



Факторы патогенности микроорганизмов

В.В. ЛЕОНОВ, 2013

**Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
Кафедра биологии с курсом микробиологии**

Основные понятия и определения

Инфекция (от лат. *Infectio* - вносить нечто вредное, заражать) – это взаимодействие патогенного (болезнетворного) микроорганизма и восприимчивого хозяина в определенных условиях внешней среды.

Инфекционная болезнь – это крайняя степень проявления инфекционного процесса, когда образуется патологический очаг и появляется специфическая клиническая симптоматика.



Движущие силы инфекционного процесса

1. Организм хозяина (макроорганизм)
2. Патоген (микроорганизм)
3. Внешняя среда



Патогенность и вирулентность

Патогенность (видовой признак) - это способность определенного вида микроорганизмов вызывать соответствующий инфекционный процесс у одного или нескольких видов организма хозяина.

Вирулентность (индивидуальный, штаммовый признак) – степень (количественная мера) реализации патогенного генотипа вида каждым конкретным штаммом по отношению к конкретному индивидууму – хозяину.



Факторы патогенности

Факторы патогенности микроорганизмов – это их патогенетические факторы (факторы, которые приводят к характерной картине патологического процесса).

1. Структурные компоненты клетки
2. Секретируемые факторы



Факторы патогенности

Классификация факторов патогенности по назначению

1. Факторы адгезии и колонизации

2. Факторы вирулентности

-факторы инвазии

-факторы токсигенности (токсические субстанции)

3. Факторы защиты

- факторы агрессии

-антифагоцитарные факторы

-факторы персистенции



Факторы адгезии и колонизации

Адгезия (о лат. *adhaesio* – прикрепление к чему-либо) – это способность клеток микроорганизмов прикрепляться к различным поверхностям.

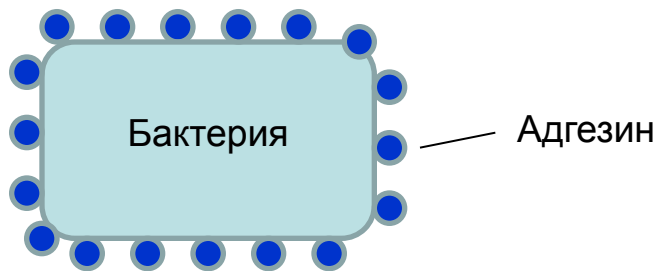
1. Неспецифическая адгезия

- броуновское движение
- электростатические силы
- силы Ван-дер-Ваальса
- гидрофобные взаимодействия

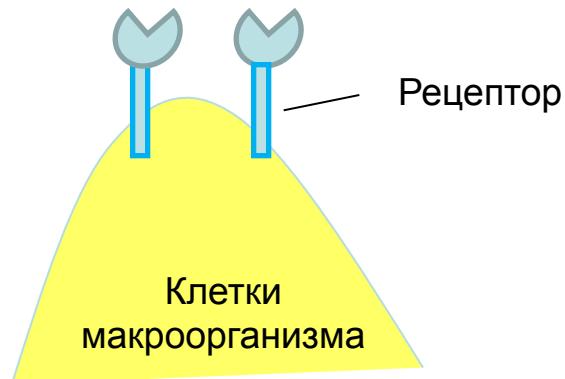


Факторы адгезии и колонизации

2. Специфическая адгезия



Адгезины - это поверхностные структуры микробных клеток, посредством которых осуществляется прикрепление микроба к рецепторам клеток хозяина



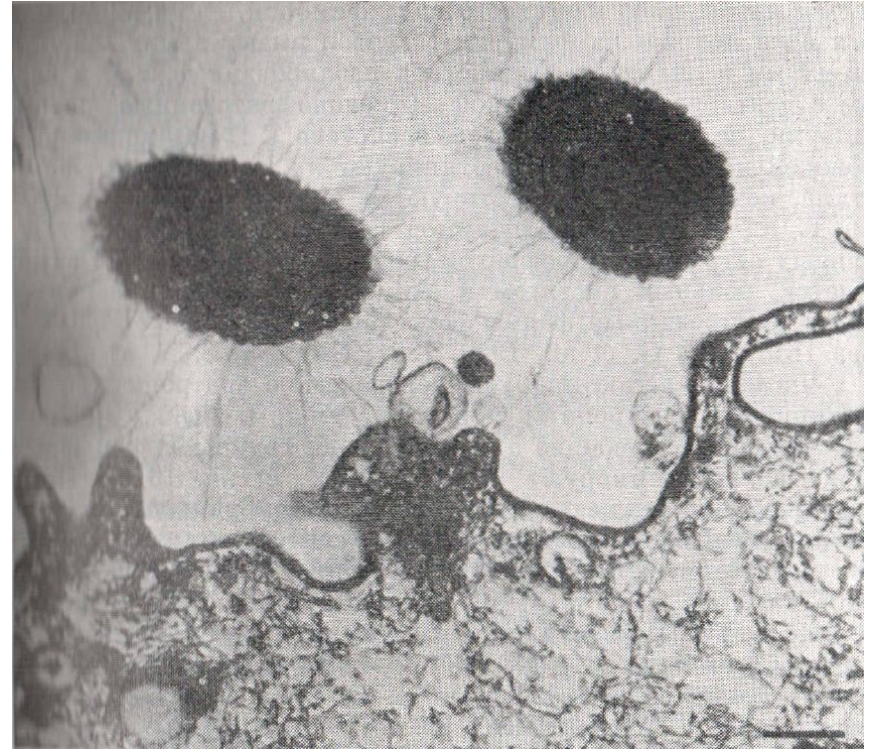
Факторы адгезии и колонизации

Адгезины грам- бактерий

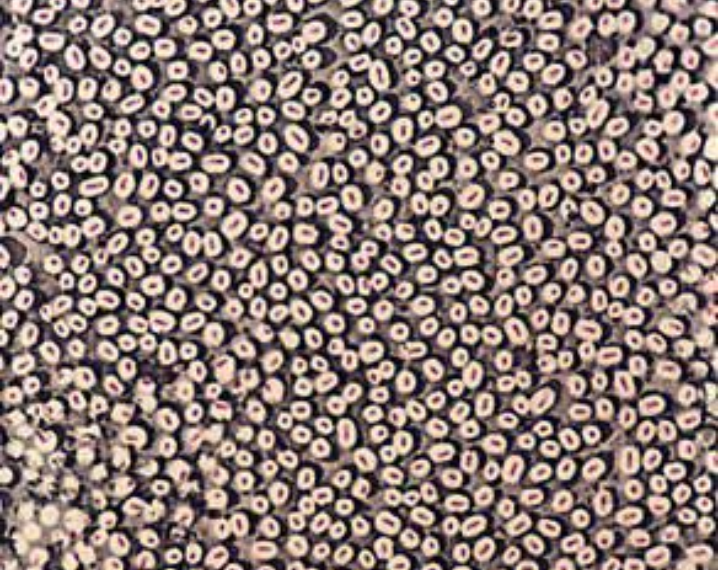
- пили (маннозорезистентные и маннозочувствительные – I и IV типа)
- капсула и слизи
- липополисахарид

Адгезины грам+ бактерий

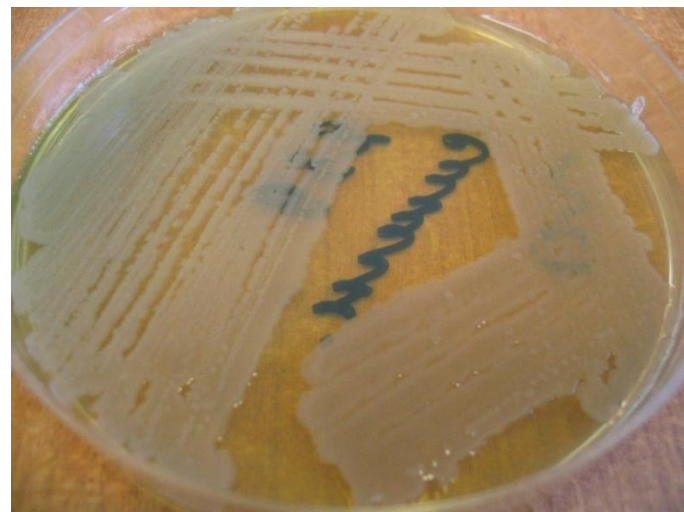
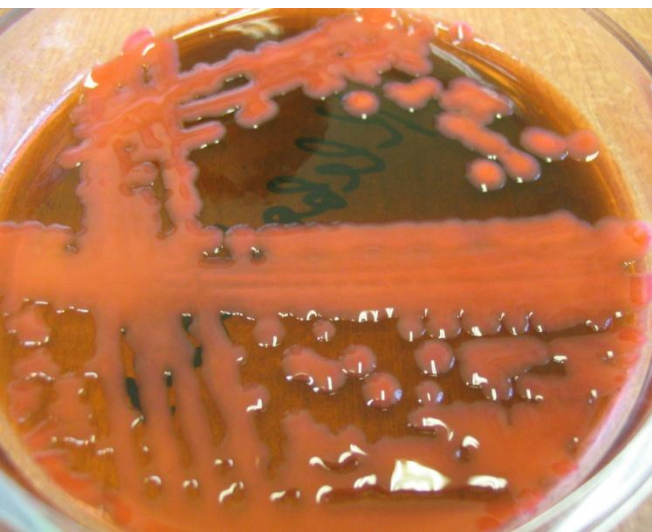
- тейхоевые кислоты
- поверхностные белки S-слоя (белок M - стрептококков)
- капсула и слизи



