

PRACOWNIA BIOLOGII EWOLUCYJNEJ
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Modelowanie procesów mających wpływ na osobniczą liczbę kopii genów układu zgodności tkankowej (MHC)



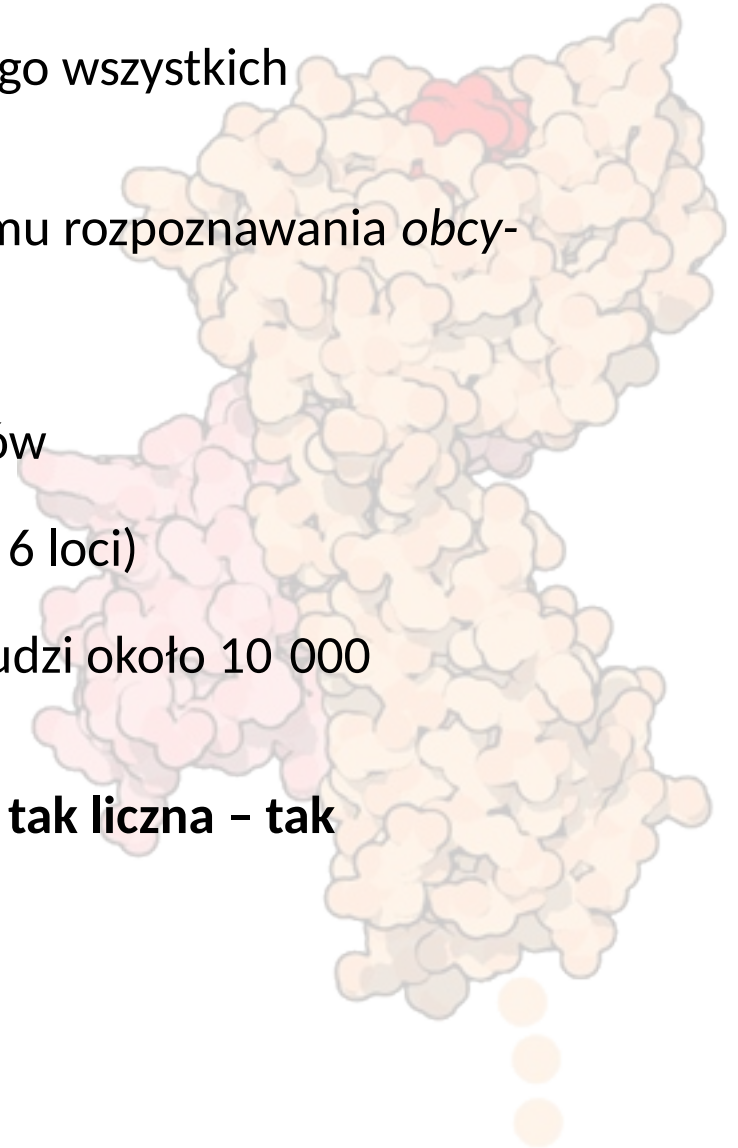
Piotr Bentkowski, Jacek Radwan



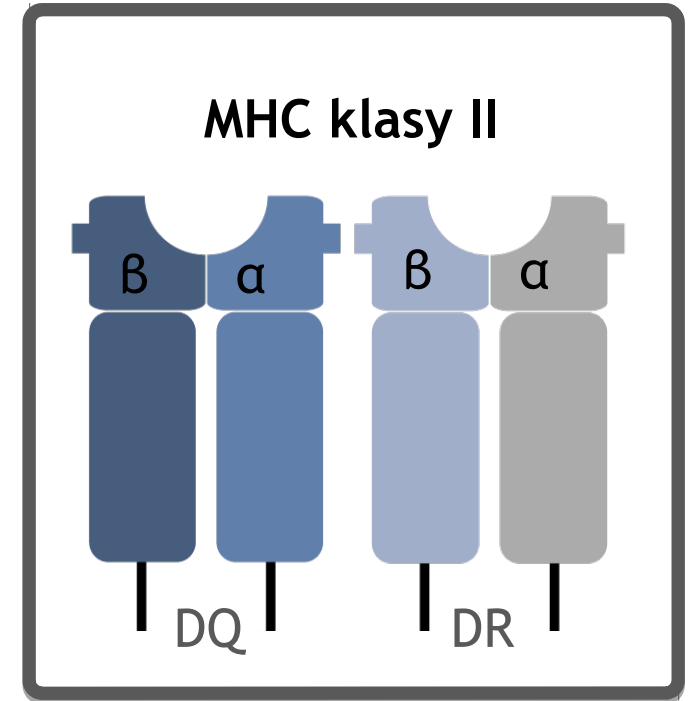
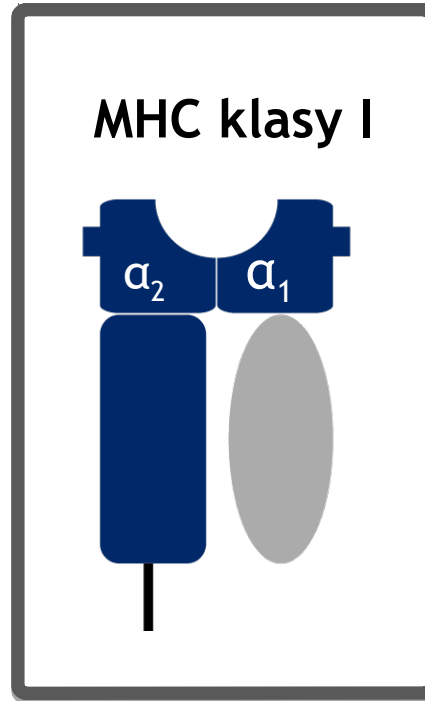
Białka głównego układu zgodności tkankowej : MHC

major histocompatibility complex (MHC) proteins

- Podstawa odpowiedzi swoistej układu odpornościowego wszystkich kręgowców
- Wykrywanie obcych białek w organizmie (część systemu rozpoznawania *obcy-swoj*)
- Pierwszy poznany i główny czynnik decydujący o przyjmowaniu się przeszczepionych tkanek i narządów
- Kilka kopii genów w genomie osobnika (u ludzi zawsze 6 loci)
- MHC mają ogromną różnorodność w populacjach (u ludzi około 10 000 poznanych form MHC i przybywa) – duży **polimorfizm**
- **Żadna inna znana rodzina genów kręgowców nie jest tak liczna – tak polimorficzna**



Białka MHC mają dwie główne klasy



BUDOWA

łańcuch ciężki α oraz mikroglobulina β_2

dimer łańcuchów α i β

WYSTĘPOWANIE

wszystkie jądrowaste komórki

komórki prezentujące antygen (APC)

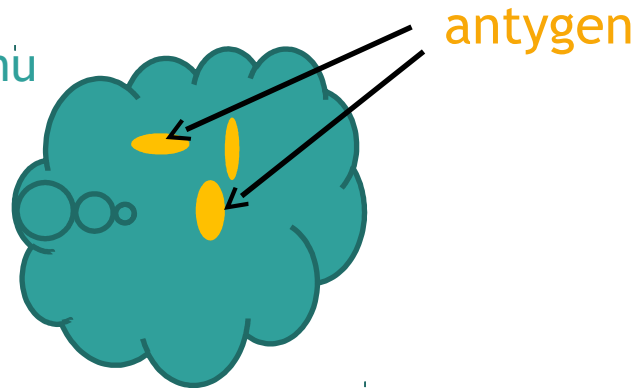
FUNKCJA

prezentacja **antygenów** wewnątrzkomórkowych (np. z wirusów) limfocytom cytotoksycznym

prezentacja **antygenów** zewnątrzkomórkowych (np. z niektórych bakterii, pierwotniaki) limfocytom pomocniczym

Główny układ zgodności tkankowej (MHC)

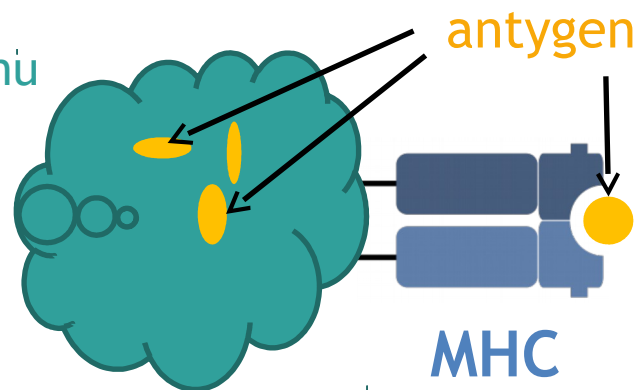
Komórka zdolna do prezentacji antygenów



Antygen w przypadku MHC to mały (przeważnie 7-9 nukleotydów) fragment obcego białka

Główny układ zgodności tkankowej (MHC)

Komórka zdolna do prezentacji antygenów

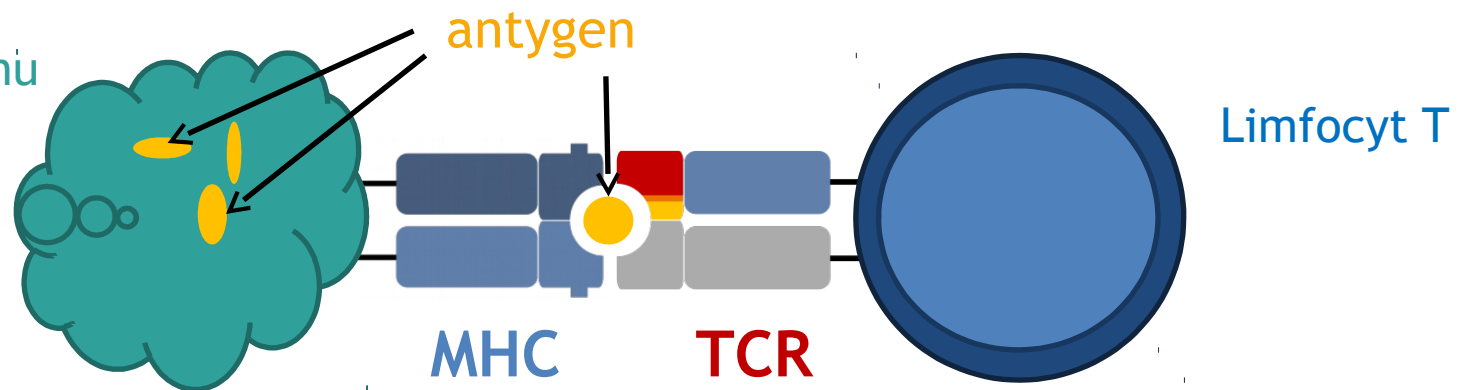


ang. major histocompatibility complex, MHC

Antygen w przypadku MHC to mały (przeważnie 7-9 nukleotydów) fragment obcego białka

