

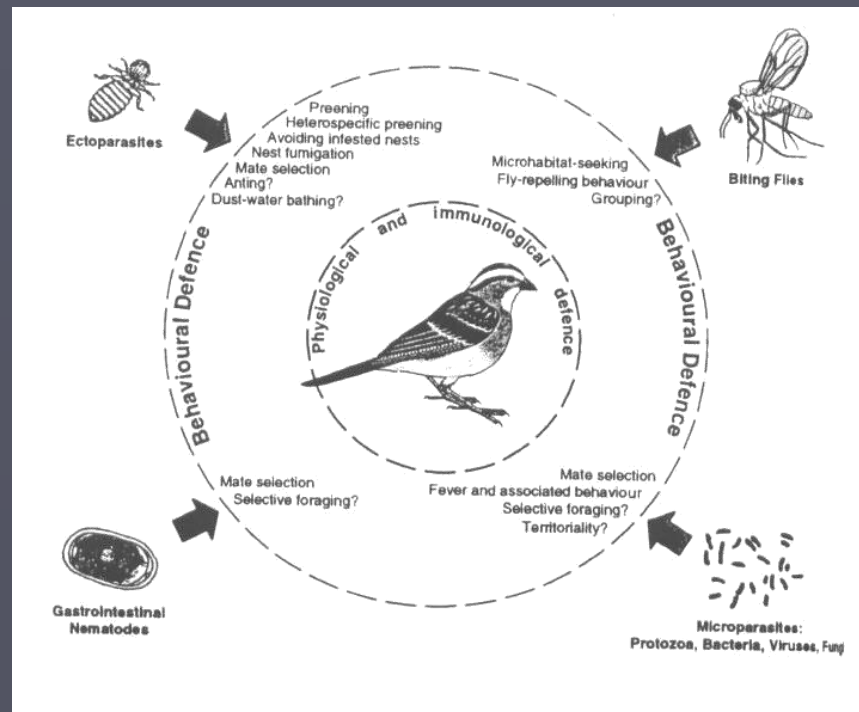
# Evoluční imunoeekologie

# Evoluční imunoeekologie

- ▶ Spojení znalosti imunity a evoluční ekologie
- ▶ Zkoumá variabilitu v imunitní odpovědi mezi jedinci, populacemi a druhy
- ▶ Studuje procesy, které vysvětlují tuto variabilitu a její udržování
- ▶ Hledá kompromisy, pokud je imunita považována za nákladní složku životních historií (princip alokace energie – náklady versus užitek)
- ▶ Evoluční adaptace imunity

# Imunita

- **Antigenně nespecifické** = vrozené mechanismy
- **Antigenně specifické** = získané = adaptivní mechanismy
- Fyzické bariery
- Behaviorální mechanismy



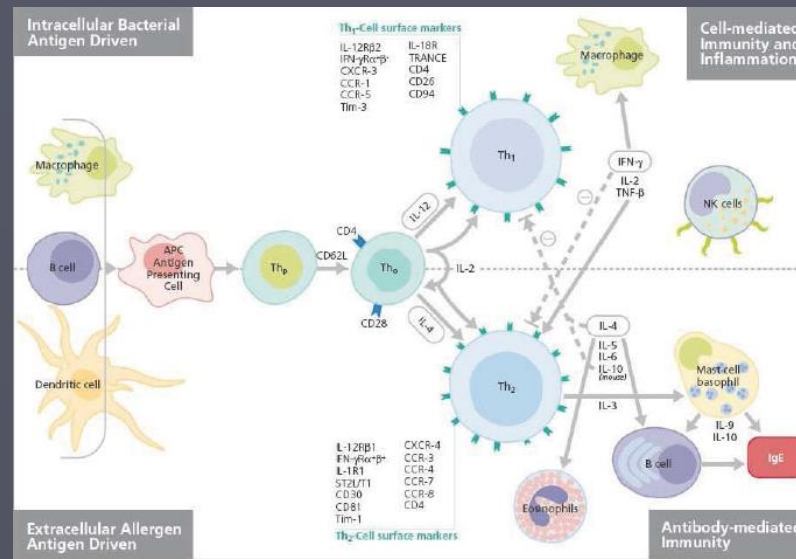
# Imunita u obratlovců

- ▶ **Nespecifická** (neadaptivní, vrozená)  
dendritické buňky, makrofágy  
stejná účinnost proti všem parazitům

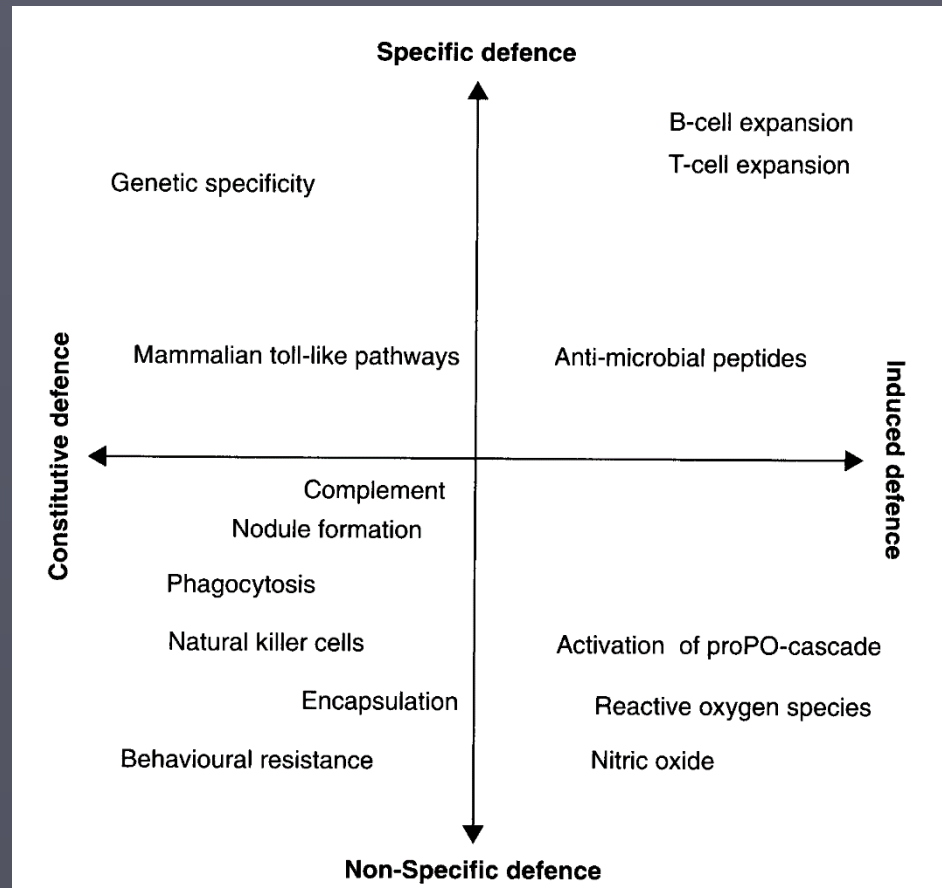
- ▶ **Specifická** (adaptivní, získaná)

buněčná (B, T lymfocyty) a humorální (protilátky, cytokiny)  
odpověď

intracelulární paraziti, extracelulární paraziti

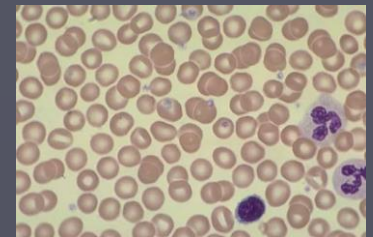


# Imunitní obranné mechanismy



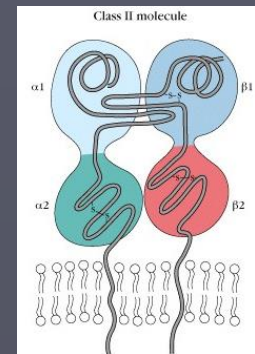
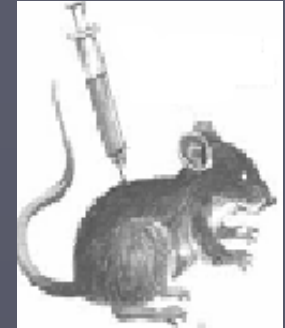
# Imunokompetence

- ▶ Obecná schopnost jedince navodit efektivní imunitní odpověď s cílem minimalizovat ztráty způsobené infekcí
- ▶ Jak měřit imunokompetenci?
- ▶ **1. Míra parazitární infekce**  
Vysoká míra parazitární zátěže  
=> nízká imunokompetence
- ▶ **2. Nabuzení infekce**  
Rezistence k infekci => dobrá imunokompetence  
Rezistence nebo vnímavost
- ▶ **3. Serologie**  
Počet bílých krvinek



