

MHC GENI SKUPINE II – RAZNOLIKOST I PRIMJENA U ISTRAŽIVANJU DIVLJIH ŽIVOTINJA



MHC class II genes – diversity and application in wildlife research

Bujanić, M., D. Konjević

Sažetak

Geni glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC) ubrajaju se među najraznolikije gene kralježnjaka, a dijele se na gene klase I i II. Glede važnosti MHC gena za otpornost/prijemljivost na bolest razvijene su dvije pretpostavke. Prema jednoj odnos prema bolesti ovisan je o heterozigotnosti, pri čemu bi takozvane homozigotne jedinice trebale biti manje otporne. Iako ova pretpostavka ima uporišta u nekim istraživanjima, u drugima to nije potvrđeno. Druga pretpostavka govori da su u odnosu prema uzročniku bolesti važniji točno određeni aleli, a ne raznolikost. I ova pretpostavka ima argumente i za i protiv u dosadašnjim istraživanjima. U ovome radu prikazujemo neke od istraživanja MHC gena u divljih životinja te raspravljamo o njihovoj primjenjivosti u proučavanju odnosa patogena i organizma.

Ključne riječi: geni glavnog sustava tkivne podudarnosti, MHC, divlje životinje, bolest

Abstract

Major histocompatibility complex genes (MHC) are among the most variable genes in vertebrates, and can be divided into class I and II genes. Regarding their significance for resistance/susceptibility to disease, two major hypotheses have been developed. One states that their relationships with pathogens are dependent on heterozygosity, suggesting that individuals expressing MHC homozygosity should be less resistant. Even though this hypothesis is supported by some studies, in others this was not confirmed. The other hypothesis claims that the presence of specific alleles, rather than heterozygosity, plays a major role in disease resistance/susceptibility. Research of this hypothesis also shows arguments for and against. In this paper we present some studies on MHC genes in wildlife and discuss their applicability in studying the relationships between pathogens and organisms.

Key words: major histocompatibility complex genes, MHC, wildlife, disease

Uvod

Da bi obrambeni sustav organizma mogao reagirati na infekciju ili invaziju različitim patogenima, morao je razviti sustav njihova prepoznavanja kao preduvjet za pokretanje obrambenog odgovora. Taj sustav razlikovanja vlastitog od stranog tkiva temelji se na složenim organskim molekulama (bjelan-

čevine, glikoproteini, lipoproteini, polisaharidi, lipopolisaharidi, nukleinske kiseline) koje svaka stanica nosi na svojoj površini. Te molekule u stranom organizmu mogu uzrokovati imunosnu reakciju, odnosno drugim riječima organizam ih prepoznaje kao antigen. Tkivni antigeni su glikoproteini, a nalaze se na svim stanicama određenog organizma. Ako je riječ o

Miljenko BUJANIĆ, dr. med. vet., doktorand, dr. sc. Dean KONJEVIĆ, dr. med. vet., Dipl. ECZM, docent, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

tkivnim antigenima vlastitog organizma govorimo o autolognim, a ako su od drugog organizma (mikroorganizma), o alogenim ili ksenogenim. Tkivne antigene kodira sustav gena tkivne podudarnosti (MHC). Pojam MHC gena prvi put spominje Peter A. Gorer 1936. godine (Klein, 1986.).

U skladu s navedenim, tkivni antigeni su transmembranski glikoproteini uklopljeni u staničnu membranu. Dijele se u dvije osnovne skupine: antigeni tkivne podudarnosti skupine I (molekule MHC skupine I) te antigeni tkivne podudarnosti skupine II (molekule MHC skupine II) (Day i Schultz, 2013.). Neki autori, u ovisnosti o naravi istraživanja antigene tkivne podudarnosti preferiraju zvati receptorima ili glikoproteinima, dok pojam antigeni ostavljaju za slučaj stranih molekula, patogena ili pak prilikom transplantacije organa.

