

Patogeeni-isäntä-vuorovaikutukset ja niiden genomiikka bakteerien
ja eläinten välillä.

Paavo Korpelainen

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma, genetiikka

Oulun yliopisto

Marraskuu 2019

Sisällys

1. Johdanto.....	3
2. Patogeeni-isäntä-vuorovaikutusten mekanismit.....	6
2.1 Bakteerien luokittelu.....	6
2.2 Patogeeniset bakteerit ja toksiinit.....	8
2.3 Selkärankaisten immuunipuolustus.....	8
3. Virulenssin, patogeenisuuden ja puolustuksen genomiikka.....	11
3.1 Patogeenisuusaarekkeet ja horisontaalinen geeninsiirtymä.....	11
3.2 Puolustuksen genomiikka: TIR, TLR ja IL-1.....	12
3.3 MHC.....	13
4. Evolutiivinen kilpavarustelu patogeeni-isäntä-vuorovaikutuksissa.....	15
4.1 Valinta ja fitness.....	15
4.2 Puhdistava eli negatiivinen valinta.....	15
4.3 Positiivinen valinta.....	16
4.4 Tasapainottava valinta.....	16
4.5 Populaation syklisyys ja punainen kuningatar.....	17
5. Yhteenveto.....	20
6. Lähteet.....	22

1. Johdanto

Mikrobit, kuten bakteerit ja virukset, ovat tunnettuja nopeasta evoluutionopeudestaan, minkä mahdollistavat suuret populaatiokoot ja mutaationopeus. Tämä nopeus antaa niille ylivertaisen kyvyn adaptoitua muuttuvaan ympäristöön, mikä on johtanut opportunistiset mikrobit käyttämään aiotumaisia eliöitä hyödykseen elinympäristöinä (McDonald & Linde, 2002). Osa mikrobeista onkin kehittänyt ominaisuuksia, jotka aiheuttavat vahinkoa isäntäeliönsä soluun, mikä on johtanut mikrobisten tautien kehittymiseen. Taudista voidaan puhua silloin, kun isäntäeliö vahingoittuu siten, että sen homeostaasi häiriintyy (Casadevall & Pirofski, 1999). Erilaiset taudit ovatkin olleet eliökunnan riesana hyvin pitkään. Esimerkiksi patogeenisista bakteereista lepraa aiheuttava *Mycobacterium leprae* on kehittynyt tartuttamaan ihmisiä ainakin yli 100 000 vuotta sitten (Monot ym., 2005), kun taas tuberkuloosista vastaava bakteeri *Mycobacterium tuberculosis* on jopa miljoonia vuosia vanha patogeeni (Gutierrez ym., 2005).

Itse patogeenin määrittely on kuitenkin ollut ongelma jo pitkään, eikä täyttä konsensusta aiheesta ole. Perinteisesti patogeeni on määritelty mikrobiksi, joka aiheuttaa oireita isäntäeliössä (Casadevall & Pirofski, 1999). Tätä määrittelyä on pidetty ongelmallisena siksi, että lähes aina isännän ja patogeenin välinen vuorovaikutus riippuu isännästä eivätkä kaikki patogeenit siis aiheuta oireita kaikissa isännissä. Usein myös itse taudin oireet eivät johdu suoraan patogeenista vaan nimenomaan isäntäorganismien reaktiosta patogeeni-infektioon. Tätä varten on otettu käyttöön kaksi taudinaiheuttamiseen liittyvää termiä, patogeenisuus ja virulenssi. Vaikka myös näille termeille löytyy useita selityksiä, auttavat ne selittämään patogeenin toimintaa erilaisissa tilanteissa. Patogeenisuus kuvaakin patogeenin absoluuttista kykyä aiheuttaa tautia, mikä erottaa ne ei-patogeenisistä mikrobeista. Virulenssilla taas tarkoitetaan patogeenin kykyä aiheuttaa tautia isäntäorganismissaan. Tähän liittyvät kyky vastustaa isännän immuunipuolustusta sekä itse taudin aiheuttamien oireiden voimakkuus. Virulenssi siis riippuu sekä mikrobin patogeenisuudesta että isännän immuunivasteen voimakkuudesta (Casadevall & Pirofski, 1999).

Yhdeksi ratkaisuksi patogeenien määrittelyn ongelmaan on esitetty luokittelua, jossa taudinaiheuttajat jaetaan eri kategorioihin perustuen niiden aiheuttamiin reaktioihin isäntäeliössä (Casadevall & Pirofski, 1999). Kategorioita on kuusi ja niiden kuvaamat patogeenit eroavat toisistaan niiden isäntäeliössä aiheuttamasta vahingosta suhteessa

isäntäeliön immuunivasteeseen. Tässä luokittelussa immuunivasteeksi lasketaan sekä synnynnäisen että hankitun immuniteetin isäntäsolulle vahinkoa vähentävät reaktiot. Ensimmäisen luokan patogeenit aiheuttavat vahinkoa lähinnä isännissä, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Tällainen tilanne voi esimerkiksi olla jonkin muun sairauden, kuten AIDS:in yhteydessä, jossa heikentynyt immuunipuolustus altistaa muuten harmittomalle patogeenille, kuten legionälaistautia aiheuttavalle *Legionella pneumophila* -bakteerille. Myös toisen luokan patogeenit vahingoittavat erityisesti heikon immuunipuolustuksen omaavia isäntiä, mutta pystyvät infektoimaan myös isäntiä, joiden puolustus toimii normaalisti. Pernaruttoa aiheuttava *Bacillus anthracis* on esimerkki tällaisesta patogeenistä. Kolmannen ja neljännen luokan patogeenit voivat aiheuttaa oireita immuunipuolustuksesta riippumatta, mutta vahinkoa ne tekevät erityisesti niillä, joiden puolustus on joko voimakas tai heikko. Kun vaste patogeeniin on heikko, oireet aiheutuvat itse patogeenin laajasta infektiosta, kun taas vasteen ollessa vahva, johtuvat oireet ylireagoivan immuunijärjestelmän aiheuttamasta tulehdusreaktiosta. *Streptococcus pyogenes* aiheuttaa tulirokkoa heikossa immuunivasteessa ja voimakkaasta tulehduksesta johtuvaa reumakuumetta vahvassa. Viidennen ja kuudennen luokan taudinaiheuttajat ovat erityisen vakavia nimenomaan vahvan immuunipuolustuksen aiheuttamien kroonisten tulehdusten takia. Viidenteen luokkaan kuuluvan *Chlamydia trachomatis*-bakteerin tartuttama isäntä voi reagoida infektiioon voimakkaalla reaktiivisella niveltulehduksella (Casadevall & Pirofski, 1999).

Kuten edellä mainituista luokista huomataan, ovat bakteeritaudit aina vuorovaikutteisia antagonistisia suhteita patogeenin ja isännän välillä. Patogeeniset bakteerit ovat luonnossa lähes aina läsnä ja isännässään loisivat bakteerit taas joutuvat jatkuvasti tekemisiin isäntänsä immuunipuolustuksen kanssa. Immuunipuolustus onkin erikoistuneet tunnistamaan ja tuhoamaan suuria määriä erilaisia patogeeneja. Erityisen kehittynyt immuunipuolustus on selkärangaisilla, joiden immuunipuolustus on kehittynyt muistamaan aikaisemmin kohdatut patogeenit (Akira, Uematsu & Takeuchi, 2006; Alberts ym., 2015 sivut 1298 ja 1305-1307). Patogeenit taas pyrkivät voittamaan tai kiertämään isäntänsä immuunipuolustuksen vasta-adaptaatiolla. Tämä kahden toisiaan vastaan kehittyvän eliön, antagonistin, välinen adaptiivinen ja vasta-adaptiivinen koevoluutio voikin johtaa hyvin erilaisiin ja pitkälle vietyihin innovaatioihin ja nopeasti muuttuviin, dynaamisiin populaatioihin.

