

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سموم میکروبی

مؤلفان:

دکتر فزانه حسینی

(هیأت علمی گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال)

دکتر طیبه انجری

(دکتری تخصصی میکروبیولوژی)

سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی

۱۳۹۶

سرشناسه	: حسینی، فرزانه، ۱۳۴۶.
عنوان و نام پدیدآور	: سموم میکروبی/مولفان فرزانه حسینی، طیبه اکبری.
مشخصات نشر	: تهران: سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	: ۲۵۶ ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۴۶۰-۰۶۸-۲
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
روضوع	: سم‌های میکروبی Microbial toxins
شماره افزوده	: اکبری، طیبه، ۱۳۶۵.
شناسه افزوده	: سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی
رده‌بندی کتبی	: ۱۳۹۶ ح ۸/س QP۶۳۲
رده‌بندی دیوینی	: ۶۱۰/۰۹۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۶۸۴۲/۸۸

سموم میکروبی

مؤلفان: فرزانه حسینی - طیبه اکبری

ناشر: سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی

چاپ: اول ۱۳۹۶

شمارگان: ۵۰۰

قیمت: ۱۵۵۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۶۰-۰۶۸-۲

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است. هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا بخش یا عرضه نماید مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.



سازمان انتشارات

نشانی سازمان انتشارات: تهران- خیابان انقلاب اسلامی- خیابان فخررازی- خیابان شهدای ژاندارمری- پلاک ۷۲، تلفن: ۶۶۹۵۲۹۴۸

مرکز بخش:

خیابان انقلاب - بین فلسطین و چهارراه ولیعصر - جنب مؤسسه نمایشگاه‌های فرهنگی ایران- تلفن: ۶-۶۶۴۸۷۶۲۵

پایگاه اطلاع‌رسانی: www.isba.ir - پست الکترونیکی: info@isba.ir - فروشگاه اینترنتی: www.Jdbookfair.com

فهرست

عنوان	صفحه
پیشگفتار	۱۱
مقدمه	۱۳
فصل اول: اندوتوکسین (لیپوپلی ساکارید)	۱۹
۱-۱- ساختار اندوتوکسین	۱۹
۱-۱-۱- آنتی ژن O (gO)	۲۱
۱-۱-۲- لیپو اولیگر دار (LPS)	۲۳
۱-۱-۳- ناحیه پلی ساکارید مرکزی (Core)	۲۳
۲-۱- فعالیت‌های بیولوژیک LPS	۲۴
۱-۲-۱- مکانیسم القاء بروز تب	۲۴
۲-۲-۱- تغییرات در سیستم خونی	۲۴
۳-۲-۱- واکنش شواردترمن	۲۵
۴-۲-۱- پیشگیری از شوک سپتیک	۲۵
۳-۱- متابولیسم LPS در میزبان	۲۵
فصل دوم: اگزوتوکسین	۳۱
۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌ها	۳۲
۱-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های MHC-II	۳۳
۲-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های واکنش دهنده با زنجیره α مولکول MHC-II	۳۳
۳-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های واکنش دهنده با زنجیره β مولکول MHC-II	۳۳
۴-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های دارای واکنش متقاطع MHC-II	۳۳
۵-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های واکنش دهنده با گیرنده لنفوسیت T (TCR)	۳۴
۶-۱-۱- سوپرآنتی‌ژن‌های واکنش دهنده با زنجیره سبک β رسپتور لنفوسیت T	۳۴
(TCRV β)	۳۴

