

# Poznej nepřítele

Aby nás imunitní systém mohl chránit, musí být vybaven molekulami, které specificky vážou chemické struktury charakteristické pro patogenní mikroorganismy a jejich produkty, ale přitom si pokud možno nevšímají obrovské spousty molekul, které jsou organismu vlastní.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

**TENTO PROBLÉM** je ještě komplikován tím, že organismus je v neustálém styku s mnoha cizorodými molekulami, které nijak nebezpečné nejsou, a proto by bylo zbytečné proti nim nějak zasahovat. Některé mikroorganismy, které žijí v našich tělech (hlavně ve střevě), jsou pro nás dokonce prospěšné, takže je potřeba, aby je imunitní systém toleroval.

**NEADAPTIVNÍ ROZPOZNÁVÁNÍ** Evolučně nejstarším a přitom velmi účinným způsobem, jak se s těmito problémy vypořádat, je použití receptorových molekul na povrchu různých druhů fagocytů. Tyto receptory jsou schopné rozpoznat chemické struktury, které se nacházejí na povrchu mikroorganismů (nebo jsou z nich uvolňované), ale nikoli na nepoškozených buňkách organismu vlastních.

Tyto mikrobiální makromolekuly jsou většinou evolučně dosti konzervované, sdílené různými mikroorganismy a více či méně nezbytné pro jejich život. Označují se jako „pathogen associated molecular patterns“ (molekulární vzory spojené s patogeny, **PAMP**). Na povrchu fagocytů jsou přítomny v desítek kopíí různé druhy receptorů takovýchto PAMP označované jako **PRR** (pattern recognition receptors, receptory pro rozpoznání vzorů). Některé cizorodé struktury jsou rozpoznávány i vazebnými proteiny sekretovanými jak fagocyty, tak např. jaterními buňkami. Všechny tyto rozpoznávací proteiny jsou poměrně málo specifické – rozpoznávají spíše společné strukturální rysy určité skupiny molekul PAMP než jejich detaily.

Je známa řada povrchových a sekretovaných **PRR (lektinů)** vázajících sacharidové molekuly typické pro bakterie a plísňe. Mimořádnou důležitost při rozpoznávání cizorodých struktur mají membránové receptory skupiny **TLR** (Toll-like receptor; odvozeno od receptoru Toll, popsáno nejprve