Patogeeni-isäntä-vuorovaikutukset ovat mielenkiintoinen tutkimuskohde monelta kannalta. Antagonistien koevoluution ja populaatiodynamiikan tunteminen voi antaa uutta tietoa

niiden ekologiasta. Nämä vuorovaikutukset ovat luonnollisesti tärkeitä myös lääketieteelliseltä näkökulmalta, jossa niiden tunteminen voi auttaa uusien lääkkeiden löytämiseen tauteja vastaan. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen patogeenisten bakteerien ja niiden isäntien välisiä vuorovaikutuksia kolmelta toisiinsa liittyvältä näkökulmalta. Tarkoituksena on selvittää bakteerien rakennetta ja selkärankaisten isäntien immuunipuolustusta solutasolla. Samalla käyn läpi myös näihin rakenteisiin liittyviä mekanismeja kuten patogeenien tapoja aiheuttaa oireita ja isäntien kykyä taistella niitä vastaan. Avaan myös näitä mekanismeja ja rakenteita koodaavia geenejä ja syitä näiden geenien erityiseen asemaan suhteessa muihin geeneihin. Lopuksi käsittelen patogeeni-isäntä-vuorovaikutusten kokonaiskuvaan pitkällä aikavälillä populaatiodynaamisesta näkökulmasta.

2. Patogeeni-isäntä-vuorovaikutusten mekanismit

2.1 Bakteerien luokittelu

Bakteerien patogeenisuuden kannalta hyvin olennaisia rakenteita ovat niiden soluseinä ja solukalvot. Nämä sekä jakavat bakteerisolut solunsisäiseen ja ulkoiseen osaan, että mahdollistavat bakteerin interaktion sen ympäristön kanssa. Patogeenisillä bakteereilla useat taudinaiheuttamiseen liittyvistä mekanismeista liittyvät tavalla tai toisella sen pintarakenteisiin. Bakteri voi esimerkiksi tunnistaa ja tarttua isäntäsoluunsa kiinni siihen erikoistuneiden rakenteiden avulla. Vastaavasti isäntäsolut käyttävät näitä patogeenien pintarakenteita hyödykseen niiden tunnistamisessa (Silhavy ym., 2010; Navarre & Scheewind, 1999). Bakteerien soluseinä ja –kalvot ovat siis tärkeitä patogeenien ja niiden isäntien välisen vuorovaikutuksen kannalta, minkä takia niiden tutkiminen voi antaa paljon tietoa patogeenisten bakteerien toiminnasta.

Bakteerit luokitellaan joko gramnegatiivisiksi tai –positiivisiksi niiden soluseinän ja solukalvojen rakenteiden mukaan (Silhavy ym., 2010). Gramnegatiivisillä bakteereilla solun kalvorakenteet koostuvat ulkokalvosta, sisäkalvosta ja näiden väliin jäävästä peptidoglykaanista eli mureiinista koostuvasta soluseinästä. Ulkokalvo on kaksoiskalvo, joista sisempi koostuu fosfolipideistä ja ulompi glykolipideistä (Kuehn & Kesty, 2005). Ulkokalvossa on kahdenlaisia proteiineja: kalvoon kiinnittyneet lipoproteiinit, kuten esimerkiksi *E. coli*:lla esiintyvä Lpp, joka sitoo ulkokalvoa periplasman peptidoglykaaniin, sekä erilaiset transmembraaniset proteiinit, jotka vastaavat esimerkiksi aineiden diffuusiosta ulkokalvon läpi. Gramnegatiivisten bakteerien sisäkalvo taas on fosfolipideistä koostuva kaksoiskalvo, jossa useat bakteerien energia-aineenvaihdunnan reaktiot tapahtuvat. Kalvojen ja periplasman läpi voi kulkea erilaisia patogeenisuuteen liittyviä koneistoja, kuten toksiineja isäntäsoluun pumppaavat tai antibiootteja bakteerisolusta poistavat kompleksit (Silhavy ym., 2010). Patogeeniset gramnegatiiviset bakteerit ovat erikoistuneet vesikkeliin luomiseen, joilla ne voivat erittää suuria määriä virulenttisia proteiineja ja lipidejä solun ulkopuolelle. Näiden ulkokalvosta irtoavien vesikkeliin avulla patogeenit voivat siis taistella isäntäeliönsä immuunipuolustusta vastaan ja tappaa itselleen haitallisia soluja (Kuehn & Kesty, 2005).

Grampositiiviset bakteerit eroavat gramnegatiivisista siten, että niillä on vain yksi kaksoiskalvo, jota ympäröi paksu peptidoglykaaninen soluseinä. N-asetyyylimuramiinihappo ja N-asetyyli-glukosamiini muodostavat keskenään dimeerin, joka toimii peptidoglykaanin hiilihydraattiosana. Nämä dimeerit muodostavat ketjuja, jotka toisiinsa peptidien avulla yhdistettynä muodostavat vahvan moniulotteisen soluseinäarakenteen (Navarre & Schneewind, 1999). Peptidoglykaaniin on myös liittyneenä useita yhdisteitä, kuten teikkohappoja. Teikkohapot muun muassa täydentävät peptidoglykaanin rakennetta soluseinässä, osallistuvat homeostaasin ylläpitoon ja luovat sitoutumispaikkoja toisille yhdisteille. Teikkohappojen lisäksi grampositiiviset bakteerit ovat tunnettuja soluseinänsä pintarakenteista, joita ne käyttävät erilaisiin tehtäviin. Patogeenisuuteen liittyviä yhdisteitä ovat erityisesti bakteerien pintaproteiinit, joita bakteeri erittää solukalvonsa läpi peptidoglykaaniin. Useat näistä pintaproteiineista eritetään solukalvon läpi solun ulkopuolelle soluseinään, johon ne kiinnittyvät kovalenttisesti tai ionisidoksin (Silhavy ym., 2010). Esimerkiksi fibronectiini on yksi isäntäsolun ulkopuolisista proteiineista, johon bakteeri voi tarttua pintaproteiineillaan. Tällä tavoin bakteeri pyrkii myös välttämään isäntäsolunsa immuunipuolustuksen.

Kolmanneksi bakteeriryhmäksi voidaan laskea mykobakteerit, kuten *Mycobacterium tuberculosis* (Fu & Fu-Liu, 2002). Ne eivät kuulu gramnegatiivisiin tai –positiivisiin bakteereihin, vaikka niillä on joitain samoja ominaisuuksia, kuten paksu peptidoglykaanikalvo. Tähän kalvoon on liittyneenä arabinoglykaania. Grampositiivisten bakteerien tapaan mykobakteereilla ei ole ulkokalvoa ollenkaan, minkä sijasta niiden soluseinä koostuu suurelta osin lipideistä. Yksi näitä lipideistä, mykolihappo, muodostaa linkkejä muiden solunulkoisten lipidien ja arabinoglykaanin kanssa. Tämä luo mykobakteerin soluun eräänlaisen periplasmisen tilan, vaikka aitoa kaksoikalvorakennetta sillä ei olekaan. Vaikka mykobakteerit värjäytyvät gramtestissä heikosti grampositiivisesti, niiden on osoitettu olevan läheisempää sukua gramnegatiivisille kuin –positiivisille bakteereille (Fu & Fu-Liu, 2002).

