



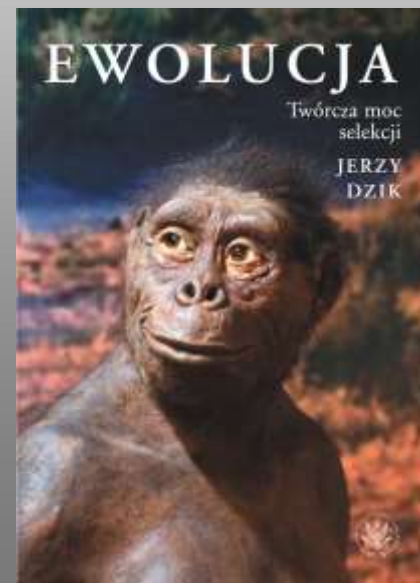
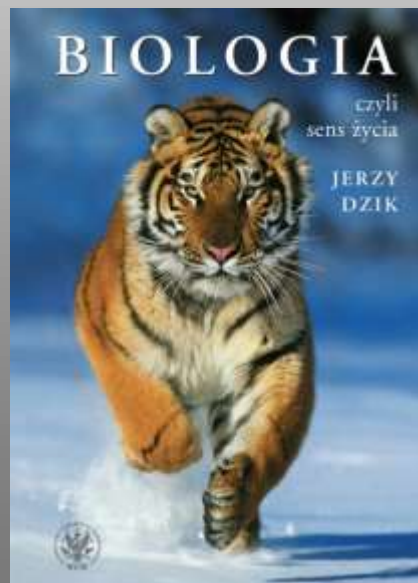
Ewolucja **10.**

IMMUNOLOGIA EWOLUCYJNA

Jerzy Dzik

*Instytut Paleobiologii PAN
Instytut Biologii Ewolucyjnej UW*

2022



ZAGROŻENIA

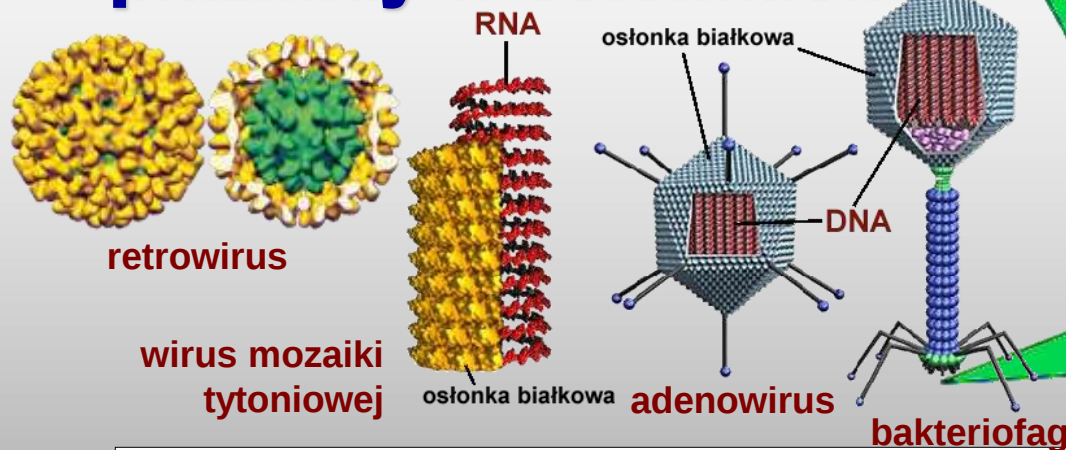
środowiskowe

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

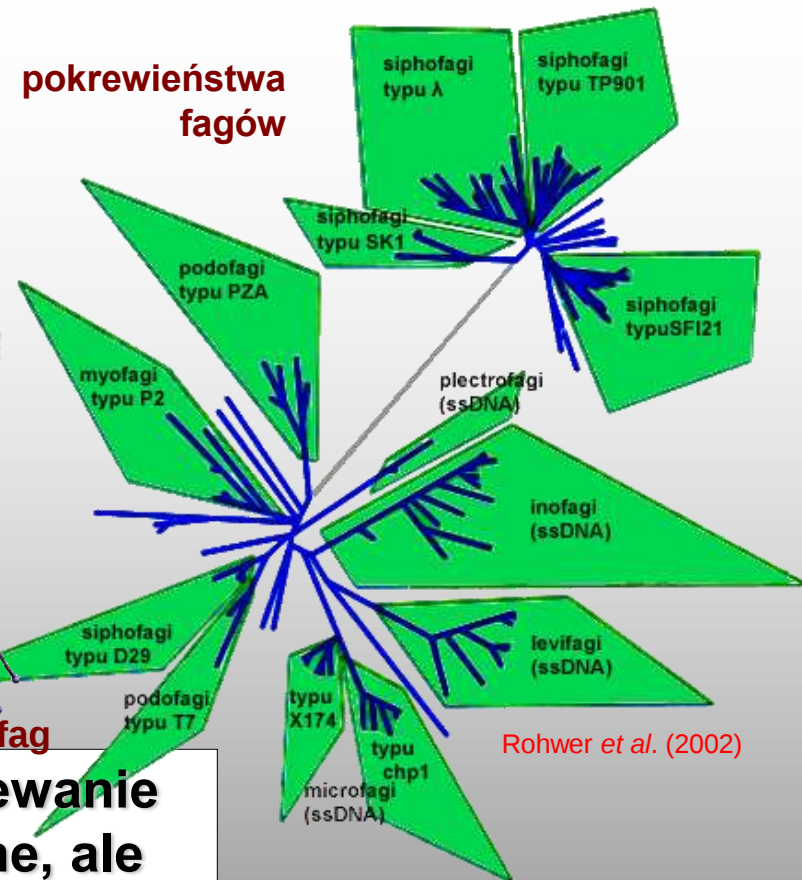
wirusy wywodzą się z ruchomych elementów dziedziczności

WIRUSY

plazmidy w osłonkach?



pokrewieństwa fagów



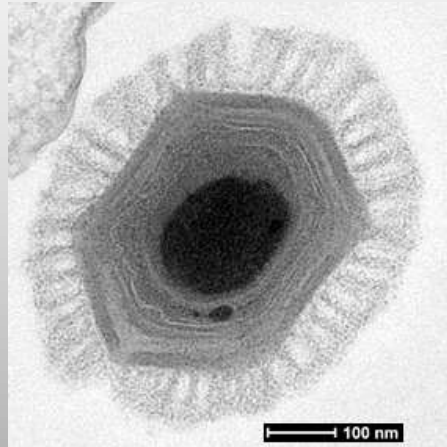
- osłonka białkowa umożliwia rozsiewanie skuteczniejsze niż pili koniugacyjne, ale
- rozpoznanie osłonki przez błonę żywiciela eliminuje genom wirusa, podobnie jak
- przedwczesna śmierć gospodarza

układ sinica-bakteriofag pradawny i długo ewoluował

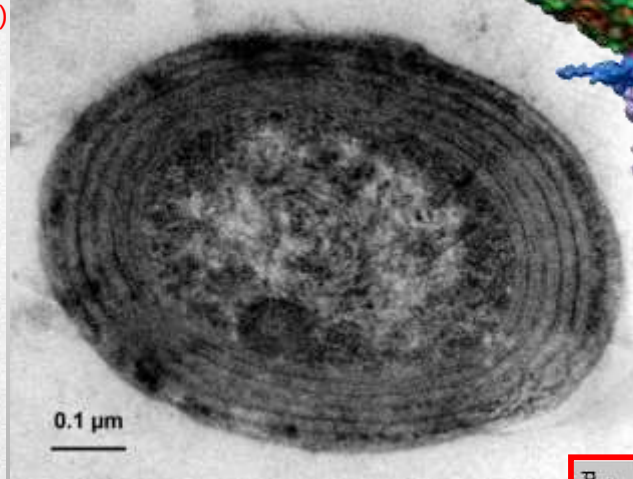
TRUDNY LOS

morskiego pikoplanktonu

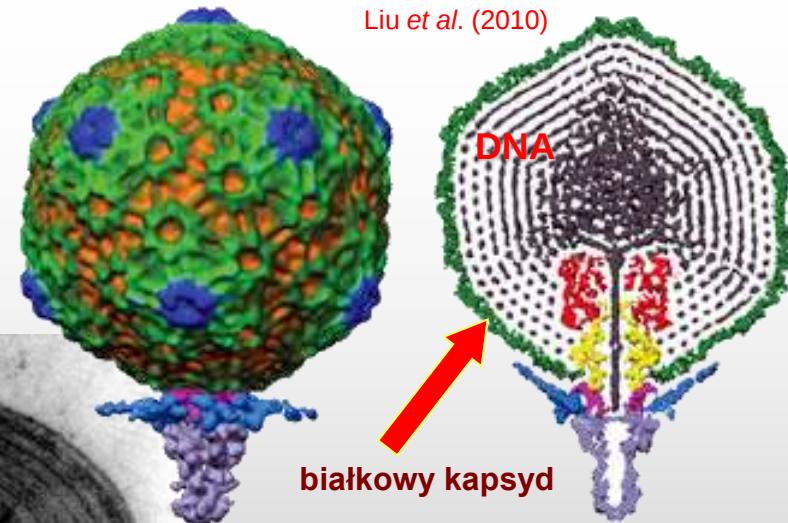
Arslan et al. (2011)



