

Antigenně specifické receptory a protilátky

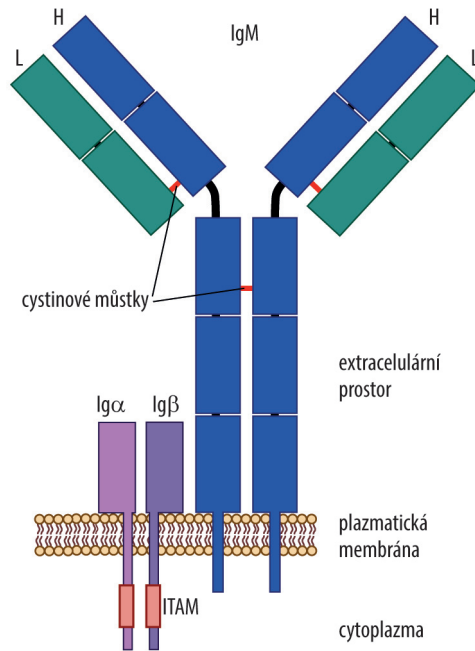
5

Antigenně specifickými receptory jednotlivých klonů B lymfocytů jsou **povrchové imunoglobuliny (BCR; B-cell receptor)**, u T lymfocytů jsou to tzv. **T receptory (TCR)**. Struktura a funkce těchto receptorů jsou dosti podobné, existuje však jeden zásadní rozdíl: zatímco BCR rozeznávají antigen jako takový (v nativní formě), TCR rozeznávají většinou pouze **komplexy MHC proteinů s peptidovými fragmenty antigenů**. Jak již bylo řečeno v kap. 1.4.2, antigenně specifické receptory jednotlivých klonů lymfocytů T, resp. B se liší detaily struktury svých vazebných míst pro antigen. Na povrchu každého lymfocytu T, resp. B je několik desítek tisíc identických kopií těchto receptorů. Mechanismy vzniku těchto klonálně exprimovaných receptorů jsou detailněji popsány v kap. 10.

5.1 Receptor lymfocytů B (BCR)

Komplex BCR (**obr. 10**) se skládá z vlastního **povrchového imunoglobulinu** (rozeznává antigen) a asociovaných **signalizačních molekul**. Povrchový imunoglobulin se skládá ze dvou těžkých (H) a dvou lehkých (L) řetězců. Těžké řetězce jsou **transmembránové proteiny** – v C-terminální části mají úsek 20 hydrofobních aminokyselin, kterým jsou zakotveny v membráně. Struktura povrchového imunoglobulinu je jinak stejná jako struktura rozpustných (secernovaných) imunoglobulinů, která je popsána dále. Povrchové imunoglobuliny patří nejčastěji k třídám IgM a IgD. S tímto základním modulem komplexu BCR jsou asociovány dva transmembránové proteiny zvané Igα (CD79a) a Igβ (CD79b), které mohou být fosforylovány cytoplazmatickými **proteintyrosinkinázami (PTK) skupiny Src**.¹³ Aktivované kinázy pak fosforylují další cytoplazmatické

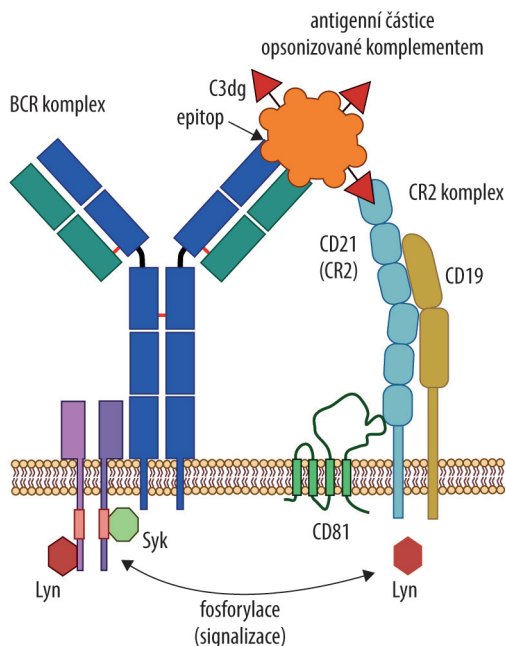
¹³ PTK jsou enzymy, které fosforylují proteiny na některých tyrosinových zbytcích (připojují fosfátovou skupinu z ATP, viz kap. 9).



