

15.1 Immuunsüsteemi arengust

Peremehe kaitse- ja parasiidi vastupanumehhanismid on arenenud arvatavasti sellest hetkest peale, kui üks liik esimest korda asus parasiteerima teist liiki, oletatavasti toimus see sadu miljoneid aastaid tagasi. Arvatakse, et algselt oli immuunsüsteemi ülesanne iseenda (*self*) rakkude eristamine võõrastest (*non-self*), sissetungivatest liigikaaslaste rakkudest. Hiljem lisandus sellele patogeenide äratundmise ja tõrjumise funktsioon. Parasiitidest on saanud peremehe keskkonna lahutamatu osa, kelle vastu on pidevalt vaja kaitsemehhanisme uuendada. Niipea, kui peremees asus ennast kaitsma parasiidi vastu, asus viimane omakorda arendama vastupanu peremehe kaitsele.

Self vs non-self

Levinud on valearusaam, et kaitseks on võimelised vaid selgroogsed loomad, hästi arenenud ja efektiivsed kaitsemehhanismid patogeenide vastu on ka selgrootutel. Mõned kaitsemehhanismid on fülogeneetiliselt väga vanad ja loomariigis üldlevinud, samas on mõned aspektid omased vaid selgroogsetele loomadele.

15.2 Peremehe kaitseüsteem

15.2.1 „Mina“ versus „mitte-mina“, immuunvastuse algatamine

Selleks, et olla võimeline kaitsma oma organismi patogeenide eest tuleb osata eristada oma rakke võõrastest. Äratundmises on olulised antikehad (komplekssed glükoproteiinid), mis asuvad rakkude pinnal. Primaarne äratundmissüsteem kõigi rakkude pinnal on vahendatud teatud valkude poolt (aglutiniinid, kekropiinid ja lektiinid). Teine äratundmissüsteem baseerub retseptoritel, mis asuvad valgete vererakkude pinnal. Selgroogsetel on sellele lisaks keerukas enda äratundmissüsteem, mis hõlmab raku pinnamarkereid – suurt koosobivus kompleksi (inglise k. *major histocompatibility complex – MHC*). See tähendab, et peremehe rakkude pinnamembraanis peavad olema geeniproductid, mida kodeerivad kaks polümorfset lookuste gruppi – MHC klass 1 (olemas kõikidel adultide rakkudel) ja MHC klass 2 (osadel adultide rakkudel). Selliste pinnamarkerite olemasolu annab rakule väga spetsiifilise „allkirja“ (inglise k. *signature*), mis tuntakse ära kaitsemehhanismide poolt. Võõraste pinnaantigeenide olemasolu või sobivate MHC- „allkirjade“ puudumine viib kaitsemehhanismide käivitamisele ja rakk hävitatakse.

MHC

Kui kude on ära tuntud kui kehavõõras, võidakse selle vastu algatada immuunreaktsioon. Selline vastus võib olla mitmesugune, laialt jagatakse immuunvastus kaheks: rakuliseks (hõlmab vere- ja teisi rakke) ja humoraalseks (hõlmab ühendeid, mis liigivad vabalt veres ja kehavedelikes). Algne reaktsioon võõrale koele on lokaalne paistetis ja lokaalsete kaitsega seotud rakkude

agregeerumine. Selline reaktsioon tekib seoses rakkudevahelise signalisatsiooniga, samas võivad parasiidid neid signaale mõjutada.

Tabel 1. Immuunsüsteemi evolutsioon.

Evolutsiooni aste või valikusurve	Immunoloogiline ülesanne
ainuraksed	äratundmine ja eristamine
Hulkaksed (ka kolooniad moodustavad loomad)	Koesobivussüsteem, äratundmine ja lühiajaline mälu
Mesoderm ja ringeelundkond, toitumis- ja kaitsfunktsioonid eraldi	Vabalt ringlevad eritüübilised vereraku, rakuline immuunsus ja erütrotsüüdid
Pikaealisuse ja organismi kompleksusega kaasnevad viirushaigused ja vähk	Oma rakkude jälgimine tabamaks nakatunuid või vähirakke
Protovertebraatide eellased	Suuremad eristamise ja äratundmise oskused?
Madalamad selgroogsed: suuremad kehamõõtmed, pikem eluiga ja väiksem järglaste arv võrreldes selgrootutega	Lümfotsüüdid, lümfoidne kude ja antikehade introduktsioon (IgM), pikaajaline mälu
Maismaa asustamine, eksponeerits kiirgusele ja kõrgema vererõhuga ringesüsteemi areng	Luuüdi, enamantikehade klasse, T ja B lümfotsüüdid, keerulisemad lümfoidsed organid
Amnioidid (reptilid, linnud, imetajad) kellel puudub vabalt elav vastsevorm	Immuunvastusega seotud rakkude keerukamaks muutumine, mis võimaldab efektiivsemat immuunsüsteemi tööd
Endotermia, mis pakub patogeenidele paremad elutingimused	Suureneb immuunsüsteemi efektiivsus, integreeritud rakuline ja humoraalne vastus, tootmiskeskused sekundaarsetes lümfoidses organites, lümfisõlmed
Vivipaarsus, ema-loote interaktsioon	Veelgi suurem immuunsüsteemi keerukuse aste, vältimaks loote äratõukereaktsiooni

15.2.2 Rakkudevaheline signaliseerimine immuunvastuse ajal

Nii selgroogsetel kui ka selgrootutel on olemas koetüüp (tavaliselt valgelible), mille esmane ülesanne on kontrollida spetsiaalsete kaitserakkude käitumist ja produktsiooni. Selgroogsetel tähendab see muuhulgas instruksioone kõrgelt spetsiifiliste antikehade tootmiseks rakkudele mis kunagi otseselt patogeeniga kokku ei puutu. Lokaalsemas mõttes dikteerivad signaalid selle, milline immuunvastus tuleb toota kohe pärast parasiidiga kokkupuudet. Kommunikatsioonis osalevad pinnaretseptorid ja spetsiifilised immuunrakkude poolt vabastatavad molekulid. Peremehe rakk võib nakkuse korral aktiveerida erinevaid retseptoreid erineval tasemel – seega võib üks rakk signaliseerida erinevast olukorrast. Kõige olulisemad keemilised signaalid võib jagada kahte

Rakkudevaheline side

rühma – tsütokiinid ja hormoonid. Võrreldes selgrootutega on nende signaalide mitmekesisus teadaolevalt palju suurem selgroogsetel.

15.2.3 Tsütokiinid

Tsütokiinid on polüpeptiidid, mida vabastatakse erinevate aktiveeritud immuun- ja mitte-immuunrakkude poolt (kaasa arvatud endokriinsed näärmed), mis reguleerivad peremehe kaitsereaktsioone nii selgroogsetel, kui ka selgrootutel. Eksisteerib neli põhilist tüüpi erinevate mõjudega tsütokiine.

Tabel 2. Tsütokiinide tüübid.

Tüüp	Funktsioon
Interferoonid	Keha kaitsmine viiruste vastu
Interleukiinid (17 erinevat)	Juhivad teiste rakkude jagunemist või diferentseerumist. Rakuliste protsesside võimendamine või pärssimine
Kolooniaid stimuleerivad faktorid	Luuüdi jagunemine ja diferentseerumine, määravad erinevate valgete vereliblede taseme
Kasvaja nekroosifaktorid α ja β ning kasvufaktorid	Vahendavad puletikuprotsessi ja tsütokiinide vastuseid

Enam on neid uuritud selgroogsetel, kuid ka selgrootutel on vähemalt kolm tüüpi juba teada, selgrootute interleukiin IL-1 on mitmekesiste funktsioonidega:

Interleukiin

- stimuleerib fagotsütoosi ja hemotsüütide proliferatsiooni;
- soodustab hemotsüütide agregatsiooni, mis viib kehavõraste kudede kapseldamiseni;
- mõnede rakutüüpide suhtes on tsütotoksiline;
- muudab soonte permeaablust, mis tagab kaitsemehhanismidele parema juurdepääsu kehavõrastele kudedele.

15.2.4 Teised immuunvastuses osalevad keemilised ühendid

Selgroogsete valgeliblel on pinnaretseptoreid paljude hormoonide, neuropeptiidide ja neurotransmitterite (sealhulgas steroidide, epinefriini - adrenaliini, ja noradrenaliini, endorfiinide, enkefaliinide ja teiste) jaoks. Kortikosteroidid, enorfiinid ja enkefaliinid on erilise tähtsusega parasiidi keskkonnas, kuivõrd omavad peremehe immuunsüsteemile supressiivset mõju. Tsütokiinide ja hormoonide poolt vahendatud süsteemid võivad omavahel mitmel viisil interakteeruda. Näiteks vererakkudest pärinevad interleukiinid võivad

kortikosteroidide produktsiooni suurendada või vähendada, samas kui ajuripatsist või neerupealsetest pärit interleukiinid mõjutavad valgete vererakkude hulka ja aktiivsust.

15.3 Kaitsesüsteemid

Kehavõõra koe äratundmisele järgnevad kaitsereaktsioonid võib jaotada kaheks. **Adaptiivne ja mitteadaptiivne immuunvastus**
 Esiteks on mitte-spetsiifiline, innaatne immuunvastus (nimetatakse ka „loomulik“, „mitte-adaptiivne“), selline vastus aktiveeritakse paljude parasiitide vastu, kellel on suhteliselt üldised kaitsemehhanismid. Innaatsel vastusel ei ole mälu, või on see väga lühiajaline, seega ei ole seda tüüpi immuunvastus efektiivsem siis kui sama parasiit hiljem uuesti ründab.

Teiseks immuunfunktsiooni osaks on esile kutsutud, adaptiivne (nimetatakse ka „spetsiifiline“) immuunvastus. Sellist tüüpi kaitse on spetsiifiline kindlate parasiitide vastu, omab mälu, mis tagab peremehele kaitse parasiidi vastu pärast esmakordset nakatumist.

Vahe kahe kaitsesüsteemi vahel on osaliselt taksonoomiline. Erinevate innaatsete kaitsemehhanismide olemasolu on teada kõikidel hulkraksetel, samas on pikaajalise mäluuga immuunsüsteem ja spetsiifiliste antikehade (immunoglobuliinide) tootmine teada ainult selgroogsetel.

15.3.1 Mittespetsiifiline immuunvastus

Nii rakuline kui humoraalne mittespetsiifiline immuunvastus on laialt levinud nii **Rakuline immuunvastus**
 selgrootutel kui selgroogsetel. Rakuline vastus hõlmab kolme reaktsiooni:

- fagotsütoos;
- makrofaagid;
- kapseldamine.

Kõiki neid reaktsioone vahendavad valged vererakud, mille eellasteks võivad olla fagotsüütsed rakud, mis vastutavad rakusisese seedimise ja toidu transpordi eest. Selgrootutel ja selgroogsetel toimub fagotsütoos sarnaselt – fagotsüüdid liiguvad võõrobjekti suunas ja haaravad selle endasse ning lagundavad. Makrofaagid on suured granulaarsed rakud, mis suudavad ära tunda ja hävitada kehavõõraid rakke, vabastades samal ajal tsütotoksiine, mis kinnituvad parasiitsele rakule ja tekitavad poore. See viib raku paisumisele ja lõhkemisele seoses vee osmootsele sissetungile või raku funktsioonide lakkamisele seoses metaboliitide kaoga. Kapseldamine tähendab kehavõõra koe ümbritsemist tiheda rakukihiga. Parasiidi surma võib sellisel juhul põhjustada lihtsalt keskkonnast eraldamine, kuid reeglina on see vaid vastuse esmane staadium. Kapseldamisele järgneb lüütiliste

ensüümide – peroksidaasi ja lüsotsüümi vabastamine, mis hakkavad parasiiti aktiivselt lagundama.

Humoraalne vastus sisaldab toksiine, mis on permanentselt olemas mõnede loomade kudedes, etendades kaitset kiskjate ja parasiitide vastu, näiteks paljudel käsnadel ja tunikaatidel, aga ka taimtoidulistel putukatel, kes säilitavad kudedes toidust saadud toksilisi ühendeid. Üldiselt võib aga öelda, et humoraalne vastus seisneb nii selgrootutel kui selgroogsetel valkudes, mis liibuvad võrkehadele ja agregeeruvad nendega (nt aglutiniinid, lektiinid), antibakteriaalsetes peptiidides (nt defensiinid) ja paljudes laiaspektriga ensüümides (lüsotsüümid). Vaatamata sellele, et paljusid humoraalse vastuse osasid kirjeldatakse kui antibakteriaalseid, võivad paljud olla efektiivsed ka hulkraksete parasiitide vastu. Humoraalne vastus aktiveeritakse koheselt pärast infektsiooni tuvastamist rakkude poolt, kui see kestab vaid mõned päevad. Aglutiniinid võivad üles näidata teatavat spetsiifilisust mõnede markerite vastu ja ka lühiajalist mälu (mõned nädalad), seda on näidatud limustel ja putukatel.

15.3.2 Adaptiivne immuunvastus

Adaptiivne immuunvastus tähendab kõrgelt spetsiifilise vastuse tootmist mingi kindla parasiidi antigeeni vastu. Sellega käib kaasas peremehe immuunsüsteemi omadus säilitada väikest spetsiifiliste rakkude populatsiooni, millel on spetsiifilisus kindlale antigeenile, isegi siis kui parasjagu infektsiooni ei ole. Selline immunoloogiline mälu võimaldab hilisema taasnakkuse korral reageerida kiiresti ja spetsiifiliselt.

Nii palju kui teada, on adaptiivne immuunvastus omane vaid selgroogsetele ning seda käsitletakse kui suurt läbimurret parasiitide vastases võitluses.

Näide 1. Kui rotte nakatada nematoodiga *Nippostrongylus brasiliensis*, siis selle parasiitse ussi larvid jõuavad soolde ja saavutavad seal suguküpsuse, munema hakkavad viiendal päeval pärast infektsiooni. Munade produktsioon saavutab tipu üheksandal päeval ja langeb siis järsult. Kahekümne ühe päeva pärast on kõik valmikud soolest kadunud. Juhul, kui neid nakatatud rotte taasnakatada larvidega, saavutavad vaid vähesed isendid suguküpsuse ja nakkus on organismist kadunud juba kümnendal päeval.

Leukotsüütide membraani retseptorid ja antikehad sisaldavad ühist struktuurset üksust – immunoglobuliini domääni. Selgroogsetel on antud üksuses suur mitmekesisus, mis tuleneb suure tõenäosusega mitmest geeni duplikatsioonist ja järjestikkuse divergeerumisest ühisest eellasliinist. Mitmed rakutüübid on kaasatud:

Mononukleaarsed fagotsüüdid (monotsüüdid). Erinevates selgroogsete Monotsüüdid

kudedes paiknevad erinevad valgeliblede vormid, muuhulgas monotsüüdid (imetajatel), millest arenevad kudede makrofaagid. Need tunnevad ära teatavaid antigeenide molekule ja kui leitud antigeenid ei ole vastavuses MHC allkirjaga, mis vastaks peremehe rakule, siis rünnatakse rakku. Lisaks fagotsüteerimisele võivad makrofaagid teisi rakke hävitada toksilisi sekreteerides ühendeid. Makrofaagide tsütotoksilisus võib avalduda läbi proteolüütiliste ja teiste tsütolüütiliste ensüümide vabastamise või toksiliste reaktiivsete hapniku ning lämmastikuühendite vabastamise. Hapniku vaheühendid moodustuvad juhul kui ensüümid redutseerivad hapniku superoksiidaniooniks. See omakorda toodab toksilist vesinikperoksiidi ja hüdroksüülradikaale. Veres paiknevad monotsüüdid toodavad peroksidaasidest veelgi toksilisemaid oksüdante. Lämmastiku vaheühendid moodustuvad ensüümi lämmastikhappe süntaasi toimel, mis seob hapniku lämmastikuga arginiinist selleks, et toota toksilist lämmastikoksiidi. Teatavatel tingimustel võivad hapniku ja lämmastiku vaheühendid omavahel interakteeruda ja toota veelgi toksilisemaid peroksünitraate. Need ühendid on äärmiselt oksüdeerivad ja nende ilmumist immuunvastuse käigus käsitletakse kui oksüdatiivset purset, need ühendid on võimelised kahjustama hulkrakseid parasiite nagu näiteks nematoodid, niitusside larvid ja *Schistosomas' e* tserkaarid.

Neutrofiilid. Kõige tavalisem tüüp leukotsüüte veres, lühiealised, kuna surevad niipea, kui on võõrkeha fagotsüteerinud. On võimelised tootma tsütotoksilisi reaktsioone kasutades toksilisi valke ja O_2/N_2 vaheühendeid antikehade poolt märgistatud sihtmärkide vastu. Ka see vastus on efektiivne hulkraksete parasiitide vastu.

Neutrofiilid

Eosinofiilid. Leukotsüüdid, mis on spetsialiseerunud ära tundma ja kahjustama suuri rakuväliseid parasiite. Ehkki eosinofiilid on fagotsütoosiks võimelised, on nende peamiseks kaitsemehhanismiks siiski toksiliste ühendite süntees.

Eosinofiilid

Lümfotsüüdid. On adaptiivse immuunvastuse keskseks osaks, vastutavad parasiitide antigeenide spetsiifilise äratundmise eest. Neid on kahte tüüpi, pärinedes luuüdi tüvirakkudest: T-rakud küpsevad tüümuses ja B-rakud küpsevad (imetajate puhul) luuüdis. T- ja B-rakud kogunevad lümfisõlmedesse ja põrna, kust nad vastavad parasiidi nakkusele veres. T-rakke on kahte tüüpi: T-helper-rakud (T_h) ja tsütotoksilised T-rakud (T_c). T_c on põhilised osalejad antigeenide äratundmises ja nakatunud rakkude hävitamises, T_h osalevad samas rohkem hulkraksete parasiitide vastases immuunvastuses. T_h jagunevad ja toodavad antigeeni-spetsiifilise kloonide populatsiooni, mis vabastavad tsütokiine, et aktiveerida teisi immuunsüsteemi osi. B-rakud omavad samuti kõrget antigeenide äratundmise võimet ja aktiveerimise korral toodavad suures koguses antikehasid.

Lümfotsüüdid

15.3.3 Antikehad ja komplement

Immunoglobuliinsed (Ig) antikehad on valgud, mis koosnevad neljast peptiidahelast - kahest raskest (u. 400 aminohapet) ja kahest kergest (u. 200 aminohapet), mis on sidemega seotud ja moodustavad Y-kujulise struktuuri. Antikeha „käed“ sisaldavad väga varieeruvaid regioone nii raskes kui ka kerges ahelas, need regioonid vastutavad ka antigeenida seostumise eest. Antikeha alus on enam konstantne ja iseloomulik antikeha tüüpile, on selleks osaks, mille tunneb ära peremehe rakk. Antikehade suur varieeruvus võimaldab toota antikehi väga paljude erinevate antigeenide vastu. Imetajatel võib antikehad jagada nelja tüüpi, mida iseloomustab erinev osa immuunvastuses.

IgM. Esimene immunoglobuliin, mis produtseeritakse vastusena nakkusele. IgM
See on viiest molekulist koosnev polümeer, mis stimuleerib fagotsütoosi ning seob raku õige antigeeniga kokku. IgM sekreteeritakse soolestiku seinas ja on seega aktiivne soolestiku parasiitide vastu.

IgG. Nelja-viie päeva pärast vahetatakse IgM-id välja IgG-de poolt, viimased IgG
omavad olulist rolli makrofaagide, neutrofiilide ja eosinofiilide tsütotoksilisuse aktiveerimisel. IgG aktiveerib ka komplemendi kaskaadi, mis koosneb vähemalt kaheksast faktorist, mis omavahel interakteeruvad ja muudavad membraani lagundamise täielikuks, moodustades sinna poore. Komplemendi osad meelitavad kohale makrofaage, stimuleerivad fagotsütoosi ja suurendavad lokaalselt soonte läbilaskvust.

IgA. Produtseeritakse kehavedelike poolt nagu pisarad, sülg ja piim, tekitab IgA
immuunsust noorloomadel. Sekreteeritakse ka soolde ja on seal resistentne ensümaatilise aktiivsuse vastu.

IgE. On seotud mastirakkudega (inglise k. *mast cells*). Vastusena antigeenidele IgE
ja tsütokiinidele, põhjustab mastirakkude poolt keemiliste ühendite vabastamise (histamiinid) ümbritsevasse kudedesse ja stimuleerib makrofaagide ning eosinofiilide tsütotoksilisust. Histamiinid põhjustavad parasiitidele otsest kahju või kahjustavad parasiitide mikrokeskkonda põhjustades kudede põletikku, või suurendavad parasiitide eksponeeritust teistele immuunvastuse osadele suurendades soonte läbilaskvust. Mastirakkud ja IgE on olulised kaitses parasiitsete usside vastu, eriti nende parasiitide vastu, kes elavad kontaktis sooleseinaga. Aktiveeritud mastirakud põhjustavad sooleseinana rakukihi eemaldumise, mis aitab parasiidist lahti saamisel.

Antikehad on võimelised jõudma parasiidini väga erinevates peremehe sisemuse osades. Kudede ja sooleparasiidid on otseselt eksponeeritud immuunsüsteemile, kuid ka ektoparasiidid, kes toituvad verest satuvad rünnaku

alla.

15.3.4 Vaktsineerimine

Adaptiivse immuunvastuse olemasolu on teinud võimalikuks erinevate haiguste vastu organismi immuunsesks muutmise - vaktsineerimise. Vaktsineerimisel viiakse organismi patogeeni sarnast antigeeni (paljudel juhtudel on selleks nõrgestatud nakatamisvõimega patogeeni või nende pinnasvalgud). Immuunsüsteem reageerib antigeenile sellega, et sünteesib antikehasid, mis seda konkreetset antigeeni seovad. Sünteesitud antikehad jäävad verre ringlema ja juhul kui reaalne patoogen ründab organismi on sobivad antikehad haigusega hakkama saamiseks juba olemas.

15.4 Selgrootute immuunsüsteem (putukate näitel)

Selgrootute immuunsüsteemi peamiseks erinevuseks selgroogsete omast on antikehade tootmise puudumine, ehk siis puudub võime „mäletada“ varem kohatud patogeene. Muus osas on sarnasused olemas, ka selgrootute immuunsüsteem jagatakse humoraalseks ja rakuliseks. Olulise erinevus võrreldes selgroogsetega on veel MHC puudumine, seega pole probleem võtta tunnal või jäse ühelt isendilt ja panna see teisele, mingit äratõukereaktsiooni ei toimu. Siiski on putukad võimelised eristama iseennast (*self*) mitte-endast (*nonsel*), arvatavasti on tegu patogeenidele omaste pinnastruktuuridega, mis kutsuvad esile mitte-enda äratundmisreaktsiooni. Putukate immuunsüsteem jagatakse reeglina kaheks: rakuline ja humoraalne kaitsemehhanism, kuigi harilikult töötavad need paralleelselt.

15.4.1 Kuidas võõrkehad ära tuntakse?

See, kuidas hemotsüüdid oskavad ära tunda patogeene pole päris detailideni veel selge, kuid arvatakse, et abiootiliste kehade äratundmises on olulised viimaste pinna füüsikalised-keemilised omadused (laeng), biootiliste patogeeni äratundmisel võivad osaleda aglutiniinid - lektiinid, mis paiknevad hemotsüütide pinnal ja seovad võõrkehi, millel on vastavad süsivesikutest osad. Oluliseks peetakse vaid mikroorganismide pinnal olevaid struktuure, nt peptidoglükaan (bakterid), β -1,3-glükaanid (seened).

15.4.2 Rakuline kaitsemehhanism

Esmaseks kaitseks parasiitide vastu on hemolümfis ringlevad rakud - hemotsüüdid, mida võib võrrelda selgroogsete vere valgelibledega. Hemotsüüdid saavad hakkama bakterite, seente, nematoodide ja parasiitsete kiletiivaliste - parasitoidide munade kõrvaldamisega hemotsüüdi - kehaõõnest. Vahenditeks on fagotsütoos, nooduli moodustamine ümber patogeeni ja kapseldamine.

Fagotsütoosi rakendatakse kaitstes bakterite vastu, seda kuni teatava bakterite kontsentratsioonini, sellest edasi hakatakse baktereid sulgema noodulitesse, mis kleepuvad kudede külge ja melaniseeruvad (muutuvad tumeda pigmendi melaniini tõttu tumedaks). On leitud seos bakterite patogeensuse ja noodulite moodustumise kiiruse ning suuruse vahel: mida patogeensemad on bakterid, seda kiiremini nad ümbritsetakse hemotsüütidest ja seda suuremad on noodulid. Suuremaid parasiite (parasitoidide munad, nematoodid) kapseldatakse. Kapsel koosneb 5 - 30 rakukihist. Fagotsütoosis on olulisemad plasmotsüüdid ja kapseldamises granulotsüüdid. Arvatakse, et kapseldatud parasiidid surevad seoses mürgiste ainevahetusjääkide kuhjumisega, melaniini sünteesis vabanevate toksiliste kinoonide tekkel, lämbumisel. Selgrootute rakuline immuunvastus hõlmab paljusid erinevaid rakutüüpe.

Tabel 3. Selgrootute immuunsüsteemi rakud ja koed.

Rakud/koed	Osa immuunvastuses/füsioloogias
Lima, kutiikul, koda, kest, soolesein	Füüsikaline keemiline barjäär invasiooni takistamiseks
Vabad ja sessiilsed hemotsüütid:	Vahendavad rakulisi ja humoraalseid immuunvastuseid
eellasrakud	võivad olla teiste rakkude tüvirakkudeks
fagotsüteerivad rakud	fagotsütoos, kapseldamine, hüübimine, haavaprandamine, tapmine
hemostaatilised rakud	plasma paksendamine, ja hüübimine agregatsiooni läbi, kehavõõraste kudede äratundmine, aglutiniinide ja lüsotsüümi tootmine
toiterakud	kapseldamine ja haavaparandamine? toitefunktsioon?
pigemtiseerunud rakud	kaitsefunktsioon pole teada, hingamine
Fikseeritud rakud - perikardiaalsed rakud, nefrotsüüdid, poore moodustavad rakud	kolloidosakesed ja väikeste partiklite pinotsütoos, lüsotsüümi tootmine
hemopoeetilised organid	hemotsüütide tootmine ja fagotsütoos, vähestel loomadel sünteesivad ka antimikroobseid ühendeid
rasvik (putukatel), kesksool ja siinust ääristavad rakud (limused, koorikloomad)	Immuunpeptiidide, aglutiniinide (rasvik) tootmine, fagotsütoos (kesksool rakud), võõrosakeste eemaldamine kehast

15.4.3 PO-kaskaad

Bakterite olemasolu hemolümfis aktiveerib hemotsüütides PO (inglise k. *phenoloxydase*, fenooloksüdaas) kaskaadi. Ensüüm fenooloksüdaas on vastutav türosiini muutmise eest melaniiniks ja initseerib melaniseerumist. PO ensüümid võivad sisalduda hemotsüütides (granulotsüüdid, oenotsüüdid), plasmas. PO-kaskaad on vägagi olulise tähtsusega immuunvastuse käivitamise juures, võitleb erinevate parasiitidega. Melaniini sünteesi käigus vabaneb suur hulk kahjulikke ühendeid (vabu radikaale), mis tekitavad oksüdatiivset stressi ja seeläbi koekahjustusi.

15.4.4 Humoraalne kaitsemehhanism

Humoraalset kaitseüsteemi käsitletakse kui spetsiaalsete antimikroobsete valkude sünteesi, mis toimub reeglina rasvikus ja mille kutsub esile võõrkeha organismi tungimine. Oluline on ensüümi lüsotsüüm süntees. Olenevalt arengujärgust võivad antibakteriaalsed valgud olla erinevad. Mõnedel juhtudel sünteesitakse taolisi ensüüme ka hemotsüütides, kust neid vabastatakse vajadusel hemolümfis. Lüsotsüümaatilise aktiivsuse tõusu on täheldatud, kui süstida eelnevalt tapetud mikroorganisme (*Micrococcus luteus*), Ringeri lahust (füsioloogiline lahus), latex osakesi, LPS.

15.5 Immuunökoloogia

Immuunsüsteemi arengut ja selle käimas hoidmist peetakse kulukaks. Looduses on ressursid piiratud, seega ei saa investeerida kõikidesse tunnustesse ja omadustesse nii palju kui tahaks, vaid tuleb teha otsus, kuhu paigutada rohkem ja kuhu vähem ressursse. Niiviisi kujunevad välja lõivisuhted erinevate tunnuste vahel. Mingisse tunnustesse investeerimine peab olema kooskõlas vajadusega selle järgi, nii on mõtete investeerida immuunsüsteemi enam, kui keskkonnas on reaalne oht nakkust saada, kui aga nakkusoht on väga väike tasub paigutada enam vahendeid näiteks sigimisse. Järgnevalt mõned näited immuunsüsteemi ja immuunvastuse mõjust looma ökoloogiale ja vastupidi.

15.5.1 Kasvutihedusest tulenevad mõjud immuunsüsteemile ja fenotüübile.

Paljud putukad on oma arengu jooksul võimelised tegema otsuseid, kuhu investeerida rohkem või vähem ressursse. Oluliseks faktoriks selle juures on kasvutihedus - tihedusest sõltuv fenotüübi plastilisus (inglise k. *density-dependend phase polyphenism*), mis omab mõju putukate värvusele, tiibade ja sensillide morfoloogiale, arengukiirusele, hormoonide metabolismile, feromoonide tootmisele, sigimispotentsiaalile ja käitumisele. Tihedusega on seotud ka risk

kohata parasiite, kuivõrd kõige suuremaks nakkusallikaks on liigikaaslased, mida rohkem on kontakte omasugustega, seda suurem on tõenäosus nakatuda mingi parasiidiga. Kuivõrd putukatel puudub mäluga immuunsüsteem, siis on oht haigestuda alati seotud tihedusega, ning see nõuab immuunsüsteemi pidevat valmisolekut. Viimane on aga kulukas, kuivõrd mittespetsiifilise immuunvastuse korral vabaneb rohkelt toksilisi ühendeid, millel on autoimmuunne efekt, lisaks sellele on investeeringud immuunsüsteemi lõivusuhetes investeeringutega teistesse elukäiguomadustesse. Seega peaks olema putukatel, kes suudavad reageerida kasvutihedusele, olema võimalik otsustada kui palju tasub paigutada ressursse immuunsüsteemi. Suure jahumardika (*Tenebrio molitor*) vastseid kasvatati katse käigus erinevatel tihedustel – üksikult u. 130 cm³ ja 15 ind. u. 400 cm³. Erinev kasvutihedus mõjutas oluliselt fenotüüpi, selgus, et üksikult kasvanud isendid olid heledamad, kui suuremal tihedusel kasvanud loomad. Valmikuid nakatati entomopatogeensete seentega, selgus, et üksikult kasvanud loomadel oli suurem suremus.

15.5.2 Soost ja east tulenevad erinevused immunokompetentsus

Kiilidel on mõõdetud PO-aktiivsust ja hemotsüütide arvu pärast kestumist valmikuks ja hiljem suguküpsetel isenditel. Tulemuseks saadi, et hemotsüütide arv on suurem vanematel isenditel, soolisi erinevusi ei ole. PO-aktiivsus on kõrgem värskelt kestunud loomdel, hiljem on see mõnevõrra madal, kuid emastel on PO-aktiivsus suurem, kui isastel. Emastel võib olla kõrgem PO-aktiivsus ka hilisemas elufaasis seoses vajadusega elada, kuniks munad on munetud, isased suurendavad oma kohasust eelkõige maksimeerides kopulatsioonide arvu. Miks on PO-aktiivsus kõrgem värskelt kestunudel? Vajadus sklerotiseerida ja paigutada melaniini kutiikulisse, lisaks on värskel kutiikul mehhaaniliselt kergemini läbitav erinevatle patogeenidele, ja seega on oluline hoida hemolümfi PO taset kõrgemana.

Koonlasel (*Panorpa vulgaris*) on leitud erinevused hemotsüütide hulgas ja PO aktiivsus emastel ja isastel. Emastel on enam hemotsüüte ja need on PO-aktiivsed, isastel taolised rakulised elemendid hemolümfis puuduvad. PO-aktiivsete rakkude puudumine ei tähenda siiski seda, et isased ei suudaks produtseerida immuunvastust, täiesti võimalik on haavade parandamine ja kapseldamine, tõenäoliselt paiknevad vastavad ensüümid plasmas. Samuti võivad sellised erinevused olla tingitud sellest, et PO aktiveerimise tingimused on sooliselt erinevad. On tehtud veel teisigi töid, mis näitavad, et isastel on reeglina kehvem immunokompetentsus kui emastel. Selline nähtus selgrootute puhul, kel ei ole testosterooni viitab sellele, et sooline erinevus immuunsuses on üldine evolutsiooniline printsiip.

15.5.3 Juveniilhormooni mõju

Juveniilhormoon on organismi kasvu ja arengut kontrolliv hormoon, esineb peaaegu kõigil putukatel. Seda sünteesitakse *corpora allata* poolt, esinevad erinevad vormid: JH 0, JH 1, JH 2, JH 3; korruga võivad esineda kõik või mõned variandid.

JH sisaldus erineb arengujärguti ja sesoonselt. On leitud, et JH tiiter hemolümfis võib mõjutada mesilaste käitumist, muutes nad kas vähem või rohkem agressiivseteks. Mesilaste pesi vaadeldi suvel ja talvel, vastavalt jaotati loomad: suve - ja talvemesilasteks, eristati ammesid ja valvureid. Selgus, et talvemesilased on keskmiselt vähem agressiivsed kui suvemesilased, vastavalt olid nende JH tiitrid madalamad. Suvemesilastest olid märksa agressiivsemad valvuris, kelle JH tiiter oli kõrgem kui ammedel.

JH mõju on uuritud ka immuunvastusega seoses. Liblika (*Spodoptera littoralis*) röövikuid süstiti JH-ga ja kontrolliti selle mõju immuunvastusele, täpsemalt kapseldamisvõimele parasitoidi (*Microplitis rufiventris*) munade ja larvide vastu. JH manustamise tulemusena vähenes märgatavalt peremehe kapseldamise võime, kusjuures mida suurem kogus JH lisati, seda nõrgemaks muutus immuunvastus. Samas kui röövikuid süstiti antiJHga, muutus immuunvastus paremaks, kapseldamine oli edukam. Arvatakse, et mõju võiks olla hemotsüütide omadustele: väheneb võime levida, ära tunda võõrkehi, kinnituda. Sellised tulemused, mis näitavad JH immuunosupressiivset ja agressiooni tõstvat mõju, näitavad, et JH on suhteliselt sarnase mõjuga organismile kui seda on testosteroon.

Seda, et JH on immuunosupressiivne on näidatud katsetes suure jahumardika valmikutega. Eelnevalt on teada, et kopuleerumine põhjustab JH sünteesi *corpora allata* (CA) poolt. Katse käigus implanteeriti kopuleerunud jahumardika CA mitte kopuleerunule, et vältida kopuleerumisest, kui sellisest tulenevat mõju. Selgus, et CA, mis pärines kopuleerunud loomalt põhjustas immuunvastuse nõrgenemist. Samas implanteeriti ka mitte kopuleerunud looma CA mitte kopuleerunud looma, sellisel juhul immuunosupressiivset mõju ei ilmnenu. Taoline katse näitab JH kindalt immuunosupressiivset mõju, kuid ei võimalda vastata küsimusele, miks see nii on. Katse autorid ise on välja pakkunud, et selline immuunosupressiivne mõju võib olla lihtsalt kõrvalnähtus. Ka pole teada, milline on täpne mehhanism inhibeerimaks immuunvastust.

15.5.4 Koormusest tulenev immuunosupressioon

On tehtud katse, kus kärbiti töomesilaste tiibu vältimaks nende minekut korjelenule, kontrollmesilastel jäeti tiivad kärpimata ja lasti minna toitu hankima.

Seejärel vaadati, kuidas erineb kärbitud tiibadega ja kärpimata tiibadega mesilaste immuunvastus, tulemuseks saadi, et kärbitud tiibadega loomad suutsid produtseerida parema immuunvastuse, kui loomad, kes käisid korjelendudel.

Uuriti, kuidas mõjutab kiilil *Matrona basilaris japonica* kopuleerumine immuunvastust. Selgus, et võime kapsledada implantaati vähenes märgatavalt peale kopuleerumist, seda 24 tunni jooksul. Samas ei vähenenud isaste kapseldamisvõime oluliselt pärast territooriumi pärast peetvat kaklust. Ka on teada, et territooriumihoidmis käitumine on hulga energiakulukam ettevõtmine kui kopuleerumine. Selline tulemus viitab sellele, et sigimiskäitumises ei ole energeetilised kaod kõige olulisemad eluea vähendajad. Lisaks selgus, et emased on võimelised oma immuunsüsteemi taastama, seda tõenäoliselt toidu ja kopulatsioonil saadud sperma arvelt.

15.5.5 Parasitism ja emaefekt

Palju on uuritud, kuidas mõjutab parasitism järglaste kvaliteeti. Kuid suhteliselt harva on esitatud küsimust, kuidas mõjuvad parasiidid järgaste arvule ja kvaliteedile. Jens Rolff tegi katse kiili *Coenagrion puella* ja selle ektoparasiidi täi *Arrenurus cuspidator*-iga. Täi parasiteerib viimase järgu vastseid kiilil ja kinnitub värskelt kestunud valmikule, puurides augu läbi kutiikuli imemaks hemolümfi. Enne kui emane muneb munad täid küll lasevad peremehest lahti, kuid kogu valmiku sugulise küpsemise ja munade arengu aja on täi kinnitunud kiilile. Katsetest selgus, et parasiteerituse aste oli positiivses korrelatsioonis järglaste suurusega ja negatiivses korrelatsioonis järglaste arvuga. Ehk mida enam oli emal parasiite, seda vähem oli tal järglasi ja seda suuremad need olid. Samuti selgus, et sellised järglased kasvasid kiiremini, kui vähem parasiteeritud emade omad. Sellisest otsusest on kahtlemata kasu liigi puhul kus esineb kannibalism, mis on teada antud kiili vastsete puhul. Järglaste suurust mõõdeti kusjuures peakapsli suurusega, mis otseselt viitab toitumiseefektiivsusele.

15.5.6 Parasitismi mõju isadusele

Samas mudelsüsteemis (*Coenagrion puella* ja *Arrenurus cuspidator*) tehtud katsed selgitamaks parasitismi mõju sperma kogusele ja viljastamisvõimele näitasid, et need kaks näitajat ei erine parasiteeritute ja mitteparasiteeritute vahel.

Taolist efekti ei ole aga leitud suure jahumardika isastel. Enam parasiteeritud isased olid emaste jaoks vähem atraktiivsed ja nende viljastamisvõime oli madalam. Atraktiivsust hinnati emaste valikuga isaste eritatud feromoonide suhtes. Samas ei ilmnenu diskrimineerimist omasooliste suhtes.

15.5.7 Immunokompetentsus ja ornamentatsioon

Kas paremini arenenud ornamentidega isased on ka immunokompetentsemad? Katsed kiilide *Clopteryx splendent* peal näitavad, et tumedamate tiivalaikudega isased on suutelised tootma kiiremat ja paremat immuunvastust kui heledate tiivalaikudega isased. See näitab, et juhul kui emased valivad tumedamate laikudega isaseid valivad nad ühtlasi ka paremini arenenud immuunsüsteemiga isaseid. PO kaskaad.

15.5.8 Immuvastuse hind

Immuunvastuse hinda on võimalik mõõta ka otseselt energeetilistes ühikutes, ehk teisi sõnu kas immuunvastus kui selline mõjutab organismi ainevahetuse taset. Selliseid katseid on tehtud lindudel ja putukatel, mõlemal juhul on näidatud, et immuunvastus tõstab oluliselt ainevahetuse taset. Milline osa immuunvastusest on kulukas, pole hetkel teada. Kuivõrd immuunvastuse võib jagada tinglikult kolmeks - äratundmine, patogeenide hävitamine, koekahjustuste parandamine, siis võiks oletada, et kuluks on just viimane, kuigi see on hetkel spekulatiivne oletus.

15.6 Psühhoneuroimmunoloogia

Psühhoneuroimmunoloogia uurib seoseid käitumise, närvisüsteemi ja immuunsüsteemi vahel. Psühhoneuroimmunoloogia näol on tegemist suhteliselt uue uurimissuunaga, see et immuunsüsteemi aktiveerimine mõjutab käitumist ja käitumine (nt stressitingimustes) omab mõju immuunfunktsioonile pole iseenesest erialateadlastele uudne, samas aga pole eriti üritatud olemaolevaid teadmisi kokku viia. Varem arvati, et immuunsüsteem on autonoomselt töötav üksus, kuid viimasel ajal on kindlaks tehtud, et toimub infovahetus immuunsüsteemi ja kesknärvisüsteemi vahel (nt kinoonide jaoks on retseptorid nii immuunrakkudel kui ka närvisüsteemil). Immuunrakkudel on retseptorid erinevate neurotransmitterite ja hormoonide jaoks, mis teeb võimalikuks signaalide vastuvõtmise kesknärvisüsteemi poolt. Palju on uuritud stressi mõju immuunfunktsioonile, akuutne stress ja depression mõjutavad hüpotaalamuse ja neerupealiste tööd, mõju tulemusena vabastatakse verre suurel hulgal glükokortikoide, mis on immuunsüsteemi supresseeriva toimega. Seoses sellega ongi täheldatud depressiooni all kannatavate või stressisituatsioonis (nt sess, probleemid isiklikus elus, viha, hirm jne) olevate inimeste puhul nõrgenenud vastupanu haigustele. Veelgi enam, on selgunud, et ka mõtted võivad mõjutada immuunsüsteemi tööd, näiteks mõtted millelegi ebameeldivale toovad esile teatavate hormoonide vabastamise ja see läbi immuunosupressiooni. Immuunfunktsiooni allasuruvat toimet võivad esile kutsuda ka mingite signaalide olemasolu keskkonnas (nt valgus, heli jne), mille olemasolu seostub organismile millegi ebameeldivaga.

Ka immuunsüsteem mõjutab närvisüsteemi tööd, nakkuse korral muutub aju elektriline ja keemiline aktiivsus. Samuti on immuunvastusel mõju norepinefriini tootmisele hüpotaalamuses. Kuidas võiksi immuunsüsteemi osad aju mõjutada, ei puutu ju kesknärvisüsteem kunagi kokku T ja B rakkudega? Näib et vastuseks on siin immuunrakkude poolt sünteesitavad tsütokiinid. Viirusinfektsioon põhjustab tsütokiinide sünteesi makrofaagide poolt ja sellele järgneb üsna pea muutus aju elektrilises aktiivsuses. Samas on tsütokiinid suhteliselt suured lipofobsed valgud ja arvatakse, et on vähetõenäoline, et nad ise suudaksid läbida hematoentsefaalset barjääri. Arvatakse, et on olemas kolm võimalust, kuidas tsütokiinid võivad aju funktsioone mõjutada:

- võib eksisteerida aktiivne transportmehhanism, mis viib tsütokiini läbi hematoentsefaalse barjääri;
- tsütokiinid suudavad läbida hematoentsefaalses barjääris kohti, kus see on nõrk või puudub (*organum vasculosum lateralis terminalis*);
- tsütokiinid aktiveerivad perifeerseid närvirakke, mis saadavad signaali ajju.

Aktiveeritud immuunsüsteemi nõuab oma käigushoidmiseks energiat, seega tuleb muuta organismi energiabalanssi, mida saab teha eelkõige kesknärvisüsteemi abil. Haiged loomad on reeglina loiud, väheliikuvad, sotsiaalselt mitteaktiivsed, magavad palju. Arvatakse, et see on üks viis energia kokkuhoiuks haiguse ajal. Immuunvastuse algfaasis suureneb oluliselt glükokortikoidide süntees, üheks glükokortikoidide ülesandeks vaba glükoosi hulga suurendamine ja selle organismile kättesaadavamaks tegemine.

15.7 Autoimmuunsus

Immuunsüsteemi ülesandeks on eristada oma rakke võõrastest rakkudest, samuti hävitada kasvajakasv. Mõlemal juhul töötab immuunsüsteem organismi kasuks, säilitamaks sisekeskkonna homeostaasi. Teatud juhtudel aga minetavad immuunrakud võime eristada omi ja võõraid rakke ning tulemuseks on autoimmuunsus, mis tähendab oma rakkude ründamist immuunsüsteemi poolt. Autoimmuunsuse tekkepõhjused pole hetkel veel päris selged, arvatakse, et tegemist on paljude erinevate faktorite ja/või nende koostoimega:

- geneetiline eelsoodumus;
- organismi iseärasused (nõrgad immuunäratundmis protsessid, defektsed supressor T-rakud);
- keskkonnafaktorid (teatud mikroobide poolt põhjustatud haigused);
- antigeenide poolt juhitud mehhanismid (molekulaarne mimikri, jne).

Autoimmuunhaigused võivad olla organispsüüfilised või mitte-

organispetsiifilised. Esimesel juhul toodetakse autoantikeha või rakkude poolt juhitud immuunvastus spetsiifilise antigeeni vastu, mis asub mingis kindlas koes või organis või on tegu mingite kindlate rakkudega. Teisel juhul pole on rünnaku all erinevad koed ja organid üle kogu organismi.