# Imunokompetence

- ▶ Jak měřit imunokompetenci?
  4. **Hmotnost imunitních orgánů** (slezina, brzlík)
  5. **Injekční aplikace mitogenů**
    - ▶ Proliferace lymfocytů (T nebo B)
  6. **Injekční aplikace antigenů**
    - ▶ Produkce protilátek
  7. **Variabilita a exprese genů**
    - ▶ MHC geny



# Imunologické přístupy aplikované v terénních pro studie evoluční imunoekologie

**Table I. Immunological assays for use in the field<sup>a</sup>**

Assay <sup>b</sup>	Component measured	Blood sample or measurement needed	Prediction for invader <sup>c</sup>	Refs
Number of phagocytes	Standing innate defence	Smear collected at capture		[50]
Complement-mediated cell lysis	Standing innate defence	Serum collected at capture		[51]
Bacterial killing	Standing innate defence	Serum collected at capture		[52]
Phagocytosis of bacteria or yeast	Standing innate defence	Whole blood collected at capture		[52]
Acute phase proteins	Systemic inflammation	Serum collected at capture and at 24 hr after LPS injection	Low	[53]
Anorexia and lethargy	Systemic inflammation	Changes in food intake and activity levels 24 hr after LPS injection	Low	[18]
Fever or temperature disregulation	Systemic inflammation	Changes in body temperature during 24 hr following LPS injection	Low	[39]
Natural antibodies levels (IgM)	Standing humoral defence	Whole blood collected at capture	High	[51]
Total IgM and IgG	Standing humoral defence	Blood smear collected at capture	High	[50]
Number of lymphocytes	Standing adaptive defence	Serum collected at capture		[50]
Antibody response to antigen	Induced humoral defence	Immunization followed by serum collected 5 days later	High	[54]
Cutaneous response to PHA	Induced cell-mediated immune response	Skin biopsy for enumeration of lymphocytes taken 24 hr after PHA challenge		[55]
B cell or T cell proliferation	Induced humoral (B cell) or cell-mediated (T cell) immune response	Whole blood collected at capture		[56]

<sup>a</sup>Abbreviations: LPS, lipopolysaccharide; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; PHA, phytohemagglutinin.

<sup>b</sup>Characteristics of useful assays: (i) Species-neutral: assays should not use reagents or tissue culture media that are species specific (e.g. antibodies, sera, or pathogens); (ii) Utilizes single blood samples: animal capture and recapture is often difficult and always stressful; (iii) Utilizes small blood samples: many species of interest are small and large volumes of blood cannot be taken; and (iv) Adaptable to field conditions: requirements for specialized equipment should be minimal

<sup>c</sup>Although we do not make predictions for all types of immune defence, researchers working with invasive species should be as complete as possible in their characterizations of the immune system until more empirical data are available to support or refute the hypotheses presented here.



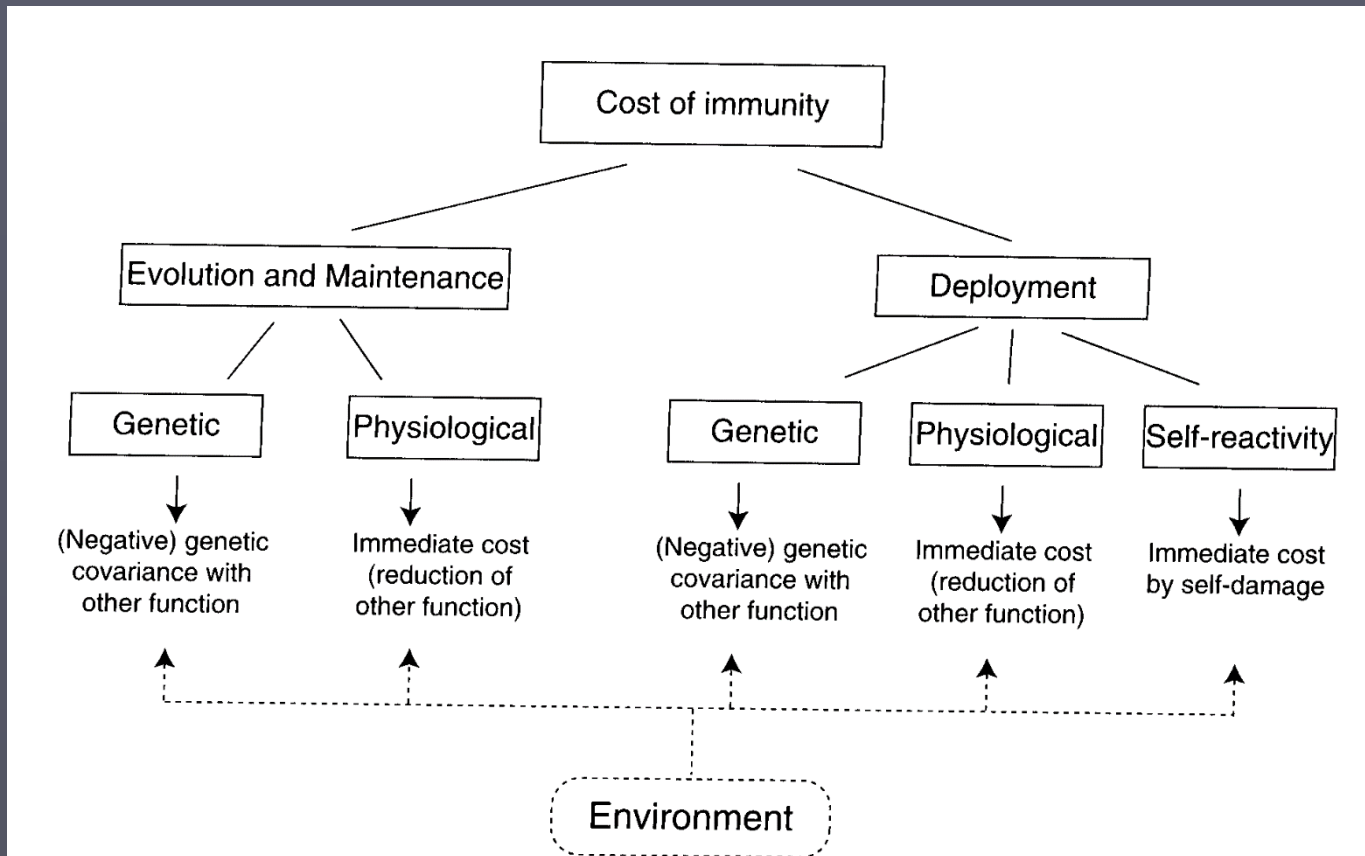
# Imunoekologie

## Faktory ovlivňující funkci imunitního systému

- Kondice
- Stáří
- Metabolismus
- Pohybová aktivita
- Stres
- Biorytmy (cirkadiální, cirkanuitní)
- Počasí (srážky, teplota)
- Potrava
- Kontaminace okolí
- Rodičovské investice
- Parazitismus (infekční dávka a diverzita)
- Populační struktura

Proč mají tyto faktory vliv?

# Náklady na imunitu



# Imunita jako složka životních historií

- ▶ Imunitní systém - komponenta životní historie
- ▶ Investice do imunitní funkce zodpovědné za rezistenci vůči nemocím
- ▶ Pozitivní korelace mezi parazitární zátěží a efektivností imunitního systému

# Investice do reprodukce versus investice do imunity – vliv pohlaví

- ▶ Rozdíly v investicích mezi samicemi a samci
- ▶ Samice - produkce oocytů, samci - tvorba sekundárních pohlavních znaků

Riziko infekce

samci > samice

Buněčná odpověď

Humorální odpověď

Záněť



samci < samice

Auto-imunitní onemocnění

samci < samice

# Investice do reprodukce versus investice do imunity – vliv pohlaví

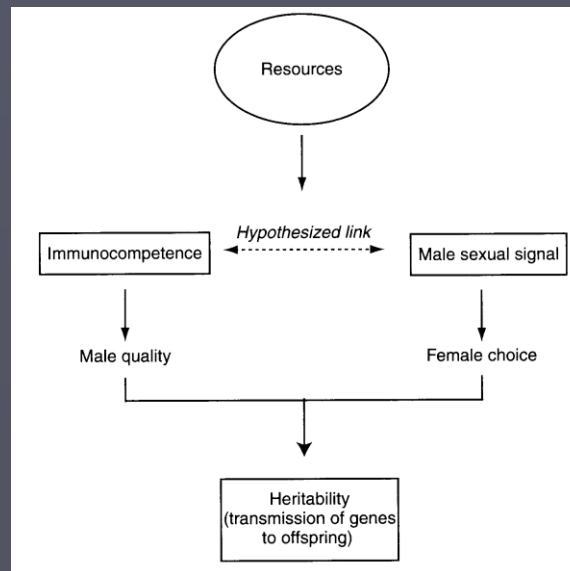
## Proximální příčiny

Rozdíly v produkci testosteronu → imunosuprese  
→ reprodukční úspěch samců  
→ chování (agresivní, disperze)

