



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Ζωολογία II

Ενότητα 3^η. Ανοσία (Διάλεξη 1^η)

Σκαρλάτος Ντέντος, Επίκουρος Καθηγητής
Σχολή Θετικών Επιστημών
Τμήμα Βιολογίας

Ανοσία

Θα αναπτυχθούν τα εξής θέματα:

- Έμφυτη Ανοσία
 - Φλεγμονή
 - Ανοσία Ασπονδύλων
- Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Σκαρλάτος Ντέντος
(sdedos2biol.uoa.gr)



Σκοπός της διάλεξης

- Να παρουσιάσει τους μηχανισμούς έμφυτης και επίκτητης ανοσίας που έχουν τα ζώα (Σπονδυλόζωα και Ασπόνδυλα).
- Να παρουσιάσει την εξέλιξη των ανοσολογικών μηχανισμών που υπάρχουν στα Σπονδυλόζωα.
- Να παραθέσει βασικές έννοιες και γνώσεις που θα αποτελέσουν θεμέλιο για την κατανόηση περαιτέρω εξειδικευμένων μαθημάτων στα επόμενα εξάμηνα.



Προσδοκώμενα αποτελέσματα

Όταν θα έχετε ολοκληρώσει τη μελέτη του κεφαλαίου και του υλικού που παρουσιάζεται στη διάλεξη θα είσαστε σε θέση να:

- διακρίνετε τα βασικά χαρακτηριστικά της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας στα ζώα.
- περιγράψετε τις κυτταρικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την έμφυτη και επίκτητη ανοσολογική απόκριση.
- εξηγείτε την εξέλιξη των ανοσολογικών μηχανισμών στα Σπονδυλόζωα μέσω γενετικού ανασυνδιασμού.

Λέξεις – κλειδιά:

Έμφυτη και Επίκτητη Ανοσία.

Φαγοκύτταρα, Μακροφάγα, Β κύτταρα, Τ κύτταρα

Ανοσολογική απόκριση, Ανοσοσφαιρίνες, Κυτοκίνες, V(D)J ανασυνδυασμός.



Ανοσία – Γενικά 1/2

- **Ανοσία:** Η ικανότητα ενός ζώου να αναγνωρίζει ότι δεν είναι δικό του (nonself) και να προστατεύεται από αυτό
- Αναφορικά με τους μηχανισμούς ανοσίας
- τα ζώα διακρίνονται σε 2 κατηγορίες:
- Αυτά που έχουν **έμφυτη και επίκτητη** ανοσία (Σπονδυλόζωα).
- Αυτά που έχουν **μόνο έμφυτη** ανοσία (Ασπόνδυλα).



Δύο είδη ανοσίας - Χαρακτηριστικά

Έμφυτη

- Παρούσα από τη γέννηση
- Μη-ειδική για συγκεκριμένο παράσιτο.
- Ταχεία ανοσολογική απάντηση σε κάθε έκθεση.
- Δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση.
- Απουσία ανοσολογικής μνήμης.
- Βελτιώνεται έντονα από την παρουσία επίκτητης ανοσίας.

Επίκτητη

- Παρούσα μετά από έκθεση.
- Εξειδικευμένη.
- Παρουσία ανοσολογικής μνήμης.
- Αργή πρώτη ανοσολογική απάντηση.
- Ταχεία δεύτερη ανοσολογική απάντηση.



Ανοσία – Γενικά 2/2

Έμφυτη Ανοσία – Βασικά Στοιχεία

Φαγοκύτταρα που δρούν:

- 1) Αναγνωρίζοντας ότι δεν ανήκει στον οργανισμό (nonself)
- 2) Κάνοντας φαγοκυττάρωση

Επίκτητη Ανοσία – Βασικά Στοιχεία

Διακρίνεται σε:

- Χυμική απάντηση:
Περιλαμβάνει τα Β κύτταρα, τα Τ κύτταρα και τις ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα) .
- Κυτταρική απάντηση:
Περιλαμβάνει τα Τ κύτταρα και όχι τις ανοσοσφαιρίνες.



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες Αδιαπέραστες επιφάνειες

- Οι σκληρές, κερατινοποιημένες επιφάνειες της επιδερμίδας και τα περιβλήματα της
- Η μικροχλωρίδα των εσωτερικών οργάνων (έντερο)
- Οι εκκρίσεις των εξωκρινών αδένων
- Τα στρώματα βλέννας στις εξωτερικές επιφάνειες που περιέχουν:
- **Ανοσοσφαιρίνη Α**, μια εκκρινόμενη μορφή ανοσοσφαιρίνης στη βλέννα του εντερικού επιθηλίου και των εξωκρινών αδένων.
- **Λυσοζύμη**, μια πρωτεΐνη (Μορ. Βαρ. 17 kDa) που διασπά τους δεσμούς υδατανθράκων στις πεπτιδογλυκάνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των βακτηρίων



Λυσοζύμη



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

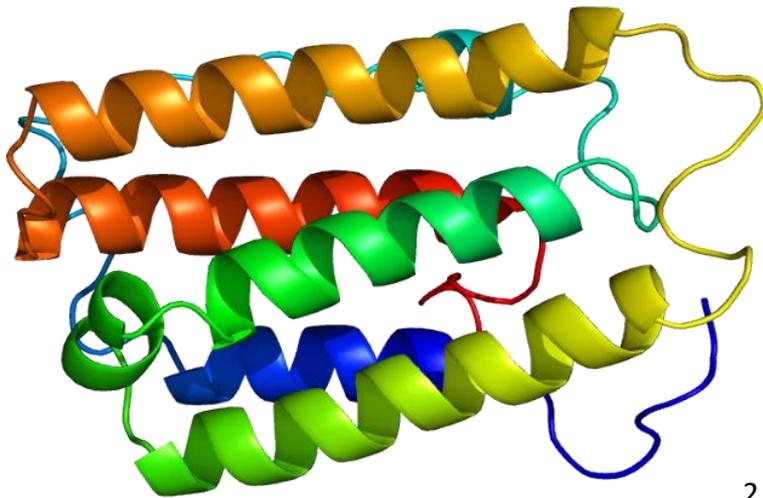
Πρωτεΐνες σήματα 1/2

- **Ιντερφερόνες:** Κατηγορία γλυκοπρωτεϊνών που ανήκουν στις **κυτοκίνες** και εκκρίνονται από κύτταρα των Σπονδυλοζώων σαν απάντηση στην παρουσία παθογόνων (και ιών). Επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (**φυσικά φονικά (NK) κύτταρα** και **μακροφάγα**).
- **Παράγων νέκρωσης καρκινικών όγκων (TNF)** (Μορ. Βάρος 26 kDa): Παράγεται από τα **μακροφάγα** και προκαλεί **πυρετό**, κυτταρική απόπτωση, φαγοκυττάρωση (βλέπε παρακάτω) και **φλεγμονή** (παραγωγή προσταγλανδινών).

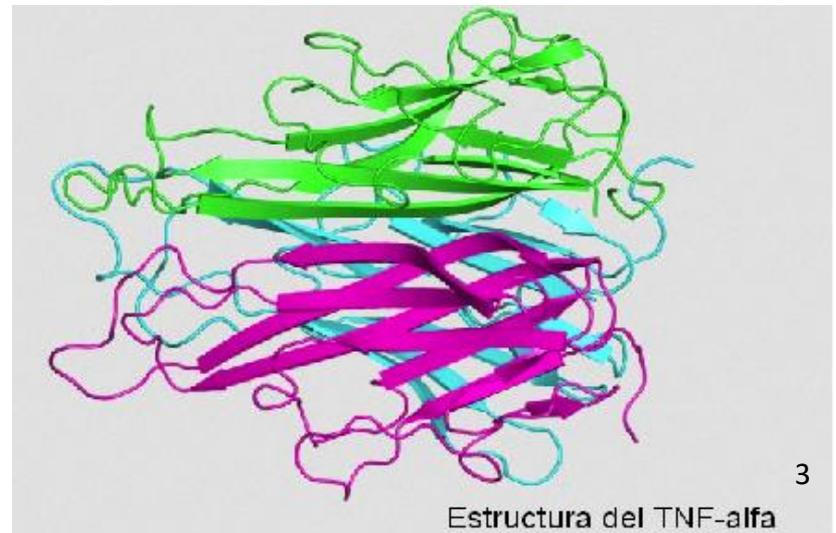


Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Πρωτεΐνες σήματα 2/2



Ιντερφερόνη



TNF



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Πρωτεϊνικά σύμπλοκα

Το Συμπλήρωμα: Μια ομάδα ενζύμων (πάνω από 25) που ενεργοποιούνται ως συνέπεια αντίδρασης του οργανισμού σε εισβολείς.