- ۷-۱-۲- سوپراآنتیژن‌های واکنش‌دهنده با زنجیره سنگین α رسپتور لنفوسیت T
 ۳۴.....(TCRV α)
- ۸-۱-۲- سوپراآنتیژن‌های میکروبی استافیلوکوکی
 ۳۶.....
- ۱-۸-۱-۲- انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی
 ۳۶.....
- ۲-۸-۱-۲- توکسین سندرم شوک توکسیک (FSST-1)
 ۳۷.....
- ۳-۸-۱-۲- توکسین اگزوفولیاتیو ETA و ETB
 ۴۰.....
- ۹-۱-۲- اگزوتوکسین استرپتوکوکوس پایوژنز (SPE)
 ۴۰.....
- ۲-۲- سموم شکافنده مولکول‌های سطح سلول
 ۴۰.....
- ۱-۲-۲- انتروتوکسین باکترئیدس فراژیلیس (ETBF)
 ۴۰.....
- ۲- بررسی ژنتیکی توکسین باکترئیدس فراژیلیس (BFT) و ساختار پروتئینی آن
 ۴۱.....
- ۱-۳-۲- نمایش شیمیایی از ساختمان هولوتوکسین BFT
 ۴۲.....
- ۲-۳-۲- بررسی ژنتیکی سویه باکترئیدس فراژیلیس انتروتوکسیژنیک (ETBF)
 ۴۲.....
- ۳-۳-۲- مکانیسم عمل توکسین BFT
 ۴۶.....
- ۴-۳-۲- بررسی مولکول‌های سم عمل توکسین BFT
 ۴۷.....
- ۵-۳-۲- اثر سویه ETBF در بروز برخی سرطان‌های روده
 ۴۸.....
- ۶-۳-۲- رابطه توکسین BFT و سرطان
 ۵۰.....
- ۷-۳-۲- نتیجه‌گیری
 ۵۲.....
- ۴-۲- سمومی با اثر آسیب فیزیکی غشاء سیتوپلاسمی
 ۵۳.....
- ۱-۴-۲- سموم حفره‌ساز
 ۵۴.....
- ۱-۱-۴-۲- سموم حفره‌ساز بزرگ
 ۵۶.....
- ۲-۱-۴-۲- سموم حفره‌ساز کوچک
 ۵۷.....
- ۲-۴-۲- توکسین‌های خانواده RTX (repeat in toxin)
 ۶۰.....
- ۱-۲-۴-۲- مثال‌هایی از سموم خانواده RTX
 ۶۰.....
- ۳-۴-۲- سموم با خاصیت حشره‌کش (Insectocidal toxin)
 ۶۲.....
- ۵-۲- گلیکولیپیدها
 ۶۴.....
- فصل سوم: توکسین‌هایی با ایجاد اختلال در سنتز پروتئین
 ۶۹.....
- ۱-۳- مسیر ورود سموم به داخل سلول‌های یوکاریوت
 ۷۱.....
- ۱-۱-۳- مسیر ورود توکسین کلرا (CT)
 ۷۲.....

۷۳	۲-۱-۳- مسیر ورود شیگا توکسین (Stx)
۷۵	۳-۱-۳- مسیر ورود اگزوتوکسین A سودوموناس
۷۸	۲-۳- توکسین‌هایی با ایجاد اختلال در سنتز پروتئین
۷۸	۱-۲-۳- توکسین‌هایی دو قسمتی A-B با ایجاد اختلال در سنتز پروتئین از طریق غیرفعال‌سازی EF-2
۷۸	۲-۲-۳- تاریخچه و نقش در بیماری‌زایی
۸۴	۳-۲-۳- روش عمل توکسین دیفتری
۸۹	۳-۳- اگر توکسین A سودوموناس آئروچینوزا
۸۹	۱-۱-۳- تاریخچه و نقش آن در بیماری‌زایی
۹۰	۲-۲-۳- شکل‌های موتانت و جهش‌یافته ETA
۹۵	۳-۳-۳- توکسین‌های A-B مانع‌کننده سنتز پروتئین از طریق غیرفعال‌سازی ریبوزوم (RIPs)
۹۵	۴-۳- انواع گونه‌های شیگا
۹۶	۱-۴-۳- تاریخچه و نقش در بیماری‌زایی
۱۰۰	۲-۴-۳- چگونگی ورود Stx به دستگاه گوارش میزبان
۱۰۲	۵-۳- توکسین‌های مشابه شیگا
۱۰۴	۶-۳- نتیجه‌گیری
۱۰۷	فصل چهارم: سموم مداخله‌گر در انتقال علائم
۱۰۸	۱-۴- کلرا توکسین (CT)
۱۱۶	۲-۴- اشریشیا کلی انتروتوکسیژنیک (ETEC)
۱۱۷	۱-۲-۴- انتروتوکسین‌های اشریشیا کلی
۱۲۴	۳-۴- توکسین‌های متصل شونده به گیرنده‌های سطح سلولی
۱۲۴	۱-۳-۴- توکسین پرتوزیس (PT)
۱۲۵	۴-۴- مقایسه توکسین‌های ADP ریبوزیله‌کننده
۱۲۶	۱-۴-۴- مقایسه پاتوژن و تنظیم
۱۲۸	۲-۴-۴- مقایسه سنتز توکسین‌های ADP ریبوزیله‌کننده
۱۲۸	۳-۴-۴- مقایسه فولدینگ، بسته‌بندی و پایداری هولو توکسین
۱۳۰	۴-۴-۴- مقایسه ترشح توکسین‌های ADP ریبوزیله‌کننده
۱۳۱	۵-۴-۴- توکسین‌های ADP ریبوزیله‌کننده از نظر اتصال به گیرنده

