

VÁCLAV HOŘEŠÍ

Nejsou protilátky jako protilátky

Protilátky (imunoglobuliny) patří k nejdůležitějším zbraním imunitního systému. Více či méně specificky se vážou na jiné molekuly, nejčastěji na antigeny, které do organismu pronikly zvenčí.

Zjednodušené schéma molekul IgG a IgM. Molekula protilátky třídy IgG se skládá ze dvou „těžkých“ (cca 450 aminokyselin) a dvou „lehkých“ (cca 220 aminokyselin) řetězců. Koncové části těžkých a lehkých řetězců jsou klonálně variabilní a vytvářejí společné vazebné místo pro antigen. Opačné konce těžkých řetězců („nožička Y“) vytvářejí tzv. Fc část molekuly, která se váže na buněčné Fc-receptory. Molekuly protilátek třídy IgM se skládají z pěti „monomerů“ strukturně obdobných IgG, jejichž těžké řetězce jsou ale o cca 110 aminokyselin delší. Tyto monomery jsou kovalentně spojeny disulfidickými můstky (a dodatečným řetězcem J), takže tato „chobotnicová“ struktura má deset vazebných míst pro antigen.

Protilátky jsou produkovány B-lymfocyty, přesněji řečeno plazmatickými buňkami, což je konečné diferenační stadium B-lymfocytů. Imunoglobulinové molekuly se v první řadě nacházejí na povrchu B-lymfocytů (tzv. antigenně specifické receptory B-lymfocytů, zkráceně B-receptory nebo BCR). Na povrchu každého B-lymfocytu je kolem 50 tisíc kopií takovýchto receptorů.

Důležité je, že B-receptory každého ze stovek milionů klonů B-lymfocytů přítomných v organismu se od B-receptorů jiných klonů liší detaily vazebných míst. Popis jedinečných genetických mechanismů, které něco takového umožňují, by vydal na několikastránkový článek. V imunitním systému tedy existuje gigantický repertoár B-receptorů, který zajišťuje, že ať se do organismu dostane v podstatě jakákoli cizorodá molekula, bude některými klony B-lymfocytů rozpoznána a budou proti ní moci vznikat protilátky.

Tento systém se někdy připodobňuje k velkému konfekčnímu obchodu, ve kterém jakýkoli zákazník – velký, malý, tlustý, tenký – najde po chvíli hledání oblek, který mu dobře padne. Toto přirovnání jde dokonce ještě dále – dá se totiž říci, že imunitní systém zaměstnává i jakéhosi zakázkového krejčího jménem „proces afinitní maturace“, který vybraný oblek ještě došívá tak, aby padl úplně perfektně.

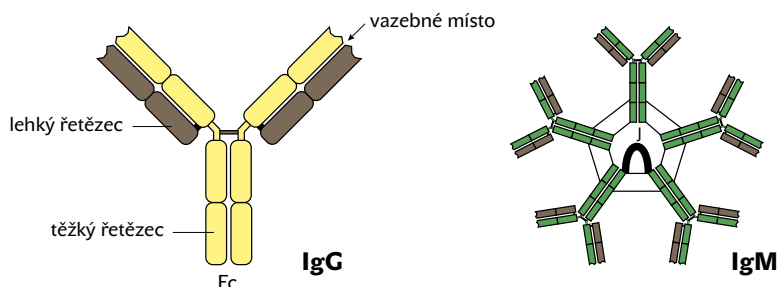
Poté, co se do vazebného místa B-receptoru naváže antigen, může dojít k aktivaci příslušného B-lymfocytu a k jeho přeměně na plazmatickou buňku. Ta sekretuje velká množství rozpustných protilátek, jejichž specifita odpovídá specifitě původních povrchových imunoglobulinů daného klonu. Tyto protilátky se vážou na příslušný antigen (např. nějaký povrchový protein patogenního

viru či bakterie) a přispívají k jeho eliminaci – mikroorganismu mohou bránit v nasednutí na hostitelskou buňku, mikroorganismus obalený protilátkami je mnohem lépe rozpoznán a likvidován různými typy fagocytujících buněk. Dalším důležitým výsledkem je vznik paměťových B-lymfocytů, které zůstávají v organismu po mnoho let připraveny pro možné opakované setkání se stejným antigenem; jejich reakce je potom mnohem rychlejší.

To, co jsme si dosti zjednodušeně popsali, se týká protilátkových produktů hlavní subpopulace B-lymfocytů zvané B2. Trochu opomíjena bývá minoritní subpopulace B1, která je zdrojem přirozených protilátek. Ty vznikají jaksí samovolně, bez prvotní stimulace B-lymfocytu navázáním příslušného antigenu. V krevní plazmě je jich poměrně hodně – kolem 2 mg/ml. Strukturně patří do třídy IgM a jsou „polyreaktivní“ (vážou obvykle poměrně široké spektrum ligandů). Nízká afinita vazby jednotlivých vazebných míst je do značné míry kompenzována tím, že jich mají deset (viz obr.), takže třeba při vazbě na nějaký bakteriální povrch je kontakt mnoha „chapadly“ nakonec silný. Důležité je, že v širokém spektru chemických struktur, které přirozené protilátky vážou, je také mnoho molekul vyskytujících se na povrchu různých mikroorganismů.

Jich obrovskou výhodou je, že jsou v krvi přítomny permanentně a jsou k dispozici okamžitě, zatímco „kvalitnější“ protilátky produkované buňkami B2 se začnou produkovat nejdříve za několik dní. Z funkčního hlediska tak přirozené protilátky vypadají jako součást evolučně starší, neadaptivní části imunitního systému.

Zatímco buňky B2 nalézáme hlavně v krvi, lymfatických uzlinách a slezině, buňky B1 se nacházejí především v břišní a hrudní (resp. spíše pleurální) dutině. Mají zásadní význam pro obranu proti některým bakteriálním chorobám, jako je zánět plic nebo sepse způsobená poraněním střeva. Pozoruhodné je, že po stimulaci bakteriálními produkty (jako jsou lipopolysacharidy bakteriální stěny) začnou některé B1 buňky produkovat cytokin GM-CSF, který silně a rychle stimuluje ostatní k zvýšené produkci IgM protilátek. Tento autostimulační mechanismus se zdá být alespoň v případě plicních infekcí naprosto zásadní a jeho poznání může dávat příležitost pro jeho terapeutické ovlivnění.¹



1) Weber et al.: J. Exp. Med. 211, 1243-1256, 2014.