

توکسین های استافیلوکوکوس اورئوس

• نادر نوری

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه بهداشت و درمان شهرستان گرمی و دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی بالینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
noori.lab1987@gmail.com

• المیرا دژکام

کاردان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، آزمایشگاه مرکزی مرکز بهداشت شهرستان اردبیل

چکیده

استافیلوکوکوس اورئوس پاتوژن خطرناکی است که موجب ایجاد انواع مختلفی از بیماری‌ها می‌شود. این باکتری جزو پاتوژن‌های با درصد شیوع بالا در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی بوده و یکی از عوامل مرگ و میر به میزان بالا می‌باشد. تبدیل استافیلوکوکوس اورئوس به یک پاتوژن، از تنوع مجموعه فاکتورهای ویروانس متنوع آن سرچشمه می‌گیرد. بسیاری از فاکتورهای ویروانس استافیلوکوکوس اورئوس، به عنوان توکسین‌ها توصیف شده‌اند. توکسین‌ها مولکول‌هایی هستند که از ارگانیسم تولید کننده ترشح شده و مستقیماً بر میزبان اثر می‌گذارند لذا بیماری‌زایی باکتری را بیشتر می‌کنند. در این مقاله مروری، بر روش‌های عمل لکوتوکسین‌ها تاکید شده است.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، عفونت‌های بیمارستانی، فاکتورهای ویروانس، توکسین‌ها، لکوتوکسین‌ها

بیمارستانی بوده و عامل مرگ و میر به میزان بالایی می‌باشد. ذات‌الریه ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران بستری شده در بیمارستان به ویژه در افرادی که از نقص ایمنی و یا عفونت‌های ویروسی رنج می‌برند شایع می‌باشد، علاوه بر موارد فوق استافیلوکوکوس اورئوس سبب ایجاد بیماری‌های مهلک دیگری نیز می‌شود، سندرم شوک توکسیک، اندوکاردیت و استئومیلیت، شماری از بیماری‌های ناشی از این باکتری می‌باشند.

تبدیل استافیلوکوکوس اورئوس به یک پاتوژن، از تنوع مجموعه فاکتورهای ویروانس متنوع آن سرچشمه می‌گیرد. بسیاری از این فاکتورهای ویروانس مرتبط با عناصر ژنتیکی متحرک مثل پلاسمیدها یا پروفازها می‌باشند که انتقال آن‌ها از طریق فاژها، کونژوگاسیون یا برداشت از ماده ژنتیک آزاد از محیط صورت می‌پذیرد.

توکسین های استافیلوکوکوس اورئوس

بسیاری از فاکتورهای ویروانس استافیلوکوکوس اورئوس، جزو توکسین‌ها هستند، توکسین‌ها مواد سمی می‌باشند، بنابراین از سایر فاکتورهای بیماری‌زا متمایز می‌باشند. توکسین‌ها مولکول‌هایی هستند که از ارگانیسم تولید کننده ترشح شده و مستقیماً بر میزبان اثر می‌گذارند لذا بیماری‌زایی باکتری را بیشتر می‌کنند، بنابراین توکسین‌ها شامل مولکول‌هایی از قبیل مولکول‌های درگیر با سیستم دفاعی میزبان که داخل مایع میان بافتی وجود دارند،

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس یک پاتوژن خطرناک است که قادر به ایجاد بیماری‌های متعددی می‌باشد. این باکتری در اکثر موارد سبب بروز بیماری‌های پوستی و تنفسی می‌شود. عفونت‌های پوستی معمولاً در سطح جامعه و عفونت‌های تنفسی جزو عفونت‌های بیمارستانی استافیلوکوکوس اورئوس محسوب می‌گردد، استافیلوکوکوس اورئوس جزو یکی از پاتوژن‌های با درصد شیوع بالا در عفونت‌های

می‌شوند، آن دسته که سبب تخریب اریتروسیت‌ها می‌شوند، همولایزین و آن‌هایی که گلبول‌های سفید را تخریب می‌کنند لوکوتوکوسین نامیده می‌شوند، اکثر سایتوتوکوسین‌های استافیلوکوکوس اورئوس برای انجام فعالیت تخریبی نیازمند برهمکنش با رسپتور سلول می‌باشند.

