

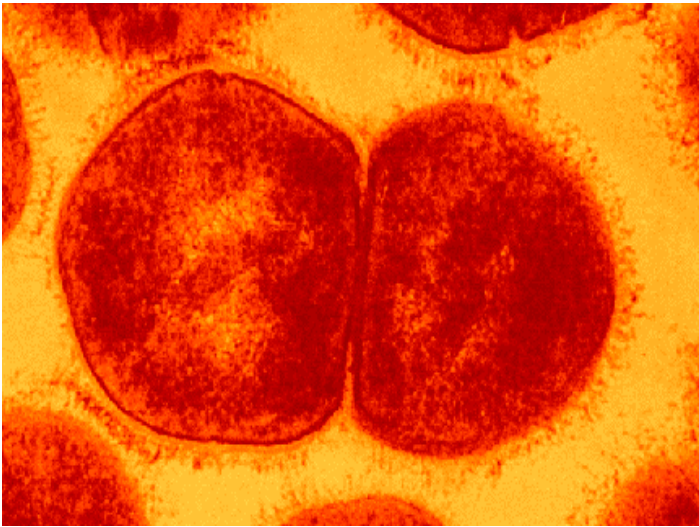
Chương 21. Cấu trúc của vi khuẩn liên quan đến tính gây bệnh

Mục lục

Chương 21. Cấu trúc của vi khuẩn liên quan đến tính gây bệnh.....	1
21.1. Giới thiệu	2
21.2. Cấu trúc của bề mặt vi khuẩn.....	3
21.2.1. Tiên mao.....	3
21.2.2. Sợi tơ và thể tua.....	4
21.2.3. Capsule	5
21.2.4. Lớp S	6
21.2.5. Thành tế bào	7
21.2.6. Màng tế bào.....	8
21.2.7. Nội bào tử.....	9

21.1. Giới thiệu

Thành phần đa dạng của bề mặt tế bào vi khuẩn đóng vai trò quan trọng trong mối quan hệ giữa sinh vật với môi trường. Vi khuẩn sử dụng cấu trúc bề mặt để tiếp cận với môi trường, thu nhận và phản ứng lại theo cách có lợi để sống sót và tồn tại trong môi trường. Các thuộc tính của bề mặt vi khuẩn được xác định qua các thành phần phân tử chính xác như: màng tế bào, vòng bao tế bào gồm capsule, glycocalyx, lớp S, peptidoglycan và lipopolisaccharide (LPS). Cùng với đó là các cấu trúc bề mặt khác như tiên mao và sợi tơ hay sợi tơ thể tua.



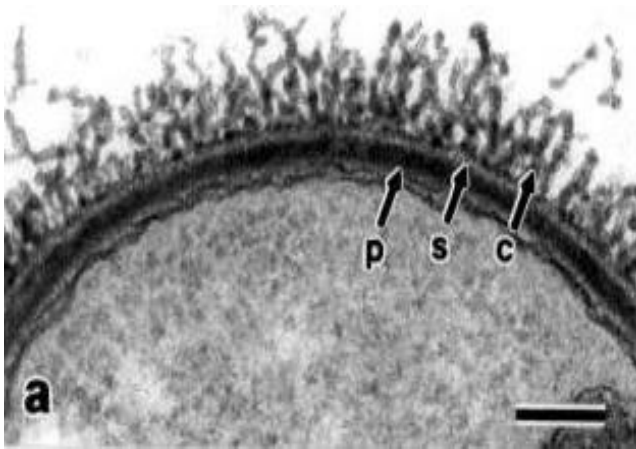
Hình 21.1. Lát cắt siêu mỏng dưới kính hiển vi điện tử cho thấy bề mặt vi khuẩn *S. pyogenes*. Tế bào bên trái, thành tế bào và các sợi tơ bề mặt tế bào, chủ yếu là protein M đã được xác định rõ (Maria Fazio và Vincent A. Fischetti).

