KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 70 2021
Numer 4 (333)
Strony 671–683

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

URSZULA ORZECHOWSKA, KRZYSZTOF RAKUS

Zakład Immunologii Ewolucyjnej
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii
Uniwersytet Jagielloński
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
E-mail: krzysztof.rakus@uj.edu.pl

MANIPULACJA BEHAWIORALNA: JAK NIEKTÓRE PATOGENY WPŁYWAJĄ NA ZMIANĘ ZACHOWANIA GOSPODARZA?*

WPROWADZENIE

Jedną z charakterystycznych cech zwierząt jest ich zdolność do wykazywania określonych wzorców zachowań. Oczywistym jest, że zwierzęta chore wykazują inne zachowania niż zdrowe. W wyniku infekcji patogenami, takimi jak wirusy, bakterie, pierwotniaki czy grzyby, dochodzi do aktywacji mechanizmów obronnych gospodarza, które wpływają na zmiany fizjologiczne w organizmie, np. rozwój gorączki, ale także na zmiany w zachowaniu. Zachowania związane z chorobą, tzw. „sickness behavior", obejmują m.in. zmniejszoną ruchliwość oraz obniżenie łaknienia i apetytu, utratę zainteresowania normalnymi aktywnościami czy obniżenie nastroju, i ułatwiają organizmowi walkę z przyczyną choroby (DANTZER 2009, RAKUS i CHADZIŃSKA 2020). Jednak niektóre patogeny mogą tak manipulować zachowaniem gospodarza, aby zwiększyć swoje zdolności adaptacyjne, a tym samym ułatwić przetrwanie w organizmie zakażonego zwierzęcia oraz zwiększyć możliwości zakażenia kolejnych osobników.

Manipulacja behawioralna to zmiany w zachowaniu gospodarza pod wpływem pasożyta lub patogenu, prowadzące do zwiększenia dostosowania patogenu, a niekoniecznie korzystne dla gospodarza. Mogą to być niewielkie modyfikacje istniejącego zachowania, lub wykształcenie zupełnie nowych zachowań, niewystępujących u zdrowych osobników danego gatunku (DE BEKKER i współaut. 2015). W czasie manipulacji behawioralnej zmiany w zachowaniu gospodarza wynikają z ekspresji genów patogenu, a nie własnych genów gospodarza. W takim wypadku zmienione zachowanie gospodarza określane jest rozszerzonym fenotypem patogenu (DAWKINS 1982).

Badania nad manipulacją behawioralną dążą do ustalenia, która część zachowania organizmu jest skutkiem wpływu patogenu, a nie wynikiem ekspresji jego własnych genów, a także do poznania mechanizmów tej manipulacji. Niniejsza praca omawia ten temat na podstawie czterech przykładów: (i) bakulowirusów, (ii) pasożytniczych grzybów *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato* (iii) wirusa wścieklizny oraz (iv) pierwotniaka *Toxoplasma gondii*. Opisane gatunki wybrano w taki sposób, aby obejmowały szeroki przekrój grup taksonomicznych zarówno patogenów, jak i gospodarzy. Każdy z omawianych przykładów ma unikatowy sposób modyfikacji zachowania gospodarza.

BAKULOWIRUSY

Bakulowirusy (Baculoviridae) stanowią dość dużą grupę wirusów atakujących stawonogi. Genom bakulowirusów stanowi dwuniciowy, kolisty DNA (dsDNA) o długości od 80 do 160 tysiąca par zasad i zawierający ponad 100 tysięcy genów (KATSUMA i współaut. 2012). Bakulowirusy ze względu

Słowa kluczowe: bakulowirusy, manipulacja behawioralna, oddziaływanie gospodarz-patogen, *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato*, *Toxoplasma gondii*, wirus wścieklizny

* Praca finansowana w ramach subwencji nr. N18/DBS/000009.

na kształt wytwarzanych ciałek okluzyjnych, czyli struktur białkowych chroniących wirusa przed czynnikami zewnętrznymi, dzieli się na dwa typy: GVs (ang. granulovirus) o mniejszych, pojedynczych wirionach, otoczonych białkiem o nazwie granulina i mających elipsoidalny kształt, oraz NPVs (ang. nucleopolyhedrovirus) mogące zawierać pojedyncze lub liczne wiriony otoczone krystalicznym białkiem i tworzące struktury, które ze względu na kształt wielościanu nazywane są polihedrami (ROHRMANN 2013). Dodatkowo, w obrębie bakulowirusów można wyodrębnić dwie formy fenotypowe: ODV (ang. occluded virion) i BV (ang. budded virion). ODV to forma okluzyjna z osłonką chroniącą wirusa przed czynnikami zewnętrznymi, pozwalająca na zachowanie zdolności do infekcji przez bardzo długi czas (KATSUMA i współaut. 2012). Bakulowirusy w tej formie są zdolne m.in. do przetrwania procesu trawienia w układzie pokarmowym ptaka, co umożliwia im pokonywanie dużych odległości. Osłonka wirusa rozpuszcza się dopiero w układzie pokarmowym owada. Z kolei BV to tzw. forma mniej odporna na czynniki zewnętrzne, za to zdolna do wtórnej infekcji poszczególnych komórek w organizmie gospodarza (ROHRMANN 2013).

OBJAWY MANIPULACJI BEHAWIORALNEJ

Bardzo ciekawym zjawiskiem, którego opis można znaleźć w pismach pochodzących sprzed setek lat, jest zachowanie chorych gąsienic jedwabników (*Bombyx mori*), które podczas zakażenia bakulowirusami migrują ku górze rośliny, na której żerują. To właśnie w szczytowych partiach rośliny dochodzi do śmierci chorego osobnika, jego ciało ulega rozkładowi, po czym jego fragmenty opadają na niższe partie rośliny powodując rozprzestrzenianie się wirusa wśród pozostałych gąsienic. Choroba ta nosi nazwę Wipfelkrankheit, czyli choroby wierzchołków drzew i przynosiła znaczne straty w produkcji jedwabiu (ROHRMANN 2013).

Na początkowych etapach rozwoju młode gąsienice pozostają w pobliżu miejsca wylęgu, natomiast starsze gąsienice odbywają wędrówkę w poszukiwaniu odpowiedniego miejsca do przepoczwarzenia. Wiąże się to ze wzmożoną aktywnością lokomotoryczną (ang. enhanced locomotory activity, ELA). Bakulowirusy potrafią wzmacniać to zachowanie, a w końcowym etapie infekcji także wywołać u gąsienic wzmożoną wspinaczkę w kierunku wyższych partii rośliny. Wywołana przez wirusa wzmożona aktywność lokomotoryczna najczęściej rozpoczyna się ok. 3 dni po zakażeniu i osiąga najwyższą wartość ok. 12-24 h przed śmiercią gąsienicy, natomiast w ciągu kilku ostatnich godzin życia jej intensywność maleje (KAMITA i współaut. 2005). W przypadku niektórych bakulowirusów, na bardzo późnym etapie infekcji, już po wystąpieniu ELA, dochodzi do tzw. „topnienia" gąsienicy. Taka gąsienica jest wyraźnie otępiała, przybiera nieco spłaszczony kształt, a jej organy i tkanki powoli się zlewają i upłynniają. Gdy jeszcze wędruje, może zostawiać za sobą ślad z płynów ustrojowych, zawierających bakulowirusy w formie ODV. Po śmierci na wzniesionej części rośliny, jej upłynnione tkanki mogą dostawać się na niższe części rośliny lub rozsiewać ODV na inne sposoby, np. z wiatrem lub deszczem. Dzięki temu bakulowirusy w formie ODV mają większą szansę znalezienia się na elementach roślin, które mogą być następnie zjedzone przez inne gąsienice. W porównaniu do śmierci na podłożu, ta strategia znacznie zwiększa prawdopodobieństwo przeniesienia wirusa na nowych gospodarzy (ROHRMANN 2013). Ponadto, wysoka aktywność lokomotoryczna może zwiększać widoczność owada dla drapieżników, które zjadając zakażone gąsienice przenoszą wirusy na duże odległości (VAN HOUTE i współaut. 2012).