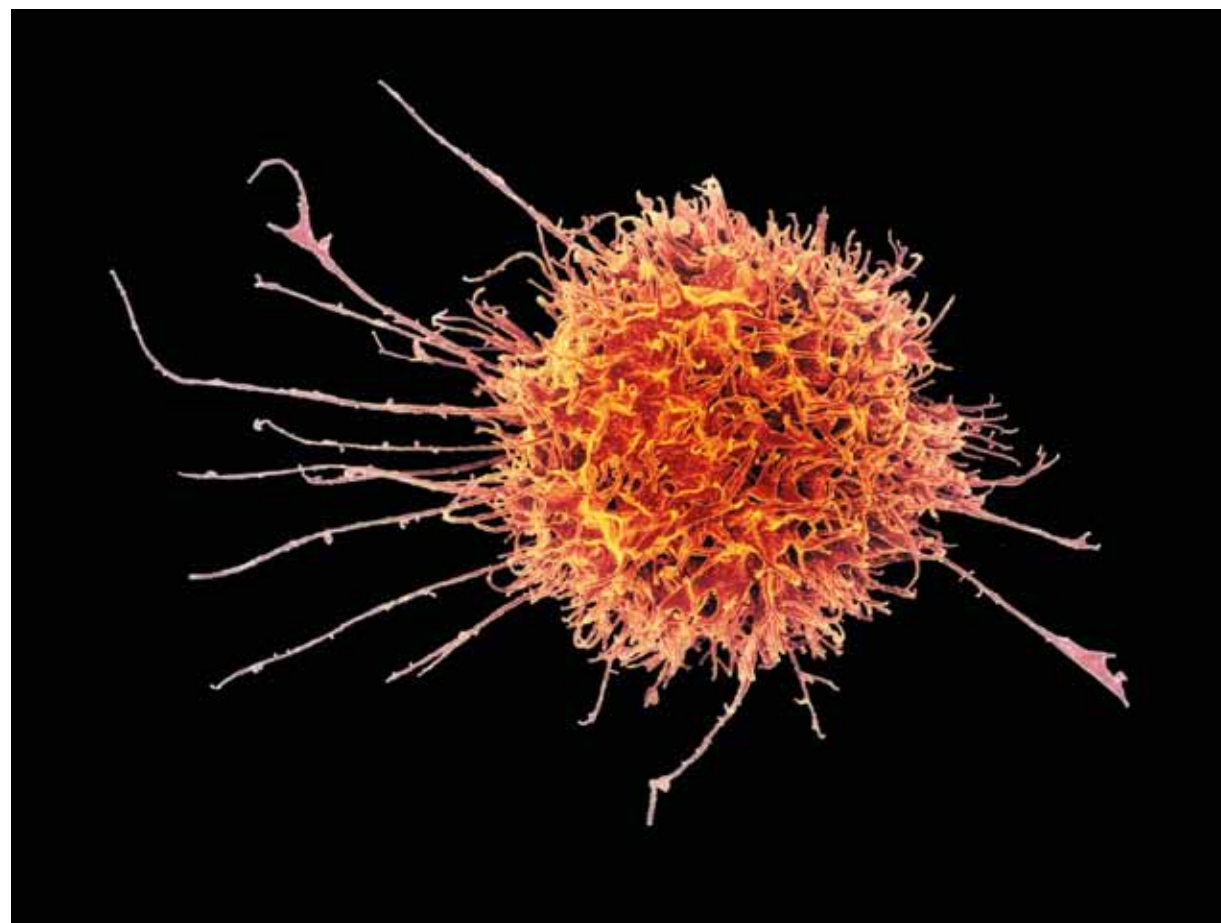
u mušky octomilky). Těch mají naše fagocyty i některé jiné buňky celkem deset druhů (myši jich mají jedenáct, ježovka *Strongylocentrotus purpuratus* dokonce 253). Většina z nich se nachází na buněčném povrchu, některé jsou ale komponentami membrán nitrobuněčných organel (endoplazmatické retikulum, endozomy). Funkčně podobnými senzory mikrobiálních produktů jsou proteiny ze skupiny **NLR** (NOD-like receptors) lokalizované v cytoplazmě.

Rozeznání cizorodých struktur receptorem **PRR** dává buňce jednak signál k tomu, aby začala pohlcovat příslušný mikroorganismus, ale hlavně k tomu, aby začala produkovat **cytokiny** (např. **IL-1**, **IL-6**, **TNF**, **IL-8**) vyvolávající v místě setkání zánětlivou reakci, která mobilizuje další fagocyty i další imunitní zbraně.

Cizorodé molekuly **PAMP** tedy dávají fagocytu signál „sněž mě“. Aby nedocházelo k nepatřičnému napadání vlastních buněk organismu (třeba proto, že některé jejich povrchové molekuly by se trochu podobaly molekulám cizorodým), je na povrchích zdravých vlastních buněk několik druhů molekul, které fagocytům dávají signál „nejez mě“ – rozeznávají je receptory na povrchu fagocytů, které jim poskytují tlumivé signály.

