



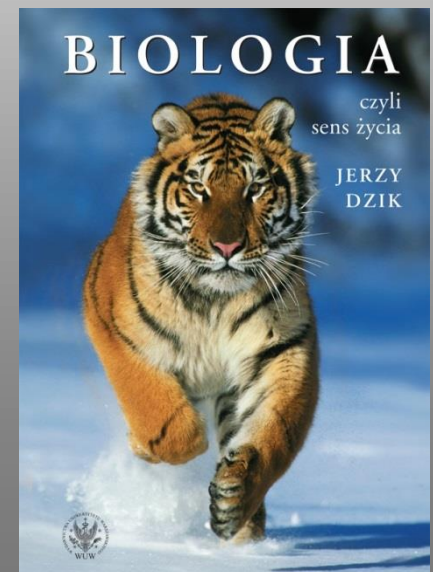
Wstęp do biologii **10.**

OCHRONA INTEGRALNOŚCI *(jak zwalczyć pasożyta?)*

Jerzy Dzik

*Instytut Paleobiologii PAN
Instytut Zoologii UW*

2017



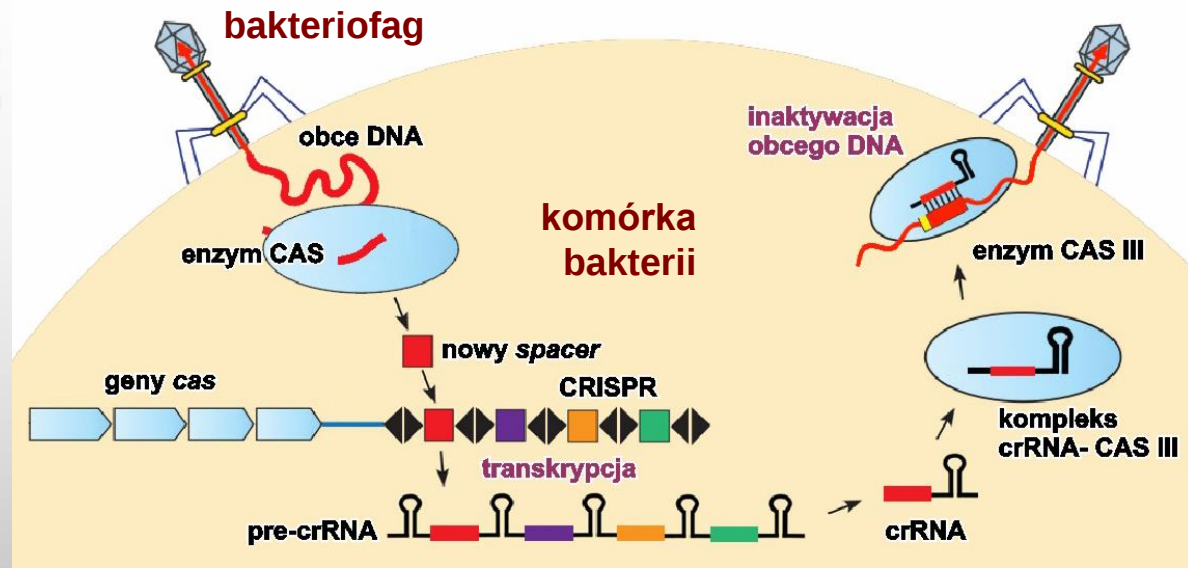
ZAGROŻENIA

środowiskowe

- życie wymaga zabezpieczenia przed wrogami
- ale i odróżnienia osobnika innej płci od pokarmu
- zagrożona jest każda komórka z osobna
- nawet bakterie narażone na atak wirusów

do obrony wykorzystywane już istniejące mechanizmy

BAKTERIE *contra* wirusy

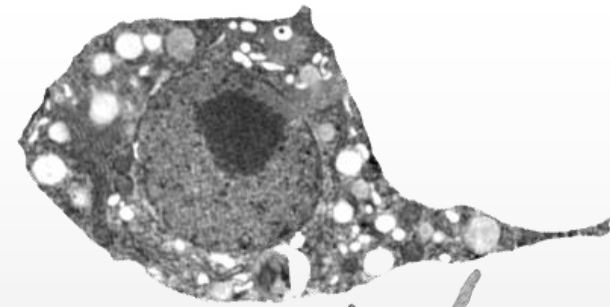


- są zabezpieczenia przed plazmidami i wnikaniem wirusowego DNA do genomu
- mechanizm podobny do wyciszania genów przez małowcząsteczkowe RNA tworzone jako komplementarne do obcego DNA

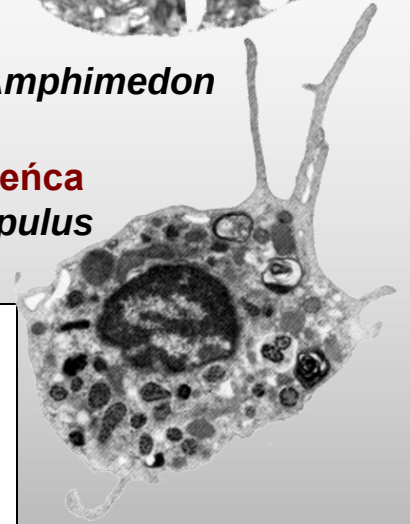
mechanizm CRISPR/Cas wykorzystywany także do edycji genomu

