



انگل : یک طرفه از متابولیسم میزبان استفاده می کنند و آسیب های خود را متوجه میزبان می کند . در حقیقت یک طرف همیشه بازنده است و زیان می بیند در حالی که در بقیه ی انواع هم زیستی دو طرف از زندگی با هم بهره مند می شوند .

انگل ها یا parasites چه هستند ؟ وقتی صحبت از انگل می شود باید توجه کنیم که علاوه بر کرم ها ، پروکاریوت ها ، قارچ ها ، گیاهان و حیوانات هم می توانند زندگی انگلی داشته باشند .

در زندگی انگلی وضعیت میزبان از لحاظ تامین 1) دمای مناسب ، 2) PH مناسب و 3) عناصر تغذیه ای مناسب می تواند پناهی باشد تا انگل در آن رشد کند ، تکثیر یابد و اثرات بیماری زایی خودش را اعمال کند . انگل ها در بدن میزبان می توانند به حالت انگل نهایی باشند که سیکل زندگی خود را در آنجا کامل می کنند .

انگل ها دارای سیکل جنسی کامل هستند که در بدن میزبان نهایی کامل می شود در حالی که در میزبان واسط بخشی از زندگی تکاملی طی می شود ولی تکمیل نمی شود .(مثال : کرم کیلک که در بدن گوسفند زندگی می کند، در نهایت به فرم بالغ نر و ماده تبدیل می شود و تخم گذاری می کند . در حقیقت میزبان نهایی آن بدن گوسفند است که کرم زندگی اش را کامل می کند). در میکروپ شناسی یا در بیماری عفونی **Transfer host** هم داریم . **transfer host** یعنی میزبانی که مورد استفاده ی انگل قرار می گیرد تا خودش را منتقل کند. پس در **transfer host** طی مراحل تکامل زندگی را نخواهیم داشت یعنی تغییر به خصوصی در بدن انگل اتفاق نمی افتد (به بیانی دیگر میزبان برای تکامل چرخه ی زندگی انگل ضروری نیست) فقط به عنوان یک عامل انتقال از بدن میزبان استفاده می کند تا خودش را به میزبان بعدی برساند . پس **transfer host** ، **final host** ، **intermediate host** تفاوت دارند . (لطفا به تفاوت **transfer host** و **intermediate host** توجه کنید .)

Reservoir host یعنی میزبان مخزن. در طبیعت برخی موجوداتی داریم که میکروب های بیماریزا را در بدن خود نگه داری می کنند(خود حیوان هم مبتلا است) تا به میزبان اصلی منتقل شوند . مثلا حیوانات وحشی در جنگل مثل گرگ و شغال می توانند مخزن ویروس هاری باشند ، بعد ویروس هاری را به حاشیه ی شهرها ببرند تا به انسان منتقل شود . این ها حیوانات **reservoir** یا مخزن هستند در این مورد هاری بهترین مثال است . بنابراین حیوان را واکسینه می کنند به این امید که بیماری ریشه کن شود . در حالی که راه ریشه کنی تنها واکسیناسیون حیواناتی مثل سگ نیست بلکه باید به سایر حیوانات مخزن هم توجه داشته باشیم . اینها در حیات وحش می توانند بیماری را داشته باشند و بعد به بقیه ی موجودات منتقل کنند .

■ **Parasites:** viruses, procaryotes, fungi, plants and animals Body of the host shelters and supports the growth and multiplication of the parasitic organism

Parasite metabolically is dependent on the host

Could be ectoparasite or endoparasite

■ **Final host:** Parasite attains sexual maturity or reproduces

■ **Intermediate host:** it is temporary but essential environment for development

■ **Transfer host:** not necessary for the completion of the organism's life cycle, but is used as a vehicle for reaching a final host

■ **Reservoir host:** A host infected with a parasitic organism that also can infect humans



اصطلاحات بیماری های عفونی :

Infection (عفونت) : زمانی که یک انگل که می تواند ویروس ، باکتری یا قارچ باشد در بدن میزبان تکثیر و ازدیاد قابل توجهی انجام می دهد. ممکن است این عفونت با علائم بالینی همراه نشده باشد ولی عفونت هست وقتی که به عضوی یا اندامی آسیب برساند در این صورت ایجاد بیماری می کند که به آن infectious disease می گویند (شاید منظور استاد اینه که عفونت الزاما با علائم بالینی همراه نیست). این عفونت ممکن است polymicrobial باشد. یعنی چندین میکروب مختلف هم زمان حضور داشته باشند مثلا استافیلوکوکوس اورئوس باشد یک باکتری دیگر گرم منفی یا استرپتوکوکوس هم وجود داشته باشد (این پدیده امروزه خیلی مهم است). اثرات تشدید کنندگی آنها هم شدت بیماری را بالا می برد .

