

Cơ chế gây bệnh của vi khuẩn

TS.BS. Huỳnh Minh Tuấn

Bộ môn Vi sinh– Khoa Y

Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Email: huynhtuan@ump.edu.vn

Cell/Viber/Skype/WhatsApp: +84 90 934 9918

Mục tiêu học tập

1. Mô tả một tiến trình nhiễm khuẩn
2. Mô tả cơ chế gây bệnh của vi khuẩn
3. Trình bày cơ chế của vi khuẩn lẩn tránh đáp ứng miễn dịch ký chủ

Nội dung

- 1. Nhắc lại một số định nghĩa và thuật ngữ**
- 2. Các giai đoạn của một tiến trình nhiễm khuẩn**
- 3. Các cơ chế gây bệnh nhiễm khuẩn và lẫn tránh hệ đề kháng**

Một số định nghĩa & thuật ngữ

- **Độc lực**
- **LD50**
- **ID50**
- **Khả năng gây bệnh**
- **Tác nhân cơ hội**
- **Nhiễm khuẩn không triệu chứng, tình trạng mang trùng**
- **Khả năng lây nhiễm**
- **Dịch tễ: epidemic, endemic, pandemic**
- **Thường trú và chiếm cư**

LD50

- **LD₅₀ = số lượng vi sinh vật cần thiết để tiêu diệt phân nửa ký chủ.**
 - Vi sinh vật có LD₅₀ càng thấp (hoặc ID₅₀) thì càng có độc lực cao.

ID50

- ID_{50} = số lượng vi sinh vật cần thiết để gây bệnh cảnh nhiễm khuẩn trên phân nửa ký chủ.
- Liều gây nhiễm thay đổi:
 - *Shigella* và *Salmonella* gây nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (tiêu chảy)
 - *Shigella* ít hơn 100
 - *Salmonella* cần hơn 100,000

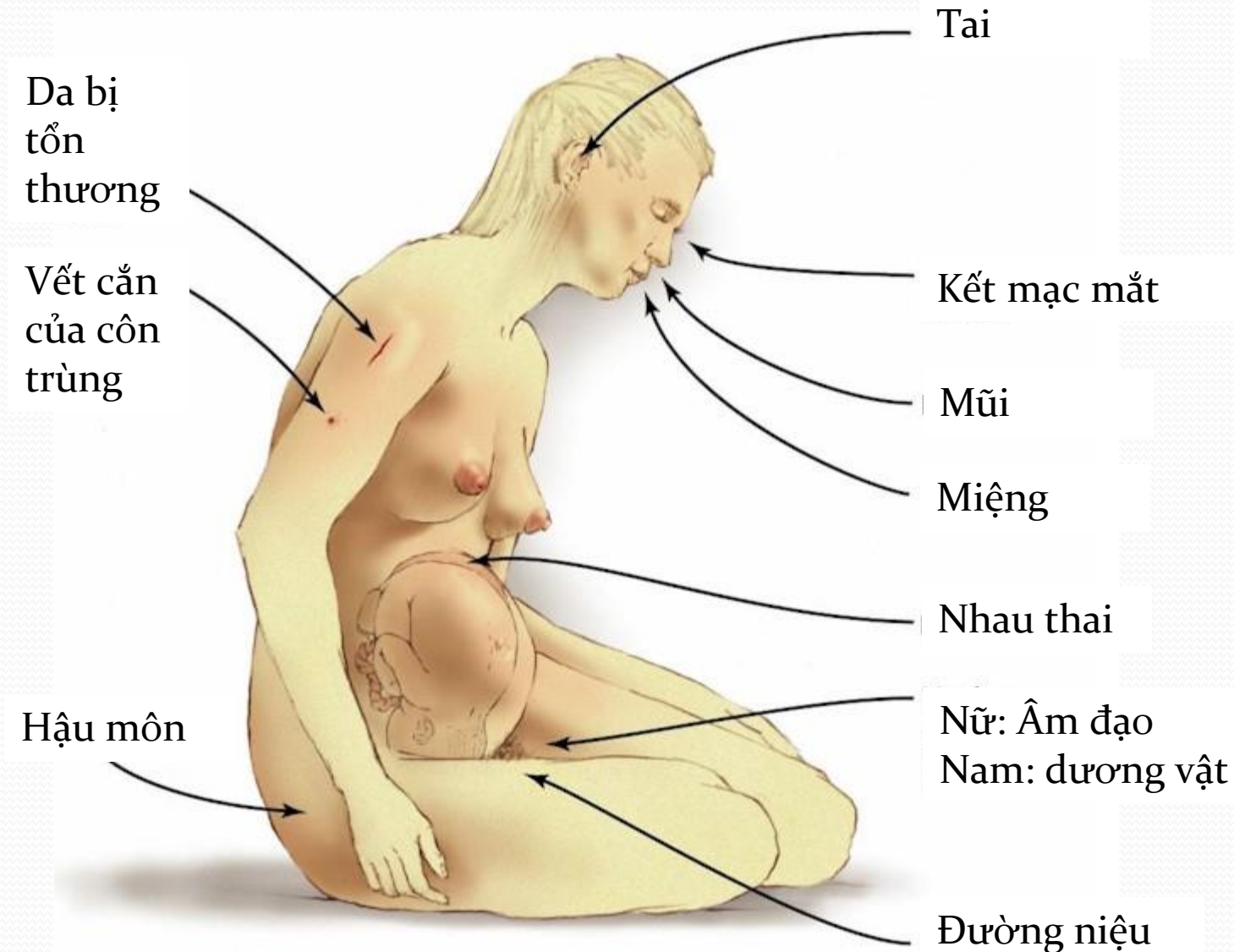
Tại sao con người mắc một bệnh lý nhiễm khuẩn?

- Vi sinh vật vượt trội hơn so với sức đề kháng
- Từ khía cạnh vi sinh vật:
 - Số lượng
 - Độc lực
- Từ khía cạnh hệ đề kháng:
 - Miễn dịch nguyên phát
 - Miễn dịch thu được
 - Trung gian kháng thể
 - Trung gian tế bào

