

Generna är viktiga för trastsångarnas immunförsvar

Helena Westerdahl

MHC-generna utgör en betydelsefull del i immunförsvaret hos alla ryggradsdjur. Kvismarens trastsångare visar en stor variation bland dessa gener och dessutom har en variant av en gen visat sig vara mycket viktig för att skydda mot fågel malaria. De fåglar, som har denna speciella variant av genen, har en mycket högre överlevnad än de som saknar den. MHC-generna hos tättingar är ett nytt och viktigt forskningsområde som ökar i popularitet just nu.

Bakgrund

Jag har studerat trastsångarnas häckningsbiologi i Kvismaren under ett antal år tillsammans med andra forskare och personal från fågelstationen. I början av nittiotalet inledde jag mina biologistudier i Lund, och redan från början ville jag knyta ihop viktig genetisk variation med livshistoriedata från naturliga fågelpopulationer. Jag fick chansen att doktorera i just det ämnet, att knyta ihop information från betydelsefulla gener med den samlade informationen om trastsångarnas häckningsbiologi och ekologi vid Kvismaren.

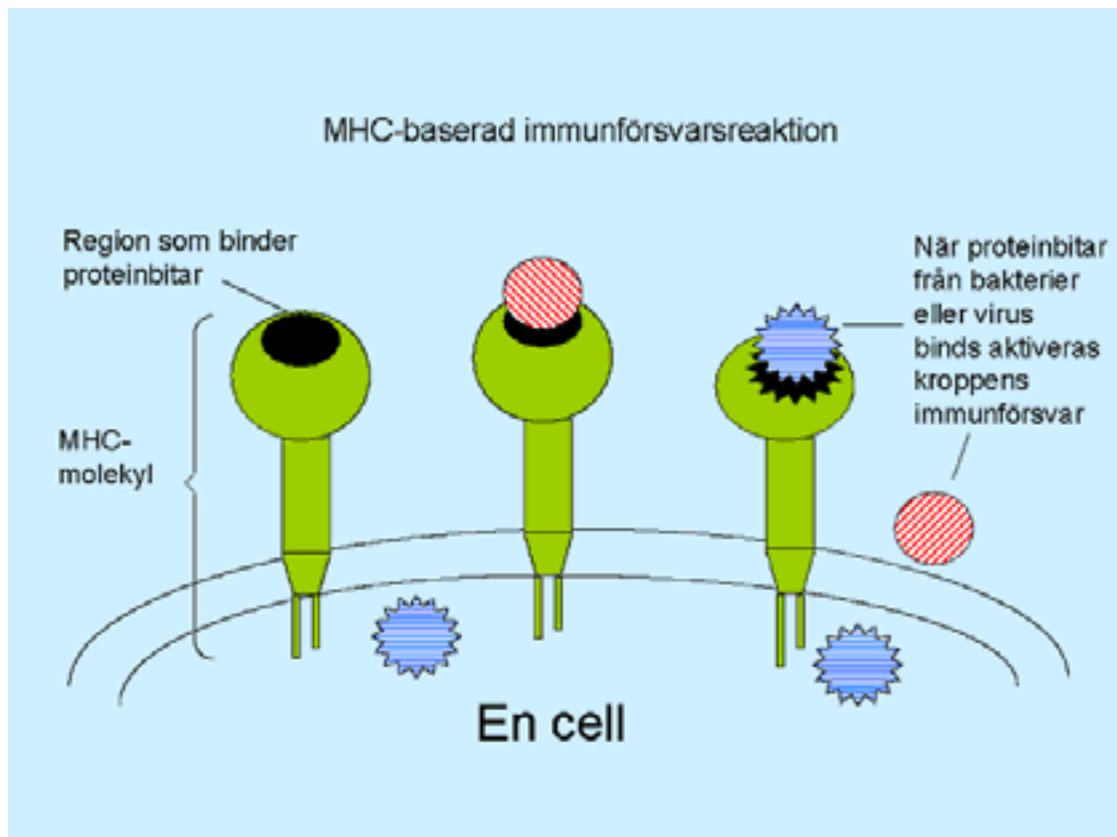
Introduktion till MHC- (Major Histocompatibility Complex) gener.

