

Artículo original

El efecto del complejo mayor de histocompatibilidad sobre el olfato y la selección sexual en aves

The effect of the major histocompatibility complex on olfaction and sexual selection in birds

 Luis F. García^{1,*}, Gabriel Merizalde²

¹ Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Sede de Investigación Universitaria y Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Biólogo independiente, Envigado, Colombia

Resumen

La selección sexual desempeña un papel evolutivo fundamental en muchas especies. En las aves la selección intersexual la realizan principalmente las hembras durante el periodo reproductivo al escoger a los machos para aparearse y transmitir sus genes a la descendencia. Los ornamentos, más notorios en este periodo, se han propuesto como señal de calidad, pero no es claro cómo se asocian con otros caracteres más directamente relacionados con la supervivencia, que permiten reaccionar contra los patógenos, por ejemplo, la respuesta inmune, específicamente el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Hay evidencia de que el olor del aceite de acicalamiento está asociado al CMH y permite determinar similitudes y diferencias entre parejas. Esta revisión presenta un panorama de las investigaciones de las últimas décadas sobre el papel del olor y el CMH en la selección intersexual en aves. Revisamos el estado del conocimiento sobre el CMH y sus productos en aves no paseriformes, que tienen una estructura genética del CMH muy simple, y paseriformes, que presentan múltiples duplicaciones de los genes de este complejo. Asimismo, revisamos los reportes que sustentan la asociación entre el CMH y la selección de parejas, particularmente en hembras que buscan parejas sexuales diferentes que aumentan la heterocigocidad y la variedad del CMH en la descendencia y disminuyen la homocigocidad y la endogamia. Aún existen grandes lagunas en el conocimiento de la selección sexual en muchas aves, que requieren una aproximación interdisciplinaria para comprender plenamente los mecanismos y el significado de este fascinante proceso evolutivo.

Palabras claves: aves; selección sexual; complejo mayor de histocompatibilidad; aceite de acicalamiento; olor; adaptación.

Abstract

Sexual selection plays a fundamental role in the evolution of many species. In birds, intersexual selection is a function of females during the reproductive period, when they choose males to mate and transmit their genes to their offspring. Ornaments, more noticeable during this period, have been seen as signs of quality. However, it is unclear how they associate with other characteristics more directly related to the survival of offspring, such as the immune response against pathogens, including the major histocompatibility complex (MHC). There is evidence of an association between the scent of preen oil and MHC that would allow to identify similarities and differences between mates. Here we review the studies conducted in recent decades on the role of smell and MHC in the intersexual selection of birds. We also overviewed what is known about MHC and its products in non-passerine birds whose MHC genetic structure is very simple, and in passerine birds with multiple duplications of the MHC genes. We reviewed reports supporting the association between MHC and selection, particularly in females seeking additional sexual partners to increase heterozygosity and the variety of MHC in offspring and decrease homozygosity and endogamy. There are still gaps in our knowledge of many birds' sexual selection that should be addressed from an interdisciplinary approach to fully understand the mechanisms and meaning of this fascinating evolutionary process.

Key words: Birds; Sexual selection; Major histocompatibility complex; Preen oil; Odor; Fitness.

Citación: García LF, Merizalde G. El efecto del complejo mayor de histocompatibilidad sobre el olfato y la selección sexual en aves. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 48(186):109-130, enero-marzo de 2024. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefyfyn.2418>

Editor: Elizabeth Castañeda

***Correspondencia:**

Luis Fernando García;
lfernando.garciam@gmail.com

Recibido: 11 de diciembre de 2023

Aceptado: 17 de marzo de 2024

Publicado en línea: 22 de marzo de 2024



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

Introducción

"Nuestro mundo desborda de formas y comportamientos peculiares, y por lo demás, insensatos, que funcionan exclusivamente en favor de obtener una victoria en el gran juego del apareamiento y la reproducción" (Gould, 1985)

Unos de los espectáculos más fascinantes de la naturaleza son los cortejos o galanteos de muchas especies de aves durante la época de reproducción. En dichos cortejos, los machos compiten con un despliegue de bellos plumajes, danzas, o capacidades acrobáticas o cantoras, para que finalmente las hembras seleccionen el macho con quien van a copular para así transmitir sus genes a la descendencia. Estos sofisticados comportamientos están presentes en muchos grupos de aves en todos los niveles filogenéticos. La selección sexual fue descrita por Darwin como un mecanismo adicional a la selección natural en *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex* (1871), que “depende de la ventaja de ciertos individuos sobre otros individuos del mismo sexo y especie, en relación exclusiva con la reproducción” (citado por **Futuyma**, 2021); allí definió, además, las dos formas en que esta selección se presenta: la selección intrasexual, o sea la competencia directa entre miembros del mismo sexo, usualmente los machos, para acceder a las parejas y, la selección intersexual, o sea la preferencia de un sexo –en las aves usualmente las hembras– por una pareja del sexo opuesto (**Futuyma**, 2021; **Jones & Ratterman**, 2009). La selección sexual se puede dar antes o después de la cópula y perseguir beneficios directos o indirectos (**Lindsay et al.**, 2019). La supervivencia de los individuos depende de su capacidad para adquirir alimentos, enfrentar los depredadores, adaptarse a cambios ambientales (beneficios directos) y resistir a infecciones por patógenos de diferentes órdenes (beneficio indirecto). Sin embargo, la mayoría de los ornamentos o rasgos fenotípicos exhibidos en los cortejos no parece tener relación directa con las habilidades requeridas para la supervivencia de los individuos ni con su éxito reproductivo. Algunos de estos rasgos, como los plumajes vistosos de los machos de algunas especies, incluso podrían hacerlos más visibles frente a sus depredadores (**Futuyma**, 2021).

En esta revisión analizaremos las hipótesis que postulan que la selección sexual involucra la selección de genes de la respuesta inmune, específicamente los del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que le darían a la descendencia la capacidad de reconocer y enfrentar los microorganismos patógenos que puedan afectarlos (**Hamilton & Zuk**, 1982; **Folstad & Karter**, 1992; **Peen & Potts**, 1999; **Hasselquist**, 2007; **Rovet et al.**, 2017). Indudablemente son fenómenos complejos que involucran sistemas genéticos altamente polimórficos y diferentes entre especies, y que varían según los ecosistemas donde ocurre el proceso reproductivo y las condiciones en las que se presenten las interacciones hospedero-patógeno (**Lindsay et al.**, 2019; **Penn**, 2002; **Penn & Potts**, 1999; **Ziegler et al.**, 2005). Para ello repasaremos brevemente algunas de las características del sistema inmune de las aves, detallando luego la estructura y las variantes de los genes del CMH en diferentes grupos de aves, así como las hipótesis postuladas para explicar la relación entre la respuesta inmune y la reproducción, el papel de las respuestas olfativas en la biología aviar, sobre todo en la selección de parejas, y la evidencia de la relación entre las señales olfativas y la respuesta inmune, específicamente la del CMH; por último, presentaremos nuestra visión integral de la relación entre la actividad reproductiva y el sistema inmune de las aves.

Un eje fundamental de nuestra revisión es que los caracteres sexuales secundarios detectables por los sentidos (visuales, auditivos, olfativos), tanto físicos (morfológicos) como de comportamiento, pueden ser señales de la calidad genética (**Ridley**, 2000). Proponemos denominar los sentidos como “fenotipos evidentes” y como “fenotipos escondidos” a los caracteres no detectables sensorialmente (por lo menos para el observador humano), los cuales se transmiten a la descendencia por vía de la selección de la pareja y tienen un efecto adaptativo importante, entre ellos, los productos del CMH. Estas características pueden ser producto de “genes buenos”, que condicionan la capacidad de ayudar en la cría de los polluelos, acceder a los alimentos o defenderse de los depredadores (beneficios directos),

y permiten tener un sistema inmune vigoroso que brinde resistencia contra los patógenos a los que serían propensos (beneficios indirectos) por su modo de vida y las condiciones ecológicas de su hábitat, además de garantizar la supervivencia de la descendencia (**Penn & Potts**, 1999). La selección de estos “genes buenos” podría resultar en el aumento de la homocigocidad y la disminución de la variabilidad genética (**Penn & Potts**, 1999), pero también incluirían aquellos altamente polimórficos, como el CMH, que promueven la diversidad genética y la adaptación por su efecto en la respuesta inmune. Como propone **Ridley** (2000), cuando las hembras evolucionaron para adquirir la capacidad de detectar la calidad genética, se estableció una especie de control de calidad que funciona en cada nueva generación purgando los “genes malos” y favoreciendo la diversidad genética. Estos fenómenos ocurren en las aves con sistemas poligámicos de selección intersexual, en que la hembra selecciona al macho con que se va a aparear, y no en sistemas de selección intrasexual, en que los machos se eliminan entre sí, ni en los sistemas monogámicos (**Hasselquist & Sherman**, 2011), con la excepción de los apareamientos por fuera de la pareja (como se describirá más abajo).

El sistema inmune de las aves

El estudio del sistema inmune de las aves le ha hecho grandes aportes a la inmunología. En 1956 **Glick et al.** demostraron que las células productoras de anticuerpos en el pollo se diferencian en la bolsa de Fabricio, un pequeño apéndice localizado cerca de la cloaca, a partir de células progenitoras hematopoyéticas provenientes de los islotes del saco vitelino y el hígado. El hallazgo de estas células en dicha bolsa explica su nombre, linfocitos B, los cuales constituyen uno de los dos grandes compartimentos de la respuesta inmune adaptativa (**Ribatti et al.**, 2006). Posteriormente, los estudios de **Cooper et al.** (1965) definieron el papel de las células derivadas del timo (linfocitos T) y de la bolsa de Fabricio en la respuesta inmune adaptativa de los pollos, con funciones homólogas a las de otros vertebrados, aunque con algunas particularidades anatómicas y funcionales (**Schat**, 1994; **Sharma & Tizard**, 1984). Mediante la respuesta adaptativa, el sistema inmune reconoce secuencias (epítopes) de moléculas (antígenos) presentadas por las moléculas del CMH mediante receptores expresados clonalmente en la membrana de los linfocitos T (TCR) y B (BCR) (**Abbas et al.**, 2018). Otro aspecto importante en el sistema inmune de las aves es la inmunidad pasiva, pues las hembras pueden transferir anticuerpos a los huevos, un fenómeno análogo a la transferencia de anticuerpos a través de la placenta en los mamíferos (**Hamal et al.**, 2006).

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de las aves y sus productos

El CMH existe en todos los vertebrados y es el sistema genético más polimórfico conocido; lógicamente, los más estudiados son los HLA humanos y el H-2 murino (**Klein**, 1986; **Mehra**, 2010). El CMH es un complejo poligénico, con múltiples alelos en muchos de sus loci, que comprende fundamentalmente genes relacionados con la respuesta inmune (**Zinkernagel & Doherty**, 1997). Los genes del CMH se han clasificado en clases I, II y III, los denominados clásicos, además de una serie de genes conocidos como no clásicos. Los genes de clases I y II codifican glicoproteínas de membrana que unen péptidos pequeños para presentarlos a los linfocitos T (**Zinkernagel & Doherty**, 1997). Los péptidos presentados por las moléculas de clase I, presentes virtualmente en todas las células del organismo, son reconocidos por los linfocitos T CD8⁺, en tanto que los péptidos presentados por las moléculas CMH de clase II, localizados en la membrana de células dendríticas, macrófagos, monocitos y linfocitos B, son reconocidos por los linfocitos T CD4⁺ (**Abbas**, 2018). El CMH se caracteriza por el gran polimorfismo de los genes de clases I y II clásicos (**Sommer**, 2005). Estos polimorfismos se deben a variaciones en los aminoácidos de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de las moléculas de clase I y $\alpha 1$ y, principalmente, el $\beta 1$ de las moléculas de clase II, que forman un surco donde se localizan los péptidos

derivados del procesamiento antigénico (Bjorkman, 2006) (Figura 1), lo que permite a los linfocitos T reconocer el universo de péptidos antigénicos derivados tanto de las moléculas propias como de las moléculas de los múltiples microorganismos con los que podemos encontrarnos a lo largo de la vida, así como de otros antígenos presentes en el ambiente, no necesariamente asociados a microorganismos. Por su parte, los CMH no clásicos son poco polimórficos y reconocen péptidos, lípidos y glicolípidos con pocas variaciones en su estructura (Painter & Stern, 2012). Los genes de clase III incluyen genes diversos, entre ellos los del sistema del complemento y los de algunas citocinas (Yu *et al.*, 2000).