Główny układ zgodności tkankowej (MHC)

Komórka zdolna do prezentacji antygenów

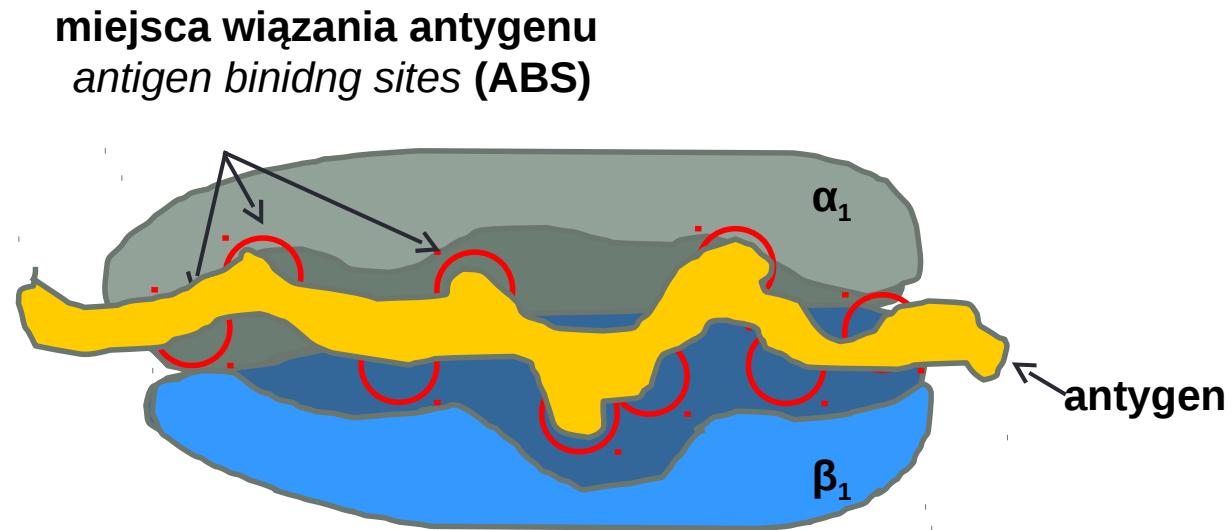


ang. major histocompatibility complex, MHC

ang. T-cell receptor, TCR

Antygen w przypadku MHC to mały (przeważnie 7-9 nukleotydów) fragment obcego białka

Polimorfizm MHC jest największy w miejscach wiązania antygeny.
Powinowactwo to konkretnego antygeny jest bardzo silne.




Rowek (kieszka) wiązania antygeny
w MHC klasy II

Dlaczego geny MHC są tak polimorficzne?

- **Przewaga heterozygot:** dwa różne białka MHC umożliwiają prezentację większej liczby antygenów niż u homozygoty (Doherty and Zinkernagel 1975).
- **Dobór zależny od częstości:** dobór faworyzuje szybko ewoluujące patogeny ponieważ takie szybciej tworzą antygeny unikające prezentacji przez najczęstsze typy MHC, a to z kolei zwiększa częstość powstawania nowych form MHC (Snell 1968; Bodmer 1972; Takahata & Nei 1990).
- Zmiany w **czasie oraz przestrzeni** w składzie gatunkowym patogenów (Hedrick 2002; Kloch et al. 2010).
- **Selekcja płciowa:** unikanie partnerów z podobnymi białkami MHC (Hedrick 1992).

Dlaczego geny MHC są tak polimorficzne?

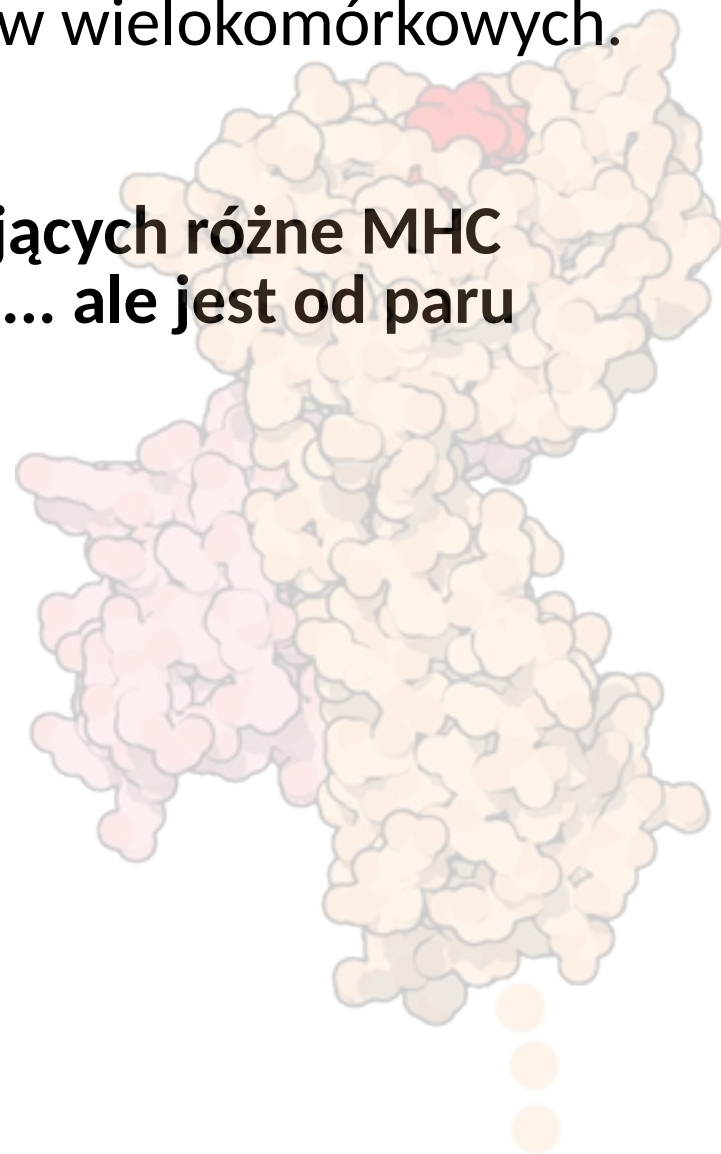
- **Przewaga heterozygot:** dwa różne białka MHC umożliwiają prezentację większej liczby antygenów niż u homozygoty (Doherty and Zinkernagel 1975).

 **Dobór zależny od częstości:** dobór faworyzuje szybko ewoluujące patogeny ponieważ takie szybciej tworzą antygeny unikające prezentacji przez najczęstsze typy MHC, a to z kolei zwiększa częstość powstawania nowych form MHC (Snell 1968; Bodmer 1972; Takahata & Nei 1990).

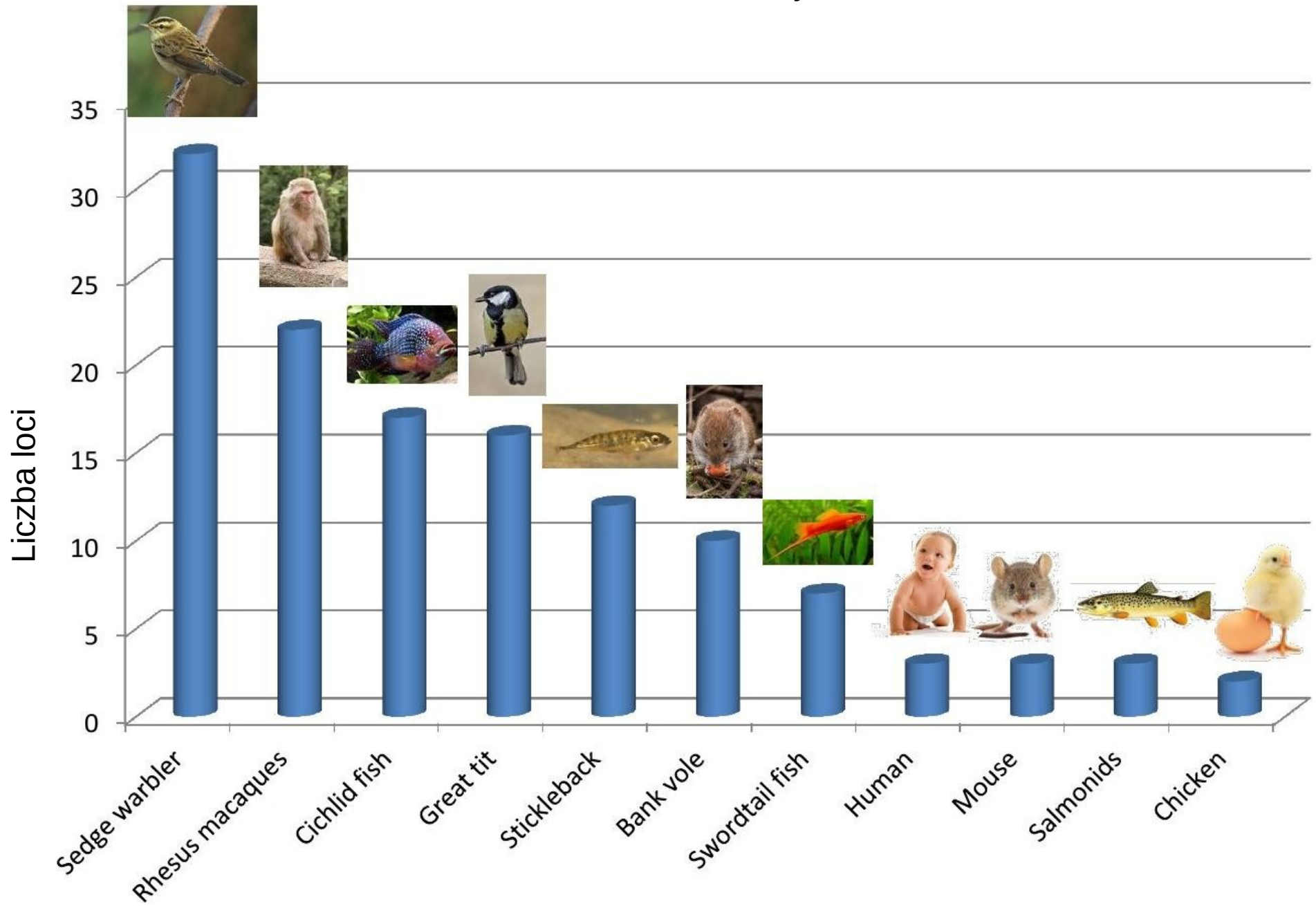
- Zmiany w **czasie oraz przestrzeni** w składzie gatunkowym patogenów (Hedrick 2002; Kloch et al. 2010).
- **Selekcja płciowa:** unikanie partnerów z podobnymi białkami MHC (Hedrick 1992).