Inuti kroppen ser människor väldigt lika ut allihop; men om mina njurar skulle sluta att fungera, är det inte alls säkert att just du kan donera en njure till mig. Detta beror bl a på att gener, som styr immunförsvaret, är viktiga vid transplantationer, och vid en transplantation måste många av donatorns och mottagarens MHC-gener vara identiska. Ett annat namn på transplantationsgener är MHC- (Major Histocompatibility Complex) gener. En gen är ett arvsanlag som finns i vår arvs massa. Varje gen finns i två upplagor (en från mamma och en från pappa) och dessa par kallas alleler. Informationen i generna översätts och därför blir du t ex lik din mamma. Du har ju fått hälften av dina gener från henne.

MHC-genernas uppgift är givetvis inte att berätta om vi kan donera njurar till varandra eller inte, utan är en sidoeffekt av att de har en mycket viktig roll i vårt immunförsvar. MHC-generna finns hos alla ryggradsdjur och ser i stora drag lika ut hos alla arter. Det speciella med MHC-generna är att det finns extremt många olika alleler för de här generna. MHC-generna bildar MHC-molekyler, proteiner som sitter på cellytan, som hjälper kroppens immunförsvar att känna igen vad som är kroppens egna celler och vad som är virus och bakterier. När MHC-molekylen hittar små bitar av protein som inte är kroppsegna, aktiveras kroppens immunförsvar och oskadliggör viruset eller bakterien. En MHC-molekyl kan hitta ett begränsat antal varianter av proteinbitar och därför är det ofta fördelaktigt att ha många olika MHC-molekyler i kroppen (figur 1).

MHC hos trastsångarna

Jag har studerat trastsångarnas MHC-gener. Det unika med trastsångarna vid Kvismaren, är att deras häckningsekologi har följts under 20 års tid. Därför har vi en mycket stor kunskapsbank om trastsångarnas släktskap, överlevnad, reviruppträdande, uppnådd ålder m m vid Kvismaren. Trastsångarna visade sig ha många MHC-gener, minst åtta stycken, vilket kan jämföras med tamhöns (den fågelart där MHC-generna är mest välstuderade) som har två. I mitt doktorandprojekt utvecklade jag en molekylärgenetisk metod för att kunna studera



Figur 1. Principbild på en MHC-baserad immunförsvarsreaktion.

MHC-generna hos trastsångare. Jag ville ta reda på om trastsångare med många MHC-alleler, eller speciella MHC-alleler, överlevde bättre än andra. Dessutom ville jag veta hur olika trastsångarnas MHC-alleler är, eftersom det kan vara fördelaktigt för en individs överlevnad att ha två MHC-alleler som är olika jämfört med att ha två MHC-alleler som är lika varandra.

Den molekylära metoden som jag har utvecklat för att kunna studera MHC-generna hos trastsångare fångar upp 2-12 MHC-alleler ifrån varje individ (Westerdahl et al 2004b). Individer med få MHC-alleler har mindre variation i sina MHC-gener än individer med många MHC-alleler. Hos trastsångarna i Kvismaren har nästan alla individer unika kombinationer av MHC-alleler. Jag hittade 234 kombinationer av MHC-alleler i 248 individer. Ytterligare ett starkt bevis för att MHC-generna är variabla hos småfåglar fick jag när vi studerade MHC-variationen hos seyshellsångaren, en liten endemisk släkting till trastsångaren som bara finns på Seyshellerna. Alla seyshellsångare är nära besläktade med varandra eftersom

