

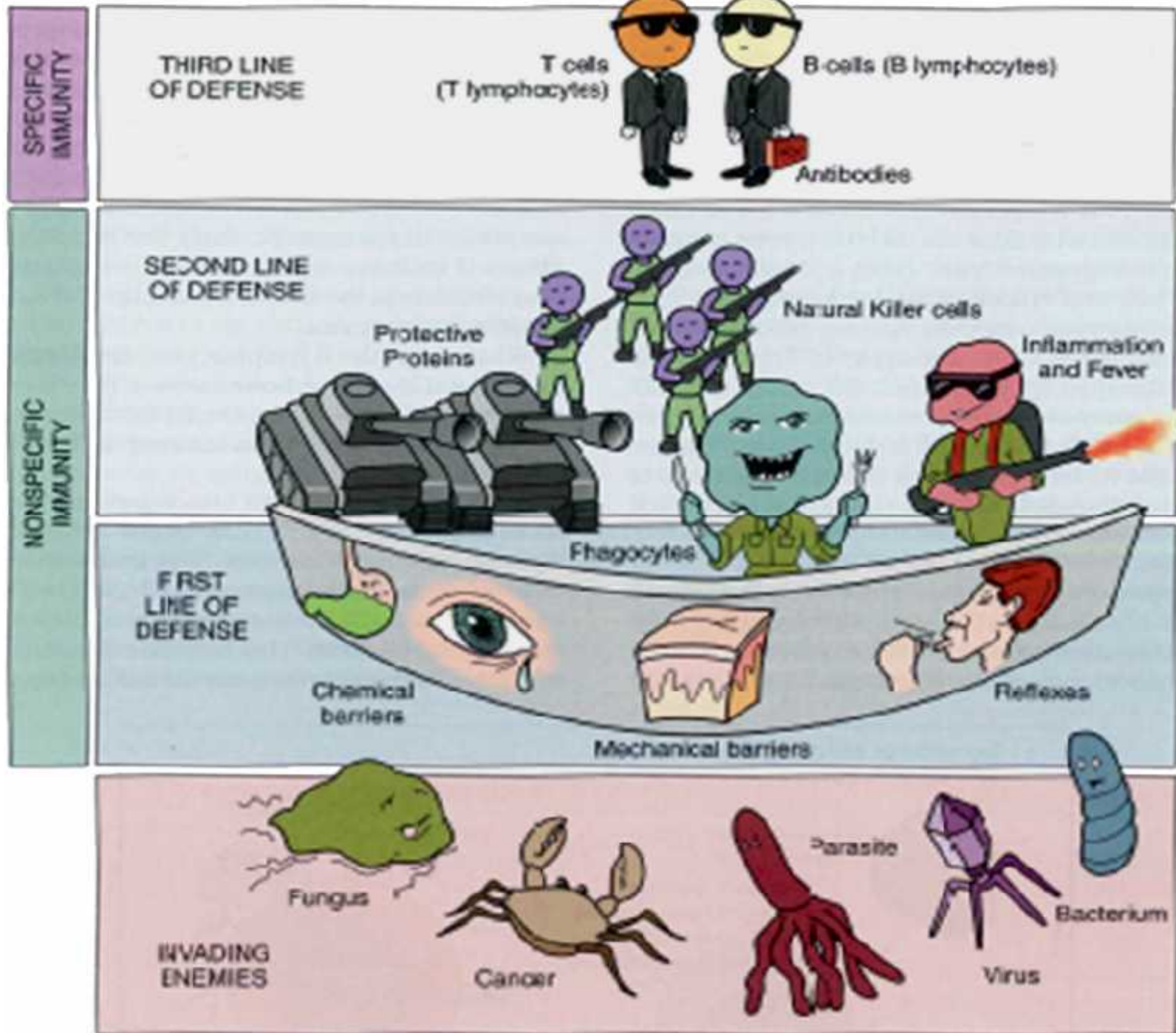
**MİKROPLAR VE KONAK  
ADAPTASYONU  
SAVAŞAMIYORSAN ANLAŞ  
GENEL ÖZELLİKLER, VİRUS  
VE BAKTERİLERDE  
ADAPTASYON**

Dr. İknur KALEL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.-DEN ZL

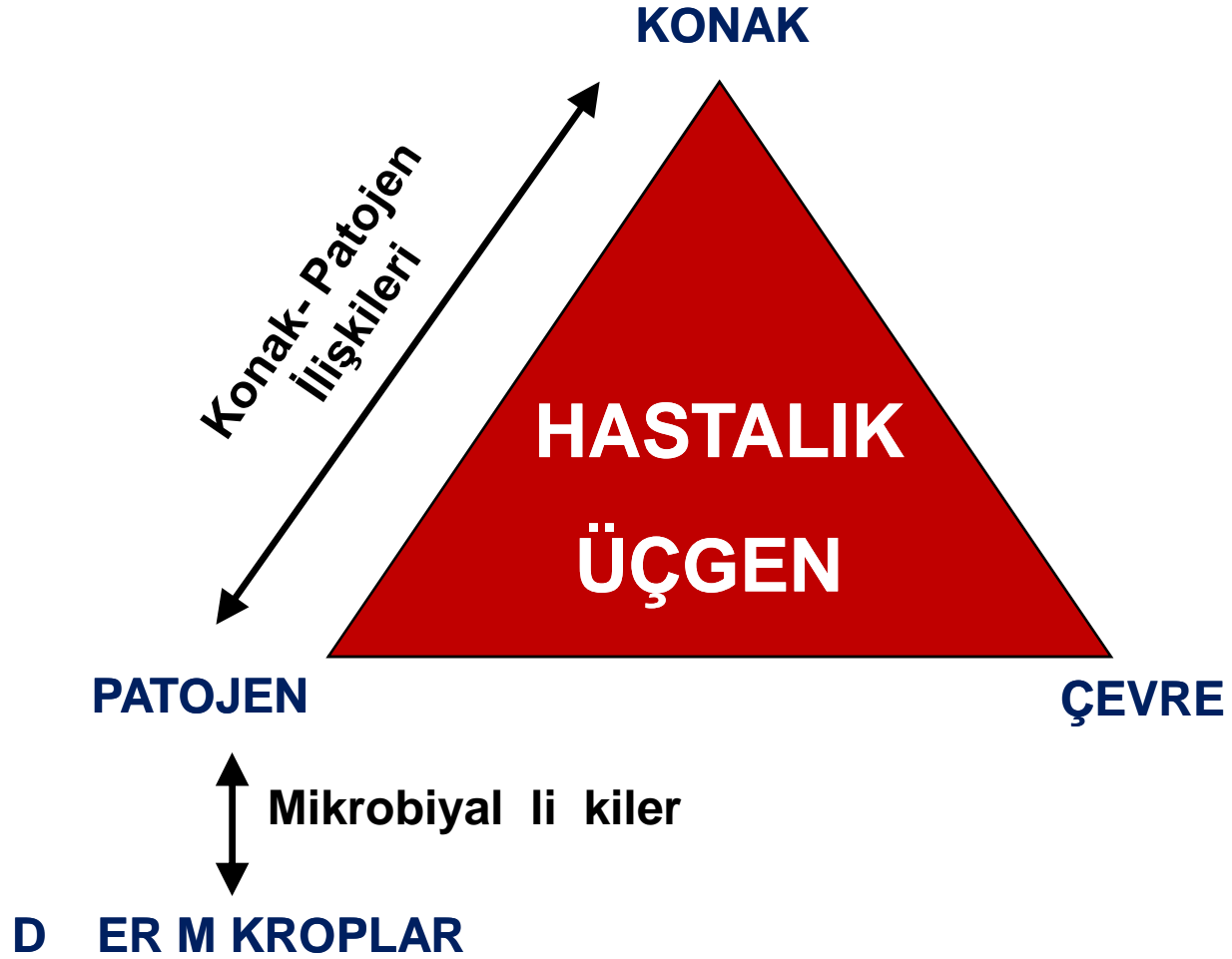
# İÇERİK

- Adaptasyon
- Mikroorganizma konak ilişkisi
- Bakteriler ve adaptasyon mekanizmaları
- Viruslar ve adaptasyon mekanizmaları



# ADAPTASYON

- Giderek farklılaşan çevre koşullarına uyabilmek için canlıların gösterdikleri kapasite
- Hayatta kalma ve başarılı çoğalma yetenekleri artar
- Bir defada olmaz, küçük küçük değişikliklerin sonucu oluşur



# MİKROORGANİZMA KONAK İLİŞKİSİ

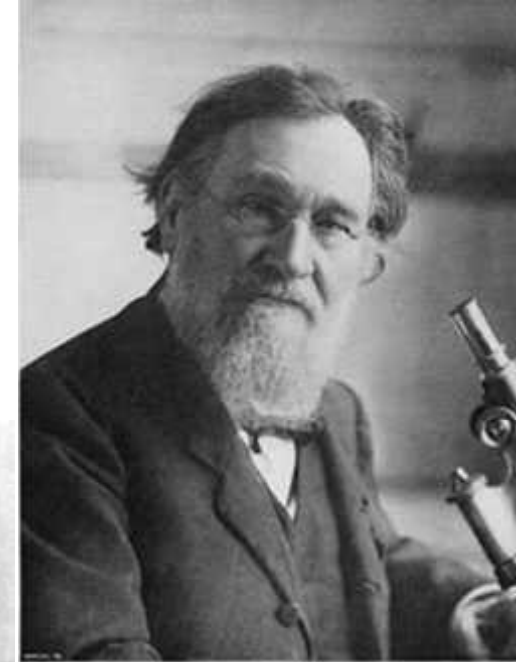
## Simbiyotik İlişkinin Üç Tipi

	Organizma 1	Organizma 2	Örnek
<b>Mutualizm</b>	Yarar sağlar	Yarar sağlar	Kolon bakterileri
<b>Kommensalizm</b>	Yarar sağlar	Yarar veya zarar yoktur	Ciltteki <i>stafilokoklar</i>
<b>Parazitizm</b>	Yarar sağlar	Zarar görür	Akciğerdeki <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