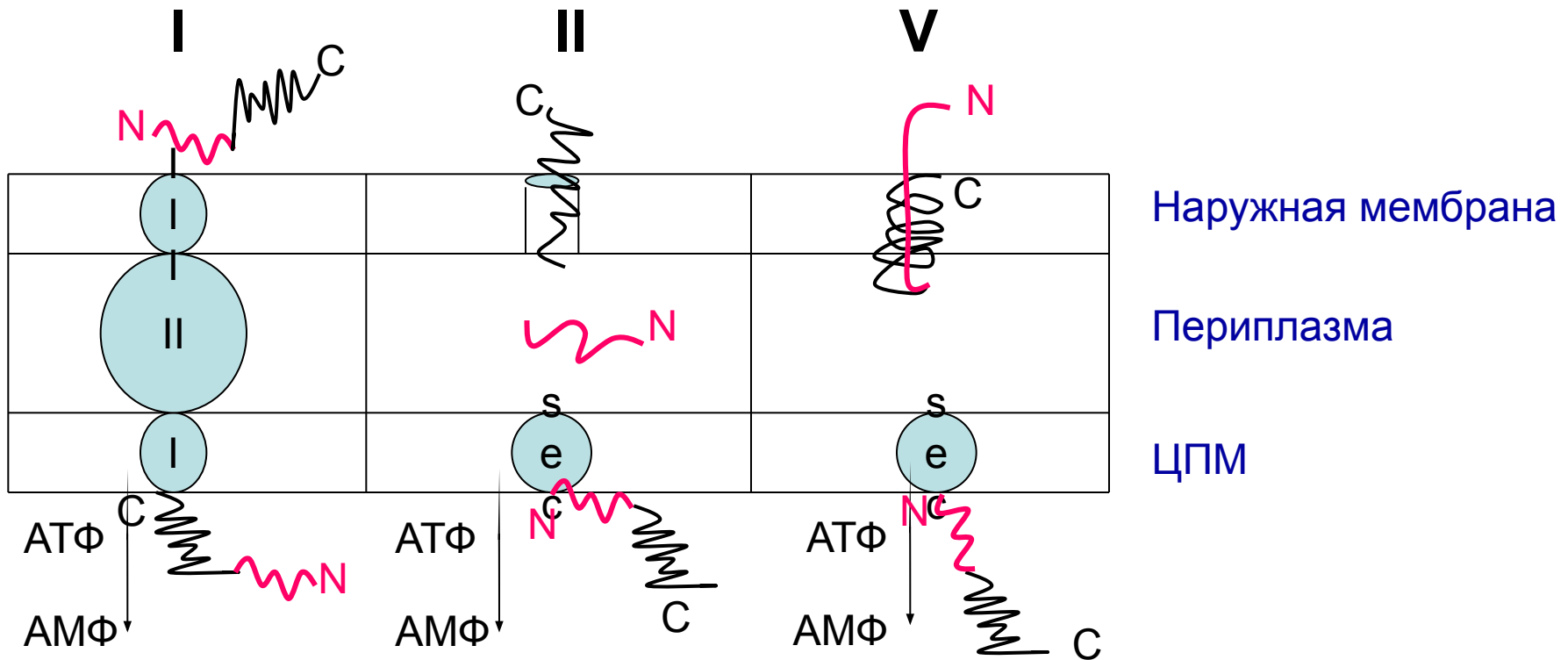
Адгезия *E. coli* к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей человека



Капсулы и слизи



Системы транспорта из бактериальной клетки



Системы транспорта из бактериальной клетки

Секреторная система III типа

Нарушение ионной
секреции
Миграции ПМЯЛ
Энтеропатогенез

SopA
SopA,B

SipA
SopE
Spt

Реорганизация
цитоскелета

SipBCD
канал
доставки

InvJ

InvH и PrgI

Наружная мембрана

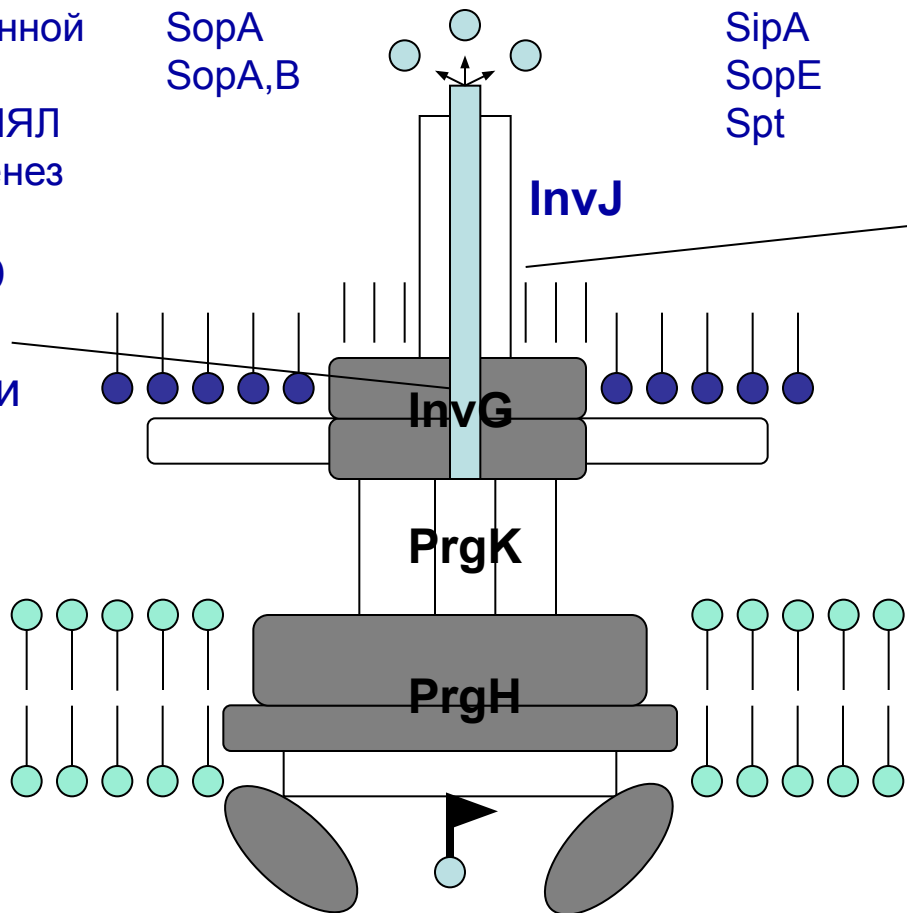
Пептидогликан

PrgK

PrgH

ЦПМ

АТФаза InvC



Факторы инвазии

Инвазия – проникновение и распространение микроорганизмов в межклеточных пространствах тканей организма хозяина и проникновения их внутрь его клеток.

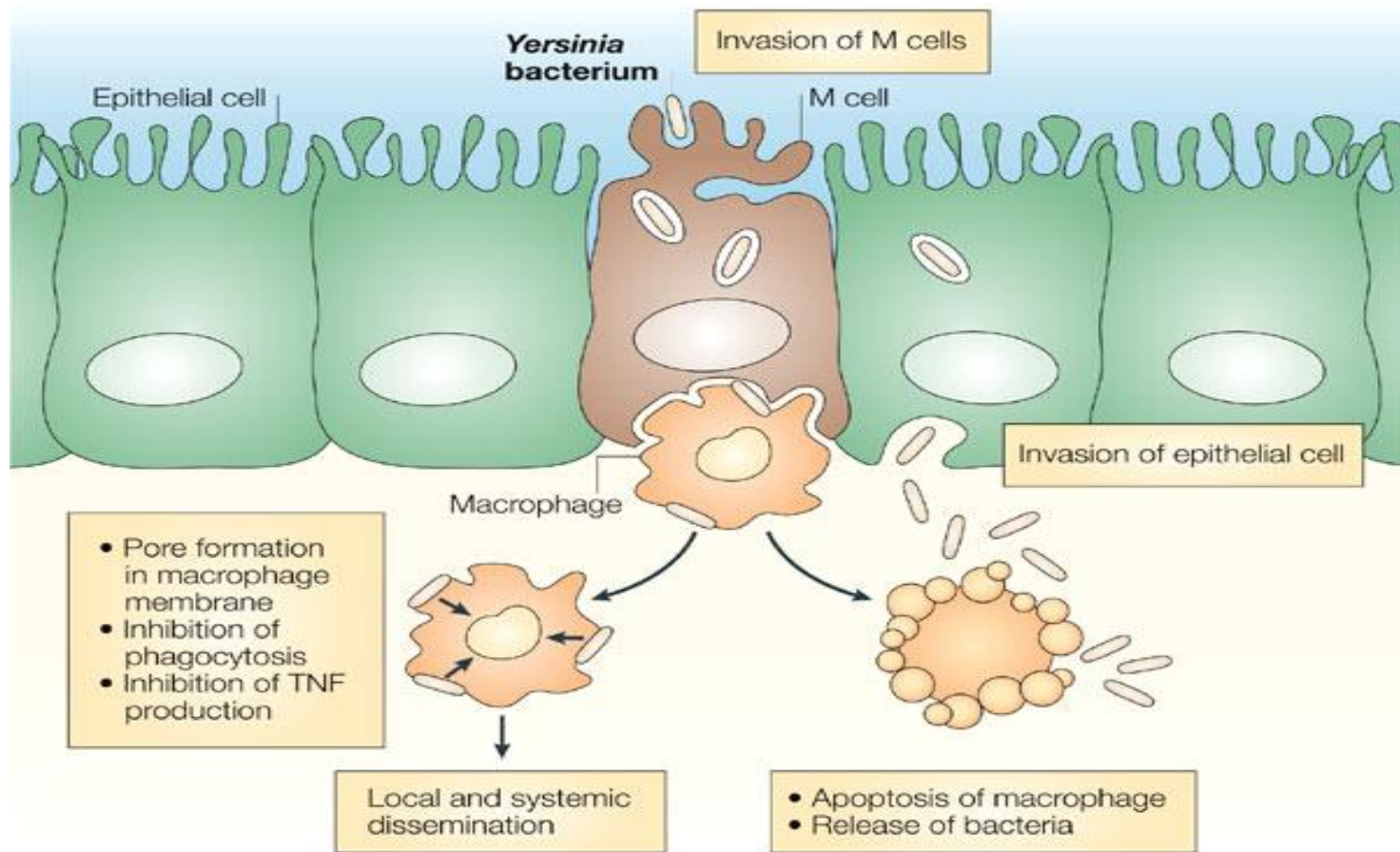


Факторы инвазии

| | |
|-------------------------------------|--|
| Плазмокоагулаза | способствует образованию фибриновых барьеров |
| Нейраминидаза | повышает проницаемость слизистых тканей |
| Гиалуронидаза | расщепляет соединительную ткань |
| Коллагеназа | расщепляет коллагеновые структуры в составе мышечной ткани |
| Фибринолизин | растворяет сгустки фибрина |
| Лецитовителлаза | разрушает лецитин в мембранах клеток |
| Протеазы | разрушают антитела другие белки |
| Уреаза | разлагает мочевину на CO_2 и NH_3 |
| Дезоксирибонуклеаза (ДНКаза) | деполимеризует ДНК |



Факторы инвазии



Nature Reviews | Immunology



Факторы токсигенности

Токсины – это регуляторные элементы, действующие в гетерологичных клеточных системах вне их контроля и сдвигающие равновесие протекающих в них физиологических процессов (*Вертнев Ю.В., 1997*).