Thành phần bề mặt vi khuẩn có thể có chức năng rất cơ bản và không có khả năng gây bệnh. Theo đó chức năng của LPS ở màng ngoài của vi khuẩn Gram âm thường có đặc tính thậm hơn là khả năng gây độc cho động vật. Tuy nhiên thành phần bề mặt tế bào vi khuẩn đóng vai trò quan trọng trong phát sinh bệnh. Cấu trúc bề mặt vi khuẩn đóng vai trò trong các hoạt động như:

- (1). Chúng là rào cản có tính thẩm chọn lọc, cho qua các chất dinh dưỡng và ngăn chặn các chất gây hại;
- (2). Có yếu tố dính được sử dụng để tấn công hoặc dính lên các bề mặt hoặc mô chuyên biệt;
- (3). Có enzyme dùng làm trung gian cho phản ứng chuyên biệt trên bề mặt tế bào. Đây là vấn đề sống còn quan trọng của vi sinh vật;
- (4). Có cấu trúc bảo vệ chống lại quá trình thực bào hoặc quá trình tiêu diệt chúng;
- (5). Có kháng nguyên trá hình để tránh được phản ứng phòng vệ miễn dịch của cơ thể chủ;

(6). Có thành phần đóng vai trò là nội độc tố, thường là thành phần của thành tế bào gây viêm nhiễm cho cơ thể chủ;

(7). Có protein đảm nhận chức năng cảm nhận có thể phản ứng với yếu tố môi trường như nhiệt độ, hiện tượng thẩm thấu, độ mặn, ánh sáng, oxygen, dinh dưỡng, Từ cảm nhận thu được này sẽ biến thành tín hiệu phân tử cho bộ gen để từ đó biểu hiện yếu tố gây bệnh. Ví dụ như cảm nhận thay đổi hành vi, sản sinh ra ngoại độc tố,



Hình 21.2. Bề mặt vi khuẩn *Bacillus anthracis*. Màng vi khuẩn là lớp trong cùng bao xung quanh nguyên sinh chất, P là thành tế bào peptidoglycan, lớp S. C là capsule dạng poly-D-glutamic acid (Mesnage và cộng sự).

Ở nhiều loại vi khuẩn, thành phần bề mặt tế bào vi khuẩn là yếu tố quan trọng để xác định tính gây bệnh. Ở động vật, vi khuẩn có thể khu trú (tập kết) trong mô. Chúng có khả năng kháng lại sự thực bào và phản ứng miễn dịch, đồng thời tạo ra viêm nhiễm, hoạt hóa bỏ thể và phản ứng miễn dịch gây hại.

21.2. Cấu trúc của bề mặt vi khuẩn

Về mặt cấu trúc, tế bào vi khuẩn có ba vùng kiến trúc:

- (1). Phần phụ có các protein gắn liền với bề mặt tế bào ở dạng tiên mao và thể tua,
- (2). Vòng bao (envelope) tế bào gồm capsule, thành tế bào và màng plasma và
- (3). Vùng nguyên sinh chất có chứa bộ gen, ribosome và thể vùi.

Các thành phần bề mặt của vi khuẩn là các cấu tử của màng bao tế bào và các phần phụ của nó.