Έχουμε **2 οδούς** που έχουν πολλά κοινά και μη κοινά στοιχεία:

- Την **κλασική οδό** που εξαρτάται από αντισώματα και ανήκει στην **επίκτητη ανοσία** (βλέπε παρακάτω)
- Την **εναλλακτική οδό** που αποτελεί στοιχείο της **έμφυτης ανοσίας**.
- Λειτουργεί ως ένας καταρράκτης ενεργοποιήσεων και προκαλεί λύση των κυττάρων των εισβολέων, βακτηρίων ή ιών δημιουργώντας τρύπες στην κυτταρική μεμβράνη που οδηγούν σε λύση των κυττάρων των εισβολέων.
- Λειτουργεί επίσης στη διαδικασία του **οψωνισμού**
- Στην παραγωγή φλεγμονής και στην ενεργοποίηση άλλων ανοσολογικών αντιδράσεων.

Παρόμοιο σύστημα έχει ταυτοποιηθεί στα Καρκινοειδή (Αρθρόποδα).



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Αντιμικροβιακά πεπτίδια 1/2

- Μετά την ανακάλυψή τους στα **Ασπόνδυλα**, τα αντιμικροβιακά πεπτίδια έχουν βρεθεί και στα Σπονδυλόζωα.
- Εκκρίνονται από τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα αλλά και άλλα επιθηλιακά κύτταρα.
- Δεν εμφανίζουν υψηλή εξειδίκευση αλλά έχουν ειδική στόχευση για διαφορετικές ομάδες βακτηρίων.



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Αντιμικροβιακά πεπτίδια 2/2

- Δρουν είτε:

1) Δημιουργώντας πόρους στη μεμβράνη των βακτηρίων

2) Παρεμποδίζοντας μεταβολικούς μηχανισμούς στα βακτήρια

- Προκαλούν θανάτωση των βακτηρίων
- Στα Θηλαστικά ονομάζονται **Ντιφενσίνες** (defensins) ή Αμυντίνες
- Η παραγωγή και έκκριση των πεπτιδίων αυτών γίνεται όταν μια **μικροβιακή** ουσία ενεργοποιήσει ένα υποδοχέα της οικογένειας των **TLR υποδοχέων (Toll-like Receptor)**. Ο υποδοχέας αυτός ενεργοποιεί σηματοδοτικό μονοπάτι που προκαλεί την παραγωγή πεπτιδίου ειδικού για το **είδος του μικροβίου** που παράγει την ουσία.



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Φαγοκυττάρωση 1/2

- Είναι η διαδικασία αναγνώρισης και καταστροφής ουσιών που δεν είναι του ίδιου οργανισμού (**nonsel**).
- Συναντάται **σε όλα τα μετάρζωα** και αποτελεί **μηχανισμό διατροφής** για πολλούς **μονοκύτταρους οργανισμούς**.
- Αρχίζει με την **εγκόλπωση** του ξένου σώματος **σε κενοτόπιο**.
- Σύμπτωση **κενοτόπιου** με **λυσosώματα**.
- **Πρωτεόλυση** ξένου σώματος.
- Παραγωγή κυτοτοξικών **ROI** (ενδιάμεσες ενεργές ρίζες οξυγόνου) όπως υπεροξειδική ρίζα, υπεροξειδίο του υδρογόνου, ρίζα υδροξυλίου, ατομικό οξυγόνο.
- και **RNI** (ενδιάμεσες ενεργές ρίζες αζώτου) όπως μονοξειδίο του αζώτου, νιτρώδη και νιτρικά



Έμφυτη Ανοσία-Άμυνα σε πολλές βαθμίδες

Φαγοκυττάρωση 2/2

- Είδη φαγοκυττάρων στα Σπονδυλόζωα.
- Το **μονοπύρρηνο φαγοκυτταρικό σύστημα** (γνωστό και σαν δικτυοενδοθηλιακό σύστημα) περιλαμβάνει φαγοκυτταρικά κύτταρα που βρίσκονται σε **διάφορα σημεία** του σώματος.
- Το **σύστημα** αυτό διαχωρίζεται σε **κύρια** και **δευτερεύοντα** λεμφικά όργανα.
- **Κύρια λεμφικά όργανα** είναι ο **μυελός των οστών** όπου παράγονται τα φαγοκυτταρικά κύτταρα και ο **θύμος αδένας** όπου **ωριμάζουν** τα T κύτταρα.
- **Δευτερεύοντα λεμφικά όργανα** είναι εκεί που **δρουν** τα φαγοκυτταρικά κύτταρα δηλαδή οι **λεμφαδένες, η σπλήνα και η αμυγδαλή**.
- Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τα **μονοκύτταρα** και τα **μακροφάγα** στα παραπάνω όργανα καθώς επίσης και τα **κύτταρα του Kupffer** στους **κόλπους του ήπατος** και τα **μικρογλοιακά κύτταρα** στο **κεντρικό νευρικό σύστημα**.



Κύτταρα έμφυτης - επίκτητης ανοσίας

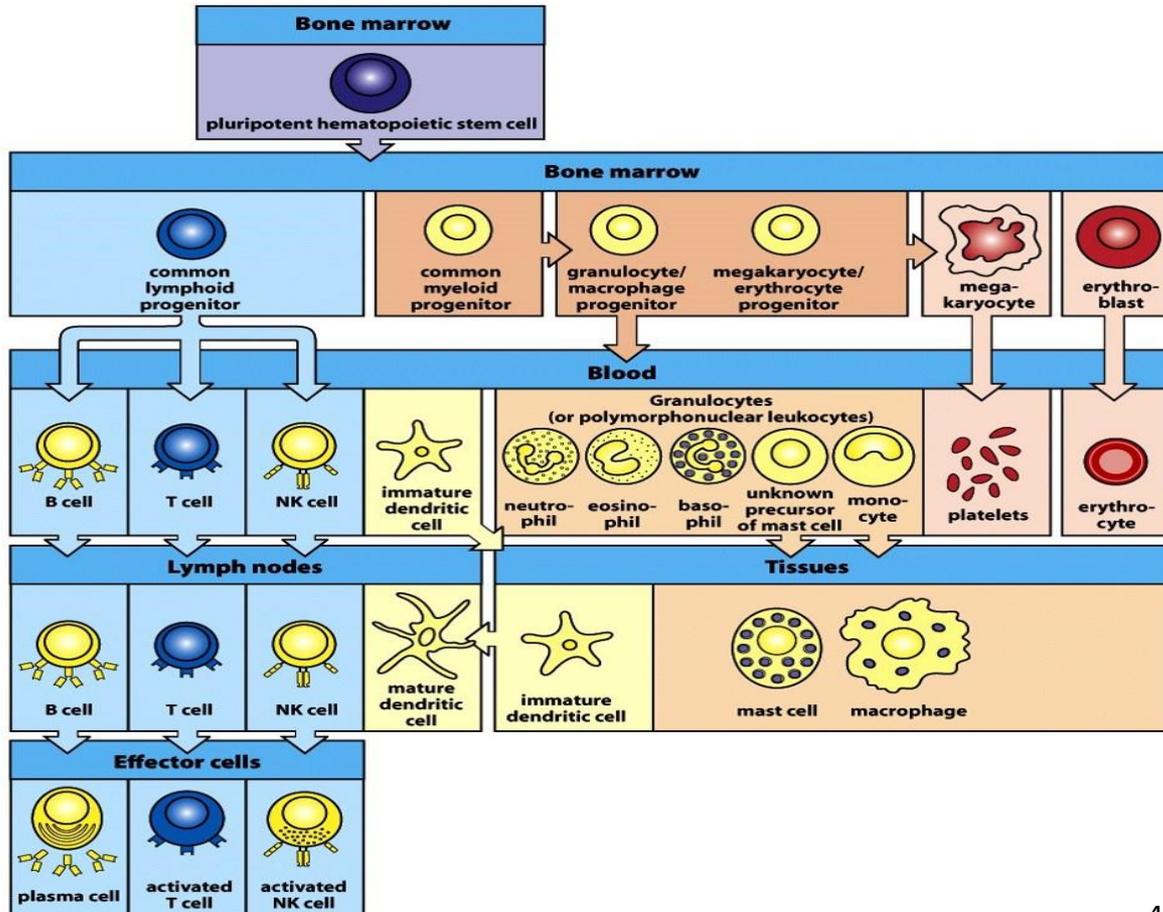


Figure 1-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Φλεγμονή

- Προστατευτικός μηχανισμός της έμφυτης ανοσίας με στόχο την κινητοποίηση των αμυντικών μηχανισμών κατά ενός εισβολέα και την επιδιόρθωση της βλάβης που προκαλεί
- Χαρακτηρίζεται από έκκριση κυτοκινών (TNF, IL-1) από τα μακροφάγα που προκαλούν:
 - 1) **Χαλάρωση** του επιθηλιακού ιστού στο σημείο της προσβολής για να γίνει διαπερατό σε λεμφοκύτταρα, σε αντισώματα και το συμπλήρωμα
 - 2) **Ευκολία διαπήδησης** του επιθηλιακού ιστού από τα **ουδετερόφιλα** και τα **μονοκύτταρα**.
- Συμμετέχουν κατόπιν μια ευρεία κατηγορία κυττάρων και ουσιών (πρωτεΐνες*, προσταγλανδίνες, λευκοτριένια, ισταμίνη) στην επιδιόρθωση της βλάβης που προκαλείται ανάλογα με τον τύπο εκδήλωσης της φλεγμονής...
- ***Μια τέτοια πρωτεΐνη είναι η CRP (c-reactive protein)...**



