AF ۴۷۸

خلاصه

سلولهای میزبان در مقابل هجوم پاتوژنهای درون سلولی مجهز به سیستم‌های دفاعی متنوعی میباشند. در ازای چنین مکانیسم دفاعی، میکروارگانیسم‌های مهاجم نیز بنوبه خود ترفندهای مختلفی جهت ورود، انتشار و تداوم بقاء خود در سلول میزبان اعمال مینمایند.

از جمله میتوان روشهای درون فاگوزومی، درون فاگولیزوزمی و درون سیتوزولی را نام برد. لیستریامنوسیتوژنز با تولید منفذ در غشاءسلول میزبان و شیگلافلکسنری به کمک همولیزین‌ها قادر به نفوذ به درون سلول میباشند.

همچنین تریپانوزوماکروزی با استفاده از پروتئین ایجاد کننده منفذ و ریکتزیاها با تولید فسفولیپاز به درون سلول راه می‌یابند.

مکانیزم بقاء میکروارگانیزمهای درون سلولی در انسان و دام

نسرین آبشار

فوق لیسانس انگل شناسی موسسه رازی

مقدمه:

هرچند که پاسخهای ایمنی میزبان در بسیاری موارد قادر به نابودی میکروارگانیزمها درون سلولی می باشد، در مقابل آنها نیز می توانند به طریق مختلف خود را از پاسخهای دفاعی مصون داشته و یا طوری عمل نمایند که واکنشهای میزبان بر آنها موثر واقع نگردد.

در این مقاله نیز نگرشی کوتاه داریم به حربه‌های میکروارگانیزم درون سلولی که به منظور تداوم زندگی خود، در طی تهاجم به سلول میزبان بکار می برد.

به استثناء Microsporidians, bdellovibrios که مستقیماً قادر به نفوذ به درون سلول می باشند، سایر پاتوژنهای درون سلولی، بدون اینکه به پیوستگی ساختمان سلول خدشه‌ای وارد نمایند از طریق پروسه‌ای که منجر به تشکیل یك واکوئول فاگوزومی میشود به درون سلول راه یافته و سیر تکامل خود را به یکی از سه حالت زیر ادامه می دهند:

۱- به روش درون فاگوزومی (Intraphagosomal)

در این حالت انگل، درون واکوئول فاگوزومی بدون اتصال غشاء و اکوئول به لیزوزوم، و غالباً در واکوئولی که PH اسیدی نیز نداشته باشد، می تواند بسر برد مانند لژیونلاپنموفیلا (Legionella Pnemophila)، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (Micobacterium tuberculosis) و توکسوپلاسما گندئی (Toxoplasma gondii).

۲- به روش درون فاگولیزوزومی (In-traphagolysosomal) : این درحالی است که غشاء فاگوزومی به لیزوزومها اتصال دارد مانند یرسینیاپس تیس (Yersinia Pestis) و لیشمانیااسپس (Leishmania SPP)

۳- به روش درون سیتوزولی (Intracytosolic) : که در این روش انگل برای دسترسی به سیتوزول بایستی مکانیزمهائی را برای شکاف غشاء واکوئول طی نماید، بطور مثال اکثر گونه‌های ریکتزیا (Rickettsia species)، لیستریا منوسیتوژنز (Listeria monocytogenes)، شیگلا فلکسنری (Shigella flexneri)، تریپانوزوم کروزی (Trypanosoma cruzi)، تیلریاپاروا (Theileria Parva) و بابزیابویس (Babesia bovis).

لیستریامنوسیتوژنز وتوکسین ایجاد کننده منفذ در سلول میزبان: (Pore – Forming toxin)

بهترین مثال برای درك قدرت میکروارگانیزم در ایجاد شکاف فاگوزومی، باکتری گرم مثبت لیستریامنوسیتوژنز، که یك پاتوژن درون سلولی اختیاری است، می باشد. گرچه اکثر مطالعات برروی تاثیر متقابل باکتری با ماکروفاژها متمرکز بوده است، اما معلوم گردیده که لیستریا توانائی حمله و تکثیر در تیپهای سلولی پستانداران مختلف را دارا است (حدود ۷۰٪)، ابتدا در یك واکوئول بصورت آزاد، در سیتوزول مشاهده می شوند (عکس شماره یك رفرانس ۴)

