

علم الأحياء اللقيفة العام



منشورات جامعة البعث

كلية الطب البيطري

علم الأحياء الدقيقة العام

General Microbiology

تأليف

د. عزام كردي

د. إبراهيم الرفاعي

أستاذ في قسم الأحياء الدقيقة

أستاذ مساعد في قسم الأحياء الدقيقة

د. أنور العمر

دكتور مدرس في قسم الأحياء الدقيقة

مديرية الكتب والمطبوعات

٢٠٠٣-٢٠٠٢



الفهرس

الصفحة	المؤلف	المواضيع
٩	د. كردي	مدخل إلى علم الجراثيم
١٥		الباب الأول
		علم الجراثيم العام
١٧	د. كردي	الفصل الأول : التقسيم المنهجي للجراثيم
٣١	د. العمر	الفصل الثاني : الخواص العامة وشكلياء الجراثيم
٥١	د. العمر	الفصل الثالث : الخواص الفيسيولوجية للجراثيم
٧٧	د. العمر	الفصل الرابع : الوظائف الحيوية الهامة للخلية الجرثومية
٨٣	د. رفاعي	الفصل الخامس : الوراثة الجرثومية
٩٥	د. رفاعي	الفصل السادس : الخمج بالأحياء المجهرية
١٠١	د. رفاعي	الفصل السابع : علاقة الأحياء المجهرية
١٠٧	د. رفاعي	الفصل الثامن : الذيفانات الجرثومية
١١٣	د. رفاعي	الفصل التاسع : النبيت الجرثومي
١١٥		الباب الثاني
		علم المناعة
١١٧	د. العمر	الفصل العاشر : الخصائص العامة للمناعة
١٢٣	د. العمر	الفصل الحادي عشر : آلية المقاومة غير النوعية
١٣٣	د. العمر	الفصل الثاني عشر : آليات المقاومة النوعية
١٣٧	د. العمر	الفصل الثالث عشر : المستضدات
١٤٧	د. العمر	الفصل الرابع عشر : الأضداد
١٦٣	د. كردي	الفصل الخامس عشر : الاختبارات المصلية

١٩٩ د. العمر الفصل السادس عشر : اللقاحات والمصول
الضدية

٢٠٧ الباب الثالث

علم الحمات العام

٢٠٩ د. كردي الفصل السابع عشر : البنية المستدقة وشكلياء
الحمات

٢٣٥ د. كردي الفصل الثامن عشر : تكاثر الحمات والعلاقة بين
الحمة والخلية

٢٥٥ د. كردي الفصل التاسع عشر : طرق استنبات الحمات

٢٧١ د. العمر الفصل العشرون : تعطيل الحمات والمعالجة
الكيميائية المضادة للحمات

٢٨١ د. كردي الفصل الواحد والعشرين : طرائق دراسة الحمات

٢٨٧ د. كردي الفصل الثاني والعشرين : علم الوراثة الحموية

٢٩٧ د. كردي الفصل الثالث والعشرين : طرق انتقال الحمات
والأخماج الحموية

٣٠٣ د. الرفاعي الباب الرابع

علم الفطريات العام

٣٠٥ الفصل الرابع والعشرين : الخواص العامة للفطور

٣٢٩ الفصل الخامس والعشرين : الخلية الفطرية

٣٤٩ الفصل السادس والعشرين : الفطار الجلدي
والسعة الفطرية

٣٥٥ الفصل السابع والعشرين : تشخيص الفطور

٣٦٧ الفصل الثامن والعشرين : معالجة الفطور

مقدمة

لما كانت مسؤولية الأستاذ الجامعي تحتم عليه أن ينقل إلى طلابه المستحدث والمفيد لتخصصه وعمله ، فقد راعينا عند وضع هذا الكتاب أن يكون بقدر الإمكان جامعاً لمواضيع علم الأحياء الدقيقة العام ، وأن يفي في الوقت بحاجة الطالب من المعلومات أثناء دراسته الجامعية حيث يسهل عليه استيعابها والاستفادة منها ، لتكون له عوناً يواجه بها المشكلات العلمية التي قد تصادفه في الحياة العملية بعد تخرجه .

نتقدم بكتابنا هذا بمثابة لبنة معدلة لإنتاجنا العلمي السابق في سبيل دعم المكتبة البيطرية .

والله ولي التوفيق

المؤلفون



المدخل إلى علم الجراثيم

نبذة تاريخية عن نشوء علم الأحياء المجهرية وتطوره :

بعد علم الأحياء المجهرية من العلوم الهامة الذي تزداد أهميته يوماً بعد يوم نظراً للتطور السريع الذي يحققه العلم في مجالات الطب والزراعة والصناعة وكذلك في مجال علم الأحياء المجهرية الجزيئي وتشخيص الأمراض وعلم المناعة وصناعة اللقاحات ، الأمر الذي أدى إلى السيطرة على الكثير من الأمراض الفتاكة وبالتالي إلى حماية الإنسانية من خطر الأوبئة التي كانت تعصف بها من حين لآخر . ومع كل التطور الذي حققه علم الأحياء المجهرية فما زال أمامه الكثير من التحديات لمواجهة الأمراض المستجدة والمستعصية ، إلا أن نتائج الأبحاث التي مازالت مستمرة في هذا المجال حتى يومنا هذا تبشر بأمال واعدة للبشرية جمعاء .

كان الناس في الماضي وبالتحديد قبل عهد هيبوقراط (Hippocrate ٤٦٠-٣٨٠) قبل الميلاد ، يعتقدون أن الأمراض إنما تحدث بفعل قوة خارقة غير طبيعية ، حتى أوضح هيبوقراط أن جميع الأمراض الخمجية تسببها جزيئات دقيقة حية ومادية تدخل إلى الجسم عن طريق الهواء . وبعد ثلاثمائة عام ونيف وصف الكاتب الروماني فارو (Varro) هذه الأجزاء المادية الحية ، بأنها أشبه بحيوانات صغيرة غير مرئية بالعين المجردة .

وقد تطورت صناعة العدسات وطرق التخمير المتعددة والمجاهر والعلوم الفيزيائية في هولندا في الفترة (١٦١٧-١٦١٩) ميلادية ، مما حدا بعلم الميكروبيولوجيا إلى الظهور والتطور .

ويعد العالم الفيزيائي Derbbel أول من أوجد المجهر وصنعه ، ثم أتى بعده العالم الفيزيائي أنطوني فان لوفن هوك Antony Van Leuwenhoek (1632-1723) ميلادية ، الذي أثبت فرضية العالم فارو Varro من بعده . وكان هوك مولعاً وشغفاً جداً بصناعة العدسات حيث أوجد عدسة تكبر

(١٦٠-٣٠٠) مرة تمكن بوساطتها من مراقبة حركة الحيوانات والإنسان ، ثم قام برسم هذه الكائنات المجهرية بدقة وأمانة ودرّج نتائج دراسته هذه في (١٢٠) رسالة علمية أرسلها إلى الجمعية العلمية الملكية البريطانية في لندن وكانت بعنوان (أسرار الطبيعة التي اكتشفها أنطوني فان لوفن هوك) ، وقد لاحظ هوك تحت عدسته مجموعة من الأحياء المجهرية ذات الأشكال المتعددة والمختلفة مثل اللولبات، والكريات ، والملتويات ، والعصيات ..

ويعد الوسط المحيط بالإنسان مثل الهواء ، التربة ، النباتات ، الحيوانات وأخيراً الإنسان نفسه ، بيئة غنية بالكائنات الحية المجهرية التي لا يمكن رؤيتها ودراستها إلا بالمجهر ، فهو يعيش في بحر من العضويات المجهرية بعضها ضار وبعضها نافع للجسم .

وترافق هذه الكائنات الإنسان منذ ولادته وحتى مماته ومن بعد الممات تعمل هذه الكائنات جادة في تحلل جسم الإنسان وتحويله إلى مواد تشبه مكونات التربة . ولذلك يعد علم الميكروبيولوجيا قسماً من علم الحياة الواسع .

وفي الفترة ما بين حياة هوك وحتى نهاية عام (١٨٥٧) انصب اهتمام علماء الأحياء المجهرية بوصف الأحياء المجهرية ورسمها ، أي بالصفات الشكلية لها حتى أتى بعد ذلك لويس باستور (Louis Pasteur 1822-1895) وقدم دراساته عن أسباب تخثر الحليب ، فبدأت معها حقبة دراسة الخواص الفيزيولوجية للأحياء المجهرية ، وقد خطا علم الأحياء المجهرية خطوات كبيرة عندما أثبت باستور أن الأحياء المجهرية تقوم بدور مهم في تحويل الأشكال المختلفة للمادة ، وبين على سبيل المثال أن عملية التخمر الكحولي واللبنني والخلي تتم نتيجة تأثير الإنزيمات التي تفرزها أنماط معينة من الجراثيم وليس لها علاقة بالتفاعلات الكيميائية وبذلك وضع باستور النظرية الجرثومية للتخمر الكحولي ، ولا حظ أن عملية التخمر هذه هي نوعية أي أنها تتم بفعل نوع معين من الإنزيمات تفرزها الأحياء المجهرية .

وكان لاكتشافات باستور هذه أكبر الأثر في تاريخ علم الأحياء المجهرية حيث إنه عكف على إثرها يهتم بدراسة الأحياء المجهرية التي تصيب الإنسان والحيوانات .

وانطلاقاً من معطياته العلمية فقد أوجد بين عامي (١٨٥٧-١٨٦٠) النظرية الجرثومية للعدوى التي اعتبرها على أنها مجموعة تخمرات جرثومية ، ثم عمد إلى تحضير الكثير من اللقاحات الجرثومية التي أنعشت العلوم الطبية وأغنيتها .

وقد أثار اكتشافات باستور العلمية هذه صدى عالمياً مما أدى إلى ظهور الكثير من مدارس الأحياء المجهرية في العديد من أقطار العالم وعلى رأسها ألمانيا ، حيث ظهرت مدرسة العالم Ehrenberg ثم مدرسة Cohn وأخيراً مدرسة روبرت كوخ (1843-1910) Robert Koch الذي اكتشف العامل المسبب لمرض الهيضة في الإنسان ، ووضع نظرية الجراثيم الممرضة وأسس اختبارات الحساسية لتشخيص الأمراض الجرثومية .

ومنذ ذلك الوقت عكف كوخ وباستور على اكتشاف العديد من مسببات الأمراض ودراسة خواصها ، وعلا على تقسيمها إلى جراثيم وفطور ، واعتمدا في دراستهما وأبحاثهما على افتراضات كوخ الشهيرة واستعمال وسائل تشخيصية بسيطة مثل استخدام الصبغات وحقن حيوانات التجارب ، ثم تمكنوا بعد ذلك من تحديد مسببات الأمراض وتمييزها إلى جراثيم مرضية وغير مرضية وأغنوا طرق زرع واستنبات الجراثيم وذلك بتحضير المنابت الجرثومية الصلبة منها خاصة والغنية بالمواد الغذائية ثم منبت الهلام وذلك بهدف الحصول على العترات في حالة نقية . وخلال الفترة (١٨٨٩-١٨٩٠) توصل كوخ إلى تحضير السلين Tuberculin الذي يعد حتى يومنا هذا الركن الأساسي لتشخيص مرض السل في الحيوانات الأهلية والإنسان .

ويعود فضل اكتشاف الحمات وتأسيس علم الحمات الممتع والهام إلى عالم الأحياء المجهرية الروسي غاماليجا Gamaleja عام (١٨٨٦) والذي مرر دم بقرة

مصابة بمرض الطاعون البقري على مرشحه بدائية حيث لاحظ على إثرها أنه لوجود للحمات تحت الساحة المجهرية ، غير أنه بعد أن حقن الرشاحة الدموية في أبقار سليمة سببت مرض الطاعون البقري .

ومن بعده استطاع العالم الروسي (1864-1920) Iwanowski أن يحصل على حمات موزاييك التبغ . وتمكن العالمان الغربيان لوفلر Loffler وفروش Frosch أن يعزلا حمة الحمى القلاعية . وبعدها تمكن نوCARD Nocard وروكس Roux من عزل الحمات المسببة لالتهاب الرئة الخمجي في الأبقار .

ودعت دراسة الأحياء المجهرية الممرضة والوظائف التي تقوم بها هذه داخل الجسم المصاب إلى قيام علم جديد هو علم المناعة وهو العلم المتعلق بمقاومة الجسم عند إصابته بمرض ما معد أو بعد اللقاح ، وعلى إثرها ظهرت نظريتان جديدتان للمناعة وهما ، النظرية الخلوية والنظرية الخلطية .

وظهور البحاثة المعروف ميتشنيكوف النظرية المناعة البلعمية حيث حدد وظائف الخلية البلعمية التي تبتلع الخلايا الجرثومية والأجسام الغريبة التي تدخل إلى الجسم .

وفي عام (١٨٨٥) اكتشف العالم الألماني باول آرليش Paul Ehrlich الصادات التي تتشكل في الجسم عقب اللقاحات أو عقب إصابة الجسم بجرثومة ممرضة ما . وبعد ذلك لاحظ العديد من الجراحين أن نسبة الوفيات بعد العمليات الجراحية التي يجرونها مرتفعة وذلك نتيجة تلوث الجروح وتقيحها مما حدا بالعالم ليستر (Lister 1827-1912) وهو الجراح الشهير وعالم بارع بالأحياء المجهرية ، إلى التفكير بطريقة علمية لتخفيف الوفيات هذه حيث قام بتغطية جروح العمليات مباشرة بضمادات مشبعة بالفينول المائي ، فلاحظ على أثرها اختفاء التقيحات ونجاح العمليات الجراحية ، وكانت هذه المحاولة هي الرائدة في اكتشاف المطهرات واستخدامها في الحياة العملية .

ولاحظ العالم فلنج Fleming في عام (١٩٢٩) أن بعض أنماط الجراثيم والفيروس تفرز مواداً سامة تستطيع بواسطتها أن تقضي على أنماط أخرى من

الجراثيم التي تعيش حولها ، أو على الأقل تمنع نموها ، وبالاعتماد على هذه الظاهرة فقد استخرج فلمنغ مادة البنسلين من فطر البنسيليوم والتي تقضي على العديد من أنماط الجراثيم . وتوالت على إثرها صناعة الصادات الحيوية وتحضيرها واستعمالها في العلاج ضد الأمراض ذات الطبيعة الجرثومية ، وكان العالم دوماك من الأوائل الذين استخدموا الصادات في معالجة العديد من الأمراض .



الباب الأول
علم الجراثيم العام
General Bacteriology

الدكتور إبراهيم الرفاعي

الدكتور أنور العمر



الفصل الأول

التقسيم المنهجي للجراثيم

Nomenclature and Systematic of Bactria

يعتمد في تسمية الجراثيم على قواعد الرموز العالمي لتسمية الجراثيم وتصنيفها حيث تنحصر التسميات في القوائم المعتمدة المنشورة في كتاب (المجلة العالمية لعلم الجراثيم المنهجي) . وحيث إن تصنيف بعض الجراثيم في رتب أعلى هو من الصعوبة بمكان بسبب قلة المعرفة بتطور سلالاتها ، فإن التصنيف المنهجي للجراثيم المعمول به حالياً يعد ناقصاً ، خاصة وأن علم الحياة الجزيئية Molecular Biology في تطور دائم ومستمر .

وفي عام ١٩٢٣ نشر العالم (برجي) بحثه العلمي بعنوان (كتيب برجي لعلم الجراثيم التحديدية) وكان من أوائل الكتب التي أفادت البشرية كثيراً وبعدها وفي عام ١٩٧٤ نشر العالمان بوخنان وجبونس Buchanan and Gibbons الطبعة الثامنة من كتيب برجي المذكور ، والتي أضافت إلى علم الجراثيم صفحة جديدة يقفدي بها الباحثون ومؤلفو الكتب حتى يومنا هذا ، وفي عام ١٩٨٤ تم البدء بنشر الطبعة التاسعة من كتاب (برجي لتصنيف الجراثيم) الذي يتألف من أربعة مجلدات تم إنجازها وإتمام نشرها عام ١٩٨٩ .

وفي عام ١٧٣٥ قسم العالم لينه Linne في كتابه (الطبعة المنهجية) Systema naturae جميع الأحياء ، حيث وزعها في مملكتين كبيرتين : مملكة النباتات ومملكة الحيوانات ، الأمر الذي تم دحضه وإثبات عدم صحته في النصف الثاني من القرن التاسع عشر وذلك نتيجة للدراسات المفصلة العميقة للكائنات ذات الخلية الواحدة .

وفي القرن العشرين ظهرت الأهمية الكبرى لوجود نواة الخلايا الحقيقية كعامل تمييزي هام حيث فصلت الخلايا بدائية النواة Procaryotae عن الخلايا حقيقية النواة Eucaryotae هذا التمييز الذي أقر عام ١٩٦٣ والذي ما زالت

تعاينره مستخدمة حتى يومنا هذا في الكثير من الكتب والمراجع العلمية وخصوصا الأجنبية منها ، نتطرق إليها لما فيها من أهمية لهاتين المجموعتين :

- مجموعة ذات النواة الحقيقية *Eucaryotes* : وهي التي تضم أنماطاً متعددة من الخلايا وتشبه إلى حد كبير الخلية الحيوانية ، تحتوي على نواة حقيقية ذات غلاف نووي وعلى مقدرات . تضم الأنماط التالية : الطحالب، والأوليات ، والفطريات والفطريات المخاطية .

- مجموعة ذات النواة البدائية *Procaryotes* : وهي عبارة عن خلية واحدة وتحتوي على نواة غير حقيقية أو نواة بدائية ليس لها غلاف بل هي تجمعات كروماتينية في الهيلولى . وتضم هذه المجموعة الأنماط التالية : الجراثيم والفطور والإنزيمات والريكتسيات والحماة وغيرها .

كما تم تقسيم الأحياء إلى خمس ممالك عضوية وهي :

١- مونيربا *Monerba* (خلية وحيدة عديمة النواة) .

٢- وحيدات الخلية *Protista* (خلية وحيدة ذات نواة) .

٣- الفطور *Fungi* .

٤- بلانتا أو النباتات *Plae* .

٥- أينماليا أو الحيوانات *Animalia* .

وفي الطبعة الثامنة من كتيب برجي لعلم الجراثيم التحديدية ، تم فصل

الجراثيم فصلاً نهائياً عن مملكة النباتات وعدت مملكة مستقلة أطلق عليها مملكة

الخلايا بدائية النواة *Procaryotae* ، ولقد قسمت الجراثيم حسب (برجي) إلى :

- النوع *Species* .

- الجنس *Genus* .

ثم ظهرت تقسيمات متطورة أخرى كلما دعت الضرورة والإمكانية

والمنطق العلمي إلى ذلك ، حيث قسمت الجراثيم حسب تطورها السلالي والوراثي

إلى عدة أقسام كبيرة لا تملك مجالاً تصنيفياً محدداً .

إن مملكة الخلايا بدائية النواة الوحيدة تتميز بما يلي .

- خلايا وحيدة أو خلايا وحيدة متصلة مع بعضها بروابط بسيطة ، نواة الهبولي غير مفصولة عن الهبولي بغشاء ، وغير متصلة مع البروتينات القاعدية ، ولا تشكل أشكالاً مغزلية ، ويمكن لهذه الخلايا أن تكون متحركة بسيط ، أو متحركة بحركة حلزونية أو غير متحركة ، أما عوامل النقل الوراثي والتأشيب فهي فعالة جداً ، وتنتمي إلى مملكة الخلايا بدائية النواة الوحيدة أربع مجموعات هي :

أ- المجموعة الأولى : حسب تصنيف العالمين غرسيليو تيس جيبون وموراي عام ١٩٧٨ Gracilicutes Gibbons and Murrat وتضم هذه المجموعة جراثيم وحيدة الخلية بدائية النواة وهي ذات جدار خارجي معقد ومن الطراز السلبي الغرام ، ولا تشكل أبواغ داخلية وتنمو بظروف حيوانية أو لاجيهوائية مخيرة أو مجبرة ، بعضها يعتمد في تغذيته على غيره وبعضها الآخر على التربة أو على الضوء .

ب- المجموعة الثانية : حسب تصنيف العالمين فيرميكوتيس جيبون وموراي عام ١٩٧٨ Firmicutes Gibbons and Murray جدار الخلية الجرثومية يطابق جدار الجراثيم الإيجابية الغرام ، يمكنها أن تشكل الأبواغ وتنمو تحت شروط حيوانية أو لاجيهوائية مخيرة أو لاجيهوائية مجبرة ، وتعتمد في تغذيتها غالباً على الغير .

ج- المجموعة الثالثة : حسب تصنيف العالم تينيريكوتيس عام ١٩٧٨ Tenericutes ، لا تملك أفراد هذه المجموعة جدار خلية جرثومية ، وإنما تحاط بغشاء هيولاني ، وهي ذات أبعاد مختلفة ومتغيرة ، وتشابه في العديد من الصفات الأشكال (L) ولا توجد أشكال ثابتة ، وتحتاج لنموها إلى منابت غذائية معقدة ، وتظهر مقاومة شديدة للصادات .

د- المجموعة الرابعة : حسب تصنيف العالمين منوسيكوتيس جيبون وموراي عام ١٩٧٨ Mendosicutes Gibbons and Murray وينتمي إلى هذه المجموعة أحياء دقيقة ذات تطور سلالي متقدم ، البعض منها يملك جدار خلية

ولكنها تنفقر إلى أحماض المورامين والبيبتيدوغليسان ، والبعض منها إيجابي الغرام وبعضها الآخر سلبي الغرام ، ولا تشكل أبواغاً ، وتتنظم بأشكال مختلفة تشبه عضويات الميكوبلاسما (المفطورات) ، وهي لاجيهوائية مجبرة محكمة ، وبعضها متحرك .

إن كتيب برجي Bergey حول تصنيف الجراثيم يتضمن ثلاثاً وثلاثين مجموعة ، ويلاحظ أن الأجناس نوكارديا ورودوكوكس Nocardia & Rhodococcus التي كانت تنتمي إلى المجموعة (١٧) لعام ١٩٨٦ قد ضمت إلى المجموعة (٢٦) عام ١٩٨٦ ، وهذه المجموعات هي :

١- المجموعة الأولى : الملتويات Spirochaetes :

- رتبة الملتويات Order spirochaetates .
- عائلة الملتويات Family Spirochaetaceae .
- جنس الملتويات Genus Spirochaeta .
- اللولبيات Treponema .
- البوريليات Borrelia .

٢- المجموعة الثانية : وتتضمن جراثيم حيهوائية أو أليفة الهواء القليل ،

متحركة ، ذات أشكال حلزونية وسلبية الغرام وتشمل :

- جنس الكامبيلوباكتر Campylobacter .
 - جنس السبيريلوم (الحلزنة) Spirillum .
- #### ٣- المجموعة الثالثة : وتتضمن جراثيم منحنية الشكل ، سلبية الغرام ، حيهوائية وهي أحياناً متحركة .

٤- المجموعة الرابعة : وتشمل عصيات سلبية الغرام ، حيهوائية وتتنظم أحياناً على شكل مكور .

أ- عائلة الزوائف Family psemonadaceae :

- جنس الزائفة Genueudomonas .
- جنس الكسانتوموناس Genus Xanthomas .

ب- عائلة الليجيونلاسي *Family Legionellaceae* :

- جنس الليجيونلا *Genus Legionella*

ج- عائلة النايسيرياسي *Genus Neisseriaceae* :

- جنس النايسيريا *Genus Neisseria*

- جنس الموراكسيلا *Genus moraxella*

- جنس أسينيتوباكتر *Genus Acinetobacter*

- جنس فلافوباكتر *Genus Flavobacterium*

- جنس الكاليجنس *Genus Alcaligenes*

- جنس البروسيلا *Genus Brucella*

- جنس البوردتيلا *Genus Bordetella*

- جنس الفرانسييلا *Genus Francisella*

ه- المجموعة الخامسة : وتضمن عصيات حيهوائية سلبية الغرام .

أ- عائلة الأمعائيات *Family Enterobacteriaceae* :

- جنس الإشريشيا *Genus Escherichia*

- جنس الشبيغيا *Genus Shigella*

- جنس السالمونيلا *Genus Salmonella*

- جنس الستروباكتر *Genus Citrobacter*

- جنس الكلبسيلا *Genus Kleblla*

- جنس الأمعائيات *Genus Enterobacter*

- جنس الأرفينيا *Genus Erwinia*

- جنس السراتيا *Genus Serratia*

- جنس الهافنيا *Genu Hafnia*

- جنس الأدوارسيلا *Genus Edwardella*

- جنس المتقلبات *Genus Proteus*

- جنس البروفيدنسيا *Genus Providencia*

- جنس المورغانيليا Genus Morganella .
- جنس اليرسينيا Genus Yersinia .
- ب- عائلة الضمات Family Vibrionaceae :**
 - جنس الضمات Genus Vibrio .
 - جنس الايرومونات Genus Aeromonas .
 - جنس البليسيومونات Genus Plesiomonas .
- ج- عائلة البستوريالات Family Pasteurellaceae :**
 - جنس البالستوريالا Genus Pasteurella .
 - جنس محبات الدم Genus Haemophilus .
 - جنس العصيات الشعية Genus Actinobacillus .
 - جنس العصيات العقدية Genus Streptobacillus .
- ٦- المجموعة السادسة :** وتشمل عصيات لاجيهوائية ، سلبية الغرام محورها مستقيم ولها أشكال منحنية أو حلزونية .
 - عائلة العصوانيات Family Beroidaceae .
 - جنس العصوانية Genus Bacteroides .
 - جنس المغزليات Genus Fuscibacterium .
 - جنس الليبتوتريشيا Genus Leptotricha .
- ٧- المجموعة السابعة :** وتتضمن جراثيم غير قادرة على تمثيل المواد الغذائية واستقلابها ، ولكنها تستطيع إرجاع الكبريت ومركبات السلفا .
- ٨- المجموعة الثامنة :** وتحتوي على مكورات سلبية الغرام ، لاجيهوائية .
 - عائلة الفايلونيلاسي Family Veillonellaceae .
 - جنس الفايلونيليا Genus Veillonella .
- ٩- المجموعة التاسعة :** وتشمل المتدثرات والريكتسيات .
 - رتبة الريكتسياليس Order Rickettsiales .

أ- عائلة الريكتسيا **Family Rickettsiaceae** :

- جنس الريكتسيا Genus Rickettsia
- جنس الكوكسيلا Genus Coxiella
- جنس الالريشيا Genus Ehrlichia
- جنس الكويدريا Genus Cowdria
- جنس النيوريكيتسيا Genus Neorickettsia

ب- عائلة الباروتونيلاسي **Family Bartonellaceae** :

- جنس الباروتونيلا Genus Bartonella
- جنس الجراهاميللا Genus Grahamella

ج- عائلة الأنابلاسماتاسي **Family Anaplasmataceae** :

- جنس الأنابلاسماتاسما Genus Anablasma
- جنس الايجيبتيانيللا Genus Egyptianella
- جنس الهيموبارتونيلا Genus Haemobartonella
- جنس الايبيري تروزون Eperythrozoon جنس
- رتبة المتدثرات Order Chlamydiales

د- عائلة المتدثرات **Family Chlamydiaceae** :

- جنس المتدثرات Genus Chlamydia

١٠- المجموعة العاشرة : وتشمل :

المفطورات Mycoplasma

وصنف الموليكوتيس Cals Mollicutes

رتبة المفطورات Order Mycoplasmatales

أ- عائلة المفطورات **Family Mycoplasmaceae** :

- جنس المفطورات Genu Mycoplasma
- جنس اليوريا بلاسما Gus Ureaplasma

ب- عائلة الأكولي بلاسماتاسي **Family Acholeplasmataceae** :

- جنس الأكلول بلاسما Genus Acholeplasma .
- ج- عائلة سبيروبلاسماتاسي Family Spiroplasmataceae :
- جنس سبيروبلاسما Genus Spiroplasma .
- جنس أنايروبلاسما Genus Anaeroplasma .
- جنس الترموبلازما Genus Thermoplasma .
- ١١- المجموعة الحادية عشرة : وتشمل الجراثيم المتعايشة داخلياً في الجسم .
- Endosymbiontes .
- ١٢- المجموعة الثانية عشرة : وتتضمن مكورات إيجابية الغرام .
- عائلة المكورات الدقيقة (المكبرات) Family Micrococcaceae .
- جنس المكورات الدقيقة Genus Micrococcus .
- جنس البلانوكوكس Genus Planococcus .
- جنس العقنوديات Genus Staphylococcus .
- جنس العقديات Genus Streptococcus وأهم أفراد هذا الجنس :
- العقديات المقيحة والمحللة للدم .
- العقديات الفموية .
- المكورات المعوية Enterococcus .
- العقديات لحموضة الحليب .
- مكورات عقدية أخرى .
- جنس الليكونوستوك Genus Leuconostoc جنس البيدويكوكس
- Genus Pedicoccus جنس الجيميليا Genus Gemella جنس البيبتوكوكس
- Genus Peptococcus جنس البيبتوستريبتوكوكس Genus Peptostreptococcus
- جنس الكوبروكوكس Genus Coprococcus جنس السارسينا Genus Sarcina
- ١٣- المجموعة الثالثة عشرة : وتتضمن العصيات إيجابية الغرام ، متبوعة بأبواغ داخلية ، كما تتضمن المكورات .

جنس العصيات Genus Bacillus ، جنس المطثيات (المغزليات)
. Genus Clostridium

١٤ - المجموعة الرابعة عشرة : وتتضمن عصيات إيجابية الغرام غير
متبوغة .

جنس العصيات اللبنية Genus Lactobacillus

جنس الليستريا Genus Listeria

جنس الشعرية الحمراء Genus Erysipelothrix

جنس الريني باكتريوم (الكلوية) Genus Renibacterium

١٥ - المجموعة الخامسة عشرة : وتشمل العصيات الإيجابية الغرام غير
المتبوغة .

جنس العصيات الوتدية Genus Corynebacterium

جنس البريفي باكتريوم Genus Brevibacterium

جنس الروثيا Genus Rothia

جنس البروبيوني باكتريوم Genus Propionibacterium

جنس الجراثيم الحقيقية Genus Eubacterium

جنس الشعيات Genus Actinomyces

جنس الجراثيم المشقوقة Genus Bifidobacterium .

١٦ - المجموعة السادسة عشرة : وتحتوي الجراثيم المتفطر

. Mycobacterium

عائلة المتفطرات Family Mycobacterium

جنس المتفطرات Genus Mycobacterium .

١٧ - المجموعة السابعة عشرة : وتتضمن الجراثيم ذات الشكل النوكاردي .

جنس النوكارديا Genus Nocardia

جنس الرودوكوكس Genus Rhodococcus .

- ١٨- المجموعة الثامنة عشرة : وتشمل الجراثيم غير القادرة على بناء الأوكسجين ولكنها أليفة للضوء حيث تمثلها .
- ١٩- المجموعة التاسعة عشرة : وتشمل جراثيم بانية الأوكسجين ، ومركبة للضوء Photosynthesis .
- ٢٠- المجموعة العشرون : وتشمل جراثيم حيوائية تتغذى على حساب المواد الصلبة والكيميائية Chemolithotrophe .
- ٢١- المجموعة الحادية والعشرون : وتتضمن جراثيم مشكلة للبراعم وبعض الملحقات .
- ٢٢- المجموعة الثانية والعشرون : وتشمل جراثيم مشكلة للأغمد .
- ٢٣- المجموعة الثالثة والعشرون : وتتضمن جراثيم متحركة بحركة الأفاعي وهي غير مشكلة للبراعم وغير قادرة على تمثيل الضوء .
- رتبة السابتوفاغليس Order Cytophagales
- عائلة السابتوفاغاعا Family Cytophagaceae
- جنس السابتوفاغا Genus Cytophaga
- جنس الفلكسي باكتر Genus Flexibacter .
- ٢٤- المجموعة الرابعة والعشرون : وتتضمن جراثيم قادرة على بناء البراعم
- ٢٥- المجموعة الخامسة والعشرون : وتشمل الجراثيم البدائية ذات الشكل المقوس Archaeobacterium .
- ٢٦- المجموعة السادسة والعشرون : وتتضمن الشعيات الشبيهة بالنوكارديا Nocardioformes .
- جنس النوكارديا Genus Nocardia
- جنس الرودوكوكس Genus Rhodococcus .
- ٢٧- المجموعة السابعة والعشرون : وتحتوي على الشعيات الحاوية على المباغات Sporangium في أماكن متعددة منها :

- جنس محبات الجلد Genus Dermatophilus .

٢٨ - المجموعة الثامنة والعشرون : وتتضمن الشعيات البلانتية
Actinoplanetes

٢٩ - المجموعة التاسعة والعشرون : وتشمل المنقطرة العقدية أو الخيطية
. Streptomycetes

٣٠ - المجموعة الثلاثون : وتشمل الفطار المادوري أو المنقطرة المادورية
. Maduromycetes

٣١ - المجموعة الحادية والثلاثون : وتتضمن الأبواغ الأليفة للحرارة
Thermospora والأجناس القريبة منها .

٣٢ - المجموعة الثانية والثلاثون : وتتضمن الشعيات الأليفة للحرارة
. Thermoactinomycetes

٣٣ - المجموعة الثالثة والثلاثون : وتتضمن أجناساً مختلفة ومتعددة وبشكل
عام وبهدف تسهيل استيعاب عملية التصنيف الجرثومي هذه وفهماها ، فقد
قسمت راثيم وصنفت حسب الجنس ، العائلة ، الرتبة ، وفي حالة واحدة
حسب الصف Classe ويظهر الجدول رقم (١) بعض المعطيات الهامة في
مسيرة تطور علم الأحياء المجهرية الطبية .

جدول رقم (١) بعض المعطيات الهامة في مسيرة تطور علم الأحياء المجهرية الطبية .

التاريخ بالتقريب	المكتشف الرئيسي	نوع الاكتشاف
١٦٨٣	أنطون لوفن هوك	أعطى أول بيان حقيقي عن رؤية الإنظيمات والجراثيم بالعدسات
١٨٣٩	شونلاين	برهن أن بعض أمراض الجاد سببها الإنظيمات
١٨٨٥-١٨٦١	باستور	أثبت أن أنماطاً عديدة من الجراثيم تم تحديد خواصها المزرعية ونشاطاتها البيولوجية ، وإن العديد من هذه الجراثيم يمكنها النمو في أوساط عديمة الأوكسجين ، كما أدخل طريقة التعقيم بالبخار المستمر تحت الضغط (الأوتوكلاف) ، وبرهن على قيمة اللقاحات المضعفة
١٨٧٠	هانس	لاحظ وجود عصيات الجذام في أنسجة الناس المصابين بمرض الجذام .
١٨٧٢	كوهن	وضع قواعد أساسية للتصنيف المنهجي للجراثيم
١٨٨٣-١٨٧٦	كوخ	أوضح حلقة التبوغ في العصوية الجرمية وأدخل إلى حقل الطب طرق زرع حديثة باستخدام منابت صلبة وكذلك طرق صباغة حديثة للجراثيم . واكتشف عصيات السل وأوضح أسباب تأخر فرط الحساسية للسليين ووضع فرضياته الشهيرة
١٨٧٨	تندال	أثبت أن الجراثيم تشارك ذرات الغبار في الهواء ، وأن هذه الجراثيم قسم منها غير مقاوم للحرارة (الأشكال المنتشة) والقسم الآخر مقاوم للحرارة (الأشكال المتبوعة)
١٨٧٨	ليستر	أدخل عملية تطهير وتعقيم الجروح بعد العمليات الجراحية ، وحصل على أول مزرعة جرثومية نقية بطريقة الزرع على المنابت الاصطناعية
١٨٨٤	شامير لاند	أوجد المرشحات الجرثومية ، وحسن صناعة الصاد

الموصد (الأوتوكلاف)		
أوجد طريقة صبغة الجراثيم (طريقة غرام)	غرام	١٨٨٤
وضع النظرية الخلوية للمناعة ضد الأحياء المجهرية وأنها ناتجة عن نشاطات البلعمات .	متشيكوف	١٨٨٤
أدخلا استخدام اللقاحات الميتة	سالمون وسميث	١٨٨٦-١٨٨٤
أثبتا أن الذيفان الجرثومي يمكنه إحداث الامراضية في الجسم .	يرسين ودوكسي	١٨٨٩
اكتشفا المصل المضاد لمرض الكزاز والدفتريا	بهرنغ وكيثاساتو	١٨٩٠
أثبتا أن المتممة يمكنها أن تحلل جراثيم معينة وخلايا الحيوانات الثديية ، وطور اختبار تثبيت المتممة .	بورديت وجنكو	١٩٠١-١٨٩٥
أدخل طرق التشخيص المصلي النوعي للأمراض الخمجية باستخدام اختباره الخاص (فيدال) لمرض الحمى التيفية	فيدال	١٨٩٦
أدخل طرق قياس كمية الذيفانات الجرثومية إضافة لوضع طريقة لصبغة العصيات المقاومة للأحماض، كما أدخل طرق المعالجة بالمواد الكيميائية وخاصة معالجة مرض السفلس بمركبات الألسين	ايرليش	١٨٩٦-١٩٠٩
اكتشفوا عضويات المفطورات Mycoplasma	نوكارد وروكس وغيرهما	١٨٩٨
اكتشف عضويات الريكتسيا .	ريكتس	١٩٠٩
اكتشف الليزوزيم كعامل حال للجراثيم ، كما اكتشف البنسلين الذي يعد نواة اكتشاف الصادات الأخرى (المضادات الحيوية) .	فلمنج	١٩٢٢-١٩٢٨
قاموا بتتقية البنسلين ، وحسنا طرق صناعة هذا المستحضر لاستخدامه على نطاق واسع للمعالجة الكيميائية .	فلوري وزملاؤه	١٩٤٠



الفصل الثاني

الخواص العامة وشكليات الجراثيم

Morphology of Bacteria

يعرف علم الأحياء المجهرية بأنه العلم الذي يدرس الكائنات أو الأحياء المجهرية ويدعى Microbiology وأصل هذه الكلمة مكون من شقين: الأول Micros وتعني صغير أو دقيق ، والثاني Bios وتعني حيوي أو حياة، وفيما بعد تطور معنى الكلمة إلى Microbe والتي أصبحت تعني الأحياء المجهرية التي لا ترى بالعين المجردة . وأصبح هذا العلم يتضمن دراسة الجراثيم والحماة والفطور المجهرية بالإضافة إلى الأوالي Protozoa .

- شكليات الجراثيم Morphology of Bacteria :

تقسم الجراثيم حسب شكلها وانتظامها وتجمعها بالنسبة لبعضها بعضاً إلى

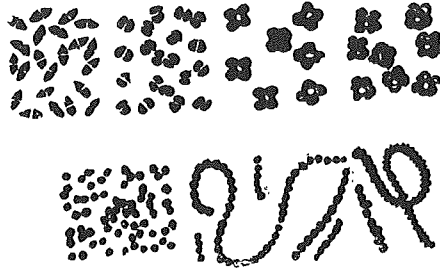
الأنماط التالية :

- ١- المكورات Cocci
- ٢- العصيات Bacilli
- ٣- الملتويات Spirali

انتظام الجراثيم :

١- المكورات Cocci :

وهي أنماط الجراثيم التي تأخذ أشكالاً مستديرة أو بيضاوية بعض الشيء أو متطاولة أحيانا أخرى ، وتنظم هذه المكورات في تجمعات مختلفة وذلك حسب طريقة انقسامها ، مما يعطيها هذا الانتظام صفات مميزة بحيث أن هذه المكورات تسمى حسب انتظامها . وأهم هذه المكورات هي :



شكل (١) : أشكال المكورات وانتظامها .

