

Chương 22. Khu trú và xâm chiếm của vi khuẩn gây bệnh

Mục lục

Chương 22. Khu trú và xâm chiếm của vi khuẩn gây bệnh.....	1
22.1. Giới thiệu.....	2
22.1.1. Sự xâm chiếm	2
22.1.2. Sự tạo độc tố	2
22.1.3. Khu trú.....	2
22.2. Vi khuẩn bám dính vào các bề mặt nhầy	3
22.2.1. Các yếu tố dính ở vi sinh vật	3
22.2.2. Sự bám dính đặc trưng của vi khuẩn lên bề mặt tế bào và mô	4
22.2.2. Cơ chế dính vào tế bào hoặc bề mặt mô.....	5
22.2.3. Một số yếu tố dính chuyên biệt và các thụ quan của nó.....	7
22.3. Sự xâm nhiễm.....	10
22.4. Các yếu tố xâm lấn của vi khuẩn.....	12
22.4.1. Yếu tố lan rộng	12
22.4.2. Các enzyme gây tiêu máu và/hoặc ly giải bạch cầu	12
22.4.3. Enzyme tiêu hóa ngoại bào.....	13
22.4.4. Các độc tố các tác động ngăn liên quan đến sự xâm lấn	14

22.1. Giới thiệu

Đặc tính gây bệnh của vi sinh vật được xác định là do cấu trúc và sinh hóa quyết định. Tính gây bệnh ở vi khuẩn có thể liên quan đến đặc điểm độc đáo về thành phần cấu trúc của tế bào, ví dụ capsule, sợi tơ thể tua, lipopolysaccharde (LPS) hoặc các thành phần khác của thành tế bào hoặc là do các chất được vi sinh vật chủ động tiết ra. Các chất này tác động đến sinh vật chủ theo cách hoặc làm tổn thương mô chủ hoặc bảo vệ vi khuẩn chống lại sự phòng vệ của cơ thể chủ. Do đó có hai đặc tính phổ quát của vi khuẩn gây bệnh đó chính là sự xâm chiếm và sự tạo độc tố.

22.1.1. Xâm chiếm

Xâm chiếm là khả năng vi khuẩn gây bệnh xâm lấn và chiếm giữ các mô, bao gồm các bước sau:

- (1). Dính vào cơ thể chủ và nhân số lượng tế bào vi khuẩn lên;
- (2). Sản sinh các chất ngoại bào dùng làm chất xâm chiếm nhằm thúc đẩy sự xâm chiếm tức thì tại các mô và
- (3). Vận dụng khả năng lẩn tránh, đi vòng hoặc vượt qua cơ chế phòng vệ của cơ thể chủ.

Trong chương này sẽ đề cập hai khía cạnh của sự xâm lấn đó là: khu trú và xâm chiếm.

22.1.2. Tạo độc tố

Tạo độc tố là khả năng vi khuẩn sinh ra các độc tố bao gồm cả độc tố tan được và độc tố có liên quan đến tế bào. Các độc tố này có thể được vận chuyển qua đường máu, bạch huyết (lymph) và gây độc cho tế bào tại các mô cách xa vị trí ban đầu mà vi khuẩn xâm chiếm và tăng trưởng.

22.1.3. Khu trú

Giai đoạn đầu của sự xâm nhiễm do vi sinh vật chính là sự khu trú. Khu trú là sự thiết lập của vi sinh vật gây bệnh tại vị trí thích hợp thường là cổng vào của cơ thể chủ. Các đối tượng gây bệnh thường khu trú ở các mô của cơ thể chủ. Đó là các mô tiếp xúc được với môi trường bên ngoài. Các vị trí của lối vào ở cơ thể người gồm đường tiết niệu, tuyến tiêu hóa, tuyến hô hấp và kết mạc. Vi sinh vật xâm nhiễm vào

các vùng này thường triển khai các cơ chế dính vào mô và đôi khi chúng có khả năng vượt qua hoặc trụ vững trước sự phòng vệ của vật chủ tại vị trí bề mặt.

22.2. Vi khuẩn bám dính vào các bề mặt nhầy

Ở hình thức đơn giản nhất, sự bám dính hoặc dính vi khuẩn lên tế bào eukaryote hoặc bề mặt mô đòi hỏi phải có sự tham gia của hai yếu tố đó là: (1). Thụ thể và (2). Cầu tử.

22.2.1. Các yếu tố dính ở vi sinh vật

Nhiều yếu tố có vai trò trong sự bám dính của vi khuẩn lên các bề mặt trong đó phải kể đến hai yếu tố dính đóng vai trò quan trọng là thụ thể và cầu tử.

Thụ thể là những nhóm chức dạng carbohydrate hay peptide đặc trưng trên bề mặt tế bào eukaryote.

Cầu tử là yếu tố dính của vi khuẩn, thường là một đại phân tử trên bề mặt tế bào vi khuẩn tương tác với thụ quan thuộc tế bào chủ.