Rozdíly v produkci estrogeneru → zvyšování exprese MHC genů

# Investice do reprodukce versus investice do imunity

- ▶ **1. Hypotéze energetického kompromisu**
- ▶ investice do **energeticky náročné** reprodukce => limitace investic do imunitní obranyschopnosti
- ▶ **2. Hypotéze handicapu imunokompetence**
- ▶ energie věnovaná do reprodukce => zvýšená produkce pohlavních hormonů na úkor snížení imunitní funkce



# Investice do reprodukce versus investice do imunity

## ▶ 3. Hypotéza ochrany spermií

imunosupresivní efekt testosteronu vede k ochraně spermií

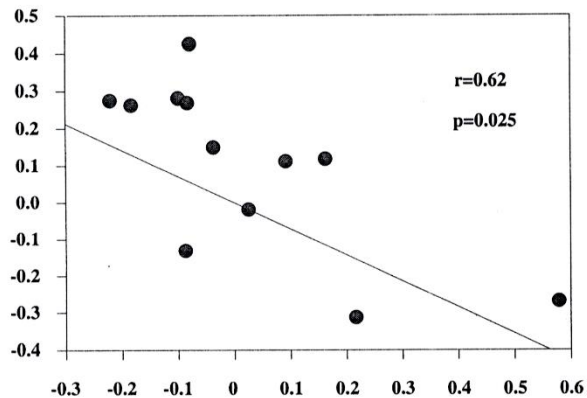
- spermie – útok autoimunitního systému

- lepší samci - výraznější sekundární pohlavní znaky a kvalitnější spermie

# Investice do reprodukce versus investice do imunity – mezidruhová analýza

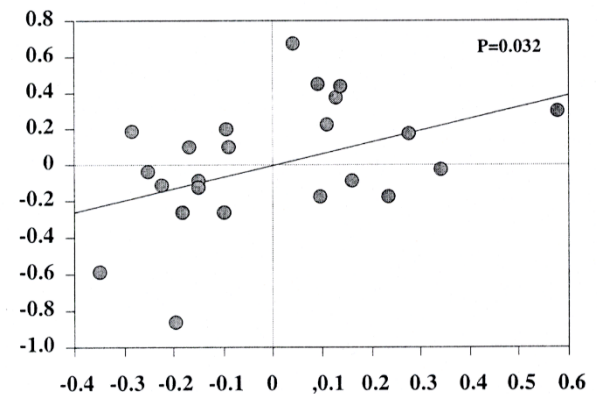
- PŘ. Mezidruhová studie u ptáků

Residual of contrast in spleen weight



Residual of contrast in testes weight

Residuals of contrasts in nematode species richness



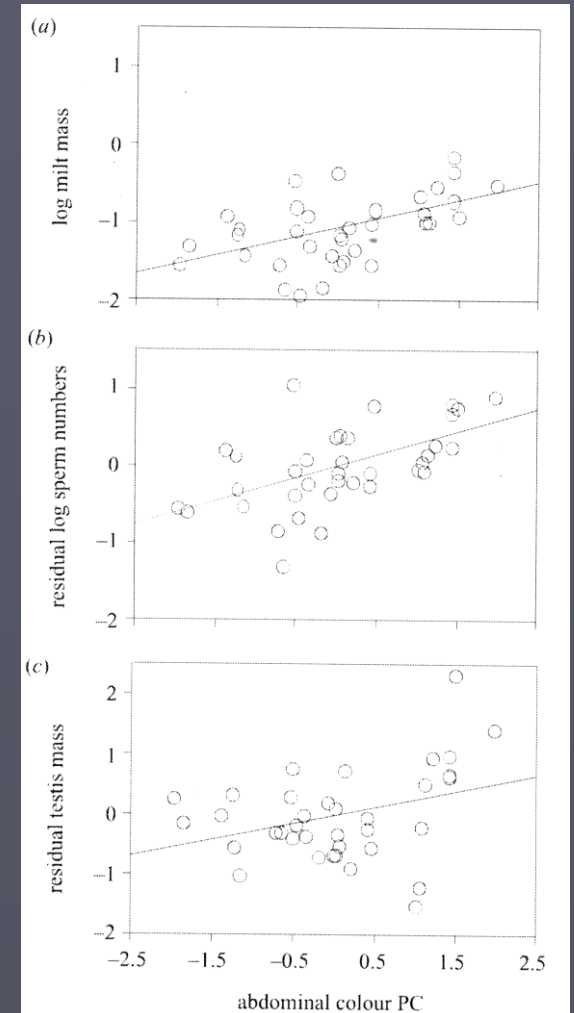
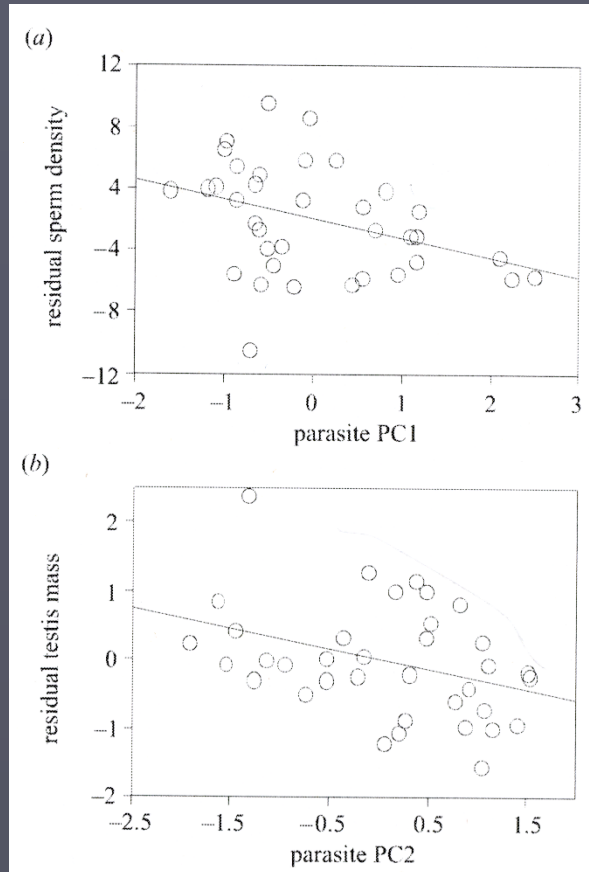
Residuals of contrast in spleen weight (in Ln)



# Reprodukce versus imunita



siven severní  
*Salvelinus alpinus*



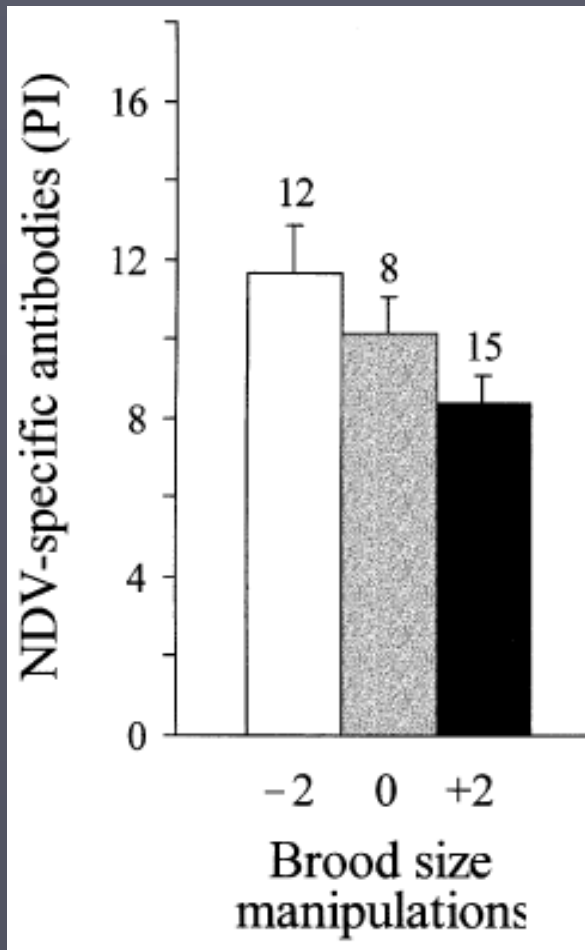
⇒ kompromis mezi rezistencí k parazitům  
a vývojem primárních pohlavních znaků