Glikoproteini MHC skupine I nalaze se na svim tjelesnim stanicama koje imaju jezgru. Građeni su od dvaju lanaca, duljeg α -lanca i kraćeg β_2 -mikroglobulina. Pri tome se α -lanac sastoji od tri domene (α_1 , α_2 i α_3) (Day i Schultz, 2013.). Ove glikoproteine kodiraju MHC geni skupine I. Glikoproteini MHC skupine I prikazuju antigene (virusne i tumorske antigene) citotoksičnim T-limfocitima. Da bi ih

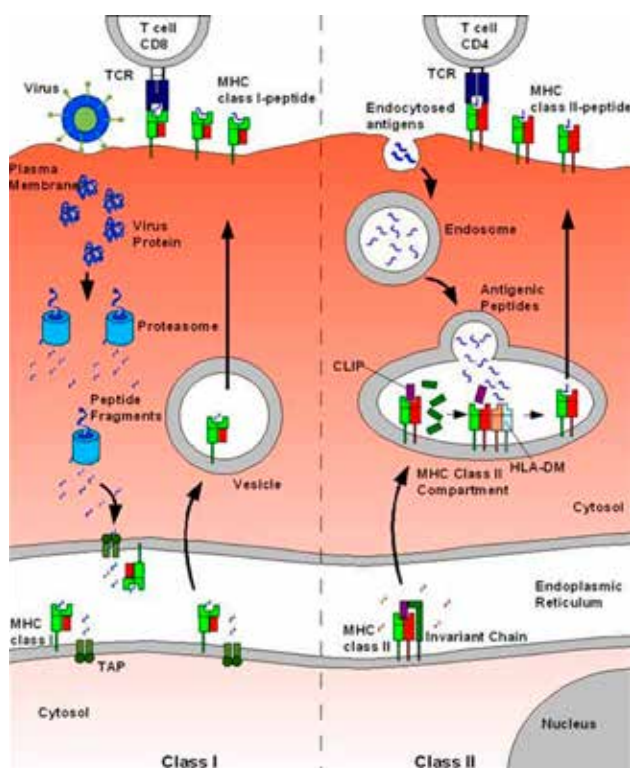
prikazali, proteinski se antigeni razgrađuju pomoću enzima do peptida te u endoplazmatskom omrežju nastaje kompleks peptid-receptor MHC skupine I. Njega nakon izlaganja na površini stanice prepoznaju citotoksični T-limfociti (slika 1). Domene α -lanca (α_1 i α_2) jesu varijabilni dijelovi molekule, a stvaraju žlijeb sa zatvorenim krajevima čija je funkcija vezivanje antigenih peptida veličine 8 do 10 aminokiselina. Domena α_3 je nevarijabilna i veže se za molekulu CD8⁺ na citotoksičnim T-limfocitima (Klein i sur., 1997.; Dengjel i sur., 2005.).

Glikoproteini MHC skupine II nalaze se na površini nekih imunskih stanica (makrofagi, dendritične stanice, B-limfociti), a sastoje se od dvaju transmembranskih lanaca, α -lanca (α_1 i α_2 domena) i β -lanca (β_1 i β_2 domena) (Day i Schultz, 2013.). Njihova je funkcija prikazivanje izvanstaničnih antigena pomoćničkim T-limfocitima. Makrofagi, dendritične stanice i B-limfociti ih fagocitiraju, prerađuju i prikazuju na svojoj površini u okviru MHC receptora skupine II (slika 1). Domene α_1 i β_1 su varijabilne, formiraju žlijeb otvorenih krajeva čija je funkcija vezivanje antigenskih peptida veličine 10 do 30 aminokiselina. Konstantna domena β_2 vezana je na pomoćničkim T-limfocitima za molekulu CD4⁺ (Klein i sur., 1997.; Dengjel i sur., 2005.).

Kao što je već spomenuto, glikoproteini MHC skupine I i II određeni su kompleksom gena tkivne podudarnosti. Osnovna svojstva sustava MHC gena u najvećem su broju vrsta poligenost i polimorfnost, odnosno sastoje se od velikog broja gena, a geni su u populaciji prisutni u obliku različitih alela. Dijelovi genoma koji sudjeluju u prikazivanju antigena (MHC geni) najvarijabilniji su lokusi koji daju upute za sintezu proteina u kralježnjaka.

