

**Παθογένεση  
Μικροοργανισμών-  
Τοξίνες**

## Παθογονικότητα και μολυσματικότητα

- **Μόλυνση** είναι η ανάπτυξη μικροοργανισμών που κανονικά δεν υπάρχουν στο εσωτερικό του ξενιστή.
- Αν η μόλυνση προκαλεί βλάβη, η όλη κατάσταση χαρακτηρίζεται ως **μολυσματική ασθένεια ή λοίμωξη**.
- Ο όρος **παθογένεση** αναφέρεται στην ικανότητα ενός μικροβίου να προκαλεί ασθένεια.
- Η παθογένεση είναι χαρακτηριστική ιδιότητα των ειδών και γι' αυτό έχει μεγάλη ταξινομική σημασία.
- Τα διάφορα στελέχη ενός μικροβιακού είδους μπορούν να ποικίλουν ως προς τον βαθμό σοβαρότητας της ασθένειας που προκαλούν (**δριμύτητα**).

- Έτσι είναι δυνατόν τα διάφορα στελέχη να είναι:

1. Έντονα δριμύ,

2. Ασθενώς δριμύ, και

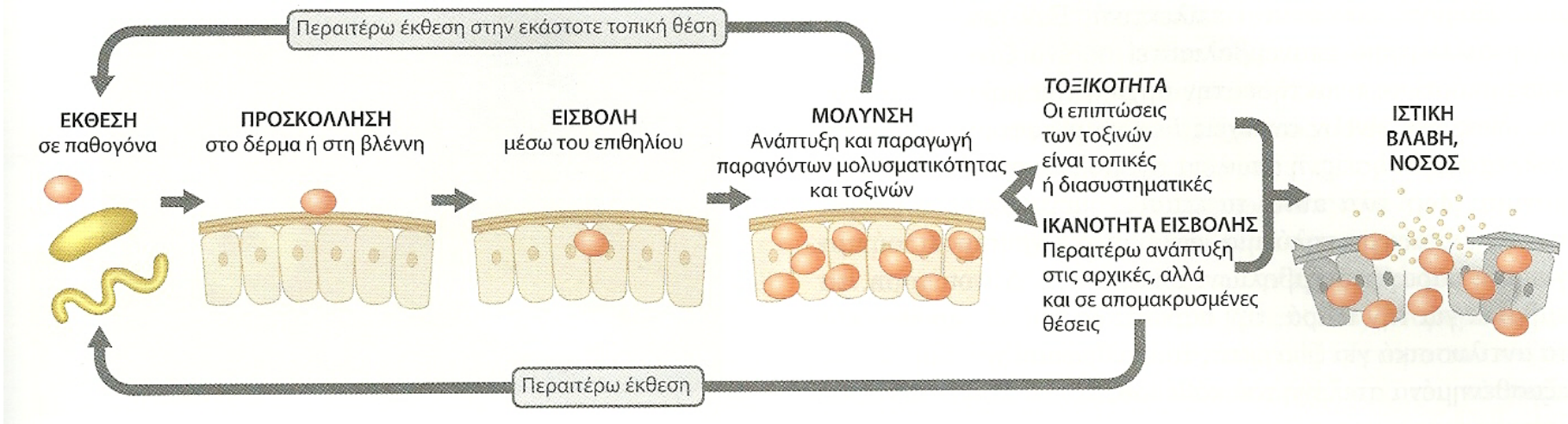
3. Καθόλου δριμύ.

- Η δριμύτητα ενός στελέχους καθορίζεται από 2 παράγοντες:

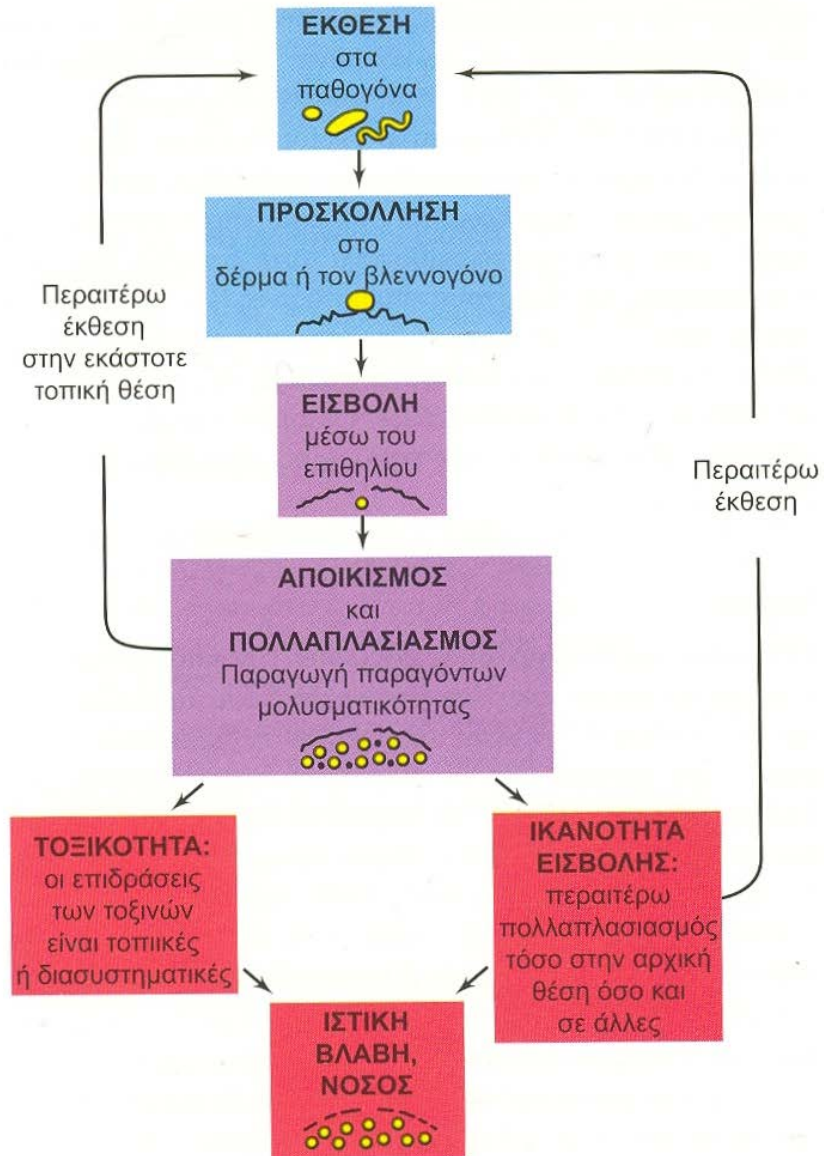
1. Την **διεισδυτικότητα**, που είναι η ικανότητα του μικροοργανισμού να πολλαπλασιάζεται στους διάφορους ιστούς του ξενιστή, και

2. Την **τοξικότητα**, που είναι η ικανότητα του μικροοργανισμού να παράγει τοξίνες.

- Σε ορισμένους παθογόνους μικροοργανισμούς, η δριμύτητα καθορίζεται από την **υπερευαισθησία** ή **αλλεργία**, που είναι αποτέλεσμα ανοσοβιολογικής αντίδρασης του ξενιστή, ο οποίος είναι ευαισθητοποιημένος προηγουμένως έναντι κυτταρικού συστατικού του μικροοργανισμού.



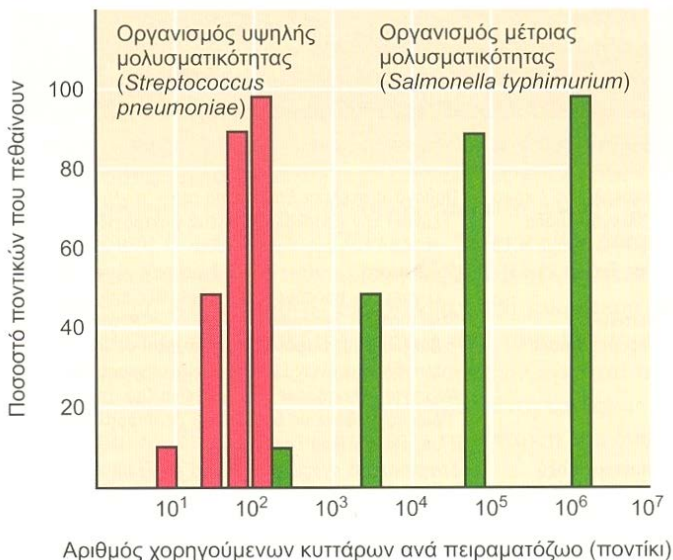
Σχ.324. Μικροβιακή παθογένεση.



Σχ.325. Μικροοργανισμοί και παθογένεση.

## Μολυσματικότητα

- **Μολυσματικότητα** ονομάζεται η σχετική ικανότητα ενός μικροοργανισμού να προκαλεί νόσο και είναι αποτέλεσμα μεταβολών που επέρχονται στον ξενιστή με διάφορους μηχανισμούς.
- Η μολυσματικότητα ενός παθογόνου προσδιορίζεται με πειραματικές μελέτες της  $LD_{50}$  (lethal dose<sub>50</sub>), δηλαδή εκείνη η δόση ενός μολυσματικού παράγοντα που θανατώνει το 50% των ζώων μιας ομάδας ελέγχου.
- Η  $LD_{50}$  των παθογόνων υψηλής μολυσματικότητας συνήθως δεν διαφέρει πολύ από το  $LD_{100}$ .



Σχ.326. Συγκριτικές διαφορές στην μικροβιακή μολυσματικότητα.

