

Helicobacter pylori'nin Yaşam Stratejisi

Ebru DEMİRAY GÜRBÜZ, Özlem YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Helicobacter pylori gastrit, mide ve duodenal ülser, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. *H. pylori* midedeki zor şartlarda yerleşir; düşük pH ortamında canlılığını korur ve kolonize olur ve aynı zamanda epitelin hızlı yenilenmesi ve peristaltik hareketlere rağmen, insan mide mukoza hücrelerine tutunma ve lokalize olma yeteneğine sahiptir. Asit pH'daki yaşam stratejisinde; hızlı hareketi, üreaz enzimi, çeşitli virülans faktörleri ve kemotaksis gibi hücre faktörleri rol oynar. Virülans faktörleri, tip IV sekresyon sistemiyle (T4SS) ya da farklı yollarla hücre içine girmekte ve hücre içi bağışık yanıtın başlatılmasında rol oynamaktadır. Bu derlemede, *H. pylori*'nin asit pH'da yaşamını sürdürebilmesi, mide mukozasına kolonizasyonu ve mide epiteline tutunması için gerekli olan virülans faktörlerinin *H. pylori* enfeksiyonu oluşumundaki rolü ve önemi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, virülans faktörleri

SUMMARY

The Life Strategy of Helicobacter pylori

Helicobacter pylori is an important risk factor which is known to be associated with the development of gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric carcinoma and mucosa associated lenfoid tissue (MALT) lymphoma. *H. pylori* which inhabits the very hostile environment of the stomach, can colonize and survive in low pH conditions and also has the ability to attach to the human gastric mucosal cells in spite of peristalsis and rapid replenishment of the epithelium. Its high flagellar motility, urease enzyme and chemotactic ability play role in the life strategy of *H. pylori* in acidic pH. *H. pylori* transmits its virulence factors into the host cell via type IV secretion system (T4SS) or different pathways and these factors play role in the initiation of the intracellular immune response. In this review article the virulence factors which play role in the survival of *H. pylori* in low pH, in colonization in gastric mucosa and attachment to gastric epithelium have been discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, virulence factors

GİRİŞ

Helicobacter pylori'nin konak mide mukozasına girdiği andan, mide epitel hücrelerinde enfeksiyon oluşuruncaya kadar geçen bir yaşam stratejisi bulunmakta olup gastrit, duodenal ülser, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasında major patojen olduğu bildirilmektedir⁽¹⁾.

Mide lümeni asit bir pH'ya sahiptir. *H. pylori* burada ancak birkaç dakika yaşayabilir ve en kısa sürede, yaşayabileceği pH'ya sahip olan mukus tabakasına ulaşmalıdır⁽²⁾. Sülfatlanmış polisakaritlerden oluşan mukus tabakası mide asidinden protonların difüzyonuna olanak tanımakta ve tampon görevi ile mukoza hücrelerini asitten korumaktadır. Bakteri hızlı hare-

keti ve üreaz enzimi sayesinde bu tabakaya ulaşır. Mide epitel hücrelerinden bikarbonat ve üre salgılamaktadır. Üreaz enzimi ile bu üreyi parçalayarak amonyak oluşturur ve bu amonyak bulutu içerisinde kendi yaşayabileceği pH'yı oluşturur⁽³⁾. Çinko içeren bir metalloenzim olan α - β karbonik anhidraz, karbondioksitin bikarbonata dönüşümünü katalizler ve *H. pylori*'nin çevreye adaptasyonunda önemlidir⁽⁴⁾. Ayrıca *H. pylori* L-argininin, L-ornitin ve üreye parçalanmasını indükleyen arginaz RocF'yi ekspres edebilir ve bu enzimde mutasyon olması, üreaz aktivitesini etkilemediği halde *H. pylori*'nin aside direncini azalttığı bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Mide içine sürekli eski mukus tabakalarının atılması söz konusu iken, *H. pylori* buna zıt yönde bir hareket-

Alındığı tarih: 20.10.2010

Kabul tarihi: 25.03.2011

Yazışma adresi: Özlem Yılmaz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340 İnciraltı, İzmir

e-posta: ozlem.yilmaz@deu.edu.tr

le epitel hücrelerine ulaşmaya çalışmakta ve tirbuşon benzeri hızlı hareketiyle yeni tabakalara tutunabilmektedir. Epitel hücrelerine ulaştığında, tutunabilmesi için dış membran proteinleri ve diğer faktörler rol oynar. Mide epitelinde inflamasyon, submukozal doku içine polimorfonüveli lökositler (PNL) ve diğer immun hücrelerin infiltrasyonu sonucunda gelişir. Üreaz, vakuol oluşturucu sitotoksin (VacA) ve nötrofil aktive edici protein (NAP) inflamatuvar moleküllerdir⁽³⁾.

VacA, bakterisidal komponentlerden bakteriyi koruyan ve yaşamda kalmasını destekleyen bir proteindir⁽⁶⁾. *H. pylori* suşlarının yaklaşık % 50'sinde bulunan ve in vitro koşullarda epitel hücrelerde vakuolizasyonu uyaran VacA proteininin, peptik ülser ve mide kanseri patogeneğinde önemli bir virülans faktörü olduğu düşünülmektedir^(5,7).

