

Imunitní systém ve zdraví a nemoci

Hrazeno z projektu MUNI 3.2.1, realizovaném v rámci Národního programu obnovy pro oblast vysokých škol pro roky 2022-2024, reg. číslo NPO_MUNI_MSMT-16606/2022.



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy

MSMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Antigeny, protilátky, očkování

doc. RNDr. Pavel Hyršl, Ph.D.





M U N I **Ústav**
S C I **experimentální**
 biologie

Imunitní systém ve zdraví a nemoci



Dnešní prezentace

- antigen – definice
- protilátky – struktura, funkce
- očkování – princip a použití



https://www.google.cz/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.pfizer.com%2Fnews%2Farticles%2Fcan_you_strengthen_your_immune_system&psig=AOVvaw14qX_c0rvs2OU3tjQfVXA&ust=1665525625062000&source=images&cd=vfe&ved=0CAwQRxqFwoTCODx8svU1voCFQAAAAAABAE

Antigen

Antigen je látka obvykle bílkovinné povahy z vnějšího prostředí nebo vzniklá ve vlastním těle, která svou (potenciální) škodlivostí provokuje buňky imunitního systému k produkci jedné nebo více **protilátek**. Každá protilátka se váže na specifický antigen formou interakce podobné zapadnutí klíče do zámku. Tím je antigen zneškodněn (zničen nebo neutralizován). Jinými slovy, buňky imunitního systému rozpoznávají antigeny a tvoří proti nim protilátky. Slovo „antigen“ vzniklo z termínu **antibody generator**^{[1][2]} a popisovalo molekulu, která se specificky váže na protilátku. Nyní se ale termín vztahuje na všechny molekuly nebo molekulární fragmenty, které mohou být vázány **hlavním histokompatibilním komplexem (MHC)** a prezentovány **T-buněčnému receptoru**.^[3]

Imunogen je specifický typ antigenu. Imunogen je látka, která je schopna vyvolat adaptivní imunitní odpověď,^[4] zatímco antigen je schopen spojit se s produkty imunitní odpovědi po jejich vzniku.

Hapten je „osamělý **epitop**“, který je imunogenní až po vazbě na nosič.

Imunogenicita je schopnost vyvolat humorální a (nebo) buněčnou imunitní odpověď.

Antigenicita je schopnost specificky kombinovat finální produkty **imunitní odpovědi**, tj. sekretované protilátky a (nebo) povrchové receptory na T-buňkách. Všechny molekuly, které mají schopnost imunogenicity, mají také schopnost antigenicity. Naopak to neplatí.^[5]

<https://cs.wikipedia.org/wiki/Antigen>

Protilátky

Protilátka

Protilátka je látka bílkovinné povahy, patřící do **imunoglobulinové rodiny**. Specificky se váže na **antigen**. Vzniklá vazba má charakter **nekovalentních interakcí**. V průběhu **specifické imunitní odpovědi** humorálního typu jsou tyto látky tvořeny **B-lymfocyty** a **plasmatickými buňkami**, jež z B-lymfocytů v rámci terminální diferenciacie vznikají. Imunoglobuliny najdeme u obratlovců v **krevním séru**, **tělních tekutinách** a také na **povrchu B-lymfocytů**. Protilátky mají krátké biologické poločasy – od 2 do 23 dní. Hrají zásadní roli v obraně organismu.

Funkce

Protilátky slouží při obraně proti:

- **extracelulárním bakteriím**,
- **intracelulárním bakteriím** (mnohem menší měrou),
- **parazitům**,
- **toxinům** – neutralizací toxinu, zabráněním adheze mikroorganismu.

Aktivují některé složky imunitního systému:


- **aktivují cytotoxické reakce** – aktivací **komplementové kaskády** nebo **NK-buněk**,
- **zahájení zánětlivé odpovědi** – degranulací **žírných buněk** či **bazofilů**,
- **opsonizace** – usnadňující **fagocytózu**.

In vitro se protilátky pro specifitu vazby s antigenem používají k průkazu různých molekul (**imunochemie**, **imunohistochemie**, **ELISA** apod.).

