

# Hva gjør bakterier patogene?



## Tema: Infeksjoner

Patogenitet er en form for spesialisering som gjør noen mikroorganismer i stand til å formere seg inne i visse dyr og ødelegge vertsceller. Sluttresultatet er like avhengig av verten som av mikroben. Kroppens evne til å hindre de fleste bakteriene i å forårsake skade, er utviklet gjennom millioner av år, og skyldes et sett av overlappende forsvarsmekanismer. Det uspesifikke forsvarssystemet inkluderer komplement, fagocytterende celler og barrierer som hud og slimhinner. Det spesifikke forsvarssystemet består av celler som produserer antistoffer og cytotoxiske celler. Det uspesifikke forsvarssystemet er kroppens forsvar i den kritiske, tidlige fase når sykdom utvikles. Det er derfor ikke overraskende at bakteriene er spesielt utrustet til å håndtere og unnsnippe det uspesifikke forsvaret.

Bakteriene har utviklet egenskaper som får dem til å feste seg til og kolonisere vev og celler. Noen bakterier er godt utstyrt til å unngå kroppens forsvarssystemer, og noen produserer toksiner og substanser som forårsaker symptomer og sykdom. Produksjonen av virulensfaktorer er nøye regulert i tråd med ytre påvirkning.

En bakterie har et overordnet mål: å bli bakterier. For å nå dette målet, må bakteriene ha en nisje hvor de kan formere seg. For de fleste bakterier skjer dette i konkurranse med andre bakterier, andre levende organismer, og ofte mangel på næring. En patogen bakterie er en bakterie som er i stand til å forårsake sykdom. Gitt de rette betingelser kan mange bakterier komme inn under en slik vid definisjon. Det som skiller en patogen bakterie fra normalflorabakterier og opportunistiske bakterier, er at patogene bakterier har fått tilført eller aktivert visse gener med egenskap til å bryte gjennom en eller flere av vertens barrierer. Normalflorabakterier og opportunistiske bakterier kan vanligvis ikke gjøre det (1).

I historisk målestokk er store epidemier relativt nye. Mange av våre infeksjonssykdommer er overført til oss fra husdyr (2, 3). Menneskene begynte med husdyrhold for anslagsvis 10 000 år siden, mens befolkningens konsentrasjoner som var store nok til å kunne opprettholde en epidemi, kom noen tusen år senere (4).

Patogene bakterier vil alltid støte på et dilemma: hurtig eller sakte formering. Dersom

---

Lars H. Vorland

*lars.vorland@rito.no*

Mikrobiologisk avdeling  
Regionsykehuset i Tromsø  
9038 Tromsø

---

Vorland LH.

### Pathogenic bacteria.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3083–9.*

Pathogenicity represents a form of specialization that enables certain microorganisms to replicate within specific animals and damage host cells. The outcome is as dependent on the host as it is upon the properties of the pathogen. The ability of the human body to prevent most of the bacteria it encounters from doing harm is the result of an evolutionary course that has produced a complex set of overlapping defenses. The non-specific defenses include antibacterial substances such as complement, phagocytic cells, and the washing action of fluids such as saliva and urine. The specific defenses are cells producing antibodies upon stimulation, and cytotoxic cells. The non-specific defenses are the host's only defenses in the critical early period when infection develops, thus it is not surprising that many of the characteristics allowing certain types of bacteria to cause infection are characteristics that allow them to evade the non-specific defenses of the body.

They include factors that help the bacteria to adhere to and invade cells and tissues. Some bacteria are well equipped to evade the body's defense mechanisms, and some produce toxins that cause symptoms and disease. The production of virulence factors is finely tuned and regulated.

---

Omarbeidet prøveforelesning for den medisinske doktorgrad, oppgitt emne, Universitetet i Tromsø, 10.6. 1999

☞ Se også side 3037

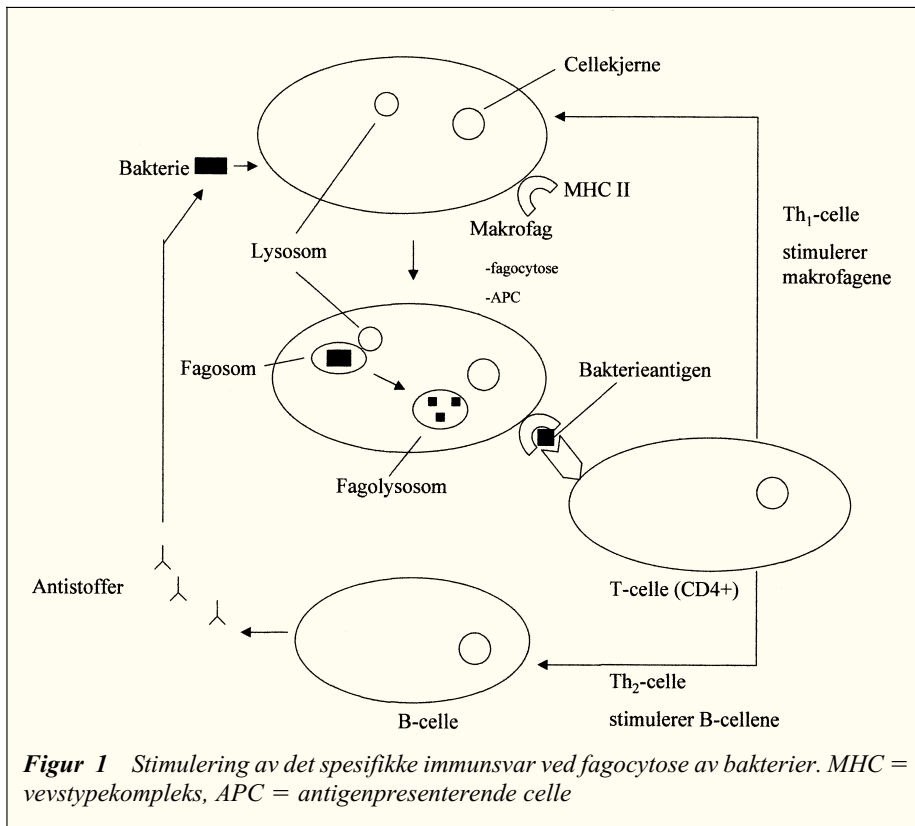
de formerer seg for hurtig, kan de drepe verten. Dette kan, for mikroben, være en fordel dersom den klarer å smitte videre til en ny vert før den gamle verten dør, eller dersom verten ikke er nødvendig for at mikroben skal overleve. I motsatt fall vil både vert og mikrobe dø. Dersom mikroben formerer seg for langsomt, vil verten kunne rekke å få aktivert og etablert immunforsvaret sitt. Dette vil kunne medføre at mikroben dør før den er i stand til å smitte til en ny vert. I så fall vil mikroben dø.

For å kunne forstå hvordan en mikrobe forårsaker sykdom, må man ta i betraktning vertens respons på angrepet.