# Reprodukce versus imunita

Samice imunizované virem NDV



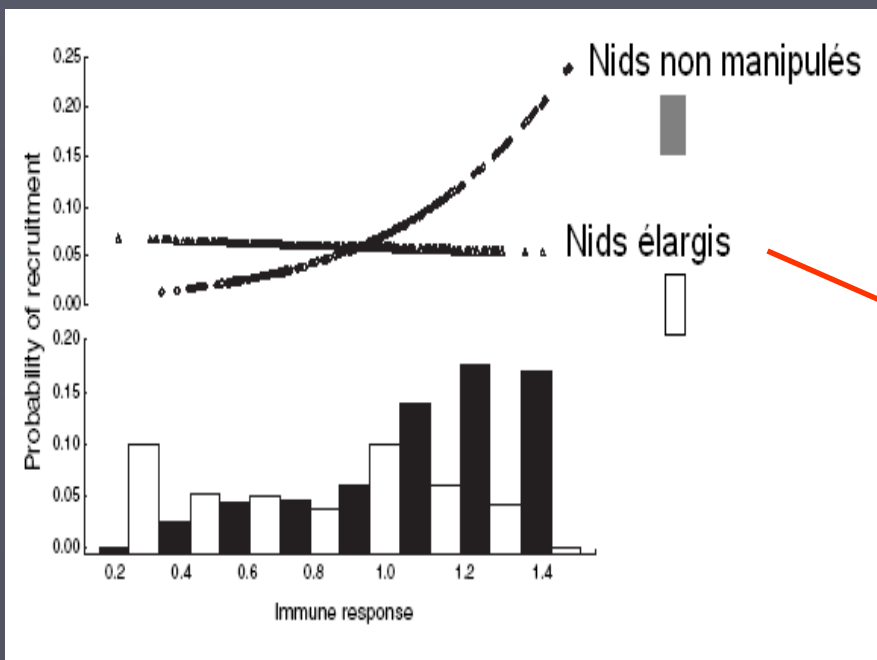
*Ficedula albicollis*



1. Zvyšování investic do reprodukce – nižší humorální imunita
2. Zvyšování reprodukčního úsilí - vyšší intenzita infekce *Haemoproteus* – vyšší mortalita

# Úspěšnost mláďat a imunita

- negativní vztah – počet potomků v hnízdech a PHA
- pozitivní vztah mezi imunitou a úspěchem mláďat → předikovaná pravděpodobnost přijetí mláďat do populace

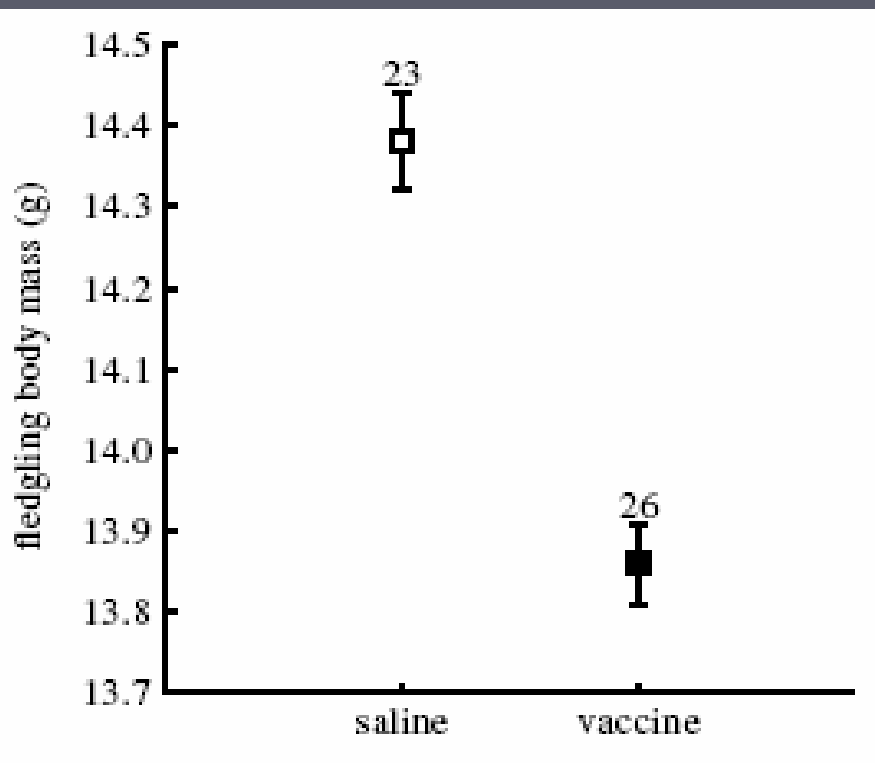


*Parus caerulus*

Nevýhodné chovné podmínky

# Velikost mládřat a aktivace humorální imunity

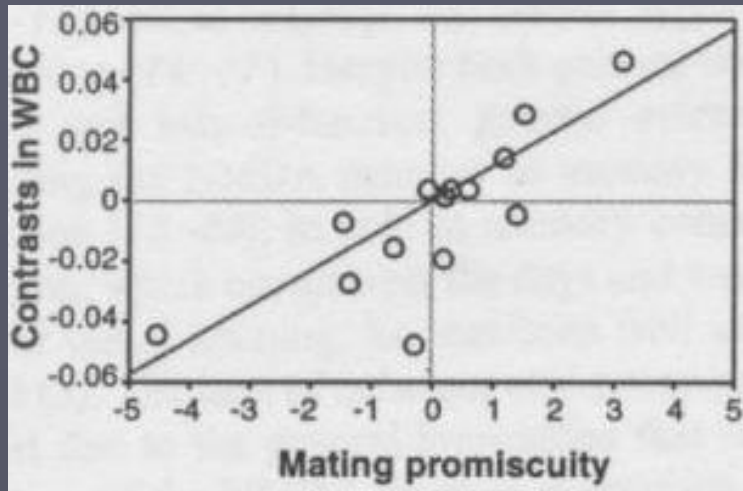
Samice imunizované nepatogenním antigenem



*Ficedula hypoleuca*

Aktivace imunitního systému – nižší reprodukční úspěch

# Bíle krvinky a sexuální promiskuita u primátů



Gibon  
*Hylobates* spp.

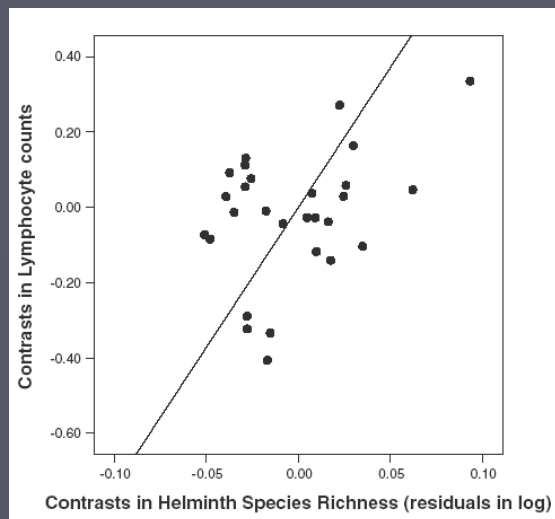


Magot bezocasý  
*Macaca sylvanus*

Promiskuita páření samic:  
délka řije a velikost testes

=> potenciální vztah k sexuálně  
přenosným nemocem

# Vícenásobní parazitární infekce a investice do imunity



Dependent variables	WBC counts			
	Leucocytes ( <i>F</i> , <i>P</i> )	Lymphocytes ( <i>F</i> , <i>P</i> )	Neutrophils ( <i>F</i> , <i>P</i> )	Monocytes ( <i>F</i> , <i>P</i> )
Helminth species richness (residuals in log)	<b>6.048 (0.02)</b>	<b>5.202 (0.03)</b>	1.958 (0.17)	3.172 (0.09)
Host body mass (in log)	0.544 (0.46)	1.357 (0.11)	3.433 (0.08)	1.754 (0.20)
Latitude	2.138 (0.16)	2.710 (0.11)	<b>8.279 (&lt;0.01)</b>	0.046 (0.83)
Host longevity (month <sup>-1</sup> in log)	<b>7.883 (&lt;0.01)</b>	0.676 (0.42)	<b>7.096 (0.01)</b>	<b>22.984 (&lt;0.001)</b>