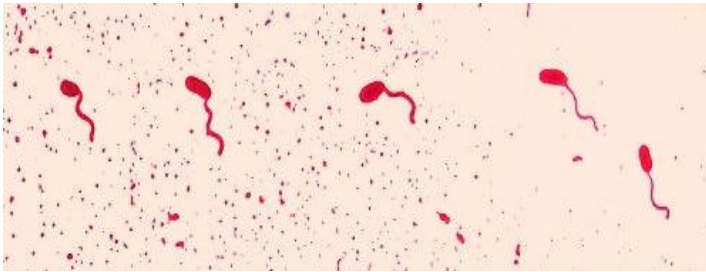
21.2.1. Tiên mao

Tiên mao là các cấu trúc protein dạng sợi, gắn vào bề mặt tế bào nhằm giúp tế bào di chuyển bằng cách bơi. Tiên mao thường gặp ở hầu hết các tế bào vi khuẩn di động. Đường kính của tiên mao khoảng 20 nm. Sợi tiên mao quay tròn nhờ thiết bị mô tơ gắn ở trong màng plasma cho phép tế bào bơi trong môi trường lỏng. Tiên mao vi khuẩn cử động được là nhờ động lực proton hay còn gọi là thế hóa thẩm thấu. Thế này được thiết

lập trên màng tế bào vi khuẩn.

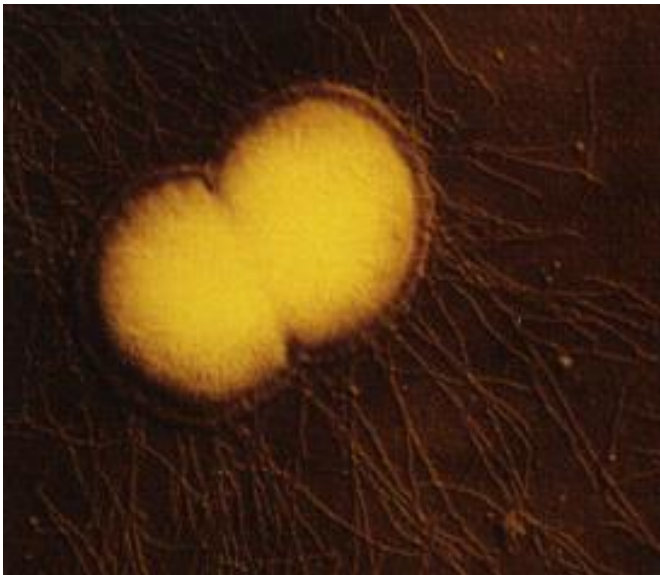
Vi khuẩn có khả năng biểu hiện nhiều kiểu hành vi khác nhau. Ví dụ như sự di động của chúng để phản ứng với sự kích thích của môi trường như:

Hóa ứng động: là khả năng vi khuẩn cảm nhận về chất lượng và số lượng của một số loại hóa chất có trong môi trường. Nếu hóa chất này là chất dinh dưỡng, chúng sẽ di chuyển đến và ngược lại nếu là chất gây hại.



Hình 21.3. Ảnh nhuộm Liefson's tiên mao (CDC). *Vibrio cholerae* di động nhờ tiên mao đỉnh.

Ở một số vi khuẩn gây bệnh, tính di động được xem như là yếu tố xác định độc tính của chúng. Chẳng hạn như ở trường hợp *Vibrio cholerae*, vi khuẩn bơi trong niêm mạc ruột để tránh bị tống khứ ra bên ngoài do phản ứng của nhu động ruột. Khi đó tiên mao của vi khuẩn được xem như là kháng nguyên và vì vậy dễ bị tổn thương do sự tấn công của kháng thể của chính cơ thể chủ tạo ra. Phân tử kháng thể tấn công trực tiếp lên



kháng nguyên tiên mao, có thể làm ngưng kết và/hoặc làm bất hoạt các tế bào vi khuẩn hoặc có thể opsonin hóa chúng từ sự thực bào.

Hình 21.4. Ảnh vi khuẩn gây bệnh lậu *Neisseria gonorrhoeae* dưới kính hiển vi điện tử (David M. Phillips). Vi khuẩn gây bệnh này sử dụng thể tua để kết dính vào lớp biểu mô niệu đạo hay lớp biểu mô ở cổ tử cung.

Khí ứng động: là khả năng vi khuẩn sẽ bơi về hướng có oxy hoặc ngược lại.