Białka głównego układu zgodności tkankowej (MHC) ewoluują w odpowiedzi na ciągłe zagrożenie ze strony różnych patogenów: wirusów, bakterii, pierwotniaków, pasożytów wielokomórkowych.

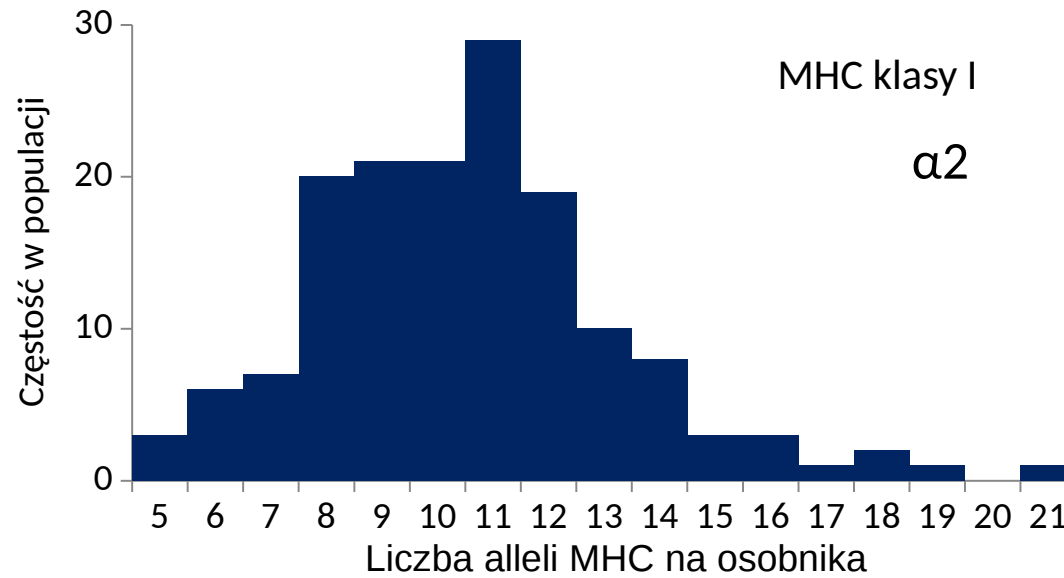
Można by oczekiwać, że kopii genów kodujących różne MHC będzie w genomie osobników bardzo dużo... ale jest od paru do góra kilkunastu.



Liczba loci MHC klasy I



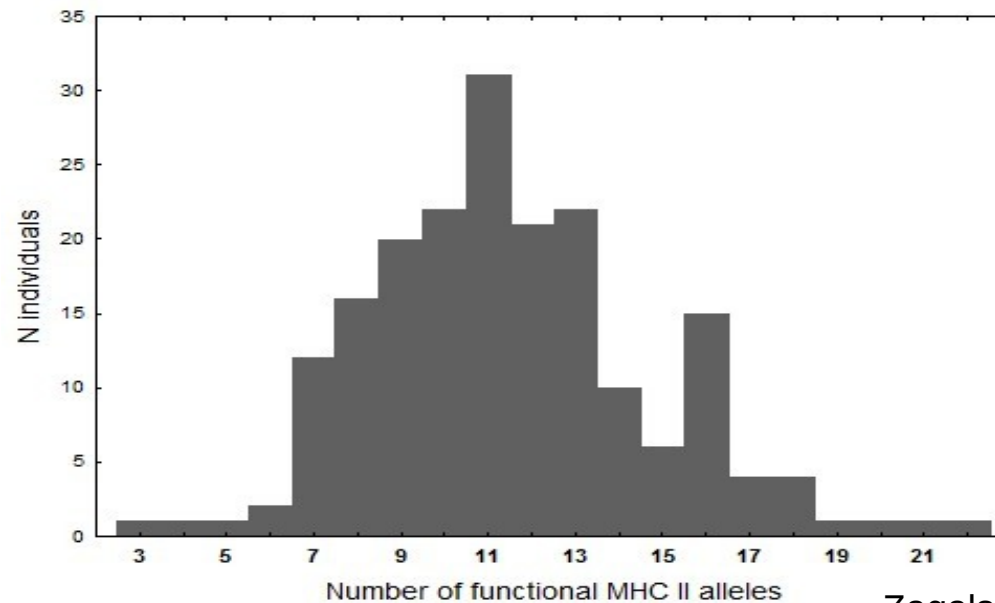
Są też gatunki, które mają zmienną liczbę genów MHC między osobnikami w populacji np. nornica ruda (gryzoń) czy muchołówka białoszyja (ptak)



Migalska i Radwan,
w opracowaniu



Wikimedia



Zagalska-Neubauer et al., 2010

**Jakie czynniki decydują
o liczbie kopii unikalnych
genów MHC u osobnika?**



Jakie czynniki decydują o liczbie kopii unikalnych genów MHC u osobnika?

- Liczba gatunków pasożytów
- Preferencje w doborze płciowym względem partnerów o różnych MHC

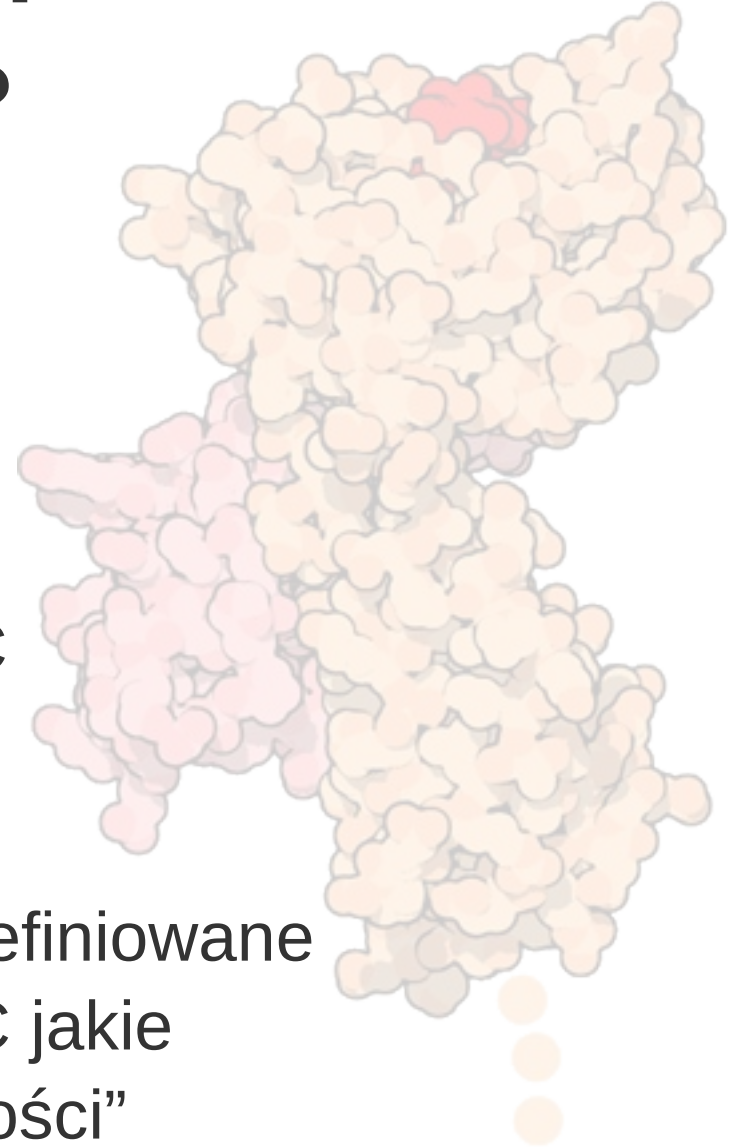


Jakie czynniki decydują o liczbie kopii unikalnych genów MHC u osobnika?