największy morski wirus
Megavirus na amebie



najpospolitsza morska
sinica Prochlorococcus



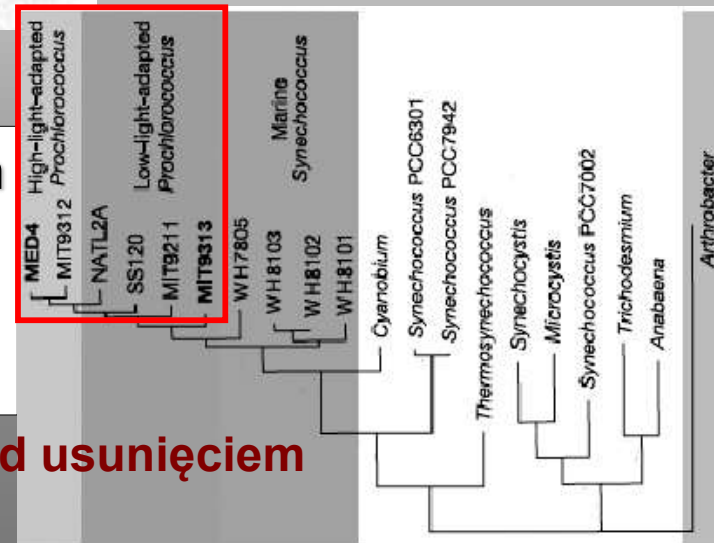
Liu et al. (2010)

białkowy kapsyd

bakteriofag (podovirus)
pasożytujący na
Prochlorococcus

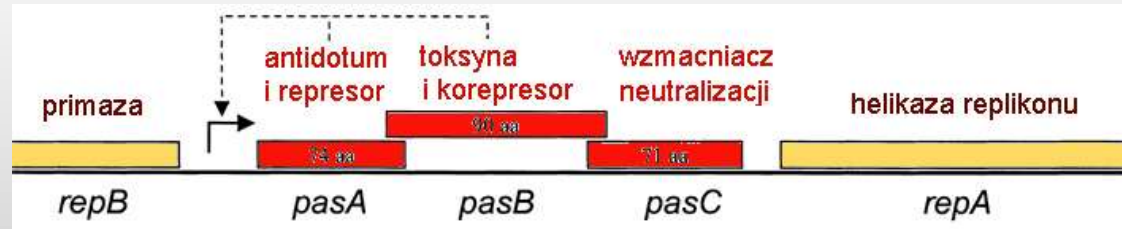
- najliczniejsze bakteriofagi na sinicach
- najmniejszych morskich autotrofach
- są i wirusy na bakteriofagach

nawet plazmidy bywają zabezpieczone przed usunięciem



UZALEŻNIENIE

żywiciela na śmierć i życie



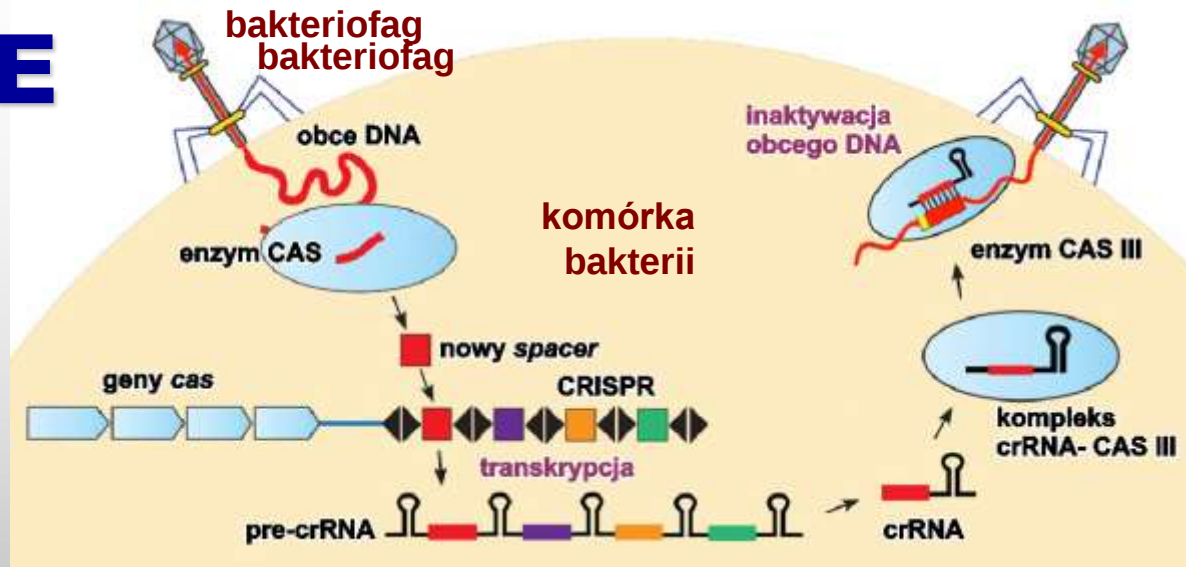
Rawlings (1999)

- para genów plazmidu koduje **nietrwale** antidotum i **trwałą** toksynę
- toksyny te mogą wpływać na katalizującą podjednostkę gyrazy blokując replikację DNA
- lub ciąć RNA w rybosomie czy komórkowe mRNA uniemożliwiając syntezę białka
- komórka bez plazmidu (i antidotum) ginie

ale pasożyt bakterii też może być rozpoznany i unicestwiony

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

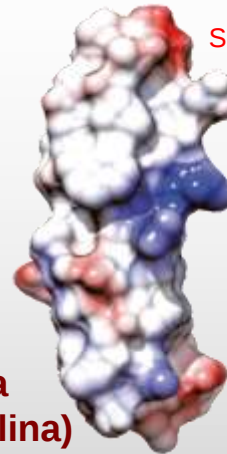
*CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
Cas - CRISPR associated protein*

komórki mogą zabijać inne komórki

ARCHAICZNE

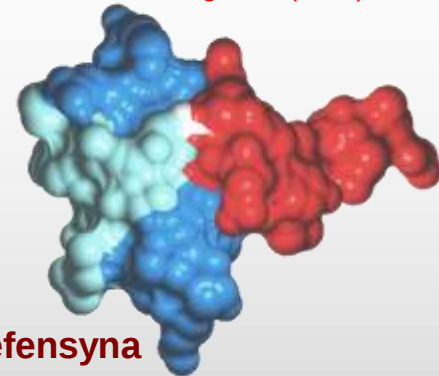
mechanizmy obrony

bakteriocyna
(laterosporulina)



Singh et al. (2015)

β -defensyna
człowieka



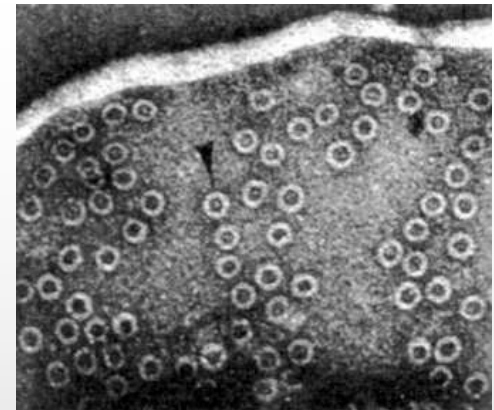
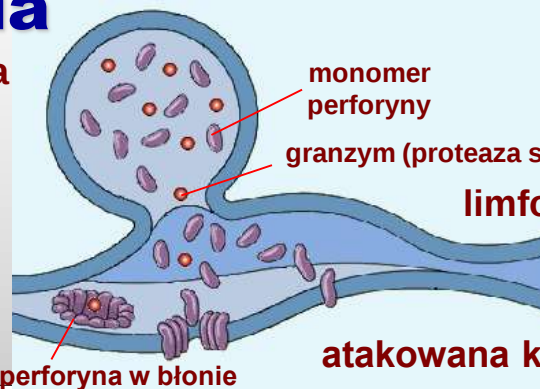
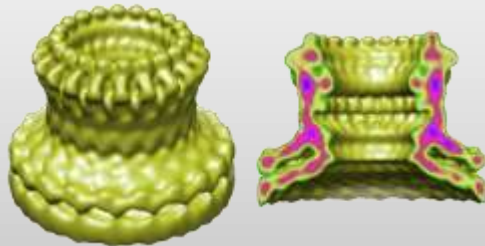
Jung et al. (2011)