لیستریامنوسیتوژنز پروتئینی بنام لیستریولیزین O ترشح می کند که ۵۸ KDa (کیلو دالتون) وزن داشته و بیشترین فعالیت را در PH =۵/۵ داراست، و نیز قادر به ایفای نقش اساسی خود در هنگامیکه باکتری توسط و اکوئولهای اسیدی درون سلولی احاطه شده است، می باشد. لیستریولیزین O خالص شده در بضعی خواص با توکسینهای باکتریائی (Solfydryl – Activated bacterial toxins) مشترك است، از جمله فعال شدن بوسیله عوامل احیا کننده و باند شدن به کلسترول. باکد نمودن ژن hlya (ژن مسئول تولید لیستر یولیزین O) روی باکتری اشرشیاکلی توانسته‌اند ارتباط بین این توکسین و توکسینهای سولفیدریل اکتیویتد را به اثبات برسانند. همچنین وجود اسید آمینه مشترکی در استرپتولیزین O (مشتق از استرپتوکوکوس پیوژنز) و پنمولیزین (مشتق از استرپتوکوکوس پنومونیا) تائید شده است. در مطالعات اخیر نیز شباهت وسیعی را میان آلوئولیزین (Alveoly-sin از باسیلوس آلوئی (Bacillus alvei) و پرفرنژ ولیزین O (Perfringolusin O) مشتق از کلستریدیوم پرفرنژ ز (Clostridium perfringens) مشاهده نموده و توضیح داده‌اند که تمام اعضای این گروه دارای یك سیستئین منفرد (A single cysteine) در ردیف C ترمینال توکسین بوده که ترتیب آن بصورت ECTGLAWEWWR می باشد.

برخلاف تصور قبلی مبنی بر نقش مهم سیستئین در این ردیف، با کمال تعجب، تریپوتوفان (Try 492) و گروه تیول نیز (Thiol) در سیستئین (Cys – 484) برای فعالیت همولیتکی ضروری تشخیص داده شده است.

مطالعات اولیه برضرورت وجود لیستریولیزین O برای گریز لیستریامنوسیتوژنزازفاگووزمها دلالت دارد و برای اثبات این موضوع تجربیات آزمایشگاهی نشانگر عدم رشد درون سلولی موتانهای غیر همولیتیکی که از Transposon metagenesis حاصل شده‌اند،

می‌باشند. چنین موتانهائی برای موش حدتی ندارد.

موتانهای غیر همولیتکی بوسیله ژن hlya تغییر یافته و هردو خاصیت همولیتیك و افزایش حدت در آنها پیدا می‌شود. توکسینهای باکتریائی با فعالیت Sulfydryl – activated با تخریب غشاء از طریق ایجاد سوراخ در آن، تغییرات ساختمانی ظاهری را در طبقه hydrophilic – amphiphilic بوجود می‌آورند.

لیستریولیزین O می‌تواند ضایعات (Lesions) بسیار کوچك دایره‌ای شکل را که قابل روئیت باشند ایجاد نماید. این ضایعات از نظر ظاهری با منافذی که توسط سایر باکتریها و یوکاریوتهائی که دارای پروتئین مسئول ایجاد منفذ در غشاء مانند C 9 و پرفورین ایجاد می‌شود، شبیه است.

همانطوریکه بحث شد تشکیل منفذ می‌تواند به عنوان مکانیزم اساسی مورد استفاده انگلهای مختلف درون سلولی، برای ایجاد شکاف فاگوزومی، مطرح باشد. اخیراً شواهد دقیق و مستحکمی دال بر نقش لیستریولیزین O در ایجاد شکاف فاگوزومی بدست آمده است. ژن ساختمانی لیستریولیزین O را به کمك ایزوپروپیل تیوگالاکتوزید (IPTG Isopropy Ithiogalactoside) روی یك سویه آزمایشگاهی از باسیلوس سوبتلیس (B. Subtilis) برده و متوجه شدند که این باکتری قدرت ترشح همولیزین فعال را بدست آورده که در نتیجه منجر به گریز از فاگوزوم و تکثیر در سیتوزول ماکروفاژ ها گردید. اما در غیاب IPTG باکتری نتوانست همولیزین ترشح نموده و همچنان در فاگوزومها محصور ماند.

شواهد دیگری نیز دال بر ایجاد شکافهای و اکوئولی توسط لیستریولیزین O وجود دارد. همچنین نشان داده شده که سیتوزول محیط مناسبی جهت رشد و تکثیر باکتریهاست.

شیگلا فلکسنری و همولیزین‌ها:

غالباً فعالیت همولیتیك بوسیله قدرت ورود به سیتوزول ارزیابی می‌شود. رشد درون سلولی باکتری گرم منفی شیگلا فلکسنری، با توانائی آن در لیز نمودن غشاء فاگوزوم ارتباط داشته و این پروسه همراه با یك فعالیت همولیتیکی می‌باشد. باکتری شیگلا دارای یك پلاسمید بزرگ بوزن ۱۴۰ کیلو دالتون بوده که وجود آن جهت ورود باکتری به سلولهای پستانداران ضروری است. انتقال این پلاسمید به E. coli می‌تواند قدرت تکثیر درون سلولی را در آن ایجاد نماید. و لیکن تاکنون نتوانسته‌اند وجود محصول ژنی مانند همولیزین، که ناشی از پلاسمید باشد را اثبات نمایند. تریپانوزوماکروزی (T. cruzi) وریکنزیاها (Richettsia SPP) ارگانیزمهائی هستند که درون سیتوزول همانند سازی کرده و موجب فعالیت همولیتیکی میشوند.