u wielokomórkowców są komórki wyspecjalizowane w ochronie

DZIEDZICTWO korzenionózek



archeocyt gąbki *Amphimedon*



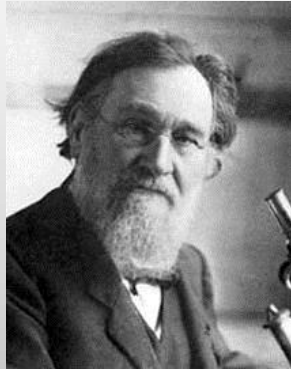
amebocyt obleńca
Meiopriapulus

- komórki pełzakowate wielokomórkowców odziedziczyły właściwości ameb
- aglutynują obce czynniki białkami wiążącymi je z błoną komórkową (**lektyny**)
- u gąbek są totipotentne
- u zwierząt dwubocznie symetrycznych są wyspecjalizowanymi komórkami krwi

komórki takie działają w jamie ciała niemal wszystkich zwierząt

KOMÓRKI

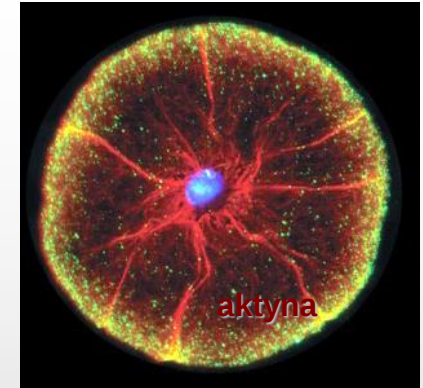
odporności wrodzonej



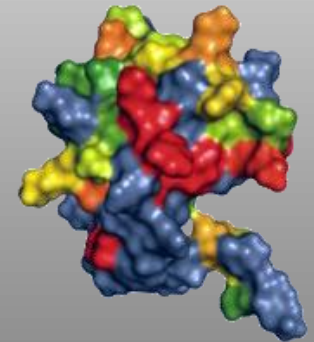
Ilja I. Miecznikow (1845-1916)
1882 fagocytoza w larwach jeżowca



celomocyt jeżowca



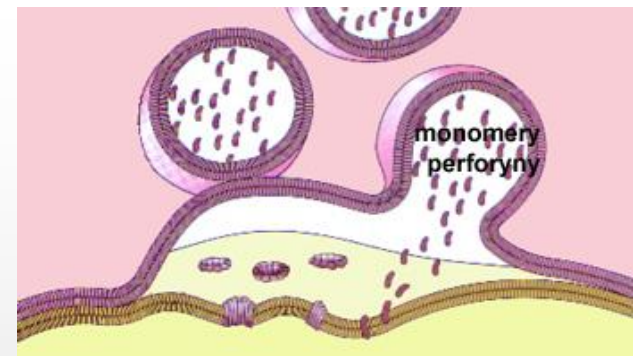
- fagocyty rozpoznają i usuwają obce ciała
- wykorzystując receptory w błonie komórkowej
- uszkodzenie tkanek wyzwala czynniki przywabiające fagocyty (stan zapalny)



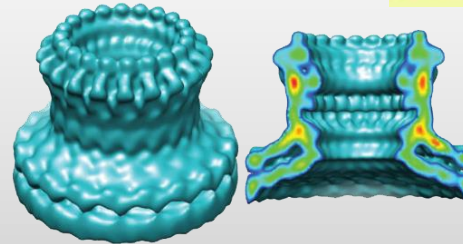
jedna z chemokin – białek
przywabiających fagocyty kręgowców

mechanizm unieszkodliwiania obcych komórek jest uniwersalny

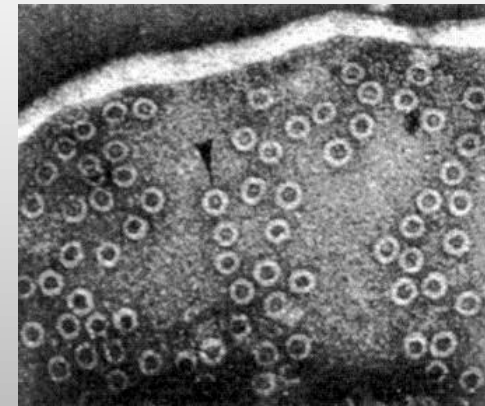
MECHANIZM zabijania komórek



pneumolizyna *Streptococcus*



perforyna limfocyty myszy



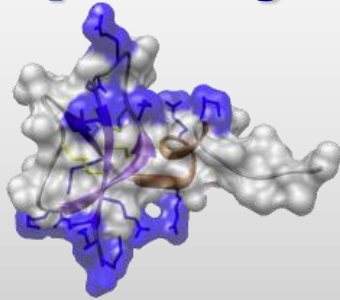
perforyny w błonie
(TEM)

- komórka atakująca wprowadza do błony ofiary białko samoorganizujące się w pory
- a przez nie czynniki **apoptozy** lub **nekrozy**
- już prokarioty zdolne do tego

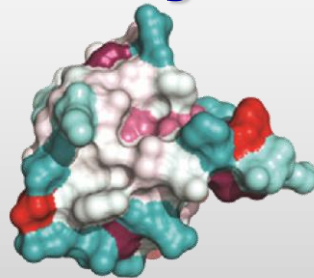
	homologia domeny MAC Membrane Attack Complex															
Haliotis	GIFSI	—	DVSYH	SSTSNEVK	KAYEQ	SRSSQ	IDTL	GGPMF	KASNFTAND	WTNEVD	HELVAV	DRSGD	PLFF	LINSASL	—	PELPNSV—LYQLQNLVEETILHYE
Homo	NIVNF	—	KFEENY	TSQNVLTK	SYLSN	RITNSRVQ	SI	GGVPF	YPG—ITLQ	AWQQ	GITNHL	VAIDRSGL	PLHFF	INPNML	—	PDLPGL—VKKVSKTVETAVKRYIT
Danio	DKVKF	—	DIGGNT	SQGSSQSS	SYQGN	ITYSLIQSH	GGALF	YPG—ITLQ	KWQQ	STLNNL	VAIDRSGL	PLHYFL	NPSTF	—	PDLP	PTPT—VKNLASTVRKAAERYK
Suberites	DMLK	LRASAGF	SSYS	GSDSLKAYR	QNR	TSSRL	TYGG	PPYKLG—MNL	SRWEN	DL	MNNL	VATDRSGK	PSHSL	STQSLK	PEV	TTSQEVFLRLRVKSAVSQYYH

