahuje schopnosť rýchlo reagovať a vyvolať reakciu organizmu (zápal), ktorá zahubí väčšinu mikroorganizmov. Môže však fungovať aj inými spôsobmi – napríklad stavaním bariér zložených z bielkovín – peptidov –, ktoré rozložia bunkové steny baktérií.

Ak sa mikroorganizmus dostane cez túto obrannú líniu, nastúpi získaný imunitný systém so svojimi T-lymfocyty a B-lymfocyty. Tieto bunky hrajú dôležitú úlohu pri zabíjaní infikovaných buniek a pri vytváraní protilátok. Aj keď táto reakcia organizmu prichádza neskôr, je oveľa účinnejšia a dokáže úplne odstrániť mikroorganizmy, ktoré ešte ostali v tele.

Získaná imunita získala svoje pomenovanie na základe toho, že sa postupne vyvíja počas celého života jednotlivca. Keď je naše telo infikované nejakým mikroorganizmom, skupiny T-lymfocytov sú vyškolené a vytrénované na útok voči bunkám, ktoré sú ním infikované, alebo systém stimuluje B-lymfocyty, ktoré začnú tvoriť protilátky. Po infekcii ostáva niekoľko týchto T-lymfocytov a B-lymfocytov žiť v tele ako pamäťové bunky. Pri nasledujúcej infekcii tak umožnia nášmu telu a imunitnému systému zmobilizovať imunitnú odpoveď oveľa rýchlejšie a s väčšou silou. Tento mechanizmus je aj podstatou toho, ako môžeme jedincov očkovať proti budúcim chorobám.



Po infekcii patogénnymi organizmami, ako sú baktérie, vírusy, huby a parazity, je aktivovaný náš imunitný systém v dvoch krokoch. Najprv sa aktivuje prirodzený imunitný systém, ktorý zablokuje infekciu, potom sa aktivuje získaný imunitný systém, ktorý odstráni baktérie a vírusy, ktoré ostali v našom tele.

Vedeli sme podrobne, ako náš imunitný systém – najmä získaný imunitný systém – bojuje s mikroorganizmami. Za objavy, ktoré objasnili, ako vznikajú protilátky a ako T-lymfocyty rozpoznávajú cudzie látky v tele, boli už v minulosti udelené Nobelove ceny. Ale ako to všetko začína, ostávalo záhadou. Nikto nedokázal vysvetliť, ako sa prirodzený imunitný systém aktivuje, keď do tela vniknú mikroorganizmy, ani to, ako tieto dva druhy obranyschopnosti navzájom komunikujú. Bolo potrebných niekoľko ďalších objavov nositeľov Nobelových cien, aby odhalili, aké triky používa imunitný systém na to, aby odhalil útočníkov.

Skruté senzory mušky octomilky

Z dvojice imunitných systémov sa počas evolúcie ako prvý vyvinul prirodzený imunitný systém. Množstvo jednodu-

chých živočíšnych druhov, ako napríklad hmyz a červy, majú vyvinutý len tento typ obrany. Pre vedu je však prirodzený imunitný systém „novým“ druhom obrany. Do pozornosti vedcov a ich bádania sa dostal len približne pred dvadsiatimi rokmi.

Jednou z najväčších záhad bolo, ako sa imunitný systém aktivuje, keď príde do kontaktu s mikroorganizmami. Množstvo vedcov bolo presvedčených, že bunky prirodzeného imunitného systému nedokážu rozlišovať rôzne typy útočníkov, a tak odpoveď organizmu nie je spúšťaná žiadnym špecifickým činiteľom. Táto teória bola známa pod názvom „nešpecifický imunitný systém“. Jules Hoffmann vyvrátil tento názor v roku 1996, keď zverejnil výsledky svojho výskumu týkajúceho sa imunitného obranného systému mušky octomilky (*Drosophila melanogaster*). Zaujímal sa v ňom, ako octomilka prekonáva infekcie. Študoval preto mušky s mutáciami v rôznych génoch vrátane jedného nazývaného Toll, o ktorom sa vedelo, že súvisí s embryonálnym vývinom. Tento gén objavila Christiane Nüsslein-Volhard, ktorá získala Nobelovu cenu v roku 1995. Hovorí sa, že toto pomenovanie vzniklo, keď uvidela smiešne vyzerajúcu mušku a vykrikla „das war toll“ – „je to výnimočné, neobyčajné“.