آلفا توکسین

معروف‌ترین توکسین‌های آسیب‌زننده به غشا با واسطه رسپتور آلفا توکسین می‌باشد که از جمله اولین توکسین‌های ایجادکننده لیز در گویچه‌های قرمز و برخی گلبول‌های سفید می‌باشد (غیر لایتیک برای نوتروفیل)، این توکسین از ۲۹۳ اسید آمینه تشکیل شده است که ایجاد یک حفره هپتامریک برای تخلیه یون‌های تک ظرفیتی و در غلظت‌های بالا برای یون‌های دو ظرفیتی می‌نماید، در موارد غلظت بالا نیاز به رسپتور ندارد ولی در غلظت‌های پایین کاملاً وابسته به رسپتور ADAM10 عمل می‌کند. اتصال آلفا توکسین به رسپتور ADAM10 سبب تخریب اتصالات کانونی غشا می‌شود و به عبارتی شکاف ایجاد شده سبب از بین رفتن عملکرد سد سلول‌های اپیتلیال می‌گردد. همچنین آلفا توکسین‌ها سبب آپوپتوز در مونوسیت‌ها و سلول‌های B و T می‌گردند. استافیلوکوکوس اورئوس توکسین‌های دیگری نیز ترشح می‌کند که از نظر ساختاری شبیه به آلفا توکسین‌ها بوده و متعلق به توکسین‌های خانواده Beta-barrel می‌باشند. در ادامه این توکسین‌ها را مرور می‌کنیم.

لوکوسیدین پنتون والتین (PVL)

این توکسین از دو پروتئین به نام‌های LukS و LukF و لوکوسیدین‌های LukDE، LukAB و LukGH و توکسین گاما gamma-hemolysin, HlgA, HlgB و HlgC تشکیل شده است. مطالعات اخیر نشانگر ارتباط بین PVL و سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در بیماری‌زایی می‌باشد. در کل طی مطالعاتی که در موارد فوق صورت پذیرفته همه بیانگر این واقعیت‌اند که توکسین‌های فوق برای

نمی‌باشند، به طور مثال اکسیژن سیستم دفاعی منجر به حذف میکروب‌ها می‌شود.

علاوه بر توکسین‌ها استافیلوکوکوس‌ها مواد دیگری نیز ترشح می‌کنند که موجب اتصال باکتری به سلول‌های میزبان می‌گردد که به پروتئین‌های اتصال سطحی معروف هستند، این ترفند در بیماری‌زایی استافیلوکوکوس اورئوس از اهمیت بالایی برخوردار است ولی این پروتئین‌ها جزو توکسین‌ها نمی‌باشند و در این مقاله نیز در مورد آن‌ها بحث نخواهیم داشت، همچنین مواد مترشحه دیگر که در سیستم دفاع باکتری نقش دارند مانند آگروپلیمرهایی که برای فرار از پپتیدهای ضد باکتری از میزبان ترشح می‌شوند مورد بحث نمی‌باشند.

توکسین‌های استافیلوکوکوس اورئوس ۳ دسته می‌باشند:

- ۱- توکسین‌هایی که غشا را درگیر می‌کنند.
- ۲- توکسین‌هایی که با عملکرد رسپتور تداخل دارند ولی بر روی آن اثر نمی‌گذارند.
- ۳- آنزیم‌ها

۱- توکسین‌های آسیب‌زننده به غشاء سلولی

در اغلب موارد غشای سیتوپلاسمی محل هدف اکثر توکسین‌ها می‌باشد که استافیلوکوکوس اورئوس هم تعدادی از این نوع توکسین‌ها را دارا می‌باشد. این توکسین‌ها با ایجاد روزنه بر روی غشاء سلولی سبب نشت محتویات حیاتی داخل سلولی به بیرون شده و سلول میزبان را با مشکل جدی مواجه می‌کنند.

توکسین‌های آسیب‌زننده به غشاء سلولی خود دارای

دو زیر گروه می‌باشند:

- گروه اول وابسته به واکنش اولیه با رسپتورهای سطح سلول بوده و اختصاصیت بالایی دارند.
- گروه دوم اختصاصیت کمتری داشته و نیازشان به رسپتورها کمتر است.