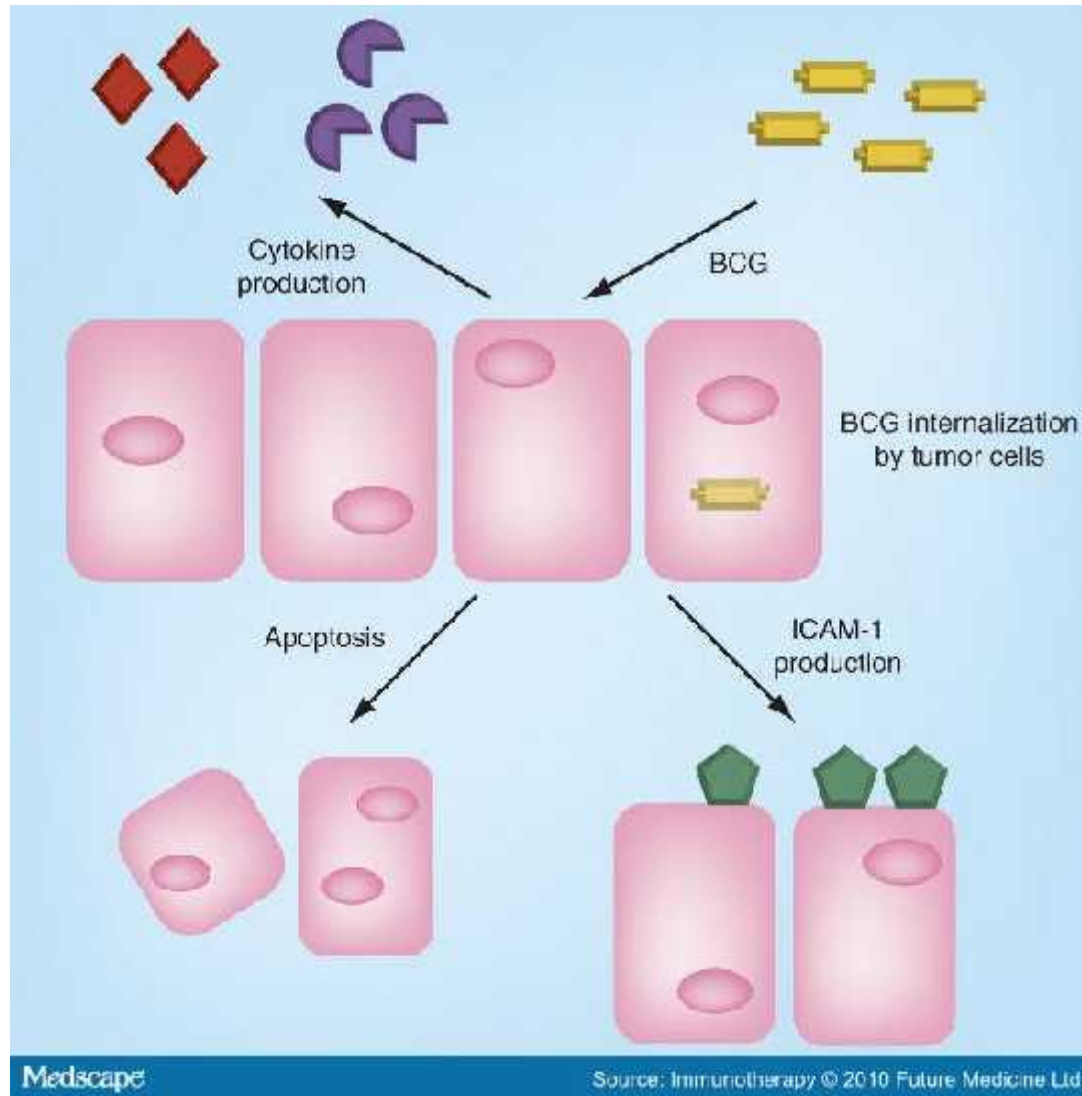
# MİKROORGANİZMA KONAK İLİŞKİSİ

- Metchnikoff hipotezi
  - Probiyotik kullanımı

- William Coley
  - İmmunoterapi



# MİKROORGANİZMA KONAK İLİŞKİSİ





# MİKROORGANİZMA KONAK İLİŞKİSİ

- Çok seviyeli seleksiyon teorisi
- Savaş? – Barış?
  - Dış çevre + organizmalar arası dinamik ilişki
  - Patojen immün sistemden kaçmak ve yaşamını sürdürmenin yollarını ,konak ise patojenin geliştirdiği adaptiv stratejilerle başatmenin yollarını arar

Sadece patojen değil konak immün sistemi de evrimleşecektir

Konaklar arası farklılıklar

- AIDS, yanık, diabet, kistik fibrozis

# MİKROORGANİZMALARIN İMMÜN YANITAN KAÇMA STRATEJİLER

- İmmün sistemin devre dışı bırakılması
- İmmün yanıtı direnç (antikorlar, kompleman lizisi)
- İmmün yanıtın yanlış yönlendirilmesi
  - TLRler
  - Sitokinler
  - Kemokinler
- Antijen sunumundan kaçınma
- Antijenlerin mutasyonu

# MİKROP-KONAK ADAPTASYONU

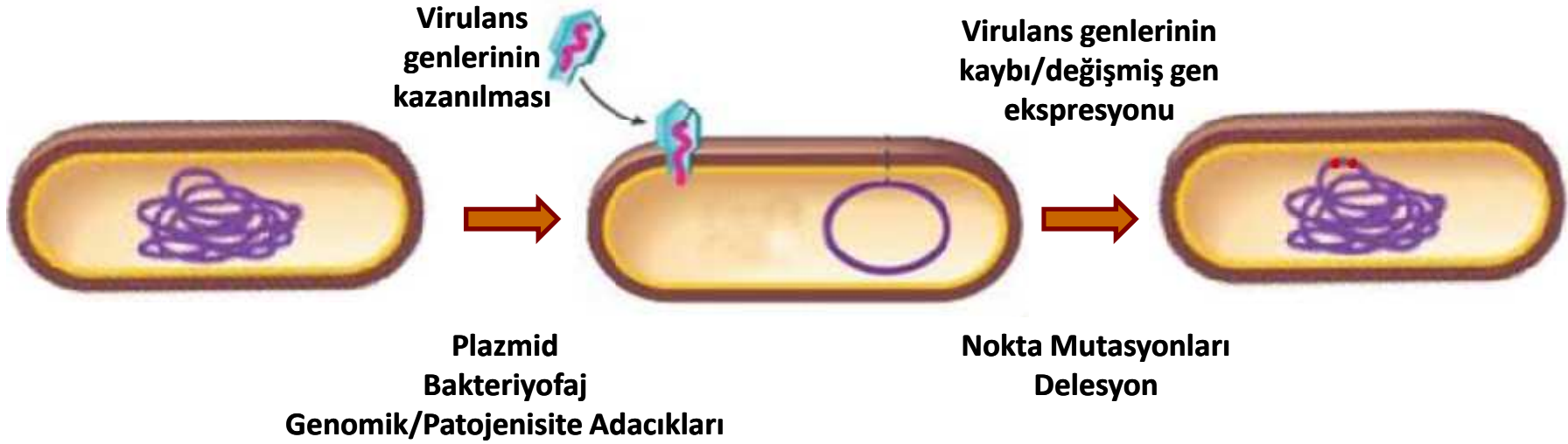
- Konak içinde uzun süreli kolonizasyon
- Genetik değişiklikler
  - Bakteriyal atenuasyon
  - Konak immun yanıtın aktivasyonunun azalması

BAKTERİYEL ADAPTASYON

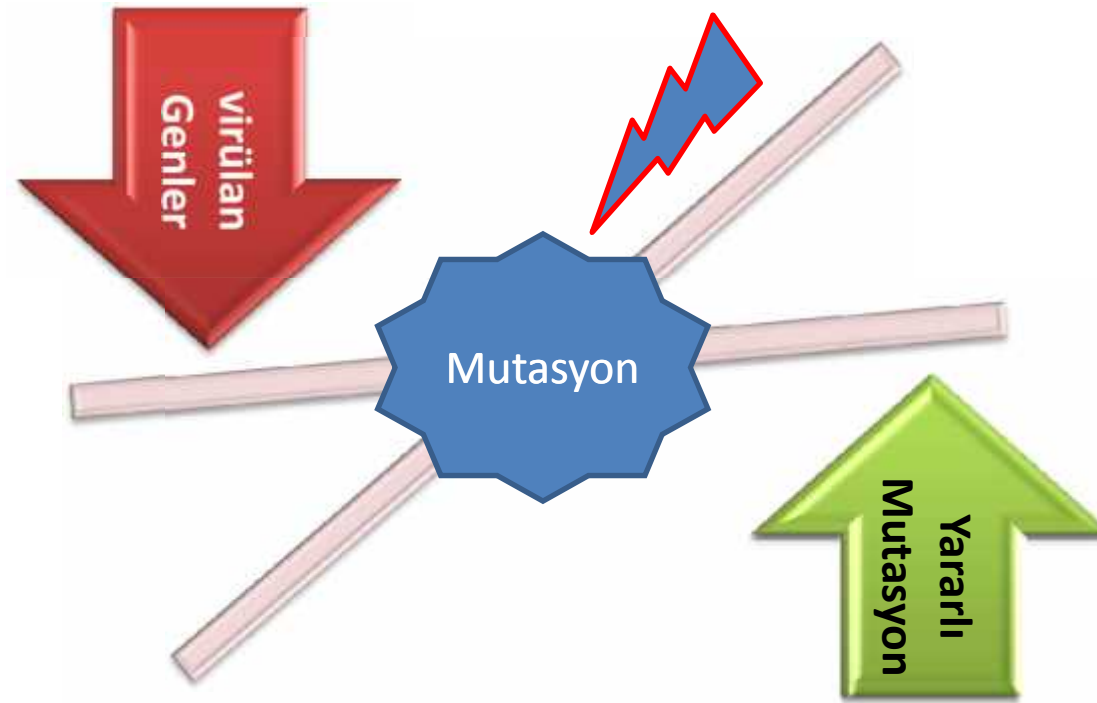
**KOMMENSAL  
BAKTERİ**

**PATOJEN  
Semptomatik  
Enfeksiyon**

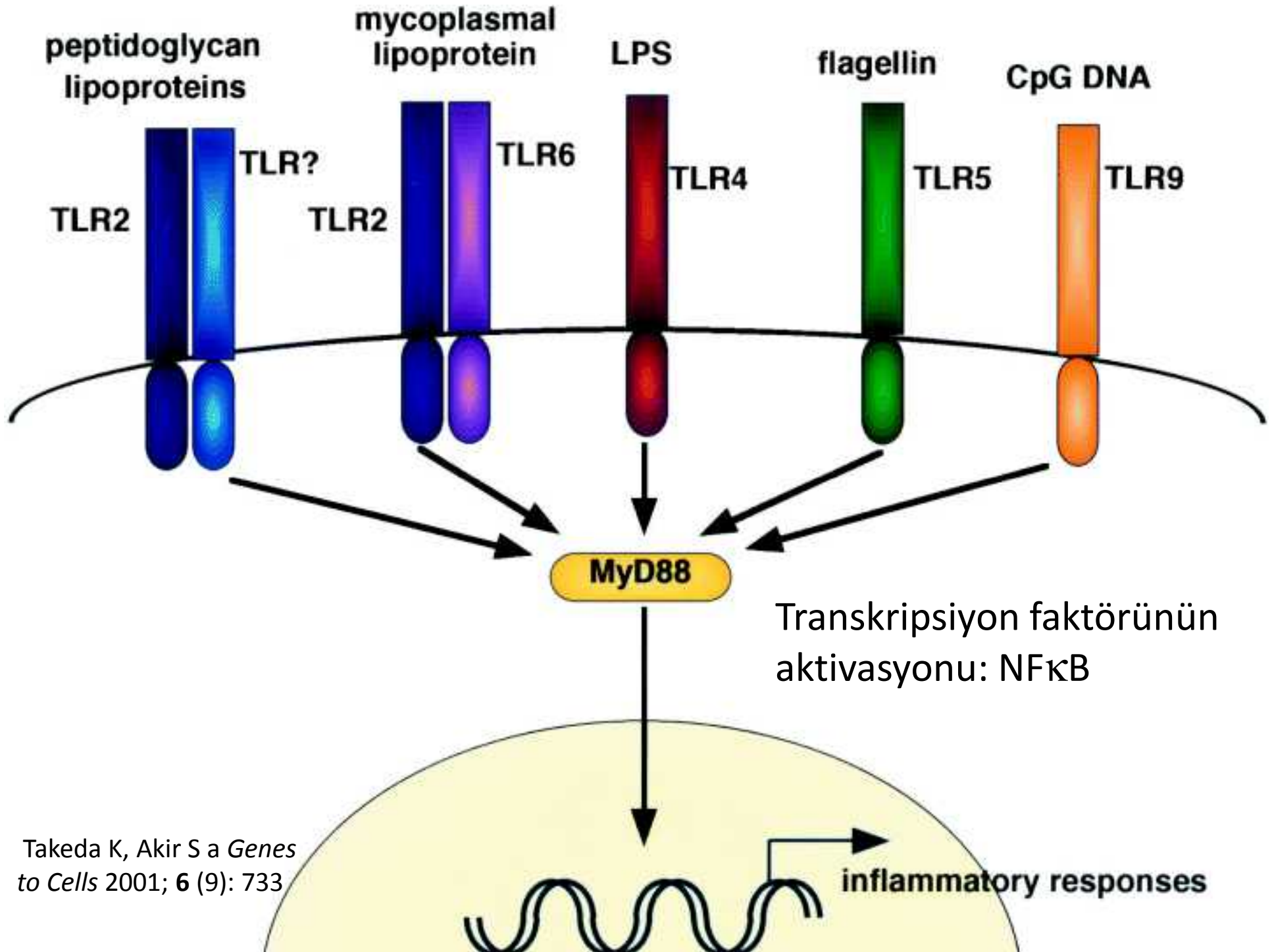
**PATOJEN  
Persistan/  
Asemptomatik  
Enfeksiyon**



