

Francisella tularensis'in hücre yapısı ve alt türleri

Doç. Dr. Müşerref Otkun



Genel mikrobiyolojik özellikleri

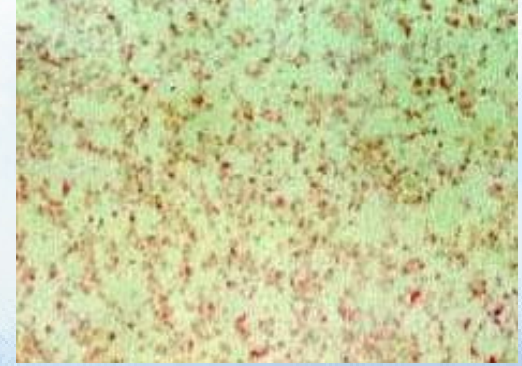
n Küçük

- *F.tularensis* (0.2x0.2-0.7 μm)
- *F.novicida* (0.7-1.7 μm)

n Fakültatif intrasellüler

n Gram negatif kokobasiller

- Zorunlu aerobik, hareketsiz, katalaz pozitif
- Logaritmik üreme döneminde pleomorfik görünümde
- Gram veya Giemsa boyamasında bipolar boyanma
 - Kok görünümü verirler
- Gram boyası ile soluk boyanırlar



Francisella tularensis

- n Mc Coy 1911; tularemi
- n Mc Coy ve Chapin 1912
 - Tulare şehri/California'daki izolasyon
 - *Bacterium tularensis*
- n Edward Francis 1959
 - İnsan olgu çalışması Nobel ödülü
 - Onuruna *Francisella tularensis*

Hücre yapısı

- n *F. tularensis subsp. tularensis* komple genomu, yüksek virülan SCHU S4 kökeni kullanılarak saptanmış
- n Virülanstan sorumlu faktörler?
 - Kapsül
 - LPS
 - Pilus
 - Genom

