

Abstrakt

Mikrobiálními ligandy vyvolaný zánět je klíčový imunologický proces, který na jedné straně zajišťuje obranyschopnost proti infekčním onemocněním, ale jeho dysregulace může vést také k oxidačnímu poškození tkání. K tomu dochází např. během chronického zánětu, který může způsobovat tzv. *inflammaeaging*, o němž se nyní uvažuje jako o možné příčině stárnutí. Ve své multidisciplinární disertaci jsem za využití evolučně-komparativních přístupů a ptáků jako modelové skupiny zkoumal tři vzájemně propojené aspekty zánětu: (1) evoluční a ekologické determinanty vnitro- a mezidruhové variability střevní mikrobioty (SM), které ovlivňují evoluci ptačí imunity, (2) genetickou diverzitu imunitních genů ovlivňující zánětlivou imunitní odpověď u ptáků a (3) stárnutí ve fyziologických znacích spojených s tzv. *inflammagingem* na modelu volně žijícího pěvce, sýkory koňadry (*Parus major*). (1) Pomocí sekvenování bakteriální *16S rRNA* jsme zjistili značnou vnitro- i mezidruhovou diverzitu ve složení SM u pěvců a dominanci taxonů z kmenů Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria and Bacteroidetes. V porovnání se savčí SM, které je do velké míry determinována fylogenezí hostitele a jeho stravou, naše výsledky u pěvců ukazují pouze na středně silný vliv fylogeneze hostitele a velmi slabý vliv ekologických faktorů (potrava a geografie). Zatímco složení mikrobioty mezi dolním a horním trávicím traktem bylo značně divergované, SM se mezi různými úseky střeva příliš nelišila, což také dobře koresponduje s málo morfologicky diverzifikovaným dolním trávicím traktem létavých ptáků (u pěvců a papoušků). Sekvenování mikrobiomu ptačího vejce u sýkory koňadry odhalilo, že jejich vejce je *téměř sterilní* a že ke kolonizaci ptačího střeva mikrobiotou dochází u pěvců až po vylíhnutí. Naše výsledky tak ukazují, že složení SM se výrazně liší mezi savci a pěvci a že výsledky získané studiem savčí mikrobioty nejsou univerzálně přenositelné na ptáky. (2) Abychom detekovali adaptivní variabilitu v imunitních protein-kódujících genech, vyvinuli jsme univerzální metodologický postup využívající detekci pozitivní selekce, adaptivní konvergence a dalších evolučně-bioinformatických metod. Vazebná místa receptorů vrozené imunity, konkrétně Toll-like receptorů (*TLRs*) a RIG-like receptorů (*RLRs*) byla u ptáků velmi variabilní a většina této variability byla predikovaná jako adaptivní. Jako první jsme u ptáků detekovali mnohočetné ztráty v RLRs, konkrétně v genech *RIG-I* (*retinoic acid-inducible gene 1*) a *MDA5* (*melanoma differentiation-associated protein 5*). Podobně také gen pro kanabinoidní receptor 2 (*CNR2*) byl opakovaně ztracen u papoušků, což by mohlo vysvětlit, proč papoušci častěji trpí neurozánětem v mozku a různými neurodegenerativními onemocněními. (3) Naše výsledky u sýkory koňadry ukázaly na fyziologickou senescenci v mnoha sledovaných znacích, jejichž trajektorie se nicméně během stárnutí značně lišila. Zatímco chronický zánět spolu s oxidačním poškozením tkáním postupně lineárně narůstal s věkem, což poprvé u ptáků jednoznačně ukazuje na vliv *inflammagingu* během stárnutí, experimentálně vyvolaná buněčně-zánětlivá odpověď měla polynomičnou závislost na věku, což ukazuje na *immunosenescenci* ve funkční imunitní odpovědi. Podobnou polynomičnou závislost na věku měla také hladina samčího testosteronu, což naznačuje na hormonální senescenci. Naopak hladina těžkých kovů v krvi prakticky narůstala během stárnutí u opakovaně odchycených jedinců, což naznačuje, že stanovení těžkých kovů v krvi se může využít pro biomonitoring environmentální kontaminace těžkými kovy i v situacích, neznáme-li přesně věk odchycených ptáků. Naše výsledky tak ukazují, že u malých pěvců dochází k podobným fyziologickým změnám během stárnutí jako u savců.