تریپانوزوماکروزی و پروتئین تشکیل دهنده منفذ وابسته به جز C 9 کمپلمان:

آماستیگوت (Amastigote) که فرم درون سلولی انگل تریپانوزماکروزی می‌باشد پروتئینی با فعالیت همولیتیکی ترشح می‌کند که PH مطلوب برای فعالیت آن 5.5 است (در PH خنثی فعالیت همولیتیکی دیده نشده است). بنابراین اعمال پروتئین‌های لیتیك در قسمتهائی که PH درون سلولی اسیدی می‌باشند انجام می‌پذیرد.

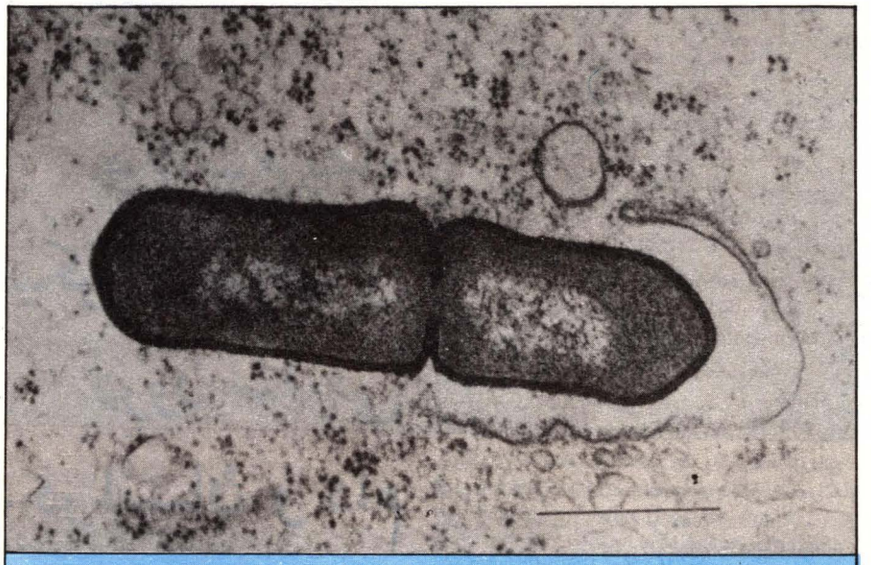
گرچه لیزوزوم با PH اسیدی می‌تواند به فاگوزوم حاوی T. cruzi اتصال یابد، لیکن تاکنون اطلاعات دقیقی در مورد PH درونی این واکوئولها بدست نیامده است. Ley و همکارانش بوسیله مطالعات سیتوشیمیائی برروی اجزاء اسیدوتروپ DAMP نشان داده‌اند که بلافاصله پس از ورود T.cruzi به سلول، انگل توسط واکوئولهائی که PH درونی آنها زیر 6 می‌باشد بشدت محاصره می‌شود. (شکل ۲ و ۳ رفرانس ۳).

اطلاعات اخیر نشان می‌دهد که این تنها موردی است که PH درونی و اکوئولهائی که حاوی انگل می‌باشند، قبل از ترکیدن، اسیدی است. در عرض دو ساعت پس از آلودگی ۷۰٪ انگلهای درونی سلولی از فاگوزوم خارج شده و در سیتوزول به صورت آزاد مشاهده می‌شوند. درمان سلولهای آلوده با داروهائی که PH درون سلولی را بالا می‌برند (مانند آمونیوم کلراید، میتل آمین و کلروکین) بطور اختصاصی از گریز انگل جلوگیری می‌نماید. اینگونه مشاهدات می‌تواند احتمال نقش همولیزین اسید اکتیو را در ایجاد شکاف غشاء و اکوئول تائید نماید.

آزمایشات اختصاصی تر روی گلبول قرمز نشان دار شده به عنوان سلول هدف نشان می‌دهد که همولیزین می‌تواند کانالهای بین غشائی به ابعاد ۱۰ نانومتر ایجاد نماید. اندازه بزرگ اینچنین منافذی و وجود این واقعیت که سلولهای هسته‌دار نیز می‌توانند لیز شوند، احتمال شباهتی را بین مکانیزم فعالیت همولیزین تریپانوزوماکروزی و کمپلکس حمله به غشاء را در سیستم کمپلمان تقویت می‌نماید.

آخرین ترکیب در کمپلکس حمله به غشاء یعنی جزء C 9 در چندین خاصیت با پرفورین مشترك است. (تقریباً ۲۰٪ وجه تشابه وجود دارد). پرفورین، پروتئین ایجاد کننده منفذ در لنفوسیتهای سیتوتوکسیك می‌باشد. یافته‌های بعدی نشان داد که حدود ۲۰٪ تشابه در بین اسیدهای آمینه تشکیل دهنده اجزاء C 7 و C 8 انسانی (اجزاء کمپلکس حمله به غشاء در سیستم کمپلمان) و پرفورین وجود دارد.