- receptory w błonie selekcjonowane przez zagrożenia
- wyzwalają wydzielanie peptydów (defensyn), które niszczą błonę wiążąc się ze swoistymi lipidami czy
- lizozymów niszczących ścianę komórkową bakterii lub
- czynników działających na błonę wybuchem tlenowym wolnych rodników $\cdot\text{O}_2^-$ (oksydaza NADPH) czy $\cdot\text{NO}$

po pra-bakterii eukarioty odziedziczyły też mechanizm perforacji błony

ODWIECZNOŚĆ sposobu zabijania

eukariotyczna perforyna
Membrane Attack Complex



perforyny w błonie
(TEM)

- komórka atakująca wprowadza do błony ofiary białko samoorganizujące się w pory
- a przez nie czynniki apoptozy (granzymy)

membrane-attack complex/perforin-domain

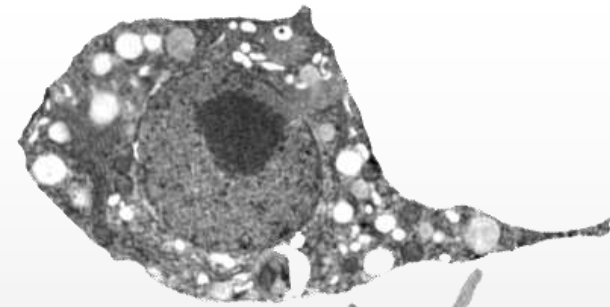
Schmidtea	KSIFTRVQLRYLGFQSMFEPDTPLYPTFKNRIMDIAGLVVENKDSLYPEYLADMIVRDYGTHVIRADAGAILSKTDALNSQYVKKYESDSSSTISVSAASFL
Haliotis	KSYTTRVQLRYVRYSAKLOPDASLHPTFKTRLLSISAGSLQINKTD-QARYDSELLVRDFGTHVVTSDAGAAVLQEDQVSSEFVNSRFTKNQITAGASASLF
Homo	QAITTRVQVRNLVYTVKINPTLELSSGFRKELLIDISDRLENNQTR-MATYLAELLVLNMGTHVVTSDAGAAVLQEDHLRASFLQDSQSSRSASVTASAGLAFQ
Danio	GSVTARVQVRNHLTYVKAYPDFILDSRFQAEELADAIENNQTR-HANYLSEKLVDYGTHTVITSVDAGATLVQEDYLKMSYISNSQSDKSSVSASAGANFF
Suberites	-----EILSLKSNDE-SADYAAQILIRDYGTHTCTSIDAGAVLIKEDNLKSTIMSNYKGRADSLSTAAGVEFY
Schmidtea	SLFKI-DGKYQTKITQINIDEFNHNVVKTHIDTVGGAIFGAN-TSLSDWENSVMNNLVPIDRRGEPLYYAITPRAL-PELDQET-VHKIYVLIKKAILRYIT
Haliotis	GIFSI-DVSYHSSTSNEVKAYEQSRSSQIDTLGGPMFKASNFANDWTNEVDHELVAVDKSGDPLFFLINSASL-PELPNSV-LYQLQNLVEETILHYE
Homo	NIVNF-KFEENYTSQNVLTKSYSNRTNSRVQSIGGVFPYPG-ITLQAWQGGITNHLVAIDRSGPLHFFINPNML-PDLPGLP-VKKVSKTVETAVKRYIT
Danio	DKVKF-DIGGNTSQSSQSSSYQGNITYSLIQSHGGALFYPG-ITLQKWOQSTLNNLVVAIDRSGPLHYFINPSTF-PDLPPTP-VNKLASTVRKAERYIK
Suberites	DMLKLRSAGFSYSGSDSLKAYRQNRSTSSRLTYGGPPYKLG-MNLSRWENDLMNNLVATDRSGKPSHSLSTTQSLKPEVTTSQEVFLRRLVKSASVQYYH

homologia sekwencji MAC

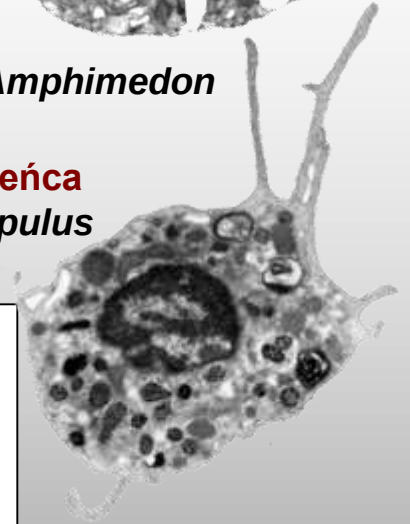
pierwotne funkcje przetrwały w amebocytach wielokomórkowców

DZIEDZICTWO

korzenionózek



archeocyt gąbki *Amphimedon*



amebocyt obleńca
Meiopriapululus

- 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

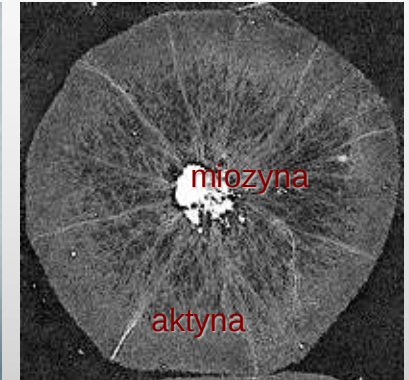
komórki takie działają w jamie ciała niemal wszystkich zwierząt

ROZPOZNAWANIE

swego i cudzego



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



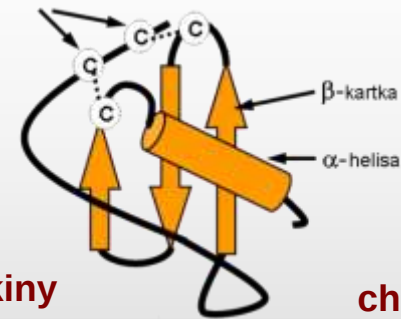
celomocyt jeżowca

- fagocyty niczym ameby rozpoznają i usuwają obce obiekty wykorzystując receptory w błonie komórkowej
- nie reagują na zdrowe komórki ciała własnego organizmu
- uszkodzenie tkanek zmienia to (stan zapalny)

organizm musi przede wszystkim odróżniać siebie od innych

ODNAJDOWANIE zagrożenia

dwusiarczkowe mostki Cys-Cys



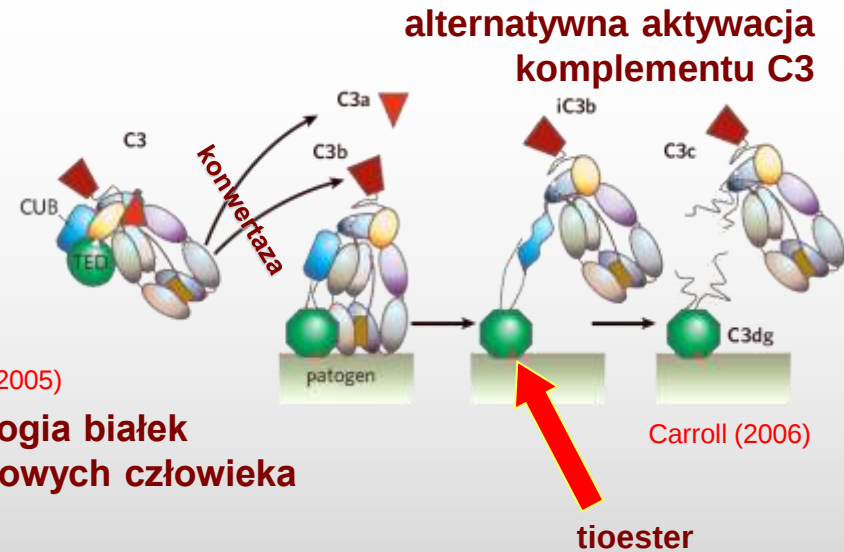
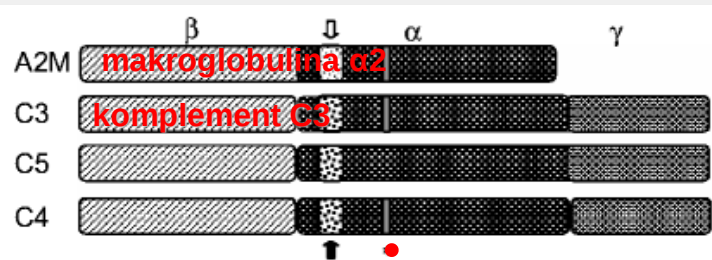
chemokiny to zaawansowane ewolucyjnie cytokiny