SPOSÓB MANIPULACJI

Najbardziej prawdopodobną przyczyną zwiększonej aktywności lokomotorycznej owadów cierpiących na Wipfelkrankheit jest podwyższony poziom białkowej fosfatazy tyrozynowej (ang. protein tyrosine phosphatase, PTP) (VAN HOUTE i współaut. 2012). PTP należy do enzymów biorących udział w fosforylacji białek, pełniących ważną rolę w regulacji wielu procesów biologicznych, m. in. motoryki, proliferacji, wzrostu i komunikacji międzykomórkowej (MILLER 2012, HATZIHRISTIDIS i współaut. 2015). W genomie alphabakulowirusów (bakulowirusy infekujące motyle) wykazano obecność genu kodującego PTP, który pochodzi od motyli i ma pozytywny wpływ na skuteczność rozpowszechniania się wirusów (VAN HOUTE i współaut. 2012). Wykazano, że gen ten nie jest niezbędny do replikacji wirusa (VAN HOUTE i współaut. 2012), aczkolwiek białko PTP stanowi element strukturalny otoczki wirusa typu BV, a jego niedobór powoduje zaburzenia w budowie tej formy wirusa (KATSUMA i współaut. 2012). Wykazano także, że brak genu kodującego PTP znacznie zmniejsza ekspresję genów wirusa w tkankach gospodarza, szczególnie w mózgu (KATSUMA i współaut. 2012). PTP posiada także właściwości pro-apoptotyczne, a indukując apoptozę w komórkach układu odpornościowego owada może hamować odpowiedź przeciwwirusową, co skutkuje wyższą produkcją formy okluzyjnej wirusa (HAN i współaut. 2018).

Aby zbadać wpływ PTP na aktywność lokomotoryczną, gąsienice jedwabnika zakażano alphabakulowirusem typu dzikiego i wirusem rekombinowanym pozbawionym genu *ptp.* Porównanie ruchliwości gąsienic wykazało, że w trzecim dniu po infekcji aktywność lokomotoryczna była nawet o 50% wyższa u gąsienic zakażonych wirusem typu dzikiego w porównaniu do gąsienic zakażonych wirusem bez genu *ptp* (VAN HOUTE i współaut. 2012). Wpływ PTP na indukcję ELA został potwierdzony również w innych badaniach (KAMITA i współaut. 2005). Aktualna wiedza na temat roli tego białka w indukcji ELA pozwala przypuszczać, że białko to może mieć więcej niż jedną funkcję, oraz pełnić różne role w zależności od gatunku gospodarza oraz szczepu wirusa. Może wpływać na zachowanie gospodarza w sposób związany z aktywnością enzymatyczną (VAN HOUTE i współaut. 2012), lub mieć udział w przebiegu infekcji wpływając na strukturę wirusa (KATSUMA i współaut. 2012).

Innym genem, który może mieć udział w procesie manipulacji behawioralnej podczas infekcji bakulowirusami, jest wirusowy gen *egt*. Koduje on glukozylotransferazę UDP ekdysteroidową (ang. ecdysteroid UDP-glucosyl transferase, EGT), białko, które pośrednio inaktywuje hormon linienia 20-hydroksyekdyson, opóźniając tym samym rozpoczęcie procesu przepoczwarzania (GASQUE i współaut. 2019). Dzięki temu wirus ma możliwość wykorzystania gospodarza do transmisji na inne osobniki przez dłuższy czas. Badania nad gąsienicami brudnicy nieparki (*Lymantria dispar*) wykazały, że, podczas gdy gąsienice zdrowe lub zainfekowane wirusem z wyłączonym genem *egt* podążają za cyklicznym, charakterystycznym dla gatunku rytmem odżywiania i w ciągu dnia schodzą na podłoże, gąsienice zainfekowane wirusem typu dzikiego pozostają w wyższych partiach drzew do śmierci (HOOVER i współaut. 2011). Co jednak ciekawe, badania na motylach nocnych z rodziny sówkowatych: światłówce naziemnicy (*Spodoptera exigua*) i błyszczce ni (*Trichoplusia ni*), nie wykazały podobnej zależności, co prowadzi do przypuszczeń, że u gospodarzy o nocnym trybie życia wystąpienie efektów manipulacji wymaga dodatkowej aktywności innych genów wirusa (GASQUE i współaut. 2019). Badania na gąsienicach słonecznicy orężówki (*Helicoverpa armigera*) wykazały, że w czasie infekcji bakulowirusem dochodzi do zmian w ścieżce sygnalizacyjnej hormonów o kluczowej roli w procesie linienia i przepoczwarzenia: hormonu juwenilnego (ang. juvenile hormone, JH) i 20-hydroksyekdysonu, oraz że JH indukuje wspinaczkę na wyższe części rośliny, a 20-hydroksyekdyson hamuje to zachowanie (ZHANG i współaut. 2018).

Badania VAN HOUTE i współaut. (2014) wskazały, że migracja zakażonych bakulowirusem gąsienic w kierunku górnych partii roślin wywoływana jest fototaksją pozytywną. W warunkach laboratoryjnych, gdy źródło światła znajdowało się u góry, tak jak w naturalnym środowisku, chore gąsienice wspinały się znacznie wyżej, aniżeli w środowisku, w którym źródło światła znajdowało się u dołu, lub w którym nie było światła. Z kolei zdrowe gąsienice co jakiś czas wykazywały tendencję do wspinania się na wyższe części rośliny w celu znalezienia pożywienia, jednak zjawisko to nie było zależne od fototaksji tylko od geotaksji. Powyższe obserwacje sugerują, że najbardziej charakterystyczny objaw Wipfelkrankheit jest zatem związany z pozytywną fototaksją oraz nie jest zależny od naturalnego zachowania zdrowych owadów, co pozwala sądzić, że jest wywoływany przez wirusa (VAN HOUTE i współaut. 2014).

W kontekście zmian behawioralnych wywołanych zakażeniami owadów przez bakulowirusy warto także wspomnieć, że niektóre gatunki motyli wykazują skłonności do kanibalizmu (zabijanie osobników tego samego gatunku w celu zjedzenia) i nekrofagii (zjadanie osobników tego samego gatunku, zabitych przez inne czynniki). Zjawisko to jest wyraźne szczególnie na późnym etapie rozwoju larwalnego i w przypadku małej dostępności pożywienia lub wysokiego zagęszczenia populacji (REBOLLEDO i współaut. 2015). Nekrofagia jest częstym zjawiskiem wśród owadów i może stanowić skuteczny sposób roznoszenia chorób. Z tego powodu dla bakulowirusów korzystne wydawałoby się wywołanie takich zmian preferencji pokarmowych, w wyniku których gąsienice chętniej zjadają szczątki osobników zakażonych niż zdrowych. Badania nad światłówką naziemnicą wykazały jednak, że taka preferencja nie występuje. Istnieje za to inny mechanizm wykorzystywany przez wirusa do zwiększenia prawdopodobieństwa rozpowszechnienia. Gąsienice chore na Wipfelkrankheit umierają zwykle na szczycie roślin, a dodatkowo najczęściej niedaleko pnia. Ponieważ zdrowe gąsienice żerują najczęściej na młodych liściach, rosnących w górnych partiach roślin, taka pozycja zwiększa prawdopodobieństwo, że zdrowy osobnik spotka szczątki z wirusem w czasie żerowania (REBOLLEDO i współaut. 2015).

Istotny wkład w badanie mechanizmów manipulacji behawioralnej bakulowirusów ma zespół van Houte'a. Badania tego zespołu spotkały się jednak z pewną krytyką. DOBSON i współaut. (2015) kwestionu-

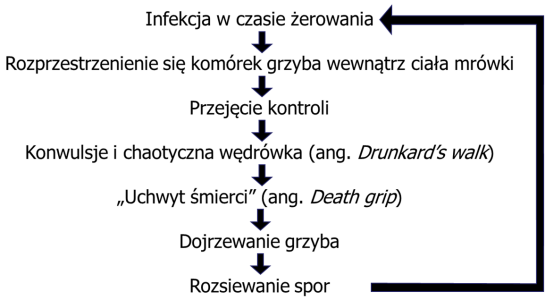
ją poprawność interpretacji wyników dotyczycących powodów śmierci gąsienic na wyższych częściach roślin, a także związku infekcji z występowaniem pozytywnej fototaksji. Jednak fakt zmiany zachowania i zwiększonej aktywności lokomotorycznej gąsienic jedwabników zakażonych bakulowirusami jest znanym od stuleci przykładem wpływu patogenu na zachowanie gospodarza w celu zwiększenia rozprzestrzenienia się w populacji.

OPHIOCORDYCEPS UNILATERALIS SENSU LATO

Ophiocordyceps (Typ: workowce (Ascomycota); Rząd: Rozetkowce (Hypocreales); Rodzina: Ophiocordycipitaceae) to rodzaj grzybów pasożytniczych, obejmujący aktualnie ok. 160 gatunków, atakujących owady, m.in. żuki, motyle i mrówki (ARAÚJO i współaut. 2015). *Ophiocordyceps unilateralis* po raz pierwszy został opisany w 1865 r. pod nazwą *Torrubia unilateralis*. Nazwa ta została później zmieniona na *Ophiocordyceps unilateralis sensu stricto*. Po odkryciu, że w rzeczywistości jest to więcej niż jeden gatunek, poprawiono ją na *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato* (ARAÚJO i współaut. 2018). *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato* jest grzybem pasożytującym na mrówkach *Camponotinii*, do których należą rodzaje: *Camponotus*, *Polyrhachis* i *Echinopla* (HUGHES i współaut. 2011). Badania wskazują, że chociaż pasożyt ten może infekować więcej niż jeden gatunek mrówek, to wywoływanie objawów manipulacji behawioralnej jest ograniczone do jednego, głównego gospodarza (ARAÚJO i współaut. 2018).