Mukus tabakada salgılanan VacA düşük pH'da aktive olarak mide epitel hücrelerine bağlanır. Aynı zamanda bu hücrelere sitotoksin ilişkili gen A (CagA) içeren *H. pylori*'nin bağlanması sonucunda T4SS ile konak hücre sitozölüne içerisine CagA enjekte edilir. CagA pozitif *H. pylori* suşları daha şiddetli hastalık oluşumu ile ilişkilidir⁽⁸⁾. NAP, üreaz enzimi ve indüklenen interlökin 8 (IL-8) sekresyonu, fagosit ve mast hücrelerinin midede lamina propria tabakasına doğru yönlendirilmesinde rol oynar⁽⁹⁾. Kolonizasyondan sonra gelişen kronik aktif gastritte intragastrik dağılım ve kronik inflamasyonun şiddeti; kolonize olan *H. pylori* suşuna, konak genetiğine ve immün yanıtına, diyet ve asit üretme düzeyine bağlıdır⁽³⁾.

ASİT ORTAMDA YAŞAMA

H. pylori'nin düşük pH'ya sahip mide ortamında yaşamını sürdürebilmesi *H. pylori* enfeksiyonu için önemlidir. Hızlı hareket özelliği ve kendi etrafında yaşayabileceği pH ortamını sağlayan üreaz enzimi sayesinde asitten etkilenmeden mukus tabakasına ulaşmayı başarır⁽¹⁰⁾.

Kamçı: *H. pylori* uzun süre aside maruz kalmamak için viskoz mukus tabakasının içerisinde, kamçısıyla tirbuşon benzeri hareket sayesinde hızlı bir şekilde ilerleyerek mide epitel hücrelerine ulaşmalıdır. Kamçısız hareket mukus tabakasından geçiş için gereklidir; hareketsiz bakterilerin midede kolonize

olmadığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. *H. pylori*, bakteri hücrelerinin uç kısmına lokalize üç-yedi kılıflı kamçıya sahiptir. Her bir kamçı birçok farklı protein içeren membranöz kılıf ile sarılmış, temel olarak FlaA ve FlaB proteininden oluşan bir filament içerir⁽¹¹⁻¹³⁾. Kamçının kanca proteini (FlgE), bazal gövdede hareket aparatı için filament ile ilişkili esnek bir yapıdır. flgE geni yoksun mutantlarda filament proteinlerinin üretiminin engellendiği gösterilmiştir⁽¹³⁾. Kamçı kılıfında *H. pylori* adezin A (HpaA) da bulunmaktadır⁽¹¹⁾. *H. pylori* fliD proteininin filament proteinlerinin bir araya gelmesi, hareket ve kolonizasyon için gerekli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kamçı ile ilişkili olan FlgK proteini *H. pylori* hareketinde ve kamçı oluşumunda önemli bir role sahip olduğundan, *H. pylori*'nin konaktaki kolonizasyonu ve hareketini inhibe edebilmek için potansiyel hedef olabileceği düşünülmektedir⁽¹²⁾.

Kamçı aparatının bir araya toplanması için proteinlerin bir kısmı hem tip II sekresyon sistemi hem de tip III sekresyon sistemi ile dışarı salınır. Kamçının hücre dışı bileşenleri tip III sekresyon sistemi ile merkezi bir kanaldan salınırken; L ve P zinciri ise Sec bağımlı yolak aracılığı ile dışarıya salınır. Dışarıya salınan kamçı aparatları tam karakterize edilememiştir fakat *H. pylori*'de homologları bulunan FliH, FliI, FliP, FliA, FliB, FliC ve FliR gibi çeşitli proteinleri içerdiği düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Üreaz enzimi: Üreaz enzimi *H. pylori*'nin hem yüzeyinde hem de sitozölünde bulunmaktadır^(8,14). Üreaz enziminin biyosentezi için *UreA* ve *UreB* yapısal genleri, *UreC* ve *UreD* yardımcı genleri ve nikel gereksinim duyan *UreEFGHI* genleri gereklidir⁽¹⁰⁾. Üreaz, sitozolde ısı şok proteini HspB ile birlikte akümüle olur ve sentezlenir. Bu proteinler bakterinin lizisi ile sitozolden salınır ve canlı bakterinin yüzeyine adsorbe olur. Bu üreazın yüzey ekspresyonunun kabul edilen tek mekanizmasıdır⁽⁸⁾. Erken log fazında üreazın sitoplazma içerisinde, log fazı sonunda ise enzimin yüzeyde ya da ekstrasellüler olarak bulunduğu ve her iki durumda da enzimin aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Üreazın % 30'u in vivo olarak *H. pylori* yüzeyi ile ilişkilidir⁽¹⁴⁾.

H. pylori üreaz aktivitesi amonyak üretimi ile hücrelerde toksisiteye neden olabilir. Amonyakın, *H. pylori* ilişkili gastrik adenokarsinoma neden olan karsino-

jenik ajanların oluşmasında, nötrofil myeloperoksidaz tarafından salınan reaktif ara ürünlerle etkileşmesi rol oynayabilir⁽⁸⁾.