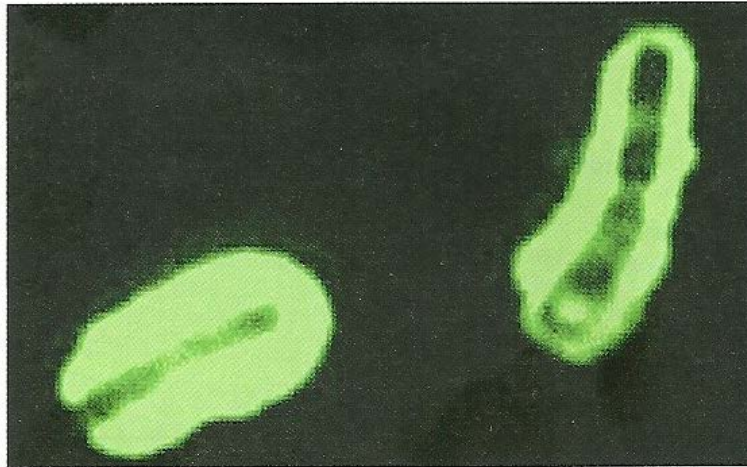
## Εξασθένηση

- Η μολυσματικότητα παθογόνων που διατηρούνται σε εργαστηριακές καλλιέργειες και δεν αναπτύσσονται σε ζώα είναι συχνά μειωμένη ή εκλείπει (**εξασθενημένοι μικροοργανισμοί**).
- Η εξασθένηση μπορεί να οφείλεται στην ταχύτερη ανάπτυξη στελεχών χαμηλότερης μολυσματικότητας, τα οποία ενδεχομένως ευνοούνται επιλεκτικά όταν οι καλλιεργητικές συνθήκες δεν είναι ιδανικές για το είδος.

## Προσκόλληση

- Τα βακτήρια και οι ιοί που προκαλούν λοιμώξεις συχνά προσκολλώνται εξειδικευμένα στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στην επιφάνεια του παθογόνου και στην επιφάνεια του ξενιστικού κυττάρου.
- Ένας λοιμογόνος μικροοργανισμός δεν προσκολλάται εξίσου καλά σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά επιλεκτικά μόνο σε περιοχές μέσω των οποίων κατορθώνει να εισβάλει στον ξενιστικό οργανισμό.
- Η κάψα, η βλενοστοιβάδα, και ο γλυκοκάλυκας συμβάλλουν στην προσκόλληση στα ξενιστικά κύτταρα, ενώ προστατεύουν τα βακτήρια από τους αμυντικούς μηχανισμούς.
- Π.χ. η πολυσακχαριτική κάψα είναι απαραίτητος μολυσματικός παράγοντας για τον *Streptococcus pneumoniae* (τα στελέχη που δεν περιβάλλονται από κάψα ενδοκυτταρώνονται από φαγοκύτταρα).



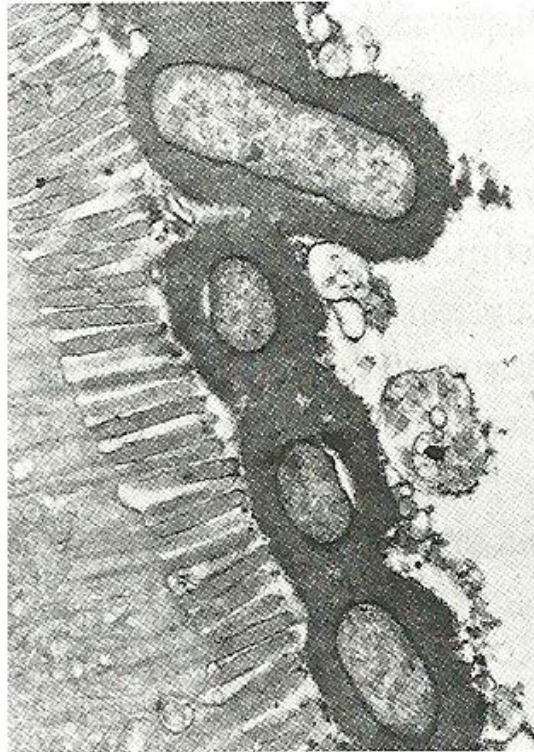


(α)



(β)

Σχ.327. *Bacillus anthracis* και κάψουλα (πολυμερές *D*-γλουταμινικού οξέος). (α) Φθορίζουσα χρώση κάψουλας του *B. anthracis*. (β) *B. anthracis* σε άγαρ.



J. W. Costerton

(a)

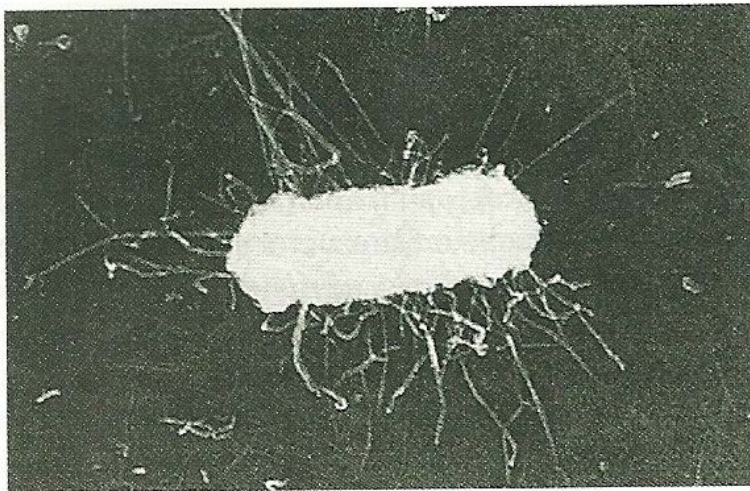


E. T. Nelson, J. D. Clements, and R. A. Finkelstein

(β)

Σχ.328. Προσκόλληση παθογόνων στις εντερικές μικρολάχνες. (α) Εντεροπαθογόνα *E. coli*.  
(β) *V. cholerae* (δεν έχει κάψουλα).

- Πρωτεϊνικές δομές, κροσσοί, και τριχίδια ενίοτε συμμετέχουν στη διαδικασία προσκόλλησης.
- Η *Neisseria gonorrhoeae* προσκολλάται πολύ πιο ισχυρά στο ουρογεννητικό επιθήλιο παρά σε οποιοδήποτε άλλο ιστό.
- Η προσκόλληση γίνεται μέσω μιας ειδικής επιφανειακής πρωτεΐνης (Opa) την οποία δεσμεύουν εξειδικευμένα τα κύτταρα του ξενιστή μέσω της πρωτεΐνης CD66.



Σχ.329. Κροσσοί σε *E. coli*.

# Εισβολή, μόλυνση, και παράγοντες μολυσματικότητας

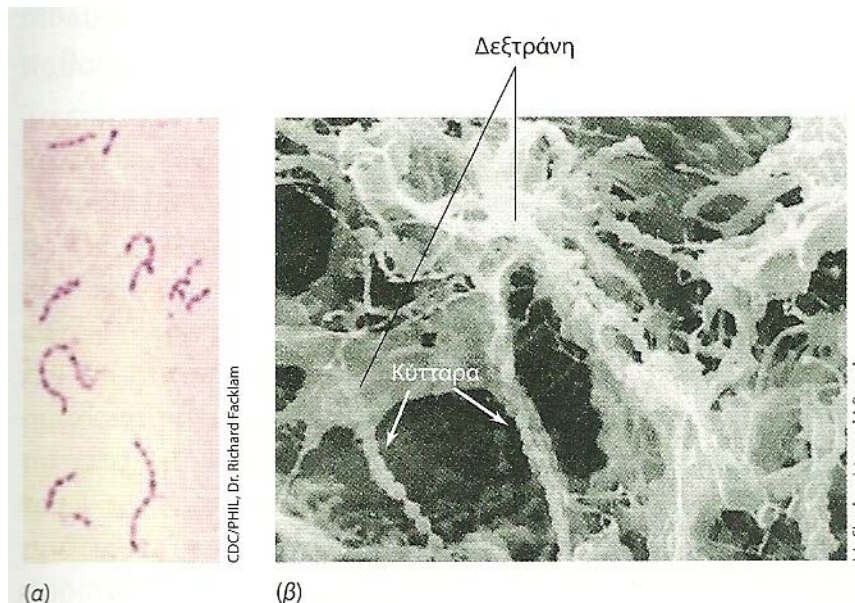
## Εισβολή

- Εισβολή είναι η ικανότητα ενός παθογόνου να εισέλθει σε ξενιστικά κύτταρα ή ιστούς, να εξαπλωθεί, και να προκαλέσει νόσο.
- Τα περισσότερα παθογόνα πρέπει να εισβάλλουν στο επιθήλιο για να προκαλέσουν λοίμωξη (ορισμένα οφείλουν την παθογένειά τους αποκλειστικά σε τοξίνες).
- Σημεία εισόδου είναι μικρές ασυνέχειες ή πληγές στο δέρμα ή στους βλεννογόνους αδένες.
- Πολλαπλασιασμός παθογόνων μπορεί να λάβει χώρα και σε ακέραιη βλεννογόνο μεμβράνη, π.χ. αν έχει μεταβληθεί η φυσιολογική χλωρίδα λόγω αντιβίωσης.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αρχική εγκατάσταση και ανάπτυξη των παθογόνων μπορεί να γίνει σε πολύ απομακρυσμένες θέσεις από το σημείο εισόδου (μετάβαση μέσω της κυκλοφορίας του αίματος).