<https://www.wikiskripta.eu/w/Protil%C3%A1tka>

Struktura

Každá protilátka je složena ze **dvou** totožných **těžkých** (označovaných H dle angl. *heavy*) a **dvou** totožných **lehkých** řetězců (L dle angl. *light*). Lehké a těžké řetězce se liší **počtem aminokyselin i molekulovou hmotností**. Řetězce jsou vzájemně svázány **kovalentními disulfidickými můstky**. Celá makromolekula má tvar písmena **ypsilon** s výkyvnými raménky. Mezi lehkým a těžkým řetězcem nacházíme vždy jeden disulfid; mezi dvěma těžkými řetězci jich bývá různý počet – dle třídy a podtřídy protilátky. Imunoglobulinové řetězce je možno dle jistých podobností ve struktuře rozdělit na několik **homologních domén**.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce [Imunoglobulin](#).*

Lehké řetězce

Sestávají se z **variabilní** a **konstantní domény** – ty bývají označovány jako **V_L** a **C_L**. Vyskytují se ve dvou typech: **κ** a **λ**. Ty vykazují jisté odlišnosti v konstantním úseku. V jedné imunoglobulinové molekule jsou vždy **oba** řetězce **téhož typu**. U člověka je častější typ κ.

Těžké řetězce

Mají vždy **jednu doménu variabilní** a **tři (IgA, IgD, IgG)**, případně **čtyři (IgE, IgM) konstantní**. Obdobně jako u lehkých řetězců jsou zde označovány **V_H** a **C_H1-4**. Pro dělení protilátek na třídy (*IgA, IgD, IgE, IgG, IgM*) je směrodatný **druh** těžkého řetězce, který je v molekulách přítomen. Těchto druhů je **pět** – bývají analogicky označovány řeckými písmeny (**α, δ, ε, γ, μ**). Liší se jak **složením**, tak svou **velikostí**. **Konstantní oblast**, tvořená konstantními doménami (**Fc fragment**) v těžkých řetězcích převažujících, je **totožná** ve všech protilátkách téže třídy. **Variabilní oblast** se *liš*í dle klonu B-lymfocytů, jímž je produkována. Na těžký řetězec se váží cukerné složky molekuly.

<https://www.wikiskripta.eu/w/Prot%C3%A1tka>

Vazebné místo

Variabilní domény lehkého i těžkého řetězce vytvářejí **vazebné místo**. Oba řetězce ve skutečnosti nezaujímají konformaci, jež je znázorněna na obrázku, ale jsou stočeny do kompaktních globulí, tzv. **imunoglobulinových domén**. Příčinou této vnitřní rotace jsou *disulfidické můstky*. Domény, ležící proti sobě, mají vždy homologní sekvenci aminokyselin.

Pantová oblast

Rostlinným enzymem **papainem** lze imunoglobulinové molekuly rozštěpit. To probíhá na těžkém řetězci v tzv. **pantové oblasti**. Protilátku tak lze rozdělit na tři části:

- dvě části obsahující obě rozvětvená ramena (tedy celý lehký a část těžkého řetězce), tzv. **Fab-fragment**,
- druhá část obsahuje zbývající části obou řetězců těžkých, spojené disulfidickými můstky, tzv. **Fc-fragment**.

Na Fab-fragments se mohou vázat **antigeny**, Fc-fragments se váží na **receptory na povrchu leukocytů**. Obdobně se protilátka štěpí i **pepsinem**, pak ale vzniká jeden Fc fragment a jeden *bivalentní* Fab fragment.

Vlastnosti

Hypervariabilní úseky

Antigen se specificky váže na **variabilní úseky těžkých a lehkých řetězců**. Ty umožňují bezprostřední kontakt. Jsou to vlastně vychlípeniny řetězců na jejich **N-koncích**. Právě ony jsou příčinou **prostorové komplementarity**, připomínající specifickou vazbu mezi enzymem a substrátem.