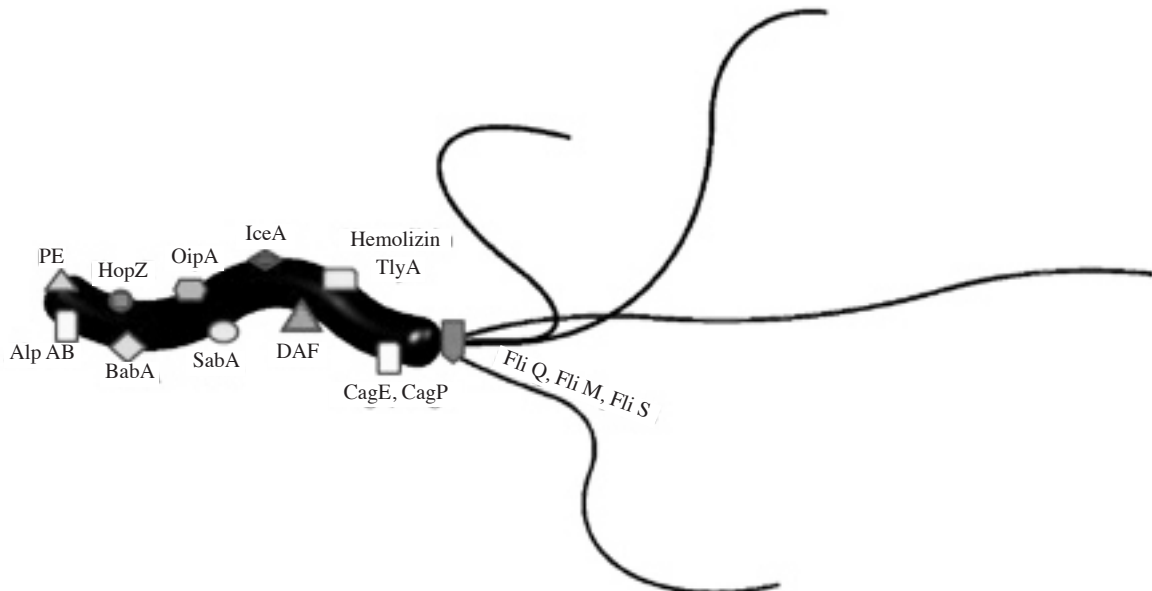
Üreaz enziminin etkinliğini azaltan proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi inhibitörler olmasının yanı sıra üreaz enziminin aktivitesini durduran flurofamid ve asetohidroksamik asit dışında farklı inhibitörler de bulunmaktadır⁽¹⁴⁾. *Chamomilla recutita* yağ ekstraktı, nonfermentatif *Camellia sinensis* ekstraktı ve elma kabuğu polifenollerinin ekstraktının *H. pylori*'nin üreaz enzimini inhibe ettiği de bildirilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Flurofamid hücre membranına ya hiç difüze olmaz ya da yavaşça difüze olur. Bakteri yüzeyindeki veya hücre dışındaki üreaz aktivitesi 10 dakikada flurofamid (1 μ M) ile inhibe edilir. *H. pylori* membranına difüze olabilme yeteneğindeki asetohidroksamik asit (7 mM) ise 10 dakikada hücrelerdeki tüm üreaz aktivitesini inhibe edebilmektedir⁽¹⁴⁾.

KOLONİZASYON VE TUTUNMA

H. pylori'nin insan midesine kolonizasyonundaki yeni genler, hayvan modellerinde tüm genom mikroarray ve transpozan mutant çalışmaları temelinde dayanarak tanımlanmış ve üreaz aktivitesi, kemotaksis, hareketlilik gibi bilinen genlerin yanında α -ketoglutarat permeaz, UDP-glukoz-4-epimeraz ve fonksiyonları bilinmeyen genlerin oluşturduğu yeni

faktörler de bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. *H. pylori*'nin gastrik epitel hücrelere tutunmasının efektör moleküllerin girişini kolaylaştırdığı ve enfeksiyonun oluşması için gerekli olduğu düşünülmektedir. *H. pylori*'nin birkaç Hop proteinlerinden (dış membran proteini) olan BabA, SabA, OipA, HopZ, IceA, AlpA ve AlpB tutunma (adezyon) faktörleri olarak tanımlanır⁽¹⁹⁻²¹⁾ (Şekil 1).