Факторы токсигенности

Экзотоксины – вещества белковой природы, секретлируемые вирулентными штаммами микроорганизмов и оказывающие токсическое действие на клетки и ткани организма хозяина.

Эндотоксины – вещества, входящие в клеточную стенку и высвобождающиеся лишь при гибели клетки.



Экзотоксины

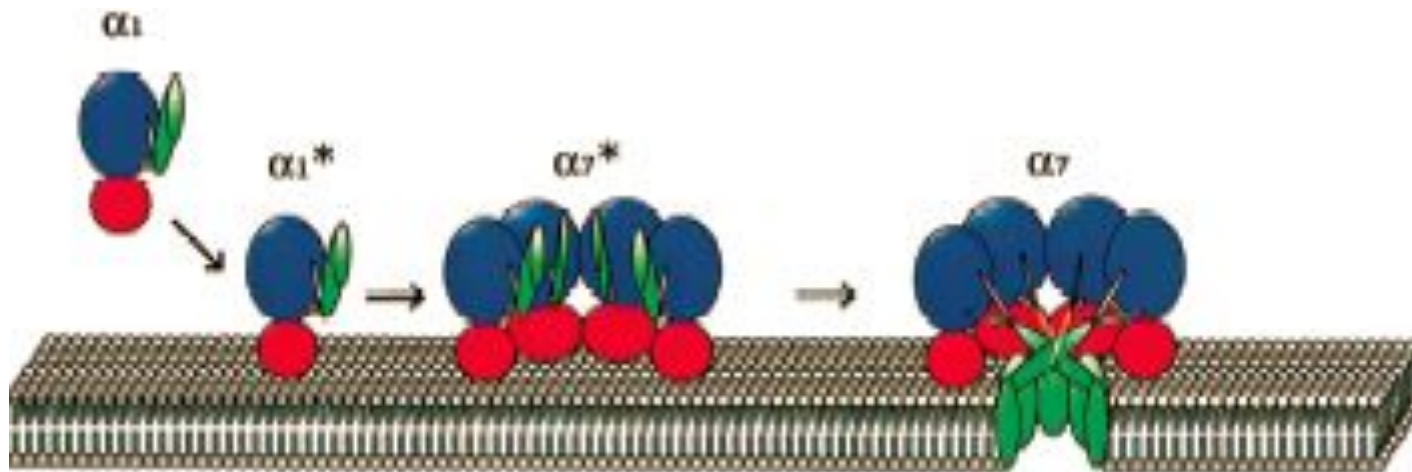
Классификация по механизму действия:

1. Пороформирующие (цитотоксины)
2. Внутриклеточные (АВ-токсины)
3. Контактные (инъекционные)
4. Модулины



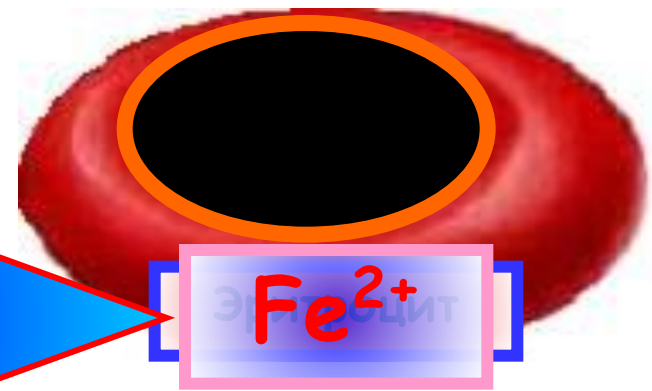
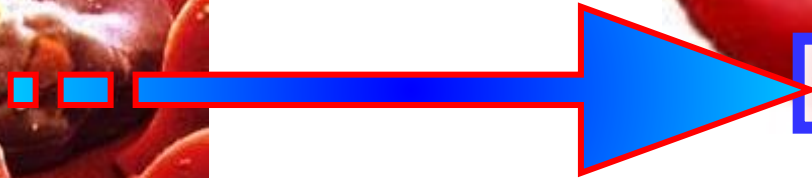
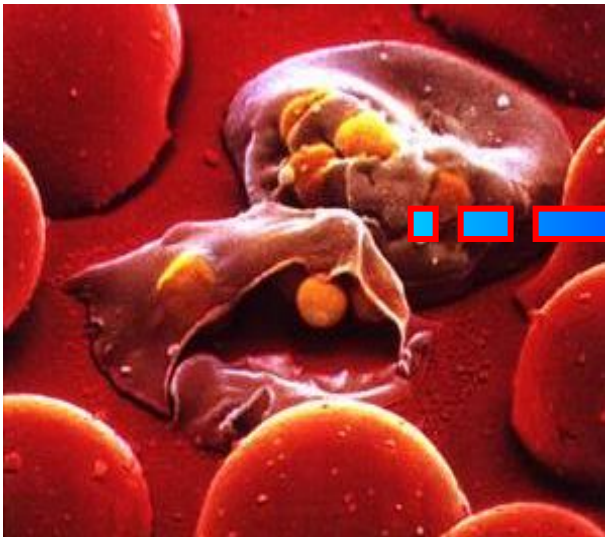
ЦИТОТОКСИНЫ

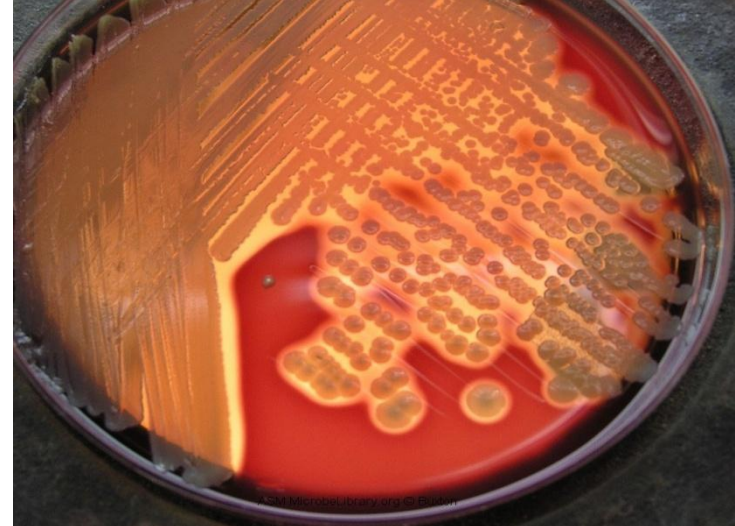
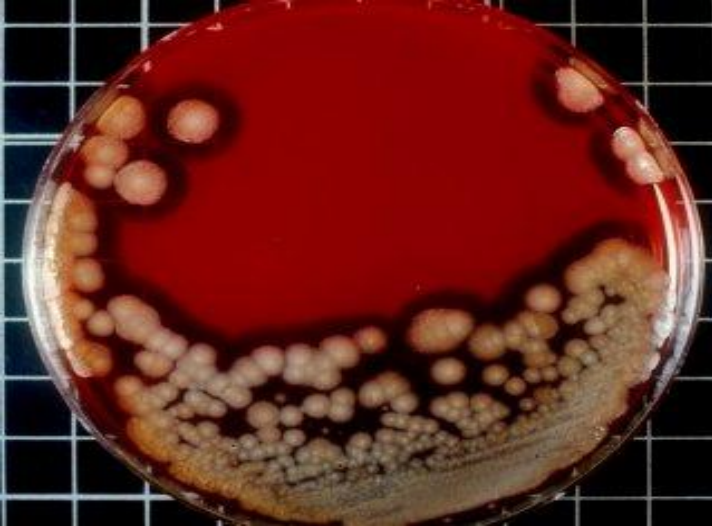
1. α - Пороформирующие
2. β - Пороформирующие
3. Поверхностно-активные



Zh. I. Andreeva-Kovalevskaya, A. S. Solonin, E. V. Sineva, and V. I. Ternovsky Pore-Forming Proteins and Adaptation of Living Organisms to Environmental Conditions *Biochemistry (Moscow)*, 2008, Vol. 73, No. 13, pp. 1473-1492.

Гемолизины





Гемолизины



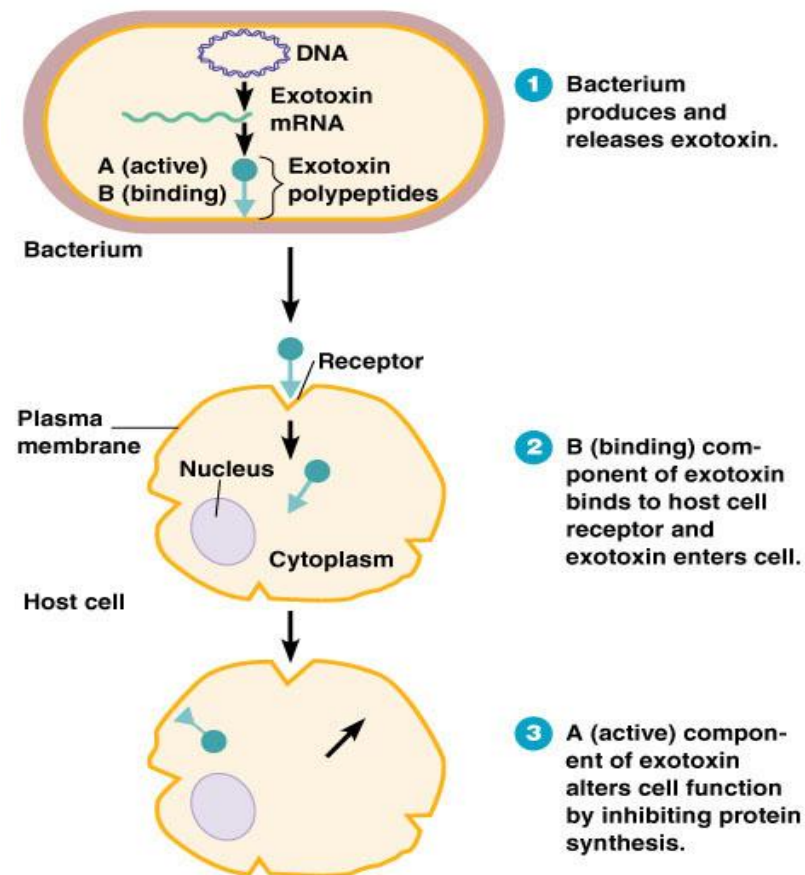
АВ_х-токсины

- А-субъединица обладает энзиматической и токсической активностью в клетке (от англ. *activ* - активная).
- В-субъединица состоит из двух функциональных доменов: рецептор-связывающего и транслокационного (от англ. *binding* - связывающая)



