

The pathogenes potential of Archaea

Arkelerin (Archaea) Patojen Olma Potansiyeli

Nurnehir Baltacı^{1*}, Ayşe Kalkancı²

1.Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

2.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

When the Archaea domain was discovered at the end of the 1970s, they were known only as extremophiles microorganisms. But today they are known to be present in various parts of the human body such as gastrointestinal system, mouth, skin and urogenital after microbiota studies. Archaea are not yet defined as pathogenic, but are associated with many diseases such as bowel infections, colon cancer, obesity, oral infections. In this paper , it was aimed to give information about the relationship between Archaea and infections.

Keywords: Archaea, Pathogenicity, Horizontal Gene Transfer

ÖZ

Archaea domaini 1970'li yılların sonunda keşfedildiklerinde, sadece zorlayıcı çevre şartlarında yaşayan mikroorganizmalar olarak biliniyorlardı. Ancak mikrobiyota çalışmaları sonrasında insan vücudunda gastrointestinal sistem, ağız, deri ve ürogenital sistem gibi çeşitli bölgelerde buldukları öğrenilmiş oldu. Archaea'ler henüz patojen olarak tanımlanmasalar da, barsak enfeksiyonları, kolon kanseri, obezite, oral enfeksiyonlar gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada Archaea'lerin enfeksiyonlar ile ilişkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

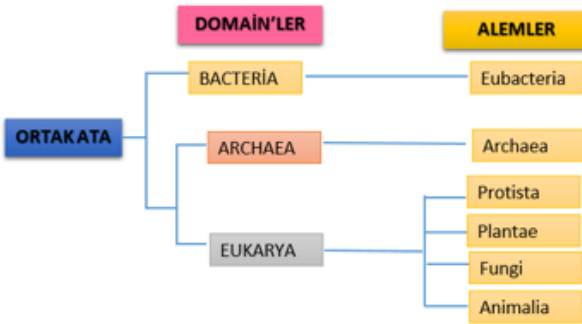
Anahtar Kelimeler: Archaea, Patojenite, Horizontal Gen Transferi

Geliş Tarihi:16.05.2018/ Kabul Tarihi:17.05.2018 / Yayınlanma Tarihi:02.07.2018

*Sorumlu Yazar: Nurnehir Baltacı, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çankaya/Ankara, Türkiye. Tel: 0538 418 42 19, nurnehirbaltaci@yiu.edu.tr

Yeni Domain Keşfi

Archaea domaini tüm canlıların temel evrimsel ilişkilerinin gelişimini anlamaya yönelik çalışmalar yapılırken keşfedilmiştir. Bakteriler domaini 17.yüzyıldan beri morfolojik ve fizyolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Moleküler biyolojinin ortaya çıkışıyla taksonomik ve evrimsel ilişkileri yeniden düzenlemek gereği oluşmuştur [1]. 1977 yılında Carl Woese ve Illinois Üniversitesindeki meslektaşları, mikroorganizmalar arasındaki evrimsel ilişkiyi araştırırken, metanojenik, termofilik, halofilik gibi zorlayıcı şartlarda yaşayan mikroorganizmaların (ekstremofiller) 16s rRNA sekans analizleri ile incelemiştirler. Analizler sonucunda bu şartlarda yaşayan ve o zamana kadar bakteri olarak bilinen pek çok mikroorganizmanın aslında ne Bacteria Domain'ine ne de Eucarya Domain'ine tam olarak benzerlik göstermediği anlaşılmıştır [2]. Bu verilerin ışığında canlılar Eubacteria, Archaeobacteria ve Eukaryotes olmak üzere üç ana aleme ayrılmıştır. Archaeobacteria alemi ismi daha sonra Archaea olarak kısaltılmıştır (Şekil 1) [3]. Bundan sonra metin içinde arkeler olarak kullanılacaktır.