OBJAWY MANIPULACJI BEHAWIORALNEJ

Do infekcji najczęściej dochodzi podczas poszukiwania pożywienia, kiedy mrówki mają kontakt ze ściółką leśną, gdzie ukryte są spory grzyba. Każdy gatunek grzyba ma unikatowy zestaw enzymów (proteaz, lipaz czy chitynaz) i innych czynników umożliwiających perforację kutikuli, ponieważ u każdego gatunku mrówek jest ona nieco inaczej zbudowana, co stanowi jedną z przyczyn wysokiej specyficzności gatunkowej pasożyta (ORTIZ-URQUIZA i KEYHANI 2013). Po ok. 16-25 dniach od zakażenia, komórki grzyba są wystarczająco rozprzestrzenione, aby „przejąć kontrolę" nad zachowaniem mrówki. Pierwszym z objawów manipulacji jest odłączenie się osobnika zakażonego od kolonii i zaniechanie podążania ustalonym szlakiem. W tym czasie chora mrówka przez pewien czas wędruje chaotycznie, wielokrotnie wspina się na liście roślin i spada z nich. Wędrówka ta



Ryc. 1. Cykl życiowy *O. unilateralis s.l.* z wykorzystaniem mrówki jako gospodarza.

jest pozornie bezcelowa, a mrówka nie reaguje na bodźce zewnętrzne. Widoczne są również konwulsje towarzyszące infekcji. Ten etap infekcji często jest nazywany „wędrówką pijanego" (ang. „drunkard's walk") (HUGHES i współaut. 2011). Gdy mrówka znajdzie odpowiednie miejsce, wgryza się w żyłkę liścia po jego spodniej stronie. Proces ten określany jest mianem „uchwytu śmierci" (ang. death grip), a miejsce w którym do tego dochodzi, jest podobne u większości gatunków, chociaż występują niewielkie różnice w zależności od pary pasożyt-gospodarz. Co ciekawe, przeniesienie takiej mrówki do innego miejsca powoduje brak dalszego rozwoju grzyba, co wskazuje na istotność odpowiedniego środowiska dla rozmnażania pasożyta (ANDERSEN i HUGHES 2012). U niektórych gatunków mrówek „uchwyt śmierci" występuje o określonej porze dnia, co sugeruje, że *O. unilateralis s.l.* może wpływać na funkcjonowanie zegara okołodobowego gospodarza. Co ciekawe, sam pasożyt wykazuje okołodobowe zmiany w ekspresji genów związanych z patogenezą (DE BEKKER 2019). Po uchwycie śmierci dochodzi u mrówek do zniszczenia mięśni poruszających żuwaczkami, co uniemożliwia mrówce ich rozluźnienie (HUGHES i współaut. 2011) i ostatecznie następuje śmierć gospodarza. Ciało mrówki, zawierające komórki grzyba, jest unieruchomione w środowisku korzystnym dla dalszego rozwoju pasożyta i może służyć mu jako źródło substancji odżywczych. W ciągu dwóch do trzech dni po śmierci mrówki, przez kutikulę głowy zaczynają się przebijać strzępki grzyba, z których powstają długie stromy zakończone workiem wypełnionym aksosporami. Gdy dojrzeją, pękają, a spory zdolne do zakażania kolejnych mrówek są rozsiewane. Pełny cykl życiowy *O. unilateralis s.l.* z wykorzystaniem mrówki jako gospodarza przedstawiono na Ryc. 1.

SPOSÓB MANIPULACJI

Rozmieszczenie w ciele gospodarza

Komórki *Ophiocordyceps unilateralis s.l.* znaleziono w głowie, tułowiu, gastrze (tylna część ciała mrówek, powstała z części odwłoka) i nogach mrówki. W całym organizmie liczne komórki grzyba otaczają włókna mięśniowe tworząc sieć, jednak nie wnikają do ich wnętrza. Wyspecjalizowane strzępki (ang. conidial anastomosis tubes, CATs) umożliwiają interakcje pomiędzy komórkami strzępkowymi grzyba (FREDERICKSEN i współaut. 2017). Komórki grzyba występują w dwóch postaciach: (i) komórek podobnych do drożdży, rozmnażających się przez pączkowanie, i (ii) strzępek (DE BEKKER i współaut. 2015).

Atrofia mięśni żuwaczek: „uchwyt śmierci"

W momencie „uchwytu śmierci" głowa mrówki jest już w dużej części wypełniona komórkami strzępkowymi grzyba. Znajdują się one wszędzie pomiędzy komórkami mrówki, nigdy jednak wewnątrz mięśni, mózgu ani gruczołów (ang. post-pharyngeal gland). Mimo braku komórek pasożyta bezpośrednio w tych częściach ciała, uniemożliwia on gospodarzowi rozluźnienie żuwaczek po „uchwycie śmierci" (HUGHES i współaut. 2011). Co ciekawe, u mrówek zainfekowanych *O. unilateralis s.l.* zaobserwowano, że linia Z w mięśniach jest cieńsza (HUGHES i współaut. 2011) lub przeciwnie – obrzękła (MANGOLD i współaut. 2019) i w niektórych miejscach przerwana (HUGHES i współaut. 2011). Ponadto widoczne są także zredukowane mitochondria. Same mięśnie poruszające żuwaczkami często są częściowo lub całkowicie odłączone od miejsca zaczepu (HUGHES i współaut. 2011). Co ważniejsze, zaobserwowano hiperkontrakcję mięśni żuwaczek w czasie "uchwytu śmierci" (MANGOLD i współaut. 2019).

Wyjątkowość genomu *O. unilateralis s.l.*

Po porównaniu genomu *O. unilateralis s.l.* pasożytującego na mrówkach *Camponotus castaneus* do genomów szesnastu innych gatunków workowców wykazano że ponad połowa białek sekrecyjnych syntetyzowanych przez *O. unilateralis s.l.* występuje tylko u tego zbioru gatunków grzyba, a wśród genów wykazujących zmianę ekspresji w trakcie manipulacji behawioralnej oraz tuż po niej, aż 82% nie występuje u pokrewnych workowców pasożytniczych. Opisano również 34 geny kodujące przynajmniej jedną domenę enterotoksyny A, co jest niecodziennym odkryciem w genomie grzybów, ponieważ są to enterotoksyny charakterystyczne dla bakterii. Enterotoksyny A mają między innymi zdolność zaburzania sygnalizacji chemicznej, która odgrywa ważną rolę wśród owadów społecznych, prawdopodobnie zatem produkcja tego rodzaju toksyn należy do mechanizmów manipulacji behawioralnej gospodarza poprzez zaburzanie jego komunikacji z innymi osobnikami jego gatunku (DE BEKKER i współaut. 2015).

Ekspresja genów w trakcie i po manipulacji behawioralnej

W celu poznania mechanizmu manipulacji behawioralnej w przypadku *O. unilateralis s.l.*, zbadano ekspresję genów pasożyta oraz jego naturalnego gospodarza w czasie trwania manipulacji, czyli po wystąpieniu uchwytu śmierci, ale jeszcze przed śmiercią, oraz po manipulacji, czyli już po śmierci mrówki (DE BEKKER i współaut. 2015). W Tabeli 1 przedstawiono wybrane geny pasożyta o zmienionej ekspresji.

Zbadano także ekspresję genów w głowie mrówek w trakcie „uchwytu śmierci". W organizmie zaatakowanym przez pasożyta można by się spodziewać wysokiego poziomu ekspresji genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, jednak u mrówki zaatakowanej przez *O. unilateralis s. l.* ekspresja ta jest nawet niższa niż w przypadku mrówek zdrowych (DE BEKKER i współaut. 2015). Podobne wyniki otrzymano analizując ekspresję najważniejszych genów związanych z odpowiedzią stresową, w tym genu homologa lipokaliny lazarillo (DE BEKKER i współaut. 2015). Wyniki te wskazują na zdolność badanego pasożyta do kontrolowania i hamowania naturalnych procesów obronnych gospodarza. Ponadto, u mrówki w czasie „uchwytu śmierci" wykazano wzmożoną ekspresję genów pro-apoptotycznych. Stwierdzono także obniżenie ekspresji genów związanych z niektórymi receptorami węchowymi i smakowymi, co znacznie ogranicza możliwości odbioru bodźców ze środowiska. Tego rodzaju bodźce odgrywają istotną rolę w podążaniu wytyczonym szlakiem, zatem jest to prawdopodobna przyczyna występowania charakterystycznej „wędrówki pijanego" (DE BEKKER i współaut. 2015). W czasie manipulacji wykazano również deregulację neurotransmiterów i neuromodulatorów, w tym zmiany poziomu ekspresji genów związanych z receptorami oktopaminy, a także zwiększenie poziomu ekspresji genów wiązanych z syntezą dopaminy. Oktopamina pełni u owadów rolę neurotransmitera uczestniczącego m. in. w procesach związanych z pamięcią i uczeniem, zdobywaniem pożywienia i interakcjami społecznymi (WILL i współaut. 2020). U zakażonych mrówek zaobserwowano także znaczny

Tabela 1. Wybrane geny *O. unilateralis s.l.* o podwyższonej ekspresji podczas manipulacji behawioralnej (wg DE BEKKER i współaut. 2015).