są i inne sposoby obrony, swoiste dla Eukaryota

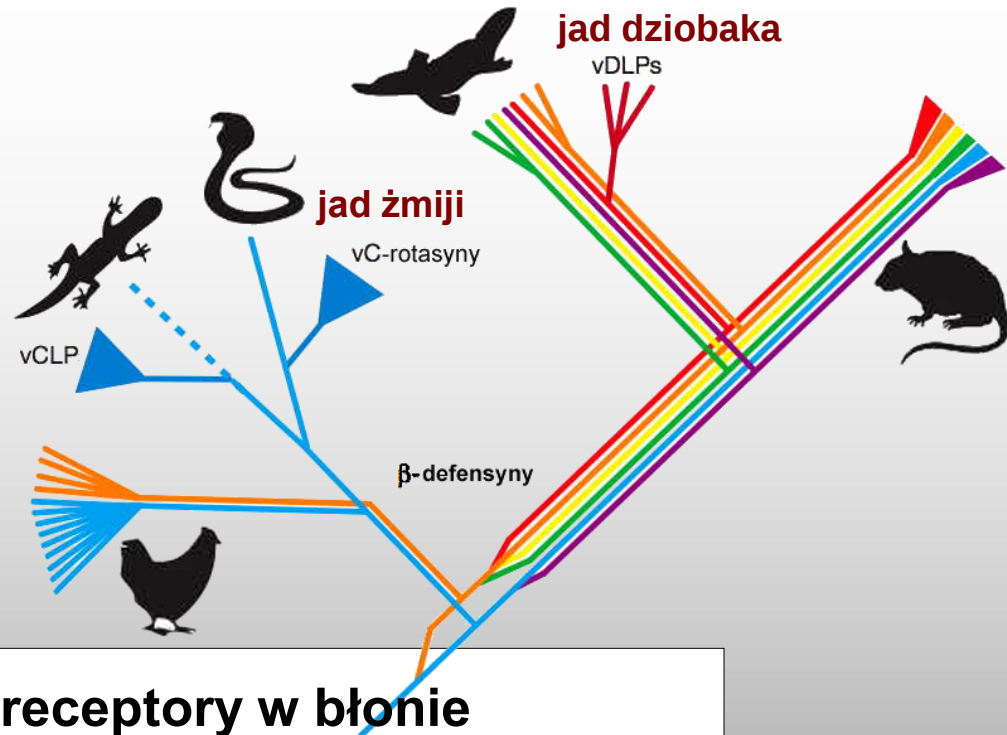
PIERWOTNE sposoby obrony



β -defensyna



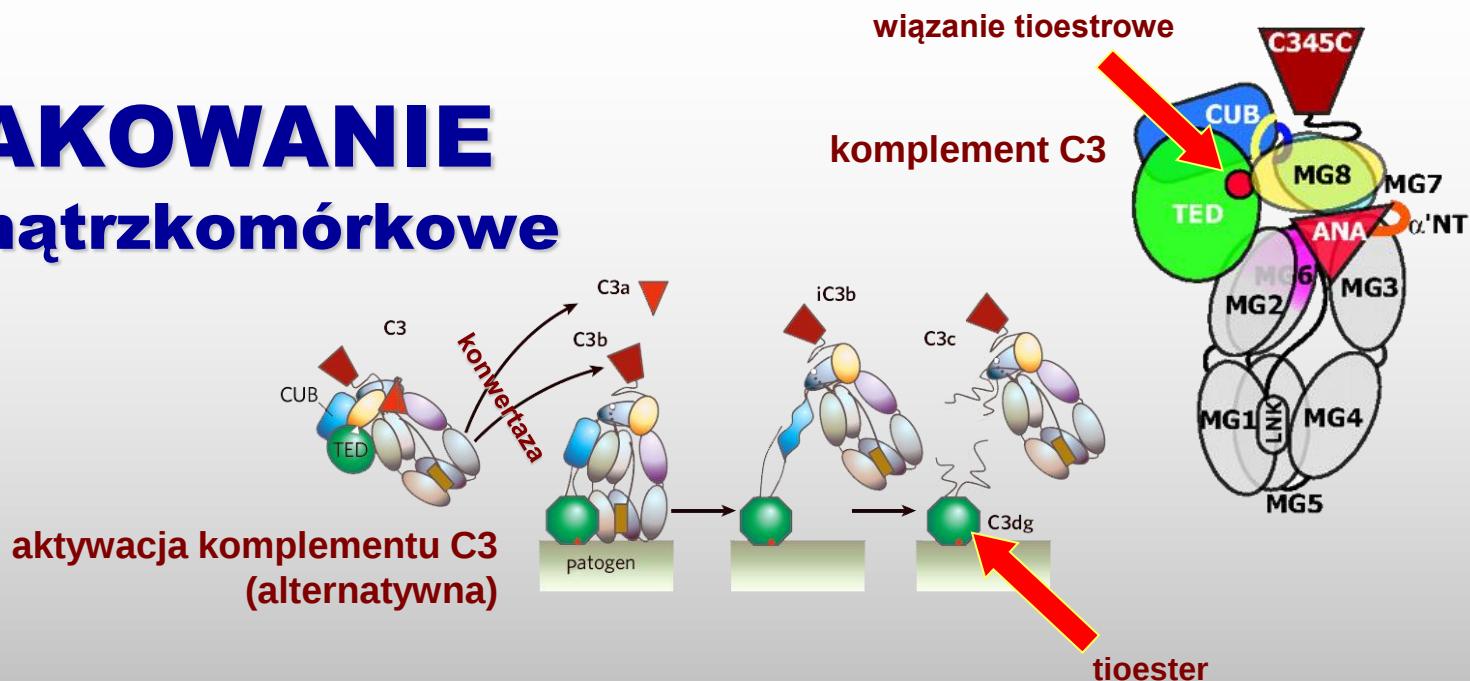
toksyna skorpiona



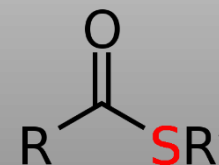
- rozpoznające zagrożenia receptory w błonie eukariotów są selekcjonowane i dziedziczone
- wyzwalają wydzielanie peptydów (**defensyn**), które niszczą błonę wiążąc się ze swoistymi lipidami
- lub działając wybuchem tlenowym wolnych rodników $\cdot\text{O}_2^-$ (oksydaza NADPH) lub $\cdot\text{NO}$

ułatwieniem dla komórek obronnych jest znakowanie obiektów ataku