Obr. 10 Struktura komplexu BCR. Vazebný modul je tvořen povrchovým imunoglobulinem, signál je přenášen řetězci Igα a Igβ (asociace s proteinkinázami rodiny Src a Syk).

proteiny, což vede ke spuštění složitých signalizačních kaskád (kap. 9). Ty nakonec mohou vést (dostane-li buňka i další nezbytné signály) ke změnám transkripce některých genů, k buněčnému dělení, diferenciaci B buňky na plazmatickou buňku a sekreci velkého množství protilátek (rozpusťných imunoglobulinů).

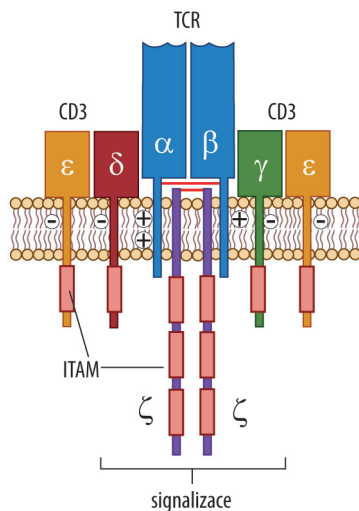
Signály spuštěné vazbou antigenu na BCR mohou být výrazně zesíleny spoluprací BCR s dalším povrchovým receptorem B lymfocytů, complementovým receptorem CR2 (CD21), který váže degradační produkt C3dg (**obr. 11**). Propojení BCR a CR2 antigenními částicemi opsonizovanými fragmenty C3dg zřejmě lépe aktivuje kinázy spojené s oběma receptory.



Obr. 11 Zesílení signalizace propojením BCR a komplementového receptoru CR2

5.2 Receptor lymfocytů T (TCR)

Komplex TCR se skládá z **modulu rozeznávajícího antigen** a asociovaného komplexu několika proteinů (**CD3 komplex**), který je podstatný pro přenos signálu (**obr. 12**). Ta část komplexu TCR, která váže antigen, je strukturně podobná imunoglobulinům. Skládá se ze dvou transmembránových řetězců zvaných α a β (u menší populace T lymfocytů z řetězců γ a δ), jejichž N-terminální části jsou variabilní a tvoří vazebné místo pro antigen. Při rozpoznávání antigenu (komplexu peptid-MHC glykoprotein) spolupracují s TCR tzv. **koreceptory** **CD4** a **CD8** (CD4 pomáhá vázat komplexy obsahující MHC glykoproteiny II. třídy a CD8 komplexy obsahující MHC glykoproteiny I. třídy). Řetězce CD3 komplexu



Obr. 12 Komplex TCR. Vazebný modul je tvořen řetězcí α a β ; asociovaný CD3 komplex (řetězce γ , δ , ϵ , ζ) je důležitý v přenosu signálu (asociace s proteinkinázami rodiny Src a Syk a s dalšími intracelulárními proteiny obsahujícími SH2 domény).

(γ , δ , ϵ , ζ) jsou transmembránové proteiny, jejichž intracelulární části jsou fosforylovány proteintyrosinkinázami skupiny Src. Signalizace přes TCR je založena na podobných principech jako v případě BCR (aktivace kinázových kaskád vedoucí nakonec např. k buněčnému dělení a diferenciaci nebo k aktivaci efektorových mechanismů T buněk; viz kap. 9).

