Archive of SID

طب نظامی
تابستان ۱۳۸۱، شماره ٤(۲)
صفحات: ۱۱۱-۱۰۹

خصوصیات انتروتوکسین B استافیلوکوکوس اورئوس و جایگاه آن در عوامل بیولوژیک

عباسعلی ایمانی‌فولادی .M.Sc

آدرس گردآورنده : دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...«عج» ـ دانشکده پزشکی ـ گروه میکروبیولوژی ـ تهران-ایران

مقدمه

انتروتوکسین B استافیلوکوکی SEB[1] یکی از نه انتروتوکسین تولید شده استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد. SEB یکی از شناخته شده‌ترین انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی است که به عنوان یک تیپ انتروتوکسین در نظر گرفته شده است (۱،۲) . انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی و $TSST_1$ [2] عموماً به عنوان سوپر آنتی‌ژن مطرح می‌باشند، زیرا بر روی سیستم ایمنی اثرات زیادی دارند. غلظت‌های بسیار کم سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌توانند رسپتورهای سیستم ایمنی را فعال کند. زیرا این توکسین‌ها تمایل بسیار زیادی به رسپتورهای سلول‌هایT و مولکول‌های MHCII[3] دارند (۳) . انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی عامل بیشترین مسمومیت غذایی هستند. ضمن اینکه چندین اختلال فیزیولوژیکی مهم دیگر مثل سندرم شوک سمی نیز ایجاد می‌کند (۲،۴) .

طی سال‌های ۱۹۶۰ به بعد زمانی که آمریکا برنامه حمله بیولوژیکی را طراحی کرد، SEB را با کد PG به عنوان یک ناتوان کننده بیولوژیکی مورد مطالعه قرار داد. این توکسین به عنوان یک عامل بیولوژیکی خیلی جالب توجه است. زیرا علاوه بر اینکه مانند سایر تیپ‌های انتروتوکسین استافیلوکوکوس اورئوس از طریق گوارشی جذب می‌شود، بر خلاف آنها از طریق تنفسی و به صورت آئروسل نیز انتقال می‌یابد (۵،۶) .

از طرف دیگر در مقایسه با سایر مواد شیمیایی مصنوعی برای ایجاد اثرات تخریبی به مقادیر کمتری نیاز است، به طور مثال دوز مورد نیاز جهت ناتوانی پنجاه درصد از جمعیت انسانی ED_{50} [4] از طریق تنفسی برابر $4\times10^{-4}mg/kg$ و دوز مورد نیاز برای کشتن پنجاه درصد جمعیت انسانی LD_{50} [5] از طریق تنفسی برابر $2 * 10^{-2}\ \mu g/kg$ است (۶) و دوز مورد نیاز جهت ED_{50} از طریق گوارشی برابر $9\times10^{-1}\mu g/kg$ و دوز مورد نیاز جهت LD_{50} برابر $2\mu g/kg$ است (۷،۸) .

خصوصیات ساختمانی انتروتوکسین B

این توکسین از نظر ظاهری به صورت پودر شیری رنگ و محلول در آب و سایر محلول‌های نمکی است. وزن مولکولی آن برابر ۲۸/۳۶۶ کیلو دالتون می‌باشد و نقطه ایزوالکتریک آن ۸/۶ است. این توکسین یک زنجیره پلی‌پپتیدی حاوی ۲۳۹ اسیدآمینه است، اسیدآمینه کربوکسیل انتهایی C آن لیزین و اسیدآمینه آمین انتهایی گلوتامیک اسید است (۶،۸) . این زنجیره پلی‌پپتیدی دارای یک لوپ دی‌سولفیدی است که توسط تریپسین موجود در دستگاه گوارش برش داده می‌شود ولی تأثیری بر سمیت آن نمی‌گذارد (۵) . ضمن اینکه این توکسین نسبت به حرارت مقاوم بوده و دمای $100^{\circ}C$ را به مدت ۲۰ دقیقه تحمل می‌کند (۹) .