- ۱۳۳.....۴-۴-۶- مقایسه نحوه ورود توکسین های ADP ریبوزیله کننده
- ۱۳۵.....۴-۴-۷- مقایسه فعال شدن توکسین های ADP ریبوزیله کننده
- ۱۳۶.....۴-۴-۸- فعال سازی آدنیللات سیکلاز توسط این سموم
- ۱۴۱..... فصل پنجم: توکسین های A-B مؤثر بر اکتین سلولی
- ۱۴۲..... ۵-۱- توکسین هایی با هدف اکتین
- ۱۴۲..... ۵-۱-۱- سازماندهی اکتین اسکلت سلولی
- ADP ۵-۲- توکسین های خانواده C2 و پلیمریزه کننده F اکتین از طریق
- ۱۴۵..... ریبوز لاسیون اکتین
- ۱۴۹..... ۵-۲-۱- سیتوتوکسین های سالمونلا
- ۱۵۱..... ۵-۳- توکسین هایی که Rho GTPase ها را مورد هدف قرار می دهند
- ۱۵۳..... ۵-۳-۱- توکسین های که سبب تغییر کووالانسی Rho GTPase می شوند
- ۱۵۳..... ۵-۳-۱-۱- CD پروآنزیم های ADP ریبوزیله کننده RhoA
- ۱۵۳..... ۵-۳-۱-۲- سیتوتوکسین های کلستریدیومی بزرگ (LCT) مونوگلیکوزیله کننده
- ۱۵۷..... RhoGTPase ها
- ۱۵۷..... ۵-۳-۲- فاکتورهای نگه دهنده سیتوتوکسیک (CNF) و فعال کننده
- ۱۶۴..... RhoGTPase ها
- ۱۶۴..... ۵-۳-۳- توکسین های تغییردهنده ساختار نوکلئوتیدی RhoGTPases از طریق
- ۱۶۹..... مکانیسم های غیر کووالانسی
- ۱۷۵..... فصل ششم: فعالیت اتوپروتئولیتیک توکسین های باکتریایی
- ۱۷۶..... ۶-۱- توکسین های GTs
- ۱۷۹..... ۶-۲- نیاز به پردازش با واسطه CPD برای فعالیت توکسین
- ۱۷۹..... ۶-۲-۱- پردازش GT به وسیله CPD
- ۱۸۰..... ۶-۲-۲- پردازش MARTX به وسیله CPD
- ۱۸۰..... ۶-۲-۳- مقایسه پردازش خود به خودی CPD در سموم GT و MARTX
- ۱۸۱..... ۶-۲-۴- بازدارنده های فعالیت پروتئازی CPD باکتریایی
- ۱۸۲..... ۶-۳- نیاز به پردازش CPD واسطه ای برای فعالیت توکسین
- ۱۸۳..... ۶-۴- نتیجه گیری و چشم انداز
- فصل هفتم: نورو توکسین های کلستریدیومی (مکانیسم عمل نورو توکسین های بوتولینوم و کزاز)
- ۱۸۷.....