Şekil 1: Filogenetik Ağaç

Arkelerin Genel Özellikleri

Arkeler, prokaryotik hücre düzenine sahip canlılardır. Hücre duvarlarında N-asetil-L-talosaminuronik asitin β 1-4 bağı ile N-asetil-D-glukozamine bağlanması sonucu oluşan psödomurein tabaka bulunmaktadır. Bu yapı bakteri hücre duvarındaki murein tabakaya benzemektedir. Psödomureinin glikan dizilerinde, bakterilerde bulunan murein içinde kullanılan D-amino asitlerin aksine, L amino asitlerinden (glutamik asit, alanin ve lizin) oluşan peptitlerle çapraz bağ yapmaktadır. Bugüne kadar özellikleri incelenen Archaea kökenlerinin çoğunun hücre yüzeyinde S-tabakası

bulunmaktadır. S-tabakası, tek bir protein türüne veya glikoproteine dayanan, düzenli olarak yapılandırılmış iki boyutlu bir diziden oluşmaktadır. S-tabaka glikoproteinleri, N-glikozilasyon dahil önemli görevler almaktadır [4]. Bakteri ve ökaryotlarda hücre zarında bulunan lipidlerdeki yağ asitleri karbonhidratlara ester bağı ile bağlanırken, arkelerde yağ asitleri yoktur. Bunun yerine izoprenoid lipidler bulunmaktadır. Bu lipidler karbonlara eter bağı ile bağlanır. Arkelerdeki hücre zarındaki lipidlerin fosfat omurgası gliserol-1-fosfattan oluşurken, bakteriler ve ökaryotlarda gliserol-3-fosfattan oluşmaktadır. Hücre yapıları prokaryotik özellik göstermektedir. Hücre içerisinde çekirdek ve organel bulunmamaktadır. DNA eşleşmesi ise ökaryotlardaki gibi olmaktadır. Ayrıca metan üretebilmektedirler [5,6].

Arkelerin yaşam alanları, anaerobik okyanus derinlikleri, solar tuzlalar, tuz mağaraları, petrol kuyuları, aşırı alkali ya da asidik ortamlar, hidrotermal su kuyuları, volkanik araziler, buzullar, aşırı basınçlı ortamlar gibi zorlayıcı şartlar olabildiği gibi canlıların gastrointestinal sistemleri, vücut yüzeyi ve diş taşları, hatta içme suları da olabilmektedir [5-8].

Arkeler ve Patojen Olma Potansiyelleri

Arkeler zor çevre şartlarında yaşayabilen canlılar olarak bilinmelerine rağmen, çok çeşitli ortam şartlarında yaşayabildikleri ve ekosistemde yüksek miktarlarda buldukları son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [9,10]. Mikrobiyal çeşitlilik ile insanların sağlık durumları arasında nasıl bir ilişki olduğunu anlamak amacıyla "İnsan Mikrobiyom Projesi" yapılmıştır. İnsan mikrobiyomu, ekolojik bir nişin mükemmel bir örneğini temsil etmektedir. İnsan mikrobiyomu, konağı olan insan ile birlikte evrimleşmiş trilyonlarca mikroorganizma içermektedir. Bu da insanın çok sayıda simbiyotik ilişki tarafından oluşmuş süper organizmalar oldukları görüşünü desteklemektedir. İnsan vücudundaki mikrobiyal topluluklar en çok gastrointestinal sistemde (GİS), ağız, deri ve ürogenital bölgede bulunmaktadır. Mikrobiyal topluluklar oldukça dinamiktir ve zaman içerisinde çevresel şartların değişmesinden etkilenebilirler [11]. Yakın bir zaman kadar arkelerin insan mikrobiyotasındaki durumu hakkında sınırlı bilgi bulunurken, İnsan Mikrobiyom Projesi sonrasında elde edilen bilgiler bu domainin mikrobiyotadaki yeri hakkında önemli bir projeksiyon tutmuştur [9].