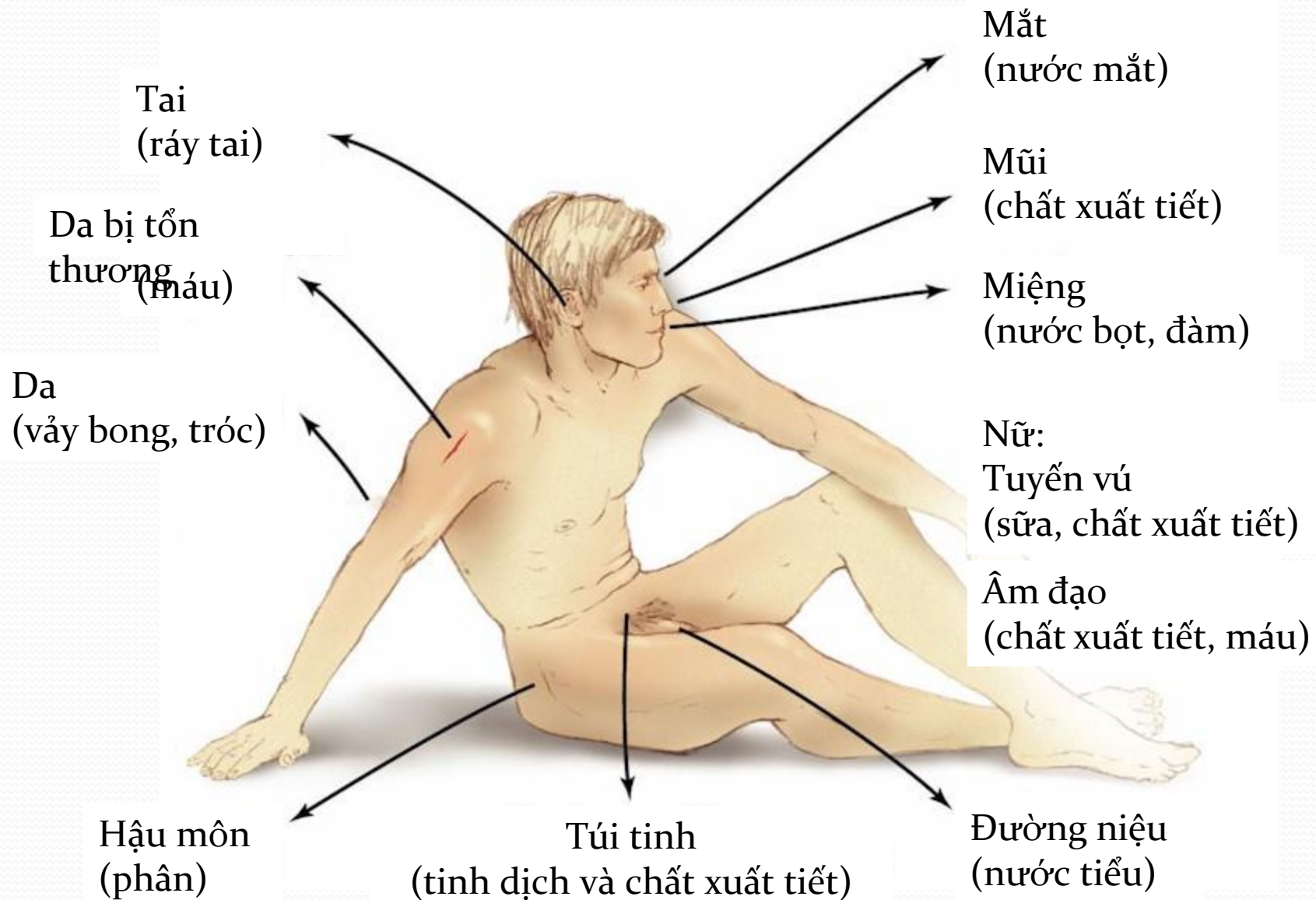
Các giai đoạn của một tiến trình nhiễm khuẩn

1. Vi sinh vật lây truyền từ nguồn bên ngoài đến ngõ vào của ký chủ
2. Xâm lấn hàng rào đề kháng nguyên thủy như da hoặc dịch dạ dày
3. Bám dính vào màng niêm mạc, thường dùng pili
4. Tăng sinh và chiếm cư tại vị trí bám dính
5. Gây triệu chứng nhiễm khuẩn: tiết độc tố hoặc xâm lấn đi kèm phản ứng viêm
6. Các phản ứng của ký chủ, bao gồm cả miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu trong các bước 3, 4, 5
7. Bệnh tiến triển nặng hoặc khỏi

Minh họa: Ngõ vào



Minh họa: Nguồn phát tán



Các giai đoạn diễn hình của một bệnh lý nhiễm khuẩn

1. Ủ bệnh
 2. Khởi phát
 3. Toàn phát
 4. Lui bệnh - Hồi phục
- Sau thời kỳ hồi phục: có thể
 - Mang trùng mạn tính
 - Nhiễm khuẩn tiềm ẩn
 - Nhiễm khuẩn không triệu chứng: kháng thể là bằng chứng

2 cơ chế chính gây bệnh nhiễm khuẩn

- (1) sản xuất độc tố
- (2) xâm lấn và tạo viêm

Độc tố

- Ngoại độc tố: polypeptide (tế bào tiết ra)
- Nội độc tố
 - Lipopolysaccharides (LPS) (từ vách tế bào)
 - Trực khuẩn và cầu khuẩn Gram âm, gây sốt, sốc, và các triệu chứng toàn thân khác
- Cả 2 loại độc tố đều có thể tự thân gây ra các triệu chứng mà không cần sự hiện diện của vi khuẩn

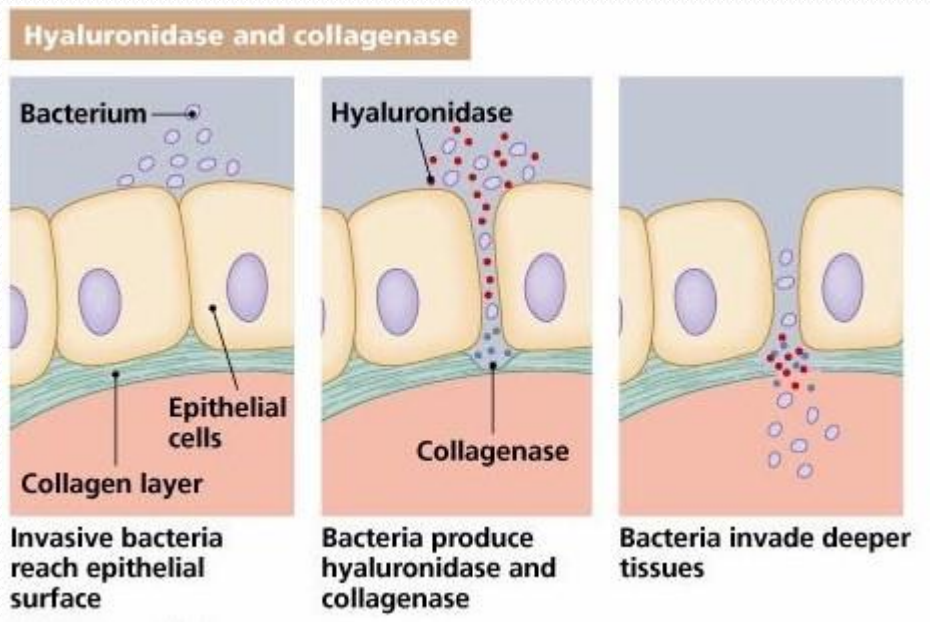
Xâm lấn

- Tăng sinh số lượng trong cơ thể ký chủ
- Gây phản ứng viêm: sưng, nóng, đỏ, đau