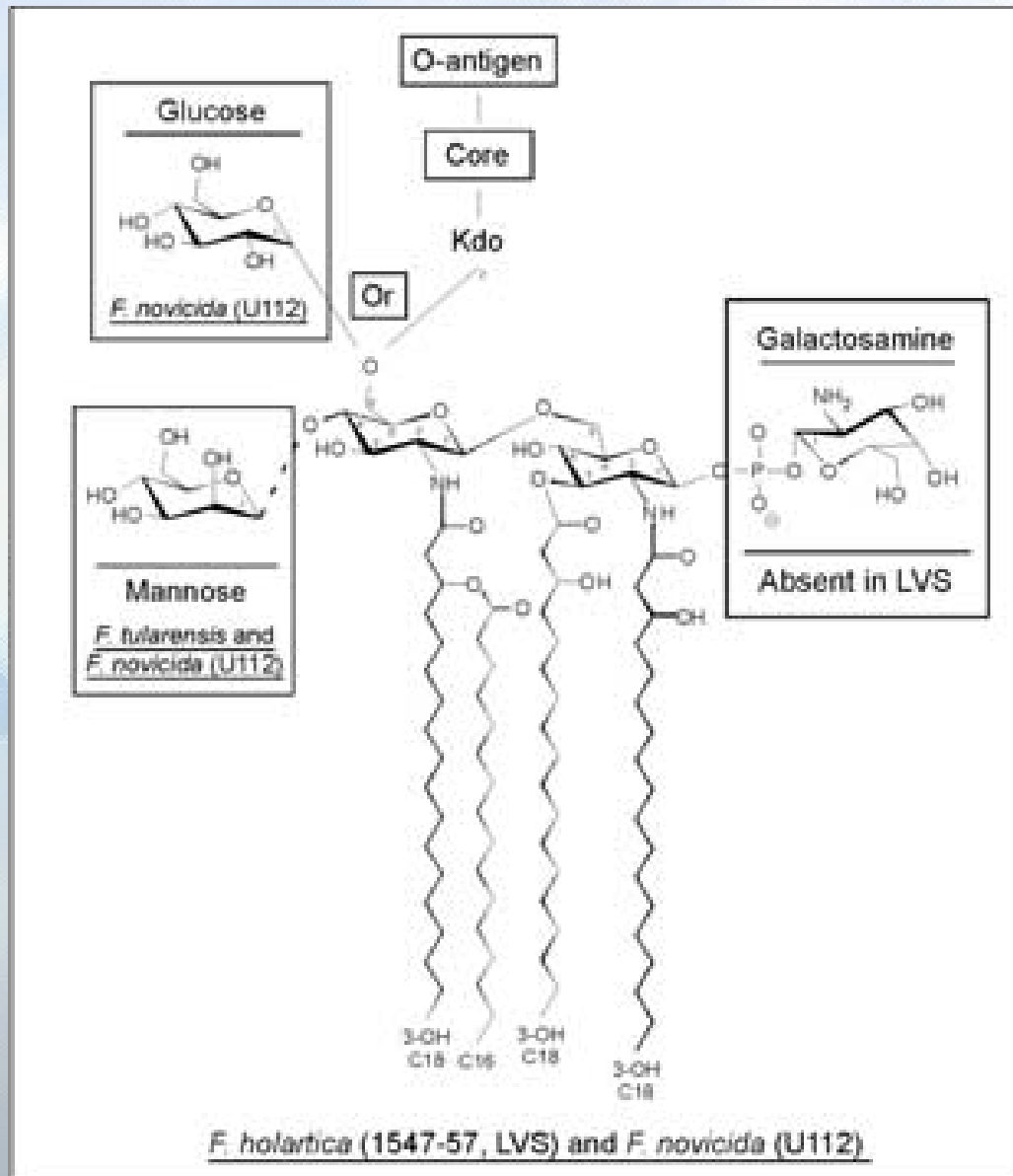
Kapsül

- n *F.tularensis* kapsülünün detaylı analizi henüz yapılmamıştır
- n Kapsül bakteriyi komplemanının öldürücü etkisinden korur
- n Kapsüler materyalin çıkartıldığı bakterilerle farelerde veya kobaylarda hastalık oluşturulamaz

LPS

- n *Francisella* LPS'i özgün yapısal özellikte
- n LPS yapısındaki fosforilasyon veya yağ asidi zinciri uzunlukları, pozisyonu veya sayısı endotoksin biyoaktivitesini belirgin şekilde etkiler
 - Yağ asidi uzun (C_{18} - C_{26})
 - Lipid A'sında 1-veya 4' - pozisyonu fosforillenmemiş
- Biyoaktivitesi düşük
 - Sellüler toksisiteyi az indükler

Lipid A



LPS

- n Gram negatif bakteri LPS'i ile makrofaj ve epitel hücrelerindeki Toll-like reseptör 4 arasındaki etkileşim bir sinyal zincirini aktive eder
 - n Yangısal sitokinlerin salınmasına yol açar.
- n *F.tularensis* LPS'si hücreleri TLR4 aracılığı ile aktive edemez
 - Enterik bakterilerin LPS'sine göre 1000 kez daha az etkilidir

LPS'lerde faz deęişiklięi

- n Fare makrofajlarında NO yapımında değişikliklere neden olarak makrofaj içinde büyümeye olanak sağlar
- n Faz değişikliği sonucu iki farklı formda LPS yapımı
 - Birisi fare makrofajlarında NO yapımını artırırken diğeri artırmaz.
 - Bu iki LPS formu **antijenlik** (O antijeni seviyesinde) ve **fonksiyonellik** (lipid A seviyesinde) farkı oluşturur

Pilus

- n Genomu Tip 4 pilus oluşumu için gerekli genler içerir
 - Bakterinin konak hücreye yapışması
 - DNA'nın içeriye alınması
 - Biyofilm oluşumuna aracılık eder