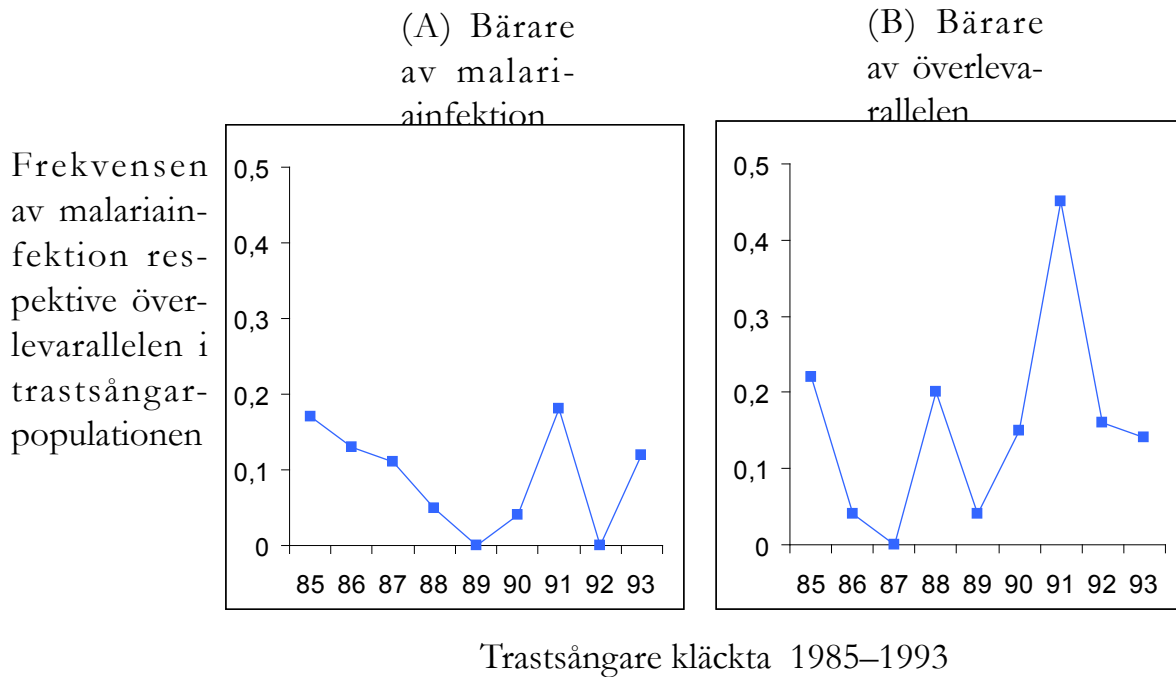
populationen periodvis har varit väldigt liten och öarna dessutom är isolerade. Det finns naturligtvis totalt sett färre MHC-alleler hos seyshellsångaren än hos trastsångaren, men variationen mellan MHC-allelerna är lika stor hos båda arterna; d v s en seyshellsångare med två MHC-alleler bör kunna skydda sig lika bra mot olika sjukdomar som en trastsångare med två MHC-alleler (Richardson & Westerdahl 2004). Det faktum att genetisk variation bibehålls i MHC-generna är unikt för just dessa gener.

Betydelsen av variationen i MHC-generna

Jag nämnde tidigare att det kan vara fördelaktigt att ha många olika MHC-molekyler i kroppen, eftersom det gör att man kan skydda sig mot fler sjukdomar. I en tidigare trastsångarstudie har Bengt Hansson studerat hur par av trastsångarsyskon (två syskon av samma kön och storlek undersöktes per kull) överlever sin första vinter och funnit att syskonet med störst variation i sina gener oftare överlever (Hansson et al. 2001). När jag undersökte om den genetiska variationen i MHC-generna hade



Framtagande av DNA-sekvenser i laboratoriet. Foto: Helena Westerdahl.



Figur 2. Årlig andel trastsångare med malariainfektion (A) respektive "överlevallellelen" (B) i populationen vid Kvismaren.



Fångst av trastsångare i Kvismarens vassar. Foto: Helena Westerdahl.

betydelse för syskonens överlevnad pekade resultatet i samma riktning, d v s syskonet med flest MHC-alleler överlevde oftare (Hansson et al. 2004). Om man som mamma vill ge sina barn en stor genetisk variation i MHC-generna, ska man välja en pappa som har annorlunda MHC-alleler än vad man själv har. Man har faktiskt visat att precis så här kan det gå till hos människor och möss: mammor väljer att få barn med pappor som har annorlunda MHC-alleler än vad de själva har (Penn & Potts 1999). Frekvensen av spontana aborter minskar om mamman och pappan har olika MHC-alleler och troligtvis används luktsinnet, när mamman väljer ut sin partner. Jag undersökte om även trastsångarhonorna valde ut sina partners baserat på MHC-alleler, men det gjorde de inte (Westerdahl 2004). Trastsångarhonor tycker att äldre hannar med stor sångrepertoar och som är bosatta i högrankade revir är mest attraktiva! (t ex Hasselquist 1998).