شما به عنوان پزشک باید بدانید که شکل عفونت ها پیچیده تر می شود حتی ممکن است چندین میکروب مختلف با هم وجود داشته باشند و چون زنتیک مقاومت آنها با هم تفاوت دارد داروهای ضد میکروبی که روی آنها موثر است با هم فرق دارد. اول مبارزه علیه یکی از آنها باعث از بین رفتن آن می شود ولی چند روز بعد دیگری مقدارش زیاد می شود . بنابراین باید حواسمان باشد که روی درمان ها به خصوص بیمار هایی که خیلی بد حال هستند در ICU ممکن است عامل عفونت یک باکتری نباشد و اغلب دو یا سه باکتری دخیل هستند. مثال :در دستگاه ادراری می تواند استافیلوکوکوس ، سودوموناس و ... عامل عفونت باشد. آیا در عفونت های دستگاه تنفسی هم ممکن است همزمان چند میکروب با هم حضور داشته باشند ؟ بله ، ممکن است ولی در ابتدا تعداد یکی از بقیه بیشتر است ؛ شما به عنوان پزشک نسخه را می نویسید اولی کنترل می شود و تعدادش پایین می آید. سپس دومین میکروب زیاد می شود بنابراین باید مرتباً مراقبت صورت گیرد.

پاتوژن (pathogen) چیست؟ هر ارگانیسم انگلی که ایجاد بیماری عفونی می کند.

- **Infection:** When a parasite is growing and multiplying within or on the host
- **Infectious Disease:** Part of the host body is not properly adjusted or capable of carrying on its normal functions due to presence of a parasitic organism or its products
- **Pathogen:** Any parasitic organism or agent that produces infectious disease
- **Pathogenicity:** The ability of pathogen to cause disease

پاتوژنوسیتی (pathogenicity) چیست ؟ توانایی پاتوژن در ایجاد بیماری.

پاتوژنوسیتی ممکن است تابع کمیت باشد و یا ممکن است شدت آن خیلی زیاد باشد. گاهی هم ممکن است پاتوژنوسیتی خفیف داشته باشیم و در آخر هم ممکن است پاتوژنوسیتی از دست برود.

Latent: حالتی که ارگانیسم (جرم انگلی) که می تواند باکتری، قارچ و یا یک تک یاخته باشد در بدن حضور دارد. نشانه های بیماری تولید نمی کند ولی از بدن دفع هم نمی شود و ممکن است بعد ها به شکل بیماری تظاهر کند.

می توان به خصوص در زمینه بیماری های ویروسی مثال زد : تبخال ← این ویروس ممکن است هر از چند گاهی ظاهر شود(از نظر بالینی دیده شود) و دوباره قطع شود و فرد ظاهر سالم نشان دهد که دیگر بیمار نیست در حالی که آلودگی در بدن او وجود دارد. این پدیده هم در بیماری های ویروسی وجود دارد و هم در بیماری های باکتریایی. به خصوص در عفونت های گوارشی بعضی از میکروب ها هستند که ممکن است به صورت Latent در بدن



فرد باشند و تظاهرات بالینی نداشته باشند اما هنگامی که به دلایل مختلف مثل استرس یا بارداری و ... دفاع ایمنی دچار اختلال می شود (سد ایمنی شکسته می شود) این میکروب ها طغیان می کند و علائم اسهال یا گاستروانتریت را نشان می دهند. فرد خوب می شود اما در بدن او همچنان میکروب وجود دارد. در مورد تب مالت خیلی از افراد هستند که هیچوقت پاک نمی شوند و علی رغم اینکه علائم بالینی ندارند در مغز استخوان یا در کبد آن ها ممکن است میکروب وجود داشته باشد.

مثال : هریس و تب خال (ویروسی) و بروسلوز یا تب مالت (باکتریایی).

No shedding of the organism and no symptoms present within the host

Can be either intermittent or quiescent

- **Intermittent latency:** Herpes virus that causes cold sores or fever blaster
- **Quiescent latency:** varicella-zoster virus causes chickenpox in children, and later on, the same virus erupt into a disease called shingles (زونا)

Intermittent به معنای متناوب و Quiescent latency به معنای ساکن است .

اینکه رابطه بین میزبان و انگل در چه جهتی پیش رود تابع یک سری از فاکتور ها است: 1) تعداد میکروبی که در بدن میزبان وجود دارد. گاهی ممکن است میکروب حدت یا بیماری زایی زیادی نداشته باشد ولی به میزان انبوه وارد بدن فرد می شود در این صورت می تواند اثرات خود را به نوعی اعمال کند پس تعداد ارگانسیم مهم است. 2) بعد **virulence** میکروب ها ; یعنی میکروب ها از نظر درجه بیماری زایی با هم متفاوت اند که تابع توکسین زایی و قدرت تهاجم میکروب است که با هم فرق دارند. 3) قدرت دفاعی میزبان (مقاومت میزبان). مثال : افراد HIV مثبت آنقدر ضعیف هستند که حتی میکروب هایی که در طبیعت وجود دارند و برای انسان سالم بیماری زا نیستند آنها را آلوده می کند واز پا در می آورد. بنابراین میزبان ها از نظر ایمنی با هم متفاوت هستند. حدت میکروب ها هم با هم فرق دارد و دیگری قدرت تهاجمی یا **Invasiveness** میکروب هاست که تابع فاکتورهایی است که به میکروب مربوط می شود که آیا قدرت اتصال دارد یا نه؟ میتواند در سطح مخاط آسیب وارد کند یا خیر؟ ادوات چسبندگی به رسپتور های میزبان را دارد یا خیر؟

Infectivity : قدرت یک ارگانسیم (ویروس - باکتری - قارچ - تک یاخته) که بتواند کانون عفونی ایجاد کند که به استعداد های میکروب به لحاظ برخوردار بودن از وسایلی مثل کپسول بستگی دارد.