- Liczba gatunków pasożytów
- Preferencje w doborze płciowym względem partnerów o różnych MHC

Zakładamy, że istnieje fizjologicznie zdefiniowane maksimum liczby unikalnych kopii MHC jakie można mieć → np. „hipoteza optymalności”

(Nowak et al. 1992; Woelfing et al. 2009)



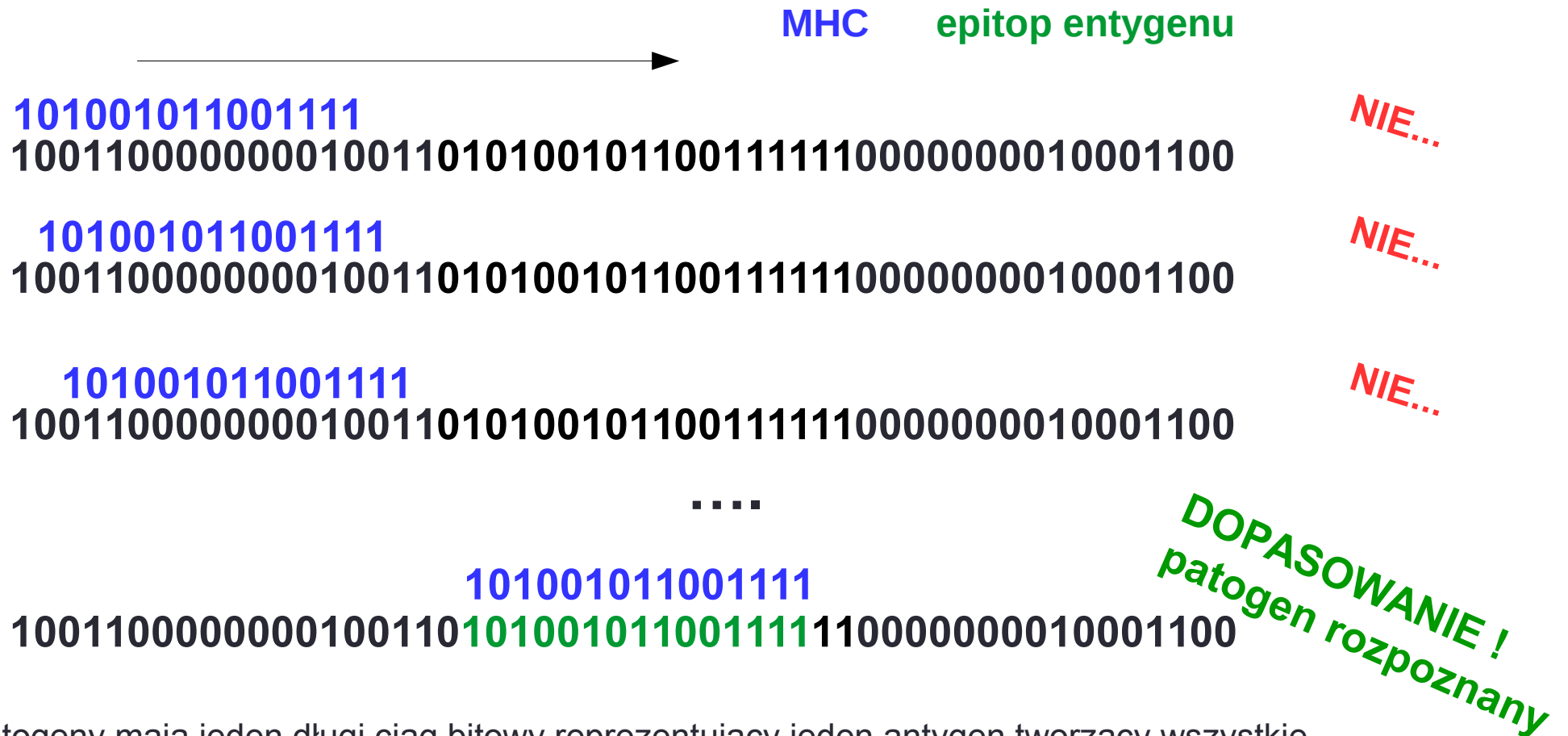
Symulowanie procesów ewolucyjnych przy pomocy modeli agentowych (*agent-based models, ABM*):

- Populacja osobników gospodarzy (3500 os.)
- Populacja patogenów podzielona na „gatunki” (3500 os. podzielone pomiędzy różne gatunki)
- Mechanika prezentacji antygenów przez MHC symulowana przez porównywanie ciągów bitowych
- Dostosowanie gospodarzy zależy od liczby rozpoznanych gatunków patogenów
- Dostosowanie patogenów zależy od liczby skutecznych infekcji

Schemat mechanizmu prezentowania antygeny przez MHC

Borghans et al. (2004). Immunogenetics 55: 732–9

Ejsmond & Radwan (2015). PLOS Comput Biol 11: e1004627 z pewnymi modyfikacjami



Patogeny mają jeden długi ciąg bitowy reprezentujący jeden antygen tworzący wszystkie możliwe epitopy

Gospodarze mają dwa chromosomy zawierające geny MHC (od razu tożsame z białkiem)
Liczba loci MHC ewoluuje niezależnie na każdym z dwóch chromosomów

Schemat mechanizmu prezentowania antygeny przez MHC

Borghans et al. (2004). Immunogenetics 55: 732–9

Ejsmond & Radwan (2015). PLOS Comput Biol 11: e1004627 z pewnymi modyfikacjami

...1001100000000100110**101001011001111**110000000010001100...
101001011001111

DOPASOWANIE!

Istnieje:

2^N

możliwych ciągów bitowych, gdzie N to liczba elementów ciągu

Używamy 16 bitów w MHC oraz 6000 w antygenie ponieważ:

- Chcemy symulować tylko ABS (miejsca wiązania antygeny)
- losowe MHC ma szansę prezentacji patogenu porównywalną z szacunkami doświadczalnymi

MUTACJE:

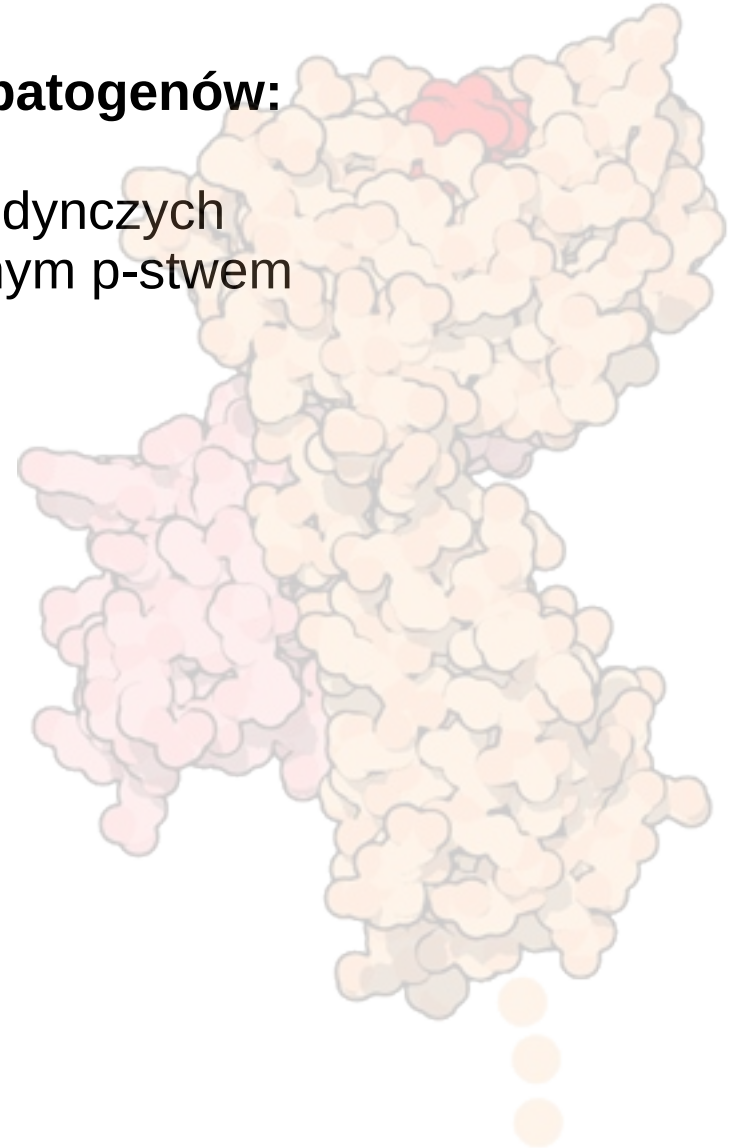
MHC u gospodarzy:

- Zamiana pojedynczych bitów z zadaniem p-stwem
- Duplikacja genu MHC
- Delecja genu MHC

Podczas rozmnażania zachodzi losowa zamiana chromosomów miejscami

Antygenów u patogenów:

- Zamiana pojedynczych bitów z zadaniem p-stwem



Zakładamy prawdziwość „hipotezy optymalności”: liczbę aktywnym białek MHC ogranicza negatywna selekcja TCR-ów (usuwanie autoreaktywnych limfocytów T).