Significance of *P* value is in bold

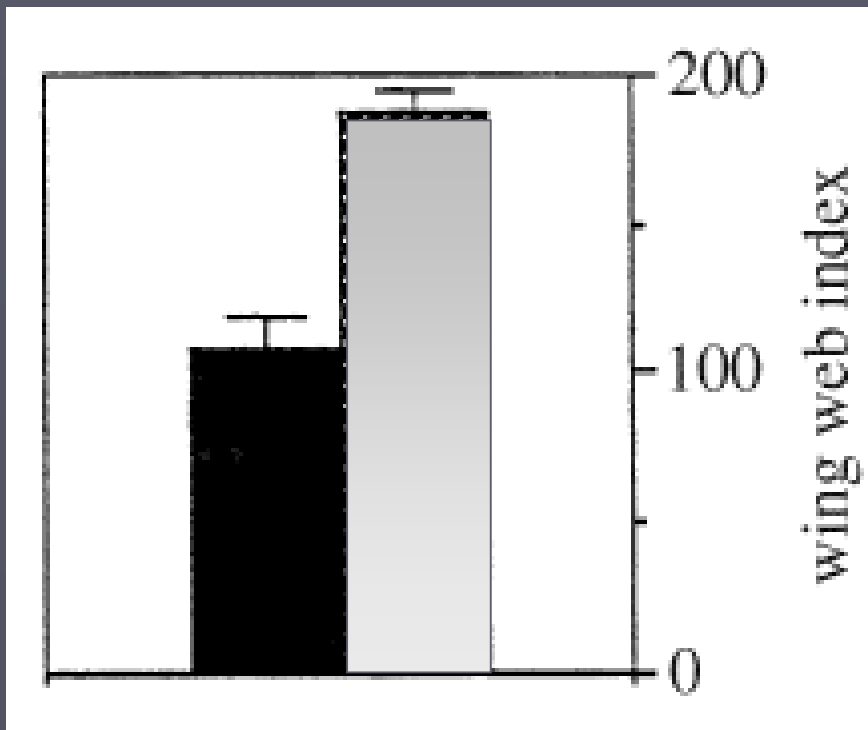
# Potravní zdroje a imunita

T buněčná imunita (reakce na mitogen)



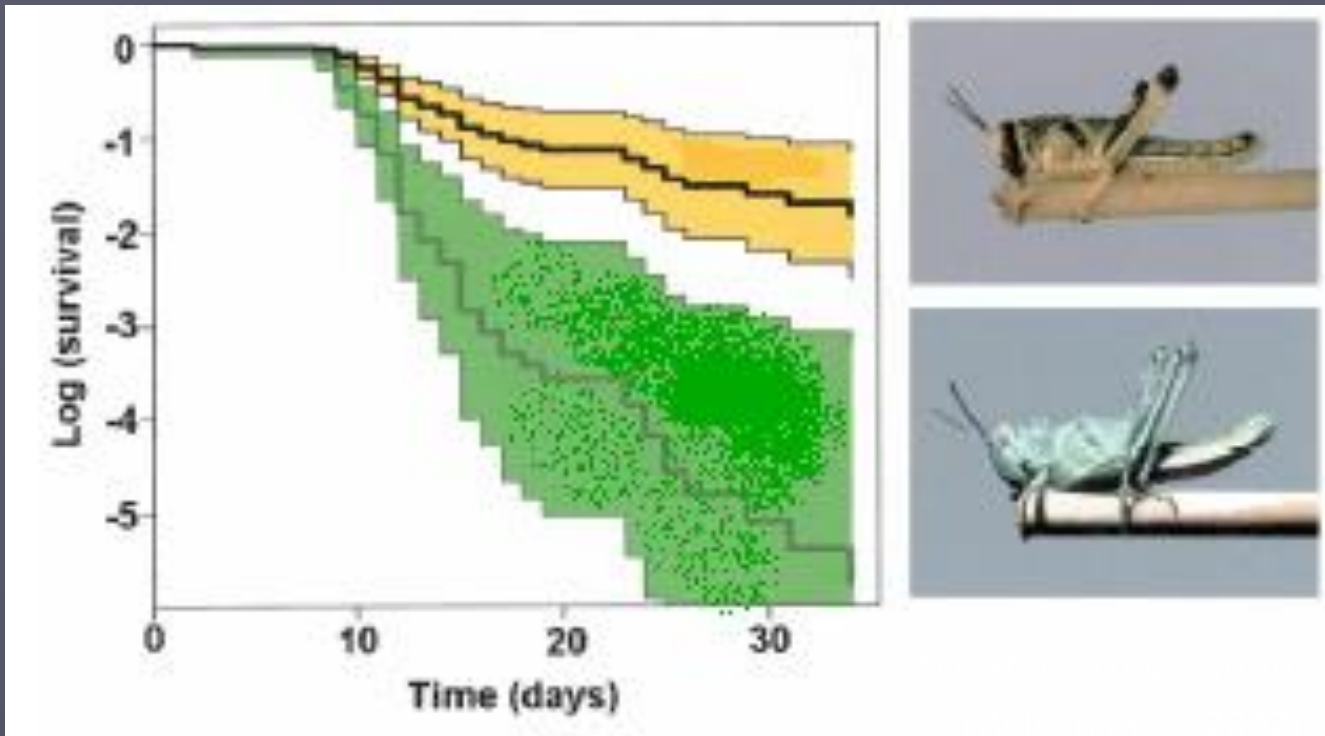
*Taeniopygia guttata*

Pouze semena   
Rozšířená nabídka



Zvyšování kvality potravy urychluje růst a posiluje imunitu (buněčnou odpověď)

# Sociabilita a imunita



Larvy

společenské

solitární

Přežívání společenských sarančí je vyšší než u solitárních  
⇒ zvyšování denzity přes fenotypické změny spojené s lepší imunitou



# Stres a imunita

Stresor = narušuje homeostázu, zvyšování využití energie



stres



hypotalamus  $\Rightarrow$  hypofýza  $\Rightarrow$  nadledviny



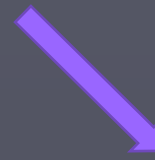
kortikoidy



Adaptivní odpověď



Mobilizace energie pro orgány



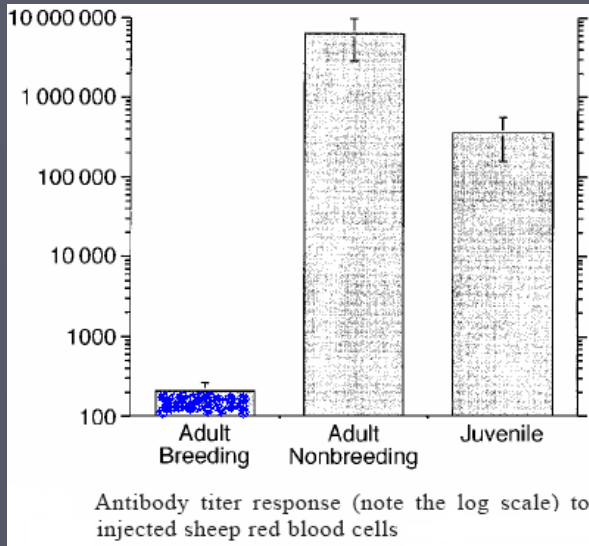
Suprese nákladních funkcí (imunita)

# Sociální stres a imunita

adaptivní odpověď na stres v období reprodukce



*Spermophilus parryii*  
Sysel Parryův

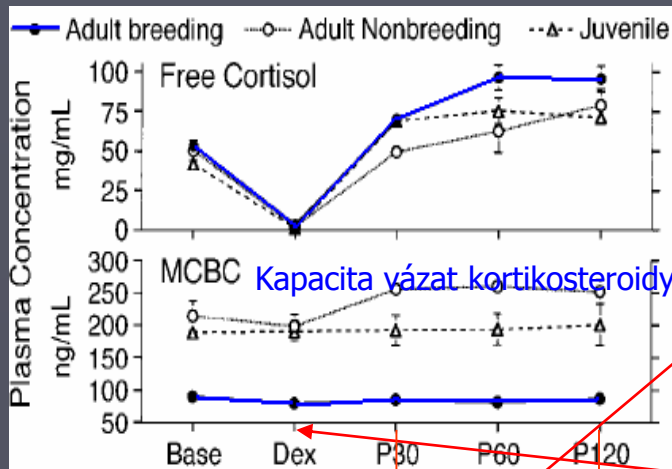


Nabuzení imunity

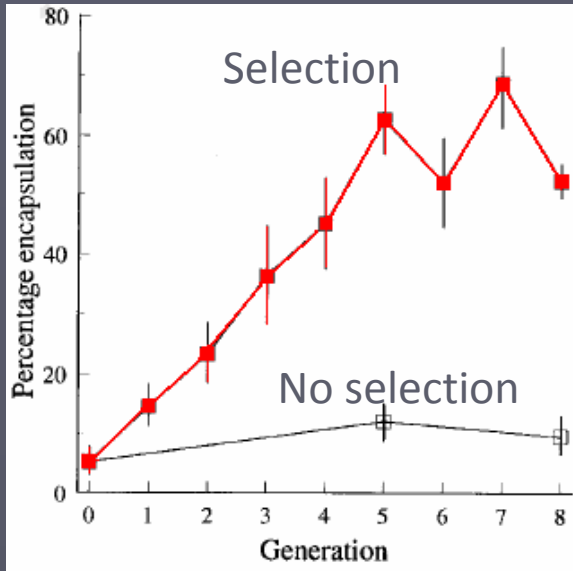
Hormonální nabuzení

Chronický stres u reprodukcujících se adultů – vysoká koncentrace kortizolu a nízká schopnost reagovat na nabuzení imunity

