

Templát – imunologický pojem ve službách genetiky.

O imunologických teoriích první poloviny 20. století a jejich vlivu na terminologii molekulární genetiky

JANA HÁJKOVÁ

Template – immunological concept in the genetics' services. On immunological theories in the 1st half of the 20th century and their influence on the terminology of molecular genetics. The article deals with those immunological concepts from the first half of the 20th century that influenced the terminology of molecular genetics that was to come. They comprise mainly explanations of the contact between antibodies and antigens and clarifications of the fact that organisms are able to produce a huge variety of specific antibodies. This paper focuses on the term “template,” which geneticists adopted from immunology. The term “template” went through an appreciable semantic change, which came between the 1930s and the 1950s. This change documents the earliest development of molecular genetics.

Key words: antibody • antigene • template • specificity • proteosynthesis • gene action

Úvod

Znovuobjevení a přijetí Mendelova díla, k němuž došlo v roce 1900, můžeme pokládat za počátek genetiky jako vědeckého oboru. V následujících desetiletích se genetikové soustředovali na sledování předávání genů z generace na generaci, přičemž chemická podstata genů zůstávala neznámá. K poznání chemismu genů přispěl O. Avery,¹ jehož transformace pneumokoka v roce 1944 ukázala na DNA jako na nositele dědičnosti. Nicméně i v první polovině 20. století si genetikové čas od času položili otázku, jak geny působí. Mnozí z nich byli přesvědčeni, že geny působí prostřednictvím enzymů, resp. že by geny samy mohly být enzymy. Existence vztahu mezi geny a enzymy sice nebyla přesvědčivě experimentálně doložena, nicméně byla obecně přijímána. Ve 40. letech 20. století, kdy se začala utvářet molekulární genetika, úvahy tohoto typu vyústily v otázku,

¹ O. AVERY, C. MACLEOD, M. MCCARTY. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. *Journal of Experimental Medicine*, 1944, 79, s. 137–158.

jak geny řídí tvorbu enzymů (a proteinů obecně). K jejímu zodpovězení přispěly enzymologické a imunologické teorie, ve kterých se často uplatňovaly různé tvarované molekuly, které do sebe zapadaly. Představa komplementárních molekul imunologům pomáhala vysvětlit mj. vztah antigenů a protilátek. V této oblasti se užíval i pojem templát, který následně přejala genetika při vysvětlování genového působení. A právě změny významu slova templát a jeho uplatnění v imunologii a vznikající molekulární genetice jsou hlavním tématem tohoto článku.

Pojetí antigenů a protilátek

Aby byl text srozumitelný, je zapotřebí nejprve přiblížit základní imunologické pojmy antigen a protilátka. Antigen byl nejčastěji chápán jako látka (patrně proteinové povahy), která stimuluje imunitní odpověď [5]. Imunologové věděli, že když se na antigen napojí určitá malá molekula, může tím antigenu propůjčit specifické působení.² Pro tuto část antigenové molekuly, která byla zodpovědná za jeho specifitnost, se užívalo označení determinační skupina. [5] Předpokládalo se, že antigeny sestávají z opakujících se částí.³ Tvorba antigenů byla připisována buď komplexům úzce svázaných genů (kdy každý jednotlivý gen ovlivňoval určitou část antigenního komplexu), nebo mnohočetným alelám (kdy každá alela zodpovídala za vytvoření celého antigenního komplexu) [6].

Jako protilátky se označovaly látky, které se po imunizaci objevily v séru a specificky se spojovaly s antigenem [3]. Na přelomu 19. a 20. století nebyl chemismus protilátek znám, obecně byly pokládány za koloidy. Někteří vědci spekulovali, že by protilátky mohly obsahovat fragmenty samotných antigenů; jako jeden z prvních s touto představou přišel E. Buchner již v roce 1889. Další to však odmítali a poukazovali, že se stejně se stejným většinou odpuzuje, nikoliv přitahuje. Jiný pohled, který se objevil ve 30. letech 20. století, předpokládal, že se antigen váže na stěnu krevních vlásečnic, mění jejich propustnost a ovlivňuje, jaké látky z krevní plazmy mohou přes jejich stěnu uniknout. Podle této teorie představovaly protilátky části plazmy, která se různě intenzivně „přefiltrovala“ přes stěnu vlásečnic [3]. Objevil se také názor, že protilátky jsou proteiny podobné γ globulinům z krevního séra. Ve 40. letech získal převahu názor

² Tomuto tématu se věnoval K. Landsteiner, který na proteinové molekuly napojoval různé malé skupiny a sledoval, jak se jejich antigenní působení změnil.