2.2 Patogeeniset bakteerit ja toksiinit

Kuten aikaisemmin mainittiin, vain osa bakteereista voidaan laskea patogeenisiksi ja se riippuu siitä, mitä reaktioita ne saavat aikaan isännässä (Casadevall & Pirofski, 1999). Sairaudesta voidaan puhua, kun patogeenin suorasti tai epäsuorasti isäntäsolujen puolustusreaktioiden kautta aiheuttama vahinko kudoksille nousee tietylle tasolle. Tämä kudosisvahinko aiheutuu pääosin bakteerien aineenvaihdunnan tuottamista entsyymeistä ja muista virulenssitekijöistä, joita bakteeri tuottaa levitäkseen isäntäeliössä. Näitä tekijöitä kutsutaan toksiineiksi niiden kudoksille vahingollisen luonteen takia (Casadevall & Pirofski, 1999).

Toksiinien toimintamekanismi perustuu niiden soluille myrkyllisiin ominaisuuksiin tai immuunipuolustusta stimuloivaan vaikutukseen. Kirjassa *Medical Microbiology* (Murray ym., 2016, sivut. 137-138) toksiinit kahteen ryhmään: endo- ja eksotoksiineihin. Gramnegatiivisten bakteerien endotoksiini (LPS, lipopolysakkaridi) toimii toksiinina sen aiheuttaman tulehdusreaktion kautta. Suurina pitoisuuksina endotoksiinit voivat johtaa hengenvaarallisesti verenpainetta alentavaan septiseen shokkiin. Eksotoksiinit taas ovat suoraan soluille myrkyllisiä aineita. Ne voivat esimerkiksi hajottaa isäntäeliönsä solujen solukalvon tai estää solun toiminnan kannalta tärkeitä aineenvaihdunnan reaktioita. Myös osa eksotoksiineista pystyy tekemään vahinkoa immuunipuolustuksen ylikuormituksen avulla. Näitä eksotoksiineja kutsutaan superantigeeneiksi (Murray ym., 2016, sivut. 137-138).

2.3 Selkärankaisten immuunipuolustus

Immuunipuolustus voidaan jakaa kahteen osaan: synnynnäiseen ja hankittuun. Näistä ensimmäistä, synnynnäistä puolustusta, käsitellään kattavasti Akiran ym. katsausartikkelissa (Akira, Uematsu & Takeuchi, 2006). Synnynnäinen immuunipuolustus toimii ensimmäisenä vasteena puolustuksessa patogeenejä vastaan. Sen tehtävänä on tunnistaa molekyylijä patogeenisiksi ja tuhota niiden edustamat mikrobit. Tämä tunnistaminen tapahtuu pääosin makrofagien eli syöjäsolujen solukalvon pinnalla olevien reseptorimolekyylien avulla (toll-like-receptor, TLR). Nämä reseptorimolekyylit havaitsevat bakteerien pintarakenteista

tietyjä bakteerien toiminnalle tarpeellisia molekyylejä, kuten lipidejä ja proteiineja, joita kutsutaan yleisesti nimellä PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Esimerkiksi patogeenisten gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvolla laajasti esiintyvä lipopolysakkaridi eli endotoksiini voidaan tunnistaa makrofagien reseptorien toimesta. Gramnegatiivisten bakteerien pintarakenteista voidaan tunnistaa esimerkiksi teikkohappoja. Erilaiset TLR-molekyylit reagoivat eri patogeeneihin ja signaloivat tiedon patogeeneistä eteenpäin viestimolekyylien, sytokiinien, välityksellä. Nämä signaalit voivat esimerkiksi aktivoida Th1-auttajasoluja, jotka vuorostaan aktivoivat makrofageja (Akira, Uematsu & Takeuchi, 2006).

TLR:n lähettämät signaalit voivat edetä soluihin, jotka vastaavat hankitusta eli adaptiivisesta immunitetistä (Fearon & Locksley, 1996). Tämä immuunipuolustuksen toinen osa on kehittynyt vain tietyille selkärangaisluokille, kuten nisäkkäille ja linnuille. Hankittu immunitetti toimii erityisesti viruksia vastaan ja se perustuu juuri tähän tehtävään erikoistuneisiin valkosoluihin, lymfosyytteihin. Lymfosyytit voidaan jakaa B- tai T-soluiksi, jotka jakautuvat edelleen alaryhmiin. B-solut voivat toimia vasta-aineita syntetisoivina plasmasoluina sekä muistisoluina. T-solut taas toimivat tappajasoluina tai jo aikaisemmin mainittuina auttajasoluina (Fearon & Locksley, 1996; Ahmed & Gray, 1996). Lymfosyytien erikoistuminen riippuu itse solusta ja sen muilta soluilta saamista signaaleista. Joillain lymfosyyteillä tämä erikoistuminen alkaa siitä, kun valkosolut tunnistavat patogeeneistä tietynlaisen rakenteen, antigeenin. Esimerkiksi makrofagit lähettävät patogeenin tunnistamisesta tiedon nuorille T-auttajasoluille, jotka kypsyvät valmiiksi auttajasoluiksi tehostamaan makrofagien toimintaa. Tunnistuksen jälkeen patogeeni tuhoetaan makrofagien, tappaja-T-solujen ja B-plasmasolujen toimesta. Tämän jälkeen osa B- ja T-lymfosyyteistä jää elimistöön muistisoluiksi vastaavien infektioiden varalta. (Fearon & Locksley, 1996; Ahmed & Gray, 1996).

T-solujen tunnistuksessa niitä auttavat patogeeneiden tunnistukseen erikoistuneet dendriittisolut, jotka vaativat kypsyäkseen joko sytokiineja tai TLR:iin sitoutuneita patogeeneiden aineenvaihdunnan tuotteita. Dendriittisolut myös aktivoivat T-soluja, esimerkiksi Th1-auttajasolut tarvitsevat dendriittisolujen syntetisoimaa interleukiini-12-nimistä sytokiinia kypsyäkseen (Fearon & Locksley, 1996; Banchereau & Steinman, 1998). T-solut eivät myöskään yksinään pysty tunnistamaan antigeenejä, vaan tarvitsevat

dendriittisoluja niiden esittelyyn ja käsittelyyn. Muokatut antigeenit liittyvät dendriittisolujen pinnalla oleviin MHC-proteiineihin, joista t-solut tunnistavat antigeenit. T-solujen immunologinen reaktio riippuu MHC-proteeinista, sillä MHC I-molekyylit antigeenit tunnistavat T-tappajasolut, jotka pystyvät tappamaan patogeenejä, kun taas T-auttajasolut tunnistavat MHC-II-molekyylien antigeenit (Banchereau & Steinman 1998). T-auttajasolut myös aktivoivat muita immuunipuolustuksen osia. Jatkaen edellistä esimerkkiä, kypsä Th1-auttajasolu on erikoistunut interferoni- γ -nimisen sytokiinin erittämiseen. Tämä taas saa makrofagit aktivoitumaan ja tuhoamaan patogeenejä. Täten synnynnäinen ja hankittu immuunipuolustus siis tukevat toisiaan (Brightbill ym., 1999; Alberts ym., 2015, sivut 1335-1336).