با استفاده از آنتی بادیهای ضد کمپلمان شماره ۹ انسانی C 9 (Reducde and alkylated) مشخص شده که در سوپر نیتانت (Supernatants) تریپاتوزوماکروزی، پروتئینی وجود دارد که از نظر اندازه به C 9 و پرفورین شبیه است (با وزن 75–65 کیلو دالتون). این پروتئین (Tc– Tox) تحت آزمایش ژل الکتروفورزیس با SDS پلی اکریلامید (PAGE) در شرایط احیا کنندگی و غیر احیاکنندگی روی صفحه الکتروفورز حرکت باندهای مختلف را نشان داده که دلالت بر وجود یك باند دی سولفیدی در بین زنجیره‌های این پروتئین دارد. این تجربیات روی C 9 و پرفورین نیز ثابت شده است پروتئین TC–Tox به کمك فعالیت همولتیکی وابسته به PH اسیدی تخلیص شده و بوسیله آزمایشات ایمنو سیتو شیمیائی توانسته‌اند آنرا درون فاگوزمهای حاوی انگل لوکالیزه نمایند. این مشاهدات ما را به سوی فرضیه‌ای رهنمون می‌شود که پروتئین Tc – Tox همانند همولیزین لیستریامنوسیتوژنز عمل شکافتن فاگوزومها را از طریق مکانیزم ایجاد منفذ پیش



شکل ۱- میکروگراف الکترونی لیستریا مونو سیتوژنز در مرحلهٔ فرار از فاگوزوم پس از قرار گرفتن در داخل یك ماکروفاژ۷۷۴ موش. یك باکتری در حال تقسیم در تصویر دیده می‌شود که بطور نسبی توسط یك غشاء محصور شده است. مقیاس خط=۰/۵ میکرومتر

می برد. مطالعات وسیعتر در این زمینه می تواند شباهت ساختمانی Tc–Tox با پروتئین‌های یوکاریوتهائی که مانند C 9 و پرفورین تشکیل منفذ می‌دهند را نشان دهد.

تایلریاپاروا و بابزیابوویس:

Theileria Parva and Babesia bovis

تریپانوزوماکروزی (T. Cruzi) تنها میکروارگانیزم از گونه تریپانوزوماتیده است که قادر به گریز از فاگوزوم به طرف سیتوزول می باشد. اما در مطالعاتی که به کمک میکروسکوپ الکترونی برروی تایلریاپاروا و بابزیابوویس انجام گردید مشاهده‌شد که در مدت کوتاهی پس از تهاجم به سلول میزبان این میکروارگانیزم‌ها در سیتوزول مشاهده شده‌اند. گرچه عملاً هیچ اطلاعات دیگری درباره پروسه فرار بابزیاازواکوئولهای ایجاد شده در طول حمله آنها به اریتروسیتها وجود ندارد، در مقابل، پروسه حمله تیلریا به سلولهای B و T لنفوسیت تقریباً در تمام جزئیات بررسی و مطالعه شده است. (شکل ۴ رفرانس ۵)

بررسی‌های جدید نشان داده است که اسپروزوئیتهای (Sporozoites) تایلر یاپاروا به غشاء سلول میزبان در شرایط مستقل از حرارت حمله نموده و بلافاصله به کمک یك سری واکنشهای وابسته به حرارت و انرژی درون سلول جایگزین می شوند. این اعمال را می توان در تماس نزدیك بین پارازیت و غشاء لنفوسیتها، Zippering محیطی و تشکیل یك واکوئول سخت چسبیده به سلول خلاصه نمود.

مطالعات اخیر نشان داده که ماده مترشحه بوسیله اسپروزوئیها در خلال ورود، توسط سطح محدبی که فقط با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده است، پوشیده می شود. در طی پروسه دخول به سلول، غشاء واکوئول در عرض چند دقیقه پس از حمله پاره شده و این مسئله قبل از جدا شدن کامل اتصال غشاء انگل و میزبان، اتفاق می افتد. مواد آزاد شده ازراپتریرها (Rhoptries) ، ما را متوجه این موضوع می نماید که تخلیه محتویات این ارگانلها در ارتباط با پروسه شکاف واکوئولی می باشد. پس معلوم می گردد که محصولات تایلریائی (Theileria Products) که موجب شکاف غشاء می شوند (مانند پروتئینهائی با فعالیت همولیتیك) درون راپتریزها و میکرونم ذخیره شده‌اند.

شکل ۲ـ میکروگراف الکترونی از تریپوماستیگوت تری‌پانوز ماکروزی اندکی پس از ورود به‌سلول تخمدان‌ها مستر چینی قسمت عمده انگل بوسیلهٔ غشاء مأخوذ از سلول میزبان (فلشها) پوشیده شده است. غشاء تنها از قسمت کوچکی ازوکوئل جدا شده است (نوك فلش). n, هسته؛ k, کینتوپلاست؛ f, فلاژلوم. مقیاس خط=۱ میکرومتر

ظاهراً بایستی پارازیتها به منظور جلوگیری از کشته شدن، ازواکوئولها فرار نمایند، اما هنوز معلوم نشده که آیا کشته شدن آنها وابسته به PH اسیدی سلول، اتصال لیزوزومی و یا دیگر مکانیزمهای دفاع میزبان می باشد.