آ- العنقوديات **Staphylococci** : وتظهر على شكل تجمعات عنقودية الشكل تشبه إلى حد كبير شكل عنقود العنب ، وهي تنتظم بهذا الشكل نتيجة تكاثرها أو انقسامها على محاور مختلفة مثل العنقوديات الذهبية .

ب- العقديات **Streptococci** : وهي تتجمع على شكل سبجي طويل أو قصير أحياناً ، حيث تبقى متلاصقة ببعضها في نظام يشبه العقد أو السبحة من مثل المكورات السبجية (١٥-٢٠ مكورة) ، المكورات السبجية الأجلكتية (تزيد على ٥٠ مكورة) ، والمكورات السبجية اللبنية (٥-٧ مكورات) .

ج- المكورات المزدوجة **Diplococci** : وهي مكورات توجد على شكل مزدوجات ، وتأخذ كل مكورة شكل حبة البن ، وقد تحاط بمحفظة ثابتة تعطي الشكل الازدواجي الدائم والمميز مثل المكورات المزدوجة الرئوية . أو أن تكون بدون محفظة مثل المكورات البنية التناسلية والمكورات البنية السحائية .

د- المكورات الرباعية **Tetraden** : وهي تنتظم في رباعيات وتأخذ شكلاً رباعياً ثابتاً ويعود ذلك إلى انقسامها في اتجاهين متعامدين مثل مكورات جافكيا الرباعية .

هـ- المكورات الرزمية **Sarcina** : وهي مكورات تتوضع على شكل مكعب ، وعادة ما تتكون من ثماني مكورات مترابطة على بعضها بشكل الرزمة أو المكعب كما هو الحال عند الرزميات الصفراء .

٢- العصيات Bacilli :

تظهر العصيات على شكل عصوي مستقيم ومستطيل وذات أطوال مختلفة ، تختلف عن بعضها بعضاً حسب شكل الأطراف. فقد تكون مقطوعة وزواياها قائمة كما في العصوية الجمرية. أو مستديرة الأطراف كما هو حال عصيات القولون وعصيات الباستوريلا، أو أن تكون مدببة من طرف واحد مثل العصيات الوتدية أو مدببة من الطرفين مثل العصيات المغزلية .
وتقسم العصيات حسب انتظامها إلى ثلاثة أشكال وهي :



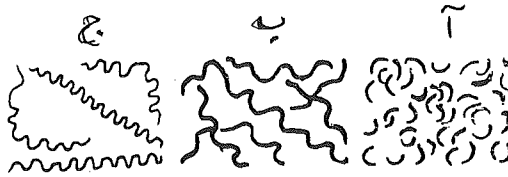
شكل (٢) : شكل وانتظام العصيات .

- آ- عصيات مكورة Cocci-bacilli : وتكون إما مكورة متطاولة تشبه حبة القمح أو أن يكون أحد طرفيها أعرض من الطرف الآخر مثل العصيات الوتدية .
ب- عصيات مفردة : وهي العصيات التي تتوضع كل منها على حده مثل العصيات التيفية وعصيات الإشريكية القولونية .

ج- عصيات عقدية أو خيطيه **Strepto-bacilli** : وهي عادة ما تتوضع على شكل عصيات منفردة لم يتم انقسامها بعد فتبقى متلاصقة وتأخذ شكل السلسلة أو أن تصبح على شكل خييطات طويلة كما هو في الفطريات .

٣- الملتويات **Spiral** :

ويأخذ جسم الملتويات أشكالاً مقوسة أو لولبية أو منحنية، ومنها أنماط مختلفة :



شكل (٣) شكل وانتظام الملتويات .

- الضمات **Vibrio** : وتكون على شكل الحرف واو مثل ضمات الهيضة أو مقوسة مثل عصيات المقوسة الجينية .

ب- الحلزونات **Spirilla** : حيث تكون الجرثومة متعددة المنحنيات وتموجاتها منتظمة أو أن تكون على شكل حرف S ومنها الحلزونات غير الممرضة .

ج- اللولبيات **Spirochaetes** : وهي جراثيم لولبية الشكل، ذات عدد كبير من المنحنيات وشكلها ثابت ، لكن نهاياتها وأطرافها تختلف في شكلها وانتظامها من جنس إلى آخر مثل جنس البريميات ولولبيات الزهري .

- أحجام الجراثيم وأبعادها :

تمتاز الجراثيم بدقة أبعادها وبحجمها الصغير جدا والذي يصعب على العين المجردة البشرية رؤيتها، فهي تحتاج إلى عدسات ذات قوة تكبير عالية

تصل إلى ١٠٠٠ مرة، هذا ويستخدم في قياس حجم الجراثيم وحدة قياس تدعى الميكرون أو الميكرومتر حيث أن الميكرومتر = ١/١٠٠٠ مم، ولهذا تستخدم عدسات خاصة ذات قوة تكبير ١٠٠ مرة وهي ما تعرف بالعدسة الزيتية أو العدسة الغاطسة لأنها تغمس في زيت الأرز عند فحص المحضرات الجرثومية . وتتراوح أحجام الخلايا الجرثومية بين ٣-٠,١٥ ميكرون طولاً و ١,٥-٠,١ ميكرون عرضاً . وتختلف أحجام الجراثيم من جنس إلى آخر ومن نوع إلى نوع كما يلي :

في حالة المكورات يكون قطر المكورات السبجية من ٣-٠,٨ ميكرون ، بينما يبلغ قطر العنقوديات من ٨-٠,١ ميكرون ، في حين تعد الإنظيمات كبيرة الحجم إذ يتراوح قطرها من ٢-٥ ميكرون .

أما في حالة العصيات فيوجد اختلاف واضح في الحجم : فالمكورات العصوية مثل العصيات الوتدية الفيحية صغيرة الحجم فتبلغ ٢,٠ عرضاً ومن ٥-١ ميكرون طولاً .

أما العصيات المتوسطة الحجم مثل عصيات الإشريكية القولونية فتكون من ٥-٠,٨ ميكرون عرضاً ومن ٢-٣ ميكرون طولاً .

في حين أن العصيات الكبيرة مثل العصوية الجمرية والمطية التسممية Cl.Septicum يتراوح حجمها من ١-٢ ميكرون عرضاً ومن ٨-١٠ ميكرون طولاً .

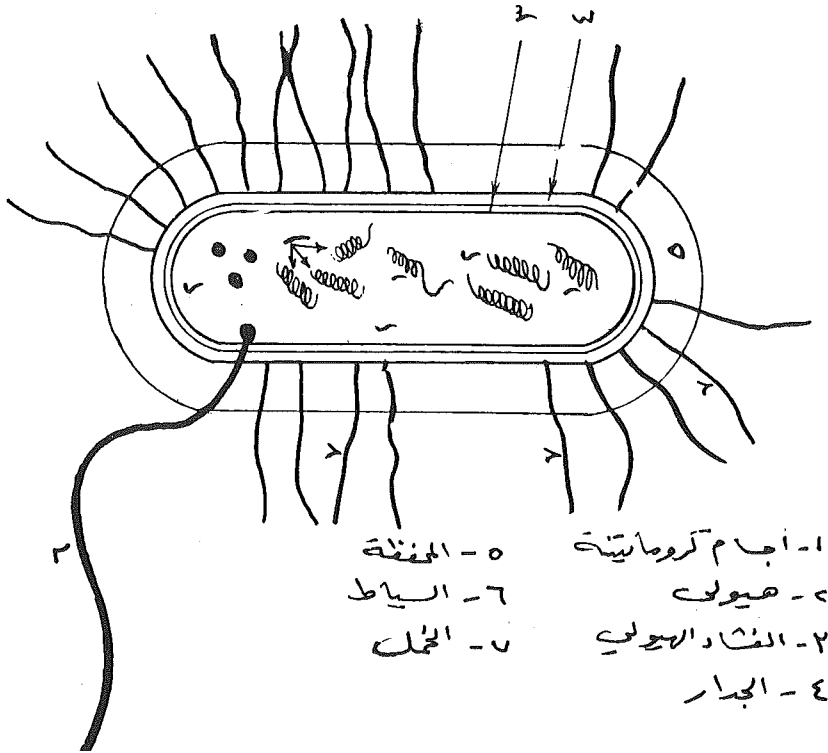
أما حجم ووزن الخلية الجرثومية فهو صغير جداً، وعلى سبيل المثال فإن حجم عصية السالمونيلا التيفية يبلغ ٧,٧ X ١٠^{-١٣} سم^٣، ووزنها يبلغ ٧٨ X ١٠^{-١٣} غرام ، ويحتوي الغرام الواحد من الجراثيم الرطبة على ٦٠٠-٧٠٠ مليار جرثومة .

أما الريبكتسيات والحماة فهي صغيرة جداً بحيث تحتاج لقوة تكبير ١٠٠٠٠ مرة حتى يمكن رؤيتها، وبناء عليه فإنه لا يمكن رؤيتها باستعمال

العدسة الزيتية بل أنها تحتاج إلى قوة تكبير أعلى بكثير ولهذا يستخدم المجهر الإلكتروني في رؤيتها .

- تركيب وبناء الخلية الجرثومية Structure of Bacteria :

على الرغم من أن الجراثيم تظهر عادة تحت المجهر وكأنها كائن متجانس اللون يأخذ نوعاً واحداً من الصبغات ، إلا أنها كائن وحيد الخلية تتكون من أجزاء أساسية وأخرى إضافية والتي سنتطرق إليها فيما يلي :



شكل (٤) : تركيب الخلية الجرثومية النموذجية .

١ - الطبقة الخارجية للخلية الجرثومية :

وتتألف من الخارج إلى الداخل مما يلي :

* المحفظة Capsule (توجد في بعض الأنماط الجرثومية).

* جدار الخلية الجرثومية Bacterial wall.

* الغشاء الهوليوي Cytoplasmic membrane.

* السياط Flagella.

* الخمل Fimbrae.

٢ - محتوى الخلية الجرثومية :

والذي يتألف من المواد التالية :

* الهوليوي Cytoplasm.

* المادة النووية Nuclear bodies.

وسوف نتطرق إلى تلك المكونات كل على حدة وبشيء من التفصيل :

١ - الغلاف الخارجي للخلية الجرثومية :

* المحفظة : يحيط ببعض أنماط الجراثيم طبقة هلامية رقيقة أو سميكة أحيانا،

وهي تتكون من سكريات متعددة باستثناء العصوية الجمرية ، حيث تتركب

عندها من متعدد الهضميد لحمض الجلوتامين .

قد تكون الطبقة الهلامية رقيقة وعندها تكون ملاصقة لجدار الخلية

الجرثومية ، فلا يمكن صباغتها أو رؤيتها بالطرق العادية، وإنما يتم الكشف عليها

عن طريق الاختبارات المصلية مثل اختبار الترسيب. ومن أهم الجراثيم التي

تمتلك هذه الطبقة الهلامية الرقيقة نذكر: عصيات الإشريكية القولونية وعصيات

الباستوريلا .

أما عندما تكون هذه الطبقة الهلامية سميكة وعندها تدعى بالمحفظة والتي

يمكن رؤيتها بالمجهر بعد صباغتها بملونات خاصة، هذه المحفظة لا تتكون إلا

عند بعض أنماط معينة من الجراثيم داخل جسم الحي فقط ولا تظهر في

المحضرات المأخوذة من المزارع الجرثومية ، حيث إن هذه المحفظة تعطي

حماية للجرثومة ضد الخلايا البانعة وضد المواد الصادة للجرثومة والموجودة طبيعيا في الجسم الحي .

ومن هنا يتضح لنا بأن وظيفة المحفظة تكمن في زيادة فوعة الجرثومة وقدرتها الامراضية . ومن أهم الجراثيم التي تمتلك محفظة هي: العسوية الجمرية ، المكورات الرئوية وعصيات الكليبيلا الرئوية.

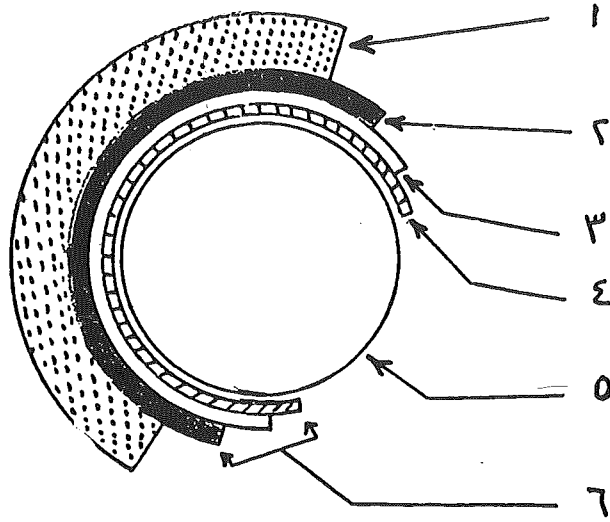
* **جدار الخلية الجرثومية** : وهو جدار سميك نسبيا ، شبه صلب ونفوذ، يحيط بالغشاء الهولي ، وتختلف سماكته من نوع إلى آخر، فمثلا تبلغ سماكته في العنقوديات الذهبية من ١٥-٢٠ ميللي ميكرون ، أما في عصيات السل فتبلغ سماكته نحو ٢٣ ميللي ميكرون ، وغالبا لا تقل سماكة هذا الجدار عند الخلايا الجرثومية عن ١٠ ميللي ميكرون . ويتركب كيميائيا من أنماط مختلفة من البروتينات والساكر البروتينية والشحوم البروتينية والبروتينات المخاطية والشحوم المخاطية .

ويمتاز جدار الخلية الجرثومية بالصفات التالية :

- ١- يحدد الشكل الخارجي للجرثومة ويميزها إلى مكورات وعصيات وضمان وغيرها.
- ٢- يعد مسؤولا عن تصنيف الجراثيم حسب قابليتها للاتحاد أو لامتناس صبا غرام إلى مجموعتين ايجابية أو سلبية الغرام.
- ٣- يعد مسؤولا عن التركيب المستضدي لكل نوع من الأنماط الجرثومية المختلفة.

أما من ناحية تركيب جدار الخلية الجرثومية فهو مختلف بين الجراثيم الإيجابية الغرام والجراثيم السلبية الغرام :

إذ يتركب جدار الجراثيم الإيجابية الغرام من طبقة وحيدة من الشحوم المخاطية المؤلفة من حمض المرمر وبعض الأحماض الدهنية بالإضافة إلى أحماض أخرى ، إذ أن وجود كميات كبيرة من المواد المخاطية المركبة في جدار الجراثيم الإيجابية الغرام يفسر آلية امتصاص الملونات لصبغة غرام .



شكل (٥) : تركيب جدار الخلية للمكورات العنقودية المقيحة

- | | |
|-------------------------------|--|
| ١- الطبقة الهلامية أو المحفظة | ٢- طبقة البروتينات (المستضد المحفظي) |
| ٣- طبقة السكريات | ٤- طبقة البروتينات المخاطية |
| ٥- الغشاء الهولي | ٦- جدار الخلية |

أما جدار الجراثيم السلبية الغرام فيتكون من ثلاث طبقات وهي من الداخل إلى الخارج : طبقة الهضميدات المخاطية وطبقتين من شحوم متعددة السكريات وشحوم بروتينية تحتوي على أنماط متعددة من الأحماض الأمينية.

٢- الغشاء الهولي :

ويتوضع تحت جدار الخلية الجرثومية وله علاقة وطيدة مع هيولى الخلية الجرثومية ، وهو عبارة عن غشاء هلامي مطاطي بسماكة ٥ ميلي ميكرون، وهو ذو طبقتين كثيفتين بينهما فراغ أقل كثافة، ويمكن لهذا الغشاء أن يتحوصل

إلى داخل الخلية الجرثومية مشكلا مركبات دائرية الشكل لها وظيفة انزيمية تدعى الميزوزوم Mesosom. ومن وظائف الغشاء الهبولي الحفاظ على الضغط الأسموزي داخل الجرثومة ، وإفراز العديد من الإنزيمات والإنظيمات الضرورية لعمليات الاستقلاب الأساسية إذ أنه يقوم بنفس الوظائف التي تقوم بها المتقدرات في الخلايا العادية ، فهو مركز للإنظيمات التنفسية ومركز نقل الشوارد بواسطة السيوكروم Cytocrom كما يمتلك صفات مستضدية متعددة.

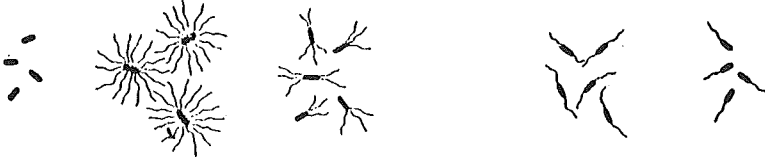
- السياط وحركة الجراثيم *Flagella and Bacterial Mobility* :

السياط عبارة عن استطالات خيطية أسطوانية رفيعة وطويلة ، تنشأ من جزء خاص داخل الخلية الجرثومية ، وتعد مسؤولة عن حركة الجراثيم المختلفة فهي أعضاء الحركة فيها ، حيث أن الجراثيم المسوطة هي القادرة على الحركة في حين أن الجراثيم غير المسوطة تكون غير متحركة ، إلا أن هناك حالات شاذة مثل اللولبيات التي تعتمد في حركتها على انقباضات الاستطالات المحورية للخلية نفسها .

أما طول السوط فهو أكبر من طول الجرثومة بعدة مرات وسمكه متساو من بدايته وحتى نهايته، وعرضه ٠,٠٢ ميكرون، ولا يمكن رؤية السياط بالطرق العادية للصبغة وإنما تحتاج إلى ملونات خاصة حتى يمكن رؤية السياط وتحديد انتظامها، أو باستخدام مجاهر ذات قدرات عالية مثل المجهر الإلكتروني.

من الناحية الكيميائية فإن السياط تتركب من نوع معين من البروتين المسمى بالفلاجيلين Flagellin وهو مماثل من الناحية الكيميائية والوظيفية لبروتين الميوسين وهو البروتين المسؤول عن انقباضات وحركة العضلات في الحيوان، وبذلك فإن السوط يختلف في تركيبه الكيميائي عن تركيب جسم الجرثومة ومحفظتها، وهذا ما يعطي صفة خاصة مميزة للمستضد الخاص به .

- انتظام السياط : تنتظم السياط عند الجراثيم على اشكال مختلفة وهي كالتالي :
- ١- وحيدة السوط *Monotrichous* : تمتاز بوجود سوط واحد فقط يتوضع في أحد أقطاب الجرثومة مثل ضمات الهيضة.
- ٢- عفرية السياط *Lophotrichous* : تمتاز بوجود مجموعة من السياط في أحد الأقطاب مثل الزائفة الزنجارية .
- ٣- متقابلة السياط *Amphitrichous* : وتمتاز بوجود سوط أو أكثر في كل من القطبين مثل الحلزونييات.



شكل (٦) : انتظام السياط عند الجراثيم .

- ٤- محيطية السياط *Peritrichous* :
حيث تحيط السياط بجسم الجرثومة كله وذلك من مثل عصيات الاشريكية القولونية ومعظم أنماط السالمونيلا.
- ٥- عديمة السياط *Atrichous* :
وهي الجراثيم التي ليس لها أية أسواط من مثل المكورات السبحية والعنقوديات وعصيات الشيجيلا .

أنماط حركة الجراثيم :

تختلف حركة الجراثيم من نوع إلى آخر، فهناك ثلاثة أنماط مختلفة من الحركة :

١ - الحركة بوساطة السياط :

وتحدث نتيجة تذبذب السياط المحيطة في حركة متموجة وسريعة تدفع بجسم الجراثيم المسوطة نحو الأمام مع القدرة على الحركة باتجاهات مختلفة، وهذه الحركة تتوقف على حسب ترتيب وانتظام السياط على جسم الجرثومة، كما تختلف شدة الحركة من جرثومة إلى أخرى ، فمثلاً ضمات الهیضة تتحرك كطيران البعوض في مجاميع وتتحرف فجائياً وبزوايا حادة لأنها وحيدة السوط ، أما عصيات التیفويد فتظهر وكأنها تسبح في المحلول الموجودة فيه لأنها محيطة السياط ، في حين ترى الزائفة الزنجارية تتحرك بسرعة وفي اتجاه واحد لأنها عفوية السياط . هذا وتظهر السياط في المحضرات السائلة وكأنها ذيل متموج عند استخدام المجهر المتباين الصفحات .

٢ - الحركة بانقباض جسم الجرثومة :

هذه الحركة مميزة لمجموعة اللولبيات والبريميات حيث إن هذه الجراثيم لا تمتلك أية أسواط ، ولكنها تتحرك وبسرعة شديدة ويعزى سبب هذه الحركة إلى انقباضات سريعة في جدار الجرثومة وتشبه في ذلك حركة الديدان . وتمتاز هذه الحركة بأنها حركة لولبية وباتجاه الأمام .

٣ - الحركة البروانية :

وفي هذا النوع من حركة الجراثيم، فإن الجرثومة تتذبذب في مكانها بذبذبات بندولية وليس فيها أية حركة إلى الأمام أو إلى الخلف ولذلك تسمى بالحركة الكاذبة ومثال على هذه الحركة حركة الجراثيم غير المسوطة وهي تعتمد على التموجات البسيطة أو الاهتزازات في السوائل الموجودة فيه .

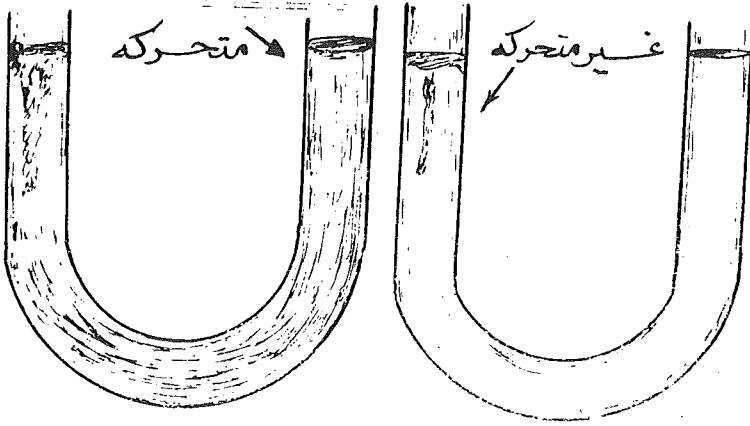
كيفية الكشف عن حركه الجراثيم .

هناك طرق عديدة لفحص ومعرفة حركة الجراثيم تتلخص بالتالي:

أ- تقنية القطرة المعلقة Hanging Drop Technique .

ب- استخدام المنابت نصف الصلبة وحقنها بطريقة الوخز .

ج- استخدام أنابيب على شكل حرف U تحوي على آجار مغذٍ نصف صلب وتحقن بالوخز . فإذا حدث تعكير في جانبي الأنبوب فهذا دليل على وجود حركة، أما إذا بقي الأنبوب رائقاً وكان النمو فقط في مكان النمو فهذا دليل على عدم الحركة .



شكل (٧) : الكشف عن الحركة عند الجراثيم باستخدام الأنبوب U .

وعند فحص حركة الجراثيم باستخدام تقنية القطرة المعلقة، فإن المزارع المستخدمة يجب أن تكون ذات عمر مقداره ١٨ ساعة ، حيث إن الجراثيم تكون آنذاك في أوج نشاطها. أما عند اللجوء إلى المجاهر لفحص حركة الجراثيم فيمكن استخدام المجاهر التالية :

- ١- المجهر المتباين الصفحات .
- ٢- المجهر الضوئي العادي .
- ٣- المجهر ذو الساحة المظلمة وخاصة في حالة البريميات واللولبيات .

- الخمل :

وهي شعيرات صغيرة جدا أصغر من السياط ، ولا ترى إلا بالمجهر الإلكتروني، ولا تؤدي أي دور في حركة الجراثيم، وهي توجد بصورة خاصة في أنماط الأمعائيات مثل عصيات الاشريكية القولونية والمتقلبات والسالمونيلا. وتتركب هذه الخمائل أو الخمل من مادة بروتينية تختلف في تركيبها عن الفلاجلين السوطي، ولها القدرة على تراص كريات الدم الحمراء لعدة أنماط من الحيوانات مثل القبيعات والطيور بينما لا تحدث تراصاً لكريات الدم الحمراء للإنسان والأبقار.

٢- محتوى الخلية الجرثومية :

تحتوي الخلية الجرثومية على مركبين أساسيين هما الهيولى والمادة النووية. * **الهيولى** : تتكون الهيولى من شبكة من المواد البروتينية غير المتبلورة وخاصة من الحمض النووي الريبي حيث تنتشر انتشاراً مكثفاً ، وتبلغ نسبة المواد النووية إلى الهيولى من ٢/١ إلى ١٠/١ ، وبالإضافة إلى المادة النووية فإنها تحتوي على عدة أنماط من الحبيبات مثل الريباسات والحبيبات الصبغية والحبيبات القاعدية والميتاكروم ، وتظهر الهيولى تحت المجهر الإلكتروني على شكل ليفي أو شبكي أو حبيبي طبقاً للحالة الفيزيولوجية للخلية . أما الريباسات فهي صغيرة جداً وذات أبعاد من ١٠ إلى ٢٠ ميلي ميكرون ، كثيرة العدد حيث تحتوي الخلية على (١٠٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠٠) منها، وهي لا تحتوي على الدنا DNA و لا على مواد شحمية .

أما الحبيبات الكروماتينية فإن شكلها شبه دائري بقطر نحو (٠,٦) ميكرون وهي تقوم بدور في حياة الخلية كما يعتقد بأن لها دوراً هاماً في استقلاب الجراثيم الحيوانية .

كما تحتوي الهيولى على حبيبات ميتاكوندرية وهي توجد بشكل عام في الخلايا الجرثومية المقاومة للأحماض ولها خاصية إرجاعية - مؤكسدة مما يجعلها مشابهة من الناحية الوظيفية للحبيبات للميتاكوندرية النباتية والحيوانية .

* **المادة النووية** : تم إثبات وجود الحمض النووي الريبي المنزوع الأكسجين DNA في هيولى العديد من الخلايا الجرثومية مثل عصيات القولون والسالمونيلا وغيرها . وباستخدام صبغة جيمسا تم إثبات وجود حبيبات كروماتينية في هيولى الخلايا الجرثومية وخصوصاً في السلبية الغرام منها ، وتتألف هذه الحبيبات على الأغلب من الحمض النووي الريبي المنزوع الأكسجين DNA حيث يتحلل الحمض عند إضافة الخميرة الحالة للDNA .

هذا وتتوضع المادة النووية في الخلية الجرثومية على شكل ألياف أسطوانية ملتوية مزدوجة بطول ٢٥٠٠ ميللي ميكرون وبعرض ٢,٥ ميللي ميكرون مشكلة شبه نواة الخلية ، وهي تقوم بكامل وظائف النواة الحقيقية إضافة لمسؤوليتها بالدرجة الأولى عن الوظائف الوراثية في الخلية الجرثومية .

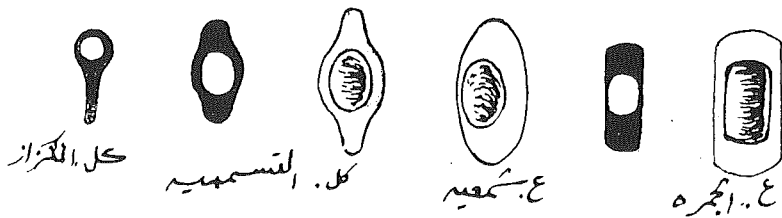
الأبواغ والتبوغ *Spores and Sporulation* :

في حالات خاصة عند بعض الجراثيم يوجد ما يسمى الأبواغ أو الأبواغ الداخلية ، فهي تحصل في الجراثيم نتيجة رد فعل منها إزاء التغيرات البيئية الخارجية المحيطة بالمرحلة المنبئة من الجراثيم Vegetative form مما يجعل من ظروف النمو والمعيشة ، بالنسبة لبعض أنماط الجراثيم ، صعبة وغير ممكنة، وفي هذه الحالة تلجأ هذه الجراثيم وهي في المرحلة المنبئة إلى التبوغ تبوغاً داخلياً مما يعطي البوغ الداخلي Endo-Spore .

ولذلك تعد هذه الأبواغ الداخلية عبارة عن مرحلة ساكنة ، تمتاز بمقاومتها الشديدة للظروف الخارجية غير الملائمة للنمو ، ويمكن لها البقاء في حالة السكون هذه لمدة تصل إلى سنوات عديدة .

ومفارسه بهذه الابواع الداخلية مع الأبواغ الخارجية نجد أن الأبواغ الداخلية تعطي خلية جرثومية واحدة ويمكن لها المحافظة على حيويتها سنوات عدة .

وعند زوال المؤثرات غير الملائمة للنمو والتكاثر أو لدى زرع هذه الأبواغ في منابت مناسبة وتحت شروط النمو الجيدة ، فإن هذه الأبواغ تبدأ في الإنبات والتكاثر حيث تتحول من المرحلة المتبوعة إلى المرحلة المنبئة وتبدأ في التكاثر وممارسة خواصها الطبيعية والكيميائية وقدرتها على إحداث المرض ، وبذلك تكون وظيفة البوغ الداخلية هي وقاية وحماية بعض الأنماط الجرثومية من المؤثرات والظروف الخارجية الضارة وغير الملائمة لنمو وتكاثر الجراثيم . وتمتاز جراثيم جنس المطثيات وجنس العصيات مثل العصوية الجمرية وغيرها بهذه القدرة على التبرذر الداخلي بهدف حماية الجراثيم ، مع الملاحظة بأن كل جرثومة منبئة تعطي بزيمة داخلية واحدة ، وأن كل بزيمة داخلية تعطي جرثومة منبئة واحدة وذلك على عكس الأبواغ الخارجية للفطور ، وأن التبوغ عند الفطور هو تبرذر خارجي والذي يعد طريقة من طرق التكاثر ، وليس له أية علاقة بحماية للفطور من الظروف المحيطة ، فضلاً عن . لاحظ أن الفطر الواحد يمكن أن سطي عدداً كبيراً من الأبواغ الخارجية .



شكل (٨) : عصيات متبوعة .

العوامل المساعدة على التبوغ الداخلي :

هناك العديد من العوامل الخارجية التي تؤدي إلى التبوغ الداخلي لبعض

الأنماط من الجراثيم نذكر منها ما يلي :

١- النقص في بعض المواد الغذائية الأساسية أو استهلاك المواد الغذائية في المزارع الجرثومية بعد فترة من النمو .

٢- شدة الجفاف في الظروف المحيطة مثل التربة والهواء .

٣- التغيير الشديد في درجة الباهاء pH في المنابت السائلة نتيجة زيادة تركيز الأحماض المختلفة الناتجة عن عمليات الاستلاب .

٤- وجود أو زيادة كمية 'الأكسجين' عن حاجة الجراثيم وخاصة في حالة الجراثيم اللاحيوائية مثل جنس المطثيات .

٥- وجود مؤثرات طبيعية أو كيميائية ضارة أو مميتة للمرحلة المنبئة للجراثيم مثل ارتفاع أو انخفاض درجة الحرارة عن المعدل ، أو وجود الصادات الحيوية والمطهرات في الوسط المحيط .

صفات الأبواغ الداخلية :

١- التركيب الكيميائي للبوغ : عند حصول عملية التبوغ يحدث تكثيف لمادة الهيولى وتفقد كمية كبيرة من الماء الموجود فيها لتصل إلى نسبة ٥-٢٠% ، ثم يحصل لها تجمع في مكان ما في الخلية الجرثومية بما في ذلك المواد النووية، ثم يحاط البوغ بغشاء سميك وكثيف وشديد المقاومة للظروف الخارجية المحيطة، وبعد فترة من الزمن يضمحل جسم الجرثومة ويتحلل ولا يبقى إلا البوغ .

- قابلية تلوين البوغ : عند صبغة الجراثيم المتبوغة بصبغات الجراثيم العادية فإن البوغ لا يأخذ الصبغة ، وإنما يبقى كجزء غير مصبوغ في الخلية الجرثومية. وتلوين هذه الأبواغ الداخلية فإننا نحتاج إلى صبغات

خاصة تعرف بصبغات الأبواغ مثل صبغة راكت حيث تصبغ الأبواغ باللون الأخضر وتأخذ باقي العصية اللون الأحمر.

٣- **حيوية الأبواغ الداخلية** : تمتاز الأبواغ الداخلية بمقاومتها الشديدة للعوامل الخارجية، فهي مقاومة بشدة لدرجات الحرارة المرتفعة، إذ أنها لا تقتل في الأوساط السائلة إلا على درجة حرارة ١٠٠م لمدة ٩٠ دقيقة أو على درجة حرارة رطبة ١٢١م لمدة ٣٠ دقيقة. كما أن هذه الأبواغ لا تتأثر بكل أنماط المطهرات إذ يختلف تأثير محلول الفورمالين ١٠% من بوع لآخر، ففي حالة الأبواغ الشديدة المقاومة مثل أبواغ العصوية الجمرية يقتلها خلال ١٥ دقيقة بينما يقتل أبواغ المطثية الحاطمة والتي تعد أقل مقاومة خلال ٣ دقائق.

- شكل الأبواغ الداخلية :

تختلف أشكال الأبواغ الداخلية فيما بينها فهناك الأبواغ الكروية أو كاملة الاستدارة والأبواغ البيضوية الشكل أو الإهليلجية. ويعد هذا الاختلاف في الشكل من الخواص الثابتة والمميزة لبعض أنماط الجراثيم المتبوعة، فهي مستديرة في حالة العصوية الجمرية، بينما تكون بيضاوية في عصيات المطثية الحاطمة.

- حجم وقطر الأبواغ الداخلية :

يختلف حجم وقطر الأبواغ الداخلية ويمكن تصنيفه إلى قسمين:

أ- **متمائل القطر** : حيث يكون قطر البوغ مساوياً لعرض الجرثومة الأم، ولا يسبب أي انبعاث أو تغيير في شكل الجرثومة مثل العصوية الجمرية .

ب- **متزايد القطر** : حيث يكون قطر البوغ الداخلي المتشكل أكبر من عرض الجرثومة مما يتسبب في انبعاث الجرثومة من الطرفين مما يعطي الجرثومة الشكل المغزلي أو شكل الليمونة وهذا يتوقف على موقع البوغ مثل المطثيات.

- مكان توضع البوغ الداخلي :

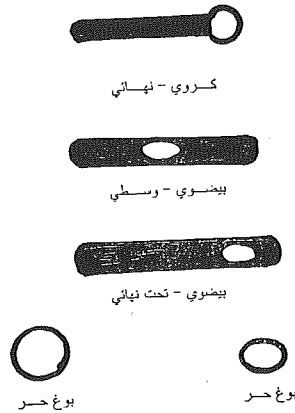
تختلف أماكن توضع الأبواغ الداخلية وذلك حسب نوع الجرثومة المتبوعة

كما يلي :

آ- **توضع وسطي** : حيث يتوضع البوغ في مكان وسطي بالنسبة للجرثومة في المرحلة المنبئة فتبدو على شكل الليمونة كما هو في حالة المطثية الحاطمة.

ب- **توضع ما قبل نهائي** : حيث تتوضع الأبواغ في موقع ما قبل نهاية الجرثومة حيث تأخذ شكل الملعقة.

ج- **توضع نهائي**: وهنا تتوضع الأبواغ في نهاية الجرثومة تماما وبذلك تأخذ شكل عصا الطبلة أو شكل مضرب التنس كما هو الحال في المطثية الكزازية. ويجب التنويه إلى أن هناك نوعاً آخر من التبوغ وهو التبوغ الخارجي Exospores والذي يحدث عند الفطور والذي يعد مرحلة من مراحل التكاثر وليس له أي علاقة بحماية الفطور من الظروف الخارجية .



شكل (٩) : مواقع وأشكال الأبواغ الداخلية



الفصل الثالث

الخواص الفسيولوجية للجراثيم

- دراسة الخواص الفسيولوجية عند الجراثيم تعنى بوظيفة واحدة هامة ذات أبعاد كبيرة ألا وهي دراسة استقلاب الجراثيم.

- التركيب الكيميائي للجراثيم :

من الناحية الكيميائية ، فإن الجراثيم تتركب من نسبة عالية من الماء ٧٥-٨٥ % ، هذه النسبة العالية ضرورية لممارسة كافة النشاطات الاستقلابية للخلية الجرثومية، في حين أن نسبة الماء هذه عند الأبواغ الداخلية تنخفض إلى نسبة ٥-٣٠ % من الوزن الرطب الإجمالي، وذلك لانعدام النشاطات الاستقلابية فيها .

أما نسبة المواد الصلبة عند الجراثيم فتتراوح ما بين ٥-٣٠ % حسب نوع الجرثومة . هذه المواد الصلبة تتألف من التالي :

- أشباه المعادن : الكربون ، والهيدروجين ، والأكسجين ، والآزوت ، والفوسفور، والكبريت ، والكلور . وبنسبة أقل من اليود ، البور والبروم وغيرها
- المعادن : الحديد ، الكالسيوم ، والكوبالت وغيرها .

أما نسبة المواد البروتينية فتختلف في كميتها وأنماطها من نوع جرثومي إلى آخر. فقد تصل إلى نصف وزن المواد الجافة للجرثومة ، هذه البروتينات تتوضع على شكل بروتينات بسيطة ومركبة وبروتينات نووية . هذه المواد البروتينية هي التي تمنح الخلية الجرثومية خواصها المناعية والوراثية . كما توجد المواد البروتينية في هيولى وجدار الجرثومة ، وبذلك تمنحها امتلاك خاصية المستضد البدني الخاص بكل نوع من أنماط الجراثيم .

أما المواد الكربونية فتتراوح نسبتها بين ٢٥-٥٥ % من الكتلة الصلبة. وهي توجد عادة على شكل سكاكر ومواد سكرية مركبة وتتوضع في الطبقة

الهلامية على سطح الجرثومة أو في المحفظة ، وبذلك تكون مسؤولة عن تحديد نوعية المستنضد المحفظي لنوع الجرثومة .

أما المواد الشحمية والمشباهة للشحوم فتتراوح نسبتها ما بين ٢-٤٠ % من وزن المادة الجافة. إذ أن نسبة كبيرة منها تتوضع على جدار وغشاء الخلية الجرثومية، فهي تختلف اختلافا واضحا في نسبتها من نوع لآخر . إذ أنها تكون عالية بنسبة واضحة في كل من عصيات السل والرعام وذلك لوجود طبقة شحميه تحيط بالجرثومة في هذه الأنماط ، في حين تعد العنقوديات والعصوية الجمرية من أكثر الجراثيم فقراً بالمواد الشحمية .

أما الأحماض النووية الدنا DNA فتتوضع في النواة ونسبتها بين ١-٥ % من الوزن الجاف الكلي للجرثومة ، إلا أن كمية الأحماض النووية من النوع DNA ثابتة ضمن النوع الجرثومي الواحد . هذه الأحماض النووية تؤدي دوراً هاماً في حياة الخلية الجرثومية ، فالحمض النووي الدنا يتواجد في النواة ويؤدي دوراً هاماً حيث يسيطر ويوجه عمليات الاستقلاب الخلوية .