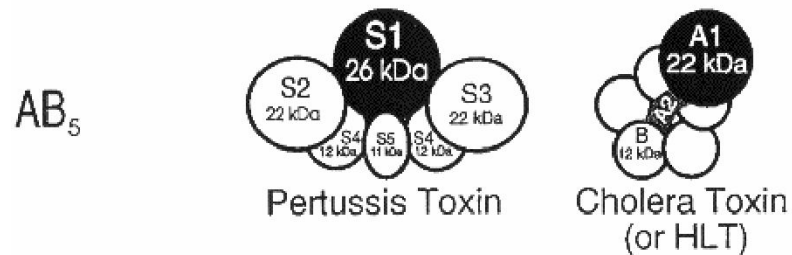
AB_x-ТОКСИНЫ

- Первый бактериальный AB_x-токсин выделен в 1888 г. Ру и Иерсеном – дифтерийный экзотоксин (гистотоксин)

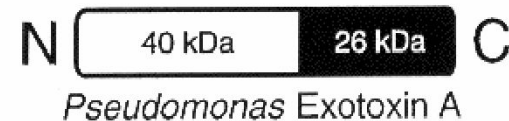
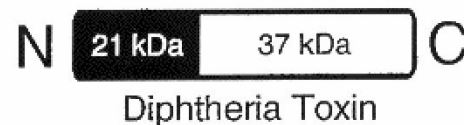


Классификация АВ_x-токсинов

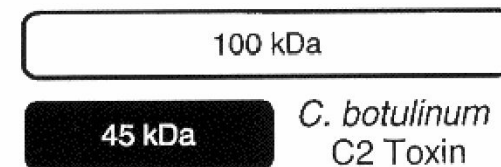
- По структуре



AB
SINGLE
POLYPEPTIDE

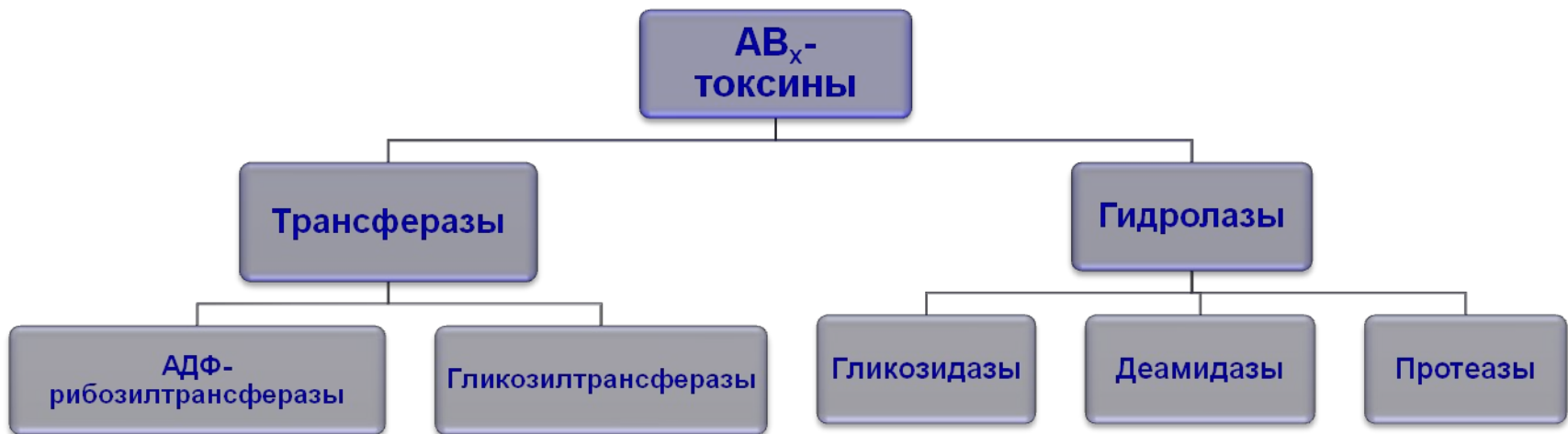


AB
NON-ASSOCIATED
POLYPEPTIDES



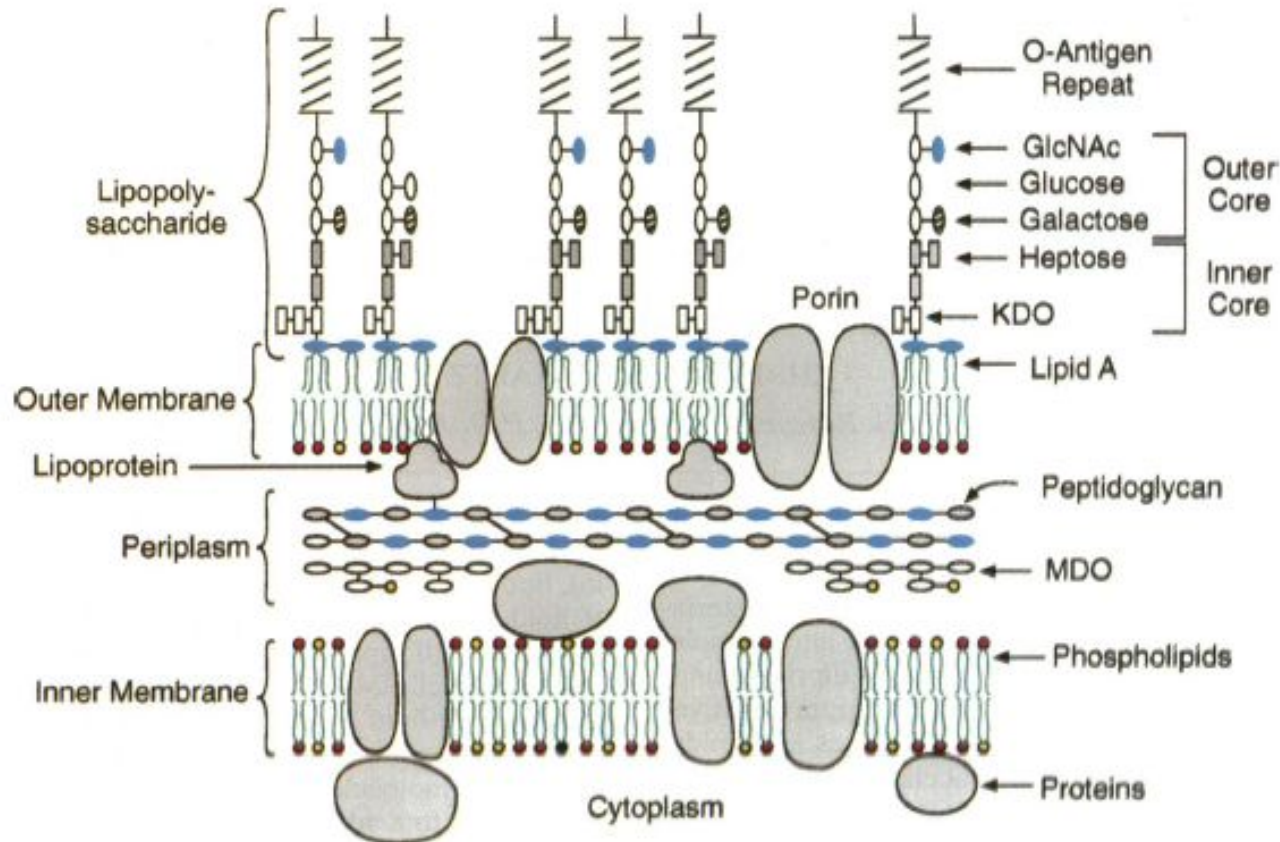
Классификация АВ_x-токсинов

- По молекулярному механизму поражения внутриклеточных мишеней



Эндотоксины

Клеточная стенка Г⁻ бактерий



CHRISTIAN R., H. RAETZ Bacterial Endotoxins: Extraordinary Lipids That Activate Eucaryotic Signal Transduction // JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 1993, Vol. 175, No. 18 p. 5745-5753