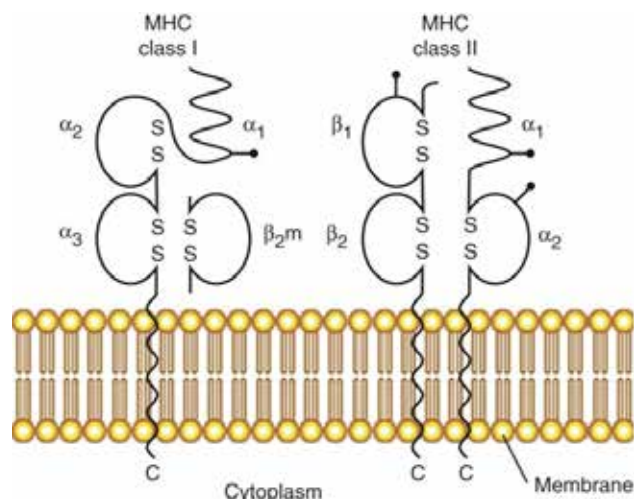
Dobro je poznat i proučen glavni sustav tkivne podudarnosti u miša, koji se dijeli u tri skupine. Geni skupine I broje oko 40 gena, svrstavaju se u regije K, D, L, Qa i Tla te su izrazito heterozigotni. Kodiraju glikoproteine koji se sastoje od dvaju polipeptidnih lanaca, lakog i teškog. Polimorfnost glikoproteina skupine I proizlazi iz varijabilnosti α -1 i α -2 nukleotidnog slijeda teškog lanca. MHC gene skupine II čine geni A- β , A- α , E- β i E- α koji tvore glikoproteine I-A (A- β i A- α) i I-E (E- β i E- α). Oba lanca glikoproteina, α (Mr = 34 000) i β (Mr = 29 000), nalaze se dijelom u stanici, a njihovi izvanstanični dijelovi α -2 i β -2 jako slične segmentu teškog lanca MHC skupine I (α -3).

U čovjeka se sustav MHC gena nalazi na šestom kromosomu, a s obzirom na to da se sustav glikoproteina tkivne podudarnosti nalazi na leukocitima, nazivamo ga HLA sustavom (engl. *human leukocyte antigens*). Molekula HLA skupine I sastoji se od 45



Slika 1. Shema razgradnje i prikazivanja stranih antigena T limfocitima od strane antigena MHC skupine I i II (izvor: http://markyhb.com/PhD_thesis.htm)

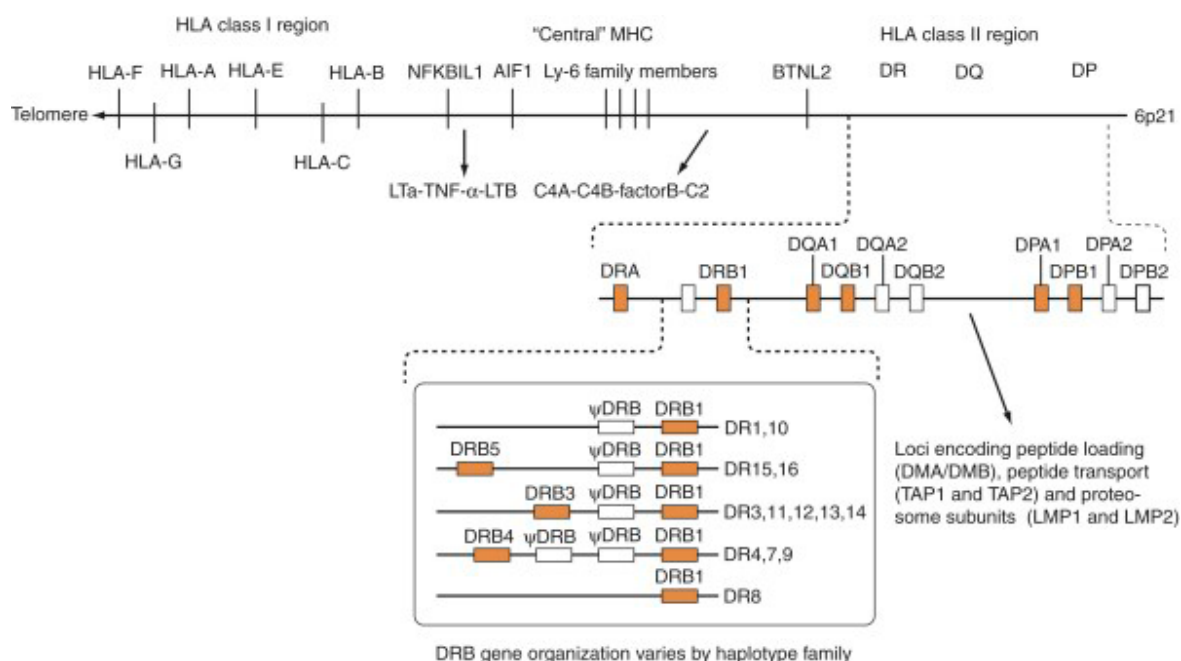
kD α -lanca kodiranog od strane MHC gena klase I, te je taj α -lanac povezan nekovalentnim vezama s 12 kD β_2 mikroglobulinskim lancem kodiranim na 15. kromosomu. MHC antigeni skupine I povezani su s membranom jednim transmembranskim segmentom α -lanca (slika 2). Molekula HLA skupine II građena je od α -lanca (32 kD) i β -lanca (28 kD), povezanih nekovalentnom vezom, od kojih su oba kodirana MHC genom klase II i uklopljena su u membranu (Gregersen, 2008.). Ljudski MHC sustav uključuje oko 4 milijuna parova baza na kratkom dijelu 6. kromosoma. Na slici 3 vidljivo je da su geni HLA skupine I i HLA skupine II smješteni na različitim mjestima na kromosomu. Pri tome se α -lanac HLA gena klase I nalazi na telomernoj strani MHC molekule, a sastoji se od klasičnih dijelova HLA-A, HLA-B i HLA-C koji se još nazivaju klasa Ia gena. Postoje još dijelovi HLA-G, HLA-E, HLA-F koji se ubrajaju u klasu Ib gena, a zbog njihova ograničavajućeg polimorfizma smatralo se da nisu funkcionalni. No, pokazalo se da imaju značajnu imunostnu funkciju, posebice HLA-G i HLA-E koji mogu djelovati kao ligandi inhibitornih receptora prirodnih stanica ubojica. HLA geni klase II smješteni su centromerno od klase I i njihov je raspored mnogo kompliciraniji. Podijeljeni su u tri glavne podregije, DR, DQ i DP, od kojih svaka sadržava varijabilni broj α i β -lanca gena. Zbog te varijabilnosti došlo je do izrazite zamršenosti pri nomenklaturi tih gena, posebice sa DR podregijom čiji α -lanac nema značajnih varijacija alela, dok su geni β -lanca izrazito polimorfni i razlikuju se po broju među različitim jedinkama po-