- sygnały międzykomórkowe u bezkręgowców przez cytokiny
- z uszkodzonej komórki kręgowca wypływają chemokiny
- te małowcząsteczkowe białka dają gradient stężenia
- receptory w błonie fagocytów wskazując drogę do ich źródła

obiekt do likwidacji musi być rozpoznany nieomylnie

ZNAKOWANIE tioestrem



Dishaw (2005)

homologia białek
tioestrowych człowieka

Carroll (2006)

- komórki eukariotów wydzielają lektyny wiążące się z glikoproteinami w błonie
- u zwierząt obce lektyny aktywują "komplement C3", który znakuje patogen tioestrem

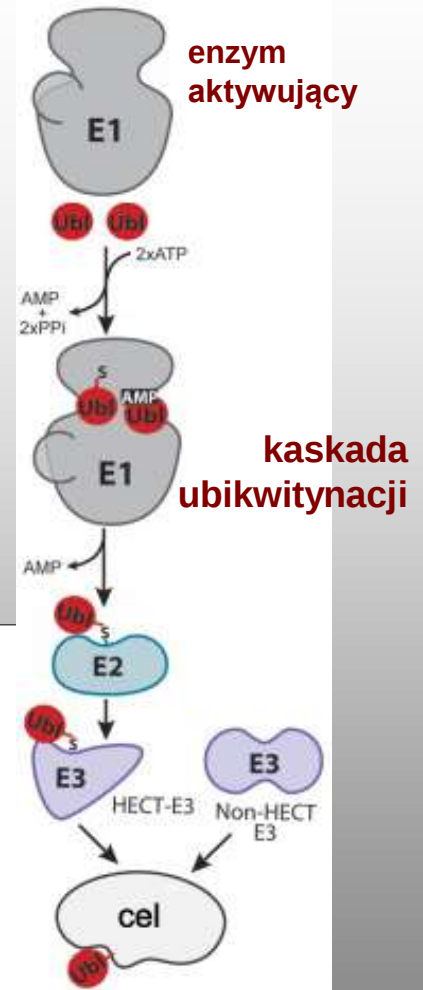
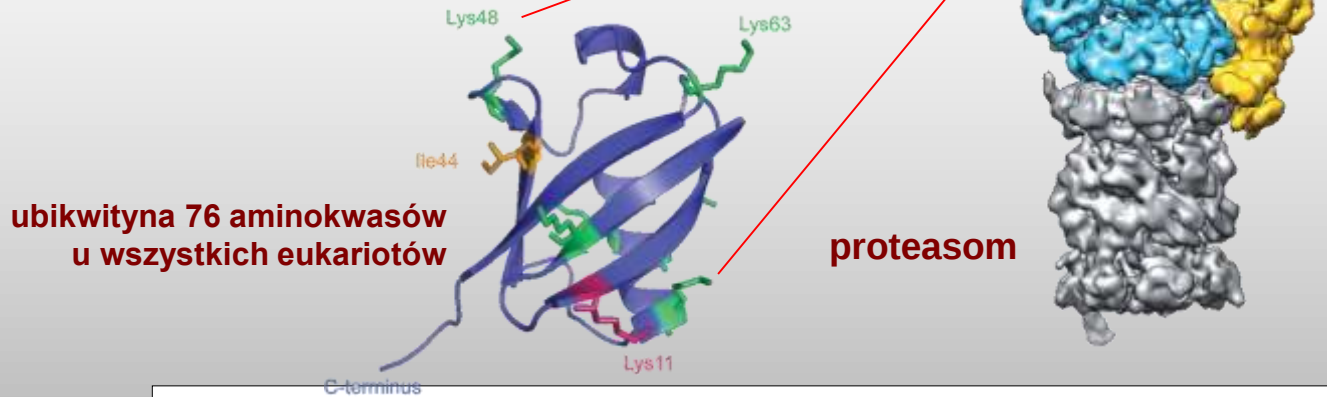
Dishaw (2005)

homolog komplementu C3 z gorgonii *Swiftia*

<i>Swiftia</i>	SeC3	: KVNAKDLHDQ---QSLDKTYYLIASS-----STAGFQFRDEIKILVSYSASAVFIUTDKTIYNPGQTVNLRVWPLSLDLKASVDNVTIEVINPQGRVE
<i>Homo</i>	HuC4A	: QVPLKDAKSCGLHQLIRGPEVQLVAHSPWLKDSLRTTNIQGINLDESSRRGHLFLUTDUEIYNPGQTVNLRVWPLSLDLKASVDNVTIEVINPQGRVE
	HuC3	: PANRFKSEKGRNKEFTVQATFGTQVV-----EKVVLVSLQSCYLEFIQTDKTIYNPGQTVNLRVWPLSLDLKASVDNVTIEVINPQGRVE
	HuC5	: QP-KLPGGQNPVSYYVLVYVSKHFSK-----SKRPIITYDRGFLFIHTDKVYVTPDQSVFVRVYSLDLKAKRETVLTIFIDPEGS--E
	HuA2M	: DTEAENDVLHCVAFAPKSSSNEEVMFLTVQVKGPTQEFKKRTTVNLRVWPLSLDLKASVDNVTIEVINPQGRVE

są i inne sposoby znakowania białek do likwidacji

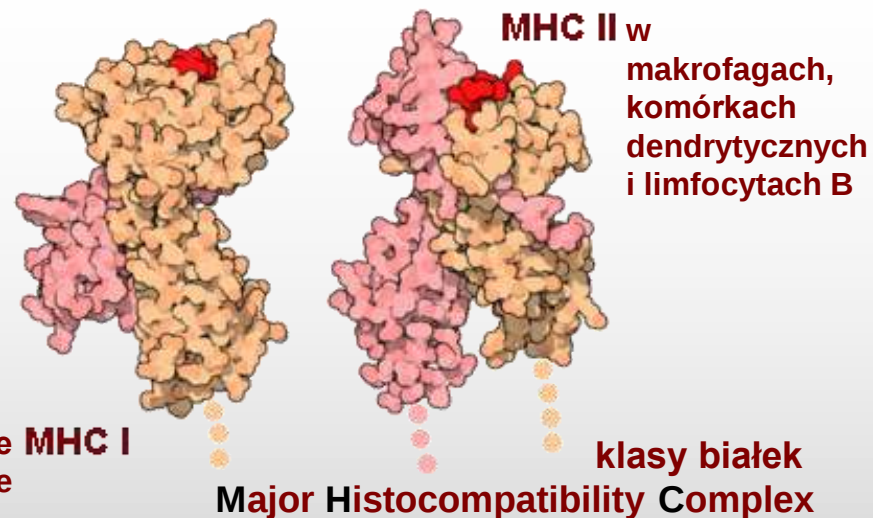
ZNAKOWANIE ubikwityną



Knipscheer & Sixma (2007)

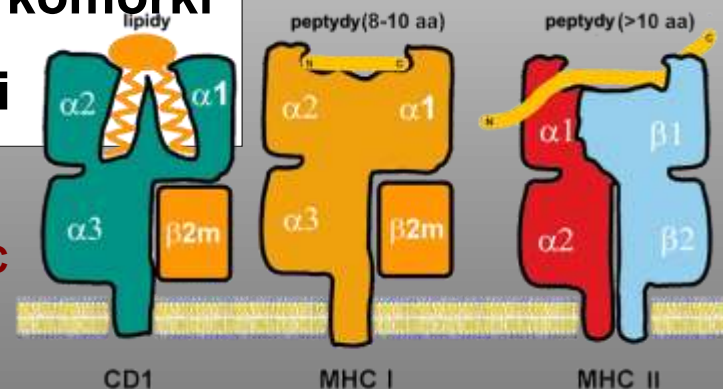
peptydy przeniesione do retikulum są łączone z formowanym MHC