## ANTIGENNĚ SPECIFICKÉ ROZPOZNÁVÁNÍ

Kromě těchto tzv. „nespecifických“, „přirozených“, „neadaptivních“ mechanismů rozpoznávání nebezpečných mikroorganismů a jejich produktů ale my obratlovci máme ještě další, sofistikovanější, tzv. antigenně specifické mechanismy rozeznávání cizorodých struktur. Těmi disponují dva typy malých bílých krvinek – **lymfocyty B a T**. Každý jednotlivý lymfocyt B i T má na svém povrchu kolem 50 tisíc identických kopií antigenně specifických receptorů – **B-receptorů (BCR)**; v podstatě povrchové protilátky, resp. **T-receptorů (TCR)**. Ty se od výše



popisovaných receptorů „nespecifické“ části imunitního systému liší mnohem vyšší specifícností – specializují se právě na velmi přesné rozpoznávání detailů.

**B-lymfocyty** se vyvíjejí v kostní dřeni. Vznikají přitom desítky až stovky milionů klonů těchto buněk, které se navzájem liší detaily vazebných míst svých **B-receptorů**. Genetické mechanismy, které se při vzniku takového obrovského vazebného repertoáru uplatňují, jsou založeny na kombinaci náhodného přeskupování genových úseků, nepřesností při spojování přeskupovaných úseků a indukovaných mutací (celkem podobné je tomu i v případě vývoje **T-lymfocytů**).

Zralý imunitní systém je tedy připraven prakticky na cokoli – ať se do organismu dostane jakákoli cizorodá molekula, bude některými klony **B-lymfocytů** rozpoznána. Je téměř jisté, že když nějaký organický chemik uvaří látku, která doposud na Zemi neexistovala, a vpraví ji vhodným způsobem (navázanou na nějaký makromolekulární nosič) do organismu, najde se několik klonů **B-lymfocytů**, které ji rozpoznají.

Velikost onoho vazebného repertoáru je taková, že naprostá většina klonů není během života nikdy použita. Tento systém se tedy podobá velkému, až absurdně marnotratně přezásobenému konfekčnímu obchodu, ve kterém jakýkoli zákazník – velký, malý, tlustý, tenký – najde po chvíli hledání oblek, který mu dobře padne. Imunitní systém má dokonce k dispozici i období

jakéhosi zakázkového křečičího – mutační mechanismus tzv. **afinitní maturace**, jenž umožňuje vývoj variant původních klonů, které rozeznávají určitý antigen ještě mnohem přesněji a silněji než klon původní.

Poté, co se do vazebného místa **BCR** některého **B-lymfocytu** naváže za vhodných podmínek příslušná cizorodá molekula (antigenní ligand), může dojít k aktivaci tohoto **B-lymfocytu** a jeho přeměně na plazmatickou buňku. Ta sekretuje velká množství volně cirkulujících protilátek, jejichž specifita odpovídá specifitě původních povrchových **B-receptorů** daného klonu, resp. je ještě vylepšena výše zmíněným procesem afinitní maturace. Tyto protilátky se vážou na příslušný antigen (např. nějaký povrchový protein patogenního viru či bakterie) a více či méně úspěšně přispívají k jeho eliminaci.

Dalším velmi důležitým výsledkem tohoto procesu je vznik tzv. **paměťových B-lymfocytů**, které zůstávají v organismu po mnoho let připraveny pro možné opakované setkání se stejným antigenem; jejich reakce na toto setkání je potom mnohem rychlejší a efektivnější.

Velmi podobně se vyvíjí i gigantický repertoár klonů různých druhů **T-lymfocytů**. Většina z těchto buněk se ale specializuje na rozeznávání velmi specifického typu ligandů na povrchích jiných buněk – malých fragmentů cizorodých proteinů vytvářených uvnitř infikovaných buněk, popř. buňkami pohlcených a navázaných na **glykoproteiny MHC** (viz rámeček nahoře

## Podezřelé prázdno

Imunitní systém dokáže rozpoznat nejenom to, co se v organismu nepatřičně objevuje navíc, ale dokonce někdy i to, že na buňkách něco chybí. Většina nádorových buněk a mnoho virově infikovaných buněk se snaží uniknout likvidaci tím, že potlačují tvorbu glykoproteinů **MHC**. Na svém povrchu jich tedy mají abnormálně málo, čímž se stávají neviditelnými pro **Tc-lymfocyty**, které za normálních okolností právě podle podezřelých proteinových fragmentů navázaných na glykoproteiny **MHC** infikované nebo nádorové buňky rozpoznávají a ničí (viz minulý díl seriálu).