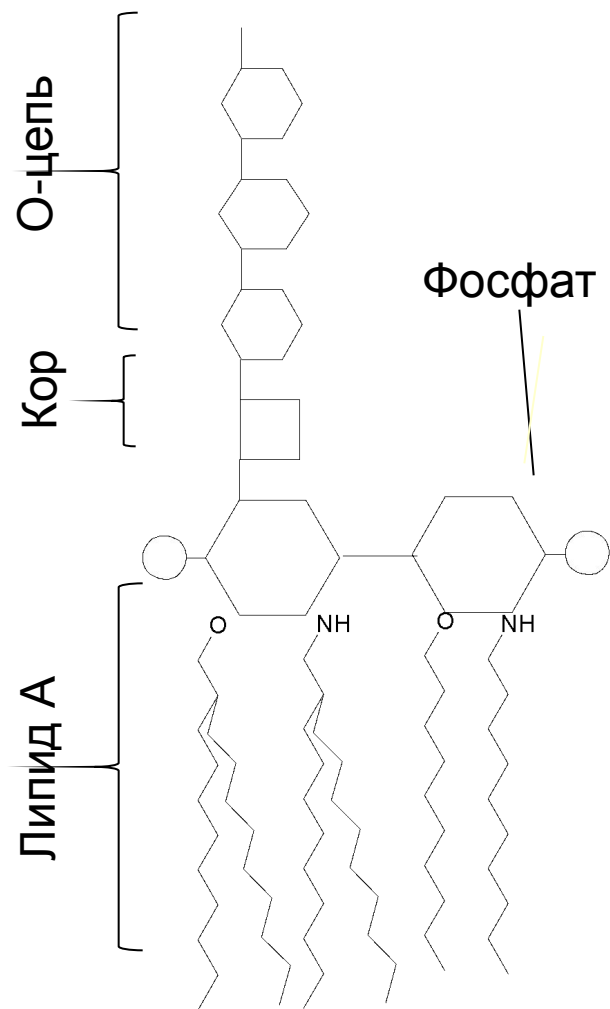
Эндотоксины

Эндотоксин

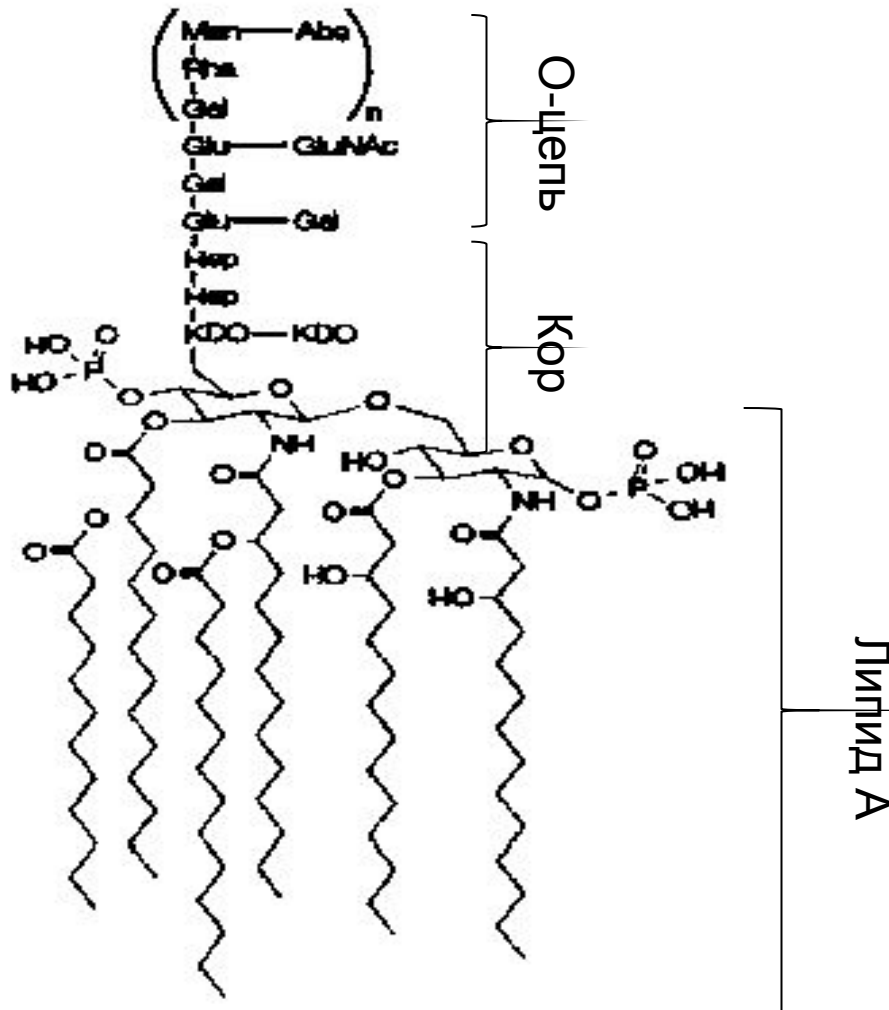
Действует опосредованно
через медиаторы воспаления
и иммунитета (модулин)

Токсемия – состояние, при
котором эндотоксин циркулирует
в крови

Токсинемия – состояние, при
котором экзотоксин циркулирует в
крови



Эндотоксины



Функции кора и O-цепи

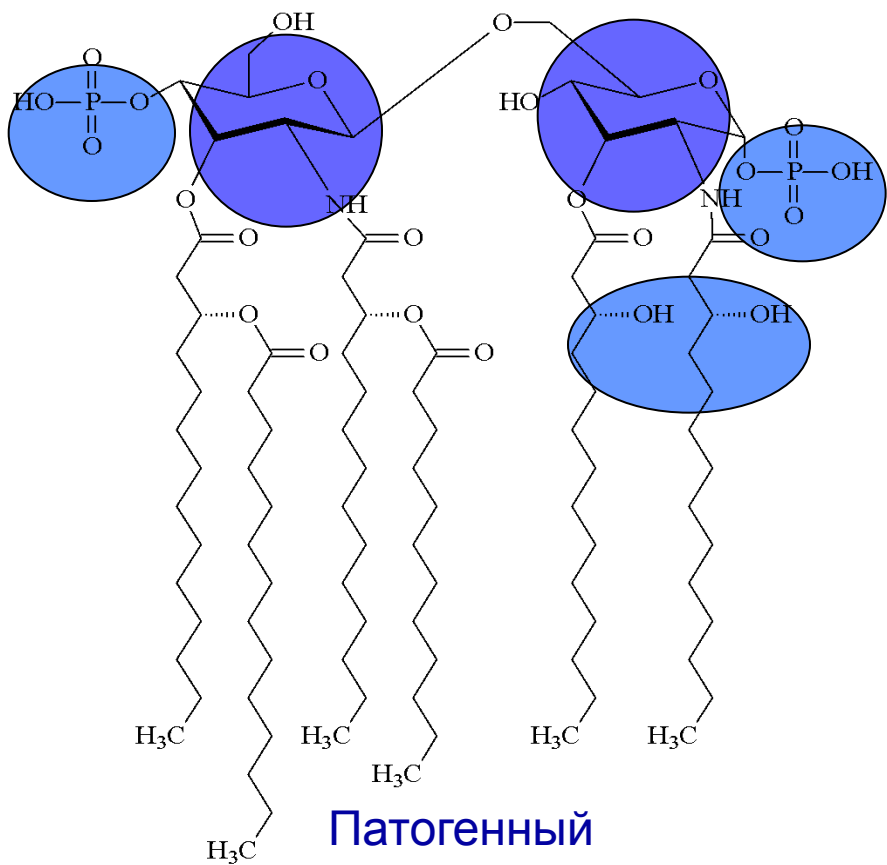
1. R,S-диссоциация
2. Стабилизация наружной мембраны Γ^- бактерий
3. Антигенная изменчивость
4. Иммуногенность
5. Токсичность (*меньше, чем у липида А*)

Функции липида А

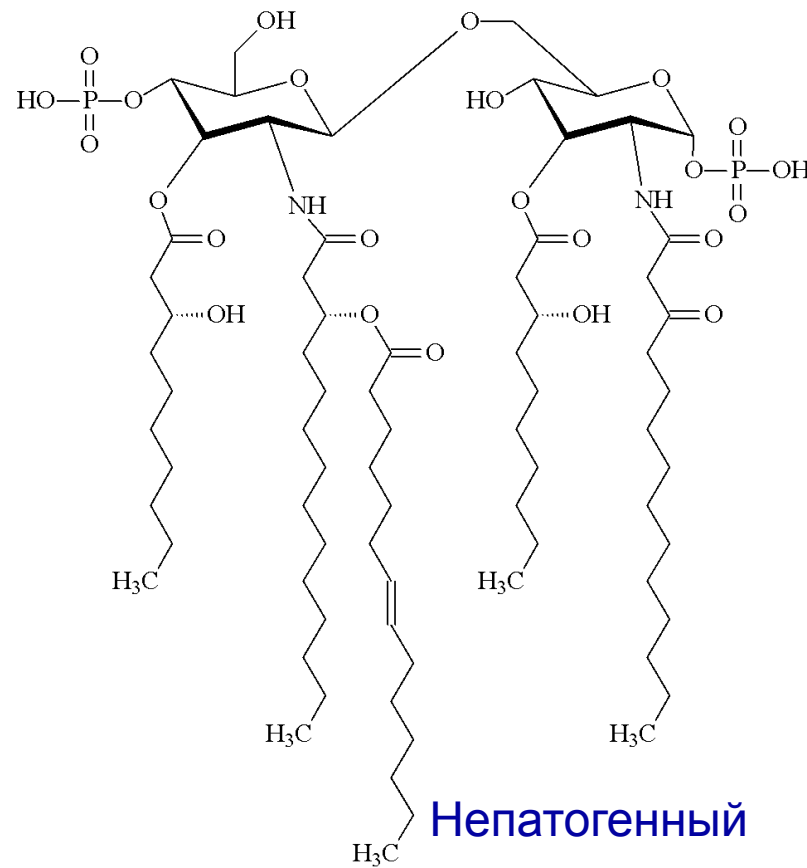
1. Стабилизация наружной мембраны Γ^- бактерий
2. Токсичность (*выше, чем у кора и O-цепи*)