ZNAKOWANIE zewnątrzkomórkowe



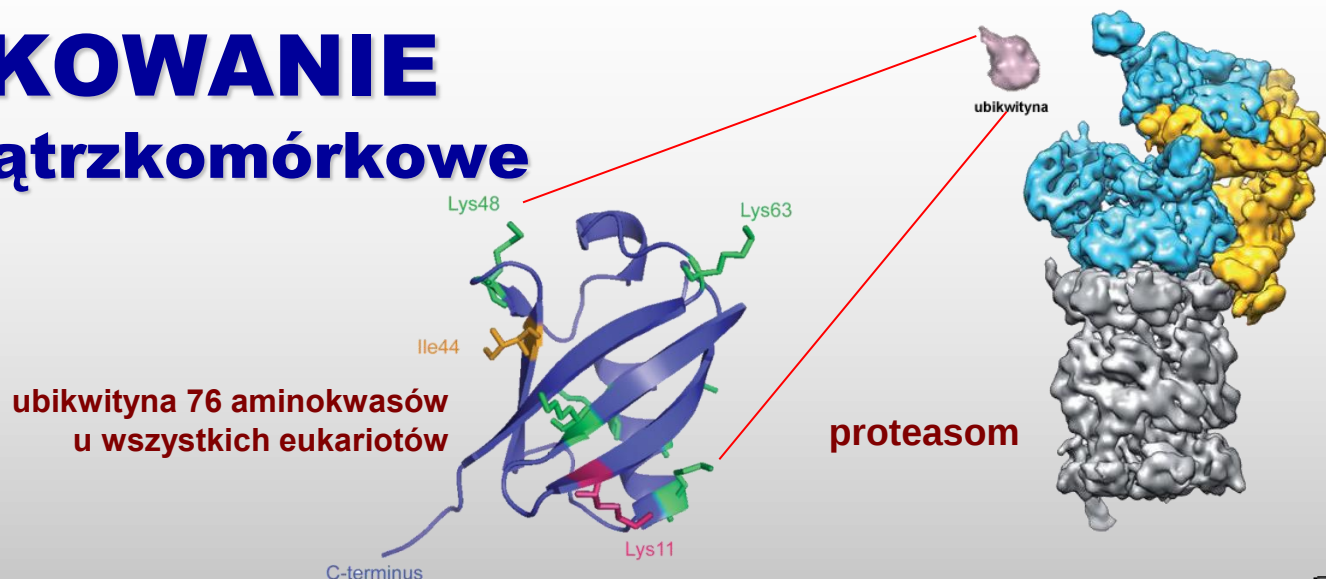
- koagulujące lektyny z hemolimfy aktywują "komplement C3" w błonie komórek
- który znakuje patogen tioestrem
- niektóre zwierzęta utraciły ten mechanizm



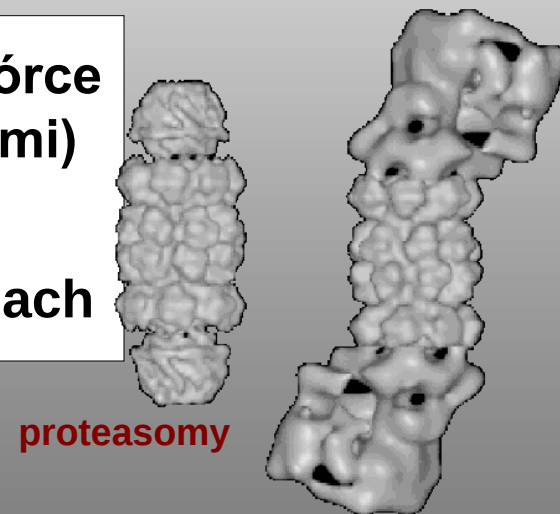
wiązanie tioestrowe
(tioestrem jest m.in. koenzym A)

mechanizm ochrony wnętrza komórki ma odmienne pochodzenie

ZNAKOWANIE wewnątrzkomórkowe



- białka są znakowane do transportu w komórce małowcząsteczkowymi białkami (ubikwitynami)
- białka obce lub wadliwe są następnie rozdrabniane w cylindrycznych proteasomach