- ۱-۷- نورو توکسین های تتانواسپاسمین و بوتولیسم ۱۸۸
- ۲-۷- ژنتیک نورو توکسین های تتانواسپاسمین و بوتولیسم ۱۹۰
- ۳-۷- انتقال ژن های نورو توکسین کلستریدیومی ۱۹۲
- ۴-۷- بیماری های ایجاد شده به وسیله نورو توکسین های کلستریدیومی (کزاز و بوتولیسم) ۱۹۴
- ۵-۷- سمیت و هدف های سلولی نورو توکسین های کلستریدیومی ۱۹۷
- ۶-۷- ساختار توکسین ۱۹۹
- ۷-۷- عملکرد سایتونورو توکسین ها (CNTs) ۲۰۱
- ۸-۷- سنجش و بازدارنده های فعالیت متالوپروتئینیک CNTs ۲۰۸
- ۹-۷- تتانواسپاسم ۲۰۹
- ۱-۹-۷- بیماری زایی در انسان ۲۱۱
- ۲-۹-۷- تراکم -توم ۲۱۲
- ۱۰-۷- توکسین بوتولینوم ۲۱۲
- ۱-۱۰-۷- کاربرد توکسین بوتولینوم ۲۱۳
- ۲-۱۰-۷- عوارض جانبی ۲۱۴
- ۳-۱۰-۷- کاربردهای زیبایی و آرایشی ۲۱۵
- ۴-۱۰-۷- آشنایی با روش تزریق بوتاکس ۲۱۹
- ۵-۱۰-۷- عوارض تزریق ۲۱۹
- ۶-۱۰-۷- موارد منع تزریق بوتاکس ۲۲۰
- ۷-۱۰-۷- مراقبت های بعد از تزریق بوتاکس ۲۲۰
- فصل هشتم: نقش توکسین ها در درمان سرطان ۲۲۳**
- ۱-۸- نحوه عملکرد توکسین های باکتریایی برای درمان سرطان ۲۲۳
- ۲-۸- ایمونوتوکسین ۲۲۳
- ۳-۸- مقاومت نسبت به ایمونوتوکسین ها ۲۲۶
- ۴-۸- ایمونوتوکسین های کاربردی در درمان سرطان ها ۲۲۶
- ۱-۴-۸- توکسین های انتخابی در ایمونوتوکسین ها ۲۲۷
- ۲-۴-۸- ایمونوتوکسین اونتاک یا denileukin diftotox ۲۳۰
- ۳-۴-۸- توکسین های باکتریایی که به آنتی ژن های سطحی تومور متصل می شوند ۲۳۱

- ۲۳۲..... ۴-۴-۸- توکسین‌های باکتریایی با توانایی ترکیب با لیگاند
- ۲۳۳..... ۵-۸- استفاده از توکسین‌های باکتریایی در درمان سرطان روده
- ۲۳۴..... ۶-۸- ایمونوتوکسین‌های مؤثر بر تومورهای هماتولوژیک
- ۲۳۵..... ۱-۶-۸- ایمونوتوکسین‌های مؤثر بر تومورهای سفت
- ۱-۶-۸-۱- گسترش ایمونوتوکسین‌های دیگر در سطح پری‌کلینیکی برای
- ۲۳۶..... تومورهای سفت
- ۲۳۷..... ۷-۸- درمان ضد توموری با استفاده توأم از توکسین و DNA باکتریایی
- ۲۳۷..... ۸-۸- عملکرد توکسین نو ترکیب IL13-PE
- ۲۳۸..... ۹-۸- سایر توکسین‌های مورد استفاده در درمان سرطان
- ۲۴۳..... واژه‌نامه

پیشگفتار

منظور از سموم یا توکسین‌های میکروبی ترکیبات تولید شده توسط باکتری‌ها و قارچ‌ها است که خاصیت سمی بر روی سلول‌های یوکاریوتی دارند. این دانش که در بیست سال اخیر با بهره گرفتن از طیف وسیعی از علوم از جمله میکروبیولوژی، ژنتیک، بیوشیمی، زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و ایمونولوژی با به منصف ظهور گذاشته، امروزه در تهیه انواع داروهای ضد سرطان، واکسن‌ها، فراورده‌های آنتی‌سرطانی و غیره نقش فوق‌العاده مهمی را ایفا می‌کند. در کشورهای پیشرفته و حتی در حال توسعه نیز توجه زیادی را بخود جلب کرده و در دانشگاه‌ها نیز مطالب مربوط به این شاخه از علوم در سرفصل‌های دروس گنجانیده شده و یا به صورت رشته درسی مستقل تدریس می‌گردد.