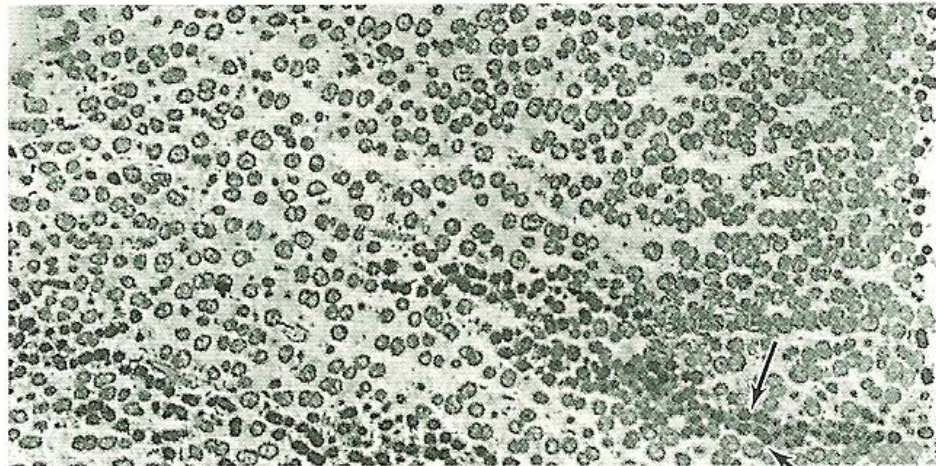
## Μόλυνση, προσκόλληση, και ασθένεια

- Συχνά, η εγκατάσταση ενός παθογόνου καθορίζεται από την περιορισμένη διαθεσιμότητα ιχνοστοιχείων.
- Οι ζωικές πρωτεΐνες **τρανσφερρίνη** και **λακτοφερρίνη** δεσμεύουν ισχυρά τον σίδηρο και τον μεταφέρουν μέσω της κυκλοφορίας.
- Πολλά, όμως, βακτήρια παράγουν σιδηροχηλικές ενώσεις προκειμένου να ενισχυθεί η ικανότητα πρόσληψης σιδήρου, π.χ. η **αεροβακτήνη** που παράγεται από ορισμένα στελέχη *E. coli* (κωδικεύεται από το πλασμίδιο Col V) απομακρύνει με μεγάλη ευκολία τον σίδηρο από την τρανσφερρίνη.
- Οι στρεπτόκοκκοι γρήγορα αποικίζουν το γλυκοπρωτεϊνικό φιλμ της οδοντικής επιφάνειας.
- Ο *S. sobrinus* έχει συγγένεια με τις σιελογόνες γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται στις λείες επιφάνειες των δοντιών, ενώ ο *S. mutans* αναπτύσσεται σε ρωγμές και μικρές σχισμές παράγοντας δεξτράνη.

- Αμφότεροι παράγουν γαλακτικό οξύ που καταστρέφει το σμάλτο των δοντιών.
- Η εκτεταμένη βακτηριακή ανάπτυξη οδηγεί σε βιοϋμένιο (**οδοντική πλάκα**).
- Καθώς σχηματίζεται η πλάκα, εμφανίζονται νηματοειδή βακτήρια (*Fusobacterium*).
- Επιπλέον, εμφανίζονται σπειροχαίτες (*Borrelia*) και άλλα μικρόβια.
- Καθώς συσσωρεύεται η οδοντική πλάκα, τα οξέα (κυρίως γαλακτικό) της μικροβιακής πλάκας προκαλούν απασβέστωση του σμάλτου των δοντιών (**τερηδόνα**).

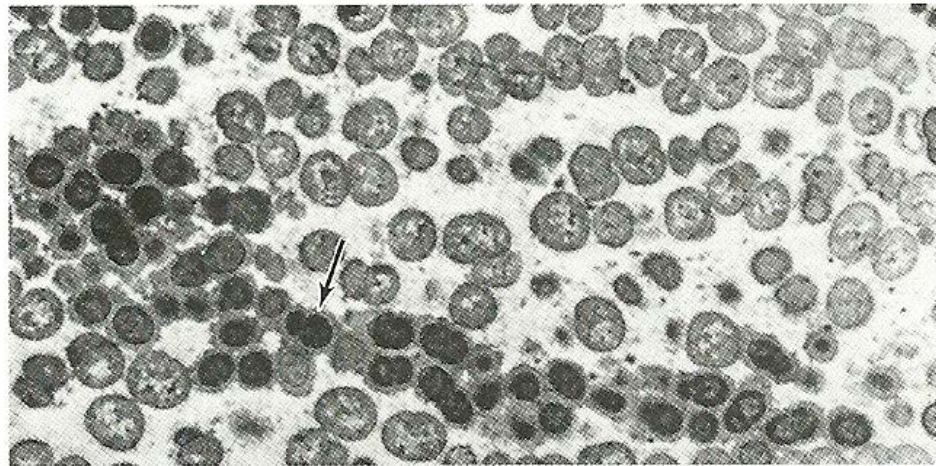


Σχ.330. (α) Κύτταρα *Streptococcus mutans*.  
 (β) Κύτταρα *S. mutans* σε πλέγμα δεξτράνης.



C. Lai, M.A. Listgarten, and B. Rosan

(a)



C. Lai, M.A. Listgarten, and B. Rosan

(β)

Σχ.331. Οδοντική πλάκα. (α) Κύτταρα *S. sobrinus* φαίνονται με τα μαύρα βέλη. (β) Η περιοχή με τα κύτταρα *S. sobrinus* φαίνεται με το μαύρο βέλος.

## Παράγοντες μολυσματικότητας

- Πολλά παθογόνα παράγουν **παράγοντες μολυσματικότητας** (συχνά ένζυμα) που ενισχύουν τη διεισδυτικότητα:
- Οι στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, και ορισμένα είδη του *Clostridium* παράγουν το ένζυμο **υαλουρονιδάση**, που διασπά το υαλουρονικό οξύ (πολυσακχαρίτη που λειτουργεί ως στερεωτικό υλικό στον χώρο μεταξύ των κυττάρων).
- Οι στρεπτόκοκκοι και οι σταφυλόκοκκοι παράγουν επίσης ποικιλία πρωτεασών, νουκλεασών, και πρωτεϊνών και αποπολυμερίζουν πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, και λιπίδια του ξενιστή.
- Ορισμένα είδη του *Clostridium* παράγουν κολλαγονάση (τοξίνη K), η οποία αποικοδομεί το υποστηρικτικό δίκτυο των ιστών που αποτελείται από κολλαγόνο.

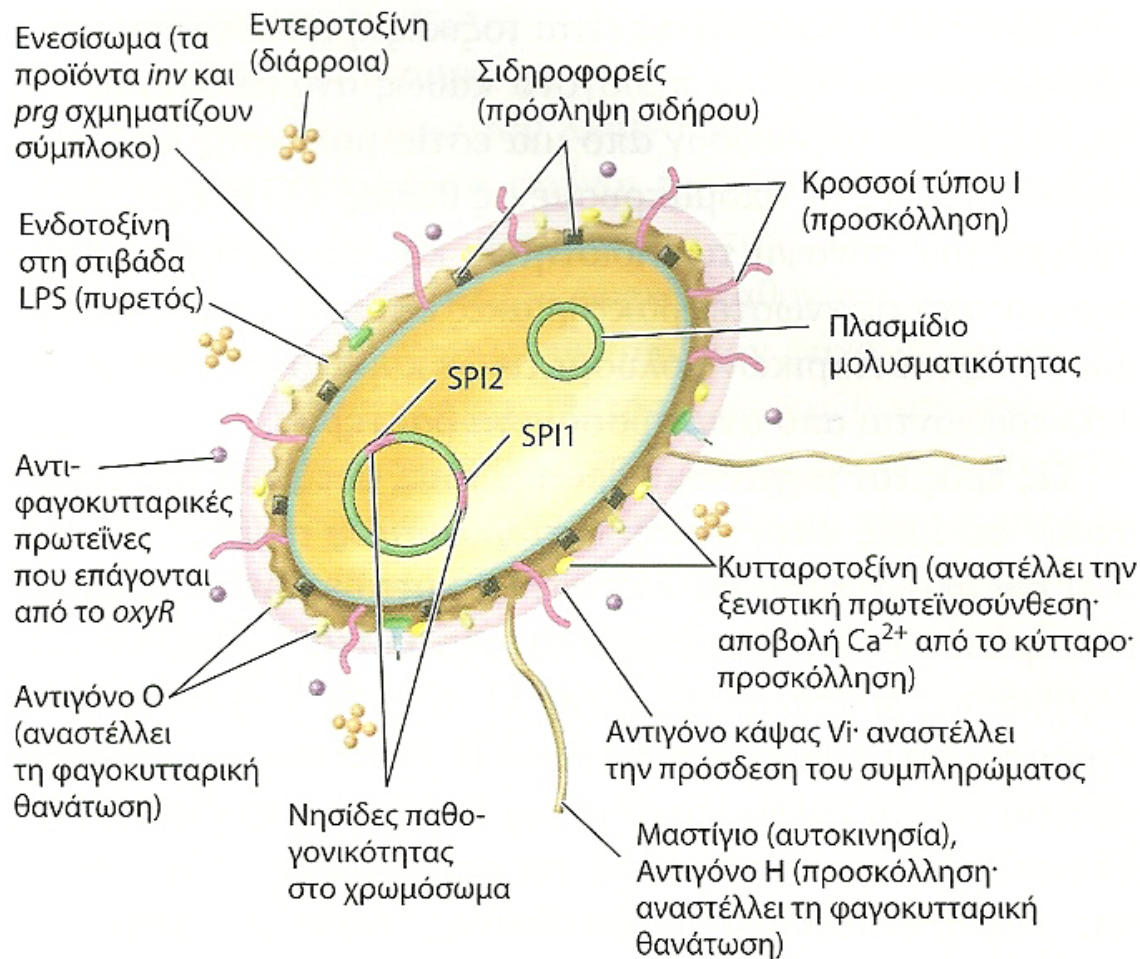


## Ινώδες, θρόμβοι, και μολυσματικότητα

- Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εισβολή ενός μικροβιακού παθογόνου στον ξενιστή αντιμετωπίζεται άμεσα με τον σχηματισμό θρόμβων ινώδους.
- Ο μηχανισμός της θρόμβωσης ενεργοποιείται από τον τραυματισμό του ιστού και έχει ως αποτέλεσμα την απομόνωση του παθογόνου και τον περιορισμό της λοίμωξης σε μια μικρή περιοχή του σώματος.
- Ορισμένοι μικροοργανισμοί παράγουν ινωδολυτικά ένζυμα που διασπούν τους θρόμβους, επιτρέποντας την περαιτέρω διασπορά της λοίμωξης (π.χ. παραγωγή στρεπτοκινάσης από *Streptococcus pyogenes*).
- Άλλοι μικροοργανισμοί παράγουν ένζυμα που ευνοούν τον σχηματισμό θρόμβων ινώδους.
- Έτσι, αδυνατούν μεν να εξαπλωθούν, αλλά διασφαλίζουν την προστασία τους από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (π.χ. παραγωγή του ενζύμου πήξης του αίματος από *Staphylococcus aureus*).