Bảng 22.1. Thuật ngữ dùng để mô tả các yếu tố dính ở vi sinh vật.

Yếu tố dính	Mô tả
Yếu tố dính	Cấu trúc bề mặt hay đại phân tử liên kết với vi khuẩn tại bề mặt đặc trưng
Thụ thể	Một đại phân tử bổ sung tạo cầu nối tại một điểm trên bề mặt eukaryote, liên kết đặc hiệu với yếu tố dính hay cầu tử.
Lectin	Protein liên kết với carbohydrate
Cầu tử	Phân tử bề mặt tạo cầu nối đặc hiệu với phân tử thụ quan trên bề mặt khác
Màng nhầy	Lớp mucopolysaccharide của glucosaminoglycan phủ lên các bề mặt nhầy của tế bào động vật
Sợi tơ thể tua	Protein dạng sợi trên bề mặt tế bào vi khuẩn có thể vận hành như là các yếu tố bám dính đặc trưng
Sợi tơ	Tương tự như sợi tơ thể tua
Sợi tơ giới tính	Sợi tơ chuyên biệt nối các prokaryote đang giao phối với

	nhau nhằm mục đích chuyển DNA
Thể tua kiểu 1	Sợi tơ thể tua ở họ vi khuẩn đường ruột (Enterobacteriaceae) liên kết một cách đặc hiệu với các glycoprotein có đầu cuối là mannose trên các bề mặt tế bào eukaryote
Sợi tơ kiểu 4	Sợi tơ thuộc một số vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm. Như ở <i>Pseudomonas</i> , các sợi này đóng vai trò trong sự bám dính và hình thành màng sinh học.
Màng sinh học (biofilm)	Là exopolysaccharide hoặc chất nhờn do vi khuẩn tiết ra giúp bám dính chặt tế bào vi khuẩn lên bề mặt
Lớp S	Nhiều vi khuẩn có các protein hình thành lớp ngoài cùng của thành phần vỏ bao (envelope) tế bào vi khuẩn, giúp vi khuẩn dính vào màng tế bào chủ và các bề mặt môi trường để kết cụm.
Glycocalyx	Lớp gồm các sợi exopolysaccharide trên bề mặt tế bào vi khuẩn có thể liên quan đến sự bám dính lên bề mặt. Đôi khi thuật ngữ chung gọi là capsule của vi khuẩn.
Capsule	Là lớp polysaccharide (hiếm khi là polypeptide) trên bề mặt tế bào vi khuẩn có thể dàn xếp quá trình dính đặc hiệu và không đặc hiệu
Lipopolysaccharide (LPS)	Thành phần riêng biệt của màng ngoài vi khuẩn Gram âm, có cấu trúc đa dạng để dàn xếp quá trình dính đặc hiệu. Có lẽ cũng có chức năng như là yếu tố dính
Teichoic acid và lipoteichoic acid (LTA)	Thành phần thành tế bào vi khuẩn Gram dương có thể liên quan đến sự bám dính đặc trưng hoặc không đặc trưng

Yếu tố dính và thụ quan thường tương tác với nhau theo cách đặc hiệu. Tương tự như mối quan hệ giữa enzyme với cơ chất hay phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể.

Một số thuật ngữ dùng để chỉ sự bám dính của vi sinh vật vào bề mặt hoặc mô

được liệt kê ở Bảng 22.1.

22.2.2. Bám dính đặc trưng của vi khuẩn lên bề mặt tế bào và mô

Một số quan sát đã cung cấp bằng chứng cho thấy tính chuyên biệt của sự bám dính của vi khuẩn khi lên tế bào vật chủ đó là: (a). Tính hướng kích thích của mô, (b). Tính đặc trưng loài và (c). Tính đặc trưng về di truyền trong phạm vi loài.

(a). Tính hướng kích thích của mô: một số vi khuẩn cụ thể thích một số mô này hơn là các mô khác. Ví dụ *Staphylococcus mutans* được phát hiện rất nhiều ở bựa răng nhưng lại không bao giờ xuất hiện ở bề mặt tế bào biểu mô lưỡi. Ngược lại một lượng lớn *S. salivarius* dính lên các tế bào biểu mô lưỡi nhưng lại không có ở bựa răng. *Corynebacterium diphtheriae* chỉ khu trú ở họng (hầu) người.

(b). Tính đặc trưng loài: một số vi khuẩn gây bệnh chỉ nhiễm vào một số loài động vật. Ví dụ bệnh lậu do *N. gonorrhoeae* và bạch hầu do *Bordetella pertussis* thường giới hạn ở người. Dòng *E.coli* K-88 gây bệnh đường ruột thường giới hạn ở heo. Các dòng *E. coli* CFA I và CFA II chỉ xâm nhiễm vào người. Các chủng *E.coli* K-99 thường chỉ xâm nhiễm vào bê. Bệnh do streptococcus Nhóm A chỉ xuất hiện ở người. Hơn nữa ở một số loài vi khuẩn đặc hữu và các loài cộng sinh, thì sự kết hợp của chúng với động vật chủ là rất đặc thù.