Эндоксины

Структура липида А различных Г⁻ бактерий

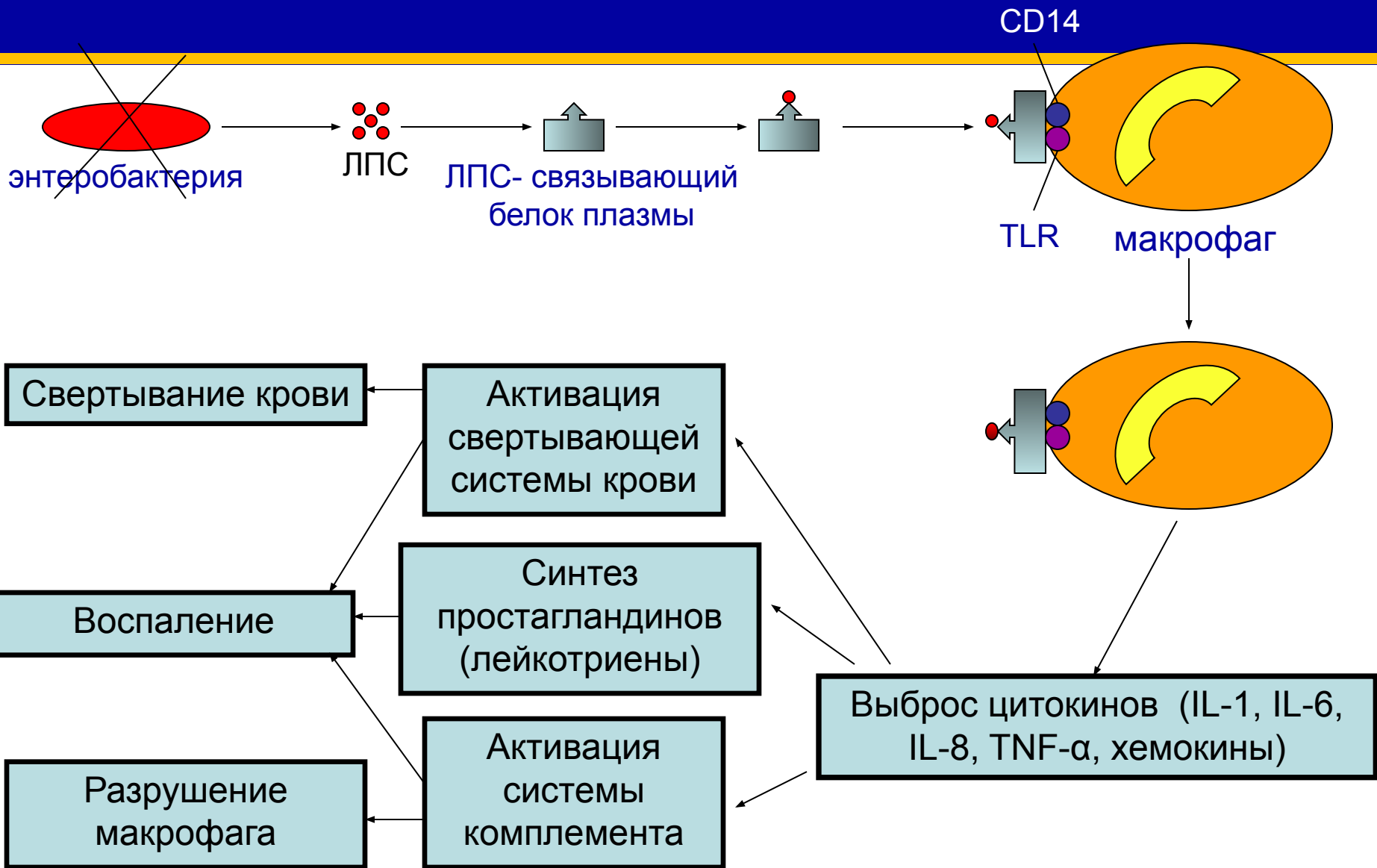


Патогенный
Липид А *E. coli*



Непатогенный
Липид А *Rhodobacter sphaeroides*

Эндотоксины



Экзотоксин и эндотоксин (сравнение)

Экзотоксин

Эндотоксин

| | |
|--|--|
| 1. Выделяются в окружающую среду | 1. Освобождаются при разрушении бактерий |
| 2. Белок | 2. Липополисахарид |
| 3. Термолабильны (60-80°C, 10 мин) | 3. Термостабильны (120°C, 30 мин) |
| 4. Высокотоксичны | 4. Слаботоксичны |
| 5. Органо- и цитотропны | 5. Не обладают избирательным действием на клетки |
| 6. Высокая иммуногенность | 6. Слабые антигены |
| 7. Легко обезвреживаются (0,3-0,4% формалином 30 дней, 40 мин) – анатоксин | 7. Трудно обезвреживаются (ТХУ) |
| 8. Образуются грам+ и грам- бактериями | 8. Образуют грамотрицательные бактерии |



Факторы защиты

Защита от чего?

1. РФК
2. Гуморальных эффекторов иммунитета
(защита пептидогликана)
3. Клеточных эффекторов иммунитета



Факторы защиты

Персистенция возбудителя (от лат. *persistere* – оставаться, упорствовать) – это форма симбиоза, способствующая длительному переживанию микроорганизмов в инфицированном организме хозяина.

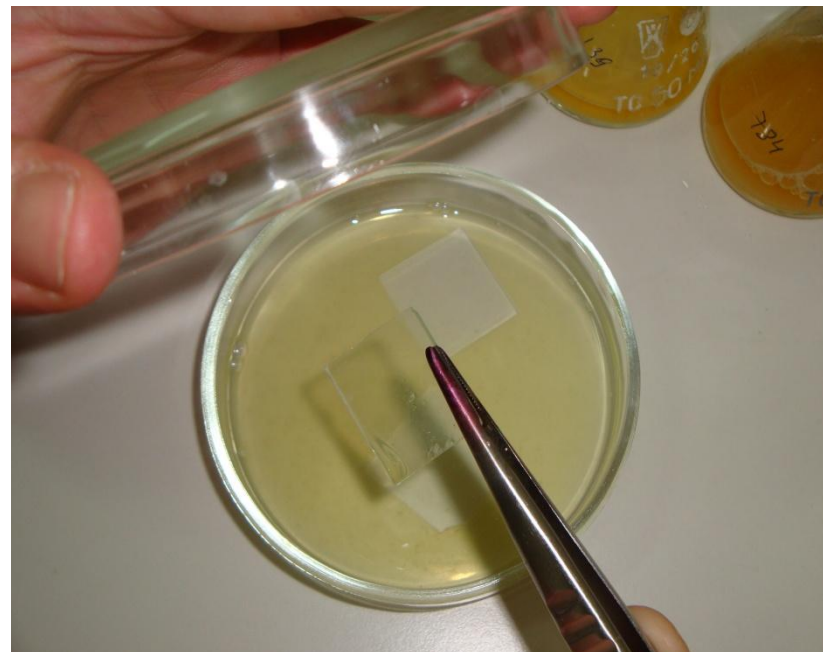


Биопленки

Биопленки (от англ. *biofilm*) – это совокупность микроколоний микроорганизмов, прикрепленных к субстрату (поверхности) и ограниченных от окружающей среды микробным (экзополимерным) матриксом.



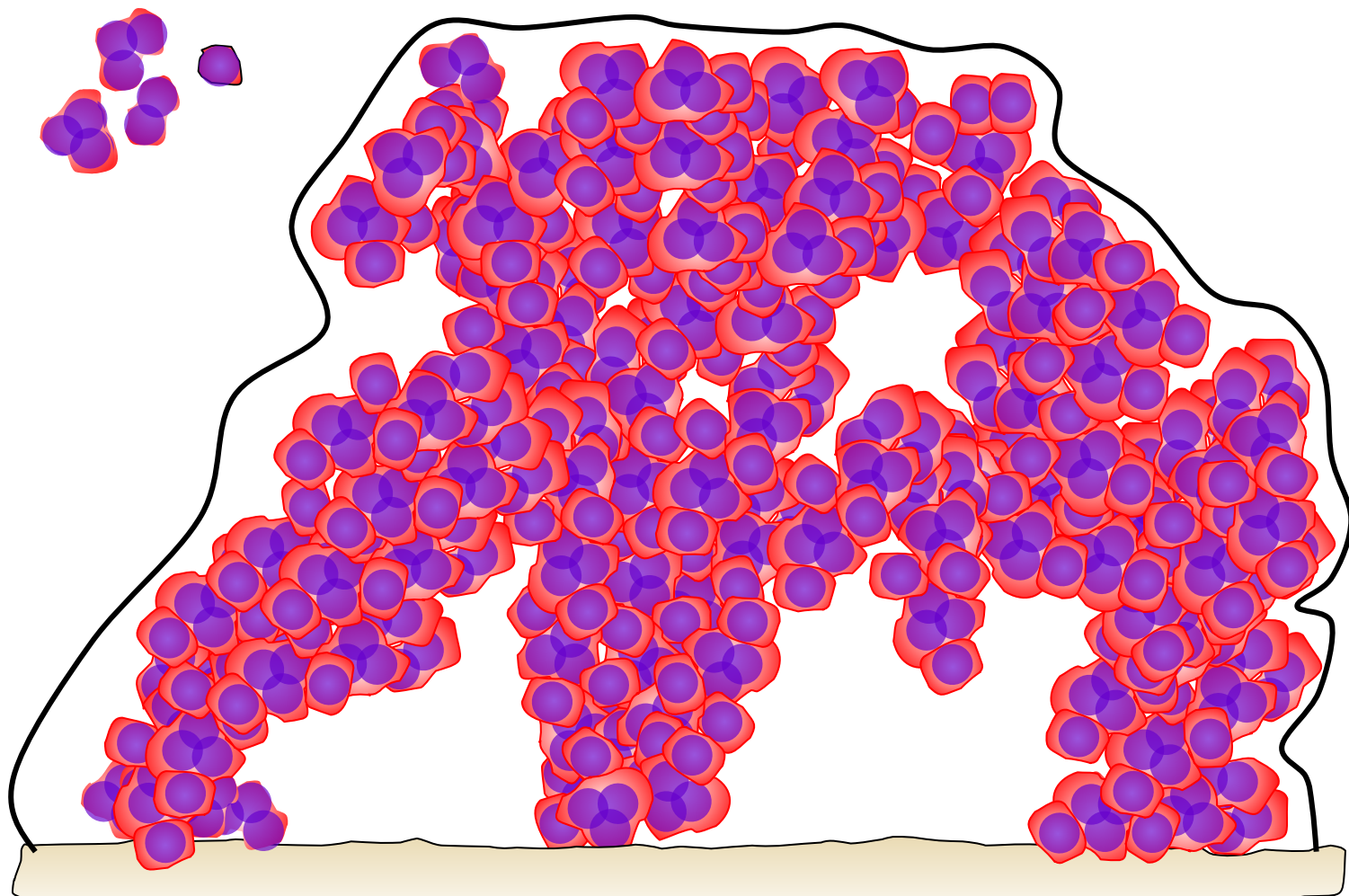
Биопленка на внутренней поверхности водопроводной трубы