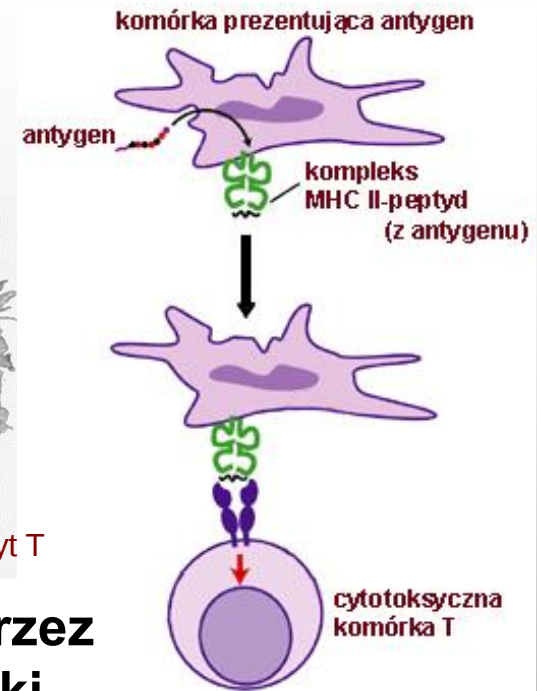
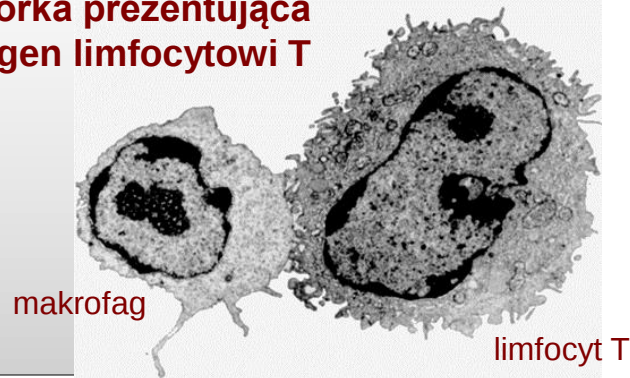


wyrzucenie resztek z komórki to sygnał rozpoznania zagrożenia

OKAZOWANIE

celu ataku

komórka prezentująca
antygen limfocytowi T

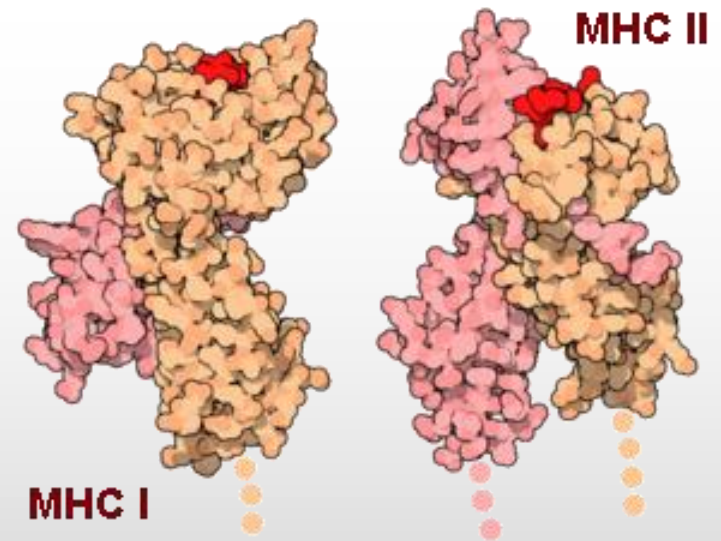


- fragmenty obcych białek rozdrobnionych przez proteasomy trafiają na powierzchnię komórki
- w bruzdę białka prezentującego (już u rekinów; **MHC** – Major **H**istocompatibility **C**omplex)
- cytotoksyczne **limfocyty T** z receptorami, które pasują do prezentowanego białka, namnażają się

różnorodność MHC jest dziedziczona jako skutek selekcji ich genów

BIAŁKA prezentujące antygen

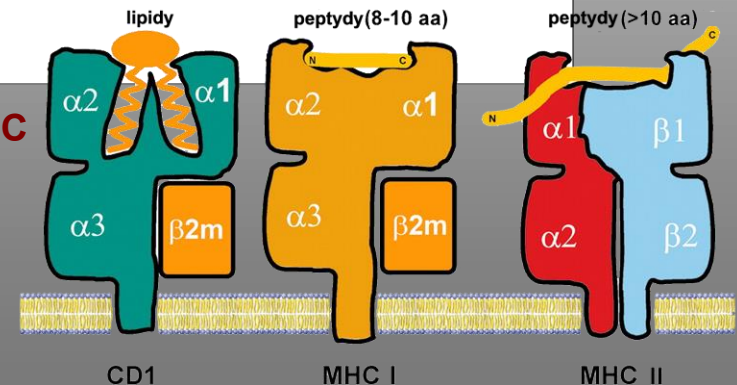
klasy białek
Major Histocompatibility Complex



- **komórki dendrytyczne** w skórze kręgowców rozpoznają patogeny, migrują i prezentują limfocytom
- MHC klasy I prezentują antygeny wewnątrzkomórkowe
- MHC II – prezentują białka fagocytozowane (dłuższe)
- CD1 – prezentują lipidy