Slika 2. MHC glikoproteini skupine I i skupine II uklopljeni u dvosloj fosfolipida (Gregersen, 2008.)

pulacije (slika 3). DQ podregija sadržava samo jedan par gena α i β -lanca, označenih DQA1 i DQB1.

Podregije lanaca građene su od introna i eksona. Većina istraživanja MHC gena klase II kod sisavaca usmjerena je na drugi ekson DRB podregije, zbog pripadnosti genu koji kodira dio molekule bitan za vezivanje antigena. Taj je lokus pokazatelj genske varijacije, odnosno nositelj funkcionalne raznolikosti receptora, te je na tom području dokazana najveća različitost među alelima i haplotipovima (Sommer, 2005.; Murray i sur., 1999.).



Slika 3. Shematski prikaz rasporeda MHC gena kod ljudi (Gregersen, 2008.)

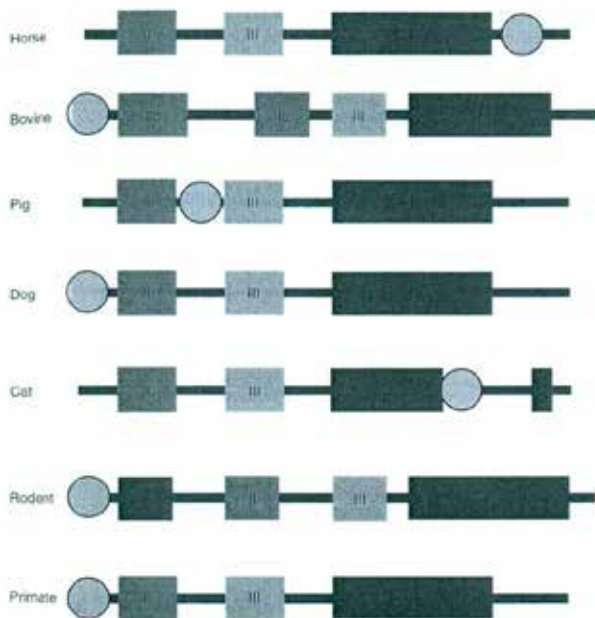
MHC geni klase II kod životinja

Kod konja su MHC geni smješteni na dvadesetom kromosomu. Za razliku od ostalih sisavaca, kod konja je DRA lokus polimorfan, te je do sada poznato barem 11 alela (Tizard, 2013.). Taj opsežan polimorfizam DRA lokusa kod magaraca na području Balkana istraživali su Arbanasić i suradnici (2013.a). Identificirali su 5 već poznatih i 2 nova alela.