كما أن هناك مواد أخرى مختلفة توجد بنسب قليلة ومتفاوتة الأهمية مثل الصبغات الجرثومية وبعض الفيتامينات والإنزيمات والكبريت الحر، حيث تؤدي دوراً في النمو والاستقلاب .

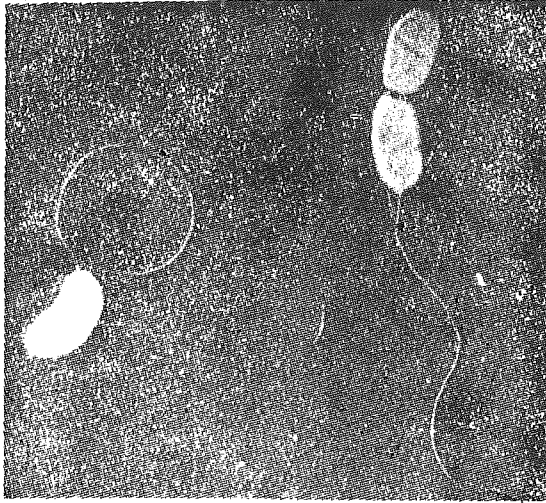
تكاثر الجراثيم :

تمتاز الجراثيم بسرعة تكاثرها دون تزاوج ، إذ يمكن أن تتكاثر وتتزايد إلى أضعاف عددها في غضون ستة ساعات فقط وتؤدي إلى تكبير الوسط السائل المزروعة فيه كدلالة على النمو والانقسام والتكاثر . وبشكل عام يتم تكاثر الجراثيم بطرق مختلفة وهي كما يلي:

١- الانقسام الثنائي Simple Binary Fission :

في هذا النوع يسبق مرحلة الانقسام الثنائي ازدياد في حجم الهيولى ثم لا يلبث أن ينشأ غشاء قاعدي رقيق جدا يقسم الهيولى إلى قسمين على خط مستعرض في وسط الخلية الجرثومية الداخلة في مرحلة التكاثر وتكون النواة

حدها قد انقسمت إلى نواتين مما يؤدي إلى تشكل خليتين منفصلتين لا يلبث حجم كل واحدة منهما أن يكبر ويزداد حجمه ويصبح بحجم الخلية الأم ، ثم تنقسم هاتان الخليتان من جديد وهكذا .

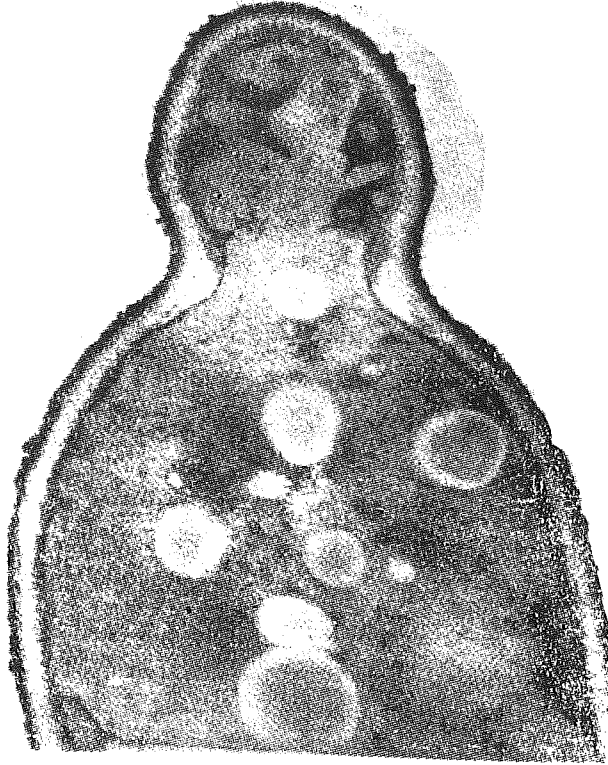


شكل (١٠) : الانقسام الثنائي في الجراثيم .

ويحدث الانقسام عادة خلال ٢٠-٣٠ دقيقة حينما تتوفر الظروف الملائمة من غذاء وحرارة وغيرها . وبعد هذا النوع من الانقسام مميز في كل أنماط الجراثيم ، وقد لوحظ أنه على حسب مستوى الانقسام تأخذ الجراثيم أشكالها وانتظامها على اختلافها وخاصة في حالة المكورات إذ تبقى هذه الكائنات الحديثة الانقسام متلاصقة ببعضها بعضاً كما هو حال العنقوديات والمكورات السبحية أو أن تصبح منفردة كما في حالة عصيات الاشريكية القولونية .

٢- التكاثر عن طريق التبرعم :

هذا النوع من التكاثر يخص تكاثر الإنظيمات حيث يظهر برعم صغير من أحد أطراف خلية الخميرة ، ثم يبدأ هذا البرعم في النمو ويزداد حجمه إلى أن ينفصل عن الخلية الأم . وتتكاثر عصيات السل بطريقة التبرعم هذه وخاصة السل الطيري .

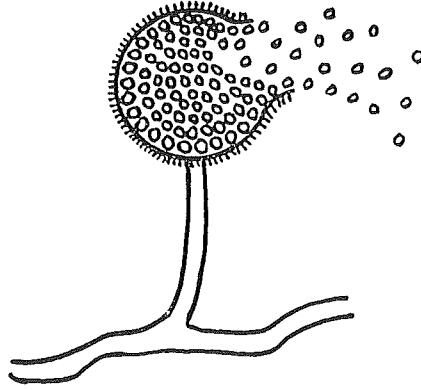


شكل (١١) : التكاثر عن طريق التبرعم في الإنظيمات .

٣- التبروغ الخارجي :

وهي الطريقة المميزة لتكاثر الفطور ، وهي تختلف حسب صنف ونوع الفطر. ففي حالة فطر البنيسيلليوم تتفرع النهايات والغصينات وتعطي شكل

الفرشاة أو المكنسة ثم لا تلبث أن تنكسر إلى أجزاء وأبواغ خارجية والتي تعطي أجيالاً جديدة وهذا ما يسمى بالتبوغ المفصلي .

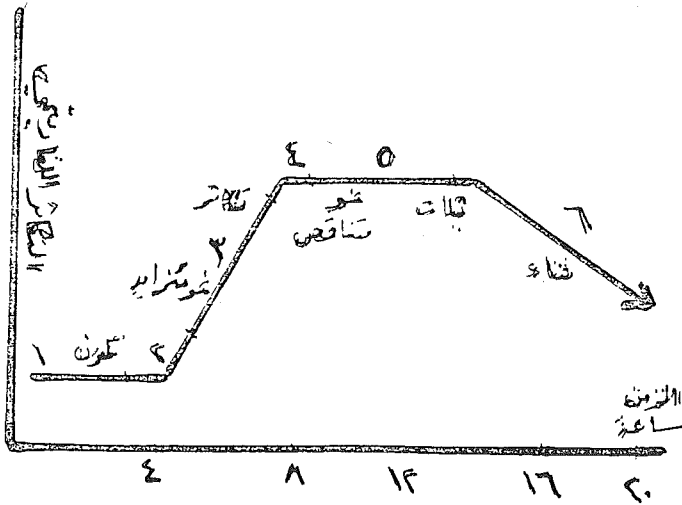


شكل (١٢) : التكاثر عن طريق التبوغ الخارجي

أما في حالة فطر العفنة *Mucor* فتنتفخ النهايات وتموت أكياس حيث تنكسر الغصينات وتكون أبواغ داخلية صغيرة تسمى بحاملات البذور والتي تتفجر عند تمام نضجها وتنتشر الأبواغ ومن ثم تبدأ في تكوين أجيال جديدة .

- منحنى نمو الجراثيم : **Growth Curve** :

تنمو الجراثيم لدى زراعتها في المزارع المناسبة لها ، ويأخذ هذا النمو منحنى نمو خاصاً بها ، حيث يمر النمو في مراحل مختلفة يمكن توضيحها مبسطة في مخطط بياني .



شكل (١٣) : منحنى النمو عند الجراثيم .

ويمكن تقسيم هذا المنحنى البياني إلى أربعة أطوار أساسية هي : طور الكمون ، طور التكاثر اللوغاريتمي ، طور الثبات ، و طور الانحلال ، ويصاحب كل طور من هذه الأطوار تغيرات في شكل الجراثيم وصفاتها وعددها وهذه الأطوار هي :

أ- طور الكمون أو التهيئة Latence phase :

حيث تبدأ الجراثيم في هذه المرحلة بالتأقلم على الوسط الغذائي الجديد التي أوجدت فيه. ومن الملاحظ في هذه المرحلة أنه ليس هناك تكاثر وإنما يزداد

حجم الجراثيم نظراً لتزايد النشاط الاستقلابي داخل الخلية، وفي هذه المرحلة تكون الخلايا شديدة القابلية للصبغة ويستمر هذا الطور من ١-٢ ساعة يبدأ من فترة تأقلم الخلايا على الوسط الغذائي الموجودة عليه .

ب- طور التكاثر الفائق أو اللوغاريتمي *Exponential phase* :

في هذا الطور تبدأ الخلايا الجرثومية في الانقسام بنظام ثابت وسريع، حيث تتكاثر وتزداد في العدد بطريقة لوغاريتمية أي أن الجرثومة الواحدة تبدأ ١، ٢، ٤، ٨، ١٦، ٣٢، ٦٤، ١٢٨ .. الخ وهكذا يحدث هذا التضاعف في العدد كل ٣٠-٤٥ دقيقة. ويستمر طور النمو الفائق هذا نحو ١٠ ساعات وقد يصل العدد إلى 10^{12} خلية. في هذا الطور يزداد عدد الجراثيم ويقل حجمها وتصبح في أوج نشاطها الاستقلابي وإفراز المواد المختلفة من السموم والإنزيمات وتمتاز الجراثيم المتحركة بحركتها السريعة ، كما تصبح أكثر حساسية للمواد المطهرة والصادات الحيوية .

ج- طور الثبات *Stationary phase* :

حيث يتميز هذا الطور بأن عدد الجراثيم الناتجة عن التكاثر مساو لعدد الجراثيم التي تموت وتتحلل، إذ يكاد يكون عدد الجراثيم ثابتاً ولهذا لا توجد زيادة في عدد الجراثيم .

د- طور الانحلال *Decline phase* :

وفي هذا الطور يأخذ عدد الجراثيم في الانخفاض والنقصان ، ويرجع السبب في ذلك إلى زيادة معدل الموت والانحلال عن معدل التكاثر والانقسام . كما يلاحظ في هذا الطور ظهور تغيرات شكلية وفيزيولوجية في خواص الجراثيم إذ تقل قابليتها للتلوين ، أو أنها تفقد القدرة على الاحتفاظ بالصبغة ، أو أنها يتغير شكلها فتصبح خيطية طويلة بدلاً من عصيات منفردة ، أو يحدث تبوغ داخلي . كل هذه الأشكال توجد بكثرة في طور الانحلال وخاصة في المزارع القديمة . ويرجع سبب انحلال وفناء الجراثيم في هذا الطور إلى عدة عوامل وهي :

١- استهلاك كل المواد الغذائية اللازمة للنمو .

٢- تراكم المواد السامة الناتجة عن عمليات استقلاب الجراثيم والتي تعد ضارة للجراثيم ذاتها.

٣- زيادة درجة الباهاء (pH) نتيجة تجمع الأحماض الناتجة عن الاستقلاب مما يؤدي إلى تغيير درجة الحموضة مما يؤثر في حيوية الجراثيم.

٤- التحلل الذاتي بسبب تجمع الإنزيمات والسموم التي تفرزها الجراثيم .
وهنا يجب أن ننوه بأنه إذا حاولنا استمرار حياة الجراثيم والاحتفاظ بها، فإنه يتوجب إعادة زرع هذه الجراثيم على منابت جديدة حتى يتم استنباتها من جديد وخاصة في حالة الجراثيم غير المتبوعة والاحتفاظ بحيويتها مع العمل على تلافي حدوث أي تغيرات أو طفرات في صفات الجراثيم نتيجة الزرع المتكرر.

العوامل المؤثرة على نمو الجراثيم :

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على نمو الجراثيم، فمنها عوامل غذائية أو كيميائية أو متداخلة مع بعضها بعضاً ، لتهيئ كل الظروف المناسبة لنمو الجراثيم وتكاثرها . ويمكن تقسيمها حسب احتياجها إلى هذه العوامل كما يلي :

١- المواد الغذائية :

إذ تحتاج الجراثيم في نموها إلى مواد غذائية أساسية تحتوي على ذرات الكربون والأزوت. ولذلك فهي تعتمد في تكاثرها على مواد غذائية بسيطة وأساسية مثل البروتينات والأملاح والسكريات المتعددة .

وهناك أنماط من الجراثيم التي لا تنمو إلا بوجود مواد غذائية معقدة مستمدة من الجسم الحي كالدّم والمصل ومنها ما يحتاج إلى زلال البيض .
وتقسم الجراثيم حسب احتياجاتها الغذائية إلى نوعين:

أ- الجراثيم ذاتية الإغذاء Autotrophic Bacteria :

وهي الجراثيم التي تعتمد على نفسها في التغذية، ولها القدرة على تحليل المواد الكيميائية البسيطة الخالية من البروتينات الموجودة في التربة أو الماء أو الهواء مثل ذرة الكربون الموجودة في أملاح السترات. أو أن يكون لها المقدرة

على تمثيل الأزوت الحر الموجود في الهواء وتحويله إلى بروتينات أو سكريات متعددة. من هذه الجراثيم نذكر جراثيم الماء والجراثيم العاطلة وبعض الأنماط الممرضة مثل السالمونيلا.

ب- الجراثيم غيرية الإغذاء **Heterotrophic Bacteria** :

وهي الجراثيم التي لا تستطيع الاعتماد على نفسها في التغذية، فهي بحاجة دائمة لإمدادها بالمواد الغذائية الجاهزة، مثل الأحماض الأمينية الأساسية والسكريات، فهي غير قادرة على تكوين المواد اللازمة لنموها، فهي تعيش في جسم الحيوان والإنسان. ومن أهم هذه الجراثيم الطفيلية والجراثيم الممرضة عصيات السل والبروسيلة والتي تحتاج إلى منابت غنية عند زراعتها.

٢- تأثير الأكسجين :

تحتاج الجراثيم إلى الأكسجين لاستخدامه في عمليات الاستقلاب لتمثيل المواد الغذائية ولتكوين الطاقة اللازمة لنموها. فهي تقسم حسب احتياجها إلى الأكسجين إلى:

آ- جراثيم حيوائية مجبرة :

وهي الجراثيم التي لا تستطيع النمو إلا بوجود الأكسجين الحر الموجود في الهواء مباشرة، ولهذا فهي تنمو دائما على سطح المنابت مثل العسوية الجمرية .

ب- جراثيم لا حيوائية مجبرة :

وهي الجراثيم التي لا تستطيع النمو بوجود الأكسجين الحر، ولذلك فهي تنمو في ظروف خالية من الهواء ، ولهذا فهي تستخدم الأكسجين المركب الموجود في المواد العضوية للوسط المحيط بها. ويعود السبب في ذلك بأن هذه الجراثيم لا يمكنها التخلص من نواتج تمثيل الأكسجين الحر ومثال عليها المطثية الحاطمة ومطثية الكزاز .



شكل (١٤) : نمو الجراثيم اللاحيهوائية المجبرة

ج- جراثيم حيهوائية أو لا حيهوائية مخيرة:

وهي الجراثيم التي يمكنها العيش بوجود الأوكسجين الحر أو بوجود الأوكسجين المركب، أي يمكنها تمثيل كلا النوعين من الأوكسجين. مثال عليها الإشريكية القولونية وعصيات السالمونيلا.

د- جراثيم أليفة الهواء القليل :

وهي الجراثيم التي تحتاج في نموها إلى كمية قليلة من الأوكسجين الحر مع وجود نسبة من غاز ثاني أكسيد الكربون تتراوح بين ٥-١٠% مثال عليها عصيات البروسيلا والضمات .

٣- تأثير الحرارة :

تؤثر الحرارة في الجراثيم بعدة طرق مختلفة ، فالحرارة تعد عاملاً أساسياً لنمو الجراثيم وتكاثرها، إلا أن ارتفاع درجة الحرارة عن الدرجة المثلى قد يؤدي إلى قتل وإتلاف الجراثيم، ومن ذلك يتبين لنا أن تأثير الحرارة على الجراثيم ينقسم إلى قسمين :

آ- حرارة لازمه للنمو: حيث تقسم الجراثيم إلى أنماط حسب احتياجها لدرجة الحرارة اللازمة حتى تتمكن من العيش والنمو فيها كما يلي:

١- جراثيم أليفة البرودة :

وهي الجراثيم التي تنمو على درجات حرارة منخفضة تتراوح ما بين صفر و $+25^{\circ}\text{م}$ ، وأن درجة الحرارة المثلى لنموها هي نحو $+15^{\circ}\text{م}$. هذه الجراثيم تنمو ببطيء على درجة حرارة ما بين $+2$ و $+3^{\circ}\text{م}$ مثال عليه الجراثيم الرمية في الماء أو في البرادات أو على اللحوم المتلجة، وأن هذه الجراثيم تمتاز بأهمية كبيرة من الناحية الصحية للإنسان، إذ يجب أن نتذكر دائما بأن وضع المواد في البرادات على درجة حرارة $+2$ و $+8^{\circ}\text{م}$ لا يمنع تلك الجراثيم من التكاثر والنمو. ومثال عليها أفراد عائلة الوحدات الكاذبة وبعض أنماط الفطور.

٢- جراثيم أليفة للحرارة المعتدلة :

وهي الجراثيم التي تنمو وتتكاثر على درجة حرارة ما بين $+15$ و $+40^{\circ}\text{م}$ وأن الدرجة المثلى لنموها هي $+37^{\circ}\text{م}$ وتضم هذه المجموعة معظم الجراثيم الممرضة للإنسان والحيوان .

٣- جراثيم أليفة للحرارة المرتفعة :

وهي الجراثيم التي تنمو وتتكاثر على درجة حرارة مرتفعة ما بين $+45^{\circ}\text{م}$ و $+80^{\circ}\text{م}$ ، وأن درجة الحرارة المثلى ما بين $+40^{\circ}\text{م}$ و $+50^{\circ}\text{م}$. إن أغلب هذه المجموعة هي من جراثيم التربة والجراثيم التي تسبب التعفن والجراثيم المحللة للسيلولوز الموجودة في كرش الحيوان. ومن جراثيم هذه المجموعة ما يستخدم في الصناعة كصناعة الألبان وصناعة السيلاج .

ب- الحرارة اللازمة لقتل الجراثيم :

إن أي ارتفاع في درجة الحرارة عن الدرجة اللازمة للنمو، يؤثر سلبيا على حيوية الجراثيم وقد يؤدي إلى قتلها أو إتلافها. وقد تم استخدام عبارة درجة الحرارة المميتة للجراثيم والتي تعرف بأنها أقل درجة حرارة رطبة تكون كافية

لقتل نوع من أنماط الجراثيم في المرحلة المنبئة ، والمعقدة في محلول مائي وذلك خلال فترة تتراوح من ١٥-٣٠ دقيقة .

هذا وتختلف درجة الحرارة المميتة للجراثيم حسب نوع الجرثوم ومقاومته للحرارة وحسب الوسط الموجودة فيه . إذ أن ضمات الهيضة تموت خلال ٥ دقائق على + ٥٦ م°، بينما تكون العنقوديات أكثر مقاومة لدرجة حرارة + ٨٠ لمدة ١٥ دقيقة، أما الأبواغ الداخلية فهي تقاوم الحرارة بشدة وتحتاج إلى درجة حرارة رطبة + ١٢١ م° لمدة تزيد على ٣٠-١٢٠ دقيقة وذلك حسب الوسط الموجودة فيه هذه الأبواغ .

أما الحرارة الجافة فهي أقل تأثيراً في الجراثيم من الحرارة الرطبة، وعلى العموم يمكن القضاء على كافة أشكال الحياة الجرثومية بالحرارة الجافة على الدرجة + ١٥٠ م° خلال ٣ ساعات وعلى + ٤٠٠ م° خلال نصف ساعة.

٤- تأثير درجة الباهاء pH :

تؤدي درجة الباهاء دوراً هاماً في عمليات نمو وتكاثر الجراثيم، ولهذا يجب مراعاتها عند تحضير المنابت الجرثومية المختلفة كي تتمكن الجراثيم من النمو جيداً على درجة الباهاء الملائمة لها. وتنقسم الجراثيم في هذا الخصوص إلى ثلاث مجموعات وهي:

أ- جراثيم أليفة للأوساط الحامضية :

وهي الجراثيم التي تنمو على درجة باهء ما بين ٥ - ٥,٥ مثال عليها أغلب العصيات اللبنية والإنزيمات والفطور.

ب- جراثيم أليفة للأوساط المعتدلة :

وهي الجراثيم التي تنمو على درجة باهء ما بين ٦,٩ - ٧,٣ مثال عليها أغلب الجراثيم الممرضة.

ج- جراثيم أليفة للأوساط القلوية :

وهي الجراثيم التي تنمو على درجة باهء ما بين ٨,٥ - ٩ مثال عليها ضمات الهيضة .

٥- تأثير الضغط الأسموزي :

إن للزيادة في نسبة الملح بالوسط عن الحد المطلوب تأثيراً سلبياً على حياة الجراثيم إذ تؤدي إلى فقدان الماء من الخلية، وبالتالي إلى انكماش وشوشرة الهيولى. كما أن النقصان في تلك النسبة عن الحد المطلوب يؤدي إلى انتباج الخلية نتيجة تدفق الماء على داخلها مما قد يؤدي إلى انفجارها وموتها. وعلى العموم فإن غالبية الجراثيم الرمية والمرضة تتطلب ضغط أسموزي معتدل، ولهذا يضاف ملح الطعام إلى المنابت الجرثومية بنسبة ٠,٥ %، إلا أن هناك بعض الجراثيم التي تعيش إلى أوساط ذات تراكيز ملحية عالية قد تصل إلى ٥-١٥ % مثل المكورات الدقيقة .

٦- تأثير الرطوبة والجفاف :

تعد الرطوبة ذات تأثير كبير على نمو وتكاثر الجراثيم وخاصة إذا ما علمنا أن التركيب الكيميائي مكون من الماء بنسبة ٨٠ % من وزن الجرثومة. ويختلف تأثير الرطوبة على حسب نوع الجرثومة، فاللوبيات لا يمكنها مقاومة الجفاف فهي تموت فوراً إذا انخفضت نسبة رطوبة الوسط المحيط، في حين أن أنماطاً أخرى من الجراثيم يمكنها مقاومة الجفاف لفترة تصل إلى عدة شهور مثل العنقوديات. أما الأبواغ الداخلية فيمكنها مقاومة الجفاف لعدة سنوات .

٧- تأثير أشعة الشمس :

تعد أشعة الشمس من أهم المصادر المحللة للجراثيم، ويرجع ذلك إلى أن أشعة الشمس تحتوي على العديد من الإشعاعات والأطياف والتي من بينها الأشعة فوق البنفسجية U.V، إذ تؤثر في الهيولى وخصوصاً على الحمض النووي الريبي المنزوع الأكسجين أي الدنا DNA كما تؤثر في الكثير من عناصر الخلية الحية مثل الإنزيمات وغيرها.

هذا ويختلف تأثير أشعة الشمس في الجراثيم من نوع إلى آخر، إذ يعد تأثير أشعة الشمس شديداً على الجراثيم التي هي في طور المنبت، بينما تعد

الأبواغ شديدة المقاومة. هذا ويزداد تأثير أشعة الشمس حينما تكون درجة الحرارة مرتفعة .

كما تعد إشعاعات الشمس ذات الأمواج القصيرة أشد فاعلية وتأثيراً في الخلايا الجرثومية . ويكون تأثير الأشعة فوق البنفسجية تابعاً لطبيعة الوسط الذي توجد فيه الجراثيم ، إذ إن أبواغ جراثيم العسوية الجمرية الموجودة في الماء تكون أكثر حساسية وتأثراً بالأشعة فوق بنفسجية عنها في المنابت الهلامية أو غيرها.

٨- تأثير المواد الكيميائية في حياة الجراثيم :

تقسم المواد الكيميائية الطبيعية والاصطناعية حسب تأثيرها في الخلية الجرثومية إلى قسمين :

أ- مواد مفيدة للخلية الجرثومية .

ب- مواد ضارة (مضادة) للخلية الجرثومية .

غير أنه يتعدن في بعض الأحيان تطبيق هذا التقسيم نظراً لكون إحدى المواد الكيميائية مفيدة لبعض الخلايا وضارة للبعض الآخر في نفس الوقت . فمثلاً يعد الغليسرين بتركيز (٣-٥%) مادة ضرورية لحياة عصيات السل البشري، وفي الوقت نفسه يملك خواص ضارة ومتلفة لبعض الأنماط من الخلايا الجرثومية كما أن حمض الكبريت بتركيز (١٥%) يقضي على معظم الأشكال الانتاشية للجراثيم بينما لا يؤثر في العصيات المقاومة للأحماض مثل عصيات السل .

وتقسم المواد الكيميائية الضارة للجراثيم حسب مطياف تأثيرها إلى مجموعتين :

أ- غير نوعية .

ب- نوعية .

أما المواد الضارة غير النوعية فهي التي تملك تأثيراً ضاراً في مجمل أنماط الجراثيم وفي خلايا الإنسان والحيوانات ، بينما تعد المواد الكيميائية الضارة النوعية ذات تأثير موقوف لعمليات استقلاب الخلايا الجرثومية بتركيزات صغيرة

جدا ، وفي نفس الوقت لا تؤثر في خلايا ونسج الإنسان والحيوان مما يستفاد من هذه الناحية في معالجة والقضاء على العديد من مسببات الأمراض .
كما تقسم الكيمائية الضارة حسب تأثيرها في الخلية الجرثومية إلى قسمين :
أ- مواد قاتلة للجراثيم ، وهي تقضي على الخلايا الجرثومية .
ب- مواد مثبطة لعمل الجراثيم وهي لا تقضي على الجراثيم بل تمنعها من التكاثر .

المواد الكيميائية الضارة (المضادة) للجراثيم وغير النوعية :

تتعلق القدرة القاتلة للجراثيم التي تتمتع بها المواد المعقمة ، على تركيز المواد هذه ونوع الجراثيم المعاملة بها .
أما آلية تأثير المواد المعقمة في الخلية الجرثومية فتحصل نتيجة تأثيرات فيزيائية أو كيميائية للمادة المعقمة على أحد أجزاء الخلية الجرثومية (امتصاص للمادة ، حدوث تفاعلات كيميائية ..) ، كما يتوقف تأثير المادة المعقمة بقدرتها على التغلغل داخل مكونات الخلية الجرثومية ، فمثلاً تعتمد قدرة المواد العضوية مثل (الكحول ، الفورم ألدهيد ، الكلوروفورم) على التعقيم على درجة انحلالها في مركبات الخلية الجرثومية.

إن تأثير المواد المعقمة على الخلايا الجرثومية يختلف حسب المادة المعقمة وهي تؤثر كما يلي :

١- تتداخل أيونات بعض المواد الكيميائية مع سوانل الخلية الجرثومية ، فمثلاً تعد قدرة الأحماض على التعقيم نابعة من قدرتها على تخثر بعض مكونات الخلية.
٢- تملك بعض المواد المعقمة القدرة على أن تشكل مع بعض محتويات الخلية مكونات كيميائية غير قابلة للتفكك ، فمثلاً تتحد أيونات الفضة مع إنزيمات الخلية الجرثومية معرقة بذلك عملية استقلال الخلية الجرثومية هذه .

أما الأحماض فتعتمد بتعقيمها على شوارد الهيدروجين التي تعد من ألد أعداء الخلية الجرثومية ، ولذلك كلما تشردت الأحماض بقوة أكثر كان لها قوة تعقيم أكبر ، كما يختلف تأثير الجراثيم بشوارد الهيدروجين حسب نوع هذه

الجراثيم ، فيلاحظ مثلاً أن حمض الكبريت (٠,٢%) يقضي على مزرعة السالمونيلا بالشورية المغذية خلال ساعة واحدة فقط ، بينما تقاوم عصيات السل حمض الكبريت المركز (١٥%) لمدة عشرين دقيقة أو أكثر .

ويعود التأثير القاتل للقلويات إلى تركيز الهيدروكسيل OH الذي تشكله المواد الملونة المضادة للجراثيم فلها استخدامات متعددة وهي تؤثر في أنماط محددة من الجراثيم ، فمثلاً يوقف محلول أخضر المالاثيت نمو العصيات الرقيقة بتركيز (١/٤٠٠٠٠٠٠) والعنقوديات بتركيز (١/١٠٠٠٠٠٠) وعصيات الكولون والسالمونيلا بتركيز (١/٣٠٠٠٠٠) إلى (١/٤٠٠٠٠٠) ، بينما لا تؤثر على عصيات السل ، ولذلك تضاف هذه المادة إلى منابت البيض الخاصة بعصيات التدرن بقصد القضاء على الجراثيم المصاحبة . كما توقف محاليل بنفسجية الكريستال نمو العديد من أنماط الجراثيم وعلى رأسها الجراثيم سلبية الغرام والعنقوديات بتركيز (١/٥٠٠٠٠٠) في الوقت الذي لا تؤثر فيه في العقديات مما يسمح بإضافتها للمنابت التمييزية الخاصة بها عند عزلها من الحليب.

كما يمكن استخدام الصبغات أيضاً من أجل التمييز بين الأنماط المختلفة لأحد الأجناس الجرثومية ، فمثلاً يمكن تمييز أنماط جنس البروسيلة بإضافة الملونات الصبغية إلى المنابت مثل صبغة الفوكسين ، التيونين ، أزرق البروم ثيمول .

أما المواد الصابونية (أملاح الأحماض الدهنية ذات الوزن الجوهري الكبير) فلها خواص معقمة جيدة ناتجة عن احتوائها على الأحماض الدهنية من جهة ، وعن زيادة المواد القلوية فيها من جهة أخرى .

المواد الكيميائية النوعية المضادة للجراثيم :

حاول العلماء منذ القدم معالجة العديد من الأمراض بالمواد الكيميائية وذلك قبل اكتشاف وجود الأحياء المجهرية بوصفها عوامل مسببة لهذه الأمراض بفترة طويلة . فمثلاً كان الناس في القرن الخامس عشر يعالجون مرض الزهري

(السفلس) بالفضة . وعقب بداية عصر الميكروبيولوجيا وطرق العلاج الكيميائية الحديثة التي وضعها العالم ارليش Ehrlich، فقد وضعت في خدمة الطب سلسلة من المواد الفعالة ضد الأوليات مثل الملاريا والطفيليات الدموية. في الوقت الذي كان فيه تأثير هذه المواد في الجراثيم غير ممرض.

ويعد اكتشاف السلفا ومركباتها والأنماط الأخرى من المركبات الكيميائية الخطوة الأولى في المعالجة الكيميائية ضد الأمراض الجرثومية البشرية والحيوانية ثم تلتها اكتشاف الصادات حين اكتشف فلنج Fleming البنسلين عام (١٩٢٩) وتلا ذلك اكتشاف الصادات الأخرى تباعاً ، فقد اكتشف العالم وكسمان (١٩٤٤) الستربتومايسين من العصيات المشعة جريسيوس ، وفي سنة (١٩٤٧) استخرج ارليش الكلورام فينكول من الفطر السبجي فنزويلا ، ثم استخرج وتسيفن من بعده الكلورترتراكسين والأكسي تتراسيكلين في عام (١٩٤٨-١٩٥٢) .

ومركبات السلفا تؤثر في العديد من أنماط الجراثيم تأثيراً واضحاً ، فمثلاً لا تستطيع عصيات الرعام *B. mallei* النكاثر بصورة طبيعية إذا ما أضيف إلى المنبت مادة السلفا تيازول بتركيز (١/١٠٠٠٠٠٠) ، وكذلك لا تستطيع مستعمرات الباستوريلة المتعددة النفوق النوع الطيري النمو في الشورية المغذية المضاف إليها السلفاتيازول بتركيز (١/٥٠٠٠٠٠) وذلك حين يكون عدد المستعمرات المزروعة صغيراً وهذا يدل في أن تأثير مركبات السلفا في الجراثيم يعتمد على كمية الجراثيم المزروعة من جهة وعلى تركيز مركب السلفا المضاف إلى المنبت من جهة ثانية .

كما تؤدي درجات الحرارة دوراً هاماً في منع نمو الجراثيم على المنابت عندما تضاف إحدى مركبات السلفا إليها ، فمثلاً تؤثر السلفا بدرجة (٣٨-٤٠) مئوية في الجراثيم بشكل أفضل من تأثيرها بدرجة (٢٠-٣٠) مئوية ، كما تؤثر مركبات السلفا في الجراثيم في الأوساط ذات درجة التأين $PH = ٧$ بقوة تعادل خمسة أمثال تأثيرها بدرجة تأين ($PH = ٣,٥$) . ومن الجدير بالذكر أن

بعض الأنماط الجرثومية بمعاملتها بمركبات السلفا في الجسم أو على المنابت ،
تصبح مقاومة لها نتيجة الإفراز المتزايد لحمض البارامينو بنزويك وغيرها .
إن عملية المعالجة المنهجية لمسببات العدوى الجرثومية بمساعدة
المركبات الكيميائية الاصطناعية أو نصف الاصطناعية أو الحيوية ، يطلق عليها
بعملية المعالجة بالمواد الكيميائية التي يتضمنها أيضاً الصادات
(المضادات الحيوية) .

يجب على المركب الكيميائي المستخدم أن يقضي وبشكل خاص على نوع
معين من الجراثيم المسببة للمرض في الجسم دون أن يؤثر سلباً على خلايا
الجسم العائل ، ولذلك تعتبر العلاقة بين الجرعة المعالجة والجرعة السمية ،
حساسة للغاية .

آلية تأثير المركبات الكيميائية والصادات في الجراثيم :

تعتمد آلية التأثير النوعي للمركبات الكيميائية والأدوية بشكل عام على
مسببات الأمراض الجرثومية على الاختلاف في الخواص الشكلية والوظيفية
لجدار كل من الخلية الجرثومية والخلية المضيفة .

وتملك الخلية الجرثومية المركز الوراثي في الحمض النووي الريبسي
المنزوع الأوكسجين DNA والموجود في النواة الحلقية الشكل ، وأما الحمض
النووي الريبسي الرسول الموجود في الهيولى m-RNA ذو الخواص القاعدية فإنه
ينقل المعلومات من الحمض DNA إلى الريباسات حيث تملك الجراثيم عادة
(٧٠) ريبوزوماً ، وتصنع البروتينات في ريبوزومات الخلية هذه .

يختلف تركيب جدار الخلية الجرثومية السلبية الغرام عن الإيجابية الغرام ،
ففي الجراثيم الإيجابية الغرام يتركب على السطح الخارجي للغشاء الهيولى طبقة
ثخينة من أحماض المورين والتايخوم حيث يتركب حمض المورين هذا من سلسلة
طويلة من حمض الاستيل غلوسامين والاستيل مورامين ، المحاطتين بشبكة من
البيتيدات .

ويعد تركيب جدار الجراثيم السلبية الغرام أكثر تعقيداً ، حيث يتبع الغشاء الهيلولي طبقة رقيقة من حمض المورامين Morein ثم الفجوة الهيلولية المانعة المحاطة بالغشاء الخارجي المؤلف من الليبيدات (الشحميات) الحاوية على مجموعة كبيرة من الماء وذات الوزن الجزيئي أقل من (٦٥٠) دالتون بالنفوذ من خلالها .

إن نقاط الهجوم بالنسبة للمواد الكيميائية المعالجة يمكن أن تكون في جدار الخلية الجرثومية ، في الهيلولى ، في أماكن استقلاب البروتينات في النواة .

التأثير في مستوى جدار الخلية الجرثومية :

إن الصادات من نوع β -Lactam البنسلين والسيفالوسبورين ، تهاجم عملية بناء جدار الخلية الجرثومية وتعرقها وتمنع عمل الكربوكسي ببتيداز والترانس غليموسيلار التي تعد مسؤولة عن اتحاد آخر ذرات الأحماض الأمينية مع جزيئي غليسين خاص مسؤول عن سلسلة من البيبتيدو غليسان ، كما يلاحظ أيضاً ازدياد نشاط بعض الإنظيمات المهدرجة للمورين تحت تأثير صادات البنسلين والسيفا لوسبورين مما يجعلها مسؤولة عن الفعل القاتل للجراثيم وذلك عن طريق ربطها لمركبات البيتا-لاكتام هذه وبذلك فنلاحظ ظهور تأثيرات مختلفة في الخواص الشكلية والمزرعية للجراثيم .

كما أن محتويات البيتا-لاكتام هذه β -Lactam تملك المقدرة على تحريض عملية تحلل الجراثيم ذاتياً ، حيث نلاحظ مثلاً أن عصيات القولون تظهر أشكالاً مكورة أو عصيات طويلة خيطية الشكل وتحت تأثير مركبات البيتا-لاكتام (البنسلين والسفالوسبورين) فإن مادة المورين تتأذى ويتدفق الماء إلى الهيلولى وبالتالي ينخفض الضغط الأسموزي بين الوسط المحيط وهيلولي الخلية الجرثومية، فإن جدار الخلية الجرثومية يكبر في الحجم وينفجر .

أما صادة الباستراسين مثلاً Bacitracin فإنها تشكل مع مادة البيروفوسفات الشحمية معقداً كيميائياً يؤدي إلى منع تشكل الترانس غليكوزيل الضروري لبناء جدار الخلية الجرثومية .

تأثير المركبات الكيميائية في أماكن استقلاب وتشكل بروتينات الخلية الجرثومية :

إن الصادات ، الكلورام فينكول ، والأريثرومايسين ، والأولياندومايسين واللينكوممايسين ، والكاربومايسين .. على الرغم من اختلاف تركيبها الكيميائي فإنها تهاجم المناطق نفسها في الخلية الجرثومية ، حيث إنها ترتبط مع الريبوزوم (٥٠-س) وتمنع بالتالي ناقلية البيبتيديل ترانسفيراز Peptidyltransferase ، وأما الصادات : الستربتومايسين والجنتاممايسين والكاناممايسين ، والنيومايسين .. فإنها تهاجم الأجزاء (٣٠-س) من الريباسات، وخاصة منها البروتين (١٢-س) .

إن التتراسيكلين يهاجم الريباسات في الأجزاء (٣٠-س) حيث يمنع ارتباط ناقلية الأمينو أسيل للحمض النووي الريبوي Aminoacyl-Transfer-RNA ومن الملاحظ أن الاضطرابات في وظائف الريباسات يؤدي إلى الاضطراب في وظيفة الرسول m-RNA حول تشكل الأحماض الأمينية ، وبالتالي يتوقف تشكل المواد البروتينية الضرورية لحياة الخلية الجرثومية .

تأثير المركبات الكيميائية في مستوى نواة الخلية الجرثومية :

تحت تأثير المركبات الكيميائية فإن روابط البورين والبيريميدين وأمثالها الأكريدين والهادازين تتمركز داخل سلاسل الحمض النووي الريبوي المنزوع الأوكسجين DNA عوضاً عن تمركزها في النويدات ، الأمر الذي يؤدي إلى اضطراب المعلومات الوراثية للخلية الجرثومية .