هدف از تألیف این کتاب، معرفی بخشی از دانش سموم میکروبی بوده است. این کتاب با استفاده از آخرین یافته‌های علمی مقالات روز دنیا، منطبق با سرفصل‌های درس سموم میکروبی مقطع کارشناسی ارشد در هفت فصل تهیه شده است. در آخر هر فصل فهرستی از منابع ذکر شده و علاقمندان می‌توانند برای مطالعه بیشتر به آنها مراجعه نمایند. با توجه به گستردگی مطالب و تنوع بسیار بالای سموم، سعی شده اغلب سمومی که ساختار و مکانیسم آنها به خوبی شناخته شده و در پزشکی و زیست سلولی مطرح می‌باشند؛ مورد بررسی قرار گیرند و موارد کاربردی هر سم نیز ذکر گردد.

به طور کلی این کتاب با توجه به خلاء در زمینه توکسین‌های میکروبی به رشته تحریر در آمده و اطلاعات پایه و جدیدی را در اختیار محققان، اساتید و دانشجویان رشته‌های سلولی و مولکولی، میکروبیولوژی، زیست‌شناسی، بیوفیزیک، داروسازی و پزشکی قرار می‌دهد. نظرات و راهنمایی اساتید فن و صاحب نظران محترم، موجب سپاس خواهد بود.

مقدمه

توکسین‌های باکتریایی، اولین فاکتورهای ویروالانس باکتریایی هستند که تا به امروز شناخته شده‌اند. همچنین اولین عواملی که ارتباط بین باکتری و بیولوژی سلولی را نشان دادند، توکسین‌های باکتریایی بودند. میکروبیولوژی سلولی مدت‌ها پیش با بررسی توکسین‌ها پایه‌گذاری شد. اخیراً به کمک پیشرفت‌های علمی عصر حاضر قادر است به طور گسترده جنبه‌های دیگر تعامل بین باکتری و سلول‌های میزبان را بررسی نماید. فصول پیش رو به بررسی ویژگی‌ها، ترکیب زیر و حدود شکل فضایی و همچنین ساختمان توکسین‌هایی که تا کنون شناخته شده می‌پردازد، در بخش آخر نیز توضیحاتی درباره نسل جدیدی از توکسین‌ها به نام ایمونوتوکسین‌ها و کاربرد آنها در درمان سرطان، آورده شده است.

توکسین‌های باکتریایی

توکسین‌های باکتریایی را به طور کلی می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

- ۱- **اندوتوکسین‌ها** که از اجزای دیواره سلولی باکتری با گرم منفی هستند و پس از لیز باکتری در محیط کشت رها می‌شوند که بارزترین مثال آنها لپتوآلیپید (LPS) می‌باشد.
- ۲- **اکزو توکسین‌ها** که توسط باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی درون محیط کشت باکتری‌ها یا میزبان ترشح شده و از نظر مکانیسم و عملکرد به چندین گروه تقسیم می‌شوند. اسامی توکسین‌ها معمولاً برگرفته از محل اثر آنها می‌باشد:
- **انترتوکسین (Enterotoxin):** بر روده و دستگاه گوارش اثر می‌گذارد (انترتوکسین اشریشیا کلی^۱)
- **نوروتوکسین (Neurotoxin):** بر سلول‌های عصبی اثر می‌گذارد (مانند تتانوس کلسترییدیوم تتانی^۲)
- **لکوسیدین (Leukocidin):** بر لکوسیت‌ها اثر می‌گذارد (لکوسیدین استافیلوکوکوس اورئوس^۳)
- **همولیزین (Haemolysin):** بر گلبول‌های قرمز مؤثر است (همولیزین استرپتوکوکوس‌ها)
- **سیتوتوکسین (Cytotoxin):** بر میزان وسیعی از سلول‌های میزبان اثر می‌گذارد.
- **لتال توکسین (Lethal toxin):** توکسین‌هایی هستند که باعث مرگ میزبان خود می‌شوند.

1- *Escherichia coli*

2- *Clostridium tetani*

3- *Staphylococcus aureus*

برخی از توکسین‌های باکتریایی قدرت تهاجم باکتری‌ها را افزایش می‌دهند، مانند الاستاز یا هیالورونیداز که باعث تجزیه بافت و سیمان بین سلولی شده و به پیشرفت باکتری در بافت میزبان کمک می‌کنند. مقایسه خصوصیات ساختاری و عملکردی اگزوتوکسین‌ها و اندوتوکسین‌ها را در جدول شماره ۱ مشاهده می‌کنید.