### Vertens immunforsvar

Immunforsvaret deles vanligvis inn i et uspesifikt og et spesifikt. Det uspesifikke omfatter blant annet barrierer som hud og slimhinner, samt deler av kroppens egne im-

I Tidsskriftet nr. 26–29/2001 publiseres en serie artikler om mikrobiologiske og infeksjonsmedisinske emner. Serien er redigert av Petter Jensen Gjersvik i samarbeid med de andre fagredaktørene



**Figur 1** Stimulering av det spesifikke immunsvaret ved fagocytose av bakterier. MHC = vevstypekompleks, APC = antigenpresenterende celle

munceller som monocytter, makrofager og polynukleære celler. Komplement regnes også som en del av det uspesifikke immunforsvaret. Det spesifikke immunforsvaret omfatter det humorale og cellulære immunsystemet. Møtet mellom vert og mikrobe finner sted flere ganger daglig. I de aller fleste tilfeller vil verten ikke merke symptomer på dette møtet eller utvikle sykdom. Det uspesifikke immunforsvaret er overveiende konstitutivt, det vil si alltid til stede, og kan derfor mobiliseres raskt. Svært ofte vil dette forsvarssystemet være det eneste i den initiale periode av en infeksjon. Det er derfor ikke overraskende at mye av bakterienes angrepssystemer er lagt opp for å unngå det uspesifikke immunforsvaret. Det spesifikke immunforsvaret er tregere, og det tar 5–7 dager før det får effekt på inntrengene, og ytterligere noen dager før det virker maksimalt. Imidlertid vil det spesifikke immunforsvaret «huske» en tidligere inntrenger, slik at ved neste angrep vil det kunne mobiliseres raskere. Dette i motsetning til det uspesifikke forsvarssystemet som ikke har hukommelsesceller. Det uspesifikke og det spesifikke forsvarer er imidlertid avhengige av hverandre for å kunne virke optimalt.

#### Det uspesifikke immunforsvar

Uskadet hud regnes vanligvis som ugjenomtrengelig for bakterier, og vil ikke omtales her.

**Mucosa.** Slimhinneoverflater har mange forsvarssystemer mot bakterier (5). Disse inkluderer seigt slim til å fange bakteriene, og

peristaltikk i tarm og ciliære bevegelser i luftveiene for å kvitte seg med bakteriene. I mucosa er det også rikelig med sekretorisk immunoglobulin A (IgA) som er festet til mucin via Fc-delen, og binder bakterier med Fab-delen.

**Jernbindende proteiner.** Jern bindes og lagres i transferrin i serum og i laktoferrin på slimhinner (6, 7). Ved systemiske bakterieinfeksjoner økes mengden transferrin i blod kraftig. Dette hjelper til med å redusere mengde tilgjengelig jern til bakteriene.

**Fagocytter.** Fagocytter er celler som er spesielt tilpasset til å oppta og ødelegge fremmed materiale, for eksempel bakterier. Det er spesielt to typer celler som er særlig godt tilpasset dette formålet, granulocytter og monocytter/makrofager.

Monocytene sirkulerer i en relativt kort periode i blod før de omdannes til makrofager. Dette skjer vanligvis i vev, og det er relativt få sirkulerende makrofager. Flest makrofager finnes i milt, lymfeknuter og lunger. Mens monocytter og makrofager blir flere uker gamle, blir granulocytter ikke over et døgn gamle. Denne forskjellen i overlevelseslengde kan forklare hvorfor bakteriene foretrekker å parasitere monocytter og makrofager fremfor granulocytter, da må de ikke skifte vert så ofte. Ved en infeksjon er som oftest granulocytter de første som når åstedet, deretter følger monocytter og til slutt makrofager. I tillegg til rollen som fagocyt, har monocytter og makrofager også en viktig immunstimulerende oppgave ved å frigjøre cytokiner. Makrofager induserer også

til antistoffproduksjon og påvirker de cytotoxiske T-celler.

**Fagocytose.** Når en fagocyt kommer i kontakt med en bakterie, vil bakterien bli omsluttet av fagocytens cellemembran og dratt inn i fagocytten i en vakuole som er omsluttet av en membran. Denne kalles et fagosom. Inne i fagosomet vil det oppstå en rask pH-senkning som imidlertid ikke er nok til å drepe bakterien.

Selve bakteriedrapet foregår langs to hovedveier, den oksygenavhengige og den oksygenavhengige. Disse reaksjonene foregår inne i fagolysosomene, som dannes når lysosomer smelter sammen med fagosomer.

Ved det oksygenavhengige drapet blir oksygen omdannet til superoksid- og hydrokysylradikaler, som kan drepe bakterien direkte eller danne bakterietoksiske substanser med bl.a. klor.

Det oksygenavhengige drapet blir stort sett utført av peptider og proteiner, som finnes både i de primære og sekundære granulæ. Hydrolytiske enzymer ødelegger deler av bakteriecelleveggen, mens små peptider (defensiner) kan danne porer i bakterienes cellemembran med rask bakteriedød som resultat.

I de senere år har danning av reaktive nitrogenformer fått økende oppmerksomhet, og det er liten tvil om at de reaktive nitrogenforbindelsene som dannes, er svært toksiske for bakteriene (8). Fagocytter som aktivt opptar og fordøyer bakterier, reduserer antall transferrinreseptorer på celleoverflaten og reduserer det intracellulære nivå av ferritin. Dette sammen med at laktoferrin aktivt skilles ut fra de sekundære granulæ, fører til at bakterienes jerntilgjengelighet blir sterkt begrenset. Ved å binde jern og andre metaller beskytter laktoferrin samtidig mot vevsødeleggende effekt av oksygenforbindelser i forbindelse med oksygenavhengig drap.

Det er gjort modellforsøk som tyder på synergi mellom oksygenavhengig og oksygenavhengig drap (9). Aktivisering av makrofager med cytokiner vil oppregulere drapskapasiteten til makrofagene (10, 11). Gammainterferon og tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) øker superoksidrapet, og vil også indusere nitrogenoksid syntase (iNOS) (12, 13).

**Naturlige drepeceller (NK-celler).** Naturlige drepeceller er fagocytter som er mest involvert i virusinfeksjoner. De har sannsynligvis også en viktig rolle i forsvaret av intracellulære bakterieinfeksjoner, da de primært retter seg mot celler som uttrykker fremmede antigener på overflaten, slik som f.eks ved shigellainfeksjoner.

**Komplement.** Komplement er et sett av proteiner som har flere funksjoner i aktivert tilstand. Komplement kan aktiveres av antistoffer som er festet til bakterier (klassisk aktivering) eller bakterieoverflatemolekyler som binder C3b (alternativ aktivering). Normalt finnes C3b i lav konsentrasjon i blod.

