

Факторы патогенности микробов

Профессор **Кафарская Л.И.**

«инфекция» (заражение)

- **совокупность биологических процессов, происходящих в макроорганизме при внедрении в него патогенных микроорганизмов, независимо от того, повлечет ли это внедрение за собой развитие явного или скрытого патологического процесса или оно ограничится только временным носительством или длительным персистированием возбудителя.**

Инфекция

- **Инфекционные болезни рассматривают как явления, включающие биологический и социальный факторы. Так, механизмы передачи инфекционных болезней, их тяжесть, исход обусловлены главным образом социальными условиями жизни людей.**

Инфекция

- **Отличия от других заболеваний**
- **Заразительность (контагиозность)**
- **Цикличность (периоды)**
- **Развитие противоинфекционного иммунитета**
- **Инкубационный период**

Патогенные микроорганизмы

- Характерными свойствами патогенных микроорганизмов являются специфичность (способность вызывать определённую инфекционную болезнь после проникновения в организм) и органотропность (способность предпочтительно поражать определённые органы или ткани).

- Место проникновения возбудителя называется **ВХОДНЫМИ ВОРОТАМИ**.
- Как правило это -ткани, лишенные физиологической защиты против конкретного вида микроорганизмов, служат местом его проникновения в макроорганизм или **ВХОДНЫМИ ВОРОТАМИ** инфекции.
- Цилиндрический эпителий для гонококков.
- Стафилококки, стрептококки могут проникать **несколькими путями**

Инфицирующая доза возбудителя

- **Инфицирующая доза возбудителя – минимальное количество микробных клеток, способных вызвать инфекционный процесс. Величина инфицирующей дозы зависит от вирулентных свойств возбудителя. Чем выше вирулентность, тем ниже инфицирующая доза.**

Инфицирующая доза

- Для высоковирулентного возбудителя *Yersinia pestis* (чума) достаточно несколько бактериальных клеток.
- *Shigella dysenteriae* – десятки клеток.
- Для некоторых возбудителей- тысячи- сотни тысяч – холера
- Инфицирующая доза низковирулентных штаммов равна 10^5 - 10^6 микробных клеток.

Периоды инфекционного заболевания

I период - Инкубационный- от момента заражения до проявления клинических СИМПТОМОВ

Локализация возбудителя - во входных воротах инфекции и/или л/узлах

Периоды инфекционного заболевания

- 4-й период - Исход заболевания
(outcome) -
- Реконвалесценция
- Переход в хроническую форму
- Формирование бактерионосительства
- Летальный исход

Периоды

инфекционного заболевания

- 2-й период - Продромальный (prodrome)-это проявление "общих симптомов" - дискомфорт, усталость, озноб. Клинически - это интоксикация.
- Локализация возбудителя- проникает в кровь, лимфу, происходит секреция токсинов, проявляется активность факторов врожденного иммунитета

- В настоящее время наблюдается переход от традиционного представления о бактериях как строго одноклеточных организмах к представлению о микробных сообществах как целостных структурах, регулирующих свои поведенческие реакции в зависимости от изменения условий обитания.
- Сегодня накоплено достаточно данных о механизмах, посредством которых осуществляются внутрипопуляционные, межштаммовые и межвидовые контакты у микроорганизмов, а также их взаимодействии с организмом хозяина

Пути проникновения возбудителя в макроорганизм

Через слизистые оболочки

- Присутствуют факторы естественной защиты
- Преодолевая эту защиту микроорганизмы прикрепляются к клеткам эпителия и

Через микротравмы кожи

- - Возможно трансмиссивно. Возбудитель, минуя естественные барьеры кожи и слизистых оболочек проникает в лимфатическую систему и в кровь

Факторы патогенности микроорганизмов

- **Факторы адгезии и колонизации**
- **Факторы инвазии**
- **Антифагоцитарные факторы**
- **Факторы, нарушающие иммунную защиту**
- **Токсические факторы**

Факторы адгезии

- Адгезия происходит на поверхности слизистых оболочек различных органов и систем.
- Адгезия начинается как обратимый процесс, затем переходит в необратимый
- На первых этапах участвуют силы электростатического взаимодействия, гидрофобные связи, активная подвижность микроорганизмов.
- Наличие жгутиков позволяет эффективно приближаться к поверхности клетки

Жгутики способствуют приближению к поверхности клетки



Холерные вибрионы

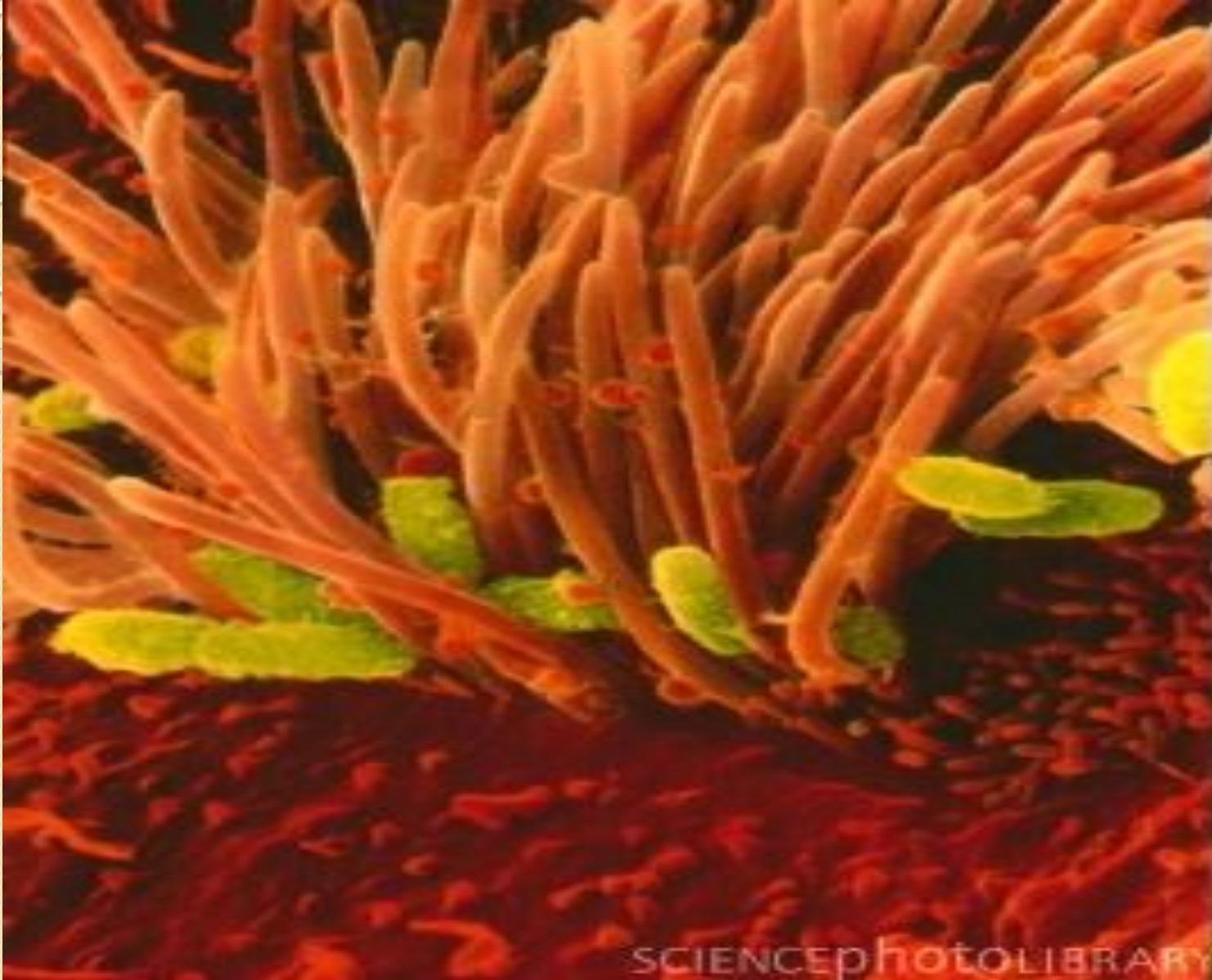


Адгезия.

- На клетке хозяина имеются рецепторы - разнообразные молекулы (гликолипиды, маннозные остатки, протеогликаны).
- Рецепторами для адгезинов грам (+) бактерий чаще всего являются фибронектин и белки межклеточного матрикса.
- Лиганд-рецепторное взаимодействие высокоспецифичный процесс, при этом клетка хозяина – активный участник.
- Патогены активируют сигнальные пути трансдукции, в дальнейшем происходит активация рецепторов.

Факторы адгезии

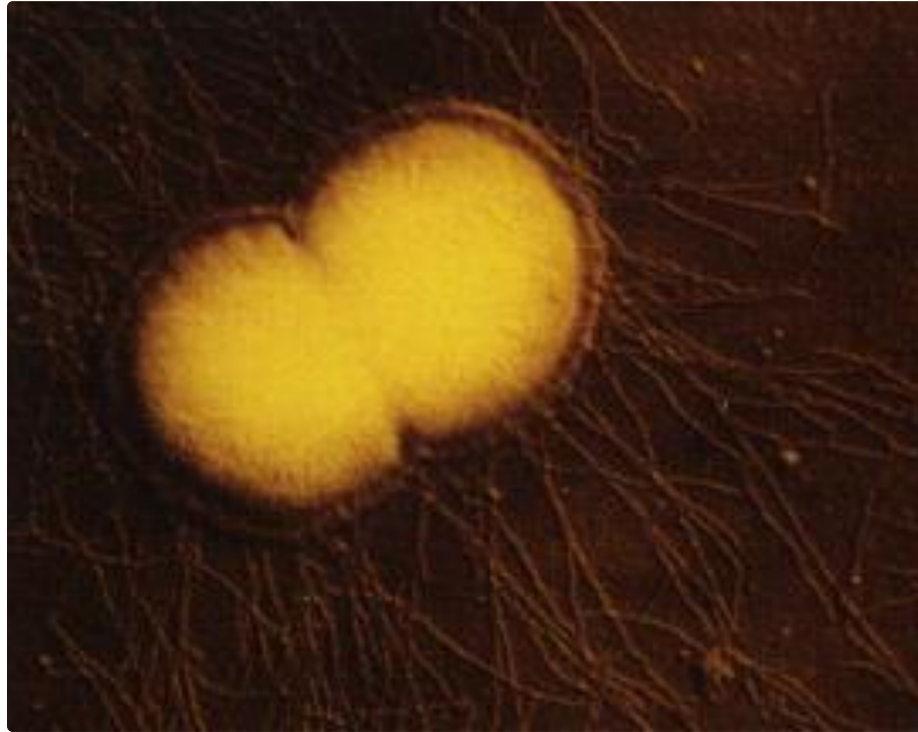
- Адгезия завершается лиганд-рецепторным взаимодействием. Это высокоспецифичный процесс
- При котором адгезины комплементарны рецепторам клетки.
- Со специфичностью адгезии связан микробный тропизм – способность микроорганизмов поражать определенные органы и ткани.
(Гонококки – цилиндрический эпителий слизистой уретрального тракта или конъюнктивы глаза).
- Наличие капсулы или слизи может способствовать адгезии.
- Некоторые бактерии могут нарушать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия дыхательных путей (синтез цилиотоксичных/цилиостатических молекул у *Bordetella pertussis*, пневмококки, *Pseudomonas*



- Колонизация эпителия трахеи ***Bordetella pertussis*** (клетки без ресничек свободны от бактерий)

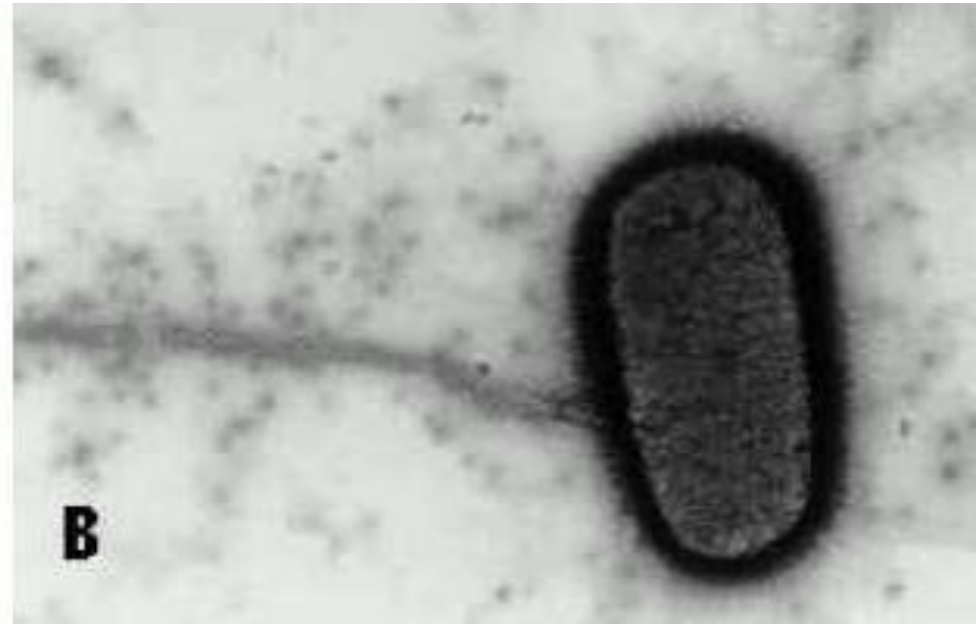
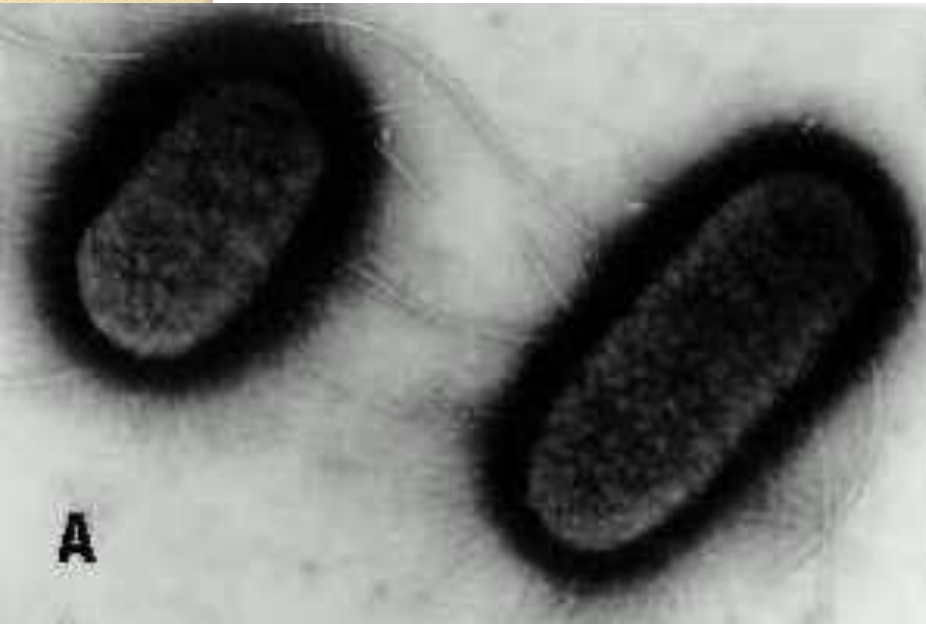
Факторы адгезии

- У грамотрицательных бактерий функцию распознавания и прикрепления бактерий чаще осуществляют пили или фимбрии. Они короче и тоньше жгутиков. Их длина может достигать 10 нм (иногда до 2 мкм). Большинство типов фимбрий, кодируется хромосомными генами, реже плазмидами.
- Пили - белковые структуры, состоящие из белка пилина, к которому могут присоединятся углеводный и белковый компоненты.
- За необратимую адгезию отвечают высокоспецифичные структуры, **гликопротеины и гликолипиды**