Hankitun immunitetin patogeenejä muistava ominaisuus perustuu T-solujen kykyyn monistua. Erilaisiin antigeeneihin erikoistuneita T-soluja syntyy hyvin suuri, jopa 10^{10} -kertainen määrä, ja ne kattavatkin laaja-alaisesti eri antigeenityypit. Muistisoluiksi erikoistuvat T-solut aktivoituvat antigeenien vaikutuksesta ja monistuvat niin, että lopullinen määrä näitä T-soluja on satoja tai tuhansia kertoja suurempi kuin alussa. Tämän jälkeen suurin osa soluista kuolee ja jäljelle jäävät solut toimivat muistisoluna. Mikäli taudinaiheuttaja palaa takaisin, monistuvat muistisolut jälleen luomaan nopeaa vastetta. (Ahmed & Gray, 1996; Abbas, Lichtman & Pillai, 2016, sivut 121-122).

3. Virulenssin, patogeenisuuden ja puolustuksen genomiikka

3.1 Patogeenisuussaarekkeet ja horisontaalinen geeninsiirtymä

Bakteerit eroavat eukaryooteista siten, että ne kykenevät horisontaaliseen geeninsiirtoon. Tällöin bakteeri siirtää tai kopioi osan tai koko genominsa toiselle bakteerille, joka voi olla joko saman tai eri lajin yksilö. Horisontaalinen geeninsiirto lajien välillä tekee bakteerien muuntelusta hyvin monimuotoista. Esimerkiksi yhden patogeenin adaptoitunut muoto voi jakaa adaptaation mahdollistavat geenit, mukaan lukien patogeenisyyden, muille bakteereille. Horisontaalinen geeninsiirto onkin patogeeneilla tärkeä keino levittää populaation kannalta hyviä alleleja eteenpäin (Hacker & Kaper, 2000). Horisontaaliseen geeninsiirtoon on kolme tapaa: transformaatio, transduktio ja konjugaatio (Ochman, Lawrence & Groisman, 2000). Transformaatiossa bakteeri ottaa DNA:ta vastaan ympäristöstään, esimerkiksi kuolleen bakteerin hajonneesta solusta. Tällöin DNA:ta luovuttavan ja vastaanottavan bakteerin ei tarvitse olla kontaktissa toisiinsa, mutta uuden DNA:n vastaanottokyky riippuu bakteerilajista. Kun vierasta DNA:ta päätyy bakteerin genomiin bakteriofagin eli bakteerissa loisivan viruksen myötä, puhutaan transduktiosta. Tässä tapauksessa geeninsiirron tehokkuus riippuu faagin kyvystä tartuttaa vastaanottava bakteeri. Kolmas tapa siirtää DNA:ta bakteerien välillä on konjugaatio. Konjugaatiossa DNA siirtyy bakteerista toiseen joko plasmidien tai transposomien välityksellä, mutta itse siirrettävä DNA voi olla peräisin joko kromosomista tai plasmidista. Konjugaatio tarvitsee kontaktin bakteerien välillä ja voi vaatia myös erityisen konjugaatiosillan, jota myöten plasmidi siirtyy bakteerista toiseen (Ochman, Lawrence & Groisman, 2000).

Suuria genomien välillä siirtyviä alueita kutsutaan usein genomisiksi saarekkeiksi (genomic island, GI). Langille ym. (2010) tutki genomisten saarekkeiden analysointia bioinformatiikan keinoin. He havaitsivatkin saarekkeilla ominaisuuksia, joiden avulla ne voidaan erottaa muusta genomista. Ne koodaavat usein jotain tiettyä kokonaisuutta, kuten antibioottiresistanssia, ja usein näiden genomien koostumus eroaa ympäröivistä geneistä esimerkiksi G-C-suhteeltaan. Koska horisontaalisessa geeninsiirrossa vain osa lajin yksilöistä omaa siirtyvän alueen, voi löydetty laaja genomien alue olla genomisen saari, mikäli lajin sisällä osalta yksilöistä alue puuttuu kokonaan (Langille, Hsiao & Brinkman, 2010).

Osa genomisista saarekkeista kutsutaan patogeenisuussaarekkeiksi (pathogenicity island, PAI). Patogeenisuussaarekkeet sisältävät genejä, jotka koodaavat tiettyjä taudinaiheuttamiseen liittyviä kokonaisuuksia eli virulenssitekijöitä (Hacker & Kaper, 2000). Patogeenisuussaarekkeet ovat usein patogeenisuutta määrittävä tekijä, sillä saman lajin tautia aiheuttavan ja tautia aiheuttamattoman yksilön ainoa ero voi olla patogeenisuussaarekkeen puuttuminen tautia aiheuttamattomalta yksilöltä. Ominaisuuksia, joita patogeenisuussaarekkeet koodaavat, on useita. Bakteerien kiinnittymistä eukaryoottien reseptoreihin tehostavat adhesiinit, isäntäsoluja vaurioittavat toksiniit, raudan hankkimiseen tarvittavat mekanismit, isäntäsoluihin tunkeutumisessa ja niiden vasteiden muokkauksessa auttavat invasiinit, moduliinit ja effektorit, sekä erilaiset proteiinien ja DNA:n pumppumeکانismit ovat patogeenisuussaarekkeiden koodaamia (Hacker & Kaper, 2000).

3.2 Puolustuksen genomiikka: TIR, TLR ja IL-1.

Synnynnäisen immuunipuolustuksen toll-like-reseptorit ovat avainasemassa jo patogeeni-infektion alkuvaiheessa mikrobien tunnistamisessa. Nisäkkäiltä on tunnistettu 12 erilaista TLR-proteiinia ja ne kaikki kuuluvat samaan Toll-proteiiniperheeseen, jonka homologi löytyy jo *Drosophila melanogaster*-kärpäselältä. *Drosophilalla* toll-proteiinin rooli on kuitenkin alkionkehityksessä ja tiettyjä patogeenejä vastaan puolustautumisessa. Toll-perhe, yhdessä immunoglobuliinia muistuttavien IL-1IR-proteiinien kanssa, on osa IL-1R/TLR-geeniperhettä. Tämän geeniperheen yhdistävä tekijä on sen proteiineissa esiintyvä Toll/IL-1R-reseptorin (TIR) domeeni, joka toimii solunsisäisenä signaloijana. TIR on hyvin konservoitunut proteiinidomeeni, joka löytyy sekä eläimiltä että kasveilta. (Akira, Uematsu & Takeuchi, 2006; Bowie & O'Neill, 2000; Fornarino ym., 2011).