ریکتزیا و نقش فسفولیپاز در گریز آن از واکوئولها:

بیشترین اطلاعات موجود در مورد مکانیزم گریز باکتری ریکتزیا از فاگوزومها بدنبال مطالعه بر روی عامل اسکراب تیفوس (Scrub typhus) یعنی ریکتزیا تسه‌تسه گاموشی (R.Tsutsugamushi) بدست آمده است. اگرچه دیگر گونه‌های ریکتزیا مانند ریکتزیاتیفی (R.Typhi) عامل تیفوس موشی، ریکتزیا پرووازکی (R. Prowazekii) عامل تیفوس اپیدمك و ریکتزیا ریکتزی (R. Rickettsia) عامل تب دانه‌دار کوههای راکی، نشان داده‌اند که پس از ورود از طریق واکوئولها، برای تکثیر به داخل سیتوزول می گریزند. درتمام موارد ذکر شده، ریکتزیا می تواند بسرعت از واکوئولها فرار نماید (تقریباً ۳۰ دقیقه پس از ورود به سلول)

ریکتزیاهای خارج سلولی قادر به لیز نمودن اریتروسیتها می باشند. اما در این مورد نیازی به وجود پروتئین تشکیل منفذ نیست. مدارك بدست آمده حاکی از آن است که فعالیت آنزیم فسفولیپاز A ممکن است مسئول ایجاد اثرات همولیتیك و سیتولیتیك مشاهده شده در آزمایشگاه (in Vitro) باشد.

چنانچه سلولهائی را که به طور قراردادی L 929 نامیده می شوند، در معرض غلظتهای بالای ریکتزیا قرار دهیم، علاوه بر از دست دادن کامل غشاء سلولی، اسیدهای چرب آزاد نیز خارج میشوند. ولی با تمام این مشاهدات، حضور پروتئین تشکیل دهنده منفذ را نمی توان در ریکتزیا نفی نمود.

جهت شکافتن غشاء فاگوزومی نقش آنزیم فسفولیپاز مانند لیستریولیزین O مهم است.

در موتانهائی که (Mutants) در آنها همولیزین وجود نداشته و یا از نظر تولید لیستریولیزین معیوب می باشند، به نظر می رسد که بتوانند فاگوزمها را شکاف داده و در سیتوزولهای سری سلولهای انسانی تکثیر یا بند، همچنین میزان فعالیت آنزیم فسفولیپاز C که بوسیله موتانهائی از استرینهای لیستریا تولید می گردد، توسط آزمایشات کدورت زرده تخم‌مرغ تعیین گردیده است.

در لیستریا منوسیتوژنزنی وجود دارد (PLCA) که مسئول ساختن پلی پپتیدی با ۳۱٪ از اسید آمینه‌های مشابه با آنزیم (Phosphatidyl. inositol – specific Phos- pholipase) PI– PLC در با سیلوس ترنژینسیس (B. thuringiensis) می باشد. محل این ژن بسیار نزدیك به محل ژن مسئول ساخت لیستریولیزین O یعنی Hlya است.

اگر ژن PLCA را روی باسیلوس سوبتلیس (B.subtilis) کد نمائیم، منجر به ترشح و فعالیت آنزیم PI– PLC می گردد.

در صورت بروز جابجائی و یا نقص ژنتیکی در ژن PLCA ، آنزیم PI– PLC مربوط به موتان لیستریا نیز دچار نقص می گردد که منجر به تخفیف حدت برای موش آزمایشگاهی و کاهش رشد آن در سلولهای ماکروفاژ صفاقی حیوان می گردد (in vitro) .

این گونه مشاهدات به نقش ضروری PI– PLC در تسهیل شکاف فاگوزومی و یا در انتشار سلول به سلول پارازیت اشاره دارد. تاکنون معلوم نشده است که آیا PI– PLC روی باکتری اثر دارد یا روی سلول میزبان؟ احتمال تأثیرگذاری روی سلول میزبان بیشتر است چون لیستریا فاقد PI است و هیچ شواهدی مبنی بر وجود پروتئیهای باکتریائی متکی به PI وجود ندارد. این احتمال که باکتری قادر به تولید PI– PLC به منظور تاثیر متقابل با مولکولهای میزبان در خلال رشد درون سلولی باشد نیز وجود دارد. شایان ذکر است که یك Glycosyl– PI– PLC از تریپانوزوم کروزی نقش واسطه‌ای را در آزاد شدن SSP– 4 دارا می‌باشد (به عنوان یك گلیکوپروتئین مهم غشاء در فرم آماستیگوت داخل سیتوپلاسمی انگل).

شواهدی دال بر اتصال SSP 4 بوسیله Glycosyl– PI به غشاء سلول موجود است. SSP 4 پس از اینکه توسط PI– PLC مشتق از انگل شکسته شد، بصورت محلول آزاد می شود.