Adezyon molekülleri: BabA (blood group antigen binding adhesine) ile *H. pylori* insan gastrik epitel hücre yüzeyindeki fukosillenmiş glikokonjugatlar içeren Lewis-b (Le^b)'ye bağlanır^(2,22,23). *H. pylori* J99 suşunda BabA eksprese edilirken, *H. pylori* 26695 suşunda eksprese edilmediği bildirilmiştir⁽²⁴⁾. *BabA1*, *BabA2* ve *BabB* olmak üzere üç *bab* alleli vardır. Bunlardan yalnızca *BabA2* Le^b'ye bağlanabilmektedir. *BabA2*'nin ülser ve mide kanseri için yüksek risk oluşturduğu ve *vacA*s1 ve *cagA* genotipiyle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Mide mukoza hücreleri, mukozayı kaplayan müsün salgılar⁽²³⁾. Mide yüzey mukus hücreleri MUC5AC müsini, bez mukoza hücreleri ise MUC6 ve MUC5A müsini eksprese eder^(23,25,26). *H. pylori* enfeksiyonlu midede ise MUC5AC'nin yanı sıra MUC2 ve MUC5B salgılanır. Müsünlerin moleküler ağırlığının % 50'den fazlasını karbohidratlar oluşturur ve her bir müsün 100 farklı oligosakkarit yapısı taşıyabilir. Karbohidrat yapılar hücre yüzeyini kaplar ve patojen mikroorga-



Şekil 1. Kolonizasyon ve tutunmadaki proteinler.

nizmalar için reseptör olarak rol oynar. Oral kavitede MUC5B ve MUC7 mütisini salgılanır. *H. pylori* MUC5AC'ye nötral pH'da bağlanır. *H. pylori*'ye immün yanıtta tükürük ve mukus önemli rol oynar. Tükürük miktarı azalması ve ekzokrin bezlerin otoimmün parçalanmasının gözlemlendiği primer Sjögren Sendromunda (SS) *H. pylori* prevalansında artış bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Protein üretimi *BabB* geninin 5' ucunda sistein-treonin (CT) dinükleotid tekrarları sayısına bağlı olarak switch on-fonksiyonel, switch off- non-fonksiyonel faz varyasyonu ile gerçekleşir^(23,27). Backström ve ark.⁽²⁸⁾ *Le^b* bağlanamayan suşların genellikle *babB* lokusu içine rekombinasyonu ile aktive olabilen sessiz *babA* gen sekanslarını bildirmiş ve çoğu suşun *Le^b*'ye ek olarak A-*Le^b* ve B-*Le^b*'ye bağlanabilen "generalist" suş olduğu halde özellikle Güney Amerika Kızılderilileri arasında baskın birkaç suşun ise yalnızca *Le^b*'ye bağlanabilen "specialist" suş olduğunu göstermişlerdir.

SabA (sialic acid binding adhesin) (HP0725), *H. pylori*'nin alyuvarlara bağlanmasını düzenleyen bakteriyel yüzey proteini. Ayrıca, *H. pylori*'nin aderansı için fonksiyonel reseptördür. Sialillenmiş *Le^x* ve *Le^a* benzeri glikanlar ile bağlanmasında kullanılan epitop NeuAcα2-3Gal olarak karakterize edilmiştir. *H. pylori* NAP siyalik asit bağlama özelliğini göstermektedir⁽²⁶⁾. Gangliosidlere ve ekstrasellüler matrix proteini laminine bağlanma ile de ilişkilidir^(5,29). SabA'nın genin 5' bölgesinde yer alan CT yineleyen motif içerisinde "kayan iplik tamir (slipped strand mispair repair) mekanizması" ile regüle edildiği bildirilmektedir. SabA ekspresyonu pH 5'te azalır ve intestinal metaplazi ve gastrik atrofide yükselir. SabA membran bağlanmasında görevli sialil-di-*Le^{x/a}* glikosfingolipidlere bağlanma ile selektin mimikrisi yapar. SabA "on", HopZ "off" ve iceA1 (induced by contact with the epithelium) alleli mevcut olduğu durumda MALT lenfoma riski artışı bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Unemo ve ark.⁽³⁰⁾ SabA adezinlerinin insan nötrofillerinin opsonik olmayan aktivasyonda reseptör bağlayıcı ve oksidatif patlama arasındaki bağlantının G protein bağlayıcı sinyal yolağı ve fosfatidilinositol-3 kinazın downstream aktivasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

SabB, SabA'nın paraloğudur. SabA ya da SabB "switch off" ise aderans, kolonizasyon yeteneği, bakteriyel dansite ve inflamasyonun indüklenmesinin

azaldığı bildirilmiştir⁽²²⁾. Jonge ve ark.⁽²⁰⁾ Hollandalı hastalarda *sabA*'nın değil, *sabB* geninin kapalı olduğu durumlar da gastrik ülserle değil duodenal ülser ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle enfeksiyonun seyrinde bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 96 hastada (dokuz mide kanseri, 28 duodenal ülser, 21 gastrik ülser, dokuz lenfoma, 29 gastrit) 7±3 CT tekrarının SabA veya SabB "on" statüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(28,29).