جدول شماره ۱- مقایسه خصوصیات ساختاری و عملکردی بین اگزوتوکسین‌ها و اندوتوکسین‌ها

اندوتوکسین	اگزوتوکسین
بخشی از ساختمان دیواره سلولی است و هنگام متلاشی شدن باکتری رها می‌شود.	وسایل سلول‌های زنده ترشح می‌شود و در محیط کشت مایع یافت می‌شود.
فقط در گرم منفی‌ها	در گرم مثبت و منفی
لیپو پلی ساکارید	پلی پپتیدی و با وزن مولکولی ۹۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ دالتون
مقاوم به حرارت	حساس به حرارت
ایمونوزن ضعیفی است	آنتی‌ژن قوی و ایجاد آنتی‌توکسین در بدن
-	تبدیل به توکسوئید
صد میکروگرم کشنده است	سم قوی و کشنده حتی یک میکروگرم

مطالعه سلولی و مولکولی مدرن سموم میکروبی

در سی سال اخیر، علم سموم میکروبی در زمینه سرم پروتئینی باکتریایی پیشرفت زیادی داشته است. به طور کلی از سموم پروتئینی باکتریایی، ۱۵۱ سم (۴۶٪) به وسیله باکتری‌های گرم مثبت و ۱۷۷ سم (۵۴٪) از باکتری‌های گرم منفی تولید می‌گردند. در سال ۵۰ سم جدید در بیست سال اخیر کشف شده است. به عنوان مثال سم واکوئل ساز هلیکو باکتر بارون^۱ و گروه جدیدی از سموم میتوژنیک بالقوه تحت عنوان سوپرانتی‌ژن‌ها در ۱۹۸۹ کشف شده‌اند و توسط استرپتوکوکوس پایونز^۲، استرپتوکوکوس اکونی^۳، استافیلوکوکوس اورئوس، یرسینیا سودووبرکلوزیس^۴ و مایکوپلاسما آرتریدیس^۵ ترشح می‌شوند. سموم انتریک از سویه‌های مختلف و سموم آسیب زنده غشا (به خصوص سموم حفره‌ساز) مثل RTX، سیتولیزین‌ها و اگزوتوکسین‌های باسیلوس سرئوس^۶ و سودوموناس آئروجینوزا^۷ شناسایی شدند و اخیراً نقشه ژنتیکی تعدادی از

1- *Helicobacter pylori*

2- *Streptococcus pyogenes*

3- *Streptococcus equi*

4- *Yersinia pseudotuberculosis*

5- *Mycoplasma artriditis*

6- *Bacillus cereus*

7- *Pseudomonas aeruginosa*

سموم سویه‌های استرپتوکوکوس پایورنز و استافیلوکوکوس اورئوس به دست آمده است. بیش از ۷۰٪ سموم باکتریایی تخلیص شده و بیوشیمی ساختار و عملکرد آنها نیز تعیین شده است.

بررسی ژنتیک مولکولی سموم باکتریایی، کلونینگ و تعیین توالی نوکلئوتیدی ساختمان ژنی آنها از سال ۱۹۸۰ شروع شد. تا به امروز بیش از ۲۲۰ ژن کلون و تعیین توالی گردیده است (فقط ۱۰ مورد تا سال ۱۹۸۲، مانند کلرا و دیفتریا توکسین و آلفا همولیزین اشیریشیا کلی). اغلب ژن‌ها (۸۰٪) کروموزومی بودند و ما بقی روی عناصر ژنتیکی متحرک از جمله باکتریوفازها، پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها قرار داشتند. به عنوان مثال دیفتریا توکسین، کلرا توکسین، اگزوتوکسین پیرورژنیک A و C (SpeA و SpeC)، استرپتوکوکوس پایورنز، توکسین اگزوفولیاتیو B و A (ETA و ETB) و انتروتوکسین A و E (SEA و SEC) استافیلوکوکوس اورئوس، نوروتوکسین C1 و D کلسترییدیوم بوتولینوم^۱ و سموم شبه شیگلان I و II اشیریشیا کلی توکسین‌هایی با ژن‌های باکتریوفازی و نوروتوکسین تتانوس و نوروتوکسین G و تولینوم، سم سه قسمتی آنتراکس (آنتی‌ژن محافظتی، فاکتور ادم، فاکتور کشنده)، سیترونین انتروتوکوس فکالیس، انتروتوکسین II شیگلا دیسانتری، RTX (EhxA) و دو سم حساس و سموم به حرارت اشیریشیا کلی انتروهموراژیک توکسین‌هایی با ژن‌های پلاسمیدی هستند. البته نشان داد شد که خربزه مورد توسط ترانسپوزون کد می‌شود. همچنین ژن آلفا همولیزین اشیریشیا کلی در حیوانات پلاسمیدی و در سویه‌های عامل عفونت ادراری در انسان روی کروموزوم قرار دارد. ژن کد کننده انتروتوکسین کلسترییدیوم پرفرینجنس^۲ روی یک ترانسپوزون ملحق شده بین ژن‌های هاوس‌کیپ^۳ است. در کروموزوم^۴ سویه‌های عامل مسمومیت غذایی قرار دارد، در حالیکه در سویه‌های حیوانی این ژن بر روی پلاسمیدهای بزرگ حمل می‌شود.