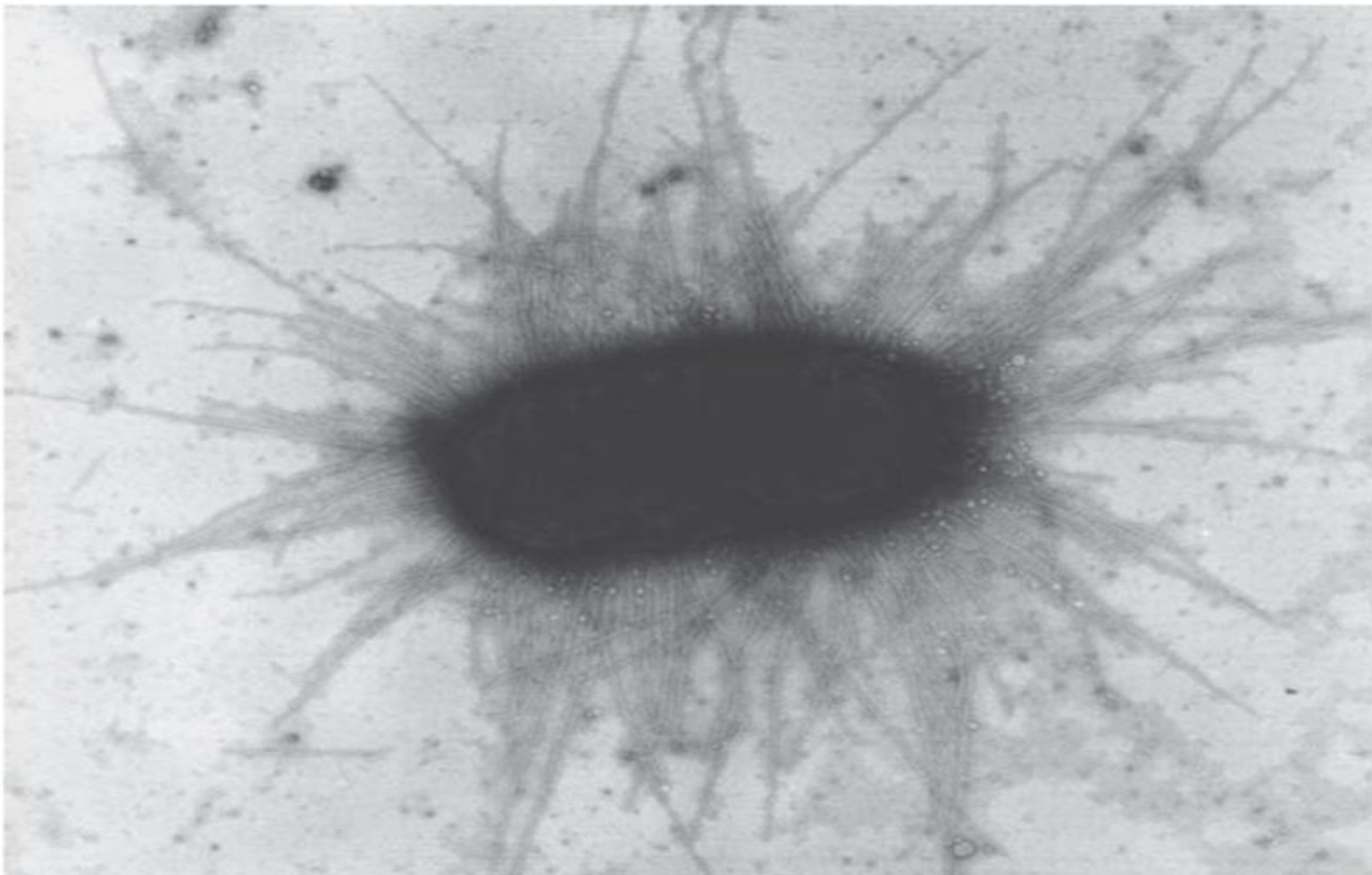
У грамотрицательных бактерий факторами адгезии служат фимбрии (фимбриальные адгезины) или белки наружной мембраны.

**Фимбрии у гонококков.
Количество 100-500.
Состоят из пилина.**



(А)Электронная микрофотография негативно контрастированных *E coli*. Показаны извитые жгутики и многочисленные короткие тонкие и более ригидные волосоподобные структуры, пили. (В) Длинные F-пили можно отличить от коротких обычных (простых) пилей путем смешивания клеток *E coli* со специфическими бактериофагами, способными селективно связываться с F-пилями

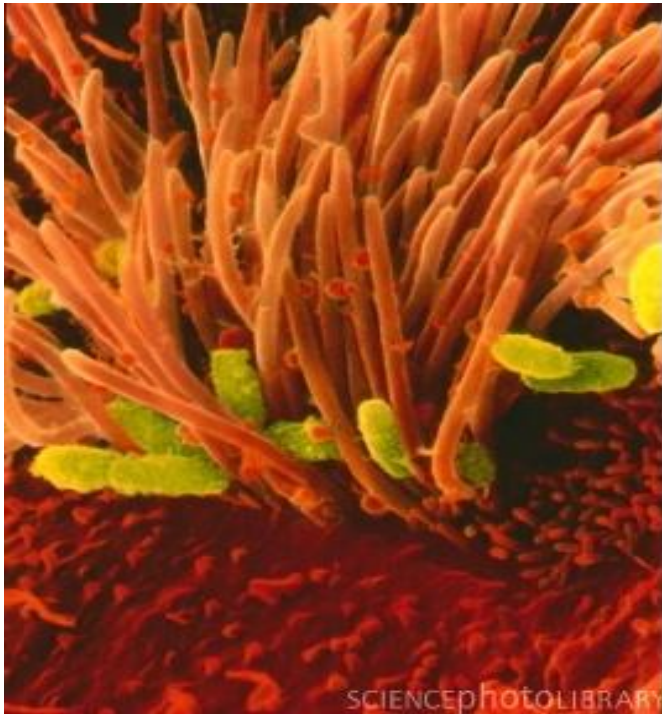
Пили *E.coli*



Адгезины

- **Афимбриальные адгезины** – филаментозный гемагглютинин у *Bordetella pertussis*, ответственный за прикрепление к реснитчатому эпителию дыхательных путей.
- Фимбриальные адгезины обеспечивают более эффективную адгезию, чем афимбриальные. Они оказываются локализованными на длинной тонкой ножке, что облегчает их контакт с рецептором и, вероятно, позволяет преодолевать барьер "нормальной" микрофлоры и другие защитные механизмы.

Адгезия



- Колонизация эпителия трахеи *Bordetella pertussis* (клетки без ресничек свободны от бактерий)

Белки

клеточной
стенки

Тейхоевые
кислоты

Липо-тейхоевые
кислоты

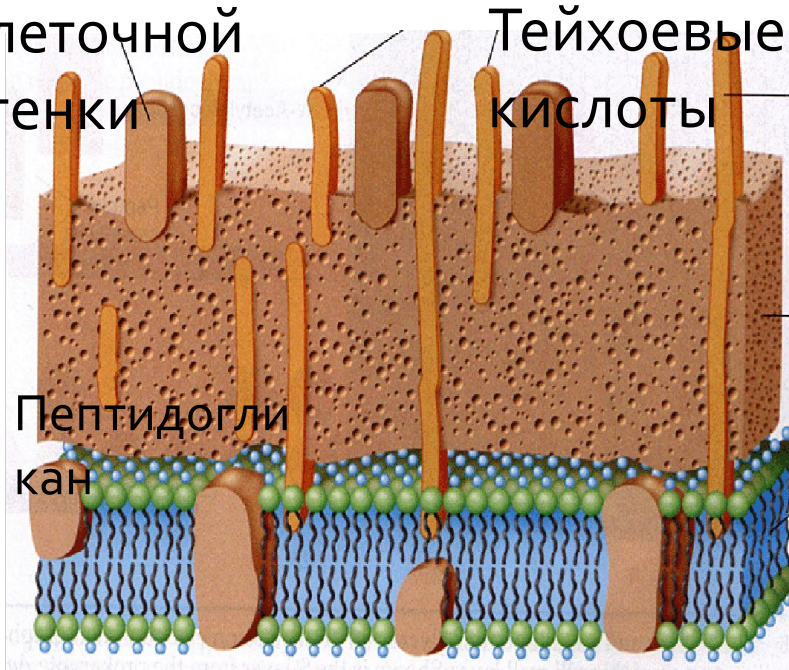
Пептидогли
кан

Peptidoglycan

ЦП
М

Тейхоевые и липотейхоевые
кислоты, наружные белки клеточной
стенки

Факторы адгезии у
грамположительны
х бактерий



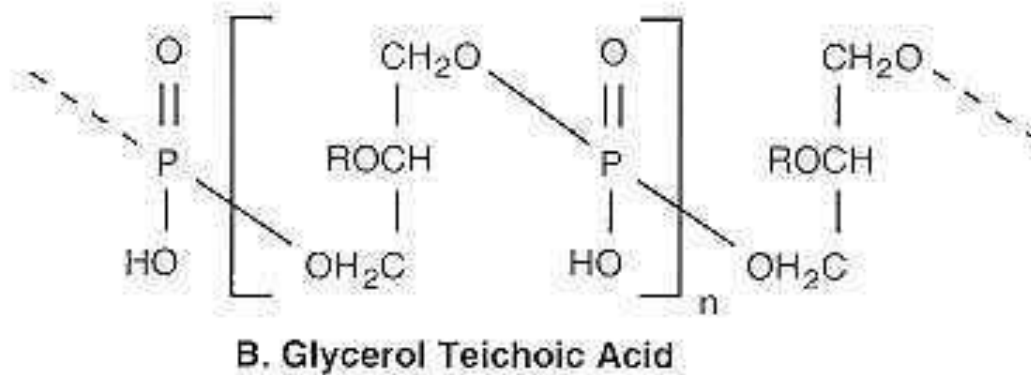
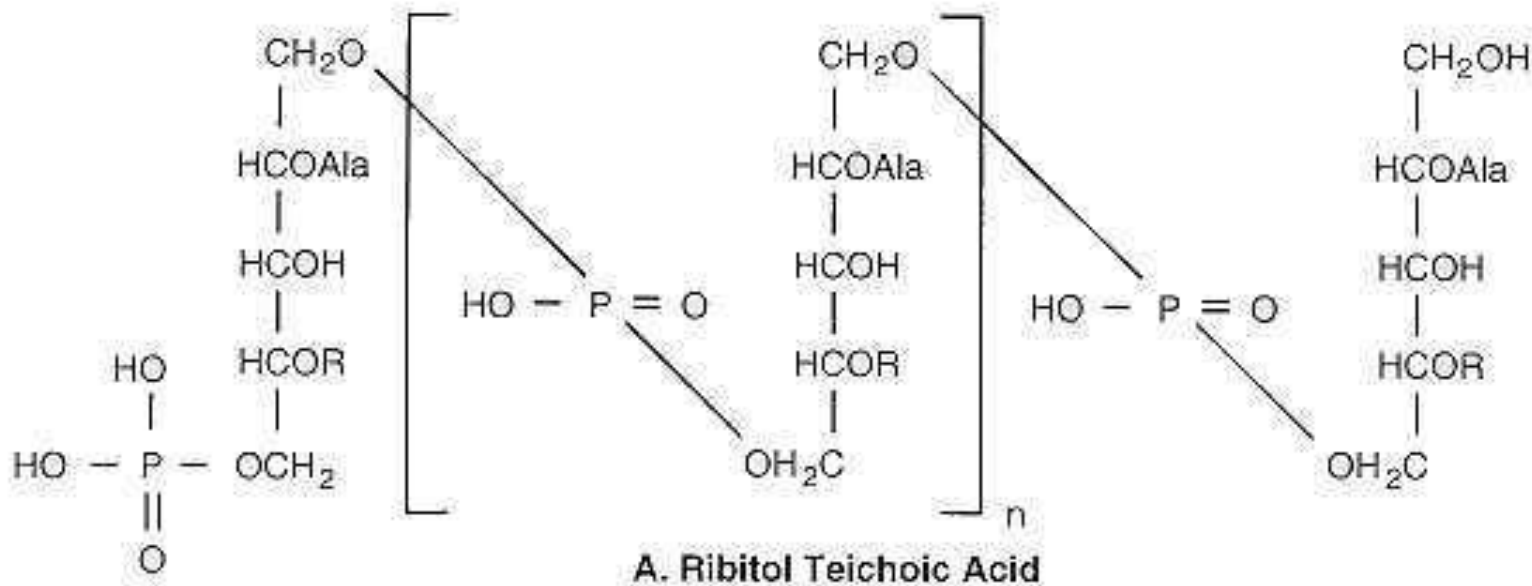


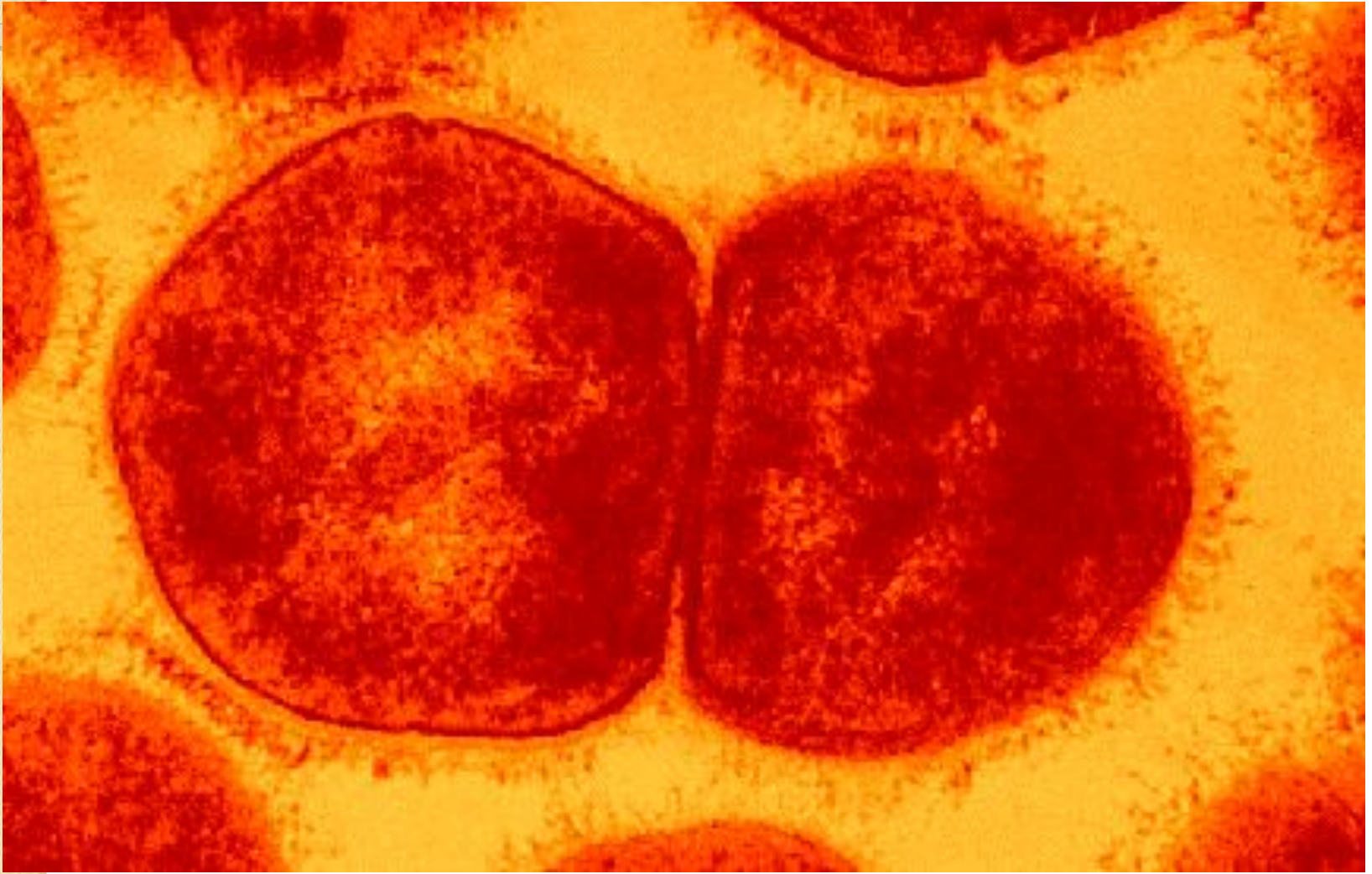
Figure 2-9. Структура тейхоевых кислот (A) Рибитол тейхоевая кислота с повторяющимися фрагментами связанными 1,5-фосфодиэфирными связями D-рибитола и D-аланилового эфира в позиции 2 и гликозильные радикалы (R) в позиции 4. Гликозильными группами могут быть N-acetylglucosaminyl (α or β) как у *S aureus* или α -glucosyl как у *B subtilis* W23. (B) Глицерол тейхоевая кислота с 1,3- фосфодиэфирными связями между повторяющимися глицерольными субъединицами (1,2-связи у некоторых видов)