BIAŁKA prezentujące antygen



- białka MHC ryb i czworonogów prezentują produkty fragmentacji antygenów
- dziedziczna różnorodność wewnątrz komórki
- zadziwiający polimorfizm w populacji

homologia białek MHC

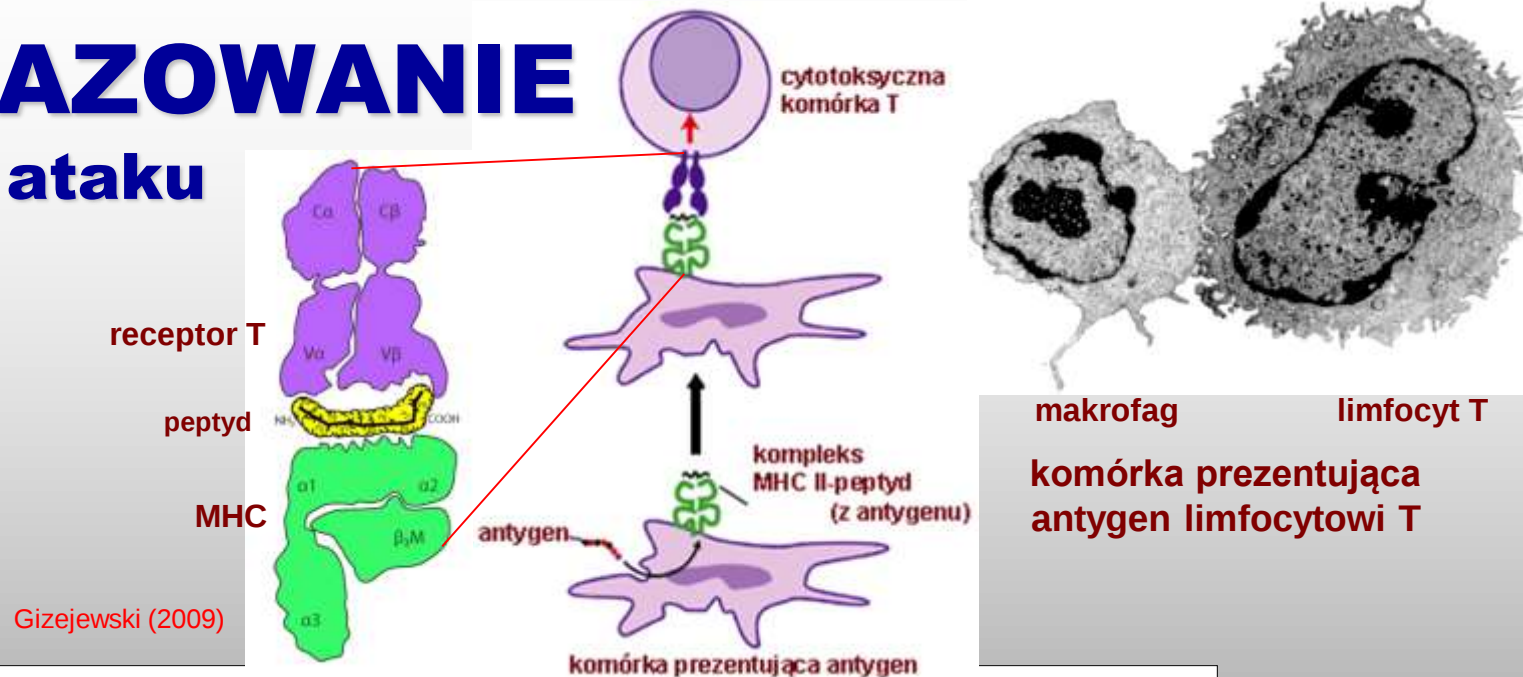


wskazanie źródła zagrożenia do pozakomórkowej likwidacji

Porcelli (2005)

OKAZOWANIE

celu ataku



- fragmenty białek trafiają na powierzchnię komórki
- w bruzdę białka prezentującego (MHC)
- rozpoznawane przez cytotoksyczne limfocyty T (T_c), które odtąd atakują obiekty z takimi antygenami

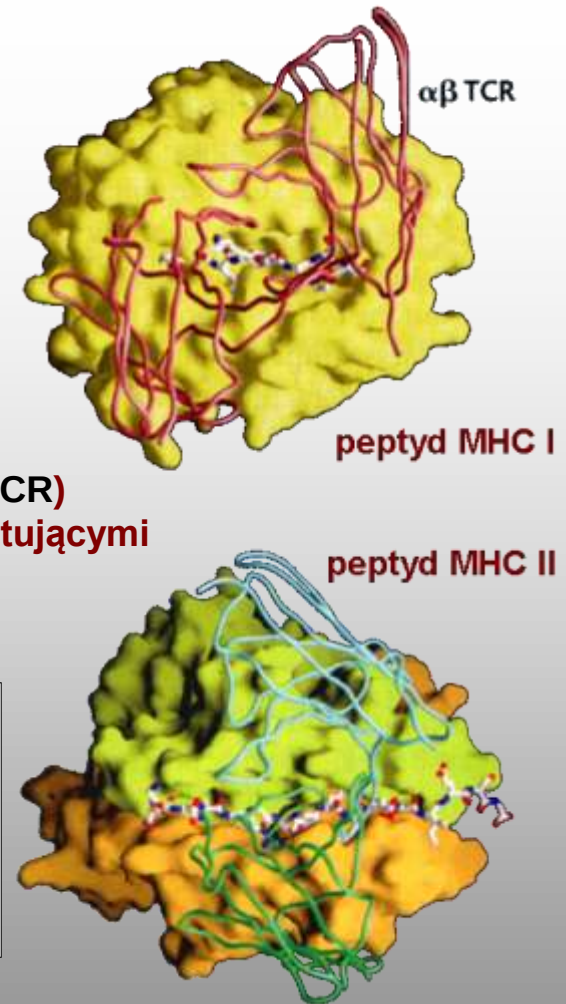
rozpoznanie wymaga specyficzności receptora limfocytu

LIMFOCYTY

rozpoznają antygen

receptory limfocytów T ($\alpha\beta$ TCR)
połączone z białkami prezentującymi
(MHC I lub II)

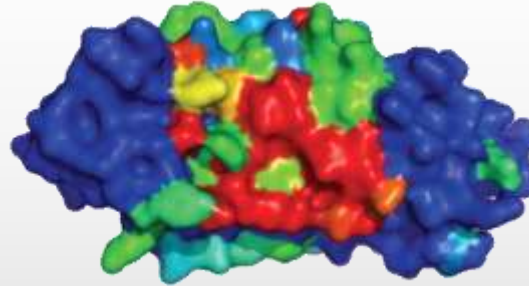
- do białka MHC z antygenem przyłącza się ściśle dopasowany receptor limfocytów
- tak aktywowany limfocyt T zabija patogen



różnorodność nie do wyjaśnienia przez klasyczną genetykę

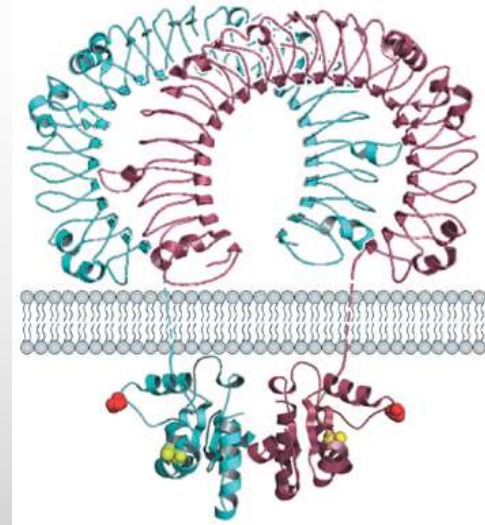
EWOLUCJA rozpoznawania

Kim et al. (2007)