Биопленка *P. aeruginosa* на поверхности стекла

Биопленки

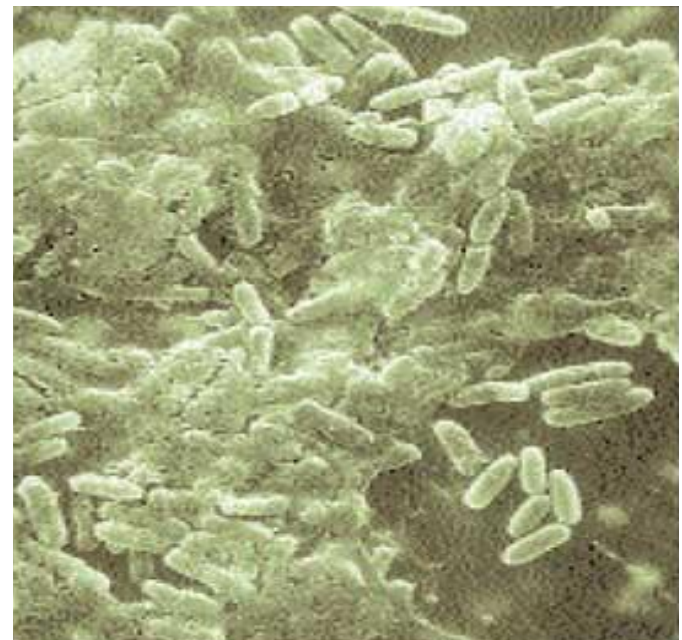
Стадии образования биопленки



Биопленки

Роль в медицине

1. Катетерассоциированные инфекции
2. Зубная бляшка
3. Хронические инфекции, связанные с мочекаменной и желчекаменной болезнью
4. Затруднение и замедление проникновения антимикробных агентов



Биопленка на поверхности катетера. Электрон. микроскоп.
[[http:// webs.wichita.edu](http://webs.wichita.edu)]

Генетика патогенности

«Острова патогенности» (PAI)

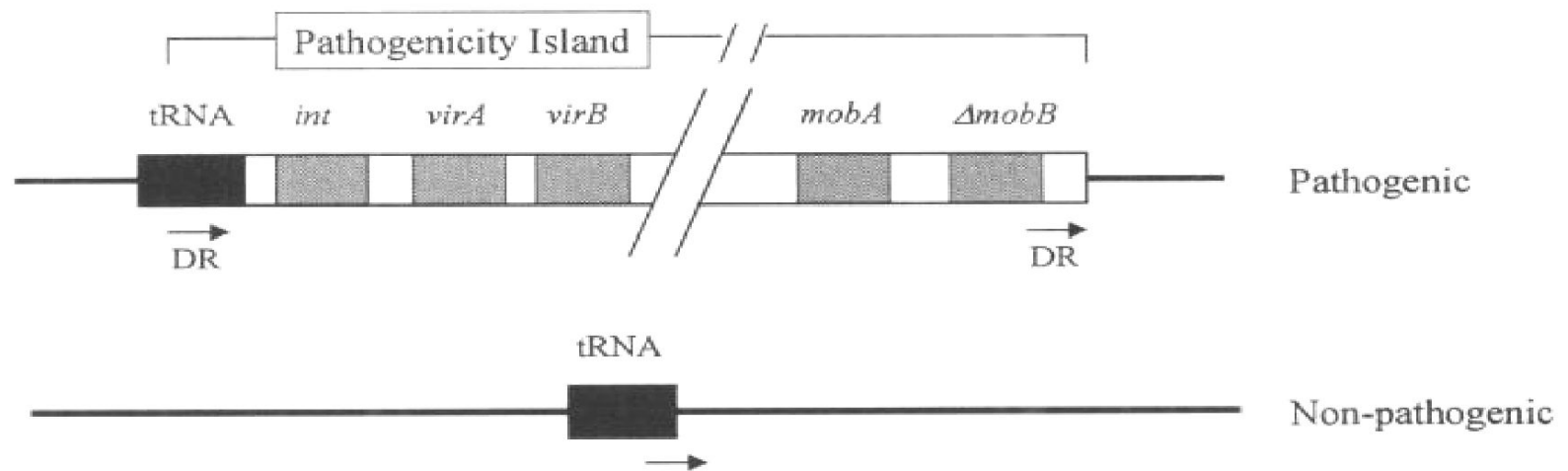
от англ. *pathogenicity islands*

Это блоки чужеродной ДНК в хромосоме бактерий
(Хакер, 1997)



«Острова патогенности»

Модель «PAI»:



Annu. Rev. Microbiol. 2000. 54:641-679. PATHOGENICITY ISLANDS AND THE EVOLUTION OF MICROBES, Jörg Hacker, James B. Kaper

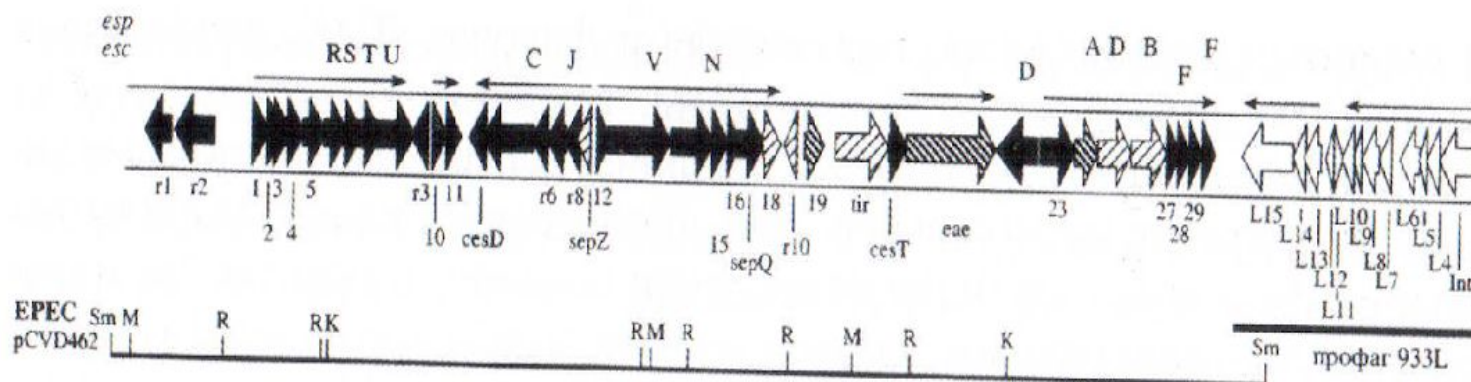
«Острова патогенности»

Некоторые факторы патогенности, закодированные в PAI

1. Адгезины
2. Токсины
3. Системы поглощения железа
4. Система секреции III типа
5. Система секреции IV типа



«Острова патогенности»



Elliott S.J., Yu J., Kaper J.B. // Infect. Immun., 1999. V.67. P. 4260-4263

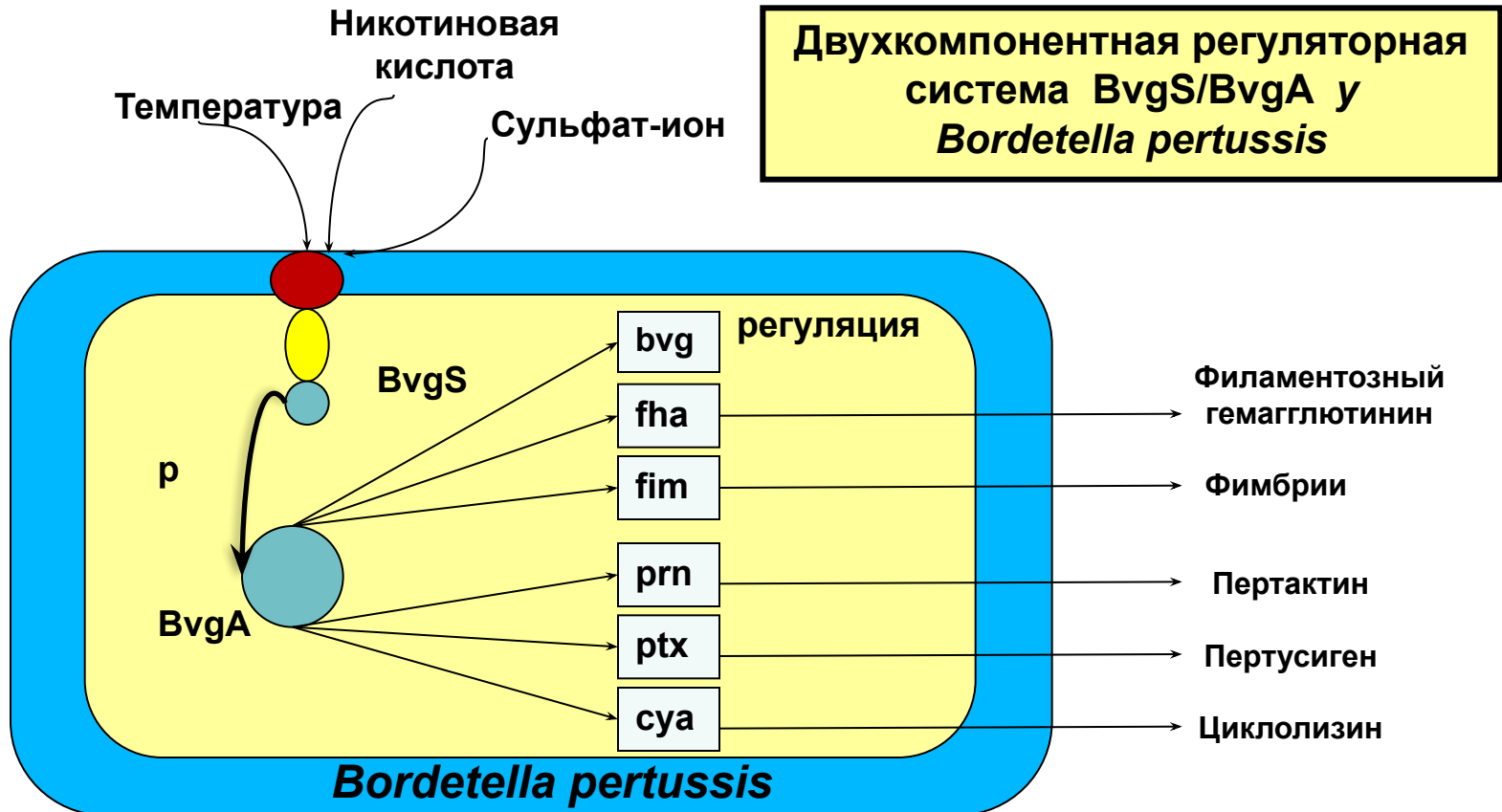
Карта «островов патогенности» LEE ЭПКП (от англ. «*locus enterocyte effacement*»)

Функционально LEE разделен на три домена:

- 1.Центральный *eae*, кодирующий интимин, способствующий контакту *E.coli* с клеткой хозяина
- 2.Область, кодирующую секретиромые белки *Esp*
3. Область (большая) с генами *esc* и *sep*, кодирующими аппарат секреции III типа

Регуляция вирулентности

Гены, связанные с вирулентностью, регулируются активаторами и/или репрессорами в ответ на внешние стимулы



Регуляция вирулентности

Системы поглощения железа

1. Прямое поглощение ионов Fe^{2+} ;
2. Восстановительное поглощение Fe^{3+} ;
3. Связывание трансферринов и ферритина;
4. Синтез гемолизинов (цитолизинов) и связывание гема/гемпротеинов;
5. Синтез сидерофоров.