مکانیسم عمل و بیماریزایی توکسین

مکانیسم عمل SEB هنوز کاملاً شناخته شده نیست ولی به عنوان یک سوپر آنتی‌ژن قوی محسوب می‌شود که به MHCII متصل شده و یک کمپلکس تشکیل می‌دهند، نهایتاً منجر به فعال شدن رده‌های سلولی T از جمله CD_8^+ و CD_4^+ می‌گردند. این رده‌ها عناصر اختصاصی ناحیه متغیر زنجیره بتای رسپتور سلول T می‌باشند و پاسخ ایمنی را فعال می‌کند (۶) . این توکسین در دستگاه گوارش منجر به تخریب و خونریزی مخاطات روده کوچک و بزرگ و تهوع و اسهال می‌گردد و در دستگاه تنفسی منجر به تخریب و آسیب‌های ریوی به صورت ادمای منتشره ریوی، خونریزی چند کانونی، حفرات به هم پیوسته در چندین لُب ریه دیده می‌شود و گره‌های لمفاوی به طور تیپیک متورم می‌گردد (۵) .

بررسی اثرات بیولوژیک توکسین

از میمون روزوس Macaca Mulata به عنوان یک مدل حیوانی جهت بررسی سمیت و قدرت کشندگی SEB بصورت استنشاقی استفاده می‌گردد، تلاش‌هایی که جهت گسترش مدل‌های حیوانی برای بررسی قدرت کشندگی آئروسلSEB بر روی خرگوش و موش صورت پذیرفته است، تأییدکننده این نظریه است که خرگوش

www.SID.ir

Archive of SID

و موش به عنوان مدل حیوانی مناسب نیستند ولی میمون مناسب‌ترین مدل حیوانی جهت بررسی اثرات بیولوژیکی سم می‌باشد (۷) .

در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ مطالعاتی به منظور بررسی اثرات بیولوژیک سم بر روی میمون صورت پذیرفت و تعدادی میمون جوان و بالغ را در معرض دوز مناسب آئروسل SEB قرار دادند. این در حالی بود که فقط سر حیوان در معرض توکسین قرار داشت. عموماً میمون‌ها مسموم شده و علائم گوارشی زیادی را بعد از ۲۴ ساعت نشان دادند که عمدتاً اسهال، تهوع، تب، بی‌اشتهایی و تورم غدد لمفاوی بود (۵) .

مسمومیت عموماً به صورت جداگانه و سریع به همراه بی‌حالی و ضعف می‌باشد. از نظر ریوی، آزمایش‌های کالبد شکافی در اکثر میمون‌ها نشانگر لزیون‌های ریوی بزرگ و مشابه بود بطوری که ریه‌ها مرطوب و سنگین شده و خونریزی چندکانونی مشاهده شد (۵) .

در گزارش دیگر مدارکی دال بر تنفس تصادفی ۹ پرسنل آزمایشگاه با SEB در آمریکا نشان می‌دهد که تمامی آنها بیمار شدند و از نظر شدت بیماری به سه دسته طبقه‌بندی شدند: بیمار شدید، بیمار متوسط، بیمار ضعیف. که علائم کلینیکی آنها به شرح زیر است:

الف) تب : تمامی افراد دارای تب بودند که شروع تب بعد از ۸ الی ۲۰ ساعت پس از قرار گرفتن در معرض SEB بود.

ب) لرز : حداقل ۸ نفر از آنها دچار لرز شدند.

ج) علائم تنفسی : تمام ۹ نفر با سرفه عمومی به بیمارستان مراجعه کردند و شروع علائم تنفسی در آنها بین (۵/۴ ± ۱۰/۴) ساعت پس از قرار گرفتن در معرض SEB بود.

علائم در آنها به صورت تنفسی شدید، ترشحات تنفسی و سیانوزه شدن بود (۴) .

بحث و نتیجه‌گیری

استافیلوکوکوس اورئوس یک پاتوژن فرصت‌طلب است که در شرایط مساعد، مثل سرکوب سیستم ایمنی ایجاد عفونت می‌کند، ضمن اینکه در بُعد دیگر منجر به آلودگی مواد غذائی و ایجاد مسمومیت غذائی می‌گردد (۴) .

در این باکتری عوامل بیماریزای فراوانی ذکر شده است. اما آنچه که در مسمومیت غذائی مهم است، انتروتوکسین تولیدی توسط این باکتری می‌باشد. این توکسین توسط بیشتر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شود خصوصاً سویه‌هایی که بر روی دست‌های افراد و یا بر روی پستان حیوانات مستقرند. به طوری که آقای باربر در سال ۱۹۱۴ با انجام آزمایشات مختلف و خوردن شیر آلوده به استافیلوکوکوس آثار مسمومیت غذائی ناشی از آن را نشان داد. آزمایشات انجام شده توسط سایر محققان در طول سال‌های بعد وجود ماده‌ای سمی در غذای آلوده شده با استافیلوکوک‌ها را نمایان ساخت که به انتروتوکسین معروف شد (۱۱) .