Keď Hoffmann a jeho spolupracovníci vystavili mušky so zmutovaným génom Toll plesňovej infekcii, uhynuli, zatiaľ čo ostatné mušky dokázali infekciu odolať. Tento gén bol nepochybne rozhodujúci pre správnu funkciu imunitného systému a Jules Hoffmann z toho usúdil, že kóduje receptor, ktorý rozpoznáva mikroorganizmy a aktivuje prirodzený imunitný systém.



Jedna z mušiek Julesa Hoffmanna sa stala obeťou plesňovej infekcie, pretože jej chýbal funkčný Toll receptor

Senzory majú aj myši a ľudia

Objav receptorov prirodzeného imunitného systému bol veľmi významným prelomom v tejto oblasti výskumu. Ale funguje to rovnako aj u cicavcov? Odpoveď podal o dva roky Bruce Beutler. Jeho objav bol výsledkom mnohoročného výskumu, ktorý bol však zameraný úplne iným smerom. Bruce Beutler a jeho kolegovia boli odhodlaní identifikovať mechanizmus, ktorý stojí za tzv. septickým šokom, špeciálnym typom otravy krvi, ktorý si vyžiada množstvo obetí každý rok. Septický šok vzniká, keď imunitný systém reaguje na zlúčeninu, ktorá sa nazýva lipopolysacharid (LPS), ktorá sa nachádza vo vonkajších membránach niektorých patogén-

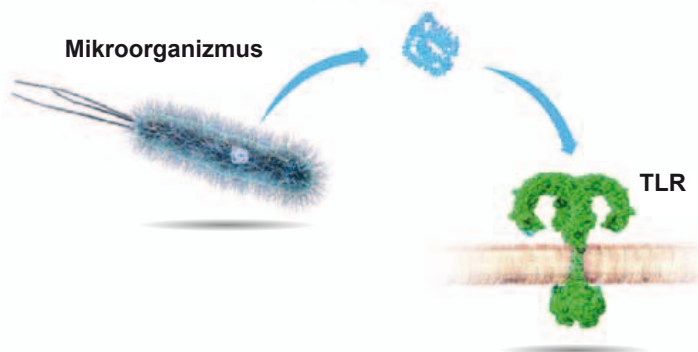
nych baktérií. V malých množstvách LPS vyvoláva ochrannú imunitnú reakciu, ale jeho veľké množstvá môžu zapríčiniť ohrozenie života prehnanou reakciou prirodzeného imunitného systému.

Výzvou, pred ktorou stál Bruce Beutler a jeho výskumný tím, bolo objasniť mechanizmus, prostredníctvom ktorého LPS spúšťa reakciu imunitného systému. Jeho hypotézou bolo, že telo musí mať špecifický receptor, ktorý je aktivovaný LPS. Otázkou ostávalo už len to, ktorý konkrétny receptor to je.

Beutler systematicky skúmal genofond myší, ktoré stratili schopnosť reagovať na LPS. Na vlastné prekvapenie zistil, že majú mutáciu v géne, ktorý je veľmi podobný génu Toll mušky octomilky. Tento Toll-like receptor (TLR) sa stal tým receptorom, ktorý všetci hľadali. Keď sa na tento receptor naviaže LPS, receptor vyšle signály, ktoré podnietia prirodzený imunitný systém na začatie imunitnej zápalovej reakcie, čo môže pri veľkých dávkach LPS vyvolať septický šok.

Cicavce a hmyz takto používajú rovnaké molekuly na zisťovanie patogénov a mobilizovanie obranného protiútok. Tieto objavy znamenali veľký rozvoj bádania v oblasti výskumu prirodzenej imunity.

V súčasnosti je u ľudí a myší identifikovaných približne dvanásť Toll-like receptorov. Každý z týchto receptorov rozpoznáva odlišné typy molekúl, ktoré sa zvyčajne nachádzajú v mikroorganizmoch, ktoré môžu spôsobovať choroby. Jedinci s určitými mutáciami v týchto receptoroch sú nezvyčajne citliví na infekcie, iné mutácie spôsobujú zvýšené riziko chronických zápalových ochorení.