۱-۲- توکسین‌های آسیب‌زننده به غشا با واسطه

رسپتور

استافیلوکوکوس اورئوس توکسین‌های سیتولیتیک متنوعی ترشح می‌کند که بسیاری از آن‌ها موجب لیز و تخریب گلبول‌های قرمز یا سفید و یا هر دوی آن‌ها

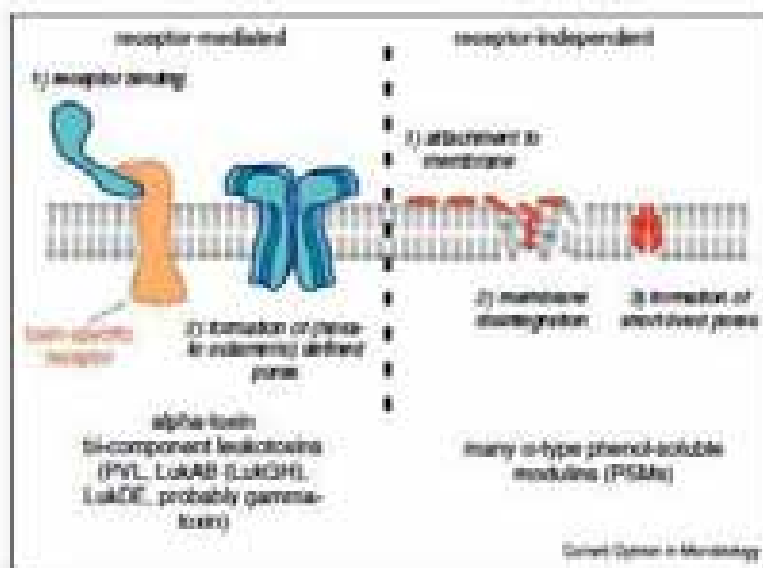
مشابهی دارند، طی مطالعه ای که اخیراً صورت گرفته و در آن اسید آمینه آلانین دستکاری شده این نتیجه حاصل شده است که با دستکاری اسید آمینه‌های خاص عملکرد سیتولیتیک، پیش التهابی وابسته به اسید آمینه خاص بوده و تحت تأثیر آن می‌باشد.

مشابه به آلفا توکسین ها و برخلاف سایر لوکوسیدین‌های دیگر PMS ها توسط اکثر گونه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌گردد. در مطالعات جدید PSM آلفا به عنوان مسئول لیز نوتروفیل پس از فاگوسیتوز معرفی شده که یکی از مکانیسم‌های بیماریزایی شدید در گونه‌های تهاجمی می‌باشد، اهمیت این یافته در مورد عدم توانایی تولید واکسن مناسب این گونه‌ها می‌باشد که بعد از فاگوسیت سبب لیز می‌شوند. سرانجام، پژوهش‌های اخیر روی توکسین Zeta در استافیلوکوکوس اورئوس نشان داده است که این توکسین سبب بروز بیماری آرتریک پوستی با واسطه دگرانولاسیون ماست سل‌ها می‌شود.

عمل سایتوتوکسی سیته خودشان نیازمند به رسپتور می‌باشند.

۲-۲- توکسین های غیر وابسته به غشا

در سال ۲۰۰۷ مشخص شد که دلتا همولایزین استافیلوکوکوس اورئوس که از جمله پپتیدهای مترشحه معروف به phenol-soluble modulins (PSM) می‌باشند، اثر دو گانه ای در پاتوژن استافیلوکوکوس اورئوس دارد. برخی از اعضای این خانواده فعالیت سایتولیتیک خاصی ندارند لذا اغلب اعضای این خانواده از استافیلوکوکوس اورئوس بیماریزایی کمتری نشان می‌دهند. استافیلوکوکوس اورئوس میزان زیادی از PSM های سایتولیتیک ترشح می‌کند بالاخص زیر رده α_1 و α_3 که قوی‌ترین آن‌ها هستند و سبب بروز پاسخ التهابی با رسپتور FPR2 می‌شوند، ولی اثر سیتولیتیک آن‌ها وابسته به FPR2 نمی‌باشد و پپتیدهای ریز با اثرات مشابه درجنت می‌باشند. روزه‌های ایجاد شده توسط این دسته دارای عمری کوتاه بوده و به نظر می‌رسد سایر PSM ها نیز اثر