MHC geni goveda specifični su po inverziji jednog velikog segmenta kromosoma, zbog čega je dio MHC gena klase II smješten skroz do centromere 23. kromosoma, odnosno MHC sustav razdvojen je u dvije podregije, MHC geni klase IIa i IIb, međusobno razdvojene „prazninom“ od 17 centimorgana (cM) (slika 4). MHC geni klase II kodiraju dvije molekule proteina, DQ i DR, od kojih je DQ lokus često dupliciran. DQA, DQB i DRB su polimorfni lokusi, dok DRA nije polimorfan (Tizard, 2013.).

Ovce imaju smješten MHC sustav na 20. kromosomu. Regija MHC gena klase II sastoji se od 12 lokusa, DRA, DRB, DQA1, DQA2, DQB1, DQB2, DNA, DOB, DYA, DYB, DMA i DMB, od kojih se lokus DRB javlja u 4 alela, a DQA2 u 2 alela (Tizard, 2013.).

U svinja se sustav MHC gena nalazi na 7. kromosomu i podijeljen je centromerom, a specifičnost njihova MHC sustava jest da je najkraći od svih sisavaca, sastoji se od svega oko 2 milijuna parova baza. Klasa II MHC gena ima lokuse SLA-DR, -DQ, -DM i -DO, a nema lokusa DP (Tizard, 2013.).



Slika 4. Raspored pojedinih skupina MHC gena kod različitih domaćih životinja. (Tizard, 2013.)

Lokusi psećeg MHC sustava su na 12. kromosomu te je njihova polimorfnost jako izražena kod MHC gena klase II. Kod lokusa DRB1 identificirana su 62 alela, DQA1 lokus ima 21 alel, a DQB1 lokus 48 alela. Pojedini haplotipovi pojavljuju se kao karakteristike specifičnih pasmina, a ujedno postoje velike razlike među različitim pasminama. Ta visoka varijabilnost između različitih pasmina te ujedno niska unutarpasminska varijabilnost pomažu kod proučavanja razlika osjetljivosti na pojavu infekcije i autoimunskih bolesti pojedinih pasmina pasa (Tizard, 2013.).

Kod mačaka je MHC sustav smješten na kromosomu B2 i po veličini je između mišjeg i ljudskog MHC sustava. MHC sustav klase II nema funkcionalan DP lokus, dok je DQ lokus izbrisan, što je karakteristika jedino kod mačaka. Da bi se to kompenziralo, pojavljuje se velika polimorfnost DR lokusa s dva DRB gena i 24 alela, te tri DRA gena (Tizard, 2013.).

Istraživanja raznolikosti MHC gena u divljih životinja

Istraživanja MHC gena u divljih životinja usmjerena su u dva pravca, istraživanje stupnja varijabilnosti te povezivanje varijabilnosti s određenim uzročnicima bolesti. Pri tome, glede odnosa prema bolesti, postoje dvije pretpostavke, jedna koja predmnijeva da su heterozigotne jedinice rezistentnije te druga koja pak govori da je otpornost/prijemljivost uvjetovana točno specifičnim alelima (Doherty i Zinkernagel, 1975.; Takahata i Nei, 1990.). Unatoč činjenici da su obje pretpostavke postavljene razmjerno davno, rasprave o tome koja je od njih točna traju do danas (Sommer, 2005.; Piernety i Oliver, 2006.).

Hedrick i suradnici (2001.) proveli su istraživanje na divljim konjima (*Equus przewalskii*). Proučavali su MHC gene 14 jedinki s različitim lokacija te su utvrdili da postoji šest različitih sekvencija DRB lokusa MHC gena klase II od kojih se u najviše jedinki pojavljuju samo dvije. Kod sjevernoameričkih bizona (*Bison bison*) utvrđeno je devet različitih alela na DRB3 lokusu MHC gena klase II (Mikko i sur., 1997.). Uspoređivali su i polimorfizam lokusa DRB3 poredbeno kod bizona i goveda te su utvrdili postojanje istih sekvencija kod obiju vrsta. Interalne rekombinacije kod bizona i goveda znatno su utjecale na stvaranje raznolikosti alela na istraživanom lokusu.

