

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Miliony lat ewolucji tworzyły złożony układ odpornościowy kręgowców. Presja ze strony patogenów bez wątpienia jest podstawową siłą formującą ten układ, jednak nie jedyną. By zrozumieć, dlaczego wygląda i funkcjonuje on tak, a nie inaczej, trzeba poznać także kształtujące go kompromisy ewolucyjne. Szczególnie interesującym przykładem, który z jednej strony ukazuje presję pasożytów, z drugiej zaś stawia pytania związane z limitującymi ten układ kompromisami, jest główny układ zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*, MHC). MHC pełni kluczową rolę w odróżnianiu elementów własnego, zdrowego organizmu, od obcych lub zmienionych cząsteczek, które zwiastują zagrożenie: pasożytniczą infekcję lub transformację nowotworową. MHC specyficznie wiąże fragmenty białek (antygeny) i prezentują je limfocytom T. Limfocyt, rozpoznawszy swoim receptorem (ang. *T-cell receptor*, TCR) obcy antygen, rozpoczyna swoistą odpowiedź odpornościową: przeciwko danemu wirusowi lub bakterii, ale również przeciwko przeszczepionym organom, które są rozpoznawane jako „obce”. Odrzucenie przeszczepu wiąże się z niezgodnością pomiędzy cząsteczkami MHC u dawcy i biorcy (stąd nazwa – układ zgodności tkankowej). Trudno jednak znaleźć odpowiedniego dawcę, ponieważ geny kodujące MHC są bardzo polimorficzne – tzn. istnieje wiele ich wariantów w populacjach; u ludzi opisano ich tysiące. Tak duża zmienność MHC oczywiście nie powstała, by utrudniać pracę transplantologom – jest wynikiem ewolucyjnego „wyścigu zbrojeń” pomiędzy patogenami a ich żywicielami. Kolejne warianty MHC powstają by rozpoznawać antygeny szybko zmieniających się pasożytów – które z kolei tak modyfikują swoje białka, by uniknąć rozpoznania przez układ odpornościowy żywiciela. Wydawałoby się, że w osobniczym interesie powinno być posiadanie jak największej kolekcji wariantów MHC (co można by osiągnąć duplikując i różnicując geny w obrębie osobnika), - tak, aby mógł on rozpoznawać wszystkie możliwe pasożyty. Jednak poszczególne osobniki mają co najwyżej kilka takich genów, w porównaniu do setek lub tysięcy wariantów obecnych w populacjach. Tę zaskakującą obserwację tłumaczy „hipoteza deplecji TCR”, wskazująca na kompromis ewolucyjny pomiędzy potencjałem rozpoznania większego spektrum patogenów, a koniecznością zapewnienia tolerancji własnym cząsteczkom i zapobiegania chorobom autoimmunologicznym. Dojrzewające limfocyty T przechodzą przez proces tzw. negatywnej selekcji, gdzie usuwane są te z nich, które zbyt silnie rozpoznają własne białka związane z MHC. Im więcej różnych wariantów MHC dany osobnik ma, tym więcej białek (własnych i obcych) będzie rozpoznawać, i teoretycznie – tym więcej limfocytów może okazać się auto-reaktywnych i w efekcie usuwanych. To hipotetyczne wytłumaczenie zostało zaproponowane 30 lat temu, jednak dopiero ostatnio możliwy był bezpośredni test przewidywań tej hipotezy: sprawdzenie, czy osobniki posiadające więcej wariantów MHC faktycznie mają mniejszy repertuar TCR. Wyniki częściowo poparły tę hipotezę, wskazały jednak na poważne luki w naszym rozumieniu tego procesu. Przede wszystkim – wskazały na różnice pomiędzy dwiema klasami MHC: klasą I, odpowiedzialną za rozpoznanie patogenów wewnątrzkomórkowych (np. wirusy), oraz klasą II, prezentującą patogeny zewnątrzkomórkowe (np. większość bakterii, grzybów, pasożytniczych robaków). Dużą liczbą wariantów MHC klasy I, ale nie klasy II, przewidywała zmniejszenie repertuaru TCR – nie wiadomo jednak, dlaczego.

W obecnym projekcie chcę lepiej poznać źródło tych różnic. Sprawdzę jak repertuar TCR różni się pomiędzy subpopulacjami limfocytów, które oddziałują z poszczególnymi klasami MHC, jak liczba wariantów MHC wpływa na proporcję tych subpopulacji, czy zwiększona liczba wariantów MHC klasy II, mimo braku wpływu na wielkość repertuaru TCR, jest powiązana ze zmianami w składzie subpopulacji oddziałujących z nią limfocytów (np. czy jest więcej tzw. limfocytów regulatorowych w miejsce typowych limfocytów pomocniczych), oraz czy na wielkość tych zmian ma wpływ płeć. W badaniach wykorzystam gatunek gryzonia o dużej, wewnątrzgatunkowej zmienności liczby genów MHC: normicę rudą (*Myodes glareolus*), stworzę dla tego gatunku specyficzne odczynniki biologii molekularnej oraz zastosuję nowoczesne techniki sekwencjonowania wysokoprzepustowego. Wyniki badań będą kluczowe dla rozstrzygnięcia wątpliwości dotyczących uniwersalności hipotezy deplecji TCR. Ponadto, pełniejsze zrozumienie ewolucyjnych ograniczeń liczby genów MHC pozwoli na lepsze poznanie zależności i interakcji pomiędzy poszczególnymi komponentami układu odpornościowego.