(c). Đặc trưng về di truyền trong phạm vi loài: một số chủng trong cùng một loài động vật chủ có thể miễn nhiễm một vi sinh vật gây bệnh cụ thể. Ví dụ một số chủng heo không bao giờ mắc phải bệnh do chủng *E. coli* K-88 gây ra. Heo cái không bao giờ mắc phải chứng viêm vú, heo đực không mắc phải chứng viêm tinh hoàn. Một trăm phần trăm (100%) heo đực không mắc phải bệnh tiết niệu (UTI) do *E. coli*.

Mặc dù có thể có nhiều diễn giải khác, nhưng các quan sát trên có thể lý giải được là nhờ sự tồn tại tương tác đặc hiệu giữa vi sinh vật và bề mặt mô thuộc eukaryote, sự tương tác này cho phép vi sinh vật thiết lập thành công trên bề mặt.

22.2.2. Cơ chế dính vào tế bào hoặc bề mặt mô

Các cơ chế dính này có thể liên quan đến hai bước đó là: (a) sự bám dính không đặc hiệu và (b) bám dính đặc hiệu.

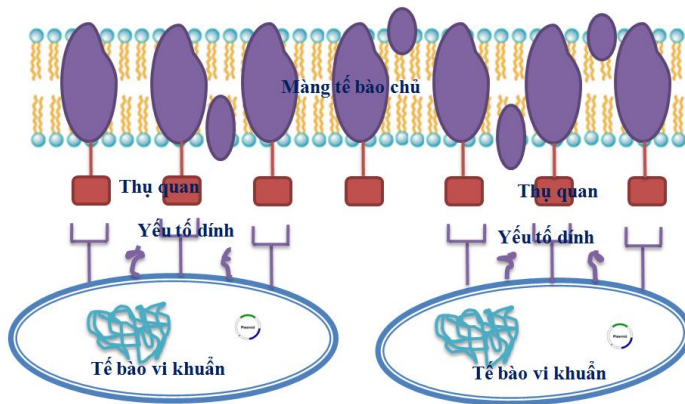
Bước 1, bám dính không đặc hiệu: tức là sự bám dính có thể bị đảo ngược

của vi khuẩn lên bề mặt eukaryote.

Bước 2, bám dính đặc hiệu: tức là sự bám dính lâu dài không bị đảo ngược của vi khuẩn lên bề mặt, đôi khi được gọi là sự thả neo.

Trong thực tế một số trường hợp bám dính không bị đảo ngược nhưng đôi khi lại xuất hiện tình trạng đảo ngược lại hoặc sự bám dính đặc hiệu không bao giờ xuất hiện nữa. Sự bám dính không đặc hiệu có liên quan đến lực hút không đặc trưng, cho phép vi khuẩn tiếp cận bề mặt tế bào eukaryote. Các tương tác và lực có thể liên quan như sau:

- (i). Tương tác kỵ nước;
- (ii). Lực hút tĩnh điện;
- (iii). Sự dao động nguyên tử và phân tử là do sự dao động lưỡng cực của các tần số tương tự;
- (iv). Chuyển động Brown;
- (v). Tuyển chọn và bắt bởi các phân tử polymer có trong màng sinh học tương tác với glycocalyx (capsule) của vi khuẩn.



Hình 22.1. Sơ đồ minh họa sự bám dính chuyên biệt liên quan đến tương tác hóa học bổ sung giữa tế bào chủ với bề mặt vi khuẩn. Yếu tố dính của vi khuẩn tạo cầu nối cộng hóa trị lên thụ quan của vật chủ. Yếu tố dính của vi

khuẩn là các thành phần hóa học của capsule, thành tế bào, sợi tơ hoặc thể tua. Thụ quan thường là glycoprotein định vị trên màng tế bào hoặc bề mặt mô.

Sự bám dính chuyên biệt có liên quan đến sự hình thành lâu dài của nhiều cầu nối chuyên biệt dạng chìa khóa và ổ khóa giữa các phân tử bổ sung cho nhau trên bề mặt tế bào. Thụ quan bổ trợ và các phân tử của yếu tố dính phải tiếp cận được với nhau và sắp xếp theo cách sao cho nhiều cầu nối được hình thành trên khu vực tiếp

xúc giữa hai tế bào. Một khi cầu nối được hình thành, sự bám dính dưới những điều kiện sinh lý như vậy gần như sẽ trở nên bền vững và không thể đảo ngược.

Một số thực nghiệm đã cung cấp bằng chứng cho thấy tính chuyên biệt của thụ quan và/hoặc các phân tử chất dính trong quá trình bám dính của vi khuẩn lên tế bào chủ. Các bằng chứng này bao gồm:

(1). Vi khuẩn sẽ tạo cầu nối với các thụ quan đã được phân lập (isolated receptor) hoặc các vị trí tương tự thụ quan.