Como es lógico, las más de 10.000 especies de aves distribuidas en 249 familias (Lovette & Fitzpatrick, 2016) tienen similitudes derivadas de genes ancestrales debido a sus relaciones filogenéticas, pero la historia evolutiva de cada especie ha resultado en diferencias significativas entre ellas. Por su importancia económica y el gran número de linajes con características genéticas y fenotípicas sujetas a la selección durante miles de años de domesticación, *Gallus gallus* (Phasianidae) es el prototipo para el estudio de la biología aviar. El CMH de *G. gallus* fue descrito por Briles *et al.* en 1950 y se le denominó locus B. En 1961 Schierman & Nordskog demostraron que el locus B controla el rechazo de injertos y establecieron que corresponde al CMH en esta especie. En 1977, Briles *et al.* demostraron la asociación entre el locus B y la resistencia o la propensión a la enfermedad de Marek. En el mismo año, Pink *et al.* (1977) demostraron la similitud bioquímica de los polipéptidos codificados por los genes de clases I y II del CMH - B de *G. gallus* con sus homólogos del H-2 murino. El locus B fue mapeado en el brazo q del cromosoma 16 (GGA 16) (Delany *et al.*, 2009); según Fulton *et al.* (2016) contiene cerca de 46 genes y ocupa 209 kb, pero, a pesar de su tamaño reducido, contiene los homólogos esenciales existentes en el CMH de los mamíferos. En el CMH de *G. gallus* los genes CMH I y II clásicos, denominados BF y BL, respectivamente, están estrechamente ligados y son altamente polimórficos, al igual que en otros vertebrados. Kaufman *et al.* (1999) propusieron que el locus B corresponde al CMH mínimo esencial de las aves. Miller *et al.* (1994) demostraron en *G. gallus* la existencia de una región, denominada Rfp-Y, localizada por fuera del complejo B, que contiene dos genes de clase I y dos de clase II. El brazo q completo del microcromosoma 16 del *G. gallus* fue mapeado en el 2013 (Miller *et al.*, 2013) y, además de las regiones ya conocidas de NOR, CMH -B, CMH -Y y CD1, se mapearon los genes de los receptores barredores (ScR) y de los receptores olfatorios (OR), los cuales se localizan cerca a los centrómeros y están ligados con los genes de la región CMH-Y y con los genes de receptores del tipo inmunoglobulinas (Figura 2). En los telómeros se encuentra la región CMH-B, que contiene los genes CMH clásicos, luego se localizan los genes de clase III (Kaufman, 2013) y en una pequeña región están dos genes CD1, importantes en la presentación de lípidos a algunas poblaciones de linfocitos T. En los pollos, los genes de TAP y tapasina, moléculas que participan en el procesamiento antigénico, están localizados en el CMH-B (Kaufman, 2013). Es interesante que casi

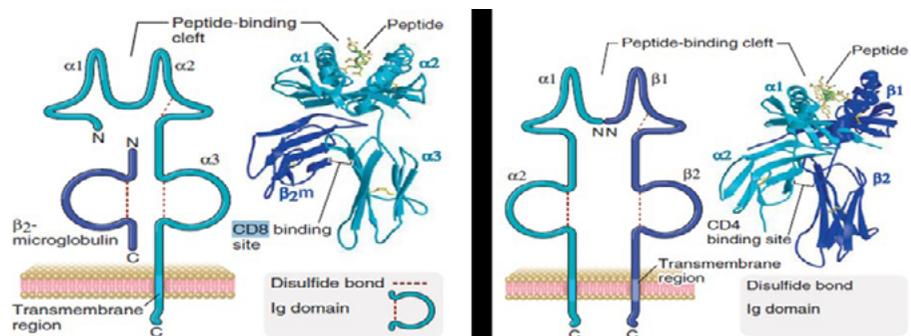


Figura 1. Estructura de las moléculas de glicoproteínas clase I y clase II del CMH. <https://co.pinterest.com/pin/113293746866654418/>

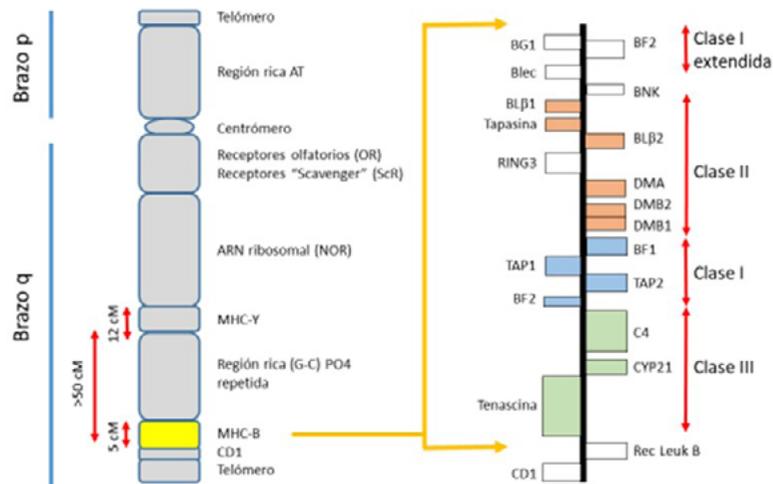


Figura 2. Estructura del cromosoma 16 (GGA 16) y la región del CMH en *Gallus gallus*. Modificado de (Kaufman, 2014; Miller & Taylor, 2016; Warren *et al.*, 2017). Los genes a la izquierda indican transcripción en dirección al centrómero y los genes a la derecha transcripción en dirección al telómero.

todos los genes del cromosoma 16 del gallo tienen algún papel en la respuesta inmune o tienen homólogos con funciones inmunes demostradas en otras especies, incluso, el BF1 puede ser el equivalente a los HLA-C, cuyas moléculas sirven como ligando para los KIR en células NK (Miller & Taylor, 2016). Es importante resaltar que los genes CMH-IIA, al igual que en los mamíferos, son menos polimórficos que los genes IIB (Ren *et al.*, 2011; Salomonsen *et al.*, 2003).

En otras aves el CMH tiene grandes diferencias; en general, en las Galliformes es más pequeño (O'Connor *et al.*, 2019); en las paseriformes, la estructura del CMH es más compleja, pues tienen un mayor número de genes y no todos están en la misma región cromosómica, incluso pueden estar dispersos en el genoma, lo que sugiere que en la historia evolutiva de estas especies han ocurrido fusiones de cromosomas, duplicación y translocación de genes (Minias *et al.*, 2018b; He *et al.*, 2022; Bonneaud *et al.*, 2004; Drews *et al.*, 2017; Balakrishnan *et al.*, 2010; Bollmer *et al.*, 2010; Drews & Westerdahl, 2019); además, los intrones son más largos y hay muchos pseudogenes (Westerdahl, 2007).

Una dificultad importante para estimar la variabilidad del CMH en las aves utilizando el secuenciamiento de amplicones de alta eficiencia es la imposibilidad de asignar alelos a genes específicos en especies con un gran número de duplicaciones (paralogs) en los genes del CMH; asimismo, la falta de información sobre la expresión de estos alelos dificulta comprender la función de dichas moléculas; sin embargo, las nuevas tecnologías de secuenciamiento de fragmentos largos y de ensamblaje de las secuencias cortas han resuelto muchos de los problemas, especialmente en las paseriformes (O'Connor *et al.*, 2019). Minias *et al.* (2018a) estimaron el número de copias de loci CMH I y I β en 250 especies de 68 familias de aves; sus resultados muestran que en el árbol evolutivo de las aves hay evidencia de una evolución acelerada y una selección estabilizadora de los genes de clase I, mientras que el número de genes de clase I β depende de una selección fluctuante y de la deriva. Uno de sus hallazgos importantes es que las aves con mayor masa corporal tienen un menor número de copias de genes de clase I y I β ; asimismo, el número de copias de CMH-I se correlacionó con el tiempo de vida y se encontró que las aves migratorias y las que viven en colonias poseen un mayor número de copias de CMH-I β que las residentes (Minias *et al.*, 2018a). También analizaron (Minias *et al.*, 2018b) cerca de 11.000 secuencias de CMH-I y I β en más de 250 especies disponibles en el GenBank (Figura 3) y encontraron que en las aves no paseriformes había $2,6 \pm 0,29$ copias de genes de clase I y $2,04 \pm 0,08$ de clase II, un número menor al de las paseriformes,

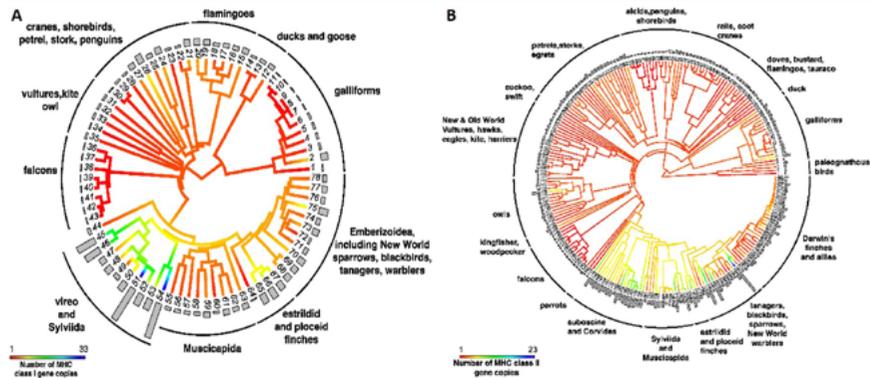


Figura 3. Duplicaciones de los loci (A) CMH-I y (B) CMH-II en no Paseriformes y Paseriformes. (Tomado de (Minias *et al.*, 2018a; O'Connor *et al.*, 2019))

que presentaron $7,66 \pm 1,23$ copias de clase I y $4,97 \pm 0,41$ de clase II β . La variación en los patrones de selección entre los dos grandes grupos de aves estaría relacionada con la forma de vida y los nichos ecológicos en que viven, lo que condiciona el tipo de parásitos a que están expuestos, de tal manera que en las no paseriformes hay mayor selección en los genes CMH-II (relacionados con las infecciones extracelulares), en tanto que en las paseriformes la selección es mayor en los genes CMH-I (relacionados con las infecciones intracelulares), particularmente en los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que conforman el sitio de unión a los epítopes (Minias *et al.*, 2021). Estos autores (Minias *et al.*, 2017) han sugerido que la evolución de los sitios de unión de CMH-II dependiente de patógenos fue más rápida y fuerte en las aves migratorias y las especies que viven en colonias, que en las sedentarias y solitarias. He *et al.*, (2020) lograron ensamblar secuencias largas de los loci CMH en 34 especies, paseriformes y no paseriformes, y también encontraron una gran variación en el número de loci CMH-I y CMH-II, siendo mayor en las paseriformes, específicamente los CMH-II en la familia Pipridae, en la que encontraron hasta 193 loci de clase II. He *et al.* (2022) también exploraron los patrones macroevolutivos del CMH aviar utilizando secuenciación de tercera generación, y confirmaron que en el CMH ancestral, detectado solo en Paleognathae y Galliformes, ya existía ligamiento entre el CMH-I y el CMH-II (tanto II α como II β) en una región de <100 kb, con ausencia de genes CMH-III; asimismo, confirmaron que las múltiples duplicaciones génicas de II β en las paseriformes están dispersas en varios cromosomas.

Sistema inmune y reproducción

El efecto de las hormonas sexuales sobre la respuesta inmune en las aves ha sido revisado en un extenso metaanálisis por Foo *et al.* (2016) y por Roved *et al.* (2017). Estos efectos son particularmente importantes durante el cortejo, la selección de pareja, el apareamiento y el cuidado de los polluelos. Se han propuesto varias hipótesis, no excluyentes, para explicar la interacción entre las hormonas sexuales y el sistema inmune y sus efectos en el cortejo, el apareamiento y el éxito reproductivo en las aves (Hasselquist, 2007).