21.2.2. Sợi tơ và thể tua

Sợi tơ và sợi tơ dạng tua viên hay còn gọi là thể tua là những cấu trúc dạng sợi trên bề mặt tế bào vi khuẩn. Thể tua thường ngắn và cứng hơn so với tiên mao, đường kính của nó cũng nhỏ hơn đôi chút. Giống như tiên mao, thể tua và sợi tơ có cấu tạo là các

protein. Một dạng đặc biệt của sợi tơ được gọi là sợi tơ giới tính đó là thể F. Sợi tơ này làm trung gian để chuyển DNA giữa các vi khuẩn khi giao phối với nhau. Nhưng chúng có ít chức năng hơn so với các sợi tơ thông thường. Bằng cách này nhiều vi khuẩn có thể trao đổi gen gây bệnh với nhau, sợi tơ giới tính có tính năng tiếp hợp, có thể đóng một vai trò trong sự tập hợp các yếu tố quyết định độc tính.

Nhìn chung các sợi tơ hay thể tua thường liên quan đến khả năng kết dính của tế bào vi khuẩn lên bề mặt trong tự nhiên. Trong lĩnh vực y học, chúng được xem là các yếu tố chính để xác định tính gây bệnh của vi khuẩn. Vì các yếu tố này cho phép vi khuẩn gây bệnh dính vào mô và đôi khi chúng có khả năng kháng lại sự tấn công theo lối thực bào của tế bào máu trắng. Thể tua cũng là kháng nguyên và kháng thể (IgA) bị kích thích tiết ra sẽ ngăn chặn sự kết cụm của vi khuẩn, trong khi đó các kháng thể tuần hoàn như IgG hay IgM sẽ opsonin hóa tế bào vi khuẩn cho quá trình thực bào.

21.2.3. Capsule



Hình 21.5. Capsule vi khuẩn được nhìn thấy bằng nhiều kỹ thuật. (a): *Streptococcus pneumoniae* - vòng ngoài capsule nhuộm mực tàu (K. Todar). (b): *Bacillus anthracis* gắn kháng thể phát huỳnh quang (CDC). (c): *Streptococcus pyogenes* dưới kính hiển vi điện tử truyền suốt - TEM (Maria Fazio và Vincent A. Fischetti). Vật liệu cấu tạo nên capsule của *S. pneumoniae* là polysaccharide. Capsule là yếu tố quyết định độc tính quan trọng nhất của vi khuẩn gây bệnh này vì nó cho phép tế bào vi khuẩn thoát được các thực bào trong phổi. Capsule của vi khuẩn *B. anthracis* được cấu tạo từ poly-D-glutamic acid. Capsule này có tính chất kháng được thực bào và nó bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự ly giải qua trung gian bổ thể ở huyết thanh hoặc máu. Capsule của vi khuẩn *S. pyogenes* được cấu tạo bằng hyaluronic acid, tương tự như polymer được tìm thấy trong mô liên kết ở người. Capsule này là chất trá hình kháng nguyên của vi khuẩn streptococcus nhằm ngăn chặn sự nhận biết của

thực bào hay hệ thống miễn dịch.

Đối với các cấu trúc bề mặt vi khuẩn, chức năng của thể tua có thể chồng lấn với chức năng của capsule.

Hầu hết lớp ngoài của tế bào vi khuẩn chứa polysaccharide. Lớp này được gọi là capsule. Thực tế capsule là một lớp riêng biệt có thể phát hiện được. Capsule được hình thành là do polysaccharide đọng lại bên ngoài thành tế bào. Đôi khi chúng có cấu trúc ít tách biệt hơn là cấu trúc dạng đúc (gắn) vào tế bào được gọi là lớp mỏng. Các lớp mỏng này tương tự như màng sinh học (biofilm), là một dạng của capsule tìm thấy trong tế bào được gọi là glycocalyx. Glycocalyx là lớp mỏng do các sợi polysaccharide rối hình thành. Lớp này quan sát thấy trên bề mặt tế bào vi khuẩn đang tăng trưởng trong tự nhiên. Một số nhà vi sinh vật học cho rằng tất cả các dạng exopolysaccharide đều là glycocalyx. Capsule, lớp mỏng và glycocalyx được biết như là yếu tố trung gian cho quá trình kết dính có tính chuyên biệt hay không chuyên biệt của vi khuẩn lên bề mặt cụ thể. Các yếu tố này cũng bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự thực bào cũng như sự tấn công của chất kháng sinh.