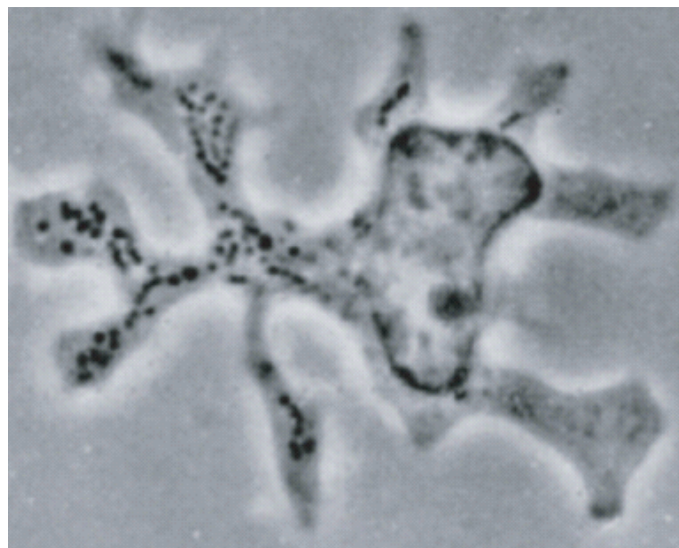


Časti pochádzajúce z mikroorganizmu sa viažu na Toll-like receptory, ktoré sa nachádzajú v bunkách v našom tele

Riadenie špecifického imunitného systému

Začiatkom sedemdesiatych rokov sa Ralph Steinman pokúšal pochopiť, ako sa aktivujú T-lymfocyty – bunky, ktoré vykonávajú množstvo úloh v rámci špecifického imunitného systému. Podarilo sa mu izolovať nový typ buniek z myšacej sleziny a nazval ich *dendritické bunky*, pretože mali tvar podobný stromu (z gréckeho *dendros* – strom). Potom ukázal, že dendritické bunky sú schopné smerovať T-lymfocyty imunitného systému, takže vystupujú ako koordinátor imunitného systému.

Bolo to krátko predtým, než vedecká komunita akceptovala jeho výsledky. Bolo známe, že T-lymfocyty potrebujú pomoc iných buniek, aby boli spustené a mohli byť nasadené na invázne patogény. Ale vzhľadom na výsledky mnohých vedcov boli tieto bunky identifikované ako makrofágy. Ralph



Dendritické bunky boli najskôr izolované z myšacej sleziny

Steinman sa držal svojho záveru a prostredníctvom množstva pokusov napokon presvedčil vedeckú obec, že dendritické bunky hrajú kľúčovú úlohu pri stimulácii T-lymfocytov, a teda aj v imunitě.

Vďaka objavom Ralpha Steinmana sme zistili, že dendritické bunky sú špecializované na cudzie mikroorganizmy. Taktiež vieme veľa o tom, ako pracujú – tieto vedomosti máme hlavne vďaka výsledkom Steinmanovho výskumu. Nachádzajú sa vo väčšine tkanív v našom tele. Keď objavia cudzí mikroorganizmus, špecificky sa aktivujú, pohltnú ho a prenesú do lymfatických uzlín. Tam sa obratom aktivujú lymfocyty, ktoré sa rozmnožia a potom sa vo veľkých množstvách vydajú do tela hľadať cudzorodé mikroorganizmy.

Neskorší výskum odhalil, že dendritické bunky dokážu nielen aktivovať T-lymfocyty, ale taktiež aj utlmiť ich aktivitu. To pomáha imunitnému systému pri dosahovaní jeho neuvěřiteľného rovnovážneho stavu – bojovať proti nebezpečným patogénom, keď je to potrebné, ale ponechať vlastné telové bunky nepoškodené. Dnes už taktiež vieme, že aktivita dendritických buniek je výrazne ovplyvnená vzruchmi z Toll-like receptorov – v tomto prípade slúžia ako prepojenie medzi prirodzenou a získanou imunitou.

Vakcíny budúcnosti

Objavy, ktoré urobili Bruce Beutler, Jules Hoffmann a Ralph Steinman, nám umožnili nový pohľad na to, ako funguje naša imunita. Tieto vedomosti majú veľký potenciál viesť k lepšej a účinnejšej liečbe ochorení rôznymi cestami. Jednou z nich sú lepšie a bezpečnejšie očkovacie látky proti mikroorganizmom, vakcíny, ktoré dokážu kontrolovať schopnosti Toll-like receptorov a dendritických buniek aktivovať imunologickú reakciu organizmu. Vývoj vakcín a imunoterapie proti rakovine je ďalšou dôležitou oblasťou výskumu, ktorá vzišla z týchto objavov. Pomohli nám taktiež pochopiť, prečo občas robí imunitný systém chyby a útočí na svoje vlastné tkanivá, a tak nám poskytuje stopy k tomu, ako liečiť chronické zápalové choroby.

Martin Hriňák

Zdroj: nobelprize.org