OipA (outer membrane inflammatory protein) (HopH) (HP0638) bütün *H. pylori* suşlarında bulunmakta fakat ekspresyonunda suşlar arası varyasyon bildirilmektedir. Gastrik epitel hücrelerine bağlanmada rol oynayan özgül reseptörler henüz tanımlanmamıştır. OipA'nın 5' ucunda "kayan iplik tamir (slipped strand mispair repair) mekanizması" ve çerçeve kayması mutasyonları bulunmaktadır. Gastrik epitel hücrelerin interlökin 8 (IL-8) üretimini stimüle edici rol oynar. IL-8 üretiminine etkisinin yanı sıra IL-6, RANTES ve metalloproteinaz 1 üretiminde rol oynar⁽²²⁾. OipA'nın fonksiyonu hala daha tam olarak bilinmemekle birlikte, OipA'nın ekspresyonunun *cag* patojenite adası (*cagPAI*), VacAs1 ve BabA2 virulans faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^(7,22,31). *sabA*'da olduğu gibi, genin 5' bölgesinde yer alan CT tekrarlayan motifleri "kayan iplik tamir (slipped strand mispair repair) mekanizması" ile regüle edildiği bildirilmektedir⁽²⁹⁾. OipA'nın ve *cagA*'nın IL-8 promotörünün tam aktivasyonu için gerekli olduğunu bildirilmiştir⁽⁷⁾. OipA'nın, STAT 1 fosforilasyonu ve interferon regülatör faktör 1 (IRF1) yolağı ile IL-8 sekresyonunu arttırdığı bildirilmektedir^(7,31). Gerbillerde OipA-negatif suşların gastrik-kanseri uyarma yeteneklerinin azaldığı saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

HP0638'e sahip Batı suşlarında 6, 5+2 ve 9 CT yine paterninin dominant olduğu, HP0638 etmeyenlerde ise 7 ve 8 CT tekrar paterni olduğu; Doğu Asya suşlarında ise ≤5 CT tekrarı içerdiği bildirilmiştir⁽³²⁾.

AlpAB (adherence-associated lipoprotein), gastrik kolonizasyon için efektör bir proteindir. AlpA tipik lipoprotein sinyal dizisi, AlpB ise karakteristik standart sinyal dizisi taşır. Konakla *H. pylori* arasındaki bağlanmada rol alan reseptör tam olarak tanımlanmamıştır⁽³³⁾. AlpAB, enfeksiyonun ilk üç ayında insan gastrik dokusunda in vivo transkribe edilir ve enfeksiyonun erken aşamasında rol oynar. Bu neden-

le profilaktik aşı için önemli olabileceği düşünülmektedir⁽³⁴⁾. Lu ve ark.⁽³⁵⁾ AlpAB'nin C57B/6 farelerinin midelerinden zayıf kolonize olan tüm *alpA/alpB*'den yoksun mutantların hücresel bağışıklıkta gelişmiş olabileceğini ve alt mukozal seviye proinflatuar efektörleri olan KC ve IL-6 ile etkileşimlerini ve *alpAB*'nin delesyonunun batı kaynaklı olmayan Doğu Asya suşlarında AGS hücrelerinde enfeksiyon sonucu IL-8 uyarısını azalttığını bildirmiştir.

alpA/B genlerinin delesyonu durumunda ise farelerin midelerinde *H. pylori* bağlanması ve kolonizasyonunda da azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Diğer bir adezyon molekülü **IceA (induced by contact with the epithelium)**'dir. *H. pylori* ve insan epitel hücresi arasındaki ilişkide iceA1 ekspresyonu artar. iceA1 ve iceA2 genin allelik varyantıdır. Peptik ülser ile ilişkili olan iceA1 pozitif suşta IL-8 üretimi artmaktadır. iceA1 ekspresyonu konak mukozal yanıt ile ilişkilidir ve iceA2 ekspresyonunun tekrarlayan protein yapısına sahip gen ile etkilenebildiği bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Kompleman intrinsik regülatörü olan **DAF (decay-accelerating factor) (CD55)**, epitel hücresini kompleman aracılı lizisten koruyan bir protein ve aynı zamanda da patojenler için reseptördür. Dört süreklilik, 60 aminoasit uzunluğunda yineleyen kompleman kontrol protein tekrarı (CCP) içeren 70 kDa'luk bir glikoproteindir⁽³⁶⁾. Glikosilfosfolidinositol kök ile membrana bağlıdır^(2,36). *H. pylori* için reseptör olarak gereksinilen DAF proteininin gösterilmesi için rekombinant hücre modelinden yararlanılmıştır. Biyolojik olarak uygun mikrobiyal gastrik epitel hücre etkileşim modelinde *H. pylori*'nin DAF ekspresyonunu indüklediği ve geni susturulmuş farelerde bu etkileşimin başından sonuna kadar kullanıldığı bulunmuştur⁽³⁶⁾. Sağlıklı insan gastrointestinal sistem mukozasında epitelden hücre membran kompleman regülatör glikoproteinlerinin eksprese edildiği, bunların epitel ve glandular hasara karşı korumadığı ancak intestinal metaplazide DAF eksprese edildiği ve parietal hücreleri zayıfta olsa koruduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾.