Trong tự nhiên và trong nhiều trường hợp y khoa, vi khuẩn hình thành các cụm khuẩn trong kén sinh học (hay màng sinh học). Các kén sinh học này chủ yếu được làm từ vật liệu là capsule. Kén sinh học thường bao gồm một hỗn hợp vi khuẩn sống, được bao phủ bởi một màng mỏng do vi khuẩn tiết ra. Bựa răng là một ví dụ về kén sinh học tự nhiên, được ví như là một khối mỏng vi khuẩn dính trên lớp đá của dây núi (răng). Trong y khoa, vi khuẩn trong kén sinh học có thể có một số lợi ích. Ví dụ kén sinh học có thể làm giảm tính nhạy cảm của thực bào, thuốc hoặc các kháng thể trung hòa.

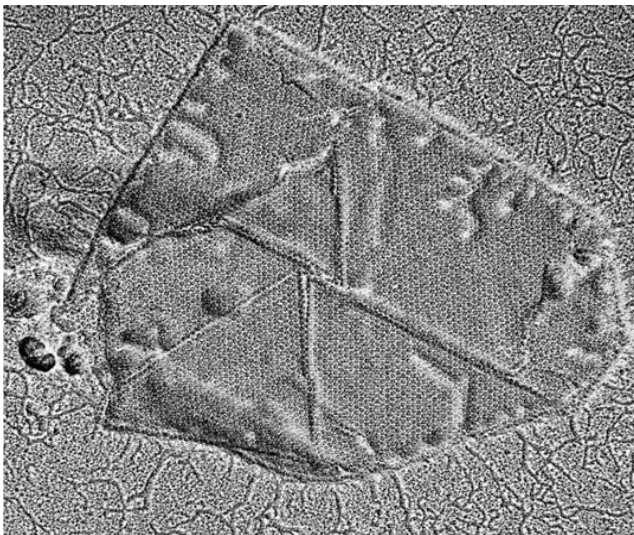
Nhiều capsule dạng polysaccharide có epitope, là yếu tố quyết định kháng nguyên, vì vậy chúng sẽ cảm nhận và phản ứng với kháng thể của tế bào chủ. Khi đó capsule là một yếu tố xác định độc tính chính của vi khuẩn gây bệnh, ví dụ như trường hợp *Streptococcus pneumoniae*, các kháng thể chống lại vi khuẩn bằng cách trung hòa độc tính của nó.

21.2.4. Lớp S

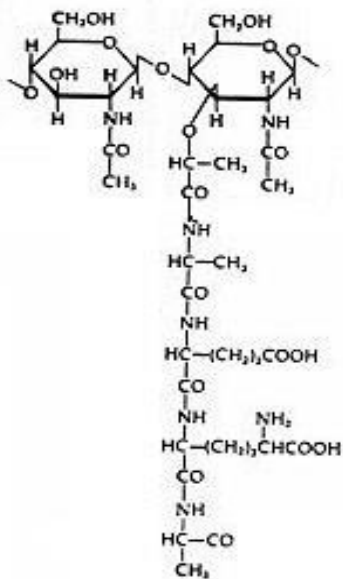
Lớp S là các protein nằm ở lớp bao ngoài cùng của nhiều vi khuẩn. Các lớp S chỉ là một loại protein hoặc ở dạng glycoprotein, có trọng lượng phân tử từ 40 - 200 kDa. Lớp

S có sắp xếp theo kiểu dạng lưới xiên, vuông góc hoặc có sáu cạnh đối xứng, kích thước mỗi ô đơn vị trong khoảng từ 3 đến 30 nm. Độ dày của các lớp S từ 5 - 10 nm và kích thước các lỗ từ 2 - 8 nm.