Geny	Funkcja	Prawdopodobne działanie podczas manipulacji behawioralnej
Gen syntetazy tromboksanu A	Katalizuje reakcję syntezy tromboksanu A; obecność tromboksanu A u kręgowców wskazuje na choroby zapalne	Regulacja poziomu stanu zapalnego w głowie gospodarza w czasie uchwytu śmierci
Geny alkaloidów sporyszu	Alkaloidy sporyszu dzięki swojemu podobieństwu do dopaminy, noradrenaliny i serotoniny mogą oddziaływać na różne receptory układu nerwowego gospodarza.	Nadmierna stymulacja serotoninergiczna, mogąca stanowić jedną z przyczyn drżenia mrówki
Geny homologów białek ścieżki Pax (*PaxB*, *PaxC*, *PaxM*)	Udział w aktywności biologicznej białek penitremów posiadających wiele funkcji biologicznych, m in. zdolność modulacji kanałów jonowych i przyłączania się do kanałów BK (duże kanały potasowe), które mają wpływ na skurcz mięśni gładkich oraz pobudzenie neuronów	Nadmierne pobudzenie neuronów oraz skurcze mięśni gładkich mogą przyczyniać się do powstawania tremoru
Gen formamidazy kinureninowej	Udział w ścieżce metabolizmu tryptofanu; udział w produkcji kwasu chinolinowego i kwas kinurenowego	Ogólne zwiększenie zachodzenia reakcji utleniająco-redukcyjnych, efekty neuropatologiczne, niedobory serotoniny mogące przyczynić się do niezdolności do podążania za wyznaczonymi szlakami
Gen białkowej fosfatazy tyrozynowej (*PTP*)	Rodzina enzymów o kluczowej roli w transdukcji sygnałów w różnych szlakach sygnalizacyjnych, regulujących wiele funkcji w komórce	Zwiększenie aktywności lokomotorycznej, wywoływanie „wędrówki pijanego”
Gen białka aegerolizyna	Udział we wczesnych etapach pączkowania grzyba; gen posiada 63% podobieństwa do Asp-hemolizyny *A. fumigatus,* o działaniu letalnym i kardiotoksyczny	Podwyższona ekspresja genu aegerolizyny sugeruje możliwość zwiększonej produkcji różnych czynników wirulencji

spadek ekspresji genu zegara biologicznego *clk* (WILL i współaut. 2020). Badając ekspresję genów u zainfekowanych mrówek gatunku *C. floridanus* wykazano, że w czasie manipulacji spada m. in. poziom ekspresji genów związanych z aktywnością układu nerwowego, w tym genów białek z rodziny rodopsyn, posiadających znaczenie w procesie detekcji światła, a także sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Sugeruje to spadek wrażliwości mrówek na światło, co może być podstawą ich zmierzania w kierunku wyższych partii roślin, obserwowanego często w czasie manipulacji (WILL i współaut. 2020).

WIRUS WŚCIEKLIZNY

Wirus wścieklizny (Rodzina: Rhabdoviridae; Rodzaj: Lyssavirus) posiada wirion o długości 180 nm i średnicy ok. 70 nm, a jego genom stanowi jednoniciowy RNA o ujemnej polaryzacji nici i długości ok. 12 000 nukleotydów. Genom koduje 5 białek wirusowych (PONT i współaut. 2019, OGINO i współaut. 2019). Wirus wścieklizny jest zdolny do infekowania wszystkich ssaków, w tym ludzi. Zwierzęta przenoszące tego wirusa to najczęściej psy (*Canis familiaris*), wilki (*Canis lupus*), lisy (*Vulpes vulpes*), nietoperze (*Chiroptera*), kojoty (*Canis latrans*), skunksy

(*Mephitis mephitis*), szakale (*Canis adustus, C. aureus, C. mesomelas*), mangusty (*Herpestes*) i szopy (*Procyon*). Wywołuje on chorobę nazywaną wścieklizną, prowadzącą często do śmierci gospodarza (KUMAR i współaut. 2018). Na późnym etapie infekcji widoczne są zmiany morfologiczne w tkance nerwowej, m.in. obrzęk aksonów i dendrytów (JACKSON 2015). Wirus wścieklizny powoduje zmiany w zachowaniu zakażonego zwierzęcia, które mogą prowadzić to większego rozprzestrzeniania się wirusa w populacji zwierząt. Do infekcji najczęściej dochodzi po ugryzieniu, poprzez kontakt śliny chorego zwierzęcia z błoną śluzową lub uszkodzoną skórą zwierzęcia zdrowego (KUMAR i współaut. 2018). Możliwa jest również infekcja drogą kropelkową oraz poprzez kontakt z moczem lub odchodami zakażonego zwierzęcia, jednak te drogi transmisji mają mniejsze znaczenie dla transmisji wirusa w środowisku naturalnym (FOX i współaut. 2015).

OBJAWY MANIPULACJI BEHAWIORALNEJ

Pierwsze objawy wścieklizny są niespecyficzne i obejmują lękliwość, niepokój, zmiany apetytu i nadmierną wrażliwość na bodźce, a także ślinotok, rozszerzenie źrenic, niewielką gorączkę, biegunkę i wymioty. Na tym etapie choroby często występują zmiany behawioralne, polegające najczęściej na zwiększonej agresji lub przeciwnie, nadmiernej potrzebie kontaktu. Często występuje również awersja do wody. Zmiany te mają wpływ na zachowania społeczne i zwiększają rozprzestrzenianie się wirusa w populacji zwierząt (BROOKES i współaut. 2019).

Po upływie ok. 2–5 dni od pojawienia się pierwszych objawów można stwierdzić wystąpienie jednej z dwóch postaci choroby: porażennej lub gwałtownej. Postać porażenna charakteryzuje się postępującym stopniowo paraliżem, prowadzącym ostatecznie do niewydolności oddechowej i śmierci. Wystąpienie postaci gwałtownej, objawiającej się głównie niepokojem, niezorganizowaną wędrówką i agresją, wiąże się z większą efektywnością transmisji, ponieważ zwiększa prawdopodobieństwo ugryzienia. Zwierzęta cierpiące na tę postać wścieklizny często połykają niejadalne obiekty (np. kamienie), atakują zwierzęta, których normalnie unikają i wykazują aktywność w niestandardowych dla siebie porach. Później jednak występuje u nich porażenie, prowadzące do śmierci (BROOKES i współaut. 2019).

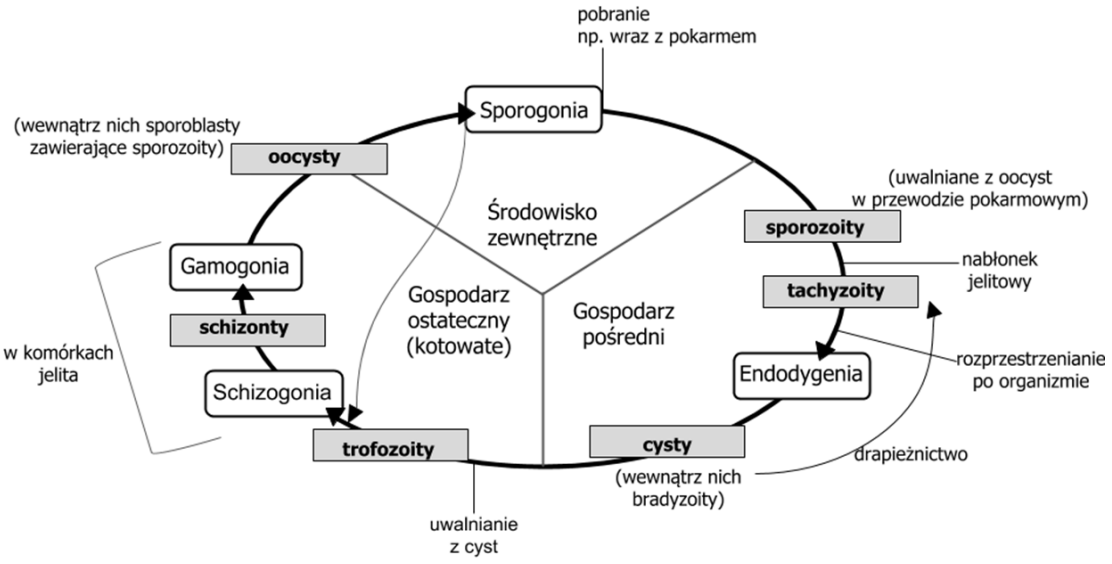
SPOSÓB MANIPULACJI

Jednymi z objawów zmiany zachowania podczas zachorowania na wściekliznę jest pojawienie się agresji i zwiększonej aktywności lokomotorycznej. Glikoproteina G wirusa wścieklizny (ang. rabies virus glycoprotein, RABV-G) ma domenę podobną do neurotoksyny produkowanej przez niektóre węże, działającej hamująco na nikotynowe receptory acetylocholiny (ang. nicotinic acetylcholine receptor, nAChRs). Agoniści nAChRs mają działanie redukujące agresję (LEWIS i współaut. 2015), zatem zablokowanie tych receptorów może przyczyniać się m.in. do wykształcenia zachowania agresywnego. Badania na nicieniu *Caenorhabditis elegans* i na myszach wykazały, że iniekcja tego fragmentu RABV-G skutkuje zmianą zachowania zwierzęcia. U *C. elegans* zabieg ten skutkował zmniejszeniem częstotliwości tzw. pompowania gardłowego (ang. pharyngeal pumping behaviour), zachowania zależnego od wiązania acetylocholiny do nAChRs, co świadczy o zablokowaniu tych receptorów. W przypadku myszy wystąpiła zwiększona aktywność lokomotoryczna (HUEFFER i współaut. 2017).