Адгезия

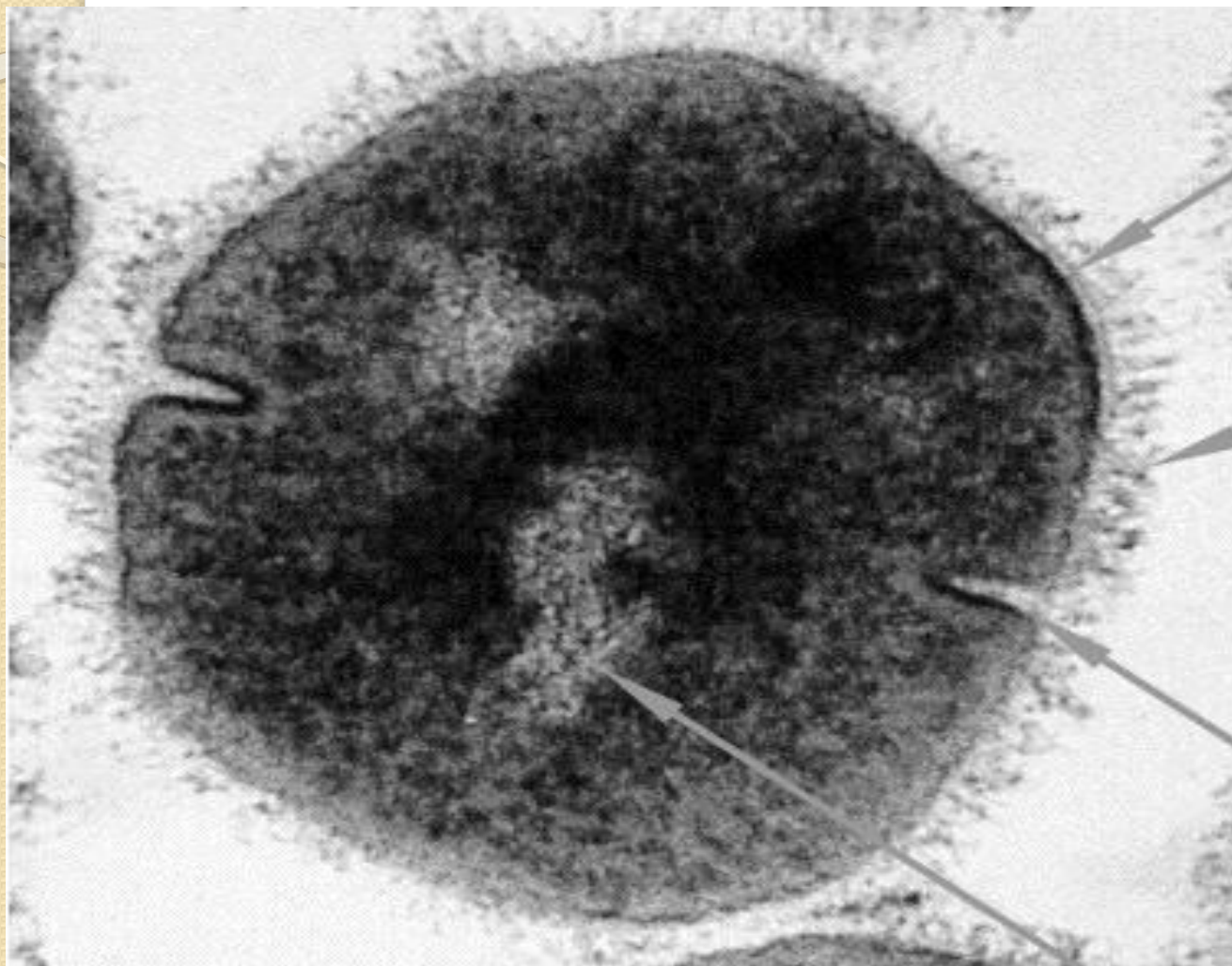
- **У грамположительных бактерий –**
- Тейхоевые и липотейхоевые кислоты.
- Фибронектин связывающие белки (стафилококки, стрептококки).
- М-протеин у стрептококков группы А.

Streptococcus pyogenes.

Cell surface fibrils



M protein and fimbriae of Group A streptococci — адгезия и защита от фагоцитоза

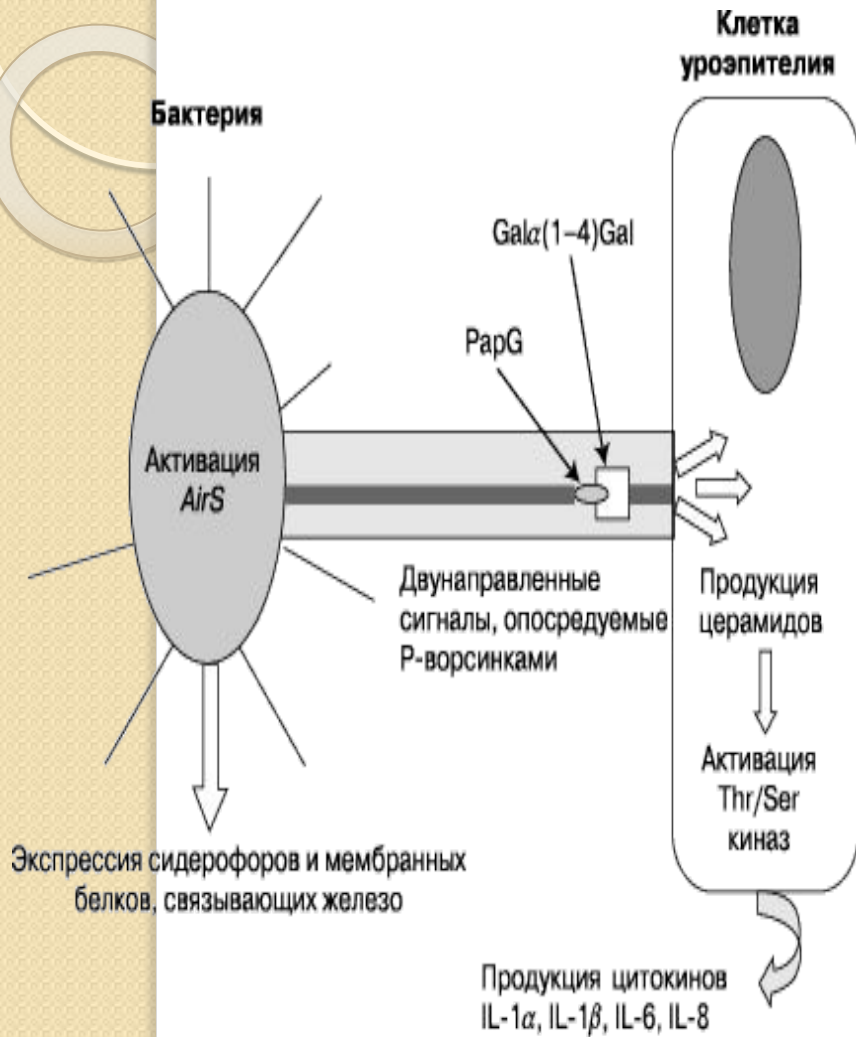


Cell
Wall

Fimbriae
(M-Protein)

Septum

Chromosome



- Уропатогенные эшерихии экспрессируют два вида ворсинок: P-ворсинки и ворсинки I типа, связываются с разными рецепторами
- Адгезия служит сигналом к запуску каскада сложных реакций как у бактерии, так и у макроорганизма. Связыванием P-пилей усиливается поглощение железа
- Ворсинки I типа связ. с рецептором высвобождаются,
- церамиды – активаторы серин/треониновых киназ, стимулирующих синтез ряда цитокинов (IL 1, IL 6, IL 8).

- **Инвазия-распространения микроорганизмов в межклеточных пространствах тканей организма хозяина и проникновения их внутрь его клеток.**

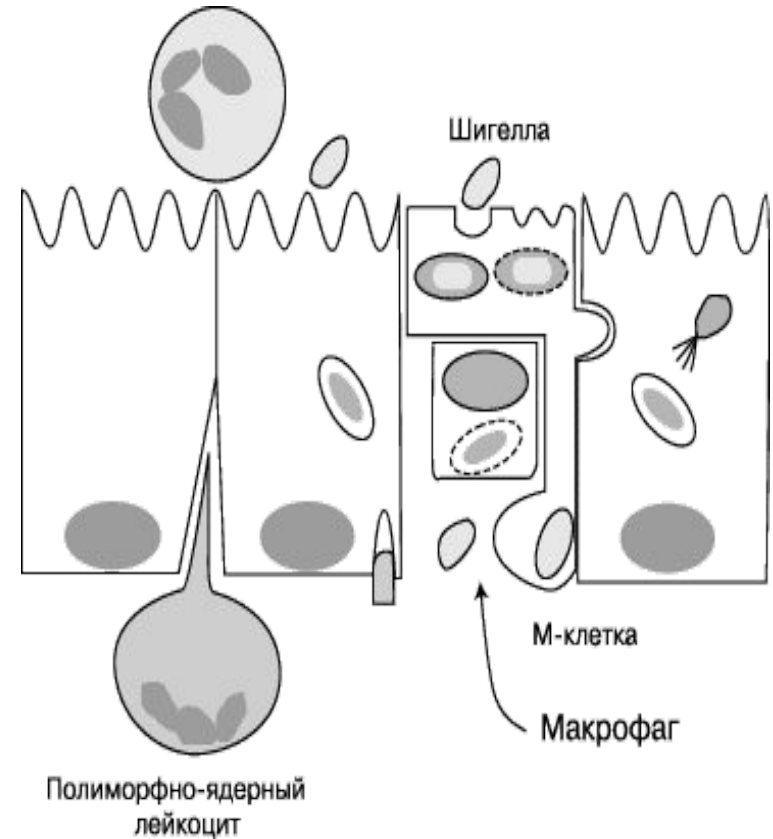
Инвазия

- При инвазии рецепторами эукариотических клеток являются их мембранные молекулы, основная функция которых - межклеточные взаимодействия.
- Инвазивные энтеробактерии в качестве рецепторов используют ***интегрины*** эукариотических клеток.
- Листерии в качестве рецептора используют ***кадхерин***. Эти молекулы эпителиальных клеток играют основную роль в поддержании структуры тканей, обеспечивая физический контакт эукариотических клеток.

Инвазия

- Адгезия - сигнал к синтезу белков (IpaB, IpaC и IpaD), выполняющих функции инвазинов. Их транспорт внутрь эукариотической клетки осуществляет специальная система секреции, относящаяся к III типу. Перечисленные белки вызывают интенсивную полимеризацию актина внутри М-клетки, приводящую к формированию псевдоподий, охватывающих бактериальную клетку, и вакуоли.

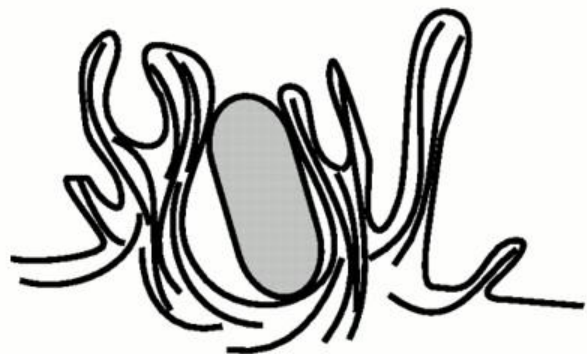
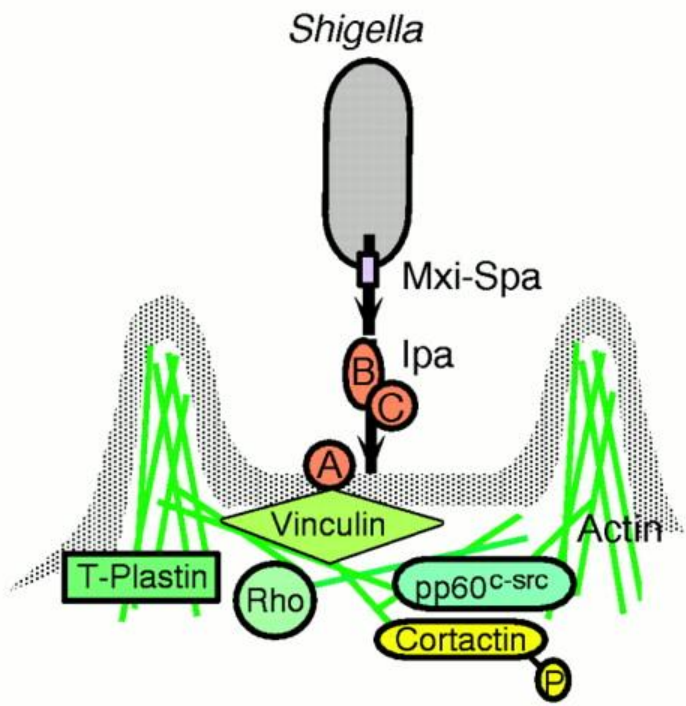
- Бактерия "заставляет" клетку эпителия захватить себя



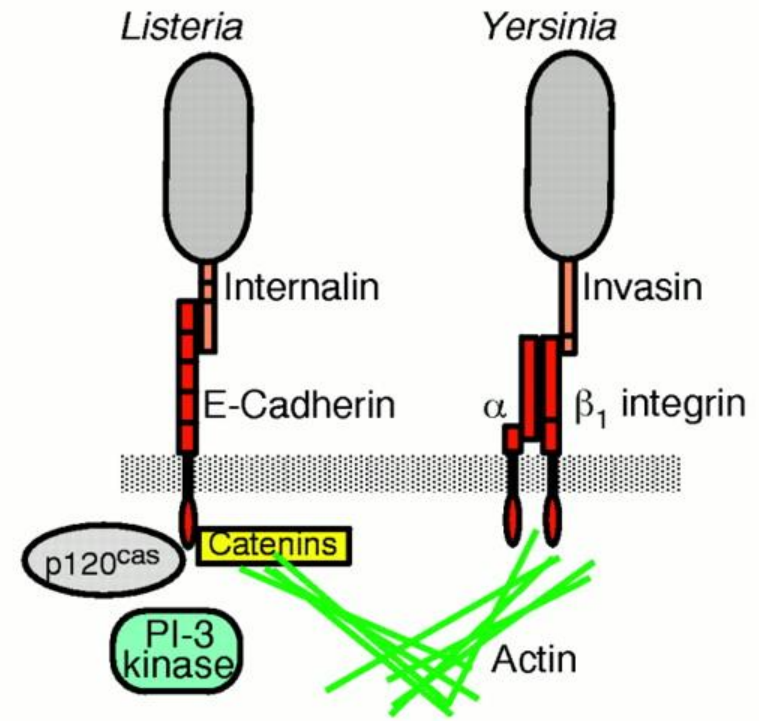
- ***Yersinia* spp., *Salmonella* spp. и *Shigella* spp.** осуществляют инвазию кишечного эпителия, основными "воротами" являются М-клетки.
- Одной из основных функций М-клеток является транспорт макромолекул и более крупных частиц из просвета кишечника в области подслизистого слоя

Инвазия

- Шигеллы мигрирует в подслизистый слой, в область лимфоидных фолликулов, где подвергается фагоцитозу мононуклеарными фагоцитами. Шигеллы вызывают апоптоз фагоцитов, вновь высвобождаются в подслизистый слой и могут проникать в интактные энтероциты через их базолатеральные мембраны.