Hedrick i suradnici (2000.) istraživanjem na arapskim oriksima (*Oryx leucoryx*) našli su samo tri izrazito divergentna DRB alela, što je najvjerojatnije posljedica genetskog *bottle-necka* s obzirom na to da je populacija u divljini izumrla te jedine primjerke ove vrste imamo podrijetlom od malog broja u zatoče-

ništvu. Slične rezultate polučilo je i istraživanje koje su Radwan i suradnici (2007.) proveli na europskim bizonima (*Bison bonasus*). Istraživanje je naime pokazalo da 172 pretražene jedinke na lokusu DRB3 MHC gena klase II imaju raznolikost u svega 4 alela. Osim toga, isti su autori proučavali i povezanost pojedinih alela s osjetljivošću na pojavu postitisa, ali nisu dobili potvrdne rezultate. Slično kao i kod arapskih oriksa i populacija europskog bizona je nakon istrebljenja u slobodnoj prirodi vraćena u divljinu kroz posebne programe od svega nekoliko jedinki iz zatočeništva. Sličnu homozigotnost nalazimo i u geparda (*Aconyx jubatus*), azijskog lava (*Panthera leo persica*) i losa (*Alces alces*). Ipak, treba naglasiti kako niska varijabilnost MHC gena nije nužno povezana s niskom genetskom varijabilnošću. Takav je slučaj u primjerice europskog dabra (*Castor fiber*), Rudolfovog kita (*Balaenoptera borealis*), kita perajara (*Balaenoptera physalus*) i južnog morskog slona (*Mirounga leonina*). Slično su Aguilar i suradnici (2004.) utvrdili na otočnoj lisici (*Urocyon littoralis dickeyi*) s otoka San Nicolas. Doduše, ona je specifičan primjer izolirane populacije koja živi u prirodnim uvjetima. Kao takva je vrlo dobar primjer monomorfne populacije i gotovo da i nema razlike u hipervarijabilnim genskim markerima. Istraživanjem nije utvrđena raznolikost na mikrosatelitima, ali je uočena vrlo visoka razina raznolikosti na lokusima MHC gena.

Kod Malagaškog divovskog skočimiša (*Hypogeomys antimena*) Sommer (2003.) je proučavala kako odvajanje, uzrokovano fragmentacijom staništa, i posljedično smanjenje populacije djeluje na nekodirajuću mitohondrijsku DNA molekulu te na kodirajuće lokuse MHC gena (DQA i DRB). Ni na mitohondrijskim ni na MHC markerima nije otkriven značajniji učinak smanjenja protoka gena zbog izolacije staništa. Slična očuvanost varijabilnosti unatoč smanjenju brojnosti populacije i fragmentaciji i gubitku staništa utvrđena je i na primjeru vukova (*Canis lupus*) u Hrvatskoj (Arbanasić i sur., 2013.b).

Märten i suradnici (2002.) proučavali su djeluju li MHC geni klase II na imunogeni potencijal tumorskih stanica te su dokazali povećanje aktivnosti dendritičnih stanica (lučenje interleukina-12 bilo je značajno pojačano) stimuliranih tumorskim stanicama koje su bile transformirane pomoću MHC gena klase II, dok normalne tumorske stanice u pravilu nemaju MHC gene klase II. Osim toga, utvrđeno je da pojava određenih alela MHC gena dovodi do pojačane otpornosti ovaca na invazije želučano-crijevnim oblicima (Schwaiger i sur., 1995.).

S druge strane, na primjeru jelena običnog u Španjolskoj (*Cervus elaphus hispanicus*) istraživano

je kako MHC geni, veličina slezene i tjelesno stanje utječu na pojavu bolesti. Utvrdilo se da postoji velika funkcionalna važnost MHC gena klase II (lokus DRB-2) kod obrane protiv parazitskih bolesti te povezanost lokusa DRB-2 s veličinom slezene i tjelesnim stanjem same životinje (Fernandez-de-Mera i sur., 2009.).