Según la hipótesis de la Reina Roja, en los apareamientos de individuos con CMH diferentes se producen crías con CMH heterocigotos y, por lo tanto, con mayor diversidad en el CMH, lo que les permite detectar patógenos que, a su vez, evolucionan rápidamente para escapar de la respuesta inmune al ser reconocidos por alelos raros, lo cual promueve la diversidad del CMH; asimismo, las preferencias de apareamiento basadas en el CMH contribuyen a evitar la homocigocidad (Penn & Potts, 1999). En este sentido, Sepil *et al.* (2013) demostraron en *Parus major* (Paridae) que tres supertipos de CMH-I están asociados con la supervivencia, el reclutamiento anual y el éxito reproductivo, caracteres de gran valor adaptativo. La gran pregunta es: ¿cómo por medio de los “fenotipos evidentes” en el

cortejo se puede seleccionar la pareja con el mejor “fenotipo escondido” asociado con la calidad genética que permita transmitir genes buenos altamente polimórficos y aumentar la variabilidad genética en la descendencia?

La hipótesis de la desventaja inmunitaria propone que sólo los machos en las mejores condiciones son capaces de exhibir los costosos ornamentos sexuales (Folstad & Karter, 1992; Hamilton & Zuk, 1982; Lovette & Fitzpatrick, 2016); esto implica que si la energía es limitada, la respuesta inmune, que es muy costosa en términos energéticos, nutricionales y patológicos (Roved *et al.*, 2017), debe “negociarse” cuando hay otras actividades prioritarias que demandan mucha energía, como es el proceso reproductivo (Ardia, 2005; Bonneaud *et al.*, 2003; Hanssen *et al.*, 2003; Wedekind & Folstad, 1994). Hay evidencia amplia y sólida de que la testosterona es responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios tanto físicos como de comportamiento en los machos, pero también tiene un efecto inmunosupresor, por lo que la infección afecta la expresión de estos caracteres porque disminuye la producción de testosterona (Foo *et al.*, 2016; Roved *et al.*, 2017); sin embargo, estas relaciones se ven equilibradas por factores como la resistencia o la propensión genética, el tiempo de la infección y el estado nutricional (Folstad & Karter, 1992). Según Folstad & Karter (1992), los caracteres sexuales secundarios dependientes de andrógenos se ajustan de acuerdo a los riesgos de infección propiciados por la disminución de la respuesta inmune y el éxito reproductivo, de tal manera que solo aquellos machos que tienen una efectiva resistencia genética a las infecciones pueden exhibir plenamente sus caracteres sexuales secundarios, es decir, los “fenotipos evidentes”, tener éxito reproductivo y transmitir los genes de resistencia inmunitaria a su descendencia (Folstad & Karter, 1992). Mougéot *et al.* (2004) probaron la hipótesis de la desventaja inmunitaria en *Lagopus lagopus scoticus* (Fasianidae) tanto en condiciones silvestres como experimentales; en el primer caso encontraron que el tamaño de la cresta de los machos, un ornamento dependiente de la testosterona, se correlacionó positivamente con la respuesta mediada por linfocitos T medida por la reacción a la inyección intradérmica de fitohemaglutinina (FHA). Los investigadores colocaron en el grupo experimental implantes de testosterona y un mes después los machos tratados habían aumentado el tamaño de la cresta, pero perdieron condiciones físicas y tenían una menor respuesta a la FHA. Concluyeron, entonces, que los machos en mejores condiciones y con una buena respuesta inmune fueron los que tenían crestas más grandes, lo que reflejaba una mejor calidad fenotípica y genética, por lo que eran los preferidos de las hembras. Es necesario tener precaución sobre el significado de la respuesta a la FHA utilizada en este estudio y en otros que se describirán posteriormente. La FHA es una lectina mitogénica muy utilizada para estudiar la respuesta policlonal de los linfocitos T; sin embargo, el significado de estas respuestas es difícil de asociar con las monoclonales u oligoclonales de linfocitos T inducidas por el reconocimiento de epítopes específicos presentados por moléculas del CMH a los TCR, que tienen una expresión clonal (Bonforte *et al.*, 1972).

En su hipótesis de la selección sexual antagonista, Roved *et al.* (2017) proponen las siguientes tendencias en los comportamientos relacionados con el apareamiento y la potencia de la respuesta inmune: 1) grandes diferencias según el sexo en la respuesta inmune de especies con sistemas de apareamiento de poligamia social; 2) grandes diferencias según el sexo en la respuesta inmune de especies en las que la selección intrasexual es muy fuerte (p. ej., especies en que los machos se involucran frecuentemente en peleas y tienen altos niveles de testosterona), 3) grandes diferencias según el sexo en la respuesta inmune de especies con un alto grado de selección intersexual, y 4) ausencia de diferencias, o diferencias muy pequeñas entre los sexos en la respuesta inmune de especies con sistemas de apareamiento monogámicos y bajo nivel de selección sexual.

En resumen, la hipótesis de selección sexual antagonista (Roved *et al.*, 2017) propone que las diferencias en la potencia de la respuesta inmune entre los sexos puede llevar a la selección sexual antagonista debido a los efectos diferenciales de los andrógenos y los estrógenos durante el periodo reproductivo. La testosterona disminuye, particularmente, las respuestas de inmunidad innata y las respuestas de tipo Th2 y Th17, pero tiene un efecto

variable sobre las respuestas Th1; por el contrario, los estrógenos y la progesterona tienen efecto estimulador de la actividad de los macrófagos y de la respuesta de tipo Th2, pero inhibe las Th1 y Th17 (Roved *et al.*, 2017).

CMH y caracteres sexuales secundarios

Algunos ornamentos o caracteres sexuales secundarios dependientes de testosterona, que cambian durante la estación de cortejo y apareamiento, están asociados con el CMH en diferentes especies (Peters *et al.*, 2000). En el faisán común, *Phasianus colchicus* (Phasianidae), los haplotipos CMH se asocian con el tamaño de las espuelas, lo que incrementa su supervivencia y los hace más atractivos para el apareamiento (Von Schantz *et al.*, 1996; 1997). Verhulst *et al.* (1999) correlacionaron en tres líneas de gallos el tamaño de la cresta con los niveles de anticuerpos contra eritrocitos de carnero y encontraron que los gallos con cresta grande tenían títulos de anticuerpos más bajos y altos niveles de testosterona y viceversa, lo que sugiere que esta hormona media la negociación entre los ornamentos como caracteres sexuales secundarios y la respuesta inmune. Sin embargo, existen evidencias de que el efecto inmunosupresor de la testosterona puede ser indirecto por la inducción de corticoesteroides (Hasselquist, 2007). Recientemente, Pikus *et al.* (2022) presentaron evidencia de que en *Fulica atra* (Rallidae) la diversidad alélica de los genes CMH-I y CMH-II se asoció con un mal estado físico, menos calidad en los ornamentos y un mal desempeño reproductivo. Para los autores, el mantener una alta diversidad en el CMH tiene un costo tan alto que supera los posibles beneficios de un amplio repertorio en él.

Papel de las señales olfativas en la selección sexual de las aves

En el reino animal las señales olfativas están entre las más reconocidas en la selección de pareja (Boyse, 1986; Yamazaki *et al.*, 2000; Ziegler *et al.*, 2005). La relación entre las señales químicas olfativas y la respuesta inmunitaria, particularmente en el CMH, también se ha planteado en diferentes filos animales (Penn, 2002; Penn & Potts, 1998; 1999; Schubert *et al.*, 2021; C. Wedekind & Penn, 2000), de tal manera que la detección de olores puede ser una señal para evitar la relación entre parientes y seleccionar parejas con capacidad de responder inmunológicamente de forma eficiente a los patógenos y, por ende, de transmitir a la descendencia los genes relacionados con la defensa contra las infecciones. Es importante mencionar que se han identificado ligamientos entre loci CMH y los genes de los receptores olfativos (Miller *et al.*, 2013). Recientemente, el papel de los olores en la biología de las aves ha sido compendiado por Whittaker en su libro *The secret perfume of the birds: uncovering the science of avian scent* (Whittaker, 2022). Durante mucho tiempo se negó que en las aves estas señales desempeñaran un papel biológico importante; posteriormente, se reconoció que en algunas especies el olfato permite la localización de alimento, particularmente en las aves carroñeras (Whittaker, 2022). Más recientemente, en múltiples estudios anatómicos y fisiológicos se ha demostrado que en todas las especies de aves existen estructuras olfativas para la detección de diferentes tipos de olores con capacidad de inducir respuestas importantes como el reconocimiento de parientes y la escogencia de parejas (Whittaker & Hagelin, 2021). Una demostración destacada de la importancia de la capacidad olfativa es que algunas aves, como *Platycercus elegans* (Psittacidae), son capaces de diferenciar el olor de las plumas de su misma especie, de las subespecies y de especies diferentes (Mihailova *et al.*, 2014).

Las aves no tienen glándulas sudoríparas como los mamíferos y el olor proviene del aceite de acicalamiento producido por la glándula uropigial localizada en la base de la cola, compuesto principalmente por alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ácidos grasos con cadenas de diferente tamaño, entre otros (Whittaker, 2022), el cual es llamado volatilo por Alves Soares *et al.* (2024). Este aceite se utiliza para el acicalamiento y como impermeabilizante en algunas aves zambullidoras; su olor es una señal importante en las relaciones sociales para el reconocimiento de la especie y de los parientes y, lo que es más relevante en esta revisión, en las relaciones sexuales como atractivo o disuasor sexual (Whittaker & Hagelin, 2021). La glándula uropigial expresa receptores tanto

para andrógenos como para estrógenos (Daniel *et al.*, 1977; Whittaker *et al.*, 2018) y, en consecuencia, la composición del aceite varía por efecto de estas hormonas en época de reproducción, haciéndose más volátil debido a una mayor concentración de ácidos grasos de cadenas medias y cortas (Whittaker *et al.*, 2011). Además, hay una respuesta diferencial en los sexos; tradicionalmente se ha considerado que el olor de los machos es responsable de las señales hacia otros machos o hacia las hembras; sin embargo, durante las temporadas reproductivas las hembras de muchas especies tienen glándulas uropigiales más grandes, mayor abundancia relativa o absoluta de compuestos volátiles y semivolátiles y mayor diversidad química en los compuestos del aceite de acicalamiento que los machos (Whittaker & Hagelin, 2021). Las hembras también tienen en sus glándulas uropigiales una mayor abundancia y diversidad de microorganismos simbioses con capacidad de degradar las moléculas y hacerlas más volátiles (Whittaker *et al.*, 2019). Según estas autoras, la mayor diversidad microbiana lleva a una mayor diversidad química en los perfiles de las hembras. Las investigadoras (Whittaker & Hagelin, 2021) hipotetizan que el aceite de acicalamiento protege el plumaje de las hembras, expuesto a bacterias y parásitos durante la incubación y el anidamiento y, además, puede servir como una señal química, social y adaptativa para los machos y los congéneres. Las funciones del olor del aceite de acicalamiento relacionadas con el proceso reproductivo serían:

1) la atracción sexual, que incluye cambios en la fisiología de los machos, la señal de receptividad reproductiva y las señales de identidad individual para evitar la endogamia; 2) la competencia intrasexual, que incluye la demarcación del territorio, las señales de dominancia, la supresión reproductiva y la sincronización, y 3) los comportamientos maternos, incluido el reconocimiento entre madre e hijo y el cuidado de los polluelos (Whittaker & Hagelin, 2021). En la figura 4 se resume el papel de las hormonas sexuales, el microbioma y el CMH en las señales reproductivas asociadas al olor.