Vuonna 2009 ryhmä tutkijoita ryhtyi selvittämään TLR-geeneihin kohdistunutta valintapainetta (Barreiro ym., 2009). Tämän tehdäkseen tutkijat sekvensoivat 10 TLR-geeniä 158 ihmiseltä eri puolilta maailmaa polymorfismien löytämiseksi. Vertailukohdaksi sekvensoitiin myös 20 neutraalia genomien kohtaa, joihin valinta ei vaikuttanut. Tutkimuksessa löydettiin 103 ei-synonyymistä mutaatiota 457 SNP:ssä ja niistä huomattiin, että melkein kaikilla TLR-geenillä oli vähemmän nukleotididiversiteettiä kuin neutraalisti muuttuvilla genomien kohdilla. Etenkin kolmella TLR-geenillä. TLR4:llä, TLR7:llä ja TLR9:llä, oli selvästi vähemmän nukleotididiversiteettiä tutkituissa kohdissa. Sen sijaan

kolmella genomissa toisiaan lähellä sijaitsevalla geenillä, TLR10:llä, TLR1:llä ja TLR6:lla, oli havaittavissa neutraaleja kohtia enemmän monimuotoisuutta. Lisäksi niiden geenien, jotka koodaavat bakteerien pintaproteiineja tunnistavia reseptoreita (TLR1, 2, 4, 5, 6 ja 10), huomattiin omaavan enemmän haitallisiksi laskettavia mutaatioita (hiljaiset, stop- ja ei-synonyymiset mutaatiot) kuin niiden geenien, jotka koodaavat viruksien nukleinihappoja tunnistavia reseptoreita (TLR3, 7, 8 ja 9). Tästä tutkijat päättelivät, että viruksia tunnistavia reseptoreja koodaavat geenit ovat vahvan puhdistavan valinnan alla, kun taas bakteerien pintaproteiineja koodaavien geenien valinta on löyhempää tai TLR1:n kohdalla jopa positiivista. (Barreiro *ym.*, 2009).

3.3 MHC

Kuten aikaisemmin todettiin, selkärankaisilla tärkeässä roolissa bakteerinvastaisessa puolustuksessa ovat MHC-proteiinit, jotka tunnistavat synnynnäisessä puolustuksessa patogeenien pintarakenteita. MHC-molekyylejä koodaavat useat geenit polygeenisessä MHC-lokuksessa. MHC:n geenit ovat hyvin polymorfisia eli niistä löytyy laajasti erilaisia alleleja saman lajinkin sisältä (Ejmond & Radwan, 2015). Syitä tälle polymorfismille ei tiedetä täydellä varmuudella ja sen ylläpitävälle valintatyypille onkin esitetty useita erilaisia matemaattisia malleja ja hypoteeseja. Yksi varhainen selitys polymorfismille oli ylidominanttinen valinta. Ylidominanssissa kahta eri alleleia edustamalla heterotsygootilla on parempi fitness verrattuna homotsygoottiin yksilöön. Koska tällöin valinta suosii molempia alleleja, suurella todennäköisyydellä molemmat alleelit säilyvät populaatiossa, johtaen polymorfismiin. Vuonna 1990 Takahata ja Nei julkaisivat tutkimuksen, jonka tarkoituksena oli matemaattisesti ja tietokonemallinnuksella selvittää todennäköistä syytä MHC-lokuksen monimuotoisuudelle. Tutkimuksessa keskityttiin erityisesti laskemaan kahden alleelin koalesenssiaikoja eli aikaa siitä, kun alleelit erosivat toisistaan. Näitä aikoja verrattiin erilaisten valintamallien, kuten neutraalimallin, välillä. Neutraalimalli olettaa MHC:n uudet mutaatiot neutraaleiksi eli valintaa ei tällöin tapahtuisi. Kävi ilmi, että neutraalimallin ennustamat koalesenssiajat olivat paljon pienempiä kuin todelliset, havaitut ajat, kun taas ylidominanssin ajat korreloivat havaittujen aikojen kanssa. Tutkimuksessa testattiin myös frekvenssistä riippuvaa valintaa ja vaikka sen tulokset olivat parempia kuin neutraalimallissa, se hylättiin. Perusteluna oli, että harvinaisen alleelin yleistyessä sen tulisi menettää harvinaisuutensa aiheuttama kelpoisuusetu ja hävitä populaatiosta. Tutkijoiden

lopputulos olikin, että ylidominanssi olisi todennäköisin polymorfismin johtava tekijä MHC-geeneissä (Takahata & Nei, 1990).

Tätä näkemystä on kuitenkin kritisoitu siitä, että sen aiheuttama polymorfismi on liian stabiilia eikä johda dynaamiseen suhteeseen patogeenin ja isännän alleelien välillä (Slade & McCallum, 1992). Tuoreemmissa tutkimuksissa on pyritty todistamaan frekvenssistä riippuvan valinnan vaikutusta isäntien adaptaatiossa patogeenejä vastaan. Borghans, Beltman ja Boer haastoivat vuonna 2004 aiemmat tutkimukset ylidominanssin vaikutuksesta ilmiöön. Tässä tutkimuksessa tutkijat loivat oman mallinsa simuloimaan kahta erilaista tilannetta: ensimmäisessä vallalla on ylidominanttinen valinta MHC-geenin suhteen. Toisessa taas antagonistien välinen koevoluutio, jossa valinta on frekvenssistä riippuvaa. Kontrollina toimi simulaatio, jossa ei ollut valintaa MHC-geenin suhteen. Simulaation tuloksista voitiin havaita, että erilaisia MHC-alleeleja syntyi huomattavasti enemmän patogeenin ja isännän välisessä koevoluutiossa frekvenssistä riippuvan valinnan alaisena kuin ylidominanssissa. Etenkin simulaatioissa, joissa patogeenien mutaationopeus oli keskimääräinen, oli MHC:n polymorfisuus suurta. Tutkijat päätyivätkin puoltamaan koevoluutiota polymorfismia lisäävänä tekijänä (Borghans, Beltman & Boer, 2004).

4. Evoluutiivinen kilpavarustelu patogeeni-isäntä-vuorovaikutuksissa

4.1 Valinta ja fitness

Luonnonvalinta on merkittävä evoluutiota eteenpäin ajava voima. Luonnonvalintaa käsitellään kattavasti Williamsin kirjassa *Adaptation and Natural Selection: A Critique of Some Current Evolutionary Thought* (1966), jonka mukaan populaatioissa yksilöt kilpailevat toisiaan vastaan siitä, kuinka hyvin ne pystyvät toteuttamaan omaa elinkiertostrategiaansa vallitsevassa ympäristössä. Tässä parhaiten onnistuvat yksilöt saavat todennäköisesti enemmän lisääntymiskykyisiä jälkeläisiä eli niiden fenotyypin fitness on suhteessa parempi kuin toisilla. Jos fenotyypin paremmuus johtuu nimenomaan genotyypistä, on myös fitness osittain periytyvää. Tällöin luonnonvalinta ajaa populaatiossa ympäristöön adaptoituvaa evoluutiota ja adaptaatiosta vastaavat geenit yleistyvät (Williams, 1966). Patogeeni-isäntä-vuorovaikutuksissa antagonisteja voidaan pitää toisilleen ympäristönä, johon ne adaptoituvat. Täten luonnonvalinta on merkittävässä roolissa myös näissä vuorovaikutuksista. Valintatyyppistä riippuu, mihin suuntaan alleelien frekvenssit muuttuvat.

4.2 Puhdistava eli negatiivinen valinta

Nielsenin (2005) eri valintatyypeistä kertovassa katsausartikkelissa negatiivinen eli puhdistava valinta mielletään geneettistä monimuotoisuutta vähentäväksi tekijäksi. Kun uusia alleleja syntyy mutaatioiden kautta, riippuu niiden kohtalo kahdesta asiasta: geneettisestä ajautumisesta eli sattumanvaraisesta alleelifrekvenssien muutoksesta, sekä alleleihin kohdistuvasta valinnasta. Jos valinta on negatiivista, kuten tärkeiden geenien kohdalla usein on, poistuvat kyseiseen geeniin tulleet mutaatiot neutraaleja mutaatioita todennäköisemmin geenipoolista (Nielsen, 2005). On arvioitu, että ihmisellä suurin osa uusista mutaatioista on vähintään lievästi haitallisia ja täten negatiivisen valinnan alaisena. Tällaiset mutaatiot säilyvät harvoin populaatiossa ja niitä ei juurikaan havaita enää populaatioiden välisistä fiksoituneista eroista (Boyko ym., 2008).