Dersom det ikke binder seg til bakterier, vil det binde seg til serum-protein H og degraderes av protein I. Dersom det binder seg til overflaten på en bakterie, vil komplement aktivres og C3b binde seg til protein Bb og danne C3bBb. Dette komplekset er enzymatisk aktivt og degraderer C3 til C3a og C3b. Fagocytter har reseptorer for C3b på overflaten, og bakterier med C3b på overflaten vil derfor bli gjenkjent av fagocytene og bli fagocyttert.

Aktivert komplement tiltrekker fagocytter til stedet (C5a). I tillegg kan komplement alene drepe gramnegative bakterier ved hjelp av det såkalte membranangrepskomplekset, MAC (C5b – C9).

### Det spesifike immunsvaret

Antistoffer blir produsert etter at en bakterie er tatt opp i og prosessert i en fagocyt. Dersom det er en ekstracellulær bakterie, vil antigen bli presentert på overflaten av en makrofag (antigenpresenterende celle, APC) i et kompleks med vevsforlikelighetsantigen (MHC) klasse II. Dette vil stimulere T-hjelpeseller (CD4<sup>+</sup>). T-hjelpesellen deles inn i to undergrupper, Th<sub>1</sub> og Th<sub>2</sub>. Th<sub>2</sub>-celler vil stimulere B-celler til å produsere antistoffer ved hjelp av interleukin (IL) 4, 5 og 6, mens Th<sub>1</sub>-celler aktiverer makrofager ved hjelp av interferon- $\gamma$  og TNF- $\alpha$  (fig 1). Ikke overraskende påvirker disse to gruppene av T-hjelpeseller hverandre ved gjensidig antagonisering. Th<sub>2</sub>-celler produserer IL10, som nedregulerer makrofagene og hindrer utviklingen av Th<sub>1</sub>-celler. Fagocytter frigjør IL-12 og undertrykker produksjon av IL-4 og Th<sub>2</sub>-utvikling.

Dersom bakterien er intracellulær, vil bakteriepeptider bli presentert i kompleks med MHC I. Komplekset peptid-MHC I vil aktivere cytotoxiske T-celler (CD8<sup>+</sup>). De aktiverte T-cellene vil drepe enhver celle som har bakteriepeptid-MHC I-komplekset på celleoverflaten.

### Den patogene bakterie

Mye av vår kunnskap om hvordan bakterier kan forårsake sykdom, er basert på laboratorieforsøk. I de senere år er det blitt kjent at uttrykk av virulensgener er nøye regulert og samstemt med de omgivelsene bakterien er i. Forsøk utført i flytende kulturer vil sjelden stimulere bakteriene til å produsere virulensfaktorer, mens forsøk på faste medier og i cellekulturer kan få bakteriene til å produsere slike faktorer. Det er grunn til å stille spørsmål ved relevansen av disse in vitro-forsøkene som forsøk på å klarlegge hvordan bakterien oppfører seg når de invaderer en vert og forårsaker sykdom.

Nyere forsøk i dyremodeller hvor man har undersøkt hvorledes bakteriene vokser og hvilke produkter de må syntetisere for å kunne overleve i disse modellene, har brakt ny kunnskap og forståelse av dette viktige området (14). Kombinert med kartlegging av bakteriekromosomene vil dette forhåpent-

ligvis kunne gi svar på hvorledes bakteriene forårsaker sykdom.

Det kan virke som om humanpatogene bakterier bruker tre hovedstrategier for å overleve og formere seg i menneskekroppen og derigjennom forårsake symptomer og sykdom. En del bakterier forårsaker sykdom ved å produsere toksiner, andre konsentrerer kreftene om invasjonsfasen, mens noen er spesialisert til å bekjempe og å unngå vårt immunsystem. Noen bakterier benytter alle tre strategiene til å forårsake sykdom.

### Toksiner

Patogene bakterier produserer mange stoffer som kan være toksiske for våre celler. Proteiner, vanligvis enzymer, som skilles ut av bakteriene og som dreper vertsceller ved svært lave konsentrasjoner, kalles eksotoksiner. Eksotoksiner har ofte en viktig funksjon i utvikling av sykdom. Toksin alene kan forårsake det meste av det kliniske bilde ved sykdommer som kolera, tetanus og difteri. Likevel må ofte andre egenskaper hos bakterien være til stede samtidig for at den skal kunne forårsake sykdom hos mennesker, f.eks. faktorer som beforder tilhefting, kolonisering og som hjelper til med å nedkjempe immunforsvaret.

*A-B toksiner.* Mange bakterielle eksotoksiner er blitt definert i henhold til deres oppbygging i en A- og B-enhet (15). A-delen inneholder det katalytiske område, mens B-delen er reseptorområde. Nylig er det blitt foreslått å dele inn strukturen i tre områder, det katalytiske område (C-del), bindingsområdet (B-del) og et translokasjonsområde (T-del) (16), men fortsatt opererer de fleste med to områder, A og B. Strukturen til bindingsdelen B kan ofte variere mellom de forskjellige toksinene, sannsynligvis for å kunne gi vertscelle og vevsspesifisitet. Det enzymatiske område av A-delen er godt konservert. Toksinene virker ved at B-delen fester seg på reseptorer på cellemembranen og hjelper A-delen inn i cellen hvor det utøver sin effekt.

*Proteolytiske toksiner.* De mest kjente toksinene i denne gruppen er botulinumtoksin og tetanustoksin. Selv om disse toksinene gir forskjellige kliniske symptomer, er det mange likhetspunkter i virkningsmekanisme. Begge toksinene er sinkmetalloproteaser og deler sinkbindende områder. Begge virker ved å blokkere frigjøring av neurotransmittere (17).

*Poredannende toksiner.* Mange toksiner virker ved å lage porer i vertens cellemembran. En stor familie som finnes spesielt blant gramnegative bakterier, er den såkalte RTX-familien som er oppkalt etter en aminosyresekvens som finnes i alle disse toksinene. De har også en lik sekresjonsmekanisme som frakter toksinet ut av bakteriene (type I).

Blant noen grampositive bakterier er det i de senere år funnet en stor familie med cytolytiner, hvorav den mest kjente er listeriolytin O. Dette toksinet hjelper *Listeria mono-*

cytogenes til å unnsnippe fagosomet ved å lysesere det (18).

*Andre toksiner.* Det er beskrevet tre cytotoksiner som uttrykker adenylatsyklaseaktivitet, ett hos *Bordetella pertussis* (19), ett hos *Bacillus anthracis* (20) og ett hos *Pseudomonas aeruginosa* (21). Disse toksinene katalyserer danningen av ATP til cAMP.

Varmestabile toksiner er korte cysteinriktige polypeptider som er funnet hos flere gramnegative bakterier som *Escherichia coli*, *Yersinia species*, *Citrobacter freundii* og *Vibrio mimicus* (22). Disse toksinene aktiverer vertens guanylatsyklase.