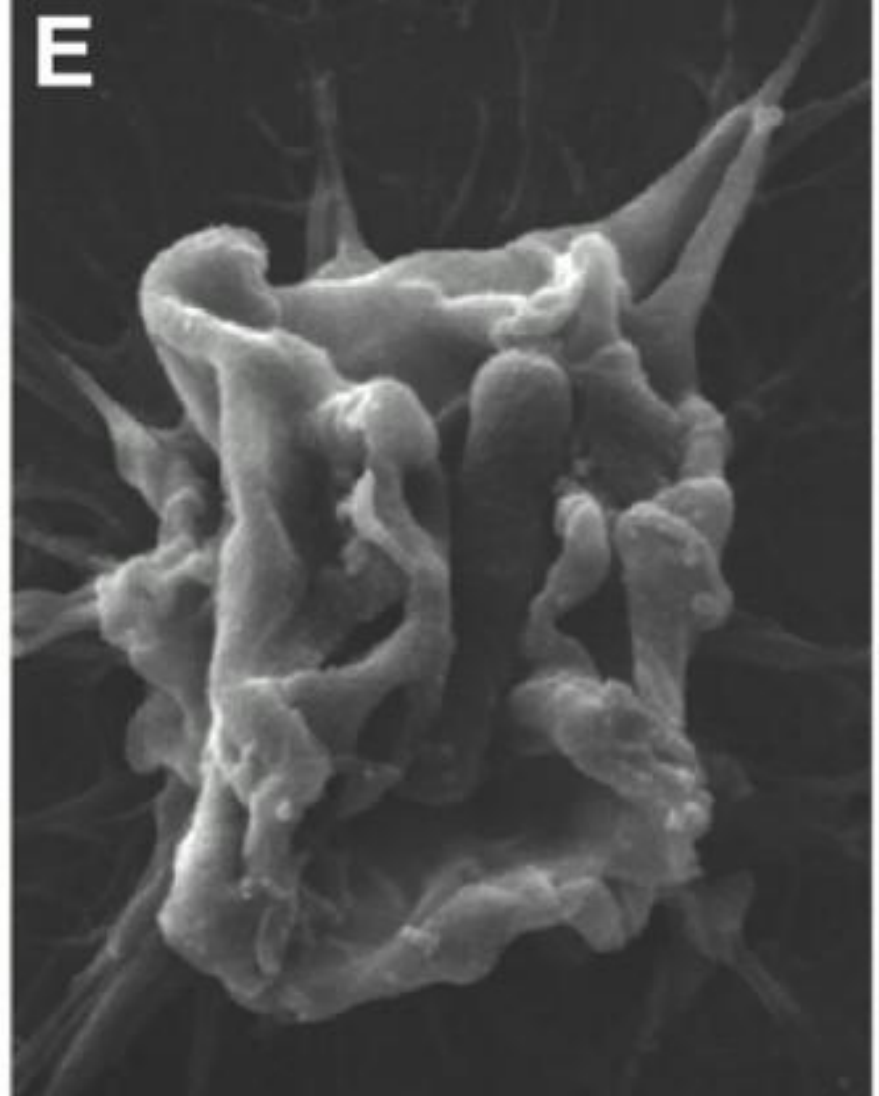
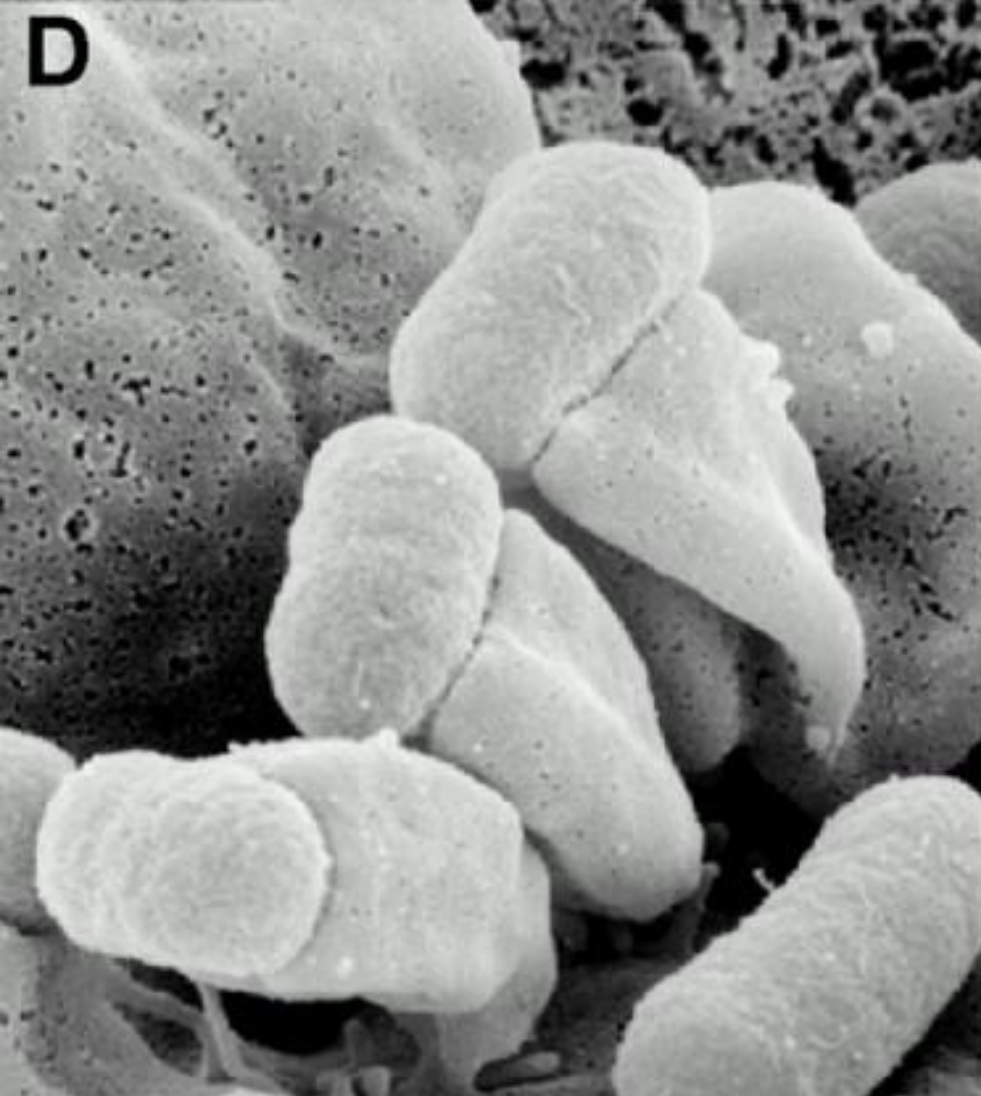


Trigger mechanism
Salmonella typhimurium
Shigella flexneri



Zipper mechanism
Listeria monocytogenes
Yersinia pseudotuberculosis

Механизм бактериальной инвазии у некоторых Грам-отрицательных бактерий



(D) Сканирующая электронная микрофотография энтеропатогенных *E. coli*, прикрепляющихся к опороподобным клеточным выростам на поверхности HeLa клеток. (E) Окружение *Shigella flexneri* цитоплазматическими выростами клеток (по типу ряби), во время вторжения бактерий в HeLa эпителиальные клетки.

- С образования биопленок начинается развитие любой инфекции.
- **Биопленки** -тонкий слой микроорганизмов с секретированными ими полимерами, который адгезирован к органической или неорганической поверхности.
- Микроорганизмы, входящие в состав биопленки, существуют в двух формах: фиксированной к поверхности, и планктонной, свободноплавающей, являющейся субстратом распространения инфекции из её первичного локуса.
- В состав поверхностной оболочки и матрикса биопленок входят белки, полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК)

Биопленки

- Это основной фенотип почти всех бактерий в естественных условиях обитания, как во внешней среде, так и в организме человека при патологии.
- Биопленки предоставляют защиту от факторов внешней среды и могут включать микроорганизмы разных царств (например, бактерии и грибы).
- Среди возбудителей, образующих биопленки, наибольшее клиническое значение имеют *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K. pneumoniae*, *Coagulase – negative staphylococcus(CNS)*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*

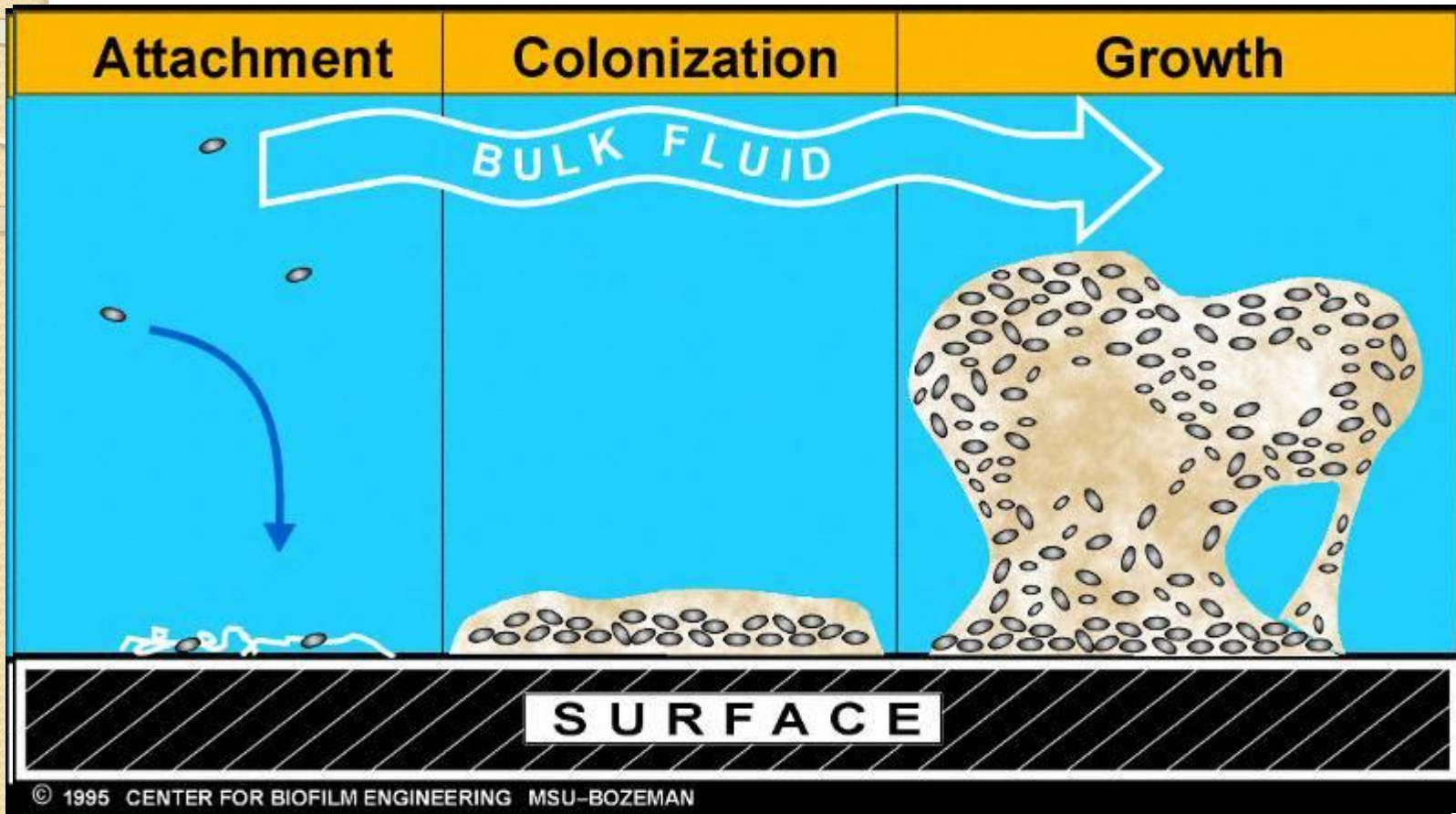
Биопленки

● **Существование бактерий в виде биопленок усиливает свою защиту от фагоцитоза, ультрафиолетового излучения, вирусов и дегидратации, а также от антибиотиков (выдерживать концентрации антибиотиков в 100-1000 раз больше, чем подавляющие планктонные клетки) и факторов иммунной защиты макроорганизма. Терапевтическое воздействие на биопленки может быть направлено на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности**

Адгезия микроорганизмов к имплантируемым устройствам.

- Ни один из используемых для создания имплантируемых устройств материалов не является биологически инертным. Микроорганизмы связываются с их поверхностями в результате неспецифической адгезии, происходят отложение белков макроорганизма, чаще всего фибрина, и формирование пленки, в составе которой присутствуют молекулы, являющиеся рецепторами для адгезинов микроорганизмов, отсутствуют факторы, противодействующие адгезии.

Формирование биопленок



- Колонизация (объекты окружающей среды, клапаны сердца, зубная эмаль и другое, катетеры,.....)
- Резистентность фагоцитозу
- Резистентность к антибиотикам

Факторы инвазии

- **Инвазия** – проникновение возбудителя через слизистые и соединительнотканые барьеры
- **Агрессия** – подавление естественной резистентности и адаптивного иммунитета.
- Действуют совместно.
- Инвазивностью и агрессивностью обладают многие поверхностные структуры бактериальной клетки (жгутики, поверхностные белки, липополисахарид клеточной стенки Грам-бактерий), а также ферменты секретируемые бактериями

Факторы инвазии

- **Инвазия-распространения микроорганизмов в межклеточных пространствах тканей организма хозяина и проникновения их внутрь его клеток.**
- **Факторы распространения -ряд ферментов продуцируемых бактериальными клетками. Большинство из них гидролазы.**

Факторы инвазии

- Гиалуронидаза – деполимеризует гиалуроновую кислоту, высокополимерное соединение, состоящий из остатков N - ацетилглюкозамина и D - глюкуроновой кислоты.
- Происходит разрыв гликозидной связи.
- Гиалуроновая кислота - основной компонент соединительной ткани, содержится в клеточных мембранах, межклеточном веществе, снижается вязкость.
- Продуцируют стафилококки,

Факторы инвазии

- **Нейраминидаза**- гидролизует гликозидные связи в гликопротеидах, ганглиозидах, отщепляет от них остатки сиаловых (нейраминовых кислот), которые состоят из остатков D-маннозамина и пировиноградной кислоты.
- **Сиаловые кислоты** входят в состав муцина, секреты слизистых, придает им вязкость, затрудняет продвижение микроорганизма к эпителиоцитам. Находятся на поверхности тканей, лейкоцитов.
- **Нейраминидаза**- разрушает муциновый барьер, снижается активность фагоцитоза
Вырабатывают стафилококки, стрептококки, холерные вибрионы, кластридии

Факторы инвазии и агрессии

- **Лецитиназа** – гидролизует лецитин (фосфоглицерид фосфатидилхолин) основной компонент мембран млекопитающих, разрушает липиды клеточных мембран.

Вырабатывают стафилококки, клостридии, бациллы, листерии.

Лецитиназная активность

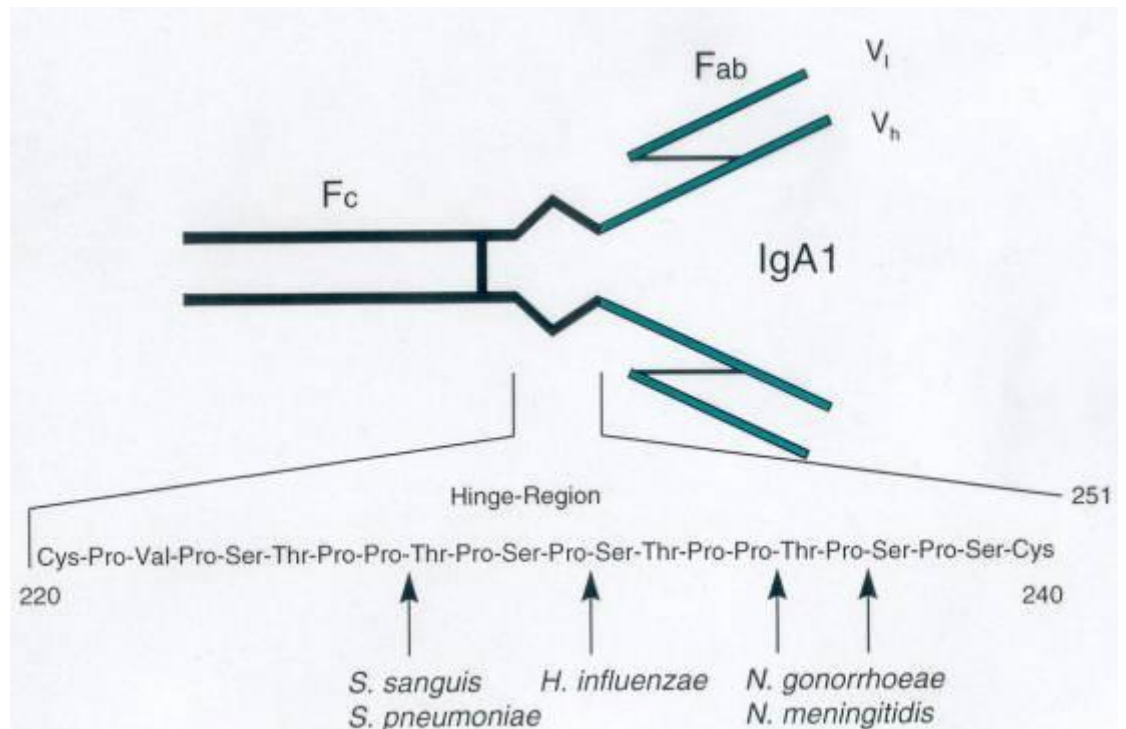
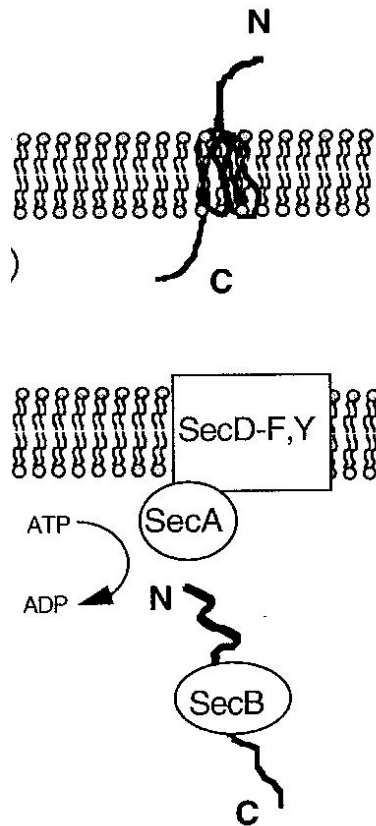


Протеолитические ферменты.