Wirus wścieklizny prawdopodobnie może również wpływać na zmianę zachowania gospodarza poprzez modyfikację przekaźnictwa serotoninergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym (CECCALDI i współaut. 1993). Neurony serotoninergiczne biorą udział m.in. w regulacji zachowania agresywnego (KLASEN i współaut. 2019). Wyniki badań nad tym wirusem sugerują jego zdolność do zmniejszenia aktywności receptorów serotoninergicznych 5-HT1D-podobnych, szczególnie na wczesnym etapie infekcji (CECCALDI i współaut. 1993). Zmniejszenie aktywności tych receptorów może przyczyniać się m.in. do związanego ze wścieklizną zwiększenia aktywności lokomotorycznej (O'NEILL i współaut. 2000). Inne badania wykazały zmniejszone uwalnianie serotoniny do przestrzeni synaptycznej zainfekowanego synaptosomu (BOUZAMONDO i współaut. 1993). Ponadto, opisano przypadek wścieklizny u człowieka, której początkowe objawy kliniczne były bardzo podobne do objawów syndromu serotoninowego (REGUNATH i współaut. 2016). Syndrom serotoninowy jest to stan kliniczny spowodowany nadmierną aktywnością serotoninergiczną w synapsach obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Objawia się m.in. dezorientacją, hipomanią, niepokojem i drgawkami klonicznymi mięśni (FRANCESCANGELI i współaut. 2019).

TOXOPLASMA GONDII

Innym ciekawym przykładem patogenu zdolnego do wywołania zmiany zachowania gospodarza jest *Toxoplasma gondii*. Jest to pasożytniczy pierwotniak wewnątrzkomórkowy o złożonym cyklu rozwojowym, atakujący ptaki i ssaki, w tym ludzi, i wywołujący chorobę zwaną toksoplazmozą (BERDOY i



Ryc. 2. Cykl życiowy *T. gondii*

współaut. 2000). W cyklu życiowym *T. gondii* występuje dwóch żywicieli: pośredni, którym może zostać dowolny ssak, i ostateczny, którym mogą być wyłącznie zwierzęta z rodziny kotowatych. Najczęściej spotykaną parą gospodarzy jest szczur lub mysz w roli gospodarza pośredniego oraz kot jako gospodarz ostateczny (BERDOY i współaut. 2000). Schemat cyklu rozwojowego *T. gondii* przedstawia Ryc. 2.

OBJAWY MANIPULACJI BEHAWIORALNEJ

Przebieg i mechanizmy manipulacji behawioralnej w przypadku *T. gondii* badane są najczęściej na szczurach lub myszach, u których pasożyt ten w chronicznej fazie infekcji wywołuje zmiany zachowania skutkujące zwiększeniem prawdopodobieństwa zjedzenia gospodarza pośredniego przez kota, będącego żywicielem ostatecznym (BERDOY i współaut. 2000, PRANDOVSZKY i współaut. 2011). Trzeba w tym miejscu wspomnieć, że szczury i myszy mają wrodzoną awersję do zapachu kota. Również te, które od wielu pokoleń żyją w hodowli i nigdy nie miały kontaktu z kotem, w czasie kontaktu z jego zapachem wykazują do niego silną niechęć. Badania wykazały, że szczury i myszy zainfekowane *T. gondii* nie okazują awersji do zapachu kota w tym samym stopniu co szczury zdrowe, albo nawet uważają ten zapach za atrakcyjny (BERDOY i współaut. 2000, KANNAN i współaut. 2010). Nowsze badania wskazują jednak na to, że utrata awersji nie jest specyficzna względem zapachu kotowatego drapieżnika, ale może być powodowana ogólnym obniżeniem lękliwości gospodarza i zachowań związanych z unikaniem drapieżnika i zwiększeniem zachowań eksploracyjnych (BOILLAT i współaut. 2020). Badania wykazały, że *T. gondii* może wpływać na zmianę zachowania również innych gatunków gospodarzy. Może np. redukować awersję szympansów (*Pan troglodytes troglodytes)* do zapachu lampartów (*Pantera pardus*), które stanowią ich jedynego naturalnego wroga (POIROTTE i współaut. 2016). Wpływ *T. gondii* na preferencje węchowe u ludzi jest zależny od płci; mężczyźni z toksoplazmozą oceniają zapach kociego moczu jako przyjemniejszy niż mężczyźni zdrowi, za to u kobiet występuje tendencja odwrotna (FLEGR i współaut. 2011). Zmiany behawioralne gospodarza *T. gondii* nie ograniczają się do zmian preferencji węchowych, a jednym z zagadnień stanowiących wyzwanie w badaniach nad tym patogenem jest zdefiniowanie, jaka część obserwowanych zmian jest wynikiem manipulacji, a jaka jest skutkiem samej infekcji.

SPOSÓB MANIPULACJI

Rozmieszczenie cyst w ośrodkowym układzie nerwowym i zmiany w jego budowie

Badania na myszach wykazały, że cysty *T. gondii* w mózgu rozmieszczone są pojedynczo (80% cyst) lub w grupach od dwóch do dziesięciu cyst, w niemal wszystkich rejonach mózgu. Wykazano niehomogeniczny rozkład gęstości rozmieszczenia cyst w tkankach, ale bez preferencji względem półkul. Największą gęstość zaobserwowano w kresomózgowiu – znajdujące się tam cysty stanowiły aż 75% wszystkich cyst w mózgu myszy. Stosunkowo niewiele cyst odnaleziono w obrębie mostu i móżdżku. Ponadto, cysty

były 12-krotnie gęściej rozmieszczone w istocie szarej niż w istocie białej (BERENREITEROVÁ i współaut. 2011). W obrębie kresomózgowia, największą gęstość cyst zaobserwowano w opuszkach węchowych, brzusznej części gałki bladej, a także w korze somatosensorycznej, ruchowej, śródwęchowej i oczodołowej. Nieco mniejszą, ale wciąż dużą gęstość rozmieszczenia cyst wykazywały m.in. ciała migdałowate i hipokamp. Nie wykazano jednak tropizmu względem układu dopaminergicznego ani względem podwzgórzowego systemu obronnego (ang. hypothalamic defensive system, HDS), który pełni istotną rolę w inicjacji zachowania obronnego w obecności drapieżnika (BERENREITEROVÁ i współaut. 2011). Ponadto, występuje zmienność osobnicza rozmieszczenia cyst w mózgu (BOILLAT i współaut. 2020).

U myszy w chronicznej fazie infekcji zaobserwowano zmiany obejmujące zmniejszenie masy mózgu i zwiększenie objętości komór, a także zapalenie w obrębie hipokampa i w obszarze przyhipokampowym, przykomorowym oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Natężenie tych zmian korelowało z natężeniem zmian behawioralnych (HERMES i współaut. 2008).

Analiza histopatologiczna mózgów zainfekowanych myszy wykazała występowanie lezji, przede wszystkim w niektórych rejonach korowych, ale nie znajdowały się one w pobliżu cyst pasożyta (BERENREITEROVÁ i współaut. 2011). Z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej zaobserwowano również, że obecność cyst wewnątrz neuronu nie uniemożliwia tworzenia synaps, nawet gdy cysty osiągają duże rozmiary (HERMES i współaut. 2008).