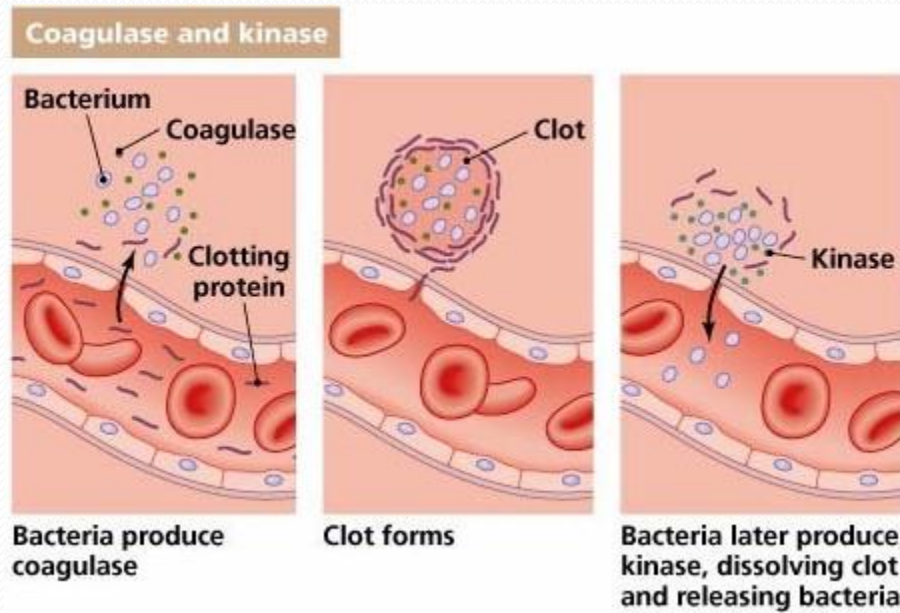
Enzyme: thuận lợi cho quá trình xâm lấn của vi khuẩn

- Collagenase và hyaluronidase: phân hủy collagen và hyaluronic acid
 - Bệnh cảnh cellulitis (viêm mô tế bào) do *Streptococcus pyogenes*
 - Coagulase (*Staphylococcus aureus*) đông máu (fibrinogen → fibrin): bảo vệ vi khuẩn khỏi hiện tượng thực bào
 - Immunoglobulin A (IgA) protease thoái hóa IgA: tạo thuận lợi cho vi khuẩn bám dính vào màng niêm mạc (*N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, và *Streptococcus pneumoniae*)
 - Leukocidin: tiêu diệt bạch cầu và đại thực bào

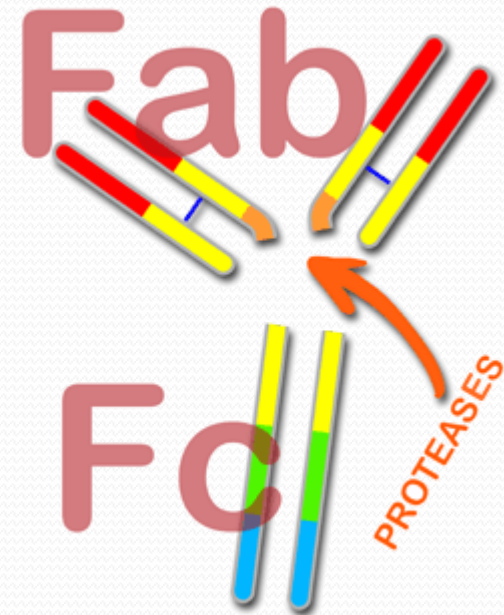
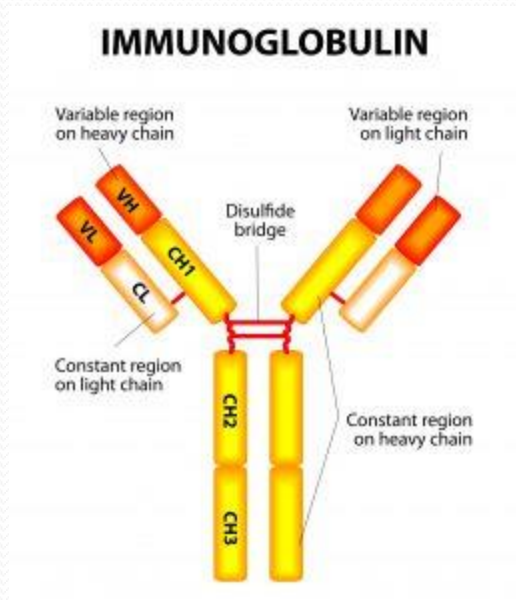
Minh họa: hyaluronidase và collagenase



Minh họa: coagulase



Minh họa: IgA protease



Leukocidins

I am Valentine..
I will love you.



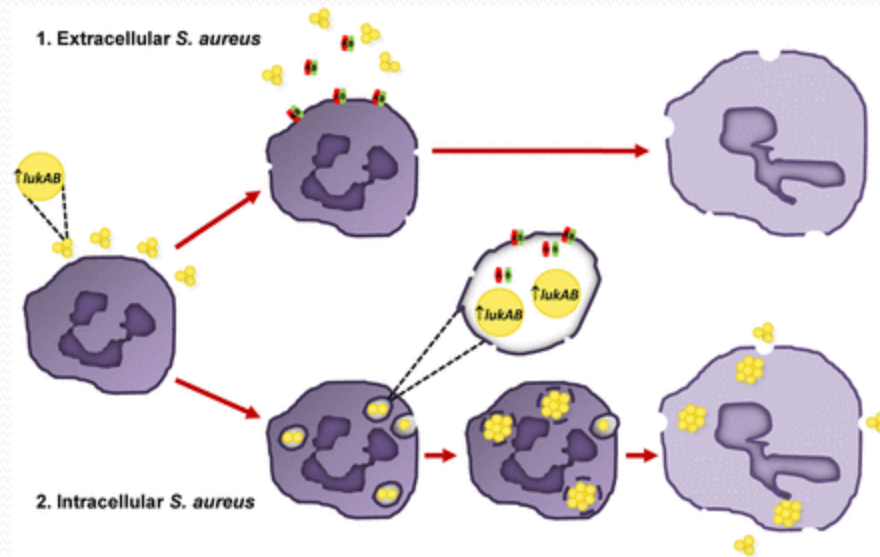
Panton-Valentine leukocidin

This love will be
the death of me.



Leukocyte

Minh họa: leukocidin



Model depicting the role of LukAB in *S. aureus*-PMN interactions with extracellular versus phagocytosed *S. aureus*. Upon encountering PMNs *lukAB* is upregulated. If *S. aureus* remains extracellular (pathway 1), the bacteria secrete LukAB, which forms pores in PMN membranes causing extensive membrane damage and ultimately resulting in the killing of the PMNs. However, if *S. aureus* is phagocytosed (pathway 2), we propose that LukAB is produced by *S. aureus* within the phagosome (inset) and promotes the escape of *S. aureus* from the phagosome through pore formation and breakdown of the phagosomal membrane, which ultimately results in *S. aureus* escape from the PMN and subsequent PMN death.