# ADAPTASYON

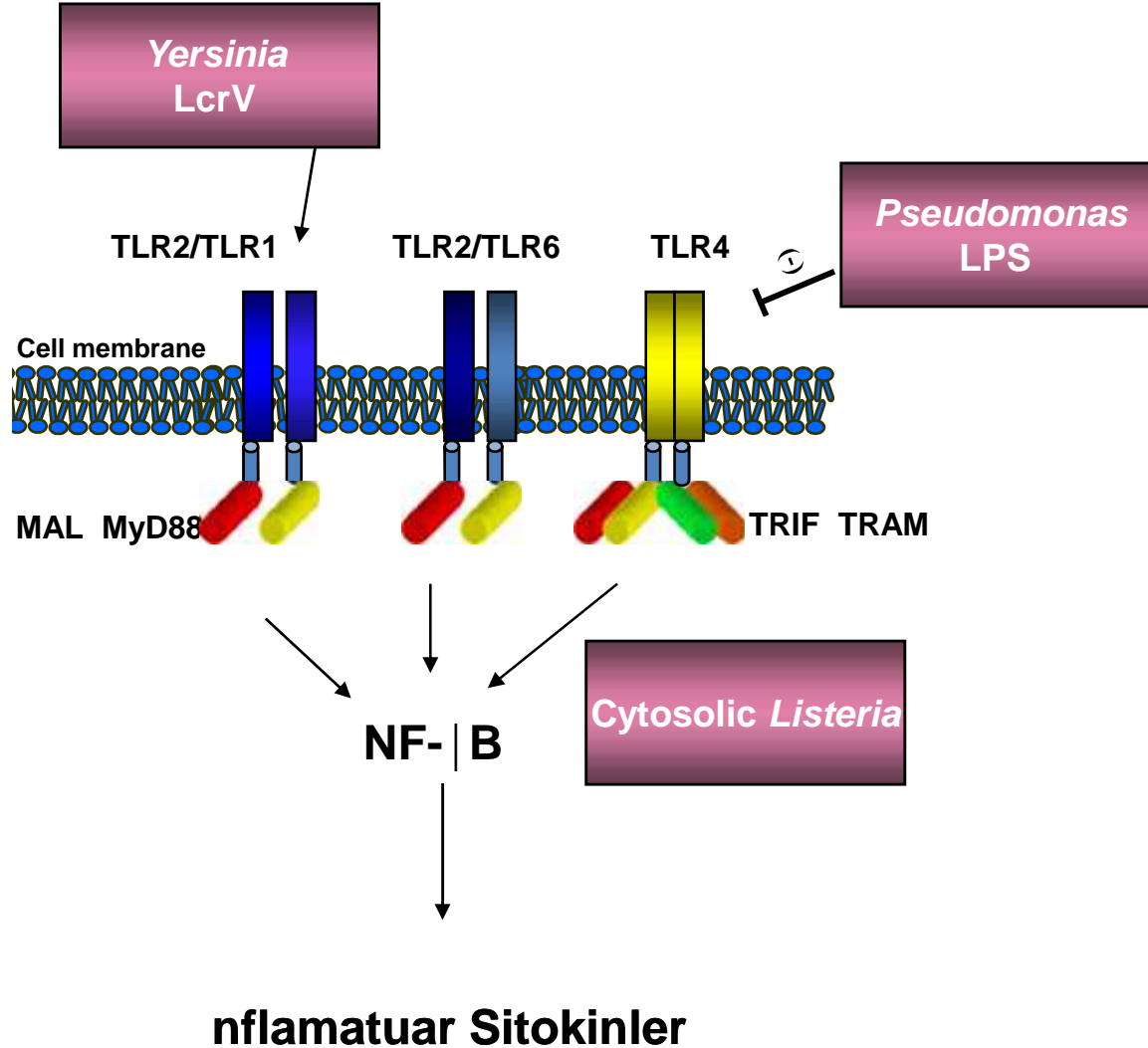






Takeda K, Akir S a *Genes to Cells* 2001; 6 (9): 733

# Doğal İmmünite ve Adaptasyon



- **Hedefin değiştirilmesi:** TLR sinyali tetikleyen molekülleri değiştirme (*P. aeruginosa*)
- **Arka kapıdan kaçma:**
- *Shigella* sp. ve *Listeria* sp. gibi bazı bakteriler makrofajlardan kaçışlarını sağlayan proteinleri eksprese ederler.