Många sjukdomar i naturen kommer och går, vissa år är de vanliga och andra ovanliga. Olika arter av fågel malaria, som drabbar trastsångare,

varierar exempelvis i frekvens över tiden (figur 2A). Många trastsångare blir smittade av fågel malaria under sin övervintring i Afrika och en stor andel runt 80% enligt studierna vid Kvismaren, dör där under sin första vinter. De häckande trastsångare, som vi studerar i Kvismaren, är de som återkommit från vintertvistelsen i Afrika. Vilka MHC-alleler som är vanliga varierar över tiden bland fåglarna i Kvismaren (figur 2B; Westerdahl et al. 2004a). Då både vilka arter av fågel malaria och vilka MHC-alleler som är vanligast varierade mellan år så undersökte vi om de samvarierade. Vi hittade ett samband mellan en speciell MHC-allel och en art av fågel malaria och vi tolkade sambandet som att den speciella MHC-allelen var en "överlevare-allel". Individer som bär på "överlevare-allelen" klarar en infektion med fågel malaria bättre än individer som saknar allelen. Vi fann dessutom ett samband mellan antalet MHC-alleler och ovan nämnda art av fågel malaria, d.v.s. det var större sannolikhet att man överlevde en infektion med fågel malaria om man hade många MHC-alleler.



Staffan Bensch ringmärker en trastsångare vid Kvismaren. Foto: Helena Westerdahl.

Slutord

Nyligen läste jag en översiktsartikel (Bernatchez & Landry 2003) som handlade om 15 års studier av MHC i icke-modellorganismer (d.v.s. alla organismer utom mus och människa). Trots att MHC är svårt och komplext att studera så var slutklämmen i artikeln att MHC är det bästa systemet som finns tillgängligt för att studera samband mellan krafter i naturen (exempelvis sjukdomar) och gener. Man har funnit samband mellan sjukdomsresistens och MHC-gener hos människor, får, fiskar och tamhöns, och med den här studien även hos trastsångare (fågelmalaria). Därmed finns det ett samband mellan MHC-gener och sjukdomsresistens rapporterat även från en vild fågelpopulation.

Referenser

Bernatchez, L., Landry, C. (2003) MHC studies in nonmodel vertebrates: what have we learned about natural selection in 15 years? *Journal of Evolutionary Biology* 16:363–377.

Hansson B., Bensch S., Hasselquist D., Åkesson M. (2001) Microsatellite diversity predicts recruitment of sibling great reed warblers. *Proceedings of the Royal Society, Lond B Biol Sci* 268:1287–1291

Hansson, B., Westerdahl, H., Hasselquist, D., Åkesson M., Bensch, S. (2004) Does linkage disequilibrium generate heterozygosity-fitness correlations in great reed warblers? *Evolution* 58: 870–879.

Hasselquist, D. (1998) Polygyny in great reed warblers: a long term study of factors contributing to male fitness. *Ecology* 79:2376–2390.

Penn, D.J., Potts, W.K. (1999) The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes. *American Naturalist* 153:145–164.

Richardson, D. and Westerdahl, H. (2003) A comparison of MHC diversity in two *Acrocephalus* species: the outbred great reed warbler and the inbred Seyshelles warbler. *Molecular Ecology* 12:3523–3529

Westerdahl, H. (2004) No evidence of an MHC based mate choice in the great reed warbler. *Molecular Ecology* 13: 2465–2470.

Westerdahl, H., Hansson, B., Bensch, S. and Hasselquist D. (2004a) Between-year variation of MHC allele frequencies in great reed warblers; selection or drift? *Journal of Evolutionary Biology* 17:485–492

Westerdahl, H., Wittzell, H., von Schantz, T., Bensch, S. (2004b) MHC class I typing in a songbird with numerous loci and high polymorphism using motif-specific PCR and DGGE. *Heredity* 92, 534–542.