Η διαδικασία της φλεγμονής

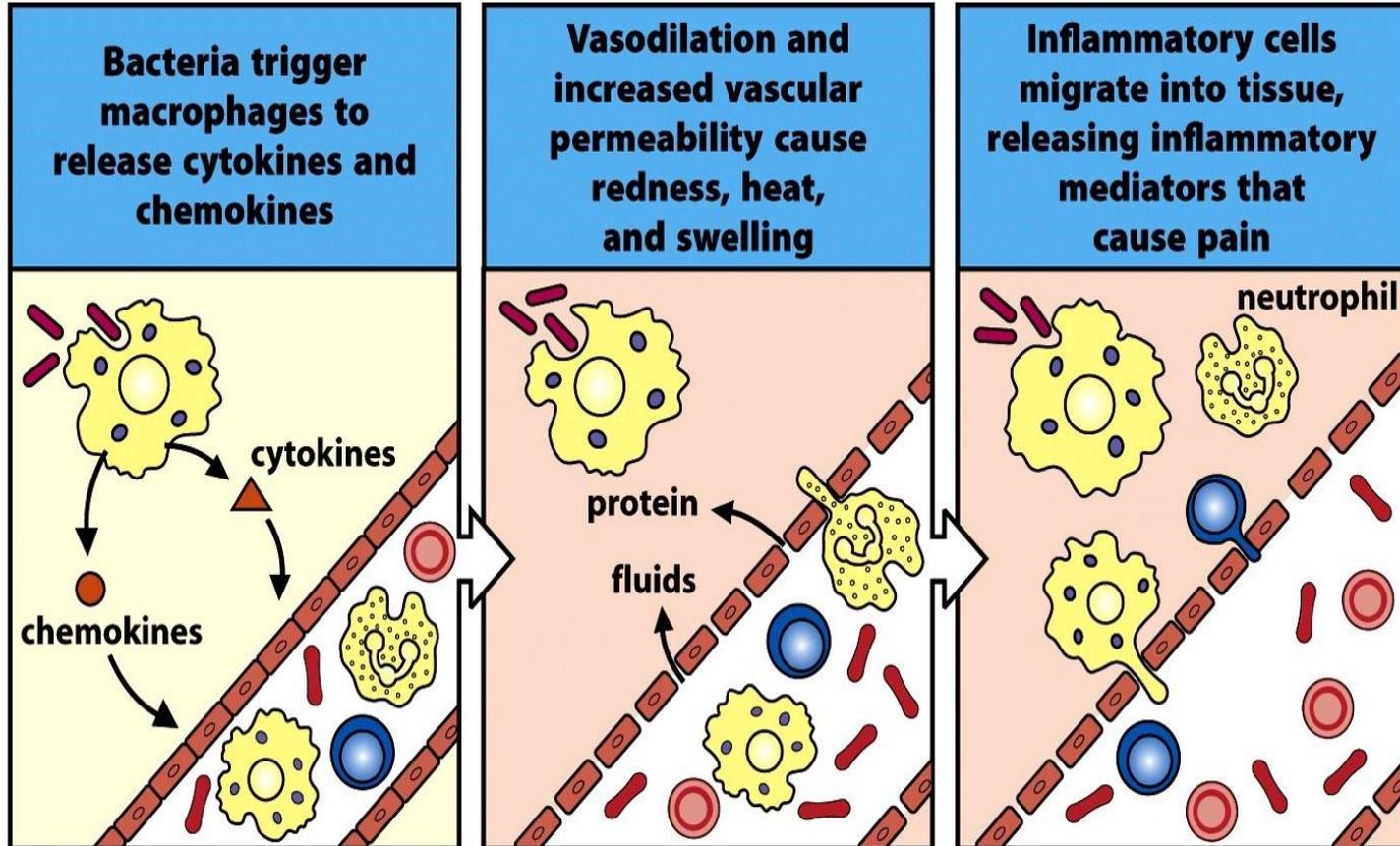


Figure 1-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

5



Διακρίνονται 4 εκδηλώσεις της φλεγμονής 1/2

Αναφυλακτική υπερευαισθησία:

- Αντίσωμα: Ανοσοσφαιρίνη IgE .
- Αντιγόνο: Εξωγενές.
- Αντίδραση σε: 15-30 λεπτά.
- Εμφάνιση: Πρήξιμο και ερύθημα.
- Διαμεσολάβηση από: Βασεόφιλα (ιστιοκύτταρα), ηωσινόφιλα.
- Κυτταρική επικοινωνία με: Αντισώματα.
- Παράδειγμα: Αντίδραση σε αλλεργιογόνα. Έκκριση ισταμίνης.

Κυτοτοξική υπερευαισθησία:

- Αντίσωμα: Ανοσοσφαιρίνη IgM και IgG.
- Αντιγόνο: Κυτταρική επιφάνεια.
- Αντίδραση σε: Λεπτά-Ώρες.
- Εμφάνιση: Κυτταρική λύση και νέκρωση (από αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα).
- Διαμεσολάβηση από: Αντισώματα, Συμπλήρωμα.
- Κυτταρική επικοινωνία με: Αντισώματα.
- Παράδειγμα: Αιμολυτική αναιμία.



Διακρίνονται 4 εκδηλώσεις της φλεγμονής 2/2

Υπερευαισθησία Ανοσοποιητικού:

- Αντίσωμα: Ανοσοσφαιρίνη IgG και IgM.
- Αντιγόνο: Διαλυτό.
- Αντίδραση σε: 3-8 ώρες.
- Εμφάνιση: Ερύθημα, οίδημα, νέκρωση.
- Διαμεσολάβηση από: Συμπλήρωμα, ουδετερόφιλα.
- Κυτταρική επικοινωνία με: Αντισώματα.
- Παράδειγμα: Ερυθηματώδης λύκος, αυτοάνοσα σύνδρομα.

Καθυστερημένου Τύπου Υπερευαισθησία:

- Αντίσωμα: Όχι.
- Αντιγόνο: Ιστοί και όργανα.
- Αντίδραση σε: 2-3 ημέρες.
- Εμφάνιση: Ερύθημα, ίνωση.
- Διαμεσολάβηση από: Μακροφάγα, Τ κύτταρα (T_H1).
- Κυτταρική επικοινωνία με: Τ κύτταρα.
- Παράδειγμα: Τέστ φυματίωσης.
- Κύτταρα T_H1 εκκρίνουν κυτοκίνες (IL-2, TNF, IFN- γ) που προσελκύουν άλλα κύτταρα και επιτρέπουν τη είσοδό τους ανάμεσα από τα επιθηλιακά κύτταρα.



Σύγκριση ανοσολογικών μηχανισμών Σπονδυλοζώων - Ασπονδύλων

Σπονδυλόζωα

Έμφυτη ανοσία
Αντιμικροβιακά πεπτίδια
Επίκτητη ανοσία
Φαγοκυττάρωση (Μακροφάγα κ.α)
Toll-like υποδοχείς
Κυτοκίνες
Απόρριψη μοσχεύματος
-
-

Ασπόνδυλα

Έμφυτη ανοσία
Αντιμικροβιακά πεπτίδια (+/?)
-
Φαγοκυττάρωση (Λεμφοκύτταρα)
Toll-like υποδοχείς
Κυτοκίνες (Μακροκίνες) (+/?)
Απόρριψη μοσχεύματος (+/-)
Μονοπάτι Φαινολοξειδάσης
Μελανοποίηση



Έμφυτη ανοσία Ασπονδύλων 1/2

Πιο συγκεκριμένα έχουν ταυτοποιηθεί οι εξής κύριοι μηχανισμοί:

- **Σύστημα συμπληρώματος-λεκτίνης:** Έχει ταυτοποιηθεί στα Καρκινοειδή
- **Σύστημα αντιμικροβιακών πεπτιδίων:** Κεκροπίνες, κερατοτοξίνες, μελιττίνη κ.α.
- **Σύστημα λεκτίνης:** Προκαλεί συγκόλληση των βακτηρίων κάνοντας ευκολότερη την φαγοκυττάρωσή τους
- **Σύστημα** αναγνώρισης βακτηρίων, μυκήτων και ιών μέσω ενεργοποίησης των **Toll-like υποδοχέων** και των πρωτεϊνών πρόσδεσης σε πεπτιδογλυκάνες: Οδηγεί στην παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων
- **Εκτενώς μελετημένο σύστημα στο κουνούπι.**