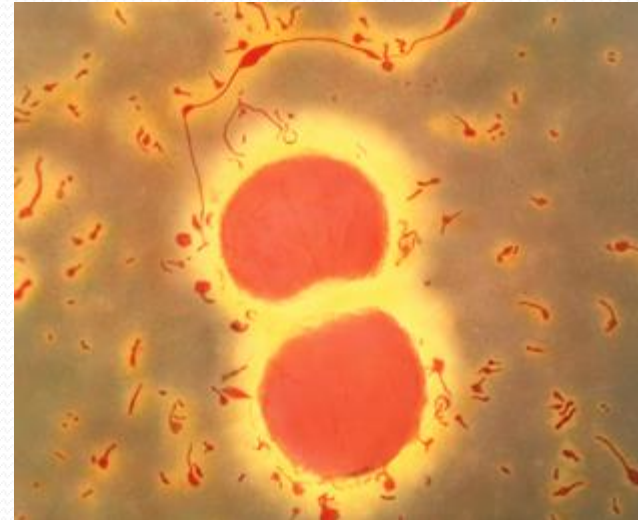
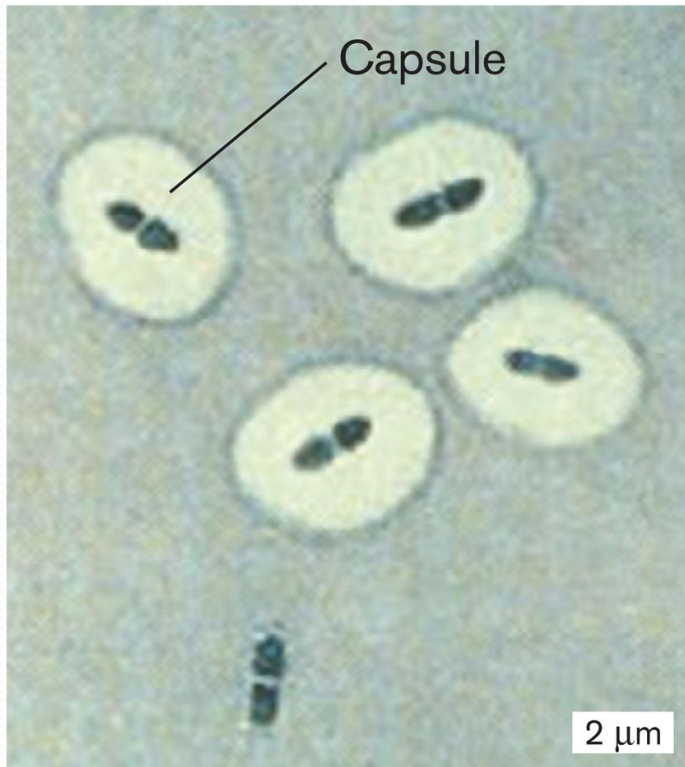
Các yếu tố độc lực khác

1. Nang polysaccharide (các vi khuẩn như *S. pneumoniae* và *Neisseria meningitidis*)
2. M protein của group A streptococci (*S. pyogenes*) và protein A của *S. aureus*.

Minh họa: nang

Images of phagocytosis

Streptococcus pneumoniae
and capsule



CDC

Endothelium

HSPG

Vn/Fn

Integrin

ECM

IL-6 IL-8 TNF- α

α -actinin

B/T cell

Blood

Capsule and sialylated LOS reduce complement and antibody binding and phagocytosis

CEACAM

Neutrophil

C4bp

PorA

fHbp

Opc

Vn

fH

Recruitment of hosts complement regulators in blood

Potential interactions with pilus receptor/s; CEACAMs; serum proteins/integrins; HSPG