Se ha demostrado que en la mucosa nasal de las aves existen diferentes receptores olfativos capaces de transmitir señales a áreas definidas del cerebro (Whittaker, 2022). Sin *et al.* (2022) secuenciaron y ensamblaron con alta calidad los genes de los receptores olfativos (OR) en *Oceanodroma leucorhoa* (Hydrobatidae), una especie marina que utiliza el olfato para la búsqueda de alimento, el reconocimiento de los nidos, la comunicación social y el reconocimiento individual. Los patrones de expresión de los OR mostraron dos genes altamente expresados en adultos y cuatro expresados diferencialmente según la edad, lo que sugiere que pueden tener especializaciones ontogenéticas; además, encontraron que los genes expresados diferencialmente tienen un alto número de copias. Gilles *et al.* (2024) estudiaron los fenotipos olfativos mediante la caracterización química del aceite de acicalamiento en parejas de machos y hembras de *Ficedula hypoleuca* (Muscicapidae)

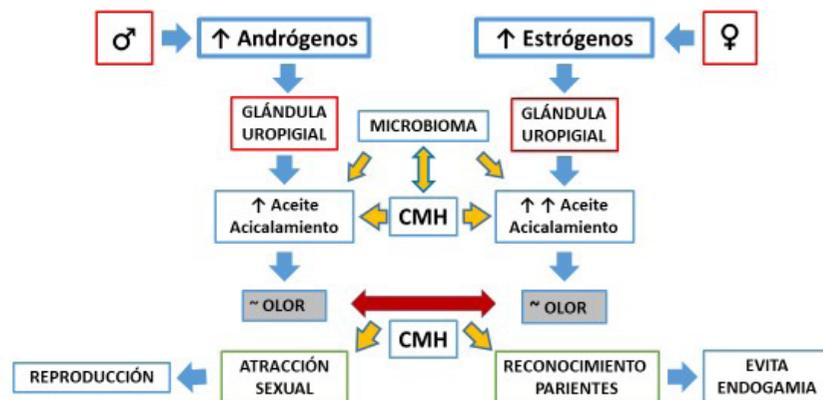


Figura 4. Efecto de las hormonas sexuales, producidas durante el periodo reproductivo, en la producción y composición del aceite de acicalamiento en aves machos y hembras, su modificación por el microbioma, su relación con el CMH y el efecto en la atracción sexual o el rechazo de la endogamia.

durante la anidación, y encontraron que las parejas tenían perfiles químicos similares, pero el aceite era más variado y más volátil en las hembras que en los machos, particularmente durante la incubación.

En la revisión de **Schubert et al.** (2021) se incluyeron muchos estudios que sustentan la relación entre el olor y el CMH en la selección de parejas. **Slade et al.** (2016) estudiaron la composición del aceite de acicalamiento en parejas reproductoras de gorriones *Melospiza melodia* (Emberizidae) durante la crianza de los polluelos y en las hembras durante la incubación. El análisis por diadas mostró que la distancia química de las ceras se correlacionó con la distancia en los aminoácidos del CMH-II β en las diadas macho-hembra, pero no en las del mismo sexo; sin embargo, la diversidad química no reflejó la diversidad de alelos del CMH-II β , aunque cuatro ésteres de ceras reflejaron mejor la diversidad en el CMH-II β . **Leclaire et al.** (2014) demostraron que la gaviota *Rissa tridactyla* (Laridae) se aparea preferencialmente con parejas genéticamente diferentes, y la similitud en la composición del aceite de acicalamiento se correlacionó positivamente con la relación del CMH en diadas macho-macho y macho-hembra. Este mismo grupo de investigadores (**Leclaire et al.**, 2017) estudió el petrel azul *Halobaena caerulea* (Procelleriidae), una especie marina monógama con un conocido buen sentido del olfato que se aparea preferencialmente con parejas que tienen el CMH-II β diferente y en la que machos y hembras comparten las labores parentales (**Strandh et al.**, 2012). Sus hallazgos evidenciaron que durante la incubación los machos prefirieron el olor de las hembras con el CMH-II β diferente, mientras que, contrario a lo esperado, las hembras prefirieron los más similares. Recientemente, **Pineaux et al.** (2023) demostraron que las hembras de la gaviota *R. tridactyla* (Laridae) eran capaces de detectar la similitud y la diversidad del CMH-II en los machos.

También hay reportes que no confirman la asociación del CMH con las señales olfativas y la selección de parejas. Utilizando una cámara olfatómetrica, **Amo et al.** (2022) estudiaron si machos y hembras de *Passer domesticus* (Passeridae), una especie gregaria en que se ha reportado la influencia del CMH en la selección de pareja (**Bonneaud et al.**, 2004), respondían preferencialmente a parejas potenciales según las diferencias en el CMH-I o en su diversidad; sus resultados no demostraron ninguna preferencia, lo que sugiere que en esta especie los CMH-I no se detectan por el olfato. **Amo & López-Rull** (2023) también utilizaron recientemente la cámara olfatómetrica para estudiar si las hembras de *Taeniopygia guttata* (Estrildidae) en época reproductiva podían detectar por el olor las condiciones físicas y el peso corporal de los machos. Efectivamente, las hembras fueron capaces de hacer la diferenciación, pero, sorpresivamente, seleccionaron los machos en más malas condiciones y evitaron aquellos con las mejores. Los autores sugieren que en las hembras de esta especie la preferencia social predomina sobre las preferencias de apareamiento.

Los olores también participan en el reconocimiento de los parientes como un mecanismo para evitar la endogamia. Las hembras de *T. guttata* (Estrildidae) disminuyen sus comportamientos reproductivos en presencia de hermanos, en tanto que las hembras anósmicas se aparean al azar con machos relacionados o no (**Caspers et al.**, 2015). El petrel *Hydrobates pelagicus* (Hydrobatidae) prefiere el olor de individuos no relacionados que el de los parientes (**Bonadonna & Sanz-Aguilar**, 2012).

Respuesta inmune, CMH y reproducción

El posible papel del CMH en la reproducción aviar ha sido bellamente parafraseado por **Whittaker** (2022) como “**Magic Happiness Controler**” (cuyas iniciales coinciden con las de **Major Histocompatibility Complex**, MHC). Los estudios sobre la relación entre la selección de parejas y el CMH en diferentes especies han permitido proponer que la selección de parejas con CMH diferente a los propios sería una estrategia adaptativa para evitar la endogamia y producir una descendencia con una diversidad en el CMH óptima o elevada, que aumente el reconocimiento de un universo antigénico más amplio y, en consecuencia, una mayor resistencia a los patógenos (**Bethanne & Scott**, 2002; **Dandine-Roulland et al.**, 2019; **Landry et al.**, 2001; **Potts & Wakeland**, 1993; **Ziegler et al.**,

2005). **Lakshmanan et al.** (1997) encontraron que los polimorfismos del CMH-II en el gallo no sólo se asocian con la resistencia o propensión a la enfermedad de Marek y otras infecciones, sino también a la producción de huevos. **Abplanalp et al.** (1992) estudiaron durante siete generaciones la asociación entre el locus B (CMH) y varios parámetros reproductivos en una línea singénica y 12 líneas congénicas de gallinas con diferentes haplotipos, y encontraron una asociación significativa entre sublíneas con respecto al empollamiento, producción de huevos durante 40 semanas, peso de los huevos, peso corporal y mortalidad. El mismo grupo de investigadores (**Sato et al.**, 1992) encontró que los heterocigotos tienen un mejor desempeño con relación a estos parámetros. **Gillingham et al.** (2009) estudiaron en *G. gallus* si los machos tienen preferencias de pareja asociadas al CMH; con este propósito, presentaron a los machos hembras con CMH similares y diferentes y no encontraron preferencia por unas u otras; sin embargo, hallaron un mecanismo críptico posterior a la cópula por el cual los machos eyacularon más esperma cuando la hembra tenía un CMH diferente. Este mismo grupo (**Lovlie et al.**, 2013) estudió como las hembras poliándricas evitan la endogamia y demostraron que, en condiciones de apareamiento experimentalmente controladas, la selección en contra del esperma relacionado ocurre en el tracto reproductor de las hembras y está dirigida a las similitudes en el CMH, lo que sugiere que los mecanismos posteriores al apareamiento reducen la endogamia y promueven la variabilidad del CMH de la descendencia.

Bonneaud et al. (2004a) probaron la hipótesis de la inversión terminal en una población silvestre de *P. domesticus* (Passeridae) mediante la inoculación de hembras en estación reproductiva con una vacuna para virus Newcastle, o solución salina como control; inmediatamente después de la primera nidada todos los huevos fueron removidos. Los resultados mostraron que las hembras vacunadas reemplazaron más frecuentemente la nidada con un número mayor de huevos que las hembras de control, y el tamaño de los polluelos fue mayor en el caso de las hembras vacunadas. Aunque el genotipo del CMH no tuvo efecto significativo, la diversidad alélica se correlacionó positivamente con la sobrevivencia de los polluelos. Los autores proponen que la activación del sistema inmune puede ser la señal de una probable reducción en la sobrevivencia que lleva a una costosa inversión en el comportamiento. Este mismo grupo (**Bonneaud et al.**, 2006) estudió la selección de parejas en *P. domesticus* y encontró que las hembras no formaron parejas con machos que tenían pocos alelos, ni con aquellos cuyos CMH eran muy diferentes al de las hembras, lo que sugiere que la selección de parejas no fue al azar.

A pesar de todas estas evidencias, **Kamiya et al.** (2014) en un metaanálisis de las publicaciones aparecidas hasta el 2014 concluyeron que la evidencia que sustenta el efecto del CMH en la escogencia de pareja era aún débil. Sin embargo, durante la última década se han acumulado evidencias que sustentan que el CMH efectivamente desempeña un papel importante en la selección de parejas en muchas especies de aves, particularmente en el caso de las parejas adicionales, como se detalla más adelante. En un interesante estudio, **Hoover et al.** (2018) analizaron los datos recolectados durante cinco años provenientes de 1.078 adultos y 9.025 polluelos del albatros *O. leucorhoa* (Hydrobatidae) y encontraron una asociación positiva entre el éxito reproductivo y la heterocigocidad en el locus CMH-IIB.

CMH y selección de parejas adicionales

Las aves raramente son monógamas sexualmente; con base en estudios moleculares, se estima que en el 90 % de las especies (86 % passeriformes), principalmente las hembras tienen relaciones con parejas diferentes, la llamada fertilización extra-pareja (*extra pair fertilization*, EPF) a su pareja social (**Griffith et al.**, 2002). En las aves que viven en grupos donde se forman parejas sociales estables, las hembras buscan las EPF con machos de grupos diferentes (**Hasselquist & Sherman**, 2001; **Lifjeld et al.**, 2019; **Lifjeld & Robertson**, 1992; **Petrie & Kempnaers**, 1998). Se ha especulado que mediante las cópulas extramaritales las hembras pueden tener acceso a “genes buenos” o, alternativamente, aumentar el repertorio de los genes que transmiten a la descendencia (**Colegrave et al.**,

2002). Además, la estrategia de apareamiento extra-pareja se favorece en especies con alto grado de selección frente a patógenos (Lindsay *et al.*, 2019), como es el caso de las aves migratorias (Spottiswoode & Møller, 2004). En la **tabla 1** se resumen algunas de las investigaciones realizadas para analizar el posible beneficio de las relaciones extra-pareja en diferentes especies de aves.