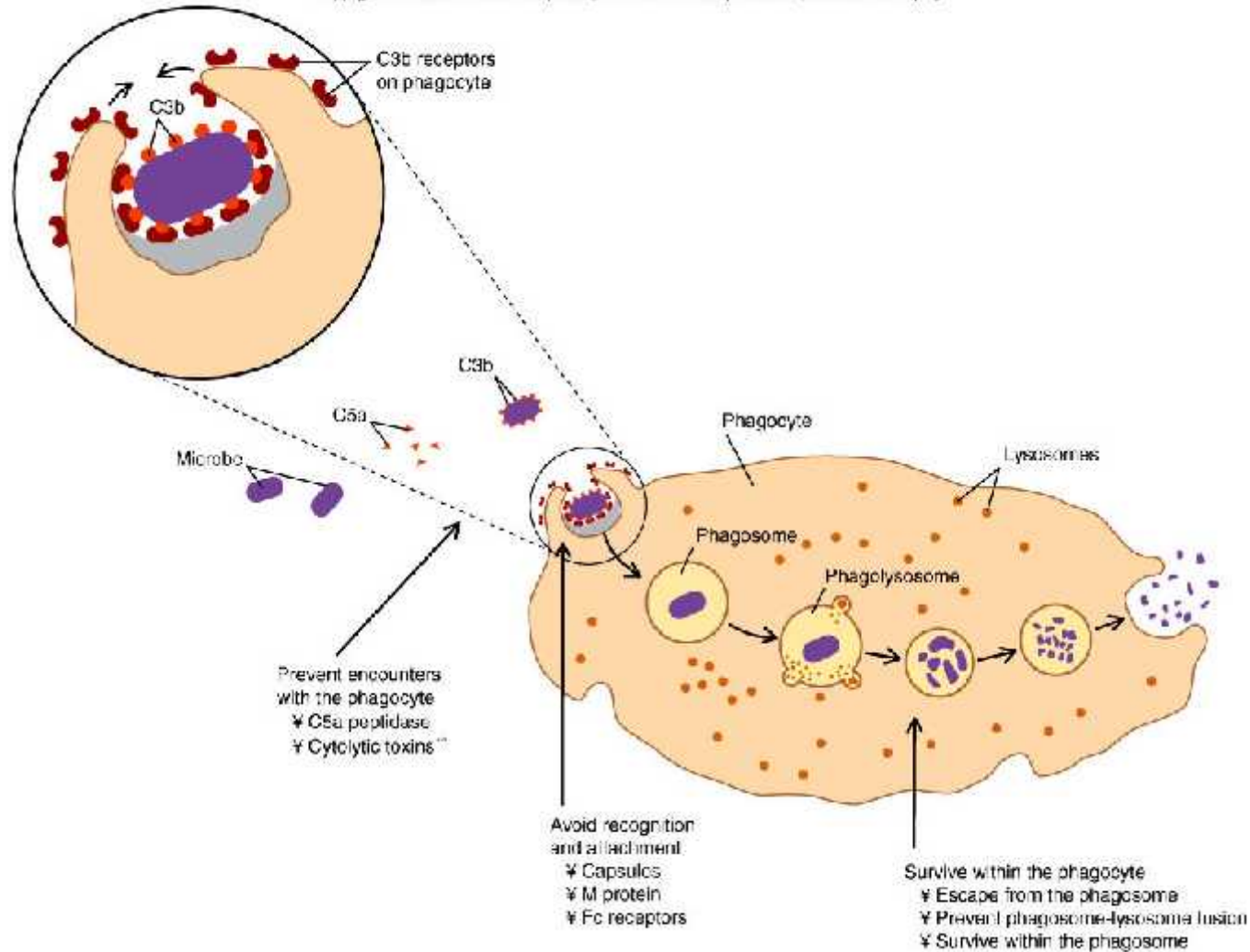


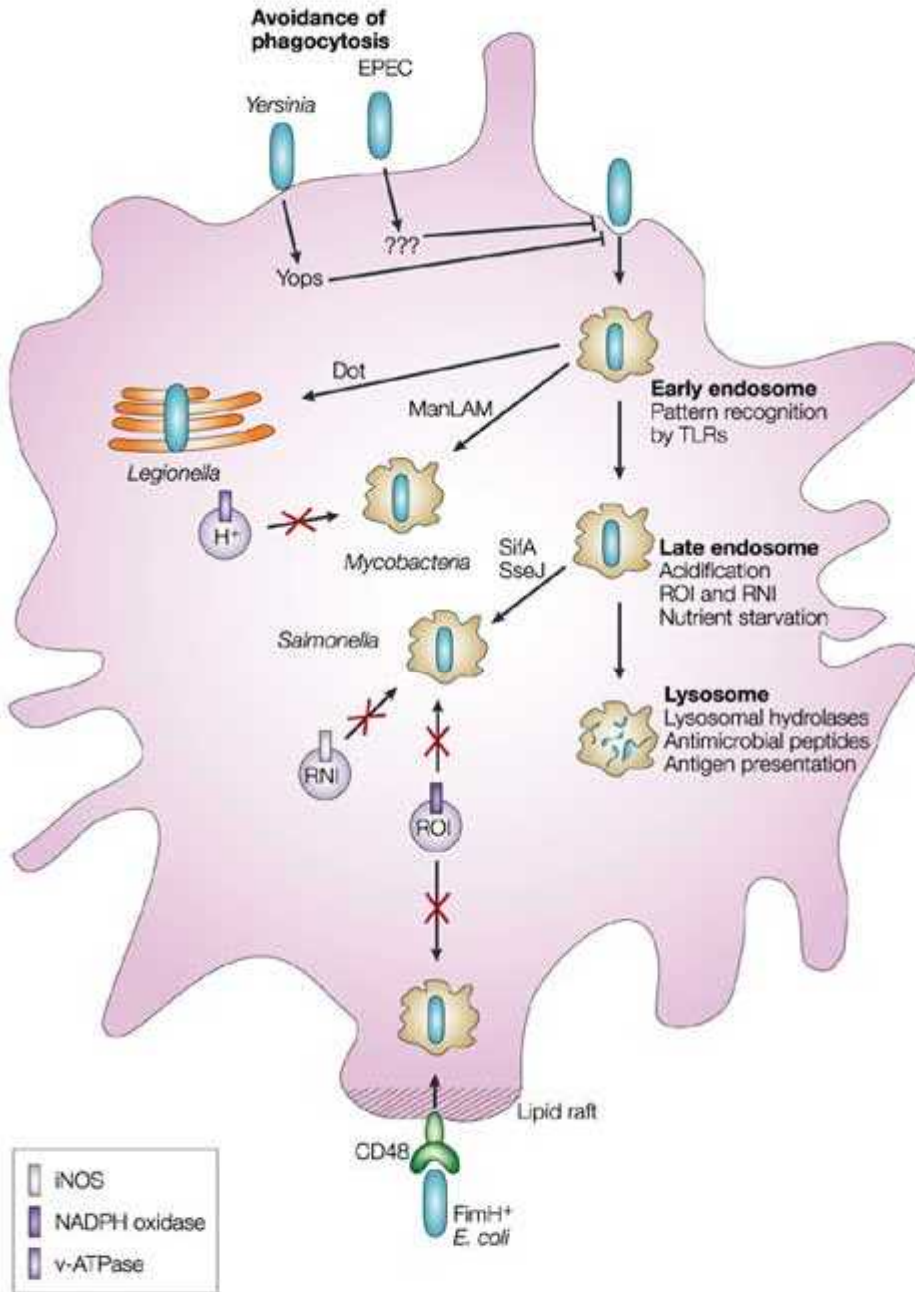
# BAKTERİYEL ADAPTASYON

Patojen	Hastalık	Persistan Enfeksiyon Alanı	
<i>M. tuberculosis</i>	Tüberküloz	Granulom (makrofajlar)	İmmün yanıtı rağmen persistan enfeksiyona neden olur, makrofaj içinde saklanarak tanınmaya engel olarak
<i>Brucella spp.</i>	Bruselloz	RES (makrofajlar)	
<i>S. enterica</i> serovar <i>Typhi</i>	Tifo	Kemik iliği ve RES (makrofajlar)	
<i>H. pylori</i>	Gastrit; ülser; gastrik kanser	Mide	Konaktan tamamen temizlenemezse uygun yerlerde persistan kalabilir
<i>S. pneumoniae</i>	Otitis media; bakteriyemi; menenjit	Nazofarinks	Kommensal florada asemptomatik taşınabilir , konak immün sistemini indükleyebilir
<i>P. aeruginosa</i>	Kistik fibrozis	Akciğer	Uzamış persistans , azalmış virulans Konak immünitesini aktivasyondan kaçınma
<i>E. coli</i>	Üriner sistem enfeksiyonları; asemptomatik bakteriüri	Üriner sistem	

# FAGOSİTOZDAN KAÇIŞ

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

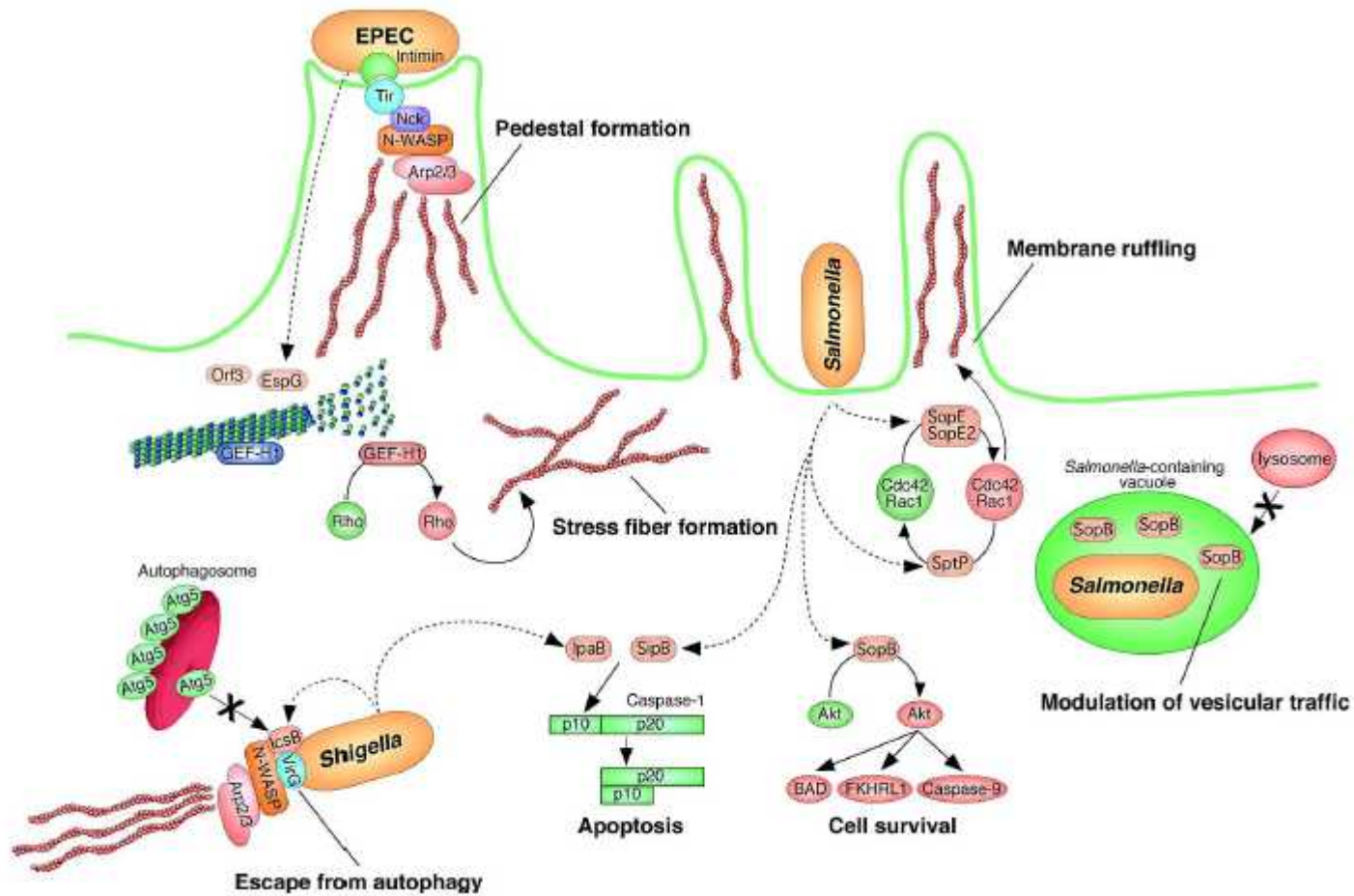




- ❑ *Yersinia* ve *E. coli* (EPEC) fagositozu inhibe etmek için virulans proteinleri (Yops) eksprese eder
- ❑ *Mycobacterium tuberculosis* asidifikasyonu bloke eder
- ❑ *Salmonella* tip III efektör proteinleri SifA ve SseJ' yi kullanarak vakuoler membran içeriğini değiştirir.
- ❑ *Listeria*, *Shigella* vakuoller membranı eriterek
- ❑ *Legionella* Fagozom lizozom fizyonunu engeller

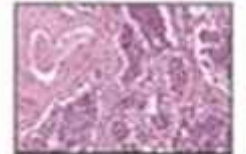
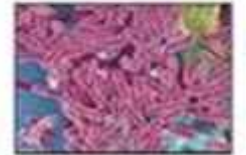
Rosenberger CM , Finlay BB (2003) Nat Rev Mol Cell Biol (4) 385-396.

# FAGOSİTOZDAN KAÇIŞ – T3SS



# PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE ADAPTASYON

- Kistik fibrozis hastaları kronik ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları → akciğer yetmezliği → ölüm
- Majör etken *P. aeruginosa*
- Erken dönemdeki suşlar çevre izolatlarına benzer
- Kronik hastalardaki suşlarda mutasyon
  - *mucA* :mukoid fenotip kontrolü
  - *lasR* :QS kontrolü
- Adapte *P. aeruginosa* suşlarında mukoid değişim:
  - oksidatif ve ozmotik strese, anaerobik ortama dayanıklılık
    - immün sistemden kaçışa yardımcı



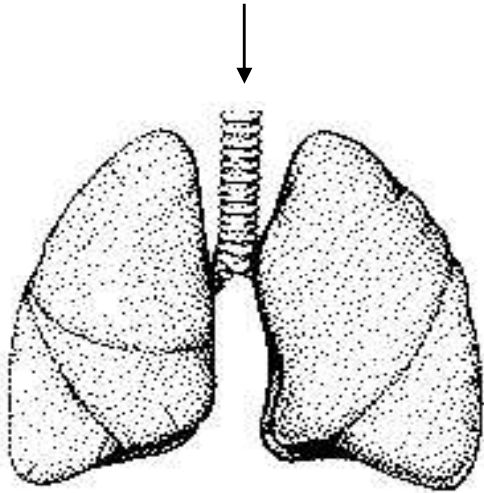
# *PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE ADAPTASYON*

- Flagella ve pili kaybı, diğer sekrete virölans faktörlerinde kayıplar

Kistik fibrozis hastalarının solunum yollarında savunma mekanizmaları ve antibiyotiklere rağmen yıllarca kalabilir

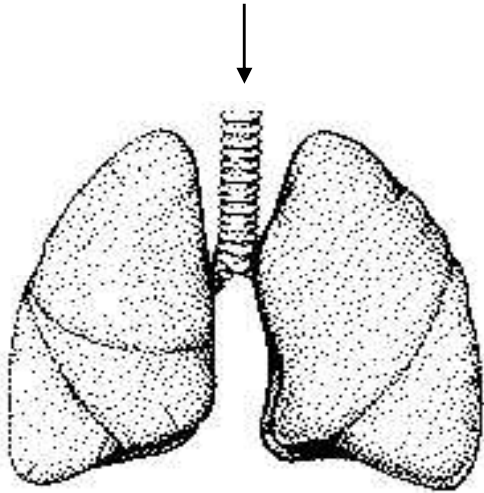
# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* İNFEKSİYONU MODELİ