Endothelium

Pilus receptor

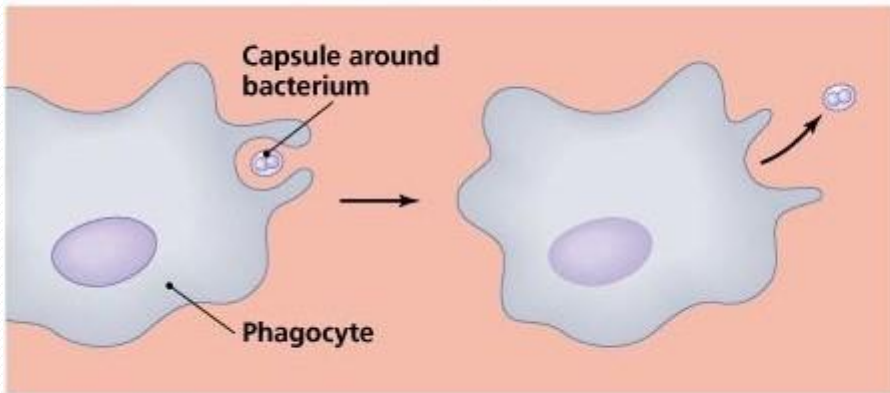
Vn/Fn

IL-6 IL-8 TNF- α

Lymphocyte, epithelial and endothelial stimulation leads to cytokine release

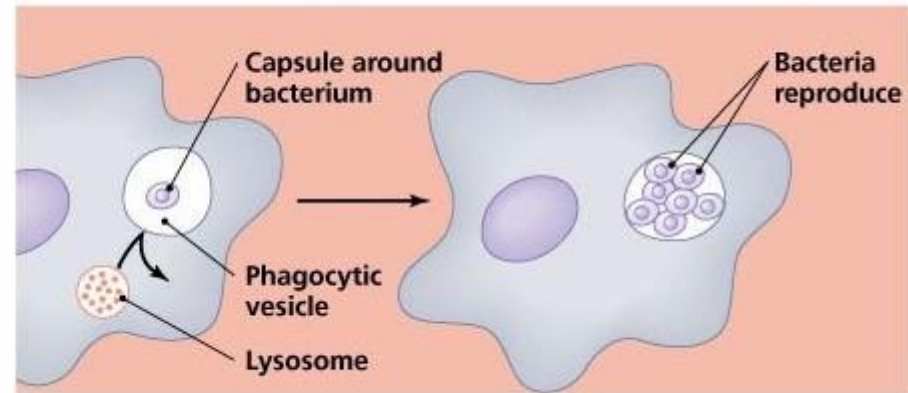
Minh họa: nang ức chế thực bào

Phagocytosis blocked by capsule



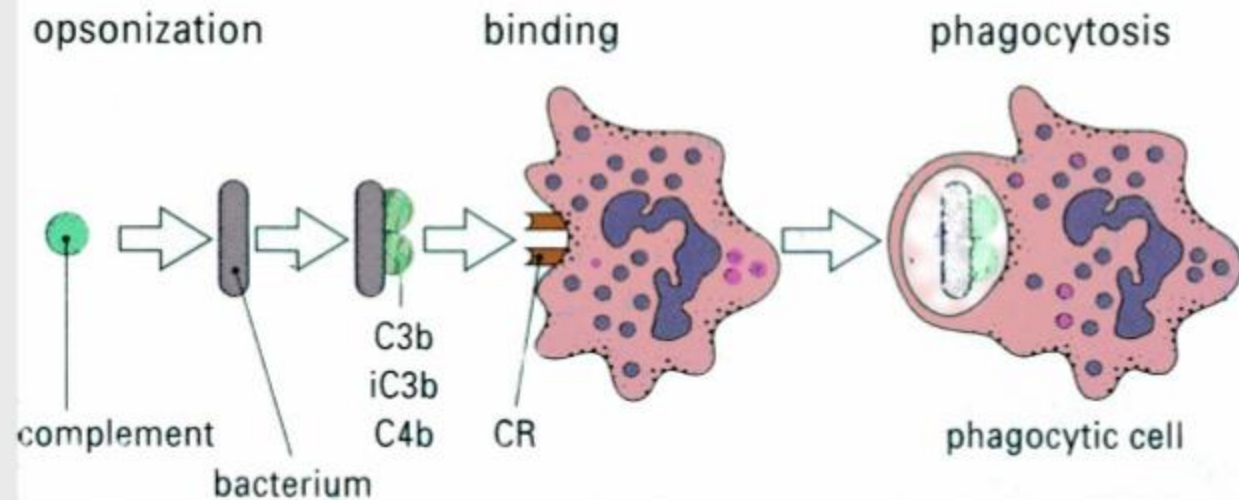
(c) Antiphagocytic factors

Incomplete phagocytosis

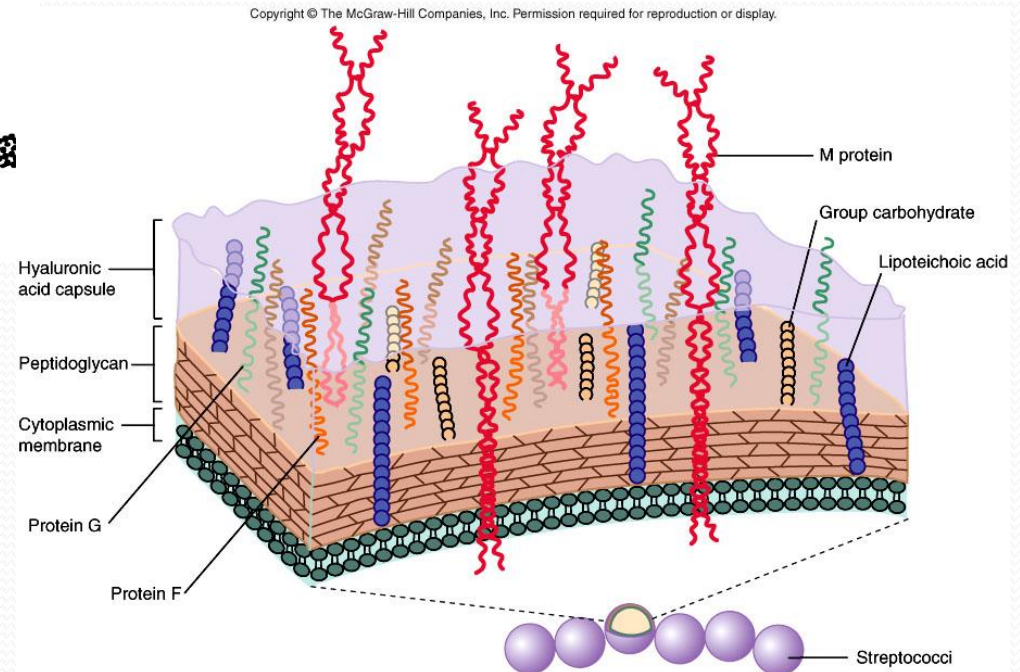
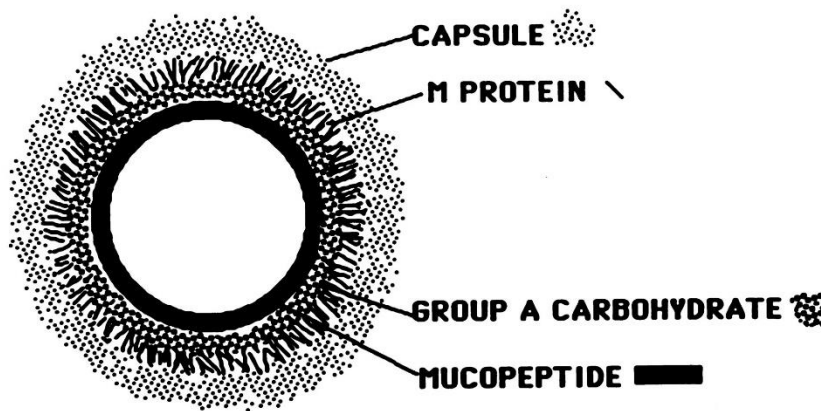