wklęsła strona
Variable Leucocyte Protein
minoga

z powtórzeniami bogatymi w leucynę (LRR)
jak Toll-like receptor



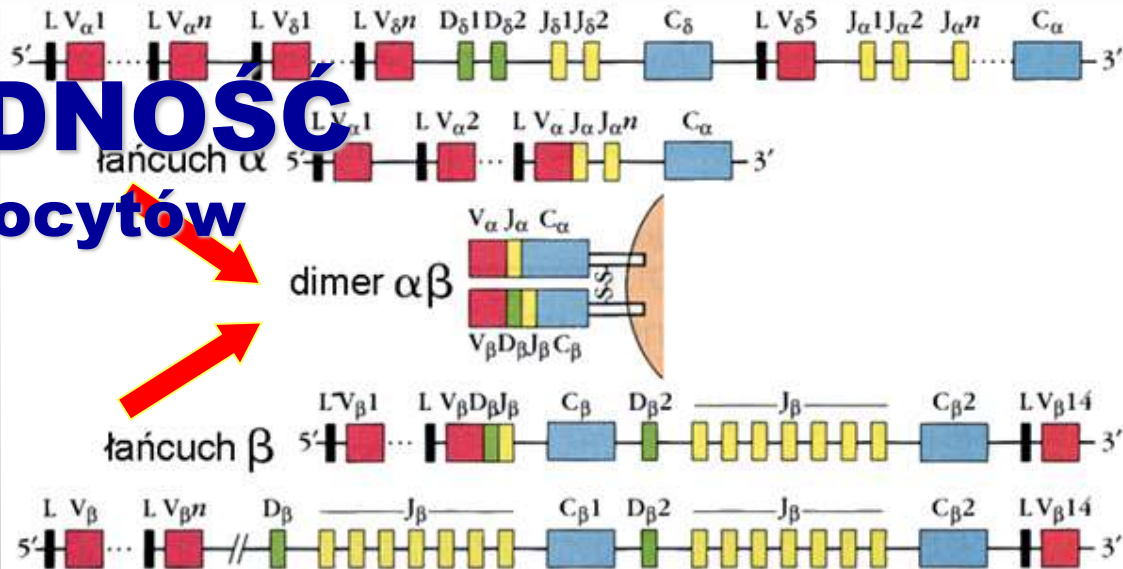
rozpoznający patogeny
Toll-like receptor

- błonowe białka sygnałowe TLR leukocytów bezszczękowców rozpoznają czynniki patogenne
- bo rekombinacja DNA w leukocytach (niemejotyczna) daje im różnorodność w odporności wrodzonej
- natomiast homologi receptorów T są dziedziczone

u ryb i czworonogów rekombinacja genów daje też odporność nabytą

RÓŻNORODNOŚĆ receptorów limfocytów

rekombinacja genów
receptora limfocytów T

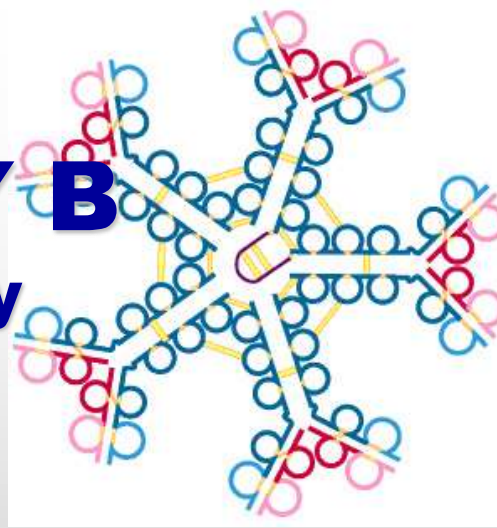
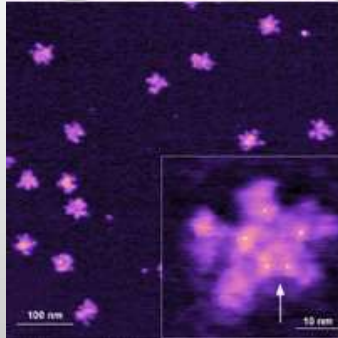


- tkanka homologiczna grasicy (*thymus*) przy skrzelach minogów i ryb wytwarza limfocyty T
- w wyniku dodatkowej rekombinacji DNA w obrębie pojedynczego łańcucha
- głównym źródłem zmienności jest delecja lub insercja nukleotydów na połączeniach jednostek rekombinacji

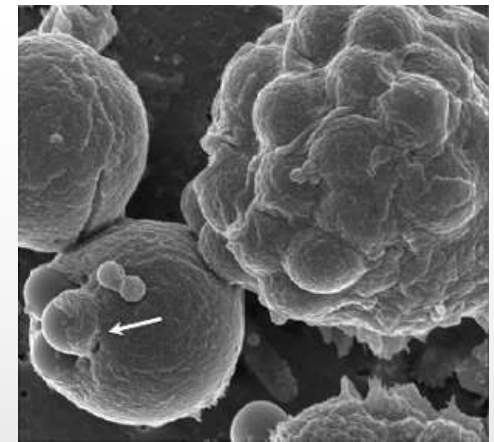
receptory błonowe mogą być uwalniane do osocza

LIMFOCYTY B

i immunoglobuliny



immunoglobulina M
w mikroskopie sił atomowych



fagocytozujące limfocyty B
troci *Salmo*

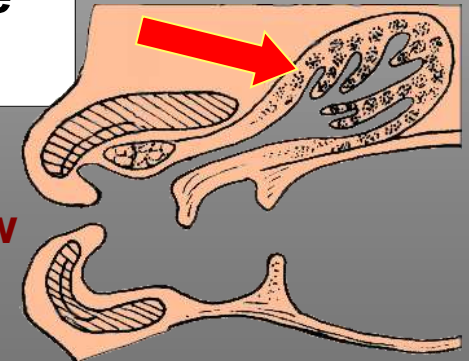
Li et al. (2006)

bursa Fabricii ptaka

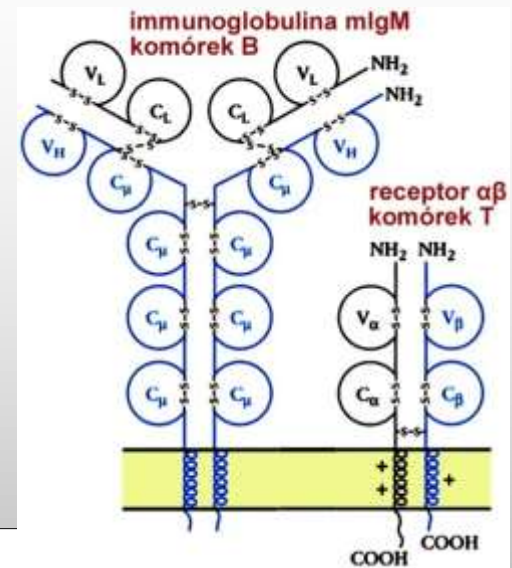
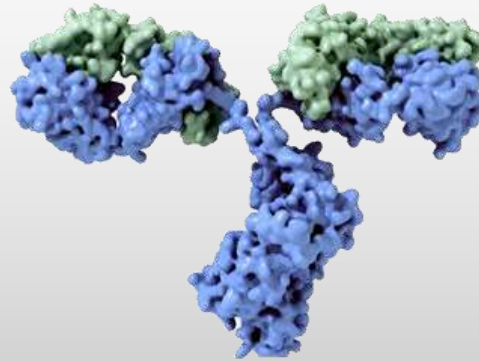


- leukocyty B ryb wytwarzane głównie w nerkach
- wydzielają pentameryczne immunoglobuliny M ale zachowały zdolność fagocytozy
- u piskląt leukocyty B wytwarzane w kieszonce przyodbytowej, u ssaków w szpiku

uproszcilo to znakowanie i rozpoznawanie patogenów



POCHODZENIE immunoglobulin



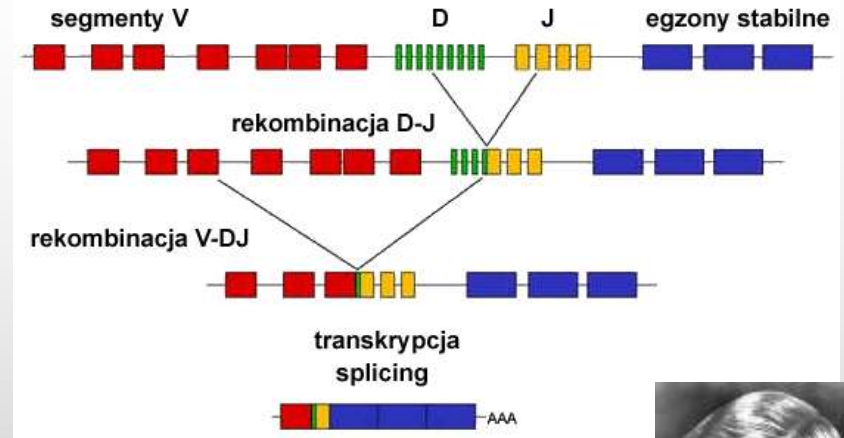
- immunoglobuliny są homologiczne podjednostkom receptorów limfocytów T
- w toku ewolucji coraz liczniejsze i mniejsze
- przyłączają się specyficznym do antygenów o dowolnej naturze

przypadkowa zgodność na MHC stymuluje podziały (selekcja klonalna)