پتانسیل بیماری زایی (**pathogenic potential**) : قدرت یا درجه ای از پاتوژن که می تواند نشانه های ابتلا را به وجود آورد. دوباره این ها را نیز گروه بندی می کنند. بعضی ها را اصطلاحاً پاتوژن مطلق می گویند که اگر در بدن باشند حتما همراه با بیماری خواهد بود مثل تب مالت وسل. هیچ وقت کسی نمی گوید این میکروبی که از بدن فرد جدا کردیم بیماری زا نیست حتما بیماری زا است و حتما فرد آلوده است و می تواند بقیه را نیز گرفتار کند در حالی که جدا کردن یک استرپتوکوکوس از دهان ممکن است مسئله عادی باشد. بعضی ها **potential pathogenic** هستند و در افرادی که از نظر ایمنی خیلی قوی اند ممکن است ایجاد بیماری نکنند ولی این امکان را دارد که فرد اگر مثلاً در معرض هوای آلوده ی تهران قرار گیرد یا تحت درمان با داروهای دیگر باشد و یا به هر دلیلی نقص ایمنی داشته باشد این باکتری زودتر رشد می کند و توانایی بیماری زایی دارد. بعضی **non pathogenic**

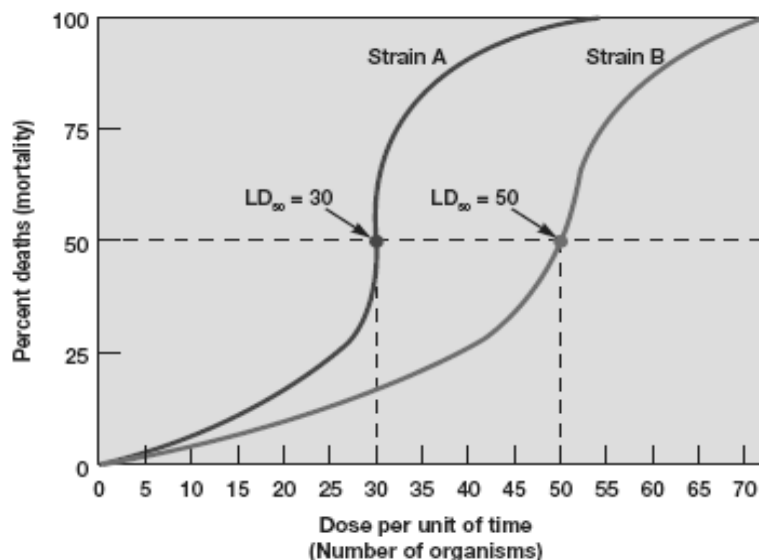
هستند که اصلا بیماری زا نیستند و بالاخره گروه آخر ساپروفیت هستند که در مواد گندیده رشد می کنند ولی در بدن میزبان سالم (انسان یا حیوان) رشد نمی کنند و همیشه گند رو هستند.

Toxicogenicity چیست؟ سمیت زایی یا سم زایی. توانایی پاتوژن برای تولید توکسین ها (مواد شیمیایی هستند که به بدن میزبان صدمه می زنند و بیماری ایجاد می کنند).

LD50 (Lethal Dose) : برای اندازه گیری میزان کشندگی میکروب هاست به معنای تعداد جرم میکروب یا انگل لازم که در 50% نمونه آزمایشگاهی ایجاد مرگ و میر کند. اگر ایجاد عفونت کند به آن **Infective Dose** می گویند. LD50 و ID50 میکروب ها خیلی با هم فرق دارد. بعضی ها خیلی پایین هستند.

- **Infectivity**: The ability of the organism to establish a focal point of infection
- **Pathogenic potential**: Degree that the pathogen causes morbid symptoms
- **Toxicogenicity**: The pathogen's ability to produce toxins, chemical substances that will damage the host and produce disease
- **Lethal dose (LD50) & Infective dose (ID50)** : Measurement of virulence; dose or number of pathogens that will either kill or infect 50% of an experimental group of host within a specified period respectively

مثالی برای Low Infective Dose باسیلوس است که کمتر از 10 می باشد. در مورد باکتری های روده ای هم Low Infective Dose داریم مثل Shigella که اگر تعداد آن بین 10 تا 500 باشد فرد دچار اسهال و گاستروانتریت (ناراحتی گوارشی) می شود. Campylobacter بین 500 تا 800 و Rotavirus. پس این ها انگل ها یا میکروب هایی هستند که دوز Infective آنها پایین است و لازم نیست تعداد زیادی میکروب وارد بدن شود تا فرد بیمار شود. در حالی که High Infective dose هم داریم مثل vibrio cholerae (عامل وبا) که 10^8 است که باید این مقدار وارد بدن شود تا دچار اسهال و بایی شود و معمولا این تعداد با آشامیدن آب های آلوده وارد بدن می شوند. بعضی از میکروب ها مثل وبا به صورت اپیدمی ظاهر می کنند اگرچه دوز اپیدمی آنها بالا است.