Algunos de estos estudios pretendieron determinar si la cópula con parejas adicionales

Tabla 1. Apareamiento extra-pareja (EPF), respuesta inmune y asociación con el MHC

| Especie | Familia | Hallazgos principales | Dependiente de CMH | Referencia |
|----------------------------------|-------------------------|---|--------------------|--|
| <i>Luscinia svecica</i> | Muscicapidae | Mayor respuesta a FHA en polluelos de EFP comparados con hijos de pareja social | ¿? | (Johnsen <i>et al.</i> , 2000) |
| <i>Geothlypis trichas</i> | Parulidae | Respuesta a FHA mayor en hijos de parejas extras | ¿? | (Garvin <i>et al.</i> , 2006) |
| <i>Tachycineta bicolor</i> | Hirundinidae | Polluelos producto de EPF tienen mayor heterocigocidad en 10 loci de microsatélites | ¿? | (Stapleton <i>et al.</i> , 2007) |
| <i>Luscinia s. svecica</i> | Muscicapidae | Mayor heterocigocidad en microsatélite y respuesta a FHA aumentada en polluelos de EFP | ¿? | (Fossøy <i>et al.</i> , 2008) |
| <i>Cyanistes caeruleus</i> | Paridae | Respuesta a la FHA mayor en polluelos de parejas extras que en polluelos de pareja social | ¿? | (Arct <i>et al.</i> , 2013) |
| <i>Passerculus sandwichensis</i> | Fringillidae | Hembras jóvenes evitan copular con machos de CMH similar | + | (Freeman-Gallant <i>et al.</i> , 2003) |
| <i>Acrocephalus sechellensis</i> | Acrocephalidae | Hembras buscan pareja extra cuando pareja social tiene baja diversidad de CMH | + | (Richardson <i>et al.</i> , 2005) |
| <i>Junco hyemalis</i> | Emberizidae | Más parejas extras en grupos urbanos que en rurales. Más EPF en parejas sociales con CMH similares | + | (Whittaker <i>et al.</i> , 2012) |
| Ocho especies paseriformes | Muscicapidae y Turdidae | Especies más promiscuas tienen más diversidad en intrones autosómicos. Diversidad de CMH. Alelos de exon 2 de CMH-II β tiene mas diversidad | CMH-II exon 2 | (Gohli <i>et al.</i> , 2013) |
| <i>Geothlypis tricha</i> | Parulidae | Color del plumaje de máscara se asocia con CMH y hembras prefieren machos con mayor variación en CMH-II | + CMH-II | (Whittingham <i>et al.</i> , 2015) |
| <i>Acrocephalus scirpaceus</i> | Parulidae | Similitud de CMH con pareja social, en EPF las hembras buscan CMH diferentes | + | (Halupka <i>et al.</i> , 2023) |
| <i>Luscinia svecica</i> | Muscicapidae | Selección del macho por edad y CMH dependiendo de edad | + | (Rekdal <i>et al.</i> , 2023) |
| <i>Sphenicus magellanicus</i> | Spheniscidae | Ausencia de asociación entre selección de parejas y CMH | - | (Knafler <i>et al.</i> , 2012) |

¿?: no es clara la asociación con el CMH; +: asociación positiva con el CMH; -: asociación negativa con el CMH

tiene beneficios inmunológicos, no necesariamente dependientes del CMH. **Johnsen et al.** (2000) compararon la respuesta a la inyección intradérmica de fitohemaglutinina (FHA) en polluelos de *Luscinia svecica* (Muscicapidae) hijos de parejas sociales y de otras parejas diferentes en nidos atendidos por la pareja social. Los polluelos hijos de la pareja diferente presentaron una respuesta inmune de linfocitos T mayor que la de sus hermanos medios hijos de la pareja social. **Garvin et al.** (2006) también encontraron en *Geothlypis trichas* (Parulidae) que los hijos de las parejas diferentes tenían una mayor respuesta inmune medida por la respuesta a la FHA intradérmica que los hijos de las parejas sociales. **Stapleton et al.** (2007) estudiaron la compatibilidad genética en golondrinas *Tachycineta bicolor* (Hirundinidae) y encontraron que el 47 % de las crías había resultado de fertilizaciones extra-pareja y el 83 % de las hembras habían tenido por lo menos un polluelo de una pareja extra. El análisis de diez loci de microsatélites mostró que los polluelos de parejas extras eran más heterocigotos que sus hermanos medios, hijos de la pareja social. **Fossey et al.** (2008) hicieron un seguimiento por más de dos años de *L. svecica* (Muscicapidae), una especie socialmente monógama, para determinar la asociación entre la paternidad con parejas extras, la heterocigocidad multiloci en microsatélites y la respuesta inmune medida por la respuesta a la FHA; sus resultados evidenciaron una mayor heterocigocidad y una respuesta inmune aumentada en los polluelos de los apareamientos con parejas extras, comparados con los polluelos de la pareja social; sin embargo, la heterocigocidad y la respuesta inmune no se correlacionaron. **Arct et al.** (2013) compararon la respuesta a la FHA en nidadas mixtas de polluelos de la pareja social y de parejas extras de *Cyanistes caeruleus* (Paridae) y encontraron que la respuesta era mayor en los polluelos de las parejas extras.

Otros reportes se enfocan en la relación entre las EFP y el CMH. **Freeman-Gallant et al.** (2003) estudiaron una población silvestre de *Passerculus sandwichensis* (Passerellidae) durante dos estaciones de reproducción y encontraron que las hembras jóvenes, no así las viejas, evitaban copular con machos de CMH similares. **Richardson et al.** (2005) estudiaron los patrones de selección de parejas dependiente del CMH en *Acrocephalus sechellensis* (Acrocephalidae) y encontraron que las hembras buscaban parejas diferentes a la pareja social cuando estas tenían baja diversidad en su CMH. **Whittaker et al.** (2012) y **Whittaker** (2022) compararon las similitudes en el CMH de parejas de *Junco hyemalis* (Emberizidae) en una población recientemente establecida en una área urbana y otra establecida por largo tiempo en una área montañosa; sus hallazgos no evidenciaron diferencias en los apareamientos en cuanto al CMH. En las parejas del área montañosa no se encontraron diferencias asociadas al hecho de tener o no parejas extras, pero en las del área urbana las parejas más similares en el CMH tenían más apareamientos con parejas extras y las parejas más fieles eran las que tenían CMH más diferentes.

Con el fin de determinar si las preferencias en la selección de parejas extras por parte de las hembras busca beneficios, específicamente buenos genes o genes compatibles, **Gohli et al.** (2013) estudiaron 19 especies de paseriformes con reconocida actividad promiscua en las hembras. Sus resultados evidenciaron que las especies más promiscuas tienen mayor diversidad en los intrones autosómicos. Además, el estudio más detallado de ocho especies de las familias Muscicapidae y Turdidae mostró que los alelos del exón 2 del CMH-IIB tienen una mayor diversidad, lo que sugiere una mayor capacidad de reconocer péptidos antigénicos. **Whittingham et al.** (2015) compararon si la diferencia en el color del plumaje de la máscara (ornamento) de *Geothlypis tricha* (Parulidae), variedad de Wisconsin, la cual presenta máscara negra, y la de New York, que tiene garganta amarilla, se asociaba a variaciones en el CMH. Sus resultados muestran que, aunque los machos de ambas variedades tienen ornamentos diferentes, las hembras prefirieron en sus apareamientos por fuera de la pareja social a machos con ornamentos más notorios y mayor variación en el CMH-II, lo que se relaciona con la resistencia a hemoparásitos. Recientemente, el grupo de Westerdahl (**Halupka et al.**, 2023) ha hecho notar que generalmente en las parejas sociales la selección es independiente del CMH, pues en este caso la selección está fuertemente influenciada por beneficios directos como la calidad del territorio, el rango social y la

capacidad de recolectar alimentos para las crías, lo que enmascara las señales para la selección basada en el CMH. Otra situación ocurre en los apareamientos extras donde no existen esas restricciones. Las cópulas extra-parejas pudieran compensar parcialmente la similitud del CMH con la pareja social. Para determinar si la similitud o disimilitud es importante en la selección de la pareja social o de la extra, estos investigadores (**Halupka et al.**, 2023) estudiaron durante seis años una población de *Acrocephalus scirpaceus* (Parulidae) y encontraron que las hembras que tenían polluelos de parejas extras presentaban una mayor similitud con el CMH de su pareja social que aquellas que no tenían polluelos de parejas extras. Estos resultados sugieren que cuando las parejas sociales tienen CMH similares, las hembras buscan parejas extras para aumentar la diversidad del CMH en su descendencia. Si la selección de pareja social no le permite a las hembras escoger los mejores genes, el apareamiento con parejas extras puede haber evolucionado como una estrategia de apareamiento alternativa para lograrlo (**Lindsay et al.**, 2019). Estos hallazgos, además, sugieren que las hembras tienen la capacidad de detectar tanto la similitud como la diferencia en el CMH. **Rekdal et al.** (2023) reportaron recientemente que las hembras de *L. svecica* con una pareja social de CMH similar tienden a no tener parejas extras cuando estos son jóvenes.

No todos los estudios han confirmado la asociación entre las EFP y el CMH. **Knafner et al.** (2012) estudiaron la diversidad de los genes CMH-IIβ1 en 50 parejas de *Spheniscus magellanicus* (pingüino de Magallanes) y no encontraron una selección de parejas desasortativas en cuanto al CMH. Sin embargo, en esta especie y en *Spheniscus humboldti* (pingüino de Humboldt) hay una gran diversidad en el CMH-I, pero no en el CMH-II, posiblemente debido a la existencia de varios loci CMH-I (**Sallaberry-Pincheira et al.**, 2016). En cuanto al impacto evolutivo de la poligamia, **D'Urban-Jackson et al.** (2017) han presentado evidencia de que en las especies playeras del género *Charadrius*, la poligamia retarda la divergencia poblacional debido a que la dispersión asociada a la poligamia facilita el flujo de genes y limita la divergencia poblacional.

En su conjunto, las investigaciones sobre las EFP sugieren que con las parejas sociales se obtienen beneficios directos (alimento, cuidado de polluelos) mientras que con parejas extras se obtienen beneficios indirectos (buenos genes y “fenotipos escondidos”) mediante la adquisición de genes complementarios para su descendencia, bien sea incrementando la heterocigocidad (del CMH) o evitando la endogamia.

Conclusiones

En esta revisión presentamos un panorama de las publicaciones realizadas en las últimas décadas sobre la relación entre la selección sexual en aves y el sistema inmune, enfatizando el papel del CMH, particularmente en especies en que la hembra selecciona la pareja y, en consecuencia, los genes que trasmite a su descendencia. Es importante anotar que las especies en que hay selección intrasexual, lo que ocurre principalmente entre machos, están por fuera del alcance de esta revisión. La **figura 5** resume el papel de los principales órganos, ornamentos, moléculas, genes y fenómenos involucrados en los complejos procesos asociados con la reproducción en las aves. Durante el periodo reproductivo, que incluye cortejo, cópula, anidación y cría de polluelos, los cambios hormonales afectan muchos aspectos morfológicos y fisiológicos en ambos sexos. Las hormonas sexuales acentúan los caracteres sexuales secundarios físicos y de comportamiento, afectan la cantidad y la calidad de la producción del aceite de acicalamiento producido por las glándulas uropigiales y modulan, diferencialmente, la respuesta inmune en machos y hembras. Mientras en los machos, generalmente los andrógenos disminuyen la respuesta inmune y los hace más propensos a infecciones de diferentes patógenos, en las hembras, por el contrario, los estrógenos y progestágenos tienen un efecto inmunopotenciador probablemente asociado con las defensas necesarias para enfrentar los patógenos en los nidos o en el alimento que dan a los polluelos (**Roved et al.**, 2017).

Como insistimos en la introducción, algunos de los cambios inducidos por la testos-

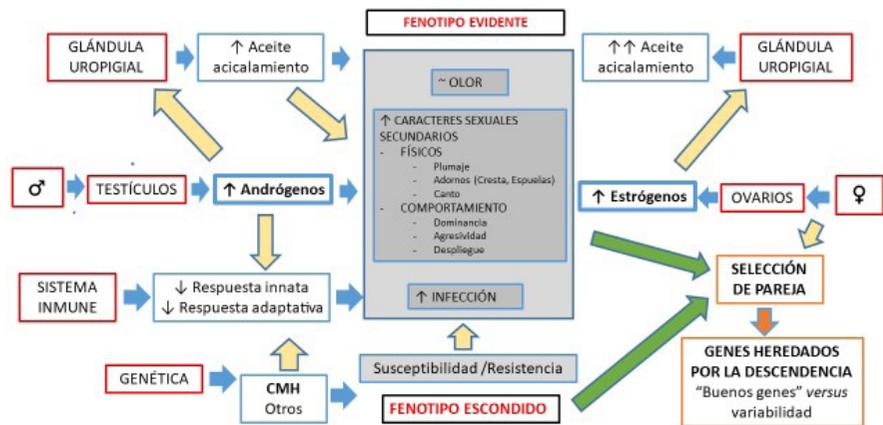


Figura 5. Modelo de los efectos de las hormonas sexuales producidas durante la estación reproductiva sobre los caracteres sexuales secundarios y el olor (Fenotipos Evidentes) y su relación con el CMH y otros genes involucrados en la respuesta inmune (Fenotipos Escondidos) en la selección de pareja por parte de las hembras y en la transmisión de genes a la descendencia.

terona durante el periodo reproductivo en los caracteres sexuales secundarios de los machos, que hemos denominado “fenotipo evidente”, tienen efectos en la selección intrasexual por competencia entre machos, pero también pueden ser atractivos sexuales para las hembras; sin embargo, no es claro cómo estos ornamentos, muchos de ellos con beneficios directos evidentes, pueden ser señales de la calidad de los genes con impacto adaptativo identificables por las hembras, que éstas transmitirían a la descendencia. Un candidato que cada vez acumula más evidencia es el olor, el cual podría desempeñar un papel fundamental como señal con información sobre el estado físico de la posible pareja, su parecido genético y la calidad de la respuesta inmune, como lo han compendiado recientemente Whittaker (2022) y Schubert *et al.* (2021). Un aspecto fascinante es el papel del CMH en la selección sexual por su significado evolutivo en la resistencia y propensión a diferentes patógenos, como se ha demostrado en muchas especies de aves (Folstad & Karter, 1992; Hamilton & Zuk, 1982; Roved *et al.*, 2017). Sin embargo, ni los genes, ni los productos del CMH, ni otros sistemas genéticos asociados a la respuesta inmune, pueden ser identificados directamente por los sentidos, de ahí que los hayamos denominado “fenotipo escondido”; por ello, las hembras deben reconocerlos indirectamente por su asociación con algunos de los caracteres físicos evidentes que hemos mencionado (Mougeot *et al.*, 2004; Verhulst *et al.*, 1999; Von Schantz *et al.*, 1997) o por el olor (Schubert *et al.*, 2021; Whittaker, 2022).

