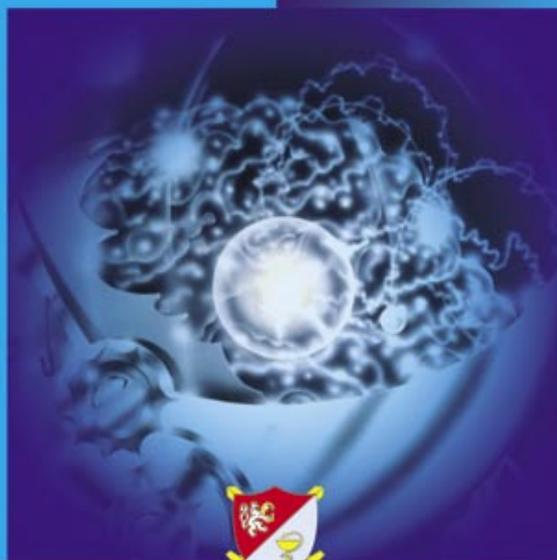


MM

MALÁ
MONOGRAFIE

Aleš Macela a kolektiv

INFEKČNÍ CHOROBY A INTRACELULÁRNÍ PARAZITISMUS BAKTERIÍ



GRADA

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

INFEKČNÍ CHOROBY A INTRACELULÁRNÍ PARAZITISMUS BAKTERIÍ

Hlavní autor:

Prof. RNDr. Aleš Macela, DrSc.

Autorský kolektiv:

Doc. MUDr. Jiří Stulík, CSc.

RNDr. Ija Trebichavský, CSc.

RNDr. Michal Kroča, Ph.D.

Mgr. Sylva Janovská, Ph.D.

Recenzenti:

Ing. Peter Šebo, CSc.

Prof. MVDr. Jiří Smola, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS

Ilustrace dodal hlavní autor.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou XXXX. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Božena Bartošová

Sazba a zlom Blažena Posekaná

Počet stran 216

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0664-4 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6338-5 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam použitých zkratk	8
Předmluva	11
Úvod	13
OBECNÁ ČÁST	15
1 Vztah mikroorganismů a jejich hostitelů je dán koevolucí obou organismů	17
2 Adheziny a receptory určují specifitu vzájemné interakce bakterie a hostitele	21
3 Bakterie aktivně pronikají do hostitelských buněk	29
4 Bakterie rozpoznávají prostředí, ve kterém žijí	33
5 Sekreční systémy jsou komunikačním kanálem mezi bakterií a hostitelskou buňkou	41
6 Secernované bakteriální molekuly ovlivňují osud interakce mikrob–hostitel	63
7 Bakterie zabíjejí a opouštějí vyčerpané hostitelské buňky	65
8 Doslov k obecné části	71
Literatura	73
SPECIÁLNÍ ČÁST	87
1 Intracelulární bakterie řídí svůj osud v hostitelské buňce	89
Literatura	93

2	<i>Brucella melitensis</i>	97
2.1	Úvod	97
2.2	Interakce s hostitelskou buňkou	99
2.3	Molekulární aspekty interakcí mikrobů <i>Brucella melitensis</i> s eukaryotickou buňkou	100
	Literatura	106
3	<i>Francisella tularensis</i>	111
3.1	Úvod	111
3.2	Interakce <i>Francisella tularensis</i> s hostitelskou buňkou	114
3.3	Molekulární aspekty interakcí <i>Francisella tularensis</i> s eukaryotickou buňkou	115
	Literatura	120
4	<i>Legionella pneumophila</i>	123
4.1	Úvod	123
4.2	Interakce s hostitelskou buňkou	125
4.3	Molekulární aspekty interakcí <i>Legionella pneumophila</i> s hostitelskými buňkami	127
	Literatura	132
5	<i>Listeria monocytogenes</i>	139
5.1	Úvod	139
5.2	Interakce s hostitelskou buňkou	140
5.3	Molekulární aspekty interakcí s eukaryotickou buňkou	141
	Literatura	148
6	Mykobakterie komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	155
6.1	Úvod	155
6.2	Interakce <i>Mycobacterium tuberculosis</i> s hostitelským organismem	157
6.3	Interakce s hostitelskou buňkou	158
6.4	Znaky mykobakteriální virulence	160
6.5	Mykobakteriální genom	161
6.6	Exprese mykobakteriálního genomu	163
6.7	Mykobakteriální proteiny a virulence	163
6.7.1	Proteiny sekretované do vnějšího prostředí	164
6.7.2	Složky buněčné stěny	165
6.7.3	Enzymy účastnící se obecného buněčného metabolismu	167
6.7.4	Biosyntéza aminokyselin a purinů	168