Wykazano także wpływ chronicznej infekcji na spowodowane przedłużoną aktywacją układu odpornościowego zmiany neurodegeneracyjne w obszarze kory, szczególnie przedczołowej, obejmujące neurony glutaminergiczne i GABAergiczne,. Stwierdzono także, że natężenie neurodegeneracji rośnie wraz z liczbą cyst. W degenerujących neuronach nie znaleziono jednak antygenów *T. gondii*, zatem prawdopodobnie jest to oddziaływanie pośrednie. Kora przedczołowa jest obszarem zaangażowanym w funkcje poznawcze, a neurodegeneracja w jej obrębie może powodować istotne zmiany, w tym przyczyniać się do rozwoju chorób, takich jak schizofrenia i depresja (LI i współaut. 2019).

Zmiany fizjologiczne

Dokładny mechanizm pozwalający *T. gondii* na zmniejszenie awersji do drapieżnika nie jest jeszcze poznany. Znane są jednak różne zmiany fizjologiczne, obecne w organizmie gospodarza w czasie infekcji. Badania wykazały wzrost ogólnej ilości dopaminy w mózgach myszy zainfekowanych przez *T. gondii* o 14% oraz brak zmian w ilości pozostałych neuroprzekaźników, a także zwiększone wydzielanie dopaminy przez zainfekowane neurony. Wykorzystując immunohistochemiczne metody barwienia zauważono duże stężenie dopaminy wewnątrz cyst znajdujących się w komórkach nerwowych, a także wysokie poziomy hydroksylazy tyrozynowej, enzymu biorącego udział w biosyntezie dopaminy, zarówno w cytozolu zainfekowanych komórek, jak i w samych cystach (PRANDOVSZKY i współaut. 2011). Ponadto, *T. gondii* ma aż dwa geny kodujące ten enzym, co czyni ją jedynym pierwotniakiem należącym do typu Apicomplexa, posiadającym gen kodujący enzym należący do hydroksylaz aminokwasów aromatycznych (nie licząc jednego genu homologicznego u bardzo blisko spokrewnionego *Neospora caninum*) (WEBSTER i MCCONKEY 2010). O znaczeniu dopaminy w redukcji awersji na zapach kota świadczy fakt, że redukcję tego zjawiska obserwowano po zastosowaniu leków, z których najskuteczniejszy był haloperidol, będący antagonistą receptorów dopaminergicznych D2 (WEBSTER i MCCONKEY 2010).

W mózgach gryzoni zainfekowanych *T. gondii* w przestrzeni międzykomórkowej występuje również podwyższony poziom glutaminianu. Efekt ten można zredukować przez zastosowanie ceftriaksonu, antybiotyku przyczyniającego się do zwiększenia ekspresji transportera glutaminianu GLT-1 (DAVID i współaut. 2016). Istnieją również badania sugerujące obniżenie u zakażonych zwierząt poziomu neuroprzekaźnika GABA. Zmiany takie stwierdzono m. in. na podstawie występowania u tych zwierząt epizodów epileptycznych oraz zmiany w rozmieszczeniu w mózgu GAD67 (ang. glutamic acid decarboxylase 67), enzymu kluczowego dla syntezy GABA (BROOKS i współaut. 2015).

Badanie ekspresji genów myszy w chronicznej fazie choroby pozwoliło zaobserwować m.in, zwiększenie ekspresji *Ido1*, genu kodującego 2,3-dioksygenazę indolową (IDO). Jest to enzym degradujący tryptofan. Patologiczny poziom aktywności IDO może wpływać na aktywność neuronalną i zaburzać przekaźnictwo glutamatergiczne i dopaminergiczne. Wykazano również wpływ *T. gondii* na ekspresję genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, w tym genu markera astrocytarnego GFAP, a także spadek ekspresji receptorów dopaminowych *Drd1* i *Drd2* (BOILLAT i współaut. 2020).

W mózgu szczurów zainfekowanych *T. gondii* zaobserwowano także zmiany poziomu miR-132, mikro RNA mającego znaczenie

w wielu procesach fizjologicznych, m. in. w rozwoju układu nerwowego, przekaźnictwie synaptycznym, angiogenezie i wpływającego na funkcjonowanie ścieżki dopaminergicznej. Zaburzenia miR-132 zaobserwowano m. in. w schizofrenii, chorobie Alzheimera i Parkinsona. W czasie infekcji *T. gondii* u szczurów wykazano wzrost poziomu ekspresji miR-132 w ostrej fazie infekcji i spadek w fazie chronicznej, a także większą podatność samic na te zmiany (LI i współaut. 2015).

Badania z wykorzystaniem mysiego modelu infekcji *T. gondii* pozwoliły u zwierząt zainfekowanych zaobserwować mniej rozgałęzione drzewka dendrytyczne neuronów piramidowych w II/III warstwie kory oraz pola CA1 hipokampa, a także zmniejszenie liczby komórek ziarnistych zakrętu zębatego hipokampa. W korze i hipokampie wykazano również obniżenie ekspresji synaptofizyny i PSD95, białek zaangażowanych w przekaźnictwo synaptyczne. Zmiany w ich ekspresji mogą być związane z obniżeniem zdolności poznawczych (synaptofizyna) i zaburzeniami plastyczności synaptycznej (PSD95) (PARLOG i współaut. 2014).

Zainfekowane *T. gondii* szczury charakteryzują się zwiększoną impulsywnością w podejmowaniu decyzji oraz mniejszą tolerancją na opóźnienie w otrzymaniu nagrody. Prawdopodobnie jest to skutkiem zaobserwowanego w czasie infekcji spadku stężenia dopaminy w rdzeniu jądra półleżącego oraz obniżenia gęstości kolców dendrytycznych jego neuronów, ponieważ jest to element dopaminergicznego układu mezolimbicznego, zaangażowanego w impulsywność decyzji (TAN i współaut. 2015).

TOKSOPLAZMOZA U LUDZI

Człowiek również może zostać gospodarzem pośrednim *T. gondii*. Szacuje się, że ok. 25-30% ludzi na świecie jest zainfekowanym tym pasożytem (GANGNEUX i DARDÉ 2012). W przypadku zdrowej osoby, faza ostra infekcji przebiega najczęściej bezobjawowo, a u 10-20% osób widoczne mogą być m.in. objawy grypopodobne lub powiększenie węzłów chłonnych (MCAULEY 2014). W niektórych przypadkach może rozwinąć się zapalenie płuc, opon mózgowych, mięśnia sercowego lub zapalenie wielomięśniowe, może także dojść do śmierci chorego (GANGNEUX i DARDÉ 2012). Znacznie częściej poważniejsze skutki toksoplazmozy występują u osób z osłabionym układem immunologicznym (np. pacjenci z AIDS lub przyjmujący leki immunosupresyjne) (BLADER i współaut. 2015, MENDEZ i KOSHY 2017), oraz w przypadku wystąpienia fazy ostrej toksoplazmozy u kobiety w ciąży. W tym drugim przypadku może bowiem dojść do przedwczesnego porodu lub poronienia (MCAULEY 2014).

Badania wykazały, że infekcja chroniczna może nieść ze sobą pewne długoterminowe skutki behawioralne (MCAULEY 2014). Należą do nich m.in.: zwiększenie ryzyka samobójstwa (LING i współaut. 2011), rozwinięcie schizofrenii (TORREY i współaut. 2006) i choroby dwubiegunowej (PEARCE i współaut. 2012). Mogą wystąpić również zmiany w osobowości. Jedną z zaobserwowanych zmian jest obniżenie tendencji do poszukiwania nowości u osób zainfekowanych, co jest charakterystycznym efektem podwyższenia stężenia dopaminy w mózgu. Wskutek infekcji występuje również wydłużenie czasu reakcji (FLEGR 2013). Badania post-mortem mężczyzn wykazały także korelację pomiędzy występowaniem ryzykownych zachowań a wysokim poziomem DNA *T. gondii* w mózgu (SAMOJŁOWICZ i współaut. 2019).

PODSUMOWANIE

Celem pracy było omówienie wpływu, jaki niektóre patogeny mają na zmianę zachowania swojego gospodarza oraz wyjaśnienie mechanizmów wywoływania tych zmian na podstawie czterech przykładów: bakulowirusów, *Ophiocordyceps unilateralis s.l.*, wirusa wścieklizny i *Toxoplasma gondii*.

Manipulacja behawioralna do niedawna nie była popularnym tematem badań, jednak poznanie jej mechanizmów może dać nowe możliwości diagnostyczne i przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia niebezpiecznych chorób, takich jak wścieklizna czy toksoplazmoza wrodzona.

Analizując zmiany zachowania gospodarza wywołane przez patogen, należy pamiętać, że w naturze rzadko występuje sytuacja, w której zwierzę zainfekowane jest wyłącznie przez jeden rodzaj patogenu. W rzeczywistości może być nawet tak, że gospodarz jednego pasożyta, sam pasożytuje na innym organizmie. W związku z tym bardzo ważne w rozważaniach na temat manipulacji behawioralnej jest uwzględnienie tego, że zachowanie zwierzęcia jest wypadkową wpływu wszystkich jego patogenów.