## Μολυσματικότητα του γένους *Salmonella*

- Τα είδη του γένους *Salmonella* κωδικοποιούν μεγάλο αριθμό παραγόντων μολυσματικότητας.
- Αρκετά γονίδια που κατευθύνουν τη διαδικασία εισβολής απαντούν ομαδοποιημένα στο χρωμόσωμα (**νησίδες παθογονικότητας**):
- Η **νησίδα παθογονικότητας I (SPI1)** είναι μια ομάδα γονιδίων 10 διαφορετικών πρωτεϊνών.
- Το γονίδιο ***invH*** κωδικεύει μια επιφανειακή πρωτεΐνη προσκόλλησης.
- Η ρυθμιστική πρωτεΐνη ***invJ*** ελέγχει τη συναρμολόγηση ενός εξειδικευμένου επιφανειακού προσαρτήματος (**ενεσίσωμα**), μέσω του οποίου πραγματοποιείται έγχυση τοξινών στο ξενιστικό κυτταρόπλασμα.
- Η **νησίδα παθογονικότητας SPI2** περιέχει γονίδια για την πρόκληση συστηματικής νόσου και αντίσταση στην άμυνα του ξενιστή.



Σχ.332. Παράγοντες που αυξάνουν την μολυσματικότητα της *Salmonella*.

## Εξωτοξίνες

- Οι **εξωτοξίνες** είναι πρωτεΐνες που απελευθερώνονται στον εξωκυτταρικό χώρο κατά την ανάπτυξη του οργανισμού και είναι δυνατόν να διασπαρούν και να προκαλέσουν βλάβες σε περιοχές πολύ μακριά από την αρχική εστία της μόλυνσης.

- Διακρίνονται σε:

1. **Κυτταρολυτικές**, οι οποίες είναι ένζυμα που επιτίθενται σε κάποιο δομικό συστατικό των κυττάρων και προκαλούν λύση,

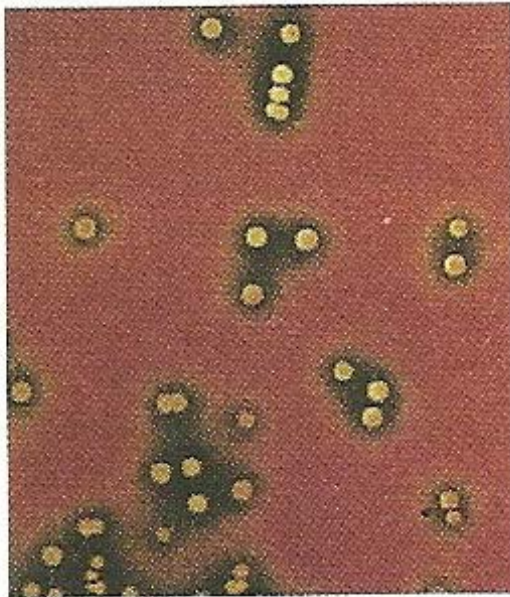
2. **Τοξίνες A-B**, οι οποίες αποτελούνται από δύο ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες, A και B.

- Η υπομονάδα B συνδέεται σε κάποιον επιφανειακό υποδοχέα των ξενιστικών κυττάρων και επιτρέπει τη μεταφορά της A στο εσωτερικό του κυττάρου, όπου αυτή επιφέρει διάφορες βλάβες.

3. **Υπεραντιγονικές τοξίνες**, που διεγείρουν μεγάλο αριθμό κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, προκαλώντας εκτεταμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

## Κυτταροτοξίνες

- Πολλά παθογόνα παράγουν πρωτεΐνες που δρουν στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, προκαλώντας λύση (ονομάζονται επίσης **αιμολυσίνες**, διότι η δράση τους παρατηρείται πολύ εύκολα στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Οι επιδράσεις τους, ωστόσο, δεν περιορίζονται μόνο στα ερυθροκύτταρα, αλλά αφορούν και πολλά άλλα κύτταρα του ξενιστή.
- Η παραγωγή αιμολυσινών διαπιστώνεται εύκολα στο εργαστήριο με γραμμική επίστρωση του οργανισμού σε τρυβλίο **άγαρ-αίματος** (ζώνες αιμόλυσης).
- Συνηθέστερο υπόστρωμα των αιμολυσινών είναι η φωσφατιδυλοχολίνη (τα συγκεκριμένα ένζυμα ονομάζονται **λεκιθινάσες** ή **φωσφολιπάσες**).
- Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η **τοξίνη α** του *Clostridium perfringens*, μια λεκιθινάση που διασπά τα μεμβρανικά λιπίδια και προκαλεί κυτταρική λύση.



T. D. Brock

(α)

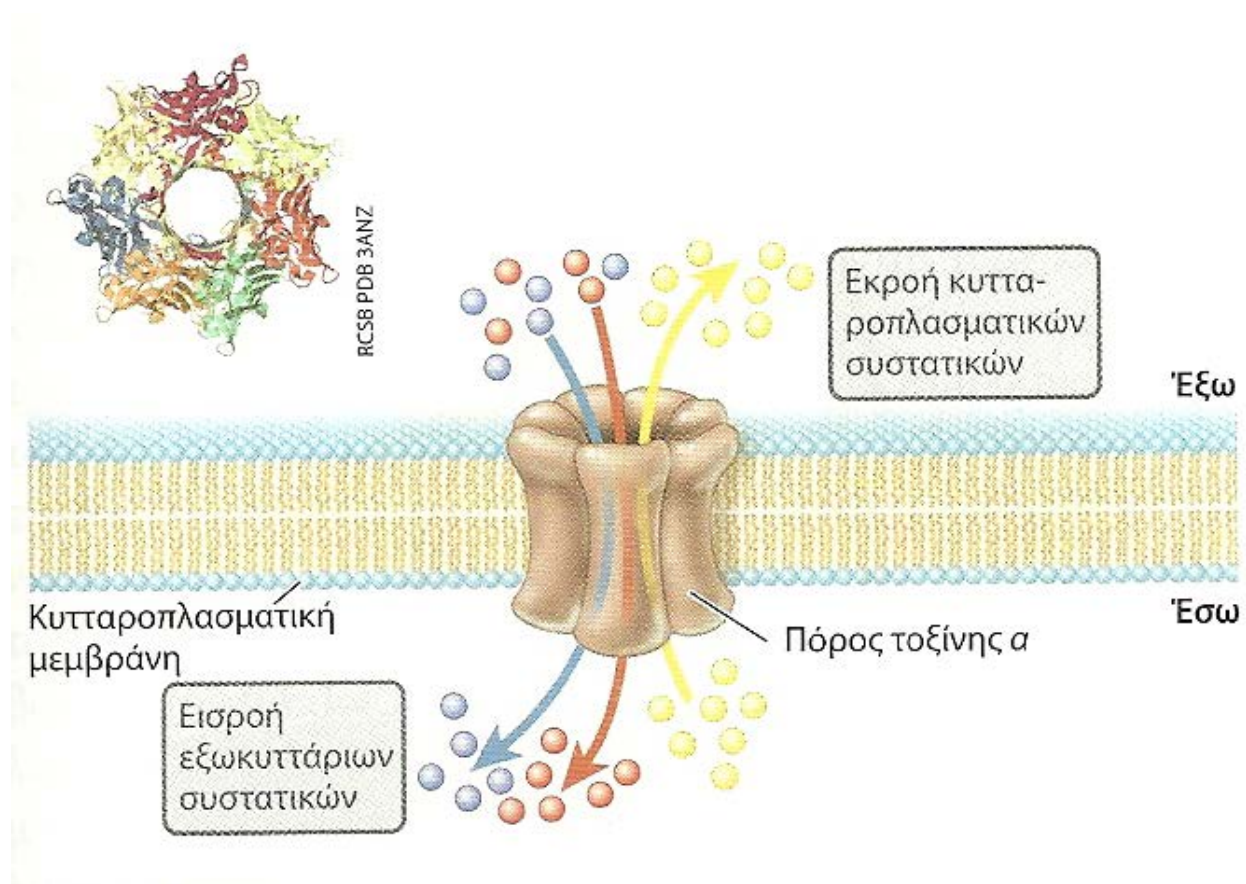


Leon J. LeBeau

(β)

Σχ.333. Αιμόλυση. (α) Ζώνες αιμόλυσης γύρω από αποικίες *S. pyogenes*.  
(β) Δράση λεκιθινάσης γύρω από αποικίες *C. perfringens*.

