مجله بوم شناسی آبزیان

Journal homepage: http://jae.hormozgan.ac.ir

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

مروری بر مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌زایی باکتری آئروموناس هیدروفیلا در آبزیان و چگونگی عملکرد آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین در مقابله با آن

سمیه پاک روان*، آرش اکبرزاده

گروه شیلات، دانشکده علوم و فنون دریایی، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس

نوع مقاله:
مروری

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۹۴/۰۳/۰۵
اصلاح: ۹۴/۱۲/۰۴
پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۴

کلمات کلیدی:
ارولیزین
تتراسایکلین
ضد باکتریایی
Aeromonas hydrophila

چکیده

آئروموناس هیدروفیلا *Aeromonas hydrophila* یکی از معمول ترین باکتری های بیماریزا در آبزیان است و شیوع آن باعث کاهش محصولات آبزی پروری می شود. بیماری آئروموناسی به دلیل ترشح نوعی پروتئین سمی به نام ارولیزین توسط باکتری آئروموناس هیدروفیلا می باشد. این پروتئین سمی از طریق ایجاد کانال در غشای سلول های هدف، فعالیت های طبیعی آنها را مختل می کند و موجب تخریب و مرگ این سلول‌ها می‌شود. پروتئین سمی ارولیزین در اثر بیان ژن ارولیزین در باکتری آئروموناس هیدروفیلا ایجاد می‌شود. ژن ارولیزین ۱۴۸۲ bp است و یک مارکر مولکولی مهم و پایدار برای شناسایی امکان آلودگی با آئروموناس هیدروفیلا می‌باشد. برای بررسی این مارکر مولکولی از تکنیک PCR استفاده می شود. برای کنترل و درمان بیماری آئروموناسی از آنتی بیوتیک های مختلفی استفاده می شود که مهمترین آنها تتراسایکلین است. مکانیسم عملکرد ضد باکتریایی این آنتی بیوتیک از طریق ایجاد اختلال در ترجمه ژن ارولیزین و در نتیجه ممانعت از سنتز پروتئین در ریبوزوم باکتری می‌باشد، بنابراین با توقف ساخت پروتئین ها در آئروموناس هیدروفیلا، این باکتری ها محکوم به مرگ می شوند. آگاهی از نحوه عملکرد ضد میکروبی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند نقش مهمی در یافتن مواد جایگزین مناسب برای این داروهای سنتتیک ایفا کند.

مقدمــه

با افزایش تقاضا برای غذاهای تولید شده از طریق آبزی‌پروری، نیاز به سیستم‌های تولید کارآمدتر محسوس شده است. اصلاحات عمده‌ای از طریق بهبود فرایندهای پرورش، بهبود تغذیه، تسهیل روش‌های تشخیص و درمان بیماری‌ها و کاربرد ژنتیک در مورد صفات تولیدی در آبزی‌پروری حاصل شده است (Dunham, 2004). مطالعات مولکولی و ژنتیکی در آبزیان در راستای رسیدن به این هدف است و کاربردهای فراوانی در آبزیان دارد. از جمله این مطالعات، بررسی ژن‌های مهم و تاثیرگذار در بهبود تغذیه، رشد، تولید مثل، سیستم ایمنی و ... در ماهیان است. به عنوان مثال عملکرد ژن‌هایی از قبیل GH[1]، IGF-1[2]، Ghrl[3]، VEGF[4]، GULO[5] و HIFs[6] که نقش تأثیرگذار در رشد، تغذیه، سیستم ایمنی و مقاومت به استرس های محیطی دارند

* نویسنده مسئول، پست الکترونیک: pacravan@yahoo.com

[1] Growth hormone
[2] Insulin-like growth factor-I
[3] Ghrelin
[4] Vascular endothelial growth factor
[5] L-Gulono-gamma-lactone oxidase
[6] Hypoxia inducible factors

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

در گونه های مختلف ماهیان توسط نویسندگان این مقاله مروری مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است (Akbarzadeh *et al.*, 2011, 2013; Rytkonen *et al.*, 2013; Kolangi Miandare *et al.*, 2013). مطالعات مولکولی در زمینه بیماری‌های آبزیان نیز مورد توجه قرار گرفته و کاربرد آنها باعث بهبود کنترل این بیماری‌ها و افزایش سطح بهداشتی در مزارع پرورشی شده است (Winton and Einer-Jensen, 2002; Astrofsky *et al.*, 2000; Joseph and Carnahan, 1994; Alonso *et al.*, 1999; Altinok *et al.*, 2000; Grizzle *et al.*, 2003).

حضور و توسعه بیماری در ماهیان نتیجه واکنش بین عامل بیماری‌زا، میزبان و محیط است. بنابراین شناخت ماهیت و مکانیسم عملکرد هر کدام از عوامل می تواند در پیشگیری و کنترل بروز بیماری ها نقش داشته باشد (Toranzo *et al.*, 2005). بیماری های ماهیان شامل بیماری های غیرعفونی (محیطی، تغذیه ای، ژنتیکی) و بیماری های عفونی می باشند. بیماریهای عفونی به علت مسری بودن دارای جایگاه ویژه ای بوده و با احتساب خسارت ماهیان تلف شده، هزینه درمان و کاهش میزان رشد ماهیانی که بعد از بیماری بهبود می یابند، باعث افزایش هزینه تولید و کاهش سود آبزی پروری می گردند. امروزه برای پیشگیری و کنترل به موقع بیماری ها، کاوش از طریق DNA و آزمایشات PCR با موفقیت جهت پایش حضور پاتوژن ها در محیط، بافتهای بدن و تخم‌های ماهی گسترش یافته است (Hadi *et al.*, 2012; Rashidi Monfared *et al.*, 2013).