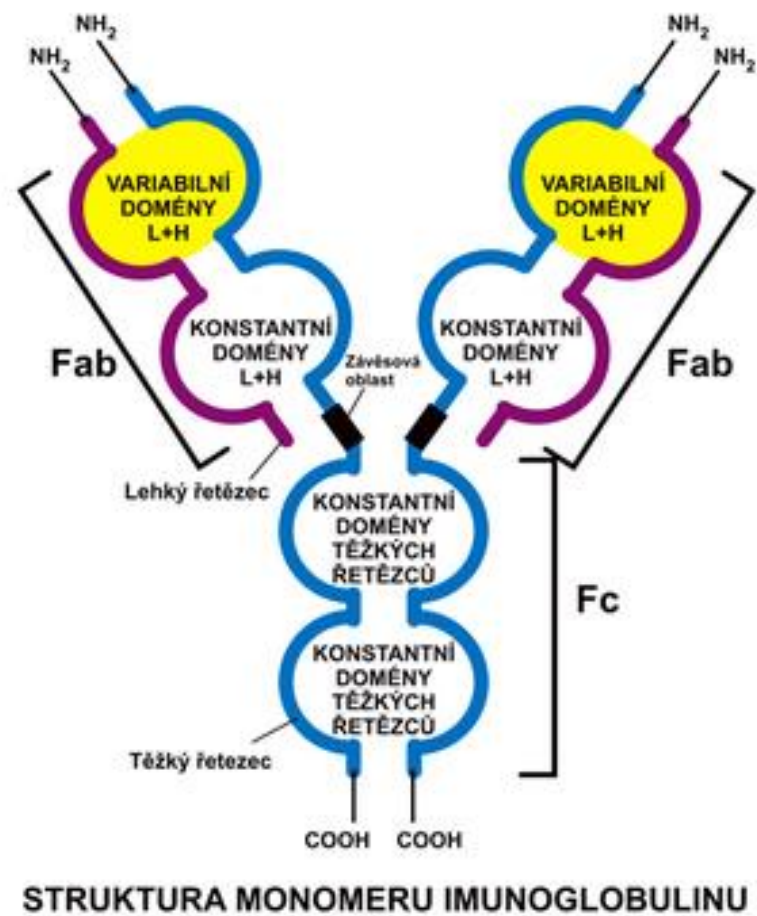
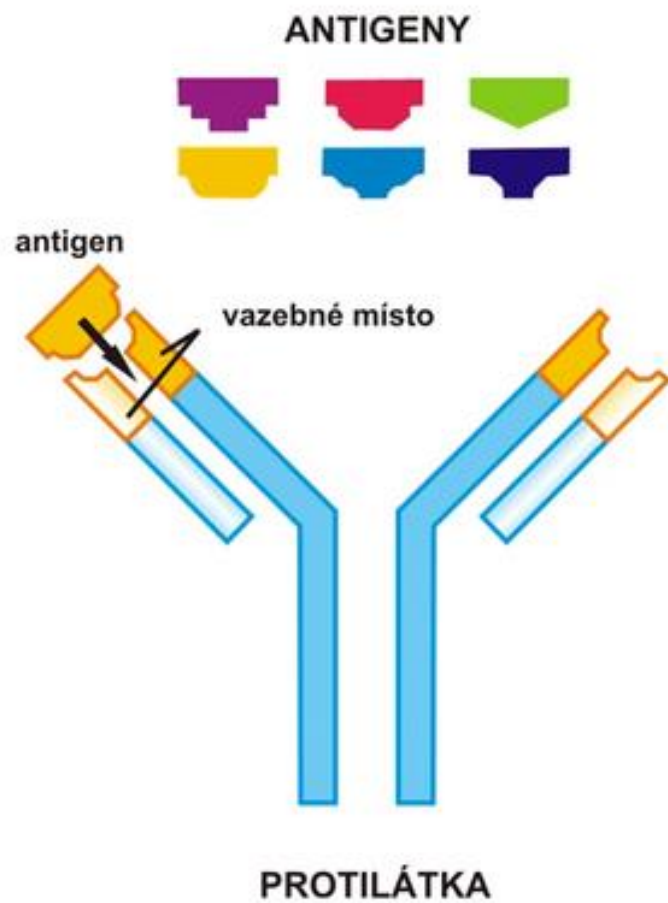
Počet vazebných míst

Líší se podle třídy imunoglobulinu:

- IgG má dvě (*bivalentní*),
- sekreční IgA čtyři,
- IgM teoreticky deset, praktická vaznost je však jen asi poloviční.