³ Pro tuto domněnku svědčil výzkum M. Heidelbergera, který izoloval z pneumokoka III. typu sacharid, nechal jej rozštěpit na dvě části a sledoval, že i pak docházelo k reakci se sérem působícím proti tomuto sacharidu.

L. Paulinga,⁴ podle něhož spočíval rozdíl mezi globuliny a protilátkami výhradně ve způsobu stočení peptidového řetězce.

Teorie vzniku protilátek

V první polovině 20. století bylo navrženo několik teorií tvorby protilátek. Zde zmíníme teorii P. Ehrlicha a o něco mladší teorie F. Breinla a M. Burneta.

Ehrlichova teorie je známa pod německým označením Seitenkettentheorie (v angličtině „side-chain theory“). Ehrlich vysvětloval specifické imunologické reakce tím, že došlo ke změně množství preformovaných, v těle běžně přítomných látek (protilátek). Tvorbu a uvolňování těchto protilátek vysvětloval pomocí tzv. receptorové teorie výživy buňky. Podle této teorie má buňka na svém povrchu postranní řetězce, které fungují jako specifické receptory pro určitý typ buněčné potravy. Ehrlich předpokládal, že tyto receptory vykazují náhodnou afinitu vůči látkám, které, jsou-li navázané na buňku, působí toxicky. Pokud se tyto látky na receptor napojí, vyvolají odvržení receptoru, který si buňka následně dotvoří. Při opakovaných kontaktech s touto látkou se začne utvářet více receptorů, než kolik jich buňka ztrácí. Některé přebytečné receptory se mohou uvolňovat do krve, aniž se na ně daná látka navázala, a právě tyto receptory pokládá Ehrlich za protilátky [3]. Jeho teorie tedy očekává stálou přítomnost malého množství protilátek proti veškerým možným antigenům, kdy se v případě potřeby pomnoží právě ty potřebné protilátky. Právě tento předpoklad kritizoval W. H. Manwaring, který navíc upozorňoval na to, že se při imunizaci tvoří zcela nové proteiny. Sám nabízel vysvětlení, podle něhož se cizorodé látky vniklé do těla enzymaticky štěpí a jejich části se následně spojují s normálními složkami buňky a takto fungují jako více či méně specifické protilátky [10].

Ve 30. a 40. letech 20. století si vydobyla uznání teorie antigenová – templátová [7]. Mezi její zastánce patřili mj. F. Breinl, F. Haurowitz nebo L. Pauling.⁵ Podle této teorie je protilátka globulin z krevní plazmy, který je syntetizovaný v bezprostředním prostorovém kontaktu s antigenem. Globulin získal při svém

⁴ L. PAULING. A theory of the structure and process of formation of antibodies. *Journal of the American Chemical Society*, 1940, 62, s. 2643–2657.

⁵ F. BREINL – F. HAUROWITZ. Chemische Untersuchung des Präzipitates aus Hämoglobin und Anti-Hämoglobin-Serum und Bemerkungen über die Natur der Antikörper. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 1930, 192, s. 45–57. L. PAULING. A theory of the structure and process of formation of antibodies, c. d.

utváření komplementární strukturu k tomuto antigenu, se kterým proto může při opětovném setkání interagovat.⁶

Kritici antigenové – templátové teorie upozorňovali na neodůvodněný předpoklad, že bezprostřední blízkost antigenu u vznikajícího globulinu povede ke vzniku komplementární molekuly. Pokusy s virem tabákové totiž naopak ukazovaly, že protein syntetizovaný v kontaktu s jistým způsobem tvarovanou molekulou vytvoří její repliku.⁷ Další výhrada vůči antigenové – templátové teorii spočívala v tom, že k tvorbě protilátek docházelo i po vymizení antigenu – což by podle ní nemělo. Navíc tato teorie nedokázala uspokojivě vysvětlit silnější a rychlejší sekundární imunitní odpověď [7].