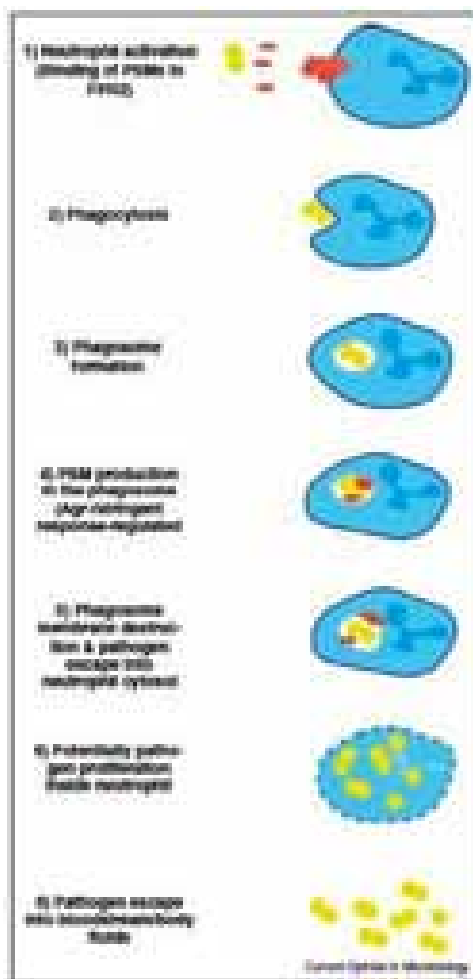


شکل ۱- توکسین های آسیب زنده به غشاء سلولی (Current Opinion in Microbiology)

میزبان و یا تداخل با متابولیسم میزبان می گردند تعدادی از این آنزیم ها عبارت اند از:

۳-۱- پروتئازها

سبب تخریب پروتئین های میزبان شده و در نتیجه باعث تخریب بافت می گردند، Urea lysine پروتئازی است که سبب تخریب طیف وسیعی از پروتئین ها می شود که از جمله آن ها می توان به انسولین B اشاره نمود، همچنین این ماده سبب غیرفعال شدن PSM ها می شود که تأثیر بسزایی بر پاتوژنز باکتری در استئومیلیت ها دارد.



شکل ۲- متلاشی شدن نوتروفیل ها بعد از فاگوسیتوز کردن باکتری ها (Current Opinion in Microbiology)

۳-۲- استافیلوکیناز

پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می کند که باعث

۲- توکسین هایی که در تداخل با عملکرد رستپور هستند (آسیب های غیر غشایی)

۲-۱- انتروتوکسین ها

توکسین هایی با وزن ۲۰ تا ۳۰ کیلو دالتون هستند که با عملکرد روده ها تداخل ایجاد کرده و سبب بروز حالت تهوع و استفراغ می شوند، انتروتوکسین ها سوپر آنتی ژن هایی هستند که سبب فعال شدن T-cell ها می شوند، این فرآیند بدون نیاز به پروسه فعال سازی MHC کلاس II صورت می پذیرد. گونه های استافیلوکوکوس اورئوس بطور وسیعی انتروتوکسین و شبه انتروتوکسین تولید می کنند. مکانیسم عمل انتروتوکسین استافیلوکوک ها به خوبی شناسایی نشده است، اما به نظر می رسد که از طریق آزاد سازی سایتوکاین ها عمل کرده و سبب مرگ سلول با فرآیند آپوپتوز سلولی می گردد. انتروتوکسین نوع B استافیلوکوکوس اورئوس به عنوان سلاح بیولوژیک و نوع C در ایجاد اندوکاردیت عفونی، سپسیس و در آسیب های کلیوی در سویه CA-MRSA دیده می شود. مهم ترین سوپر آنتی ژن استافیلوکوکوس اورئوس سبب ایجاد شوک توکسیک می شود، این توکسین محرک رهاسازی اینترلوکین I و II و TNF-α و سایر سایتوکاین ها بوده و باعث ایجاد این نوع شوک می شود. شوک توکسیک بسیار خطرناک بوده و ممکن است سبب مرگ بیمار شود، برخلاف انتروتوکسین ها TSS سبب تهوع نمی شود.

۲-۲- پروتئین های ممانعت کننده از واحدهای زیر

دفاعی لکوسیت ها

(chemotaxis inhibitory protein of *S. aureus* = CHIPS)

علاوه بر آنتروتوکسین ها استافیلوکوکوس اورئوس پروتئین هایی ترشح می کند که در مجموع موجب فرار باکتری از درون لکوسیت ها می گردد به نحوی که مانع از فعال شدن زیر واحدهای دفاعی آن ها می گردد. CHIPS مانع اتصال و یادآوری در فرآیند کموتاکسی شده و از طرفی دیگر از فعال شدن نهایی C5a در سیستم کمپلمان جلوگیری می کند.