کتابخانه انستیتو رازی

آنزیم فسفولیپاز A 1 و A2 نیز در عصاره T. cruzi حضور دارد (چاپ نشده Andrews) هنوز مشخص نشده که آیا هیچ یك از این فسفولیپازها نقشی در شکاف غشاء فاگوزومی و گریز به طرف سیتوزول در T. cruzi به عهده دارند یا خیر؟

زندگی در سیتوزول:

مکانیزمهای میکروب‌کشی سلولهای فاگوسیتی برروی واکوئولها، اختصاصاً روی فاگولیزوزومها متمرکز می‌باشد. (Phagolysosomal)

پارازیت درون سلولی برای تداومت بقاء خود از فاگوزوم خارج شده و به محیطی امن منتقل می‌گردد جائی که میکروارگانیزم در نهایت بتواند تکثیر یافته و از طرف سلول میزبان نادیده گرفته شود. نمونه‌های متعدد نشان می‌دهد که بین پارازیت درون سلولی و اجزاء سیتوپلاسمی سلول میزبان یکسری تاثیرات متقابل حکمفرماست.

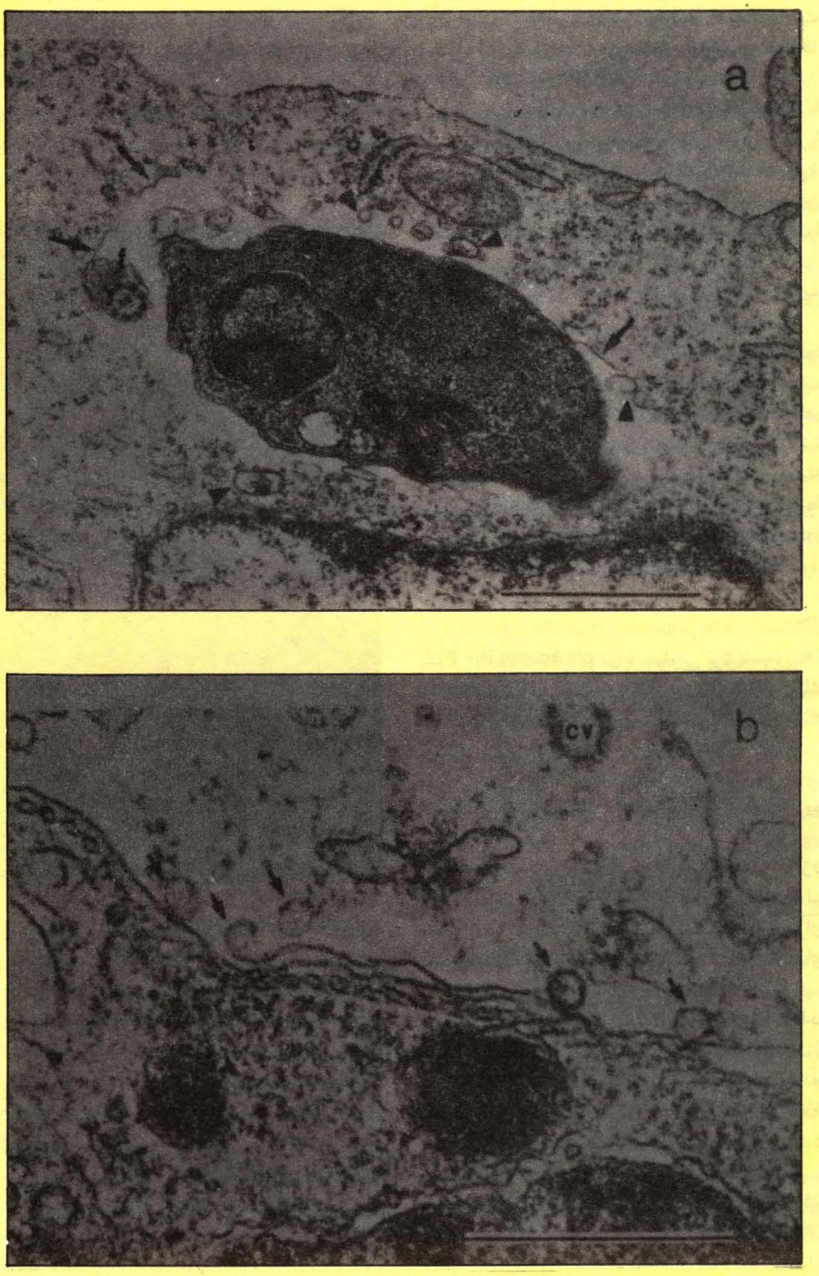
مطالعه برروی باکتری شیگلافلکسنری (S. Flexneri) حضور رشته اکتین پلی مریزه را بر روی سطح باکتری نشان می‌دهد. این مسئله به وضوح برروی لیستریا مونوسیتوژنز ثابت شده است. این میکروارگانیزمها پس از ورود به سیتوزول توسط یك ابراز فیلامانهای اکتینی احاطه گشته و به صورت یك دم، که سهولت انتشار به سلول همسایه را دارا باشد، در می‌آیند.