(2). Yếu tố dính được phân lập hoặc tương tự yếu tố dính liên kết với bề mặt tế bào eukaryote.

(3). Quá trình dính của vi khuẩn lên bề mặt tế bào eukaryote bị ức chế bởi:

(a). Yếu tố dính được phân lập hoặc các phân tử thụ thể;

(b). Yếu tố dính hoặc phân tử tương tự như thụ thể;

(c). Enzyme và các chất hóa học phá hủy một cách chuyên biệt yếu tố dính hoặc thụ thể;

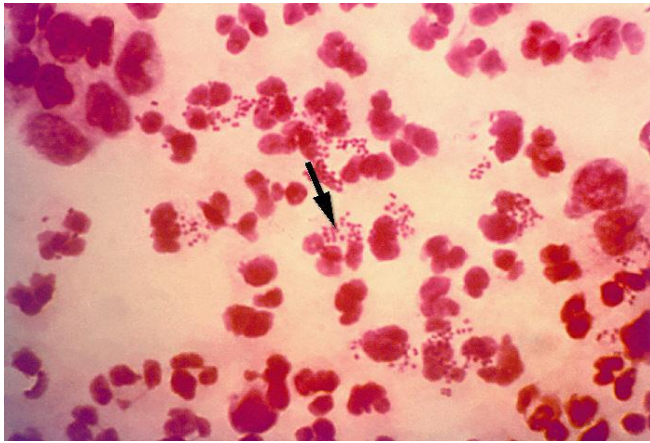
(d). Kháng thể chuyên biệt lên các cấu tử bề mặt (ví dụ như yếu tố dính hoặc thụ thể).

22.2.3. Một số yếu tố dính chuyên biệt và các thụ thể của nó

Các yếu tố dính của *E. coli* là những sợi tơ thông thường hay sợi tơ thể tua. Một chủng *E. coli* có thể biểu hiện một số kiểu sợi tơ dạng thể tua riêng biệt được những vùng gen riêng biệt trên plasmid mã hóa. Sự đa dạng về mặt di truyền này cho phép chủng vi sinh vật thích nghi được với những thay đổi của môi trường và khai thác các điều kiện mới hiện có ở những bề mặt vật chủ. Nhiều thể tua dính của *E. coli* có lẽ tiến hóa từ tổ tiên các thể tua giống với sợi tơ Type I và Type IV.

Thể tua Type I có thể giúp *E. coli* tạo cầu nối với các nhóm chức D-mannose trên các bề mặt tế bào eukaryote. Thể tua này được cho là nhạy cảm với mannose do ngăn chặn mannose ngoại sinh liên kết với các thụ thể trên tế bào máu. Mặc dù tiểu đơn vị 17 kDa là thành phần chính của sợi tơ thể tua Type I nhưng vị trí liên kết với mannose lại không có ở tiểu đơn vị này. Tuy nhiên vị trí chức năng lại nằm ở protein thứ yếu (28-31 kDa) tại các vị trí đỉnh hoặc được chèn vào dọc theo chiều dài của sợi

tơ thể tua. Nhờ vào nhiều yếu tố dính ở vị trí đỉnh này mà vi sinh vật có khả năng bám dính vào các thụ thể khác nhau. Ví dụ các chức dính đầu ở protein đỉnh trên các sợi tơ có liên quan đến bệnh viêm thận (pyelonephritis-associated pili - pap) được nhận diện chính là chức đường đôi galactose-galactose, trong khi đó các chức dính đầu của protein đỉnh trên sợi tơ thể tua S được nhận diện là chức sialic acid. Sợi tơ thể tua S có thể nhận dạng các phân tử thụ thể chứa sialic acid và thể S này do các chủng *E. coli* gây bệnh tạo ra và các chủng này gây bệnh đường tiết niệu.