6.7.5	Příjem kovů	168
6.7.6	Proteiny anaerobní respirace a oxidativního stresu.	169
6.7.7	Transkripční regulátory	170
6.7.8	Dvoukomponentové signální systémy	171
6.7.9	Další regulátory genové exprese	172
	Literatura	173
7	<i>Salmonella enterica</i>	181
7.1	Obecná charakteristika.	181
7.2	Interakce bakterií rodu <i>Salmonella</i> s hostitelem	185
7.3	Interakce s hostitelskými buňkami	187
7.4	Molekulární aspekty interakcí mikrobů <i>Salmonella</i> s eukaryotickou buňkou	189
7.5	<i>Salmonella</i> a imunitní systém hostitele	198
	Literatura	201
	Závěr	207
	Rejstřík	209

Seznam použitých zkratk

ABC protein	– <u>A</u> TP <u>b</u> inding <u>c</u> assette protein
Acp	– <u>a</u> cid <u>p</u> hosphatase
ActA	– <u>a</u> ctin binding protein <u>A</u>
<i>agr</i>	– <u>a</u> ccessory <u>g</u> ene <u>r</u> egulator
AHL	– <i>N</i> - <u>a</u> cyl <u>h</u> omoserin <u>l</u> akton
Apaf	– <u>a</u> poptotic <u>p</u> rotease <u>a</u> ctivating <u>f</u> actor
Asp	– asparagová kyselina, respektive její zbytek v sekvenci proteinu
ATP	– adenzin trifosfát
CARD	– <u>c</u> aspase <u>r</u> ecruitment <u>d</u> omain
<i>ccm</i>	– <u>c</u> ytochrome <u>c</u> <u>m</u> aturation
CD	– cluster of differentiation – povrchové leukocytární znaky
CwhA	– <u>c</u> ell <u>w</u> all <u>h</u> ydrolase <u>A</u>
DISC	– <u>d</u> eath- <u>i</u> nducing <u>s</u> ignaling <u>c</u> omplex
<i>dot</i>	– <u>d</u> efect in <u>o</u> rganelle <u>t</u> rafficking
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
<i>enh</i>	– <u>e</u> nanced entry
FADD	– <u>F</u> as- <u>a</u> ssociated <u>d</u> eath <u>d</u> omain
FasL	– liganda Fas receptoru
GALT	– gut associated lymphatic tissue
Gsp	– global <u>s</u> tress <u>p</u> rotein
HilA	– <u>h</u> iper <u>i</u> nvasive <u>l</u> ocus <u>A</u>
His	– histidin, resp. jeho zbytek v sekvenci proteinu
Hly	– gen pro lysteriolyzin
HTH	– helix-turn-helix – jedna z funkčních domén proteinů
<i>iap</i>	– <u>i</u> nvasion- <u>a</u> ssociated <u>p</u> rotein
<i>icm</i>	– <u>i</u> ntracellular <u>m</u> ultiplication
IFN	– interferon
<i>igl</i>	– <u>i</u> ntracellular <u>g</u> rowth <u>l</u> ocus
Inc	– <u>i</u> nclusion membrane protein
Inl	– <u>i</u> nternalin
Ipa	– <u>i</u> nvasion <u>p</u> lasmid <u>a</u> ntigen <i>Shigella flexneri</i>
kDa	– kilo Dalton – jednotka molekulové hmotnosti
LAMP	– <u>l</u> ysosomal <u>a</u> ssociated <u>m</u> embrane <u>p</u> rotein
LBP	– lipopolisacharid binding protein
Lcr	– <u>l</u> ow- <u>c</u> alcium <u>r</u> esponse – jeden z transkripčních regulátorů