Fleire humanpatogene bakterier skiller ut en protease som bryter ned IgA. Denne er godt beskrevet bl.a. for *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae* (23, 24). En voksende gruppe bakterielle toksiner påvirker vertens cytoskjelett. Disse toksinene affiserer vertscellenes organisering av aktin og er blant annet påvist hos *E. coli* (25), *Clostridium botulinum* og *Clostridium difficile* (26).

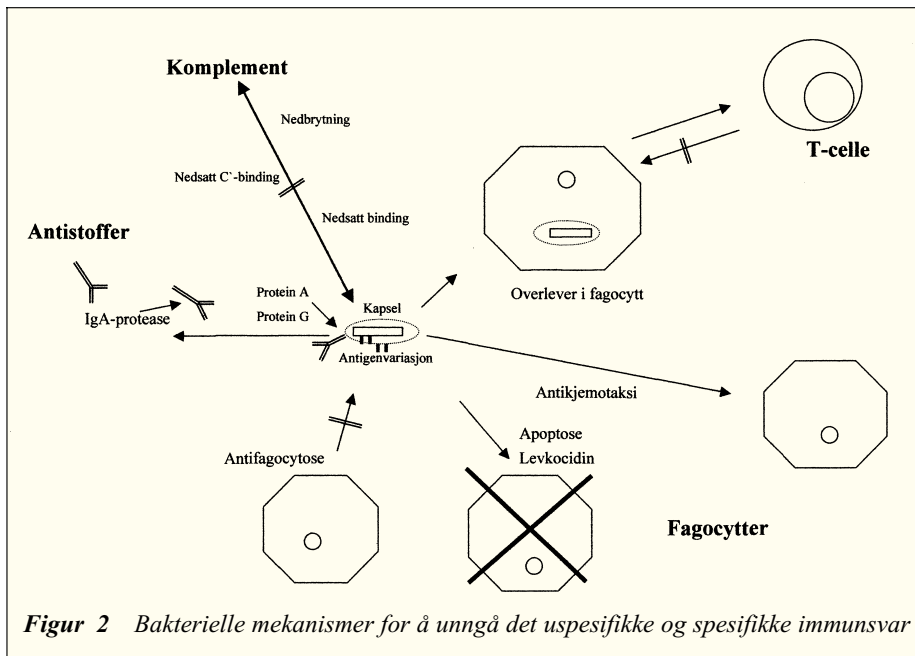
*Superantigen.* En uvanlig gruppe toksiner kan fungere som superantigen. Superantigen kan binde seg direkte til MHC II på antigenpresenterende celler og danne en bro til T-celler. Ved en normal prosessering av antigen i de antigenpresenterende cellene vil vanligvis en av 10 000 T-celler aktiveres, mens et superantigen kan aktivere en av fem T-celler. Dette fører til mye IL-2 i blod, som igjen stimulerer til produksjon av andre cytokeriner. Resultatet kan bli at pasienten går i sjokk. Superantigen er vel kjent for *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes* (27), ved henholdsvis matforgiftning og toksisk sjokk-syndrom.

*Endotoksin.* Endotoksin er et lipopolysakkarid som er en bestanddel av de gramnegative bakterienes cellevegg. Den toksiske delen er lipid A, som kan aktivere komplement og cytokiner. Aktivering av disse komponentene kan føre til septisk sjokk.

### Invasjon

Virulensfaktorer kan bli delt inn i to hovedgrupper, de som bidrar til bakteriekolonisering og invasjon, og de som skader vertsceller. Et nødvendig trinn i kolonisering og invasjon er tilhefting av bakterien til vev. Denne tilhefting er særlig nødvendig for at bakterien skal kunne kolonisere vev hvor overflaten blir skylt med væske, som i urinblære, munn og tynntarm. Det ser ut til at alle bakterier som koloniserer og eventuelt forårsaker sykdom, kan binde seg til vev. En rekke forskjellige adhesinestrukturer, kalt adhesiner, er funnet hos patogene mikrober. Bakterielle adhesiner kan deles inn i to hovedgrupper, pilus-/ikke-pilus-adhesiner.

*Pilus.* Det finnes flere forskjellige typer pili (også kalt fimbrier) som bakteriene benytter til å feste seg til vev. En pilus er en rørliknende struktur som stikker ut fra bakterienes overflate og brukes til å etablere kontakt mellom vev og bakterien. I enden av



Figur 2 Bakterielle mekanismer for å unngå det uspesifikke og spesifikke immunsvær

pilus er det en spesialisert struktur som er karakteristisk for en type pilus, og som gjenkjenner spesifikke vertscellemolekyler. Dette fører til at bakteriene kan ha celle- og organspesifisitet.

Selv om det finnes mange forskjellige typer pili, kan genorganiseringen og syntesen for de forskjellige være ganske like. Strukturen for de forskjellige typer pili, derimot, kan være ulike og omfatte rigide (type P-pili) og fleksible (type I-pili) strukturer. Noen bakterier kan forandre på pilusstrukturen. Dette fører til antigen variasjon, som blant annet *N gonorrhoeae* benytter seg av.

**Ikke-pilusadhesiner (afimbrial adhesiner).** Flere bakteriearter kan feste seg til celler ved hjelp av andre strukturer enn pili. B pertussis har f.eks. minst fire piligener og flere ikke-pilusadhesingener (28). Noen av disse adhesinene binder seg til reseptorer på leukocytene, som bidrar til opptak av bakteriene inn i makrofagene, men uten å utløse en fagocytoserespons. Det er mulig at pili står for den første kontakten mellom bakterie og vertscelle, mens ikke-pilusadhesinene sørger for at kontakten mellom bakterie og celle blir tettere.

**Andre adhesiner.** Grampositive bakterier adhererer ofte til matriksproteiner. Både stafylokokker og streptokokker har strukturer på overflaten som binder bakteriene til fibronektin og andre strukturer (29, 30). Nylig er det vist at også *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae* og *Mycobacterium tuberculosis* har fibronektinbindende molekyler på overflaten (31–33).

#### Samarbeid mellom bakteriene

Periodontal sykdom synes å være en progresserende infeksjon hvor flere bakteriearter er involvert. Et felles trekk synes å være at bak-

teriene koaggregerer. Selv om bakteriene tilhører forskjellige arter og slekter, er bakterieaggregeringen ikke tilfeldig (34, 35). Celle-til-celle-gjenkjenning mellom spesifikke partnere finner sted på basis av adhesiner og reseptorer på bakteriene (36). Koaggregering mellom bakterier er også vist ved uriveisinfeksjoner og i tarmtractus hos dyr og insekter (37, 38), men synes å være mye sjeldnere enn ved periodontal sykdom.