Je třeba zdůraznit, že T lymfocyty (alespoň ty, které nesou TCR typu $\alpha\beta$) rozeznávají antigen (komplex peptid-MHC glykoprotein), který je na povrchu buněk prezentujících antigen (APC). T lymfocyt kontaktuje APC nejprve prostřednictvím několika druhů adhezivních molekul a teprve potom může dojít ke kontaktu mezi TCR a antigenem. K tomu, aby T lymfocyt dostal plný aktivační signál vedoucí k buněčnému dělení a konečné diferenciaci, je zpravidla potřeba spolupůsobení tzv. **receptoru kostimulačního signálu**, zvaného CD28. Ten rozeznává na povrchu APC **kostimulační molekuly CD80 a CD86** (někdy též nazývané B7.1 a B7.2). TCR typu $\alpha\beta$ na tzv. NKT buňkách rozeznávají komplex molekuly CD1

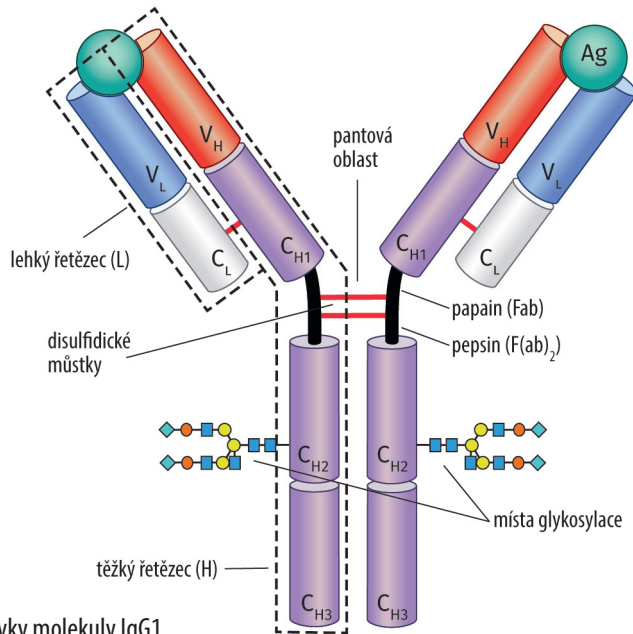
(podobných MHC glykoproteinům) s (glyko)lipidy (kap. 6.6 a 11.1.3). TCR typu $\gamma\delta$ rozeznávají obecně různé povrchové nebo rozpustné molekuly, tedy nikoli komplexy MHC nebo CD1 molekul s peptidy či lipidy (též kap. 11.1).

5.3 Rozpustné (secernované) imunoglobuliny

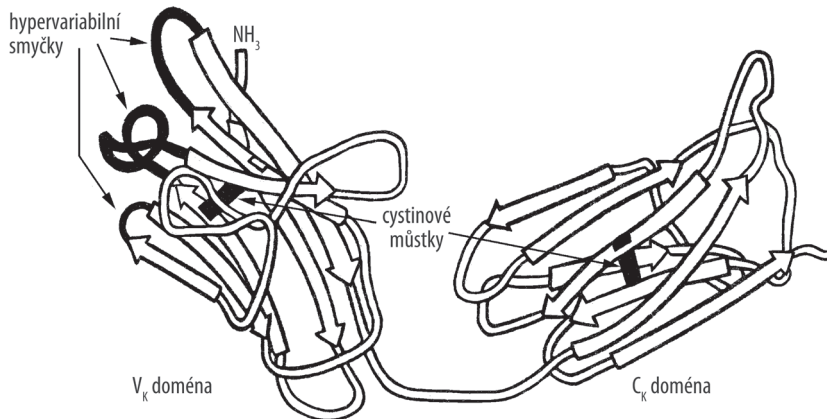
5.3.1 Struktura imunoglobulinů

Typické strukturní rysy molekul protilátek (secernovaných imunoglobulinů) jsou uvedeny na **obr. 13**. Dva **těžké (H) řetězce** jsou kovalentně spojeny **disulfidickými (cystinovými) můstky**. Ke každému H řetězci je cystinovým můstkem připojen jeden **lehký (L) řetězec**. Těžké řetězce se skládají ze čtyř (u některých tříd pěti) strukturně podobných **domén**. Každá doména je tvořena sekvencí 110–120 aminokyselin. Prostorová struktura těchto **imunoglobulinových domén** připomíná jakýsi soudek tvořený smyčkami polypeptidového řetězce a stabilizovaný cystinovým můstkem (**obr. 14**). Jednotlivé domény jsou spojeny krátkými úseky polypeptidového řetězce. Lehké řetězce se skládají ze dvou imunoglobulinových domén. Přibližná molekulová hmotnost L řetězců je tedy **25 kDa**, těžkých řetězců **50–75 kDa** (podle konkrétní třídy řetězce; viz níže). Domény na N-konci těžkého i lehkého řetězce jsou **variabilní** (označují se V_H a V_L) – detaily jejich struktury se liší individuálně mezi molekulami produkovanými různými klony B lymfocytů. Ostatní domény jsou **konstantní**, tedy shodné u řetězců téhož typu. Variabilní domény H a L řetězců vytvářejí společně **vazebné místo pro antigen**.