باکتری‌ها از جمله عوامل بیماریزا هستند که به طور معنی داری باعث کاهش محصولات آبزی پروری می شوند. بیماریهای باکتریایی را می توان با استفاده از درمان دارویی و واکسن‌ها کنترل نمود. بدن ماهی دارای ظرفیت فوق العاده ای جهت برخورد موثر با هجوم باکتریایی است. بیشتر عفونت ها بدون علائم یا نشانه های قابل مشاهده ایجاد می شوند و از بین می‌روند. بنابراین بیشتر عفونت ها نیاز به درمان دارویی ندارند. اما بعضی از عفونت ها نیاز به درمان دارد. هدف از درمان دارویی استفاده از اثرات سمی انتخابی یک دارو برای کمک به بیمار است که به سرعت و به طور فعال عفونت باکتریایی را بدون اثرات نامناسب در میزبان کنترل نماید. در حال حاضر آنتی بیوتیک ها داروهای اصلی مورد استفاده در درمان دارویی ضد باکتریایی هستند (Blanco *et al.*, 2000).

آئروموناس هیدروفیلا یکی از بیماری‌های شایع در آبزی‌پروری است (Cipriano *et al.*, 2001) و برای درمان آن از آنتی بیوتیک های مختلفی استفاده می شود که تتراسایکلین یکی از مهمترین آنها می باشد. در این مقاله سعی بر این است که مکانیسم های مولکولی عمل این آنتی بیوتیک در برابر آئروموناس هیدروفیلا بیان شود تا با درک درست این مکانیسم ها به دنبال راه کارهایی برای استفاده از مواد جایگزین طبیعی برای آنتی بیوتیک های سنتتیک باشیم.

آئروموناس هیدروفیلا

آئروموناس هیدروفیلا یک باکتری هتروتروف، گرم منفی، میله ای شکل و متحرک است که به وسیله یک تاژک قطبی حرکت می کند و به طور عمده در مناطقی با آب و هوای گرم یافت می شود. این باکتری در آب های شیرین و لب شور و همچنین در محیط های هوازی و غیرهوازی قادر به زندگی می باشد (Adanir and Turutoglu, 2007). این باکتری وقتی وارد بدن قربانی می شود از طریق گردش خون وارد اندام‌های بدن می شود و تولید سم ارولیزین[1] می کند که می تواند به بافت آسیب برساند (Hazen *et al.*, 1978). آئروموناس هیدروفیلا یک باکتری فرصت طلب است و اغلب طی تغییرات محیطی، استرس ها، تغییرات دمایی، آلودگی های محیطی و همچنین هنگامی که میزبان از قبل با ویروس یا باکتری دیگری آلوده شده باشد اتفاق می افتد. این باکتری در ماهیان سبب ایجاد زخم، پوسیدگی دم و باله ها و سپتی سمی هموراژیک می شود (Adanir and Turutoglu, 2007; Pakravan *et al.*, 2011).

ارولیزین

در زیست شناسی مولکولی ارولیزین یکی از سمومی است که توسط باکتری آئروموناس هیدروفیلا تولید می شود (شکل ١) و با استفاده از سیستم ترشحی نوع ٢ به فضای خارج سلولی انتقال یافته و به سلول های یوکاریوتیک متصل می شود و ایجاد

[1] Aerolysin

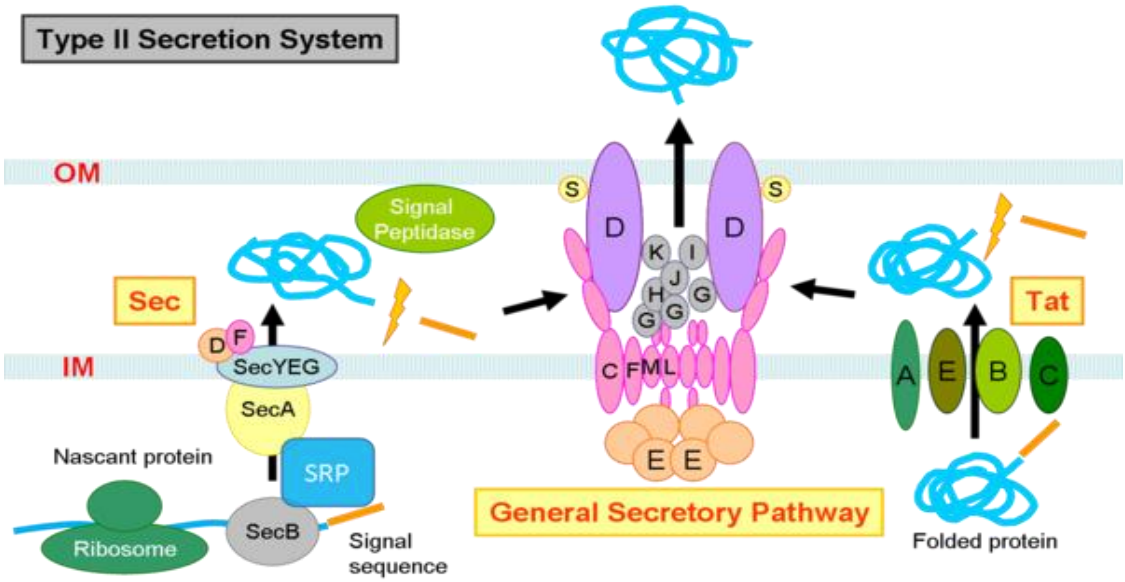
Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