إن المركب الكيميائي النتروفوران Nitrofurane يثبط خميرة الديزوكسي ريبو نوكلياز DNA-SeI وبذلك تصبح عملية ترميم الحمض النووي الريبوي المنزوع الأوكسجين من الصعوبة بمكان .

وأما النوفوبيوسين Novobiocin فيمنع تكوثر Polymerase الحمض النووي الريبوي المنزوع الأوكسجين DNA وبالتالي يمنع نسخ الحمض النووي المذكور .

أما مركبات السلفا فلها تأثير مضاد لاستقلاب الخلية الجرثومية ، فنلاحظ مثلاً أنه من تغفل أحماض البارامينو بنزويك PAB الموجودة في المركب ، فإنها تمنع تصنيع أحماض الديهدروفولوس Dihydrofolsacids من الغلوتامات والبتيريدينات Pteridin .

توزع المركبات الكيميائية في أنسجة الجسم :

بغض النظر عن قابلية اتحاد الجراثيم مع البروتينات وعن خاصية انتشار الدواء في الأنسجة فإن الدواء ينتشر بتجانس بشكل أو بآخر في الجسم . ويمكن للدواء أن يبقى في جهاز الدوران أو في سوائل الجسم (لفترات مختلفة) حيث تظهر مستويات مختلفة للدواء في الأعضاء الداخلية من الجسم وخاصة منها الأعضاء الحساسة التي يصل إليها الدواء ويترسب فيها بنسبة عالية .

إن علم الصيدلة هام ليس فقط لإظهار القيمة العلاجية لمستحضر كيميائي ما فحسب ، بل لدراسة تأثير بقايا المستحضر في اللحوم والحليب المنتجات للحيوانية أيضاً ، ولذلك يجب الأخذ بعين الاعتبار مكان حقن الجرعة الدوائية ووصولها إلى مستوى أنسجة الجسم .

التأثيرات الجانبية للمواد الكيميائية العلاجية والصادات :

يمكن لبعض المواد الكيميائية المعالجة أن تتفكك في مستوى أنسجة الجسم معطية منتجات جانبية شديدة التأثير خلايا الجسم ، وتظهر هذه المنتجات بشكل خاص بعد الحقن في الوريد ، حيث تنعكس على شكل حساسية أو فرط تحسس مترافقة مع الحكة عادة ، وذمة ، صعوبة التنفس إسهال تقيؤ وذمات ورمية ، وأما في الحالات المتأخرة فتظهر الأكريما التي تمتد أسابيع فأشهرأ .

كما تؤثر المركبات الكيميائية بشكل عام في وظائف الزمرة الجرثومية الطبيعية التي تؤدي أحياناً إلى نفوق الحيوان ، وعندما يعطى الكلورامفينيكول أو النتراتسيكلين مثلاً مرات عديدة بجرعات عالية في الأبقار يظهر الإسهال وسوء امتصاص الأغذية .

حساسية الجراثيم الممرضة تجاه المركبات الكيميائية :

هناك العديد من الطرق التي تكشف حساسية الجراثيم المعزولة من الحالات المرضية تجاه المركبات الكيميائية وأهمها الطرق الميكروبيولوجية .
الطرق الميكروبيولوجية وتتضمن الاختبارات التالية :

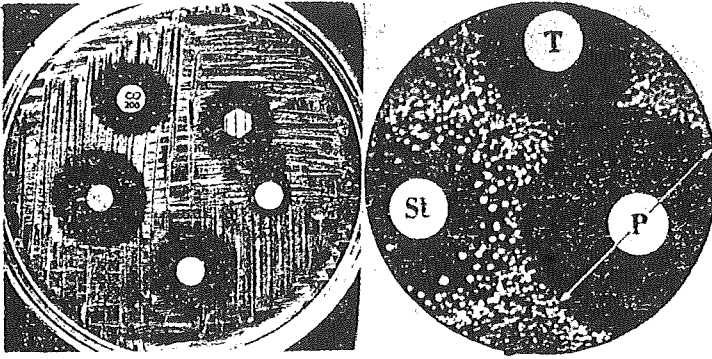
١- اختبار التمديد في المنابت السائلة : حيث نستخدم بهذه الطريقة كمية صغيرة من الصادات أو المركبات الكيميائية الأخرى ، ولذلك تؤخذ عدة أنابيب اختبار وتمدد الصادة تمديداً هندسياً ، ثم يوضع في كل الأنابيب الكمية نفسها من المعلق الجرثومي ومن ثم تحضن الأنابيب بدرجة (٣٧م) لمدة (١٨) ساعة .
ثم تقرأ نتيجة الاختبار حيث تراقب عملية النمو والعكر ووجود راسب أو عدم وجود أي نمو جرثومي ، ويطلق على التركيز الأدنى الموقوف لنمو الجراثيم (التركيز الأدنى المثبط لنمو الجراثيم)
المعزولة) Inhibitory Concentration Minimal .

ومن محاسن هذه الطريقة أنها لا تحتاج إلى أجهزة مخبرية معقدة ، غير أن من مساوئها أن بعض الصادات مثل الكلورامفينيكول لا تتحلل في السوائل بسهولة وبالتالي لا يمكن تحضير تمديدات منها .

٢- اختبار الانتشار في الغراء : حيث تمزج الجرثومة مع الغراء ، ويعمد على إنشاء عدة حفر صغيرة بقطر (١/٢) سم في طبق بتري المصبوب فيه غراء مغذٍ ، يوضع في كل حفرة نوع واحد من الصادات بكمية معروفة ثم توضع في الحاضنة (١٨) ساعة وتقرأ النتيجة ، حيث نلاحظ مناطق منع نمو الجراثيم حول حفر الصادات المؤثرة في الجرثومة المزروعة .

٣- اختبار مقاومة الجراثيم لأقراص الحساسية Sensitivity disc test :

يجرى هذا الاختبار بكثرة نظراً لسهولة إجرائه ولتكاليفه المتدنية ، وهو يعطي فكرة صحيحة وسليمة حول العلاج الكيميائي المناسب للحالة المرضية التي منها عزل العامل المسبب .



شكل (١٥) : تحسس الجراثيم للصادات الحيوية .

يعزل العامل المسبب بشكل مستعمرات نقية ، كما أن كثافة معلق الجراثيم المعزولة يجب أن تكون أيضاً محددة ومعروفة ، وكما يجب أيضاً أن يكون المنبت الصلب الذي يجري عليه الاختبار موافقاً لمواصفات المنابت العالمية المستخدمة للغرض نفسه حيث تكون كمية الغراء ذات عمق موحد وسطح أفقي تماماً ، كما يجب حفظ الأقراص ضمن الشروط المطلوبة (٤-١٥م) .

وتؤخذ كمية صغيرة من المعلق الجرثومي تسمح بمساعدة مساحة قطنية معقمة على منبت آجار الغراء المغذي (منبت مولر هينيتون عادة) بحيث تغطي كامل سطح المنبت ، وتوضع عليها أقراص الحساسية حيث نترك بين كل قرص وآخر مساحة كافية . ثم نترك المنبت لمدة ربع ساعة بدرجة حرارة الغرفة ، وبعدها يوضع في الحاضنة بدرجة (٣٧م) لمدة (١٨-٢٠) ساعة حيث تقرأ بعدها النتيجة .

تقاس أقطار مناطق منع النمو الجرثومي حول أقراص الحساسية حيث يعد القطر (٢٢مم) وما فوق ذا تأثير إيجابي .

ويبين الجدول (٣٥٢) التركيز الأدنى المثبط لنمو الجراثيم وكذلك أقطار منع النمو الجرثومي .

التركيز الأدنى للصادة المثبطة لنمو الجرثومة mg / مل		قطر منطقة منع النمو (مم)			محتوى القرص	اسم الصادات
مقاوم	حساس	حساس	حساساً نسبياً	مقاوم	من الصادة mg	
٨	٣٢٢	١٤<	١٣-١٢	١١>	١٠	الأمبسللين ضد الجراثيم سلبية الغرام
٠,٢>	٢٢	٢٩<	٢٥-٢١	٢٠>	١٠	الأمبسللين ضد الجراثيم إيجابية الغرام
١٢,٥	٢٥<	١٨<	١٧-١٣	١٢>	٣٠	الكورام فينيكول
٢>	٨<	١٨<	١٧-١٤	١٣>	١٥	الأريثرومايسين
٦>	٦<	١٣<	-	١٢>	١٠	الجنتاميسين
٦>	٢٥<	١٨<	١٧-١٤	١٣>	٣٠	الكاناميسين
١,٥>	٣٢<	٢٢<	٢١-١٢	١١>	١٠ (iu)	البنسلين (ج)
٦>	١٥<	١٥<	١٤-١٢	١١>	١٠	الستريبتومايسين
٤>	٢١<	١٩<	١٨-١٥	١٤>	٣٠	التتراسكلين
١٠> ملغ	٣٥<	١٧<	١٦-١٣	٢١>	-٢٥٠ ٣٠٠	مركبات السلفا
٢٥>	١٠٠<	١٩<	١٨-١٥	١٤>	٣٠٠	نتروفورانتين

جدول رقم (٢) : التركيز الأدنى المثبط لنمو الجراثيم ، ومناطق منع نمو الجراثيم .

المركبات				نوع الجرثومة
سفالوتين °	أمبيسلين	بنسلين	أريثرومايسين	
٠,٨	٠,١٢	٠,٠٦	٠,٢٥	عنقوديات مقيحة لا تملك خميرة البنسلياز
٠,٢٥	٠,١٢	٠,١٢	٠,٠١	العقديات بأنماطها
٨	٤	٦٤	١٢٨	الأشريكية القولونية
٤	٦٤	١٢٨<	١٢٨<	الكبسيلا
١٢٨<	١٢٨<	١٢٨<	١٢٨<	الأمعائيات
١٢٨<	١٢٨<	١٢٨<	١٢٨<	السيراتيا
٤	١٢	٨	١٢٨<	المتقلبات
١٢٨<	١٢٨	١٢٨	١٢٨<	الزائفات الزنجارية
١٦	٠,٥	٠,٥	٤	محببات الدم للنزلة الوافدة
٦٤	١٦	١٦	٢	أشباه الجراثيم

جدول رقم (٣) : التركيز الأدنى المانع لنمو بعض الجراثيم الممرضة (mg / مل) .



الفصل الرابع

الوظائف الحيوية الهامة للخلية الجرثومية

تمتاز الجراثيم أثناء تكاثرها ونموها بالقيام بعدة وظائف حيوية هامة، منها إفراز الصباغ الجرثومية والذيفانات الجرثومية ، ولكل منها وظيفته ومميزاته الخاصة به .

١ - إفراز الصباغ الجرثومية Bacterial Pigments :

لوحظت ظاهرة إفراز الصباغ منذ زمن بعيد، إذ إن بعض أنماط الجراثيم يمتاز بقدرته على إفراز وإنتاج أنماط مختلفة من الصباغ والصبغات ذات ألوان متعددة، ولهذا سميت تلك الجراثيم بالجراثيم المولدة للصبغات إذ تمتاز مستعمراتها بأنها ذات ألوان مميزة .

تختلف تلك الإفرازات فيما بينها من حيث قدرتها على الانتشار في الوسط المحيط، وكذلك من ناحية الذوبان في الماء أو في المذيبات الأخرى . فهناك صبغات تبقى موجودة داخل الخلية الجرثومية كونها تشكل جزءاً من جبهة الجرثومة وتعطي اللون المميز للمستعمرة ، ولا تنتشر خارج تلك الخلية مثل العنقوديات الذهبية. وهناك أنماط تفرز حول المستعمرة الجرثومية فقط ولا تنتشر في الوسط المحيط كما هو الحال في عصيات السيراتيا. ونوع آخر من الصبغات يفرز إلى خارج الخلية الجرثومية وينتشر في الوسط المحيط مما يعطيه اللون المميز كما هو الحال عند الزائفة الزنجارية .

أما من ناحية الصبغات وقابليتها للذوبان، فمنها ما يذوب في الماء أو الإثير أو الكحول أو بالكلوروفورم، كما أن لكل نوع من الصبغات تأثيره الحيوي الذي يختلف عن الآخر.

أهم أنماط الجراثيم المولدة للصبغات :

أ- العنقوديات الذهبية : إذ تعطي صبغات ذات لون ذهبي أو أبيض وأصفر، وتبقى داخل الخلية الجرثومية ولا تنتشر في الوسط المحيط، وهي غير نوابة في الماء لكنها تذوب في مذيبات الدهون وخاصة الكحول.

ب- الزائفة الزنجارية : وهي تفرز نوعين من الصبغات ، الأول أزرق اللون ويسمى البيوسيانين، والثاني أخضر اللون ويسمى الفلورسيين . علما أن البيوسيانين له تأثير قوي في الجراثيم .

٢- إفراز الذيفانات الجرثومية *Toxins Bacteriennes* :

تتمتع بعض أنماط الجراثيم الممرضة بالقدرة على إفراز أنماط مختلفة من السموم التي تسبب أعراضاً مرضية خاصة ومميزة أو أعراض التهابات معوية إذا ما دخلت إلى الجسم بإحدى الطرق المعروفة ، وتعرف هذه الأنماط من الجراثيم باسم الجراثيم المفرزة للذيفانات ، إذ تمتاز هذه الذيفانات بتأثيراتها المختلفة على خلايا وأنسجة الجسم مثل كريات الدم الحمراء والبيضاء، الأنسجة العصبية ، المعدة والأمعاء ، والقلب .

وتتكون هذه الذيفانات الجرثومية من جزئين أساسيين أحدهما مسؤول عن السمية والآخر مسؤول عن نوعية المستضد السمي .

هذا ويمكن التمييز بين نوعين من الذيفانات حسب مكان إفراز الذيفان :

١- ذيفانات خارجية *Exotoxines* :

وهي الذيفانات التي تفرز خارج جسم الخلية الجرثومية، ويمكن الكشف عنها في الوسط السائل الذي تنمو فيه الجراثيم وذلك عن طريق حقن الرشاحة في الحيوانات المخبرية الحساسة. ويمتاز هذا النوع من الذيفانات بقوة فاعليته ونوعيته للأنسجة، ويتأثر بالحرارة ويمكن تعطيل القسم السمي منه بالفورمالين ليستخدم كذيفاناً لا سمي .

٢- ذيفانات داخلية Endotoxines :

وهي الذيفانات التي تفرزها الجراثيم وتبقى في داخلها، ولا يمكن الكشف عنها في الوسط المحيط إلا بعد موت وتحلل الخلية الجرثومية. وهذا النوع من الذيفانات يكون أقل حدة وأقل نوعية من الذيفانات الخارجية.

الإنزيمات التنفسية Bacterial Enzymes :

تعرف الإنزيمات الجرثومية بأنها سوائل رغوية عضوية، تفرزها الجراثيم الممرضة أو العاطلة ، ولها القدرة على التوسط في التفاعلات الكيميائية تحت شروط ملائمة وبدون أن تشترك فيها مباشرة، سواء داخل الخلية الجرثومية مثل العمليات الحيوية والتنفس وتمثيل المواد الغذائية ، أم خارج الخلية الجرثومية كأن تؤثر في الوسط المحيط مسببة تغيرات كيميائية أو ظواهر مثل التعفن والفساد والتخمر .

التعفن : هو ما يحدث للجنث والمواد الموجودة ضمن ظروف لا حيوائية مخيرة، حيث تتكاثر الجراثيم الرمية والجراثيم اللاحيوائية ، والتي تفرز إنزيماتها على الأنسجة الميتة، حيث تؤثر في المواد البروتينية مشكلة مواد وغازات كريهة الرائحة ومن نواتج هذه التفاعلات غاز كبريت الهيدروجين والأندول .

التفسخ : وهو ما تسببه الجراثيم المفرزة للإنزيمات المحللة للبروتينات ولكن تحت ظروف حيوائية ، مما يؤدي إلى تأكسد المواد البروتينية وتكوين مواد وغازات مثل روح النشادر ، وهذا ما يحدث في حالات تفسخ اللحوم والأسماك مما يعطي اخضراراً في اللون نتيجة التأكسد .

التخمر : وهو تلك التغيرات الكيميائية التي تحدث تحت ظروف لا حيوائية بفعل الإنزيمات المحللة للسكريات والتي تفرزها الجراثيم على المواد العضوية عامة والسكرية خاصة .

التركيب الكيميائي للإنزيمات الجرثومية :

تتركب الإنزيمات الجرثومية إما من مواد بروتينية بسيطة مثل اليورياز والتربسين ، وإما من مواد بروتينية مركبة مع مجموعات غير بروتينية كالتحاس والزنك وغيرهم . وتتألف الإنزيمات من جزئين رئيسيين : الأول نو وزن جزيئي كبير مكون من مادة بروتينية غير مقاومة للحرارة ، والثاني نو وزن جزيئي صغير مقاوم للحرارة .

وظائف الإنزيمات الجرثومية :

١- تفكيك الجزيئات الكبيرة إلى جزيئات صغيرة يمكنها عبور جدار الخلية من وإلى داخل الخلية الجرثومية .

٢- تمثيل الجزيئات الصغيرة داخل الخلية الجرثومية ومن ثم تحويلها إلى جزيئات كبيرة ضرورية لحياة الجرثومة .

٣- تقوم بتفاعلات كيميائية ضرورية لإمداد الخلية الجرثومية بالطاقة اللازمة .

هذا وتقسم الإنزيمات حسب توزعها في الأنماط المتعددة من الجراثيم إلى

مجموعتين :

أ- مجموعة إنزيمات توجد في جميع الجراثيم الحيوانية واللاحيةوائية.

ب- مجموعة إنزيمات تنفسية لا توجد إلا في الجراثيم الحيوانية مثل الأكسيداز والكاتالاز والبيروكسيداز.

تصنيف الإنزيمات الجرثومية حسب آلية تأثيرها :

نستنتج مما سبق ، أن هناك أنماطاً مختلفة من الإنزيمات الجرثومية وذات تأثيرات مختلفة ومتعددة ، إذ يمكن تصنيف تلك الإنزيمات حسب آلية تأثيرها على المواد الغذائية ودورها في عمليات الاستقلاب كما يلي :

١- الإنزيمات المحللة للمواد السكرية **Saccharolytic Enzymes** :

وتفرزها أنماط عديدة من الجراثيم ، وتسمى هذه بالجراثيم المخمرة للسكريات ومن أهمها إنزيمات الجلوكوز والسكرور واللاكتوز وغيرها . وتختلف

أنماط الجراثيم فيما بينها في قدرتها على إفراز كل أنماط هذه الإنزيمات. فهناك أنماط من الجراثيم التي تفرز عدداً كبيراً من تلك الإنزيمات، وهناك أنماط لا تفرز إلا نوع أو نوعين ، وهناك جراثيم لا تفرز أي نوع من هذه الإنزيمات على الإطلاق. وبفضل تأثير هذه الإنزيمات على المنابت السكرية أمكن التفريق بين الأنماط المختلفة من الجراثيم . فمثلا تخمر اللاكتوز يتم بواسطة العصيات القولونية بينما عصيات السالمونيلا ليس لها المقدرة على ذلك .

٢- الإنزيمات المحللة للبروتينات **Proteas** :

يمكن لبعض أنماط الجراثيم أن تفكك المواد البروتينية مسببة فسادها، فهي جراثيم تفرز إنزيمات تحلل الفبرين ومصل الدم المخثر وتميع الهلام وينتج عنها غاز كبريت الهيدروجين والأندول وثاني أكسيد الكربون. فإذا كانت عملية تفكك البروتينات كاملة فإنه ينتج عنها أحماض أمينية. أما إذا كان هذا التفكك غير كاملاً لعدم وجود الإنزيمات اللازمة فينتج عنها مواد غير كاملة التفكك، وهذا ما يساعد في معرفة جنس الجرثومة ونوعها . فمثلا عصيات السالمونيلا لا تستطيع تكوين الأندول .

٣- الإنزيمات المحللة للدهون **Lipidase** :

وهذا النوع من الإنزيمات لا تفرزه إلا أنماط معينة من الجراثيم مثل العنقوديات الذهبية والمطثية الحاطمة والزائفة الزنجارية. إذ يمكن الكشف عن وجود النوع من الإنزيمات باستعمال منابت تحوي على صفار البيض.

٤- الإنزيمات التنفسية **Respiratory Enzymes** :

وهي إنزيمات حيوية وأساسية يفرزها الغشاء الهولي للخلية الجرثومية مثل خميرة الأكسيداز والخميرة فوق المؤكسدة وغيرها. ويمكن التفريق بين الأنماط المختلفة للجراثيم بواسطة الكشف عن بعض هذه الإنزيمات وخصوصا التفريق بين الجراثيم الحيوانية والجراثيم اللاحيوانية .

٥- إنظيمات تفرز خارج الخلية الجرثومية .

وهي إنظيمات تحلل بعض الأنسجة وهي ذات تأثير ممرض مثل الخميرة المحللة للكولاجين والإنظيم محلل الليسيتين في الدم .

الفصل الخامس الوراثة الجرثومية Bacterial Genetics

أشار العالم الألماني الشهير روبرت كوخ سابقاً ، إلى أن الخلايا الجرثومية خلايا ثابتة في خواصها الشكلية ووظائفها الفيزيولوجية وقدرتها الإمراضية ، وعلى الرغم من ذلك فقد تخضع عواملها الوراثية لتأثير البيئة المحيطة بها مما يؤدي إلى تغير في الصفات الشكلية والوظائف الفيزيولوجية والقدرة الإمراضية للجرثوم ويؤدي هذا إلى نشوء أجيال جديدة مغايرة في بعض صفاتها للأجيال الأم . وبينت الدراسات أن عامل الوراثة في الخلية الجرثومية هو DNA المكون من عدد كبير من الأسس الأزوتية المتوضعة بشكل شريط منحنى مفرد ، كما أن الخلية الجرثومية أحادية الصيغة الصبغية Haploid على عكس خلايا الثدييات كما هو في الإنسان والتي هي ثنائية الصيغة الصبغية Diploid . إن DNA أصغر متعضية تعيش حرة - وهي الجراثيم عديمة الجدار التي تدعى المفظورات Mycoplasma نو وزن جزيئي 10×10^6 .

كما أن المادة الوراثية للعصيات الإشريكية القولونية هي جزيء من DNA مفرد حلقي وزنه الجزيئي 10×10^6 تقريباً ويتركب من 10×10^6 زوج من الأسس الأزوتية تقريباً . ويمكن لهذه الكمية من المعلومات الوراثية أن ترمز لأكثر من ٢٠٠٠ بروتين بوزن جزيئي وسط يعادل ٥٠٠٠٠ .

ويعتبر Lederberg و Tatum في أمريكا من أوائل من اهتم بعلم الوراثة في الخلية الجرثومية ، وبنوا تأثير العوامل المختلفة على كروموزوم الخلية الجرثومية وتبدلاتها ، وسوف ندرس بعض التغيرات الوراثية عند الجراثيم وانتقال المورثات بين الجراثيم في هذا البحث بالإضافة إلى البلاسميد والايبيزوم .

أنماط التحولات والتغيرات في الجراثيم :

Bacterial Mutation and Variation :

تبين أن الجراثيم تبدي نوعين من التغيرات هي :

١- تغيرات لوراثية (Fenotype) Variation's .

٢- تغيرات وراثية (Genotype) Mutation's .

التغيرات اللاوراثية :

تحدث هذه التغيرات نتيجة لتأثير عوامل الوسط المحيط بالمستعمرات الجرثومية مثل تركيب الوسط والمواد الكيميائية والحرارة مما يؤدي إلى تغيرات في الصفات الشكلية في كامل المستعمرات الجرثومية لنوع معين من الجراثيم وهذه التغيرات لا تؤثر على مورثات الخلية الجرثومية ، وهي غير ثابتة وقابلة للتراجع وتزول بزوال العامل المسبب لها .

فمن الملاحظ أن زرع نفس الجرثوم الضاري لعدة مرات على منابت فقيرة ، يفقد هذا الجرثوم قدرته الإمراضية ، ولا تعود هذه الصفة للظهور حتى يزرع الجرثوم لجيل أو جيلين على منابت غنية كالأغار الدموي .

- كذلك الزرع المتكرر للجراثيم المولدة للإصباغ مثل العنقوديات الذهبية أو الزائفة الزنجارية على مستنبتات فقيرة يفقدها القدرة على توليد الأصباغ.

- كما أن الزرع المتكرر للجراثيم المتحركة في المستنبتات الفقيرة يفقدها القدرة على الحركة ، وإن إضافة بعض المواد الكيميائية مثل الفينولات ٠,١% إلى المستنبتات الجرثومية يفقد الجراثيم المتحركة سياطها وقدرتها على الحركة .

- إن العصوية الجمرية تستطيع تكوين محفظة لها في وسط يحوي غاز Co_2 على الأغار الدموي ولا تكون محافظ لها على الأغار المغذي وبغياب Co_2 ، كما أنها تفقد قدرتها على التبروغ بدرجة حرارة $42^{\circ}C$.

- كما تؤثر الحرارة على شكل العصيات مثل البروسيلاهي مكورة الشكل بدرجة $37^{\circ}C$ ومستقيمة بدرجة $21^{\circ}C$.

- وقد تؤثر هذه التغيرات على الجهاز الأنظيمي في الخلية الجرثومية ، فبعض العصيات القولونية التي لا تفرز إنزيم البيتاغالاكتوزيداز في المستنبتات القديمة تعود وتفرزه من جديد إذا وضعت في مستنبتات جرثومية حاوية على سكر اللاكتوز .

وعلى ضوء ما سبق نستنتج أن كل هذه التغيرات لا وراثية عكوسة غير ثابتة قابلة للتراجع تزول مع زوال العامل المسبب وأنها تشمل المستعمرة الجرثومية بكاملها لنوع معين .

التغيرات الوراثية :

الطفرات Mutation :

تحدث هذه التغيرات في تتالي الأسس الأروثية في DNA مما يسبب تغير في الحموض الأمينية وتركيب البروتينات يؤدي إلى ظهور صفة وراثية جديدة مغايرة لصفة الخلية الأم .

والتغيرات اللوراثية عكوسة وغير ثابتة ولا تنتقل من جيل إلى جيل ، في حين تحدث الطفرات بصورة تلقائية وعفوية وفجائية وتتميز صفاتها بأنها ثابتة غير عكوسة تنتقل من جيل إلى جيل عبر الذراري ، وتشمل هذه التغيرات الفجائية شكل المستعمرات الجرثومية وقدرتها الممرضة (الفوعة) ، وإفرازها للأصبغ ، وقدرتها على اصطناع الإنزيمات ، التحسس للصادات ، التحسس لعائيات الجراثيم ، التبوغ ، البنية المستضدية ، وقدرتها على إفراز الذيفانات . ويساعد على حدوث الطفرات عوامل فيزيائية وكيميائية وحموية .

العوامل الفيزيائية كالأشعة فوق البنفسجية وأشعة X والأشعة السينية .

- أشعة X : تملك طاقة عالية يمكن أن تغير تركيب DNA بثلاث طرق :

- 1- بإنتاج جذور حرة تستطيع أن تهاجم الأسس الأروثية .
- 2- بتحطيم الروابط التكافؤية التي تبقى على سلسلة الريبوز فوسفات متصلة .
- 3- بتغير الإلكترونات في الأسس مما يؤدي إلى تغير الروابط الهيدروجينية .

الأشعة فوق البنفسجية :

لها تأثير أقل من أشعة X وهي تسبب ارتباط متصالب بين الأسس الأروية مثل (ارتباط جزئي تيمين متجاورين وتشكيل تيمين ثنائي) بسبب عدم قدرة DNA على التضاعف .

العوامل الكيميائية :

مثل الأوكسيد الأزوتي والماء الأوكسجيني المسببة أيضاً لتغير الأسس الأروية في DNA مثل البنزبيرين Benzpyrme الموجود في دخان السجائر ، الذي يمتلك القدرة على التداخل بين الأسس المتجاورة مما يسبب تشوه تتالي هذه الأسس ، وتحطم DNA وتشكل طفرات بالإضافة إلى خلايا مسرطنة .

العوامل الحموية :

تلعب عاتيات الجراثيم المطفرة (عاتيات الجراثيم المطفرة Mutator Bacteriophage) دوراً كبيراً في حدوث الطفرات .

فقد يرتبط DNA الحمة في أماكن عديدة من DNA الجرثوم مما يسبب طفرات في عدة أماكن مختلفة .

وتتصف الطفرات الوراثية بما يلي :

- نادرة الحدوث : بالرغم من أن الطفرات فجائية وعفوية إلا أنها تحدث بشكل نادر يعادل حدوثها نسبة من 10^{-1} إلى 10^{-8} ولا تصيب إلا عدداً محدوداً من المستعمرات الجرثومية .

- استقلال الطفرة : تحدث كل طفرة بشكل مستقل عن الطفرات الأخرى ، إلا أن هذا لا يمنع من حدوث طفرة أخرى في نفس الوقت ، إلا أن هذا الاحتمال ضعيف جداً وخاضع لقانون الاحتمال ويعني $10^{-1} \times 10^{-1}$.

- نوعية الطفرة :

الطفرات تصيب صفة معينة للجرثوم ، فيمكن لنا أن نعزل جرثوم مثل العصيات الكولونية مقاومة للستربتومايسين من العصيات القولونية المتحسسة للستربتومايسين .

كذلك يمكن أن نعزل عصيات قولونية طافرة غير قادرة على تركيب حمض أميني محدد من عصيات قولونية قادرة على تركيب كل الحموض الأمينية . كما يمكن أن نعزل مكورات رئوية بدون محفظة وغير ممرضة ومستعمراتها خشنة من مستعمرات المكورات الرئوية ذات المحفظة والممرضة ومستعمراتها ناعمة .

- تتميز الثبات الطفرات بثبوتها وانتقالها عبر الذراري من جيل إلى جيل ، إلا أن هذا الثبات أحياناً قابل للتراجع بسبب حدوث طفرة عكسية تعيد الصفة الوراثية الطافرة إلى ما كانت عليه أصلاً (وهي حالة نادرة الحدوث جداً) وبعد ما قدمناه عن التغيرات اللاوراثية والوراثية نجد أن الباحثين اهتموا بدراسة مقاومة الجرثوم للصادات الحيوية لتحديد نوع الصادات المناسبة في المعالجة وللتخلص من تأثيرها .

انتقال المورثات بين الجراثيم

نقل DNA بين الخلايا : Transfer of DNA between cells

كما قدمنا فإن الطفرات تحدث نتيجة لتغير في تتالي الأسس الأزوتية في DNA مما يؤدي إلى تغير في تركيب الحموض الأمينية والبروتينات وبسبب نشوء خلايا جرثومية مغايرة في صفاتها للخلايا الأمية وهذه الصفات ثابتة مستقلة للخلايا الأمية ، وهذه الصفات ثابتة مستقلة نوعية عفوية تنتقل عبر الذراري من جيل إلى جيل وآلية هذا الانتقال لهذه المورثات تتم بعدة طرق :

- التحول بواسطة الدنا Transformation DNA .
- التنبيع بواسطة عاتيات الجراثيم Transduction .
- الاقتران Conjugation .

التحول بواسطة الدنا Transformation DNA :

التحول يعني انتقال قطعة من DNA بذاتها من خلية جرثومية مانحة معطية (Donor) إلى حمض DNA لخلية آخذة مستقبلية (Receptor) يؤدي إلى نشوء خلية جرثومية جديدة مغايرة بصفاتها عن الخلية السابقة .

يلاحظ هذا التحول في الطبيعة بعد موت الجراثيم يتحرر DNA منها ويمكن أن تلتقطه أو تبتلعه خلايا جرثومية أخرى مستقبلية ، مما يؤدي إلى ظهور صفة جديدة ، ومن المحتمل أن يلعب هذا دوراً في حدوث المرض ، ويمكن تطبيق هذا التحول في المخبر فقد استطاع المخبريون عزل DNA من خلية جرثومية وحقنه في جراثيم أخرى مخالفة عنها وراثياً أدى إلى ظهور خلايا جديدة في صفاتها الوراثة وهذا ما أثبت أن DNA هو المادة الوراثية التي تنقل الصفات الوراثة بين الخلايا الجرثومية وتجريبياً ثم حقن فأر بمكورات رئوية حية ، عديمة المحفظة ، غير ممرضة مع مكورات رئوية ميتة ، لها محفظة ، ممرضة مما أدى إلى موت الفأر ، وبعد عزل الجراثيم من الفأر الميت تم عزل مكورات رئوية حية ، ذات محفظة ، ممرضة .

كما أمكن إجراء هذه التجربة مخبرياً في الزجاج فقد أثبت العالم (Avery) وزملائه عام ١٩٤٤ أنه يمكن تحويل الأمراض والإصابة بالفوعة بنقل DNA النقي فقط من مكورات رئوية حية لا فوعة لها . ويمكن للحمض النووي DNA المنقول للمكورات الرئوية الناتجة أن ينتقل إلى الذراري اللاحقة بنفس الفوعة . وقد تبين أن الإنظيمات التي تخرب DNA تفقد الحمض النووي قدرته على الانتقال ومنع نقل الصفات الوراثية بين الخلايا الجرثومية المانحة والمستقبلة.

وقد لوحظ هذا التحول عند أنماط أخرى من الجراثيم كالمكورات الرئوية والمكورات العنقودية والمستدميات (Haemophillus) وعصيات الجمرة ، ويمكن بواسطة DNA المنقول نقل العديد من المورثات والصفات الوراثية بين الخلايا الجرثومية ويمر هذا التحول بعدة مراحل :

مراحل التحول بواسطة الدنا DNA :

- يتحرر DNA الخلية المانحة لها ويقترّب من جدار الخلية المستقبلة .
- مرحلة دخول DNA .

يلتصق DNA الخلية المعطية بجدار الخلية المستقبلة ويشكل معقد بينهما إلى أن يدخل الخلية المستقبلة بعملية البلعمة .

وبالإمّاهة ينشق إلى سلسلتين ويتثبت جزء من السلسلة الداخلة في DNA الخلية المستقبلة وتستغرق هذه العملية بين الساعة وساعة ونصف ويمكن أن ينتقل بواسطة DNA :

- صفة مقاومة الجراثيم للصادات .
- تخمر بعض السكاكر .
- اصطناع بعض الحموض الأمينية .

التنبيغ Transduction :

انتقال المورثات بواسطة الملتهمات Transduction by bacteriophage

يعني هذا انتقال مورثات DNA من خلية مانحة إلى خلية مستقبلة بواسطة عاتيات

الجراثيم Bacteriophage ، وتفسر هذه الظاهرة بأن عاتيات الجراثيم (الفاج Phage) تغزو الجراثيم وتعرضها على صنع DNA الخاص بالملتهم ، مما يسبب ازدياد عدد الملتهمات ، وازدياد حجمها ، ويسبب انفجار الجرثوم وخروج الحمة الملتهم من الخلية الجرثومية ، عندئذ يرتبط جزء من DNA الخلية الجرثومية بـ DNA الحمة وعندما تدخل الحمة خلية جرثومية أخرى مستقبلة فإنه ينقل إليها كل من DNA الخاص بالحمة و DNA الخاص بالخلية الجرثومية مما يسبب ظهور صفات وراثية جديدة في الخلايا الجرثومية المستقبلية اكتشفت هذه الظاهرة أولاً عند عصيات السالمونيلا ثم لوحظت عند الكثير من الجراثيم ، كالمشيجلات والزائفة الزنجارية والمقلبات وعصيات القولون والضمات والبروتس ، كما لوحظت عند البكتريا الإيجابية الغرام مثل العنقوديات وللتبنيغ نمطان : Generalized

نمط معمم Generalized type : في هذا النمط يرتبط حجم مساو من DNA الخلية الجرثومية مع أي حجم مساو له من DNA عاتيات الجراثيم .

نمط خاص (محدد) Sepecialized type : في هذا النمط يرتبط DNA عاتيات الجراثيم بالجزء المجاور له من DNA الخلية الجرثومية ، وفي هذه الحالة فإن معظم الملتهمات تندمج في أماكن محددة ومغينة من DNA الجرثوم عندئذ تنبغ Trans duce المورثات الخلوية النوعية المجاورة من DNA الجرثوم لموضع التصاق DNA الحمة ، تسمى هذه الملتهمات بالملتهمات الناقصة لأنها تنحصر أو تتحدد بجزء محدد من DNA الخلية الجرثومية .

الاقتران (التزاوج عند الجراثيم) Conjugatin :

يعني انتقال المورثات عن طريق التزاوج بين خليتين جرثوميتين ، حيث تقترب خلية جرثومية وتمثل الخلية الجرثومية الذكرية من خلية أخرى وتمثل الخلية الجرثومية المؤنثة وبعد الالتصاق تنتقل المورثات DNA من الخلية المذكورة المانحة إلى الخلية المؤنثة المستقبلية (Receptor) ويساعد في عملية التزاوج البلاسميد F الذي يحمل البروتينات اللازمة للاقتران .

حيث لوحظ ان الخلية الجرثومية الذكرية تحوي على عامل الإخصاب البلاسميد (F) (Fertility factor) ويرمز له بـ (F^+) وأن الخلية الجرثومية المستقبلية التي تمثل الأنثى لا تحوي هذا العامل ويرمز لها (F^-) وعند الاقتران يستطيع عامل الإخصاب F البلاسميد الانتقال من الخلية المانحة إلى الخلية المؤنثة المستقبلية متحولاً إلى عامل (F^+) ودون أن يؤثر على صفات الخلايا الجرثومية الأنثوية .

وأثناء الاقتران يتشكل على سطح الخلية الذكرية المانحة (Donor) خمائل جنسية بروتينية (Sex fimbria) عددها بين (١-٤) بطول (١-٢) ميكرون تعرف بالشوك الجنسي (Sex pilus) ويبدأ الاقتران بالتصاق شوك الخلية الجرثومية الذكرية الحاوية على عامل الإخصاب البلاسميد (F^+) مع شوك الخلية الجرثومية الأنثوية غير الحاوية على عامل الإخصاب البلاسميد (F^-) لتشكل قناة الاقتران ثم تلتص الخليتان مع بعضها عن طريق الشوك الجنسي، ثم ينشطر في الهيولى الذكرية البلاسميد (F^+) تحت تأثير الإنظيمات وينتقل منه شريط (F^+) خلال قناة الاقتران إلى الخلية المستقبلية ، ويتشكل في هيولاهما الشريط (F^+) ثم يتضاعف الشريط في كلتا الخليتين المانحة والمستقبلية ، ثم تنفصلان عن بعضهما البعض ، لتصبح الخلية الأنثوية المستقبلية خلية ذكرية قادرة على نقل البلاسميد (F^+) إلى الخلايا الجرثومية الأخرى .

إن عملية الاقتران تحدث بنسبة ضئيلة جداً $1/100,000$ بين العترات الجرثومية لنوع جرثومي معين .

فمن أصل (٢٠٠٠) عترة من عترات عصيات الاشريكية القولونية المختلفة ثبت وجود (٥٠) عترة فقط قابلة للاقتران مع بعضها البعض .

كما لوحظ أن بعض الخلايا الجرثومية يكون (F^+) البلاسميد مرتبطاً في DNA الجرثوم ويستطيع نقل DNA الجرثوم إلى خلية جرثومية أخرى وتسمى هذه الخلايا بخلايا التأشيب عالي التكرار (High frequency recombination) HFr وهي خلايا ذات قدرة عالية على التزاوج ونسبتها $1/100$.