LLO	– lysteriolyzin O
LPS	– lipopolysacharid
LRR	– <i>leucine rich repeats</i>
<i>lsp</i>	– <i>Legionella secretion pathway</i>
<i>lvh</i>	– <i>Legionella vir homologues</i>
LVS	– live vaccine strain – živý vakcinační kmen
MAC	– <i>membrane attacking complex</i>
MAPK	– <i>mitogen activated protein kinase</i>
Mfp	– <i>mating pair formation</i>
<i>mil</i>	– <i>macrophage infectivity locus</i>
<i>mip</i>	– <i>macrophage infectivity potentiator</i>
<i>mgl</i>	– <i>macrophage growth locus</i>
MOMP	– <i>major outer membrane protein</i>
mRNA	– messenger ribonukleová kyselina
NTP	– nukleosidn-trifosfát
Omp	– <i>outer membrane protein</i>
ORF	– <i>open reading frames</i> – otevřený čtecí rámec
Paf	– <i>PrfA-activating factor</i>
<i>pag</i>	– <i>PhoP-activated gene</i>
PAS	– akronym pro jednu z domén vytvořenou z názvů jiných proteinů <i>PER, ARNT, SIM</i>
PI	– <i>pathogenicity island</i>
Plc	– fosfolipáza
p.o.	– per os
Prf	– <i>peptide chain releasing factor -1</i>
PTP	– <i>permeability transition pore</i>
Rab	– small <i>ras</i> -like GTP-binding proteiny
<i>rcp</i>	– <i>rezistance to cationic antimicrobial peptides</i>
Rel	– <i>reticuloendotheliosis</i> onkogen – transkripční faktor
RNA	– ribonukleová kyselina
RNI	– reaktivní dusíkové intermediáty
ROI	– reaktivní intermediáty kyslíku
<i>sar</i>	– <i>staphylococcal accessory gene regulator</i>
SCID	– <i>severe combined immunodeficiency syndrom</i> – syndrom získané kombinované imunodeficiencie
SCV	– <i>Salmonella-containing vacuole</i>
<i>sec</i> -dependentní nebo <i>sec</i> -závislý	– závislý na sekrečním signálu (<i>secretory system signal</i>)

Sif	– <i>S</i> almonella <i>i</i> nduced <i>f</i> ilaments
Sip	– <i>S</i> almonella <i>i</i> nvasion <i>p</i> rotein
SOD	– superoxid dismutáza
SPI	– <i>S</i> almonella <i>p</i> athogenicity <i>i</i> sland
SRP	– <i>s</i> ignal <i>r</i> ecognition <i>p</i> articles
Srt	– <i>s</i> ortáza
Ssp	– <i>s</i> tringent <i>s</i> tarvation <i>p</i> rotein
Syc	– <i>s</i> pecific <i>Y</i> op <i>c</i> haperone
TAT	– <i>t</i> win- <i>a</i> rginine <i>t</i> ranslocation systém
TBC	– tuberkulóza
TLR	– Toll like receptor
TNF	– tumor necrosis factor
TNFR	– tumor necrosis factor receptor
TPS	– <i>t</i> wo- <i>p</i> artner <i>s</i> ecretion systém
TTSS	– <i>t</i> ype <i>t</i> hree <i>s</i> ecretion systém – sekreční systém typu III
tzv.	– takzvané
VASP	– <i>v</i> asodilator- <i>s</i> timulated <i>p</i> hosphoprotein
VDAC	– <i>v</i> oltage- <i>d</i> ependent <i>a</i> nion <i>c</i> hannel
Vir	– <i>v</i> irulence proteins – původně složky promiskuitního transportního systému <i>Agrobacterium tumefaciens</i>
Yop	– <i>Y</i> ersinia <i>o</i> uter <i>p</i> rotein
Ysc	– <i>Y</i> ersinia <i>s</i> ecretion

Poznámka: V seznamu zkratk jsou uvedeny v publikaci opakovaně používané zkratky, ostatní názvy genů či proteinů jsou uváděny pouze v textu. U méně obvyklých zkratk je zvýrazněn původ zkratky podtrženou kurzívou.

Předmluva

Tato publikace vznikla na základě potřeby studentů Proteomového centra pro studium intracelulárního parazitismu bakterií zaměřených na genomické a proteomické studie, orientovat se ve funkčních charakteristikách jednotlivých komponent mikroorganismů, které podmiňují utváření vzájemných vztahů mikroorganismus–hostitel a mají vztah k expresi znaku virulence či podmiňují vznik patogenetických pochodů v hostitelském organismu.