M. Burnet a F. Fenner⁸ navrhli ve 40. letech alternativní hypotézu, která vycházela z podobnosti mezi tvorbou protilátek a adaptivní tvorbou enzymů. Jde o teorii pozměněných enzymů (modified – enzyme theory),⁹ ve které se snaží vypořádat s otázkou, jak tělo pozná, co je mu vlastní a co cizí. Burnetovy výzkumy ukazovaly, že schopnost rozpoznat materiál tělu vlastní není děděná, ale že se jí tělo během embryonálního vývoje učí. Svědčila o tom tolerance sourozeneckých buněk u dvojvaječných dvojčat dobytka, která spolu byla během nitroděložního vývoje prostřednictvím krevního oběhu v kontaktu [2]. Burnet předpokládal, že buňky retikuloendotelového systému mohou uvolňovat jakési „rozpoznávací jednotky“ polysacharidové či proteinové povahy (tzv. recognition unit). Předpokládal, že tato rozpoznávací jednotka je schopna poznat sobě podobnou jednotku, která je tělu vlastní (tzv. self-marker).¹⁰ Dojde-li ke kontaktu rozpoznávací jednotky a self-markeru, protilátky se netvoří. Pokud však rozpoznávací jednotka narazí na antigen, protilátky se začnou tvořit. Za antigen Burnet považoval molekulární strukturu, která se sice liší od self-markerů, ale zároveň je jim natolik podobná, že se může na rozpoznávací jednotky navázat. O rozpoznávacích jednotkách později hovořil jako o enzymech. Domníval se, že částečná

⁶ Správně stočená část polypeptidového řetězce globulinu umožní přesný kontakt s determinanční skupinou antigenu.

⁷ W. M. STANLEY. The reproduction of virus protein. *The American Naturalist*, 1938, 72, s. 110–123.

⁸ M. BURNET – F. FENNER. *The Production of Antibodies*. Melbourne, Macmillan, 1941.

⁹ Sám Burnet o této teorii hovořil jako o self-marker theory. Burnet je znám hlavně coby autor teorie klonální selekce. Zde popsané názory se týkají konce 40. a počátku 50. let, a teorii klonální selekce tedy předcházejí.

¹⁰ Rozpoznáním Burnet myslí „existenci komplementárního pattern mezi dvěma chemickými sloučeninami“ [2, s. 191].

vazba antigenů a rozpoznávacích jednotek způsobí, že se rozpoznávací jednotka přizpůsobí antigenu tak, aby k němu byla komplementární. Tento nový „pattern“ si přetvarovaná rozpoznávací jednotka uchovává, putuje do kmenových buněk, odkud se při opakované stimulaci stejným antigenem uvolňují její kopie odpovídající protilátkám.

Burnetova teorie tedy předpokládá, že zavedení antigenu do buňky vyvolá tvorbu jednotek, které se přizpůsobí ke zničení daného antigenu, přičemž opakovaný kontakt s antigenem podporuje replikaci těchto enzymových jednotek. V tomto ohledu se jeho teorie podobá antigenové – templátové teorii, neboť obě předpokládají, že se protilátky tvoří pod taktovkou antigenů, které poskytují „instrukce“ pro jejich tvorbu. Pro tento typ teorií zavedl proto J. Lederberg výstižné označení instrukční teorie [9].

Od instrukčních teorií se zásadně liší teorie přirozené selekce (natural-selection theory), kterou v 50. letech uveřejnil N. K. Jerne. Předpokládal, že jsou v krevním oběhu standardně přítomna malá množství protilátek proti všem antigenům. Vnesený antigen pouze umožňuje (díky komplementární konfiguraci) přenos „svého“ globulinu do buňky, přičemž organismus si neustále uchovává celé spektrum globulinů. Fagocytóza globulinu s navázaným antigenem podnítl pomnožení tohoto typu globulinů. Jerne tedy tvorbu protilátek vykládal jako replikaci vybraných globulinů stimulovanou antigenem. Antigen podle něj nefunguje jako templát či modifikátor enzymu, ale jako něco, co výběrově přenáší spontánně se tvořící, náhodně specifické protilátky do buněk, kde se pomnožují. Pro tuto teorii i další jí podobné (například teorii D. W. Talmageho či J. Lederberga) se užívalo označení elektivní teorie [9].