Hiện tượng opsonin hóa

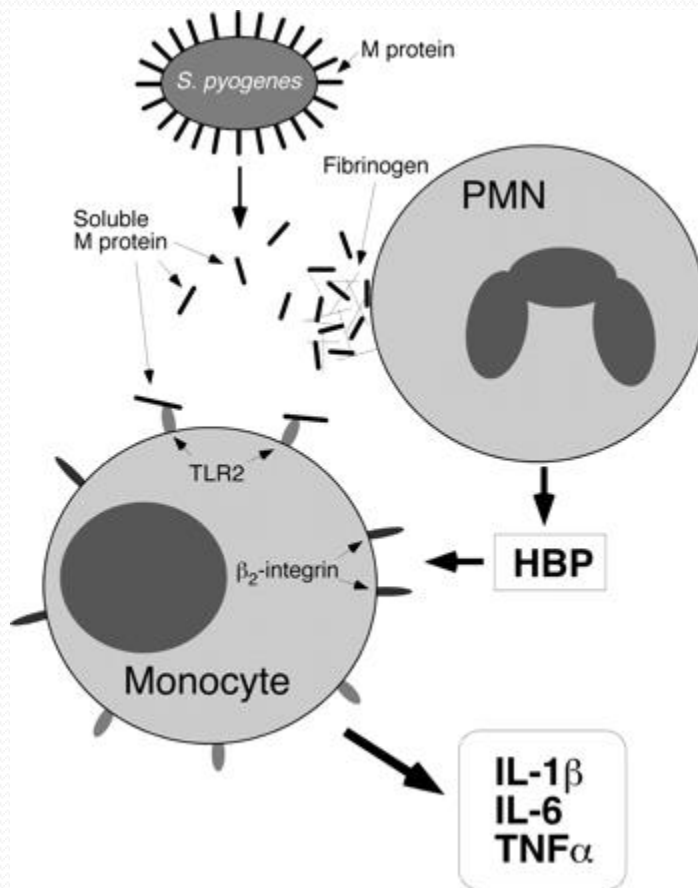
Opsonization and phagocytosis



Minh họa: nang và M protein

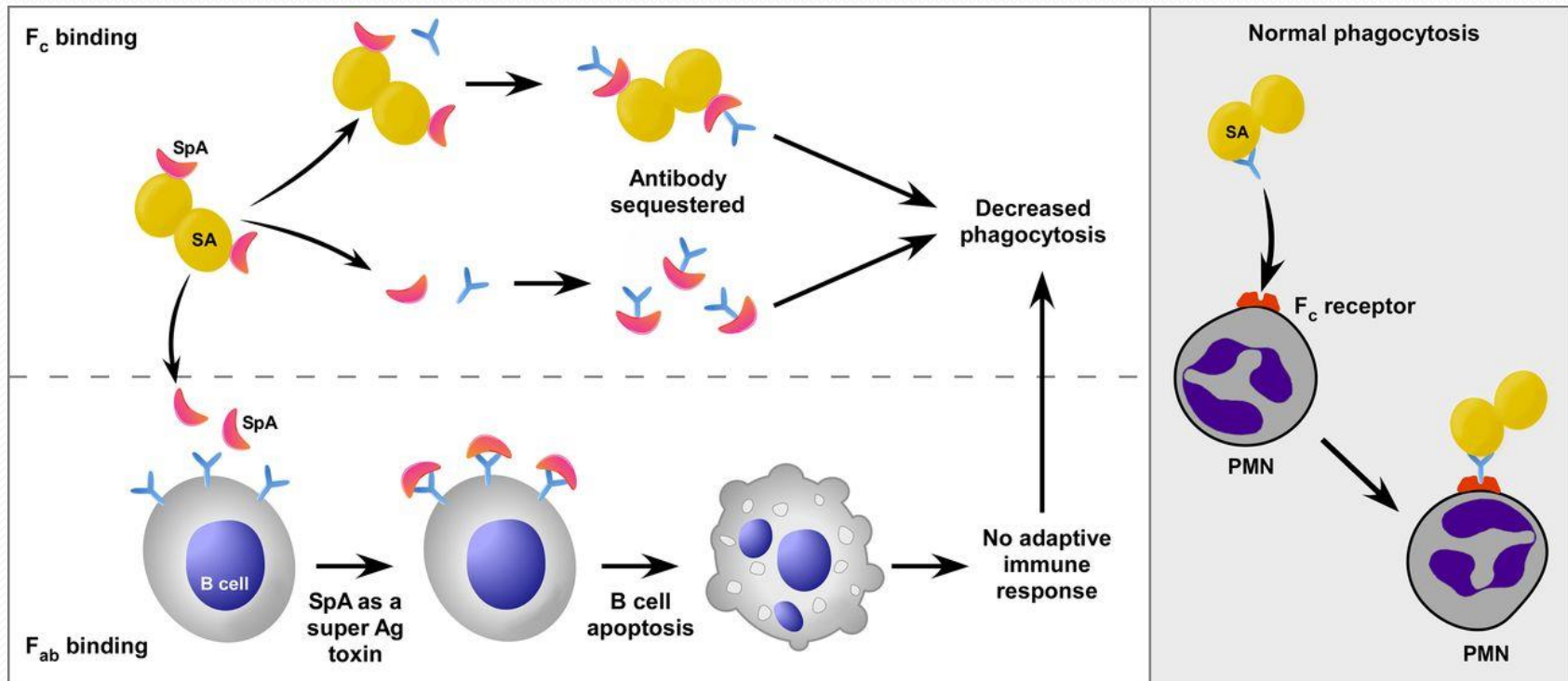


Minh họa: M protein



Schematic model for M protein-induced inflammation. During *S. pyogenes* infection, M protein is released from the bacterial surface spontaneously, or via host- and bacteria-derived proteinases. Released M₁ protein forms complexes with fibrinogen that trigger PMNs to release HBP. M protein can also directly activate monocytes by interacting with TLR₂, resulting in the secretion of proinflammatory cytokines. Binding of HBP to β_2 integrins of monocytes potentiates M protein-induced inflammation and enhances cytokine secretion.

Minh họa: SpA



Mechanisms of SpA-mediated immune evasion. (Left panel) SpA (red crescent shape) present on the surface of *S. aureus* (SA) or SpA that is freely secreted binds the F_c region of antibody (Ab), thereby preventing normal phagocytosis (right panel). Alternatively, SpA binds the Fab regions of the B-cell receptor (lower left panel), which induces B-cell death and prevents the production of antibody specific for *S. aureus*. Ag, antigen; PMN, polymorphonuclear leukocyte.

Sản xuất độc tố

- Ngoại độc tố
- Nội độc tố

Các đặc điểm chính của ngoại độc tố và nội độc tố

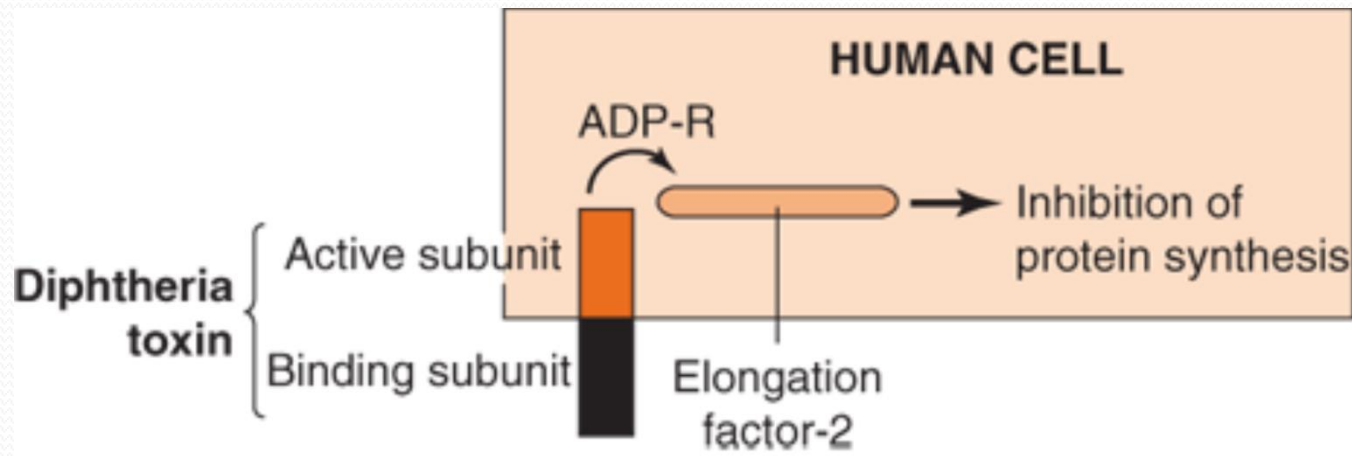
Property	Comparison of Properties	
Exotoxin	Endotoxin	Source
Certain species of gram-positive and gram-negative bacteria	Cell wall of gram-negative bacteria	Secreted from cell
Yes	No	Chemistry
Polypeptide	Lipopolysaccharide	Location of genes
Plasmid or bacteriophage	Bacterial chromosome	Toxicity
High (fatal dose on the order of 1 µg)	Low (fatal dose on the order of hundreds of micrograms)	Clinical effects
Various effects (see text)	Fever, shock	Mode of action
Various modes (see text)	Includes TNF and interleukin-1	Antigenicity
Induces high-titer antibodies called antitoxins	Poorly antigenic	Vaccines
Toxoids used as vaccines	No toxoids formed and no vaccine available	Heat stability
Destroyed rapidly at 60°C (except staphylococcal enterotoxin)	Stable at 100°C for 1 hour	Typical diseases

TNF = tumor necrosis factor.