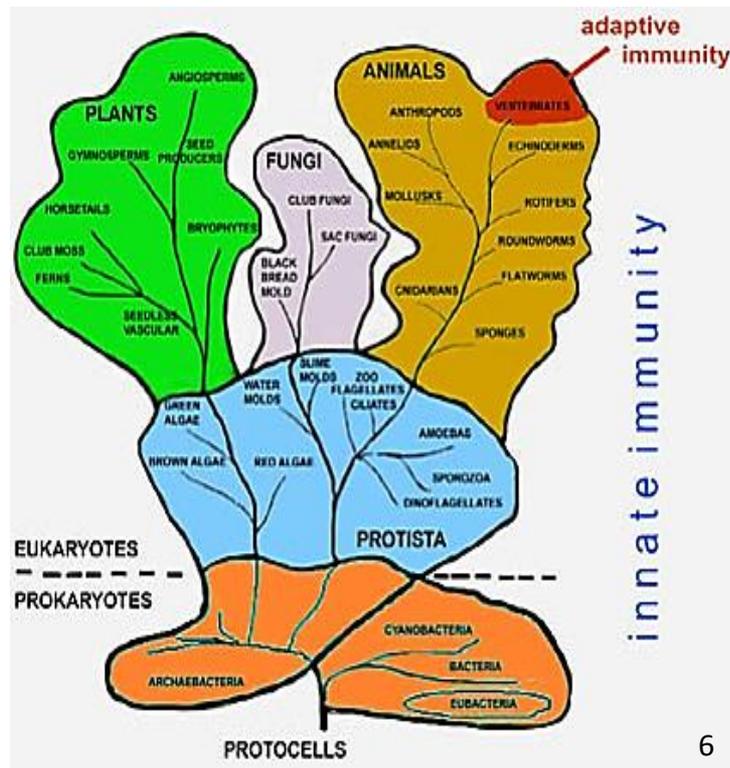
Έμφυτη ανοσία Ασπονδύλων 2/2

- **Σύστημα παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου**
- **Σύστημα φαγοκυττάρωσης (Κυτταρική απόκριση):** Μέσω λεμφοκυττάρων ή αμοιβαδοκυττάρων (πρωτεόλυση-ενεργές ρίζες οξυγόνου). Βακτήρια και μύκητες (<10 μm) σκοτώνονται με φαγοκυττάρωση.
- **Σύστημα έγκλεισης σε κύστη (Κυτταρική απόκριση):** Για εισβολείς που είναι πολύ μεγάλοι για φαγοκυττάρωση. Λεμφοκύτταρα περιβάλλουν τον εισβολέα και η **προφαινολοξειδάση** δημιουργεί μελανοποίηση.
- Ο σχηματισμός όζων γίνεται με συσσωμάτωση βακτηρίων και λεμφοκυττάρων που μελανοποιούνται και αποβάλλονται. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι προσταγλανδίνες.
- **Σύστημα πήξης της αιμολέμφου:** Παράγοντες πήξης που αναγνωρίζουν λιποπολυσακχαρίδια και β-1,3 γλυκάνες στην επιφάνεια εισβολέων.
- **Σύστημα ενεργοποίησης της προφαινολοξειδάσης:** Εξειδικευμένο σύστημα μελανοποίησης μέσω μετατροπής της τυροσίνης σε πολυμερή μελανίνης. Σχετίζεται με την πήξη της αιμολέμφου και οδηγεί στον εγκλεισμό του εισβολέα σε κύστες με δομή μελανίνης-πρωτεϊνών.



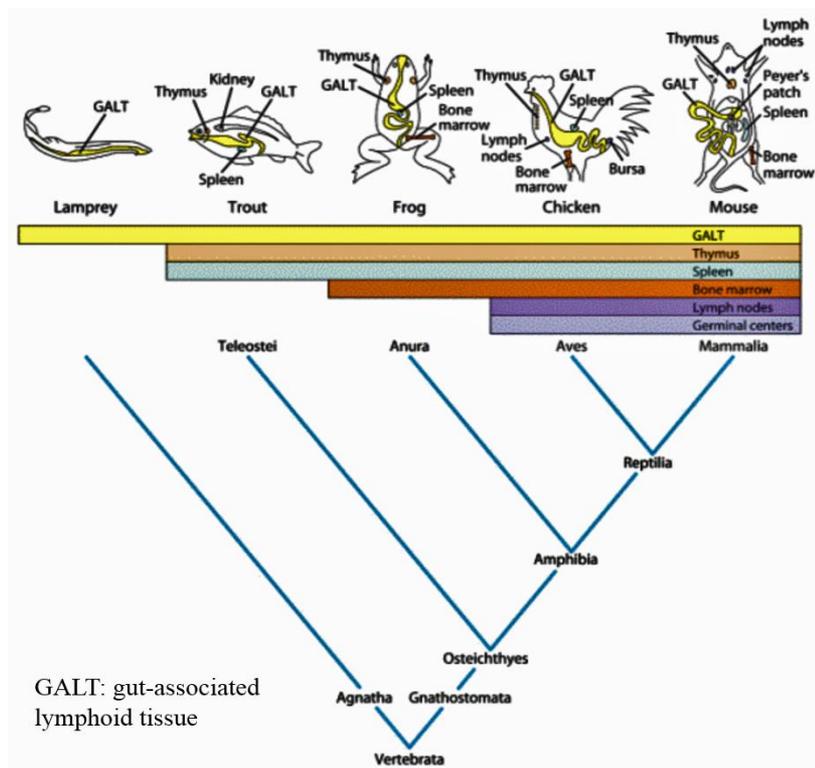
Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Έμφυτη-Επίκτητη Ανοσία



6

Εξέλιξη οργάνων που συμβάλουν στην ανοσία των Σπονδυλοζών



GALT: gut-associated lymphoid tissue

7



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

1/3

- Η **θυμο-εξαρτώμενη ανοσία** φαίνεται ότι εμφανίστηκε στο πρώιμο στάδιο εξέλιξης των Σπονδυλόζων περίπου **400 εκατομύρια χρόνια** πριν.
- Έτσι οι **Ομοταξίες Μυξίνοι και Πετρόμυζοι δεν έχουν θύμο αδένες** αλλά ούτε και **σπλήνα**. Ωστόσο, στα ζώα αυτά έχουν βρεθεί ιστοί με αιμοποιητικά κύτταρα στον πεπτικό τους σωλήνα αλλά και κύτταρα που έχουν ρόλο που μοιάζει με αυτό των Β και τα Τ κυττάρων.
- Στους **Χονδριχθές και τους Οστεϊχθές** υπάρχουν **3 είδη** βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (τάξεις) που διαφέρουν από τα 5 είδη βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (τάξεις) των Θηλαστικών. Οι Χονδριχθές και τους Οστεϊχθές έχει βρεθεί ότι **φέρουν την ομάδα ενζύμων του Συμπληρώματος**.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

2/3

- Στα **Άνoura Αμφίβια** έχουμε τις **πρώτες ενδείξεις** για την παρουσία **λεμφαδένων**. Στα **Αμφίβια** έχουμε παρουσία **2 τάξεων** ανοσοσφαιρινών, που μοιάζουν με τις τάξεις IgM και IgG των Θηλαστικών, αλλά και **παρουσία λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο του πεπτικού σωλήνα**.
- Στα **Ερπετά** έχουν βρεθεί **3 τάξεις ανοσοσφαιρινών** σε κάποια είδη και το ανοσοποιητικό τους σύστημα θεωρείται **πιο απλό** από αυτό των Πτηνών.
- Στα **Πτηνά** μια ιδιαίτερη εξειδίκευση του ανοσοποιητικού τους συστήματος αποτελεί ο **θύλακας του Fabricious (Bursa of Fabricious)** από το **B του οποίου πήραν το όνομά τους τα B κύτταρα**. Έτσι τα **Πτηνά** εμφανίζουν τη **διχοτομία του λεμφικού συστήματος** με τα δύο κεντρικά λεμφικά όργανα: 1) Το **θύμο αδέν** που επεξεργάζεται την κυτταρική ανοσία και 2) το **θύλακα του Fabricious** που επεξεργάζεται τη χυμική ανοσία.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

3/3

Βασικές αρχές

- Η **έμφυτη ανοσία** χρησιμοποιεί **υποδοχείς** που εκφράζονται απευθείας από τα γονίδια.
- Η **επίκτητη ανοσία** χρησιμοποιεί **υποδοχείς** (αντισώματα και υποδοχείς των Τ κυττάρων) που **δημιουργούνται** από **ανασυνδυασμό γονιδίων**.
- **Μέχρι πρόσφατα** θεωρούνταν ότι η **επίκτητη ανοσία εμφανίστηκε στα Γναθόστομα** ως αποτέλεσμα της δράσης των γονιδίων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες **RAG1 και RAG2**.
- Τώρα είναι πλέον γνωστό ότι **παρόμοιοι μηχανισμοί δημιουργίας υποδοχέων** υπάρχουν στα **Έντομα, στα Εχινόδερμα, στα Μαλάκια και στα Άγναθα**.
- Έτσι, η **επίκτητη ανοσία μέσω του V(D)J (Variable (Diverse) Joining) ανασυνδυασμού** είναι **μόνο μια από τις «λύσεις»** στο πρόβλημα της αναμονής εισβολής από ένα παθογόνο αίτιο.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 1/7