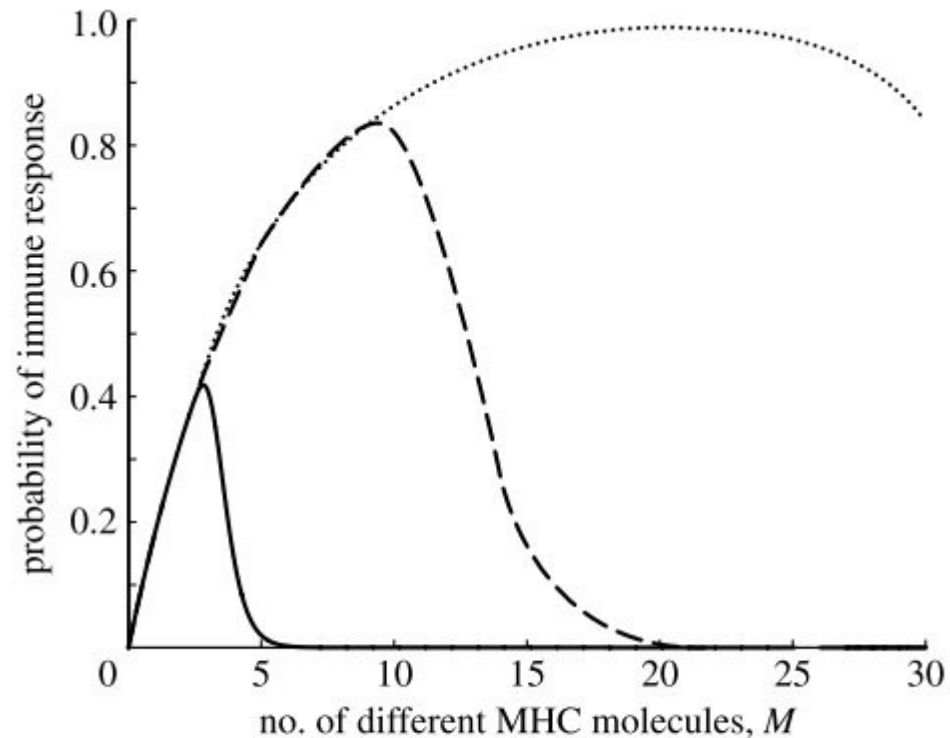
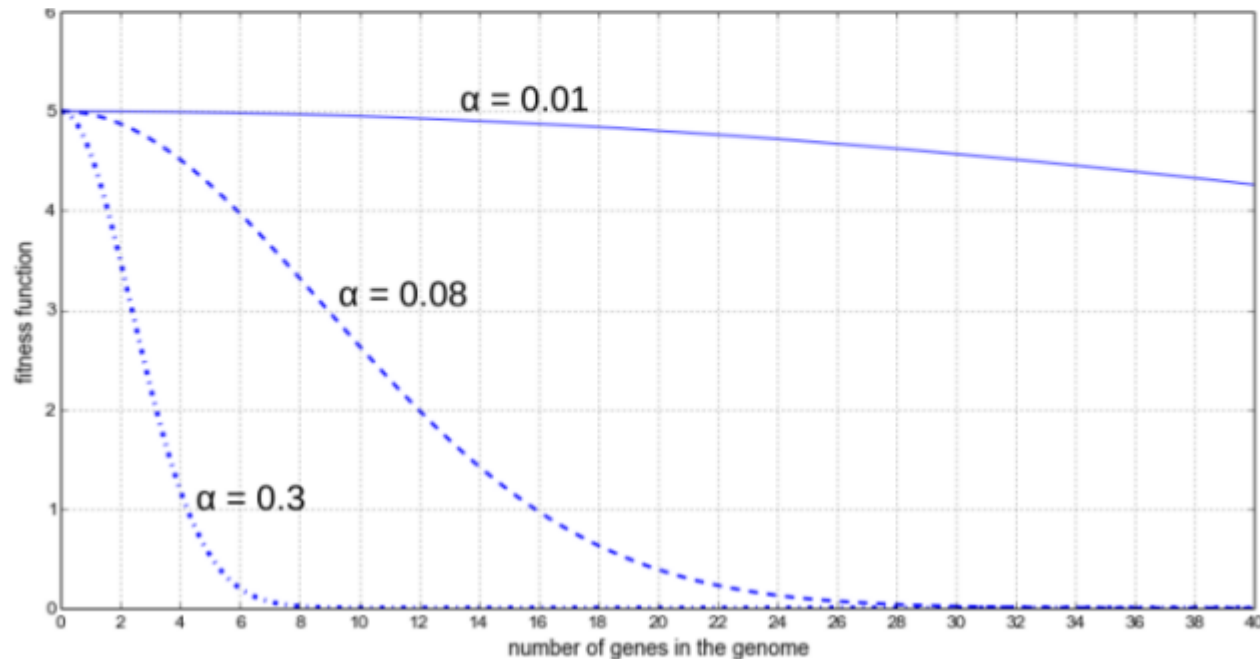


Figure 3. The probability P_i (given by equation (4.1)) that a response of the adaptive immune system against a pathogen is initiated plotted as a function of the intra-individual MHC diversity M for three scenarios with different stringencies of negative selection (dotted curve, $n^* = 0.25$; dashed curve, $n^* = 0.5$; solid curve, $n^* = 0.9$). Parameter values in equation (4.1) are $q = 0.02$; $r = 10^{-5}$; $e = 10$; $R_0 = 10^9$.

Zakładamy prawdziwość „hipotezy optymalności”: liczbę aktywnym białek MHC ogranicza negatywna selekcja TCR-ów (usuwanie autoreaktywnych limfocytów T).

$$f = P \cdot e^{-(\alpha N)^2}, N \geq 0$$

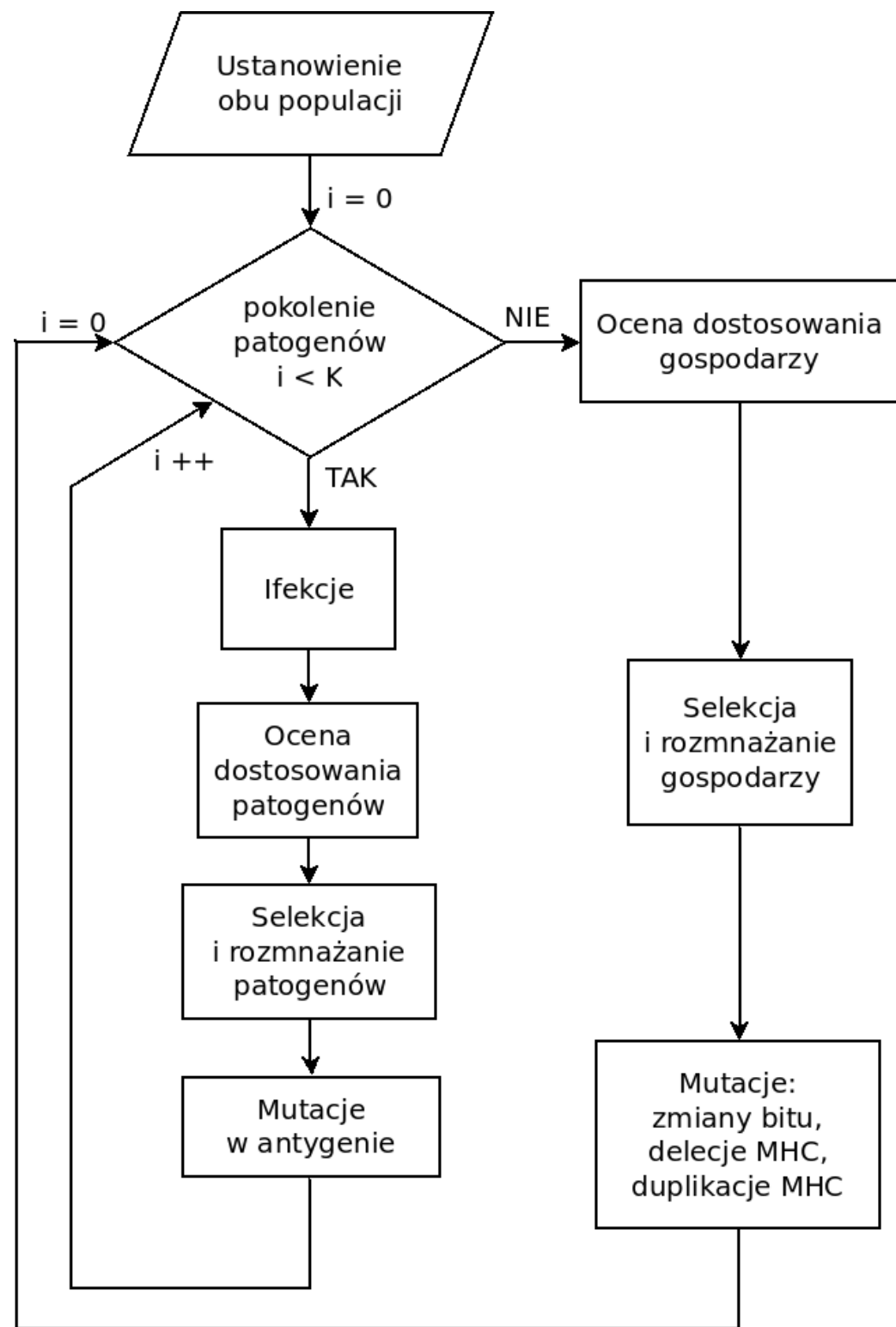
P – liczba rozpoznanych gat. patogenów, N – liczba typów MHC jaką gospodarz posiada, α – współczynnik „kosztu” za liczbę kopii MHC



“Lewa strona” na wykresie równania z Woelfing et al. (2009) jest modelowana przez wspomnianą mechanikę infekcji

Schemat programu

K = 10, czyli 10 pokoleń patogenów na 1 pokolenie gospodarzy



- **Z wcześniejszych prac, w których gospodarz miał tylko jedno locus na chromosom, wiemy, że bardzo ważna jest proporcja temp mutacji gospodarzy do patogenów.**
- **Proporcja mutacji decyduje o tym, czy gospodarz potrafi „dośćignąć” patogen i czy powstaje dość nowych MHC, z których dobór wybierze zdolne prezentować antygen.**

- Borghans, J. a M., Beltman, J. B., & De Boer, R. J. (2004). *MHC polymorphism under host-pathogen coevolution*. Immunogenetics, 55(11), 732–9.
- Ejsmond, M., Babik, W., & Radwan, J. (2010). *MHC allele frequency distributions under parasite-driven selection: A simulation model*. BMC Evolutionary Biology, 10, 332.
- Ejsmond, M. J., & Radwan, J. (2009). *MHC diversity in bottlenecked populations: a simulation model*. Conservation Genetics, 12(1), 129–137.
- Ejsmond, M. J., Radwan, J., & Wilson, A. B. (2014). *Sexual selection and the evolutionary dynamics of the major histocompatibility complex*. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 281, 20141662.
- Ejsmond, M. J., & Radwan, J. (2015). *Red Queen Processes Drive Positive Selection on Major Histocompatibility Complex (MHC) Genes*. PLOS Comput. Biol. 11:e1004627.