4.3 Positiivinen valinta

Positiivisessa valinnassa valinta suosii geeniin kohdistuvia muutoksia, mikä johtaa näiden geenien nopeaan muutokseen verrattuna negatiivisen valinnan alla oleviin tai neutraaleihin geeneihin. Tämä taas voi synnyttää uusia ominaisuuksia, jotka tyydyttävät positiivisen valintapaineen tarpeet (Nielsen, 2005). Cornejo ym. (2008) tutkivat ihmisten suussa esiintyvää *Streptococcus mutans* -bakteerilajia ja sen adaptiota maanviljelyn myötä muuttuneeseen ihmisten ruokavalioon. Tutkimuksessa sekvensoitiin 57 *S. mutans*-genomia, joita vertailtiin toisiinsa mutaatioiden suhteen. Tutkijat saivat selville, että 70% mutaatioista tutkituilla geenialueilla olivat negatiivisen valinnan alla ja loput 30% neutraaleja. Tämän lisäksi genomista löytyi kuitenkin pieni määrä sokerimetaboliasta ja happotoleranssista vastaavia geenejä, joiden valinta oli positiivista. Tutkijoiden mukaan yhtä aikaa bakteerin leviämisen aikaa tapahtunut maanviljelyn keksiminen ja sitä seurannut ruokavalion muutos voivat olla syynä näiden geenien korostuneeseen positiiviseen valintapaineeseen (Cornejo ym., 2008).

4.4 Tasapainottava valinta.

Populaatiossa voidaan usein havaita alleeleissa enemmän monimuotoisuutta kuin neutraalimalli antaisi olettaa. Tällöin populaatiossa voi olla vallassa tasapainottava valinta, jossa tilanteesta riippuen alleeliin kohdistuu joko positiivista tai negatiivista valintaa (Nielsen, 2005). Tämän takia populaatiossa säilyy todennäköisesti useita alleeleja eikä fiksaatiota tapahdu. Yksi tasapainottavan valinnan muodoista on ylidominanssi, jossa kahden alleelin suhteen heterotsygootin yksilön fitness on parempi kuin homotsygoteilla molempien alleelien suhteen. Tämä johtaa siihen, että luonnonvalinta suosii keskimääräistä yksilöä ääripäiden sijaan, mutta koska suositussa fenotyypissä esiintyvät molemmat alleelit, ne säilyvät populaatiossa (Nielsen, 2005).

Toinen tasapainottavan valinnan muoto on frekvenssistä riippuva valinta (FDS) (Woolhouse ym., 2002). Tällöin valinnan suunta ja voimakkuus riippuvat valinnanalaisen alleelin suhteellisesta yleisyydestä populaatiossa. Tällöin valinta voi olla joko positiivista tai negatiivista. Positiivisessa FDS:ssä alleelin yleistyminen nostaa alleelin omaavien yksilöiden fitnessiä. Tällöin alleeli yleistyy entisestään, eikä valinta siis ole tasapainottavaa. Negatiivisessa FDS:ssä tilanne on päinvastainen ja valintaedun saavatkin harvalukuisemmat

fenotyyppit. Tämä valintatyyppi on tasapainottavaa, sillä se voi johtaa joko vakaana pysyvään alleelien monimuotoisuuteen, tai sykliseen vaihteluun vallassa olevan alleelin suhteen (Woolhouse ym., 2002).

4.5 Populaation syklisyys ja punainen kuningatar

Patogeenien ja isäntien välisessä koevoluutiossa vaikuttavat monet eri valintatyyppit ja ne voivat johtaa hyvin erityisiin populaatiodynamiikkoihin (Daugherty & Malik, 2012; Ejsmond & Radwan, 2015). Hyvin usein patogeenien ja isäntien välinen vuorovaikutus onkin dynaamista, jolloin vallalla olevien alleelien frekvenssit vaihtelevat ajan mukaan. Tämä vaihtelu voi olla syklistä, jolloin alleelien yleisyys vaihtelee säännöllisesti. Tällöin syklisyyttä pitävät yllä populaation monimuotoisuutta lisäävä positiivinen valinta sekä negatiivinen yleisyydestä riippuva valinta, joka antaa valintaedun harvinaiselle alleelille. Eräs usein käytetty teoria patogeeni-isäntä-vuorovaikutuksen aiheuttamasta syklisestä populaatiodynamiikasta on Punaisen Kuningattaren teoria (Daugherty & Malik, 2012; Ejsmond & Radwan, 2015).

Punaisen kuningattaren teoria perustuu kahden antagonistisen lajin väliseen geneettiseen konfliktiin, jossa ne ovat ajautuneet asevarusteluun toisiaan vastaan. Yleensä teoriaa käytetään konflikteissa patogeenin ja isännän välillä. Punaisen kuningattaren dynamiikassa osa patogeenipopulaation yksilöistä adaptoituu isäntänsä puolustusmekanismiin, mikä johtaa tätä ominaisuutta edustavien yksilöiden yleistymiseen, sillä isännän puolustusmekanismi ei toimi niitä vastaan yhtä tehokkaasti. Kun adaptoituneen patogeenialleelin frekvenssi populaatiossa nousee, kasvaa samalla isännän paine adaptoitua tätä alleelia kohtaan. Kun tämä tapahtuu, alkaa isäntälajin adaptoitunut muoto yleistymään ja taas hetken aikaa isäntä on "voitolla" asevarustelussa, mikä johtaa patogeenin adaptaatiopaineeseen ja taas lähtötilanteeseen. Adaptaatiopaine pitää yllä jatkuvaa positiivista valintaa ja täten polymorfismia kohdissa, joiden nopea muuttuminen edesauttaa etulyöntiaseman saavuttamista kilpailussa. Isäntäorganismeilla tällaisia geenejä ovat esimerkiksi TLR-geenit (Daugherty & Malik, 2012; Ejsmond & Radwan, 2015).

Populaatiot, joissa on vallassa punaisen kuningattaren mukainen syklisyys patogeenien ja isäntien adaption ja vasta-adaption suhteen, voivat noudattaa kahta erilaista dynamiikkaa alleelifrekvenssien muutoksessa. Ensimmäinen tapa, RSS (recurrent selective sweep),

perustuu uusien alleelien fiksaatioon populaatiossa tapahtumissa, joita kutsutaan valinnan pyyhkäisyiksi. Nämä pyyhkäisyt tapahtuvat sitä mukaa, kun uudet alleelit saavat isännän tai patogeenin adaptoitumaan vallalla olevan antagonistinsa fenotyyppiin ja syrjäyttävät ei-adaptoituneet alleelit. Toista tapaa kutsutaan nimellä aFDS (antagonistic frequency-dependent selection), joka perustuu negatiiviseen yleisyydestä riippuvaan valintaan. Tällaisessa dynamiikassa alleelit eivät fiksoidukaan, vaan frekvenssien muutos tapahtuu pienemmällä vaihteluvälillä siten, että alleelien polymorfia säilyy (Papkou ym., 2018).