Lớp S có liên quan đến một số chức năng trong đó có chức năng gây bệnh. Lớp S có thể có chức năng dính. Nhiều quá trình dính có protein liên quan đến tế bào được vi khuẩn gây bệnh sử dụng chính là các thành phần của lớp S. Lớp S có thể bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự gây hại của enzyme hoặc những thay đổi pH. Giống như nhiều thành phần bề mặt khác, lớp S góp phần vào tính độc của tế bào vi khuẩn, bảo vệ và chống lại sự tấn công của thực bào và bổ thể.



Hình 21.6. Cấu trúc lớp S của vi khuẩn *Deinococcus radiodurans*. Nhiều vi khuẩn Gram âm, Gram dương và cổ khuẩn có cấu trúc đồng dạng gọi là lớp S, dính trên phần ngoài cùng của thành tế bào. Dưới kính hiển vi điện tử truyền suốt (TEM), lớp này có hình dạng giống như bề mặt của mái ngói.



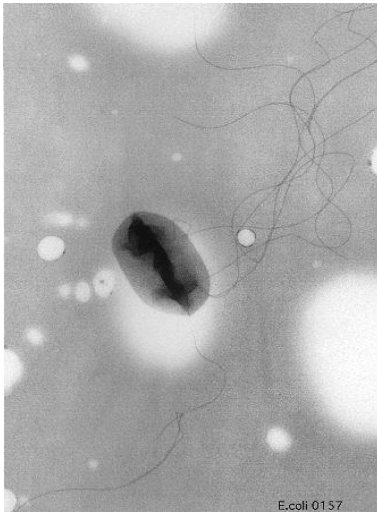
Hình 21.7. Cấu trúc của tiểu đơn vị muramic acid thuộc peptidoglycan ở *Escherichia coli*. Phân tử này bao gồm N-acetyl glucosamine (NAG) gắn với N-acetyl-muramic acid (NAM) qua liên kết qua beta 1,4. Gắn với NAM là chuỗi peptide gồm L-alanine, D-glutamate, diaminopimelic acid and D-alanine (ở *E. coli*). Một số kháng sinh bao gồm bacitracin, tấn công bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp tiểu đơn vị muramic acid. Penicillin và các kháng sinh thuộc nhóm beta lactam, vancomycin, ngăn chặn sự hình thành các tiểu đơn vị

muropeptide để hình thành chuỗi polymer peptidoglycan.

21.2.5. Thành tế bào

Thành tế bào là cấu trúc thiết yếu của vi khuẩn dùng để bảo vệ thể nguyên sinh mỏng manh của chúng thoát khỏi quá trình ly giải do thẩm thấu. Thành tế bào vi khuẩn gồm một polymer của disaccharide liên kết chéo với các chuỗi ngắn amino acid là các peptide. Phân tử này là một dạng của cấu trúc peptidoglycan gọi là murein. Ở vi khuẩn Gram dương, thành tế bào dày từ 15 - 80 nm, gồm một số lớp peptidoglycan phức hợp với teichoic acid. Ở vi khuẩn Gram âm, thành tế bào tương đối mỏng hơn khoảng 10 nm và được cấu tạo là một lớp peptidoglycan bao xung quanh bởi một cấu trúc màng gọi là màng ngoài.

