



Foto: www.pixabay.com

Immunitet

– viktigt för alla,
från bakterier till
människor

Text: Lars Hellman, professor i molekylär och jämförande immunologi
vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi, Uppsala universitet
E-post. lars.hellman@icm.uu.se

Varje dag har vi anledning att tacka vårt immunsystem för de aktiviteter som pågår, oftast i det tysta, för att försvara oss mot bakterier, virus och andra typer av parasiter. Vi är helt beroende av ett fungerande immunsystem då vi annars skulle avlida inom mindre än ett dygn till följd av massiva angrepp av olika infektiösa organismer. För att klara dessa uppgifter är vårt immunsystem mycket komplext och består av ett antal olika komponenter. Men komplexiteten är inte unik för ryggradsdjuren, som man länge trodde.

Vissa av immunsystemets komponenter har utvecklats sin specificitet under många miljoner år medan andra utvecklar specificiteten i individen efter att viruset eller bakterien kommit in i vår kropp. Vårt immunsystem brukar därför delas upp i två huvudgrenar för att vi enklare ska förstå hur det fungerar och regleras; *medfödd immunitet* och *adaptivt immunförsvar*.

Medfödd immunitet

Medfödd immunitet är ett system som saknar minne, går igång direkt vid kontakt med inkrätaren och har utvecklat sin specificitet under miljontals år. Denna del av immunsystemet består bland annat av ett antal lösliga molekyler. Några exempel är *lysozym*, ett enzym som bryter ned en peptidbindning i bakteriers cellvägg, *lactoferrin*, ett protein som binder järn med hög affinitet och därmed gör det mindre tillgängligt för bakterier, samt ett antal *antimikrobiella peptider*

som attackerar membran hos bakterier, virus och vissa parasiter. Dessa antibakteriella peptider är ofta 30–40 aminosyror långa och positivt laddade. När de binder till bakteriens cellmembran uppstår hål i membranet som ofta leder till bakteriens död. De antibakteriella peptiderna lämnar däremot vanligtvis våra cellmembran relativt intakta, eftersom våra membranytor till skillnad från de bakteriella inte är negativt laddade.

I det medfödda försvaret ingår också komplicerade system för igenkänning av främmande molekylära mönster. Här spelar så kallade *Toll-likareceptorer* en viktig roll. Dessa finns på ytan av olika celltyper som är inblandade i immunförsvaret. De Toll-likareceptorerna känner igen en mängd för oss främmande molekylära mönster. Det gäller till exempel cellväggskomponenter från bakterier och svampar, sockernehållande fetter, så kallade lipopolysackarider, från gramnegativa bakterier, fimbrier från bak-

terier, dubbelsträngat RNA och modifierat enkelsträngat RNA, som är karaktäristiskt för virus, samt många andra molekyler som vi under år miljoner lärt oss att de signalerar förekomst av främmande potentiellt infektiösa organismer.

Förutom de Toll-likare receptorer och flera andra, listan kan göras ganska lång, har vi ett antal cellgrupper som är viktiga komponenter i det medfödda försvaret. De viktigaste är två grupper av storätare, så kallade fagocyter: *makrofager* och *neutrofila granulocyter*. De senare är de mest talrika vita blodkropparna i vårt blod. Dessa två cellgrupper har förmågan att sluka bakterier, immunkomplex och sammanklumpade virus och därmed rensa dem ur cirkulationen genom att ta upp och innesluta dem i små bubblor i cellen för avdödning och nedbrytning.

Det adaptiva immunförsvaret

Det så kallade adaptiva immunförsvaret består framför allt av två huvudtyper av lymfocyter: *B-lymfocyter* och *T-lymfocyter*. B-lymfocytens främsta uppgift är att producera immunoglobuliner eller antikroppar, som de också kallas. T-lymfocyterna har mer skiftande uppgifter. Cytotoxiska T-lymfocyter (mördar-T-celler) ska till exempel döda celler som blivit infekterade med virus eller andra intracellulära parasiter medan hjälpar-T-celler ska hjälpa B-celler och mördar-T-celler att aktiveras och dela sig. Hjälpar-T-cellen fungerar här som det adaptiva immunsystemets dirigent. Den styr utvecklingen av både vårt antikropps-försvaret och av mördarcellerna.

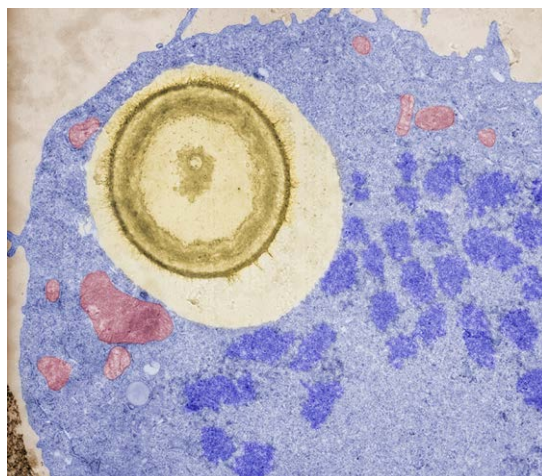
En mycket viktig egenskap hos det adaptiva försvaret är att det har minne. Kroppen kommer ihåg om vi har sett viruset, bakterien eller parasiten vid ett tidigare tillfälle och går till attack snabbare, med mycket större kraft och med högre specificitet än vid första infektionstillfället. Detta är också anledningen till att vaccinering lönar sig.

Alla däggdjur som studerats har visat sig ha ett immunsystem bestående av både ett adaptivt system, med B- och T-celler, och ett medfött försvaret.

Autoimmuna bakterier

Studier av immunitet har tidigare främst inriktats på oss människor och några få modellorganismer, till exempel mus och råtta. Intresset börjar nu också styras mot att försöka förstå hur det fungerar hos andra, oss mer avlägset besläktade, djurgrupper. Nyligen har det visats att även bakterier har ett relativt komplicerat immunförsvaret.

Vi ser främst bakterier som infektiösa organismer men de behöver också försvara sig. De lever ofta i miljöer fulla av virus, så kallade bakteriofager, som snabbt kan slå ut en hel population av bakterier om de får härja fritt. Ett försvars-



En makrofag (ljusblå) har slukat jästsvampen *Cryptococcus neoformans* (gul).

system som bakterier använder sig av bygger på DNA-klyvande enzymer, så kallade restriktionsenzymer, vilka används flitigt inom rekombinant DNA-teknologi. Restriktionsenzymerna klipper inkommande fag-DNA sekvensspecifikt men lämnar värdcellens DNA intakt, då det skyddas genom metylering. Utöver detta system har nyligen ett antal andra system upptäckts som visar hur komplext även bakteriernas immunsystem är. Ett av dessa bygger på aktivering av toxiner i infekterade bakterieceller, vilket gör att de dör genom självmord, liknande apoptos hos virusinfekterade celler hos däggdjur.

Bakterier har dessutom något som kallas *CRISPR-Cas-systemet*, som kan liknas vid vårt adaptiva försvar. Detta system har minne och kan döda inkommande fager sekvensspecifikt. Systemet har fått mycket stor uppmärksamhet då det kan användas för att göra mycket specifika DNA-förändringar, som att slå ut eller korrigera gener, även i mycket komplexa och stora genom. Systemet bygger på att bakterien kopierar en bit av fagens DNA och sätter in den i en typ av minneskasset i sitt eget DNA. Bakterien gör sedan korta kopior av detta DNA i form av RNA som fungerar som målsökande robotar mot allt inkommande DNA. Hittar systemet dessa sekvenser rekryteras DNA-nedbrytande enzymer till platsen, så kallade nukleaser (Cas), som tuggar sönder det inkommande DNA:t. Problemet är bara att i cirka 20 procent av fallen klistrar bakterien in en del av sitt eget DNA i kassetten och bakterien blir då autoimmun: Nukleaserna kastar sig över cellens DNA och dödar cellen. Att även bakterier har ett adaptivt immunförsvaret och att de kan bli autoimmuna är något som för bara några år sedan skulle ha setts som science fiction.

Tusentals varianter

Man trodde alltså länge att bara ryggradsdjur har ett adaptivt immunförsvaret men så visade det sig ►

att det även finns hos bakterier, om än relativt primitivt. Mer eller mindre komplexa system för att skapa varianter av molekyler som känner igen främmande mönster, så kallad variabilitetsgenerering, har nyligen också upptäckts hos andra djurgrupper än ryggradsdjur. En molekyl som hos oss finns uttryckt i hjärnan, DSCAM, är i bananflugan använd som en högvariabel molekyl för igenkänning av främmande strukturer.

Vårt immunsystems antikroppar beräknas ha en variabilitet på cirka 10^{14} , vilket innebär att de kan anta 100 000 miljarder olika former, medan bananflugans DSCAM verkar kunna tillverkas i minst 38 000 olika varianter. I bananflugan sker variabilitetsskapande främst genom så kallad differentiell splicing, det vill säga på RNA-nivå, medan våra antikroppars variabilitet ligger på DNA-nivå, där omflyttningar av DNA-bitar ger en permanent förändring i B-cellens eller T-cellens DNA. Så skillnaden mellan vårt och bananflugans variabilitetsska-

pande är stor i både antalet och mekanismen men både vi och bananflugan har variabilitet.

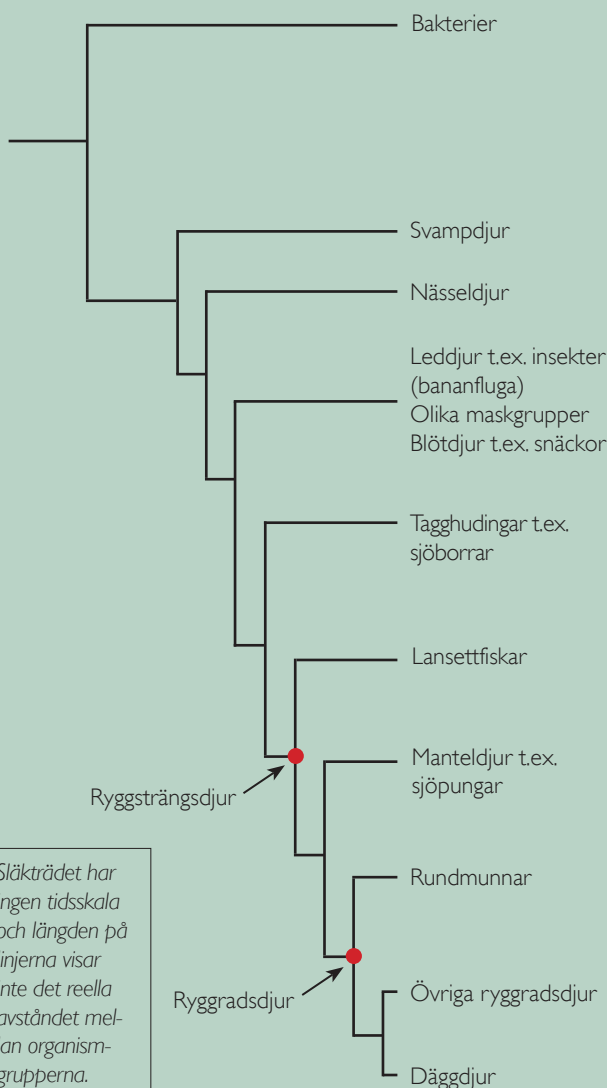
Variierande molekyler har även hittats i snäckor, där fibrinogen-liknande molekyler med relativt stor variabilitet har identifierats och karakteriserats. Sjöborrar har en annan typ av molekyl med stor variabilitet och lancettfisken ytterligare en.

Funktionsdriven evolution

Ett mycket intressant system, som åtminstone ytligt liknar vårt adaptiva immunsystem, har upptäckts hos rundmunnarna. Dessa fiskar, vilka saknar riktiga käkar, separerades under evolutionen från andra ryggradsdjur för cirka 550 miljoner år sedan, under tidig kambrium. Till rundmunnarna räknas till exempel nejonöga. Rundmunnarna har utvecklat ett adaptivt immunsystem med lymfocyter och antikroppar. Rundmunnarnas antikroppar har dock ett

Figuren nedan ger en översikt av det som tas upp i artikeln och kan fungera som stöd vid läsningen.

Urval av organismgrupper



Medfödd immunitet

Bakterier har:

Restriktionsenzymer som klipper sönder virus-DNA.

Toxiner som aktiveras och medför att infekterade bakterier dör genom självmord.

Många flercelliga organismer har:

Proteiner och peptider som skyddar mot virus, bakterier och parasiter; t. ex. lysozym, lactoferrin och antimikrobiella peptider.

Toll-lika receptorer för igenkänning av främmande molekylära mönster.

Fagocyterande celler liknande de makrofager och granulocyter som finns hos ryggradsdjur.

Adaptivt immunförsvar

Bakteriers anpassning:

CRISP-Cas-systemet finns hos bakterier. Bitar av virus-DNA som infekterat cellen sparas och motsvarande RNA-sekvenser bildas som fungerar som målsökande robotar mot virus-DNA. Virus-DNA, som identifierats, bryts ner av nukleaser.

Olika organismers anpassningar:

Variabla antikroppslänkande och antigenbindande molekyler för igenkänning av främmande strukturer finns hos:

- Bananflugan (DSCAM) Variationen bildas på RNA-nivå.
- Snäckor
- Sjöborrar
- Lansettfiskar
- Rundmunnar (VLR) VLR finns i olika varianter och liknar strukturmässigt Toll-lika receptorer. Funktionsmässigt liknar VLR-B våra antikroppar och VLR-A och VLR-C våra T-cellsreceptorer.
- Däggdjur (antikroppar) Variationen bildas på DNA-nivå.

Alla ryggradsdjur har lymfocyter:

- T-lymfocyter (cytotoxiska T-celler; T-hjälparceller och T-minnesceller)
- B-lymfocyter bildar antikroppar.



Rundmun (havsnejonöga)
Foto: Drow male, Wikimedia Commons

ursprung i en helt annan molekyl än våra antikroppar och har fått namnet "Variable leukocyte receptors" (VLR). Dessa antigenbindande molekyler har en variabilitet som är nästan identisk med våra antikroppar, det vill säga cirka 10^{14} . De är däremot inte uppbyggda av immunoglobulin-liknande domäner utan av en struktur som bygger på repetitioner av aminosyran leucin.

Dessa VLR-molekyler liknar därigenom strukturmässigt en annan immunmolekyl, de Toll-likareceptorerna som nämndes tidigare.

Olika varianter av VLR-molekylerna har nu karaktäriserats relativt ingående. VLR-A och VLR-C liknar funktionsmässigt våra T-cellsreceptorer. VLR-B liknar istället våra antikroppar, främst immunoglobulin M (IgM) då de båda bildar pentamerer, som kan klumpa ihop antigen för lättare upptag av fagocyter. Nyligen har en studie också visat att de strukturer på influensavirusets yta som känns igen av musens antikroppar och rundmunnens VLR-B är nästan identiska. Det här är kanske ett av de vackraste och mest tydliga exemplen på så kallad konvergent, funktionsdriven evolution. Rygggradsdjur med käkar och sådana utan käkar har uppenbarligen båda utvecklat mycket liknande system, som funktionellt visats sig vara näst intill identiska, men med helt olika molekyler som startmaterial. Sammanfattningsvis kan sägas att molekyler med variabilitet är betydligt mer spridda genom djurriket än man tidigare trott men att startmolekylerna för dessa system kan vara mycket olika.

Till skillnad från de antikropsliknande molekylära system, som utvecklats oberoende av

varandra och relativt sent under evolutionen, har vi vissa molekyler som är mycket kraftigt konserverade och finns representerade bland nästan alla multicellulära organismer. Det har till exempel visat sig att Toll-likareceptorer finns i nästan alla huvudgrupper av multicellulärt liv. Till dessa kan läggas flera intracellulära signalmolekyler som deltar i signalering från Toll-likareceptorer och funktionellt relaterade receptorer.

Antimikrobiella peptider är också närvarande i nästan alla multicellulära organismer, vilket tyder på att de dök upp mycket tidigt under evolutionen. De är dock korta och relativt olika i struktur och därför mer svåra att följa bioinformatiskt. Deras aminosyrasekvens förändras snabbt, vilket gör det svårare att spåra dem evolutionärt genom så kallad sekvenslikhet. Utifrån funktionen har man dock lyckats hitta dem i de flesta multicellulära organismer.

En pågående process

Vi behöver alla ett varierat och kraftfullt immunförsvar. Många molekyler inom det medfödda försvaret är mycket gamla och starkt konserverade och denna del av försvaret är också med största sannolikhet den äldsta grenen av vårt immunsystem. Det adaptiva försvaret har däremot troligtvis uppkommit många gånger och i väldigt skilda skepnader under evolutionens gång. Olika molekyler verkar här relativt oberoende av varandra ha drivits till att fungera som antikropsliknande molekyler. Ett tryck från infektiösa organismer genom ett konstant "arms race" har troligtvis varit en kraftigt bidragande orsak till utvecklandet av dessa antikropsliknande molekylära system. När de infektiösa organismerna utvecklar förmåga att överlista immunsystemet anpassas immunsystemet relativt snabbt för att möta nya modifierade patogener, en process som ständigt pågår, lika aktiv idag som under miljarder år av evolution.

Immunologilabbar nu på Bioresurs hemsida

En stor del av innehållet under Bioresursdagarna 2015 för gymnasielärare, som ägde rum i Uppsala i november förra året, handlade om immunologi. Lars Hellman föreläste och flera laborationer med koppling till immunologi genomfördes av deltagarna. Immunologiska begrepp diskuterades och sorterades, fagocytos av jäst studerades med egna granulocyter (se bild), den bakteriedödande effekten hos lysozym undersöktes och förekomsten av ägg i livsmedel spårades med hjälp av så kallad dubbel immunodiffusion, med mera.

Försöket med granulocyterna beskrivs i en artikel i Bi-lagan nr 3 2006 (se hemsidan) och en reviderad instruktion tillsammans med instruktioner till fler immunologilaborationer finns på hemsidan i anslutning till detta nummer, Bi-lagan nr 1 2016.