منافذی به قطر تقریبی ۳ نانومتر در غشای آنها می کند و در نتیجه باعث تخریب خاصیت تراوایی و اسمزی غشا می شود (Parker *et al.*, 1994; Howard *et al.*, 1987).

شکل۱. ساختار سه بعدی اولیزین (Knapp *et al.*, 2010).

سیستم‌های ترشحی در باکتری های گرم منفی به شش دسته تقسیم می شوند و هر کدام وظایفی را بر عهده دارند. سیستم ترشحی نوع ۲ مسئول انتقال پروتئین های باکتریایی تولید شده به فضای خارج سلولی است (شکل ۲). این سیستم دارای دو مرحله فرایند ترشحی است. در مرحله اول، پروتئین هایی که از نظر ساختاری به صورت تانخورده[1] یا تاخورده[2] هستند با داشتن توالی‌های خاصی به نام توالی راهنما[3] یا پپتید راهنما[4] در انتهای ساختار خود، از غشای داخلی به فضای پری پلاسم (به ترتیب با استفاده از مسیر Sec[5] یا Tat[6]) انتقال می یابند. شکسته شدن پپتیدهای راهنما در پری پلاسم به وسیله آنزیم پپتیداز[7] انجام می گیرد. سپس در مرحله دوم، پروتئین هایی که از لحاظ خصوصیات ساختاری مناسب شده اند با استفاده از مسیر ترشحی عمومی[8] از غشای خارجی باکتری به سمت فضای خارج سلولی انتقال می یابند (Korotkov *et al.*, 2012).

اولیزین یک پروتئین سمی با وزن ۵۲ کیلو دالتون است و به صورت یک پیش ماده محلول به نام پرواولیزین[9] ترشح می شود و در این حالت از لحاظ بیولوژیکی غیرفعال است. این مولکول از طریق سیستم ترشحی نوع ۲ باکتری به فضای خارج سلولی

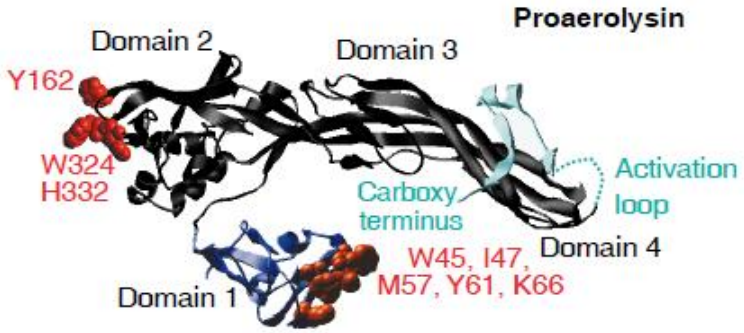


شکل ۲. سیستم ترشحی نوع ۲ در باکتری ها (Korotkov *et al.*, 2012)

[1] unfold
[2] fold
[3] signal sequence
[4] signal peptide
[5] Sec translocon
[6] twin-arginine translocation
[7] signal peptidase
[8] general secretary pathway
[9] proaerolysin