Injekce adrenokortikotropního hormonů  
Injekce dexamethosone – steroidní imunosupresor

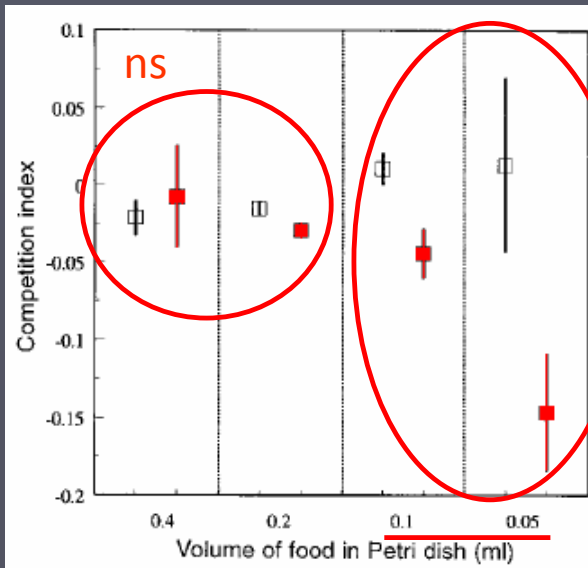


# Imunitní odpověď a kompetice



(Kraaijeveld & Godfray, 1997)

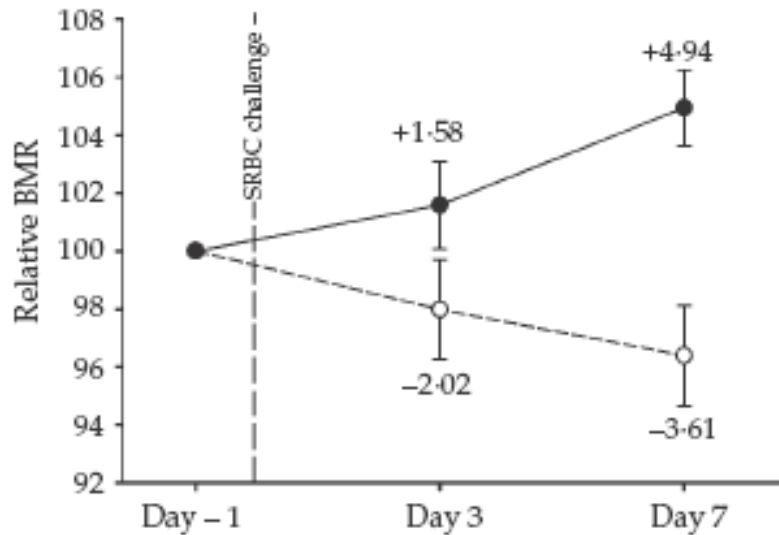
Selekce linií *Drosophila melanogaster* rezistentních k parazitoidům (enkapsulace) - snižování kompetiční schopnosti



# Imunitní odpověď a metabolismus



hrdlička zahradní  
*Streptopelia decaocto*

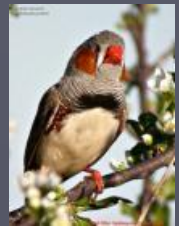


Ptáci – nabuzení imunity

Efekt imunitní aktivace na relativní míru bazálního metabolismu

# Náklady spojené s imunitní odpovědí

protocol	organism	effect of treatment	references
clipping wings to prevent foraging and flying	free-flying bumble-bee ( <i>Bombus terrestris</i> )	foraging bees show reduced encapsulation response	König & Schmid-Hempel (1995) and Doums & Schmid-Hempel (2000)
experimental increase of parental effort by increasing brood size, and increasing daily work effort by different reward schedules	captive zebra finch ( <i>Taeniopygia guttata</i> )	increased parental effort and workload reduce antibody titre against sheep red blood cells	Deerenberg <i>et al.</i> (1997)

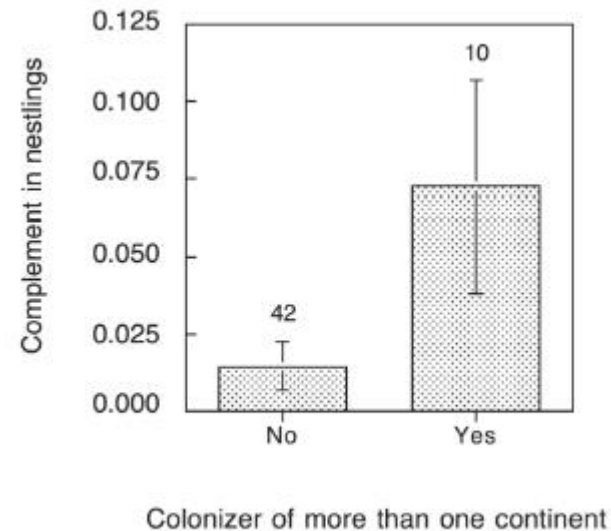


Zvyšování aktivity (př. létání, reprodukce...) snižuje imunitní odpověď => kompromis v alokaci energie a zdrojů

# Imunita a úspěšná invaze

Fixed effect	Parameter estimate	Standard error	<i>t</i> statistic
Life history			
Log <sub>10</sub> (Body mass)	0.40	0.69	0.59
Log <sub>10</sub> (Annual fecundity)	1.55	1.77	0.88
Ecology			
Habitat generalism	1.11	0.25	4.39**
Migratory habit	-0.40	0.33	-1.21
Sexual monochromatism	0.30	0.59	0.51
Introduction event			
Log <sub>10</sub> (no. of propagules)	0.73	0.18	4.15**
Immune response			
Nestling T-cell response	0.75	0.40	1.88*
Adult T-cell response	2.96	4.35	0.68

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .



# Další náklady spojené s imunitní odpovědí

Table 1. Examples of experimental studies of the cost associated with the evolution of an immune defence component.

selective regime	organism	effect on other fitness components	references
earlier or later age at pupation (i.e. age at reproduction)	mosquito ( <i>Aedes aegyptii</i> )	earlier reproduction correlates with lower encapsulation response, the opposite for later reproduction	Koella & Boete (2002)
increased resistance to nematode infections	mosquito ( <i>Aedes aegyptii</i> )	reduced reproductive success	Ferdig <i>et al.</i> (1993)
increased encapsulation response to common larval parasitoids ( <i>Asobara tabida</i> )	fruitfly ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	reduced competitive ability	Kraaijeveld & Godfray (1997)
increased encapsulation response to virulent larval parasitoids ( <i>Leptopilina boulandi</i> )	fruitfly ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	lower survival rate of larvae	Fellowes <i>et al.</i> (1998)
increased resistance to bacterial disease	honeybee ( <i>Apis mellifera</i> )	slower larval growth	Sutter <i>et al.</i> (1968)
increased resistance to bacterial disease	honeybee ( <i>Apis mellifera</i> )	higher larval mortality	Rothenbuhler & Thompson (1956)
increased resistance to granulosis virus	Indian meal moth ( <i>Plodia interpunctella</i> )	slower development, lower egg viability, but increased pupal mass	Boots & Begon (1993)
increased resistance or susceptibility to <i>Schistosoma</i> infections	snail ( <i>Biomphalaria glabrata</i> )	susceptible lines produce more offspring, irrespective of infection status	Webster & Woolhouse (1998)
increased body mass	turkey ( <i>Meleagris gallopavo</i> )	reduced immune function	Bayyari <i>et al.</i> (1997) and Nestor <i>et al.</i> (1996)

# Další náklady spojené s imunitní odpovědí

Table 2. Examples of studies of the cost associated with the use of immune defence components.

protocol	organism	effect of treatment	references
(a) nutrition and general stress			
restricted access to food	captive bumble-bee ( <i>Bombus terrestris</i> )	reduces reproductive success but has no effect on encapsulation response	Schmid-Hempel & Schmid-Hempel (1998)
mechanical disturbance of 15 min duration	oyster ( <i>Crassostrea gigas</i> )	various immune parameters down-regulated during stress, but stimulated for 30–40 min afterwards	Lacoste <i>et al.</i> (2002)
birds raised on supplemented diet or seeds only	captive zebra finch ( <i>Taeniopygia guttata</i> )	seed-only diet reduces survivorship, and leads to reduced cell-mediated immune function in nestlings. No difference in adult birds, perhaps owing to compensation	Birkhead <i>et al.</i> (1999)
protein-rich or protein-poor diet	captive house sparrow ( <i>Passer domesticus</i> )	protein-rich diet leads to higher cellular but lower humoral response	Gonzalez <i>et al.</i> (1999)
food deprivation or excess food	chicken ( <i>Gallus domesticus</i> )	excess food decreases and deprivation increases various immune response parameters	Klasing (1988)