التأشيب Recombination :

عندما ينتقل DNA من الخلية الذكرية المانحة إلى الخلية الأنثوية المستقبلية فقط يرتبط بـ DNA الخلية المضيفة بالتأشيب ، وللتأشيب نمطان :

١- تأشيب متجانس Homologous Recombination :

يحدث في هذه الحالة ارتباط بين DNA الجرثوم شديد الشبه مع DNA خلية المضيف ويتم الارتباط بعمليتي القطع وعودة الاتصال .

٢- تأشيب غير متجانس Non homologous recombination :

يحدث في هذه الحالة ارتباط بين DNA الجرثوم بدون أن يكون شبه مع DNA خلية المضيف ويساعد على هذا الارتباط عدة أنزيمات مختلفة .

البلاسميد Plasmid :

هو العامل الجنسي F مكون من DNA وهو غير مرتبط بصبغي الخلية الجرثومية وهو حر في الهيولى وقادر على النسخ الذاتي Auto-replication ويستطيع الانتقال من الخلية المذكرة إلى الخلية المؤنثة بالتحول وبواسطة عاتيات الجراثيم والاقتران بصورة مستقلة عن الصبغي خلال ساعة ويحول الخلية المؤنثة (F-) إلى خلية مذكرة دون تغيير الصفات الأنثوية وتستطيع الخلايا الأنثوية نقله لاحقاً إلى خلايا أخرى .

ومن أهم أنماط البلاسميدات :

البلاسميد المسؤول عن مقاومة الخلية الجرثومية للمضادات Resistans plasmid مثل البنسلين ، التتراسيكلين .

البلاسميد المساهم في فوعة العترة الجرثومية Virulence plasmid مثل البلاسميد المولد لـ باكتريوسين والبلاسميد المولد للبنسيليناز في العنقوديات الذهبية Staphylococcus aureus .

الايبيزوم Episomes :

هي مورثات أخرى توجد في هيولى الخلية الجرثومية بشكل حر ، وقد تكون مرتبطة بصبغي الخلية الجرثومية ولها القدرة على النسخ الذاتي وحالما تتضج وتنشط تفصل عن صبغي الخلية الجرثومية وتنقل إلى الهيولى لتنتسخ بشكل ذاتي ، ويطلق اسم Plasmid على المورثات الحرة في الهيولى ، واسم Episomes لريبيزوم على البلاسميد المرتبط بصبغي الخلية الجرثومية .



الفصل السادس الخمج بالأحياء المجهرية

Microbial Infection

الخمج (العدوى) : Infection

تعتبر كل متعضية من الأحياء المجهرية قادرة على اختراق الأنسجة المخاطية للثوي Host محدثة اضطرابات مرضية تظهر بشكل أعراض سريرية متباينة الشدة عاملاً ممرضاً .

وقد ينتقل الخمج من المريض إلى الثوي السليم ، وقد ينتقل العامل الممرض بين البشر فقط وقد يكون الخمج مشتركاً بين الإنسان والحيوان Antropozoonoze ، وقد يكون الخمج بين الحيوانات فقط Zoonoses .

ويهتم علم الوبائيات Epidemiology بدراسة انتقال الخمج من الوسط المحيط (البيئة) أو الإنسان المريض إلى الثوي السليم ، في حين يهتم علم الوبائيات الحيواني Epizootology بدراسة انتقال الخمج من الوسط المحيط والحيوان المريض إلى الحيوان السليم .

طرق الخمج (العدوى) :

١- عن طريق الجلد والأغشية المخاطية : تلعب الجروح الجلدية دوراً كبيراً في نقل العدوى مثل العقنوديات ، العقديات ، الزوائد ، كما يسبب الاحتكاك المباشر مع الحيوانات المريضة انتقال الخمج بالبروسيلات ، العصوية الجرمية ، المتندرة البيغائية .

٢- عن طريق الجهاز التنفسي : ينشر رذاذ وعطاس المرضى الكثير من المتعضيات الممرضة ، كالعصيات السلية والمفطورات والعديات لتقع في الجهاز التنفسي للأنثوياء السليمة .

- ٣- عن طريق الجهاز الهضمي : يمكن أن ينقل تناول الأغذية والمياه الملوثة عوامل مرضية مثل العنقوديات أو سمومها والعصيات القولونية والسالمونيلات وعصيات التسمم الوشيقي Clostridium botulinum .
- ٤- عن طريق الجهاز التناسلي : تنتقل بعض الجراثيم عن طريق الاتصال الجنسي عند الإنسان كالنيسريات البنية والمستعصيات الدوكرية Haemophilus Ducreye والمتنثرة التراخومية .
- ٥- عن طريق الحشرات : تلعب الحشرات مثل البرغوث ، القمل ، القراد دوراً كبيراً في نقل الأخماج فالبرغوث ينقل خمج اليرسينيات الطاعونية والقمل والقراد ينقل خمج الريكتسيات المسببة لمرض التيفوس عند الإنسان .
- وتطرح المتعضيات الممرضة دائماً مع الرذاذ والسعال والبول والبراز بالجهاز التنفسي والبولي والهضمي .

انتشار الجرثوم الممرض في جسم المضيف :

- تبدأ الجراثيم كالعنقوديات أو العقديّة باختراق الجلد والأغشية المخاطية للثوي مشكلة التهاباً موضعياً ومع تقدم الحالة تنتقل إلى الأنسجة المجاورة التالية لتشكل بؤرة التهابية موضعية كالخراج والداخس أو التهاب الضرع الموضعي يتكاثر فيه الجرثوم ويستطيع منه أن ينتقل مع الليمف إلى الجملة الليمفاوية مسبباً تجرثم الدم Bacteremia دون أن يسبب اضطرابات مرضية واضحة ثم ينتقل ليتوضع في الأنسجة النوعية من أعضاء الثوي (رئة ، كلية ، طحال ، كبد ، عظام) مشكلاً بؤرة التهابية من الخراجات القيحية منها ينتقل الجرثوم إلى الدوران العام مؤدياً إلى إنتان الدم Septicemia .
- تجرثم الدم Bacteremia يكون عدد الجراثيم منخفضاً لا يمكن كشفها على الشرائح المصبوغة إلا بصعوبة .
- إنتان الدم Septicemia يكون عدد الجراثيم مرتفعاً بحيث يمكن عزلها وتلوينها على الشرائح بسهولة .

- تقيح الدم Pyemia الإصابة بالجراثيم المقيحة مثل العنقوديات والعقديات التي تسبب ظهور خراريج في الأعضاء الداخلية كالتطحال والكبد والرئة .

خواص الخمج :

يتميز الخمج بالخواص التالية :

- 1- ينتشر الخمج داخل الثوي بشكل سريع أو بطيء حسب العامل الخامج .
- 2- بإحداث اضطرابات مرضية متباينة الشدة (خفيفة أو شديدة) عند الثوي تمر بعدة مراحل .

المراحل النموذجية للخمج :

يمر الخمج بأربعة مراحل نموذجية رئيسة :

أ- طور الحضانة :

هي المدة التي يستغرقها الخمج منذ اختراقه الأنسجة والأغشية المخاطية وحتى ظهور الأعراض على الثوي وتختلف هذه المدة حسب مناعة الثوي ونوع الجرثوم وتتعلق بالمرض كان مستوطناً أم جائحاً .

ب- طور ظهور الأعراض السريرية :

تبدأ مع بداية ظهور الأعراض السريرية وحتى زوالها وتتعلق بنوع الجرثوم ونوع الحيوان المصاب ويرافقها حمى (ارتفاع درجة الحرارة) وفقدان شهية واضطرابات في التنفس والنبض .

ج- الطور النهائي للخمج :

ينتهي هذا الطور بالموت أو بالشفاء .

تتعلق نسبة الموت بفوعة العامل الخامج ومناعة الثوي فهي مثلاً عالية عند الإصابة بالتيفوس الوبائي ومنخفضة عند الإصابة بالتيفوس المتوطن .

د- طور الشفاء :

يبدأ معه اختفاء كل الاضطرابات المرضية حيث تبدأ فترة النقاهة التي تبدأ مع زوال الأعراض وعودة الثوي إلى وظيفته الفيزيولوجية الطبيعية ، ويبدأ

الجسم بالتخلص من العامل الممرض وطرحه بشكل كامن من الثوي إلا أن بعض العوامل الممرضة تبقى في الجسم كالنيسريات ، اللولبيات ، والسالمونيلات مثلاً تحتفظ بنفسها بشكل كامن في الكيس المراري وتعود للظهور عند الثوي بعد فترة من الزمن ، مسببة نفس الأعراض في الإصابة الأولى وتطرح مع برازه وبول الثوي الحامل لفترة طويلة مسببة تلوث البيئة وانتشار الخمج .

كما يمر الخمج في مراحل غير نمونجية تقسم حسب تطورها إلى :

- **خمج فوق حاد** : يتميز بأعراض شديدة التأثير خلال مدة قصيرة من الزمن.

- **خمج حاد** : يستغرق مدة أطول من الخمج فوق الحاد

- **خمج تحت حاد** : يتميز بأعراض ضعيفة التأثير ومدة زمنية أطول .

- **خمج مزمن** : يستغرق وقتاً طويلاً جداً مع أعراض غير واضحة ضعيفة جداً

وقد يكون الخمج ذو أعراض تحت سريرية Sub clinical أي لا تظهر على الحيوان المصاب أية أعراض سريرية واضحة كما في التهاب الضرع تحت السريري بالرغم من أنه يمكن إجراء الزرع وكشف المستضدات في الاختبارات المصلية .

وقد يكون الخمج بشكل معدي Contagious بين الأثوياء وتقسم بحسب

انتشارها إلى :

أ- **أخماج (أدواء) معدية غير سارية Non-contagious Disease** :

وهي حالات مرضية فردية ، تشمل المسببات المرضية التي لا تنتقل من ثوي لآخر كعصيات الكزاز Cl. Tetani والعصيات الوشيقيية Cl. Botolinum .

ب- **أخماج (أدواء) معدية سارية Contagious Disease** :

تشمل مسببات الأمراض التي تنتقل بسهولة من ثوي لآخر كالسل ، المتدثرات ، البروسيلة ، وقد يكون الداء معدي مستوطن Endemic أي أنه يصيب مجموعة من الأثوياء في منطقة ما بشكل دائم ، أو بشكل وباء Epidemic ويصيب في هذه الحالة مجموعة كبيرة من الأثوياء في بلد ما ، أو يكون جائح

Pandemic ينتشر العامل الخامج عند عدد كبير من الأثوياء في عدة أقطار مجاورة ، كالحمي القلاعية عند الأبقار والنيوكاسل عند الدواجن حالياً .

أنماط الخمج : Types of infection

يسبب الخمج أنماط مختلفة من المتعضيات المرضية ويسمى كل خمج باسم العامل المسبب له .

- الخمج الجرثومي والمسبب بالجرائيم .
- الخمج الريكتسي بجرائيم الريكتسيا .
- الخمج الحموي المسبب بالحماة .
- الخمج الفطري المسبب بالفطور المرضية .
- الخمج الطفيلي المسبب بالطفيليات .

وقد تكون هذه المسببات من منشأ خارجي Exogenous infection تدخل جسم الثوي مع الغذاء أو المياه الملوثة أو من منشأ داخلي Endogenous infection كالعصيات القولونية التي تنتقل من القناة الهضمية إلى الجهاز البولي مسببة اضطرابات مرضية وأعراض سريرية واضحة .

كما يكون الخمج ناتجاً عن عامل رئيسي كالإصابة بالعصيات السلية أو ثانوياً عندما ترافق العقديات عصيات السل في الرئة أو عندما ترافق الزوائف والعنقوديات المقيحة في الالتهابات الجلدية المقيحة وقد يكون الخمج مختلطاً نتيجة لإصابة الجسم بعدة أنماط من الجرائيم ، وقد يكون الخمج موضعياً في عضو من أعضاء الجسم كاللوزات ، الرئة ، الكبد ، الكلية ، العظام ، أو منتشرأ في كامل الجسم كالبروسيلة واليرسينية والمتدثرات وبريميات اليرقان النزفي .

توضع العامل الممرض (الخامج) في عضوية الثوي :

بعد أن تخترق العوامل الخامجة أنسجة الثوي وأغشيته المخاطية تأخذ التوضعات التالية :

تتكاثر في الخلايا وتعتبر طفيليات خلوية مجبرة مثل (الريكتسيات ، المتدثرات ، المفطورات ، الحمات) ولديها القدرة على مقاومة العوامل المناعية للخلايا وتتأثر ببعض العوامل المناعية وغير النوعية وبعض عوامل الخمج الممرضة الأخرى تتكاثر وتنتشر في سوائل الجسم مثل المكورات العنقودية والعقديات وتقاوم العوامل المناعية المتواجدة في سوائل الجسم وتسمى بالعضويات فوق الخلوية المجبرة ، وبعض الأحياء المجهرية تتكاثر داخل الخلايا وفي سوائل الجسم كالبروسيلات والباستوريالات والعصيات السلية التي تنتشر عن طريق الدم إلى الأعضاء الداخلية للجسم (كلية ، دماغ ، عظام) .

الفصل السابع

علاقة الأحياء المجهرية بالثوي

مقدمة :

يعيش قسم كبير من الجراثيم بشكل حر في الطبيعة على الفضلات الحيوانية والنباتية وتؤمن ما يلزمها من طاقة وغذاء لحفظ نوعها وبقائها من تفكيك هذه الفضلات لمكوناتها الأولية وتسمى بالجراثيم الرمية saprophytic كما تلعب دوراً حيوياً لكونها تخلص الطبيعة من فضلاتها وتؤمن لها ما يلزمها من فحم وآزوت .

كما لا يستطيع قسم آخر من الجراثيم العيش إلا مرتبطاً بأنسجة الأثوياء Hosts وتدعى بالجراثيم المتطفلة Parasitic B وحسب تطفلها تقسم إلى :

١ - جراثيم متعايشة Symbiotic B :

تشمل الجراثيم التي تفيد وتستفيد من المضيف ومنها الأمعائيات التي تقدم للمضيف مجموعة فيتامين B وفيتامين K وتحلل السيللوز الموجود في الأمعاء الذي يفيد المضيف وتؤمن ما يلزمها من طاقة من تحلل السيللوز .

٢ - جراثيم مطاعمة Commensal B :

هي جراثيم تعيش على الأنسجة والأغشية المخاطية للثوي دون أن تؤذيه كالمكورات الرئوية في الجهاز التنفسي والعصيات القولونية في الجهاز الهضمي إلا أن هذه الجراثيم تتحول إلى جراثيم ممرضة عند تغير الحالة المناعية للثوي وتسمى بالجراثيم الانتهازية Opportunistic B لأنها تنتهز الفرصة بتحولها إلى جراثيم ممرضة عند ضعف الحالة المناعية للثوي فعند التعرض للبرد وللمرض تتحول كل من المكورات الرئوية أو العصيات القولونية إلى جراثيم ممرضة .

٣- جراثيم ممرضة *Pathogenic B* :

وهي الجراثيم التي تدخل الجسم وتتطفل وتتكاثر على الأنسجة النوعية وتسبب اضطرابات مرضية واضحة على المضيف مسببة مرض انتاني وتكون اختيارية التطفل كالعنقوديات ، العقديات ، الزوائف الزنجارية أو إجبارية التطفل كالمثدرات - الريكتسيات - المفطورات - المكورات البنية - الحمات .
ويحدث المرض باليتين :

١- اختراق الجراثيم لأنسجة المضيف والتكاثر فيه (الفوعة) .

٢- إنتاج الذيفانات .

٣- باختراق الجراثيم لأنسجة المضيف والتكاثر فيه وإنتاج الذيفانات .

الفوعة الجرثومية *Virulence* :

هي قدرة الجرثوم على الغزو والتكاثر والانتشار في جسم الثوي المضيف وإحداث المرض ، وهي تتفاعل بين خواص العامل المسبب ووسائل الجسم الدفاعية ، لذلك نجد اختلافاً واضحاً في شدة الفوعة بين أنماط الجراثيم المختلفة ، كما نجد هذا الاختلاف في النوع الجرثومي نفسه مثل جراثيم البروسيل وجراثيم الباستوريل التي تتفاوت فوعة كل منهما بين شديدة ومتوسطة وضعيفة حسب العترة المسببة للمرض ، لهذا ترتبط الفوعة بخواص الجرثوم وخواص المضيف .

عوامل الفوعة :

أ- خواص جدار الخلية الجرثومية :

١- الأشعار *Pili* :

التي تغطي جدار الخلية الجرثومية تثبت الجرثوم بجدار الخلايا المضيضة كما في المكورات البنية والعصيات القولونية والضمات والسالمونيلات والزوائف الزنجارية .

٢- المحفظة Capsule :

تعيق المحفظة التي تحيط الخلية الجرثومية عملية البلعمة مما يساعد في زيادة الفوعة كما في المكورات البنية السحائية والمكورات الرئوية والعصوية الجرثومية ، كما تحاط عصيات السل بمحفظة من مواد شمعية وشحمية تحميها من تأثير الصادات الحيوية وعملية البلعمة .

٣- جدار الخلية الجرثومية :

جدار الخلية الجرثومية يحميها من تأثير الأشعة الشمسية والتأثيرات الكيميائية المختلفة والعوامل الفيزيائية (كالبرودة والحرارة وتغيرات PH البهاء) كما يحميها داخل جسم المضيف من عملية البلعمة كما يفرز جدار الخلية الجرثومية البروتين M في العقديات المقيحة والبروتين V و W من جدار اليرسينيات الطاعونية والبروتين A في العنقوديات وهذه البروتينات تعيق عملية البلعمة وتزيد من فعل الفوعة . والمستضد (VI) الفوعي في عصيات السالمونيلا التيفية يؤخر عملية البلعمة ويزيد فوعتها .

ب- إفراز الإنظيمات :

- الكولاجيناز : توجد مادة الكولاجين في الألياف العضلية والكولاجيناز يفكها مما يساعد في انتشار الجرثوم في الخلايا العضلية .

- الهيالورونيداز : حمض الهيالورونيك يربط خلايا الأنسجة الضامة والهيلورونيداز يفكك هذا الحمض ويساعد في انتشار الجرثوم في الأنسج الضامة ويفرزها العديد من الجراثيم مثل العنقوديات والعقديات والزائا الزنجارية والمطثيات المحللة للنسج Clostridium histolyticum والمطثياد الحاطمة Clostridium perfringens .

المخثرة Coagulase : تفرزها بعض العنقوديات التي تحول مولد الليفين إلى ليفين يحيط بالخلية الجرثومية يحميها من الوسائل الدفاعية للجسم المضيف والصادات .

- الكيناز *Kinase* : تفرز بعض الجراثيم كالعقديات المقيحة والعنقوديات المذهبة حالة ليفين في النسيج Staphylokinase-Streptokinase تسمى أضداد حالة الليفين . Antistreptokinase (ASK) تساعد في انتشار الجرثوم في النسيج وقد تسبب تشكل صمامات في الأوردة الدموية مما يؤدي إلى مضاعفات شديدة
ج- نواتج الاستقلاب الجرثومي :

تستقلب بعض الجراثيم الغلوكوز وتطلق منه الغاز مما يسبب تفكك الخلايا العضلية وانتشار الجرثوم في خلايا المضيف وهذا ما يحدث في خمج القولونيات والسالمونيلا . والمطثيات الحاطمة *Clostridium perfringens* كما تفرز بعض الجراثيم خميرة ديكار بوكسيلاز التي تفرزها السالمونيلا والمستدميات تفكك الحموض الأمينية إلى نيفانات أمينية كما أن إفراز الهستامين من الكريات البيض والأستيل كولين يزيد من القدرة الإراضية للجرثوم ، كما أن الانحلال الذاتي للجراثيم يحرر بروتينات نووية في الجسم يزيد من فوعتها .

العوامل الخاصة بالثوي :

هذه العوامل متعلقة بالنوع الحيواني والعرق والعمر والحالة الفيزيولوجية للثوي .
النوع : تختلف فوعة الجرثوم باختلاف جسم الثوي ، فالجرذان حساسة لعصيات الطاعون وغير حساسة للعصوية الجمرية، والخاروف الإفريقي أكثر مقاومة للعصوية الجمرية *Anthrax* من الخروف الأوربي ، وعصيات البورديتيلات الشاهوقية والمكورات البنية تصيب الإنسان ولا تصيب الحيوان ، وتختلف شدة الإصابة بالهيفة من بلد مستوطن فيه المرض إلى بلد نادر الحدوث فيه هذا المرض .

العرق : العرق الأسود أكثر حساسية لمرض السل وأكثر مقاومة لمرض الملاريا من العرق الأبيض والعرق الأبيض أكثر استعداداً للإصابة بالحمى القرمزية والأسماك لا تصاب بالكرزاز .

العمر : الأصغر سناً والأكبر سناً أكثر استعداداً للمرض من متوسطي العمر .

الحالة الفيزيولوجية للجسم :

سوء التغذية - البرد - التعب والإرهاك - الحرارة وكذلك وضعيفي
المناعة بسبب قصور (رئوي - كلوي - سرطانات - أورام) لديهم استعداد أكبر
للإصابة بمسببات العدوى .

طريقة دخول الجرثوم :

إن عصيات السالمونيلا المسببة لإسهالات الجهاز الهضمي ليس لها تأثير
إمراضي فيما لو حقنت في العقد المساريقية لأن تأثيرها الإمراضي يبدأ بالعدوى
عن طريق الفم إلى القناة المعوية ثم تنتقل إلى العقد المساريقية حيث تتحلل وتبدأ
بتحرير ذيفاناتها وإنظيمات الفوعية .

وكذلك حقن العنقوديات في وريد الأرنب له تأثير إمراضي أكبر بكثير
من الحقن تحت الجلد .

تحديد فوعة الجرثوم كميًا :

باعتبار أن تأثير الجرثيم نوعي بحسب الحيوانات المخموجة ، فيمكن أن
نعطي الفوعة تعبيراً عن مقدار كمي للإمراضية يحدد بعدد المتعضيات اللازمة
لإحداث المرض .

المقدار الأصغري المميت من الجرثيم :

Dose Minimal mortal (D.M.M) :

لكامل حيوانات التجربة المحقونة Dose total 50 (DL 50) مقدار
الجرثيم الذي يميت ٥٠% من حيوانات التجربة .

Dose infection 50 (D-I50) المقدار الأصغري لإحداث المرض عند

نصف الحيوانات المحقونة وبتعبير آخر أقل كمية من معلق جرثومي في محلول
ملحي معقم يمكن أن يقتل سمور هندي وزن (٢٥٠-٣٥٠ غ) خلال أربعة أيام .

العوامل التي تؤثر على الفوعة :

تعتبر الفوعة قابلة للتغير زيادة ونقصاناً .

-زيادة الفوعة :

قد يحتفظ بالجراثيم في المخابر لفترات طويلة وبغرض إعادة فوعتها نلجأ إلى :

- ١- زرع الجراثيم على منابت نوعية غنية بالدم أو بالمصل .
- ٢- بإمرار الجراثيم المتكرر في حيوانات التجارب النوعية والحساسة للجرثوم .

- طرق إضعاف الفوعة الجرثومية :

تستخدم هذه الطرق لتحضير اللقاحات والمصول لتأمين مناعة قوية ضد

سببات المرض وأهم هذه الطرق :

- ١- استنبات الجراثيم في منابت فقيرة بالمواد الغذائية .
- ٢- استنبات الجراثيم في منابت فقيرة وحاوية لمواد مانعة لنموها .
- ٣- استنبات الجراثيم في درجة حرارة أعلى من الدرجة المثالية لنموها .
- ٤- تسخين العترات الجرثومية لفترات محدودة أقل من الدرجة المميتة .
- ٥- حقن الجراثيم أو الحمات المتكرر في حيوانات غير حساسة لها حتى تفقد ضراوتها .

حفظ الفوعة :

تستطيع الجراثيم المتبوسة الاحتفاظ بفوعتها عن طريق التبوغ في الظروف غير المناسبة لحياتها . ويساعد في ذلك زرعها على أوساط غذائية نوعية مزودة بمواد النمو كالدم أو المصل أو سائل الاستسقاء في حرارة المخبر وبدون تعرضها للأشعة والضوء ، أما الجراثيم غير المتبوعة فيمكن حفظ فوعتها بالدرجة (-٧٠ م) كما يمكن اللجوء إلى عملية التجفيد Lyophilisation إذ يتم تعرض المزارع الجرثومية إلى درجات حرارة منخفضة جداً ثم تجفيفها في الخلاء على شكل حبابات توضع في أمبولات زجاجية يمكن ختمها إلى حين الاستعمال .

الفصل الثامن الذيفانات الجرثومية

Bacterial toxins

تعتبر الذيفانات الجرثومية الآلية الثانية التي تسبب الخمج عند الثوي وهي مواد كيميائية سمية لها تأثير المستضد وتأثير نوعي على أنسجة الثوي وقد أمكن تصنيفها إلى ذيفانات خارجية Exotoxins تفرز إلى وسط الزرع وذيفانات داخلية Endotoxins تبقى مرتبطة بجسم الجرثوم يمكن الحصول عليها بعد موت الجرثوم .

الذيفانات الخارجية Exotoxins :

تفرزها الجراثيم ايجابية الغرام كالعقديات (A) والعنقوديات المقيحة والوتدييات الخناقية والمطثيات الحاطمة والكزازية والوشيقية كما تفرزها بعض الجراثيم سالبية الغرام كاليرسينيات والبورديتيلات والشيغللات . والذيفانات الخارجية أمكن استخلاصها بالترشيح أو التنقيط من مزارع استنبات الجراثيم وتبين بالطرق المخبرية أنها تتركب من عديد الببتيدات المتجانسة وأن هذا التركيب يتجزأ إلى جزئين جزء مسؤول عن السمية وجزء مسؤول عن توليد الضد والذيفانات الخارجية ذات فاعلية شديدة وقدرة سمية عالية وتقدر جرعتها السمية بين $1/100000000$ - $1/10000$ وإن أقل من ($1 \mu g$) من ذيفان الكزاز يعتبر جرعة مميتة للإنسان ، ويسبب حقن هذه الرشاحة فقط نفس الأعراض المرضية التي يسببها الجرثوم في الثوي . وبعض الذيفانات الخارجية لا يمكن الحصول عليها إلا بعد موت الخلية الجرثومية أو انحلالها كما هو عند اليرسينيات والشيغللات والبورديتيلات وكذلك عند الكثير من المطثيات الحاطمة والكزازية والوشيقية .

والذيفانات الخارجية تتخرب بالحرارة بدرجة ٦٠م وتخرب بالمواد المؤكسدة ويمكن تعطيلها بالفورمالين والحرارة أو بهيدروكسيد الألمنيوم وتحضير ذيفانات معطلة (لا توكسينات) منها دون أن تفقد قدرتها المستضدية .

وتسمى ذوفان أو ذيفان لاسمي (Toxoid) وتتميز بفعاليتها العالية وتكسب العضوية مناعة أقوى بتكوين مستودع في مكان الحقن من المستضدات يجري امتصاصه في الجسم ببطء يؤمن مناعة للثوي من ستة أشهر إلى خمس سنوات ، كما يمكن تحضير مصول مناعية تسمى بالترياق Antitoxin لديها القدرة على إبطال تأثير السم في الجسم ، وهذه المصول تحضر بحقن الحيوانات (أبقار ، خيول ، إنسان مسبق الإصابة) بمستضدات ذات جرعات خفيفة ثم الحصول على مصولها الغنية بالأضداد النوعية لتستخدم في الحالات المستعجلة بهدف علاج أمراض معينة سارية أو غير سارية . حيث تحقن في العضل ويستمر تأثيرها من أسبوعين إلى أربعة أسابيع .
وآلية هذه الذيفانات مختلفة حسب نوع الذيفان .

أنظيم الاليسيناز Toxina : تفرزه المطثيات الحاطمة يخرب الجدار الخلوي لكريات الدم الحمراء ويسبب انحلالها .

ذيفان الكزاز Tetanus تفرزه المطثية الكزازية Cl. Tetanus ويسبب تنخر الأنسجة وهو ذيفان عصبي Neurotoxin يمنع نقل الغليسين في السيالة العصبية مما يسبب تقلص العضلات والموت .

ذيفان المطثية الوشيقية Clostridium Botulinum :

وهو سم عصبي Neurotoxin يمنع إفراز الأستيل كولين في التشابكات العصبية مما يؤدي إلى الشلل ، وذيفان الكزاز وذيفان المطثية الوشيقية هما من أكثر الذيفانات سمية .

ذيفان الودية الخناقية Corynbacterium Diphtheriae :

يمنع تصنيع أنظيم السيتوكروم B وبالتالي اصطناع البروتينات مما يسبب توقف تنفس الخلايا في الجهاز التنفسي .

- ذيفان العنقوديات Staphylococcus يسبب تتخر في الأنسجة .
 - ذيفان العقديات المقيحة (A) يسبب الطفح المحمر للحمي القرمزية .
- ويمكن للجرثوم الواحد أن ينتج ذيفانات متعددة مثل العصيات الحاطمة
- . Cl. Perfringens

الذيفانات الداخلية Endotoxins :

تفرز الذيفانات الداخلية من الجراثيم سلبية الغرام (القولونيات ، الشغليات ، السالمونيلا ، البرسينيات) وهي تشكل جزءاً من جدار الخلية الجرثومية ويمكن استخلاص هذه الذيفانات بالطرق الكيميائية أو الفيزيائية ، وهي تتكون من مواد سكرية ودسمة وبروتينية ولا يمكن الحصول على هذه الذيفانات من المزرعة إلا بعد موت الخلايا الجرثومية أو انحلالها ، وهي ذيفانات مقاومة للحرارة والكحولات ، ولا يمكن تعطيلها بالفورمالين أو تحضير لقاحات منها وتأثيرها السمي ضعيف بالمقارنة مع تأثير ذيفانات الجراثيم الخارجية ، ويتراوح مقدار الكمية اللازمة لقتل حيوانات المخبر منها بين 1/10-1/100 إلا أنها قادرة على توليد الأضداد داخل جسم الثوي بحيث تولد نوبات متكررة من التسممات وتؤدي إلى ارتفاع درجة الحرارة وصدمة .

وبينت التجارب أن الجزء السكري من الذيفان مسؤول عن نوعية المستضد والجزء البروتيني مسؤول عن توليد الضد والجزء الدسم مسؤول عن السمية وباستخلاص الجزء الدسم وحقق كمية قليلة من هذا الجزء في الوريد أدى إلى موت عدد كبير من البالعات الكبيرة مع ارتفاع درجة حرارة الجسم بسبب إطلاق الانترلوكين -1 الذي يؤثر في مركز تنظيم الحرارة ، مع تغير الضغط وسوء تروية للأعضاء في الجسم بسبب توسع الأوعية الدموية الناتج عن إفراز البراديكينين مما يسبب الصدمة والموت مع نزيف معوي وإسهالات هضمية .

وهذا ما يفسر عن المصابين بانتان الدم بالجراثيم سالبة الغرام ، حدوث ارتفاع حرارة وأنزفة هضمية وضعف في ضربات القلب بسبب استخدام الصادات الحيوية بكميات كبيرة للتخلص من الجرثوم مما يسبب انحلال كميات كبيرة من

الجراثيم وتحرر كميات كبيرة من سمومها في العضوية والجدول التالي رقم (٤) .
يبين الفرق بين الذيفانات الداخلية والخارجية .

الذيفانات الداخلية	الذيفانات الخارجية	
جراثيم سلبية الغرام	جراثيم ايجابية وسلبية الغرام	المصدر
مواد سكرية ودسمة وبروتينية	مواد بروتينية	البنية
لا تنتشر في الوسط ولا يتحرر إلا بعد موت الخلية	تنتشر في الوسط	الانتشار
ثابتة بالحرارة	تتخرب بالحرارة	الحرارة
ضعيفة التأثير وتأثيرها ١/١٠-١/١٠٠	شديدة التأثير وتأثيرها ١/١٠٠٠٠٠٠	السمية
لا نوعي	تأثيرها نوعي	التأثير
لا يمكن تشكيل ذيفانات منها	ذيفانات معطلة بالفورمالين	اللقاحات
لا تتحلل بتأثير أنظيمات البروتينات	تتحلل بتأثير أنظيمات البروتينات	الإنظيمات
لا يمكن تحضير ترياق منها	يمكن تحضير ترياق منها ومعالجتها	الترياق

الجدول رقم (٤) : يبين الفرق بين الذيفانات الداخلية والخارجية .

أشكال الأمراض الخمجية :

تختلف أشكال الأمراض الخمجية باختلاف العامل الخامج وهي :

- **أخماج فوعية :**

تنتشر الجراثيم الممرضة في الأنسجة والدم مسببة بؤر التهابية عديدة في

كامل العضوية كما يحدث عند الإصابة بالجراثيم المقيحة Pyogenic .

- أخماج سمية :

تبقى الجراثيم الممرضة في مكان دخولها وتنتشر سموها مع الدم في كامل العضوية كما يحدث بالإصابة بجراثيم الكزاز والوشيقية أو الخناقية .

- أخماج فرعية سمية :

تنتشر الجراثيم في كامل العضوية وتفرز سموها مع الدم كالمطثيات الحالة للنسج والمطثيات الحاطمة والمطثية العفنة .

تحديد العامل المسبب :

وجد العالم الألماني روبرت كوخ بعد عزل الجراثيم من الحيوانات النافقة عدداً كبيراً من الجراثيم المعزولة الممرضة وغير الممرضة من النبيت الطبيعي ولتحديد العامل المسبب لجأ روبرت كوخ إلى وضع فرضياته عام ١٨٧٧ سميت بفرضيات كوخ Kochs Postulates بموجبها يتم تحديد العامل المسبب في الأوبئة الخمجية إذا توفرت فيها الشروط التالية :

١- يجب عزل المتعضية الممرضة من جميع الحيوانات التي تبدي نفس الأعراض السريرية والتشريحية .

٢- يجب زرع وعزل نفس المتعضية الممرضة من جميع الحيوانات ذات الأعراض السريرية والتشريحية المتشابهة .

٣- يجب أن تسبب المتعضيات المعزولة نفس الأعراض المرضية والتشريحية عند حقنها في حيوانات التجربة .

ويضاف إلى هذه الفرضيات أنه يمكن كشف المتعضيات المرضية بالاختبارات المصلية والبيوكيميائية وكما أنه يمكن تحضير لقاح لهذه المتعضيات الممرضة .

الذيفان اللاسيمي (الذوفان) Toxoid :

هو ذيفان خارجي معطل بالفورمالين ٠,٣% دون أن يفقد قدرته على توليد الأجسام المضادة في الجسم . ويعطل فعل المتعضيات ، ويسبب مناعة قوية

للجسم تستمر لفترات طويلة ويستعمل ذيفان الكزاز وذيفان الخناق اللاسمية لمنع الأطفال .

الترياق Antitoxin :

هو مصل غني بأضداد الذيفان الخارجي ، يتم الحصول عليه بتمنيع الحيوانات (الخيول ، الأبقار) بجرعات صغيرة تولد أضداداً للذيفان بأعداد هائلة، بحيث يعطى للعضوية فيسبب لديها مناعة آنية سريعة لفترة قصيرة تستغرق أربعة أسابيع إلى شهرين تستخدم في حالة الكزاز والتسمم الوشقي .

الفصل التاسع النبيت الطبيعي Normal Flora

اهتم الباحثون بدراسة النبيت الطبيعي عند كافة الأحياء وبخاصة عند الإنسان ، ويطلق تعبير (نبيت طبيعي ، فلورا طبيعية) على مجموعة متنوعة من الجراثيم والخلايا الفطرية التي تعيش في أماكن متعددة من الجسم وعلى سطح الجلد دون أن تسبب أذية مرضية للثوي ولا يشمل هذا التعبير الطفيليات والخلايا الحموية بل على العكس فوجودها في جسم الثوي يشير إلى حالة مرضية . والنبيت الطبيعي يتألف من مجموعة متنوعة من الجراثيم والخلايا الفطرية تختلف كماً ونوعاً حسب توضعها في الجسم ، ويتوضع الجزء الأعظمي منها في الجهاز الهضمي ، والنبيت الطبيعي تدخل الجسم مع الماء والغذاء والهواء بالاحتكاك مع الوسط المحيط خلال الساعات الأولى من الولادة (أثناء المرور من المجرى التناسلي ، وأثناء الرضاعة من ثدي الأم) وبالرغم من وجودها داخل الجسم ، فإن الأعضاء الداخلية تبقى عقيمة وخالية من النبيت الطبيعي كالقلب والدم والجهاز العصبي والجزء السفلي من القصبات والأسناخ الرئوية والكبد والطحال والكلية والمثانة .

ويلعب النبيت الطبيعي دوراً حيوياً هاماً داخل الجسم وأهم وظائفها :

وظيفة غذائية : فالعصيات القولونية المعوية تساعد في تصنيع فيتامين K وعدداً من فيتامين B وتساعد في تحلل الأغذية وتسهل عملية امتصاصها .

وظيفة دفاعية : فالجراثيم الموجودة في البلعوم مثل العقديات المخضرة وأنماط النيسيريا والعنقوديات البشرية غير الممرضة تمنع نمو العقديات المقيحة والنيسيريات السحائية والعنقوديات الذهبية الممرضة .

وعند استخدام الصادات الحيوية وتغير الحالة المناعية ونتيجة للإنهاك والتعب والبرد فإن جراثيم النبيت الطبيعي تتحول إلى جراثيم مرضية ويصاب الجسم بالعوز الفيتاميني وعسر الهضم نتيجة لاستخدام الصادات الحيوية .

وتسمى بالجراثيم الانتهازية Opportunistic ، لأنها تنتهز الفرصة وتتحول إلى جراثيم ممرضة وكذلك عند انتقال هذه الجراثيم من القناة المعوية إلى جهاز الدوران كما في العقديات البرازية فقد تسبب التهاب الشغاف أو التهاب الجهاز البولي وكذلك عند انتقال الأمعاء فإن القولونيات قد تسبب التهاب الزائدة الدودية أو التهاب الجهاز البولي إذا وقعت في جهاز الدوران ، والأمثلة كثيرة في هذا المجال والجدول التالي يبين توضع النبيت الطبيعي في أنسجة الجسم .

جدول (٥) : نماذج من النبيت الطبيعي المتواجد في أعضاء الإنسان .

المكان	الجراثيم
الجلد	مكورات عنقودية ذهبية - بشروية - مكورات عقدية - مكورات بيتيدية - عقديات منوعة - عصيات وتدية - زوائف - الوتديات وأشباه الوتديات - خمائر مثل المبيضات البيض - البويغاء البيضوية
الأنف	مكورات عنقودية ذهبية - بشروية - بنية - مكورات عقدية وتديات وأشباه الوتديات - مستدميات
الفم واللوحه السنية و البلعوم	مكورات عنقودية ذهبية - بشروية - بنية - مكورات عقدية - المخضرة - الطافرة - منوعة - أشباه الوتديات - المفطورات ، مستندميات ، الشعيات ، لولبيات سنية ، عصيات لاجيهوائية - عصيات لبنية - خمائر - مبيضات البيض
الكولون	العصوانيات الهشة - القولونيات - عصيات حيهوائية سلبية الغرام مثل سالمونيلا - كليسيلا - زوائف زرق - المطثيات وأهمها المطثية الحاطمة Clostridium Perfringens - الجراثيم المشطورة - الجراثيم السوية - العصيات المغزلية - العصيات الليزنية - خمائر المبيضات البيض - العقديات البرازية والعقديات الهضموية اللاحيهوائية
المهبل	مكورات عقدية منوعة - مكورات عقدية لاجيهوائية - عصيات سلبية الغرام - عصوانيات هشة - أشباه عصيات لبنية - أشباه الوتديات - إنظيمات مبيضات البيض .
الإحليل	العنقوديات البشروية - عقديات منوعة - أشباه وتديات - عصيات سلبية الغرام .