Radwan i suradnici (2010.) istraživali su uzrok velikog postotka invazije europskih bizona hematofagnim oblicima *Ashworthius sidemi*. Oni su utvrdili 4 visoko divergentna alela na DRB lokusu MHC gena klase II, ali ta heterozigotnost DRB lokusa nije bila povezana s postotkom invazije parazitima. Nasuprot tomu, povećanje gustoće populacije zbog okupljanja tijekom zimskog hranjenja bilo je izravno povezano s povećanjem invazije ovim oblicima, što je i razumljivo zbog samog rizika prijenosa uzročnika. Axtner i Sommer (2011.) proučavali su povezanost pojave imunopresije pod utjecajem parazita s MHC genima klase II. Istraživanjem su zaključili da invazija žutoglog šumskog miša (*Apodemus flavicollis*) oblicima *Heligmosomoides polygyrus* ima sistemski imunopresivni učinak. Ditchkoff i suradnici (2005.) proučavali su povezanost invazija ektoparazitima i endoparazitima u bjelorepih jelena (*Odocoileus virginianus*) i utvrdili povezanost između varijabilnosti i invazija.

Zhang i suradnici (2015.) utvrdili su statistički značajnu povezanost Aime-DRB1*10 i prijemljivost na parazite kod pandi (*Ailuropoda melanoleuca*), podupirući pri tome pretpostavku o određenim alelima odgovornim za otpornost/prijemljivost.

Završne pripomene

Geni glavne tkivne podudarnosti (MHC) važan su čimbenik u obrani organizma. Oni ujedno predstavljaju najraznolikije gene u kralježnjaka. Ipak, uloga raznolikosti ovih gena u otpornosti/prijemljivosti na određene bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjena. Naime, znanstvenici i dalje nalaze potvrde i za pretpostavku koja govori o odnosu heterozigotnosti prema bolesti, kao i za pretpostavku da su za otpornost/sklonost nekoj bolesti zaslužni točno specifični aleli. Uz takvo stanje stvari niti jedna od navedenih pretpostavki ne može se odbaciti, a sve više se čini da jedna drugu niti ne isključuju. U svakom slučaju, osim navedenoga raznolikost MHC gena zanimljiva nam je i kroz prizmu međuodnosa i promjena uzročnika bolesti i divljih životinja, neovisno o tome hoće li se utvrditi povezanost između MHC gena i otpornosti prema bolesti.

Zahvala

Rad je u potpunosti potpomognut sredstvima projekta Hrvatske zaklade za znanost "Molekularna epidemiologija odabranih parazitskih bolesti divljih životinja", šifra 3421.