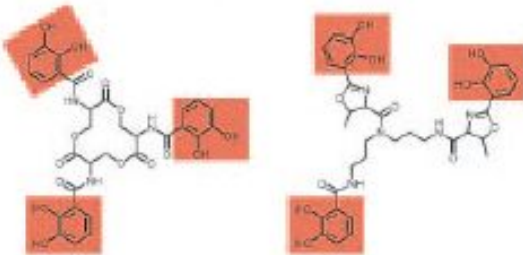
Fur (*ferric uptake repressors*) или **DtxR** (*diphtheria toxin regulator*) – глобальный белковый регулятор экспрессии генов, активирующих механизмы добывания железа и вирулентность у бактерий



Регуляция вирулентности

Химическая структура сидерофоров

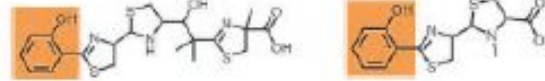
Catecholate Type



Enterobactin
(enteric bacteria,
Streptomyces spp.)

Vibriobactin
(*Vibrio cholerae*)

Phenolate Type

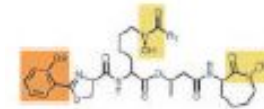


Yersiniabactin
(*Yersinia pestis*,
Yersinia enterocolitica)

Pyochelin
(*Pseudomonas*
aeruginosa)

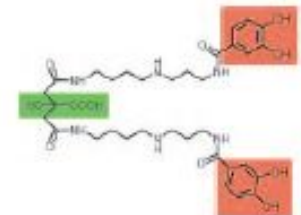
Mixed Types

Phenolate-Hydroxamate



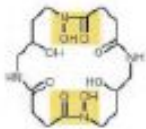
Mycobactin T
(*Mycobacterium*
tuberculosis)

Citrate-Catecholate

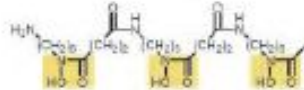


Petrobactin
(*Bacillus anthracis*,
Bacillus cereus,
Marinobacter
hydrocarbonoclasticus)

Hydroxamate Type

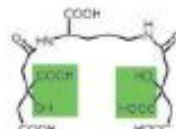


Alcaligin
(*Alcaligenes denitrificans*,
Bordetella pertussis,
Bordetella bronchiseptica)

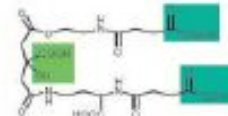


Desferrioxamine B
(*Streptomyces pilosus*)

Carboxylate Type



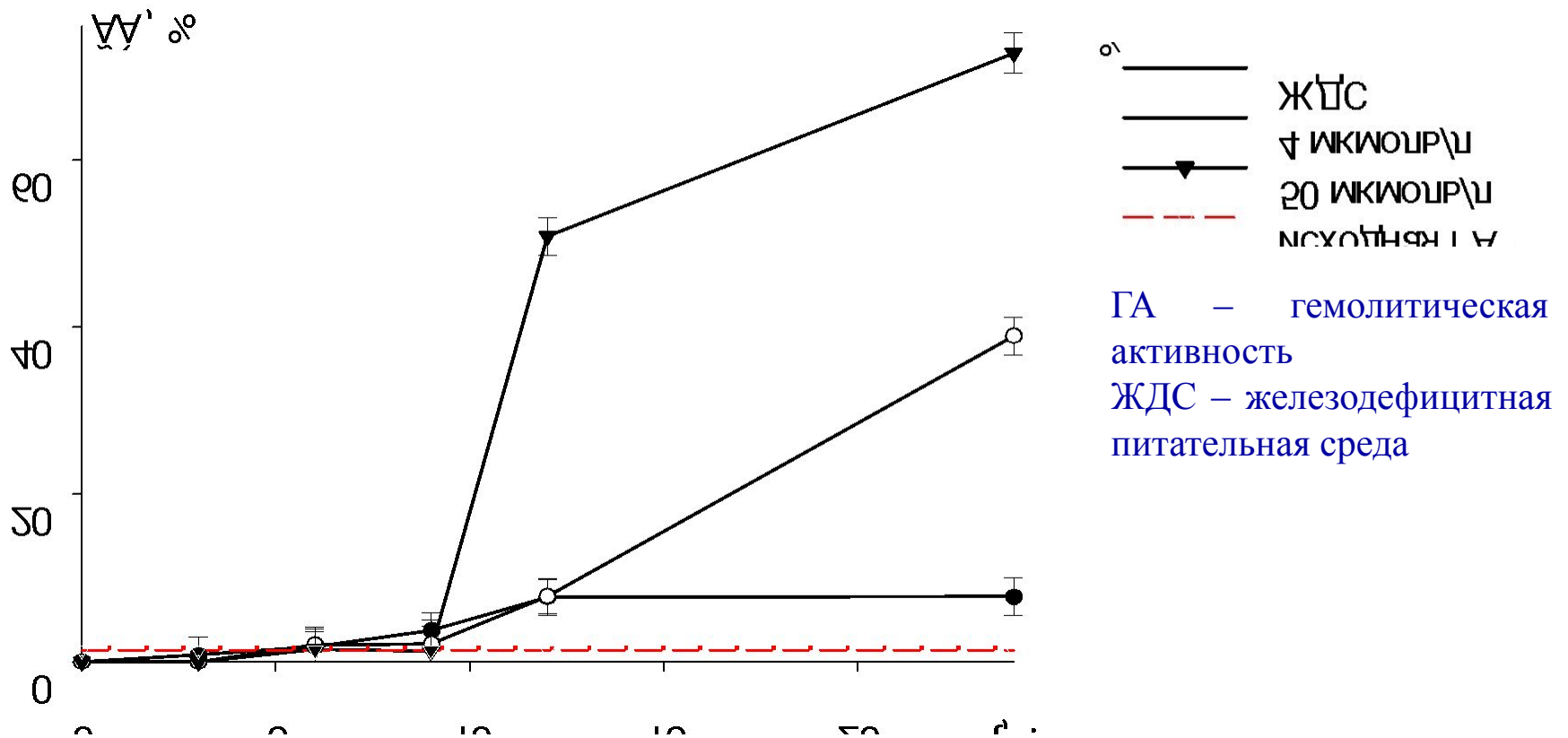
Staphyloferrin A
(*Staphylococcus* spp.)



Achromobactin
(*Erwinia chrysanthemi*)

Регуляция вирулентности

Индукцированный синтез гемолизина *S. aureus* 372 ионами Fe^{2+}



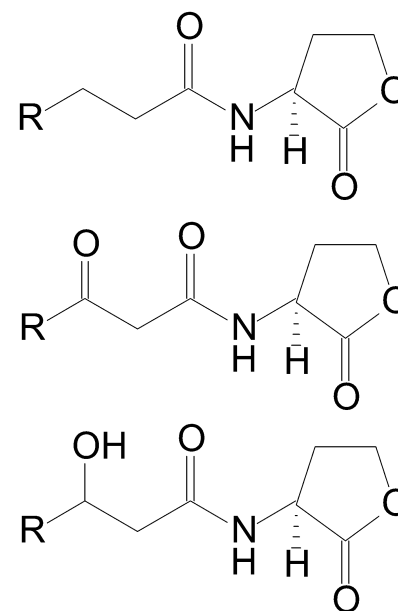
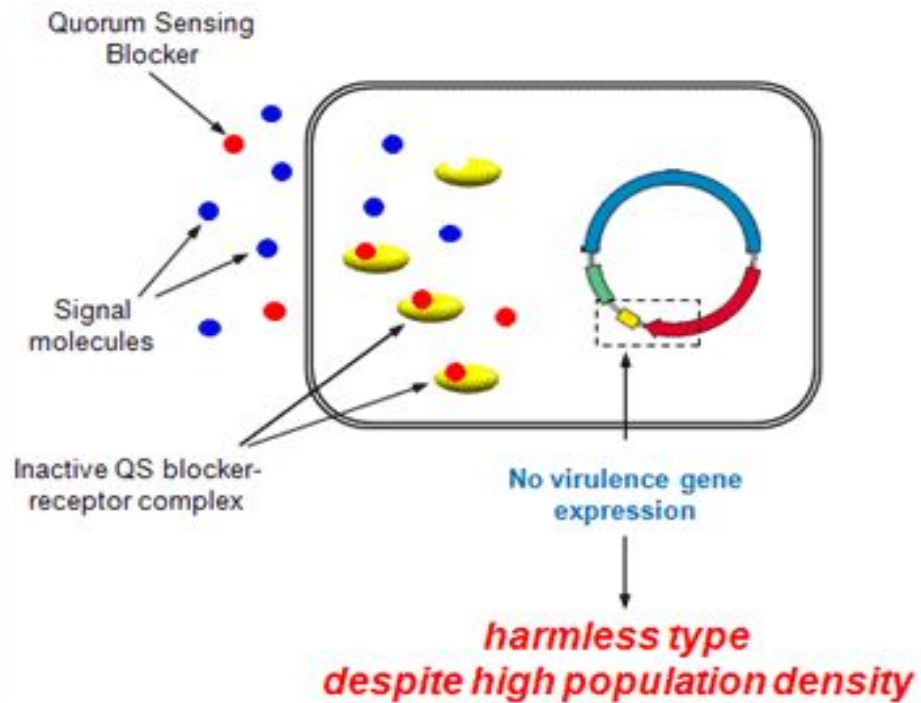
Регуляция вирулентности

Система «Quorum sensing»

Феномен регуляции работы определенных бактериальных генов в зависимости от плотности клеточной популяции на основе принципа автоиндукции получил название «чувство кворума» (QS) или «социального поведения»



Регуляция вирулентности



Ацилгомосеринлактоны