# Evoluce imunitních genů

- ▶ **Geny hlavního histokompatibilního systému (MHC)**
- ▶ Evoluce genů MHC a selektivních faktorů
- ▶ zachytávají peptidy a fragmenty vzniklé odbouráváním antigenů a zanořují je do povrchu buňky => buňka nabízející antigen, jehož fragmenty jsou rozeznávány receptorem T - lymfocytů pro antigen
- ▶ PBR místa = vazebná místa MHC glykoproteinů
- ▶ nalezeny u všech čelistnatých obratlovců od paryb po savce
- ▶ vysoce polymorfní geny
- ▶ vysokým počet alel, které poskytují funkční lokusy
- ▶ vysoký počet nukleotidových substitucí mezi jednotlivými alelami

# Glykoproteiny MHC I a MHC II

- ▶ **MHC glykoproteiny třídy I** - přítomny na všech jaderných buňkách organismu
  - zajišťují prezentaci intracelulárně derivovaných peptidů vzniklých odbouráváním proteinů pocházejících z virů a některých druhů bakterií
- ▶ **MHC glykoproteiny třídy II** - vyskytují se na antigen prezentujících buňkách - B lymfocyty, monocyty, makrofágy a dendritické buňky
  - prezentují peptidové fragmenty derivované z extracelulárních parazitů např. některé druhy bakterií nebo mnohobuněčných organismů

# Selekce směřující k vysokému polymorfizmu MHC genů

- ▶ Dva mechanismy vzájemně se nevylučující:
  - ▶ 1. parazity zprostředkovaná selekce
  - ▶ 2. sexuální selekce
  
- ▶ Parazity zprostředkovaná selekce
  - ▶ 1. výhoda vzácných MHC genotypů (tzv. **teorie výhody vzácné alely**)
  - ▶ 2. výhoda MHC heterozygotů (tzv. **teorie výhody heterozygota**)

# Teorie výhody heterozygota

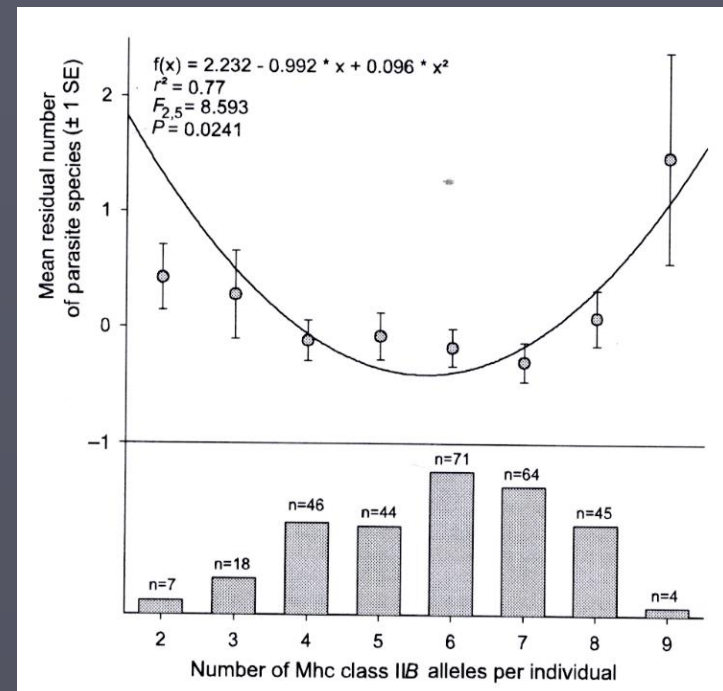
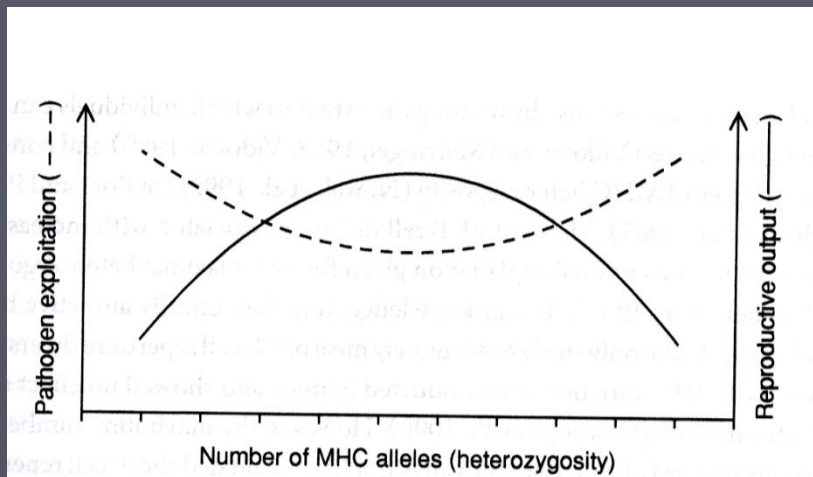
- ▶ heterozygot - vyšší schopnost rozlišit široké spektrum antigenních peptidů než homozygot
- ▶ vyšší rezistenci heterozygota
- ▶ Příklady
- ▶ samice lososa obecného si vybírají samce ve smyslu zvyšování MHC heterozygotnosti svých potomků
- ▶ vztah mezi MHC IIB heterozygotností a infekcí gyrodactyly u *Poeciliopsis occidentalis*
- ▶ výhoda MHC heterozygotů v infekci kmeny *Salmonella* u myší

# Teorie výhody vzácné alely

- ▶ na frekvenci závislá selekce
- ▶ Předpoklad: na přítomnost parazita odpovídají lépe jedinci se vzácnou alelou
- ▶ Zvýšení frekvence vzácné alely v hostitelské populaci - terč parazitické adaptace
- ▶ Př. vztah mezi specifickou alelou systému MHC II $\beta$  a parazitizmem u lososovitých ryb

# Střední počet alel výhodný pro jedince

- ▶ Nowak a kol. 1992 – matematický model
- ▶ Vysoká diverzita MHC alel u jedince není nevýhodní
- ▶ **optimální počet MHC alel určuje nejkvalitnější imunitní odpověď**
- ▶ Př. koljuška tříostní

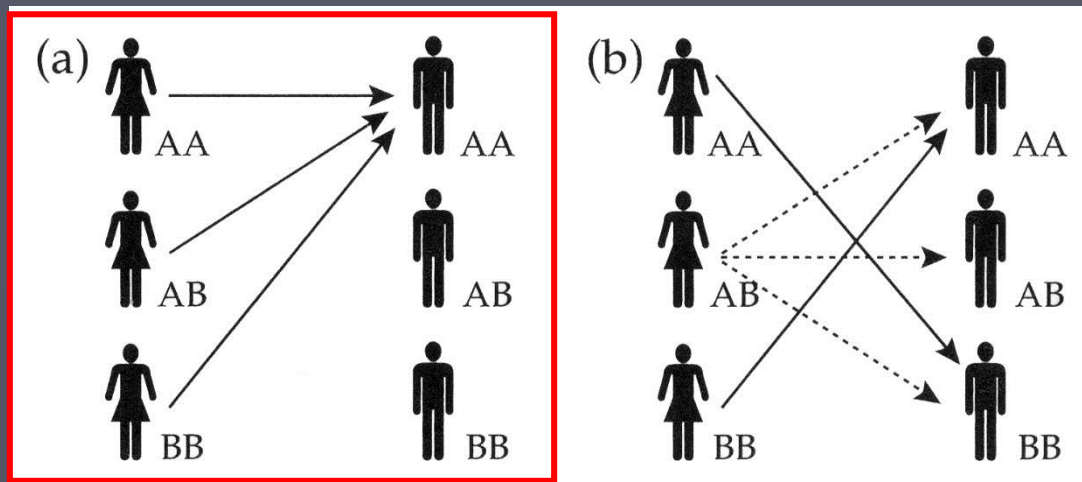


# Role sexuální selekce ve zvyšování MHC polymorfizmu

- ▶ vztah mezi MHC genotypem a výběrem partnera
- ▶ Geny MHC = geny rezistence selektovány jako dobré nebo kompatibilní geny
- ▶ **Hypotéza dobrých genů**
- ▶ samci velice zdatní s geneticky danými predispozicemi si mohou dovolit výraznou sexuální ornamentaci
- ▶ samice vybírá partnera ve smyslu výběru dobrých genů pro potomstvo