- Основной целью протеолитических ферментов, образуемых бактериями, являются сигнальные и эффекторные молекулы иммунной защиты
- Коагулаза катализирует гидролиз пептидных связей.
- К гидролазам относят фибринолизин
- Этот фермент способен растворять фибрин,
- Способствует генерализации инфекции.
- Протеазы- эластаза (эластин легочной ткани) желатиназа.
- Коллагеназы –коллаген сухожилий (содержит глицин).

IgA протеазы – гидролиз секреторных иммуноглобулинов

Neisseria meningitidis сериновая протеаза
Haemophilus spp. сериновая протеаза
Streptococcus spp. Zinc- протеаза



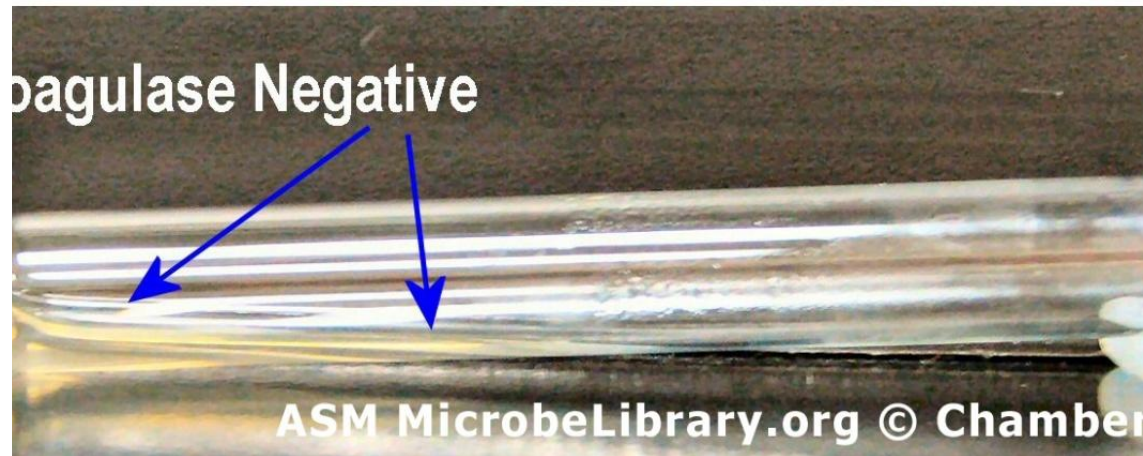
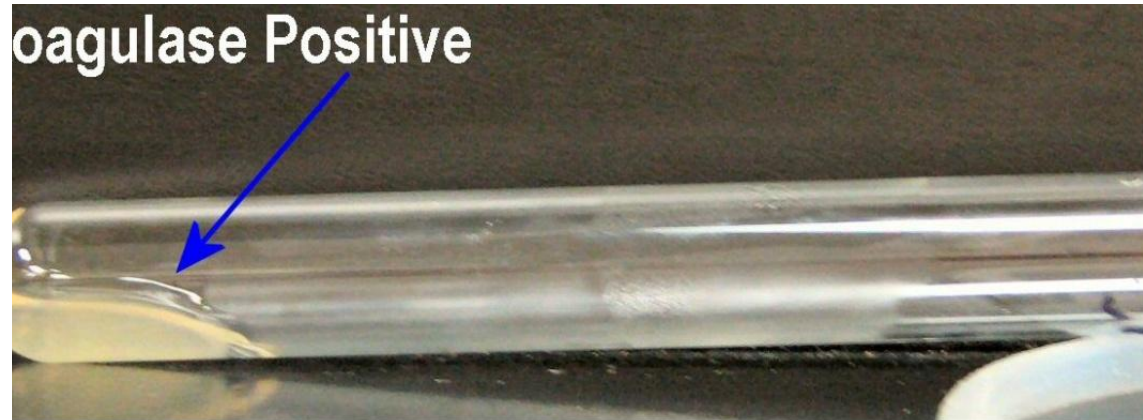
Ферменты.

- ДНК-аза – гидролиз молекул ДНК, разрыв фосфодиэфирных связей распад ДНК и РНК молекул на олигонуклеотиды и монопнуклеотиды
- снижается вязкость среды, способствует размножению микроорганизмов. Стафилококки, стрептококки.
- Плазмокоагулаза – переводит растворимый фибриноген в фибрин, вызывает свертывание плазмы крови. Вырабатывается в неактивном состоянии. Вырабатывается золотистыми стафилококками

Тест на ДНК-зу.



Тест на плазмокоагулазу



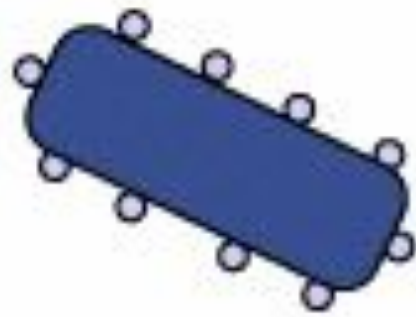
Ферменты

- Уреаза - распад мочевины, аммиак вызывает защелачивание среды, прямой токсический эффект. Токсичен для центральной нервной системы.
- Подавляет клеточное дыхание. Происходит восстановительное аминирование α -кетоглутаровой кислоты в митохондриях до глутаминовой кислоты, что приводит к удалению α -кетоглутаровой кислоты из цикла трикарбоновых кислот, подавлению клеточного дыхания.
Продуцируют бруцеллы, хеликобактеры.

- **Антифагоцитарные факторы**

Стадии фагоцитоза





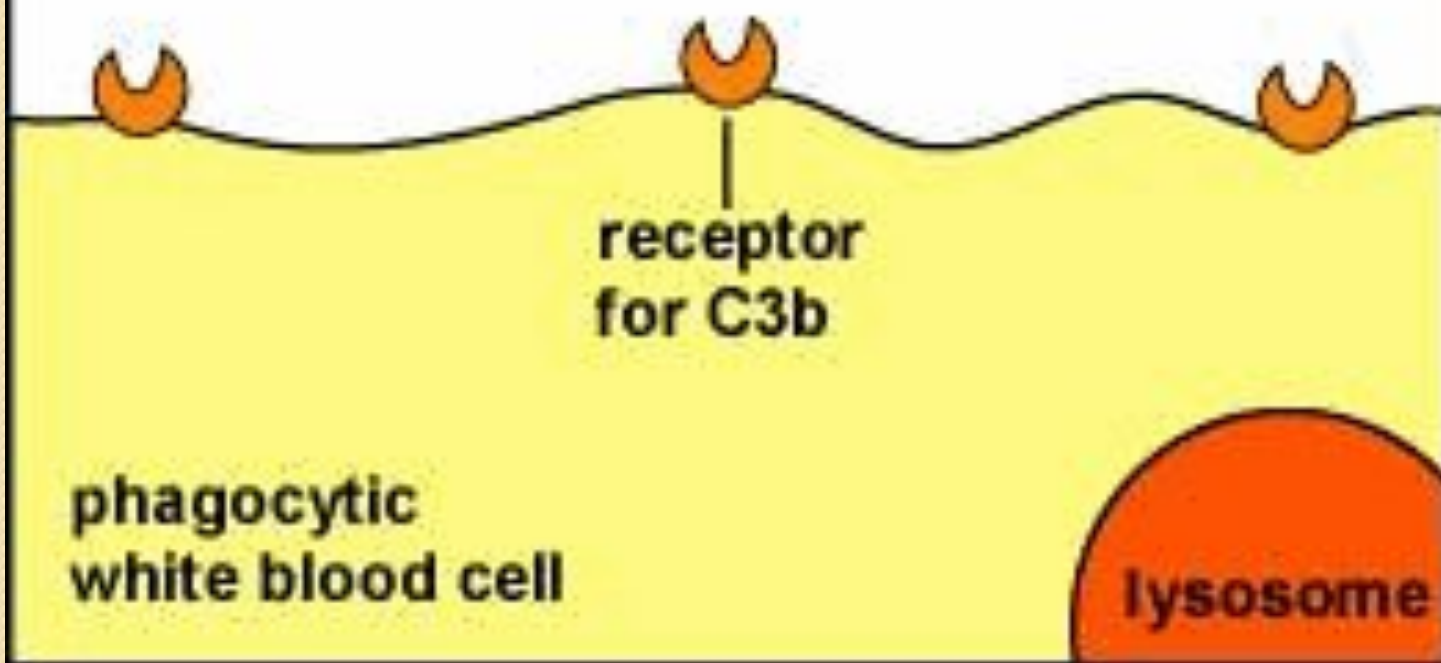
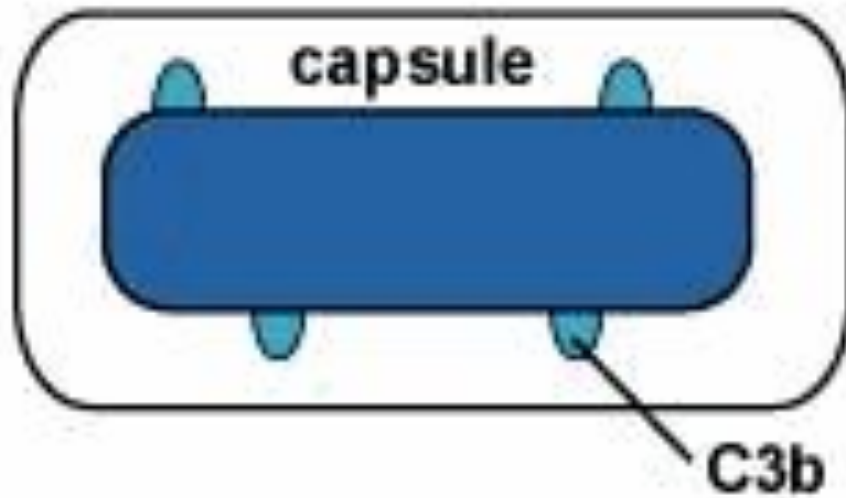
phagocyte

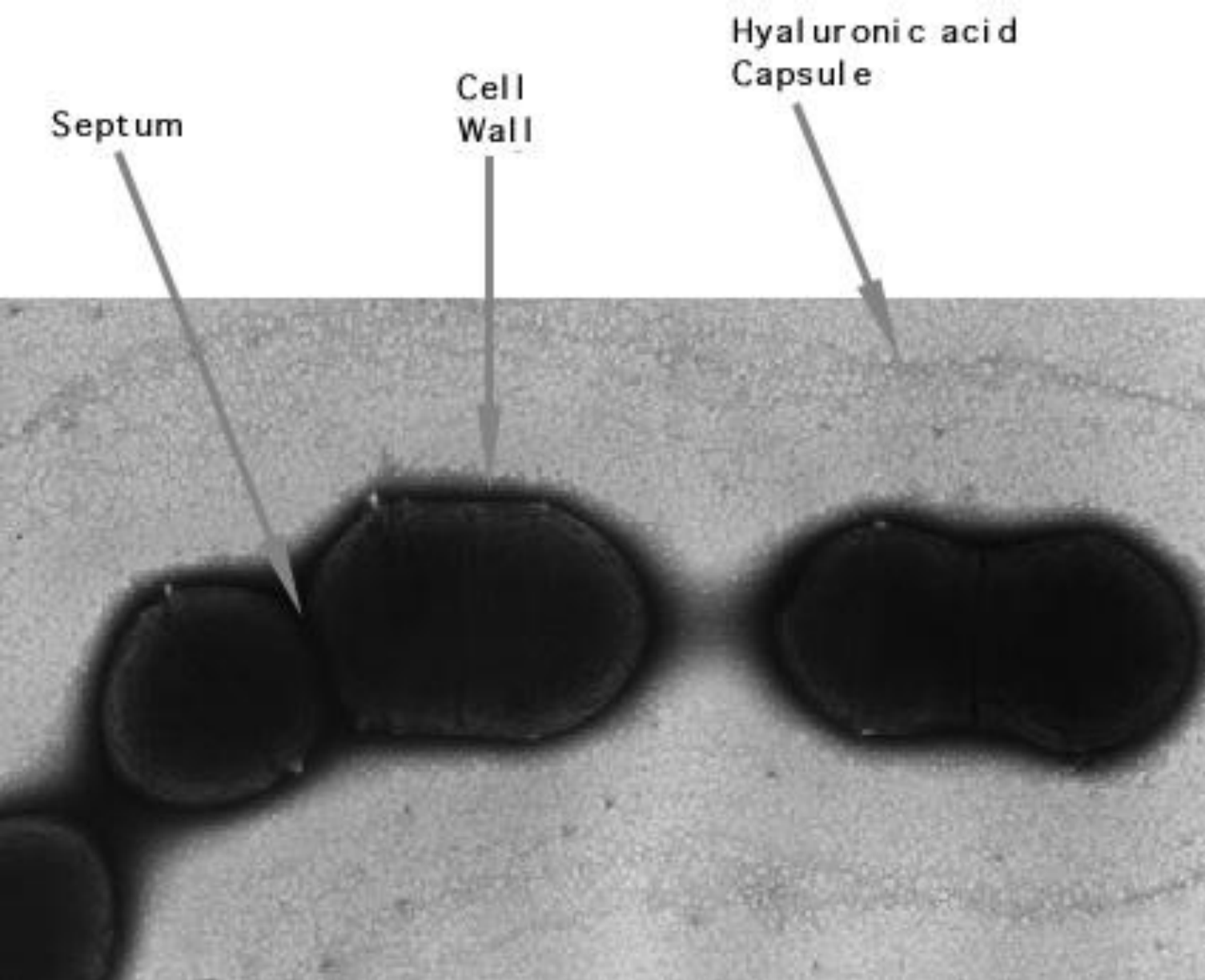
Антифагоцитарные факторы

- Имеют **поверхностную локализацию** – **капсулы, капсулоподобные структуры**
- **Не являются жизненно важными для бактериальной клетки**
- Имеют **макромолекулярную структуру**
- **Гидрофильны**

Антифагоцитарные факторы

- Защита от фагоцитоза может происходить на различных стадиях процесса:
- На стадии узнавания-поглощения
- Капсулы, капсулоподобный полисахарид
- М-протеин стрептококков, К-антиген грамотрицательных бактерий.
- У *Staphylococcus aureus* А-протеин и фермент плазмакоагулаза под действием которого вокруг клеток образуется фибриновый чехол, препятствующий распознаванию бактерий фагоцитами.