Como lo ha propuesto Penn (2002), las preferencias de apareamiento basadas en el CMH traen, por lo menos, dos beneficios adaptativos indirectos no excluyentes: aumentar la resistencia de la progenie a las infecciones, que es una ventaja de la heterocigocidad (hipótesis del parasitismo) y evitar los apareamientos entre parientes (hipótesis de evasión de la endogamia). Ambos beneficios son evidentes en el caso de las relaciones con parejas sexuales diferentes a las parejas sociales. Estas EPF son muy frecuentes, tanto en aves no paseriformes como en las paseriformes, y ocurren principalmente cuando el CMH de la pareja social es parecido, lo que lleva a las hembras a buscar otra pareja con CMH diferente que aumente la heterocigocidad de la descendencia, con el beneficio indirecto de una mejor capacidad de identificar y reaccionar en contra de un mayor número de potenciales patógenos (Colegrave *et al.*, 2002; Lindsay *et al.*, 2019).

Además de la selección de parejas previa a la cópula, en la cual los caracteres sexuales secundarios y el olor parecen ser determinantes, hay evidencia cada vez más sólida de la existencia de selección críptica posterior a la cópula en algunas especies, que, en el caso de los machos, estaría dada por una mayor cantidad o mejor calidad del esperma

(Gillingham *et al.*, 2009), en tanto que en las hembras la selección positiva o negativa del espermatozoides ocurriría dentro del aparato genital (Lovlie *et al.*, 2013) o por la transferencia pasiva de anticuerpos a los huevos (Saino *et al.*, 2014).

Para finalizar, el estudio de estos complejos fenómenos requiere una aproximación multidisciplinaria que incluye a ornitólogos, inmunólogos, inmunogenetistas, biólogos evolutivos, bioquímicos, etólogos y ecólogos, entre otros. La presente revisión aspira a plantear un desafío y una invitación al estudio multidisciplinario de los complejos y fascinantes fenómenos de la reproducción aviar en el país con la mayor diversidad de aves del planeta.

Agradecimientos

A Juan Luis Parra (Grupo de Ecología y Evolución de Vertebrados, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia) por su lectura crítica y aportes al manuscrito, a Cesar Ospina por su estímulo y a Sally Station por la preparación del resumen en inglés.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- Abbas, A K., Litchamn, A H., Pillai, S. (2018). *Celliular and molecular Immunology*. Elsevier Inc.
- Abplanalp, H., Sato, K., Napolitano, D., Reid, J. (1992). Reproductive Performance of Inbred Congenic Leghorns Carrying Different Haplotypes for the Major Histocompatibility Complex. *Poultry Science*, 71(1), 9-17. <https://doi.org/10.3382/ps.0710009>
- Alves Soares, T., Caspers, B. A., Loos H. M. (2024). Volatile organic compounds in preen oil and feathers – a review. *Biological Reviews*. <https://doi.org/10.1111/brv.13059>
- Amo, L., Amo-de Paz, G., Kabbert, J., Machordom, A. (2022). House sparrows do not exhibit a preference for the scent of potential partners with different MHC-I diversity and genetic distances. *PLOS ONE*, 17(12), e0278892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278892>
- Amo, L., López-Rull, I. (2023). Zebra Finch Females Can Assess Male Quality via Olfaction. *Preprints*. <https://www.preprints.org/manuscript/202305.2241/v1>
- Arct, A., Drobnik, S. M., Podmokla, E., Gustafson, L., Cichoń, M. (2013). Benefits of extra-pair mating may depend on environmental conditions—an experimental study in the blue tit (*Cyanistes caeruleus*). *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 67(11), 1809-1815. <https://doi.org/10.1007/s00265-013-1588-4>
- Ardia, D. R. (2005). Cross-fostering reveals an effect of spleen size and nest temperatures on immune responses in nestling European starlings. *Oecologia*, 145(2), 326-333. <https://doi.org/10.1007/s00442-005-0120-6>
- Balakrishnan, C. N., Ekblom, R., Völker, M., Westerdahl, H., Godinez, R., Kotkiewicz, H., Burt, DW., Graves, T., Griffin, DK., Warren, WC., Edwards, S. V. (2010). Gene duplication and fragmentation in the zebra finch major histocompatibility complex. *BMC Biology*, 8(1), 29. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-29>
- Bethanne-Zelano, Scott V., Edwards. (2002). An MHC Component to Kin Recognition and Mate Choice in Birds: Predictions, Progress, and Prospects. *The American Naturalist*, 160(S6), S225-S237. <https://doi.org/10.1086/342897>
- Bjorkman, P. J. (2006). Finding the groove. *Nature Immunology*, 7(8), 787-789. <https://doi.org/10.1038/ni0806-787>
- Bollmer, J. L., Dunn, P. O., Whittingham, L. A., Wimpee, C. (2010). Extensive MHC class II B gene duplication in a passerine, the common yellowthroat (*Geothlypis trichas*). *Journal of Heredity*, 101(4), 448-460. <https://doi.org/10.1093/jhered/esq018>
- Bonadonna, F., Sanz-Aguilar, A. (2012). Kin recognition and inbreeding avoidance in wild birds: the first evidence for individual kin-related odour recognition. *Animal Behaviour*, 84(3), 509-513. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2012.06.014>
- Bonforte R. J., Topilsky M., Siltzbach L. E., Glade P. R. (1972). Phytohemagglutinin skin test: a possible in vivo measure of cell-mediated immunity. *Journal of Pediatrics*, 81(4), 775-781. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80101-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80101-X)
- Bonneaud, C., Chastel, O., Federici, P., Westerdahl, H., Sorci, G. (2006). Complex MHC-based

- mate choice in a wild passerine. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273 (1590), 1111-1116. <https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3325>
- Bonneaud, C., Mazuc, J., Chastel, O., Westerdahl, H., Sorci, G.** (2004). Terminal Investment Induced by Immune Challenge and Fitness Traits Associated with Major Histocompatibility Complex in the House Sparrow. *Evolution*, 58(12), 2823-2830. <http://www.jstor.org/stable/3449435>
- Bonneaud, C., Mazuc, J., González, G., Haussy, C., Chastel, O., Faivre, B., Sorci, G.** (2003). Assessing the cost of mounting an immune response. *The American Naturalist*, 161(3), 367-379. <https://doi.org/10.1086/346134>.
- Bonneaud, C., Sorci, G., Morin, V., Westerdahl, H., Zoorob, R., Wittzell, H.** (2004). Diversity of MHC class I and IIB genes in house sparrows (*Passer domesticus*). *Immunogenetics*, 55(12), 855-865. <https://doi.org/10.1007/s00251-004-0648-3>
- Boyse, E. A.** (1986). HLA and the chemical senses. *Human Immunology*, 15(4), 391-395. [https://doi.org/10.1016/0198-8859\(86\)90016-9](https://doi.org/10.1016/0198-8859(86)90016-9)
- Briles, W., McGibbon, W., Irwin, M.** (1950). On multiple alleles effecting cellular antigens in the chicken. *Genetics*, 35(6), 633. <https://eurekamag.com/research/013/778/013778886.php>.
- Briles, W. E., Stone, H. A., Cole, R. K.** (1977). Marek's Disease: Effects of B Histocompatibility Alloalleles in Resistant and Susceptible Chicken Lines. *Science*, 195(4274), 193-195. <https://doi.org/10.1126/science.831269>
- Caspers, B., Gagliardo, A., Krause, E. T.** (2015). Impact of kin odour on reproduction in zebra finches. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 69, 1827-1833. <https://doi.org/10.1007/s00265-015-1995-9>
- Colegrave, N., Kotiaho, J. S., Tomkins, J. L.** (2002). Mate choice or polyandry: reconciling genetic compatibility and good genes sexual selection. *Evolutionary Ecology Research*, 4, 911-917. <https://www.semanticscholar.org/paper/Mate-choice-or-polyandry%3A-reconciling-genetic-and-Colegrave-Kotiaho/12a5ca143204d2597b4bd69985efe4d09cca6b0b>
- Cooper, M. D., Peterson, R. D. A., Good, R. A.** (1965). Delineation of the Thymic and Bursal Lymphoid Systems in the Chicken. *Nature*, 205(4967), 143-146. <https://doi.org/10.1038/205143a0>
- D'Urban-Jackson, J., dos Remedios, N., Maher, K. H., Zefania, S., Haig, S., Oyler-McCance, S., Blomqvist, D., Burke, T., Bruford, M. W., Székely, T., Küpper, C.** (2017). Polygamy slows down population divergence in shorebirds. *Evolution*, 71(5), 1313-1326. <https://doi.org/10.1111/evo.13212>
- Dandine-Roulland, C., Laurent, R., Dall'Ara, I., Toupance, B., Chaix, R.** (2019). Genomic evidence for MHC disassortative mating in humans. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 286(1899), 20182664. <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.2664>
- Daniel, J. Y., Vignon, F., Assenmacher, I., Rochefort, H.** (1977). Evidence of androgen and estrogen receptors in the preen gland of male ducks. *Steroids*, 30(5), 703-709. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(77\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0039-128x(77)90059-9)
- Delany, M., Robinson, C., Goto, R., Miller, M.** (2009). Architecture and Organization of Chicken Microchromosome 16: Order of the NOR, MHC-Y, and MHC-B Subregions. *The Journal of Heredity*, 100, 507-514. <https://doi.org/10.1093/jhered/esp044>
- Drews, A., Strandh, M., Råberg, L., Westerdahl, H.** (2017). Expression and phylogenetic analyses reveal paralogous lineages of putatively classical and non-classical MHC-I genes in three sparrow species (*Passer*). *BMC Evolutionary Biology*, 17, 152. <https://doi.org/10.1186/s12862-017-0970-7>
- Drews, A., Westerdahl, H.** (2019). Not all birds have a single dominantly expressed MHC-I gene: Transcription suggests that siskins have many highly expressed MHC-I genes. *Scientific Reports*, 9(1), 19506. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55800-9>
- Folstad, I., Karter, A. J.** (1992). Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *The American Naturalist*, 139(3), 603-622.
- Foo, Y. Z., Rhodes, G., Simmons, L.** (2016). The effects of sex hormones on immune function: A meta-analysis. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 92, 551-571. <https://doi.org/10.1111/brv.12243>
- Fossøy, F., Johnsen, A., Lifjeld, J. T.** (2008). Multiple genetic benefits of female promiscuity in a socially monogamous passerine. *Evolution*, 62(1), 145-156. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2007.00284.x>
- Freeman-Gallant, C., Meguerdichian, M., Wheelwright, N., Sollecito, S.** (2003). Social pairing