Jak instrukční, tak elektivní teorie tvorby protilátek pracují s představou komplementarity molekul. Jako komplementární se označují dvě struktury, z nichž každá určuje tu druhou. S principem komplementarity v 50. letech hodně pracoval E. Chargaff, který stanovoval přesné zastoupení jednotlivých nukleotidů v DNA u různých druhů organismů. Jeho zjištění, že se toto zastoupení u různých druhů liší, zpochybnilo platnost tetranukleotidové hypotézy a otevřelo cestu k docenění genetické role DNA. Chargaffem popsané pravidelnosti v zastoupení jednotlivých nukleotidů v DNA (resp. komplementární párování dusíkatých bází) byly zásadní pro objev struktury DNA, který učinili v roce 1953 J. Watson a F. Crick.¹¹

¹¹ J. D. WATSON, F. CRICK. Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid. *Nature*, 1953, 171, s. 964–967.

Tvorba protilátek a představa templátu

Z výše popsaných úvah o tvorbě protilátek se do genetiky dostal pojem templát, původně užívaný v chemickém průmyslu. V roce 1932 použil toto slovo pro označení role antigenu při tvorbě protilátky S. Miall, když popisoval vystoupení J. Alexandera před Americkou chemickou společností.¹² Když Alexander vysvětloval, jak si představuje reprodukci na molekulární úrovni, použil pro názornost minci, jejíž povrch měl představovat povrch antigenu, a kousek staniolu, který na ni přitlačil. Staniol odpovídal povrchu protilátky, jeho svrchní strana byla duplikátem povrchu mince.

K rozšíření představy templátového působení antigenu přispěl ve 40. letech M. R. Irwin. Věnoval se růstu orgánů u embryí kuřat, která vystavoval protilátkám namířeným proti tkáni jednotlivých orgánů. Překvapivé bylo, že se u kuřat, kterým byly podány protilátky namířené proti buňkám jaterní tkáně, vyvinula játra větší než u kuřat vystavených protilátkám proti tkáni ledvin či proti svalovině (játra byla nicméně menší než játra kontrolního vzorku kuřat). Irwin považoval tyto výsledky za důkaz, že „protilátky namířené proti proteinu určitého orgánu mohou působit jako katalyzátory při syntéze většího množství toho určitého proteinu“ [6, s. 112]. Jeho představa tedy byla taková, že molekuly s komplementární konfigurací vůči sobě působí při své syntéze jako formičky. Při následných pokusech s transplantací jaterní tkáně mezi embryi se ukázalo, že zárodky s přijatou jaterní tkání jsou celkově menší, ale mají značně zvětšená játra.¹³ Irwin na základě toho uvažoval o tom, že specifické části proteinů z jaterních buněk mohou fungovat jako podklad pro svou další syntézu [6].

Výzkum tvorby protilátek přinesl otázku, zda by i normální proteiny nemohly být tvořeny stejným způsobem. Tato myšlenka si velmi rychle získala své zastánce, neboť vše nasvědčovalo tomu, že mezi protilátkami a nejrůznějšími globuliny neexistuje ostrá hranice. Právě v tomto bodě se tvorba protilátek dotýká problematiky genového působení. Od 40. let 20. století byla totiž dosti uznávána teorie G. Beadlea a E. Tatum, ¹⁴ podle níž je vždy jeden gen zodpovědný za tvorbu jednoho enzymu (proteinu).

F. Haurowitz vyvodil z popsaných zjištění následující závěr: „Přijmeme-li náhled, že jsou normální buněčné proteiny tvořené jako negativní repliky pozitivního

¹² S. MIALL. *Chemistry and Industry*. London, E. Arnold Company, 1932; J. ALEXANDER. Some Intracellular Aspects of Life and Disease. *Protoplasma*, 1932, 14 (1), s. 296–306.

¹³ P. WEISS. The problem of specificity in growth and development. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1947, 19, s. 235–278.