Archaea domaininin 35 yıldan daha uzun süredir endo-

jen kaynaklı insan mikrobiyal topluluğunun bir parçası olduğu bilinmektedir. Arkelerin kolondaki anaerobik mikroorganizmaların % 10'undan fazlasını temsil ettiği bildirilmiştir [12]. Günümüze kadar sadece 5 metanojenik (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* ve *Methanomassiliococcus luminyensis*) ve 2 halofilik Archaea türü (*Haloferax massiliensis* ve *Haloferax alexandrinus*) insan dışkısından izole edilebilmiştir [13]. Metanojen arkelerin barsaktaki metabolik süreçlerde kilit taşı görevi üstlendikleri hipotezi bulunmaktadır [14]. Metanojen arkelerin probiyotik olarak arkeobiyotik ürettikleri ve antimikrobiyal aktivite gösterdikleri düşünülmektedir [11]. Ek olarak, bazı halofilik Archaea kökenlerinin "archaeozom"larının (lipit yapılarının) safra tuzlarına, mide ve barsak sıvılarına dayanıklı olmaları, güçlü bağışık cevap oluşturabilmeleri ve güvenli olma özellikleri sayesinde, yeni nesil adjuvan olarak aşılarda kullanılabilmesi bildirilmiştir [15,16].

Mikrobiyal bozuklukların yanı sıra, hastalıkların gelişmesi sırasında arkelerin potansiyel patojen olma durumları büyük ölçüde cevapsız kalmış bir sorudur. Birçok çalışma, metanojenik arkelerin en azından patojenik bakterilerin gelişimini destekleyebildiği ve bu nedenle muhtemelen hastalıkların gelişiminde dolaylı olarak yer aldığı hipotezinin altını çizmektedir [12]. Örneğin, kolorektal kanser, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), hassas barsak sendromu, kabızlık ve obezite gibi hastalıkları olan bireylerde, daha yüksek düzeyde Archaea tespit edilmiş ve yüksek atımlı metan bulunmuştur [13]. Benzer olarak Lecours ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk kez, *Methanosphaera stadtmanae* metanojenik arkenin İBH'na sahip kişilerde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranlarda bulunduğunu ve İBH ile *M. stadtmanae* arasında güçlü bir seroreaktivite olduğunu bildirmiştir [17]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kolonda metanojenlerin yüksek oranda bulunmasının, yağlanmayı arttırdığı ve farelerin obezitesine katkıda bulunduğunu göstermiştir [18]. Hollanda'da 6 ile 10 yaş arasındaki 472 çocuk dışkısında Archaea taraması yapılarak obezite ile arkeler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, obez çocuklarda yüksek oranda *Methanobrevibacter smithii* kolonizasyonunun olduğu tespit edilmiştir. *M. smithii* ile obezite arasında bir pozitif kolerasyonu olduğu anlaşılmıştır [19]. Benzer şekilde peridontit ile Archaea ilişkisi son zamanlarda oldukça tartışılan bir konudur. Nguyen-Hieu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, peridontitli hastalarda *Methanobrevibacter oralis* % 41 oranında izole edilirken, sağlıklı kişilerde izole edil-

me oranı % 6 bulunmuştur. Bu çalışmada peridontit infeksiyonundan *M. oralis* sorumlu tutulmuştur [20]. Araştırmacılar *M. oralis*'in oral mikrobiyotanın bir elemanı olduğu ve peridontal hastalıkların oluşmasında patojeniteyi arttıran etkisi olduğunu yorumlamışlardır [21]. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada, *M. oralis*'in beyin apsesinde bulunduğu ilk kez bildirilmiştir [22].Yapılan çalışmalar metanojenik arkeler ile çeşitli infeksiyonlar arasında bir bağlantı olabileceği konusunda araştırmaların ilerlemesi gerektiğini göstermektedir.

Halofilik arkeler tuz oranı yüksek konsantrasyonlarda yaşayan mikroorganizmalardır. Son yapılan çalışmalarda Halorubrum ve Halobacterium cinsine ait kökenler İBH'na sahip kişilerin dışkısında saptanmıştır [23]. Khelaifia ve Raoult'un yaptıkları çalışmada, 22 yaşında obez bir kadın hastanın dışkısından Haloferax massiliensis izole edilmiştir [24]. Halofilik arkelerin insan mikrobiyotasında buldukları bilinmektedir, ancak patojenite ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır.