Genom

- n Yüksek oranda inaktive genler içermektedir
- n Tüm genlerin %10'undan fazlası insersiyon, delesyon ve yer değiştirme mutasyonları sonucundaki gen fragmanlarından oluşur
- n *F. tularensis*'in bozulan geni, kodlanan metabolik yolların yarıdan fazlasının engellenmesine yol açmıştır
 - Organizmanın nazlı üremesini açıklamaktadır

Genom

- n Canlı aşı suşu (LVS) ve *F. novicida*'da
- n İki adet kriptik plazmid
 - pOM1 ve pNFL10
- n Schu S4 suşu plazmid içermez

Genom

- n DNA'nın 33,9 kb'lık özgün bir bölgesi SCHU S4 genomunda çift
 - *Francisella* patojenite adası (FPI)
 - Bu bölgede kodlanan 25 genin bilinen bakteriyel karşılıkları bulunmamaktadır
- n Şimdilik tanımlanmamış virülans tanımlayıcılarını kodlayabilirler
 - *F. tularensis* subsp. *tularensis*'in yüksek virülansından tek başına sorumlu olmamalı
- n Bu bölgedeki genlerin engellenmesi makrofajlarda devamlılığa sahip olan atenüe olmuş mutant bakteriler oluşturur

Virülans

- n *F. tularensis* toksin salgılamaz
- n *F.tularensis*'in esas virulans faktörü;
 - Makrofajlara, hepatositlere ve diğer mononükleer fagositik sistem hücrelerine saldırabilmesi
 - Bu hücrelerin içlerinde çoğalabilmesi
 - Bu sayede vücuttaki tüm organlara yayılabilir

Taksonomi

- n Yıllarca *Brucella* ve *Pasteurella* türleri ile birlikte *Bacterium* cinsi içinde sınıflandırılmıştır.
 - Genetik, fenotipik ve hücre duvarı analizleri doğrulamıyor
- n 1960'larda *Francisella* yeni bir cins
 - 16S rRNA sekanslaması ile ***Thiotrichales*** alt sınıfında, ***Proteobacteria*** γ -alt bölümünde, ***Francisellaceae*** ailesinin tek cinsi
 - Bergey's Manual 2000

Sınıflandırma

- n Biyokimyasal reaksiyonları
 - Değişken,
 - Zayıf veya geç reaksiyon şeklinde
- n Değişik yörelerde farklı isimler verilmiş
 - Biyokimyasal testlerle *subsp. tularensis* ile *subsp. holarctica* arasında tam ve doğru ayırım yapılamaz
 - Alt türleri serolojik olarak birbirlerinden ayırt edilemez

F. tularensis alt türleri

Tür	Altür	Biyovar	Bölge
<i>F. tularensis</i>	<i>tularensis</i>	Tip A (Jellison)	Kuzey Amerika
	<i>holarctica</i>	Tip B (Jellison)	Avrupa, Türkiye , eski SSCB, Japonya, Kuzey Amerika
	<i>holarctica</i>	<i>japonica</i>	Japonya
	<i>mediaasiatica</i>		Kazakistan, Özbekistan
	<i>novicida</i>		Kuzey Amerika
<i>F. philomiragia</i>	<i>philomiragia</i>		Kuzey Amerika
	<i>noatunensis</i>		Kuzey Amerika
<i>F. piscicida</i>			Kuzey Amerika

F.tularensis alt türlerinin virülansı*

Biyotip	Letal doz%50, CFU			
	İnsan	Fare	Kobay	Tavşan
<i>F.tularensis subsp. tularensis</i>	<10	<10	<10	1-10
<i>F.tularensis subsp. holarctica</i>	<10 ³	1	<10	>10 ⁶
<i>F.tularensis subsp. mediaasiatica</i>	RE	RE	RE	>10 ⁶
<i>Francisella tularensis subsp. novicida</i>	>10 ³	<10 ³	<10 ³	>10 ³

*Dozlar subkutan olarak verilmiş, RE: Rapor edilmemiş

EllisJ et al. ClinMicrobiolRev2002, 15:631.

TEŐEKKÜRLER