Streszczenie

Zmiana zachowania gospodarza pod wpływem patogenu, mająca na celu zwiększenie dostosowania patogenu, nazywana jest manipulacją behawioralną. Zachowania i cechy zwierzęcia, wynikające z ekspresji genów patogenu, a nie jego własnych, stanowią rozszerzony fenotyp patogenu. Większość organizmów jest stale zainfekowana przez wiele różnych patogenów, a ostateczne zmiany w zachowaniu zwierzęcia są wypadkową wpływu poszczególnych patogenów. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie, jak patogeny wpływają na zmianę zachowania gospodarza. Temat opracowano poprzez opi-

sanie czterech przykładów: bakulowirusów, *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato,* wirusa wścieklizny i *Toxoplasma gondii.*

LITERATURA

ANDERSEN S., HUGHES D. P., 2012. *Host specificity of parasite manipulation.* Commun. Integrat. Biol. 5, 163-165.

ARAÚJO J. P. M, EVANS H. C., GEISER D. M., MACKA W. P., HUGHES D. P., 2015. *Unravelling the diversity behind the Ophiocordyceps unilateralis (Ophiocordycipitaceae).* Phytotaxa, 220, 224-238.

ARAÚJO J. P .M, EVANS H. C., KEPLER R., HUGHES D. P., 2018. *Zombie-ant fungi across continents: 15 new species and new combinations within Ophiocordyceps. I. Myrmecophilous hirsutelloid species.* Stud. Mycol. 90, 119-160.

BERDOY M., WEBSTER J. P., MACDONALD D. W., 2000. *Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii.* Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci. 267, 1591-1594.

BERENREITEROVÁ M., FLEGR J., KUBĚNA A. A., NĚMEC P., 2011. *The distribution of Toxoplasma gondii cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis.* PLoS One 6, doi: 10.1371/journal.pone.0028925.

BLADER I. J., COLEMAN B. I., CHEN C. T., GUBBELS M. J., 2015. *Lytic cycle of Toxoplasma gondii: 15 years later.* Ann. Rev. Microbiol. 69, 463-485.

BOILLAT M., HAMMOUDI P. M., DOGGA S. K., PAGÈS S., GOUBRAN M., RODRIGUEZ I., SOLDATI-FAVRE D., 2020. *Neuroinflammation-associated aspecific manipulation of mouse predator fear by Toxoplasma gondii.* Cell Rep. 30, 320-334.

BOUZAMONDO E., A. LADOGANA A., H. TSIANG H., 1993. *Alteration of potassium-evoked 5-HT release from virus infected rat cortical synaptosomes.* Neuroreport 4, 555-558.

BROOKES V. J., DÜRR S., WARD M. P., 2019. *Rabies-induced behavioural changes are key to rabies persistence in dog populations: Investigation using a network-based model.* PLoS Neglect. Tropical Diseases 13, doi: 10.1371/journal.pntd.0007739.

BROOKS J. M., CARRILLO G. L., SU J., LINDSAY D. S., FOX M. A., BLADER I. J., 2015. *Toxoplasma gondii infections alter GABAergic synapses and signaling in the central nervous system.* mBio 6, doi: 10.1128/mBio.01428-15.

CECCALDI P. E., FILLION M. P., ERMINE A., TSIANG H., FILLION G., 1993. *Rabies virus selectively alters 5-HT1 receptor subtypes in rat brain.* Eur. J. Pharmacol. 245, 129-138.

DANTZER R., 2009. *Cytokine, sickness behavior, and depression.* Immunol. Allergy Clin. North Am. 29, 247-264.

DAVID C. N., FRIAS E. S., SZU J. I., VIEIRA P. A., HUBBARD J. A., LOVELACE J., 2016. *GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite Toxoplasma gondii.* PLoS Pathogens 12, doi: 10.1371/journal.ppat.1005643.

DAWKINS R., 1982. *The Extended Phenotype.* Oxford University Press.

DE BEKKER C., 2019. *Ophiocordyceps-ant interactions as an integrative model to understand the molecular basis of parasitic behavioral manipulation.* Curr. Opin. Insect Sci. 33, 19-24.

DE BEKKER C., OHM R. A., LORETO R. G., SEBASTIAN A., ALBERT I., MERROW M., BRACHMANN A., HUGHES D. P., 2015. *Gene expression during zombie ant biting behavior reflects the complexity underlying fungal parasitic behavioral manipulation.* BMC Genomics 16, doi: 10.1186/s12864-015-1812-x.

DOBSON A. D. M., AULD S. K. J. R., TINSLEY M. C., 2015. *Insufficient evidence of infection--induced phototactic behaviour in Spodoptera exigua: a comment on van Houte et al. (2014).* Biol. Lett. 11, doi: 10.1098/rsbl.2015.0132.

FLEGR J., 2013. *Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma--human model in studying the manipulation hypothesis.* J. Exp. Biol. 216, 127-133.

FLEGR J., LENOCHOVÁ P., HODNÝ Z., VONDROVÁ M., 2011. *Fatal attraction phenomenon in humans: cat odour attractiveness increased for toxoplasma-infected men while decreased for infected women.* PLoS Neglected Tropical Diseases 5, doi: 10.1371/journal.pntd.0001389.

FOX J. G., OTTO G., COLBY L., 2015. *Laboratory animal medicine.* Academic Press 28, 1313-1370.

FRANCESCANGELI J., KARAMCHANDANI K., POWELL M., BONAVIA A., 2019. *The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice.* Int. J. Mol. Sci. 20, doi: 10.3390/ijms20092288.

FREDERICKSEN M. A., ZHANG Y., HAZEN M. L., LORETO R. G., MANGOLDD C. A., CHEN D. Z., HUGHES D. P., 2017. *Three-dimensional visualization and a deep-learning model reveal complex fungal parasite networks in behaviorally manipulated ants.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114, 12590-12595.

GANGNEUX R. F., DARDÉ M. L., 2012. *Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis.* Clin. Microbiol. Rev. 25, 264-296.

GASQUE S. N., VAN OERS M. N., ROS V. I. D., 2019. *Where the baculoviruses lead, the caterpillars follow: baculovirus-induced alterations in caterpillar behavior Simone.* Curr. Opin. Insect Sci. 33, 30-36.

HAN Y., VAN HOUTE S., VAN OERS M. M., ROS V. I. D., 2018. *Baculovirus PTP2 functions as a pro-apoptotic protein.* Viruses 10, doi: 10.3390/v10040181.

HATZIHRISTIDIS T., DESAI N., HUTCHINS A. P., MENG T. C. TREMBLAY M. L. MIRANDA-SAAVEDRA D., 2015. *A Drosophila-centric view of protein tyrosine phosphatases.* FEBS Lett. 589, 951-966.

HERMES G., AJIOKA J. W., KELLY K. A., MUI E., ROBERTS F., KASZA K., MAYR T., KIRISITS M. J., WOLLMANN R., FERGUSON D. J., ROBERTS C. W., HWANG J. H., TRENDLER T., KENNAN R. P., SUZUKI Y., REARDON C., HICKEY W. F., CHEN L., MCLEOD R., 2008. *Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection.* J. Neuroinflamm. 5, doi: 10.1186/1742-2094-5-48.

HOOVER K., GROVE M., GARDNER M., HUGHES D. P., MCNEIL J., SLAVICEK J., 2011. *A gene for an extended phenotype.* Science 333, doi: 10.1126/science.1209199.

HUEFFER K., KHATRI S., RIDEOUT S., HARRIS M. B., PAPKE R. L., STOKES C., SCHULTE M. K., 2017. *Rabies virus modifies host behaviour through a snake-toxin like region of its glycoprotein that inhibits neurotransmitter receptors in the CNS.* Scient. Rep. 7, doi: 10.1038/s41598-017-12726-4.

HUGHES D. P., ANDERSEN S. B., HYWEL-JONES N. L., HIMAMAN W., BILLEN J., BOOMSMA J.

J., 2011. *Behavioral mechanisms and morphological symptoms of zombie ants dying from fungal infection.* BMC Ecol. 11, doi: 10.1186/1472-6785-11-13.

JACKSON A. C., 2015. *Diabolical effects of rabies encephalitis.* J. NeuroVirol. 22, 8-13.

KAMITA S. G., NAGASAKA K., CHUA J.W., SHIMADA T., MITA K., KOBAYASHI M., MAEDA S., HAMMOCK B. D., 2005. *A baculovirus-encoded protein tyrosine phosphatase gene induces enhanced locomotory activity in a lepidopteran host.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 2584-2589.

KANNAN G., MOLDOVAN K., XIAO J. C., YOLKEN R. H., JONES-BRANDO L., PLETNIKOV M. V., 2010. *Toxoplasma gondii strain-dependent effects on mouse behavior.* Folia Parasitologica 57, 151-155.

KATSUMA S., KOYANO Y., KANG W., KOKUSHO R., KAMITA S.G., SHIMADA T., 2012. *The baculovirus uses a captured host phosphatase to induce enhanced locomotory activity in host caterpillars.* PLoS Pathogensens 8, doi: 10.1371/journal.ppat.1002644.