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

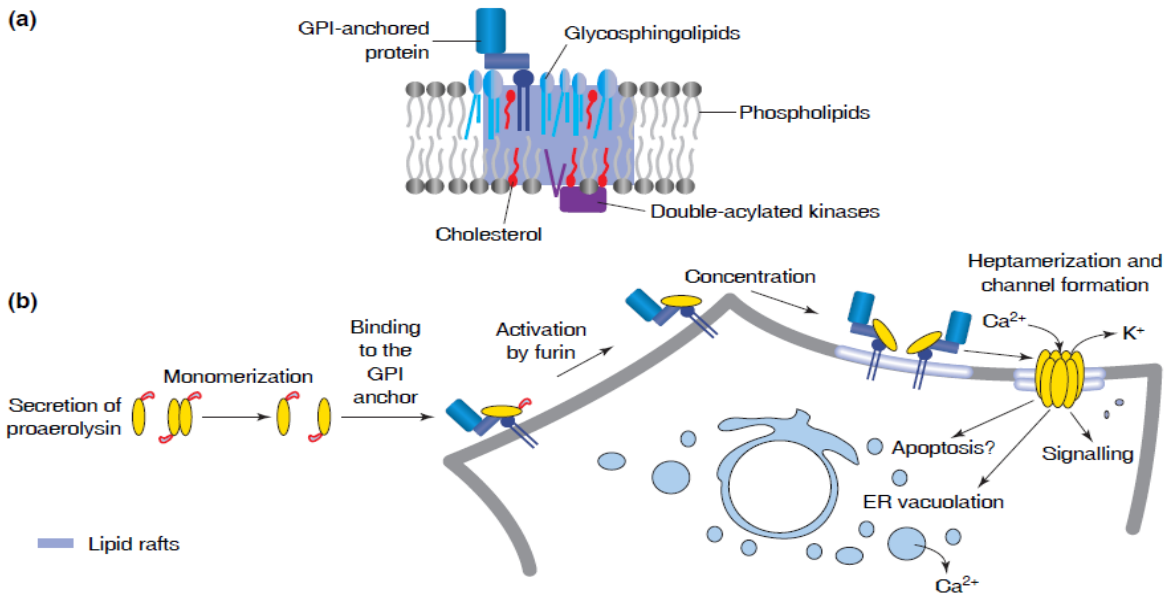
ترشح می شود. ساختار پروارولیزین شامل دو قسمت است (شکل ۳). قسمت اول با انتهای آمینی که شامل دومین[1] ۱ است و قسمت دیگر با انتهای کربوکسیل که بزرگتر است و به سه دومین (۲ و ۳ و ۴) تقسیم می شود و پایداری کمتری دارد (Abrami *et al*., 2000).



شکل ۳. ساختار پروارولیزین (Abrami *et al*., 2000)

باند شدن به رسپتور و فعال سازی

پروارولیزین هنگامی که از باکتری آزاد می شود به رسپتورهایی با میل ترکیبی بالا که در روی سلول های هدف قرار دارند و تحت عنوان پروتئین های لنگر[2] (GPI) شناخته شده اند، باند می شوند (شکل ۴). زمانی که پروارولیزین به رسپتور باند می‌شود توسط آنزیم های خاص تبدیل به ارولیزین می شود. این پروتئازها عبارتند از تریپسین[3]، آلفا-کیموتریپسین[4] و فورین[5]. مونومرهای پروارولیزین به پروتئین های لنگر متصل می شود و سپس توسط فورین به ارولیزین تبدیل می شود. این توکسین‌های بالغ حلقه های ۷ ضلعی را تشکیل می دهند. کانال ارولیزین غشای سلول را به طور انتخابی به یون های کوچک نفوذ پذیر می کند و به دنبال آن در داخل سلول اتفاقاتی می افتد: ۱. کلسیم از داخل شبکه آندوپلاسمی آزاد می شود، ۲. شبکه آندوپلاسمی واکوئوله می شود، ۳. در بعضی از سلول ها از قبیل Tcell مرگ سلولی اتفاق می افتد (Abrami *et al*., 2000).



شکل ۴. (a) شکل شماتیک لیپید رفت (lipid raft). (b) تشکیل کانال توسط ارولیزین و اثرات داخل سلولی آن.

[1] domain
[2] glycosyl-phosphatidyl-inositol
[3] trypsin
[4] α-chymotrypsin
[5] furin

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

وقتی ارولیزین با میل ترکیبی بالا به رسپتورهایش می چسبد، این سم در سطح سلول تغلیظ می شود. باند شدن به مولکول های لنگر GPI نسبت به رسپتورهای انتقال دهنده غشایی، نه تنها باعث انتشار سریع تر پرواورلیزین از ناحیه گلیسروفسفولیپیدی غشای پلاسما که فورین در آن جایگزین شده است می شود، بلکه اجازه می دهد که ارولیزین به طور موقت با میکرو دومین های[1] غنی از کلسترول (مناطق کوچک غنی از کلسترول) که در غشای پلاسمایی وجود دارند و به اصطلاح، لیپید رفت[2] نامیده می شوند، ترکیب شوند. این ترکیب شدن منجر به افزایش غلظت سم می شود که همزمان اجازه می دهد الیگومر شدن[3] سم حتی در غلظت های خیلی پایین در سطح غشای سلول میزبان اتفاق افتد. بنابراین ارولیزین های بالغ کمپلکس های هپتامری[4] پایداری تشکیل می دهند که به شکل کانال هایی هستند. هپتامر ارولیزین به طور خود بخودی از طریق قسمت های آب گریز خود وارد دو لایه چربی می شود (Abrami *et al*., 2000; Knapp *et al*., 2010).