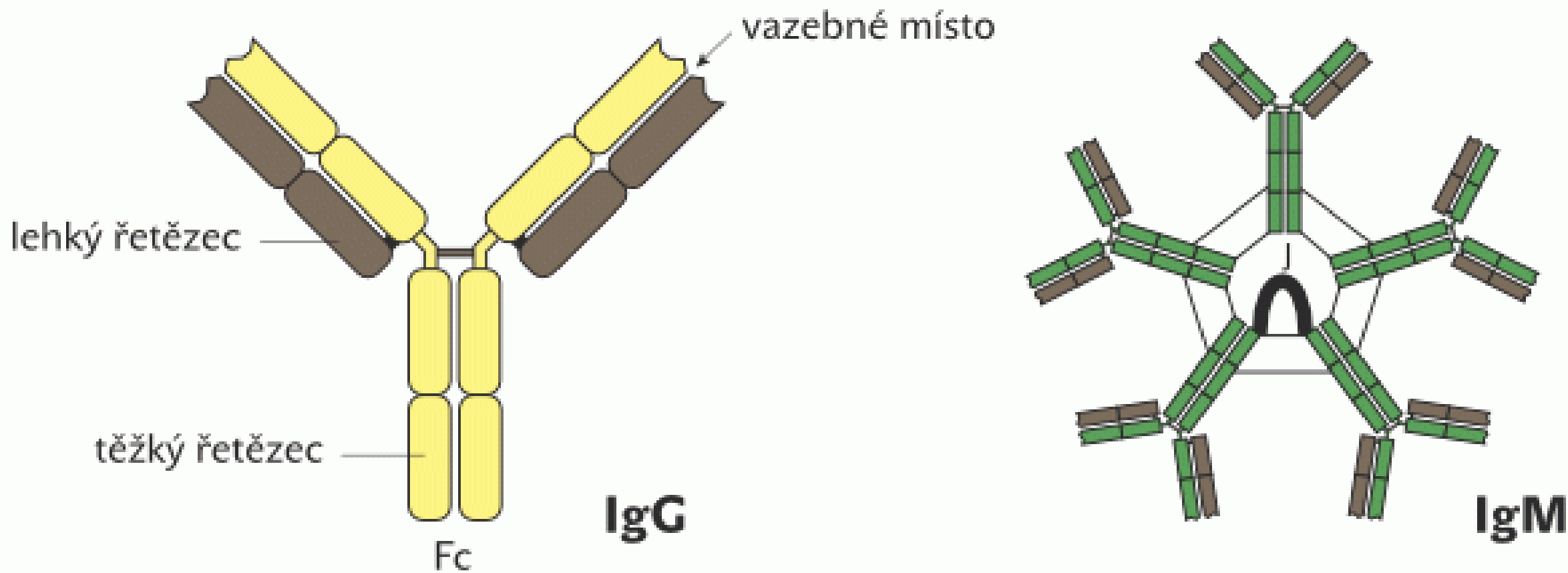
<https://www.wikiskripta.eu/w/Protil%C3%A1tky>

Protilátky



<https://www.wikiskripta.eu/w/Protil%C3%A1tka>

Protilátky



<https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2015/cislo-11/nejsou-protilatky-jako-protilatky.html#&gid=1&pid=1>

IgG class



IgG

Properties of IgG:

- Molecular weight: 150,000
- H-chain type (MW): gamma (53,000)
- Serum concentration: 10 to 16 mg/mL
- Percent of total immunoglobulin: 75%
- Glycosylation (by weight): 3%
- Distribution: intra- and extravascular
- Function: secondary response
- [Learn more about IgG »](#)

IgM class



IgM

Properties of IgM:

- Molecular weight: 900,000
- H-chain type (MW): mu (65,000)
- Serum concentration: 0.5 to 2 mg/mL
- Percent of total immunoglobulin: 10%
- Glycosylation (by weight): 12%
- Distribution: mostly intravascular
- Function: primary response
- [Learn more about IgM »](#)

IgA class



IgA

Properties of IgA:

- Molecular weight: 320,000 (secretory)
- H-chain type (MW): alpha (55,000)
- Serum concentration: 1 to 4 mg/mL
- Percent of total immunoglobulin: 15%
- Glycosylation (by weight): 10%
- Distribution: intravascular and secretions
- Function: protect mucus membranes
- [Learn more about IgA »](#)

IgD and IgE class



IgD



IgE

Properties of IgD:

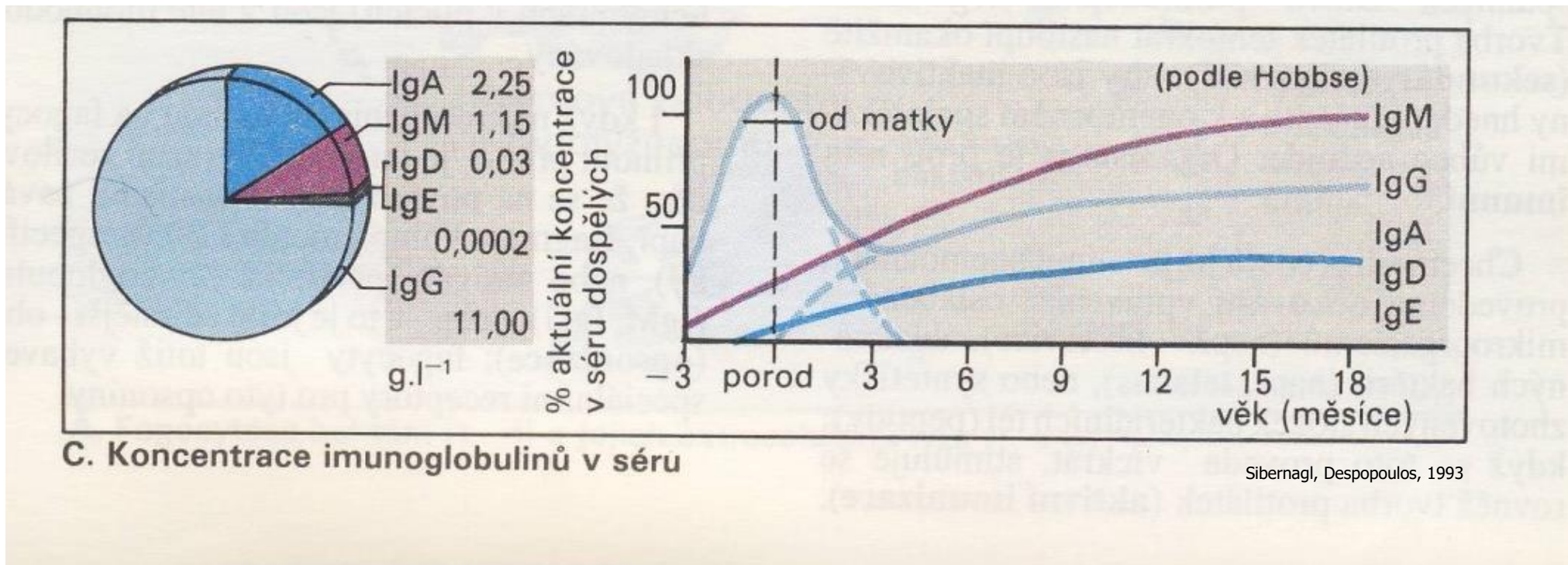
- Molecular weight: 180,000
- H-chain type (MW): delta (70,000)
- Serum concentration: 0 to 0.4 mg/mL
- Percent of total immunoglobulin: 0.2%
- Glycosylation (by weight): 13%
- Distribution: lymphocyte surface
- Function: unknown

Properties of IgE:

- Molecular weight: 200,000
- H-chain type (MW): epsilon (73,000)
- Serum concentration: 10 to 400 ng/mL
- Percent of total immunoglobulin: 0.002%
- Glycosylation (by weight): 12%
- Distribution: basophils and mast cells in saliva and nasal secretions
- Function: protect against parasites
- [Learn more about IgE »](#)

<https://www.thermofisher.com/>

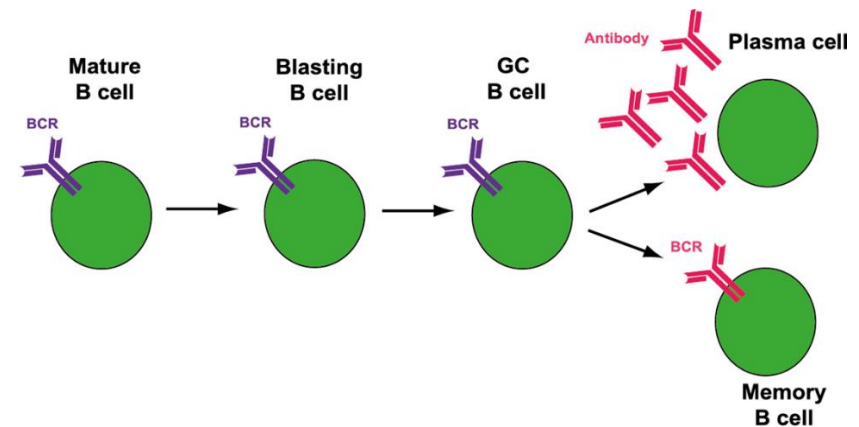
Koncentrace protilátek



Látková – humorální imunita

humorální imunita:

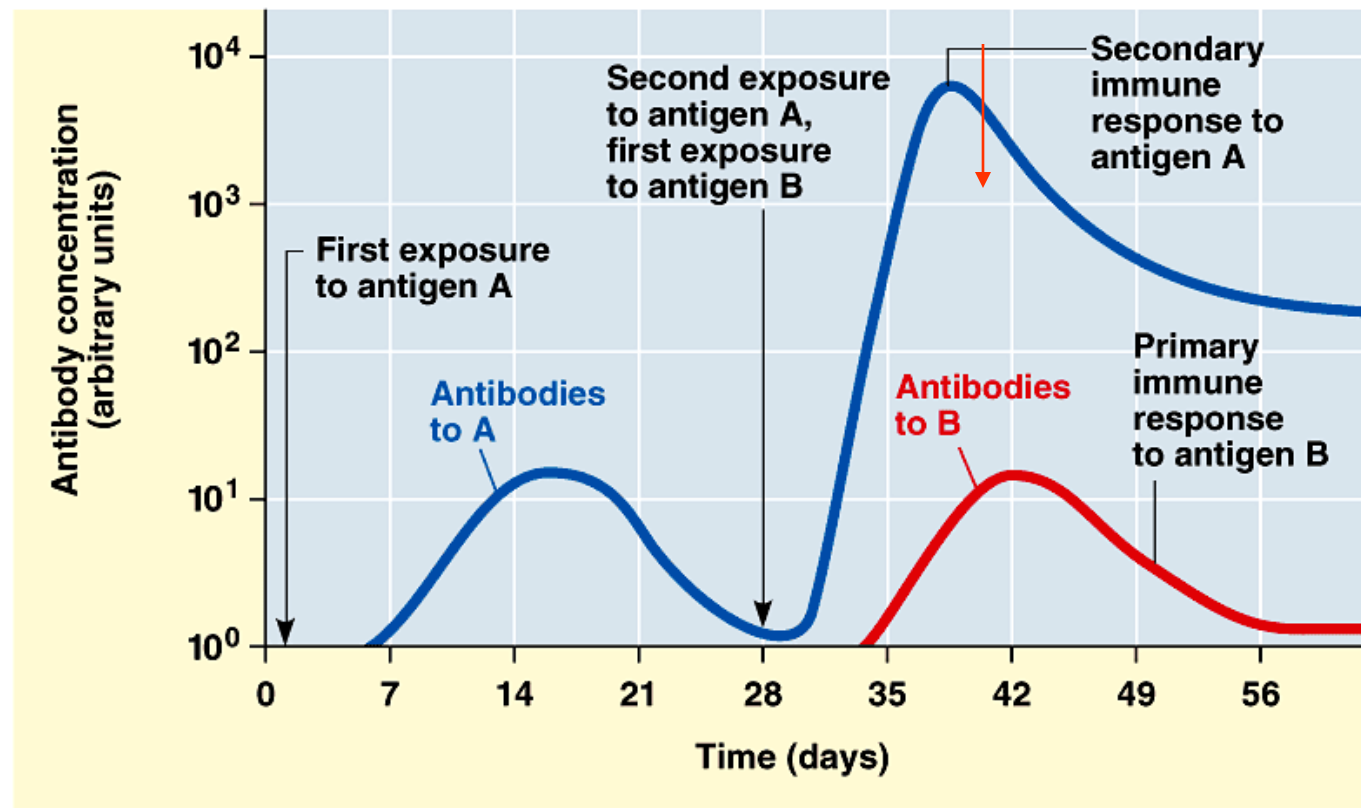
1. B lymfocyty rozpoznají antigen
2. antigeny reagují s vazebnými místy proteinů (receptory - imunoglobuliny) na membránách B lymfocytů
3. dochází k namnožení buněk – **proliferace**
 1. **plazmatické buňky** – aktivní stadium B lymfocytů, producenti protilátek proti danému antigenu (patogenu) → **primární imunitní odpověď**
 2. **paměťové buňky** – žijí velmi dlouho, při novém setkání s tímž antigenem podmiňují rychlou imunologickou reakci (protilátky) → **sekundární imunitní odpověď**