homologia białek MHC

skutek wielu duplikacji genów

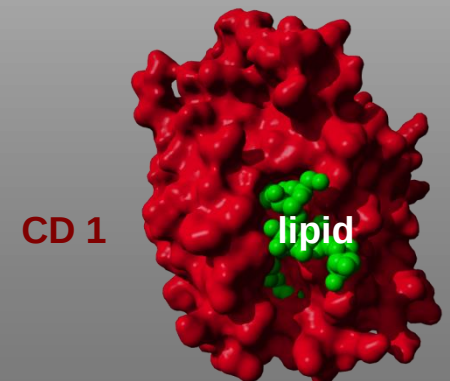
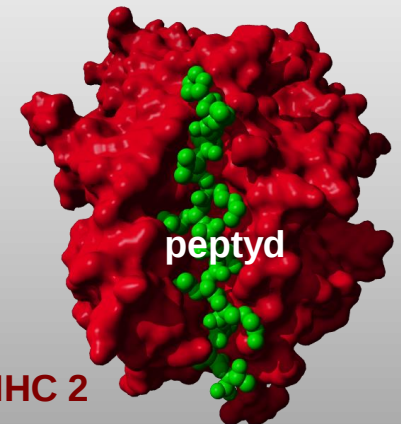
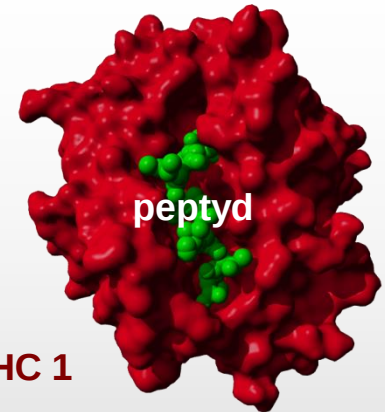


LIMFOCYTY

rozpoznają antygen

- do białka MHC z prezentowanymi antygenem przyłącza się ten **receptor limfocytów**, który jest ściśle dopasowany do antygeny
- zgodność jest przypadkowa
- dobranie się wymaga więc niezwyklej różnorodności limfocytów T

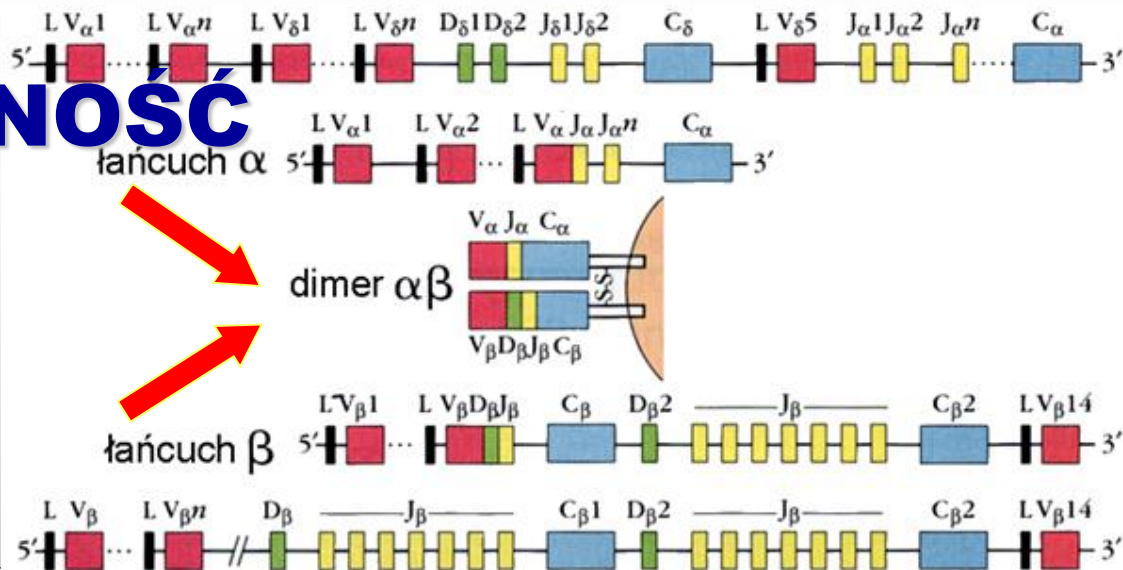
antygeny w bruzdzie
białka prezentującego
(MHC)



różnorodność limfocytów T nie jest dziedziczona

RÓŻNORODNOŚĆ limfocytów

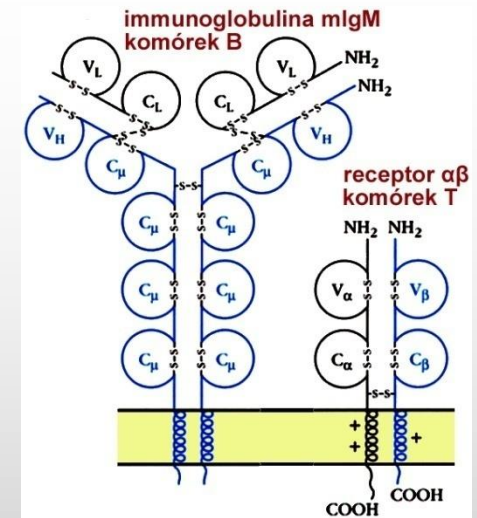
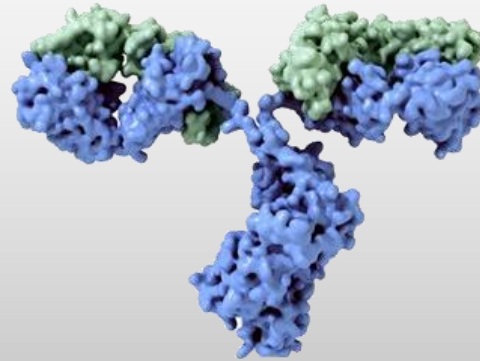
rekombinacja genów
receptora limfocytów T