#### Vertscellereseptorer

Det har inntil nylig vært vanlig å beskrive vertscellereseptorene som bakteriene benytter seg av, som konstitutivt uttrykt. Nyere forskning har vist at bakteriene kan aktivere vertscelle-signalveier slik at vertscellene aktiverer reseptorene når bakteriene trenger dem. Dette er blant annet vist for enteropatogen *E coli* (EPEC) (39, 40), *Streptococcus pneumoniae* (41) og *Borrelia burgdorferi* (42).

#### Intracellulær overlevelse

Mange bakterier er i stand til å trenge inn i og overleve i eukaryote celler. Noen bakterier styrer opptaket i vertsceller som ikke er naturlige fagocytter, mens andre kan bli tatt opp i fagocytter. Opptak i ikke-naturlige fagocytter krever tilhefting til cellene. Denne forårsaker forandringer i vertscellens cytoskjelett, som deretter fører til opptak i cellen. I naturlige fagocytter involverer cytoskjelettforandringer polymerisering og depolymerisering av aktin. Ved å lage tilsvarende forandringer i ikke-fagocytterende celler, tvinges cellene til å ta opp bakterier ved en prosess som er lik den fagocytter benytter seg av. Det innebærer at bakteriell invasjon er en aktiv prosess som blant annet bruker normale vertscellefunksjoner. Bakterieoverflateproteiner som forårsaker opptak i verts-

celler på en slik aktiv måte, kalles invasiner. Inne i vertscellen befinner bakterien seg innesluttet i en vakuole. Noen bakterier forblir inne i vakuolen, mens andre unnslipper vakuolen og oppholder seg i cellens cytoplasma. I cytoplasma er det lett tilgang til næringsstoffer, og bakterien er relativt beskyttet mot kroppens immunforsvar. Bakterier som forblir i og formerer seg i vakuolen, må sikre at de ikke blir fagocyttert, og at de har tilstrekkelig med næring.

**Liv i en vakuole.** *Coxiella burnetii* overlever og formerer seg inne i fagolysosomet (43). Bakterien trenger den lave pH som er i fagolysosomet for å initiere replikasjon og syntetisere faktorer som gjør det mulig for den å overleve intracellulært. Hvordan bakterien unngår degradering i fagolysosomet, er ukjent. *Salmonella typhimurium* benytter seg av samme prinsipp for å overleve og replikere (44). Nylig har man vist at *S typhimurium* kanskje har to populasjoner i vakuolen, en som er statisk og en som replikerer (45). Muligens gjenspeiler dette alternative måter å invadere fagocytter på, en konvensjonell, som leder til bakteriedød, en som kan lede til apoptose av vertscellen, og en som kan lede til replikasjon og formering av bakteriene. Sannsynligvis kan mer enn en metode benyttes samtidig i samme celle.

Mykobakterier og *Legionella* bruker et annet prinsipp for å overleve inne i fagocytter. Mykobakterier synes å leve i endosomer, men disse smelter ikke sammen med lysosom. I stedet forblir mykobakteriene i fagosom eller endosom (46, 47). Dette innebærer at mykobakterier ikke lever i et så surt miljø som *Coxiella* og *Salmonella*.

*Legionella* tilpasset seg sannsynligvis et liv intracellulært ved at den normalt lever intracellulært i en fagocytær amøbe. Det virker som om *Legionella* aktivt unngår den tradisjonelle fagocytose ved å dirigere seg selv inn i et beskyttet intracellulært miljø, ikke ulikt slik mykobakterier gjør (48, 49).

*Chlamydia* benytter en helt spesiell metode for å unngå å bli fagocyttert. *Chlamydia* induserer danning av et stort inklusjonslegeme, hvis membraner synes helt å mangle vertspoteiner (50–52). Nesten alle komponentene i denne vakuolen synes å være bakterielle. Vakuolen forblir skilt fra det normale endo- og eksocytære systemet til vertscellen.

**Liv i cytoplasma.** *Shigella*, *Listeria* og *Rickettsia* lyserer fagosomet like etter opptak i cellen, og unnslipper inn i cytoplasma. *Listeria* gjør dette blant annet ved hjelp av et toksin, listeriolysin O (53–55). Også *Shigella* bruker proteiner for å unnslipe vakuolen, men mekanismen er ikke helt kartlagt (56, 57). *Shigella* er i prinsippet ubevegelig, men er likevel i stand til å bevege seg gjennom cytoplasma og inn i naboceller. Både *Shigella* og *Listeria* benytter seg av aktinpolymerisering av vertscellens eget cytoskjelett til å drive seg selv fremover på en rakettliknende måte. Slik unnslipper bakteriene å

bli fagocyttert og kan spre seg intra- og intercellulært uten å bli tilgjengelig for kroppens immunsvær.

### *Interaksjon med immunsystemet*

Immunsystemet er utviklet for blant annet å oppspore unike prokaryote cellekomponenter, mens bakteriene har utviklet flere strategier for å omgå et immunsvær (fig 2).

**Kapsel.** Kapsel er et løst, relativt ustrukturert nettverk som dekker overflaten til bakterien. Kapselen beskytter bakterien mot vertens komplementsystem og fagocytose. Et sentralt trinn i den alternative komplementaktivering er danningen av C3bBb på bakterieoverflaten. Bakteriens kapsel kan hindre denne danningen, enten ved ikke å binde protein B, eller ved å ha en høyere affinitet for protein H enn for protein B. Resultatet er at C3b-komplekset blir degradert.

Ved at mindre C3bBb dannes, vil mindre C5b bli produsert, og det er mindre sannsynlig at membranangrepskomplekset blir dannet. Dette er spesielt viktig for gramnegative bakterier. Noen bakterier har kapsel som ligner på kroppens egne stoffer, og som ikke vil bli oppfattet som kroppsfremmede. Eksempler på dette er gruppe A-streptokokkenes kapsel som består av hyaluronsyre, og noen meningokokkers kapsel, som består av sialinsyre. Disse kapslene er ikke immunogene, og verten vil ikke produsere antistoffer som vil opsonisere kapselens overflate.

**Antigenvariasjon.** En rekke bakterier er i stand til å variere overflateantigener, som kapsel, lipopolysakkarid (LPS), pili, flageller og flere overflateproteiner. Som oftest er uttalt variasjon bare sett i et lite utvalg av overflateantigener, og mest uttalt hos bakterier som lever ekstracellulært. Det er mindre vanlig med uttalt antigenvariasjon hos intracellulære patogener (58).

**Blindebukketoden.** Patogene bakterier som lever ekstracellulært, har utviklet metoder for å unngå immunsystemet. Den enkleste måten er å ikle seg vertspoteiner, som fibronektin, kollagen, heparin og andre proteiner eller lipider, for slik å skjule sine egne antigen. Noen, som H influenzae og N meningitidis, har spesifikke reseptorer for de jernbindende proteinene transferrin og laktoferrin (59). I tillegg til å tildekke egne antigen vil dette også sørge for nødvendig jerntilførsel til disse mikrobene ved at de stjeler jern fra transferrin og laktoferrin. S aureus og gruppe A-streptokokker kan binde Fc-delen av immunoglobuliner via respektive protein A og protein G, og således nedsette opsoniseringen og immunsystemets gjenkjenning av bakterien. Helicobacter pylori kan produsere overflatemolekyler som etterlikner vertens (60). Biofilmdanning er en annen måte som bakteriene bruker til å unnsnippe immunsystemet. Dette er også en elegant måte å nøytralisere effekten av antimikrobielle midler på.