الباب الثاني
علم المناعة

Immunology

الدكتور عزام الكردي
الدكتور أنور العمر



الفصل العاشر

الخصائص العامة للمناعة

- تعريف المناعة وخصائصها العامة :

لظهور علم المناعة علاقة وثيقة بظاهرة تفشي العديد من الأمراض السارية. فقد عرف الشرق منذ أقدم العصور أن بعض الأشخاص لا يصابون بالمرض أثناء حدوث جائحة الطاعون والجذري وغيرها. وأن الذين أصيبوا ببعض الأمراض وبقوا على قيد الحياة لا يصابون بالمرض ثانية. هذا وقد سميت مقاومة الأمراض الخمجية باسم المناعة Immunity .

تعرف المناعة بأنها مجموعة من الآليات البيولوجية التي تؤمن للجسم حماية نفسه، وذلك بالتخلص من الأجسام الغريبة والعوامل الممرضة التي قد يتعرض لها.

أما من الناحية الطبية فتعرف المناعة بأنها مقاومة الجسم للحمات والجراثيم والذيفانات وغيرها من المواد الغريبة عنه.

يهتم علم المناعة بدراسة استجابة العائل لفاذ المواد الغريبة في النسيج وكذلك بالوسائل التي يلجأ إليها الجسم في محاولته للتخلص من تلك المواد، وحماية نفسه من التعرض لها ثانية.

إن بعض وسائل أو آليات المقاومة هي اليات مبكرة وعامة مثل: الجلد، الأغشية المخاطية ، الإنظيمات الهضمية ، والجراثيم الطبيعية في الجسم ، والالتهاب، ومبيدات الجراثيم في المصل ، الأنترفيرون، والآلية الدفاعية الهامة ألا وهي عملية البلعمة، التي تؤدي في المخلوقات الدنيا وظيفة هضمية دفاعية ، أما في الحيوانات الراقية فقد تخصصت خلايا الدم والنسيج الليمفاوي بالقيام بوظيفة البلعمة .

ومع أن البلعمة هي تفاعل مناعي عام وغير نوعي لحماية الجسم من الجراثيم والمواد الضارة الغريبة ، غير أنه توجد علاقة أكيدة بينها وبين الآليات

النوعية للمناعة التي تنشأ في الحيوانات الراقية مثل: الخلايا الليمفاوية التائية T والبائية B والتي تسهم في التعرف على الأجسام الغريبة ، وإنتاج أصناف الغلوبولينات المناعية النوعية . وهكذا يمكن تقسيم الآليات المسؤولة عن تشكيل المناعة إلى آليات عامة غير نوعية، وآليات نوعية مع وجود تأثير متبادل بينهما. لقد انصب الاهتمام الأكبر للدراسات المناعية المبكرة على بحث جوانب العلاقة بين الاستجابة المناعية وبين المقاومة للعدوى، وتبين أن بعض الاستجابات المناعية مفيدة للجسم وتؤمن له الحماية ، وبعضها الآخر استجابات ضارة تسبب حالات فرط التحسس أو تسبب أمراض المناعة الذاتية نتيجة الاستجابة للمستضدات الذاتية.

أنماط المناعة :

تقسم المناعة إلى نوعين :

- مناعة طبيعية Natural Immunity .
- مناعة مكتسبة Acquired Immunity .

- المناعة الطبيعية :

يعد هذا النوع من المناعة الطبيعية صفة ثابتة و متوارثة لكل نوع من الحيوانات أو ضمن النوع الواحد، وبالتالي تقسم هذه المناعة إلى عدة أنماط هي:

أ- مناعة النوع Species Immunity :

هناك صفات مناعية مميزة لكل نوع من الحيوانات ضد انماط معينة من مسببات الأمراض الحموية أو الجرثومية لا يصاب بها طبيعياً أبداً مهما كانت درجة فوعة العامل المسبب للمرض. فمثلاً الإنسان لا يصاب بمرض الطاعون البقري، والخيول لا تصاب بمرض جنون البقر وكذلك لا تصاب الأغنام بمرض النيوكاسل .

ب- مناعة العرق :

تختلف درجة المناعة من عرق إلى آخر وكذلك تختلف ضمن النوع الواحد حسب السلالة ، فمثلاً يعد الزوج أقل مقاومة للسل من البيض ، وبالعكس

يعد أطفال العرق الأبيض أكثر حساسية للإصابة بحمة شلل الأطفال ، وأن الأغنام الجزائرية تعد مقاومة للإصابة بمرض العنقودية الخبيثة.

ج- مناعة فردية :

كثيرا ما تلاحظ اختلافات في المناعة بين الأفراد ضمن العائلة الواحدة، فهناك بعض الأفراد يمتازون بمقاومة أو بمناعة خاصة للإصابة بالأمراض أكثر من باقي أفراد العائلة، وتعد هذه المناعة نسبية إلى حد ما، وترتبط بعدة عوامل مختلفة منها السن والتغذية وغيرها .

د- مناعة الأنسجة :

هناك أنسجة لا تتأثر بأنماط معينة من السموم أو الحمات بعكس أنسجة أخرى تكون أكثر حساسية. فعلى سبيل المثال لا تتأثر الأنسجة العصبية بحمة الجدري بينما تتأثر به الخلايا الظهارية.

- المناعة المكتسبة :

وهي المناعة التي تتشكل أثناء فترة حياة الإنسان أو الحيوان، ضد مسببات الأمراض الخمجية التي قد يصاب بها، وتتميز بنوعيتها العالية ضد الحمات والجراثيم الممرضة، نتيجة تكوين أجسام مضادة نوعية وبكميات كبيرة، تهاجم العامل المسبب للمرض نفسه الذي أصيب ، أو تخرض الجسم به في مرحلة سابقة. وتقسم المناعة المكتسبة إلى :

- مناعة فاعلة Active Immunity .

- مناعة منفعة Passive Immunity .

- المناعة الفاعلة :

وهي المناعة التي يقوم فيها الجسم بدور إيجابي وفعال في تكوين الأضداد النوعية ضد الحمات أو الجراثيم أو الديدان أو الأمراض التي تم الشفاء منها أو اللقاحات المحقونة بأنماطها، حيث تقوم بتنبيه الجهاز المناعي للجسم لتكوين الأضداد النوعية ضد المسبب الغازي ، وتظهر في الدم بعد فترة زمنية معينة.

وتقوم هذه الأضداد النوعية بدور في حماية الجسم، وتبقى فيه لمدة تتراوح من ستة أشهر وحتى مدى الحياة . وتقسم هذه المناعة الفاعلة إلى :

- مناعة فاعلة بعد العدوى :

والتي تنشأ بعد العدوى نتيجة للإصابة ببعض الأمراض الخمجية كما في حال الإصابة بمرض الجدري أو بمرض خناق الخيل أو بمرض الأنفلونزا، وعادة ما تكون المناعة المتشكلة قوية قد تستمر مدى الحياة كما هو الحال بعد الإصابة بمرض الجدري والحصبة .

- مناعة فاعلة بعد التلقيح :

هذه المناعة تنشأ في الجسم بعد حقن اللقاحات ، مما يحرض الجهاز المناعي فيه على إنتاج أضداد نوعية ضد المستضدات المستخدمة في اللقاح. هذا يؤمن هذه الأضداد النوعية المتشكلة في الجسم الحماية له ضد المرض نفسه فترة معينة بعد التلقيح تتراوح من عدة شهور إلى عدة سنوات وذلك حسب نوع المرض ونوعية اللقاح المستخدم .

وقد وجد أن تكرار حقن اللقاحات يزيد من فترة المناعة وشدها وذلك نتيجة لزيادة كفاءة الجسم في تكوين الأضداد النوعية .

- المناعة المنفصلة :

تعرف المناعة المنفصلة بأنها المناعة التي لا يقوم فيها الجسم بأي دور في تكوين الأضداد النوعية، إذ إن هذه الأضداد يتلقاها الجسم طبيعياً أو بحقن أمصال وقائية جاهزة . وتمتاز هذه المناعة المنفصلة بأنها تحدث مناعة وحماية فورية للحيوانات المحقونة وتستمر في الجسم لمدة ثلاثة إلى أربعة أسابيع لا أكثر، وهي تستخدم بوصفها طريقة وقائية سريعة أو علاجية في حالات الأوبئة أو الجروح كما هو الحال عند إعطاء المصل الواقي بحال الإصابة بمرض الكزاز على سبيل المثال .

تقسم المناعة المنفعلة إلى :

- مناعة منفعلة طبيعية : ويتميز هذا النوع من المناعة بانتقال الأضداد النوعية من الأم إلى الجنين بصورة طبيعية حيث تعطيه مناعة لفترة محدودة تتراوح ما بين ٣-٦ أشهر، حيث تختلف طرق انتقال هذه الأضداد من الأم إلى الجنين حسب نوع الحيوان :

أ- عن طريق المشيمة كما هي الحال عند الأرانب والفئران، حيث يسمح الاتصال بين المشيمة والرحم بانتقال الأضداد إلى الجنين .

ب- عن طريق اللبأ أو السرسوب : حيث إن تحصين الأم الحامل في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل بلقاحات ضد الأمراض الخمجية يؤدي إلى أن تتلقى الحيوانات الرضاعة للأبقار والأغنام وغيرها، الأضداد النوعية من أمهاتها خصوصا في الساعات الأولى لولادتها عند تناولها اللبأ كما هو الحال عند التلقيح ضد مرض الطاعون البقري وغيره .

ج- عن طريق البيض في الدواجن : حيث إن تلقيح أمات الدواجن ضد بعض الأمراض ، وخصوصا مرض النيوكاسل ومرض ماريك وغيرها من الأمراض ، يؤدي إلى انتقال الأضداد النوعية ضد الأمراض من الأم إلى الأبناء عن طريق البيض، وهذا ما يعرف بالمناعة الأمومية لفراخ الدواجن والتي تؤمن الحماية للصوص من عمر ١-٢١ يوماً تقريبا.



الفصل الحادي عشر آلية المقاومة غير النوعية

١- الموانع الطبيعية للجسم :

يمتلك الجسم موانع طبيعية متعددة تحميه من أي غزو جرثومي سواء كانت الجراثيم ممرضة أم غير ممرضة، أو من امتصاص سمومها خلال أنسجته أو سوائله ضمن الظروف الاعتيادية والطبيعية للجسم . وأهم هذه الموانع :

آ- الجلد :

يعد الجلد السليم الخالي من الجروح المرئية عائقا يمنع نفوذ الكثير من الجراثيم إلى الجسم. ويتميز بقدرته على حماية الجسم وتحمله لكافة الظروف الخارجية، ويرجع الفضل في ذلك لأسباب عدة منها وجود طبقة البشرة العليا المتقرنة للجلد، وفي نفس الوقت إفرازات الغدد العرقية بما تحويه من مواد قاتلة للجراثيم ومن إفرازات حامضية تؤمن للجلد درجة من البهاء $pH = 5-6$.

كل هذه العوامل تساعد على قتل الجراثيم والقضاء عليها ومنع دخولها إلى الجسم عبر الجلد. فمثلا تموت الجراثيم السلبية الغرام مثل الإشريكية والسالمونيلة على سطح جلد الإنسان خلال ١٠-١٥ دقيقة، كما تموت الجراثيم الإيجابية الغرام الممرضة مثل العنقودية والسبحية، غير أن فترة مقاومتها أطول. إلا أن تلك العوامل لا تمنع جراثيم النبيت الطبيعي غير الممرض من العيش على الجلد .

ب- الأغشية المخاطية :

من المعروف بأن الأغشية المخاطية والتي تبطن أجهزة الجسم المختلفة مثل الجهاز الهضمي والبولي والتناسلي، وظيفتها الأساسية حماية تلك الأجهزة من كل المواد المؤذية لها .

إن خلايا الغشاء المخاطي تفرز مخاطاً لزج القوام يعد بحد ذاته مصيدة للجراثيم والمواد الغريبة التي تلتصق بالمخاط ، ثم يطردها ثانية بواسطة الخلايا المبطنة المسوطة وبالتالي يتم التخلص من الأجسام الغريبة .

ج- الجهاز الهضمي :

يوجد على طول الجهاز الهضمي موانع متعددة إضافة إلى الأغشية المخاطية التي سبق ذكرها والتي لكل منها وظيفتها ودورها الخاص في حماية الجسم ونذكر منها :

- اللعاب : يرجع تأثير اللعاب في حماية الجسم إلى درجة قلوئته ووجود العديد من الإنزيمات والمواد القاتلة للجراثيم وأهمها الخميرة المحللة والتي تعرف بالليزوزيم Lysozeme وهي توجد بكميات كبيرة في اللعاب وفي بعض السوائل الأخرى للجسم، إذ أنها تؤدي دوراً في تحلل الجراثيم وإذابة جدار خليةها، ويعد تأثيرها أشد على الجراثيم الإيجابية الغرام منها على الجراثيم السلبية الغرام .
- العصارات المعدية المعوية : نتيجة لارتفاع درجة الحموضة في المعدة بسبب وجود حمض كلور الماء المعروف بتأثيره المميت في كل أنماط الجراثيم، فإن درجة الحموضة تعطي حماية للمعدة من المسببات المرضية . أما العصارة المعوية والمرارة فإنها تحمي الأمعاء من بعض الجراثيم المرضية وخصوصاً تلك التي تتأثر بأملاح المرارة .

د- الجهاز التنفسي :

إن التركيب التشريحي للأنف والحنجرة ونوعية الخلايا الظهارية المسوطة التي تغطي الجهاز التنفسي العلوي تساعد في منع المواد الغريبة والجراثيم من الدخول إلى هذا الجهاز أثناء عملية الشهيق من الجو المحيط وبذلك يمكن للجسم التخلص من معظم الجراثيم المرضية.

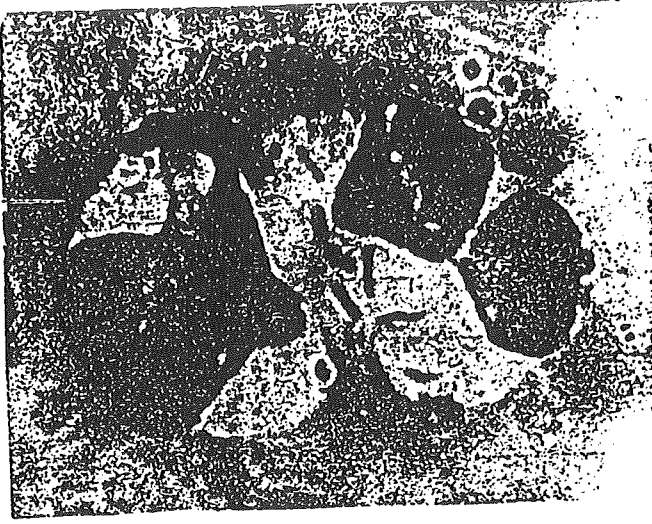
٢- الوظائف الدفاعية للجراثيم الطبيعية :

يوجد العديد من أنماط الجراثيم في تجاويف الجسم وعلى الجلد والأغشية المخاطية. فمثلا يوجد في أمعاء الحيوان السليم الاشريكية القولونية، المتقلبة، المطثيات، والعقديات وأنماط مختلفة من الفطور... وعلى الجلد توجد العقنوديات وغيرها. وفي الحلق والبلعوم والأنف توجد أنماط من المكورات المختلفة والفطور.

لهذه الجراثيم الموجودة طبيعيا وظائف دفاعية تتعلق بصورة رئيسية بخصائصها التضادية Antagonism ، وإفرازها الصادات الحيوية. فمثلاً تفرز الاشريكية القولونية حمض اللبن المثبط لنمو الجراثيم التعفنبة والسالمونيلا التيفية والسبقيات والعنقوديات، ويؤدي استخدام جرعات كبيرة من الصادات الحيوية لفترة طويلة لعلاج بعض الأمراض المعوية إلى تثبيط تكاثر الاشريكية في الأمعاء فتكاثر فطور المبيضات مما يؤدي إلى الإصابة بداء المبيضات. كما تصاب النساء بالتهابات مهبلية مختلفة عند اختفاء جرثومة دوديرلين التي تعيش بصورة طبيعية في المهبل. هذا وقد أمكن تجريبيا إحداث مناعة ضد السالمونيلا في الصيصان لدى حقنها بجرعة من الجراثيم الطبيعية التي تعيش في الأعورين للدجاج وخاصة الدجاج البالغ.

٣- البلعمة :

عملية البلعمة هي عملية تقوم فيها كريات الدم البيضاء مع بعض الخلايا النسيجية بهضم والتهام كل الأجزاء والأجسام الغريبة الداخلة للجسم ومنها الجراثيم. وتعد عملية البلعمة وظيفة طبيعية لبعض خلايا الجسم وهي التي تعرف باسم الخلايا البلعمية بعد تثبيتها بواسطة غزو الجراثيم المرضية أو حقن مواد غريبة .



الشكل (١٦) : عملية البلعمة .

إن اجتياز المسبب الممرض للحواجز الدفاعية في الجسم، سوف يواجه برد فعل التهابي موضعي. إذ إن الالتهاب بحد ذاته هو عملية دفاعية يقوم بها الجسم للتخلص من العامل المسبب.

- الخلايا البلعمية :

يوجد نوعان من الخلايا البلعمية :

- خلايا بلعمية صغيرة Microphages وهي تتكون من كريات الدم البيضاء المتنقلة حيث تقوم بابتلاع المواد الغازية، وتنقلها إلى البلعمات الثابتة في الأنسجة المختلفة. وهذه الأنماط من الخلايا البلعمية هي الخلايا التي تتجمع في منطقة الالتهاب وتسبب الاحمرار وظهور الخلايا القحبية نتيجة المعركة بين هذه الخلايا والجراثيم الغازية.

- خلايا بلعمية كبيرة Macrophages بعضها متجول مثل الوحيدات، وبعضها الآخر ثابت في النسيج الضام وفي النسيج الشبكي البطاني. حيث تصل إليها المواد الغازية عن طريق البلعمات الجواله .

مراحل عملية البلعمة :

أ- الانجذاب الكيميائي :

وهو توجه الخلية البلعمية نحو الجسم الغريب وهو ما يطلق عليه الانجذاب الكيميائي الإيجابي، أو ابتعادها عنه وهو ما يعرف بالانجذاب الكيميائي السلبى .

ويمكن ملاحظة هذه الظاهرة إذا ما حقن فأر في التجويف البطني ببعض جراثيم العنقوديات أو الهیضة، فتنجمع في مكان الحقن أعداد كبيرة من العدلات والوحيدات وتقوم بالتهام الجرثومة.

وفي بعض الحالات ، يفسر حدوث الانجذاب الكيميائي نتيجة لتغير التوتر السطحي لجدار الخلية البلعمية. فإذا سبب الجرثوم انخفاض التوتر السطحي في منطقة الجدار، ينساب بعض الهيولى إلى المنطقة، وينجذب قسم من الهيولى إلى المكان المفرغ، فتظهر للخلية البلعمية أرجل كاذبة وتتحرك نحو الجرثوم. أما إذا سبب الجرثوم ارتفاع التوتر السطحي للمنطقة، عندها يتقلص جدار الخلية وتتحرك مبتعدة عن الجرثوم. مع أن هذا لا يفسر انجذاب الخلايا البلعمية تجاه المواد التي لا تسبب تغيرات في التوتر السطحي مثل الفحم العضوي وبعض الملونات.

تستمد الخلايا البالعة الطاقة اللازمة للحركة من تخمر السكر، وتتحقق الحركة بواسطة خيوط دقيقة تحوي على الميوزين، قابلة للتقلص، وتعمل بطريقة مشابهة لعمل العضلات .

ب- الالتصاق :

يحدث للجرثومة على سطح الخلية البلعمية نتيجة اختلاف الشحنة الكهربائية لسطح الجرثوم والخلية والخلية البلعمية. كما توجد على غشاء البلاعم مستقبلات نوعية: كمكونة المتممة C3 وكذلك للجزء Fc من الغلوبولينات المناعية، وهذا ما يفسر التأثير المقوي للمصل الضدي وللمصل الطبيعي لعملية الالتصاق والبلعمة.

ج- الابتلاع :

فسي هذه المرحلة وبعد اقتراب والتصاق الخلية البلعمية بالجرثومة، تبدأ في محاولة ابتلاعها في الهيولى، فتلجأ الجرثومة إلى مقاومة هذه العملية بإفراز السموم المحللة للكريات البيضاء وخاصة العقوديات الذهبية مما يؤدي إلى تشكل القيح نتيجة المعركة بين الجراثيم والبلعميات. وفي نهاية المطاف فيما إذا تغلبت البلعميات فإن الجرثومة تنغمس في هيولى الخلية البلعمية، وتجد نفسها ضمن فجوة و هكذا يتشكل الجسم البلعمي.

د- الهضم :

تلتحم الجسيمات الحالة التي تحوي أنماطا من الإنزيمات بالجسم البلعمي ويتشكل الجسم التحلي البلعمي وفيه يتم هضم الجرثوم بتأثير الإنزيمات والعوامل المختلفة مثل انخفاض درجة الباهاء تشكل حمض اللبن، والليزوزيم والإنزيمات المختلفة. وفي معظم الحالات تنتهي عملية البلعمة بموت الجرثوم وتحلله، وتدعى بالبلعمة الكاملة. وفي بعض الحالات لا تموت الجراثيم في الخلية البلعمية بل تتكاثر فيها، وتدعى بالبلعمة الناقصة كما في حالة السيلان، البروسيلة، الجذام والسل. وهناك وظيفة للبلاعم الكبيرة تكمن في التهامها للخلايا المصابة بالحمات.

- الطاهية Opsonin :

تعرف الطاهيات بأنها أضداد توجد في المصل الطبيعي وبكمية أكبر من المصل الضدي، فعندما تتحد الطاهيات بالمستضد فإنها تغير من شحنته وتسرع من التصاقه بالخلية البالعة. ومع أن عملية البلعمة يمكن لها أن تتم في غياب المصل إلا أنها تتم بفاعلية أكثر بوجوده، وأن المصل الضدي أكثر تأثيرا من المصل الطبيعي على عملية البلعمة.

- وظائف البلاعم الكبيرة :

تنجذب البلاعم الكبيرة نحو الجراثيم ومنتجاتها، ونحو نواتج التفاعلات المناعية مثل C5a. وإلى بعض العوامل المتحررة من الخلايا المتلفة. وتهاجم

العدلات أي البلاعم الصغيرة المادة الغريبة في البداية، وتطلق أثناء موتها مواد تجذب البالعات الكبيرة إلى مكان وجود الجسم الغريب، وتلتهم البالعات الكبيرة الجسم الغريب ، كما تقوم بإزالة الخلايا الميتة والهزمية.

أما إذا بقيت المادة الغريبة لفترة طويلة في الجسم مثل جرثومة السل، على سبيل المثال، فإن عددا كبيرا من البلاعم الكبيرة يحيط بالجرثومة، وتبدو في هذه الحالة على هيئة الخلايا الظهارية، لذا ندعى البلاعم الكبيرة في هذه الحالة بالخلايا الظهارية. وعلى السطح الخارجي للخلايا الكبيرة يوجد العديد من المستقبلات، حيث ترتبط المستضدات بواسطة هذه المستقبلات. ومن أهم هذه المستقبلات: مستقبلات الضد ومستقبلات لمكونة المتممة.

تنتج البلاعم الكبيرة نحو ١٠٠ نوع من البروتينات مثل الليزوزيم، وبعض مكونات المتممة، والعوامل المسببة لتلف النسيج والالتهاب، والعوامل المنظمة للاستجابة المناعية، وعامل تتركز الورم وغيرها من العوامل، كما تقوم البلاعم بدور كبير في التآم الجروح .

٤- رد فعل الخلية :

يتعلق احتمال الإصابة بالمرض الخمجي بشكل كبير بالحساسية الطبيعية لخلايا الجسم تجاه المسبب. وأن غياب رد فعل خلايا نوع من الحيوانات تجاه مسبب معين، قد يجعل الحيوان مقاوما للمرض والذي قد يصيب نوعا آخر من الحيوانات تكون خلاياه حساسة للمسبب .

٥- المواد المبيدة للجراثيم في المصل :

تتعلق خواص المصل المبيدة للجراثيم بوجود بعض المواد فيه مثل: الليزوزيم، الأضداد الطبيعية، المتممة وغيرها. وقد شرحنا الليزوزيم سابقا.
أ- الأضداد الطبيعية : توجد الأضداد الطبيعية في مصل الحيوان والإنسان السليم غير المحصن، وتكتشف بكميات ضئيلة بخلاف الأضداد المناعية أي الغلوبولينات المناعية، كما أن فعاليتها ونوعيتها أقل من الأضداد المناعية.

ب- المتتممة Complement : وهي نوع من الأجسام المضادة الطبيعية، توجد في مصبل الإنسان والحيوانات المحصنة وغير المحصنة، كما توجد في الارتشاحات الالتهابية وفي سوائل الجسم عدا سائل حجرة العين الأمامية والنخاع الشوكي، ويتم تصنيعها في مناطق مختلفة من الجسم وخاصة البلعوم والكبد، وتتحد مع الجراثيم وكريات الدم الحساسة وتسبب قتلها أو تحللها. تتأثر المتتممة بالحرارة إذ تتلف بالتسخين على الدرجة ٥٦ م° لمدة ٣٠ دقيقة حكما.

1

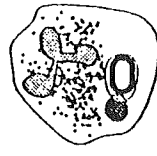
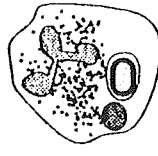
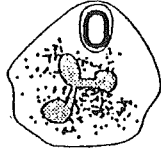
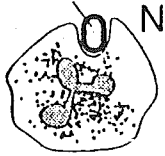
2

3

4

5

bactérie



السؤال (١٧): ما عمل عمل البلعمة

- وظائف المتممة : تقوم المتممة بدور كبير في الدفاع عن الجسم ضد مسببات الخمجية، حيث إنه بعد ارتباط المستضد الغريب (جرثوم، حمة، كرية حمراء) بالضد ، فإن مكونات المتممة تثبت على المركب الحاصل وتحدث سلسلة من التفاعلات تنشط فيها مكوناتها. ونتيجة لتنشيط المتممة يحدث انحلال للخلايا الجرثومية والخلايا الغريبة.

- آلية تنشيط المتممة :

يتم تنشيط المتممة عبر ثلاث طرق وهي: السبيل الكلاسيكي Classic Complement Pathway والسبيل البديل Alternative Complement Pathway والسبيل النهائي CTerminal Complement Pathway

ج- المواد الأخرى المبيدة للجراثيم في المصل الطبيعي :

- البروبردين Properredin : وهو من صنف الغلوبولين المناعي م (IgM). يظهر تأثير البروبردين على الجراثيم في وجود المتممة وشوارد المغنيزيوم.
- بيتا لايزين β - Lysine : يوجد في المصل، وهو مقاوم للحرارة (٧٥-٨٠ م°)، يؤثر في الجراثيم الحيوانية المشكلة للأبواغ مثل العصوية الجمرية وكذلك في العنقوديات وغيرها.
- الأنترفيرون Interferon : تنتجه الخلية تحت تأثير من الحمة، ويعيق الأنترفيرون إصابة الخلية بالحمات لأنه يعطل الجهاز الإنظيماتي للخلية، وهو ذو تأثير غير نوعي كما هو حالة المواد المذكورة أعلاه.



الفصل الثاني عشر آليات المقاومة النوعية

اللمفاويات Lymphocytes :

يؤمن الجهاز المناعي للجسم حماية الإنسان والحيوانات من مسببات المرضية المختلفة . ويتألف الجهاز المناعي من النسيج اللمفاوي . ومن أهم عناصر هذا الجهاز الخلايا اللمفاوية التي تستطيع معرفة المستضد ، تتفاعل نوعياً تجاه وجوده في الجسم ، وهكذا يجيب الجسم على التنبيه المستضدي باستجابة مناعية نوعية . تقسم الاستجابات المناعية إلى خمسة أصناف هي : صنع الأضداد النوعية ، ونشوء الذاكرة المناعية ، والتحمل المناعي ، وفرط التحسس العاجل والآجل . ومن أهم الخلايا التي تشارك في الاستجابات اللمفاويات والبلاعم الكبيرة.

- الصفات العامة لللمفاويات التائية والبائية T . and B cells :

الخلية اللمفاوية خلية صغيرة مستديرة ولها نواة كبيرة قعدة ، وهيولى ضيقة تنتشر اللمفاويات في أنحاء الجسم في الأعضاء اللمفية مثل : الطحال ، العقد اللمفية ، التيموس (التوتة) . تنشأ اللمفاويات في نقي العظام . ويهاجر قسم منها إلى التوتة حيث تنضج . وفي التوتة تتلف اللمفاويات التي تستجيب للمستضدات الذاتية ، وتبقى حية تلك التي تستجيب للمستضدات الغريبة فقط ، وبعد النضج تغادر اللمفاويات التوتة لتستقر في الأعضاء اللمفية . تسمى الخلايا اللمفاوية التي تنضج في التوتة الخلايا التائية T . cells . وهي خلايا معمرة تعيش (٦ أشهر) وربما إلى (١٠ سنوات) ، دوارة مع الدم ، تتجول باستمرار عبر الأعضاء اللمفية والدم . وتتوضع حول قشرة العقد اللمفية ، وفي الأعماد لأوعية الدموية في الطحال . ولا يهاجر قسم من اللمفاويات إلى التوتة ، ولا تعرف بالضبط أماكن نضجها ويعتقد أنها تنضج في النسيج اللمفية للقناة المعدية -

المعوية . وتسمى هذه الخلايا الخلايا البائية B - cells . تساهم في الاستجابة المناعية الضدية . تتوضع في قشرة العقد اللمفية ، وفي الجريبات اللمفية للطحال . وهي قصيرة العمر تعيش عدة أيام أو أسابيع ، وهي قليلة الجولان مع الدم . لذا تكون نسبة (٨٠%) من لمفاويات الدم خلايا تائية .

ويوجد لدى الطيور عضو مستدير يقع فوق المجمع يسمى جريب فابريكس يتم فيه على ما يبدو معظم مراحل نضج الخلايا البائية . وتحتوي الخلايا البائية مستضدات سطحية غلوبولين مناعي ، بينما تمتلك مجموعة من المستضدات السطحية أهمها (Tyy1) .

– مستقبلات الخلايا اللمفاوية :

إذا نفذ مستضد في الجسم فإنه يتوضع في العقد اللمية . أو في الطحال . ويلتهم من قبل البلاعم التي تهضمها جزئياً . ثم تعرض المستضد الغريب على سطح الغشاء الخارجي . كي تتعرفه اللمفاويات ، كما تفرز البلاعم مواد وسطية (مونوكينات) تنظم تكاثر ووظيفة الخلايا B, T .

وتستطيع الخلايا التائية والبائية ربط المستضدات بواسطة مستقبلات خاصة موجودة على سطحها . توجد على سطح الخلايا B مستقبلات من جزيئات الغلوبولين المناعي IgM أو IgG ، وعند ما تصادف اللمفاوية المستضد ، تتحد المستقبلة بمعينة المستضد الموافقة . وإذا كان المستضد معلماً من قبل البلاعم ومعروضاً على سطحها عندها تستجيب الخلايا B وتتكاثر بالإنقسام ، وتتميز مشكلة صفوف من الخلايا البلازمية والتي تنتج الأضداد وتفرزها . كما تشكل خلايا الذاكرة . بالإضافة تحمل اللمفاويات B مستقبلات أخرى مثل : مستقبلات المنطقة Fc للغلوبولين المناعي وهي كثيرة ونوعية لكل صنف ، أو تحت صنف من الغلوبولينات المناعية .

وكذلك يوجد لديها الخلايا T مستقبلات نوعية للمستضد . تتألف كل مستقبلات من سلسلتين عديد الببتيد . ترتبط التائية بواسطتها بالمستضدات . وتختلف

حالة المستضدات التي تلاحظها الخلايا T عن المستضدات التي تلاحظها الخلايا B .

تميز الخلايا البائية المعينات الموجودة على المستضدات الغريبة مباشرة .
الخلايا التائية لا تميز معينات المستضدات إلا إذا كانت المستضدات الغريبة مرتبطة مع مستضد الإنسجام النسيجي الصنف ٢ - Class II -
histocompatibility antigens) على سطح البلغم الكبير .

وتلاحظ الخلايا T المستضد الغريب ومستضد الإنسجام في آن واحد .
كما تحمل الخلايا التائية مستقبلات أخرى مثل : مستقبلات الكريات الحمراء ،
ومستقبلات الهستامين . وقليلاً من المستقبلات Fc . وتقسم حسب طبيعة هذه
المستقبلات ، الخلايا T إلى نوعين إضافيين :

أ- الخلايا المساعدة **Helper Cells T** : تشكل نحو (٦٠ %) من الخلايا T -
لها مستقبلات Fc للغلوبولين المناعي IgG تقوي الخلايا المساعدة الاستجابة
المناعية وتفرز ليمفوكينات Lymphokines تنشط للمفاويات T و B للمستضد
ب- الخلايا المثبطة **Suppressor Cells T** - : تشكل نحو (٢٥ %) من الخلايا
T - . وهي تحمل مستقبلات Fc لـ IgG وتنشط بتأثير معينات المستضدات
الذاتية وتكبح الخلايا المثبطة الاستجابة المناعية ، وتحد من التكاثر اللانهائي
للمفاويات .

وتسمى الخلايا اللمفية T التي تكون وظيفتها الأساسية تمييز خلايا النسيج
غير الطبيعية والجراثيم والخلايا المصابة بالحمات وإتلافها الخلايا المستقلة
T (Effector Cells) - . تفرز الخلايا المستقلة بروتينات تسمى بيروفورينات
Perforins بشكل أنيبيبات تنفرز في غشاء الخلية وتسبب انحلالها حيث تتدفق
السوائل إلى داخل الخلية .

كما تسهم أنماط أخرى من الخلايا المنفصلة في تفاعل السلين ، كما تفرز
عوامل تسمى ليمفوكينات استجابة التهابية آجلة .

بالنتيجة يمكن القول إن اللمفاويات T تقسم إلى ثلاثة أنماط :

١- الخلايا المستقلة T - .

٢- الخلايا المساعدة T - .

٣- الخلايا المثبطة T - .

ج- الخلايا الصفيرية Null cells : خلايا لمفاوية تقع بين البائية والتائية في الخواص . لا تلتصق بها الكريات الحمراء . وتشكل نحو (٥%) من اللمفاويات في الدم . لديها مستقبلات Fc تمكنها من ربط IgG . تهاجم الخلايا الصفيرية الخلايا المصابة بالحمى .

وتسمى الخلايا الصفيرية الأكثر تميزاً بالخلايا القاتلة Killer or Kcells وهي التي تملك هيولى كبيرة فيها حبيبات قعدة . والخلايا القاتلة فعالة في تفاعل الأنسام الخلوي ذي العلاقة بالأضداد التي تحدثها الخلايا .

- الذاكرة المناعية Anamnestic Immune Response :

تنشأ الذاكرة المناعية أثناء تطور الاستجابة المناعية . حيث يتحسس قسم من الخلايا البائية والتائية بتأثير المستضد . ولا يطرأ عليه تحولات تميز نهائي . ويمكن أن تظل في النسيج اللمفاوي فترة طويلة . خازنة ذاكرة عن نوعية المستضد الذي احتكت به . وعندما تصادف هذه الخلايا المستضد نفسه ثانية حتى بعد سنوات فإنها تسبب حدوث استجابة مناعية ثانوية تتصف بإنتاج غزير للأضداد من الخلايا البلازمية ومن قبل الخلايا البلازمية .

الفصل الثالث عشر

المستضدات

Antigens

المستضدات :

هي مواد عضوية غروية البنية ، تسبب بعد دخولها الجسم تنشيط الاستجابات المناعية وتشكيل أضداد نوعية ، تستطيع الدخول معها في تفاعل نوعي مثل : تفاعل التراص ، الترسيب ، التعادل .

خواص المستضدات :

أ- المنشأ الغريب للمستضد : توجد علاقة مباشرة بين فعالية المستضد ودرجة الغرابة . أي يجب أن يكون المستضد غريباً عن النوع الحيواني المعين . وكلما ابتعدت الحيوانات بعضها عن بعض من ناحية التطور وخواص النوع ، كان تأثير مستضداتها أشد . مثلاً إذا حقن مصل الأرنب في الأرنب نفسه ، لا تتشكل أضداد للمصل . أما إذا حقن مصل البقر في الأرنب فإنه سوف تحدث استجابة مناعية في الأرنب وتتشكل أضداد لمصل البقر فيه . وفي الحالة الطبيعية لا تحدث استجابة مناعية على المستضدات الذاتية في جسم العائل . وبفرض أنه يحدث إتلاف الخلايا التي تستجيب للمستضدات الذاتية في المراحل المبكرة من عمر الجنين عندما تتعرض هذه الخلايا للمستضدات الذاتية . وتبقى الخلايا التي تستجيب للمستضدات الغريبة فقط . تدعى هذه الظاهرة التحمل المناعي . وإذا لم تتعرض الخلايا الحساسة للمستضد في الجهاز المناعي لمستضد ذاتي معين ، لا يحصل التحمل المناعي تجاه ذلك المستضد .

وفي الحالة الطبيعية تظل بعض المستضدات الذاتية مخفية عن خلايا الجهاز المناعي في النسج أو في الخلايا ولا تسبب تشكيل أضداد لها . مثل : الخلايا المكونة للنفط التي تكون معزولة عن الجسم بواسطة حاجز نسيجي ،

ولا تتفاعل معها خلايا الجهاز المناعي . ولكن إذا أصيبت الخصية بجرح ، يمكن أن تنفذ مستضدات النطاف إلى الدم ، وتعدّها الخلايا الحساسة للمستضدات أنها غريبة ، فتحدث استجابة مناعية ويتم تشكيل أضداد لها .

ب- **الوزن الجزيئي** : المستضدات الجيدة هي مستضدات وزنها الجزيئي كبير عادةً ، (أكبر من ١٠٠٠٠٠ دالتون) والجزيئات المستضدية الكبيرة فعاليتها المستضدية أشد من الجزيئات الصغيرة . مثلاً : ألبومين المصل مستضد جيد (٦٩٠٠٠٠ دالتون) ، بينما هرمون أنجيو تترزين مستضد ضعيف (١٠٠٠٠٠٠-١٦٠٠٠٠٠ دالتون) ، والغلوبولين الغريب (١٠٠٠٠٠٠٠ دالتون) مستضد أشد فعالية من الأنسولين (٦٠٠٠٠ دالتون) . ويمكن أن ترتبط الجزيئات الصغيرة جداً على البروتينات الكبيرة لتتشكل مركبات قادرة على إحداث استجابة مناعية .