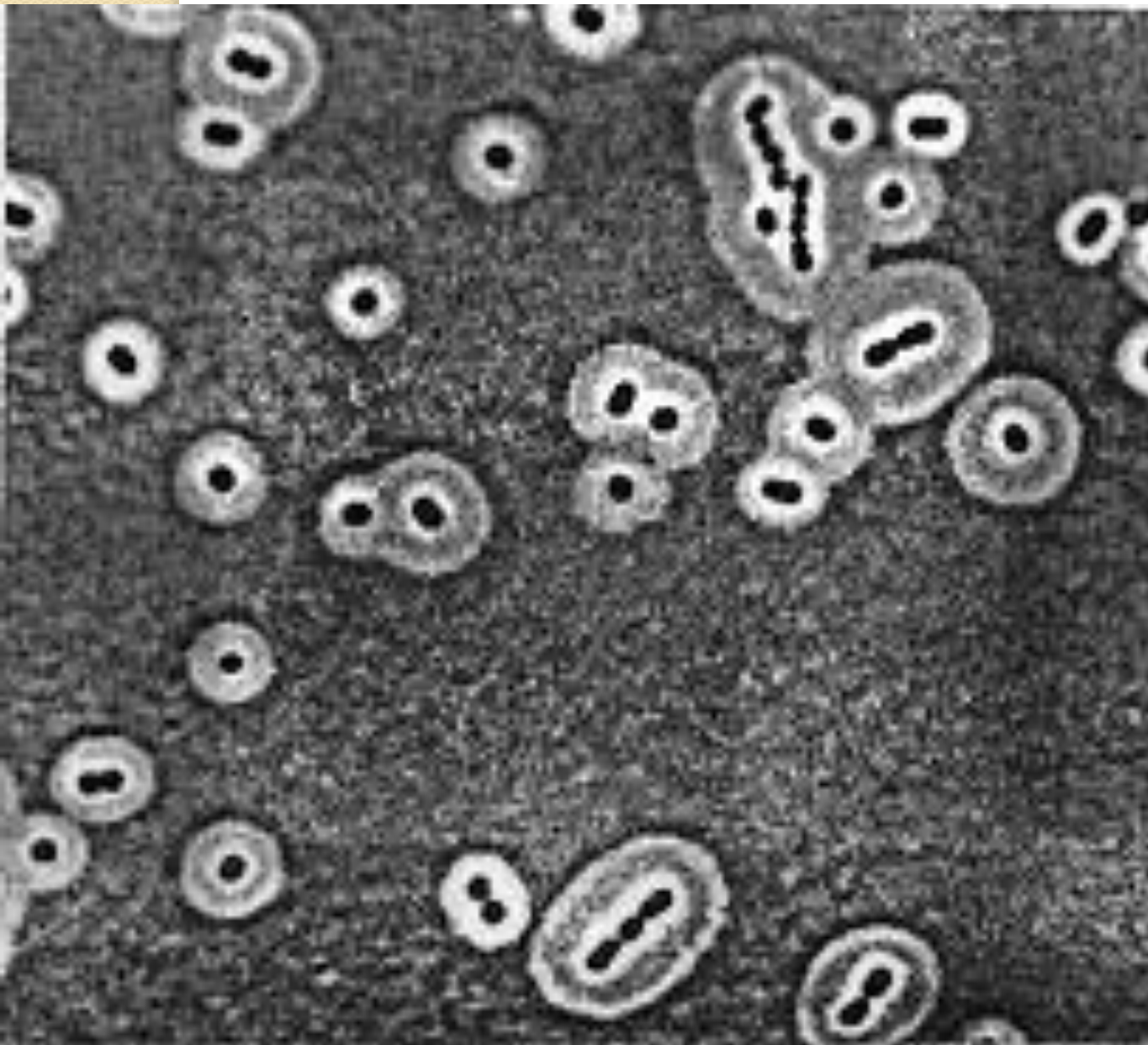




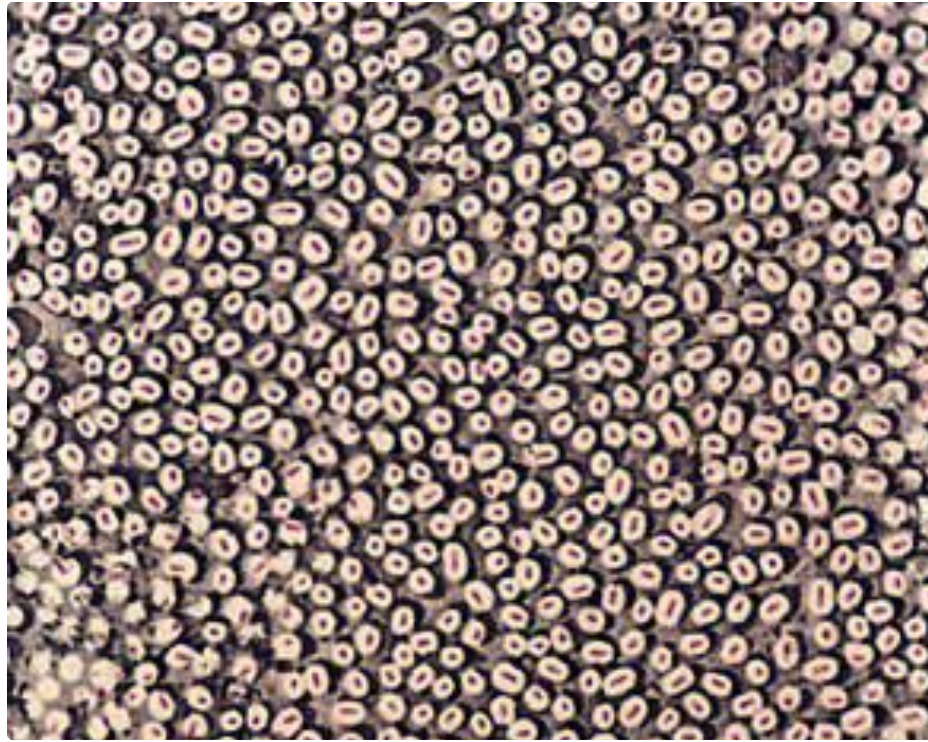
Число(фигура) 11. Негативное контрастирование *Streptococcus pyogenes* при электронной микроскопии (28,000X). Ореол вокруг цепочки клеток - капсула из гиалуриновой кислоты, которая окружает бактерии с внешней стороны. Также может быть замечена септа между делящейся парой клеток.



Колонии *Bacillus anthracis*. Рост слизистых или мукоидных бактериальных колоний - обычно свидетельствует о продукции капсул. В случае *B. anthracis*, капсула состоит из поли-D-глутамина. Капсула - существенный детерминант патогенности бактерий. На ранних стадиях колонизации и инфекции капсула защищает бактерии от антибактериальной активности иммунной и фагоцитарной систем.



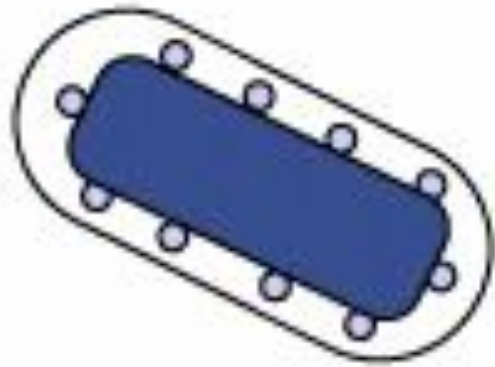
Бактериальные капсулы, контрастированные китайской тушью, рассматриваемые в световой микроскоп. Это - истинная капсула, обособленный слой полисахаридов, вокруг клеток. Иногда бактериальные клетки окружены более беспорядочно полисахаридным матриксом, называемым слизью или биопленкой.



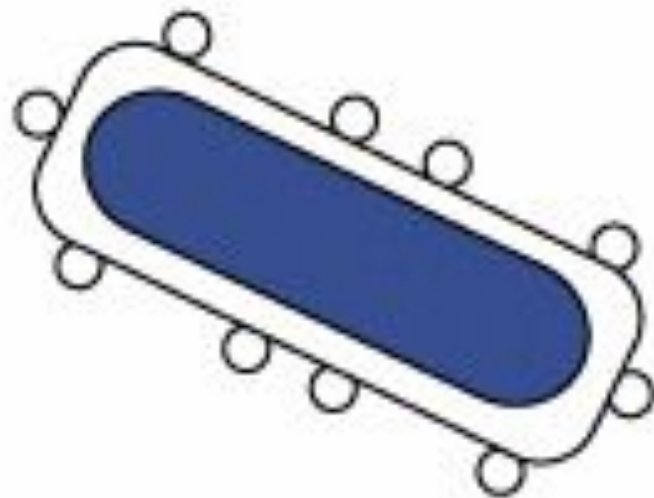
Капсула –метод Бурри-Гинса

**Антифагоцитарные
факторы**

Микроорганизм	Природа капсулы	Субъединицы капсульного полимера
<i>Acetobacter xylinum</i>	Целлюлоза	Глюкоза
<i>Azotobacter vinelandii</i>	Полиуронид	Глюкуроновая и маннуроновая кислоты
<i>Bac. anthracis</i>	Полипептид	D-Глутаминовая кислота
<i>Bac. licheniformis</i>		
Отдельные виды из семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	Многие типы сложных полисахаридов, колановая кислота	Галактоза, глюкоза, глюкуроновая кислота, ПВК, фукоза и др.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Сложный полисахарид	Галактоза, галактуроновая кислота, фукоза
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Глюкан (декстран)	Глюкоза
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Полиуронид или другие полисахариды	Глюкуроновая. Маннуроновая кислота
<i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Гиалуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин, глюкуроновая кислота
<i>Sterptococcus pneumoniae</i>	Многие типы сложных полимеров, например: Тип I Тип II	3-Дезоксигалактоза,
		галактуроновая кислота, глюкоза, глюкуроновая кислота
<i>Sterptococcus salivarius</i>	Фруктан (леван)	Фруктоза
<i>N. meningitidis</i>	Полисахарид	полимер N-ацетилманнозамина фосфата (группа A); полимер сиаловой кислоты (группа B и C)
<i>H. influenzae</i>	Полисахарид	Полирибозфосфат



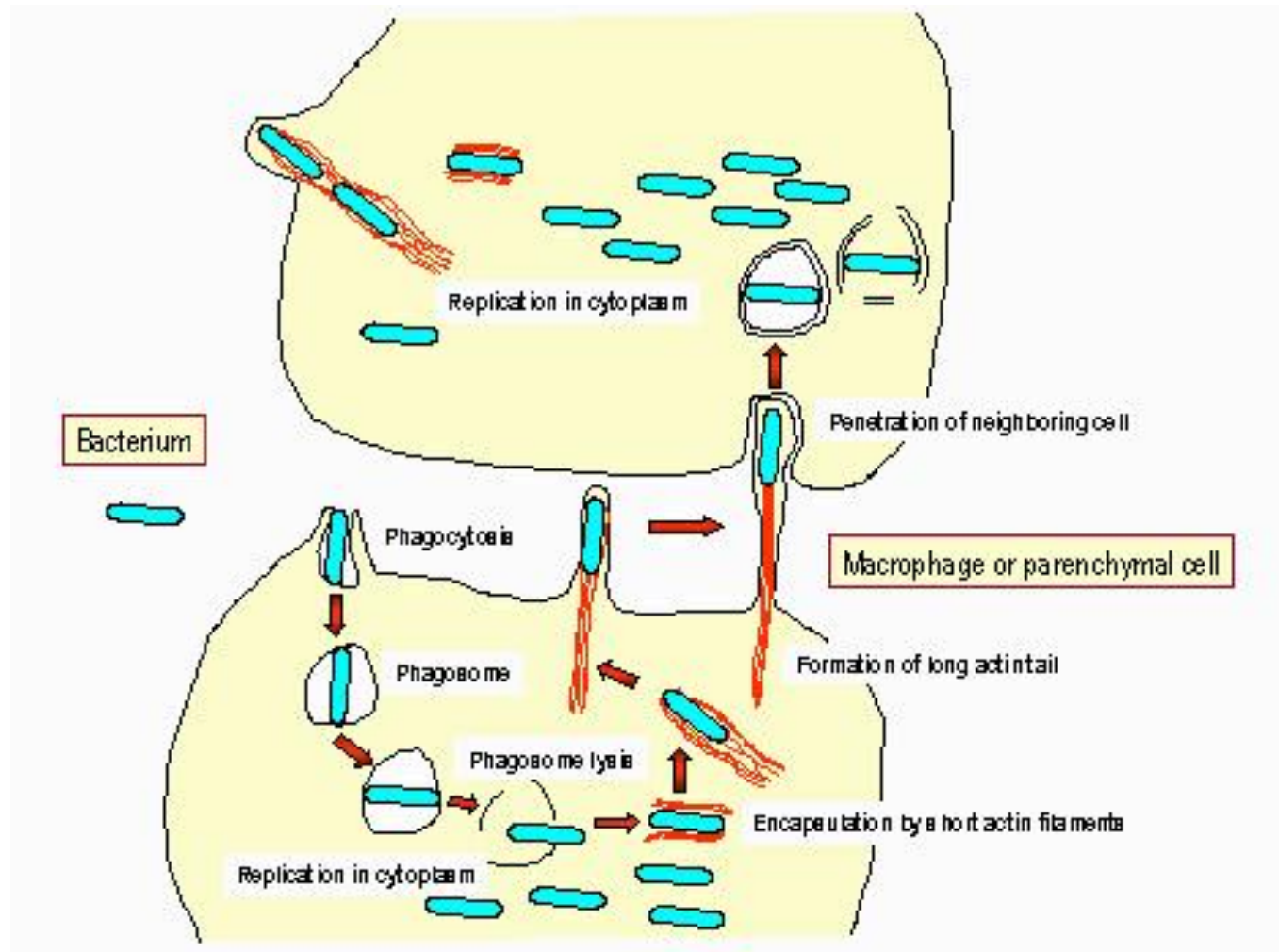
phagocyte



Антифагоцитарные факторы

- Выживание микробных клеток после поглощения фагоцитом.
- Препятствие слиянию фагосомы с лизосомой – корд-фактор микобактерий
- Подавление процессов закисления в фаголизосоме приводит к нарушению действия лизосомальных ферментов, гены локализованы в составе островка патогенности (SpI2), экспрессируются только после попадания микроорганизма внутрь фагоцитов. Разрушение мембраны фагосомы до слияния с лизосомой – листерии, риккетсии. В формировании поры в мембране фагосомы участвуют листериолизин и фосфолипазы.

Незавершенный фагоцитоз



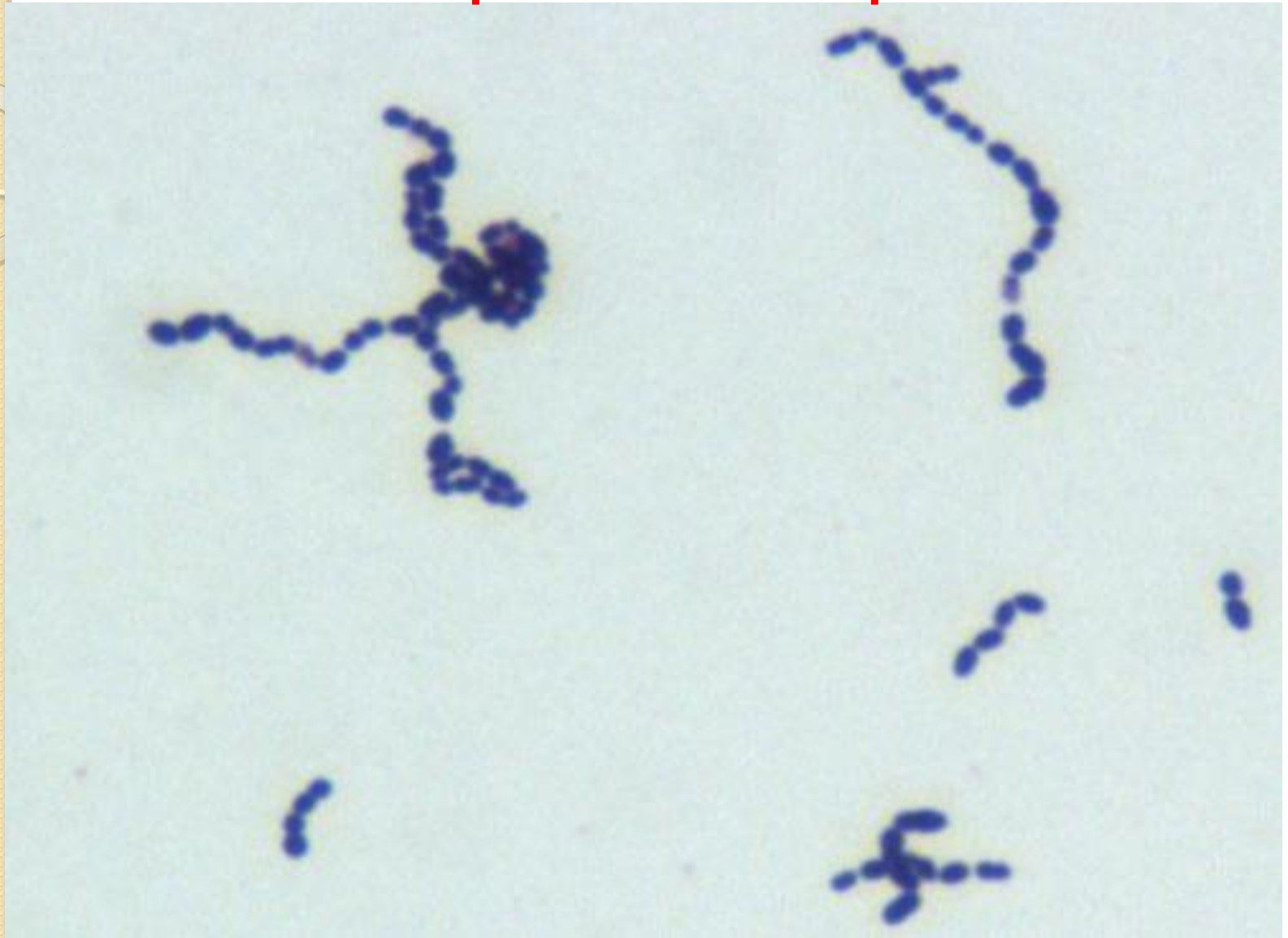
Инвазия нефагоцитирующих клеток

- **Активная инвазия клеток, не относящихся к фагоцитам, прежде всего эпителиальных: внутри таких клеток микроорганизмы не подвергаются никаким неблагоприятным воздействиям. Описанную стратегию используют сальмонеллы и шигеллы.**
- **Стафилококки, пиогенные стрептококки и микобактерии, проникают внутрь фагоцитов, используя рецепторы к компоненту. Фагоцитоз, опосредованный этими рецепторами, не приводит к выраженной активации бактерицидных систем фагоцитов.**