بررسی‌ها نشان داده است که در گرم مثبت‌ها و گرم منفی‌ها سموم متعددی در جزایر پاتوژنیستی (Pais) کد می‌شوند. کشف Pais در اواخر سال ۱۹۸۰ توسط جورج هاکر^۴ صورت گرفت. این کشف سبب تحولی عظیم در زمینه پاتوژنز باکتریایی گردید و مشخص شد که جزایر ژنومی پیچیده ممکن است نه تنها حامل ژن‌های توکسین‌های پروتئینی باشند؛ بلکه سایر عوامل بیماری‌زایی و پاتوژنیستی، مانند آدهسین‌ها، ترشحات یا سیستم‌های جذب آهن را نیز می‌توانند کد کنند.

1- *Clostridium botulinum*
2- *Clostridium perfringens*
3- House-keeping
4- Joerg Hacker

در شناخت بیان و تنظیم ژنتیکی سموم باکتریایی نیز پیشرفت‌های مهمی صورت گرفته است. آنزیم‌ها و سموم تحت کنترل سیستم تنظیمی دو بخشی کیناز مرتبط با غشاء و پروتئین تنظیم کننده سیتوپلاسمی متصل به DNA، مانند سیستم BvgA/BvgS در *Bordetella pertussis*^۱، VirR/VirS در کلسترییدیوم پرفرینجنس و CovR/CovS در استرپتوکوکوس پایورنز نیز به خوبی شناخته شده‌اند. سیستم جالب دیگر سیستم تنظیمی دیفتری توکسین (DT) است که توسط پاپنهایمر^۲ در سال ۱۹۳۵ در شرایط کمبود آهن شناخته شد. تعیین توالی ژن‌های ساختمانی سموم باکتریایی منجر به تعیین توالی آمینواسیدی سموم گردید و این امر به پیشرفت وسیع بیوشیمی سم میکروبی منتهی شد. اغلب سموم، پلی پپتیدهایی با زنجیره منفرد و با وزن مولکولی حدود ۲-۳ کیلودالتون هستند. اگر توکسین‌های مقاوم به حرارت ۳۰۰ کیلودالتونی اشیریشیا کلی و همچنین توکسین A و B کلسترییدیوم دیفیسل^۳ بزرگ‌ترین سموم پروتئینی تک زنجیره‌ای باکتریایی هستند که تاکنون شناخته شده‌اند.

در سال ۱۹۸۶، آلرل و کولیر^۴ اولین بار ساختمان سه بعدی سم کریستالی اگزوتوکسین A سودوموناس آئروجینوزا را پیشنهاد دادند. سپس ساختار سه بعدی ۳۵ سم باکتریایی دیگر، از قبیل توکسین دیفتری، توکسین پرتوریکس، نوزوتوکسین و پیریولکرا و اشیریشیا کلی، شیگا توکسین، ژن سموم متنوع سوپراانتی‌ژن‌های استرپتوکوکوس و استافیلوکوکوس، سم آنتراکس، توکسین A بوتولینوم نیز منتشر گردید.

1- *Bordetella pertussis*

2- Pappenheimer

3- *Clostridium difficile*

4- Allured and Collier