Literatura

- AGUILAR, A., G. ROEMER, S. DEBENHAM, M. BINNS, D. GARCELON, R. K. WAYNE (2004): High MHC diversity maintained by balancing selection in an otherwise genetically monomorphic mammal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 10, 3490–3494.
- ARBANASIĆ, H., A. GALOV, A. AMBRIOVIĆ-RISTOV, J. GRIZELJ, G. ARSENOS, B. MARKOVIĆ, T. DOVENSKI, S. VINCE, I. ČURIK (2013a): Extensive polymorphism of the major histocompatibility complex DRA gene in balkan Donkeys: perspectives on selection and genealogy. *Anim. Genet.* 44, 711–716.
- ARBANASIĆ, H., Đ. HUBER, J. KUSAK, T. GOMERČIĆ, J. HRENOVIĆ, A. GALOV (2013b): Extensive polymorphism and evidence of selection pressure on major histocompatibility complex DLA-DRB1, DQA1 and DQB1 class II genes in Croatian grey wolves. *Tissue Antigens* 81, 19–27.
- AXTNER, J., S. SOMMER (2011): *Heligmosomoides polygyrus* infection is associated with lower MHC class II gene expression in *Apodemus flavicollis*: Indication for immune suppression? *Infect. Genet. Evol.* 11, 2063–2071.
- DAY, M. J., R. D. SCHULTZ (2013): Veterinarska imunologija, načela i primjena, hrvatsko izdanje. Stručne urednice: Šeol Martinec, B. i V. Herak Perković. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 65–71.
- DENGJEL, J., O. SCHOOR, R. FISCHER, M. REICH, M. KRAUS., M. MÜLLER (2005): Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 7922–7927.
- DITCHKOFF, S. S., S. R. HOOVER, R. L. LOCHMILLER, R. E. MASTERS, R. A. VAN DEN BUSSCHE (2005): MHC-DRB evolution provides insight into parasite resistance in white-tailed deer. *Southwest. Nat.* 50, 57–64.
- DOHERTY, P. C., R. M. ZINKERNAGEL (1975): Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at H-2 gene complex. *Nature* 256, 50.
- FERNANDEZ-DE-MERA, I. G., J. VINCENTE, V. NARANJO, Y. FIERRO, J. J. GARDE, J. DE LA FUENTE, C. GORTAZAR (2009): Impact of major histocompatibility complex class II polymorphisms on Iberian red deer parasitism and life history traits. *Infect. Genet. Evol.* 9, 1232–1239.
- GREGERSEN, P. K. (2008): Genetics of Rheumatic Diseases. U: Firestein, G. S., R. C. Budd, E. D. Harris Jr., I. B. McInnes, S. Ruddy, J. S. Sargent: *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed., Elsevier Inc., W. B. Saunders Company.
- HEDRICK, P. W., K. M. PARKER, E. L. MILLER, P. S. MILLER (2001): Major Histocompatibility complex variation in the endangered Przewalski's horse. *Genetics* 152, 1701–1710.
- HEDRICK, P. W., K. M. PARKER, G. A. GUTIÉRREZ-ESPELETA, A. RATTINK, K. LIEVERS (2000): Major Histocompatibility Complex variation in the Arabian Oryx. *Evolution* 54, 2145–2151.
- KLEIN, J. (1986): Seeds of time: Fifty years ago Peter A. Gorer discovered the H-2 complex. *Immunogenetics* 24, 331–338.
- KLEIN, J., D. KLEIN, F. FIGUEROA, C. O'HUIGÍN (1997): Major histocompatibility genes in the study of fish phylogeny. U: Kocher, T. D., C. A. Stepien: *Molecular Systematics of Fishes*. Academic Press, San Diego, pp 271–283.
- MÄRTEN, A., S. RENOTH, I. G. H. SCHMIDT-WOLF (2002): Increase of the stimulatory effect of dendritic cells by pulsing with apoptotic bodies transfected with the MHC class II gene. *Molecular Immunology* 39, 395–398.
- MIKKO, S., M. SPENCER, B. MORRIS, S. STABILE, T. BASU et al. (1997): A comparative analysis of the MHC DRB3 polymorphism in the American Bison (*Bison bison*). *J. Hered.* 88, 499–503.
- MURRAY, B., R. MICHAUD, B. WHITE (1999): Allelic and haplotype variation of major histocompatibility complex class II DRB1 and DQB loci in the St. Lawrence beluga (*Delphinapterus leucas*). *Mol. Ecol.* 8, 1127–1139.
- PIERTNEY, S. B., M. K. OLIVER (2006): The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity* 96, 7.
- RADWAN, J., A. KAWALKO, J. M. WOJCIK, W. BABIK (2007): MHC-DRB3 variation in a free-living population of the European bison, *Bison bonasus*. *Mol. Ecol.* 16, 531–540.
- RADWAN, J., A. W. DEMIASZKIEWICZ, R. KOWALCZYK, J. LACHOWICZ, A. KAWALKO, J. M. WOJCIK, A. M. PYZIEL, W. BABIK (2010): An evaluation of two potential risk factors, MHC diversity and host density, for infection by an invasive nematode *Ashworthius sidemi* in endangered European bison (*Bison bonasus*). *Biol. Conserv.* 143, 2049–2053.
- SCHWAIGER, F. W., D. GOSTOMSKI, M. J. STEAR, J.

- L. DUNCAN, Q. A. MCKELLAR, J. T. EPPLIN, J. BUITKAMP (1995): An ovine Major histocompatibility complex DRB1 allele is associated with low faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. *Int. J. Parasitol.* 25, 815-822.
- SOMMER, S. (2003): Effects of habitat fragmentation and changes of dispersal behaviour after a recent population decline on the genetic variability of non-coding and coding DNA of a monogamous Malagasy rodent. *Mol. Ecol.* 12, 2845-2851.
 - SOMMER, S. (2005): The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. *Front. Zool.* 2, 16.
 - TAKAHATA, N., M. NEI (1990): Allelic genealogy under overdominant and frequency-dependent selection and polymorphism of major histocompatibility complex loci. *Genetics* 124, 967-978.
 - TIZARD, R. (2013): *Veterinary immunology*, ninth edition. Elsevier Inc., Saunders, USA, pp. 102-112.
 - ZHANG, L., Q. WU, Y. HU, H. WU, F. WEI (2015): Major histocompatibility complex alleles associated with parasite susceptibility in wild giant pandas. *Heredity* 114, 85-93.



24th International Pig Veterinary Society Congress