همان طوری که گفته شد این توکسین دارای ۹ تیپ بوده که از A تا J طبقه‌بندی شده‌اند و آنچه از نظر نظامی مهمند. بیوتیپ‌های A و خصوصاً B می‌باشند (۵،۶) . تیپ B و A به این لحاظ اهمیت نظامی دارد که باکتری تولیدکننده توکسین در دست افراد به صورت فلور طبیعی وجود دارد، افرادی که در تهیه غذای پرسنل نظامی در مناطق جنگی فعالیت دارند اگر مسائل بهداشتی را رعایت نکنند و همچنین در سیستم نگهداری و انتقال غذا مسائل بهداشتی رعایت نگردد، این باکتری فرصت رشد و تولید توکسین را می‌یابد و توکسین مقاوم به حرارت تولید می‌شود. به طوری که حتی اگر مجدداً غذا حرارت داده شود توکسین باقی مانده و منجر به مسمومیت غذائی می‌گردد، از طرفی دیگر آنچه تیپ B انتروتوکسین را مهم‌تر و خطرناک‌تر نموده است، اینکه این تیپ به صورت آئروسل نیز قابل انتشار است، لذا به عنوان یک عامل بیولوژیک مطرح شد (۵،۶) .

با توجه به اهمیت نظامی این تیپ توکسین، به دست آوردن فن‌آوری جهت ایمونیزاسیون بر ضد آن مهم است که طبق گزارشات به دست آمده در طی سال‌های اخیر واکسن بر ضد SEB به صورت توکسوئیدی به دست آمده که دارای اثربخشی بالائی در حیوانات است ولی در مورد انسان هنوز تأیید نشده است (۱۲) . این توکسوئید توسط Jeenan و Tsene در میمون‌ها مورد آزمایش قرار گرفت به طوری که اگر از طریق عضلانی واکسینه شوند و سپس یک دوز یادآور به طور همزمان از طریق تراشه دریافت کنند و بعد از ۱۰ الی ۱۱ هفته در مقابل دوز بالا و کشنده از آئروسل SEB قرار گیرند، محفوظ مانده و دارای تیتر بالایی از آنتی‌بادی می‌باشند (۱۲) .

پاورقی‌ها

1. Staphylococcal Enterotoxin B
2. Toxic Shock Syndrom Toxin
3. Major Histocompatability Complex Class II
4. Efficasy dose
5. Lethal dose

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Tapley, and Wilson S (1999). Microbiology and microbial infection. Vol 2. Chapter 27. by W. Ekloos pp.577-600.

2. Naomi BA (2000). Vraham Rasooly-Review staphylococcal enterotoxins. Internat J Food Microbiol; 61(2): 1-10.

3. Bergdoll MS (1972). The enterotoxins in the staphylococci. Cohen JO (Ed.) John Wiely, NewYork; pp.301-31.

4. Gilbert RJ, and Wieneke AA (1999). Staphylococcal food poisoming with special reference to the dectection of enterotoxin in food. In: The micrbiological safety of food. Hobbs BC and Christian. JHB(eds.). Academic Press, London and NewYork; 273-274.

5. Robert G (1999). Staphylococcal enterotoxin B and related pyrogenictoxins. Toxins; chapter 31, pp.621-28.

6. Marc E (1995). Mattix-Aerosolized staphylococcal enterotoxin B-Induced pulmonary lesions in Rhesus monkey (macaca mulatta). Toxicol Pathol; 23(3): 262-68.

7. Freer JH, and Arbuthnott JP (1983). Toxins of staphylococcus aureus. Pharmac Ther; 19: 55-106.

8. Heng-chichang, and Merlins B (1979). Purification and some physicochemical properties of staphylococcal Enterotoxin D. Am Chem Soc; 79: 1937-42.

9. Bergdoll MS, Huang IY, and Schantz EJ (1974). Chemistry of the staphylococcal enterotoxin. J Agric Food Chem; 22: 9-13.

10. Akhtar A, Park CE, and Rayman K (1996). Effect of urea treatment on recovery of staphylococcal enterotoxin A from Heat-processed foods. Appl Env Microbiol; 3274-76.

11. Bennet R, Owen W (1986). Staphyloceccus aureus identification characteristic and enterotoxigenicity. J Food Sci; 5: 1337-39.

12. Jeenan T, Jackl K (1995). Humoral immunity to aerosolized staphylococcal enterotoxin B (SEB) a super antigen, in monkeys vaccinated with SEB Toxoid containing microspheres. Infect Immun; 63(8): 2880-85.

www.SID.ir