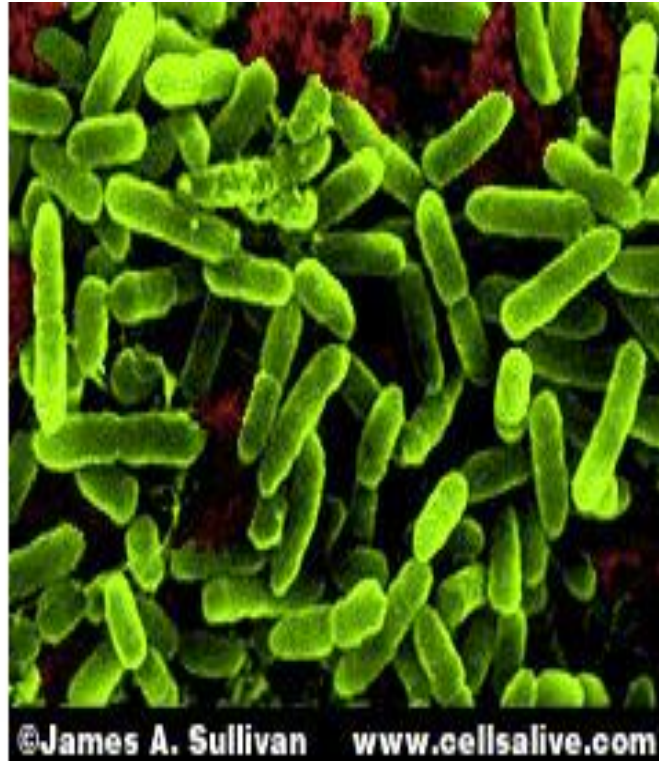
Уклонение от иммунного ответа

- **Вариабельность антигенных свойств**
- **Антигенная мимикрия**
- **Образование L-форм**
- **Экранирование антигенных детерминант с помощью капсул**

Streptococcus sp



Pseudomonas



©James A. Sullivan www.cellsalive.com



Pseudomonas aeruginosa



Бактериальные токсины

- **Оказывают непосредственное патологическое действие**
- **Экзотоксины (белковые токсины)– выделяются преимущественно в окружающую среду.**
- **Эндотоксины- связаны со структурой бактериальной клетки**

Бактериальные токсины

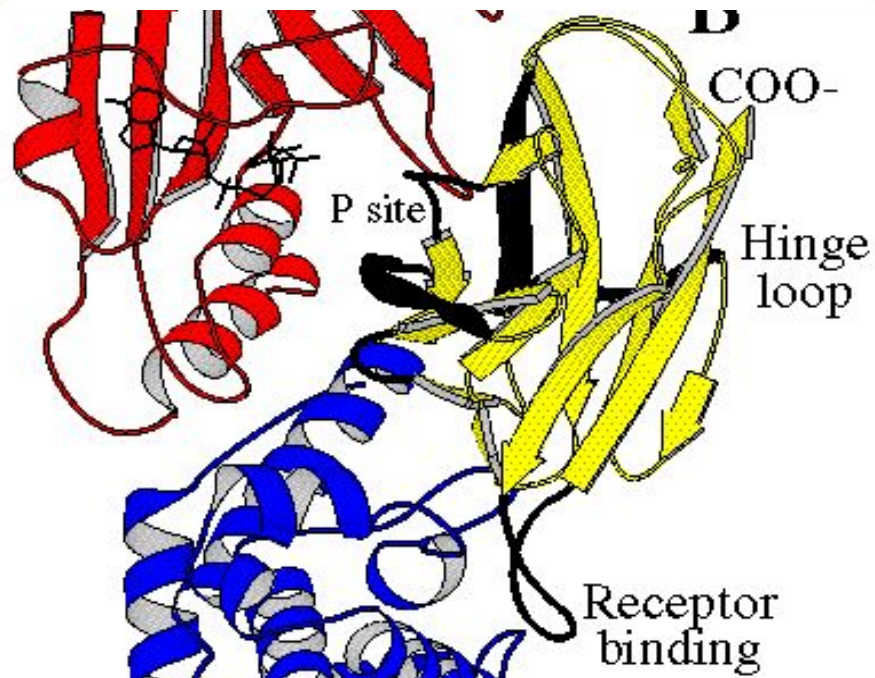
- **Характерные свойства белковых токсинов**
- **Токсичность**
- **Специфичность**
- **Термолабильность**
- **Иммуногенны-образуют анатоксины**

Бактериальные токсины

- **Простые** – полипептидная цепь
- **Сложные** – несколько связанных полипептидных цепей, соединенных между собой.
- Простые токсины вырабатываются в неактивной форме (протоксин) – активируются протеазами.
- Биологический смысл активации – образование бифункциональной системы субъединицы А и В.
- В- транспортную и рецепторную функцию
- А- обладает ферментативными свойствами, оказывает специфическое действие

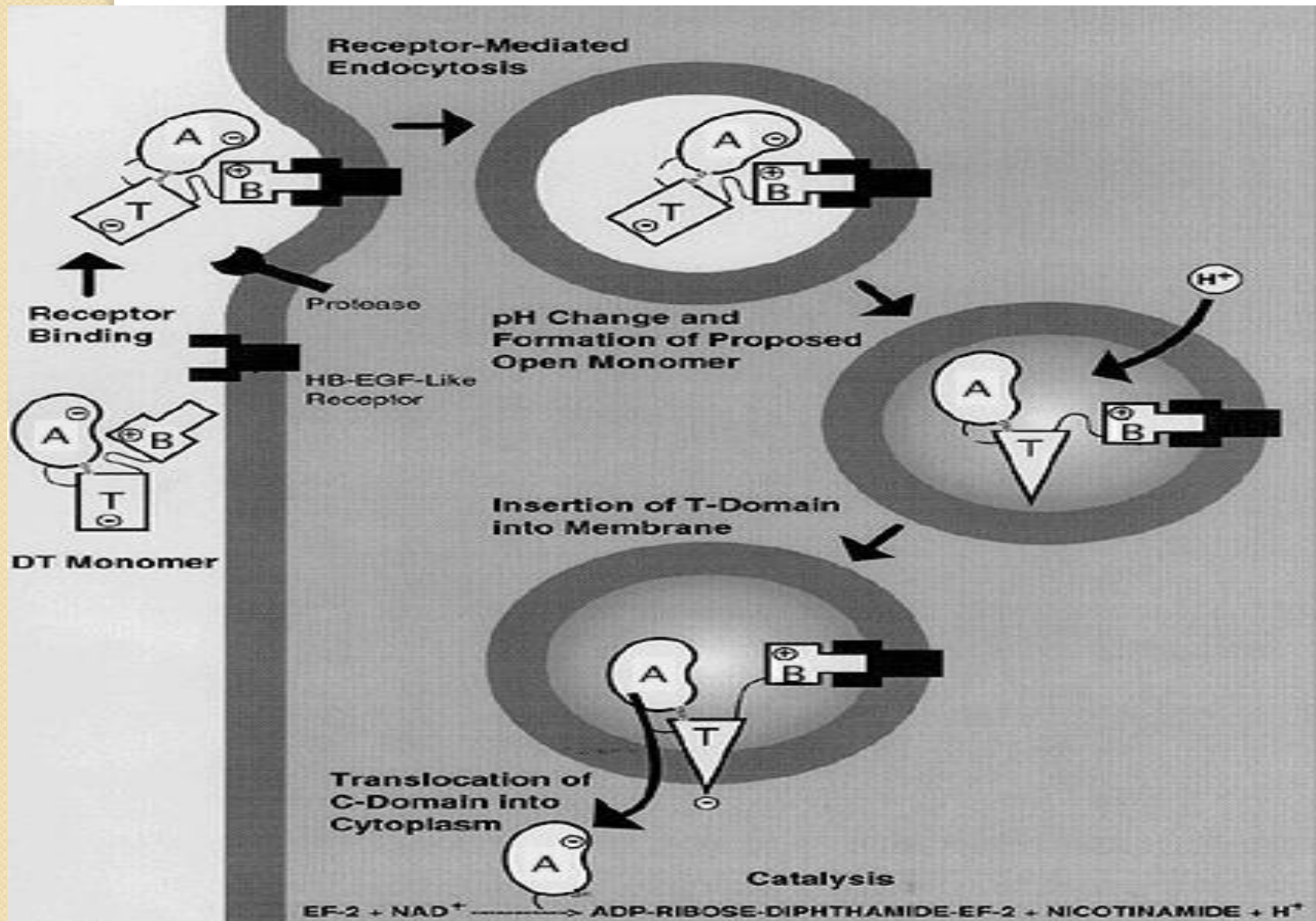
Классификация по механизму действия

- Ингибируют синтез белка- **цитотоксины**
- Повреждают клеточные **мембраны- мембранотоксины**
- Нарушают передачу сигналов – **функциональные блокаторы**
- **Токсины протеазы- функциональные блокаторы**
- **Токсины суперантигены - иммунотоксины**



**Механизм
действия токсинов
Нарушающие
синтез белка**

**Дифтерийный токсин – простои. Обладает
Рибозил-трансферазной активностью,
переносит ADF-рибозу
На мишень фактор элонгации,
трансферазу-2, нарушают элонгацию
полипептидных цепей**



Токсины, нарушающие синтез белка

- **Шига-токсин – Субъединица А, обладающая ферментативной активностью, действует как N-гликозидаза, отщепляя единичный адениновый остаток от 28S рибосомальной РНК.**
- **Вызывает ферментативное повреждение 28s рибосомальной РНК эпителиоцитов толстого кишечника, нарушается функционирование рибосом, факторы элонгации не могут связаться с рибосомами, нарушается синтез белка, клетка погибает.**

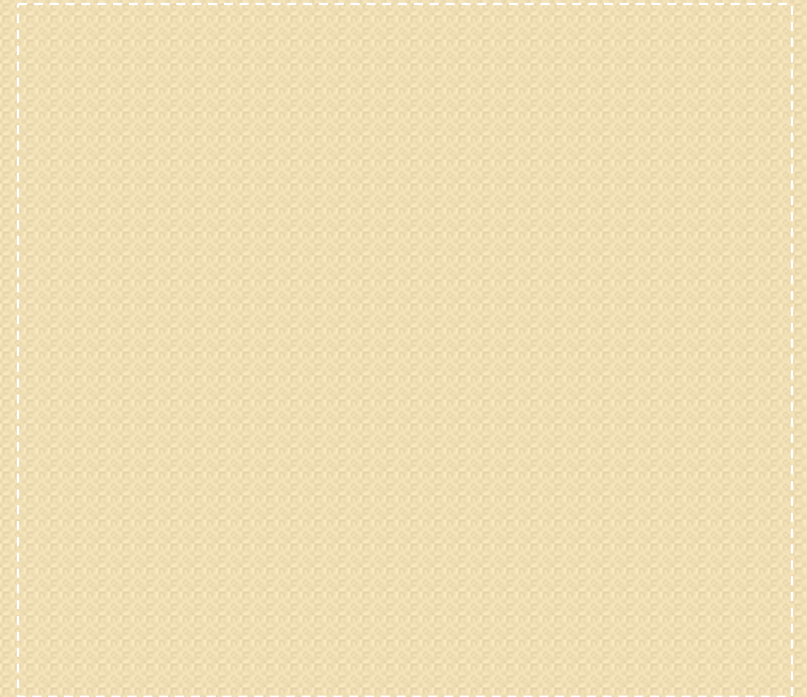
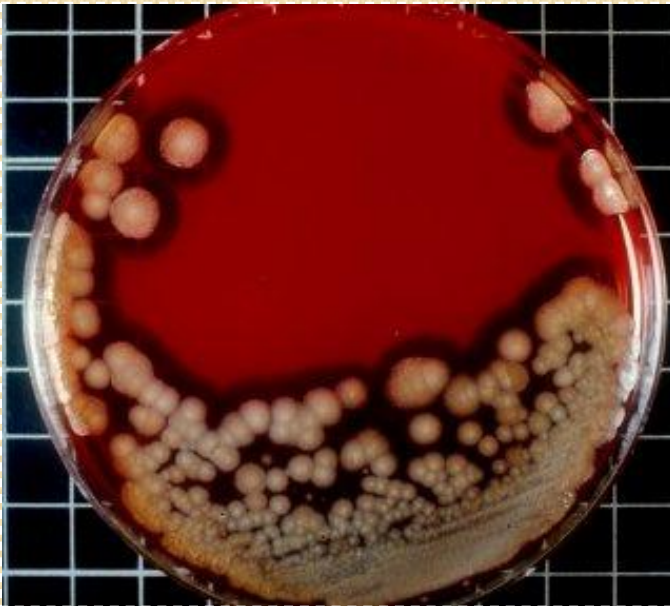
Порообразующие токсины.

- Бактериальные токсины, функционирующие посредством вставки в плазматическую мембрану хозяина и формирующие в ней трансмембранные поры, приводящие клетку к лизису.

Порообразующие-гемолизины и лейкоцидин.

Могут повреждать моноциты, тромбоциты. Альфа токсин стафилококков

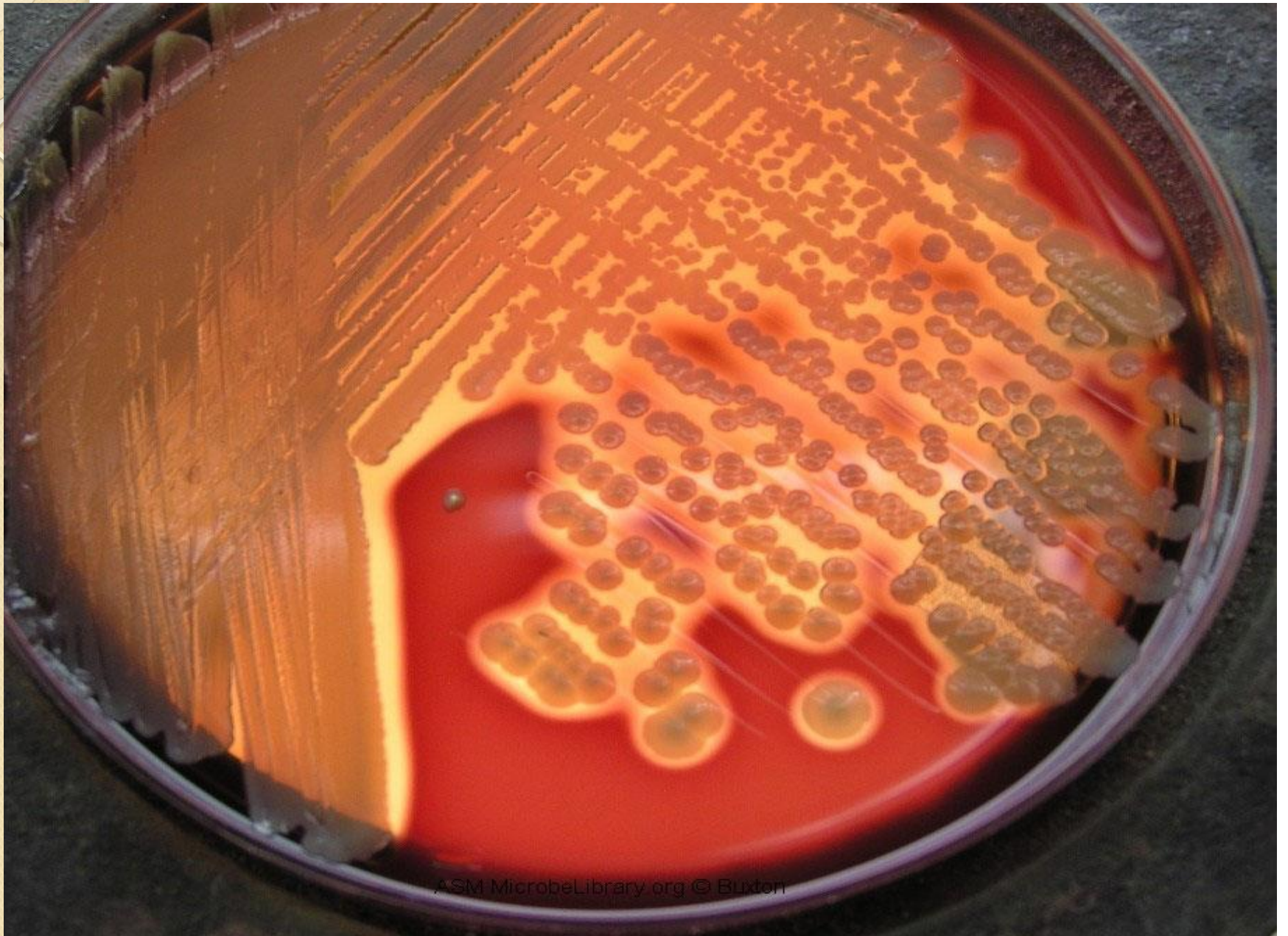
Нарушающие целостность мембран клеток с помощью ферментативного гидролиза фосфолипидов –фосфолипаза *S. perfringens*



Токсины, повреждающие клеточные мембраны.

