

Receptory TLR - klíčové molekuly imunitního systému

Imunologové stále ještě objevují molekulární obdoby neznámých velkých zvířat

[Václav Hořejší](#)

Publikováno: Vesmír 83, 134, [2004/3](#)

Chceme-li dobře porozumět funkci nějakého složitého systému, musíme samozřejmě poznat pokud možno detailně všechny jeho součásti a vztahy mezi nimi. Chceme-li opravit porouchané auto či televizi, musíme vědět, která z mnoha součástí mohla poruchu způsobit. Ve složitých biologických systémech prozatím většinu molekulárních komponent a jejich vzájemných funkčních vztahů neznáme, ale přesto se s větším či menším úspěchem pokoušíme jim porozumět. Na základě svých nedokonalých znalostí se pak snažíme vytvářet teoretická schémata, která by více či méně věrně postihovala principy, na nichž buňky, či dokonce celé organizmy fungují. Jsou ovšem i tací (rozhodně k nim nepatřím), kteří se domnívají, že ono nudné „hledání součástí“ ani moc nepotřebujeme, protože na živé soustavy je třeba vitalisticky pohlížet jako na nedílný celek, jehož vlastnosti stejně nelze odvodit z detailní analýzy molekulárních součástí a vztahů mezi nimi.

Imunologie je typickým příkladem biologického odvětví, v němž se teoretikové snažili navrhnout obecná a dalekosáhlá schémata dávno předtím, než znali základní složky imunitního systému. Součástí těchto hojných imunologických teorií či hypotéz často byly předpovědi, jak něco „musí být, protože je to tak logické“; o některých čelných postavách teoretické imunologie se pak říkalo, že jsou „chytřejší než příroda“. A tak po celé 20. století probíhaly spory zastánců nejrůznějších teoretických škol, které pak samozřejmě vyřešily teprve nové experimenty a často i překvapivé objevy nových, zcela netušených molekul. Imunologické teorie mají ovšem nejen přírodovědecký, ale do značné míry i medicínský význam, což jim přidává na důležitosti a přitažlivosti i pro neodborníky.

Receptory, o nichž jsme neměli ani tušení

Zarážejícím příkladem imunologicky zcela zásadně důležitých, avšak donedávna neznámých molekul jsou „receptory podobné Toll“ (Toll-like receptors, TLR). O jejich existenci na povrchu některých buněk lidského, resp. obecněji savčího imunitního systému jsme ještě před deseti lety neměli ani tušení, a přitom jsou dnes považovány možná za nejdůležitější receptorové molekuly neadaptivní (antigenně nespecifické) části imunitního systému. Již dávno se vědělo, že některé mikrobiální produkty, především lipopolysacharidy (LPS), zvané též endotoxiny, vyvolávají v organismu prudké reakce. Ty jsou zprostředkovány hlavně cytokinem TNF (tumor necrosis factor, viz rovněž Peter Ujházy, Vesmír 70, 386, 1991), který se po setkání s endotoxiny uvolňuje ve velkých množstvích z některých typů bílých krvinek (hlavně z monocytů, makrofágů a granulocytů). Vědělo se také, že různé mikrobiální makromolekuly nebo celé usmrcené mikroorganismy mají mohutné imunostimulační účinky, a jestliže se přidají k nějakému cizorodému antigenu, pak specifické (protilátkové i buněčně zprostředkované) imunitní odpovědi proti onomu antigenu u experimentálních zvířat výrazně vzrostou. Bylo proto zřejmé, že musí existovat nějaké povrchové receptorové molekuly, jejichž

prostřednictvím bílé krvinky vnímají přítomnost lipopolysacharidů, popřípadě dalších stimulačních mikrobiálních produktů.