1) در سالمونلا کدام گونه دارای Infective Dose بالا یا پایین است؟

2) ID50 عامل حصبه (*S.typhi*) 10^5 باکتری است.

3) پس در واقع حدت (virulence) سالمونلا ها در دوز Infective آنها موثر است (کمتر از 10^5). (شیوع آن در کشور ما در گذشته خیلی زیاد بوده است و خوشبختانه امروزه به دلیل متفاوت شدن اقدامات بهداشتی نسبت به گذشته کمتر شده است.)

4) پس دوز Infective سالمونلا بیشتر از *Shigella* و *Compylobacter* است. در مورد سایر باکتری ها هم مثل *E.coli* که استاد در اسلاید آورده است *E.coli* سروتیپ های مختلف دارد که این ها ممکن است دوز Infective شان با هم فرق داشته باشد. همچنین شیگلا و سالمونلا هم به همین صورت هستند. پس پاتوژنسیته ی میکروب ها در داخل یک گونه ممکن است با هم متفاوت باشد.

Enteric Pathogens

E. coli (Bolton *et al.*, 1996)

To produce diarrhoea and infection:

EPEC (Entropathogenic *E.coli*) : 10^5-10^{10}

ETEC (Enterotonogenic *E.coli*) : 10^8-10^{10}

EIEC (Entroinvasive *E.coli*) : 10^8

These numbers vary depending on age, sex and acidity of the stomach.

Vero cytotoxigenic *E. coli* (VTEC) the infective

dose is <100 cells

پس تفاوت بیوتیپی و پاتوتیپی از نظر بیماری زایی و حدت در بین میکروب ها هست. ممکن است شما با چالش هایی در کار خود مواجه شوید که یک سال یک بیماری همه را مبتلا کند و همه بیمار شوند (ویروسی یا باکتریایی) که می گویند ویروس جدید است در صورتی که ویروس جدید نیست بلکه سروتیپ جدید ویروس است.

یک میکروب به نام Vero cytotoxigenic *e.coli* وجود دارد که امروزه به آن *e.coli shigella like toxin* گفته می شود. (یعنی *E.coli* هایی که توکسین شیگا (shiga) تولید می کنند که دوز Infective آن کمتر از 100 سلول است (<100 Cells).)

برای اینکه بیماری بتواند شکل بگیرد باید اولاً انگل به بدن میزبان منتقل شود. ثانیاً بتواند به رسپتور خود در بدن میزبان بچسبد (اگر چسبندگی صورت نگیرد و کلون تشکیل ندهد به صورت گذرا عبور خواهد کرد). به عنوان مثال : در اسهال انسان ها تعداد زیادی اسپور تک یاخته ها یا اسپور قارچ های گیاهی می باشند که از بدن انسان دفع می شوند بدون اینکه باعث بیماریزایی انسان شود زیرا قدرت چسبندگی به سلول های انسان را ندارند. شرط سوم اینکه انگل تکثیر شود. اگر تکثیر صورت نگیرد بیماری نیز بوجود نمی آید. انگل باید سیکل زندگی خود را طی کند تا بتواند قدرت بیماری زایی داشته باشد. شرط چهارم اینکه خیلی از میکروب ها توانایی فرار از سیستم ایمنی بدن را دارند یا به نوعی با آن مبارزه می کنند. مثلاً به طرق مختلف از گزند آنزیم های لیزوزومی درون سلول فرار می کنند. در درون سلول تکثیر پیدا می کنند چون در درون سلول این پدیده صورت می گیرد مبارزه با آن ها



مشکل است و نیاز به تخصص و تجربه دارد و بحث جدیدی است به نام کشتن درون سلولی پاتوژن ها (Intra Cellular Killing of Pathogen) که مشکل است. پس از طرق مختلف فرار می کنند وقتی وارد سلول می شوند اگر آنتی بیوتیکی درون سرم باشد دیگر روی آن ها تاثیر ندارد. اگر در خارج سلول باشند ممکن است داروها به آن برسند. پس یکی از کارهایی که باید در محیط پزشکی و داروسازی انجام شود این است که مثلا غلظت سرمی آنتی بیوتیک بالا باشد اما آنتی بیوتیک به میکروب نمی رسد. راه های مختلفی برای آن پیشنهاد شده که روی آن بحث می شود. قسمت پنجم میکروب یا پاتوژن باید دارای تونایی های شیمیایی یا مولکولی یا مکانیکی باشند که بتوانند به میزبان صدمه بزنند.

چهار فاکتور اول در ارتباط با قدرت تهاجمی اند (Invasiveness) اما قسمت پنجم در مورد Toxigenicity است که بتواند از خود موادی تولید کند که این مواد به سلول صدمه بزند مثل آگزوتوکسین و اندوتوکسین ها.