Çevresel *P. aeruginosa*



# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

Çevresel *P. aeruginosa*

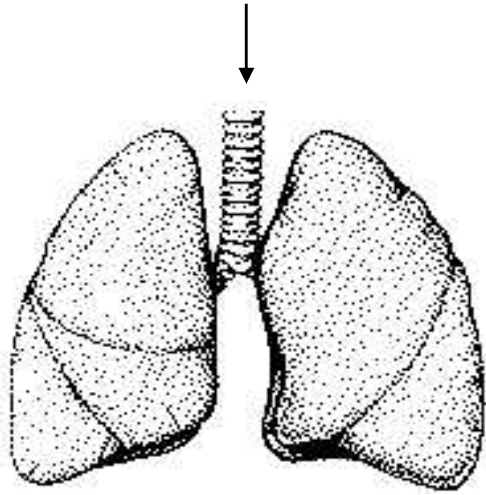


PA kolonizasyonu - Asemptomatik



# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

Çevresel *P. aeruginosa*



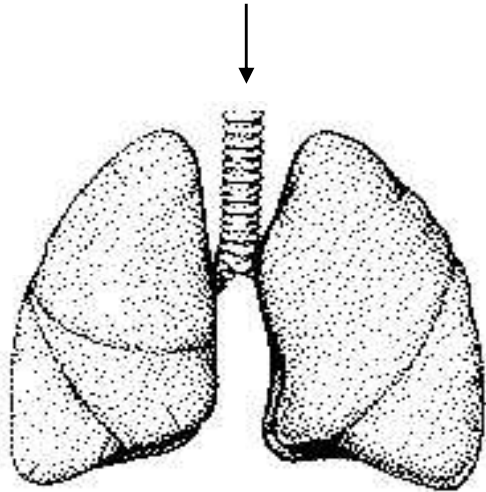
Bakteriyel  
Adaptasyon

Doğal Bağışıklığın Seçici Baskısı

PA kolonizasyonu - Asemptomatik

# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

Çevresel *P. aeruginosa*



Doğal Bağışıklığın Seçici Baskısı

Bakteriyel  
Adaptasyon

Eşsiz  
yüzey  
modifikasyonları

Artmış havayolu  
inflamasyonu

Antimikrobiyal  
direnci

Kronik  
Akciğer  
Hastalığı

PA kolonizasyonu - Asemptomatik

Artmış bakteriyel yük - Semptomatik

# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

**Bakteriyel  
Adaptasyon**

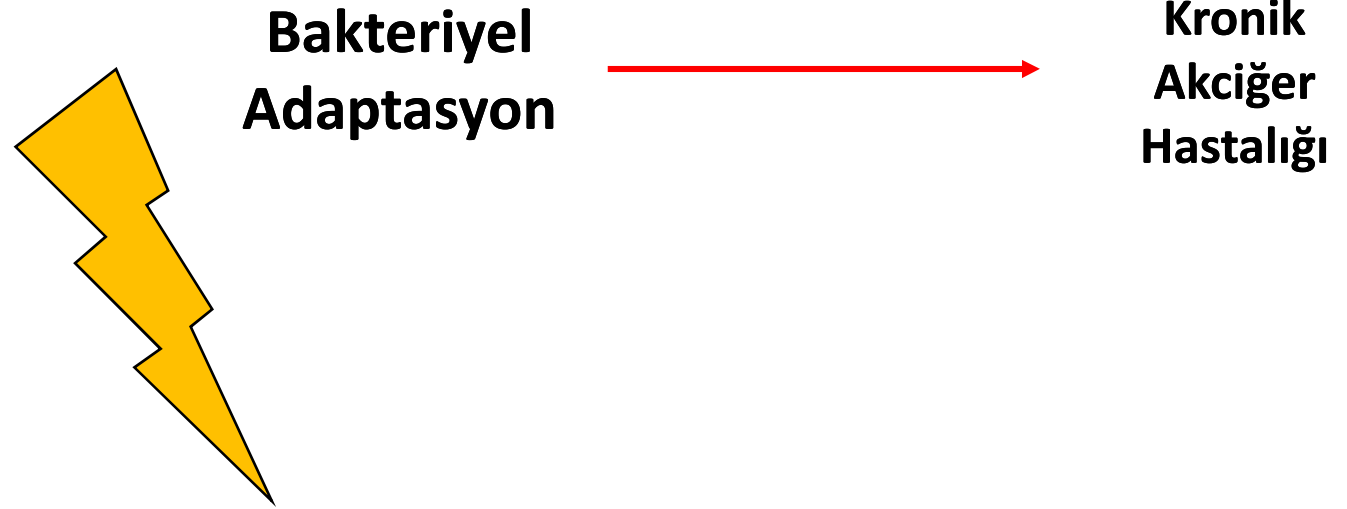


**Kronik  
Akciğer  
Hastalığı**

PA kolonizasyonu - Asemptomatik

Artmış bakteriyel yük - Semptomatik

# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

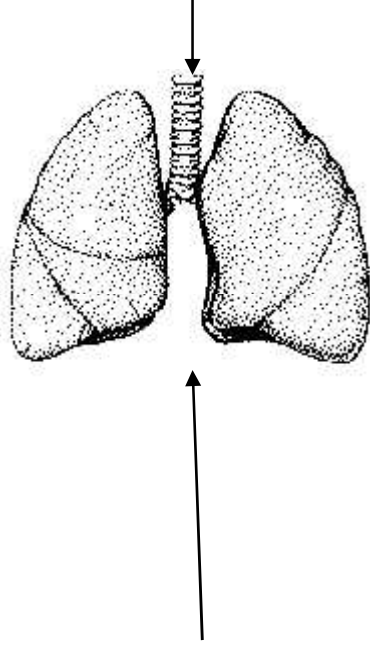


PA kolonizasyonu - Asemptomatik

Artmış bakteriyel yük - Semptomatik

# KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK *PSEUDOMONAS* ENFEKSİYONU MODELİ

Çevresel *P. aeruginosa*



## Bakteriyel Adaptasyon

- Yüzey modifikasyonları
- Artmış PQS (biyofilm, virülans, antibiyotik direnci)
- Alginat/mukoid

Doğal Bağışıklığın Seçici Baskısı

Akciğer Hastalığı

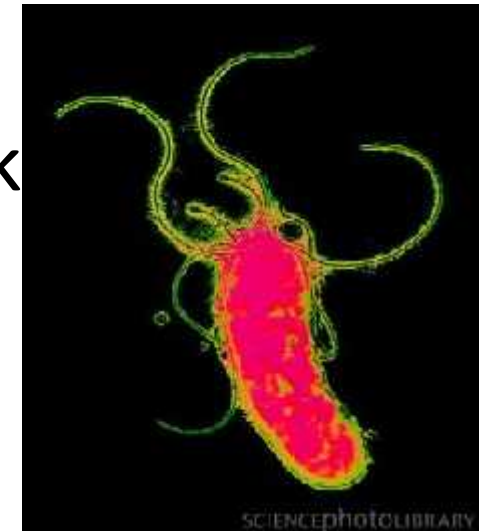
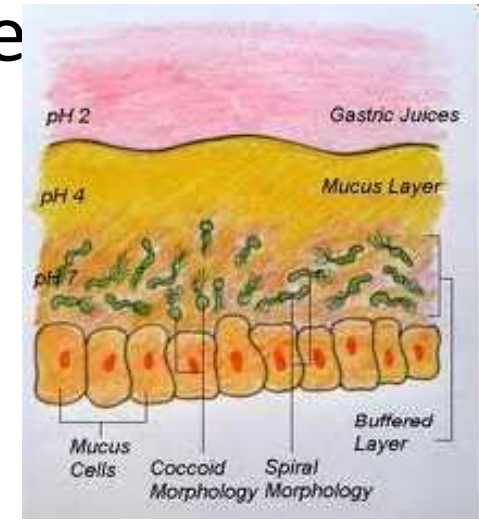


PA kolonizasyonu - Asemptomatik

Artmış bakteriyel yük - Semptomatik

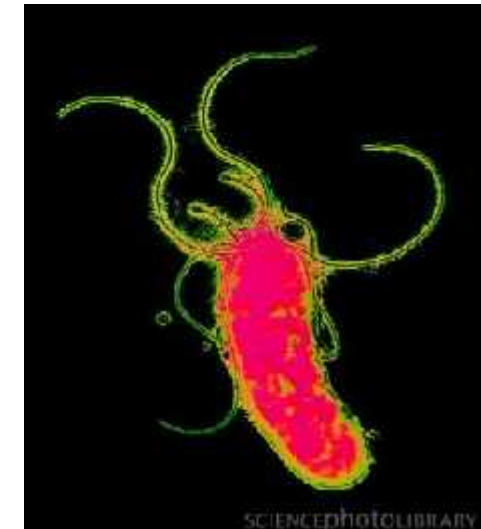
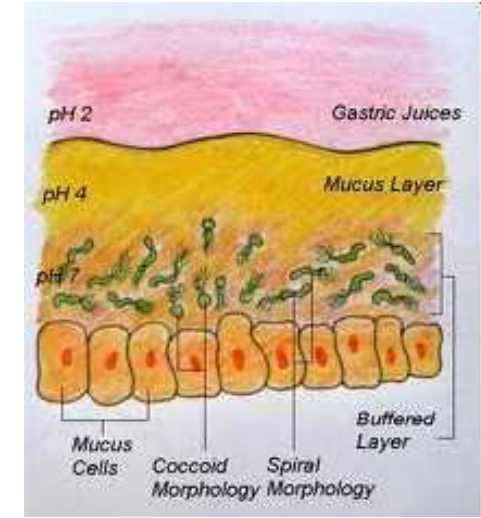
# H.PYLORİ VE ADAPTASYON

- İnsan gastrik mukozasının *H.pylori* ile kolonizasyonu patojen - konak arasında dinamik interaktif bir süreç
- Mide epitelinin mukus tabakası *H.pylori* tercihi
- Gastrik lümenin yüksek asiditesi mukusun yüksek viskozitesi ve düşük oksijen *H. Pylori* için ideal
- Diğer bakterilere göre yüksek rekombinasyon



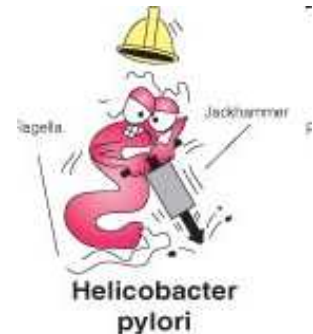
# H.PYLORİ VE ADAPTASYON

- İnsanlardaki *H.pylori*'nin gen içeriğinde büyük değişiklikler
- *H.pylori* 'nin mideye adaptasyonunda
  - horizontal gen transferi
  - homolog rekombinasyon
    - DNA sekansında değişiklikler