- Καθώς τα φωσφολιπίδια είναι συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών όλων των οργανισμών, μερικές φορές οι φωσφολιπάσες λύουν την κυτταροπλασματική μεμβράνη όχι μόνο των ξενιστικών, αλλά και των βακτηριακών κυττάρων.
- Υπάρχουν ωστόσο αιμολυσίνες που δεν είναι φωσφολιπάσες, π.χ. η **στρεπτολυσίνη O**, την οποία παράγουν οι στρεπτόκοκκοι, επιδρά στις στερόλες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.
- Οι **λευκοσιδίνες** είναι λυτικοί παράγοντες που λύουν επιλεκτικά τη μεμβράνη των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μείωση της αντίστασης του ξενιστή.
- Η **σταφυλοκοκκική τοξίνη α** αποτελείται από 7 μονομερή που ολιγομερίζονται, αφού προσδεθούν στην φωσφολιπιδική διπλοστοιβάδα, και σχηματίζουν πόρους.



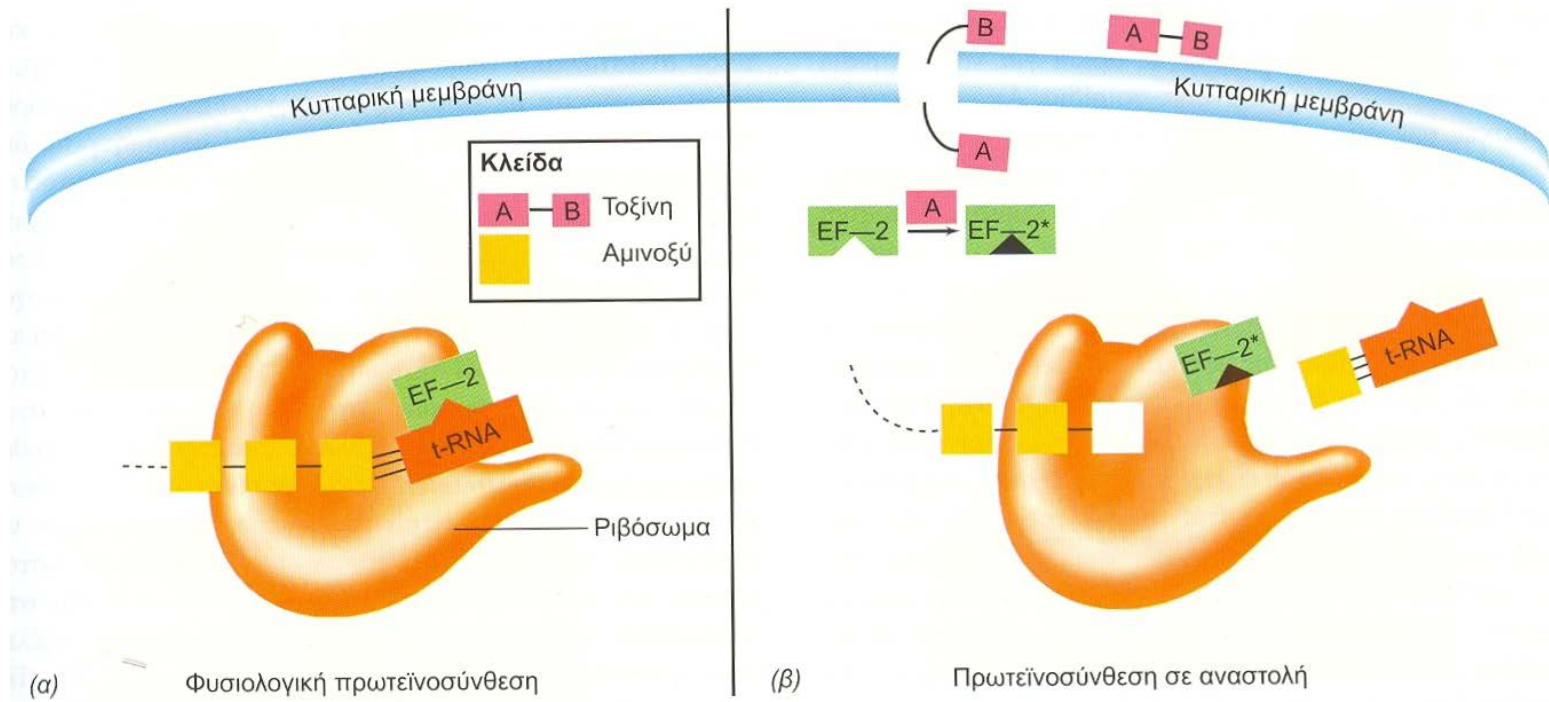
Σχ.334. Δράση σταφυλοκοκκικής τοξίνης α.



## Τοξίνη της διφθερίτιδας

- Παράγεται από το *Corynebacterium diphtheriae* (ανήκει στην κατηγορία των τοξινών A-B).
- Τα ποντίκια και οι αρουραίοι είναι σχετικά ανθεκτικοί, αλλά οι άνθρωποι, τα κουνέλια, και τα πτηνά έχουν μεγάλη ευαισθησία, καθώς ένα και μόνο μόριο της τοξίνης μπορεί να προκαλέσει στα είδη αυτά κυτταρική λύση.
- Η υπομονάδα B δεσμεύεται εξειδικευμένα σε έναν υποδοχέα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του ξενιστικού κυττάρου.
- Μετά τη δέσμευση, οι υπομονάδες A και B αλληλεπιδρούν πρωτεολυτικά μεταξύ τους, με τελικό αποτέλεσμα την είσοδο της υπομονάδας A στο κυτταρόπλασμα του ξενιστικού κυττάρου.
- Η υπομονάδα A παρεμποδίζει τη μεταφορά αμινοξέων από το tRNA στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα (αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης).

- Πιο συγκεκριμένα, η τοξίνη αδρανοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης 2, EF-2, (μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στην επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας), καταλύοντας τη σύνδεση ενός μορίου ριβόζης - ADP στον EF-2 από το NAD<sup>+</sup>.
- Η προσθήκη ριβοζυλιωμένου ADP στον παράγοντα επιμήκυνσης έχει ως αποτέλεσμα τη θεαματική μείωση της δραστηριότητας του EF-2 και η πρωτεϊνοσύνθεση αναστέλλεται.
- Η τοξίνη της διφθερίτιδας σχηματίζεται μόνον από στελέχη του *C. diphtheriae* που προσβάλλονται λυσιγονικά από τον βακτηριοφάγο β, ο οποίος μεταφέρει το γονίδιο για την παραγωγή της τοξίνης.
- Έτσι, ένα μη τοξινοπαραγωγικό (άρα μη παθογόνο) στέλεχος του *C. diphtheriae* μπορεί να μετατραπεί σε παθογόνο αν μολυνθεί με τον φάγο β (μετατροπή φάγου).
- Η εξωτοξίνη A του *Pseudomonas aeruginosa* δρα κατά παρόμοιο τρόπο με την τοξίνη της διφθερίτιδας, αφού και αυτή τροποποιεί τον παράγοντα EF-2, μέσω προσθήκης ριβοζυλιωμένου ADP.