**Enzymatisk nedbrytning av immunsystemet.** Bakterier som invaderer slimhinner, må

unngå å bli fanget i mucuslaget. I mucus finnes sekretorisk IgA, som kan binde bakteriene på Fab-delen samtidig som de er festet til mucin via Fc-delen. For å unngå å bli fanget av sIgA produserer noen bakterier sIgA-proteaser, som bryter ned sIgA (24).

Noen bakterier produserer enzymer som bryter ned komplementproteiner. S pneumoniae bryter ned C3 (61), mens både gruppe A- og B-streptokokker har enzymer som bryter ned C5a, som er en kraftig kjemotaksfaktor.

**Apoptose.** Mange bakterier er vist å kunne utløse programmert celledød i både immune og ikke-immune celler (59, 62–66). Ved å indukere apoptose i immunceller kan bakteriene få fotfeste hos verten, formere og spre seg i kroppen. Det er imidlertid ikke klart hvorvidt apoptose alltid er til fordel for bakterien, eller om også verten kan tjene på det. Noen bakterier inhiberer apoptose, og det ser ut til å være en overlevelsesmekanisme blant annet for mykobakterier (67–69) og S typhimurium (70).

**Leukocidin.** Polymorfonukleære celler har en hovedrolle i å takle bakterieinfeksjoner. Enkelte bakterier har enzymsystemer, leukocidiner, som angriper og ødelegger cellemembranen til de hvite blodcellene.

**Tilførsel av metabolitter.** Nyere in vivo-forsøk med dyremodeller har vist at det er flere gener involvert med vekst og metabolisme enn gener involvert i syntese av virulensfaktorer og virulensregulering når bakterien invaderer en vert. Ofte er hovedvekten av gener opptatt med at bakteriene skal kunne tilegne seg metaller (jern, magnesium og kobber) og syntese av nukleotider og kofaktorer som hem og vitamin B, og noe overraskende termo-, osmose- og syretoleranse (71, 72).

### *Regulering av virulens*

Syntese av bakterievirulensfaktorer er nøye regulert og tett bundet opp til signaler fra omgivelsene, som pH, jernmengde, osmolaritet, temperatur, tilgjengelige næringsstoffer, ionekonsentrasjon, surstoffmengde og vekstfase (73). I invasionsprosessen vil forskjellige gener bli skrudd av og på som svar på ytre stimuli fra vertscellene.

**Reguleringssystemer.** Det finnes en rekke forskjellige reguleringssystemer, som man i dag deler inn i reguleringsfamilier.

Tokomponent-reguleringssystemet er funnet hos gramnegative bakterier og består vanligvis av et sensorprotein som ligger i cellemembranen med ett ekstracellulært og ett intracellulært domene. Det ekstracellulære domenet vil oppfatte et ytre signal, mens det intracellulære domenet er en histidinkinase. I cytoplasma er et regulatorprotein som kan fungere både som en transkriptaktivator eller -repressor. Ved visse stimuli vil proteinet i cellemembranen bli autofosforylert. Fosfatgruppen vil bringes over til regulatorproteinet, som dermed blir i stand til å binde spesifikke DNA-sekvenser.

De fleste andre reguleringsmekanismene virker inn på transkripsjon av gener ved at faktorer binder seg til DNA (74–77). Relativt nylig er det innen humanmedisinen oppdaget at bakterievirus kan reguleres ved hjelp av signaler mellom bakteriene, som gjør at de bare vil angripe etter at de har oppnådd en viss bakterietetthet. Dette signalsystemet (quorum sensing-system) er nå bl.a. vist for P aeruginosa (78), hvor det er vist å være viktig for danningen av biofilm (79), og yersiniainfeksjoner (80).

**Genetisk regulering.** Bakteriene har ingen seksuell formering, og må sikre genetisk mangfold på andre måter.

Den genetiske basis som sikrer dette mangfoldet, kan bli inndelt i to hovedgrupper, intergenomisk (DNA-translokering mellom celler) og intragenomisk (DNA-replikasjonsfeil og kromosomale omarrangeringer) mekanismer. Bakteriene er haploide organismer som raskt kan uttrykke nye gener som oppstår.

Nye gener kan oppstå ved translokering av DNA mellom celler ved transduksjon, konjugasjon eller transformasjon (81–83). Selv om genutveksling hyppigst foregår mellom bakterier, er det vist at bakteriene også kan utveksle genmateriale med eukaryote celler. De siste ti år er flere virulensgener funnet i store blokker av kromosomale insersjoner, også kalt patogenitetsøyer (84, 85). Patogenitetsøyer er funnet hos en rekke bakterielle patogener. Uropatogene E coli har en eller to slike øyer (84, 86), og både enteropatogene E coli (EPEC) og enterohemoragisk E coli (EHEC) har nesten alle sine kjente virulensgener på patogenitetsøyer. Tilsvarende har man funnet patogenitetsøyer hos Salmonella (87), Helicobacter pylori og Yersinia pestis (88), samt en rekke andre patogener (58). Patogenitetsøyene representerer fremmed DNA i den forstand at de opprinnelig er tilført bakteriene fra en kilde som er genetisk ulik de bakteriene som nå uttrykker genene. Hva kildene har vært og hvor disse patogenitetsøynene opprinnelig har vært hjemmehørende, er for øyeblikket ukjent.

Oppdagelsen av disse øyene har ført til at man i dag mener at mange patogene bakterier har oppstått i kvantesprang, ved å tilegne seg blokker av genetisk materiale. Det er derfor å vente at man vil se et varierende spektrum av patogene bakterier som søker etter en nisje å leve i etter som vi forandrer miljøet. Det er kanskje derfor Stanley Falkow i forbindelse med oppdagelsen av stadig nye infeksjøs agenser har uttalt: «The enemy is us.»