Thành tế bào là một cấu trúc phức tạp và có sự khác nhau cơ bản giữa vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Các thành phần của thành tế bào là yếu tố chính để xác định độc tính của cả hai nhóm vi khuẩn này. Nội độc tố là thành phần cố hữu của tất cả tế bào Gram âm, nhưng lại gây độc cho các động vật bằng nhiều cách. Peptidoglycan và LPS cũng như một số teichoic acid, cảm ứng con đường bỏ thể khác dẫn đến chứng viêm sung. Teichoic acid và polysaccharide chuyên biệt O có thể được vi khuẩn Gram âm và Gram dương sử dụng làm yếu tố dính. Một số thành phần của thành tế bào bảo vệ vi khuẩn thoát



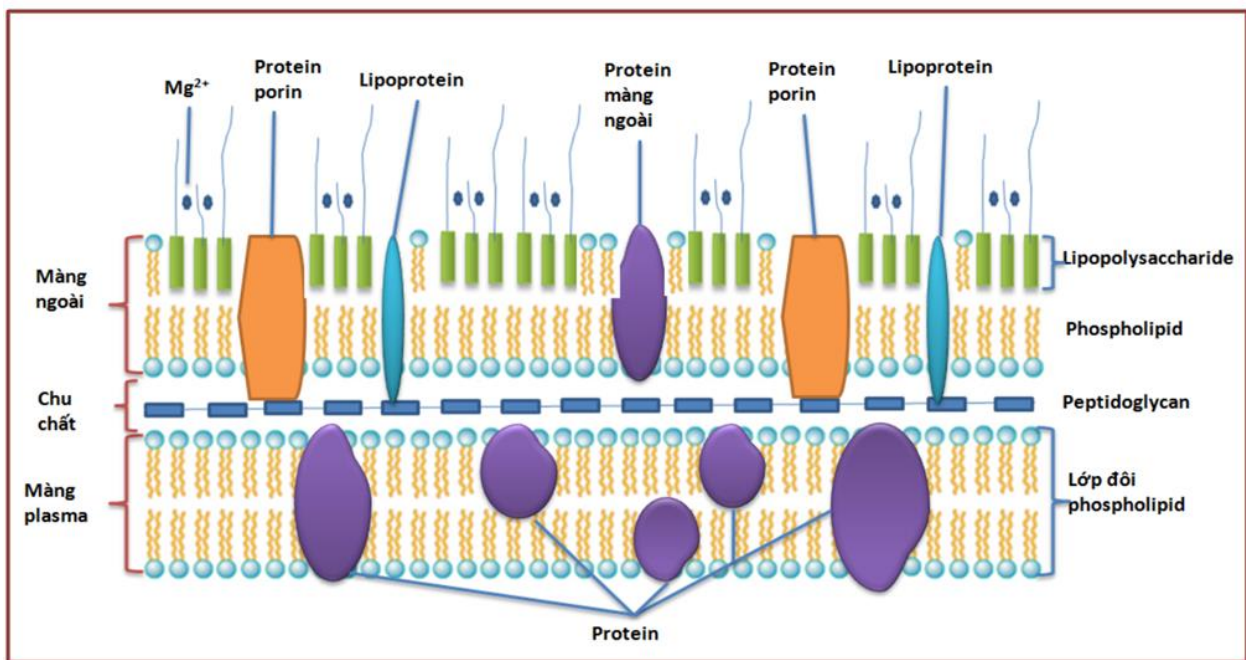
khỏi sự nuốt chửng của thực bào. Sự đa dạng trong cấu trúc đại phân tử của các thành phần trong thành tế bào có thể là nền tảng cho sự đa dạng về kháng nguyên cũng như khả năng kháng một cách đặc hiệu của tế bào chủ đối với các yếu tố gây bệnh.

Hình 21.8. *E. coli* 0157 dưới kính hiển vi điện tử truyền suốt (TEM). O157 là một kiểu kháng nguyên của *E. coli*, dựa trên cấu trúc phân tử polysaccharide chuyên biệt O có trong thành tế bào (CDC).