¹⁴ G. W. BEADLE – E. L. TATUM. Genetic Control of Developmental Reactions. *The American Naturalist*, 1941, 75 (757), s. 107–116.

buněčného templátu, jsme konfrontováni s vážným dilematem. Není pochyb o tom, že některé proteiny (jako třeba ty genové, virové nebo jiné podobné jednotky živé hmoty) jsou tvořené samoreprodukcí, tj. jako pozitivní repliky svých templátů. Myšlenka, že proteosyntéza může probíhat utvořením pozitivní a negativní repliky najednou a v jednom organismu, je tak nepravděpodobná, že ji musíme zamítnout. Obě představy lze ale smířit, připustíme-li, že formování proteinové molekuly musí probíhat ve dvou po sobě jdoucích krocích“ [5, s. 98].¹⁵

Za první krok Haurowitz pokládal vytvoření řetězce aminokyselin. Jeho tvorbu přirovnával k růstu krystalu, při kterém se jednotlivé vrstvy identických dceřiných molekul pokládají na povrch mateřského krystalu. Druhý krok měl podle něj spočívat ve vytvoření trojrozměrné struktury, jejíž tvar záleží na aminokyselinách přítomných v řetězci, zvláště pak na jejich polárních skupinách. Představoval si, že kopie příslušného peptidu nejpevněji přilne právě k polárním skupinám a díky tomu získá část molekuly, která bude těmito skupinami fixována, komplementární tvar a stane se negativní replikou okolí té polární skupiny. Role nukleových kyselin při proteosyntéze se podle této teorie omezuje na pomoc při uchování nerozpustné, pevné monomolekulární peptidové vrstvy templátu [5]. Tvorba protilátek je podle ní zvláštní jen tím, že se při druhé fázi dvourozměrná replika tvarově pozmění tak, aby byla komplementární k determinační skupině antigenu.¹⁶

Vztah protilátky a antigenu – představa specifičnosti

Vedle skutečnosti, že je organismus schopen tvořit nepřeborné množství protilátek, překvapovalo imunology jejich přesné zacílení na konkrétní antigen. Specifičnost reakce protilátky s antigenem byla nejprve zkoumána na vztahu toxinů a sér izolovaných z imunizovaných zvířat, které tyto toxiny dokázaly zneškodnit. Kontakt toxinu s příslušným antitoxinem se v dobové literatuře označoval jako neutralizace.

Výzkum specifičnosti zásadním způsobem ovlivnil K. Landsteiner,¹⁷ který využíval uměle pozměněné antigenní proteiny a zkoumal jejich specifičnost.

¹⁵ Dodejme, že představa, že je množení proteinů dvojkrokový proces, se později ukázala být správná.

¹⁶ Haurowitz předpokládal, že k deformaci peptidových řetězců dochází během jejich utváření, neboť tehdy se řetězce mohou ještě poměrně snadno stáčet. U globulárních proteinů už něco takového nejde.

¹⁷ K. LANDSTEINER. Über die Antigeneigenschaften von methyliertem Eiweiß. VII. Mitteilung über Antigene. *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*, 1917, 26, s. 122–133. O významu chemické struktury pro specifičnost přirozených i umělých antigenů se čtenář dozví v článku O. T. AVERY – W. F. GOEBEL –

Zjistil, že zavedení jedné či několika normálně neantigenních skupin (tzv. haptenu) ovlivní specifické chování antigenu. Protože kromě samotné přítomnosti haptenu záleželo i na jejich umístění v molekule, soudil, že imunologická specifita závisí na stereochemické struktuře antigenní molekuly.

Jedním z úkolů stojících před imunology bylo zjistit, zda může existovat v daném antigenu jen jedna determinační skupina, nebo jich může být v jedné molekule víc. Další otázkou bylo, zda v přítomnosti různých determinačních skupin v jedné molekule antigenu dává každá skupina vzniknout odpovídající protilátce, nebo zda protilátky vznikají působením antigenu jako jednoho celku. Z předpokladu, že v jedné antigenní molekule může koexistovat víc menších antigenních struktur, vyšel například W. T. J. Morgan, který nicméně konstatoval, že to je molekulární konfigurace antigenu jako celku, co určuje výslednou imunologickou specifitu.