Litteratur →

## Litteratur

- Falkow S. Invasion and intracellular sorting of bacteria: searching for bacterial genes expressed during host/pathogen interactions. *J Clin Invest* 1997; 100: 239–43.
- Diamond J. I. Guns, germs, and steel. New York: Norton, 1997: 207.
- Falkow S. What is a pathogen? *ASM News* 1997; 63: 359–65.
- Diamond J. I. Guns, germs, and steel. New York: Norton, 1997: 205.
- Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. Washington D.C.: ASM Press, 1994: 8–12.
- Sørensen M, Sørensen SPL. The protein in whey. *CR Trav Lab Carlsberg* 1939; 23: 55–99.
- Vorland LH. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS* 1999; 107: 971–81.
- Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. Washington D.C.: ASM Press, 1994: 17–9.
- Lichtenstein AK, Ganz T, Selsted ME, Lehrer RI. Synergistic cytotoxicity mediated by hydrogen peroxide combined with peptide defensins. *Cell Immunol* 1988; 114: 104–16.
- Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration* 1999; 66: 2–11.
- Schaible UE, Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Russel DG. Cytokine activation leads to acidification and increases maturation of *Mycobacterium avium*-containing phagosomes in murine macrophages. *J Immunol* 1998; 160: 1290–6.
- Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100: 2417–23.
- Shiloh MU, MacMicking JD, Nicholson S, Brause JE, Potter S, Marino M et al. Phenotype of mice and macrophages deficient in both phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase. *Immunity* 1999; 10: 29–38.
- Smith H. State and future of studies on bacterial pathogenicity: impact of new methods of studying bacterial behavior in vivo. I: Brogden KA, Roth JA, Stanton TB, Bolin CA, Minion FC, Wannemuehler MJ, red. Virulence mechanisms of bacterial pathogens. Washington D.C.: ASM Press, 2000: 265–82.
- Pappenheimer AM jr. The story of a toxic protein, 1888–1992. *Protein Sci* 1993; 2: 292–8.
- Choe S, Bennett MJ, Fujii G, Curmi PM, Kantardjiev KA, Collier RJ et al. The crystal structure of diphtheria toxin. *Nature* 1992; 357: 216–22.
- Schiavo G, Benfenati B, Rossetto O, Polverino de Lauro P, DasGupta BR, Montecucco C. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992; 359: 832–5.
- Andrews NW, Portnoy DA. Cytolysins from intracellular pathogens. *Trends Microbiol* 1994; 2: 261–3.
- Ladant D, Ullmann A. Adenylate cyclase: a toxin with multiple talents. *Trends Microbiol* 1999; 7: 172–6.
- Leppla SH. *Bacillus anthracis* calmodulin-dependent adenylate cyclase: chemical and enzymatic properties and interactions with eukaryotic cells. *Adv Cyclic Nucl Prot Phosphor Res* 1984; 17: 189–98.
- Yahr TL, Vallis AJ, Hancock MK, Barbieri JT, Frank DW. ExoY, an adenylate cyclase secreted by the *Pseudomonas aeruginosa* type III system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13899–904.
- Savarino SJ, Fasano A, Watson J, Martin BM, Levine M, Guandalini S et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* heatstable enterotoxin 1 represents another subfamily of *E. coli* heatstable toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3093–7.
- Reinholdt J, Kilian M. Comparative analysis of immunoglobulin A1 protease activity among bacteria representing different genera, species, and strains. *Infect Immun* 1997; 65: 4452–59.
- Klauser T, Pohlner J, Meyer TF. The secretion pathway of IgA protease-type proteins in gram-negative bacteria. *Bioessays* 1993; 15: 799–805.
- Falzano L, Fiorentini C, Boquet P, Donelli G. Interaction of *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) with cultured cells. *Cyto-technology* 1993; 11 (suppl): 56–8.
- Just I, Wilm M, Selzer J, Rex G, von Eichel-Streiber C, Mann M et al. The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the Rho protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 13932–6.
- Fields BA, Malchiodi EL, Li H, Ysem X, Stauffacher CV, Schlievert PM et al. Crystal structure of a T-cell receptor beta-chain complexed with a superantigen. *Nature* 1996; 384: 188–92.
- Sandros J, Tuomanen E. Attachment factors of *Bordetella pertussis* mimicry of eukaryotic cell recognition molecules. *Trends Microbiol* 1993; 1: 192–6.
- Hanski E, Horwitz PA, Caparon MG. Expression of protein F, the fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes* JRS4, in heterologous streptococcal and enterococcal strains promotes their adherence to respiratory epithelial cells. *Infect Immun* 1992; 60: 5119–25.
- Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 585–617.
- Rao SP, Ogata K, Catanzaro A. *Mycobacterium avium*-M. intracellulare binds to the integrin receptor alpha v beta 3 on human monocytes and monocyte-derived macrophages. *Infect Immun* 1993; 61: 663–70.
- Schorey JS, Holsti MA, Ratliff TL, Allen PM, Brown EJ. Characterization of the fibronectin-attachment protein of *Mycobacterium avium* reveals a fibronectin-binding motif conserved among mycobacteria. *Mol Microbiol* 1996; 21: 321–9.
- Schorey JS, Li Q, McCourt DW, Bong-Mastek M, Clark-Curtiss JE, Ratliff TL et al. A *Mycobacterium leprae* gene encoding a fibronectin binding protein is used for efficient invasion of epithelial cells and Schwann cells. *Infect Immun* 1995; 63: 2652–7.
- Kolenbrander PE. Surface recognition among oral bacteria: multigeneric coaggregations and their mediators. *CRC Crit Rev Microbiol* 1989; 17: 137–59.
- Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol* 1993; 175: 3247–52.
- Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1996; 50: 513–53.
- Breznak JA, Pankratz HS. In situ morphology of the gut microbiota of wood-eating termites [*Reticulitermes flavipes*(Kollar) and *Coptotermes formosanus* Shiraki]. *Appl Environ Microbiol* 1977; 33: 406–26.
- Vandevoorde L, Christiaens H, Verstraete W. Prevalence of coaggregation reactions among chicken lactobacilli. *J Appl Bacteriol* 1992; 72: 214–9.
- Rosenshine I, Donnenberg MS, Kaper JB, Finlay BB. Signal transduction between enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) and epithelial cells: EPEC induces tyrosine phosphorylation of host cell proteins to initiate cytoskeletal rearrangement and bacterial uptake. *EMBO J* 1992; 11: 3551–60.
- Rosenshine I, Ruschkowski S, Stein M, Reinscheid DJ, Mills SD, Finlay BB. A pathogenic bacterium triggers epithelial signals to form a functional bacterial receptor that mediates actin pseudopod formation. *EMBO J* 1996; 15: 2613–24.
- Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, Idanpaan-Heikkilä I, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature* 1995; 377: 435–8.
- Coburn J, Leong JM, Erban JK. Integrin alpha IIb beta 3 mediates binding of the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi* to human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7059–63.
- Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3240–4.
- Rathman M, Sjaastad MD, Falkow S. Acidification of phagosomes containing *Salmonella typhimurium* in murine macrophages. *Infect Immun* 1996; 64: 2765–73.
- Abshire KZ, Neidhardt FC. Growth rate paradox of *Salmonella typhimurium* within host macrophages. *J Bacteriol* 1993; 175: 3744–8.
- de Chastellier C, Lang T, Thilo L. Phagocytic processing of the macrophage endoparasite, *Mycobacterium avium*, in comparison to phagosomes which contain *Bacillus subtilis* or latex beads. *Eur J Cell Biol* 1995; 68: 167–82.
- Clemens DL. Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Trends Microbiol* 1996; 4: 113–8.
- Horwitz MA. Phagocytosis of the Legionnaires' disease bacterium (*Legionella pneumophila*) occurs by a novel mechanism: engulfment within a pseudopod coil. *Cell* 1984; 36: 27–33.
- Horwitz MA, Maxfield FR. *Legionella pneumophila* inhibits acidification of its phagosome in human monocytes. *J Cell Biol* 1984; 99: 1936–43.
- Bannantine JP, Rockey DD, Hackstadt T. Tandem genes of *Chlamydia psittaci* that encode proteins localized to the inclusion membrane. *Mol Microbiol* 1998; 28: 1017–26.
- Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1614–20.
- Hackstadt T. The diverse habitats of obligate intracellular parasites. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1: 82–7.
- Cossart P. Interactions of the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* with mammalian cells: bacterial factors, cellular ligands, and signaling. *Folia Microbiol* 1998; 43: 291–303.
- Dramsai S, Cossart P. Intracellular pathogens and the actin cytoskeleton. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 137–66.
- Goldfine H, Bannam T, Johnston NC, Zuckert WR. Bacterial phospholipases and intracellular growth: the two distinct phospholipases C of *Listeria monocytogenes*. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 1998; 27 (suppl): 7–14.
- Barzu S, Benjelloun-Touimi Z, Phalipon A, Sansonetti P, Parsot C. Functional analysis of the *Shigella flexneri* IpaC invasin by insertional mutagenesis. *Infect Immun* 1997; 65: 1599–605.
- Menard R, Sansonetti P, Parsot C. Nonpolar mutagenesis of the ipa genes defines IpaB, IpaC, and IpaD as effectors of *Shigella flexneri* entry into epithelial cells. *J Bacteriol* 1993; 175: 5899–906.
- Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61: 136–69.
- Cornelissen CN, Sparling PF. Iron piracy: acquisition of transferrin-bound iron by bacterial pathogens. *Mol Microbiol* 1994; 14: 843–50.
- Sherburne R, Taylor DE. *Helicobacter pylori* expresses a complex surface carbohydrate, Lewis X. *Infect Immun* 1995; 63: 4564–8.
- Angel CS, Ruzek M, Hostetter MK. Degradation of C3 by *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1994; 170: 600–8.
- Hobbs M, Mattick JS. Common components in the assembly of type 4 fimbriae, DNA transfer systems, filamentous phage and protein-secretion apparatus: a general system for the formation of surface-associated protein complexes. *Mol Microbiol* 1993; 10: 233–43.
- Cover TL, Tummuru MK, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ. Divergence of genetic sequences →

