

Summary

Immunity-related GTPases (IRGs) are important cell-autonomous resistant factors against intracellular pathogens such as *Toxoplasma gondii* or *Chlamydia trachomatis*.

In this study, the sequences of *IRG* genes from 18 inbred mouse strains were assembled from public databases. Further *IRG* genes were amplified and sequenced from genomic DNA samples of wild derived mouse strains and wild mice. Significant polymorphism and copy number variation (CNV) were found in *Irgb6* and *Irgb-tandem* genes, while *Irgm1*, *Irga6*, *Irgb10* are conserved. As in the Major histocompatibility complex (MHC), the most polymorphic *IRG* genes show trans-species polymorphism and gene conversions between different alleles.

The mouse strain CIM resists virulent *T.gondii* strains both *in vitro* and *in vivo*, and the resistance is mediated by its IRG haplotype on Chr 11. The IRGB-tandem proteins Irgb2-b1 plays a key role in the resistance. Transfected Irgb2-b1 may inhibit the virulence of *T.gondii* strain RH by interacting with its virulence factor ROP5, and thereby protects other IRG members. The extensive polymorphism of Irgb2-b1 is probably due to coevolution with ROP5. The amino acid sequences at the interface between Irgb2 and ROP5 are highly polymorphic and under positive selection in both proteins.

This is probably one of few systems under clear gene for gene co-evolution discovered in mammals.

Zusammenfassung

Die immun-verwandten GTPases (immunity-related GTPases, IRGs) sind wichtige zell-autonome Resistenzfaktoren gegen intrazelluläre Parasiten wie *Toxoplasma gondii* und *Chlamydia trachomatis*.

In der vorliegenden Arbeit wurden IRG Gene von 18 Labormausstämmen aus den öffentlichen Datenbanken zusammengetragen. Desweiteren wurden IRG Gene aus genomischer DNA wilder Hausmäuse amplifiziert und sequenziert. Für *Irgb6* und IRGB-Tandem Gene wurde eine signifikante Anzahl an Polymorphismen und Kopienzahlvariation nachgewiesen, während *Irgm1*, *Irga6* und *Irgb10* konserviert waren. In Analogie zum Haupthistokompatibilitätskomplex zeigen die am höchsten polymorphen IRG Gene spezies-übergreifenden Polymorphismus sowie Genkonversionen zwischen verschiedenen Allelen.

Der Mausstamm CIM ist gegen virulente *Toxoplasma gondii* Stämme sowohl *in vitro* als auch *in vivo* immun. Diese Immunität wird durch den IRG Haplotyp auf Chromosom 11 vermittelt. Das IRGB-Tandem Gen *Irb2-b1* spielt hierbei eine Schlüsselrolle. Transfiziertes *Irb2-b1* vermag den virulenten *T. gondii* Stamm RH durch Interaktion mit dessen Virulenzfaktor ROP5 zu inhibieren. Hierdurch werden andere IRG Proteine vor dem Zugriff durch ROP5 geschützt. Der komplexe Polymorphismus des Tandemproteins *Irb2-b1* ist vermutlich das Resultat von Coevolution mit ROP5. Die Aminosäuresequenz an der Kontaktfläche zwischen *Irb2* und ROP5 ist hoch-polymorph und steht in beiden Proteinen unter positiver Selektion.

Zusammengenommen ist dieses System eines der wenigen Beispiele für ein „Gen-für-Gen Wettrüsten“ in Säugetieren.