Archaea, Eucarya ve Bacteria Arasında Genetik Etkileşimler

İkibinli yıllarında başında Archaea aleminde taksonomik olarak sadece Euryarchaeota ve Crenarchaeota olmak üzere iki filum olduğu biliniyordu. 2006-2008 yılları arasında yürütülen çalışmalarda Korarchaeota, Thaumarchaeota, Aigarchaeota ve Crenarchaeota (TACK)'nın monofiletik bir grup oluşturduğu anlaşılmıştır. Sonrasında ise bu grup genellikle TACK üst filumu, ya da Proteoarchaeota olarak adlandırılmıştır [2,4]. Yakın dönemde yapılan metagenomik genomik çalışmalar sonucunda, Parvarchaeota, Aenigmarchaeota, Diapherotrites, Nanohaloarchaeota, Pacearchaeota, Woearchaeota, ve Micrarchaeota adı verilen çok küçük hücrelerden (~ 400 – 500 nm) ve genomdan (diğer arkelerin çoğunluğu 5000 genden daha büyükken, bu gruplar ~ 550 – 1,200 gen içermektedir) oluşan yeni grupların varlığı bildirilmiştir [2,25]. Ardından Lokiarchaeota, Odinarchaeota, Thorarchaeota ve Heimdallarchaeota olmak üzere yeni temsilciler bildirilmiştir ve bu yeni arke soyuna Asgar üst filumu denmiştir. Filogenetik analizler sonucunda Asgar üst filumunun ökaryotlara çok yakın olduğu, ökaryotlara özgü proteinler (eucaryotic signature proteins) taşıdıkları anlaşılmıştır [26, 27].

Ökaryogenez terimi genellikle, ökaryotik hücrenin prokaryotik bir atadan ortaya çıkması sırasında meydana gelen evrimsel olayları tanımlamak için kullanılır.

maktadır [25]. Moleküler düzeyde yapılan incelemelerde Eucaria, Archaea ve Bacteria domainleri arasında gen düzeyinde önemli benzerlikler bulunmaktadır. Horizontal gen transferi (HGT) bakteri ve arke kökenlerinin evriminde önemli bir yeri bulunmaktadır. Bununla birlikte prokaryotik simbiyontlar ile ökaryotik konaklar arasında ve hatta ökaryotlar arasında genetik bilgi alışverişinin, evrimsel süreçte gerçekleştiği bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda Asgar üst filumu ile ökaryotlar arasında gösterilen filogenetik yakınlık, domainler arasındaki HGT'nin filogenetik çeşitliliğe etkisini ve önemini kanıtlamaktadır [28]. Fuchsman ve arkadaşlarının bakteriler ve arkeler arasındaki HGT'yi araştırmak için yaptıkları çalışmada, 448 bakteri ve 57 arke geni taranmıştır. Tarama sonucunda HGT'nin daha çok arkelerden bakterilere doğru olduğu gösterilmiştir [29].

Horizontal gen transferinin konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon ile gerçekleştiği uzun zamandır bilinmektedir. Gen transfer ajanları (GTA) ve hücre füzyonu gibi diğer gen transfer mekanizmaları ise oldukça yeni belirlenmiş gen transferi yöntemleridir. Hücre füzyonu ile gen aktarımının daha çok halofilik bir arke olan *Haloforax* sp. kökenleri arasında olduğu bildirilmiştir [30]. Çift yönlü olarak gerçekleşebilen hücre füzyonu yöntemi, bakterilerdeki konjugasyondan daha çok ökaryotlardaki eşeyli üremeye benzemektedir [31]. HGT bakterilerde antibiyotik direncinin ve patojenitenin taşınmasını sağlayan bir araç olarak bilinmektedir. Arkelerin yeni ve bilinmeyen mekanizmalar kullanarak gen transferi yapabildiğini bugün yapılan araştırmalar ile öğrenebiliyoruz. Bu nedenle arkeler, bakteriler ve ökaryotlar arasındaki evrimsel yakınlığın hastalıkların oluşmasına ve gelişmesine olanak tanıyıp tanımadığı tam olarak açıklanamamaktadır. HGT'ne açık olan bu mikroorganizmaların birer potansiyel patojen oldukları unutulmamalıdır [32, 33].