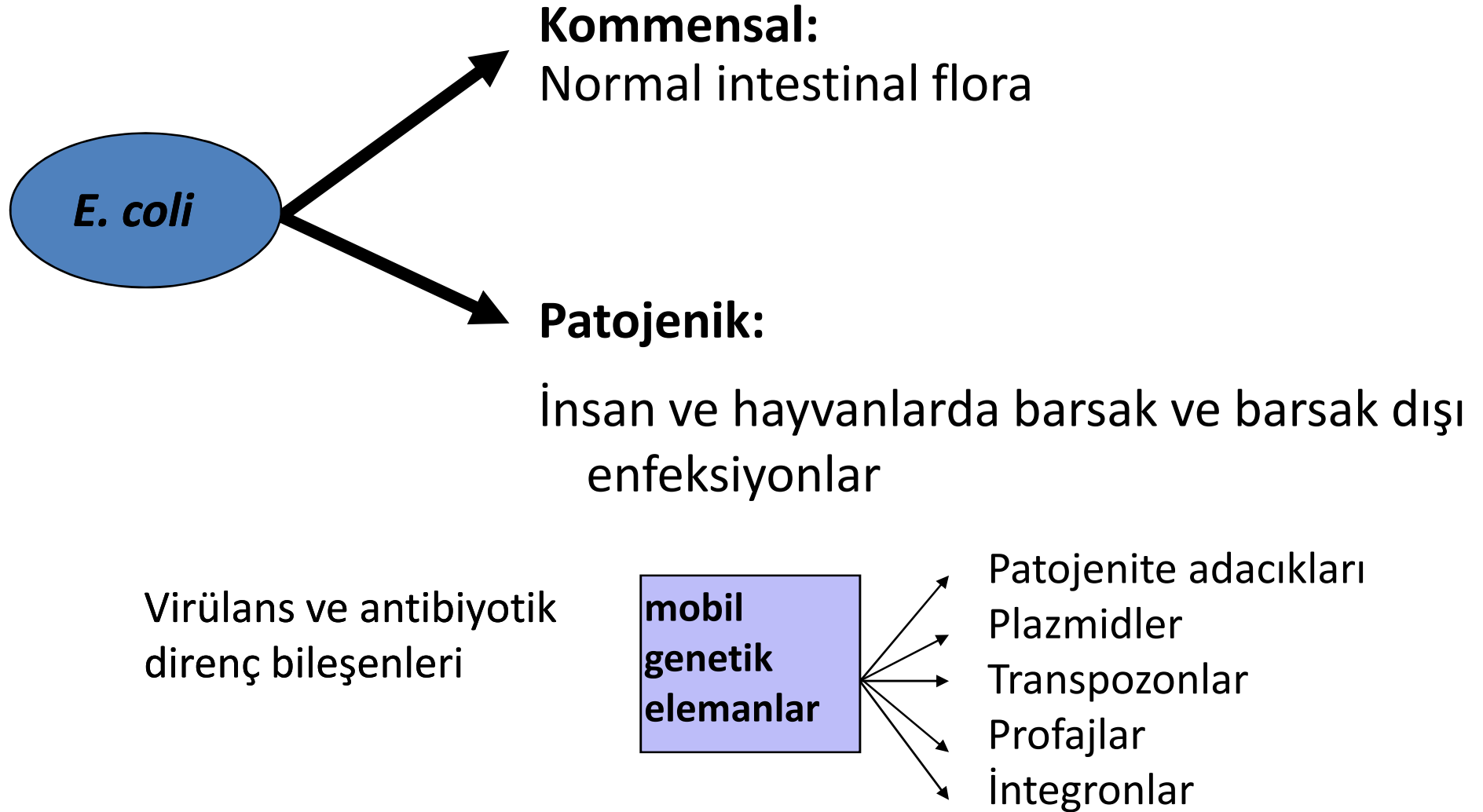
# H.PYLORİ VE ADAPTASYON

- Genom içeriğindeki değişikliklere bağlı olarak virulans faktörlerinde kayıplar
  - Metal alımı ve kullanım yolaklarında değişiklik
  - OMP kodlayan gen ekspresyonunda değişim
  - LPS'nin düşük biyolojik aktivitesi
- İnflamasyonda azalma
  - Uzun süreli kolonizasyon





# E.COLİ VE ADAPTASYON



# E.COLİ VE ADAPTASYON

- İDRAR YOLLARINDA
  - Asemptomatik taşıyıcılık
  - Hayatı tehdit eden hastalık
  - ABÜ uygun yerlerde diğer m.o ile yarışa girmeden kalması için avantaj
  - ABÜ etkeninin en az %50' sinin Üropatojenik *E.coli* (ÜPEC)'den gelişir

# *E. COLİ* VE ADAPTASYON

- Konak immün baskısı altında
  - Bakteriyel yüzey antijenleri
  - virulans faktörler değişir
- *E.coli* tekrarlayan bakteriyemi ve kronik İYE sırasında
  - uzun zincirli LPS
  - kapsül
  - flajellasını kaybedebilir

# *E.COLİ* VE ADAPTASYON

- Bir çok ABÜ etkeni *E.coli*
  - virulan suşlardan gen kaybederek oluşur
  - atenuasyon mukozal patojenler için hayatta kalma için şans
- Komensalizm tanımı?
- Barsak florası gerçek kommensal
- İdrar yollarında asemptomatik *E.coli* taşıyıcılığı
  - Steril bölgede olduğu için infeksiyon mu?
  - Kommensal mı?

# *E.coli* 83972



İsveçli genç kızda üç yıl  
süreyle ABÜ etkeni

O,K yüzey ag yok

Non motil, kapsülsüz

## UPEC CFT073

- Type 1, P, and F1C fimbriae
- Toxins (hemolysin)
- O-smooth (O6)
- Capsule (K2)
- Motile
- Invasion
- Growth in urine
- Serum resistance
- Autotransporters
- Pathogenicity islands
- Poor biofilm formation



**Symptomatic infection**



**Bacteriuria  
Inflammation  
Uroepithelial cell exfoliation  
Apoptosis  
Bacteremia**

## ABU 83972

- K-12 backbone genome structure
- Siderophore systems

- P fimbriae (non-functional)
- Good biofilm formation
- Noncapsulated
- Non-motile
- Rapid growth in urine
- Appears to lack several key pathogenicity islands
- Serum resistance?
- Autotransporters?



**Asymptomatic infection**



**Bacteriuria**

# E. COLI VE ADAPTASYON

## UPEC

Prototype: CFT073

- Can cross to blood
- Hemolysin damages epithelium
- P fimbriae bind to renal cells
- Ascends to kidneys
- Type 1 fimbriae bind to bladder cells
- Invasion of bladder cells

Host response is triggered:

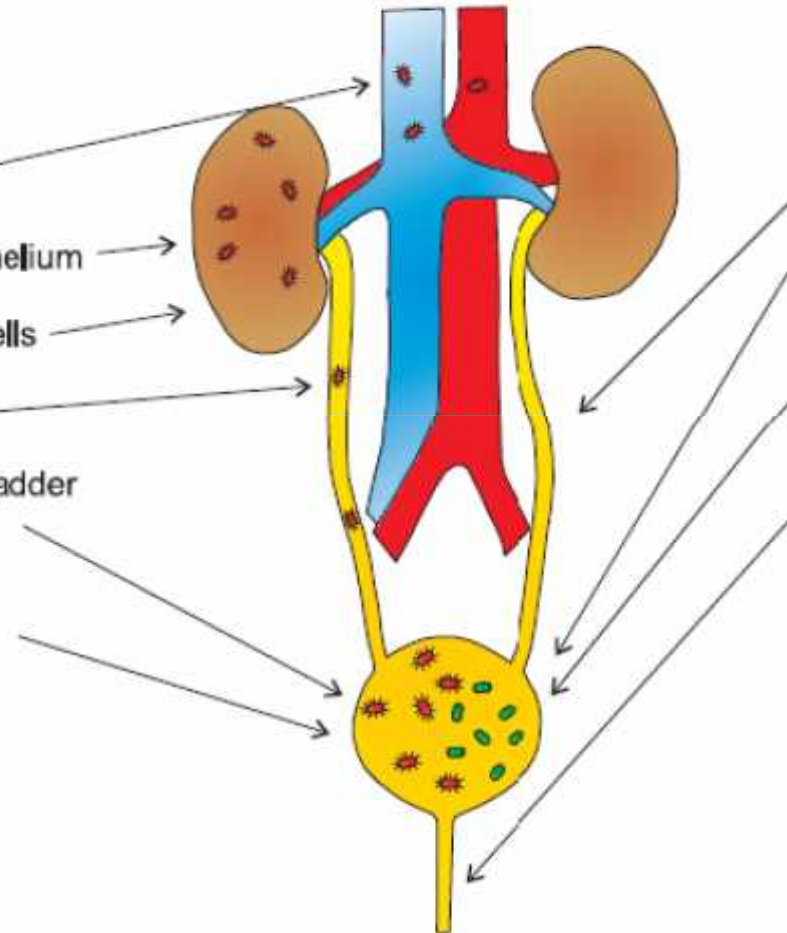
*PMN influx*  
*Cytokine production*  
*Exfoliation of bladder cells*  
*Inflammation*

## ABU *E. coli*

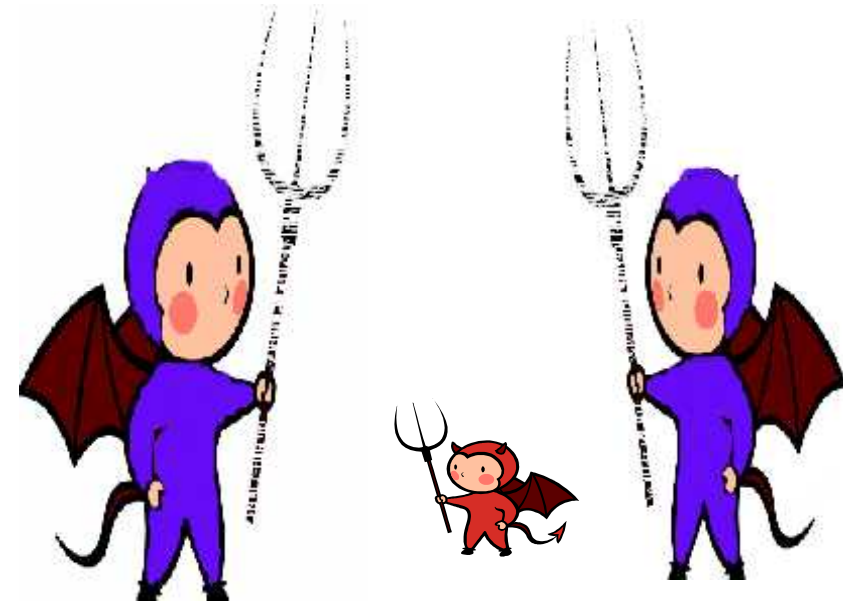
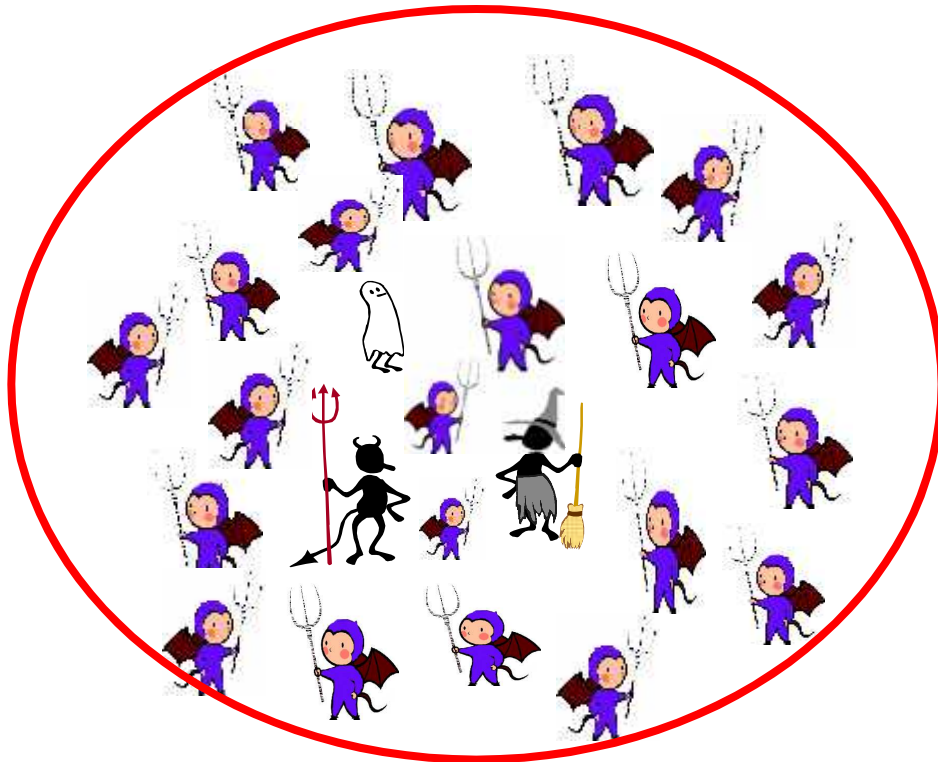
Prototype: 83972