پیامدهای ایجاد کانال

تشکیل منافذ در غشا توسط سموم، تهدید مهمی برای سلول هاست و می تواند دامنه ای از اتفاقات را تحریک کند که بستگی به نوع سلول هدف، نوع توکسین، غلظت توکسین و زمان مواجه شدن این توکسین ها با سلول میزبان دارد (شکل ۴). با ایجاد کانال ها در غشا، یک سلول به راحتی یون ها، آب و مولکول های کوچک (از قبیل قندها، اسیدهای آمینه و اسیدهای نوکلئیک) غیر از پروتئین را از دست می دهد. در این حالت علاوه بر اینکه شیب سدیم-پتاسیم شکسته می شود، نفوذ کلسیم نیز در سلول ها قابل مشاهده است که به نظر می رسد واسطه علامت دهی به سلول[5] باشد و سلول را از وضعیت ایجاد شده آگاه کند. از دست رفتن یون پتاسیم اثرات مخرب بر فعالیت طبیعی سلول ها دارد. در Tcell ها (نوعی لنفوسیت) تشکیل کانال توسط ارولیزین باعث قطعه قطعه شدن DNA و در نتیجه تحریک مرگ سلولی می شود که احتمالاً نتیجه نفوذ توده ای کلسیم است. توانایی آنها برای از بین بردن ناگهانی اریتروسیت ها از طریق کاهش اسمزی است. تاثیر دیگر عبارت است از واکوئوله شدن شبکه آندوپلاسمی که در سلول‌های اپیتلیال قابل مشاهده است. شبکه آندوپلاسمی از چین خوردگی‌های فراوانی تشکیل شده که یک غشا آنها را در برگرفته است. شبکه آندوپلاسمی وظیفه دارد تا پروتئین‌ها و سایر کربوهیدارت‌ها را به دستگاه گلژی، غشاء سلولی، لیزوزوم و هر جای دیگری که لازم باشد، منتقل کند. واکوئوله شدن منجر به جلوگیری از انتقال پروتئین های تازه سنتز شده به خارج از شبکه آندوپلاسمی می شود.

همانطور که بحث شد ارولیزین اثراتی دارد که وابسته به نوع سلول است. این اثرات ممکن است توسط ایجاد سوراخ و به دنبال آن دپلاریزه شدن، نفوذ کلسیم یا هر دوی اینها ایجاد شود. در حضور ارولیزین، سلول ها برای چندین ساعت زنده می مانند و این مدت بستگی به غلظت سم دارد (Abrami *et al*., 2000; Knapp *et al*., 2010).

ژن ارولیزین در باکتری آئروموناس هیدروفیلا

سم ارولیزین در باکتری آئروموناس هیدروفیلا توسط ژن ارولیزین کد می شود و این ژن bp ۱۴۸۲ است. ژن ارولیزین یک مارکر مولکولی مهم و پایدار برای شناسایی امکان آلودگی با آئروموناس هیدروفیلا می باشد. برای بررسی این مارکر مولکولی از تکنیک PCR استفاده می شود. PCR ابزار مولکولی حساس، اختصاصی و سریع برای کشف وجود باکتری ها است. تکنیک های وابسته به PCR برای تشخیص زودهنگام و کنترل انتشار سم آئروموناس هیدروفیلا در مناطق جدید مفید است و مدیریت بهداشتی ماهیان را ارتقا می دهد (Singh *et al*., 2008; Yousr *et al*., 2007).

جداسازی باکتری ها و ژنوم آن‌ها

باکتری آئروموناس هیدروفیلا از بافت های ماهیان بیمار جدا شده، در آزمایشگاه در داخل محیط کشت باکتری، کشت داده می شود. سپس ژنوم باکتری جداسازی می شود (Singh *et al*., 2008; Yousr *et al*., 2007).

[1] Micro domain
[2] Lipid raft
[3] Oligomerization
[4] Heptamerization
[5] Cell signaling

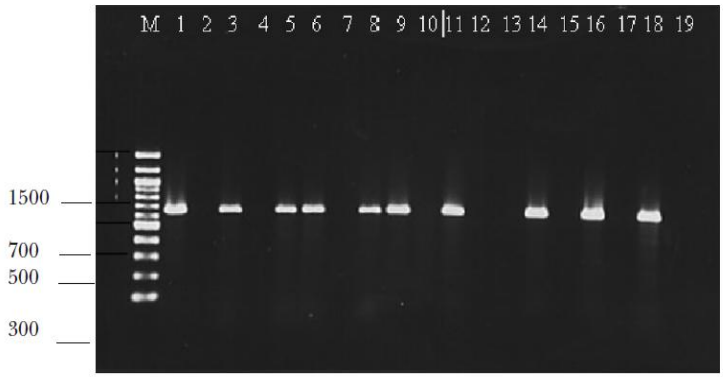
Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

استراتژی طراحی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر ژن ارولیزین

توالی های ژن ارولیزین باکتری آئروموناس هیدروفیلا از سایت NCBI جمع آوری می شود. این توالی های نوکلئوتیدی با استفاده از نرم افزاری مثل ClustalX مرتب می شود و چارچوب خواندن ژن ارولیزین[1] انتخاب می شود. پرایمرها با نرم افزار طراحی شده و برای ساخت سفارش داده می شوند. برای طراحی پرایمر از مناطقی از ژن استفاده می شود که بیشترین محافظت را در اکثر ژن های ارولیزین داشته باشد (Singh *et al*., 2008; Yousr *et al*., 2007).

PCR

ژنوم باکتری با پرایمرهای طراحی شده و سایر مواد لازم PCR می شود و سپس برای بررسی و تائید محصول PCR، بر روی ژل آگاروز الکتروفورز انجام می گیرد (شکل ۵). در صورت مشاهده باند در ژل، حضور ژن ارولیزین اثبات می شود (Singh *et al*., 2008; Yousr *et al*., 2007).