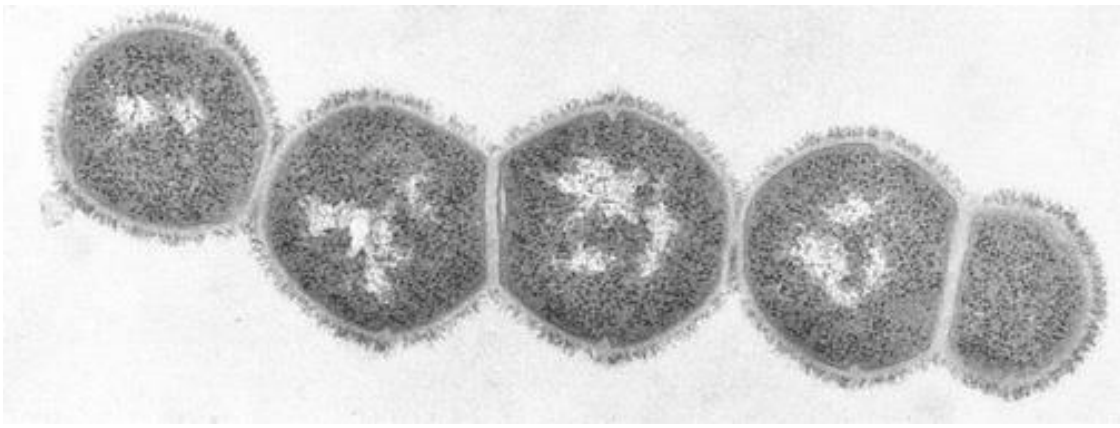
Hình 22.2. Ảnh nhuộm Gram vi khuẩn lậu *Neisseria gonorrhoeae* (CDC). Vi khuẩn này thường ở dạng cầu đôi kết hợp với bạch cầu đa nhân của động vật chủ. Bệnh lậu là một trong những bệnh phổ biến qua đường tình dục. Khuẩn lậu *N. gonorrhoeae* có nhiều yếu tố

xác định độc tính gồm đặc tính dính và xâm nhập vào tế bào chủ, kháng được sự tiêu diệt của thực bào và sản sinh ra nội độc tố làm tăng phản ứng viêm.

Pseudomonas, *Vibrio* và *Neisseria* có sợi tơ Type IV chứa một tiểu đơn vị protein có một amino acid bị methyl hóa thường là phenylalanine tại vị trí amino đầu cuối hoặc gần đầu cuối. Các sợi tơ dạng này được gọi là sợi tơ N-methylphenylalanine, được thiết lập như là các yếu tố quyết định độc tính trong phát sinh bệnh do *Pseudomonas aeruginosa* gây nhiễm trùng ở các bệnh nhân bị bệnh xơ hóa kén. Các type của sợi tơ thể tua này xuất hiện ở vi khuẩn gây bệnh lậu *Neisseria gonorrhoeae* và thụ thể của chúng là oligosaccharide. Sợi tơ Type IV là thể tua tcp (sợi tơ đồng điều hòa độc tố - toxin coregulated pili) được sử dụng để dính *Vibrio cholerae* lên biểu mô dạ dày ruột.

Yếu tố dính của *Streptococcus pyogenes* là vấn đề còn tranh cãi. Năm 1972, Gibbons và cộng sự đã chứng minh rằng sự bám dính của streptococcus vào niêm mạc miệng chuột thì phụ thuộc vào protein M. Olfek và Beachey cho rằng chúng dính

vào lipoteichoic acid (LTA) chứ không phải dính vào protein M. Năm 1996, Hasty và Courtney đề xuất kiểu dính gồm hai bước có liên quan đến protein M và teichoic acid. Họ cho rằng LTA buột lỏng streptococcus lên các tế bào biểu mô và sau đó protein M xiết chặt lại tạo sự kết hợp không đảo ngược. Năm 1992, protein F được khám phá và đã phát hiện fibronectin liên kết với protein. Vào năm 1998 nhiều protein M được phát hiện, M1 và M3 cũng tạo cầu nối với fibronectin. Rõ ràng, *S. pyogenes* sản sinh ra nhiều yếu tố dính đặc trưng. Bảng 22.2. Ví dụ sự bám dính đặc trưng của vi khuẩn lên tế bào chủ hoặc các bề mặt mô.



Hình 22.3. Ảnh *Streptococcus pyogenes* Nhóm A dưới kính hiển vi điện tử (Maria Fazio và Vincent A. Fischetti). Các sợi tơ trên bề mặt tế bào chứa chủ yếu là protein M, đây là bằng chứng rõ nét. Protein M có một số vai trò trong gây độc: nó có liên quan đến sự bám dính, kháng lại sự thực bào và sự đa dạng về kháng nguyên của vi khuẩn gây bệnh.

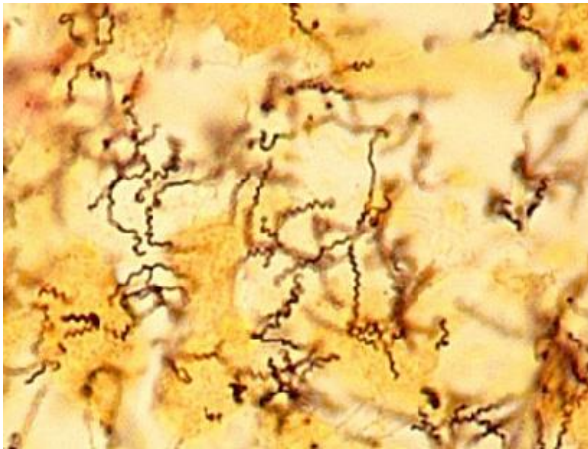
Staphylococcus aureus cũng tạo cầu nối với amino đầu cuối của fibronectin nhờ protein liên kết với fibronectin, protein này có trên bề mặt vi khuẩn. Hình như *S. aureus* và Nhóm A streptococcus sử dụng các cơ chế khác nhau nhưng lại dính vào cùng thụ thể có trên bề mặt biểu mô.