Ve 40. letech definoval Landsteiner specifitu jako „disproporční působení několika obdobných agens na různé příbuzné substráty“ [8, s. 6]. Předpokládal, že některé typy specifických reakcí jsou založeny na pouhé strukturální komplementaritě mezi nezávisle vytvořenými molekulami. Obrovské množství molekul, proti nimž existují protilátky, však podle něj ukazuje, že to nemůže být případ protilátek a antigenů a že se globulin při svém vytváření musí uzpůsobit tak, aby mohl vůči danému antigenu fungovat jako protilátka.

V 50. letech se pojetí specifity poněkud změnilo. Zdálo se totiž, že buňka může vytvořit v reakci na jedinou antigenní determinační skupinu více různých (byť podobných) protilátek. Někteří imunologové také poukazovali na to, že místo, které zajišťuje spojení antigenu a protilátky, je relativně malé na to, aby mohlo existovat v tolika jedinečných provedeních, kolik je různých antigenů. Objevila se představa, že protilátka může s antigenem vytvořit komplex i v okamžiku, kdy do sebe obě molekuly úplně přesně nezapadají. Pokud přirovnáme přesný kontakt dvou molekul k zapadnutí klíče do příslušného zámku, pak můžeme takto pojatý vztah protilátek a antigenů přirovnat k situaci, kdy jeden paklíč zapadá do několika zámků [13].

A co říká o podstatě a vzniku protilátek současná imunologie? V souladu s dnešním pohledem odpovídají protilátky tzv. imunoglobulinům. Obecného uznání se dočkala selekční teorie (zvaná též teorie klonální selekce), která navazuje na výše zmiňované elektivní teorie. Teorie předpokládá, že jistý B lymfocyt produkuje vždy pouze jeden typ protilátky, přičemž antigenní stimul vede k pomnožení

F. H. BABERS. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins IX. The specificity of antigens prepared by combining the p-aminophenol glycosides of disaccharides with protein. *Journal of Experimental Medicine*, 1934, 60 (5), s. 599–617.

tohoto lymfocytu (tj. k tvorbě jeho klonu) a k produkci příslušné protilátky. Obrovská rozmanitost protilátek se vysvětluje mj. mutacemi genů pro variabilní oblasti imunoglobulinů či alternativním sestřihem. Variabilita protilátek je tedy podle této teorie dána geneticky, nikoliv pozměněním jakéhosi předpřipraveného imunoglobulinu.

Tvarovost ve vysvětlování proteosyntézy

Představa specifičnosti a templátu našla v molekulární genetice uplatnění při vysvětlování genového působení, konkrétně při předávání specifičnosti z nukleové kyseliny na molekulu proteinu. Molekulární genetické vycházeli z představy, že specifičnost DNA a RNA spočívá v pořadí dusíkatých bází a specifičnost proteinů v uspořádání aminokyselin [1]. Jako ukázka přístupu k problematice tvorby proteinů v polovině 50. let poslouží teorie D. Schwartzové.

Schwartzová předpokládala, že mezi uspořádáním bází nukleových kyselin a aminokyselin proteinů nemůže panovat jednoduchý vztah, při němž by jedné aminokyselině odpovídala jedna (případně dvě či tři) báze, a uvažovala o tom, co by mohlo omezovat možné pořadí aminokyselin v proteinech. Domnívala se, že při tvorbě peptidového řetězce zapadají aminokyseliny do různě utvářených prohlubní na vláknu nukleové kyseliny. Tyto prohlubně podle ní vytvářejí sousední báze nukleové kyseliny. V závislosti na tom, které báze jsou vedle sebe přítomné, se do této prohlubně daná aminokyselina buď vejde, či nevejde [12].

Její návrh měl dva nápadné nedostatky. Jedním z nich byla skutečnost, že šestnáct možných dvojic dusíkatých bází nepokryje všech dvacet proteinogenních aminokyselin. Druhý problém spočíval v tom, že tato představa omezovala možná pořadí aminokyselin. Vedle jedné konkrétní aminokyseliny totiž mohla existovat jen jedna z maximálně osmi dalších aminokyselin; jedna z dvojice bází, která určovala sousední aminokyselinu, už totiž byla dána.

