

Cel projektu

W niniejszym projekcie będziemy badać geny o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania układu immunologicznego kręgowców tj. geny Głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Geny MHC warunkują produkcję na powierzchni komórek specjalnych receptorów MHC, które wiążą tzw. antygeny czyli fragmenty białek wytwarzanych przez patogeny. Tylko te antygeny które zostały związane i zaprezentowane przez receptory MHC, mogą zostać rozpoznane przez komórki układu odpornościowego i zaindukować uruchomienie odpowiedzi immunologicznej. Jest to odpowiedź adaptatywna, tj. nakierowana specyficznie na zwalczanie patogenów produkujących antygeny, które zaindukowały odpowiedź. Każdy osobnik jest nosicielem jedynie ograniczonego repertuaru genów MHC, dlatego ich różnorodność w populacjach naturalnych jest niezwykle ważnym czynnikiem odporności przeciwko patogenom. Będziemy badać jak geny MHC i antygeny patogenów zmieniają się w czasie (ewoluują), pod wpływem pamięci immunologicznej - jednego z mechanizmów odpowiedzi immunologicznej spotykanego u kręgowców. Pamięć immunologiczna sprawia, że kontakt MHC z antygenami podczas pierwszej infekcji najczęściej skutkuje powstaniem komórek pamięci immunologicznej, które mogą niezwykle szybko i skutecznie niszczyć patogeny przy kolejnych infekcjach. Kluczem do zainicjowania wysoce skutecznej wtórnej odpowiedzi immunologicznej, jest rozpoznanie przez komórki pamięci wariantów antygenów, które zaindukowały powstanie pamięci. Indukowanie pamięci immunologicznej może przebiegać różnymi szlakami komórkowymi, prowadząc do powstania limfocytów typu T CD8, tzw. cytotoksycznych mogących zabijać komórki zainfekowane np. wirusem i/lub limfocytów B produkujących przeciwciała, które doprowadzają do szybkiego zniszczenia patogenów bytujących w przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Opis badań

Używając symulacji komputerowych patogenów, infekujących żywicieli przez wiele pokoleń, będziemy badać wpływ indukowania pamięci immunologicznej na ewolucję genów MHC i antygenów produkowanych przez patogeny. Ze względu na wysokie wymagania mocy obliczeniowej modeli opartych na symulacjach komputerowych układu MHC-antygeny, będziemy prowadzić obliczenia w centrach superkomputerowych. Obecnie nie wiadomo, jaki wpływ na ewolucję genów MHC i antygenów patogenów ma indukowanie pamięci immunologicznej. Nie wiadomo również, czy zmiany ewolucyjne w genach MHC i antygenach zależą od tego, który szlak komórkowy jest aktywowany podczas wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Nasze badania pozwolą odpowiedzieć na pytania: (1) Czy pamięć immunologiczna powoduje utrzymywanie się wysokiej liczby wariantów genów MHC w populacjach naturalnych oraz prowadzi do genealogii genów MHC sięgających daleko w przeszłość? (2) Czy indukowanie pamięci immunologicznej prowadzi do zróżnicowania wariantów antygenowych i wyewoluowania szczepów patogenicznych w populacjach patogenów? (3) Czy liczba wariantów genów MHC, cechy genealogii genów MHC oraz różnorodność antygenów produkowanych przez patogeny zależą od tego, który szlak komórkowy jest uruchamiany przy zaindukowaniu wtórnej odpowiedzi immunologicznej?

Powód podjęcia tematyki badawczej

Cechy genów MHC oraz antygenów patogenów w populacjach naturalnych są intensywnie badane, ze względu na fundamentalne znaczenie zarówno receptorów MHC jak i antygenów w zrozumieniu procesów epidemiologicznych oraz opracowanie strategii leczenia chorób zwierząt i ludzi. Powiązanie między pamięcią immunologiczną a ewolucją genów MHC i antygenów nie było jak dotąd badane za pomocą symulacji komputerowych. Utrzymywanie się wysokiej liczby alleli i cechy genealogii genów MHC, ewolucja szczepów patogenicznych i ogromna zmienność antygenów w populacjach naturalnych są niewyjaśnionymi zagadkami biologii ewolucyjnej i immunologii. W tym projekcie zbadamy, czy te niewyjaśnione dotąd zagadnienia można wytłumaczyć udziałem pamięci immunologicznej w procesach odpowiedzi immunologicznej.

Najważniejsze efekty

Nasze badania umożliwią udzielenie odpowiedzi na pytania postawione powyżej, przez co proponujemy wyjaśnienie kilku fundamentalnych zagadnień immunologii i biologii ewolucyjnej. Wyniki symulacji komputerowych, które przeprowadzimy, zostaną zanalizowane a wyniki opublikowane w wiodących czasopismach naukowych z dziedzin immunologii i biologii ewolucyjnej.