# Hypotéza dobrých genů

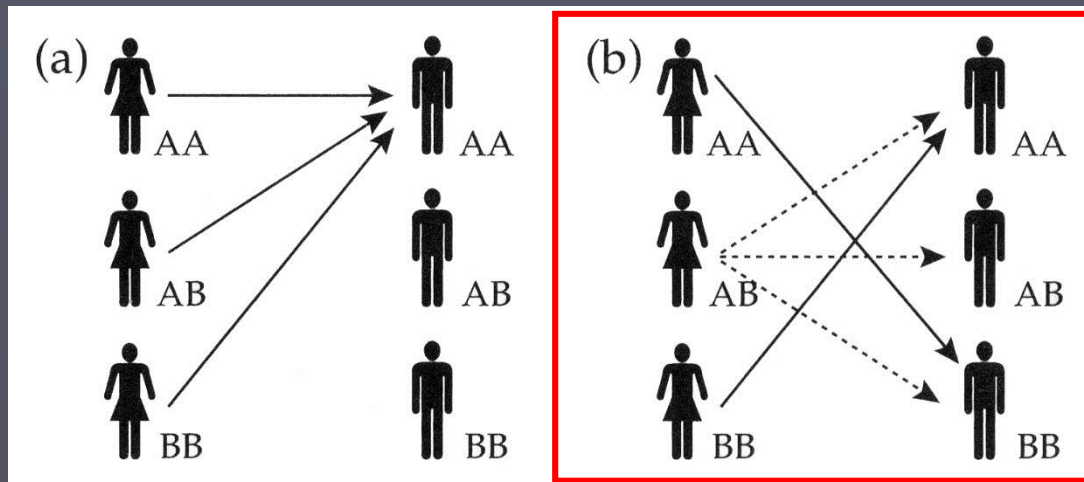
- ▶ vztah mezi MHC genotypem a kondicí nebo určitým charakterem na kondici závislém
- ▶ např. intenzita k parazitární zátěži, sekundární pohlavní znaky (zbarvení těla u ptáků, třecí vyrážky u ryb...)



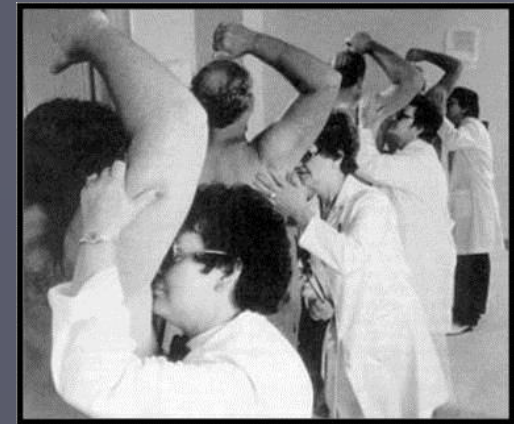


# Hypotéza genetické kompatibility

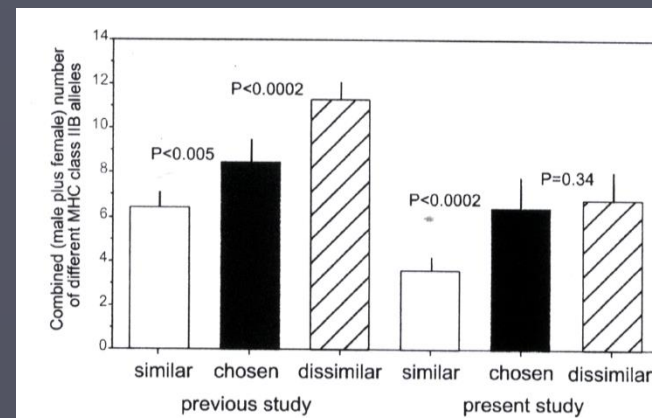
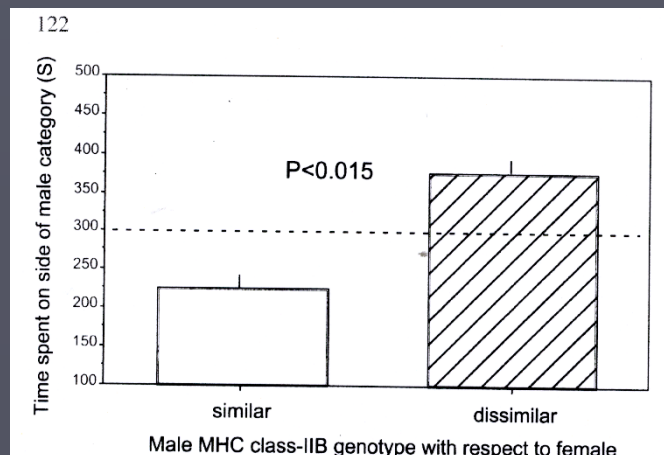
- ▶ MHC jako geneticky nekompatibilní systém – zabraňuje příbuzenskému křížení
- ▶ Jedinci s podobným MHC genotypem = jedinci příbuzní
- ▶ samice vybírá partnera v závislosti na vlastním genotypu, tj. vybírá samce s odlišným genotypem = komplementární k jejímu genotypu = zvyšuje variabilitu MHC pro potomstvo



# Výběr partnera = výběr kompatibilního imunitního genotypu



- ▶ Jak může samice rozeznat odlišný nebo komplementární genotyp?
- ▶ výběr partnera je založen na čichových vjemech
- ▶ Studie u člověka, dokumentováno taky u ryb



# Pohlavní výběr a MHC

- ▶ Dvě úrovně sexuální selekce ve vztahu k MHC
- ▶ **na úrovni jedinců** - určití samci s lepšími kondici vázanými znaky
- ▶ **na úrovni gamet** - spermie určitého jedince jsou selektovány oocyty samic více než spermie jiného jedince  
př. siven severní - spermie MHC heterozygotů mají vyšší úspěch při fertilizaci

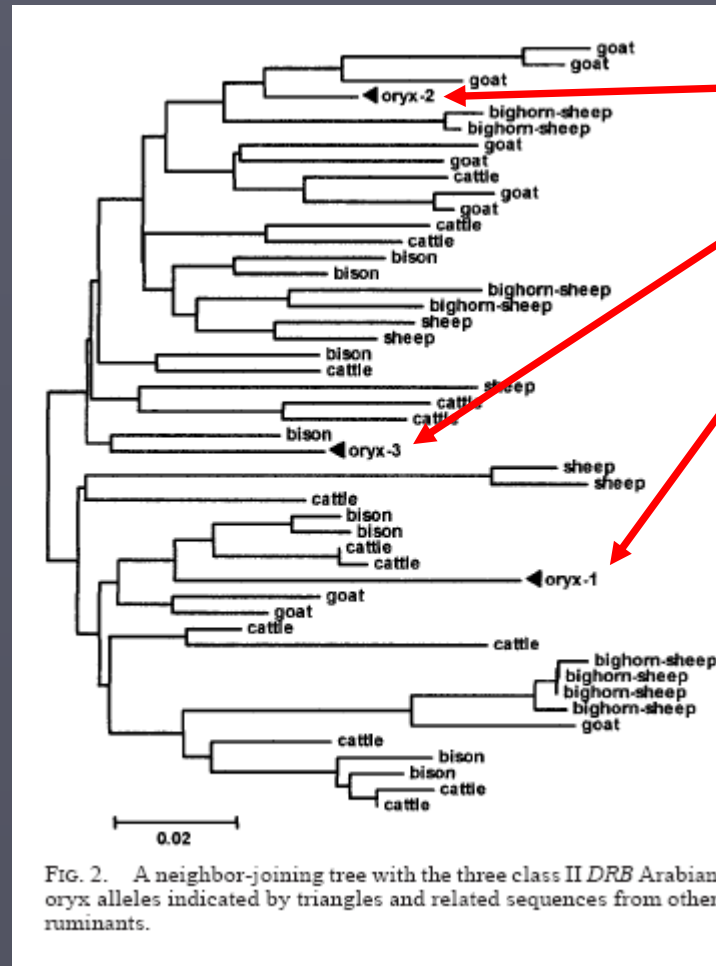
# MHC a extinkce druhů



přímorožec arabský  
*Oryx leucoryx*



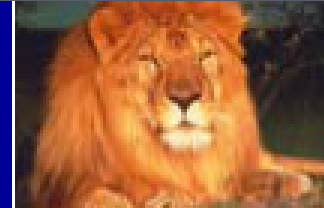
ovce tlustorohá  
*Ovis canadensis nelsoni*



Program  
ochrany  
udržet všechny  
3 varianty

# MHC a extinkce druhů

## Correlations of Genetic Variation and Reproductive Parameters in Three Lion Populations



Parameter	Serengeti Tanzania	Ngorongoro Crater Tanzania	Gir Forest India
<u>Genetic Properties</u>			
Heterozygosity (%)	3.1	1.5	0.0
% diff. in MHC Loci	21.8	8.0	0.0
<u>Reproductive Measures</u>			
Sperm count ( $\times 10^6$ )	34.4 $\pm$ 12.8	25.8 $\pm$ 11.0	3.3 $\pm$ 2.8
% sperm abnormality	24.8 $\pm$ 4.0	50.5 $\pm$ 6.8	65.2 $\pm$ 3.6
Motile sperm/ejac.	228.5 $\pm$ 65.5	236.0 $\pm$ 93.0	45.3 $\pm$ 9.9
Testosterone (ng/ml)	1.3 to 1.7	0.5 to 0.6	0.1 to 0.3