Ayrıca **HopZ** mutantında gastrik epitele bağlanmayı azalttığı ve gastrik dokuya *H. pylori* tropizmini düzenlediği bildirilmektedir⁽³⁸⁾. HopZ geninin 5 böl-

gesinde yer alan CT yineleyen motif içerisinde "kayan iplik tamir (slipped strand mispair repair) mekanizması" ile regüle edildiği gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Diğer Faktörler: Fosfatidiletanolamin (PE) (HpaA) 19.6 kDa korunmuş bir protein olup, *H. pylori* katalazının PE reseptörüne bağlandığı, ancak adezin olup olmadığı tartışmalıdır⁽³³⁾. **α - β -karbonik anhidrazlar** çinko içeren bir metalloenzimdir ve karbondioksitin bikarbonata dönüşmesinde rol oynar. Çevreye karşı adaptasyonda önemli olduğu belirtilmiş olup, kolonizasyondaki rolü bildirilmemiştir⁽⁴⁾. **Hemolizin TlyA (Hp1086)** por oluşturan sitolizin ortoloğudur ve mutasyon olduğunda aderans ve hemolitik aktivite azalmaktadır. *cagPAI* genlerindeki özellikle **CagE**, **CagP** mutasyonunda aderans azalma gözlenmektedir. CagP'nin fonksiyonu belli değildir, ancak cagE IL-8 indüksiyonunu sağlamaktadır. Kamçı biyosentetik protein fonksiyonu gösteren **FliQ** ve **FliS**, kamçıl motor switch protein fonksiyonu gösteren **FliM**'de herhangi bir mutasyon olursa aderans azalma gözlenmektedir⁽³⁸⁾. **HorB (HP0127) proteini**, *horB* geni tarafından kodlanan diğer bir dış membran proteini ailesi üyesi olup, inaktivasyonu ile bakteri kolonizasyonunun ve farelerde LPS O-zinciri ve Lewis antijenlerinin ekspresyonunun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir^(18,39). Benzer şekilde, **tip- α geninin** çıkarılması durumunda gastrik fare mukozasına kolonize olan *H. pylori*'lerin azaldığı ve Tip- α 'nın ayrıca IL-1 α ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi proinflatuar mediyatörlerin salınımını uyardığı saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

H. PYLORİ'NİN KONAK HÜCREYE T4SS VE DİĞER YOLAKLARLA GİRİŞİ

T4SS, gram negatif bakterilerin çoğunda bulunan konjugasyon sistemi ile ilişkili bir taşıyıcı iletim sistemidir. T4SS tipik olarak 11 VirB proteini ve VirD4, VirB4 ve VirB11 NTPaz içerir. Farklı *H. pylori* izolatlarından elde edilen *cagPAI*'nin 31 bp direkt yinelenmelerin yanında yer alan 32 gen taşıyan 40kb'lık bir DNA insersiyon elementi olduğu ve kromozomal glutamat rasemaz genine entegre olduğu bulunmuştur. *cagPAI* aynı zamanda, CagA ve peptidoglikanın konak hücre içerisine enjekte edildiği fonksiyonel T4SS'ini kodlar⁽⁴⁰⁾. VirD homologunu içeren 27 genin 17'si CagA'nın konak hücre translokasyonunda mutlaka gereksinilmektedir⁽⁸⁾.

Filamentöz kılıflı bir organel olan T4SS pilusu bakterinin tek bir kutbunda bulunmakta ve hücre ile kontakt kurulduğunda indüklenmektedir. Pilus lokal olarak ya da tamamen VirB10 (CagY) ve CagL ile kaplıdır. VirB10 immun kaçışa olanak tanıyan konak antikor tanınmasını azaltan farklı boyutlarda iki transmembran domaini içerir. Pilus, VirB7 (CagT) ve VirB9 (CagW) proteinleri ile ilişkilidir. T4SS'de spesifik yardımcı faktörlerin çoğunun rolü bilinmemesine rağmen, CagF ve CagL'nin fonksiyonları bulunmuştur. CagF, CagA translokasyonu için gerekli olup, CagA efektör proteininin C terminal salgı sinyaline yakın bağlanan şaperon benzeri bir proteindir. CagL T4SS ile hedef hücreleri bağlayan özelleşmiş bir adenin olarak rol oynayan pilusu kaplayan bir proteindir. CagL proteini Arg-Gly-Asp (RGD) motifleri aracılığı ile integrin reseptörleri ($\alpha_5\beta_1$) ile etkileşir. CagA konak hücre membranına geçer⁽⁴⁰⁾.

VacA toksini ise sitotoksik aktivite için gerekli olan anyon seçici membran kanallarının oluşumu için çift katmanlı yağ tabakalarının iç kısmına yerleştiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Böylece, VacA hücre membranında por oluşturarak konak hücreden üre ve anyonların salınımını uyarılmış olur⁽⁵⁾. VacA'nın lipit tabakasına etkin bir şekilde bağlanmasında kolestrol maddesinin gerekli olduğu ve genellikle sfingomiyelin zengin bölgeleri hedef aldığı bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Membran kanallarına ek olarak, VacA'nın reseptör benzeri tirozin fosfataz proteinleri (RPTPs) olan RPTP α ve RPTP β 'ya bağlandığı bildirilmiştir. Bu etkileşimin peptik ülser oluşumuna yardımcı olduğu düşünülmektedir⁽⁴²⁾. VacA'nın RPTP β 'ya bağlanması hücre vakuolizasyonuna neden olur⁽⁷⁾. Ayrıca VacA proteinin hem m1 hem m2 formlarının RPTP α ve RPTP β 'ya bağlanabildiği gösterilmiştir. RPTP molekülünün ekstrasellüler domainleri farklı hücrelerde diferansiyel post-translasyonel modifikasyonlar (glikolizasyon) geçirirler ve bu modifikasyonların VacA'nın bağlanma aktivitesini etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden, VacA'nın m1 veya m2 formlarına karşı hücresel yanıtının bir kısmının en azından RPTPs post-translasyon modifikasyonları ile kontrol edilebileceği düşünülmektedir⁽⁴²⁾.