První vodítko přišlo z nečekané strany. U mušky octomilky (*Drosophila*), oblíbeného modelového organismu genetiků, byl znám receptor zvaný Toll. Ten hraje důležitou roli při vývoji octomilčího zárodku – pokud je mutačně inaktivován, larvy se vyvíjejí „zmateně“ (německy „toll“). V dospělosti však tento receptor kupodivu dělá něco úplně jiného – pomáhá při obraně proti plísňovým a kvasinkovým infekcím. Zajímavé bylo zjištění, že intracelulární část této mušičí receptorové molekuly se velice podobá obdobné části úplně jiného receptoru – pro cytokin interleukin-1 (IL-1), což je důležitý „hormon“ savčího imunitního systému (viz Vesmír [71, 509, 1992/9](#)). Některé laboratoře proto začaly v polovině devadesátých let 20. století hledat savčí receptory ještě podobnější (tj. podobné i v extracelulární části) mušičímu receptoru Toll. Předpokládalo se totiž, že existuje evolučně starý systém, který u savců hrál podobnou imunitní, popřípadě i vývojovou úlohu jako Toll u octomilky. Toto tušení se splnilo měrou skutečně vrchovatou. U myši i člověka se našlo během několika let deset receptorů sekvenčně podobných Toll, které byly pojmenovány TLR-1 až TLR-10 (pravděpodobně existují ještě tři další). Ukázalo se, že některé z nich navíc vytvářejí mezi sebou páry (heterodimery) a sdružují se do složitějších komplexů s několika dalšími extracelulárními i cytoplazmatickými proteiny. Ty pak fungují jako vlastní receptory pro řadu mikrobiálních produktů (viz rámeček [1](#)).

Dvojsečná imunitní zbraň

Nejlépe prozkoumaným receptorem této skupiny je TLR-4, který je značně „promiskuitní“ – váže řadu ligandů, z nichž asi nejdůležitější je lipopolysacharid gramnegativních bakterií. Jestliže se tento endotoxin naváže na komplexní receptor TLR-4 na povrchu monocytů a granulocytů, vyvolá signalizační děj. Ten je dnes již poměrně dobře prozkoumán. Víme o něm, že nakonec vyústí v sekreci velkého množství cytokinu TNF a několika dalších látek vyvolávajících zánětlivou reakci. Pokud se to odehrává v místě nějakého lokálního poranění, je vše v pořádku – zánětlivá reakce pomáhá likvidovat infekci a brání jejímu rozšíření. Jestliže se ale endotoxin dostane ve větším množství do krevního oběhu, vyvolá životu nebezpečnou reakci – sepsi. Cytokin TNF a ostatní biologicky aktivní látky se totiž najednou uvolní z příliš velkého množství krevních buněk a způsobí v celém těle nežádoucí zánět, který je provázen vysokou horečkou, poklesem krevního tlaku, ucpáváním krevních kapilár a celkovým šokovým stavem. Prastarý systém, založený na rozeznání lipopolysacharidu pomocí receptoru TLR-4 a uvolnění prozánětlivých látek (hlavně cytokinu TNF), je tedy klasickým příkladem „dvojsečné imunitní zbraně“. Většinou je velmi užitečný, ale za určitých okolností může být smrtelně nebezpečný.

Nástroje pro včasnou detekci mikrobiálních produktů

Různé receptory ze skupiny TLR-1 až TLR-10 jsou tedy nástroji pro včasnou detekci charakteristických mikrobiálních produktů – např. lipopolysacharidů, lipoproteinů, úlomků bakteriálních bičíků, bakteriální DNA, dvojvláknové (virové) RNA – a k zahájení rychlých obranných reakcí. Proto jsou receptory TLR asi nejdůležitějšími (i když ne jedinými) receptory struktur, kterým se někdy souhrnně říká PAMP (pathogen-