Intracelulární bakteriální patogeny jsou různorodou skupinou mikroorganismů vyvolávajících velice závažné infekce, proti nimž má současná medicína pouze omezené možnosti obrany. Tento fakt pramení z našeho dosud nedokonalého poznání molekulární podstaty parazitických vztahů členů této skupiny bakterií na straně jedné, na straně druhé z omezených znalostí spektra indukovaných obranných mechanismů hostitele, regulace a exprese buněčných funkcí vedoucích k protektivní imunitní odpovědi. Autoři této publikace se domnívají, že jednou z možností, jak přispět k lepšímu pochopení vzájemných vztahů intracelulárních bakteriálních patogenů a jejich hostitelů (včetně vektorů), je dokonalé zmapování možností exprese mikrobiálních genů za podmínek, které odpovídají v koevoluci vytvořených vztahů prokaryotických a eukaryotických buněk a poznání buněčných struktur či organel, jež se dějí indukovaných vzájemnou interakcí účastní.

Literární prameny týkající se molekulární podstaty vztahů intracelulárních bakterií a jejich hostitelů jsou velice skoupé na informace umožňující pochopit celý vztah v jeho komplexnosti. Proto byli autoři tohoto textu nuceni v obecné části použít k vysvětlení některých základních dějů při kontaktu mikroorganismu s buněčnými systémy hostitelů odkazy na informace získané ze studia extracelulárních bakterií, u nichž jsou tyto vztahy i jednotlivé buněčné funkční systémy popsány lépe. Autoři se domnívají, že poznatky odvozené z jiných bakteriálních patogenů mohou být, vzhledem ke značné konzervativnosti molekul a bakteriálních funkčních systémů, užitečné i k pochopení vztahu intracelulárních bakteriálních patogenů a jejich hostitelů. Ve speciální části jsou pak uvedeny příklady několika typů intracelulárních bakteriálních patogenů, které se liší ve strategii parazitického vztahu k hostiteli a mají některé unikátní molekulární či strukturální složky, které striktně definují jejich vztah k buněčným systémům hostitelů.

Autoři této publikace věří, že zde čtenáři najdou užitečné informace umožňující lepší orientaci ve složité problematice vztahů mikroorganismů a makroorganismů týkající se omezené skupiny bakterií s vyhraněným životním stylem a doufají, že tyto informace jim usnadní další vědeckou práci v oblasti mikrobiologie, imunologie, epidemiologie či molekulární biologie.

Úvod

Vznik bakteriálních infekcí, ač se zdá být z pozice bakterie velice jednoduchý, je složitý proces, kterého se účastní jak molekulární struktury bakteriálních buněk a jejich regulační mechanismy, tak strukturní a regulační složky buněk hostitelských. Tento multifaktorový proces lze rozdělit na několik postupných kroků, které jsou charakterizovány účastí vymezených skupin bakteriálních či hostitelských molekul. V prvé řadě musí bakterie vstoupit do přímého kontaktu s hostitelskými buněčnými systémy prostřednictvím adhezních molekul nebo ligandů receptorových struktur. Následují reakce obou živých organismů zprostředkované systémy přenosu signálů, jež vedou k alteraci jejich genové exprese i změně signálních systémů samotných. Pro úspěšného patogena je výsledkem těchto proměn jeho schopnost množit se v preferovaných tkáních či nitrobuněčných prostorách hostitele. Zvyšující se množství mikrobů či jejich složek v organismu vede k aktivaci obranných reakcí hostitele, které vytvářejí nepříznivé prostředí pro další setrvání bakterie v hostiteli. Ta se pak brání povrchovou expresí či sekrecí efektorových molekul, které atak molekulárních a buněčných hostitelských obranných systémů eliminují. Výsledkem střetu hostitelských a bakteriálních molekulárních systémů obrany je poškození buněk a tkání hostitelského organismu. Nutno však podotknout, že toto poškození může být výsledkem jak působení bakteriálních molekulárních složek (např. toxinů), tak důsledkem neadekvátní obranné reakce hostitele.