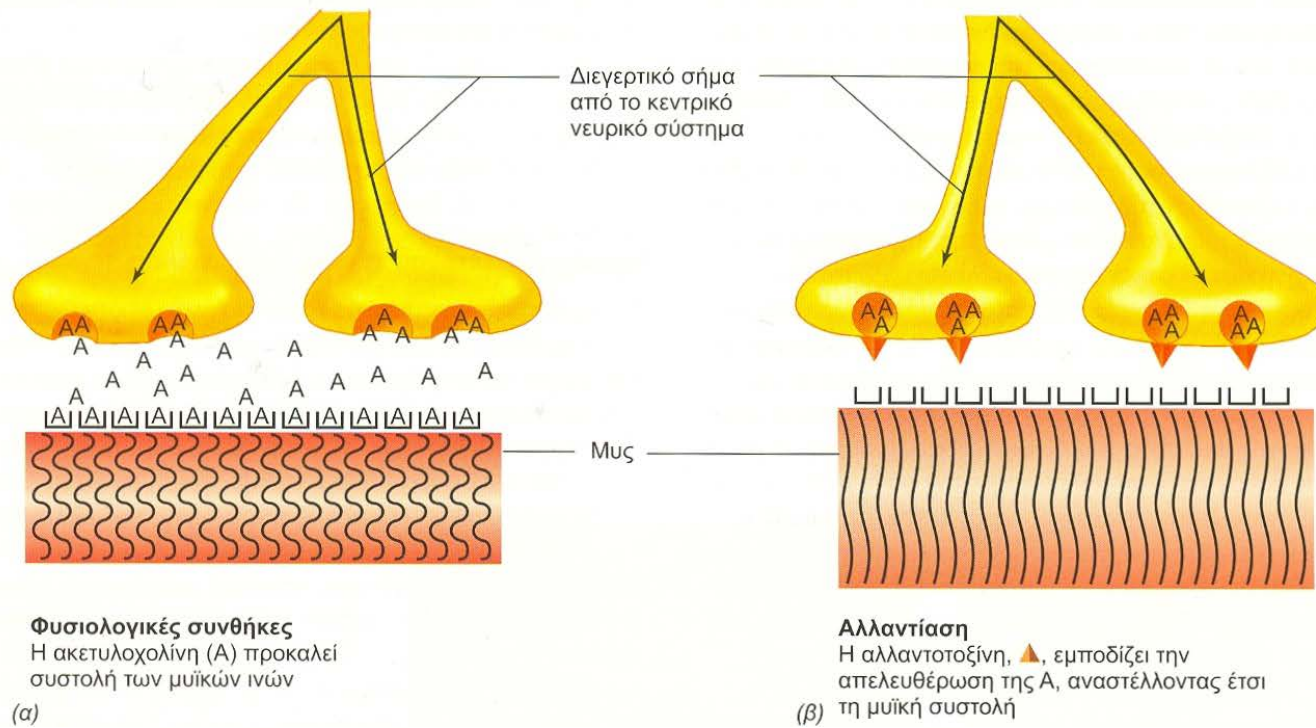


Σχ.335. Δράση της τοξίνης της διφθερίτιδας, την οποία παράγει το *Corynebacterium diphtheriae*: (α) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο παράγοντας επιμήκυνσης 2 (EF-2) συνδέεται με το ριβόσωμα και το φέρνει σε επαφή με ένα φορτισμένο tRNA, (β) Η τοξίνη της διφθερίτιδας συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη, όπου διασπάται. Η υπομονάδα A που προκύπτει από τη διάσπαση αυτή μεταφέρεται στον ενδοκυτταρικό χώρο, όπου καταλύει την προσθήκη ριβοζυλιωμένου ADP στον παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF-2\*). Ο τροποποιημένος παράγοντας επιμήκυνσης 2 δεν μπορεί πλέον να συμμετάσχει στην προσθήκη αμινοξέων στην αυξανόμενη πεπτιδική αλυσίδα, η διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης σταματά και επέρχεται θάνατος του κυτάρου.

## Τοξίνες της αλλαντίασης και του τετάνου

- Παράγονται από τα υποχρεωτικώς αναερόβια βακτήρια *Clostridium botulinum* και *Clostridium tetani*.
- Το *C. botulinum* σπανίως αναπτύσσεται άμεσα στο σώμα.
- Συνηθέστερη εστία πολλαπλασιασμού του, αλλά και τόπος παραγωγής της αλλαντοτοξίνης, είναι τα κακοδιατηρημένα τρόφιμα.
- Στην **αλλαντίαση**, ο θάνατος επέρχεται από αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω παράλυσης των αναπνευστικών μυών.
- Το *C. tetani* αναπτύσσεται σε βαθιές πληγές του σώματος που καθίστανται ανοξικές και, παρ' ότι παραμένει στην αρχική εστία προσβολής και δεν διασπείρεται στο σώμα, η τοξίνη την οποία παράγει μπορεί να εξαπλωθεί μέσω του νευρικού συστήματος και να προκαλέσει **τέτανο** (σπαστική παράλυση που μπορεί επίσης να οδηγήσει στον θάνατο).

- Η **τοξίνη της αλλαντίασης** αποτελείται στην πραγματικότητα από μια ομάδα τοξινών A-B, που συνιστούν τις πιο ισχυρές βιολογικές τοξίνες στη φύση (η καθαρή αλλαντοτοξίνη αρκούν για να θανατώσουν ένα ινδικό χοιρίδιο).
- Από τις επτά διαφορετικές αλλαντοτοξίνες που γνωρίζουμε, δύο τουλάχιστον κωδικεύονται από εξειδικευμένους λυσιγόνους βακτηριοφάγους του *Clostridium botulinum*.
- Η κυριότερη τοξίνη είναι μια πρωτεΐνη που σχηματίζει συμπλέγματα με άλλες, μη τοξικές πρωτεΐνες του *C. botulinum*, δημιουργώντας βιοενεργές τοξίνες.
- Η τοξικότητά της οφείλεται στο ότι δεσμεύεται στις νευρομυϊκές συνάψεις και συγκεκριμένα, στις μεμβράνες των απολήξεων των κινητικών νευρώνων, όπου παρεμποδίζει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης.
- Η μετάδοση της νευρικής ώσης από τα νευρικά κύτταρα στα μυϊκά γίνεται μέσω της ακετυλοχολίνης, η οποία δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς των μυϊκών κυττάρων.
- Ο δηλητηριασμένος μυς αδυνατεί να προσλάβει το διεγερτικό σήμα (την ακετυλοχολίνη) και συνεπώς αδυνατεί να συσταλεί, προκαλώντας γενικευμένη παράλυση.

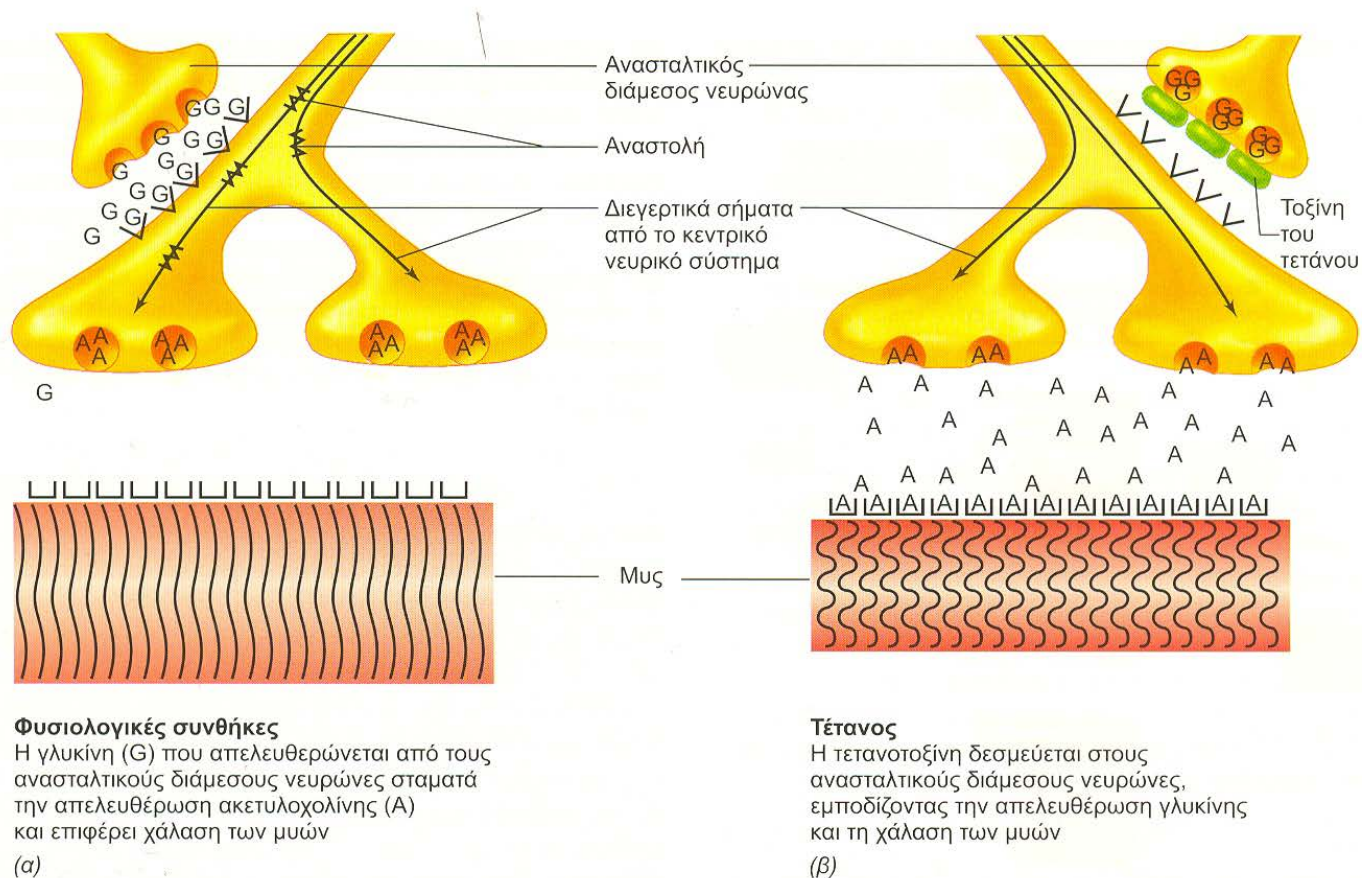


Σχ.336. Δράση της αλλαντοτοξίνης, η οποία παράγεται από το *Clostridium botulinum*: (α) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η διέγερση από το κεντρικό νευρικό σύστημα καταλήγει στη νευρομυϊκή σύναψη και έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (A) από τα κυστίδια των νευρικών απολήξεων στην τελική κινητική πλάκα. Στη συνέχεια, η ακετυλοχολίνη συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου, προκαλώντας συστολή του τελευταίου, (β) Η αλλαντοτοξίνη δρα στην τελική κινητική πλάκα, παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (A) από τα κυστίδια, «καταργώντας» στην πράξη τη νευρική διέγερση.

- Η **τεταντοξίνη** ανήκει στην κατηγορία τοξινών A-B.
- Μόλις έρθει σε επαφή με το νευρικό σύστημα, μεταφέρεται μέσω των κινητικών νευρώνων στον νωτιαίο μυελό, όπου συνδέεται εξειδικευμένα με γαγγλιοζιτικά λιπίδια των αξονικών απολήξεων ορισμένων ανασταλτικών νευρώνων.
- Κατά τη φυσιολογική λειτουργία τους, αυτοί οι νευρώνες απελευθερώνουν ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή (συνήθως γλυκίνη), ο οποίος συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στη μεμβράνη του κινητικού νευρώνα και προκαλεί αποδιέγερση, δηλαδή άρση της διέγερσης του κινητικού νευρώνα.
- Η δράση της γλυκίνης αναστέλλει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα, και επομένως επιτρέπει τη χάλαση των μυών.