Těto maskovací strategii tělo vzdoruje pomocí **NK-lymfocytů** („přirozených zabíječů“). Na svém povrchu mají receptory, které po rozeznání glykoproteinů **MHC** na jiné buňce dávají tlumivý signál („nezabíjej, ta buňka je asi zdravá“). Pokud je těchto tlumivých signálů málo, buňka je shledána podezřelou a je likvidována.

**NK-lymfocyty** („přirození zabíječ“) dovedou odhalit a zlikvidovat i virově infikované a nádorové buňky, které se snaží hrát si s imunitním systémem na schovávanou.

Snímek NIAID, CC BY 2.0

a první díl seriálu). Tento pozoruhodný komplikovaný mechanismus je nezbytný proto, že protilátky se dovnitř infikovaných buněk nedostanou.

## CO JE NEBEZPEČNÉ?

Ve starších učebnicích imunologie se uvádí, že imunitní systém rozeznává a eliminuje vše cizorodé. V poslední době je ale celkem všeobecně přijímán názor, že imunitní systém produktivně rozeznává jen takové cizorodé materiály, které vyhodnotí jako „nebezpečné“. To jistě dává smysl, protože by bylo zbytečné a někdy dokonce škodlivé zabývat se cizorodými věcmi, které nám nijak nevadí nebo nám dokonce prospívají.

S touto „teorií nebezpečí“ přišla před více než dvaceti lety velmi chytrá a originální švýcarsko-americká badatelka Polly Matzingerová. Její teorie byla nejprve tvrdě odmítána, zčásti i pro poněkud kontroverzní a provokativní povahu autorky, avšak nyní je to do značné míry již učebnicová pravda.

Dnes jsou i dobře objasněny mechanismy toho, jak imunitní systém rozpozná, co je potenciálně nebezpečné. Jsou založeny na primárním rozpoznání molekul **PAMP** povrchovými receptory fagocytů a dendritických buněk. Signály, které tyto buňky oně evolučně prastaré neadaptivní části imunitního systému obdrží po „zatažení“ za své receptory pro **PAMP**, totiž vyvolají jejich aktivaci tak, že začnou spolupracovat

s **T-lymfocyty**, a umožní tak rozvinutí i té antigenně specifické větve imunitní odpovědi.

Polly Matzingerová se mimochodem ráda chlubí tím, že s oblibou jezdila na silných motorkách a létala ve sportovních letadlech, hrála v jazzové kapele, ba i tím, že figurovala jako „zajíček“ v jednom klubu Playboy. Proslula také tím, že spoluautorem jednoho jejího článku ve velmi prestižním vědeckém časopise byl jakýsi Galadriel Mirkwood; později se ukázalo, že to byl její afghánský chrt.

Je zřejmé, že pro správné fungování imunitního systému je důležitá nejen schopnost rozpoznávat co nejširší spektrum cizorodých molekul, ale na druhé straně také ignorovat molekuly organismu vlastní, případně molekuly sice cizorodé, ale irelevantní. Tento problém vyřešila evoluce u neadaptivní části imunitního systému zčásti tak, že vazebná místa těchto receptorů vážou dostatečně silně jen příslušné cizorodé chemické struktury. U receptorů antigenně specifické části imunitního systému je to ale zásadní problém, protože jejich vazebná místa vznikají na základě náhodných dějů na genové úrovni, což nevyhnutelně vede ke vzniku mnoha potenciálně autoreaktivních receptorů. Buňky, které takové receptory nesou nebo které produkují takové protilátky, je nutno ze systému nějak eliminovat nebo aspoň umlčet. Tímto důležitým tématem se bude zabývat jeden z dalších dílů tohoto seriálu. ●