Punaisen kuningattaren hypoteesia on pidetty vaikeasti tutkittavana luonnossa eri fenotyyppien pienten erojen ja pitkien evoluutioaikojen takia. Decaestecker ym. (2007) yhdessä muiden tutkijoiden kanssa päättivät hyödyntää lähteiden pohjasedimenttejä ja erityisesti niissä eläviä vesikirppuja (*Daphnia magna*). Vesikirput luovat pohjasedimenttiin propaguloita, jotka pysyvät inaktiivisina jopa vuosikymmeniä, painuen lopulta syvemmälle sedimenttiin. Tutkijat kaivoivat ylös vesikirppujen munia ja niiden loisia, *Pasteuria ramosa*-bakteereja, seitsemästä eri kerroksesta. *P. ramosa* vähentää isäntänsä fekunditeettia kastroimalla sen. Vesikirput kasvatettiin munista ja ne tutustutettiin bakteereille samasta sedimenttikerroksesta, yhtä kerrosta ylemmästä kerroksesta ja yhtä kerrosta alemmasta kerroksesta, sedimenttikerroksien välin ollessa noin neljä vuotta. Tarkoituksena oli vertailla bakteerien kykyä infektoida eri aikoina eläneitä vesikirppuja. Tutkimuksessa mitattiin kehittyneiden vesikirppujen määrää ja aikaa, joka patogeeniltä menee kirppujen kastrointiin. Tutkimuksen tuloksina saatiin tietää, että bakteerit infektoivat parhaiten samasta kerroksesta peräisin olevia vesikirppuja, kun taas menneisyyden ja tulevaisuuden populaatioista peräisin olevat kirput olivat vähemmän alttiita infektiolle. Tämä viittaisi siihen, että bakteerit olivat adaptoituneet vallassa olevaan vesikirppufenotyyppiin, mutta menettivät tämän edun viimeistään seuraavassa sedimenttikerroksessa vesikirppujen vasta-adaption myötä. Tässä tilanteessa patogeenin ja sen isännän välinen antagonistinen vuorovaikutus oli siis johtanut punaisen kuningattaren kaltaiseen populaatiodynamiikkaan, joka noudattaa aFDS-tyylistä syklistä (Decaestecker ym., 2007).

Vuonna 2018 toinen tukijaryhmä päätti tehdä samankaltaisen kokeen punaisen kuningattaren hypoteesista, mutta sen sijaan, että käytettäisiin valmiita populaatioita eri ajoilta kuten Decaesteckerin ja muiden tutkimuksessa, tutkittiin evoluutiota isäntä-patogeeni-vuorovaikutuksessa realiajassa (Papkou ym., 2018). Tämä saatiin aikaiseksi *Caenorhabditis elegans* -sukkulamadolla sekä sen patogeenillä, *Bacillus thuringiensis* -bakteerilla. Antagonistien annettiin kehittyä yhdessä ja säännöllisin väliajoin molemmista

jäädettiin yksilöitä, jotta adaptaation ajallista kehittymistä voitaisiin tutkia. Kuten edellisessä tutkimuksessa, patogeenejä ja isäntiä paritettiin menneiden, nykyisten ja tulevien sukupolvien antagonistien kanssa. Tämän jälkeen molemmilta seurattiin etukäteen määriteltyjä fitnessin määrittäviä ominaisuuksia, joita olivat sukkulamadolla munien määrä ja patogeeneilla niiden määrä isännän sisällä. Tuloksista havaittiin, että patogeenit pystyivät parhaiten tartuttamaan nykyhetken isäntiään verrattuna menneisyyteen ja tulevaisuuteen. Vastaisesti sukkulamatoisännän kelpoisuus oli paras nimenomaan eri aikakausien patogeenejä vastaan. Antagonistisien populaatioiden nopea koevoluutio oli siis selkeästi aFDS-tyyppisen valinnan alaista (Papkou ym., 2018).

Tutkimuksessa myös analysoitiin koko genomi kuudelta populaatiolta sekä patogeenistä että isännästä, jotka olivat osoittaneet merkkejä koevoluutiosta. Analyysissä pyrittiin löytämään genomista kohtia, joihin valinta on vaikuttanut eri aikoina negatiivisesti tai positiivisesti verrattuna kontrollipopulaatioihin, joita ei ollut tartutettu patogeenillä. Sukkulamadon genomista löytyikin useita alueita, joissa alleelifrekvenssit olivat muuttuneet kontrollipopulaatioon verrattuna. Kolmannessa kromosomissa oli alue, jossa satojen SNP:den alleelifrekvenssit olivat muuttuneet huomattavasti, mikä tutkijoiden mukaan osoitti valinnan nopean vaikutuksen populaatiodynamiikassa. Valinnan alla olevien alueiden geenit vaikuttivat ainakin matojen hedelmällisyyteen ja immuunipuolustukseen. Toisin kuin aFDS antaisi olettaa, ei vastaavia frekvenssimuutoksia kuitenkaan enää havaittu tutkimuksen jälkimmäisessä osassa, jossa testattiin isännän vastetta tulevaisuuden patogeeniä vastaan. Tämä saattoi johtua siitä, että sukkulamadon hedelmällisyyteen vaikuttavat tekijät ovat monimutkaisempia kuin tutkijoiden käyttämät menetelmät pystyvät havaitsemaan. Bakteereilla havaittiin, että kolmessa itiöiden muodostumista koodaavassa geenissä tapahtui mutaatioita sukkulamadon kanssa elävissä populaatioissa. Samankaltaisia mutaatioita kuitenkin löytyi myös kontrollipopulaatiolta, joten koevoluution vaikutusta tähän kehitykseen ei pystytty osoittamaan. Suurempi eroavaisuus kontrollipopulaatioiden ja koevoluution populaatioiden välillä löytyi kuitenkin plasmideista. Tutkijat havaitsivat, että yksi virulenssia lisäävä geeni, cry6B-toksiini, kasvoi määrältään niissä populaatioissa, jotka kehittyivät sukkulamatojen kanssa. Samaan aikaan kontrollipopulaatiolla saman geenin lukumäärä plasmidissa väheni (Papkou ym., 2018).

5. Yhteenveto.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa olen käsitellyt patogeenisten bakteerien ja niiden isäntien välisiä vuorovaikutuksia kolmella tasolla. Solutasolla bakteerit ovat ajan saatossa kehittyneet hyvin monimuotoisiksi eri ympäristöihin ja isäntiin, mikä näkyy myös patogeeneissa. Bakteerien patogeenisyyteen vaikuttavat erityisesti niiden pintarakenteet ja niihin liittyneet proteiinit, jotka vastaavat suurelta osalta bakteerien kyvystä kolonisoida isäntiään. Näillä rakenteilla bakteeri voi esimerkiksi tunnistaa isäntänsä solut ja tarttua niihin kiinni. Tautien takana taas ovat usein patogeenien aineenvaihdunnan tuotteet, jotka ovat isäntäsoluille myrkyllisiä. Tästä syystä isännille ovat kehittyneet patogeeniensä tunnistamiseen ja tuhoamiseen mekanismeja, joita kutsutaan yleisesti immuunipuolustukseksi. Tehokas keino siihen onkin tunnistaa juuri nämä myrkylliset aineet. Esimerkiksi gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvossa hyvin usein esiintyvä endotoksiini toimii substraattina useille immuunipuolustuksen osille. Selkärankaisilla immuunipuolustus on kehittynyt adaptiiviseksi ja pystyy tunnistamaan hyvin nopeasti aikaisemmin kohtaamansa patogeeneit.