دم (Tail) از طول رشد نموده و باکتری را به طرف محیط سلول پیش می‌راند. بطوریکه بصورت یك برآمدگی برروی غشاء سلول (Plasma membrane) نمایان باشد. طول دمها می‌تواند به بیش از ۴۰ نانومتر برسد و سرعت آن در سیتوپلاسم حدود $1.5\mu m/sec$ می‌باشد.

غشاهای احاطه کننده باکتری حل شده و سیکل همانندسازی (Replication) در سیتوزول تکرار میگردد. اگر ماکروفاژ آلوده را همراه با سیتوکالازین D (Cytochalasin) در گرمخانه قرار دهیم موجب پراکندگی ساختمانهای فیلامان اکتینی که باکتری را محاصره نموده‌اند شده و در نهایت باعث توقف مهاجرت درون سلولی و عدم انتشار سلول به سلول می‌گردد.

ابراکتینی و دم، وقتی که سیتوکالازین D بوسیله مواد پاك کننده از روی ماکروفاژ جدا شد و با اکتین منومر تحت شرایط پلی مریزه در گرمخانه قرار گرفت، دوباره ایجاد می‌گردد.

در مورد شیگلافلکسنری نیز مکانیزمی برپایه ایجاد اکتین برای انتشار سلول به سلول دیده شده است. یك ژن اختصاصی برای انتشار درون و برون سلولی بنام ICSA وجود دارد و در غشاء خارجی آن نیز پروتئینی بوزن ۱۲۰ KDa (کیلو دالتون) موجود است که نقش هسته اکتینی را در اینجا به عهده دارد. با وجودیکه چنین مولکولی در لیستریا مشخص نشده است،



شکل ۳- میکروگراف الکترونی نشانگر ترکیدن غشاء حاوی انگل است که تری‌پانوزماکروزی را محاصره کرده است. (a) غشاء واکوئلی در اطراف این انگل تقریباً بطور کامل جدا شده و تنها قسمت‌های کوچکی از آن باقی می‌ماند (فلشها) وزیکولهای کوچك غشایی در اطراف انگل وجود دارند (نوك فلشها). n، هسته؛ f، فلاژلوم. مقیاس خط=۱ میکرومتر (b) در درشت‌نمایی بالاتر، بنظر می‌رسد غشاء ترکیدهٔ واکوئل حاوی انگل، وزیکولهای غشایی اطراف انگل را بسازد (فلشها). این وزیکولها از نظر شکل ظاهری با وزیکولهای پوشش‌دار (CV) متفاوتند. مقیاس خط=۰/۵ میکرومتر.

تجارب ممانعت کنندگی با کرامفنیکل نشان داده که این مجتمع (یا پوشش اکتینی) وابسته به فرآورده‌های باکتریائی است. در ارتباط باریکتز یا تسه‌تسه گاموشی گزارش شده که انتشار سلول به سلول بدون اینکه محیط درون سلولی ترك گفته شود، بوسیله فاگوسیتوز توسط سلول جدید میزبان صورت می‌گیرد. هرچند هنوز دلایل مستندی در مورد وجود رابطه‌ای بین ریکتزیا واکتین میزبان بدست نیامده است.

ارتباط بافیلامان‌های اکتینی بعنوان الگوئی برای پروکاریوتها مطرح است تك یاخته‌های درون سیتوپلاسمی با سایر اجزاء ساختمان سلولی مانند میکروتوبول‌های دارای روابط هستند.

تایلریا پاروا مدت کوتاهی پس از ورود به سیتوزول توسط یك ردیف منظم از ضمائم سلولی میزبان مانند میکروتوبولها احاطه می‌شود. رابطه میکروتوبول و پارازیت در تمام دوره زندگی درون سلولی آن، باقی می‌ماند.

آخرین تفاسیر:

مطالعه در مورد بقاء میکروارگانیزمهای درون سیتوپلاسمی، جنبه‌های مهمی از بیولوژی سلولی را روشن کرده است. تماس بسیار نزدیك انگل‌ها با سیتوزول ظاهراً واکنشهائی را در بخشی از سلول میزبان تحریك می‌کند (مانند شیگلا) که امتیازی برای خود پاتوژن محسوب می‌گردد.