شکل ۵. ردیابی ژن ارولیزین در باکتری آئروموناس هیدروفیلا در روی ژل آگاروز (Yousr *et al*., 2007).

توالی یابی ژن ارولیزین

بعد از الکتروفورز، توالی یابی ژن ارولیزین انجام می شود و سپس توالی به دست آمده با برنامه BLAST آنالیز می شود. نتایج نشان دهنده میزان شباهت توالی ژن ارولیزین در باکتری آئروموناس هیدروفیلا با توالی های دیگر مستند شده در بانک ژنی مربوط به ژن ارولیزین می باشد (Singh *et al*., 2008; Yousr *et al*., 2007).

درمان

آئروموناس هیدروفیلا را می توان با استفاده از محلول ۱ درصد هیپوکلریت سدیم و محلول ۲ درصد هیپوکلریت کلسیم حذف نمود. همچنین می توان از آنتی بیوتیک هایی نظیر تتراسایکلین، کلرامفنیکول، سولفونامید و ... برای حذف و کنترل این باکتری استفاده نمود (http://en.wikipedia.org). آنتی بیوتیک ها از مکانیسم های خاصی برای مقابله با باکتری ها استفاده می کنند. در این مقاله مکانیسم عملکرد تتراسایکلین که از آنتی بیوتیک های معمول مورد استفاده برای درمان بیماری آئروموناسی است، شرح داده می شود.

تتراسایکلین‌ها

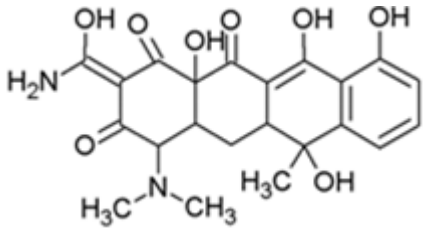
تولیدات طبیعی هستند که از اکتینومیست های خاک یا از مشتقات نیمه مصنوعی آنها به دست می آیند. اکتینومیست ها ارگانیسم های گرم مثبتی هستند که به صورت رشته های نازکی رشد می کنند. در واقع مدت های مدیدی تصور بر این بود که اینها جزو قارچ ها هستند و به آنها اکتینومیست گفته می شد اما قارچ ها جزو یوکاریوت ها هستند در حالی که اکتینوباکتری ها جزو این گروه نیستند. اکتینوباکتری ها در خاک زندگی میکروبی دارند و نقش مهمی را در پوسیدگی مواد آلی مرده ایفا می کنند. بسیاری از آنها به عنوان منبع با ارزش آنتی بیوتیک هایی از قبیل استرپتومایسین، اریترومایسین و تتراسایکلین هستند.

[1] Open reading frame

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

ساختار شیمیایی تتراسایکلین

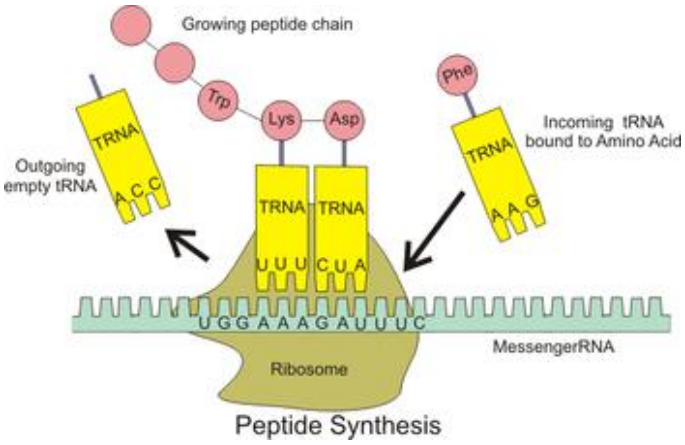
تتراسایکلین ساختار حلقوی دارد و به دلیل داشتن ۴ حلقه در ساختارش (تترا)، به این نام معروف شده است (IUPAC[1], 1997).



شکل ۶. ساختار شیمیایی تتراسایکلین (http://buyingantibioticsonline.us).

مکانیسم عملکرد تتراسایکلین

تتراسایکلین ها به زیر واحد 30S ریبوزوم باکتری ها باند می شوند و مانع انتقال اسیدهای آمینه فعال به ریبوزوم می شوند، بنابراین سنتز پروتئین متوقف می شود. ریبوزوم کمپلکس مولکولی بزرگی است که در همه سلول های زنده وجود دارد و نخستین جایگاه سنتز بیولوژیکی پروتئین ها است (شکل ۷). واحد سنجش ریبوزوم واحد اسودبرگ[2] است و براساس این واحد سنجش، ریبوزوم پروکاریوت ها 70S است که به ۲ زیر واحد 50S و 30S تقسیم می شود. هر زیر واحد از یک یا تعداد بیشتری مولکول rRNA و یک نوع پروتئین تشکیل شده است. زیر واحد کوچکتر به یک زنجیره mRNA باند می شود و از آن به عنوان الگو استفاده می کند تا توالی دقیق اسیدهای آمینه را در یک پروتئین خاص تعیین کند. اسیدهای آمینه در زیر واحد بزرگتر ریبوزوم به همدیگر متصل می شوند. پس از اینکه پروتئین تولید شد فولد می شود و ساختار سه بعدی آن شکل می گیرد (Benne and Sloof, 1987).

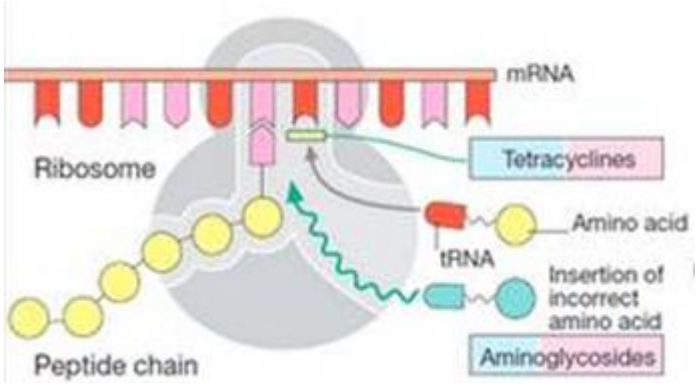


شکل ۷. ساختار شماتیک ریبوزوم و عملکرد آن در سلول (http://en.wikipedia.org).

ریبوزوم سه جایگاه اتصال به RNA دارد که عبارتند از: جایگاه A (برای tRNA همراه با اسیدآمینه)، جایگاه P (برای tRNA باند شده به زنجیره پپتیدی در حال ساخت) و جایگاه E (برای tRNA آزاد قبل از خروج از ریبوزوم) (Czernilofsky, 1976). عملکرد ضد باکتریایی تتراسایکلین ها با باند شدن به زیر واحد 30S در جایگاه A است (شکل ۸). در طول ساخته شدن پروتئین ها، tRNA جدید همراه با اسید آمینه مبادرت به باند شدن به جایگاه A ریبوزوم می کند. هنگامی که جایگاه A با تتراسایکلین اشغال می شود، aminoacyl-tRNA دیگر نمی تواند به آن باند شود. بنابراین بدون الصاق مداوم tRNA در جایگاه A، سنتز پروتئین نمی تواند اتفاق افتد. به این ترتیب تتراسایکلین ها (تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین و ...) با ممانعت از بیوسنتز پروتئین باعث مرگ سلول های باکتریایی می شوند (http://pharmaxchange.info).

[1] International Union of Pure and Applied Chemistry
[2] Svedberg

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018



شکل ۸. مکانیسم عملکرد ضد باکتریایی تتراسایکلین در ریبوزوم. تتراسایکلین به زیر واحد 30S ریبوزوم باکتری ها باند می شود و مانع انتقال اسیدهای آمینه فعال به ریبوزوم می شود، بنابراین سنتز پروتئین متوقف می‌شود (http://www.medchrome).

منابـع

Abrami, L., Fivaz, M., Vander Goot, F.G. 2000. Adventures of a pore-forming toxin at the target cell surface. Trends Microbiology. 8:168-172.

Adanir, D.O.R., Turutoglu, H. 2007. Isolation and antibiotic susceptibility of *Aeromonas hydrophila* in a carp (*Cyprinus carpio*) hatchery farm. Bulletin of theVeterinary Institute in Pulawy. 51: 361-364.

Akbarzadeh, A., Farahmand, H., Mahjoubi, F., Nematollahi, M.A., Leskinen, P., Rytkonen, K., Nikinmaa, M. 2011. The transcription of l-gulono-gamma-lactone oxidase, a key enzyme for biosynthesisof ascorbate, during development of Persian sturgeon *Acipenser persicus*. Comparative Biochemistry and Physiology, Part B. 158: 282-288.

Akbarzadeh, A., Haghbeen, K., Farahmand, H., Nematollahi, M.A., Nikinmaa, M. 2013. The time course of L-gulono-gamma-lactone oxidase expression during the larval ontogeny of fish (*Acipenser persicus*). Marine and Freshwater Behaviour and Physiology. 45: 349-355.

Alonso, M., Rodríguez, S., Pérez Prieto, S.I. 1999. Nested PCR improves detection of infectious hematopoietic necrosis virus in cells coinfected with infectious pancreatic necrosis virus. Journal of Virology Methods. 81(1-2): 1-9.

Altinok, I., Grizzle, J.M., Liu, Z. 2000. Detection of *Yersinia ruckeri* in rainbow trout blood by use of polymerase chain reaction. Disease of Aquatic Organism. 44: 29-34.

Astrofsky, K.M., Schrenzel, M.D., Bullis, R.A., Smolowitz, R.M., Fox, J.G. 2000. Diagnosis and management of atypical *Mycobacterium* spp. infections in established laboratory zebrafish (*Brachydanio rerio*) facilities. Comparative Medicine. 50(6): 666-72.

Benne, R., Sloof, P. 1987. Evolution of the mitochondrial protein synthetic machinery. BioSystems. 21(1): 51-68.

Blanco, M.M., Fernández-Garayzábal, J.F., Gibello, A. 2000. Influence of fish health management: Bases, procedures and economic implications. Global quality assessment in Mediterranean aquaculture. Zaragoza: CIHEAM. 51: 45-49.

Cipriano, R.C., Bullock, G.L., Pyle, S.W. 2001. *Aeromonas Hydrophila* and motile aeromonad septicemias of fish. Revision of fish disease leaflet 68 (1984). United States department of the interior fish and wildlife service division of fishery research Washington, D.C. 20240.

Czernilofsky, A., Collatz, E., Stöffler, G., Czernilofsky, P. 1976. Site of reaction on ribosomal-protein l27 with an affinity label derivative of transferrnaf (met). FEBS Letters. 63(2): 283-286.

Dunham, R.A. 2004. Aquaculture and Fisheries Biotechnology: genetic approaches. CAB Iinternational, Wallingford, UK.

Grizzle, J.M., Altinok, I., Noyes, A.D. 2003. PCR method for detection of largemouth bass virus. Disease of Aquatic Organism. 54: 29-33.

Hadi, F., Ghasemi, M., Faezi Ghasemi, M., Eisazadeh, Kh., Haghighi Karsidani, S., Khara, H. 2012. Identification of *Aeromonas hydrophila* isolated from cultured silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) via molecular technique. Journal of Veterinary Laboratory Research. 4(1): 79-79. (in Persian).

Downloaded from jae.hormozgan.ac.ir at 1:10 +0330 on Tuesday February 20th 2018

Hazen, T.C., Fliermans, C.B., Hirsch, R.P., Esch, G.W. 1978. Prevalence and distribution of *Aeromonas hydrophila* in the United States. Applied and Environmental Microbiology. 36(5): 731-738.

Howard, S.P., Garland, W.J., Green, M.J., Buckley, J.T. 1987. Nucleotide sequence of the gene for the hole-forming toxin aerolysin of *Aeromonas hydrophila*. Journal of Bacteriology. 169(6): 2869-71.

IUPAC 1997. Compendium of Chemical Terminology. 2nd edition (the "Gold Book"). Online corrected version: (2006) "tetracyclines".

Joseph, S.W., Carnahan, A. 1994. The isolation, identification, and systematics of the motile *Aeromonas* species. Annual Review of Fish Diseases. 4: 315-343.

Knapp, O., Stiles, B., Popoff, M.R. 2010. The aerolysin-like toxin family of cytolytic, pore-forming toxins. The Open Toxinology Journal. 3: 53-68.

Kolangi Miandare, H., Farahmand, H., Akbarzadeh, A., Ramezanpour, S., Kaiya, H., Miyazato, M., Rytkönen, K., Nikinmaa, M. 2013. Developmental transcription of genes putatively associated with growth in two sturgeon species of different growth rate. General and Comparative Endocrinology. 182: 41-47.

Korotkov, K.V., Sandkvist, M., Hol, W.G. 2012. The type II secretion system: biogenesis, molecular architecture and mechanism. Nature Reviews Microbiology. 10(5): 336-51.

Pakravan, S., Hajimoradloo, A., Ghorbani, R. 2011. Effect of dietary willow herb, *Epilobium hirsutum* extract on growth performance, body composition, haematological parameters and *Aeromonas hydrophila* challenge on common carp, *Cyprinus carpio*. Aquaculture Research. 43(6): 861-869.

Parker, M.W., Buckley, J.T., Postma, J.P., Tucker, A.D., Leonard, K., Pattus, F., Tsernoglou, D. 1994. Structure of the *Aeromonas* toxin proaerolysin in its water-soluble and membrane-channel states. Nature. 367(6460): 292-295.

Rashidi Monfared, S., Mirvaghefi, E., Farahmand, H., Neematolahi, M., Poorbakhsh, M., Ashtari, E. 2013. Molecular detection of the bacterium *Streptococcus agalactiae* in ovarian broodstock rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) based on polymerase chain reaction (PCR) of scpB gene. Journal of Fisheries. 66(1): 49-58. (in Persian).

Rytkonen, K.T., Akbarzadeh, A., Kolangi, H., Kamei, H., Duan, C., Leder, H., Williams, T.A., Nikinmaa, M. 2013. Subfunctionalization of cyprinid hypoxia-inducible factors for roles in development and oxygen-sensing. Evolution. 67: 873-882.

Singh, V., Rathore G., Kapoor, D., Mishra, B.N., Lakra, W.S. 2008. Detection of aerolysin gene in *Aeromonas hydrophila isolated* from fish and pond water. Indian Journal of Microbiology. 48: 453-458.

Toranzo, A.E., Magarinos, B., Romalde, J. 2005. A review of the main bacterial fish diseases in mariculture systems. Aquaculture. 246: 37-61.

Winton, J.R., Einer-Jensen, K. 2002. Molecular Diagnosis of Infectious Hematopoietic Necrosis and Viral Hemorrhagic Septicemia. Molecular Diagnosis of Salmonid Diseases. 3: 49-79.

Yousr, A.H., Napis, S., Rusul, G.R.A., Son, R. 2007. Detection of aerolysin and hemolysin genes in *Aeromonas* spp. isolated from environmental and shellfish sources by polymerase chain reaction. ASEAN Food Journal. 14(2): 115-122.

http://en.wikipedia.org

http://buyingantibioticsonline.us

http://www.eubacteria

http://www.bakersfieldcollege.edu

http://pharmaxchange.info

http://www.medchrome