Geenitasolla sekä patogeenejä tunnistavia rakenteita koodaaviin että patogeenien immuunipuolustusta vastaan taisteleviin geeneihin kohdistuu usein positiivista valintaa. Tällöin populaatioon näihin geeneihin syntyneet uudet mutaatiot säilyvät populaation geenipoolissa neutraaleja mutaatioita todennäköisemmin. Tämä taas lisää polymorfismia lajien sisällä, mikä parantaa populaatioiden valmiutta adaptoitua omaan antagonistiansa. Esimerkiksi MHC-geenit ovat kehittyneet äärimmäisen polymorfisiksi, jotta t-solut voisivat tunnistaa mahdollisimman suuren määrän patogeenejä.

Populaatiotasolla polymorfismia lisää myös tasapainottava valinta, joka voi tapahtua joko ylidominanssin tai negatiivisen frekvenssistä riippuvan valinnan myötä. Mikäli patogeenin ja sen isännän välisessä vuorovaikutussuhteessa on vallalla negatiivinen frekvenssivalinta, voi populaatioiden dynamiikka olla syklistä. Punaisen kuningattaren hypoteesi kuvaa tätä syklistyyttä, jossa yhden valintaedun omaavan alleelin yleistyminen saa sen edun häviämään. Tällöin harvinaisempi alleeli saa valintaedun ja taas vuorostaan yleistyy, mikä johtaa sykliseen muutokseen alleelifrekvensseissä.

Kaiken kaikkiaan vuorovaikutukset patogeenisten bakteerien ja niiden isäntien välillä ovat monimutkaisia ja useilla tasoilla toimivia mekanismeja. Aihetta onkin tutkittu jo paljon ja tästä syystä tämä kirjallisuuskatsaus on vain pintaraapaisu näihin vuorovaikutuksiin. Patogeenien monimuotoisuuden takia aiheessa on kuitenkin vielä paljon tutkimusvaraa ja -tarvetta, eli tieto aiheesta tulee vielä laajenemaan huomattavasti tulevaisuudessa.

6. Lähteet

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., Baker, D. L., & Baker, A. (2016). *Basic immunology E-book : Functions and disorders of the immune system*. St. Louis, Mo: Elsevier.
- Ahmed, R., & Gray, D. (1996). Immunological memory and protective immunity: Understanding their relation. *Science*, 272(5258), 54-60.
- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783-801.
- Alberts, B, Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., & Raff, M. (2014). *Molecular biology of the cell*. Oxford: Taylor and Francis.
- Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245.
- Barreiro, L. B., Ben-Ali, M., Quach, H., Laval, G., Patin, E., Pickrell, J. K., . . . Gicquel, B. (2009). Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genetics*, 5(7), e1000562.
- Borghans, J. A., Beltman, J. B., & De Boer, R. J. (2004). MHC polymorphism under host-pathogen coevolution. *Immunogenetics*, 55(11), 732-739.
- Bowie, A., & O'Neill, L. A. (2000). The interleukin-1 receptor/toll-like receptor superfamily: Signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *Journal of Leukocyte Biology*, 67(4), 508-514.
- Boyko, A. R., Williamson, S. H., Indap, A. R., Degenhardt, J. D., Hernandez, R. D., Lohmueller, K. E., . . . Sunyaev, S. R. (2008). Assessing the evolutionary impact of amino acid mutations in the human genome. *PLoS Genetics*, 4(5), e1000083.
- Brightbill, H. D., Libraty, D. H., Krutzik, S. R., Yang, R., Belisle, J. T., Bleharski, J. R., . . . Smale, S. T. (1999). Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science*, 285(5428), 732-736.
- Casadevall, A., & Pirofski, L. (1999). Host-pathogen interactions: Redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infection and Immunity*, 67(8), 3703-3713.
- Cornejo, O. E., Lefébure, T., Pavinski Bitar, P. D., Lang, P., Richards, V. P., Eilertson, K., . . . Ahn, S. (2012). Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria streptococcus mutans. *Molecular Biology and Evolution*, 30(4), 881-893.
- Daugherty, M. D., & Malik, H. S. (2012). Rules of engagement: Molecular insights from host-virus arms races. *Annual Review of Genetics*, 46(1), 677-700.
- Decaestecker, E., Gaba, S., Raeymaekers, J. A., Stoks, R., Van Kerckhoven, L., Ebert, D., & De Meester, L. (2007). Host-parasite 'Red queen' dynamics archived in pond sediment. *Nature*, 450(7171), 870.
- Ejmond, M. J., & Radwan, J. (2015). Red queen processes drive positive selection on major histocompatibility complex (MHC) genes. *PLoS Computational Biology*, 11(11), e1004627.

- Fearon, D. T., & Locksley, R. M. (1996). The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*, 272(5258), 50-54.
- Fornarino, S., Laval, G., Barreiro, L. B., Manry, J., Vasseur, E., & Quintana-Murci, L. (2011). Evolution of the TIR domain-containing adaptors in humans: Swinging between constraint and adaptation. *Molecular Biology and Evolution*, 28(11), 3087-3097.
- Fu, L. M., & Fu-Liu, C. S. (2002). *Is mycobacterium tuberculosis a closer relative to gram-positive or gram-negative bacterial pathogens?*
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omaïs, B., Marmiesse, M., . . . Vincent, V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 1(1), e5.
- Hacker, J., & Kaper, J. B. (2000). Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annual Reviews in Microbiology*, 54(1), 641-679.
- Kuehn, M. J., & Kesty, N. C. (2005). Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction. *Genes & Development*, 19(22), 2645-2655.
- Langille, M. G. I., Hsiao, W. W. L., & Brinkman, F. S. L. (2010). Detecting genomic islands using bioinformatics approaches. *Nature Reviews Microbiology*, 8(5), 373-382.
- McDonald, B. A., & Linde, C. (2002). Pathogen population genetics, evolutionary potential, and durable resistance. *Annual Review of Phytopathology*, 40(1), 349-379.
- Monot, M., Honoré, N., Garnier, T., Araoz, R., Coppée, J., Lacroix, C., . . . Williams, D. L. (2005). On the origin of leprosy. *Science*, 308(5724), 1040-1042.
- Navarre, W. W., & Schneewind, O. (1999). Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol.Mol.Biol.Rev.*, 63(1), 174-229.
- Nielsen, R. (2005). Molecular signatures of natural selection. *Annu.Rev.Genet.*, 39, 197-218.
- Ochman, H., Lawrence, J. G., & Groisman, E. A. (2000). Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature*, 405(6784), 299.
- Papkou, A., Guzella, T., Yang, W., Koepper, S., Pees, B., Schalkowski, R., . . . Schulenburg, H. (2019). The genomic basis of red queen dynamics during rapid reciprocal host-pathogen coevolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(3), 923-928.
- Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. (2015). *Medical microbiology*. US: Elsevier.
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(5), a000414.
- Slade, R. W., & McCallum, H. I. (1992). Overdominant vs. frequency-dependent selection at MHC loci. *Genetics*, 132(3), 861.
- Takahata, N., & Nei, M. (1990). Allelic genealogy under overdominant and frequency-dependent selection and polymorphism of major histocompatibility complex loci. *Genetics*, 124(4), 967-978.
- Woolhouse, M. E., Webster, J. P., Domingo, E., Charlesworth, B., & Levin, B. R. (2002). Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nature Genetics*, 32(4), 569.