- Όλοι οι οργανισμοί έχουν μια μορφή άμυνας ενάντια σε έναν «εισβολέα». Για παράδειγμα, οι περιοριστικές ενδονουκλεάσες των βακτηρίων και οι μηχανισμοί προστασίας του γονιδιώματός τους μπορούν να θεωρηθούν ως μηχανισμοί άμυνας.
- Ένας άλλος μηχανισμός άμυνας που απαντάται σε φυτά, έντομα και θηλαστικά είναι τα **αντιμικροβιακά πεπτίδια**.
- Θεωρούνται ως **ο πλέον αρχέγονος** μηχανισμός άμυνας.
- Για παράδειγμα, μια κατηγορία αντιμικροβιακών πεπτιδίων, οι **ντιφενσίνες (defensins)**, απαντώνται με παρόμοια δομή σε αυτούς τους οργανισμούς. Στην *arabidopsis thaliana* έχουν βρεθεί 13 πεπτίδια, στην *Drosophila melanogaster* 15 πεπτίδια και στον άνθρωπο 21 διαφορετικά πεπτίδια να παράγονται από κύτταρα του πεπτικού επιθηλίου.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 2/7

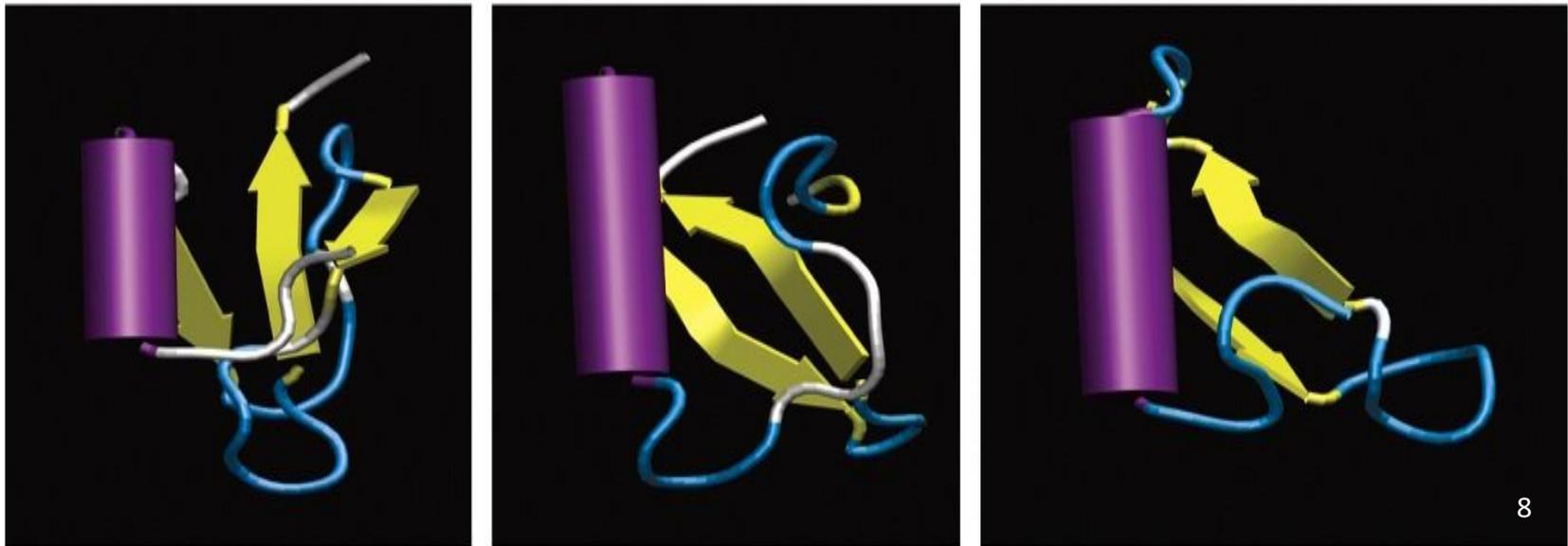


Figure 16-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 3/7

- Επειδή η έκφραση των αντιμικροβιακών πεπτιδίων είναι αποτέλεσμα γονιδιακής έκφρασης, θεωρήθηκε ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι που οδηγεί στην έκφραση αυτών των πεπτιδίων θα πρέπει να έχει **κοινή καταβολή**.
- Αυτό ισχύει για τους **υποδοχείς Toll** στους οποίους προσδένονται και ενεργοποιούν **λιποπολυσακχαρίτες** της κυτταρικής επιφάνειας κυρίως των **Gram-θετικών βακτηρίων** αλλά και **παθογόνοι μύκητες**.
- Η **ενεργοποίηση** αυτών των υποδοχέων γίνεται με **διαφορετικό τρόπο** στον άνθρωπο και τη δροσόφιλα αλλά έχει τα ίδια αποτελέσματα: **την έκφραση αντιμικροβιακών πεπτιδίων**.

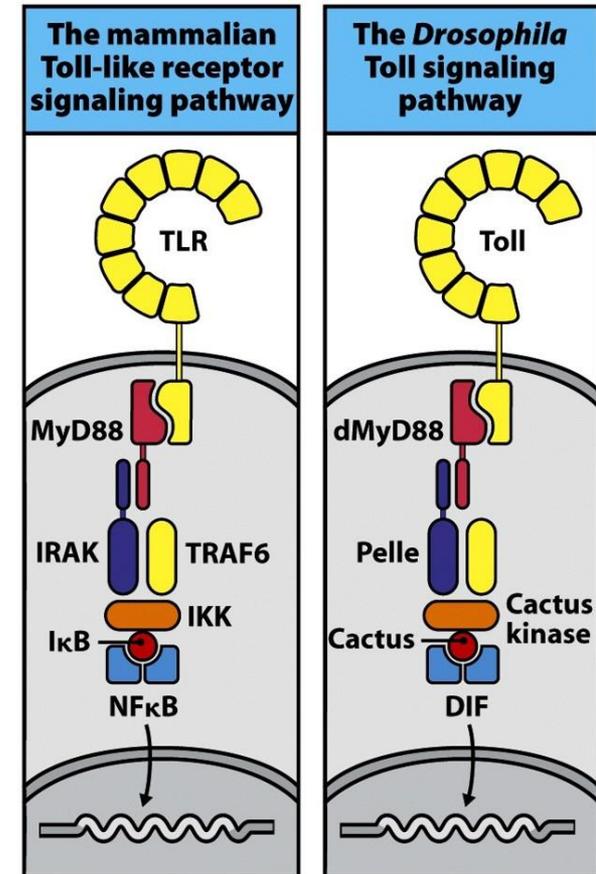


Figure 16-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 4/7

- Στον αχινό, ***Strongylocentrotus purpuratus*** έχουν βρεθεί **222 διαφορετικοί υποδοχείς Toll (TLR)**. Κάποιοι από αυτούς τους υποδοχείς φέρουν **διαφορές** σε περιοχές που ονομάζονται **Leucine-rich repeats (LLRs)** που σχετίζονται με την **ικανότητα αναγνώρισης παθογόνων**.
- Η παρουσία διαφορών στα **LLRs** δείχνει την ικανότητα διαφοροποίησης των μηχανισμών έμφυτης ανοσίας.
- Δεν είναι γνωστό αν όλοι οι υποδοχείς TLR του αχινού εκφράζονται **στο ίδιο κύτταρο ή σε διαφορετικά κύτταρα ο καθένας** και γίνεται επιλογή κλώνου όπως στην επίκτητη ανοσία.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 5/7

- Στη δροσόφιλα, τα **Gram-αρνητικά βακτήρια** αναγνωρίζονται από τον **Imd** σηματοδοτικό μονοπάτι που οδηγεί στην έκφραση των **αντιμικροβιακών πεπτιδίων**: **diptericin, attacin και cecropin**.
- Η πρωτεΐνη **PGRP** (peptidoglycan-recognition protein) και η πρωτεΐνη **TLR** ανήκουν στην **ίδια οικογένεια** αλλά δεν είναι γνωστός ο κοινός τους πρόγονος-πρωτεΐνη.

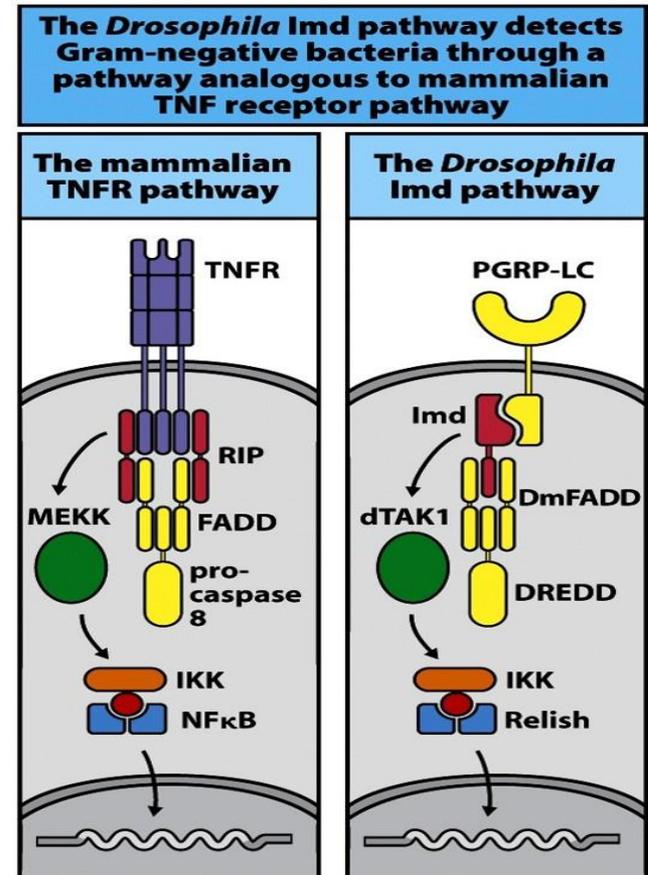


Figure 16-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

10



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 6/7

- Στα Εχινόδερμα έχει βρεθεί ένα σύστημα έμφυτης ανοσίας παρόμοιο με το Συμπλήρωμα: Στα ζώα αυτά έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία του παράγοντα C3 και του παράγοντα B αλλά δεν είναι γνωστή και εικάζεται η παρουσία του παράγοντα D, του παράγοντα I και του υποδοχέα του C3.
- Το ίδιο σύστημα απαντάται στα Ουροχορδωτά, ενώ στα Έντομα υπάρχουν πρωτεΐνες, όπως οι thioester-containing proteins (TEPs), που έχουν συγγένεια με τον παράγοντα C3.
- Αυτό σημαίνει ότι το Συμπλήρωμα εμφανίστηκε πριν το διαχωρισμό σε Πρωτοστόμια και Δευτεροστόμια.

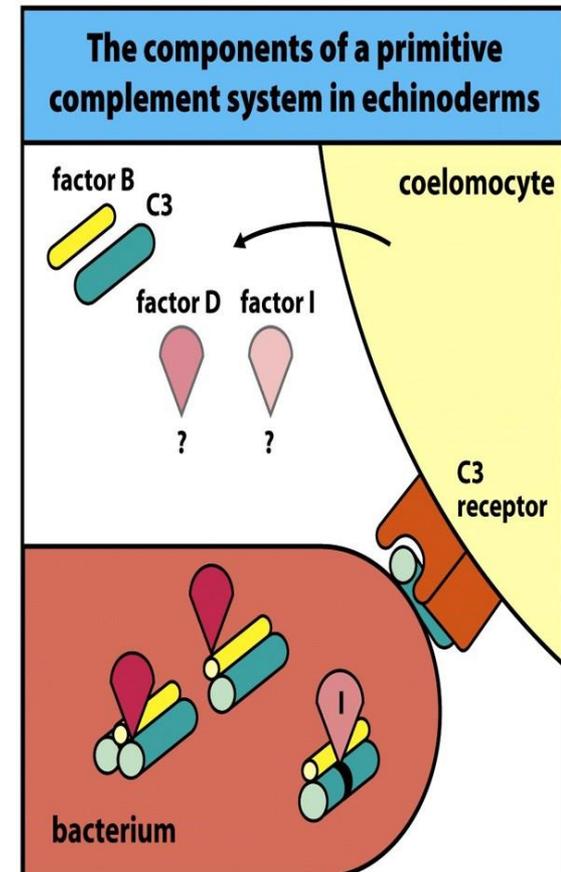


Figure 16-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της έμφυτης ανοσίας 7/7

- Στα Ουροχορδωτά έχει βρεθεί ένα διαφορετικό σύστημα ενεργοποίησης του Συμπληρώματος μέσω της δράσης μιας ομάδας πρωτεϊνών γνωστών ως **ficolins**.
- Το σύστημα αυτό υπάρχει σε όλα τα Σπονδυλόζωα. Οι **ficolins** ανήκουν στην οικογένεια των **MBL (mannose-binding lectins)** πρωτεϊνών.
- Οι **ficolins** προσδέονται πάνω στην επιφάνεια παθογόνων και μέσω των πρωτεϊνών **MASP (MBL-associated serine proteases)** γίνεται ενεργοποίηση του παράγοντα **C3** του Συμπληρώματος και ακολουθεί όλο το μονοπάτι αναγνώρισης και φαγοκυττάρωσης των παθογόνων.

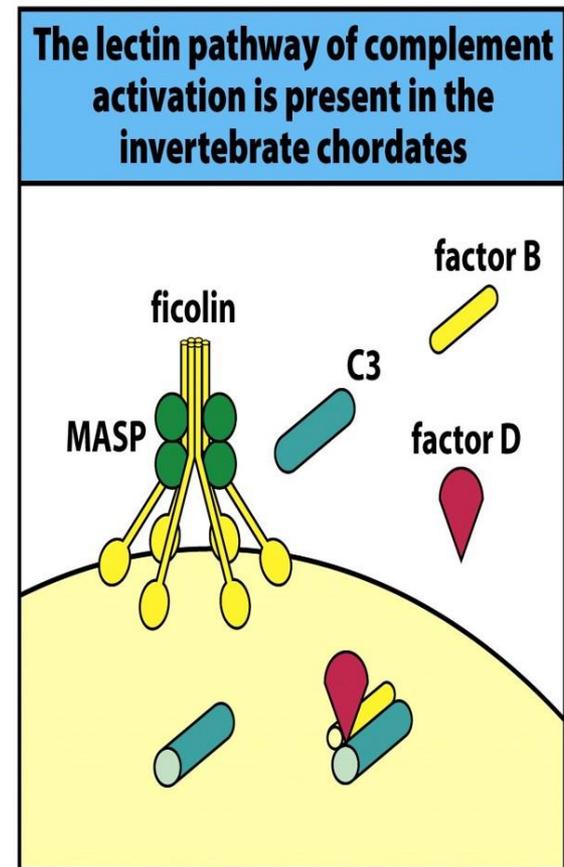


Figure 16-6 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

12



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

- Μερικοί από τους γνωστούς τρόπους εξέλιξης
 - της έμφυτης ανοσίας
- Ας δούμε τώρα τον τρόπο εξέλιξης της **επίκτητης ανοσίας**
 - στα Γναθόστομα



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 1/7

- Μια εντυπωσιακή **υπόθεση** σχετικά με τη **δημιουργία** του μηχανισμού επίκτητης ανοσίας μέσω του **V(D)J ανασυνδυασμού** είναι η εξής:
- Πιστεύεται ότι ένα μεταθετό στοιχείο (transposable element) εισήλθε στο γονιδίωμα ενός κυττάρου και εγκαταστάθηκε σε ένα γονίδιο που κωδικοποιούσε μια πρωτεΐνη που έμοιαζε με τις ανοσοσφαιρίνες.
- Ωστόσο, **δεν είναι γνωστό**:
 - 1) Τι γονίδιο ήταν αυτό;
 - 2) Τι κύτταρο ήταν αυτό στο γονιδίωμα του οποίου εισήλθε το μεταθετό στοιχείο;
 - 3) Σε ποιά ζώο έγινε αυτό;



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 2/7

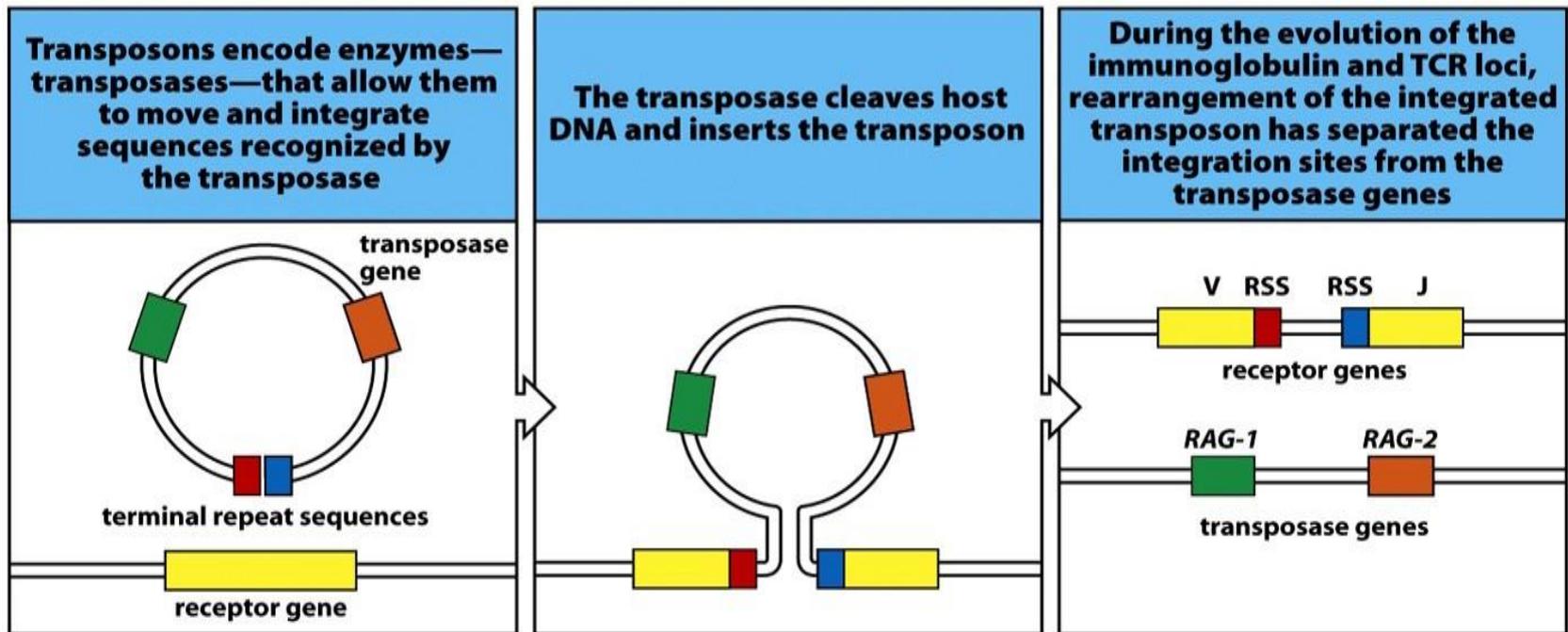


Figure 16-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

13



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 3/7

- Αλλά παρόμοιες διαφοροποιήσεις γονιδίων που προκαλούν τη δημιουργία **πολλαπλών πρωτεϊνικών ισομορφών** μέσω **εναλλακτικού ματίσματος** υπάρχουν και στα **Ασπόνδυλα**.
- Για παράδειγμα το **γονίδιο Dscam** της **δροσόφιλας** μπορεί να παράγει 38000 ισομορφές του, μέσω **εναλλακτικού ματίσματος**.
- Η **πρωτεΐνη Dscam** ανήκει στην **οικογένεια των ανοσοσφαιρινών** και πιστεύεται ότι δρα μέσω **μηχανισμού οψωνισμού** στη **δροσόφιλα**.
- Κάτι παρόμοιο έχει βρεθεί και με τις πρωτεΐνες **FREPs** στα **σαλιγκάρια**.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 4/7

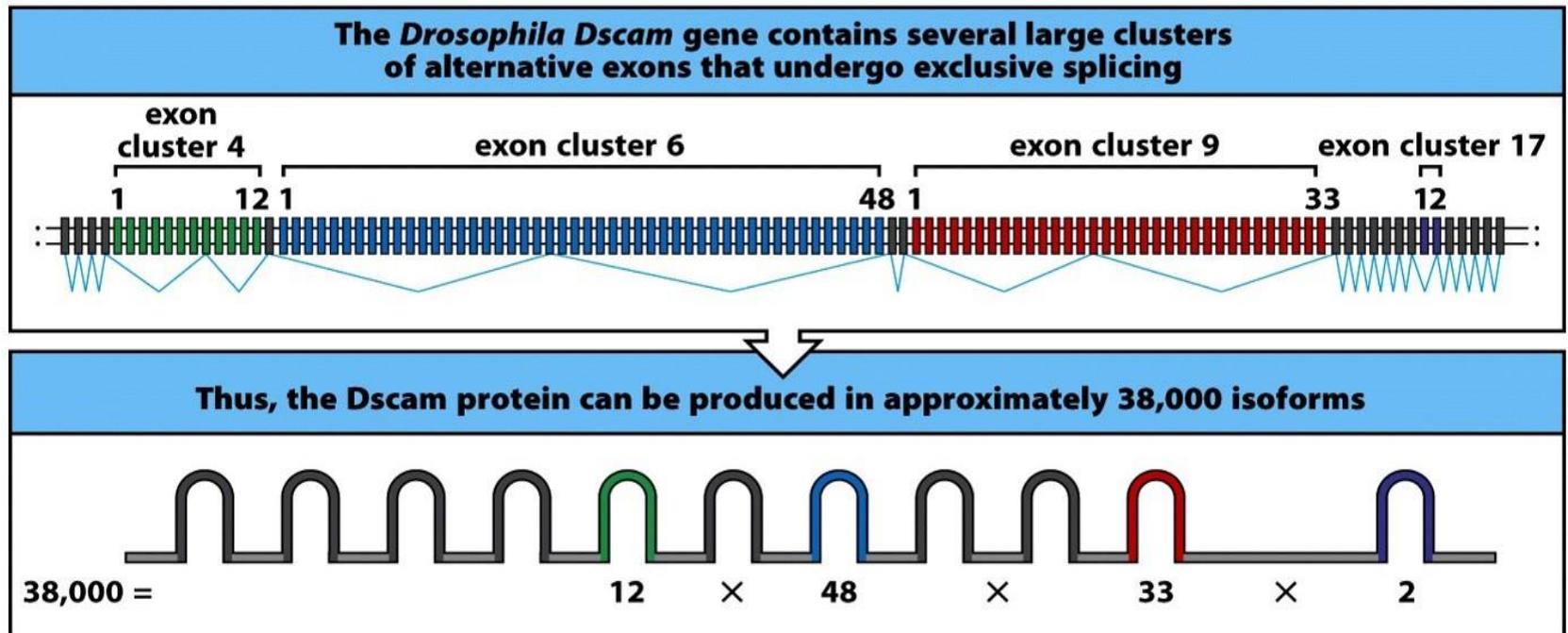


Figure 16-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

14



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 5/7

- Τα παραπάνω παραδείγματα **δεν φέρουν** τα χαρακτηριστικά του μηχανισμού επιλογής κλώνου.
- Ωστόσο στα **Άγναθα** εντοπίστηκε ένας τέτοιος μηχανισμός.
- Ο μηχανισμός αυτός βασίζεται στη δημιουργία ξεχωριστών υποδοχέων σε κάθε λεμφοκύτταρο που ονομάζονται variable lymphocyte receptors (VLRs) μέσω γονιδιακού ανασυνδυασμού. Οι υποδοχείς αυτοί **είτε βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη είτε εκκρίνονται**.



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 6/7

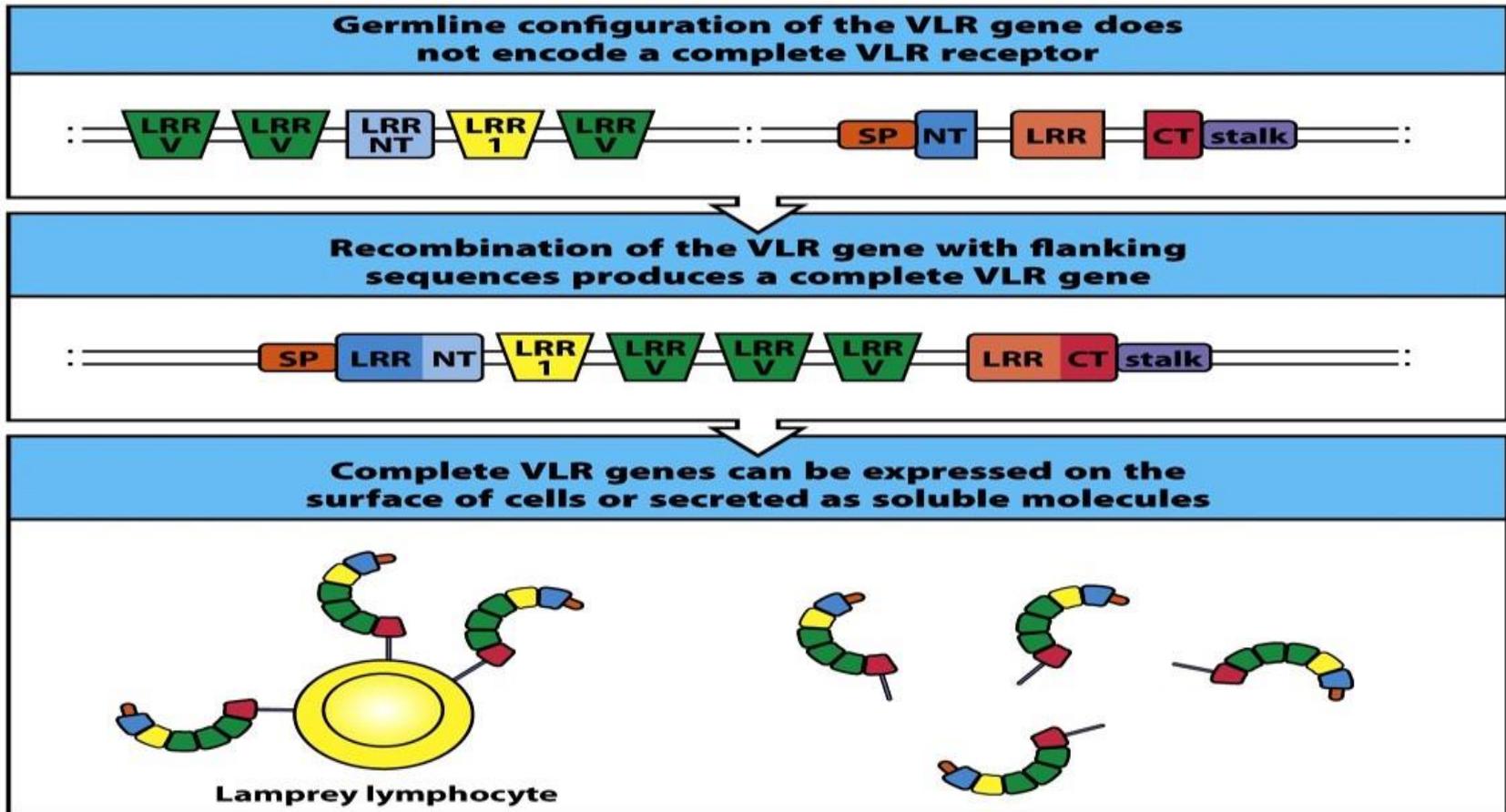


Figure 16-8 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



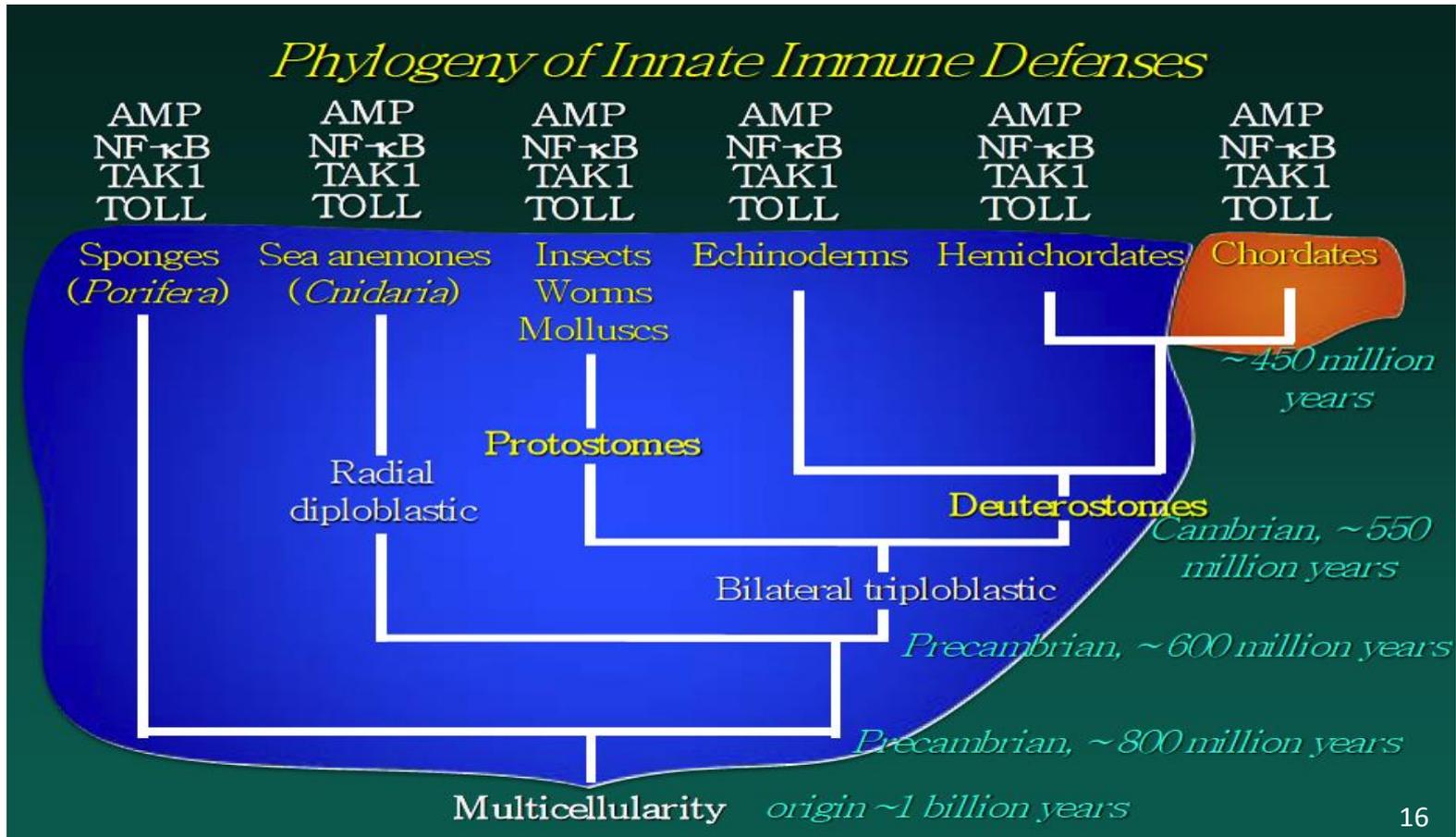
Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Εξέλιξη της επίκτητης ανοσίας 7/7

- Ας ξαναδούμε την **υπόθεση** σχετικά με τη **δημιουργία** του μηχανισμού επίκτητης ανοσίας μέσω του **V(D)J ανασυνδυασμού**:
- Το **μεταθετό στοιχείο** (transposable element) πιστεύεται ότι έφερε μια **μεταθετάση** που ήταν η **πρωταρχική μορφή της πρωτεΐνης RAG**. Όταν η πρωτεΐνη, άφησε πίσω της τις περιοχές **RAG μετακινήθηκε σε άλλο** χρωμόσωμας **RSS** (recombination signal sequence) από τις οποίες ξεκινά ο **ανασυνδυασμός των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών**.



Συντηρημένοι ενεργοποιητές και σηματοδοτικά μονοπάτια



16



Εξέλιξη ανοσολογικών μηχανισμών

Και για να έχουμε μια συνολική εικόνα ...

	<i>Drosophila</i> (insect)	Sea urchin (echinoderm)	Sea squirt (ascidian)	Lamprey (agnathan)	Shark (elasmobranch)	Carp (teleost)	Frog (amphibian)	Snake (reptile)	Chicken (bird)	Human (mammal)
Adaptive immunity	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Immunoglobulin rearrangement	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
VLR gene rearrangement	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Combinatorial T-cell receptor rearrangement	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Polymorphic MHC molecules	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Classical complement pathway	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C3 and factor B	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mannose-binding lectin	No	?	Yes	Inferred	Inferred	Yes	Inferred	Inferred	Yes	Yes
Ficolins	No	?	Yes	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Yes
MASPs	No	?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Toll-like receptors	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Antibacterial peptides	Yes	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Yes	Yes	Yes	Yes

Figure 16-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

17



Τέλος Παρουσίας



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα



Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Σκαρλάτος Ντέντος, Επίκουρος Καθηγητής. «Ζωολογία II. Ενότητα 3. Ανοσία (Διάλεξη 1η)». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <http://opencourses.uoa.gr/courses/BIOL1/>.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.



Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα

Χρήσης Έργων Τρίτων 1/3

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

Εικόνες

- **Εικόνα 1.** M. A. Clark Texas Wesleyan University. Σύνδεσμος: <http://whozoo.org/mac/Music/lysozyme.htm> Πηγή: <http://whozoo.org/mac/Music/index.htm>.
- **Εικόνα 2.** Copyright © 2007 - 2015 Creative Biomart. All Rights Reserved. Σύνδεσμος: http://www.creativebiomart.net/description_6858_12.htm Πηγή: <http://www.creativebiomart.net/>.
- **Εικόνα 3.** El text està disponible sota la Llicència de Creative Commons Reconeixement i Compartir-Igual; es poden aplicar termes addicionals. Vegeu les Condicions d'ús. Wikipedia® (Viquipèdia™) és una marca registrada de Wikimedia Foundation, Inc. Σύνδεσμος: <https://ca.wikipedia.org/wiki/TNF-%CE%B1>. Πηγή: <https://ca.wikipedia.org>.
- **Εικόνα 4.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 5.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.



Σημείωμα

Χρήσης Έργων Τρίτων 2/3

- **Εικόνα 6.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 7.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 8.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 9.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 10.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 11.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.



Σημείωμα

Χρήσης Έργων Τρίτων 3/3

- **Εικόνα 12.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 13.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 14.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 15.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 16.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.
- **Εικόνα 17.** Copyright © Garland Science 2008. Σύνδεσμος: <http://www.garlandscience.com/product/isbn/0815341237>. Πηγή: Immunobiology, 7ed. Ken Murphy, Paul Travers, Mark Walport, ISBN: 9780815341239.