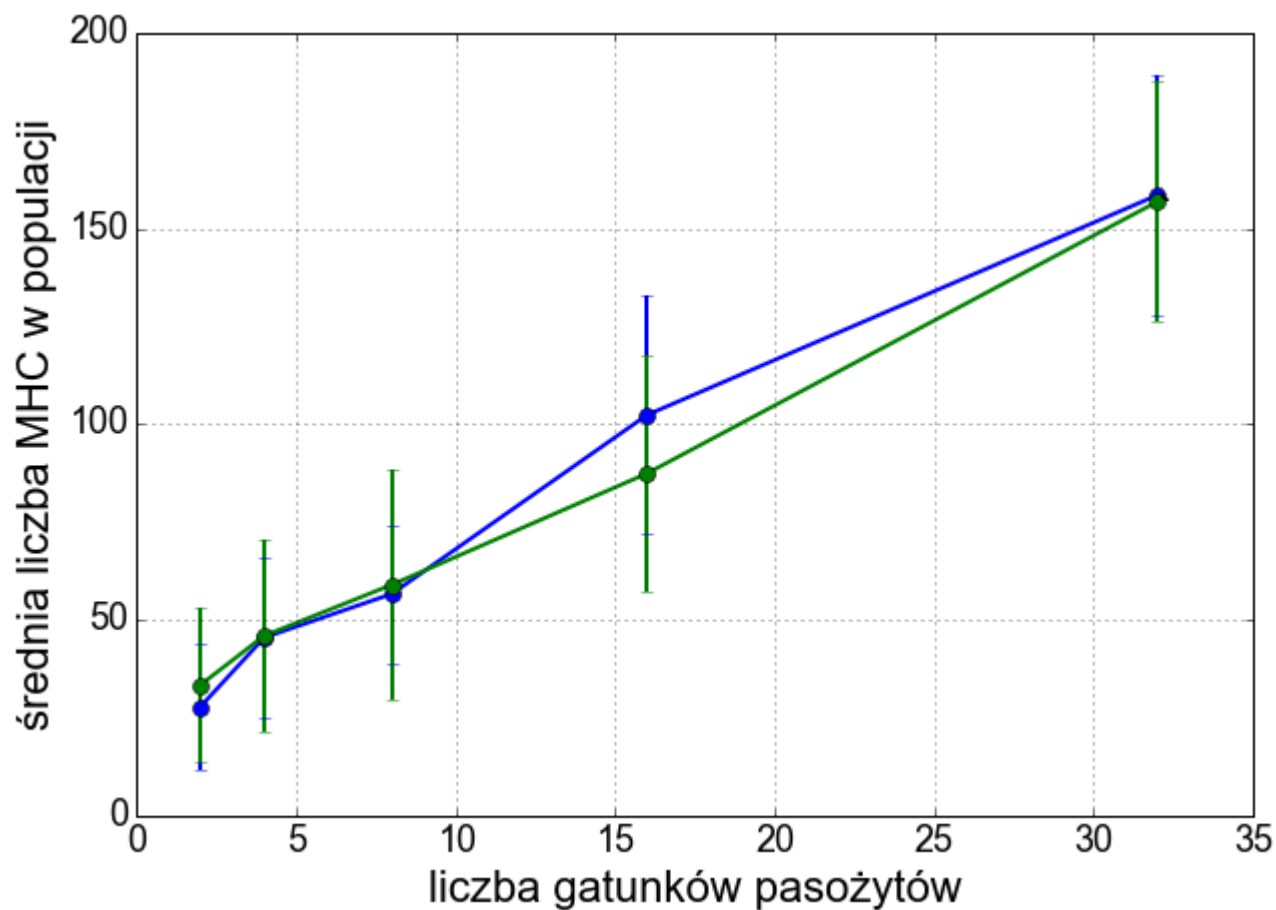
Czy liczba gatunków pasożytów ma wpływ na liczbę alleli MHC w populacji?

P-stwo podstawień bitu u gospodarza

—●— 10^{-5}

—●— $5 \cdot 10^{-5}$

$\alpha = 0,02$



20 przebiegów symulacji.

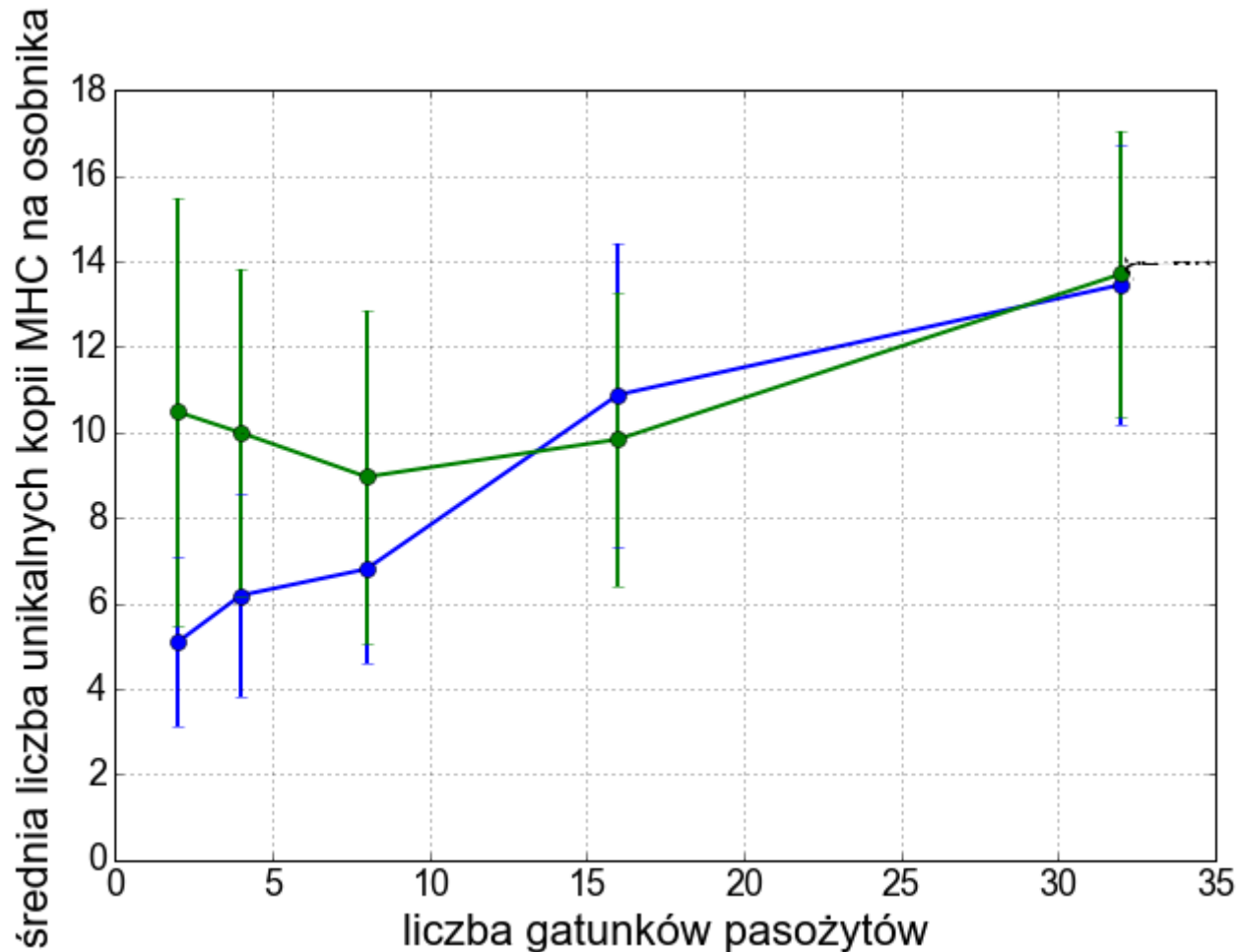
Czy liczba gatunków pasożytów ma wpływ na liczbę alleli MHC w jednym osobniku?

P-stwo podstawień bitu u gospodarza

—●— 10^{-5}

—●— $5 \cdot 10^{-5}$

$\alpha = 0,02$



20 przebiegów symulacji.