Tyto potíže vedly Schwartzovou k názoru, že úsek nukleové kyseliny nemůže specifikovat veškeré aminokyseliny v proteinu o stejné délce. Řešení přenosu specifičnosti z nukleové kyseliny na protein viděla v tom, že musí být určeno uspořádání pouze několika aminokyselin. Soudila, že sekvence bází determinuje pozici, kterou v proteinu zaujímají planární aromatické aminokyseliny. Do prohlubně mezi dvěma pyrimidiny se mají vázat aromatické aminokyseliny (fenylalanin či tyrozin), do prohlubní mezi purinem a pyrimidinem či mezi dvěma puriny se vážou ostatní aminokyseliny. Obdobné úvahy se často dovolávaly strukturální podobnosti mezi některými aminokyselinami a bázemi [12].

Schwartzová si uvědomovala, že i v této podobě klade její hypotéza jistá omezení na uspořádání aminokyselin, a to konkrétně na pozici, v jaké se mohou

k sobě navzájem nacházet dvě aromatické aminokyseliny – například tyrozin vázaný na prohlubeň mezi dvěma pyrimidiny nemůže sousedit s histidinem, který vyžaduje prohlubeň mezi dvěma puriny. Další potíží tohoto návrhu je skutečnost, že nedokáže vysvětlit uspořádání ostatních aminokyselin, které je také specifické a konstantní. Schwartzová se pokoušela nalézt východisko z této situace dodatečným tvrzením, že se v cytoplazmě předpřipravují (pod vlivem genetického materiálu) krátké alifatické peptidy. Tyto peptidy jsou následně vyzkoušeny, zda zapadají do templátu mezi pevně stanovené aromatické aminokyseliny. Představa, že se dlouhé peptidové řetězce tvoří spojováním kratších peptidů, je obsažena v tzv. transpeptidázové hypotéze¹⁸ a Schwartzové umožnila vysvětlit velkou rychlost tvorby proteinů. Poněvadž je řetězec nukleové kyseliny delší než řetězec tvořeného proteinu, předpokládala Schwartzová, že je pořadí nearomatických aminokyselin určeno vždy několika bázemi. Po této dodatečné úpravě představoval tedy návrh Schwartzové kombinaci templátové a transpeptidázové hypotézy.

Pro úplnost uvedme, jak se na proteosyntézu pohlíží dnes. Soudobé představy vycházejí z tzv. adaptorové hypotézy, kterou v polovině 50. let zformuloval F. Crick.¹⁹ Při proteosyntéze dochází k přepisu DNA do mRNA, na níž jsou trojice bází (kodony) komplementární k trojicím bází (antikodonům) na tRNA. Vztah mezi DNA a tvořícím se polypeptidem tedy zajišťuje komplementarita kodonu a antikodonu. Pravidla, podle nichž se přiřazují trojice bází k příslušné aminokyselině, jsou známa jako genetický kód. Rozluštěna byla v 60. letech zásluhou M. Nirenberga a jeho spolupracovníků.

Závěr

Na teorii proteosyntézy D. Schwartzové, která se v mnohém podobá dalším teoriím z poloviny 20. století,²⁰ je vidět docenění specifického prostorového uspořádání molekuly. Sousedství jednotlivých bází v DNA je totiž důležité kvůli

¹⁸ A. L. DOUNCE. Duplicating mechanism for peptide chain and nucleic acid synthesis. *Enzymologia*, 1952, 15, s. 251–258. P. N. CAMPBELL – T. S. WORK. Biosynthesis of proteins. *Nature*, 1953, 171, s. 997–1001.

¹⁹ Nukleová kyselina podle Cricka plní roli templátu, který ale nechápe jako prostorovou matici, nýbrž jako sled nukleotidů. Podle této teorie jistá adaptorová molekula, později ztotožněná s tRNA, zajišťuje výběr a transport správné aminokyseliny.