ج- **القابلية للتفكك Degradability** : تستطيع المركبات القابلة للتفكك إحداث استجابة مناعية . مثلاً : المواد البلاستيكية عازلة إذا حقنت في الجسم . لأن الخلايا لا تستطيع تفكيكها ومعاملتها وتحويلها إلى شكل ملائم لإحداث الاستجابة المناعية . أي يجب أن يكون للمستضد حالة غروية، والمواد التي لا تتحلل في سوائل الجسم لا تشكل أضداداً .

كما أن المواد الغريبة غير الثابتة والتي تتفكك بسرعة لا تعطي مستضدات كافية لحدوث الاستجابة المناعية .

د- **التعقيد والثبات التركيبي** : كلما كان المستضد أكثر تعقيداً، كان أكثر فعالية، مثلاً: المواد المركبة من تكرر بسيط لعديد السكاريد مثل النشاء هي مستضدات ضعيفة بينما عديد السكريد الشحمي الجرثومي المعقد مستضد جيد، وأفضل من البوليميرات المتكررة الالكبيرة مثل الشحوم والساكار والحموض النووية .

وبما أن الجهاز المناعي يجب أن يميز شكل الجزيء حتى يعده غريباً لذا تكون المستضدات غير الثابتة ضعيفة . مثلاً : الجلوتين بروتين بنيته غير ثابتة ،

وهو مستضد ضعيف إلا إذا جعل ثابتاً بدمجه بجزيئات التيروسين أو التريبتوفان التي تربط تصاليباً سلاسل الببتيد . والفلاجلين أيضاً مستضد غير ثابت وضعيف (وهو بروتين موجود في سيات الجرثيم) .

- المعينات المستضدية Antigenic Determinats :

هي مناطق موجودة عادةً على سطح جزيئات المستضد ، تتوجه الاستجابة المناعية ضدها ، وترتبط الأضداد بها ، ويتعلق عددها بحجم الجزيء (نحو معينة واحدة لكل ٥٠٠٠ دالتون من البروتين) . وعندما نقول عن جزيء إنه غريب نعني بذلك أنه يحوي على معينات غير موجودة في المستضدات الذاتية. ويميز الجهاز المناعي تلك المستضدات الغريبة ويستجيب لها .

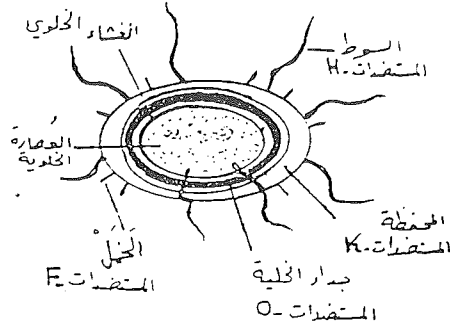
النواشب Haptens :

مواد ذات وزن جزيئي صغير لا تحفز إنتاج الأضداد إذا حقنت وحدها في الحيوان . لكنها إذا ما ارتبطت كيميائياً بجزيء بروتيني كبير (جزيء حامل) ، فإنها تكسب المركب الناتج نوعية مستضدية . وإذا حقن هذا المركب في الحيوان تتشكل أضداد نوعية له . وبعض هذه الأضداد تكون متجهة ضد المعينات الجديدة الناتجة عن الجزيء الصغير . تدعى الجزيئات الصغيرة أو المجموعات الكيميائية التي تستطيع القيام بدور المعينات عندما ترتبط بالجزيئات الكبيرة النواشب . كمثال على النواشب نذكر : البنسلين الذي يتفكك في الوسط الحمضي إلى مركبات (Penicilloyl) قادرة على الارتباط ببروتينات المصل ويؤدي ارتباط ناشبة البنسلين مع الألبومين إلى تكوين جزيئات مستضدية مركبة قادرة على إنتاج أضداد نوعية للبنسلين .

الصفات المستضدية للبروتينات وعديدات السكر والشحوم وللحموض النووية :

- البروتينات : وهي أفضل المستضدات . إن معظم البروتينات التي يزيد وزنها الجزيئي عن (١٠٠٠ دالتون) لها فعالية مستضدية . كما أن الكثير من

- المستضدات الجرثومية مثل : ذيفان الكلوستريديوم ، سيات الجراثيم ، المحفظة الحموية ، هي بروتينات . وكذلك سموم الأفاعي والهرمونات .
- ويفقد البروتين صفاته المستضدية عند التخثر الدائم (بعد المعاملة بالحموض أو القلويات) وكذلك عندما يتفكك إلى حموض أمينية بالتحلل المائي .
- **عديدات السكريد** : عديدات السكريد البسيطة مثل النشاء والجليكوجين ليست مستضدة جيدة ، لأنها تتفكك مباشرة في الخلايا . ولبعض عديدات السكريد الأكثر تعقيداً خواص مستضدية مثل : محفظة المكورات الرئوية ، وعديدات السكريد للكريات الحمراء في الزمر الدموية كما أن الكثير من الأضداد الطبيعية في مصل الحيوانات المحصنة تتجه ضد معينات عديدة السكريد . وربما تكونت هذه الأضداد بسبب الاستجابة المناعية على البروتينات السكرية أو السكاكر للجراثيم الطبيعية أو للغذاء . وتمتلك مركبات عديد السكريد مع البروتين وعديد السكريد مع البروتين والشحوم خواصاً مستضدية أيضاً .
- **الشحوم** : مستضدات ضعيفة بسبب بساطة تركيبها نسبياً ، وعدم ثبات بنيتها ، واستقلابها السريع ، غير أنها تقوم بدور الناشطة Hapten إذا دمجت بالبروتينات أو بعديدات السكريد .
- **الحموض النووية** : هي مستضدات ضعيفة ما لم تحمل على البروتين . وفي بعض الأمراض تتشكل أضداد ذاتية للحمض النووي مثل داب الدأب الحمامي
- . Lupus Erythematbboasus
- **المستضدات الجرثومية** :
- للخلية الجرثومية تركيب كيميائي معقد ، وتتجم عن ذلك بنية مستضدية معقدة إن أهم المجموعات المستضدية للجراثيم هي :
- ١- مستضدات جدار الخلية .
 - ٢- مستضدات المحفظة .
 - ٣- مستضدات الخمل .
 - ٤- مستضدات السيات .



شكل (١٨) : المستضدات الجرثومية .

١- مستضدات جدار الخلية أو المستضدات الجسدية O- :

كان يعتقد سابقاً أن المستضدات O- موجودة في محتوى الخلية الجرثومية (في جسده) . لذا سميت المستضدات الجسدية . بعد ذلك تبين أن هذه المستضدات موجودة في جدار الخلية الجرثومية .

- المستضدات الجسدية O- للجراثيم إيجابية الغرام : تتركب جدر الجراثيم إيجابية الغرام من غليكانالت بيتيدية Peptidoglycans تتألف من سلاسل متناوبة من N أستيل غلوكوز أمين N-Acetyl glucosamine و N- أستيل حمض المورافتيك N-Acetyl muramic acid ، مرتبطة تصالبياً بسلاسل بيتيدية قصيرة جانبية . وتقوم السكاكر بدور معينات المستضدات الجسدية O- وعلى أساسها ينجز تصنيف لانسغليد للعقديات .

- المستضدات الجسدية O- للجراثيم سلبية الغرام : تتركب جدر الجراثيم سلبية الغرام من مركبات عديد السكريد - الشحم - البروتين Polysaccharide-lipid-protein ، وتكمن معظم الفعالية المستضدية للجدار في مركب عديد السكريد الذي يتكون من ارتباط قليل السكريد بشحم ، وكذلك بعديد سكريد مؤلف من

مجموعة ثلاثي سكريد متكرر . وتقوم ثلاثيات السكريد بدور المعينات ، والتي تحدد نوعية المستضدات الجسدية وعلى اساسها صنف جنس السلمونيلة إلى ما يزيد على (٢٠٠٠) نوع مصلي . تقاوم المستضدات الجسدية O- الحرارة ولا تتلف بالغلي مدة (١-٢) ساعة . ولمركبات عديد السكريد الشحمي في جدار الخلية الجرثومية تأثير سام لذا تدعى اليفانات الداخلية Endotoxins .

٢- المستضدات المحفظية K-Capsular Antigens :

تتركب معظم محافظ الجرثومية من عديدات السكاريد التي تحتوي على مركبات الهيكسوز أمين Hexosamines . ولعديد السكريد المحفظي فعالية مستضدية (الباستويلة، اليرسينية، الاشريكية) .

وتتركب بعض محافظ الجرثومية من البروتينات (محفظة العصوية الجمرية) تدعى المستضدات المحفظية المتضدات K- . تتوضع المستضدات K- فوق المستضدات الجسدية ، لذا تعيق ارتباط المستضدات الجسدية بالأضداد النوعية لها ، إلا تم إتلاف المستضدات المحفظية بالغلي .

٣- مستضدات الخمل Fimbrial or Piliate antigens :

توجد الخمل في كثير من أجناس سلبية الغرام مثل الاشريكية ، والسلمونيلة، وغيرهما . وتبدو في المجهر الالكتروني على شكل بروزات عصوية قصيرة تخرج من سطح الجرثوم . يختلف التركيب الكيميائي للخمل عن السياط . وللخمل خواص مستضدية وتصنف إلى المستضدات F والمستضدات K .
- وظائف الخمل : يرتبط الجرثوم بواسطة الخمل على سطح الخلايا ، وتوجد أنماط من الخمل الجنسي وقد يكون لها دور في الاقتران الجرثومي ، يعيق أحياناً تفاعل المستضد الخملي بالأضداد النوعية لها تفاعل المستضد الجسدي مع الأضداد الموافقة . كما يمكن أن يسبب الخمل تراس الكريات الحمراء .

٤- المستضدات السوطية *Flagellar Antyigens* :

تتركب سياط الجراثيم من بروتين وحيد يسمى فلاجيلين *Flagellin* .
توجد السياط عند الجراثيم المتحركة مثل : السلمونيلة ، المتقلبة .. تعرف
المستضدات السوطية بالمستضدات H- . وهي تتخرب بالتسخين .

٥- مستضدات الذيفانات الخارجية *Exotoxins* :

وهي مستضدات منحلة *Soluble Antigens* تتركب من بروتينات سامة ،
تفرزها بعض الجراثيم (مثل الكلوستريريديوم ، الوتدية ، العقديّة ..) خارج الخلية
الجرثومية . ولهذه الذيفانات خواص مستضدية جيدة وتسبب في الجسم تشكل
أضداد لها تدعى ضد الذيفانات *Antitoxin* أو الترياق . إذا عمل الذيفان
الخارجي بالفورمالين فإنه يفقد سميته ولا تتأثر فعاليته المستضدية ، ويسمى
الذيفان المعطل *Toxoid* الذي يستخدم كلقاح مثل لقاح الكزاز .

- المستضدية الحموية :

الحمات مجبرة على التطفل داخل الخلايا الحية ، وتتألف من حمض
نووي محاط بطبقة من وحدات بروتين متكررة (كابسوميرات) ، وتسمى الطبقة
البروتينية المحفظة (القفيصة) . وبروتينات المحفظة قابلة للانحلال بغلاف
يتركب من المستضدات S- وهي مستضدات جيدة . وتحاط بعض الحماط بغلاف
يتركب من بروتينات شحمية وبروتينات سكرية . تحمي الخلية الحماط من
الأضداد . وأحياناً تدخل بعض مكونات الخلية في المستضدات الحموية . وتسبب
الحمات تشكل بروتينات جديدة في الخلية . ويمكن أن تحمل هذه البروتينات إلى
سطح الخلايا ، وتؤدي إلى حدوث استجابة مناعية ضد الخلايا المصابة بالحمّة .
ويمكن أن تقسم المستضدات الحموية إلى مستضدات نوعية للمجموعة ،
ومستضدات نوعية للنوع .

- التفاعل التصالبي *Cross Reactivity* :

قد توجد معينات متماثلة على مستضدين مختلفين ، نتيجة لذلك تتفاعل
الأضداد النوعية للمستضد الأول مع المستضد الآخر . تسمى هذه الظاهرة التفاعل

التصاليبي . والمستضدات التي تشارك فيها المستضدات المستغبرة Heterophile Antigens ، تمتلك العديد من الجراثيم عديدة سكريد جدارية ، التي توجد على الكريات الحمراء لبعض اللبونيوات أيضاً . مثل مستضد فورسمان الذي يوجد على الكريات الحمراء للخيل والغنم والكلاب والقطط والفئران وفي بعض الجراثيم من جنس المطثيات والعقديات والشيجلة والسلمونيلة .

ومثال آخر على المستضدات المستغبرة المستضدات المشاركة بين الزمرة الدموية A للإنسان والمكورات الرئوية . والزمرة الدموية B والإشريكية . وهي مستضدات من البروتينات السكرية Glycoproteins . ويلاحظ التفاعل التصاليبي بين البروسيلة المجهزة وبعض الذراري لليرسينية Y. enterocolitica التي يمكن أن تحصن الأبقار كي تنتج أضداداً تتفاعل تصاليباً مع البروسيلة المجهزة . وبالتالي يمكن أن تستبعد خطأ الأبقار المصابة باليرسينية التي توجد في مصلها أضداد تتفاعل مع مستضد البروسيلة أثناء التشخيص المصلي .

- مستضدات سطح الخلية Cell-surface Antigens :

يتألف سطح خلايا اللبونيوات من جزيئات بروتينية مغموسة في طبقتين من الدهن السائل . ولمعظم هذه البوتينات فعالية مستضدية عند حقتها في أنماط الحيوانات المغايرة . وأهم المستضدات السطحية هي :
أ- مستضدات الزمرة الدموية : هي مركبات السكاكر والبروتينات السكرية موجودة على سطح الكريات الحمراء . وتوجد أضداد مخالفة لها Alloantibodies . وهذه المستضدات تميز أفراد النوع الحيواني الواحد . وقد وجد على الكريات الحمراء للإنسان المستضدات A و B وفي مصول البشر نوعان من الأضداد المخالفة ألفا وبيتا .

ب- مستضدات التوافق النسيجي Histocompatibility Antigens : تمتلك الخلايا (البيض مثلاً) مئات الجزيئات البروتينية المختلفة على أسطحها . وهي مستضدات جيدة وقادرة على إحداث استجابة مناعية (مثل رفض الطعم) إذا نقلت إلى فرد آخر من نفس الجنس مخالف وراثياً . وبعض هذه

البروتينات فعالة أكثر من غيرها في إحداث الاستجابة المناعية وهي
مستضدات التوافق النسيجي الرئيسة Major Histocompatibility Antigens .
ولهذه المستضدات دور هام في المناعة .

ج- مجموعات التفريق Clusters of Differentiation : مجموعة التفريق CD
هي بروتين ذو وظيفة خاصة وله معينات نوعية . توجد مجموعات التفريق
على سطح الخلايا للمفاوية . وقد صنعت المستضدات البروتينية على سطح
المفاويات باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة إلى مجموعات CD4 التي تنشط
الاستجابة المناعية والمجموعة CD8 التي تثبط الاستجابة المناعية .



الفصل الرابع عشر

الأضداد

Antibodies

- طبيعة الأضداد :

الأضداد هي مواد بروتينية تنتجها الخلايا اللمفاوية B- والخلايا المصورية (Plasma) . وتستطيع هذه الأضداد الارتباط مع المستضد الذي تسبب في تشكيلها وتزيد من سرعة تفككه وإتلافه في الجسم . وتسمى الأضداد الغلوبينات المناعية Immunoglobulins . التي تصنف بالاعتماد على الرحلان الكهربائي والوزن الجزيئي والتركيب المستضدي لها إلى خمسة أصناف هي :
الغلوبين المناعي ج IgG وم IgM وأي IgA ودي IgD وإي IgE .
كما تقسم الأصناف إلى تحت أصناف بالاعتماد على الخواص المستضدية، والرحلان الكهربائي ، وحسب الفعالة البيولوجية . وتختلف تحت الأصناف في بنية السلاسل الثقيلة فقط .

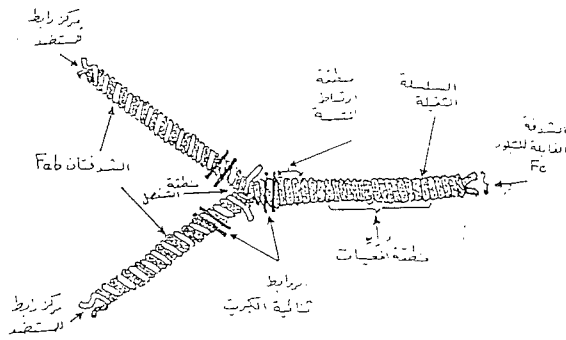
يعتمد إجمالي الشحنة الكهربائية للبروتين على تركيبه من الحموض الأمينية . وإذا أجري رحلان كهربائي للمصل فإنه ينفصل إلى أربع مكونات أساسية هي :

الألبومين وهو أشد المكونات كهرسلبية ، والغلوبين ألفا وبيتا وغاما .
توجد الأضداد بصورة رئيسة في الغلوبين غاما (كهر إيجابي) وبعض الأضداد تكتشف في الغلوبين بيتا .

- التركيب الكيميائي للغلوبينات المناعية :

يمكن دراسة الغلوبين المناعي ج IgG بوصفه نموذجاً للأصناف الأخرى .
IgG من أكثر الغلوبينات المناعية وجوداً في مصل اللبونات . وهو بروتين سكري وزنه الجزيئي (١٦٠٠٠٠ دالتون) ، يظهر في المجهر الإلكتروني في

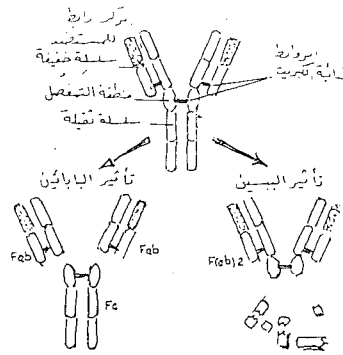
هيئة الحرف Y . يتألف من أربع سلاسل عديد الببتيد ، وهي سلسلتان ثقيلتان متشابهتان ، الوزن الجزيئي لكل واحدة (٥٠٠٠٠ - ٦٠٠٠٠ دالتون) . وسلسلتان خفيفتان متشابهتان أيضاً والوزن الجزيئي للوحدة نحو (٢٥٠٠٠ دالتون) . ترتبط سلاسل الببتيد بعضها ببعض بروابط ثنائية الكبريت - S - S - .



شكل (١٩) : الغلوبولين المناعي ج IgG .

إذا عومل الغلوبولين المناعي ج بأنزيم بابائين Papain الحال للبروتين ، فإنه ينشط إلى ثلاثة شدة (أجزاء) متساوية . شدفتان منها قادرتان على ربط المستضد ، لذا تدعى الشدة الرابطة للمستضد Fad Fragments . والجزء الثالث الناتج من المعاملة بالبابائين جزء لا يستطيع ربط المستضد ، قابل للتبلور أحياناً ويسمى الشدة القابل للتبلور Fc-Fragment . وهو الجزء من الغلوبولين المناعي الذي يرتبط بالمستقبل على سطح الخلايا (مستقبلات Fc) . وإذا عومل IgG بالببسين تنشطر الشدة Fc إلى ببتيدات صغيرة ثم تتلف ، وتبقى الشدفتان الرابطتان للمستضد مرتبطتين معاً ويشكل جزء كبير له مركزان رابطان للمستضد Antigen binding sites يرمز له $F(ab)2$. وعند إرجاع الروابط

ثنائية الكبريت ينشط $F(ab)_2$ إلى شذفتين Fab متشابهتين لكل منهما مركز رابطة للمستضد واحد .
 وعند الاستمرار في تحطيم الروابط ثنائية الكبريت بين سلاسل الشدفة Fab ، يتبين أن Fab تتألف من سلسلة خفيفة ونصف سلسلة ثقيلة . كما ذكرنا سابقاً للغلوبلين المناعي ج هيئة الحرف Y . ويملك مركزين رابطتين للمستضد ، يتوضع كل مركز على ذراع الجزيء (مناطق Fab) . ويشكل الذيل منطقة Fc .
 والشكل التالي يبين تأثير البيسين والبابائين على IgG .



شكل (٢٠) : تأثير البيسين والبابائين على IgG .

أنماط السلاسل الخفيفة :

لكافة أصناف الغلوبينات المناعية نمطان من السلاسل الخفيفة مختلفان في تتابع الحموض الأمينية هما : كابا (K) والنمط لامبدا (λ) . وتختلف نسبة السلاسل K إلى (في أنماط الحيوانات . مثلاً : في الفئران والجرذان نسبة K (95%) والقطط والكلاب لديها (٩٥%) سلاسل (. في الإنسان (٧٠%) من جزيئات الغلوبلين المناعي تحوي سلاسل K .

أنماط السلاسل الثقيلة :

تقسم السلاسل الثقيلة حسب مستضداتها إلى أنماط وتكون السلاسل الثقيلة للجلوبولين المناعي G من النمط غاما δ ، و IgM يملك سلاسل ثقيلة من النمط ميو μ و IgA من النمط α و IgE من النمط إبسيلون ϵ (و IgD من النمط دلتا δ) .

تتابع الحموض الأمينية في سلاسل عديد الببتيد :

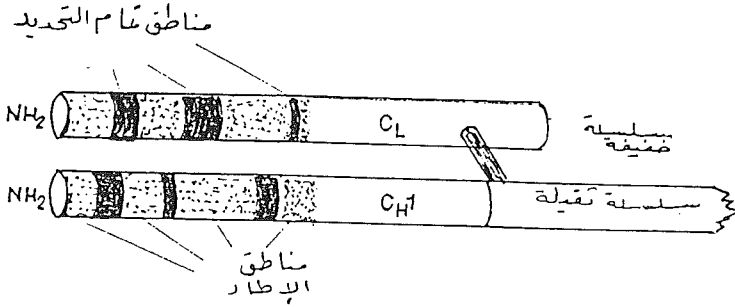
درس تتابع الأحماض الأمينية في السلاسل الخفيفة والثقيلة للجلوبولينات المناعية المتجانسة وحيدة النسيلة Monoclonal I. التي تنتجها الخلايا المصورية الورمية . يدعى ورم الخلية المصورية ورم نقوي Myeloma . والجلوبولين المناعي وحيد النسيلة الذي تنتجه بروتين نقوي .

أ- تتابع السلاسل الخفيفة : تبين أن السلسلة الخفيفة تتألف من نحو (٢١٤) حمضاً أمينياً . يتشابه عادة تتابع الحموض الأمينية في نصف السلسلة الخفيفة الذي يسمى النصف الطرفي C- (الطرف C- هو نهاية السلسلة ذات مجموعة كاربوكسيلية حرة) في جزيئات IgG المختلفة . وعلى العكس يختلف التتابع في نصف السلسلة الخفيفة الذي يدعى النصف الطرفي N (الطرف N- هو نهاية السلسلة ذات مجموعة أمينية حرة) . لذا يسمى هذان النصفان للسلاسل الخفيفة : المنطقة الثابتة CI والمنطقة القابلة للتغير VI على التوافق .

ب- تتابع السلاسل الثقيلة : تتركب كل سلسلة ثقيلة للجلوبولين المناعي (ج) من حوالي (٤٤٥) حمضاً أمينياً تقريباً . ويختلف تتابع (١١٥) حمضاً أمينياً منها باتجاه الطرف N- في الجلوبيولينات المناعية ج المختلفة وتشكل الأحماض الأمينية المختلفة في التتابع المنطقة القابلة للتغير (VH) . بينما يتشابه تقريباً تتابع (٣٣٠) حمضاً أمينياً متوضعة باتجاه الطرف C- وتشكل هذه الحموض الأمينية المنطقى الثابتة CH .

المناطق المتغيرة Variable Regions :

عند فحص الدقيق لتتابع الحموض الأمينية في المنطقة المتغيرة V للسلسلة الخفيفة والثقيلة تبين أن المنطقة V تضم ثلاث مناطق صغيرة تدعى مناطق فرط التغير Hypervariable . توجد بين مناطق التغير أجزاء ثابتة نسبياً تدعى مناطق الإطار Framework . مناطق فرط التغير هي المناطق التي ترتبط المستضد ، وهي تحدد هيئة مركز الارتباط في جزيء IgG بحيث يحدث ارتباط الغلوبلين المناعي مع معينة المستضد المحدد . لذا تدعى مناطق فرط التغير بمناطق تمام التحديد (Complementarity-Determining Regions) CDRs والشكل التالي يوضح مناطق التحديد .

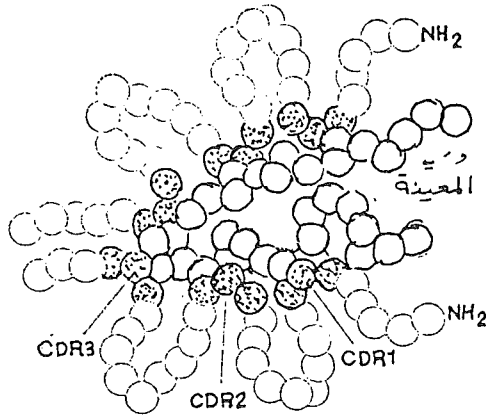


الشكل رقم (٢١) : ترتيب مناطق تمام التحديد في جزيء الغلوبلين المناعي .

تتألف منطقة تمام التحديد الواحدة من (٦-١٠) حموض أمينية . وتتثنى السلسلة الخفيفة بطريقة تجعل مناطق تمام التحديد قادرة على التماس مع المستضد .

المناطق الثابتة Constant Regions :

عند الفحص التفصيلي لتتابع الحموض الأمينية في المناطق الثابتة C للسلاسل الخفيفة والثقيلة نلاحظ أن كل سلسلة تضم مجموعات تتابعية مكررة تشكل حقولاً تدعى حقول الغلوبولين المناعي Domains . وتضم السلسلة الثقيلة من النمط ثلاثة حقول ثابتة يرمز لها بدءاً من النهاية الطرفية ، N- : CH3 , CH2 ، وكذلك الأمر بالنسبة للسلاسل الثقيلة من النمط ، أما السلاسل الثقيلة من النمط μ و ϵ ، فيوجد فيها حقل إضافي رابع CH4 . لذا يكون الجزء الثابت Fc للغلوبولين المناعي E , M أكبر من الجزء الثابت لـ IgA , IgG .
وبما أن السلاسل الثقيلة مزدوجة ، تكون الحقول مزدوجة أيضاً .



الشكل (٢٢) : اقتراب مناطق تمام التحديد لتشكيل المركز الرابط للمستضد .

كذلك تشكل المنطقة المتغيرة للسلسلة الخفيفة VI وللسلسلة الثقيلة Vh حقلًا مزدوجًا يقوم بوظيفة ربط المستضد (المركز الرابط للمستضد) . والحقل المؤلف من المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة CH1 وللسلسلة الخفيفة CL هو حقل مزدوج يحافظ على توازن المركز الرابط للمستضد . يوجد في الحقل CH2 للغلوبلين المناعي G موقع تنشيط المتممة . وموقع آخر للارتباط بمستقبلات البلاعم .

وعندما يقوم الغلوبلين المناعي المرتبط على جدار الخلية B- بدور المستقبلات المستضدية للخلايا B- تكون منطقة Fc منغرزة في الغشاء الخلوي السطحي ويكون للغلوبلين المناعي في هذه الحالة حقلًا إضافيًا صغيرًا رابطًا للخلية في طرفه C . حيث تتابع الحمض الأمينية القادرة على الالتصاق بدهون غشاء الخلية .

منطقة التمثيل Hing Region :

أظهر الفحص المجهر الإلكتروني أن المناطق الرابطة Fab من IgG قادرة على الحركة وتستطيع الدوران حول مركز الجزيء كأنها متمفصلة مع الجزيء . وتتشكل منطقة التمثيل من نحو (١٢) حمضاً أمينياً متوضعة بين الحقلين CH1 , CH2 (السلاسل الثقيلة من النمط لا تمتلك منطقة تمفصل) . وإذا وجد البرولين في سلسلة التمثيل فإنه يسمح بالنفاس سعة (٩٠ درجة) وتكون منطقة تمفصل واسع المجال .

المميزات العامة للغلوبلينات المناعية :

- الغلوبلين المناعي ج IgG :

يوجد هذا الصنف في المصل بتركيز أكبر من الأصناف الأخرى ، لذا فهو يؤدي الدور الأكبر في العمليات الدفاعية المتعلقة بالأضداد . له مركزان رابطان للمستضد ، وزنه الجزيئي (١٦٠٠٠٠) دالتون ، ينفذ بسهولة أكثر من الأصناف الأخرى عبر الأوعية الدموية . ويكتشف في سوائل الجسم والعرق .

يشترك في جميع التفاعلات المناعية لكن بفعالية أقل من IgM (تفاعل التراص) وتثبيت المنتمة يحتاج إلى آلاف الجزيئات من IgG ، بينما يكفي وجود عدة جزيئات من IgM) . ينتقل عبر المشيمة إلى الجنين . يرتبط على خلايا الجسم ، المختلفة لمدة قصيرة تقدر ساعات ، ويسبب فرط التحسس (التآق الجلدي السليبي) .
ويوجد نوع من IgG يلتصق على البالعات الكبيرة . السلسلة الثقيلة من النمط 8 .
الغلوبولين المناعي م IgM :

تركيزه في المصل أقل من IgG وأكبر من بقية الأصناف . يتركب من خمس تحت وحدات أساسية . ويشابه تركيب كل تحت وحدة تركيب جزيء الغلوبولين المناعي ج ، فهي تتألف من سلسلتين خفيفتين K أو سلسلتين خفيفتين λ ومن سلسلتين ثقيلتين μ . يمتلك كل تحت وحدة مركزين رابطتين للمستضد . لذا من المتوقع أن يساوي تكافؤ الجزيء 10/ .

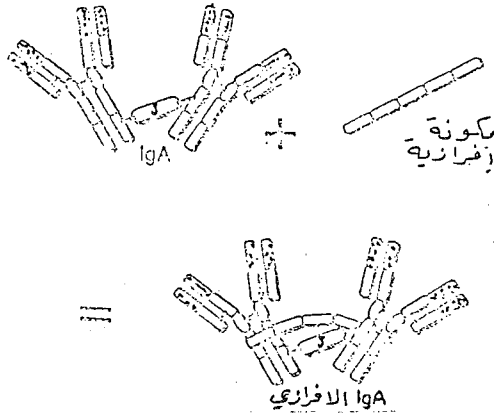
غير أنه يكون خمسة عادة بسبب الإعاقة الفراغية بين جزيئات المستضد، حيث يرتبط المستضد بمركز واحد ولا يرتبط بالمركز الذي بجانب الأول . للسلسلة الثقيلة حقل إضافي مكون من (20) حمضاً أمينياً في الطرف C- ، لا يوجد في IgM منطقة تمفصل ، ترتبط تحت وحدات جزيء IgM بروابط ثنائية الكبريت على شكل دائري وتغلق الدائرة بواسطة سلسلة عديد الببتيد قصيرة غنية بالسيستين (15000 دالتون) تربط الوحدة الأولى والأخيرة .

الغلوبولين المناعي م هو الصنف الأعظمي الذي يتشكل نتيجة الاستجابة المناعية الأولية ، ومع أنه ينتج أيضاً في الاستجابة المناعية الثانوية ، إلا أن كميته تكون ضئيلة بالمقارنة مع IgG . وفي عملية التحصين يظهر قبل تشكل IgG وغيره من الأصناف . يتوضع داخل الأوعية الدموية ، كميته ضئيلة في سوائل الجسم ، لا يكتشف في العرق والإفرازات المخاطية ولا يؤدي دوراً في التفاعلات التحسسية .

الغلوبلين المناعي أ IgA :

يوجد في المصل بشكل جزئي وحيد وزنه الجزيئي (١٥٠٠٠ دالتون) وفي المناطق الأخرى من الجسم يكون عادةً مثنوياً من جزيئين . السلسلتان الخفيفتان في الجزيء من النمط K أو λ ، السلسلتان الثقيلتان من النمط α . يرتبط الجزيئان الوحيدان بوساطة سلسلة رابطة J ، فيتشكل IgA مثنوي . تربط السلسلة الرابطة J الحقل CH2 للجزيء الأول بالحقل CH3 للجزيء الثاني . والشكل التالي يوضح تركيب IgA و IgA الإفرازي .

ينتج معظم IgA في الخلايا البلازمية المتوضعة في الأغشية ، ويمر IgA المنتج بواسطة الخلايا المصورية في جدار الأمعاء خلال الخلايا الظهارية إلى لمعة الأمعاء ، أو إلى الدم (حسب نوع الحيوان) ومنها إلى الكبد حيث يرتبط بالخلايا الكبدية ، التي تحملها إلى الصفراء . وأثناء هجرة IgA عبر الخلايا الظهارية للأمعاء أو مع الخلايا الكبدية يرتبط مع بروتين سكري يدعى المكونة الإفرازية (٧١٠٠٠ دالتون) . الذي يرتبط بالغلوبلين -أ المثنوي ، فيتشكل جزيء مركب يدعى IgA الإفرازي (SigA) . وتحمي المكونة الإفرازية IgA من تأثير الإنزيمات حالة البروتين الهاضمة .



شكل (٢٣) : يبين تركيب IgA و igA الإفرازي .

تصنع المكونة الإفرازية في الخلايا الظهارية ولا علاقة لها بعملية إنتاج الغلوبولين المناعي . إن كمية IgA في مصل الحيوانات ضئيلة ، يوجد في الإفرازات الخارجية ، وله أهمية كبيرة في حماية القناة الهضمية والتنفسية والبولية والتناسلية والضرع والعين من الجراثيم الممرضة . لا ينشط مجموعة المتممة ، لا يؤدي دور الأوسونين ، يشارك في التراص والتعادل الحموي ويعيق التصاق المستضدات الغريبة على أغشية الجسم .

الغلوبولين المناعي اي IgE :

له شكل حرف Y ، وحقل إضافي في السلسلة الثقيلة بالقرب من منطقة التمثيل الوزني الجزيئي له (٢٠٠٠٠٠٠ دالتون) ، كميته ضئيلة جداً في مصل الحيوانات غير المصابة بالطفيليات ، له دور كبير في المناعة ضد الديدان . يشارك في تفاعلات فرط التحسس مثل التآق ، الربو ، حمى الكلاً . يرتبط بقوة بمستقبلات الخلايا البدنية Mast Cell وبمستقبلات الأسسات ، وبعد التفاعل مع المستضد يسبب انطلاق مواد مسببة للالتهاب من الخلايا المذكورة . توجد مراكز الارتباط بالمستقبلات بين الحقلين CH2 . CH3 . نصف حياتها أقصر من بقية الأصناف ويستمر (٢-٣) أيام .

الغلوبولين المناعي دي IgD :

يتألف جزيء IgD من سلسلتين ثقيلتين δ وسلسلتين خفيفتين (k أو λ) . الوزن الجزيئي حوالي (١٨٠٠٠٠٠ دالتون) . في السلاسل الثقيلة يوجد حثلان فقط (Domains) إذ يغيب الحقل (CH2) ، يوجد بين الحقلين منطقة تمفصل طويلة . لا توجد بين السلاسل الثقيلة روابط ثنائية الكبريت . ونتيجة لذلك يتأثر الجزيء بالإنظيمات الحالة للبروتين . وبما أن هذه الإنظيمات تتشكل في خثرة الدم أيضاً ، لذا لا يمكن الكشف عن IgD في المصل مع أنه يوجد بتركيز ضئيلة في البلازما . يخرب التسخين المتوسط IgD (وكذلك IgE) لا يتشكل بكميات وافرة في الاستجابات المناعية العادية . وقد درست أنماط من IgD ضد خلايا الدرقية ، الأنسولين ، والبنسلين وذيغان الدفتريا وضد المستضدات النووية .

يقوم IgD بدور مستقبلية مستضدية للخلايا B- حيث وجد على سطح الخلايا B- مع IgM ولقد أثبت وجوده في الإنسان والخنازير وحيوانات التجارب والصيصان ولم يثبت وجوده إلى الآن في الحيوانات الأهلية الأخرى .

الخواص المستضدية للغلوبينات المناعية :

الغلوبينات المناعية مواد بروتينية لذا تقوم بدور المستضدات الفعالة عند حقنها في حيوانات مغايرة لنوع مصدرها . فيتشكل في أجسامها أضداد تسمى ضد الغلوبلين .

وتستخدم أضداد الغلوبلين لدراسة الخواص المستضدية للغلوبينات المناعية ، فهي ترتبط بشكل اساسي بالديترمننتات (المعينات) الموجودة على السلاسل الثقيلة ، ولكل نمط من الغلوبينات المناعية معينات نوعية لها . مثل : δ لـ IgG ، μ لـ IgM ، α لأجل IgA . ويمكن تقسيم أصناف الغلوبلين المناعي إلى تحت أصناف بالاعتماد على البنية المستضدية وعلى السرعة في الرحلان الكهربائي . مثلاً :

يقسم IgG البقري إلى IgG1 , IgG2 . لتحت الأصناف وظائف بيولوجية مختلفة : مثلاً : IgG2 يشارك في التراص بخلاف IgG1 . كما توجد مجموعة أخرى من معينات الغلوبينات المناعية في بعض أفراد النوع الواحد وليس في كلها . تدعى هذه المعينات : الأنماط الاليلية Allotypes .

تشكل المناطق المتغيرة على السلاسل الخفيفة والثقيلة المجموعة الثالثة من المعينات الضدية . تسمى المعينات الذاتية Idiotopes ويمكن أن يوجد بعضها حتى في مركز الارتباط بالمستضد .

الغلوبينات المناعية للحيوانات الأهلية :

تمتلك كافة اللبونات الغلوبينات المناعية IgG , IgM , IgA وربما أيضاً IgE , IgD ولا تختلف في أعداد وأنماط تحت الأصناف الموجودة في كل نوع حيواني .

الجدول (٦) : يبين اصناف الغلوبولينات المناعية وتحت الاصناف في الحيوانات الأهلية .

مستويات الغلوبولين المناعي (ملغ / ١٠٠ مل)						نوع الحيوان
IgE	IgG (B)	IgG(T)	IgA	IgM	IgG	
٢	١٠٠-١٠	١٥٠٠-١٠٠	٣٠-٦٠	٢٠٠-١٠٠	١٥٠٠-١٠٠٠	الخيول
٢	-	-	٥٠-١٠	٤٠٠-٢٥٠	٢٧٠٠-١٧٠٠	البقر *
٢	-	-	٥٠-١٠	٢٥-١٥٠	٢٠٠٠-١٧٠٠	الغنم
٢	-	-	٥٠-٥٠	٥٠-١٠٠	٢٩٠٠-١٧٠٠	الخنزير
٤,٢-٢,٣	-	-	١٥٠-٢٠	٢٧٠-٧٠	٢٠٠٠-١٠٠٠	الكلب
٢	-	-	٦٠٠-٣٥	٣٦٠-٧٠	٢٨٠٠-٥٦٧	القطط
٢	-	-	٦٠-٣٠	٢٥٠-١٢٠	٧٠٠-٣٠٠	الدجاج
٠,٠٥-٠,٠٠٢	-	-	٤٠-١٥٠	٢٠٠-٥	١٦٠٠-٨٠٠	الإنسان

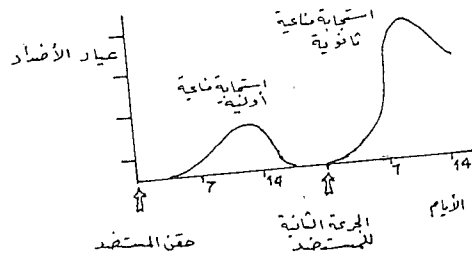
* يبدي البقر فروق فصلية للمستويات الغلوبولين المناعي في المصل .