<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/immune-development/b-cell-activation-and-the-germinal-centre>

Sekundární imunitní odpověď

- Pokud se člověk setká se stejným antigenem později v životě, odpověď organismu je rychlejší (2 - 7 dnů) a prudší a trvá déle



Původ adaptivní imunity

- Původ adaptivní imunity doprovázejí geny RAG-1 a RAG-2 (recombination activation genes).
- Kódují enzymy rekombinázy – přeskupování genových segmentů pro vazebné místo antigenu na molekule imunoglobulinu, tím generují diverzitu.
- Pravděpodobně přeneseny horizontálně z bakterií.
- Jsou pouze v lymfocytech, v žádných jiných buňkách...

Očkování – imunizace

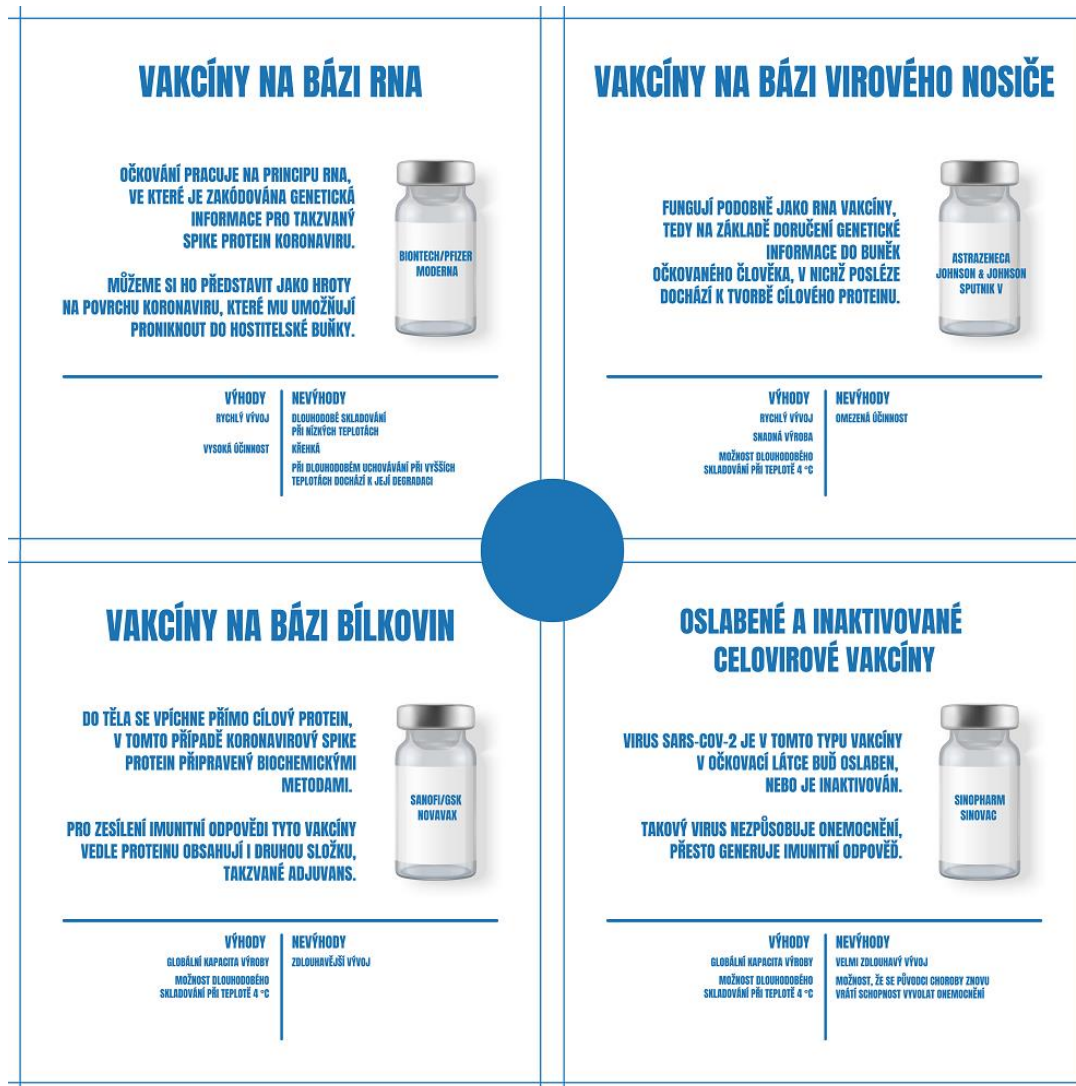
- očkování (vakcinace) slouží k imunizaci (posílení odolnosti)
- aktivní imunizace - vpravení usmrcených nebo oslabených mikroorganismů - tvorba protilátek
- pasivní imunizace – vpravení protilátek
- moderní vakcíny založené na DNA nebo mRNA – informace pro syntézu protilátek buňkami