Molekulu imunoglobulinu lze za vhodných podmínek proteolyticky rozštěpit na **fragmenty** (**obr. 13**). Použitím enzymu papainu lze získat dva identické fragmenty zvané **Fab** (každý obsahuje jedno vazebné místo pro antigen; jsou **monovalentní**) a fragment Fc. Připomeňme, že oblasti odpovídající fragmentu Fc se opsonizující imunoglobuliny vážou na Fc receptory fagocytů; na Fc část se váže také komplementový protein C1. Dalším kontrolovaným štěpením lze někdy získat z Fab fragmentů menší fragment Fv, který se skládá jen z nekovalentně asociovaných



Obr. 13 Strukturální prvky molekuly IgG1

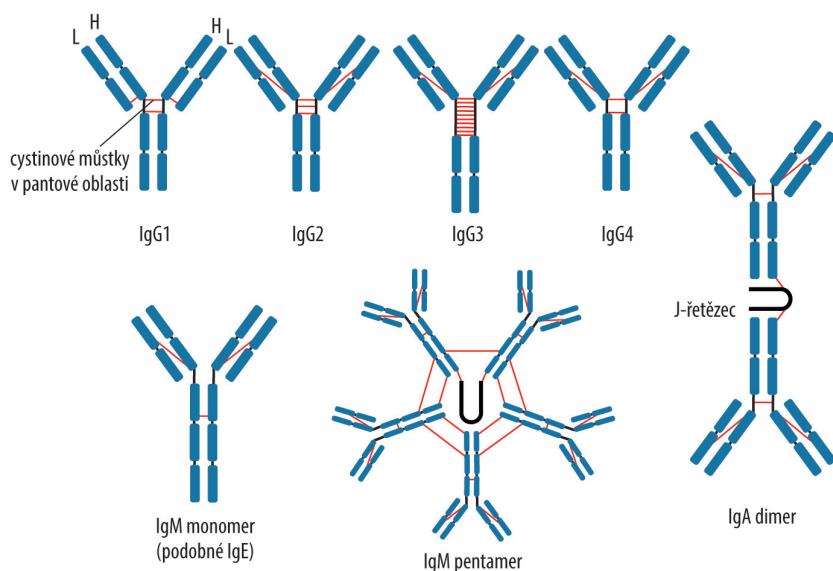


Obr. 14 Prostorové uspořádání variabilní Ig domény L-řetězce (průběh polypeptidového řetězce, hypervariabilní smyčky)

variabilních (N-koncových) domén obou řetězců. Oblast, ve které jsou těžké řetězce spojeny cystinovými můstky, se nazývá **pantová (hinge) oblast** (uděluje určitou flexibilitu Fab částem molekuly). Těžké řetězce jsou v Fc části glykosylovány (imunoglobuliny jsou tedy jako téměř všechny secernované proteiny glykoproteiny).

Molekuly některých tříd imunoglobulinů (IgM, IgA) se skládají z několika základních jednotek (L_2H_2), které jsou spojeny strukturně zcela odlišným řetězcem zvaným **J** (**obr. 15**). Molekuly IgA vylučované na povrch sliznic obsahují navíc podjednotku zvanou **sekreční komponenta** (kap. 15).

Pozoruhodné je, že imunoglobuliny velbloudů a lam postrádají lehké řetězce, a přesto je jejich repertoár více než dostatečný.



Obr. 15 Charakteristické rysy jednotlivých izotypů lidských imunoglobulinů (počet cystinových můstků mezi H-řetězci; počet C-domén v H-řetězci; J-řetězec)