Transmissibility of Pathogen

- An essential feature in the development of infectious disease
- Direct contact: coughing, sneezing, body contact)
- Indirect transmission in different ways
- Pathogen can be deposited on various surfaces, from which they can be either re-suspended into the air or directly transmitted to a host later

Transmissibility

- Soil, water, and food are indirect vehicles that harbor and transmit pathogens to host
- Vectors and fomites are also involved in the spread of many pathogens
- Vectors: organisms that transmit pathogens from one host to another
- Fomites: inanimate objects that harbor and transmit pathogens

Vibrio cholera روی رسپتور های خودش در سطح سلول های اپیتلیال قرار می گیرد که این حضور، حضور فعالانه است. و E.coli دارای پیلی است که برای چسبندگی به سطوح استفاده می کند. این چسبندگی ممکن است درون بافت های انسان باشد یا خارج بدن انسان، مثلا روی وسایلی که به بدن بیمار وصل می کنند یا سطح و جدار ظروف غذایی. پس میکروب ها از این وسایل برای چسبندگی به جایی که بتوانند راحت از این موقعیت استفاده کنند بهره می برند.

کاندیدا آلبیکنز (Candida albicans) نوعی مخمر است . مخمر ها می توانند در انسان عفونت های مختلف ایجاد کنند. عفونت های فرصت طلب در دهان و بقیه ی اندام ها که در سطح آنها فیمبریا (Fimbria) است.



Adherence factors

Adhesin	Surface molecules or organelles that bind the pathogen to a specific surface
Filamentous hemagglutinin	Causes adherence to erythrocytes
Fimbriae	Filamentous structures that help attach bacteria to solid surfaces
Glycocalyx or capsule	A layer of exopolysaccharide fibers. It inhibits phagocytosis and aids in adherence
Lectin	Any glycoprotein of nonimmune origin
Ligand	A low MW molecules exhibit specific binding

سرس	Teichoic acid
فیله	Fimbriae
کپسول و کالیکس	Capsule

Mucus gel	The glycoprotein layer covering animal cell mucus surface
Pilli	Filamentous structure that bind procaryotes together
Receptors	Complementary binding site for ligands and adhesion

رشد میکروب و تکثیر آن و اثراتی که روی بدن میزبان دارد:

برای رشد میکروب در بدن انسان یا موجودات دیگر باید عوامل تغذیه ای و PH مناسب وجود داشته باشد. میکروب ها فیزیولوژی خاص خود را دارند و شناخت آنها در پزشکی لازم است.

بعضی پاتوژن ها اختصاصا سلول های خاصی را مورد تهاجم قرار می دهند. بعضی وقت ها ممکن است سروتیپ های خاص گرایش خاص به اندام خاص داشته باشند (چقدر پاتوژنای خاصی هستن!). در مورد باکتری ها هم وجود دارد بعضی از میکروب ها ممکن است بتوانند در خون تظاهر کنند. septocemia که به خاطر حضور مواد دفعی میکروب یا پاتوژن به وجود می آید ممکن است همراه باحضور خود میکروب باشد. (Septicemia ممکن است حاصل وجود میکروب یا فراورده های آن (Toximia , Toxin , Intoxication) باشد.

Intoxication یک نوع مسمومیت بدنی به خاطر حضور توکسین های میکروبی در بدن است.



ممکن است فقط به توکسین های میکروبی نباشد و نوعی بیماری متابولیکی دیگر باشد که باعث تجمع برخی مواد دفعی در بدن انسان و ایجاد این حالت شود. (نمی دانم بالاخره intoxication حاصل توکسین های میکروبی هست یا نه !)

توکسین (Toxin) : (در زبان پارسی به آن زهرآبه می گویند!) ماده ی مخصوصی که محصول متابولیسم میکروب است و به میزبان آسیب می زند و آثار کشندگی دارد. Exotoxin ها با غلظت میکروگرم یا کمتر انسان یا حیوانات را از پا در می آورد.

Toxemia : حالتی است که توکسین وارد خون می شود (منظور همان زهرابه ی میکروبی است چون Toxemia هایی که با زهر ها و سم های غیر میکروبی به وجود می آید نیز وجود دارد).

- **Intoxiactions:** Result from the entrance of specific toxin into the body of a host
- **Toxin:** a specific substance, often a metabolic product of the organism, that damage the host
- **Toxemia:** condition caused by toxins that have entered the blood of the host

اصطلاحی به نام **Pathogenicity Islands** داریم که جزایر بیماری زا می است ولی منظور قطعات بزرگ DNA هستند که ژن های عامل حدت را در خود دارند و حمل می کنند. خیلی از Pathogenicity Island ها در پلازمید ها هستند و با پلازمید حمل می شوند. برای مثال بیماری سیاه زخم دو پلازمید دارد که پلازمید های بزرگ آن دارای Pathogenicity Islands هستند که ژن های توکسین سیاه زخم را می سازند. *Yersinia*, *Sedomonas*, *shigella* و سالمونلا نیز Pathogenicity Island دارند که از طریق **Horizontal Gene Transfer** یعنی انتقال افقی ژن ها (از مادر به فرزند نیست) در بسیاری از میکروب ها منتقل می شود.