Treponema pallidum có ba yếu tố dính bề mặt (P1, P2 và P3), chúng tạo cầu nối với một trình tự gồm bốn amino acid (Arg-Gly-Asp-Ser) thuộc vùng liên kết tế bào của fibronectin. Một điều chưa rõ là nếu *T. pallidum* sử dụng fibronectin để dính vào bề mặt động vật chủ hay tự chúng phủ fibronectin để tránh sự phòng vệ của động

vật chủ (do thực bào và các phản ứng miễn dịch).

22.3. Xâm nhiễm

Đối tượng gây bệnh xâm lấn vào động vật chủ có thể được trợ giúp từ các chất ngoại bào do vi khuẩn sinh ra. Các chất này hoạt động chống lại động vật chủ bằng cách bẻ gãy các tuyến phòng vệ trọng yếu hoặc thứ yếu của cơ thể. Vì có khả năng này nên chúng được gọi là yếu tố xâm lấn. Hầu hết các yếu tố xâm lấn là enzyme dạng protein, chúng hoạt động một cách cục bộ để phá hủy các tế bào chủ và/hoặc có



hiệu ứng tức thì nhằm tạo thuận lợi cho đối tượng gây bệnh tăng trưởng và lan rộng. Sự tổn thương của động vật chủ là do kết quả của hoạt động xâm lấn này có thể có liên quan đến phát sinh bệnh của một bệnh xâm nhiễm.

Hình 22.4. Ảnh nhuộm bạc *T. pallidum*, xoắn khuẩn gây bệnh giang mai. CDC.

Không có sự phân biệt rõ ràng giữa protein ngoại bào do vi khuẩn sinh ra giúp thúc đẩy sự xâm lấn của vi khuẩn và ngoại độc tố protein gây tổn thương động vật chủ. Yếu tố xâm lấn thường hoạt động trong một phạm vi hẹp, gần sát với vị trí tăng trưởng của vi khuẩn và có thể không tiêu diệt tế bào vi khuẩn. Ngược lại ngoại độc tố thường có độc tính tế bào và có thể hoạt động tại vị trí cách xa vị trí tế bào vi khuẩn đang tăng trưởng. Các ngoại độc tố có tính chuyên biệt và hoạt động mạnh hơn so với yếu tố xâm lấn.

Tuy nhiên cũng có những trường hợp ngoại lệ, một số ngoại độc tố cổ điển (ví dụ độc tố bạch hầu, độc tố gây bệnh than) có thể có một số vai trò trong sự kết cụm hoặc xâm lấn ở các giai đoạn sớm của bệnh và yếu tố xâm lấn ví dụ như leukocidin của staphylococcus có tác động gây bệnh tế bào tương đối đặc hiệu.

Bảng 22.2. Các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn.

Vi khuẩn	Yếu tố dính	Thụ quan	Vị trí dính	Bệnh
<i>Streptococcus</i>	Protein F	Amino đầu cuối của	Biểu mô hầu	Viêm họng

<i>pyogenes</i>		fibronectin			
<i>Streptococcus mutans</i>	Glycosyl transferase	Glycoprotein bột	nước	Mặt trên của răng	Sâu răng
<i>Streptococcus salivarius</i>	Lipoteichoic acid	Chưa biết		Biểu mô lưỡi	Chưa biết
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Protein bao tế bào	N-acetylhexos-amine-galactose disaccharide		Biểu mô niêm mạc	Viêm phổi
<i>Staphylococcus aureus</i>	Protein bao tế bào	Amino đầu cuối của fibronectin		Biểu mô niêm mạc	Nhiều bệnh
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Sợi tơ type IV (Sợi tơ N-methylphenyl-alanine)	Glucosamine-galactose carbohydrate		Biểu mô niệu đạo/cổ tử cung	Lậu
<i>E. coli</i> sinh nội độc tố	Sợi tơ thể tua Type-I	Carbohydrate chuyên biệt cho loài		Biểu mô ruột	Tiêu chảy
<i>E. coli</i> gây bệnh tiết niệu	Sợi tơ thể tua Type I	Phức hợp carbohydrate		Biểu mô niệu đạo	Viêm niệu đạo
<i>E. coli</i> gây bệnh tiết niệu	Sợi tơ thể tua P (pap)	Globobiose liên kết với ceramide lipid		Tuyến hô hấp trên	Viêm thận
<i>Bordetella pertussis</i>	Sợi tơ thể tua ("chất đông tụ thể sợi")	Galactose trên sulfated glycolipid		Biểu mô tuyến hô hấp	Ho gà
<i>Vibrio cholerae</i>	Sợi tơ thể tua N-methylphenyl-alanine	Fucose và mannose carbohydrate		Biểu mô ruột	Tả
<i>Treponema pallidum</i>	Peptide trong màng ngoài	Protein bề mặt (fibronectin)		Biểu mô niêm mạc	Giang mai
<i>Mycoplasma</i>	Protein màng	Sialic acid		Biểu mô tuyến hô hấp	Viêm phổi
<i>Chlamydia</i>	Chưa biết	Sialic acid		Biểu mô kết	Viêm giác