- Η παρουσία τεταντοξίνης στον νωτιαίο μυελό εξουδετερώνει τη δράση των ανασταλτικών νευρώνων και επομένως διακόπτει την απελευθέρωση και δράση της γλυκίνης επί των κινητικών νευρώνων.
- Οι κινητικοί νευρώνες συνεχίζουν να παραμένουν σε κατάσταση διέγερσης, εκφορτίζονται ασταμάτητα και απελευθερώνουν συνεχώς ακετυλοχολίνη στη νευρομυϊκή σύναψη, προκαλώντας συνεχείς και ανεξέλεγκτες συστολές των αντίστοιχων μυών.
- Τελικό αποτέλεσμα είναι η σπαστική παράλυση, δηλαδή μια κατάσταση κατά την οποία οι προσβεβλημένοι μύες βρίσκονται σε διαρκή συστολή.
- Αν η προσβολή αφορά τους μύες του στόματος, τότε ο παρατεταμένος σπασμός παραμορφώνει το στόμα προκαλώντας το φαινόμενο του **τρισμού**.
- Αν η προσβολή συμβεί στους αναπνευστικούς μύες, τότε μπορεί να επέλθει θάνατος από ασφυξία.





Σχ.337. Δράση της τεταντοξίνης, την οποία παράγει το *Clostridium tetani*: (α) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η χάλαση των μυών οφείλεται στη γλυκίνη (G) που απελευθερώνουν ορισμένοι ανασταλτικοί νευρώνες. Η γλυκίνη αποδιεγείρει τους κινητικούς νευρώνες, κάτι που με τη σειρά του σημαίνει ότι διακόπτεται η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (A) στη νευρομυϊκή σύναψη, (β) Η τεταντοξίνη δεσμεύεται σε ενδιάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες, εμποδίζοντας την απελευθέρωση γλυκίνης από τα συναπτικά κυστίδια. Έτσι, διακόπτεται η ροή ανασταλτικών σημάτων προς τους κινητικούς νευρώνες και η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη είναι συνεχής και αδιάκοπη, με αποτέλεσμα να προκαλείται μη αντιστρεπτή συστολή των μυών και σπαστική παράλυση.

## Εντεροτοξίνες

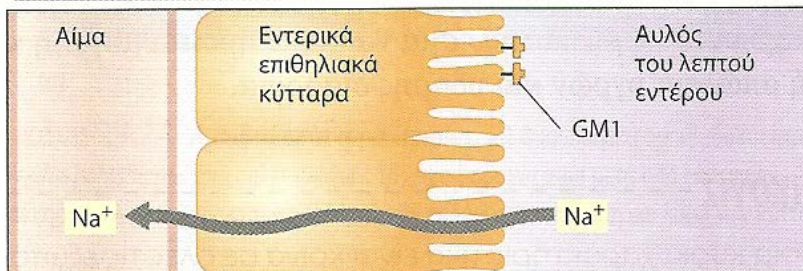
- Είναι εξωτοξίνες που δρουν στο λεπτό έντερο και προκαλούν μαζική έκκριση υγρών στον εντερικό αυλό και, κατά συνέπεια, εμετό, και διάρροια.
- Εντεροτοξίνες παράγουν πολλά βακτήρια, όπως τα *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella Enteritidis*, κλπ.

## Η τοξίνη της χολέρας

- Η εντεροτοξίνη που παράγει το *Vibrio cholerae* είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της χολέρας.
- Ανήκει στις τοξίνες της κατηγορίας A-B και αποτελείται από 1 υπομονάδα A, και 5 υπομονάδες B.
- Η υπομονάδα B αποτελεί το τμήμα με το οποίο η τοξίνη δεσμεύεται εξειδικευμένα στον γαγγλιοζίτη GM1 που βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου.

- Ωστόσο, η ίδια η υπομονάδα Β δεν προκαλεί κάποια μεταβολή στη διαπερατότητα της μεμβράνης.
- Για την τοξική δράση, υπεύθυνη είναι η υπομονάδα Α, η οποία ενεργοποιεί το κυτταρικό ένζυμο αδενυλική κυκλάση, που μετατρέπει το ATP σε cAMP.
- Τα αυξημένα επίπεδα cAMP προκαλούν ενεργητική έκκριση  $\text{HCO}_3^-$  και ιόντων  $\text{Cl}^-$  από τα επιθηλιακά κύτταρα προς τον εντερικό αυλό.
- Κατά την οξεία φάση της νόσου, η απώλεια νερού στο λεπτό έντερο υπερβαίνει τον ρυθμό απορρόφησής του στο παχύ έντερο, με αποτέλεσμα τη μαζική, καθαρή απώλεια νερού.
- Καλύτερη θεραπεία είναι η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων διαλυμάτων ηλεκτρολυτών, προκειμένου να αναπληρωθούν τα απολεσθέντα υγρά και ιόντα.
- Η προσθήκη διαλύματος με απομονωμένες υπομονάδες Β (οι οποίες δεν διαθέτουν δραστηριότητα αδενυλικής κυκλάσης) στον αυλό του εντέρου μπορεί να εμποδίσει τη δράση της εντεροτοξίνης της χολέρας, αρκεί να χορηγηθεί πριν την εκδήλωσή της.

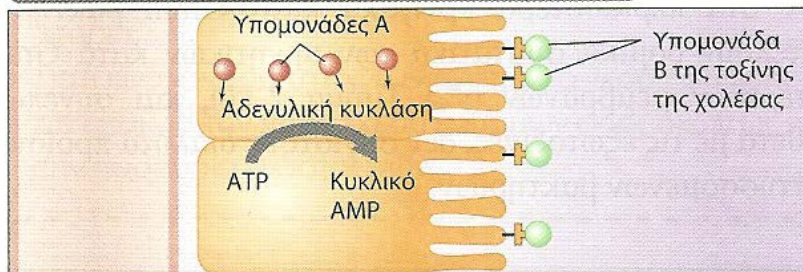
1. Φυσιολογική κίνηση ιόντων:  $\text{Na}^+$  κινείται από τον αυλό προς το αίμα, δεν υπάρχει καθαρή ροή  $\text{Cl}^-$ .



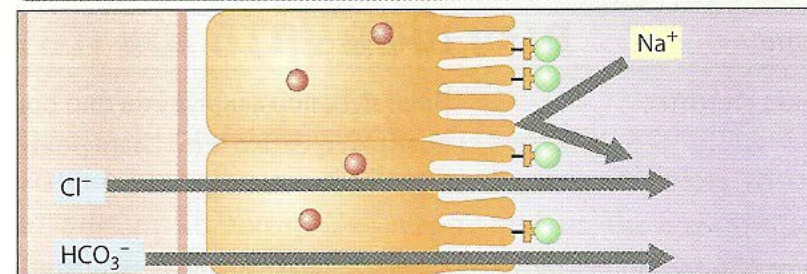
2. Μόλυνση και παραγωγή τοξίνης από το *V. cholerae*



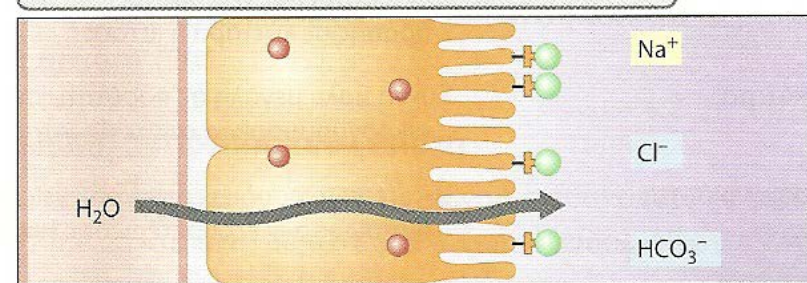
3. Ενεργοποίηση της επιθηλιακής αδενυλικής κυκλάσης από την τοξίνη της χολέρας



4. Η ροή του  $\text{Na}^+$  παρεμποδίζεται, υπάρχει καθαρή ροή  $\text{Cl}^-$  στον αυλό.



5. Μαζική ροή νερού προς τον αυλό· συμπτώματα χολέρας



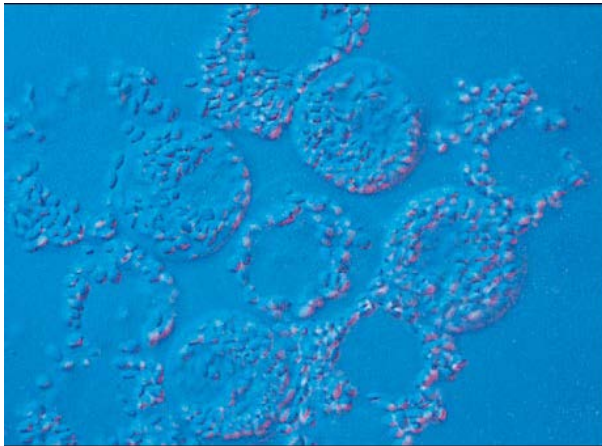
Σχ.338. Δράση της εντεροτοξίνης της χολέρας.