VacA'nın iki domaini olan p33 ve p55'in epitel hücrelerin yüzeyine tek tek eklendiğinde, ne vakuol sitotoksik aktivite göstermediği; buna karşın, doma-

inler beraber eklendiğinde hücre yüzeyine bağlanan p33/p55 protein kompleksinin hücre vakuolizasyonunu indükledikleri gösterilmiştir. VacA'nın p33 domaini anyon seçici membran kanal oluşumu için gerekli hidrofobik bir amino terminal bölge içerir. Bu bölge çoğunlukla transmembran oligomerizasyonuna arabuluculuk eden üç GXXXG sekans motiflerini içerir⁽⁷⁾.

VacA'nın yalnızca gastrik epitel hücrelerdeki etkisinin gösterilmesine rağmen, salgılanan VacA'nın granülosit, monosit gibi diğer ilgili hücre tiplerinde derin dokular içine penetre olduğu görülmektedir⁽⁵⁾.

SONUÇ

Eşsiz hareket özelliği ve sahip olduğu üreaz enzimi sayesinde midede canlı kalmayı başaran *H. pylori* epitel hücreye tutunarak virulans faktörlerini konak hücresine gönderir ve konak hücresi içerisinde çeşitli yollardan doğal ve kazanılmış bağışık yanıtı aktive eder. *H. pylori* enfeksiyonunun nasıl oluştuğunun anlaşılması için yalnızca *H. pylori*'nin mukoza yüzeyine kolonizasyonu ve yaşamda kalma stratejisi değil aynı zamanda virulans faktörlerinin konak hücre içine girdikten sonra indüklediği yolakların önemini ve enfeksiyon oluşumundaki rolünde belirlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kamali-Sarvetani E, Bazar Gani A, Masoudian M, Lankarani K, Taghavi AR, Saberifirooz MI. Association of *Helicobacter pylori* cagA ve vacA genotypes and IL-8 gene polymorphism with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5205-10. PMID:16937534
2. Amieva MR, El-Omar EM. Host bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol* 2008; 134:306-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.009> PMID:18166359
3. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 2nd ed. Washington DC:ASM Press, 2002.
4. Bury-Mone S, Mendz GL, Ball GE, et al. Roles of α and β carbonic anhydrases of *Helicobacter pylori* in the urease dependent response to acidity and in colonization of the murine gastric mucosa. *Infect Immun* 2008; 76:497-509. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00993-07> PMID:18025096 PMCid:2223474
5. Kusters JG, Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:449-90. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00054-05> PMID:16847081 PMCid:1539101
6. Terebiznik MR, Vazquez CL, Torbicki K, et al. *Helicobacter pylori* VacA toxin promotes bacterial intracellular survival in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006; 74:6599-614. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01085-06> PMID:17000720 PMCid:1698066