mạc hoặc niệu mạc hoặc
đạo niệu đạo

22.4. Các yếu tố xâm lấn của vi khuẩn

22.4.1. Yếu tố lan rộng

Yếu tố lan rộng là một thuật ngữ mô tả nhóm các enzyme vi khuẩn làm ảnh hưởng đến các đặc tính lý học của mô và các khoảng không nội bào, điều này giúp thúc đẩy sự lan rộng của đối tượng gây bệnh.

Hyaluronidase là yếu tố lan rộng được streptococcus, staphylococcus và clostridia tạo ra. Enzyme này tấn công chất kết dính kẽ hở của mô liên kết bằng cách phá hủy liên kết polymer của hyaluronic acid.

Collagenase do *Clostridium histolyticum* và *Clostridium perfringens* tạo ra. Enzyme này phá hủy collagen làm khung sườn của các cơ, dẫn đến chứng hoại tử khí (gas gangrene) do các vi khuẩn này gây ra.

Neuraminidase do vi khuẩn gây bệnh đường ruột như *Vibrio cholerae* và *Shigella dysenteriae* tạo ra. Enzym này phá hủy neuraminic acid (còn gọi là sialic acid), chất kết dính nội bào của các tế bào biểu mô ở niêm mạc ruột.

Streptokinase do streptococcus và staphylokinase do staphylococcus tạo ra. Các enzyme kinase chuyển plasminogen bất hoạt thành plasmin, chất này tiêu hóa fibrin và ngăn chặn sự đông tụ của máu. Sự vắng mặt tương đối của fibrin trong các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn cho phép vi khuẩn gây bệnh phát tán nhanh hơn.

22.4.2. Các enzyme gây tiêu máu và/hoặc ly giải bạch cầu

Các enzyme này thường tấn công lên màng tế bào động vật bằng cách chèn vào màng, hình thành lỗ trên màng dẫn đến tế bào bị ly giải hoặc tấn công vào các phospholipid làm mất tính bền vững của màng. Chúng có thể hoạt động như enzyme lecithinase hoặc phospholipase. Do chúng ly giải các tế bào máu nên gọi là chất gây tiêu huyết. Leukocidin do staphylococcus và streptolysin do streptococcus tạo ra, ly giải một cách chuyên biệt thực bào và những thể hạt của thực bào. Leukocidin và streptolysin cũng được xem như là các ngoại độc tố của vi khuẩn.

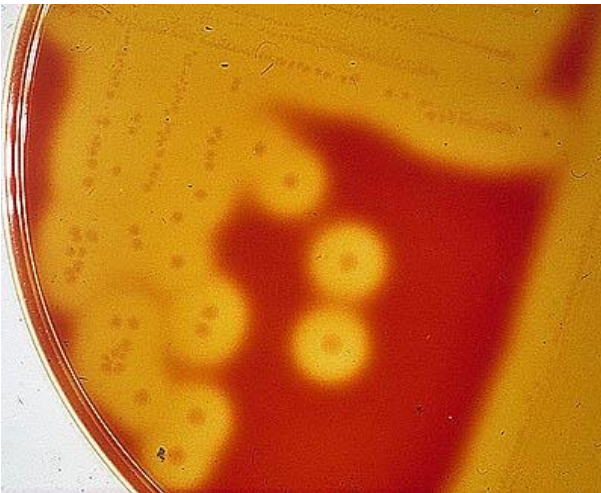
Các enzyme phospholipase do *Clostridium perfringens* tạo ra, ví dụ như yếu

tổ tiêu huyết alpha, thủy giải các phospholipid ở màng tế bào bằng cách loại bỏ các nhóm chức ở đầu cực.

Enzyme lecithinase cũng do *Clostridium perfringens* tạo ra, phá hủy lecithin (phosphatidylcholine) ở màng tế bào.

Các yếu tố tiêu huyết nhất là do staphylococcus, ví dụ như yếu tố tiêu huyết alpha alpha), streptococcus (ví dụ streptolysin) và nhiều yếu tố do clostridia, có thể là protein hình thành trên kênh màng hoặc là phospholipase hoặc là lecithinase phá hủy tế bào máu và tế bào khác (ví dụ các thực bào) bằng sự ly giải.