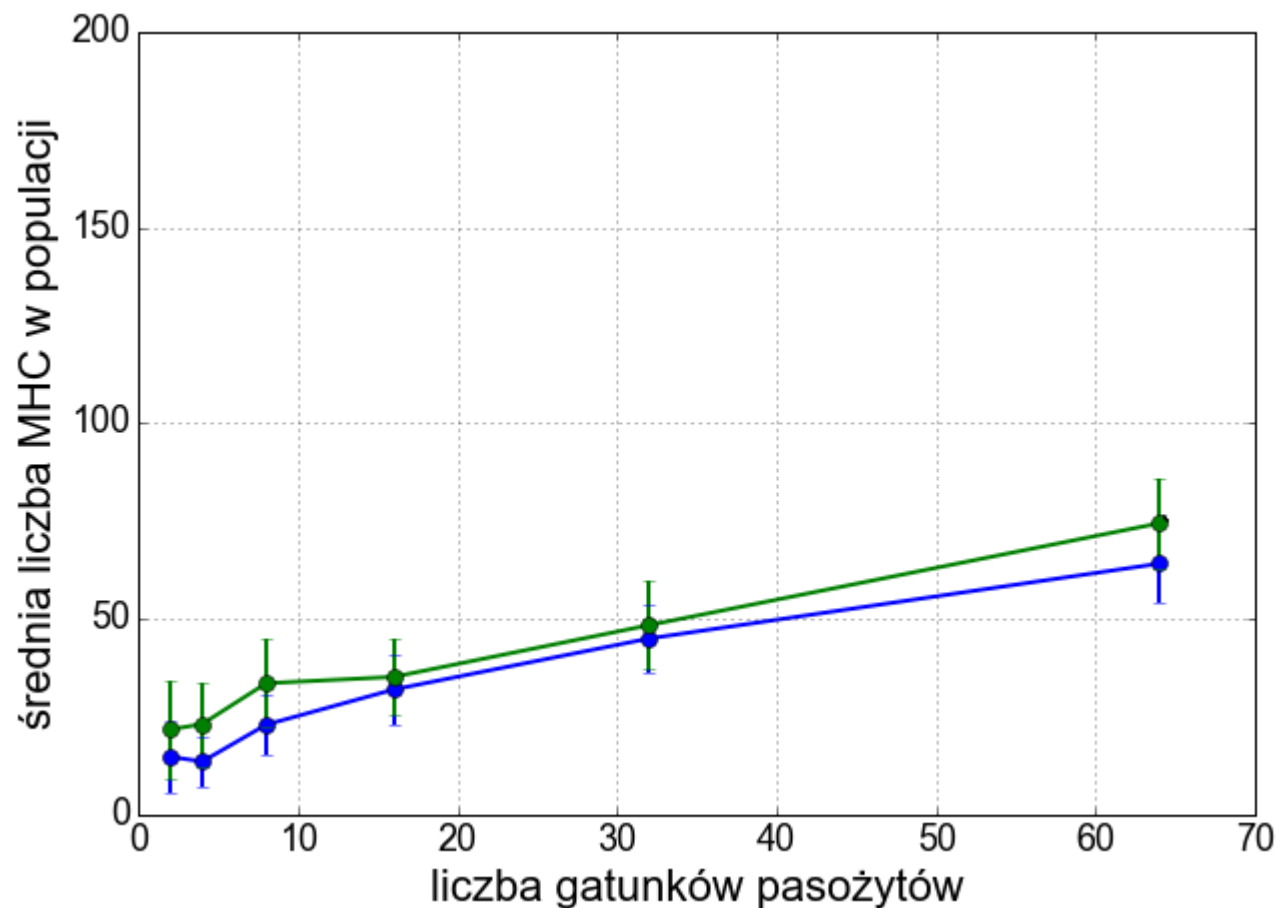
Czy liczba gatunków pasożytów ma wpływ na liczbę alleli MHC w populacji?

P-stwo podstawień bitu u gospodarza

—●— 10^{-5}

—●— $5 \cdot 10^{-5}$

$\alpha = 0,08$



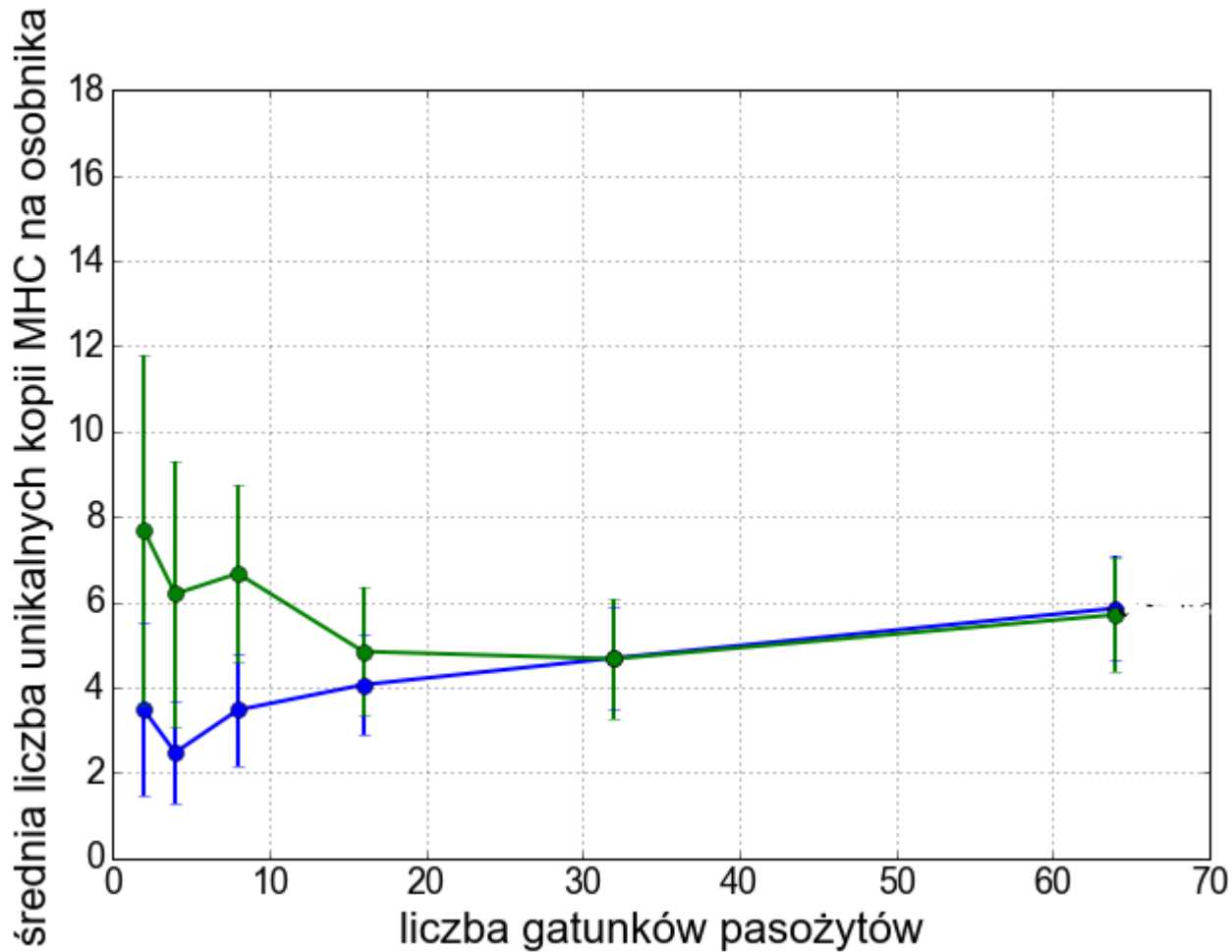
Na razie tylko 5 przebiegów symulacji.
Będzie więcej

Czy liczba gatunków pasożytów ma wpływ na liczbę alleli MHC w jednym osobniku?

P-stwo podstawień bitu u gospodarza

- 10^{-5}
- $5 \cdot 10^{-5}$

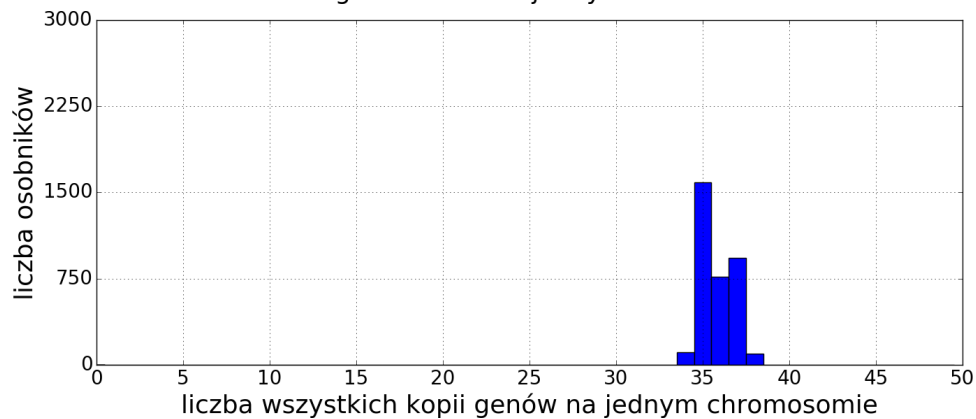
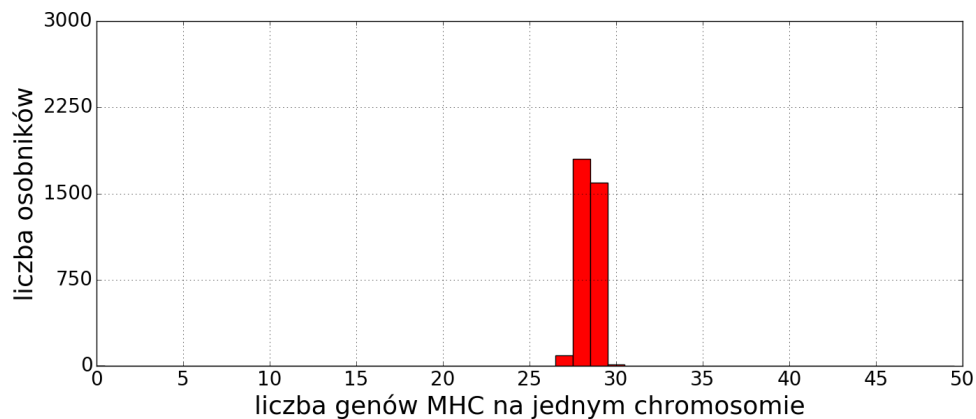
$\alpha = 0,08$