- and female mating fidelity predicted by restriction fragment length polymorphism similarity at the major histocompatibility complex in a songbird. *Molecular Ecology*, 12, 3077-3083. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294X.2003.01968.x>
- Fulton, J. E., McCarron, A. M., Lund, A. R., Pinegar, K. N., Wolc, A., Chazara, O., Bed'Hom, B., Berres, M., Miller, M. M.** (2016). A high-density SNP panel reveals extensive diversity, frequent recombination and multiple recombination hotspots within the chicken major histocompatibility complex B region between BG2 and CD1A1. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0181-x>
- Futuyma, D. J.** (2021). *How birds evolve: what science reveals about their origins, lives, and diversity*. Princeton University Press.
- Garvin, J. C., Abroe, B., Pedersen, M. C., Dunn, P. O., Whittingham, L. A.** (2006). Immune response of nestling warblers varies with extra-pair paternity and temperature. *Molecular Ecology*, 15(12), 3833-3840. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2006.03042.x>
- Gilles, M., Fokkema, R. W., Korsten, P., Caspers, B. A., Schmoll, T.** (2024). Preen oil composition of Pied Flycatchers is similar between partners but differs between sexes and breeding stages. *Ibis*, 166(1), 171-186. <https://doi.org/10.1111/ibi.13246>
- Gillingham, M. A., Richardson, D. S., Løvlie, H., Moynihan, A., Worley, K., Pizzari, T.** (2009). Cryptic preference for MHC-dissimilar females in male red junglefowl, *Gallus gallus*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 276(1659), 1083-1092. <https://doi.org/10.1098/rspb.2008.1549>
- Glick, B., Chang, T. S., Jaap, R. G.** (1956). The Bursa of Fabricius and Antibody Production. *Poultry Science*, 35(1), 224-225. <https://doi.org/10.3382/ps.0350224>
- Gohli, J., Anmarkrud, J. A., Johnsen, A., Kleven, O., Borge, T., Lifjeld, J. T.** (2013). Female promiscuity is positively associated with neutral and selected genetic diversity in passerine birds. *Evolution*, 67(5), 1406-1419. <https://doi.org/10.1111/evo.12045>
- Gould, S. J.** (1985). *La Sonrisa del flamenco. Reflexiones sobre historia natural*. Traducción Antonio Resinas. Crítica. Barcelona. España ISBN 978-84-8432-564-2
- Griffith, S. C., Owens, I. P. F., Thuman, K. A.** (2002). Extra pair paternity in birds: a review of interspecific variation and adaptive function. *Molecular Ecology*, 11(11), 2195-2212. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294X.2002.01613.x>
- Hagelin, J.** (2009). Bird odors and other chemical substances: A defense mechanism or overlooked mode of intraspecific communication? *The Auk*, 124, 741-761. [https://doi.org/10.1642/0004-8038\(2007\)124\[741:BOAOC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1642/0004-8038(2007)124[741:BOAOC]2.0.CO;2)
- Halupka, L., O'Connor, E., Strandh, M., Sztwiertnia, H., Klimczuk, E., Hasselquist, D., Westerdahl, H.** (2023). Female reed warblers in social pairs with low MHC dissimilarity achieve higher MHC compatibility through random extra-pair matings. *bioRxiv*, 2023.2004.2017.537178. <https://doi.org/10.1101/2023.04.17.537178>
- Hamal, K. R., Burgess S., Pevzner I. Y., Erf G. F.** (2006), Maternal Antibody Transfer from Dams to Their Egg Yolks, Egg Whites, and Chicks in Meat Lines of Chickens. *Poultry Science* 85, 1364-1372. <https://doi.org/10.1093/ps/85.8.1364>
- Hamilton, W. D., Zuk, M.** (1982). Heritable True Fitness and Bright Birds: A Role for Parasites? *Science*, 218(4570), 384-387. <https://doi.org/10.1126/science.7123238>
- Hanssen, S. A., Folstad, I., Erikstad, K. E.** (2003). Reduced Immunocompetence and Cost of Reproduction in Common Eiders. *Oecologia*, 136 (3), 457-464. <http://www.jstor.org/stable/4223696>
- Hasselquist, D.** (2007). Comparative immunoeology in birds: hypotheses and tests. *Journal of Ornithology*, 148(2), 571-582. <https://doi.org/10.1007/s10336-007-0201-x>
- Hasselquist, D., Sherman, P.** (2001). Social mating system and extrapair fertilization in passerine birds. *Behavioral Ecology*, 12, 457-466. <https://doi.org/10.1093/beheco/12.4.457>
- He, K., Liang, C.-h., Zhu, Y., Dunn, P., Zhao, A., Minias, P.** (2022). Reconstructing Macroevolutionary Patterns in Avian MHC Architecture With Genomic Data. *Frontiers in Genetics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.823686>
- He, K., Minias, P., Dunn, P. O.** (2020). Long-Read Genome Assemblies Reveal Extraordinary Variation in the Number and Structure of MHC Loci in Birds. *Genome Biology and Evolution*, 13(2), evaa270. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa270>
- Hoover, B., Alcaide, M., Jennings, S., Sin, S. Y. W., Edwards, S. V., Nevitt, G. A.** (2018). Ecology can inform genetics: Disassortative mating contributes to MHC polymorphism in Leach's storm-petrels (*Oceanodroma leucorhoa*). *Molecular Ecology*, 27(16), 3371-3385. <https://doi.org/10.1111/mec.14801>

- Johnsen, A., Andersen, V., Sunding, C., Lifjeld, J. T.** (2000). Female bluethroats enhance offspring immunocompetence through extra-pair copulations. *Nature*, 406(6793), 296-299. <https://doi.org/10.1038/35018556>
- Jones, A. G. & Ratterman, N. L.** (2009). Mate choice and sexual selection: What have we learned since Darwin? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(supplement 1), 10001-10008. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901129106>
- Kamiya, T., O'Dwyer, K., Westerdahl, H., Senior, A., Nakagawa, S.** (2014). A quantitative review of MHC-based mating preference: the role of diversity and dissimilarity. *Molecular Ecology*, 23 (21), 5151-5163. <https://doi.org/10.1111/mec.12934>
- Kaufman, J.** (2013). Antigen processing and presentation: evolution from a bird's eye view. *Molecular Immunology*, 55(2), 159-161. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.030>
- Kaufman, J., Milne, S., Göbel, T. W. F., Walker, B. A., Jacob, J. P., Auffray, C., Zoorob, R., Beck, S.** (1999). The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature*, 401(6756), 923-925. <https://doi.org/10.1038/44856>
- Klein, J.** (1986). *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. John Wiley & Son.
- Koch, M., Camp, S., Collen, T., Avila, D., Salomonsen, J., Wallny, H.-J., van Hateren, A., Hunt, L., Jacob, J.P., Johnston, F., Marston, D.A., Shaw, I., Dunbar, P.R., Cerundolo, V., Jones, E.Y., Kaufman, J.** (2007). Structures of an MHC Class I Molecule from B21 Chickens Illustrate Promiscuous Peptide Binding. *Immunity*, 27(6), 885-899. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.11.007>
- Lakshmanan, N., Gavora, J., Lamont, S.** (1997). Major Histocompatibility Complex Class II DNA Polymorphisms in Chicken Strains Selected for Marek's Disease Resistance and Egg Production or for Egg Production Alone. *Poultry Science*, 76, 1517-1523. <https://doi.org/10.1093/ps/76.11.1517>
- Landry, C., Garant, D., Duchesne, P., Bernatchez, L.** (2001). 'Good genes as heterozygosity': the major histocompatibility complex and mate choice in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 268(1473), 1279-1285. <https://doi.org/10.1098/rspb.2001.1659>
- Leclaire, S., Strandh, M., Mardon, J., Westerdahl, H., Bonadonna, F.** (2017). Odour-based discrimination of similarity at the major histocompatibility complex in birds. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 284. <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.2466>
- Leclaire, S., van Dongen, W. F. D., Voccia, S., Merkling, T., Ducamp, C., Hatch, S. A., Blanchard, P., Danchin, E., Wagner, R. H.** (2014). Teen secretions encode information on MHC similarity in certain sex-dyads in a monogamous seabird. *Scientific Reports*, 4(1), 6920. <https://doi.org/10.1038/srep06920>
- Lifjeld, J. T., Gohli, J., Albrecht, T., Garcia-del-Rey, E., Johannessen, L. E., Kleven, O., Marki, P.Z., Omotoriogun, T.C., Rowe, M., Johnsen, A.** (2019). Evolution of female promiscuity in Passerides songbirds. *BMC Evolutionary Biology*, 19(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12862-019-1493-1>
- Lifjeld, J. T. & Robertson, R. J.** (1992). Female control of extra-pair fertilization in tree swallows. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 31(2), 89-96. <https://doi.org/10.1007/BF00166341>
- Lindsay, W. R., Andersson, S., Bererhi, B., Höglund, J., Johnsen, A., Kvarnemo, C., Leder, E.H., Lifjeld, J.T., Nannes, C.E., Olsson, M., Parker, G.A., Pizzari, T., Qvarnström, A., Safran, R.J., Svensson, O., Edwards, S. V.** (2019). Endless forms of sexual selection. *PeerJ*, 7, e7988. <https://doi.org/10.7717/peerj.7988>
- Lovette, Irving J.; Fitzpatrick, John W.** (eds). (2016). *Handbook of bird biology*. Cornell Laboratory of Ornithology. (3rd ed.). John Wiley & Sons, Ltd.
- Lovlie, H., Gillingham, M., Worley, K., Pizzari, T., Richardson, D.** (2013). Cryptic female choice favours sperm from major histo-compatibility complex-dissimilar males. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 280, 20131296. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1296>
- Mellinger, S., Stervander, M., Lundberg, M., Drews, A., Westerdahl, H.** (2023). Improved haplotype resolution of highly duplicated MHC genes in a long-read genome assembly using MiSeq amplicons. *PeerJ*, 11, e15480. <https://doi.org/10.7717/peerj.15480>
- Merha N.K.** (Ed) (2010). *The HLA complex in biology and medicine. A resource book*. New Delhi, India. Jaypee Brothers Medical Publishers (p) Ltd.
- Mihailova, M., Berg, M. L., Buchanan, K. L., Bennett, A.T.D.** (2014). Odour-based discrimination of subspecies, species and sexes in an avian species complex, the crimson rosella. *Animal Behaviour*, 95, 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.07.012>