- Does not ascend
- Does not adhere due to lack of adhesins
- Stays in the bladder by virtue of fast urine growth
- Biofilm formation may assist colonization

Host response is not triggered



***E.coli* 83972 Patojenite adacığı yokluğu**  
**İmmün yanıtta kurtulma ve büyüme avantajı**





# *E. COLI* VE ADAPTASYON

- *E-coli* 8397 patojenik özelliklerini kaybetmiş
- Böylece konağın agresiv savunma mekanizmalarından kurtulmuştur



# E.COLİ VE ADAPTASYON

- ***E-coli 83972*** altı hastaya intravezikal inokulasyon
- Her hastadan değişik zamanlarda suşlar alınıp genetik ve fenotipik inceleme
- Uzamış kolonizasyon ile genetik değişikliklerde artış
- Adaptasyonlar üreme için avantaj, bakteriyal plastisite in-vivo daha fazla
- Konak –patojen ilişkisi bakteriyal adaptasyonu hızlandırır
- ABÜ etkeni bakteri kommensalizme doğru evrimleşerek konakta uzun süre taşınmayı başarır



# VİRÜSLER

- Konağın savunma mekanizmalarından kaçarak
- Hücresel metabolizmaları kendi yararlarına çevirerek adapte olurlar
- Adapte olmayan viruslar sporadik veya ölümcül
- Adapte viruslar bulaşıcı
- Adaptasyondaki değişikliklerin bilinmesi gelecek pandemilerin saptanmasında önemli

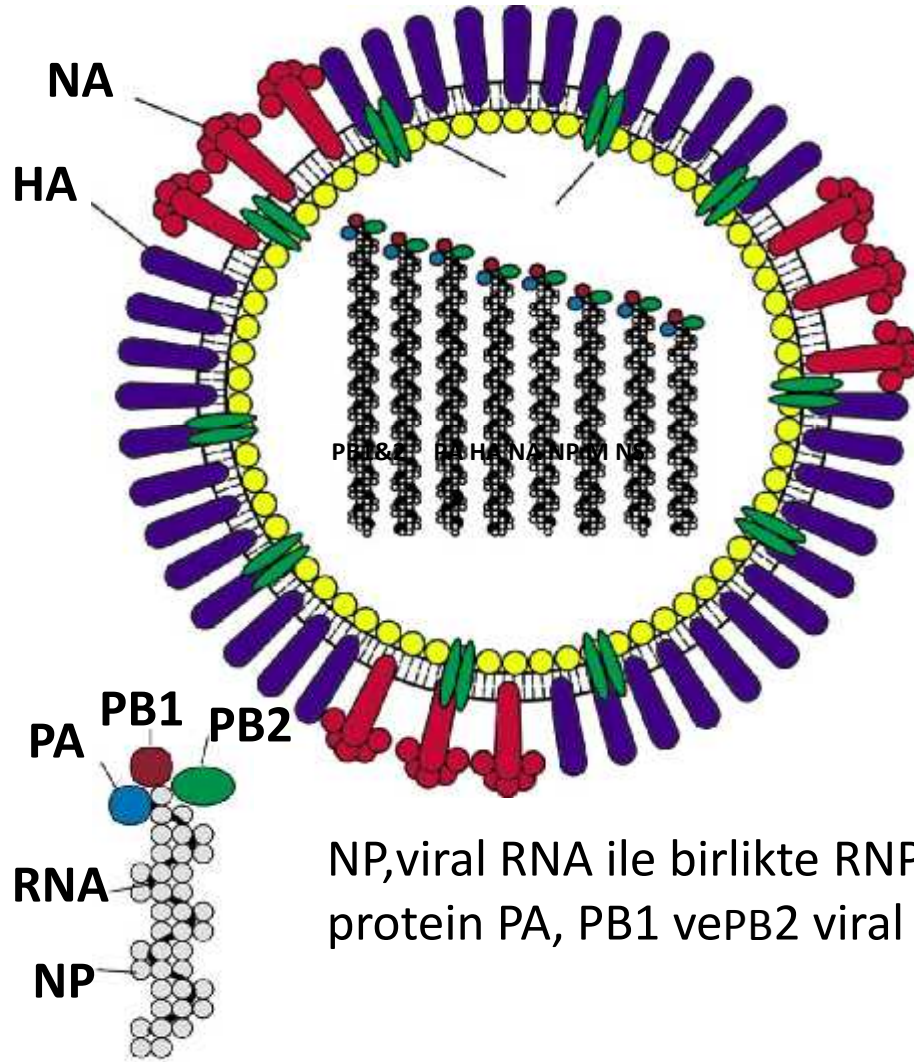
# VİRÜSLER

- Bütün viruslar yüksek doğal seleksiyon oranlarına sahip fakat RNA viruslarında oran çok daha yüksek
- Hepatit C , HIV, influenza'da bazen antijenik sürüklenme çok hızlı
- Profilaktik aşı geliştirmek için yapılan girişimleri de geride bırakır
- Viral RNA kopyalarının düzeltme kapasitesi yoktur ve özellikle immün sistemden kaçacak varyantlar geliştirir

# VİRÜSLERİN KONAK SAVUNMASINDAN KAÇMA STRATEJİLERİ

- **Antijenik dönüşüm** - antijenik drift ve antijenik shift (influenza A)
- **Kısıtlı ekspresyon** - latent enfeksiyonlarda olduğu gibi konak savunmasına görünmez hale gelme (HIV)
- **Konak savunma mekanizmalarının inhibitörleri ya da sahtesi olan viral moleküllerin üretimi** - TLR, sitokinler, reseptörler ve antikorlar (Pox ve Herpesvirüsler)
- **Konak proteinlerinin down-regülasyonu** MHC sınıf I veya adezyon molekülleri (Pox ve Herpesvirüsler)
- **Konak homologlarını kodlama**, MHC sınıf I molekülleri (Herpesvirüsler)

# INFLUENZA VİRUS GENOMU

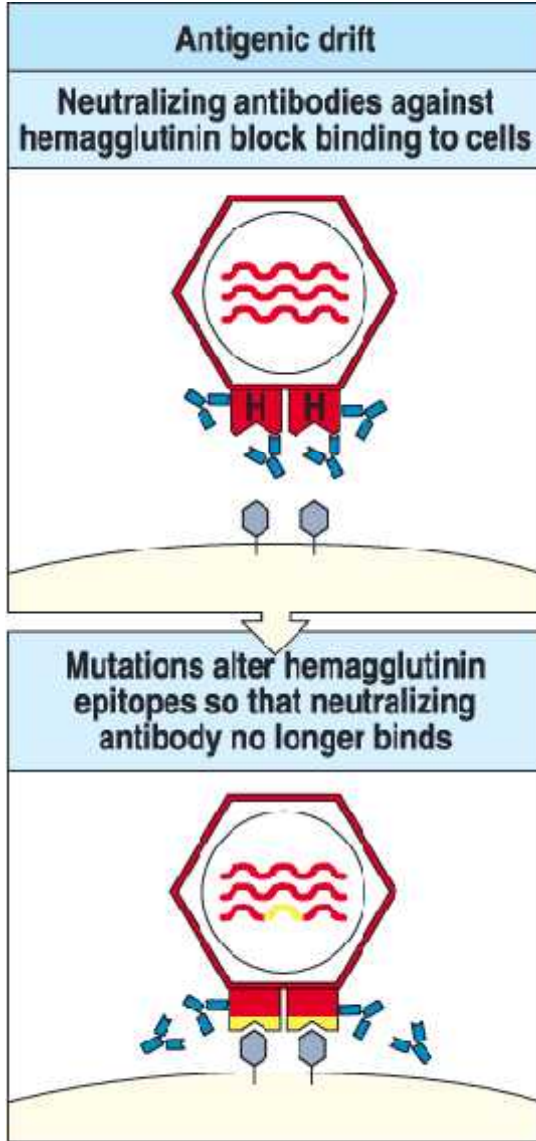


RNA genomu **11 protein kodlar** **hemagglutinin (HA)** virusu duyarlı hücelere bağlar,değişikliklerle yeni suşlar gelişir,**neuraminidaz (NA)** sialik asid kalıntılarını ayırır

Virusun antijenik değişkenliğini belirlerler

NP,viral RNA ile birlikte RNP kompleksini oluşturur, RNP ye bağlı 3 protein PA, PB1 vePB2 viral transkripsiyon ve replikasyondan sorumlu