## Ενδοτοξίνες

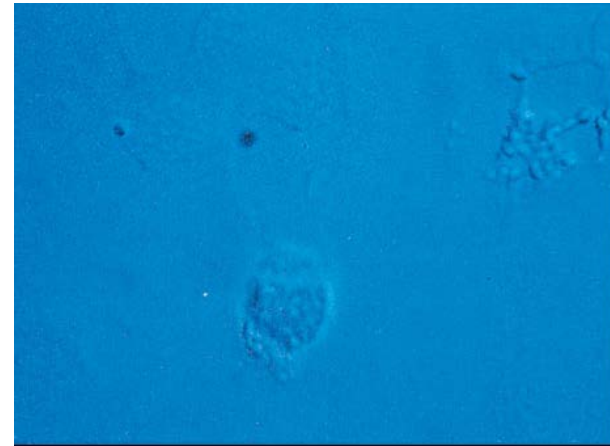
- Είναι οι λιποπολυσακχαρίτες της εξωτερικής στοιβάδας του κυτταρικού τοιχώματος των Gram (-) βακτηρίων.
- Αν και οι ενδοτοξίνες ασκούν ποικίλες επιδράσεις στη φυσιολογία, ο πυρετός είναι σχεδόν καθολικό σύμπτωμα της δράσης τους, καθώς οι ενδοτοξίνες διεγείρουν την απελευθέρωση ειδικών πρωτεϊνών από τα ξενιστικά κύτταρα (**ενδογενή πυρετογόνα**) που επιδρούν στο θερμορυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου.
- Επιπλέον, οι ενδοτοξίνες προκαλούν διάρροια, ταχεία μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, και γενικευμένη φλεγμονή.
- Μεγάλες ποσότητες ενδοτοξίνης μπορεί να επιφέρουν ακόμη και τον θάνατο.
- Η τοξικότητα των ενδοτοξινών, πάντως, είναι πολύ **χαμηλότερη** εκείνης των εξωτοξινών.
- Για την τοξικότητα ευθύνεται το λιπίδιο και ο πολυσακχαρίτης είναι υπεύθυνος για την υδατοδιαλυτότητα και την ανοσογονικότητα του συμπλόκου.

- Όμως, για τις τοξικές επιδράσεις είναι απαραίτητο το λιπίδιο και ο πολυσακχαρίτης να συνυπάρχουν.
- Επειδή οι ενδοτοξίνες έχουν πυρετογόνο δράση, θα πρέπει τα διάφορα φάρμακα (π.χ. αντιβιοτικά ή σκευάσματα που χορηγούνται ενδοφλεβίως) να μην περιέχουν καθόλου ενδοτοξίνες.
- Μια ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης ενδοτοξινών βασίζεται στη χρήση των αμοιβαδοκυττάρων *Limulus polyphemus* (παρασιτούν στις οπλές των αλόγων).
- Η μέθοδος στηρίζεται στο γεγονός ότι οι ενδοτοξίνες προκαλούν, εξειδικευμένα, λύση αυτών των αμοιβαδοκυττάρων.
- Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο αναμειγνύονται εκχυλίσματα αμοιβαδοκυττάρων με το υπό έλεγχο διάλυμα.
- Αν υπάρχει ενδοτοξίνη, το εκχύλισμα των αμοιβαδοκυττάρων σχηματίζει πήγμα και καθιζάνει, μεταβάλλοντας τη διαύγεια του διαλύματος.

- Η αντίδραση μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τη χρήση φασματοφωτομέτρου.
- Η μέθοδος *Limulus* χρησιμοποιείται για την ανίχνευση απειροελάχιστων ποσοτήτων ενδοτοξίνης στους ορούς, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο πόσιμο νερό, και σε όλα τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμάκων και ενέσιμων σκευασμάτων.



(α)



(β)

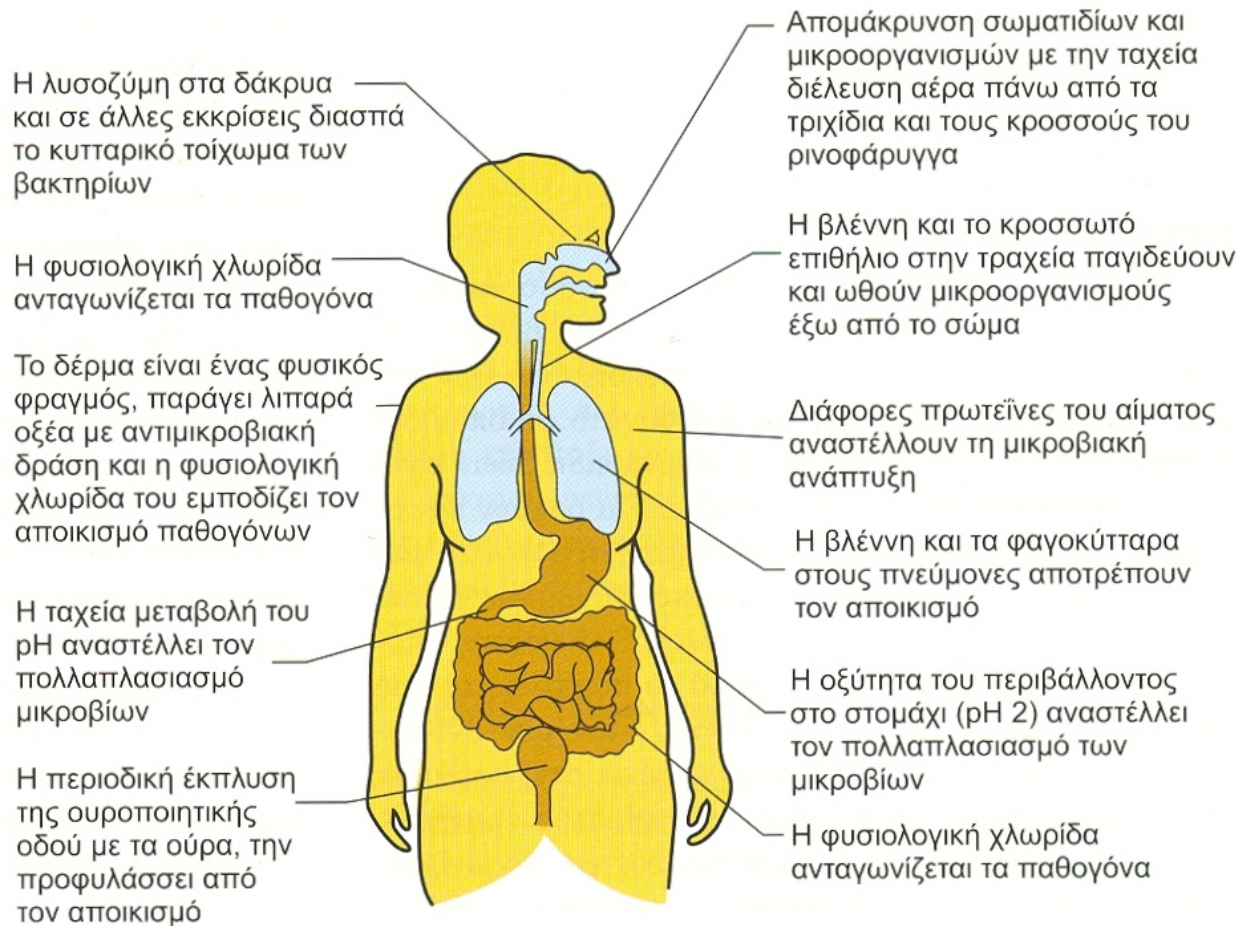
Σχ.339. Μικροφωτογραφίες αμοιβαδοκυττάρων *Limulus*: (α) Φυσιολογικά αμοιβαδοκύτταρα. (β) Αμοιβαδοκύτταρα που έχουν εκτεθεί σε βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη.

## Ξενιστικοί παράγοντες στη μόλυνση και στην ασθένεια

### Εγγενής αντίσταση στις μολύνσεις

- Φυσική αντίσταση του ξενιστή.
- Σημείο μόλυνσης και ιστική εξειδίκευση.
- Π.χ. κύτταρα ή ενδοσπόρια του *C. tetani* παράγουν τοξίνη μόνο σε πληγές, ενώ είναι ακίνδυνα αν εισαχθούν στον οργανισμό μέσω κατάποσης.
- Το αντίθετο ισχύει για τα εντερικά βακτήρια (*Salmonella*, *Shigella*, κλπ).
- Φυσικοί, ανατομικοί και χημικοί φραγμοί.





Σχ.340. Φυσικοί, χημικοί και ανατομικοί φραγμοί προστασίας έναντι των λοιμώξεων.

## Παράγοντες κινδύνου για μόλυνση

1. Ηλικία (π.χ. πριν τη δημιουργία της χλωρίδας ενήλικα, ιδιαίτερα τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση, τα παθογόνα έχουν περισσότερες ευκαιρίες να εγκατασταθούν και να προκαλέσουν νόσο).
2. Στρες (π.χ. η κορτιζόνη, ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός αντιφλεγμονώδης παράγοντας, παράγεται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες κατά τη διάρκεια περιόδων στρες, παρά σε φυσιολογικές περιόδους και συνεπώς, η καταστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων του οργανισμού στερεί το σώμα από έναν φυσιολογικό μηχανισμό άμυνας έναντι των λοιμώξεων).
3. Δίαιτα (π.χ. ο αριθμός των κυττάρων *Vibrio cholerae* που απαιτούνται για να προκαλέσουν χολέρα είναι πολύ μικρότερος όταν το προσβαλλόμενο άτομο υποσιτίζεται).
  - Επίσης, ο αριθμός αυτός είναι πολύ μικρότερος και όταν το *V. cholerae* λαμβάνεται με την τροφή, ίσως επειδή η τροφή εξουδετερώνει τα στομαχικά οξέα που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα κατέστρεφαν το παθογόνο.
4. Καταβεβλημένος ξενιστής (π.χ. καρκίνος, καρδιακές παθήσεις, HIV, κλπ).