- Miller, M. M., Goto, R., Bernot, A., Zoorob, R., Auffray, C., Bumstead, N., Briles, W. E.** (1994). Two Mhc class I and two Mhc class II genes map to the chicken Rfp-Y system outside the B complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(10), 4397-4401. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.10.4397>
- Miller, M. M., Robinson, C. M., Abernathy, J., Goto, R. M., Hamilton, M. K., Zhou, H., Delany, M. E.** (2013). Mapping Genes to Chicken Microchromosome 16 and Discovery of Olfactory and Scavenger Receptor Genes Near the Major Histocompatibility Complex. *Journal of Heredity*, *105*(2), 203-215. <https://doi.org/10.1093/jhered/est091>
- Miller, M. M. & Taylor, R. L.** (2016). Brief review of the chicken Major Histocompatibility Complex: the genes, their distribution on chromosome 16, and their contributions to disease resistance. *Poultry Science*, *95*(2), 375-392. <https://doi.org/10.3382/ps/pev379>
- Minias, P., He, K., Dunn, P. O.** (2021). The strength of selection is consistent across both domains of the MHC class I peptide-binding groove in birds. *BMC Ecology and Evolution*, *21*(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12862-021-01812-x>
- Minias, P., Pikus, E., Whittingham, L. A., Dunn, P. O.** (2018a). Evolution of Copy Number at the MHC Varies across the Avian Tree of Life. *Genome Biology and Evolution*, *11*(1), 17-28. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy253>
- Minias, P., Pikus, E., Whittingham, L. A., Dunn, P. O.** (2018b). A global analysis of selection at the avian MHC. *Evolution*, *72* (6), 1278-1293. <https://doi.org/10.1111/evo.13490>
- Minias, P., Whittingham, L. A., Dunn, P. O.** (2017). Coloniality and migration are related to selection on MHC genes in birds. *Evolution*, *71*(2), 432-441.
- Mougeot, F., Irvine, J. R., Seivwright, L., Redpath, S. M., Piertney, S.** (2004). Testosterone, immunocompetence, and honest sexual signaling in male red grouse. *Behavioral Ecology*, *15* (6), 930-937. <https://doi.org/10.1093/beheco/arih087>
- O'Connor, E. A., Westerdahl, H., Burri, R., Edwards, S. V.** (2019). Avian MHC Evolution in the Era of Genomics: Phase 1.0. *Cells*, *8*(10), 1152. <https://doi.org/10.3390/cells8101152>
- Painter, C. A. & Stern, L. J.** (2012). Conformational variation in structures of classical and non-classical MHCII proteins and functional implications. *Immunological Reviews*, *250*(1), 144-157. <https://doi.org/10.1111/imr.12003>
- Penn, D.** (2002). The Scent of Genetic Compatibility: Sexual Selection and the Major Histocompatibility Complex. *Ethology*, *108*, 1-21. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0310.2002.00768.x>
- Penn, D. & Potts, W.** (1998). MHC-disassortative mating preferences reversed by cross-fostering. *Proceedings Biological Society*, *265*(1403), 1299-1306. PM:9718737
- Penn, D. J. & Potts, W. K.** (1999). The Evolution of Mating Preferences and Major Histocompatibility Complex Genes. *The American Naturalist*, *153*(2), 145-164. <https://doi.org/10.1086/303166>
- Peters, A., Astheimer, L. B., Boland, C. R. J., Cockburn, A.** (2000). Testosterone is involved in acquisition and maintenance of sexually selected male plumage in superb fairy-wrens, *Malurus cyaneus*. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *47*(6), 438-445. <https://doi.org/10.1007/s002650050688>
- Petrie, M. & Kempnaers, B.** (1998). Extra-pair paternity in birds: explaining variation between species and populations. *Trends in Ecology & Evolution*, *13*(2), 52-58. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(97\)01232-9](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(97)01232-9)
- Pikus, E., Dunn, P. O., Minias, P.** (2022). High MHC diversity confers no advantage for phenotypic quality and reproductive performance in a wild bird. *Journal of Animal Ecology*, *91*(8), 1707-1718. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13737>
- Pineaux, M., Blanchard, P., Ribeiro, L., Hatch, S. A., Leclaire, S.** (2023). *A Gull Species Recognizes MHC-II Diversity and Dissimilarity Using Odor Cues*. Paper presented at the Chemical Signals in Vertebrates 15. <https://hal.science/hal-03918940>.
- Pink, J. R. L., Droege, W., Hála, K., Miggiano, V. C., Ziegler, A.** (1977). A three-locus model for the chicken major histocompatibility complex. *Immunogenetics*, *5*(1), 203-216. <https://doi.org/10.1007/BF01570477>
- Potts, W. K. & Wakeland, E. K.** (1993). Evolution of MHC genetic diversity: a tale of incest, pestilence and sexual preference. *Trends in Genetics*, *9*(12), 408-412. [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(93\)90103-O](https://doi.org/10.1016/0168-9525(93)90103-O)
- Rekdal, S. L., Anmarkrud, J. A., Lifjeld, J. T., Johnsen, A.** (2023). Do female bluethroats without extra-pair offspring have more MHC-compatible social mates? *Behavioral Ecology and Sociobiology*, *77*(3), 36. <https://doi.org/10.1007/s00265-023-03311-z>
- Ren, L., Yang, Z., Wang, T., Sun, Y., Guo, Y., Zhang, Z., Fei, J., Bao, Y., Qin, T., Wang, J., Huang, Y., Hu, X., Zhao, Y., Li, N.** (2011). Characterization of the MHC class II α -chain gene in ducks. *Immunogenetics*, *63* (10), 667-678. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0545-5>

- Ribatti, D., Crivellato, E., Vacca, A.** (2006). The contribution of Bruce Glick to the definition of the role played by the bursa of Fabricius in the development of the B cell lineage. *Clinical and Experimental Immunology*, 145(1), 1-4.
- Richardson, D. S., Komdeur, J., Burke, T., Von Schantz, T.** (2005). MHC-based patterns of social and extra-pair mate choice in the Seychelles warbler. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 272(1564), 759-767. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.3028>.
- Ridley, M.** (2000). *Mendel's Demon: Gene justice and the complexity of life*. Phoenix.
- Roved, J., Westerdahl, H., Hasselquist, D.** (2017). Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and Behavior*, 88, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017>
- Saino, N., Romano, M., Rubolini, D., Caprioli, M., Costanzo, A., Canova, L., Møller, A. P.** (2014). Melanic coloration differentially predicts transfer of immune factors to eggs with daughters or sons. *Behavioral Ecology*, 25(5), 1248-1255. <https://doi.org/10.1093/beheco/aru112>
- Sallaberry-Pincheira, N., González-Acuña, D., Padilla, P., Dantas, G. P. M., Luna-Jorquera, G., Frere, E., Valdés-Velásquez, A., Vianna, J. A.** (2016). Contrasting patterns of selection between MHC I and II across populations of Humboldt and Magellanic penguins. *Ecology and Evolution*, 6(20), 7498-7510. <https://doi.org/10.1002/ece3.2502>
- Salomonsen, J., Marston, D., Avila, D., Bumstead, N., Johansson, B., Juul-Madsen, H., Olsen, G.D., Riegert P., Skjødt, K., Vainio O., Wiles, M.V., Kaufman, J.** (2003). The properties of the single chicken MHC classical class II α chain (B-LA) gene indicate an ancient origin for the DR/E-like isotype of class II molecules. *Immunogenetics*, 55(9), 605-614. <https://doi.org/10.1007/s00251-003-0620-7>
- Sato, K., Abplanalp, H., Napolitano, D., Reid, J.** (1992). Effects of Heterozygosity of Major Histocompatibility Complex Haplotypes on Performance of Leghorn Hens Sharing a Common Inbred Background. *Poultry Science*, 71(1), 18-26. <https://doi.org/10.3382/ps.0710018>
- Schat, K. A.** (1994). Cell-mediated immune effector functions in chickens. *Poultry Science*, 73(7), 1077-1081. <https://doi.org/10.3382/ps.0731077>
- Schierman, L. W. & Nordskog, A. W.** (1961). Relationship of Blood Type to Histocompatibility in Chickens. *Science*, 134(3484), 1008-1009. <https://doi.org/10.1126/science.134.3484.1008>
- Schubert, N., Nichols, H., Winternitz, J.** (2021). How can the MHC mediate social odor via the microbiota community? A deep dive into mechanisms. *Behavioral Ecology*, 32, 359-373. <https://doi.org/10.1093/beheco/abab004>
- Sepil, I., Lachish, S., Sheldon, B. C.** (2013). MHC-linked survival and lifetime reproductive success in a wild population of great tits. *Molecular Ecology*, 22(2), 384-396. <https://doi.org/10.1111/mec.12123>
- Sharma, J. M. & Tizard, I.** (1984). Avian cellular immune effector mechanisms - A review. *Avian Pathology*, 13 (3), 357-376. <https://doi.org/10.1080/03079458408418541>
- Sin, S. Y. W., Cloutier, A., Nevitt, G., Edwards, S. V.** (2022). Olfactory receptor subgenome and expression in a highly olfactory procellariiform seabird. *Genetics*, 220 (2), iyab210. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab210>
- Slade, J. W. G., Watson, M. J., Kelly, T. R., Gloor, G. B., Bernardis, M. A., MacDougall-Shackleton, E. A.** (2016). Chemical composition of preen wax reflects major histocompatibility complex similarity in songbirds. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 283 (1842), 20161966. <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.1966>
- Sommer, S.** (2005). The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. *Front Zool.*, 2, 16. <https://doi.org/10.1186/1742-9994-2-16>.
- Spottiswoode, C. & Møller, A. P.** (2004). Extrajoint paternity, migration, and breeding synchrony in birds. *Behavioral Ecology*, 15(1), 41-57. <https://doi.org/10.1093/beheco/arg100>
- Stapleton, M. K., Kleven, O., Liffeld, J. T., Robertson, R. J.** (2007). Female tree swallows (*Tachycineta bicolor*) increase offspring heterozygosity through extrajoint mating. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 61(11), 1725-1733. <https://doi.org/10.1007/s00265-007-0404-4>
- Strandh, M., Westerdahl, H., Pontarp, M., Canbäck, B., Dubois, M.-P., Miquel, C., Taberlet, P., Bonadonna, F.** (2012). Major histocompatibility complex class II compatibility, but not class I, predicts mate choice in a bird with highly developed olfaction. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1746), 4457-4463. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.1562>
- Verhulst, S., Dieleman, S. J., Parmentier, H. K.** (1999). A tradeoff between immunocompetence and sexual ornamentation in domestic fowl. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(8), 4478-4481. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4478>

- Von Schantz, T., Wittzell, H., Bose, N., Grahn, M., Persson, K. (1996). MHC genotype and male ornamentation: genetic evidence for the Hamilton-Zuk model. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 263(1368), 265-271. <https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0041>
- Von Schantz, T., Wittzell, H., Göransson, G., Grahn, M. (1997). Mate choice, male condition-dependent ornamentation and MHC in the pheasant. *Hereditas*, 127 (1-2), 133-140. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1997.t01-1-00133.x>
- Wedekind, C. & Folstad, I. (1994). Adaptive or Nonadaptive Immunosuppression by Sex Hormones? *The American Naturalist*, 143 (5), 936-938. <http://www.jstor.org/stable/2462885>
- Wedekind, C. & Penn, D. (2000). MHC genes, body odours, and odour preferences. *Nephrology Dialysis and Transplantation*, 15(9), 1269-1271. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.9.1269>
- Westerdahl, H. (2007). Passerine MHC: genetic variation and disease resistance in the wild. *Journal of Ornithology*, 148(2), 469-477. <https://doi.org/10.1007/s10336-007-0230-5>
- Whittaker, D., Rosvall, K., Slowinski, S., Soini, H., Novotny, M., Ketterson, E. (2018). Songbird chemical signals reflect uropygial gland androgen sensitivity and predict aggression: implications for the role of the periphery in chemosignaling. *Journal of Comparative Physiology A*, 204. <https://doi.org/10.1007/s00359-017-1221-5>
- Whittaker, D. J. (2022). *The secret perfume of the birds: uncovering the science of avian scent*. Johns Hopkins University Press.
- Whittaker, D. J., Dapper, A. L., Peterson, M. P., Atwell, J. W., Ketterson, E. D. (2012). Maintenance of MHC Class IIB diversity in a recently established songbird population. *Journal of avian biology*, 43 (2), 109-118. <https://doi.org/10.1111/j.1600-048X.2012.05504.x>
- Whittaker, D. J. & Hagelin, J. C. (2021). Female-Based Patterns and Social Function in Avian Chemical Communication. *Journal of Chemical Ecology*, 47 (1), 43-62. <https://doi.org/10.1007/s10886-020-01230-1>
- Whittaker, D. J., Slowinski, S. P., Greenberg, J. M., Alian, O., Winters, A. D., Ahmad, M. M., Burrell, M.J.E., Soin, H.A., Novotny M.V., Ketterson, E.D., Theis, K. R. (2019). Experimental evidence that symbiotic bacteria produce chemical cues in a songbird. *Journal of Experimental Biology*, 222 (20), jeb202978. <https://doi.org/10.1242/jeb.202978>
- Whittaker, D. J., Soini, H. A., Gerlach, N. M., Posto, A. L., Novotny, M. V., Ketterson, E. D. (2011). Role of testosterone in stimulating seasonal changes in a potential avian chemosignal. *Journal of Chemical Ecology*, 37, 1349-1357. <https://doi.org/10.1007/s10886-011-0050-1>
- Whittingham, L. A., Freeman-Gallant, C. R., Taff, C. C., Dunn, P. O. (2015). Different ornaments signal male health and MHC variation in two populations of a warbler. *Molecular Ecology*, 24(7), 1584-1595. <https://doi.org/10.1111/mec.13130>
- Yamazaki, K., Beauchamp, G. K., Curran, M., Bard, J., Boyse, E. A. (2000). Parent-progeny recognition as a function of MHC odortype identity. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 97(19), 10500-10502. <https://doi.org/10.1073/pnas.180320997>
- Yu, C. Y., Yang, Z., Blanchong, C. A., Miller, W. (2000). The human and mouse MHC class III region: a parade of 21 genes at the centromeric segment. *Immunology Today*, 21(7), 320-327. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01664-9](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01664-9)
- Ziegler, A., Kentenich, H., Uchanska-Ziegler, B. (2005). Female choice and the MHC. *Trends in Immunology*, 26 (9), 496-502. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.07.003>
- Zinkernagel, R. M. & Doherty, P. C. (1997). The discovery of MHC restriction. *Immunology Today*, 18 (1), 14-17. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(97\)80008-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(97)80008-4)