Sonuç

Dünya'nın her tarafında çeşitli Archaea türleri yaşamasına rağmen, henüz bilim insanları arke orijinli bir enfeksiyon tanımlayamamışlardır. Horizontal gen transferleri ile prokaryotlarda ve ökaryotlarda virulans faktörlerinin edinilmesi için bir gen havuzu oluşmasını sağladıkları düşünülmektedir. Dolayısıyla insan mikrobiyotasında bulunan bu mikroorganizmaların daha yakından araştırılması ve patojenite özelliklerinin tespit edilmesi gerekmektedir. Bu alanda daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çakışması: Herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışmayı destekleyen herhangi bir fon ya da kuruluş bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nicol, GW.; Prosser, JI. Ecology of Archaea. In: Oxford Bibliographies in Ecology, New York: Oxford University Press, 2016 doi: 10.1093/OBO/9780199830060-0160.
2. Eme, Laura; Doolittle, W. F. Archaea. Current Biology. 2015; 25(19): 851-855.
3. Albers, S. V., Forterre, P., Prangishvili, D., Schleper, C. The legacy of Carl Woese and Wolfram Zillig: from phylogeny to landmark discoveries. Nature Reviews Microbiology, 2013; 11(10): 713.
4. Albers, S.; Eichler, J.; Aebi M. Archaea. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd edition Cold Spring Harbor Laboratory Press; La Jolla, California. 2017; chapter 22.
5. Cavicchioli, R. Archaea—timeline of the third domain. Nature Reviews Microbiology, 2011; 9(1): 51.
6. Dridi, B., Raoult, D., Drancourt, M. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. Anaerobe, 2011; 17(2): 56-63.
7. Huynh, H. T., Verneau, J., Levasseur, A., Drancourt, M., Aboudharam, G. Bacteria and archaea paleomicrobiology of the dental calculus: a review. Molecular oral microbiology, 2016; 31(3): 234-242.
8. Shrestha, N., Chilkoo, G., Vemuri, B., Rathinam, N., Sani, R. K., Gadhamshetty, V. (2018). Extremophiles for microbial-electrochemistry applications: a critical review. Bioresource technology. [Epub ahead of print] doi.org/10.1016/j.biortech.2018.01.151
9. Probst, A. J., Auerbach, A. K., Moissi-Eichinger, C. Archaea on human skin. PLoS one, 2013, 8(6), e65388.
10. Louis, P., Hold, G. L., Flint, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nature Reviews Microbiology, 2014; 12(10): 661.
11. Garcia-Gutierrez, E., Mayer, M. J., Cotter, P. D., Narbad, A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. Gut microbes, 2018, 1-57 doi.org/10.1080/19490976.2018.1455790.
12. Moissi-Eichinger, C., Pausan, M., Taffner, J., Berg, G., Bang, C., Schmitz, R. A. Archaea Are Interactive Components of Complex Microbiomes. Trends in microbiology. 2017; 26(1): 70-85.
13. van de Pol, J. A., van Best, N., Mbakwa, C. A., Thijs, C., Savelkoul, P. H., Arts, I. C., et al. Gut colonization by methanogenic archaea is associated with organic dairy consumption in children. Frontiers in microbiology, 2017; 8, 355.
14. Pike, L. J., Forster, S. C. A new piece in the microbiome puzzle. Nature, 2018; (16): 1
15. Haq, K., Jia, Y., & Krishnan, L. Archaeal lipid vaccine adjuvants for induction of cell-mediated immunity. Expert review of vaccines, 2016; 15(12): 1557-1566.
16. Li, Z., Zhang, L., Sun, W., Ding, Q., Hou, Y., Xu, Y. Archaeosomes with encapsulated antigens for oral vaccine delivery. Vaccine, 2011; 29(32): 5260-5266.
17. Lecours, P. B., Marsolais, D., Cormier, Y., Berber, M., Haché, C., Bourdages, R., Duchaine, C. Increased prevalence of Methanospira stadmanae in inflammatory bowel diseases. PLoS One, 2014; 9(2): e87734.
18. de Macario, E. C., Macario, A. J. Methanogenic archaea in health and disease: a novel paradigm of microbial pathogenesis. International Journal of Medical Microbiology, 2009; 299(2): 99-108.
19. Mbakwa, C. A., Penders, J., Savelkoul, P. H., Thijs, C., Dagnelie, P. C., Mommers, M., Arts, I. C. Gut colonization with Methanobrevibacter smithii is associated with childhood weight development. Obesity, 2015; 23(12): 2508-2516.
20. Nguyen-Hieu, T., Khelaifia, S., Aboudharam, G., Drancourt, M. Methanogenic archaea in subgingival sites: a review. Apmis, 2013; 121(6): 467-477.
21. Bang, C., Schmitz, R. A. Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated. FEMS microbiology reviews, 2015; 39(5): 631-648.
22. Drancourt, M., Nkamga, V. D., Lakhe, N. A., Régis, J. M., Dufour, H., Fournier, P. E. et al. Evidence of archaeal methanogens in brain abscess. Clinical Infectious Diseases, 2017; 65(1): 1-5.
23. Oxley, A., Lanfranconi, M. P., Würdemann, D., Ott, S., Schreiber, S., McGenity, T. J., et al. Halophilic archaea in the human intestinal mucosa. Environmental microbiology, 2010; 12(9): 2398-2410.
24. Khelaifia, S., Raoult, D. Haloforax massiliensis sp. nov., the first human-associated halophilic archaea. New microbes and new infections, 2016, 12, 96-98.
25. Eme, L., Spang, A., Lombard, J., Stairs, C. W., Ettema, T. J. Archaea and the origin of eukaryotes. Nature Reviews Microbiology. 2017; 15(12): 711.
26. Da Cunha, V., Gaia, M., Gabelle, D., Nasir, A., Forterre, P. Lokiarchaea are close rel-