associated molecular patterns). Už to samo by stačilo, aby receptory TLR byly považovány za zásadně důležité imunitní molekuly. Ukazuje se ale, že hrají ještě jednu velmi důležitou roli. TLR-1 až TLR-10 se totiž nacházejí také na dendritických buňkách (viz Vesmír [81, 131, 2002/3](#) a [82, 212, 2003/4](#)), které zahajují druhou, antigenně specifickou část imunitní reakce, založenou na tvorbě protilátek a na několika typech antigenně specifických T-lymfocytů. Dendritické buňky fungují jako buňky prezentující antigen (Vesmír [78, 565, 1999/10](#)) – na svém povrchu vystavují komplexy MHC-proteinů (u člověka zvaných HLA-molekuly) s krátkými fragmenty cizorodých antigenů. Tyto komplexy jsou pak rozeznávány antigenně specifickými receptory na povrchu T-lymfocytů. To nakonec vede k pomnožení a vyzrání několika typů T-lymfocytů – jeden typ (Tc) zabíjí virově infikované buňky, druhý (Th2) pomáhá B-lymfocytům vyrábět protilátky, třetí (Th1) pomáhá vyvolat zánětlivé reakce. Zásadně důležité ale je, že optimálními buňkami prezentujícími antigen se dendritické buňky stanou teprve poté, co jsou stimulovány „signály nebezpečí“ – a těmi jsou především právě mikrobiální produkty rozeznávané receptory skupiny TLR. Další skupinou molekul fungujících jako „endogenní signály nebezpečí“ jsou stresové proteiny, zvané též proteiny teplotního šoku (Vesmír [78, 372, 1999/7](#)), a štěpy velkých molekul vyplňujících prostor mezi buňkami (fibronektin, kyselina hyaluronová). Ty se uvolňují z buněk poškozených např. některými viry nebo fyzikálními a chemickými škodlivinami a mohou se vázat na receptorové molekuly na povrchu tkáňových dendritických buněk a také je stimulovat k přeměně na optimální buňky prezentující antigen. Ukazuje se, že i tento typ „signálů nebezpečí“ je rozeznáván některými receptory skupiny TLR.

Kolik imunitních molekul ještě nebylo objeveno?

Receptory TLR jsou tedy nyní považovány za jedny z nejdůležitějších imunitních molekul a zabývají se jimi desítky předních světových laboratoří. Přitom před deseti lety jsme o nich vůbec nevěděli a kupodivu nám celkem nechyběly při konstrukci zdánlivě uspokojivých schémat toho, jak imunitní systém funguje. Kolik jiných takových zásadně důležitých molekul ještě asi čeká na objevení? Imunologie i další odvětví biologie jsou zkrátka dnes v podobné situaci, v níž byla geografie či zoologie před nějakými 200–300 lety: objevujeme molekulární obdoby neznámých veletoků či velkých zvířat. Taková pionýrská doba ale asi nebude trvat příliš dlouho; během několika málo desítek let už pravděpodobně budeme znát všechny molekulární součástky nesmírně složitého „stroje“ zvaného buňka. Imunologie (a biologie vůbec) pak asi bude úplně jiná.

Literatura

Underhill D. M.: Toll-like receptors: networking for success, *Eur. J. Immunol.* 33, 1767, 2003
Takeda K, Kaisho T, Akira S.: Toll-like receptors, *Annu. Rev. Immunol.* 21, 335, 2003
Kopp E., Medzhitov R.: Recognition of microbial infection by Toll-like receptors, *Curr. Opin. Immunol.* 15, 396, 2003

Rámečky

RECEPTORY SKUPINY TLR A JEJICH LIGANDY

TLR-1 – viz TLR-2 (s nímž tvoří komplex)

TLR-2 – (v komplexu s TLR-1 či TLR-6) bakteriální lipoproteiny, glykolipidy, lipidoarabinomannany, některé bakteriální lipoproteiny, některé lipopolysacharidy, zymosan, některé bakteriální proteiny, stresové proteiny

TLR-3 – dvouvláknová RNA (dsRNA)

TLR-4 – bakteriální lipopolysacharidy, některé virové proteiny, stresové proteiny, štěpy hyaluronanu a fibronektinu

TLR-5 – flagelin (protein tvořící bakteriální bičíky)

TLR-6 – viz TLR-2 (s nímž tvoří komplex)

TLR-7 – některé syntetické heterocyklické sloučeniny, nejspíše podobné dosud neidentifikovaným přirozeným ligandům (snad nějaké deriváty nukleosidů)

TLR-8 – ligand neznámý

TLR-9 – fragmenty prokaryotické DNA (nemetylované sekvence CpG)

TLR-10 – ligand neznámý