

SONATA 17 - STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Wnioskodawca: Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk (IBB PAN)

Tytuł projektu: Odpornościowe platformy sygnałowe na bakteriach wewnątrzkomórkowych

Nisza bakterii wewnątrzkomórkowych chroni je przed wieloma kanonicznymi mechanizmami odpornościowymi, jednocześnie narażając je na różne autonomiczne mechanizmy obronne komórki, które znacznie różnią się charakterem między przedziałami komórkowymi. Wewnątrzkomórkowy układ odpornościowy jest bardzo złożoną maszyną, która opiera się na zsynchronizowanym działaniu wielu wysoce wyspecjalizowanych ścieżek sygnałowych, aby przeciwdziałać infekcji mikroorganizmami. Wiąże się z rozpoznaniem patogenu przez zakażoną komórkę, różnymi mechanizmami restrykcyjnymi i wytwarzaniem czynników chemicznych, które prowadzą do rekrutacji wyspecjalizowanych komórek odpornościowych w miejsce infekcji.

Starożytny bakteryjny symbiont wszystkich linii eukariotycznych, mitochondrium, nie tylko zapewnia komórkową moc metaboliczną, ale w przypadku zwierząt to organelum jest również kluczowym graczem w koordynowaniu przeciwwirusowych wrodzonych szlaków sygnalizacji immunologicznej i programów apoptotycznych, takich jak sygnalizacja RIG-I/MAVS i inflammasom NLRP3. Niedawno ujawniono fundamentalną koncepcję, zgodnie z którą zewnętrzna błona współczesnych bakterii atakujących cytozol jest bezpośrednio przekształcana przez czynniki restrykcyjne gospodarza w platformę sygnalizacyjną, która służy podobnemu celowi w sygnalizacji przeciwbakteryjnej, jak mitochondria w ustalaniu stanu przeciwwirusowego. Hierarchiczne działanie indukowanych przez interferon GTP-az z rodziny białek wiążących guanyliny (ang. guanylate-binding proteins, GBPs) przekształca powierzchnię bakterii w platformę do aktywacji kaspazy-4 (CASP4), niekanonicznego inflammasomowego czujnika cytozolu lipopolisacharydu. Aktywacja kaspazy-4 wyzwala zależną od gasderminy-D śmierć komórek, pyroptozę i wydzielanie dojrzałej cytokiny prozapalnej IL-18, niszcząc w ten sposób niszę replikacyjną dla bakterii wewnątrzkomórkowych i ostrzegając komórki układu odpornościowego o obecności infekcji. Jednak pomimo ostatnich postępów molekularne szczegóły dotyczące tego, w jaki sposób wzmocniona przez interferon odporność chroni cytozol komórek ludzkich przed inwazją bakterii, nie są w pełni poznane.

Celem tego projektu jest zbadanie indukowanych przez interferon, antybakteryjnych platform sygnalizacyjnych działających w cytozolu komórki gospodarza, poprzez połączenie metod biologii komórkowej i molekularnej oraz zaawansowanych analiz biochemicznych. Zastosujemy wysokoprzepustową metodę opartą na mikroskopii, aby zidentyfikować nowe czynniki gospodarza wymagane do skutecznej rekrutacji znanego białka odpornościowego do bakterii, a także opracujemy system *in vitro* do badania dynamiki, mechanizmu działania, organizacji molekularnej i dalszych funkcji platformy sygnalizacyjnej GBP-CASP4. Ponadto, zbadamy nieznaną dotąd rolę białka gospodarza działającego jako wielofunkcyjne centrum sygnalizacyjne w odporności wzmocnionej interferonem.

Ten projekt badawczy pomoże nam zrozumieć mechanizmy molekularne wrodzonej odporności inicjującej reakcje prozapalne, które rządzą obroną przeciwbakteryjną cytozolu komórki gospodarza. W przyszłości wiedza ta może doprowadzić do powstania środków terapeutycznych pozwalających antagonizować patogeny, w tym trudne do leczenia szczepy wielolekooporne, lub zmniejszać nadmierną odpowiedź immunologiczną, a tym samym wpływać na zdrowie człowieka.