7. **Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005;10 (Suppl 1): S14-20.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2005.00339.x>
PMid:16178966
8. **Har SK, Soni RK, Das BK, Mukhopadhyay G.** Molecular mechanism of action of major *Helicobacter pylori* virulence factors. *Mol Cell Biochem* 2003; 253:207-15.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1026051530512>
PMid:14619971
9. **Demiray E, Bekmen N.** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve fagositoz. *Mikrobiyol Bült* 2008; 42:177-84.
PMid:18444577
10. **Demiray E, Yılmaz O.** *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda üreaz enziminin rolü ve önemi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:112-7.
11. **Skene C, Young A, Every A, Sutton P.** *Helicobacter pylori* flagella: antigenic profile and protective immunity. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 50:249-56.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00263.x>
12. **Wu JJ, Sheu BS, Huang AH, Lin ST, Yang HB.** Characterization of *flgK* gene and FlgK protein required for *H. pylori* colonization from cloning to clinical relevance. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3989-93.
PMid:16810745
13. **O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S.** *Helicobacter pylori* motility. *Microbes Infect* 2000; 2:1207-14.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01274-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01274-0)
14. **Krishnamurthy P, Parlow M, Zitzer JB, et al.** *Helicobacter pylori* containing only cytoplasmic urease is susceptible to acid. *Infect Immun* 1998; 66:5060-6.
PMid:9784504 PMCID:108630
15. **Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnaya AS.** Antibacterial activity of *Chamomilla recutita* oil extract against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2008; 22:252-3.
<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2243>
PMid:17724768
16. **Shoae Hassani AR, Ordozadeh N, Ghaemi A, Amirmozafari N, Hamdi K, Nazari R.** In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* urease with non and semi fermented *Camellia sinensis*. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27:30-4.
PMid:19172056
17. **Pastene E, Troncoso M, Figueroa G, Alarcon J, Speisky K.** Association between polymerization degree of apple peel polyphenols and inhibition of *Helicobacter pylori* urease. *J Agric Food Chem* 2009; 57:416-24.
<http://dx.doi.org/10.1021/jf8025698>
PMid:19128009
18. **Torres J, Backert S.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl 1):S13-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00630.x>
PMid:18783516
19. **Maeda S, Mentis AF.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 1):S10-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00529.x>
PMid:17727454
20. **Jonge R, Pot RG, Loffeld RJ, Vlient AHM, Kuipers EJ, Kustels JG.** The functional status of the *Helicobacter pylori* sabB adhesin gene as a putative marker for disease outcome. *Helicobacter* 2004; 9:158-64.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00213.x>
PMid:15068418
21. **Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, et al.** Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis* 2008; 12:30-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.03.012>
PMid:17548220
22. **Cover TL.** Role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in gastroduodenal disease. *J Infect Dis* 2006; 194:1343-5.
<http://dx.doi.org/10.1086/508432>
PMid:17054062
23. **Yamaoka Y.** Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4265-72.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.4265>
PMid:18666312 PMCID:2731175
24. **Henning EE, Allen JM, Cover TL.** Multiple chromosomal loci for the *babA* gene in *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2006; 74:3046-51.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.74.5.3046-3051.2006>
PMid:16622249 PMCID:1459736
25. **Linden SK, Wickström C, Lindell G, Gilshenan K, Carlstedt I.** Four modes of adhesion are used during *Helicobacter pylori* binding to human mucins in the oral and gastric niches. *Helicobacter* 2008; 13:81-93.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00587.x>
PMid:18321298
26. **Aspholm M, Olfat FO, Norden J, et al.** SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *Plos Pathogens* 2006; 2:989-1001.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0020110>
PMid:17121461 PMCID:1626103
27. **Colbeck JC, Hansen LM, Fong JM, Solnick JV.** Genotypic profile of the outer membrane proteins BabA and BabB in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2006; 74:4375-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00485-06>
PMid:16790815 PMCID:1489689
28. **Backström A, Lundberg C, Kersulyte D, Berg DE, Boren T, Arnqvist A.** Metastability of *Helicobacter pylori* bab adhesin genes and Dynamics in Lewis b antigen binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:16923-8.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404817101>
PMid:15557006 PMCID:534723
29. **Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, et al.** *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut* 2006; 55:775-81.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.083014>
PMid:16322107 PMCID:1856239
30. **Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, et al.** The sialic acid binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem* 2005; 280:15390-7.
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M412725200>
PMid:15689619
31. **Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, et al.** *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of HopH gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194:1346-55.
<http://dx.doi.org/10.1086/508426>
PMid:17054063
32. **Ando T, Peek RM, Pride D, et al.** Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with *cagA* status. *J Clin Microbiol* 2002; 40:239-46.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.1.239-246.2002>
PMid:11773122 PMCID:120108
33. **Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R.** Genetic and functional characterization of the *alpAB* gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Mol Microbiol* 1999; 31:1537-48.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01300.x>
PMid:10200971
34. **Jonge R, Durrani Z, Rijpkema SG, Kuipers EJ, Vliet AHM, Kusters JG.** Role of the *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol* 2004; 53:375-9.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45551-0>
PMid:15096545
35. **Lu H, Wu JY, Beswick EJ, et al.** Functional and intracellular signaling differences associated with the *Helicobacter pylori* AlpAB adhesion of Western and East Asian strains. *J Biol Chem* 2007; 282:6242-54.
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M611178200>
PMid:17202133 PMCID:3130062
36. **O'Brien DP, Israel DA, Krishna U, et al.** The role of decay accelerating factor as a receptor for *Helicobacter pylori* and a mediator of gastric inflammation. *J Biol Chem* 2006; 281:13317-23.
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M601805200>
PMid:16543227
37. **Berstad AE, Brandtzaeg P.** Expression of cell membrane complement regulatory glycoproteins along the normal and diseased human gastrointestinal tract. *Gut* 1998; 42:522-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.4.522>
PMid:9616315 PMCID:1727075
38. **Zhang ZW, Dorrell N, Wren BW, Farthing MJG.** *Helicobacter pylori* adherence to gastric epithelial cells: a role for

- non-adhesin virulence genes. *J Med Microbiol* 2002; 51:495-502.
PMid:12018657
39. **Snelling WJ, Moran AP, Ryan KA, et al.** HorB (HP0127) is a gastric epithelial cell adhesin. *Helicobacter* 2007; 12:200-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00499.x>
PMid:17492999
40. **Backert S, Selbach M.** Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008; 10:1-9.
41. **Geisse NA, Cover TL, Henderson RM, Edwardson JM.** Targetting of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin to lipid raft membrane domains analysed by atomic force microscopy. *Biochem J* 2004; 381:911-7.
<http://dx.doi.org/10.1042/BJ20031719>
PMid:15128269 PMCID:1133903
42. **Hatakeyama M, Brzozowski T.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl 1):S14-20.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-405X.2006.00424.x>
PMid:16925606