Cấu trúc tiểu đơn vị A-B

- A (active)
- B (binding)
- Quan trọng: diphtheria toxin, tetanus toxin, botulinum toxin, cholera toxin, và enterotoxin của *E. coli*

Minh họa: cấu trúc tiểu đơn vị A-B của độc tố bạch hầu



Source: Warren Levinson: Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th Edition, www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Mode of action of diphtheria toxin. The toxin binds to the cell surface via its binding subunit, and the active subunit enters the cell. The active subunit is an enzyme that catalyzes the addition of ADP-ribose (ADP-R) to elongation factor-2 (EF-2). This inactivates EF-2, and protein synthesis is inhibited.

Các loại ngoại độc tố quan trọng

Bacterium	Disease	Mode of Action	Toxoid Vaccine
Gram-positive rods			
Corynebacterium diphtheriae	Diphtheria	Inactivates EF-2 by ADP-ribosylation	Yes
Clostridium tetani	Tetanus	Blocks release of the inhibitory neurotransmitter glycine by proteolytic cleavage of releasing proteins	Yes
Clostridium botulinum	Botulism	Blocks release of acetylcholine by proteolytic cleavage of releasing proteins	Yes ¹
Clostridium difficile	Pseudomembranous colitis	Exotoxins A and B inactivate GTPases by glucosylation	No
Clostridium perfringens	Gas gangrene	Alpha toxin is a lecithinase; enterotoxin is a superantigen	No
Bacillus anthracis	Anthrax	Edema factor is an adenylate cyclase; lethal factor is a protease that cleaves MAP kinase, which is required for cell division	No

Bacterium	Disease	Mode of Action	Toxoid Vaccine
Gram-positive cocci			
Staphylococcus aureus	1. Toxic shock syndrome	Is a superantigen; binds to class II MHC protein and T-cell receptor; induces IL-1 and IL-2	No
	2. Food poisoning	Is a superantigen acting locally in the gastrointestinal tract	No
	3. Scalded skin syndrome	Is a protease that cleaves desmoglein in desmosomes	No
Streptococcus pyogenes	Scarlet fever	Is a superantigen; action similar to toxic shock syndrome toxin of S aureus	No
Gram-negative rods			
Escherichia coli	1. Watery diarrhea	Labile toxin stimulates adenylate cyclase by ADP-ribosylation; stable toxin stimulates guanylate cyclase	No
	2. Bloody diarrhea	Shiga toxin inhibits protein synthesis in enterocytes by removing adenine from 28S ribosomal RNA	No
Shigella dysenteriae	Bloody diarrhea	Shiga toxin inhibits protein synthesis in enterocytes by removing adenine from 28S ribosomal RNA	No
Vibrio cholerae	Cholera	Stimulates adenylate cyclase by ADP-ribosylation	No
Bordetella pertussis	Whooping cough	Stimulates adenylate cyclase by ADP-ribosylation; inhibits chemokine receptor	Yes ²

Cơ chế của ngoại độc tố

Mechanism of Action	Exotoxin
ADP-ribosylation	Diphtheria toxin, cholera toxin, Escherichia coli heat-labile toxin, and pertussis toxin
Superantigen	Toxic shock syndrome toxin, staphylococcal enterotoxin, and erythrogenic toxin
Protease	Tetanus toxin, botulinum toxin, lethal factor of anthrax toxin, and scalded skin toxin
Lecithinase	Clostridium perfringens alpha toxin

Exotoxins increase intracellular cyclic AMP

Bacterium	Exotoxin	Mode of Action
Vibrio cholerae	Cholera toxin	ADP-ribosylates G _s factor, which activates it, thereby stimulating adenylate cyclase
Escherichia coli	Labile toxin	Same as cholera toxin
Bordetella pertussis	Pertussis toxin	ADP-ribosylates G _i factor, which inactivates it, thereby stimulating adenylate cyclase
Bacillus anthracis	Edema factor of anthrax toxin	Is an adenylate cyclase

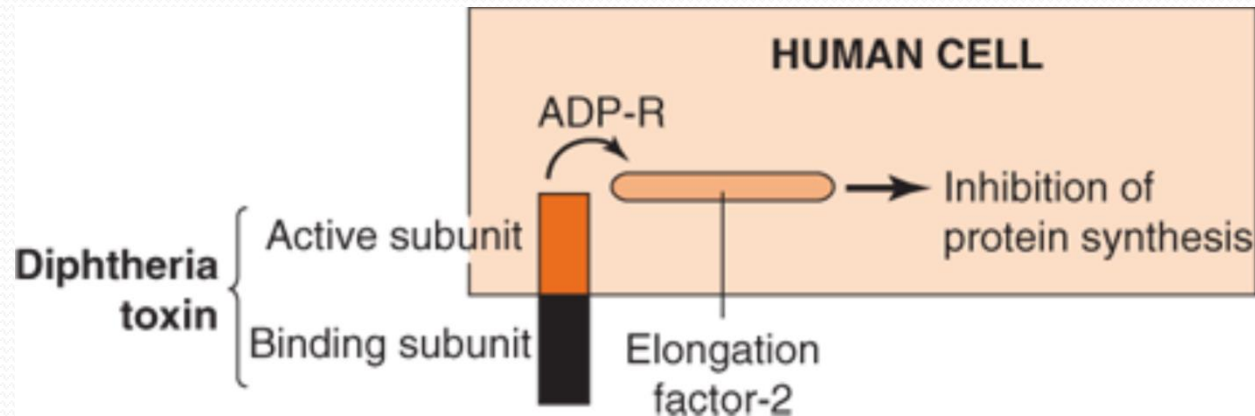
Main location of symptoms of diseases caused by bacterial exotoxins

Main Location of Symptoms	Organism	Mode of Action Exotoxin
Gastrointestinal tract		
1. Gram-positive cocci	Staphylococcus aureus	Enterotoxin is a superantigen
2. Gram-positive rods	Clostridium difficile	Inactivates GTPases in enterocytes
	Clostridium perfringens	Superantigen
	Bacillus cereus	Superantigen
3. Gram-negative rods	Vibrio cholerae	Stimulates adenylate cyclase
	Toxigenic Escherichia coli	Stimulates adenylate cyclase
	Escherichia coli O157	Inactivates protein synthesis
Nervous system		
1. Gram-positive rods	Clostridium tetani	Inhibits glycine release
	Clostridium botulinum	Inhibits acetylcholine release