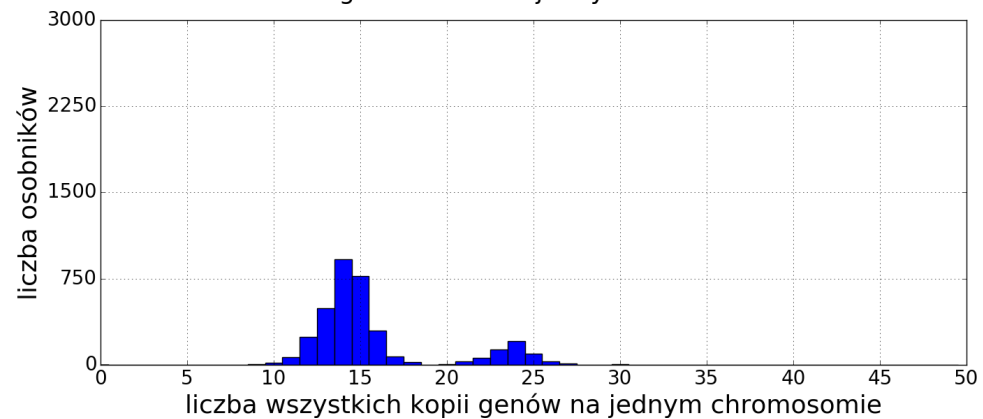
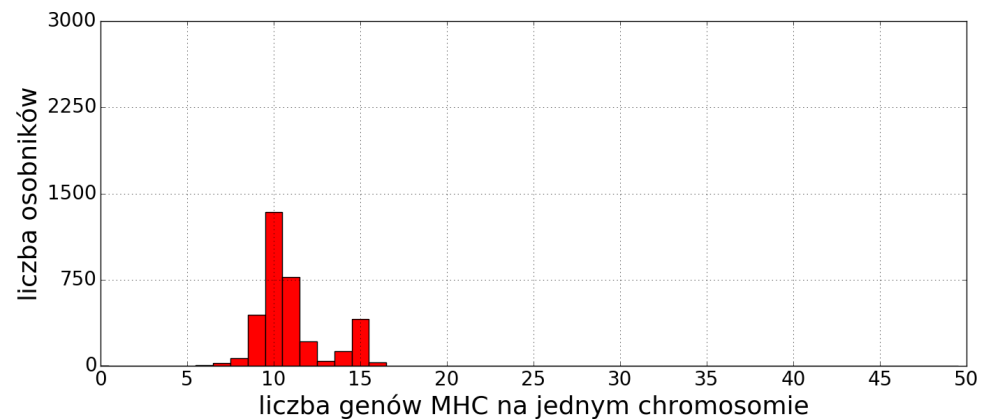
Na razie tylko 5 przebiegów symulacji.
Będzie więcej

Rozkład liczby kopii genów MHC na końcu symulacji (wybrane symulacje)

2 gat. patogenów



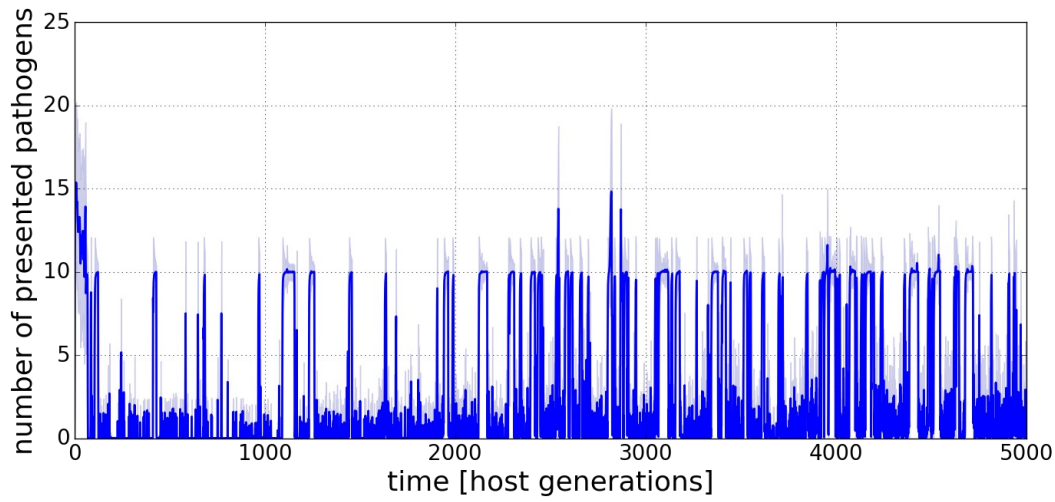
32 gat. patogenów



Ile infekcji da uniknąć? (wybrane symulacje)

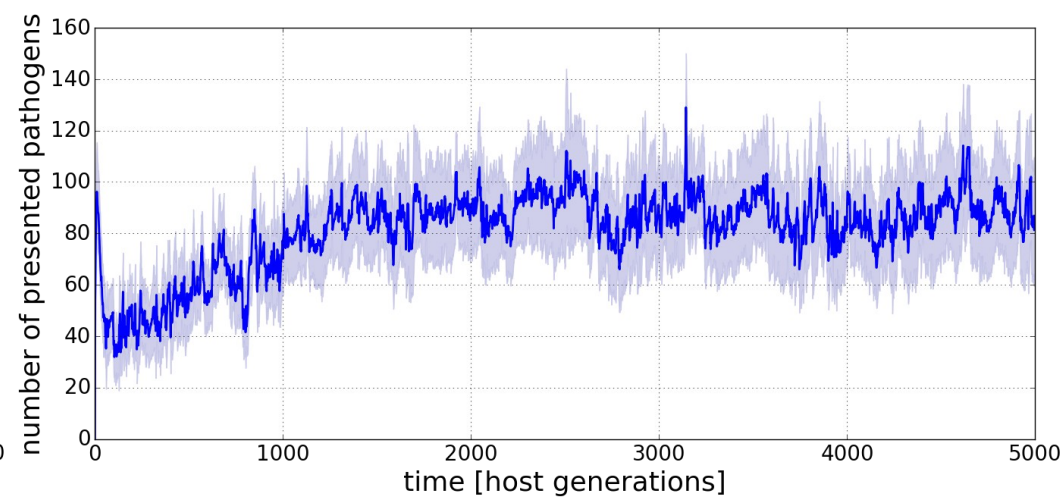
2 gat. patogenów

max. 20 „infekcji”



32 gat. patogenów

max 320 „infekcji”



1110101110001

$t = 0$



1110101010001



1010101010001



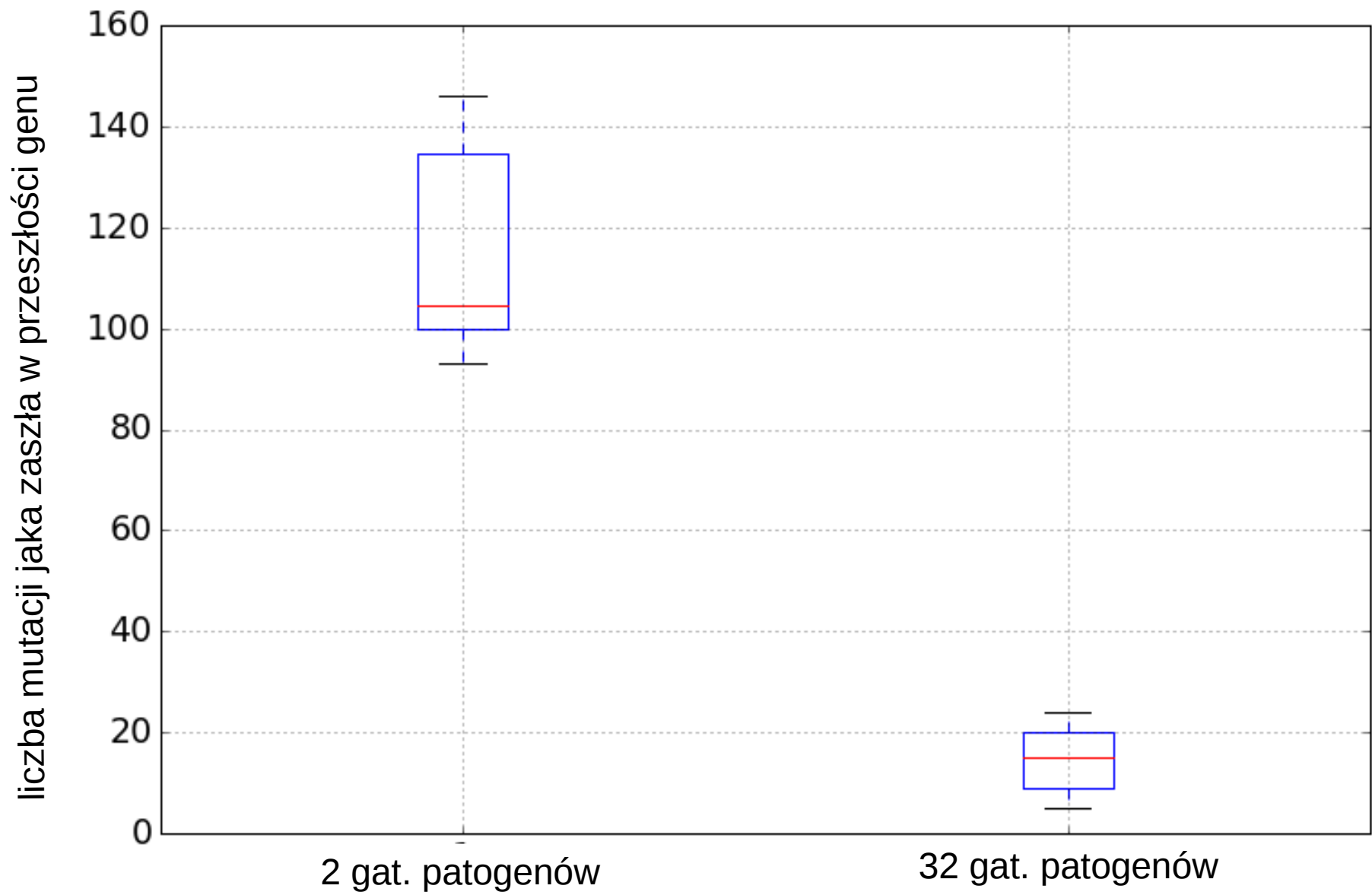
.....



1010101110101

$t = \max$

**Zliczamy liczbę mutacji jaka zaszła
w historii genu**



PRACOWNIA BIOLOGII EWOLUCYJNEJ
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
w Poznaniu



<http://evobiolab.biol.amu.edu.pl>



UNIwersYTET
IM. ADAMA MICKIEWICZA
W POZNANIU



Badania finansowane przez
NARODOWE CENTRUM NAUKI
grant *UMO-2013/08/A/NZ8/00153*
przyznany prof. J. Radwanowi