Типы гемолиза на кровяном агаре





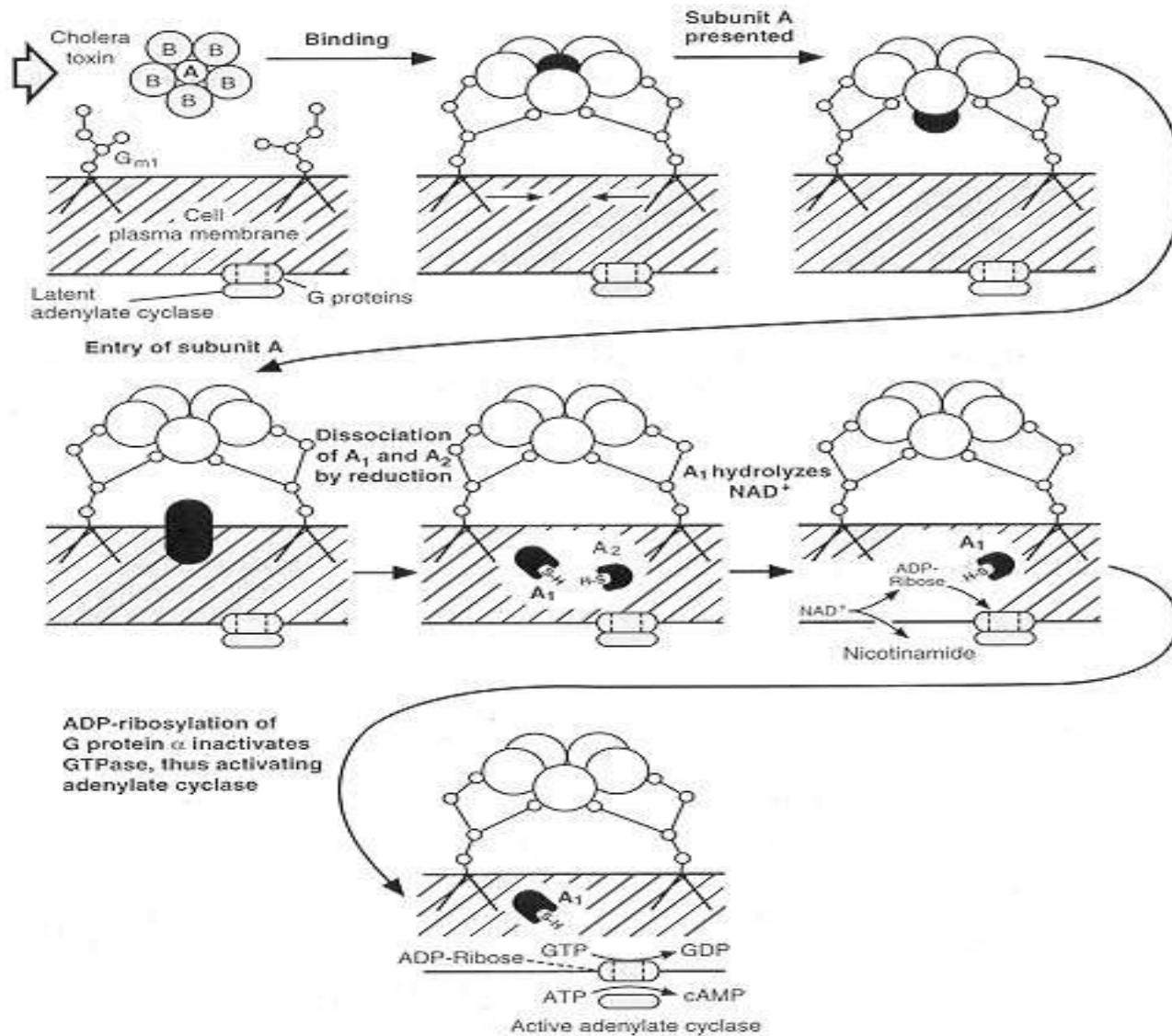
β -гемолитические стрептококки группы А
(*Streptococcus pyogenes*)



Функциональные блокаторы (активаторы путей метаболизма вторичных мессенджеров

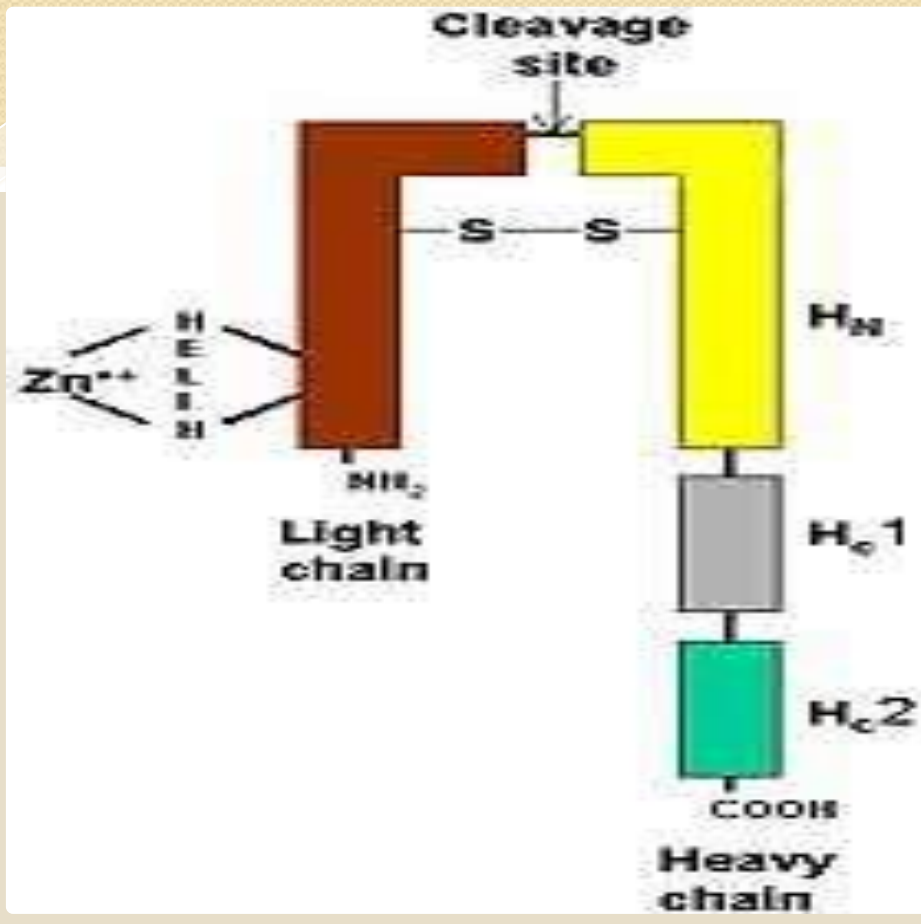
- **Нарушающие функцию аденилатциклазы –**
- **Холерный токсин – сложный токсин, состоит из субъединицы А и 5 субъединиц В, в виде кольца**
- **АІ обладает гликогидролазной и рибозилтрансферазной активностью.**
- **ADF-рибоза переносится на ГТФ**
- **Активируется аденилатциклаза, приводит к избыточному накоплению цАМФ**
- **Нарушается транспорт электролитов**
- **Избыток в кишечнике приводит к повышению осмотического давления в кишечнике, из клетки секретруется вода**

Холерный токсин



Нейротоксины *C.botulinum* (BoNT серотипов A vG) и *C.tetani* -протеазы

- Нейротоксины синтезируются в виде неактивных полипептидов с молекулярной массой до 150 кДа. Каждая активная молекула нейротоксина состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепочек, соединенных единичной бисульфидной связью. Тяжелая цепь содержит два домена: участок, ответственный за транслокацию токсина в N-концевой части, и область на C-конце, регулирующую связывание токсина с клеткой. Легкие цепочки содержат цинксвязывающие последовательности, для осуществления протеазной активности токсина, зависящей от ионов цинка.



Тетаноспазмин – столбнячный токсин, простой токсин

Для активации необходимо протеолитическое расщепление на легкую и тяжелые цепи

Клеточные мишени - группа белков, необходимых для соединения синаптических пузырьков с пресинаптическими плазматическими мембранами с последующим высвобождением нейромедиаторов

Нейротоксин

- Столбнячный токсин поражает два вида нейронов. Он связывается с рецепторами пресинаптической мембраны моторных нейронов, затем с помощью обратного везикулярного транспорта перемещается в спинной мозг, где внедряется в тормозные и вставочные нейроны.
- Расщепление везикулоассоциированного мембранного протеина и синаптобrevина в этих нейронах приводит к нарушению высвобождению глицина и гамма-аминомасляной кислоты, которые способны прекращать мышечное сокращение

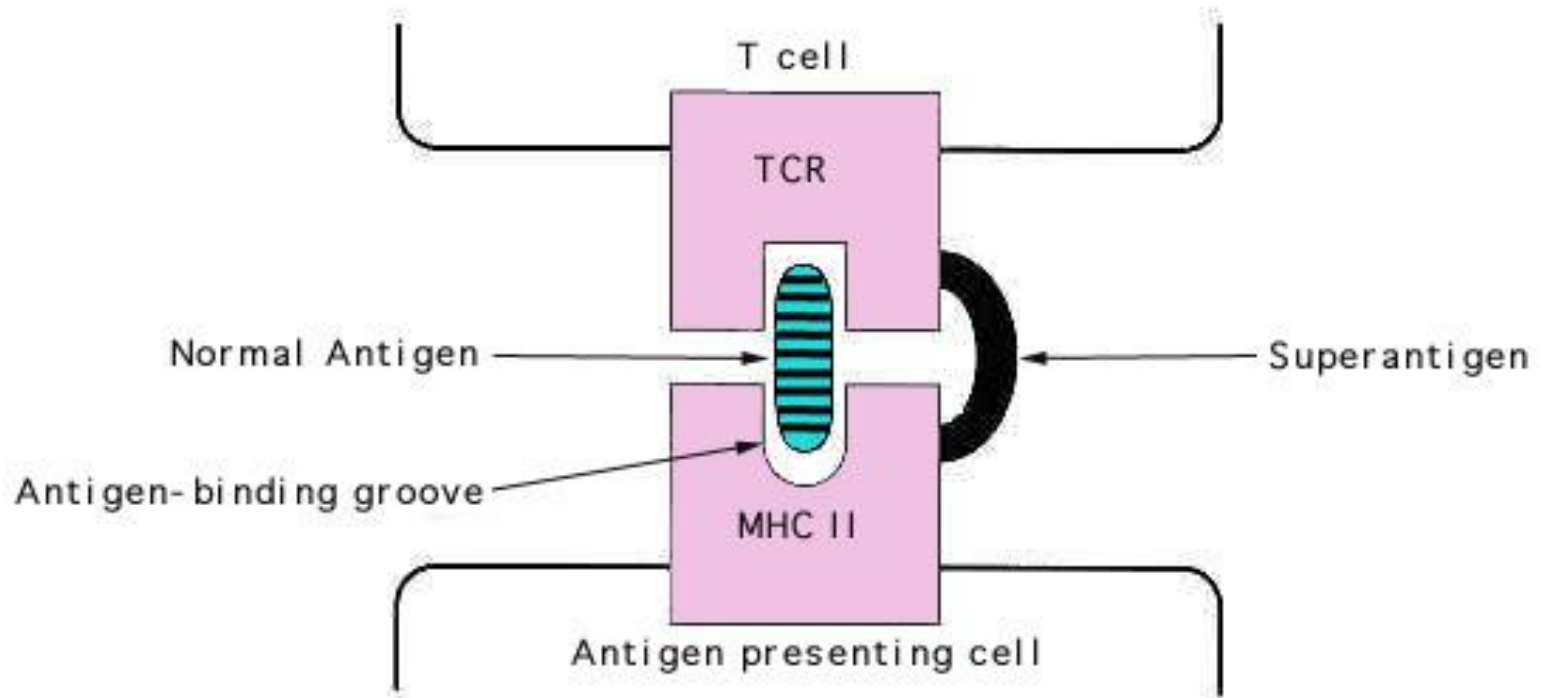
Протеолитические токсины нейротоксины

- Обладает протеазной активностью, разрушает белок синаптобrevин, блокирует систему торможения – судороги
- Ботулотоксин – действует как эндопротеаза, разрушает белки-мишени, нарушает секрецию ацетилхолина, блокада мотонейронов, вялые параличи.

Токсины-суперантигены, активаторы иммунного ответа

- **Иммностимулирующий потенциал токсинов является следствием их способности связывать различные участки белков главного комплекса гистосовместимости II типа, экспрессированных на поверхности антигенпрезентирующих клеток и Vбета-элементы на T-клеточном рецепторе.**
- **Связывание TSST-1 с Vбета2 приводит к массивной пролиферации более 20% периферических T-клеток.**
- **Следствием T-клеточной экспансии является массивное высвобождение цитокинов**
- **Цитокины вызывают гипотензию, высокую температуру и диффузные эритематозные высыпания**

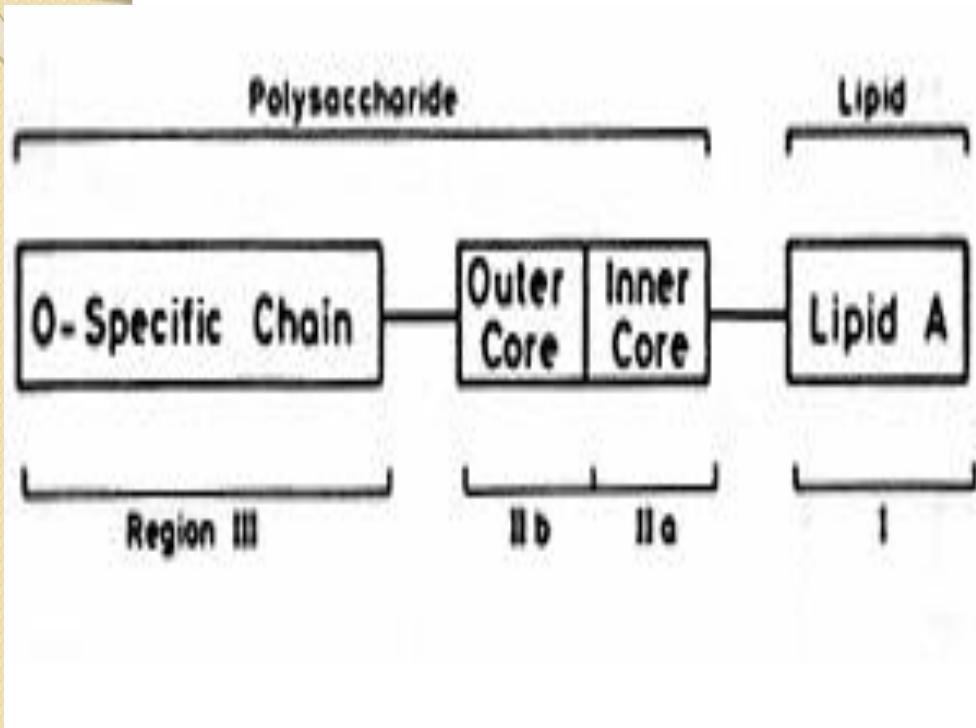
Токсины-суперантигены



ЭНДОТОКСИН

- **Сложный липополисахаридный комплекс, содержится в клеточной стенке грамотрицательных бактерий и выделяется в окружающую среду при лизисе бактерий. ЛПС включает 3 ковалентно-связанных компонента:**

ЭНДОТОКСИНЫ



- Липид А
- Центральный олигосахарид
- О-антиген

ЭНДОТОКСИНЫ

- **Эндотоксины не обладают специфичностью, термостабильны, менее токсичны, обладают слабой иммуногенностью .**