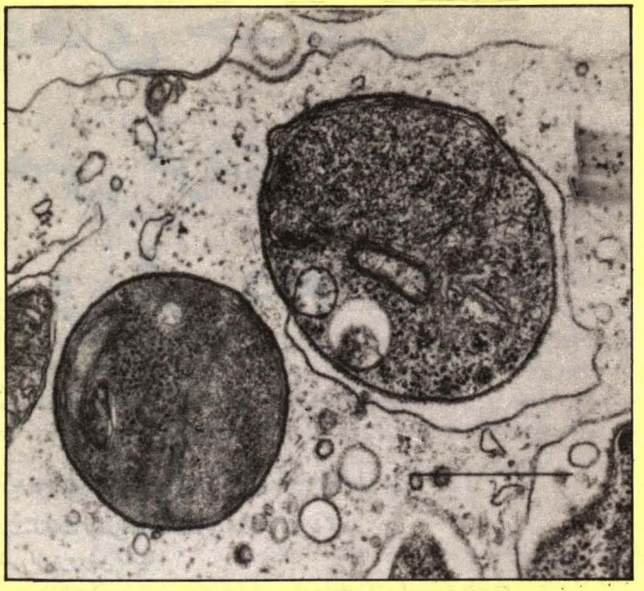
از چنین باکتریهائی، موتانهائی جدا شده است که از نظر رشته‌های اکتینی معیوب می‌باشند. تجزیه این موتان‌ها بینش ما را نسبت به اجزاء درون سلولی میکروارگانیزمها بیشتر می‌کند.

نمونه برجسته دیگر از تغییرات سلول میزبان که بوسیله پارازیتهای درون سیتوپلاسمی حادث می‌شود، تغییرات نئوپلاستیك در لنفوسیتهای گاوی توسط تایلریاست. که در نتیجه موجب بیماری کشنده پرولیفراتیو در گوساله می‌شود.

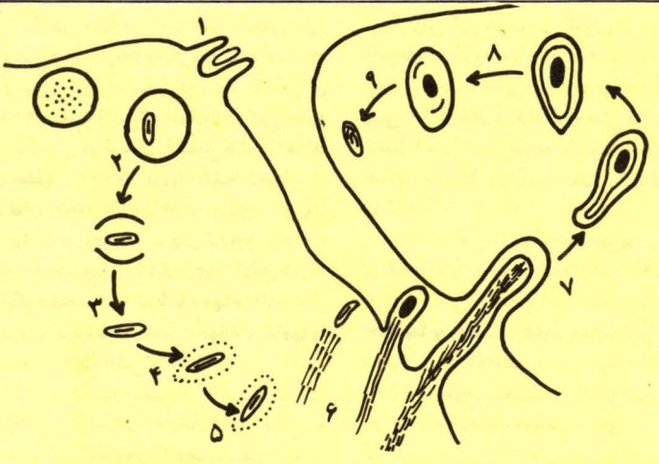
شناسائی بخشهائی از میکروارگانیزم که مسئول چنین اثراتی می‌باشند می‌تواند بطور قابل توجهی ما را به سمت کنترل و پیشگیری از رشد و تکثیر آنها در سلولهای میزبان راهنمائی نماید.

مواد لیز کننده غشاء که توسط انگلها تولید می‌شوند بعنوان یك مکانیزم جهت گریز آن او واکوئولهای درون سلولی در اینجا بحث شده است. هرچند که باید به خاطر سپرد که آیا ارگانیزمهای درون سلولی قادر به تکثیر در درون واکوئولها هستند و برای دسترسی به محیط خارج سلولی بایستی غشاء پلاسمائی را در انتهای سیکل بشکافند.

احتمال دارد تولید پروتئینهای ایجاد کننده منفذ بتواند بعنوان یك ترفند مشترك برای تمام انگلهای درون سلولی مطرح باشد.



شکل ۴- میکروگراف الکترونی از اسپورو زوئیت‌های تیلریاپاروا در داخل یك لمفوسیت گاوی. یکی از انگلها در سیتوسول آزاد شده ولی انگل دیگر در مرحلهٔ فرار است در حالیکه غشاء واکوئلی پوششی در حال جدا شدن از سطح انگل می‌باشد. مقیاس خط=۰/۵ میکرومتر.



مراحل تشریحی از ورود، رشد، حرکت و انتشار لیستریا از یك سلول به سلول دیگر: ۱- انتشار ۲- لیز نمودن واکوئول ۳- ایجاد فیلامنتهای اکتینی ۴- رشد ۵- ایجاد مجدد آکتین از حالت ابری به حالت دمی ۶- شناسائی اکتین و مهاجرت در میان سیتوپلاسم و ارتباط با غشاء سلولی ۷- شناسائی پاهای کاذب حاوی باکتری بوسیله سلول همسایه بعد از انتشار ۸- حل شدن غشاء داخلی ۹- حل شدن غشاء خارجی. (تصویر ۵ رفرانس یك)

منابع مورد استفاده:

1- Andrew. N.S.N. 1990
Isolation of listeria monocytogenes...
Infection and immunity. P: 3770-3778

2- Andrew. N.S.N. 1991
Phagolysosomal scape by intracellular pathogens.
Parasitology today. Vol 7. No 12, P: 335-339

3- Ley. U. et al (1990). J. Exp. Med. 171, 401-413

4- Tuney. L.G. and port. Nog, D (1989)
J. Cell biology. 109, 1597-1608

5- Morrison, W,I, et al (1989). Vit
Immunol. Immunopathol, 20, 213-237