- atives of Euryarchaeota, not bridging the gap between prokaryotes and eukaryotes. *PLoS genetics*, 2017;13(6): e1006810.
27. Zaremba-Niedzwiedzka, K., Caceres, E. F., Saw, J. H., Bäckström, D., Juzokaite, L., Vancaester, E., et al. Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity. *Nature*, 2017; 541(7637): 353.
 28. Spang, A., Eme, L., Saw, J. H., Caceres, E. F., Zaremba-Niedzwiedzka, K., Lombard, J., et al. Asgard archaea are the closest prokaryotic relatives of eukaryotes. *PLoS genetics*, 2018; 14(3): e1007080.
 29. Fuchsman, C. A., Collins, R. E., Rocap, G., Brazelton, W. J. Effect of the environment on horizontal gene transfer between bacteria and archaea. *PeerJ*, 2017, 5, e3865.
 30. Naor, A., Lapierre, P., Mevarech, M., Papke, R.T. Gophna, U. Low species barriers in halophilic archaea and the formation of recombinant hybrids. *Curr. Biol* 2012; 22, 1444–1448.
 31. Soucy, S. M., Huang, J., Gogarten, J. P. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nature Reviews Genetics*, 2015; 16(8): 472.
 32. Eckburg, P. B., Lepp, P. W., & Relman, D. A. Archaea and their potential role in human disease. *Infection and immunity*, 2003; 71(2): 591-596.
 33. Koonin, E. V. Horizontal gene transfer: essentiality and evolvability in prokaryotes, and roles in evolutionary transitions. *F1000Research*, 2016; 5,1-9.

How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Baltacı N, Kalkancı A. [The pathogenes potential of Archaea]. *Acta Med. Alanya* 2018;2(2):131-135.
Turkish DOI:10.30565/medalanya.424318