- skrzela minogów i ryb czy **grasica** (*thymus*) ssaków to miejsca dodatkowej (postmeiotycznej) rekombinacji DNA
- w obrębie pojedynczego łańcucha, by nie było powtórzeń
- końcowym etapem jest selekcja losowej zmienności przez namnażanie tylko niektórych limfocytów

receptory limfocytów mogą działać i poza macierzystymi komórkami

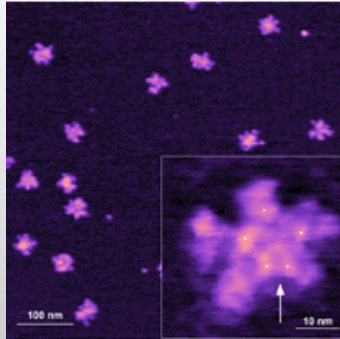
POCHODZENIE immunoglobulin



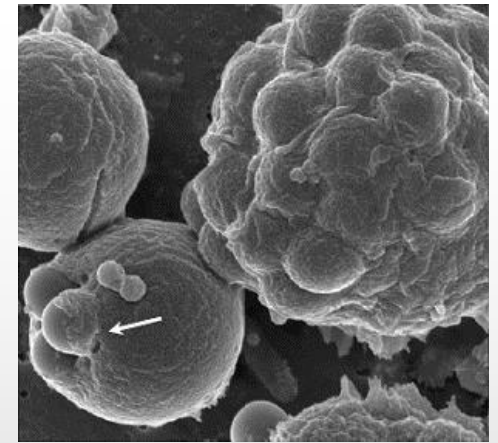
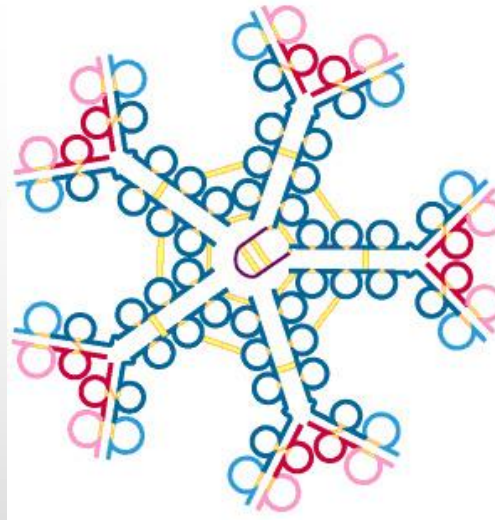
- immunoglobuliny to uwolnione do osocza receptory komórek odpornościowych
- w toku ewolucji coraz liczniejsze i mniejsze
- atakują bezpośrednio i bardzo specyficznie antygeny o dowolnej naturze

wytwarzane przez szczególny rodzaj komórek

LIMFOCYTY B i immunoglobuliny



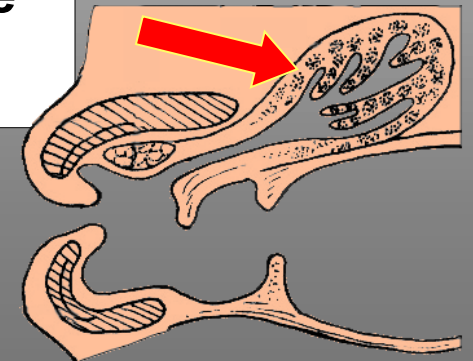
immunoglobulina M
w mikroskopie sił atomowych



fagocytozujące limfocyty B
troci *Salmo*

- limfocyty B ryb wytwarzane głównie w nerkach
- wydzielają pentameryczne immunoglobuliny M ale zachowały zdolność fagocytozy
- u ptaków limfocyty B wytwarzane w kieszonce przyodbytowej, u ssaków w szpiku

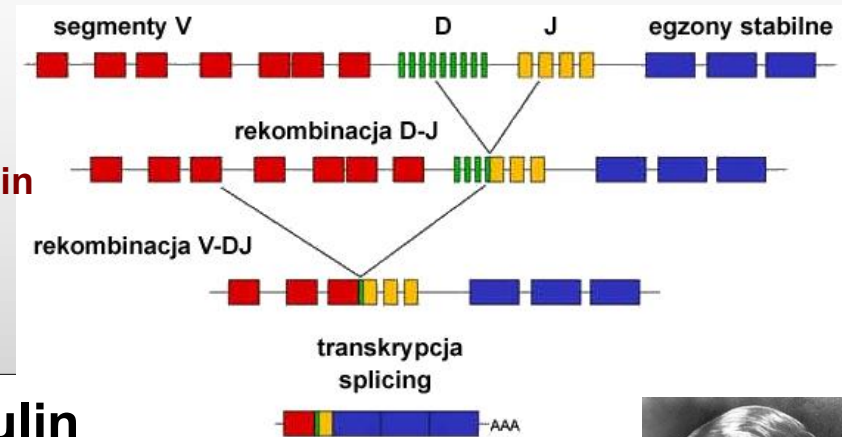
bursa Fabricii ptaka



rozmaitość immunoglobulin to wielki dziw przyrody

RÓŻNORODNOŚĆ immunoglobulin

rekombinacja genów immunoglobulin



- jest 10^8 rodzajów immunoglobulin wydzielanych; tysiące razy więcej niż genów
- dzięki rekombinacji DNA; jak w limfocytach T
- selekcja komórek-nosicieli użytecznych sekwencji i ich masowe namnażanie

Frank M. Burnet
(1899-1985)

1957 teoria selekcji
klonalnej immunoglobulin



Susumu Tonegawa
(1939-)