<http://www.glenfieldmc.co.nz/services/fundedimms/>

immunise

Očkování Covid-19

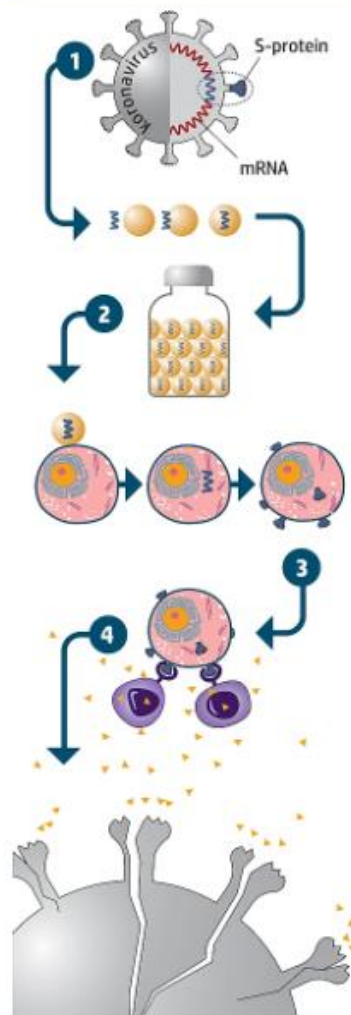


<https://www.avcr.cz/export/sites/avcr.cz/.content/galerie-obrazku/aktuality/2022/Vakciny-prehledne.png>

[Jak fungují vakcíny proti Covid-19? - Vysoká škola chemicko-technologická v Praze \(vscht.cz\)](#)

Fakta o mRNA vakcíně proti COVID-19

Vakcína tělu poskytuje návod, jak rozpoznat virus a vytvořit si protilátky



1. Z čeho je vakcína vyrobena?

Zkopíruje se malá část genetické informace koronaviru neboli mRNA, která je potřebná pro vytvoření typického povrchového znaku koronaviru, tzv. S-proteinu. Kopie malé části mRNA se vloží do tukového obalu a představuje tak hlavní účinnou látku vakcíny.

2. Co se stane v těle po podání vakcíny?

Účinná látka vakcíny poskytne buňkám v našem těle návod, jak mají samostatně vytvořit pro koronavirus typický S-protein. Po jeho vytvoření buňka umístí S-protein na svůj povrch a bílé krvinky se jej naučí rozpoznávat.

3. Proč je S-protein na povrchu buněk důležitý?

S-protein přitahuje bílé krvinky. Ty ho označí jako cizorodou látku a zahájí proti němu tvorbu ochranných protilátek. Protože je pro koronavirus S-protein typický, vytvořené protilátky jej umí v případě nákazy již vyhledávat a ničit celé koronaviry.

4. Jakou výhodu mi přinese očkování?

Protilátky, vytvořené díky očkování, jsou v případě nákazy připravené k okamžité imunitní obraně a my jsme tak lépe chráněni před onemocněním COVID-19.

©Státní zdravotní ústav, 2021



Obrázek 3: Fakta o mRNA vakcíně proti COVID-19 - infografika. Zdroj: Státní zdravotní ústav

MUNI SCI



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY