

POPULARNONAUKOWY OPIS PROWADZONYCH BADAŃ W RAMACH ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Aby możliwa była odpowiedź odpornościowa przeciwko patogenom niezbędny jest mechanizm odróżniania elementów własnego organizmu od cząsteczek pochodzących od intruzów. U kręgowców odpowiedzialny jest za to główny układ zgodności tkankowej, (ang. *major histocompatibility complex*, MHC), specyficznie wiążący fragmenty białek (antygeny) i prezentujący je limfocytom T – „efektorowym” komórkom układu odpornościowego. Limfocyty, po rozpoznaniu obcego antygeny prezentowanego przez MHC, mogą rozpocząć przeciwko niemu swoistą odpowiedź odpornościową. W ten sposób bronimy się przed bakteriami, grzybami, wirusami, ale niestety – na podobnej zasadzie dochodzi do odrzucania przeszczepów, gdyż nowe organy są rozpoznawane jako „obce”. Powodem jest niezgodność pomiędzy cząsteczkami MHC u dawcy i biorcy (stąd wzięta się jego nazwa – układ zgodności tkankowej). Szanse, że cząsteczki te będą różnić się pomiędzy dwoma osobami są bardzo wysokie, gdyż geny kodujące MHC są najbardziej polimorficznymi genami kręgowców. Oznacza to, że posiadają wiele wariantów genetycznych – alleli – w populacjach: u ludzi opisano ich tysiące.

Tak duża zmienność MHC, choć utrudnia pracę transplantologom, nieodmiennie fascynuje biologów ewolucyjnych. Uważa się, że różnorodność wariantów MHC jest efektem ewolucyjnego „wyścigu zbrojeń” pomiędzy pasożytami a żywicielami. Pasożyty tak zmieniają swoje cząsteczki (antygeny), by uniknąć rozpoznania przez układ odpornościowy gospodarza, co z kolei napędza powstawanie coraz to nowych wariantów MHC, które będą w stanie rozpoznać „uciekające” patogeny. Szczególnie intrygujący jest jednak fakt, że poszczególne osobniki danego gatunku posiadają zaledwie kilka takich genów w swoim genomie, a więc dysponują tylko znikomą częścią zmienności obecnej w populacji. Wydaje się, że organizmy powinny raczej dążyć do duplikowania tych genów, tak, by każdy osobnik mógł posiadać ich dużą kolekcję i tym samym efektywnie inicjować odpowiedź odpornościową przeciwko większości napotykanym pasożytów. Wy tłumaczeniem tego paradoksu jest tzw. „hipoteza optymalności” wskazująca na ewolucyjny kompromis pomiędzy możliwością rozpoznania większego spektrum patogenów a zmniejszoną różnorodnością limfocytów T. Dojrzewające limfocyty T przechodzą przez proces tzw. negatywnej selekcji, gdzie usuwane są te z nich, które rozpoznają własne białka na powierzchni cząsteczek MHC – zapobiega to autoagresji i rozwojowi chorób autoimmunologicznych. Posiadacz większej liczby cząsteczek MHC mógłby prezentować więcej własnych białek, i tracić przez to dużą część limfocytów. Mimo popularności tej hipotezy wciąż bezpośrednio nie zweryfikowano jej kluczowych przewidywań.

Celem mojej pracy doktorskiej jest sprawdzenie, czy rzeczywiście osobniki posiadające więcej genów MHC dysponują mniej różnorodnym repertuarem limfocytów T. W swojej pracy wykorzystuję gatunek gryzonia charakteryzujący się dużą, wewnątrzgatunkową zmiennością liczby kopii genów MHC: normicę rudą (*Myodes glareolus*). Stosując najnowsze techniki molekularne poznam liczbę i rodzaj genów kodujących MHC u normic, a także opiszę repertuar receptorów limfocytów T (ang. *T-cell receptor*, TCR), czyli cząsteczek odpowiedzialnych za rozpoznanie antygenów w kontekście MHC. Wykorzystując tak zdobytą wiedzę i opracowane metody porównam wielkość repertuaru TCR u normic o niskiej i wysokiej liczbie genów MHC, tym samym sprawdzę, czy istnieje zależność przewidywana przez hipotezę optymalności.