- for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem* 1994; 269: 10566–73.
64. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1996; 20: 241–6.
65. Gaillard JL, Jaubert F, Berche P. The inlAB locus mediates the entry of *Listeria monocytogenes* into hepatocytes in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 359–69.
66. Foubister V, Rosenshine I, Donnenberg MS, Finlay BB. The eaeB gene of enteropathogenic *Escherichia coli* is necessary for signal transduction in epithelial cells. *Infect Immun* 1994; 62: 3038–40.
67. Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998; 161: 2636–41.
68. Durrbaum-Landmann I, Gercken J, Flad HD, Ernst M. Effect of in vitro infection of human monocytes with low numbers of *Mycobacterium tuberculosis* bacteria on monocyte apoptosis. *Infect Immun* 1996; 64: 5384–9.
69. Kremer L, Estaquier J, Brandt E, Ameisen JC, Locht C. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guerin infection prevents apoptosis of resting human monocytes. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2450–6.
70. Mangan DF, Wahl SM, Sultzer BM, Mergenhagen SE. Stimulation of human monocytes by endotoxin-associated protein: inhibition of programmed cell death (apoptosis) and potential significance in adjuvanticity. *Infect Immun* 1992; 60: 1684–6.
71. Heithoff DM, Conner CP, Hanna PC, Julio SM, Henschel U, Mahan MJ. Bacterial infection assessed by in vivo gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 934–9.
72. Heithoff DM, Conner CP, Mahan MJ. Dissecting the pathology of a pathogen during infection. *Trends Microbiol* 1997; 5: 509–13.
73. Gross R. Signal transduction and virulence regulation in human and animal pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 1993; 10: 301–26.
74. Sakai T, Sasakawa C, Yoshikawa M. Expression of four virulence antigens of *Shigella flexneri* is positively regulated at the transcriptional level by the 30 kilodalton virF protein. *Mol Microbiol* 1988; 2: 589–97.
75. Caldwell AL, Gulig PA. The *Salmonella typhimurium* virulence plasmid encodes a positive regulator of a plasmid-encoded virulence gene. *J Bacteriol* 1991; 173: 7176–85.
76. Litwin CM, Calderwood SB. Role of iron in regulation of virulence genes. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 137–49.
77. Parsot C, Mekalanos JJ. Expression of ToxR, the transcriptional activator of the virulence factors in *Vibrio cholerae*, is modulated by the heat shock response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9898–902.
78. Passador L, Cook JM, Gambello MJ, Rust L, Iglewski BH. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell-to-cell communication. *Science* 1993; 260: 1127–30.
79. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of bacterial biofilm. *Science* 1998; 280: 295–8.
80. Petterson J, Nordfelth R, Dubinina E, Berman T, Gustafsson M, Magnusson KE et al. Modulation of virulence factor expression by pathogen target cell contact. *Science* 1996; 273: 1231–3.
81. Dreiseikelmann B. Translocation of DNA across bacterial membranes. *Microbiol Rev* 1994; 58: 293–316.
82. Lorenz MG, Wackernagel W. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol Rev* 1994; 58: 563–602.
83. Solomon JM, Grossman AD. Who's competent and when: regulation of natural genetic competence in bacteria. *Trends Genet* 1996; 12: 150–5.
84. Blum G, Ott M, Lischewski A, Ritter A, Imrich H, Tschape H et al. Excision of large DNA regions termed pathogenicity islands from tRNA-specific loci in the chromosome of an *Escherichia coli* wild-type pathogen. *Infect Immun* 1994; 62: 606–14.
85. Lee CA. Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens. *Infect Agents Dis* 1996; 5: 1–7.
86. Blum G, Falbo V, Caprioli A, Hacker J. Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type I, Prs-fimbriae and alpha-hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 126: 189–95.
87. Mills DM, Bajaj V, Lee CA. A 40 kb chromosomal fragment encoding *Salmonella typhimurium* invasion genes is absent from the corresponding region of the *Escherichia coli* K-12 chromosome. *Mol Microbiol* 1995; 15: 749–59.
88. Meccas J, Strauss EJ. Molecular mechanisms of bacterial virulence: type III secretion and pathogenicity islands. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 271–88.

○

## Annons