Pathogenicity islands

- Large segments of DNA that carry genes responsible for virulence.
- Many bacteria (*Yersinia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, enteropathogenic *E. coli*) acquired during evolution by horizontal gene transfer
- An excellent example of virulence genes carried in a pathogenicity island are those involved in protein secretion
- Generally increase microbial virulence and are not present in nonpathogenic members of the same genus or species.
- One specific example is found in *E. coli*. The enteropathogenic *E. coli* possesses large DNA fragments, 35 to 170 kilobases in size, that contain several virulence genes absent from commensal *E. coli*. Some of these genes code for proteins that alter actin microfilaments within a host intestinal cell. As a consequence, the host cell surface bulges and develops into a cuplike pedestal to which the bacterium tightly binds

در باکتری ها سیستم ترشچی از 1 تا 4 وجود دارد که type III آن ها درگیر Pathogenicity Island هستند. پس سیستم های ترشچی ژن های مربوط به توکسین سیاه زخم یا کپسول باسیل سیاه زخم که روی جزیره هستند. Type III باکتری های گرم منفی را قادر به ترشح و تزریق فاکتور های تهاجمی (virulence proteins) به سیستم پلاسم سلول های میزبان می کنند.



Entry of the pathogen to Cells & Tissues

- A specialized strategy used by many pathogens to survive and multiply
- Production of lytic substances that alter the host tissue
- Attacking the ground substance and basement membranes of integument and intestinal linings
- Degrading the glycocalyx
- Disrupting the cell surface

Entry of pathogen Passive mechanism

- Penetration is not related to the pathogen itself
- Small breaks, lesion, or ulcers in a mucus membrane that permit initial entry
- Wounds, abrasions, or burns on the skin's surface
- Arthropod vectors that create small wounds while feeding
- Tissue damage caused by other organism
- Existing eucaryotic internalization pathways (endocytosis)

Growth and multiplication of the pathogen

- Nutrients, pH, temperature redox potential should be optimum
- Some pathogens invade specific cells in which they grow and multiply
- Some pathogens can actively grow and multiply specifically in the blood plasma
- Septicemia: condition produced by metabolic waste products of pathogens,
- Blood poisoning associated with persistence of pathogenic organisms or their toxins in the blood

اگزوتوکسین ها : از باکتری ترشح می شود - توسط باکتری گرم مثبت و منفی ساخته می شود .

اندوتوکسین ها : فقط توسط باکتری های گرم منفی ترشح می شود .

اگزوتوکسین ها (زهرآبه) : پروتئین محلول در آب هستند و ماهیت پروتئینی دارند و در هنگام رشد باکتری ، در هنگام اسپورولاسیون ، در هنگام لیز و مرگ سلولی (تقریباً به طور مداوم) به محیط اطراف منتشر می شوند .

عامل بیماری کزاز (تتانوس) : کلستریدیوم تتانی در همه ی مراحل زندگی اگزوتوکسین را آزاد می کنند .



ممکن است توکسین ترشح شده از باکتری در یک مکان، محل اثر متفاوتی داشته باشد. مثلاً در پا ترشح شده و روی گردن اثر خود را می‌گذارد.

جایگاه ژنی آگزوتوکسین ها :

عامل سیاه زخم pathogenesis island دارد که روی پلازمیدش قرار دارد.

در دیفتری، فاز روی کروموزم نشسته و توکسین از روی کروموزوم بیان می‌شود و اثرات خود را می‌گذارد و دیفتری را بوجود می‌آورد.

در بوتولیسم هم فاز داریم و هم حالت پلازمید یعنی بعضی توکسین های بوتولیسم منشا فاژی و برخی پلازمیدی دارند.

1. آگزوتوکسین ها در برابر دما ناپایدار هستند و دمای 60 تا 68 درجه ی سانتی گراد آنها را غیر فعال می کنند.

2. از کشنده ترین مواد هستند. 3. بسیار immunogenic هستند.

از زهر آبه می توان نازهر (toxoid) (نازهر همان پادزهر نیست!) را بوجود آورد که قدرت زهری ندارد ولی توان ایمنی زایی دارد.

4. از طریق تیمار توکسین (treatment) با فرمالدئید- ید یا مواد شیمیایی دیگر می توان زهر آبه را به نازهر تبدیل کرد (inactivation).

از (toxoid) برای ساخت بسیاری از واکسن ها استفاده می شود.

آگزوتوکسین ها به طور مستقیم تب زا نیستند. نام گذاری آنها بر اساس نوع بیماری (دیفتریا توکسین ، بوتولونیوم توکسین) - بر اساس اندام مبتلا به

بیماری مثل : نورو توکسین ، انتروتوکسین ، سیتوتوکسین ، نفروتوکسین ، هپاتوتوکسین (در حیوانات شدیدتر).

آگزوتوکسین ها از لحاظ ورود و رسیدن به هدف داخل سلولی :

می توان از آنها به عنوان carier یا حامل داروهای ضد cancer استفاده کرد.

آگزوتوکسین دو subunit دارد. (A , B)

معمولاً subunit (A) فعالیت آنزیماتیک توکسین و مسئول اثرات اصلی برای اختلال سلول میزبان است.

Subunit B اغلب راه عبور توکسین A را فعال می کند. (جاده صاف کن !) رسپتور را پیدا کرده و subunit A را به سمت سلول هدایت می کند.

زیر واحد A , B ممکن است به لحاظ ژنتیکی به هم متصل باشند یعنی در هنگام ساخت پروتئین به هم اتصال داشته باشند سپس از هم جدا شده (A/B) و

در رسپتور سلول به هم متصل می شوند.