SELEKCJA

komórek organizmu

rekombinacja genów immunoglobulin
jak genów receptorów



- 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 niemejotyczna rekombinacja DNA



rekombinacja genów odporności niepodobna do mejotycznej

MECHANIZM rekombinacji postmeiotycznej

Schatz & Ji (2011)

segment genu

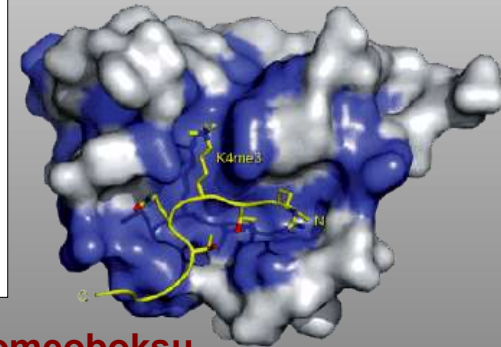
sygnałowa
sekwencja
rekombinacji

rekombinacja DNA przy udziale RAG

odcinek
sygnałowy

odcinek kodujący

- białka aktywujące rekombinację (RAG 1 i 2) wywodzą się z transpozaz
- homologiczne transpozony u bezkręgowców
- homologia homeoboksu sięga roślin

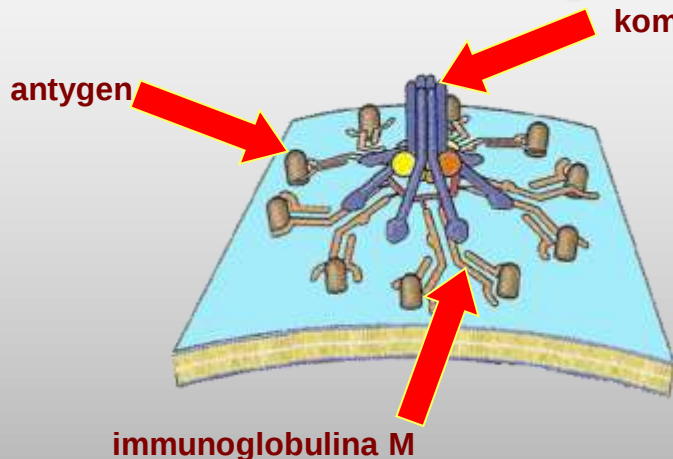


palec roślinnego homeoboksu
RAG2 połączony z histonem

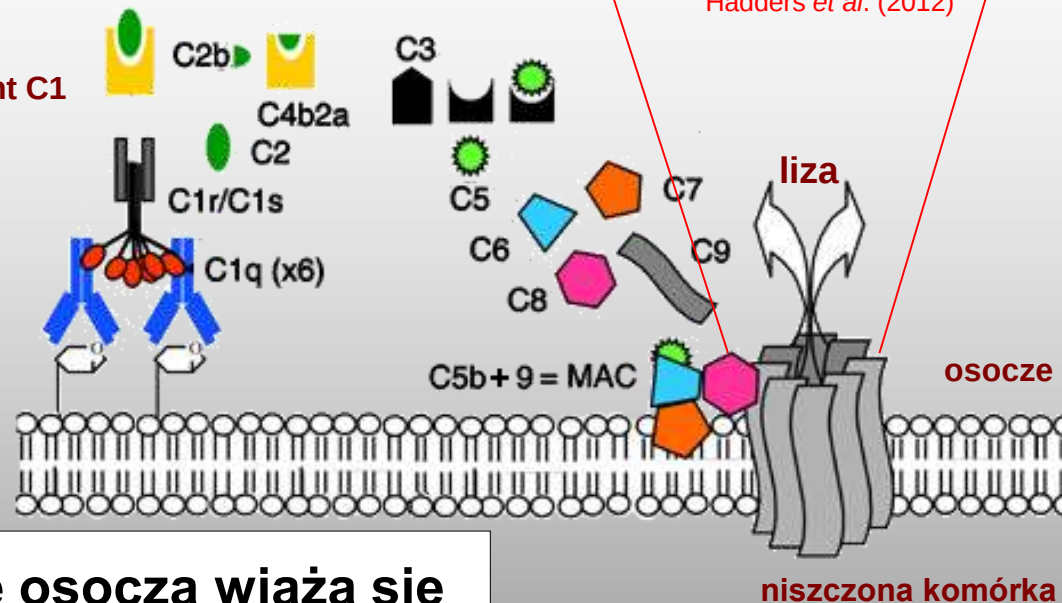
Matthews *et al.* (2011)

kaskada sygnałowa przeniesiona z wnętrza komórki do osocza

WYSTAWIANIE do likwidacji



Membrane Attack Complex

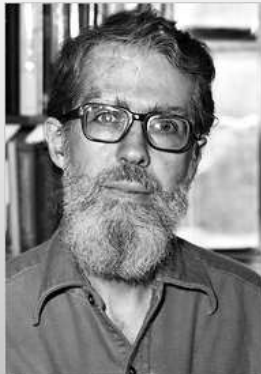


- białka komplementowe osocza wiążą się z kompleksem immunoglobuliny-antygen
- kaskada sygnałowa do samoorganizacji poru w błonie i eksplozji komórki

na wielokomórkowcach wielokomórkowe pasożyty

OCHRONA

pasywna



metafora Czerwonej Królowej oddzieliła się od teorii,
której miała być częścią

Leigh Van Valen (1935-2010)
1973 Hipoteza Czerwonej Królowej

- skoro zasoby środowiska są ograniczone
- są dwie możliwości: (1) zdechnąć z głodu albo (2) zjeść lub wyeliminować konkurencję
- przed zjedzeniem chroni pancerz lub kolce

ślimak *Murex*



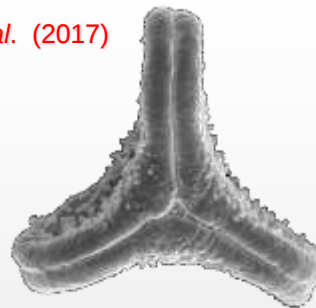
"baobab" *Ceiba*



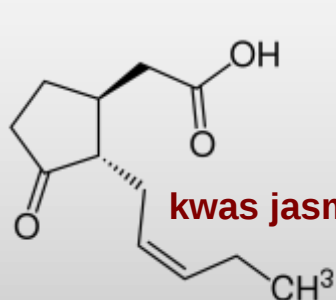
oznacza to nieustanny ewolucyjny „wyścig zbrojeń”

ROŚLINY pasożytnicze

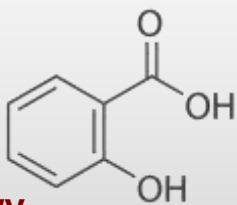
Grimsson et al. (2017)



jemiola *Viscum*
zimozielona



kwas jasmonowy



kwas salicylowy

pyłek Loranthaceae
40 mln lat

nadrzewne
Europa



Loranthus
traci liście na zimę



Gaiadendron
epifit korzeniowy
Ameryka Płd.