Main Location of Symptoms	Organism	Mode of Action Exotoxin
Respiratory tract		
1. Gram-positive rods	Corynebacterium diphtheriae	Inactivates protein synthesis
2. Gram-negative rods	Bordetella pertussis	Stimulates adenylate cyclase; inhibits chemokine receptor
Skin, soft tissue, or muscle		
1. Gram-positive cocci	S. aureus (scalded skin syndrome)	Protease cleaves desmosome in skin
	S. aureus (MRSA strains)	PV leukocidin is a pore-forming toxin that disrupts cell membrane
	Streptococcus pyogenes (scarlet fever)	Erythrogenic toxin is a superantigen
2. Gram-positive rods	C. perfringens	Lecithinase cleaves cell membranes
	Bacillus anthracis	Edema factor is an adenylate cyclase; lethal factor is a protease
Systemic		
1. Gram-positive cocci	S. aureus	Toxic shock syndrome toxin is a superantigen

1. Độc tố bạch hầu

- ***Corynebacterium diphtheriae*: gây ức chế tổng hợp protein (ADP-ribosylation of EF-2)**

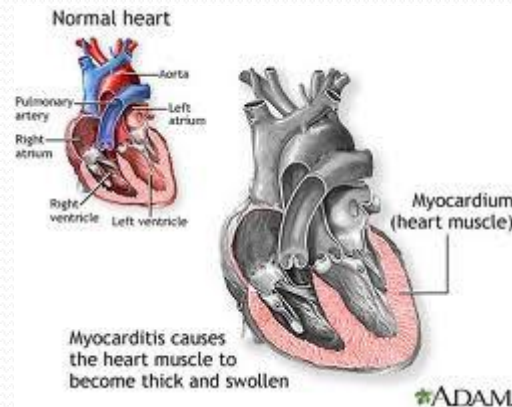
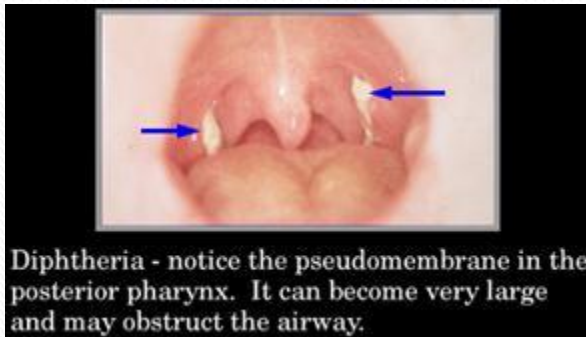


Source: Warren Levinson: Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th Edition, www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Mode of action of diphtheria toxin. The toxin binds to the cell surface via its binding subunit, and the active subunit enters the cell. The active subunit is an enzyme that catalyzes the addition of ADP-ribose (ADP-R) to elongation factor-2 (EF-2). This inactivates EF-2, and protein synthesis is inhibited.

Minh họa: màng giả trong độc tố bạch hầu

- The consequent death of the cells leads to two prominent symptoms of diphtheria: pseudomembrane formation in the throat and myocarditis.



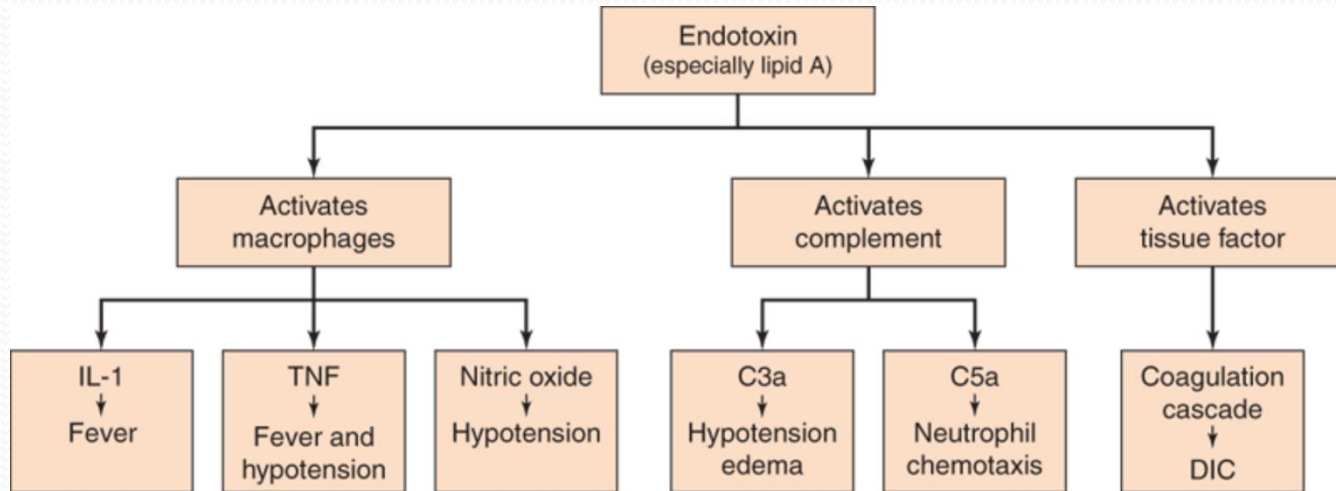
2. Tetanus toxin

- *Clostridium tetani*
- Độc tố thần kinh

3. Botulinum toxin

- *Clostridium botulinum*
- Độc tố thần kinh

Nội độc tố



Source: Warren Levinson: Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th Edition, www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Mode of action of endotoxin. Endotoxin is the most important cause of septic shock, which is characterized primarily by fever, hypotension, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Endotoxin causes these effects by activating three critical processes: (1) activating macrophages to produce interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), and nitric oxide; (2) activating complement to produce C3a and C5a; and (3) activating tissue factor, an early component of the coagulation cascade.

Source: Pathogenesis, *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 14e

Citation: Levinson W. *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 14e; 2016 Available at:

<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1792§ionid=120715777> Accessed: June 08, 2017

Copyright © 2017 McGraw-Hill Education. All rights reserved

Tác động của nội độc tố

Clinical Findings ¹	Mediator or Mechanism
Fever	Interleukin-1 and interleukin-6
Hypotension (shock)	Tumor necrosis factor, nitric oxide, and bradykinin
Inflammation	C5a produced via alternative pathway of complement attracts neutrophils
Coagulation (DIC)	Activation of tissue factor

DIC = disseminated intravascular coagulation.

¹Tumor necrosis factor triggers many of these reactions.

Tác động có lợi và có hại của TNF

Beneficial effects of small amounts of TNF

Inflammation (e.g., vasodilation), increased vascular permeability

Adhesion of neutrophils to endothelium

Enhanced microbicidal activity of neutrophils

Activation and adhesion of platelets

Increased expression of class I and II MHC proteins

Harmful effects of large amounts of TNF

Septic shock (e.g., hypotension and high fever)

Disseminated intravascular coagulation

Inflammatory symptoms of some autoimmune diseases

TNF = tumor necrosis factor; MHC = major histocompatibility complex.

Kết luận

- Cơ chế gây bệnh của vi khuẩn
 - Xâm lấn và tạo viêm
 - Độc tố
 - Ngoại độc tố
 - Nội độc tố

Kết thúc bài giảng

**Chân thành cảm ơn các bạn
đã chú ý lắng nghe**

**Các bạn sinh viên vui lòng thực hiện đánh giá
phản hồi về nội dung và phương pháp giảng dạy
của bài giảng hôm nay.**