گاهی subunit ها از همان اول جدا ساخته می شوند و در کنار رسپتور سلول به همدیگر می رسند (A-5b ; A-B)

ورود توکسین به دو طریق صورت می گیرد :

1. Direct Entry: در این روش با اتصال زیر واحد B به رسپتور و ایجاد منفذ در غشا، زیر واحد A وارد می شود.



ii. **Receptor-Mediated Endocytosis (RME)**: در این روش پس از اندوسیتوز به واسطه رسپتور، اندوزوم (Endosome)

تشکیل می شود و زیرواحد ها در داخل اندوزوم جدا می شوند.

نکته : toxin باکتری دیفتری از هر دو راه وارد سلول می شود .

گاهی subunit B از چند جز تشکیل شده (پنتامر ، هپتامر) در پنتامر که 5 تا مر دارند در وسط روزنه ای را برای subunit A ایجاد می کند که در وسط آنها قرار بگیرد .

Subunit A در یکی از روش ها روی رسپتور قرار می گیرد و سلول با استفاده از روش اندوسیتوز همه را به داخل سلول می کشد. در داخل سلول در اثر تغییرات PH زیر واحد A رها شده و B بیرون از سلول آمده تا بازیافت شود و دنبال subunit A دیگری می گردد تا چرخه را تکرار کند و زیرواحد A مسئول تخریب ترکیبات داخل سلولی است .

■ **Receptors:** Gangliosides GM1 for cholera toxin, GT1 and/or GD1 for tetanus toxin, and GD1 for botulinum toxin

ریبوزیناسیون (ribosination) :

اغلب آگزوتوکسین ها از این روش استفاده می کنند .

NAD (نیکوتین آدنین دی نوکلئوتید) سوبسترای مورد استفاده در توکسین دیفتری است.

Exotoxins, Mechanisms of action

- Inhibition of protein synthesis
- Disruption of protein synthesis
- Inhibition of nerve synapse function
- Damage to plasma membrane
- Diphtheria toxin, the A fragment, is an enzyme and catalyzes the addition of an ADP-ribose group to the eucaryotic elongation factor EF2 that aids in translocation during protein synthesis

Exotoxins and sites affected

- Neurotoxins: are usually ingested as preformed toxins that affect the nervous system and indirectly cause enteric symptoms; i.e., Staphylococcal enterotoxins *Bacillus cereus* emetic toxin, botulinum toxin
- Enterotoxins: Have a direct effect on the intestinal mucosa and elicit profuse fluid secretion; cholera toxin an AB toxin which activate adenylate cyclase. Increase in cAMP
- Cyto toxins: mucosal destruction, delta toxin *S. aureus* impairs water absorption and causes disruption of intestinal mucosa, *Shigellae*, *C. difficile*

اندوتوکسین ها (LPS) :



اکثر باکتری های گرم منفی در غشای خارجی دیواره ی شان LPS دارند .

-اندو توکسین ها نسبت به حرارت مقاوم اند .

-لیپیدی هستند. (lipid A) بیشترین خاصیت آنها به علت وجود lipid A (مهم ترین ترکیب بیولوژیک فعال) است . (ژن lipid A در تاریخ تکامل میکروب ها ثابت بوده است .)

-تب زا هستند .

-اسهال آور هستند .

LPS به پیکره ی باکتری متصل است و در حین تقسیمات و تکثیر سلولی ممکن است رها شود ، خاصیت سمی بودن lipid A خیلی کم است (toxic only at high doses) و از آن نمی توان پادزهر ایجاد کرد (weakly immunogenic) .

اثرات اندوتوکسین در برخورد باکتری ها :

اندوتوکسین باعث مقاومت میکروب نسبت به فلزات سنگین و نیز املاح صفاوی می شود .

از بین رفتن LPS برای باکتری کشنده است .

باعث مقابله ی میکروب ، عامل مکمل (complement factor) می شود . باعث تغییرات آنتی ژنی در سطح میکروب می شود .

اندوتوکسین ها باعث تورم ، inflammation و تب می شوند زیرا باعث فعال کردن موادی مثل اینترلوکین ها، TNF ، پروستاگلاندین ها و ... می شوند در حالیکه آگزوتوکسین ها چنین عملکردی ندارند و اثرات خود را به طور مستقیم روی خود سلول می گذارند و در مورد ribosination پروتئین سازی را بلوک می کنند .

The endotoxins

- do not directly participate in the toxic reactions
- they induce nonspecific responses of the immune system
- Mechanism is identical for all endotoxins, irrespective of their bacterial origins.

یکی از اثرات اندوتوکسین ها disseminated intravascular coagulation (DIS) است .

اندوتوکسین ها چندین مسیر آبخاری را فعال می کنند . همه ی این کارها از طریق فعال کردن فاکتور 12 انعقاد خون یا فاکتور hageman انجام می شود . فعال شدن فاکتور Hageman باعث فعال شدن مسیرهای coagulation انعقاد می شود ، و باعث تشکیل رشته های فیبرین و ترومبوز عروقی می شود . که خود باعث بسته شدن مسیر عروق می شود .

اندوتوکسین باعث فعال شدن complement می شود در نتیجه عضلات صاف جدار عروق منقبض می شود و باعث بیشتر شدن خونریزی می شود .