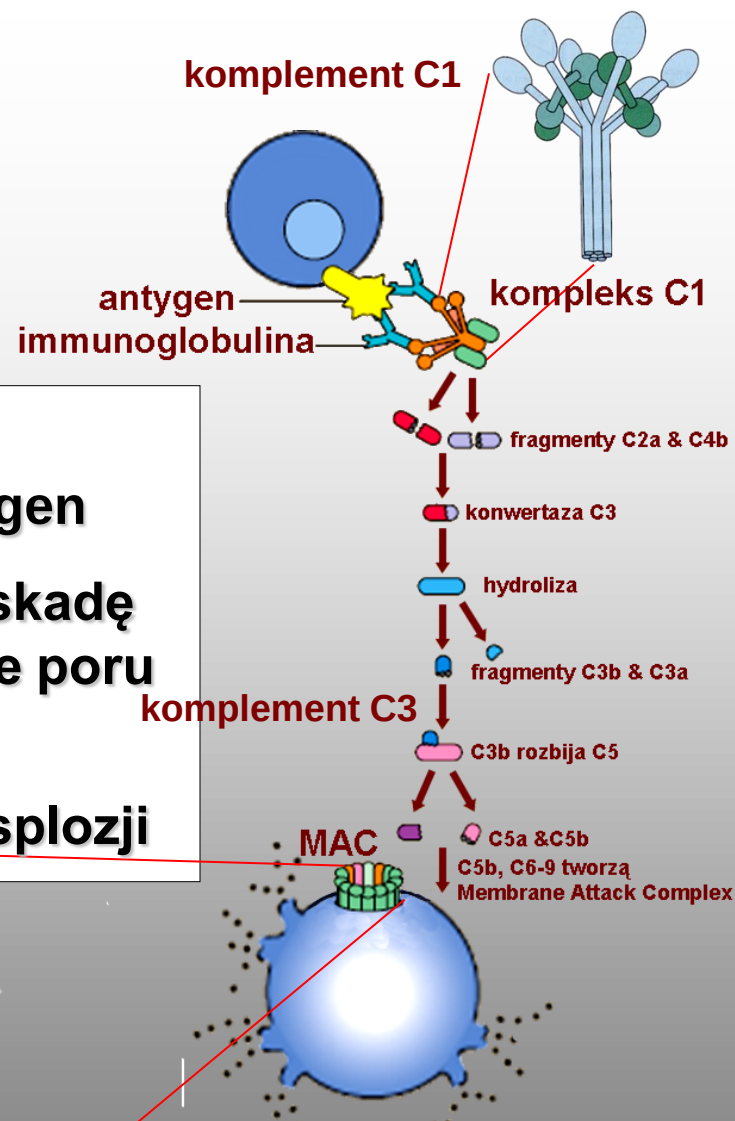
1976 losowe łączenie fragmentów DNA



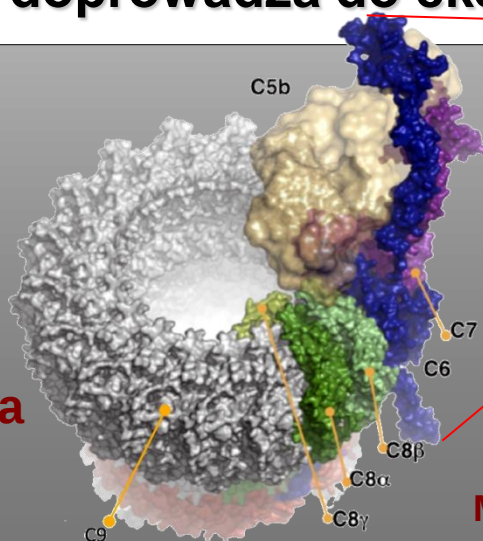
"wyścig zbrojeń" z pasożytami wymaga stałego doskonalenia

WYSTAWIANIE do likwidacji

- białka komplementowe wiążą się z kompleksem immunoglobuliny-antygen
- wyzwalając zewnątrzkomórkowo kaskadę aktywacji proteaz aż po uformowanie poru
- dopływ jonów sodowych i wody do wnętrza komórki doprowadza do eksplozji

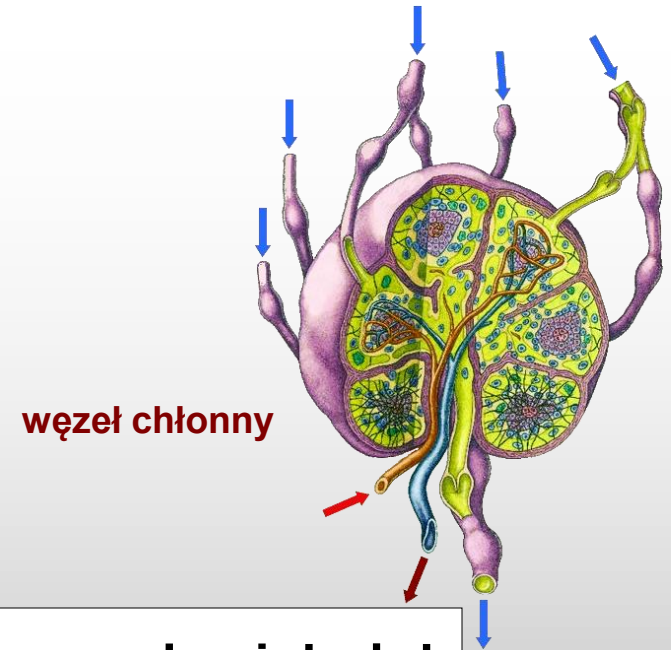


na koniec fagocytoza



Membrane Attack Complex C5-C9

LIMFA i limfocyty



- system limfatyczny kieruje wycieki osocza krwi do żył
- w węzłach chłonnych precedzane są antygeny z narządów wewnętrznych
- w śledzionie zaś z krwi
- tam "naiwne" komórki T i B "uczą się" antygenów od migrujących komórek dendrytycznych

podobieństwa układu limfatycznego i krwionośnego "inżynierskie"

ODPORNOSC

i ewolucja

- na początku jednokomórkowcom wystarczał metabolizm
- zjadanie wymusiło osłony przed zabójcami
- drapieżnictwo zdolność skutecznej ucieczki
- pasożytnictwo przeniosło "wyścig zbrojeń" do wnętrza komórki

ewolucyjny wyścig zbrojeń trwa nieustannie