# ANTİJENİK DRİFT(SÜRÜKLENME)



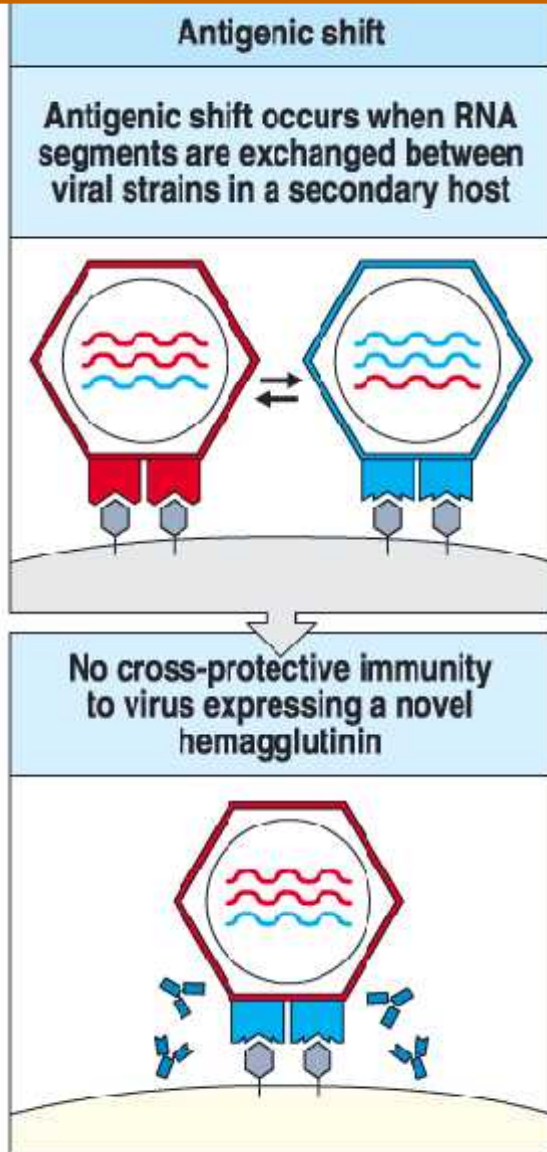
**Nokta mutasyonlarının birikimi ile** proteinde aa değişikliği

RNA-dependent polymeraz kompleksinin düzeltme yeteneğinin olmaması

HA and NA proteinlerinde mutasyonlarla antijenik değişiklik, konağın bağışıklık sisteminden kaçma

Antijenik drift mevsimlik aşı gerektirir

# ANTİJENİK SHİFT(KAYMA)



**Re-assortment farklı Influenza A virusla infekte konakta virusların segmentli genomlarının birbiri ile değişimi(insan ve kuş virusları arasında)**

Domuzlar, kuş ve insanları infekte edebilen influenza A subtipi ile infekte olabilirler

Avian flu ve insan flu ile infekte olan insanlarda da olabilir.



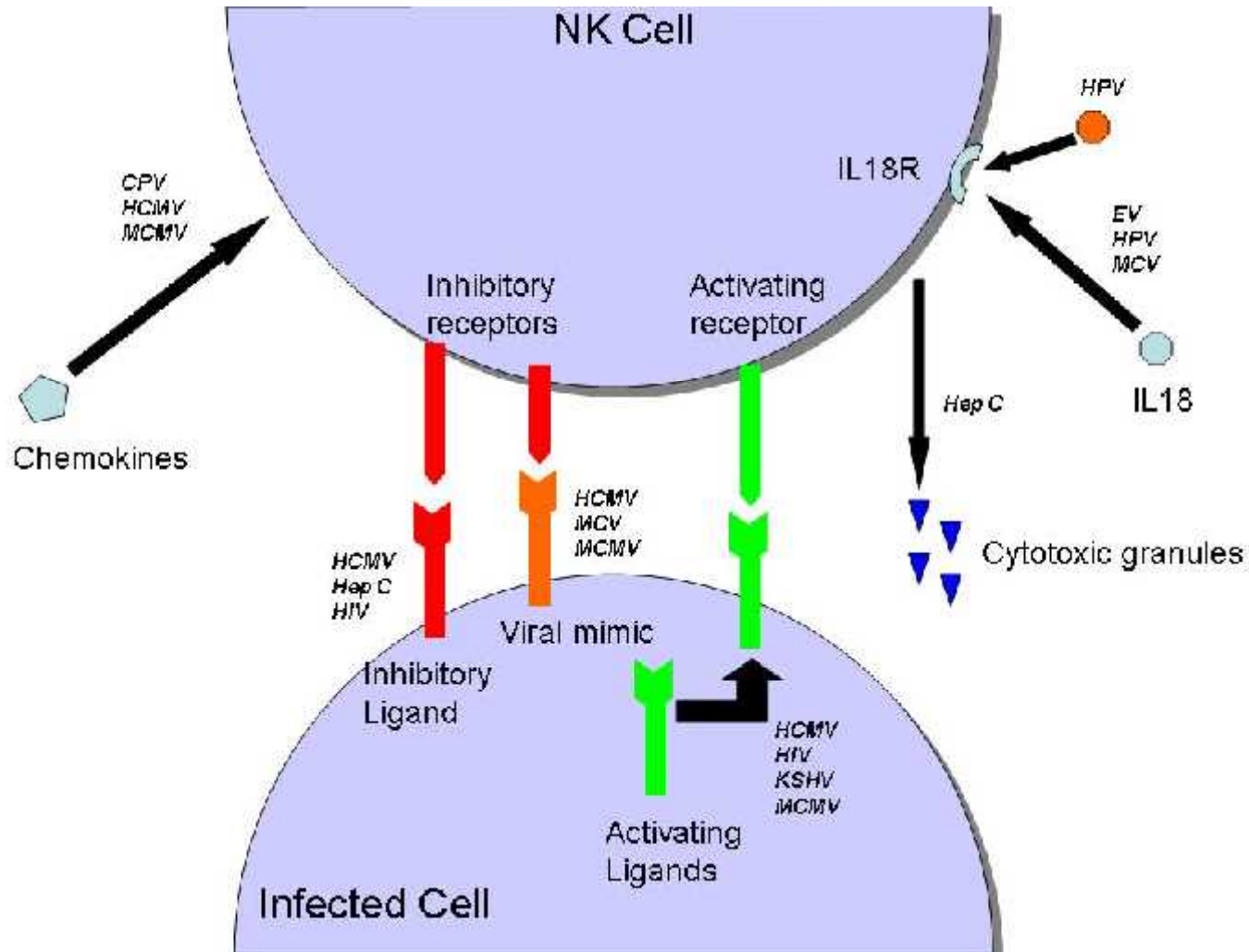
# Domuzlarda insan ve kuş virus genomunun Re-assortment



# VİRÜSLERİN KONAK SAVUNMASINDAN KAÇMA STRATEJİLERİ

- **IFN gama/beta inhibisyonu**
- **Kompleman aracılıklı lizis** (Vaccinia ve HSV)
- **İmmünsüpresyon** HIV, paramyxovirüsler [kabakulak], kızamık virüsü, EBV ve CMV
- **İmmün yanıtın yanlış yönlendirilmesi** (TH1 yanıtı yerine TH2' de yoğunlaşma)
- **İmmünolojik ayrıcalığa sahip bölgelerin enfeksiyonu** beyin gibi(HSV)
- **Apoptozun inhibisyonu ve hücre siklusu kontrolü** (SV40 large T Ag ve Adenovirus E1A)
- **İnfeksiyonun doğal algılayıcılarının manipülasyonu veya kaçış** (RSV ve TLR4)

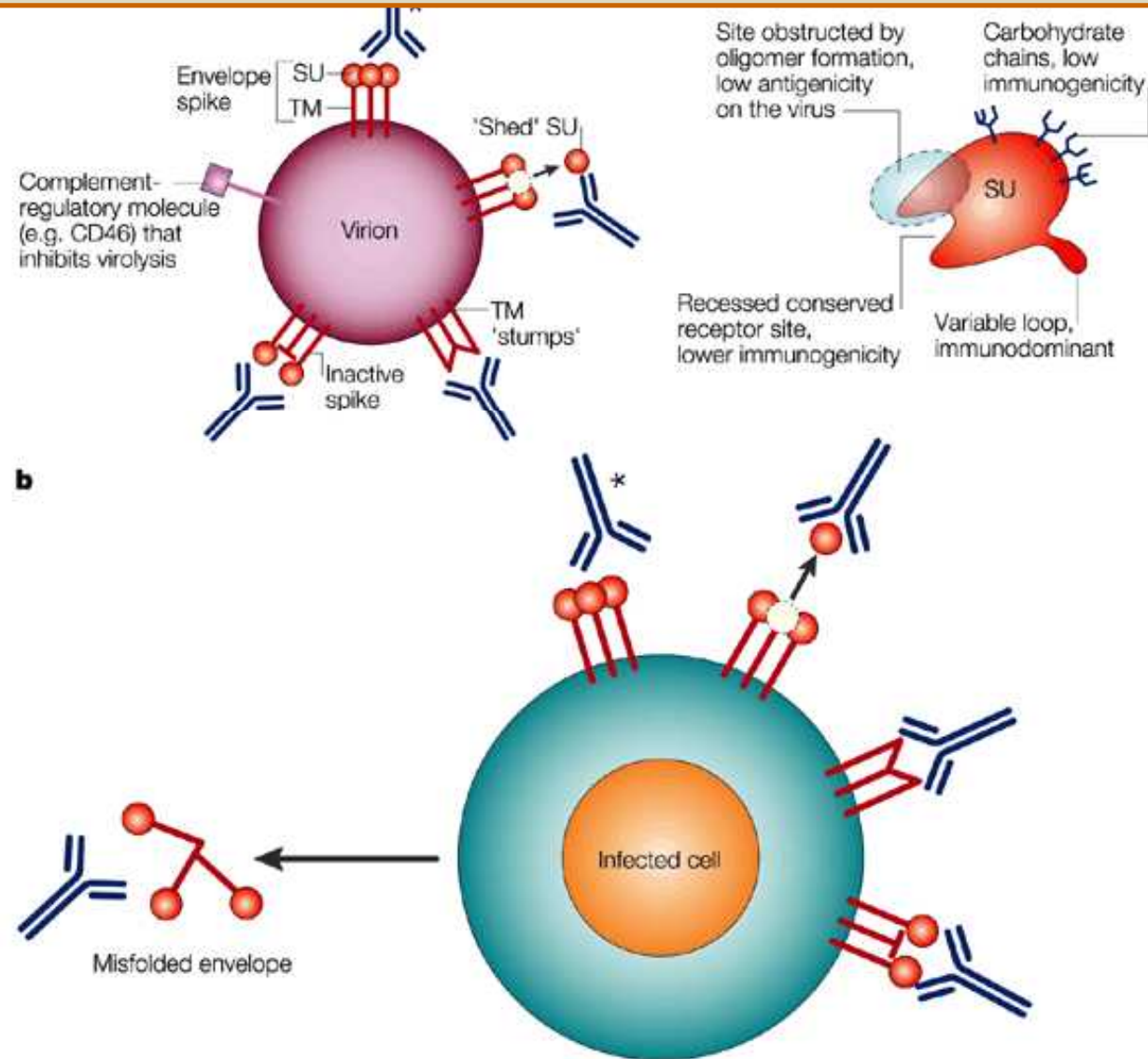
# VİRAL İMMUN KAÇIŞ MEKANİZMALARI



# VİRÜSLERİN ANTİKOR YANITINDAN KAÇIŞI

- Bazı zarflı viruslar nötralizan antikorlara karşı tuzak olarak işlev gören dikensi proteinler eksprese ederler
- Kompleman aracılı lizisin inhibisyonu
- Antijenik yapıların karbonhidratlar ile maskelenmesi

# VİRÜSLERİN ANTİKOR YANITINDAN KAÇIŞI



# Sonuç

- Konak ve mikroplar kendi organizmalarının bütünlüğünü korumak için savunma mekanizmalarını evrimsel olarak geliştirmek zorundadırlar
- Bu evrimsel değişime adapte olmak durumundadırlar
- ve sonuçta her iki taraf
- Ya savaşıacak
- Ya da anlaşarak bir arada yaşamaya devam edecek