Staphylococcus coagulase coagulase do *Staphylococcus aureus* tạo ra là một enzyme khuếch tán được và có liên quan đến tế bào. Enzyme này biến đổi fibrinogen thành fibrin, chất gây đông tụ. Hoạt tính của coagulase có liên quan với *S. aureus* gây bệnh và gần như không bao giờ có liên quan với *S. epidermidis* không gây bệnh. Chính vì vậy chúng có vai trò như là yếu tố quyết định độc tính. Có lẽ coagulase bao



xung quanh tế bào để tạo sự trá hình kháng nguyên nếu nó đông tụ fibrin trên bề mặt tế bào. Hoặc sự tổn thương do staphylococcus được bọc trong fibrin (ví dụ mủ mưng mủ hoặc mụn nhọt) có thể làm tế bào vi khuẩn kháng lại thực bào hoặc chất tiêu diệt vi khuẩn, thậm chí là thuốc diệt khuẩn không thể khuếch tán mục tiêu vi khuẩn.

Hình 22.5. Tiêu huyết beta ở *Streptococcus* (CDC). Vùng trong mờ xung quanh các khuẩn lạc là kết quả của sự tiêu huyết do chất làm tiêu huyết streptolysin từ vi khuẩn khuếch tán vào môi trường.

22.4.3. Enzyme tiêu hóa ngoại bào

Nhìn chung các vi khuẩn dị dưỡng sản sinh ra rất nhiều enzyme ngoại bào gồm protease, lipase, glycohydrolase, nuclease, Các enzyme này không biểu hiện rõ ràng vai trò trực tiếp của chúng trong xâm lấn hoặc phát sinh bệnh. Có lẽ các enzyme

này có các chức năng khác liên quan đến dinh dưỡng hay biến dưỡng của vi khuẩn. Tuy nhiên chúng có thể hỗ trợ trong sự xâm lấn theo cách hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp.

22.4.4. Các độc tố các tác động ngăn liên quan đến sự xâm lấn

Các độc tố protein của vi khuẩn có hoạt tính adenylate cyclase được cho là có hiệu ứng tức thì lên các tế bào chủ, đó là thúc đẩy sự xâm lấn ở vi khuẩn. Một cấu tử của độc tố gây bệnh than (EF hay yếu tố Edema) là một adenylate cyclase, chất này gần như tác động lên tế bào làm gia tăng mức cAMP và làm phá vỡ tính thấm của tế bào. Một trong những độc tố của *Bordetella pertussis* là yếu tố gây bệnh ho gà cũng có tác động tương tự. Các độc tố này góp phần vào sự xâm lấn thông qua các tác động của chúng trên các thực bào hoặc trên các tế bào bạch huyết (lymphocyte) trong vùng phụ cận mà chúng đang có vai trò quan trọng để gây bệnh. Ví dụ, do chúng sử dụng ATP như một cơ chất, các độc tố này phá hủy năng lượng dự trữ của thực bào cần thiết cho hoạt động nuốt vào. Edema được xem như là một bệnh lý bởi vì làm gia tăng cAMP ở các tế bào bị ảnh hưởng và dẫn đến làm mất cân bằng.

Bảng 22.3. Một số protein của vi khuẩn ngoại bào được xem như chất xâm lấn.

Chất xâm lấn	Vi khuẩn liên quan	Hoạt tính
	<i>Streptococcus</i> ,	
Hyaluronidase	<i>staphylococcus</i> và <i>clostridia</i>	Bẻ gãy hyaluronic acid của mô liên kết
Collagenase	<i>Clostridia</i>	Hòa tan khung collagen của các cơ
Neuraminidase	<i>Vibrio cholerae</i> và <i>S. dysenteriae</i>	Bẻ gãy neuraminic acid của niêm mạc ruột
Coagulase	<i>S. aureus</i>	Chuyển fibrinogen thành fibrin gây đông tụ
Kinase	<i>Staphylococcus</i> và <i>streptococcus</i>	Chuyển plasminogen thành plasmin để tiêu hóa fibrin
Leukocidin	<i>S. aureus</i>	Phá vỡ các màng của bạch cầu trung tính và làm phóng thích các hạt lysosome

Streptolysin	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Đẩy lùi các thực bào và phá hủy màng thực bào và làm phóng thích các hạt lysosome
Hemolysin	<i>Streptococcus</i> , <i>staphylococcus</i> và <i>clostridia</i>	Phospholipase hoặc lecithinase phá hủy tế bào máu (và các tế bào khác) bằng ly giải
Lecithinase	<i>Clostridium perfringens</i>	Phá hủy lecithin trong màng tế bào
Phospholipase	<i>Cl. perfringens</i>	Phá hủy phospholipid trong màng tế bào
Yếu tố phù gây bệnh than	<i>Bacillus anthracis</i>	Yếu tố EF là adenylate cyclase làm gia tăng mức cAMP nội bào
Pertussis AC	<i>Bordetella pertussis</i>	Thành phần độc tố là adenylate cyclase hoạt động cục bộ làm gia tăng cAMP nội bào

Bảng 22.3 tóm tắt các hoạt tính của nhiều protein vi khuẩn và sự đóng góp của chúng đối với sự xâm lấn của vi khuẩn vào mô.