21.2.6. Màng tế bào

Màng ngoài thiết yếu của vi khuẩn Gram âm là mục tiêu tấn công của bỏ thể, các yếu tố kỵ nước và một số kháng sinh. Lớp murein (peptidoglycan) sẽ bị phá hủy bởi enzyme từ tế bào chủ, lysozyme được tìm thấy trong hầu hết các dịch cơ thể. Một số kháng sinh chủ yếu là nhóm beta lactam, tấn công tế bào vi khuẩn bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp chuỗi peptidoglycan.

Màng vi khuẩn có cấu trúc tương tự như màng tế bào eukaryote, ngoại trừ màng vi khuẩn có các acid béo bão hòa và không bão hòa (thường ở dạng mono hiếm khi ở dạng poly) và thường không chứa các sterol. Ở vi khuẩn, màng plasma là một cấu trúc động lực chuyên biệt, sắp xếp cho các quá trình thẩm, vận chuyển, bài tiết và tạo năng lượng. Đối với khả năng gây bệnh của vi khuẩn thì phụ thuộc vào tính toàn vẹn và chức năng của màng plasma (màng tế bào chất). Vì màng này có vai trò cho sự bài tiết độc tố, khả năng kháng kháng sinh, các phản ứng mang tính chiến thuật hoặc cảm nhận các yếu tố môi trường để chuyển đến các gen gây độc.

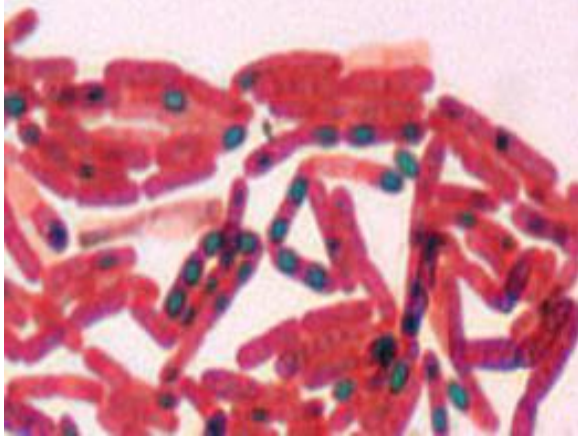


Hình 21.9. Sơ đồ minh họa màng vi khuẩn Gram âm.

21.2.7. Nội bào tử

Nội bào tử được xem như là các cấu trúc nội bào. Chúng được hình thành ở một số nhóm vi khuẩn. Về mặt sinh học, nội bào tử là một dạng đặc sắc của tế bào. Chúng không có tín hiệu của sự sống, được mô tả như là dạng trạng thái tiềm ẩn. Nội bào tử có khả năng kháng rất cao các yếu tố gây sốc của môi trường như: nhiệt độ cao (một số nội bào tử không bị hư hỏng sau nhiều giờ luộc), chiếu xạ, tác động của acid mạnh hay chất diệt khuẩn, Chúng được xem như là tế bào có khả năng chịu đựng cao nhất trong tự nhiên. Mặc dù là ở trạng thái tiềm ẩn, nhưng khả năng sống của chúng hoàn toàn không bị mất đi và khi điều kiện môi trường phù hợp chúng sẽ nảy mầm và trở thành các tế bào sống.

Nội bào tử được hình thành chủ yếu ở hai chi vi khuẩn Gram dương đó là: (a). *Bacillus*, vi khuẩn hiếu khí hình thành bào tử và (b). *Clostridium*, vi khuẩn kỵ khí hình thành bào tử. Cả hai chi này là vi khuẩn gây bệnh và nội bào tử được sản sinh từ các vi



khuẩn này lúc nào cũng có một số vai trò về độc tính, chuyển giao hoặc giữ lại khả năng sống sót của vi khuẩn gây bệnh.

Hình 9. Ảnh nhuộm bào tử *Bacillus* sp. (CDC). Các bào tử trưởng thành được nhuộm màu xanh, phóng thích ra ngoài hoặc vẫn còn ở trong tế bào dinh dưỡng. Các tế bào dinh dưỡng có màu đỏ.