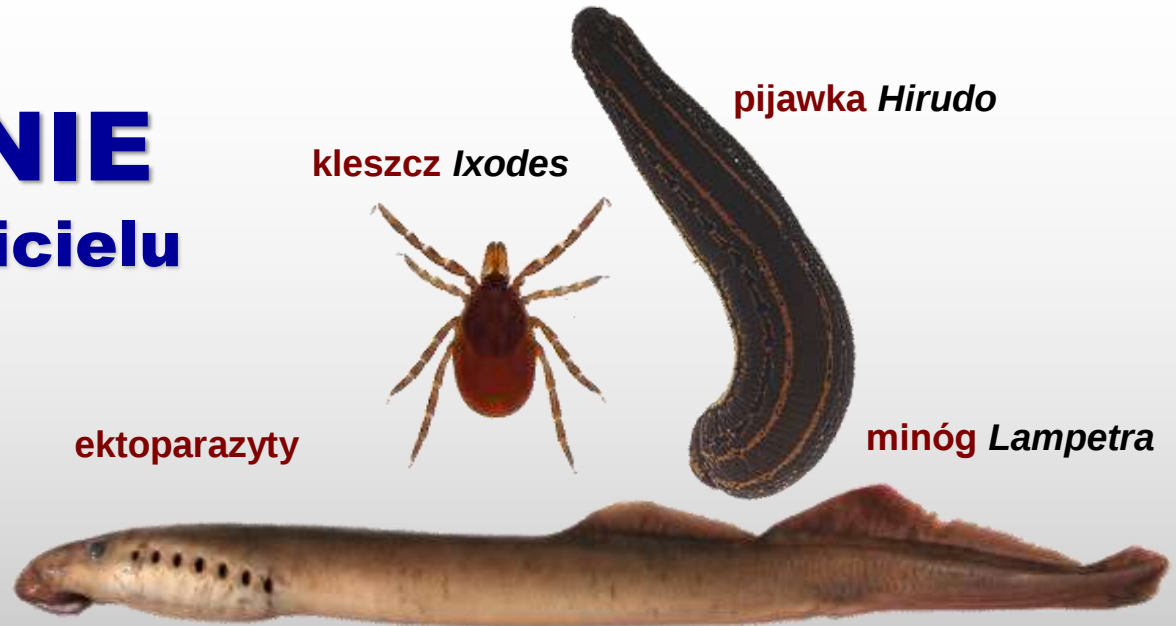
Australia
Nuytsia

półpasożyt korzeniowy

- podłączają się do naczyń gospodarza dzięki hydrolazom ściany komórkowej
- od drzew pasożytujących dla wody na korzeniach przez epifity po nadrzewne
- komórki ofiary wydzielają regulujące wzrost kwasy jasmonowy i salicylowy

pasożytnictwo znacznie częstsze wśród zwierząt

ŻEROWANIE **na dużym żywicielu**



- pasożytami zewnętrznymi stały się zwierzęta o całkiem odmiennym pochodzeniu
- najwidoczniej to popłaca i niełatwo się obronić
- mechaniczne pozbywanie się pasożyta stymuluje międzygatunkową kooperację

wyższy stopień pasożytnictwa to wniknięcie do wnętrza żywiciela

PENETRACJA żywiciela

skorupiak
Sacculina

na zewnątrz wyrasta
wół z gonadami

penetruje gospodarza
i namnaża się bezpłciowo

planktonowa
larwa

wstrzykuje
robakowate stadium
inwazyjne



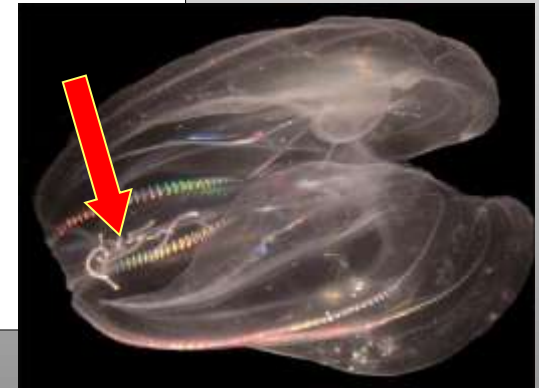
- penetracja ciała gospodarza niekiedy dokonuje się na podobieństwo roślin
- ale większość pasożytów zwierzęcych w całości wnika w gospodarza
- wykorzystując jego aktywność

zwykle stadium inwazyjne pasożyta jest zjadane

NIESTRAWIALNOŚĆ

pasożyta

- odróżnienie obiektów jadalnych od niejadalnych jest niezbędną umiejętnością zwierzęcia
- niestrawny pokarm może być pasożytem
- tak „wyścig zbrojeń” może się przenieść do wnętrza ciała lub komórki



pasożytnicze ukwiały *Edwardsiella*
w żebroplawie *Mnemiopsis*

"oszustwo" może działać na poziomie sygnalizacji międzyosobniczej

modraszek
Maculinea alcon
Lycaenidae

OSZUKAŃCZE

feromony pasożyta

gąsienicznik
Ichneumon



- gąsienice modraszków po okresie roślinożerności spadają na ziemię
- dzięki węglowodorowym feromonom są rozpoznawane przez mrówki jako ich larwy
- gąsienicznik wydziela feromon wywołujący wzajemną agresję robotnic i składa jaja

złożoność behawioru daje większe możliwości

EWOLUCYJNE

doskonalenie w oszustwie



kukulki ani
Crotophaga
przy wspólnym
gnieździe

Riehl (2010)



kukulka
Cuculus

- na rzecz pasożyta działa automatyzm zachowań ptaków
- a także wpajanie (*filial imprinting*)
- samice pierwotnych kukułek wspólnie wysiadują jaja

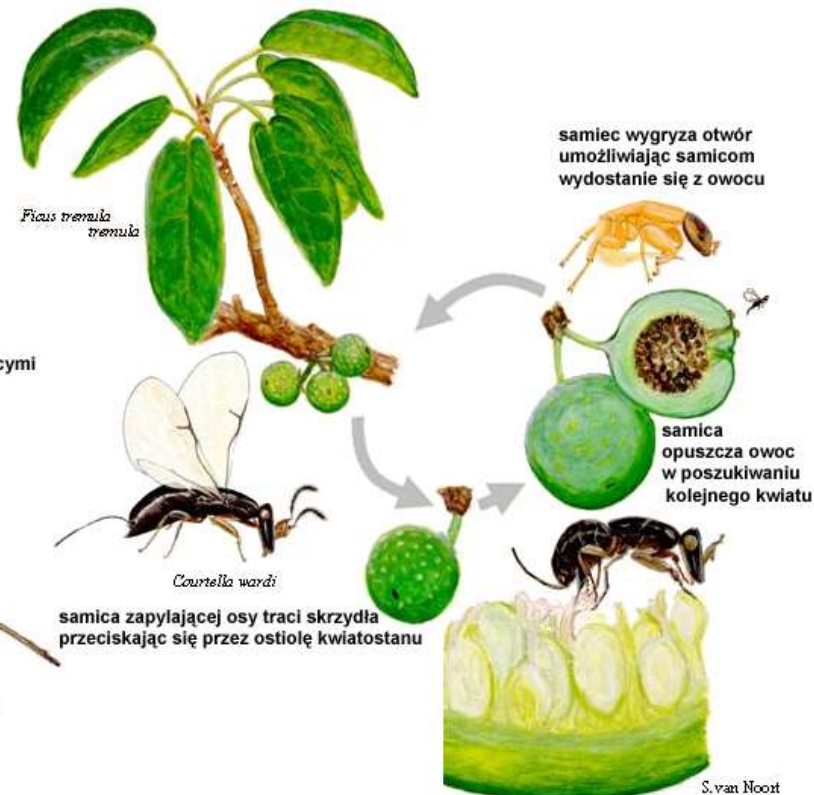


granica między współpracą a pasożytnictwem bywa nieostra

KOEWOŁUCJA

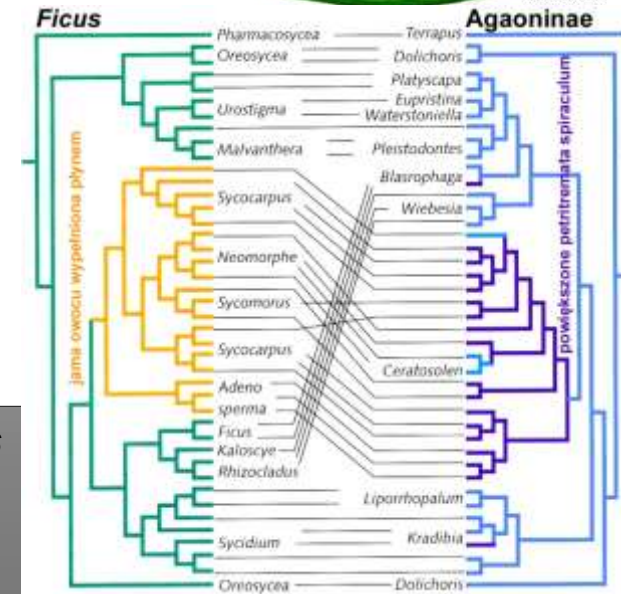
zależności

cykl życiowy
zapylających figi
os Agaoninae
i stowarzyszone gatunki



- układy zwierząt zapylających kwiaty z roślinami są niemal nierozzerwalne
- jako skutek długotrwałej ewolucji
- niekiedy rozszerzając się na wiele pięter piramidy pokarmowej

koewolucja os Agaonidae i figowców *Ficus*



SKUTKI

wyścigu zbrojeń

- konkurencja, zjadanie i pasożytnictwo
- to nieuchronne skutki współistnienia i ewolucyjnej osobności organizmów
- jako biotyczny czynnik selekcyjny dodatkowo napędzają ewolucję
- wymuszając działania zapobiegawcze