+

OBECNÁ ČÁST

1 Vztah mikroorganismů a jejich hostitelů je dán koevolucí obou organismů

K pochopení vztahů prokaryotických a eukaryotických buněk, jinak řečeno bakterií a jejich hostitelů, bude užitečné na počátku zrekapitulovat evoluční aspekty těchto vztahů. Vztahy bakterií a jejich hostitelů lze obecně rozlišit na symbiotické, komenzální a patogenní. Symbiotický vztah byl definován jako vzájemné soužití dvou různých organismů. Z tohoto vztahu má prospěch alespoň jeden ze zúčastněných organismů (*de Bary, 1879*). Komenzální vztah znamená sdílení stejného prostoru dvěma živými entitami bez zjevného prospěchu či škodě druhého partnera. Patogenní vztah, na rozdíl od vztahu komenzálního, znamená evidentní prospěch jednoho partnera na úkor partnera druhého. Výsledkem patogenního vztahu je pak poškození či smrt jednoho z partnerů.

Obecně se předpokládá, že život na Zemi vznikl přibližně před 3,6 miliardami let. Zhruba před 1,5 miliardou let došlo na základě prvních úspěšně realizovaných symbióz eubakterií a archaebakterií ke vzniku buněčných organel, jádra, mitochondrií a plastidů (*Margulis, 1996, Margulis et al., 2000*). Tento symbiotický akt nebyl unikátní; předpokládá se, že aktů „splynutí“ dvou nejaderných bezmitochondriálních buněk byla celá řada, z nichž pouze některé vedly k postupnému vzniku eukaryotické buňky tak, jak ji známe dnes. I po vzniku eukaryotické buňky logicky docházelo a stále dochází k dalším interakcím, které snad již od začátku měly buď symbiotický, komenzální, či patogenní charakter.

Symbiotické vztahy mají významný podíl na evoluci živých systémů. Předně je možné spatřovat význam symbiotického vztahu bakterií a jejich hostitelů v komplementaci možností svých i svých hostitelů ve využití nutričních zdrojů. To následně umožnilo bakteriálním hostitelům osídlovat nejrůznější ekologická prostředí. Druhý význam symbiotismu bakterií a jejich hostitelů z hlediska evoluce živých systémů je umožnění diverzifikace hostitelských organismů. Na principu symbiotismu byly vneseny do organismů některé, z hlediska hostitelů nové metabolické dráhy, nové obranné mechanismy či signální systémy a v krajních případech byly vytvořeny i nové tkáně nebo umožněna změna jejich rozsahu a funkce. Princip symbiotismu tak provází eukaryotické živé systémy již od svého vzniku a prakticky vedle genetické variability (na níž se ostatně symbiotismus také podílí ději souvisejícími s horizontálním přenosem DNA jako je transformace, transdukce a konjugace) je druhým systémem, kterému vděčí organismy za svoji evoluci.

Ustálené symbiotické vztahy mezi bakteriemi a jejich hostiteli jsme schopni mapovat na základě přetrvávajících „buněčných konglomerátů“, přičemž se tento vztah nevyhýbá živočišným ani rostlinným taxonům. Lze uvést celou řadu příkladů: symbiotický či komenzální vztah *Amoeba proteus* a tzv. X-bakterií s nejasným efektem pro oba organismy, členovci a *Buchnera* spp. (bakterie tvoří esenciální aminokyseliny) či *Wolbachia* spp., přežvýkavci a *Bacterioides* spp., kdy bakterie vytvořily možnost zužitkování celulózy jako nového zdroje živin do té doby nezužitkovatelného. U rostlin je snad nejznámější symbiotický vztah luštění s *Rhizobium* spp., které fixují dusík a pro které hostitelská rostlina vytvořila nový orgán – kořenové hlízký (přehled viz např. *Steinert et al., 2000*).