KLASEN M., WOLF D., EISNER P. D., EGGERMANN T., ZERRES K., ZEPF F. D., WEBER R., MATHIAK K., 2019. *Serotonergic contributions to human brain aggression networks.* Front. Neurosci. 13, doi: 10.3389/fnins.2019.00042.

KUMAR B., MANUJA A., GULATI B. R., VIRMANI N., TRIPATHI B. N., 2018. *Zoonotic viral diseases of equines and their impact on human and animal health.* Open Virol. J. 12, 80-98.

LEWIS A. S., MINEUR Y. S., SMITH P. H., CAHUZAC E. L. M., PICCIOTTO M. R., 2015. *Modulation of aggressive behavior in mice by nicotinic receptor subtypes.* Biochem. Pharmacol. 97, 488-497.

LI Y., KANNAN G., PLETNIKOV M. V., YOLKEN R. H., XIAO J., 2015. *Chronic infection of Toxoplasma gondii downregulates miR-132 expression in multiple brain regions in a sex-dependent manner.* Parasitology 142, 623□632.

LI Y., SEVERANCE E. G., VISCIDI R. P., YOLKEN R. H., XIAO J., 2019. *Persistent Toxoplasma infection of the brain induced neurodegeneration associated with activation of complement and microglia.* Infec. Immun. 87, doi: 10.1128/IAI.00139-19.

LING V. J., LESTER D., MORTENSEN P. B., LANGENBERG P. W., POSTOLACHE T. T., 2011. *Toxoplasma gondii seropositivity and suicide rates in women.* J. Nerv. Mental Disease 199, 440-444.

MANGOLD C .A., ISHLER M. J., LORETO R. G., HAZEN M. L., HUGHES D. P., 2019. *Zombie ant death grip due to hypercontracted mandibular muscles.* J. Exp. Biol. 222, doi: 10.1242/jeb.200683.

MCAULEY J. B., 2014. *Congenital toxoplasmosis.* J. Pediatr. Infect. Diseases Soc. 3 (Suppl. 1), S30-S35.

MENDEZ O. A., KOSHY A. A., 2017. *Toxoplasma gondii: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system.* PLoS Pathogens 13, doi: 10.1371/journal.ppat.1006351.

MILLER W. T., 2012. *Tyrosine kinase signaling and the emergence of multicellularity.* Biochim. Biophys. Acta, 1823, 1053-1057.

OGINO S., NOWAK J. A., HAMADA T., MILNER JR. D. A., NISHIHARA R., 2019. *Insights into pathogenic interactions among environment, host, and tumor at the crossroads of molecular pathology and epidemiology.* Ann. Rev. Pathol. Mech. Disease 14, 83-103.

O'NEILL M. F., DOBSON D. R., SANGER G. J., 2000. *5-HT(1B/D) receptor agonist, SKF99101H, induces locomotor hyperactivity in the guinea pig.* Eur. J. Pharmacol. 399, 49-55.

ORTIZ-URQUIZA A., KEYHANI N. O., 2013. *Action on the surface: entomopathogenic fungi versus the insect cuticle.* Insects 4, 357-374.

PARLOG A., HARSAN L. A., ZAGREBELSKY M., WELLER M., VON ELVERFELDT D., MAWRIN C., KORTE M., DUNAY I. R., 2014. *Chronic murine toxoplasmosis is defined by subtle changes in neuronal connectivity.* Disease Models Mech. 7, 459-469.

PEARCE B. D., KRUSZON-MORAN D., JONES J. L., 2012. *The relationship between Toxoplasma gondii infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey.* Biol. Psychiatry 72, 290-295.

POIROTTE C., KAPPELER P. M., NGOUBANGOYE B., BOURGEOIS S., MOUSSODJI M., CHARPENTIER M. J. E., 2016. *Morbid attraction to leopard urine in Toxoplasma-infected chimpanzees.* Curr. Biol. 26, R98-R99.

PONT V. D., PLEMPER R., SCHNELL M., 2019. *Status of antiviral therapeutics against rabies virus and related emerging lyssaviruses.* Curr. Opin. Virol. 35, 1-13.

PRANDOVSZKY E., GASKELL E., MARTIN H., DUBEY J. P., WEBSTER J. P., MCCONKEY G. A., 2011. *The neurotropic parasite Toxoplasma gondii increases dopamine metabolism.* PLoS One 6, doi: 10.1371/journal.pone.0023866.

RAKUS K., CHADZIŃSKA M., 2020. *Jak infekcje i cytokiny wpływają na sen i zachowanie człowieka i zwierząt?* Kosmos 69, 461-473.

REBOLLEDO D., LASA R., GUEVARA R., MURILLO R., WILLIAMS T., 2015. *Baculovirus-induced climbing behavior favors intraspecific necrophagy and efficient disease transmission in Spodoptera exigua.* PLoS One 10, doi: 10.1371/journal.pone.0136742.

REGUNATH H., CHINNAKOTLA B., ROJAS-MORENO C., SALZER W., HUGHES N. J., SANGHA H., 2016. *A case of fatal serotonin syndrome-like human rabies caused by tricolored bat-associated rabies virus.* Am. J. Tropical Med. Hyg. 94, 1376-1379.

ROHRMANN G. F., 2013. *Baculovirus Molecular Biology.* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information.

SAMOJŁOWICZ D., TWAROWSKA-MAŁCZYŃSKA J., BOROWSKA-SOLONYNKO A., PONIATOWSKI Ł. A., SHARMA N., OLCZAK M., 2019. *Presence of Toxoplasma gondii infection in brain as a potential cause of risky behavior: a report of 102 autopsy cases.* Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Diseases 38, 305-317.

TAN D., SOH L. J. T., LIM L. W., DANIEL T. C. W., ZHANG X., VYAS A., 2015. *Infection of male rats with Toxoplasma gondii results in enhanced delay aversion and neural changes in the nucleus accumbens core.* Proc. Royal Soc. B 282, doi: 10.1098/rspb.2015.0042.

TORREY E. F., BARTKO J. J., LUN Z. R., YOLKEN R. H., 2006. *Antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia: a meta-analysis.* Schizophrenia Bull. 33, 729-736.

VAN HOUTE S., ROS V. I. D., MASTENBROEK T. G., VENDRIG N. J., HOOVER K., SPITZEN J., OERS M. M., 2012. *Protein tyrosine phosphatase-induced hyperactivity is a conserved strategy of a subset of baculoviruses to manipulate lepidopteran host behavior.* PLoS One 7, doi: 10.1371/journal.pone.0046933.

VAN HOUTE S., VAN OERS M. M., HAN Y., VLAK J. M., ROS V. I. D., 2014. *Baculovirus infec-*

tion triggers a positive phototactic response in caterpillars to induce 'tree-top' disease. Biol. Lett. 10, doi: 10.1098/rsbl.2014.0680.

WEBSTER J. P., MCCONKEY G. A., 2010. *Toxoplasma gondii-altered host behaviour: clues as to mechanism of action.* Folia Parasitol. 57, 95-104.

WILL I., DAS B., TRINH T., BRACHMANN A., OHM R. A., DE BEKKER C., 2020. *Genetic underpinnings of host manipulation by ophiocordyceps as revealed by comparative transcriptomics.* G3 (Bethesda) 10, 2275-2296.

ZHANG S., AN S., HOOVER K., LI Z., LI X., LIU X., SHEN Z., FANG H., ROS V. I. D., ZHANG Q., LIU X., 2018. *Host miRNAs are involved in hormonal regulation of HaSNPV-triggered climbing behaviour in Helicoverpa armigera.* Mol. Ecol. 27, 459-475.

KOSMOS Vol. 70, 4, 671–683, 2021

URSZULA ORZECHOWSKA, KRZYSZTOF RAKUS

Department of Evolutionary Immunology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Kraków, E-mail: krzysztof.rakus@uj.edu.pl

BEHAVIORAL MANIPULATION: HOW DO SELECTED PATHOGENS INFLUENCE THEIR HOST'S BEHAVIOR?

Summary

Behavioral changes in the host occurring under the influence of a pathogen and resulting in an increase of the pathogen's fitness are qualified as behavioral manipulation. Phenotypic traits induced by the pathogen's genome, as opposed to the host's, are referred to as an extended phenotype of the pathogen. The majority of living organisms are continuously being affected by various pathogens, therefore the eventual behavior of an animal is a product of each one's individual influence. The purpose of this paper is to describe how pathogens influence their host's behavior. In order to explore the subject, four model species were examined: (i) Baculoviruses, (ii) *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato*, (iii) Rabies virus, and (iv) *Toxoplasma gondii*.

Key words: Baculoviruses, behavioral manipulation, host-pathogen interaction, *Ophiocordyceps unilateralis sensu lato*, *Rabies virus*, *Toxoplasma gondii*