سیستم فیبرینولیز (fibrinolytic) بیمار را فعال می کند باعث عدم تشکیل لخته می شود و کمک به انتشار بیشتر مایعات بین بافتی می کند . (از طریق تبدیل پلازمینوژن به پلازمین)

✓ سیستم kininogen ، کینینوژن را فعال می کند . در این مسیر برادی کینین داریم که به افزایش نفوذ پذیری عروق کمک می کند و باعث نشت مایعات بیمار به بیرون می شود ، که باعث کاهش فشار خون در نتیجه ی کاهش حجم خون می شود (hypovolumic hypotension) .

Activated kalikerin

Bradykininogen -----> bradykinin

Leukocidin (لوکوسیدین): اثرات کشندگی روی لکوسیت ها دارند . مثل استرپتوکوک و استافیلوکوک ها . وقتی لکوسیت ها از بین بروند خود بخود سیستم دفاعی بدن میزبان دچار نقصان می شود و راه برای میکروب هموار می شود .

Leukostatin (لکوستاتین) : ایستایی لکوسیت ، این نوع توکسین ها مانع از انجام عملکرد بیگانه خواری لکوسیت ها می شوند . (لکوسیت باید Engulfment بیگانه خواری انجام دهد و مواد را بلعد) .

Fever

- Endogenous pyrogens are released by Macrophages
- Resetting the hypothalamic thermostat
- Interleukin-1 is an important endogenous pyrogen
- TNF and IL-6 also produce fever and other endotoxin symptoms

اخطار! مطالب ذیل در کلاس تدریس نشده است.

Hemolysin

- Many hemolysins probably form pores in the plasma membrane of erythrocytes through which hemoglobin and/or ions are released
- Streptolysin-O (SLO): Produced by Streptococcus pyogenes, that is inactivated by O₂
- SLO causes beta hemolysis of erythrocytes on agar plates incubated anaerobically

Beta-hemolysis & alpha hemolysis

- SLO causes beta-hemolysis, a complete zone of clearing around bacterial colony growing on blood agar
- Alpha hemolysis is partial lysis
- Streptolysin-S (SLS) is also produced by S. pyogenes but is insoluble and bound to the bacterial cell
- SLS is O₂ stable and causes beta hemolysis on aerobically incubated blood agar



- SLS acts as leukocidin
- emolysins attack the membranes of many cells

Products involved in pathogen dissemination throughout the body

Coagulase	S. Aureus	Hyaluronidas e	strep GA, staph
Collagenase	Clostridium	Leukocidins	Strep, staph
DNase	strep GA, Staph, Clostridium	Porins	Salmonella typhimurium
Elastase	P. aeruginosa	Protein A	S. aureus
Hemolysin		Streptokinase	
		Fibrinolyisn	

ویراستار : دوستان عزیز امیدوارم مرا به خاطر حجم زیاد این جلسه ببخشید ! سعی کردم چیزی از سخنان استاد و slide ها ناگفته نماند ...

مهربانی، به دل بسته ما مرغی ست

کز قفس در نگشادیمش

و به عذری که فضایی نیست

وندین باغ خزان خورده

جز سموم ستم آورده هوایی نیست

ره پرواز ندادیمش

(هوشنگ ابتهاج)



نکته ی آخر:

اخطاریه! واژه های جدولی که در انتهای جزوه آمده است، زیر بسیار مهم و آزمون پسند هستند

Table 34.2 Various Types of Infections Associated with Parasitic Organisms

Type	Definition
Abscess	A localized infection with a collection of pus surrounded by an inflamed area
Acute	Short but severe course
Bacteremia	Presence of viable bacteria in the blood
Chronic	Persists over a long time
Covert	Subclinical, no symptoms
Cross	Transmitted between hosts infected with different organisms
Focal	Exists in circumscribed areas
Fulminating	Infectious agent multiplies with great intensity
Iatrogenic	Caused as a result of health care
Latent	Persists in tissues for long periods, during most of which there are no symptoms
Localized	Restricted to a limited region or to one or more anatomical areas
Mixed	More than one organism present simultaneously
Nosocomial	Develops during a stay at a hospital or other clinical care facility
Opportunistic	Due to an agent that does not harm a healthy host but takes advantage of an unhealthy one
Overt	Symptomatic
Phylogenetic	Caused by plant pathogens
Primary	First infection that often allows other organisms to appear on the scene
Pyogenic	Results in pus formation
Secondary	Caused by an organism following an initial or primary infection
Sepsis	(1) The condition resulting from the presence of bacteria or their toxins in blood or tissues; the presence of pathogens or their toxins in the blood or other tissues (2) Systemic response to infection; this systemic response is manifested by two or more of the following conditions as a result of infection: temperature, >38 or <36°C; heart rate, >90 beats per min; respiratory rate, >20 breaths per min, or pCO ₂ , <32 mm Hg; leukocyte count, >12,000 cells per ml ³ , or >10% immature (band) forms
Septicemia	Blood poisoning associated with persistence of pathogenic organisms or their toxins in the blood
Septic shock	Sepsis with hypotension despite adequate fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities that may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension; hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status
Sporadic	Occurs only occasionally
Subclinical (inapparent or covert)	No detectable symptoms or manifestations
Systemic	Spread throughout the body
Toxemia	Condition arising from toxins in the blood
Zoonosis	Caused by a parasitic organism that is normally found in animals other than humans