²⁰ Velmi známá byla například teorie G. Gamowa. Viz G. GAMOW. Possible mathematical relation between deoxyribonucleic acid and proteins. *Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab, Biologiske Meddelelser*, 1954, 22, s. 1–13.

prostoru, který se mezi nimi vytváří. Zapadnutí aminokyselin do příslušně vytvarovaného prostoru zajistí jejich seřazení, a tím přenesení specifčnosti z nukleové kyseliny na protein. V tomto způsobu vysvětlování genového působení je možné vidět odezvu imunologického výkladu tvorby protilátek; pro vytvoření specifického proteinu je potřeba mít „správně“ tvarovanou molekulu (antigen s determináčními skupinami v příslušné pozici). Tento styl uvažování, který můžeme nazvat „analogovým“, byl spojen s představou prostorové matrice, pro niž se užíval pojem templát. Slovo templát přijala v polovině 20. století za své i molekulární genetika, která však tímto slovem neoznačovala matici, která tvaruje proteiny, nýbrž která řadí aminokyseliny (byť díky tvaru svého povrchu). V této změně významu templátu můžeme spatřovat odklon molekulární genetiky od staršího „analogového“ myšlení.

Použitá literatura

- [1] BEADLE, G. W. What Is a Gene? *AIBS Bulletin*, 1955, 5 (5), s. 15–15.
- [2] BURNET, M. The Newer Approach to Immunity and Its Bearing on Medicine and Biology. *The British Medical Journal*, 1954, 2 (4881), s. 189–193.
- [3] EASTWOOD, A. The Nature of Antibodies. *The Journal of Hygiene*, 1933, 33 (2), s. 259–281.
- [4] EHRLICH, P. Side-chain theory. On Immunity with Special Reference to Cell Life. *Proceedings of the Royal Society (London)*, 1900, 66, s. 424–448.
- [5] HAUROWITZ, F. Biological Problems and Immunochemistry. *The Quarterly Review of Biology*, 1949, 24 (2), s. 93–101.
- [6] IRWIN, M. R. Immunological Studies in Embryology and Genetics. *The Quarterly Review of Biology*, 1949, 24 (2), s. 109–123.
- [7] JERNE, N. K. The Natural-Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1955, 41 (11), s. 849–857.
- [8] LANDSTEINER, K. *The Specificity of Serological Reactions*. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1945.
- [9] LEDERBERG, J. Genes and Antibodies. *Science, New Series*, 1959, 129 (3364), s. 1649–1653.
- [10] MANWARING, W. H. The Enzyme Theory of Antibody Formation. *The Scientific Monthly*, 1927, 25 (4), s. 362–369.
- [11] MORGAN, W. T. J. A Conception of Immunological Specificity. *The Journal of Hygiene*, 1937, 37 (3), s. 372–383.

- [12] SCHWARTZ, D. Speculations on Gene Action and Protein Specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1955, 41 (5), s. 300–307.
- [13] TALMAGE, D. W. Immunological Specificity. *Science, New Series*, 1959, 129 (3364), s. 1643–1648.

Summary

The immunological theories of the first half of the 20th century looked for a solution to the accurate directing of antibodies at their corresponding antigens. They tried to explain the fact that the organism is capable of producing an inexhaustible variety of antibodies. The specificity of the antibodies ascribed most often to the complementarity of the shapes of antigens and antibodies, the diversity of antibodies was explained by the influence of antigens on those proteins that were just acquiring their shape. The article shows that the immunological theories of antibody formation were based on molecular shapes, employed as moulds or stamps. The emphasis on the spatial arrangement of molecules, on the formation of positive and negative replicas, and on the complementarity of molecular shapes represents the „analogue“ way of thinking. It is connected with the term “template.”

After the template had entered scientific literature (immunological at first and molecular genetic thereafter), it experienced a semantic shift. In immunology it meant spatial matrices, moulds for making molecular replicas. In molecular genetics the template was no longer perceived as a stamp, though it kept the meaning of a molecular model used in synthesis. For molecular geneticists the shape of the template was important for its surface that enabled the arranging of amino acids into the right order. This concept of the template agrees with the fact that in the 1950s the newly establishing molecular genetics disassociated from the „analogue“ way of thinking.

Author's address:

Katedra filosofie a dějin přírodních věd PŘF UK
Viničná 7, 120 00 Praha 2