۳- آنزیم ها

اکثر آنزیم های مترشحه سبب تخریب مولکول های

یک اسفنگومیلیناز تایپ III بوده و سبب تخریب اسفنگومیلین سطوح سلول‌های میزبان شده و در نهایت باعث لیز و از بین رفتن سلول می‌گردد.

۳-۴- لپاز و نوکلئاز

اثر آن‌ها در پاتوژنیسیته باکتری زیاد ملموس نیست و احتمالاً لپاز سبب تضعیف نوتروفیل‌ها می‌شود.

۴- توکسین‌های دیگر استافیلوکوکوس اورئوس

توکسین‌های دیگری نیز وجود دارند که در این بررسی طبقه بندی نمی‌شوند. این توکسین‌ها شامل Efb و SCIN بوده که مهارکننده بالقوه عمل C3 convertase می‌باشند. C3 convertase یک آنزیم بسیار مهم و کلیدی در مسیر کمپلمان می‌باشد.

تخریب لخته‌های فیبرینی می‌شود، اهمیت زیستی این مورد در کم شدن عملکرد شبکه فیبرینی به هنگام نیاز برای تشکیل لخته بیشتر آشکار می‌شود، علاوه بر این، این آنزیم بر روی اجزای سیستم کمپلمان هم تأثیر می‌گذارد. استافیلوکوکوس اورئوس دو نوع کوآگولاز ترشح می‌کند: استافیلوکوآگولاز و فاکتور فون ویلبراند که سبب تشکیل لخته می‌شوند، به این شکل که بعد از اتصال به پروترومبین و چندین پروتئین پلاسمایی دیگر در آخر باعث تبدیل فیبرینوژن به فیبرین شده و ایجاد لخته ای بر سطح باکتری می‌نمایند که در ادامه همین لخته از فاگوسیتوز جلوگیری کرده باعث تشکیل آبسه شده و در چسبیدن باکتری به کاتتر در بیوفیلم نقش مهمی را ایفا می‌کند.

۳-۳- بتا توکسین استافیلوکوکوس اورئوس

References

- 1- Michael Otto: *Staphylococcus aureus toxins. Current Opinion in Microbiology*, 17:32-37, 2014.
2. Heilmann C: *Adhesion mechanisms of staphylococci. Adv Exp Med Biol*, 715:105-123, 2011.
3. Berube BJ, Bubeck Wardenburg J: *Staphylococcus aureus alpha-toxin: nearly a century of intrigue. Toxins (Basel)*, 5:1140-1166, 2013.
4. Wilke GA, Bubeck Wardenburg J: *Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in Staphylococcus aureus alphahemolysin-mediated cellular injury. Proc Natl Acad Sci U S A*, 107:13473-13478, 2010.
5. Otto M: *Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Annu Rev Microbiol* 64:143-162, 2010.
6. Kretschmer D, Gleske AK, Rautenberg M, Wang R, Koberle M, Bohn E, Schoneberg T, Rabiet MJ, Boulay F, Klebanoff SJ et al.: *Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic Staphylococcus aureus. Cell Host Microbe*, 7:463-473, 2010
7. Chatterjee SS, Joo HS, Duong AC, Dieringer TD, Tan VY, Song Y, Fischer ER, Cheung GYC, Li M, Otto M: *Essential Staphylococcus aureus toxin export system. Nat Med*, 19:364-367, 2013
8. DeLeo FR, Otto M: *An antidote for Staphylococcus aureus pneumonia? J Exp Med*, 205:271-274, 2008
9. Zapor M, Fishbain JT: *Aerosolized biologic toxins as agents of warfare and terrorism. Respir Care Clin N Am*, 10:111-122, 2004
10. Rooijackers SH, van Wamel WJ, Ruyken M, van Kessel KP, van Strijp JA: *Anti-opsonic properties of staphylokinase. Microbes Infect*, 7:476-484, 2005
11. Hammel M, Sfyroera G, Ricklin D, Magotti P, Lambris JD, Geisbrecht BV: *A structural basis for complement inhibition by Staphylococcus aureus. Nat Immunol*, 8:430-437, 2007
12. Jongerijs I, Kohl J, Pandey MK, Ruyken M, van Kessel KP, van Strijp JA, Rooijackers SH: *Staphylococcal complement evasion by various convertase-blocking molecules. J Exp Med*, 204:2461-2471, 2007
13. Brinkmann V, Zychlinsky A: *Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? J Cell Biol*, 198:773-783. 2012