Patogenní vztahy mezi bakteriemi a jejich hostiteli existují rovněž u celé řady taxonů. Některé améby jsou usmrcovány v průběhu intracelulární proliferace mikrobů *Legionella pneumophila* (*Gao et al., 1999*) či *Francisella tularensis* (*Abd et al., 2003*). Rovněž vztah prvoka *Paramecium caudatum* a gram-negativní bakterie druhu *Holospora* je možné označit za patogenní (*Kaltz, Koella, 2003*). Z pochopitelných důvodů jsou však nejznámější patogenní vztahy bakterií a obratlovců, zvláště člověka. Dnes je známo více než 200 prokaryotických patogenů schopných infikovat a vyvolat onemocnění člověka. Různé patogeny se specializovaly na různá vnitřní prostředí člověka. Některé osídlují zažívací trakt (enteropatogenní a enterotoxigenní *Escherichia coli*, *Salmonella* spp.), jiné urogenitální trakt (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), jsou schopny množit se na povrchu kůže (*Staphylococcus aureus*) či na sliznici dutiny ústní (*Streptococcus* spp.). Skupina prokaryotických mikroorganismů je schopna pronikat až do nitra fagocytujících buněk hostitelů, přežít podmínky panující uvnitř jednotlivých intracelulárních prostředí, cytosolu či organel hostitelských buněk, a pomnožit se.

Z hlediska životního stylu je možné patogenní bakterie zařadit do tří skupin: extracelulární bakterie množící se na buněčných površích či mimo kontakt s eukaryotickými buňkami, fakultativní intracelulární bakterie schopné proliferace vně i uvnitř hostitelských buněk a konečně striktní či obligátní intracelulární bakterie, které jsou schopny množení výhradně uvnitř hostitelských buněk. Příklady lidských bakteriálních patogenů schopných využívat jednotlivé niky pro přežití a rozmnožování jsou uvedeny v tabulce 1.

Rovněž patogenní vztahy významnou měrou přispívají k evoluci selekčním tlakem, který na sebe vzájemně vyvíjejí oba partneri. Tyto selekční tlaky jsou zprostředkovány komplexem fyzikálních a molekulárních veličin, jimiž na sebe oba partneri působí a kterým se oba přizpůsobují. Zkušenosti ukazují, že pokud je nové infekční agens introdukováno do citlivé hostitelské populace, vzniklá infekce má v řadě případů dramatický epidemický průběh.

Tab. 1 Příklady bakteriálních taxonů využívajících pro přežití a proliferaci různá prostředí

<i>Prostředí</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Legionella</i>	<i>Listeria</i>	<i>Rickettsia</i>
Vnější prostředí	+	+	+	+	+
Vnější buněčný povrch	-	+	+	+	+
Fagozom	-	-	+	+	+
Cytosol	-	-	-	+	+
Jádro	-	-	-	-	+

Poznámka: Prakticky všechny patogenní bakterie, s výjimkou bakterií produkujících v extracelulárním prostředí toxiny (viz uvedené *Clostridium*), kolonizují své hostitele. Využívají většinu dostupných extracelulárních i intracelulárních kompartmentů. *Clostridium* patří ke skupině bakteriálních patogenů smrtících pomocí toxinů, které se přenášejí na „hostitele“ potravou, stafylokoky se množí na mukózních površích, legionelly a listerie patří do skupiny fakultativních intracelulárních patogenů, rickettsie jsou obligátní nebo také striktní intracelulární patogeny.

V pozdějších fázích, kdy již patogen v populaci delší dobu persistuje, je patrná tendence ke snižování virulence, a to ze tří důvodů. Jednak je to snížení počtu citlivých jedinců v populaci způsobené úmrtností v průběhu epidemické fáze infekce, jednak vznikem imunity namířené proti molekulárním cílům mikroorganismu, které se podílejí na vyvolání infekce a konečného patogenetického obrazu onemocnění. Za příklad může sloužit vnesení spalničkového viru do izolovaných populací jihoamerických indiánů v 16. století skutečně zprvu nevědomky migrací relativně rezistentní západoevropské populace do Jižní Ameriky. Zpočátku byla úmrtnost prakticky stoprocentní, dnes se v nevakcinovaných populacích dětská úmrtnost pohybuje okolo 30 %. Posledním důvodem, který se však spalniček již netýká, je spontánní vznik oslabených či neživotaschopných variant patogenního agens pod tlakem změněných podmínek v hostitelské populaci. Atenuace může vést až k ustavení rovnováhy ve vztahu k hostiteli, která však může být kdykoli změněna ve prospěch mikroorganismu buď oslabením individuálního hostitele, či genetickou změnou samotného mikroorganismu navozenou mutací, či horizontálním přenosem genů kódujících nové faktory virulence.