** الجدول من ١٩٩٢ IAN TIZARD .

الاستجابات المناعية الهومورالية Humoral Immgtune responses :

١- الاستجابة المناعية الأولية :

إذا حقن حيوان سليم للمرة الأولى بمستضد ميت لا يمكن الكشف عن أضداد في المصل عدة أيام ، ويمكن الكشف عنها بعد حوالي أسبوع من الحقن لتزداد تدريجياً وتصل إلى مستواها الأعظمي خلال (١٠-١٤) يوماً ثم تأخذ بالتناقص التدريجي لتختفي خلال عدة أسابيع أو أشهر .



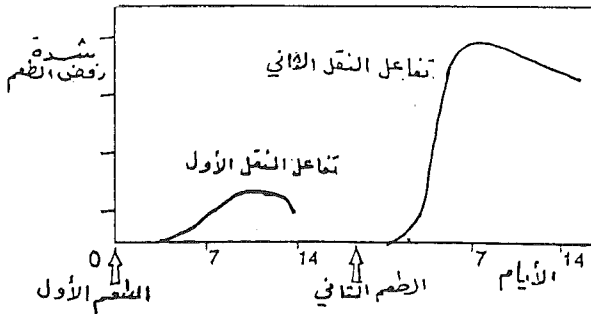
شكل (٢٤) : الاستجابة المناعية الأولية والثانوية .

٢- الاستجابة المناعية الثانوية :

إذا حقن الحيوان نفسه بجرعة ثانية من نفس المستضد بعد فترة من الوقت تظهر الأضداد في المصل بعد (٢-٣) أيام وتزداد كميتها بسرعة إلى مستوى أعظمي أكثر من (٣ مرات) تقريباً من مستوى الاستجابة الأولية . ثم تأخذ الأضداد بالتناقص التدريجي الكشف عنها في أشهر وسنوات بعد الحقن . ويمكن إحداث الاستجابة المناعية الثانوية بعد عدة أشهر أو سنوات من زمن حقن الجرعة الأولى للمستضد . مما يدل على وجود ذاكرة في الجهاز الصانع للأضداد عن المستضد . لذا تدعى الاستجابة الثانوية أحياناً استجابة الذاكرة . وإذا حقنت الجرعة الثانية قبل زوال الأضداد من المصل فإن الجرعة الثانية من المستضد تربط الأضداد وتزيلها من المصل خلال عدة أيام قبل أن تظهر الاستجابة المناعية الثانوية (الطور السلبي) .

الاستجابات المناعية المتعلقة بالخلايا Cell-Mediated Immune Responses

إذا تم نقل قطعة جلد من كلب إلى آخر جراحياً فإن الجلد المنقول (الطعم) يغذى بالأوعية الدموية ويبدو سليماً . لكن بعد أسبوع تبدأ الأوعية الجديدة بالتلف ، وينقطع تزود الرقعة بالدم ، وتموت تدريجياً وتسقط القطعة المنقولة خلال (١٠ أيام) تقريباً من النقل . تدعى عملية رفض النسيج المنقول تفاعل النقل الأولي First-Set reaction .



الشكل (٢٥) : الاستجابة المناعية المتعلقة بالخلايا .

وإذا أخذ الطعم ثانية من المعطي الأصلي ونقل إلى نفس المتلقي ، فإن الطعم الثاني يرفض بعد حوالي يوم أو يومين . يسمى هذا الرفض السريع : تفاعل النقل الثاني Second-Set greuention . إن عملية رفض الطعم (كما في حال تكوين الأضداد) عملية نوعية ويحدث تفاعل النقل الثاني إذا كان الطعم الثاني مأخوذاً من نفس المعطي . ولهذه العملية أيضاً ذاكرة مناعية . ويمكن أن تحدث بعد أشهر أو سنوات من نقل الطعم الأولي وتساهم في عملية رفض الطعم الخلايا للمفاوية فقط بدون الأضداد .

التحمل المناعي Immonological Tolerance :

يستطيع الجهاز المناعي أن يميز خلايا الجسم ويعتبرها مستضدات غير غريبة ، ولا يستجيب على وجودها . وبعبارة أخرى يحصل تحمل مناعي في الجهاز المناعي تجاه المستضدات الذاتية . وإذا اختل هذا التحمل يحدث أعراض (مرض مناع ذاتي) حيث تهاجم الأضداد أو الخلايا للمفاوية الخلايا الطبيعية للجسم . كما في حالة التهاب المفصل الرثياني Rheumatoid Arthritis وداء الذأب الحمامي Lupus Erthematosus . وفي حالة الذأب تتشكل أضداد DNA وللبروتينات النووية لخلايا الجسم .

مميزات التفاعل بين المستضد والأضداد :

عندما يلامس المستضد النوعي له تحدث تأثيرات متبادلة بين مجموعات الكيميائية لمعينة المستضد (الديترمينات) وللمركز الرابط في الغلوبلين المناعي . ونتيجة لذلك يحصل التصاق الأضداد على سطح المستضد .

ويحدث التفاعل بين المستضد وال ضد على مرحلتين :

- المرحلة الأولى : يرتبط المركز الرابط للمستضد (لجزيء الغلوبلين المناعي) بمعينة المستضد الموافقة . ويتطابق الشكل الفراغي للمعينة شكل رابط المستضد الموجود على الغلوبلين المناعي النوعي لذلك المستضد (مثل القفل والمفتاح) . وتساهم القوى التالية في إبقاء جزيئات المستضد والأضداد متماسكة :

١- الروابط الكهربائية الساكنة Electrostatic Bonds :

تتشكل الروابط الكهربائية الساكنة بين الحموض الأمينية متعاكسة الشحنة في الضد والمستضد أي نتيجة اختلاف شحنات المجموعات المتأينة الموجودة في الضد والمستضد . تتناسب القوى الكهربائية الساكنة عكساً مع مربع المسافة بين الجزيئات المتفاعلة . وبما أن شحنة العديد من مجموعات البروتين تتعادل في محاليل الكهرل (مثل المحلول الملحي) فإن أهمية هذه الروابط في تفاعل المستضد والضد تبقى غير واضحة .

٢- الروابط الهيدروجينية Hydrogen bonds :

هي روابط ضعيفة تتشكل عندما تقترب ذرة هيدروجين مرتبطة بذرة سالبة الشحنة إلى ذرة أخرى سالبة الشحنة ، وتشارك الذرتان السلبيتان بالهيدروجين بينهما . مثل الروابط التالية O-H-N , N-H-N , O-H-O .

٣- الروابط الهيدروفوبية Hidrophobic bondwes :

معظم الروابط بين الضد والمستضد هي روابط هيدروفوبية . عند اقتراب جزيئات الضد والمستضد بعضها من بعض ، فإنها تقصي جزيئات الماء في مناطق التلامس ، إن إبعاد الماء من فجوة التلامس بين المعينة والمركز الرابط يصاحبه تحرير الطاقة ، وتشكل الروابط .

٤- قوى فان ديرولز :

هي قوة جاذبة تنشأ عن اقتراب شديد لذرتين بعضها من بعض وتنشأ نتيجة حدوث لا تماثل ثانوي في شحنة الذرة يعود إلى توزيع الكتروناتها . وهي قوة ضعيفة لكنها تصبح معتبرة عند تلامس جزيئين كبيرين .

إن كل نوع من الروابط الأربعة المذكورة هي روابط ضعيفة غير أنها مجتمعة تسبب قوى ربط كافية .

- المرحلة الثانية : تظهر فيها نتائج الارتباط حدوث تفاعلات مرئية مثل

الترسيب أو التراص أو تعادل المستضد ليصبح غير فعال ، أو تحضير المستضد للبلعمة . وقد ينشط مركب - الضد الإنزيمات والخلايا المناعية القادرة

على إتلاف المستضد . تتطور المرحلة الثانية ببطء عادة قد تستمر عدة ساعات. وتحدث في وجود الكهرل وأحياناً بوجود المتممة . يمكن أن يحدث التفاعل بين المستضد والضد في نسب مختلفة .

الفصل الخامس عشر الاختبارات المصلية

يدعى العلم الذي يهتم بطرق الكشف عن الأضداد المناوغة في سوائل الجسم مبحث الأمصال Serology .

عندما يتعرض الجسم للمستضدات (الجرثومية والحموية ..) تحدث استجابة مناعية ، وتصنع أضداد نوعية لتلك المستضدات ، ويمكن الاستفادة من الاستجابة المناعية للحيوان في مجالين رئيسيين :

- ١- استخدام الأضداد المناوغة المعروفة لتمييز مستضد مجهول (جرثوم) .
- ٢- الكشف عن الأضداد المناوغة في سوائل الجسم (المصل ، الحليب) باستخدام مستضدات معروفة .

ويدل وجود الأضداد المناوغة للمسبب في المصل على أن الحيوان قد تعرض سابقاً لمستضدات ذلك المسبب . غير أن هذا لا يحتم وجود عدوى بالمسبب . مثلاً : لا يعني الكشف عن أضداد مناوغة للسلمونيلة التيفية الفأرية في مصل الخيل أنها مصابة بالسلمونيلة . لأن هذه الأضداد توجد في مصول معظم الخيول السليمة . لا يكون للكشف عن أضداد مناوغة في عينة مصل مفردة أهمية تشخيصية كبيرة . ولوضع التشخيص الدقيق يجب أن تفحص عينتا مصل على الأقل ، بفواصل زمني (١-٣ أسابيع) ، وأن يلاحظ ازدياد عيار المصل أكثر من أربعة أضعاف مع الاستفادة من الصورة السريرية .

العناصر الرئيسية المستخدمة في الاختبارات المصلية :

المصل : هو المصدر الشائع للأضداد . يحصل على المصل بترك عينة الدم حتى تتخثر وتتكمش الخثرة ، ثم يسحب المصل . ويمكن حفظ المصل مجمداً إلى وقت الاستخدام .

المتمة Compliment : هي مكونة من مكونات المصل الطازج ، مقدارها في مصل القبيعات كبير لذا يستخدم مصل القبيعة مصدراً للمتمة ويجب حفظ المصل الحاوي على المتمة مجمداً بمقادير صغيرة وأن يستخدم مباشرة بعد تذيويه .

ضد الغلوبلين Antiglobulin : الغلوبينات المناعية بروتينات معقدة ، لذا تقوم بدور المستضد عند حقنها في أنماط حيوانية مخالفة لنوع مصدرها . مثلاً : عند حقن الغلوبلين المناعي للكلب في أرنب ، تحدث في جسم الأرنب استجابة مناعية وتصنع أضداداً نوعية تسمى ضد الغلوبلين .

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies : تدمج خلايا الورم النخاعي (Myeloma cells) بالخلايا المصورية عالية الإنتاج للأضداد (Plasma cell) للحصول على خلايا هجينة (Hybromas) ، تتوفر فيها صفات الخلايا الأبوية المرغوبة . وتنتج الخلايا الهجينة عند زرعها أضداداً نوعية نقية متجانسة ، تدعى الأضداد وحيدة النسيلة ويمكن استخدامها في الاختبارات المناعية التشخيصية ككواشف عيارية بدلاً من المصل الضدي .

اختبارات التراص

Agglutiny test

مميزات تفاعل التراص :

تنتج أجسام الحيوانات والإنسان المصابة بالأمراض الخمجية أعداداً تدعى الراصات Agglutinins ، كما تظهر الراصات في مصول الحيوانات المحقونة تجريبياً بالمستضدات (جراثيم ، مستضدات جسيمية) ، وإذا مزجت معلقة جرثومية في محلول ملحي مع المصل الحاوي على أعداد نوعية لها ، فإن الأضداد تسبب تجمع الجراثيم في كتل أي يحدث تراص الجرثوم . ويدعى هذا التفاعل : التراص ، والأضداد التي تسببه الراصات Aggluins . وقد لا يؤدي التراص إلى موت الجراثيم في الجسم لكنه يسبب تجمعها فيسهل على البالعات التهامها .

ويحدث في التراص تفاعل نوعي بين المستضد والضد ، لذا يستخدم بكثرة إما للكشف عن وجود أعداد نوعية في المصل لجرثوم معروف ، كما في حالات داء البروسيلات ، والسالمونيلا ، وداء البريمبيات ، والرعام . أو يستخدم لتحديد التركيب المستضدي لجرثوم مجهول باستخدام مصول تحوي على راصات نوعية لمستضدات جرثومية معروفة . كما في حالات التتميط المصلي لجراثيم السلمونيلة ، والإشريكية القولونية .

والمواد الأساسية الداخلة في اختبار التراص هي :

- ١ - المستضد الجرثومي .
- ٢ - الأضداد (الراصات) .
- ٣ - الكهرل (محلول ملحي) يمكن أن يتكون المستضد من معلقة جرثومية حية أو ميتة ويستخدم في الاختبار عادةً الجراثيم الميتة لاعتبارات الأمان .

يحدث التراص على مرحلتين :

- المرحلة الأولى : يحدث ارتباط نوعي للضد مع المستضد الجرثومي (التصاق) وتدعى هذه العملية التحسيس Sensitization وتحدث بسرعة عادة خلال دقائق من مزج الضد مع المستضد .

- المرحلة الثانية : تحدث في وجود الكهرل فقط وتستغرق فترة أطول يمكن أن تصل إلى عدة ساعات وفيها يظهر التراص .

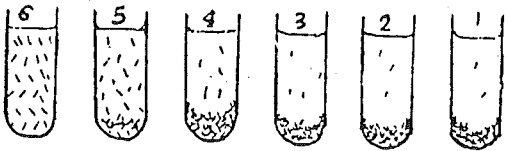
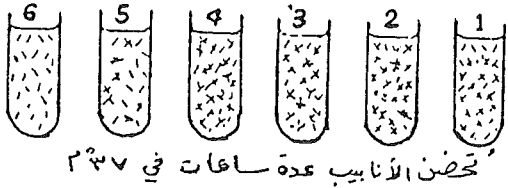
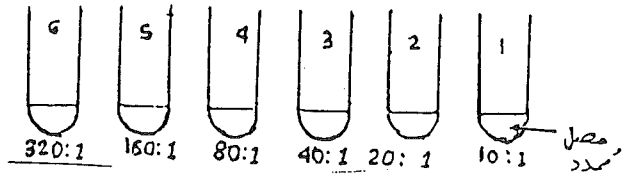
والمعلقات الجرثومية ثابتة عادةً في غياب الأضداد ، وتعيق التصاق بعضها ببعض الشحنات السالبة لأسطحها (كمون زيتا) Potential تحمل الأضداد (الغلوبولينات المناعية) شحنة موجبة وعندما تغطي الجراثيم فإنها تعادل شحنتها السالبة ونتيجة لذلك يمكن أن تصبح الخلايا الجرثومية أكثر اقتراباً من بعضها بعضاً ، وبالتالي يحدث التراص . وتختلف فعالية الأضداد في إحداث التراص ، وأضداد IgM أشد فعالية من IgG كما في الجدول التالي .
الجدول رقم (٧) : فعالية أماط الغلوبولينات المناعية في الاختبارات المصلية .

الخواص	IgG	IgM	IgA	IgG(T)
التراص	+	+++	+	-
تنشيط المتممة	+	+++	++	-
الترسيب	+++	+	±	±
التعادل	++	+++	++	+
وقت الظهور	٧-٣ أيام	٥-٢ أيام	٧-٣ أيام	٧-٣ أيام
وقت العيار الأعظمي	٢٣-٧ يوماً	١٤-٥ يوماً	٢٥٦-٧ يوماً	٢١-٧ يوماً

١- اختبار التراص في الأنبوب The Tube agglutination Test :

هو اختبار بسيط نسبياً واسع الاستخدام لتشخيص الأمراض الخمجية (مثل : داء البروسيلات والسلمونيلا) وكذلك لتحديد هوية جرثوم مجهول .

مبدأ الاختبار : يمدد المصل المشتبه به في المحلول الملحي تمديدات متزايدة (في أنابيب تراس أو في حفر طبق) . يضاف إلى الممدات كميات متساوية من المستضد المعروف (جرثوم) . وتحضن الأنابيب عدة ساعات في الدرجة (٣٧م) . بعدها تفحص الأنابيب للكشف عن حدوث التراص (تشكل كتل من الجرثوم تهبط إلى القاع عندما يصبح حجمها كبيراً) انظر الشكل التالي .



الشكل (٢٦) : اخبار التراص في الأنبوب .

ويحدد عيار التراص : وهو اعلى تمديد للمصل حصص فيه تراص مرئي .
يستخدم اختبار التراص الأنبوبي عادةً لتحديد وجود الأضداد النوعية
لمستضد جرثومي في المصل ولتعيين تراكيزها أي معايرتها . وعلى سبيل
المثال: إذا كان عيار المصل (١٦/١) وحجم عناصر التفاعل في أنبوب العيار
(امل) عندها يمكن القول إن تركيز المصل (١٦٠) وحدة /مل .
يتأثر عيار المصل بمقدار تركيز المستضد المستخدم في الاختبار ،
ويتطلب وجود تركيز عالٍ من الأضداد في المصل كي يحدث تراص تركيز عالٍ
من المستضد وللتمكن من مقارنة عيارات المصول ، لابد من توحيد تركيز
المستضد المستخدم في كل اختبار . يلاحظ أحياناً عند إجراء التراص باستخدام
مصول عالية العيار عدم حدوث تراص في التمديدات المنخفضة من المصل
(في التراكيز العالية للأضداد) وهذا ما يسمى طليعة المنطقة Prozone . كما
يمكن أن تحدث طليعة المنطقة عند وجود أضداد ناقصة .

الجدول (٨) : نتائج اختبار التراص في الأنابيب تبين حدوث طليعة المنطقة .

٢٥٦٠/١	١٢٨٠/١	٦٤٠/١	٣٢٠/١	١٦٠/١	٨٠/١	٤٠/١	٢٠/١	١٠/١
-	++	++++	+++	+++	+++	++	-	-
	العيار						طليعة المنطقة	

٢- اختبار التراص السريع على الشريحة :

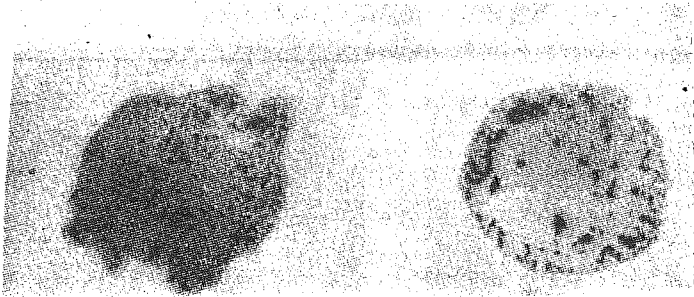
The slide agglutination test :

كثيراً ما يستخدم هذا الاختبار لتحديد هوية الجراثيم . تقطر نقاط منفردة
من المصول الحاوية على الأضداد المعروفة على شريحة زجاجية ، ثم ينقل جزء
من المستعمرة الجرثومية بواسطة سلك مستقيم ويخلط في المصل الضدي بشكل
متجانس . إذا كانت المستضدات الجرثومية موافقة للراصات ، سوف يحدث
تراص بسرعة (خلال دقائق) يمكن مشاهدته بالعين المجردة ، أو بالعدسة
اليدوية . وباستخدام عدة مصول ضدية معروفة يمكن تحديد البنية المستضدية

والجراثيم . ويمكن أن تتأثر النتائج أحياناً بوجود أعداد غير نوعية لذا من المهم أن نؤكد نتائج الاختبار في اختبار التراص الأنوبي .
يستخدم الاختبار لتصنيف أنماط الإشريكية والسلمونية وغيرها .

٣- اختبار التراص السريع على الصفيحة *The rapid plate testis* :

يمكن استخدام هذا الاختبار للتشخيص الأولي في مراكز تجمع الحيوانات (لقصي داء البروسيلات ، السلمونيلات ، والإجهاض الضمي في الأغنام ، والتولاريمية ، وداء البريميات) وعلى سبيل المثال نشرح اختبار التراص على الصفيحة لتشخيص الإسهال الأبيض في الدجاج البالغ : المستضد المستخدم هو عبارة عن معلقة كثيفة من جراثيم *S. pullorum* المضاف إليها بنفسجية الكريستال . تقطر على صفيحة بيضاء من البورسلان (أو على صفيحة زجاجية) نقطة دم من وريد الجناح ثم تضاف نقطتان من المستضد الملون . ثم يخلط المزيج برفق وتعد النتيجة إيجابية عند حدوث التراص خلال دقيقتين (انظر الشكل ٢٧) . ويمكن استخدام المصل بدلاً من الدم الكامل في هذا الاختبار . وبالطريقة نفسها يجري الاختبار على الدم الكامل أو على المصل لتشخيص البروسيله .



الشكل (٢٧) : اختبار التراص على الصفيحة .

٤- اختبار الحلقة في الحليب *The milk ring test* :

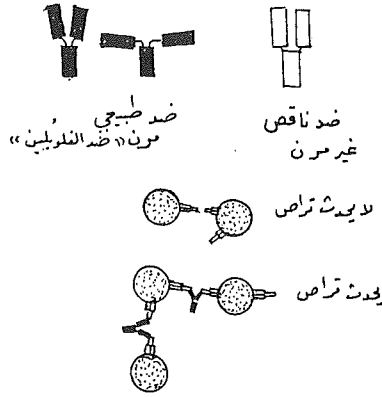
ويستخدم للتحكم بداء البروسيلات في الأبقار . المستضد هو عبارة عن (٤%) معلقة مستضد البروسيلة المصبوغة بالهيماتوكسيلين . تضاف قطرة من

المستضد في (٦مل) من حليب ، يخلط ويحضن في الدرجة (٣٧م) مدة ساعة واحدة . إذا احتوى الحليب راصات نوعية للبروسيلة المجهضة ، فإنها ترص جزيئات المستضد فتطفو مع جزيئات الدهن مشكلة حلقة بنفسجية وزرقاء (نتيجة إيجابية) . وإذا كان الحليب خالياً من الرصاصات ، فإن المستضد يبقى مشتتاً بانتظام في عينة الحليب ، فيظهر لون عمود الحليب مزرقاً ، وتبقى حلقة الدهن المتشكلة دون لون .

٥- اختبارات ضد الغلوبولين Antiglobulin اختبار كومبس Coombs T.

في بعض الحالات قد يظهر في المصل أعداداً ناقصة أو وحدة التكافؤ (داء البروسيلات ، فقر الدم التحلي) . ترتبط الأضداد الناقصة بالمستضد (جرثوم كرية حمراء) إلا أنها تفشل في إحداث التراص ، لذا تعيق التشخيص الصحيح . تكشف الأضداد الناقصة بإجراء اختبار كومبس حيث يضاف المستضد إلى المصل المختبر الذي قد يحوي أعداداً ناقصة . وبعد الحضانة والغسل لإزالة الضد غير المرتبط الفائض ، يضاف مصل يحوي ضد الغلوبولين ، فيحدث التراص في حال وجود الأضداد الناقصة في المصل المختبر . لأن ضد الغلوبولين يربط جزيئات الأضداد الناقصة الملتصقة على سطح المستضد بعضها ببعض . انظر الشكل التالي .

تحضير ضد الغلوبولين : الأضداد هي غلوبولينات مناعية (غلوبولين) ، تتصف بفعالية مستضدية إذا حقنت في نوع حيواني مغاير ، فإذا استخلصت الأضداد (الغلوبولين) من مصل الأبقار مثلاً ، وحقن غلوبولين البقر في الأرانب ، تقوم الأضداد (غلوبولين البقر) بدور المستضد في جسم الأرنب ، فتسبب تشكل أعداد تدعى ضد الغلوبولين ، وهي نوعية لغلوبولين البقر . وثنائية التكافؤ . ولاختبار كومبس أهمية كبيرة في تشخيص داء البروسيلات المزمن في الإنسان وفي الأبقار .



الشكل (٢٨) : اختبار كومبس . وجود ضد الغلوبولين ضروري لإحداث ترص المستضد المغطى بأضداد ناقصة .

- اختبار التراص الدموي الفيروسي Viral haemagglutination test :

تستطيع بعض الفيروسات والجراثيم أن ترص الكريات الحمراء للبيوتات والطيور مثل : الفيروسات المخاطية السوية ونظيرة المخاطية Ortho and paramyxoviruses ، والمفطورة المنتنة للدجاج Mycoplasma gallisepticum . يحوي الغلاف الخارجي لهذه الحمات على بروتينات نوعية (مواقع الربط) تستطيع بواسطتها الارتباط بمستقبلات الكريات الحمراء النوعية للحمة .

١- اختبار التراص الدموي على الصفيحة : يستخدم للكشف الأولي عن الحمة . تقطر عدة قطرات من المعلقة (جنين البيض ، مزرعة خلوية) على صفيحة زجاجية أو بلاستيكية ، ثم تضاف إليها قطرة من معلقة الكريات الحمراء (٠,٥-١%) تمزج بلطف ثم تلاحظ النتيجة خلال دقيقة واحدة :

- يحدث تراص الكريات الحمراء عند وجود الحمة القادرة على رصها والنتيجة ايجابية .

- يتشكل راسب يتشتت بسهولة عند غياب الحمة والنتيجة سلبية .

٢- اختبار التراص الدموي في الأنابيب : يستخدم لمعايرة الحمات . تحضر عدة ممددات متزايدة للحمة في سائل ملحي (٢٠/١١/١ ، ٤٠/١ ، ..) يضاف إلى كافة الممددات حجم متماثل من معلقة الكريات الحمراء (١%) . بعد المزج تترك (٣٠-٦٠ دقيقة) في درجة حرارة الغرفة . تقرأ النتائج ويحدد عيار التراص وهو : أعلى تمدد للحمة يسبب ترصاً واضحاً مع تشكل راسب من الكريات الحمراء المتلازنة .

٣- اختبار تثبيط التراص الدموي الحموي :

The viral haemagglutination inhibition test (HI) :

إذا مزجت الحمة القادرة على إحداث ترص الكريات الحمراء بالمصل الحاوي على أضداد نوعية تجاهها ، يحدث تفاعل بين الحمة والأضداد . وتعطل الأضداد مواقع الربط الحموية وبالتالي تثبط قدرة الحمة على إحداث ترص الكريات الحمراء . وهذا هو أساس اختبار تثبيط التراص الدموي الحموي الذي يستخدم لتشخيص بعض الأمراض الحموية مثل (الجدري ، التوجا ، النيوكاسل ..) .

يستخدم الاختبار إما لتحديد نوع الحمة أو لقياس مستوى الأضداد في

المصل . ويجري اختبار تثبيط التراص الدموي بطريقتين :

أ- الطريقة الأولى (اختبار بيتا) : تضاف كمية ثابتة من الحمة المغايرة إلى

كل ممدد من ممددات المصل المتزايدة .

معايرة الحمة : تحضر ممددات متضاعفة للحمة في دائرة الفوسفات الملحية

(PH 7.2) وبحجم (٠,٢٥ مل) لكل ممدد (١٠/١ ، ٢٠/١ ، ..) يضاف

إلى كل ممدد (٠,٢٥ مل) معلقة كريات حمراء مغسولة بالمحلول الملحي

(٠,٥-١,٥%) ، تترك الصفيحة في حرارة الغرفة مدة (٤٥-٦٠ دقيقة) .

يقيم التراص الدموي : تجمع الكريات الحمراء بشكل زر = نتيجة إيجابية . تحدد
أوحدة التراص الدموي للحمة . وتساوي أعلى نسبة تمديد للحمة يحدث فيه تراص
كامل . وهذه النسبة تساوي وحدة تراص دموي واحدة (HAU) .

يستخدم في اختبار تثبيط التراص الدموي أربع وحدات عادة .

مثال : إذا كان وحدة التراص الدموي = $640/1$ فإن الحمة الخزينة الذي سوف

يستخدم في اختبار التراص الدموي = $640/1 \times 4 = 160/1$

طريقة الاختبار : تحضر ممددات مضاعفة (أحجامها ٠,٢٥ مل) للمصل

المختبر (من $1/8 - 1/2048$) . نضيف إلى كل ممدد (٠,٢٥ مل) من المعلقة

الحموية الحاوية على أربع وحدات تراص دموي . تترك الصفيحة في درجة

حرارة الغرفة مدة ساعة ، ثم تضاف (٠,٢٥ مل) من معلقة كريات حمراء

مغسولة إلى كل ممدد . ونقرأ النتائج بعد (٤٥-٦٠ دقيقة) في درجة حرارة

الغرفة . (يجب وضع شواهد مراقبة للحمة والمصل والكريات الحمراء) . يعين

عيار المصل المختبر ويساوي أعلى تمديد للمصل يحدث فيه تثبيط كامل للتراص

الدموي . وعيار تثبيط التراص الدموي للمصل المختبر = عيار المصل \times عدد

وحدات التراص الدموي للحمة المستخدمة .

ب- الطريقة الثانية (اختبار ألفا) : تضاف كميات ثابتة من المصل المختبر

(الممدد بنسبة $1/8$) إلى كل ممددات الحمة المتزايدة ($1/5$ ، $1/10$ ،

$1/20$) . ويجب معايرة الحمة قبل إجراء الاختبار كما ذكر سابقاً . يحدد

عيار المصل المختبر ويساوي أقل نسبة تمديد للحمة حصل فيه تثبيط كامل

للتراص الدموي ، ويكون عيار تثبيط التراص الدموي للمصل المختبر =

عدد وحدات التراص الدموي للحمة في عيار المصل المختبر \times مقدار تمديد

المصل المختبر .

مثال : إذا كان وحدة التراص الدموي للحمة ($640/1$) وهي تساوي وحدة تراص

دموي واحدة ، وعيار المصل المختبر ($40/1$) (أي أقل نسبة تمديد للحمة حصل

فيه تثبيط كامل للتراص الدموي) فإن عدد وحدات التراص الدموي الموجودة في

هذا التمديد = $40/1 \div 640/1 = 16$ ويكون عيار تثبيط التراص الدموي الموجود في هذا التمديد = $8 \times 16 = 128$.
علماً أن نسبة تمديد المصل المستخدم - 8/1 .

ويفضل استخدام اختبار ألفا في المخابر التشخيصية البيطرية . لأنه لا يتوجب في هذه الطريقة تمديد عينات المصل المختبرة تمديدات متتالية كما في الطريقة الأولى . وفي بعض الحالات تشوه نتائج اختبار تثبيط التراص الدموي وجود مثبطات التراص الدموي غير الضدية في المصل المختبر مثل السكاكر ، ويمكن التخلص منها بمعاملة المصل بأنزيم التريسين ، والراصات الدموية الطبيعية وتزال بإجراء تماص (Absorption) للمصل المختبر بالكريات الحمراء .

٤- اختبار التراص الدموي غير المباشر :

The indirect haemagglutination test :

يلصق مستضد ذائب على جسيمات خاملة (مثل : الكريات الحمر ، لاتكس ، جراثيم) بعد أن تستخلص المستضدات والنواشب (Haptens) من الجراثيم أو الفطور يمكن أن تربط على سطح الكريات المغسولة ، فتصبح هذه الكريات قابلة للتراص بتأثير الأضداد النوعية للمستضد الملتصق على الكريات الحمراء وإذا أضيفت المتممة إلى المجموعة فإن الكريات الحمراء تتحلل .
مثلاً : يمكن استخلاص عديد السكريد للمستضد الجسدي من السلمونيلة أو الاشريكية بحمض الخل ثلاثي الكلور أو بالفينول أو بماءات الصوديوم .
وعند مزج هذه المستضدات بالكريات الحمراء المغسولة ، فإن الكريات تغطي بعديد السكريد وتصبح قابلة للتراص من قبل الأضداد النوعية للمستضد O- التي امتزت على سطحها . ولا تلتصق المستخلصات الجرثومية الحاوية على البروتينين مثل البروتين المستخلص من المتقطرة السلية على سطح الخلايا الحمراء . ما لم تعامل الكريات أولاً بحمض العف (Tanic acid) فتصبح قادرة

على لصق بروتين السل ، ويمكن استخدامها لاختبار احتواء المصول على أضداد نوعية لعصيات السل .

وتشكل الكريات الحمراء المغطاة بالمستخلصات الجرثومية مستضداً عالي الحساسية ، يمكن بوساطته الكشف عن مقادير من الأضداد لا يمكن الكشف عنها باختبارات التراص العادية . كما توجد بعض الحمات التي لا تلتصق على سطح الكريات الحمراء الطبيعية وتصبح قادرة على الالتصاق على سطح الكريات المعاملة بالتانين . ويحدث تراص هذه الكريات الحاملة للحمة بالأضداد النوعية للحمة .

وعند الإصابة بالكثير من الأمراض التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام يمكن أن تلتصق عديدات السكريد الجرثومية على سطح الكريات الحمراء في الجسم ، وتخرب الكريات بتأثير الاستجابة المناعية ضد الجرثومة .

اختبارات الترسيب Pitation tests :

إذا مزج مقدار مناسب من محلول المستضد الرائق مع مصلى ضدي موافق ، ثم حضن في (٣٧م) فإن المزيج يصبح عكراً خلال دقائق ثم يظهر في المحلول ندف يترسب تدريجياً في قعر الأنبوب خلال حالي ساعة . يدعى التفاعل المصلي الذي يدخل فيه مستضد ذائب مع الضد المناوع تفاعل الترسيب . ومثال على المستضدات التي تتكون من محاليل الجزيئات نذكر : عديدات السكريد الجرثومية ، بروتينات المصل (الغلوبولينات والألبومينات) ، والحمات .

تتشكل بعد ارتباط محلول المستضد بالضد المناوع مركبات كبيرة نسبياً وعديدة يمكن مشاهدتها بالعين المجردة أو بعدسة يدوية على هيئة ندف دقيق . تتألف العناصر الرئيسية لاختبار الترسيب من المستضد أو المسترسب Precipitinogen والضد أو المرسبة Precipitin والكهرل (المحلول الملحي) ويشابه تفاعل الترسيب تفاعل التراص للمستضدات الجسيمية .

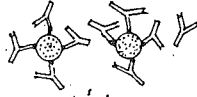
اختبار الحلقة الترسيبي The precipitin ring test :

يصب المصل الضدي في أنبوب ضيق ، ويدلق عليه بحذر محلول المستضد الرائق ، بعد الحضان يحدث تفاعل بين المستضد والضد في السطح الفاصل بينهما وتتشكل حلقة ترسيبية بيضاء تشاهد بالعين المجردة ، ومع الزمن تتخرب الحلقة وتهبط إلى قاع الأنبوب .

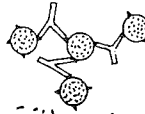
إذا أجري اختبار الترسيب في عدة أنابيب يحوي كل منها المصل الضدي ومقادير متزايدة من المستضد ، يلاحظ أن الترسيب يحدث في أنبوب واحد بسرعة أكبر من بقية الأنابيب . لأن هذا الأنبوب يحتوي على نسبة متلائمة من المستضد والضد . واللذان يرتبطان معاً كلياً دون بقاء فائض في المحلول . وبعد حدوث الترسيب لا يمكن الكشف عن المستضد ولا عن الضد في السائل الطافي . وهذا ما يعرف بالمنطقة المكافئة Equivalence ne . إن كمية الترسيب التي ستظهر الاختبار على طبقة في الأنابيب سوف تعتمد على العلاقة النسبية بين كمية الضد والمستضد ، ولا يتشكل راسب ملحوظ في الأنابيب حيث تراكيز المستضد قليلة ، ومع ازدياد كمية المستضدات تزداد كميات الترسيب حتى تصبح الكمية أعظمية ، بعد ذلك تتناقص كمية الترسيب مع ازدياد المستضد إلى أن يصبح الترسيب غير ملحوظ في الأنابيب التي تحوي كمية فائضة من المستضد ، والشكل التالي يوضح تفاعل الترسيب .

تفسر النظرية الشبكية التي وضعها بولينغ وماريك سبب ضعف التفاعل إذا كانت كمية الضد أو المستضد فائضة أو غير كافية كما يلي : يمتلك الضد (الغلوبلين المناعي) مركزين رابطين للمستضد عادةً ، وهو ثنائي التكافؤ . لذا يستطيع ربط معينتين معاً فقط من معينات المستضد . والمستضد مركب متعدد التكافؤ ، وله عدد كبير نسبياً من المعينات .

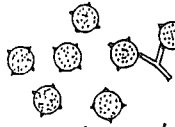
في الأنابيب التي تحتوي على كميات زائدة من الضد : يغطي كل جزيء من المستضد بجزيئات الضد ، وتصبح معينات المستضد كلها مشغولة . لذا لا يحصل ارتباط بين جزيئات المستضد ولا يحدث ترسيب .



أ : الضد فائض



ب : النسب متوافقة



ج : المستضد فائض

الشكل (٢٩) : النظرية الشبكية لتفاعل الترسيب .

في الأنبوب الذي توجد فيه كميات ملائمة من المستضد وال ضد : تتشكل مركبات كبيرة غير ذوابة (شبكة) تترسب في قعر الأنبوب تدريجياً . وفي الأنابيب حيث كمية المستضد فائضة : يرتبط كل جزيء من الضد بجزيئين من المستضد وتكون مركبات الضد والمستضد المتشكلة صغيرة الحجم وتبقى منحلّة في السائل ، ولا يحصل ارتباط بين جزيئات المستضد ولا يحدث ترسيب . في الأنبوب الذي توجد فيه كميات ملائمة من المستضد وال ضد : تتشكل مركبات كبيرة غير ذوابة (شبكة) تترسب في قعر الأنبوب تدريجياً . وفي الأنابيب حيث كمية المستضد فائضة : يرتبط كل جزيء من الضد بجزيئين من المستضد وتكون مركبات الضد والمستضد المتشكلة صغيرة الحجم ، وتبقى منحلّة في السائل ، ولا يحصل ارتباط بينها فلا يتشكل ترسيب . وتستطيع خلايا مجموعة الوحيدات والبلعميات أن تقوم بفعالية بالتهام وإزالة المركبات المتشكلة عندما تكون كميات المستضد وال ضد متلائمة . وكذلك

في حالة وجود فائض من الضد ، أما المركبات الصغيرة المتكونة في حالة وجود فائض من المستضد فإنها تزال ببطء من قبل البالعات ، وتتراكم على جدران الأوعية الدموية مساهمة في استجابة التهابية (فرط التحسس - النمط ٣) .

قياس الكدر بأشعة الليزر Laser Nephelometry :

تقاس درجة العكورة أو الكدر في السوائل بالاعتماد على قياس تبعثر الضوء بالجسيمات في المعلقة . وعند مزج محاليل راتقة من المستضد وال ضد تتشكل مرسبات تجعل المزيج عكراً ويمكن تحديد كمية المركبات المتشكلة في المزيج بدقة بتسليط حزمة من أشعة ليزر Helium-neon Laser على المحلول . ويمكن استخدام هذه الطريقة في الاختبارات التشخيصية للمقايسة السريعة للأضداد .

طريقة الانتشار المناعي أو الانتشار في الهلامة :

Immunodiffusion or gel-diffusion :

تجرى اختبارات الترسيب الانتشاري في الهلامة (في الأغار)

بطريقتين رئيسيتين :

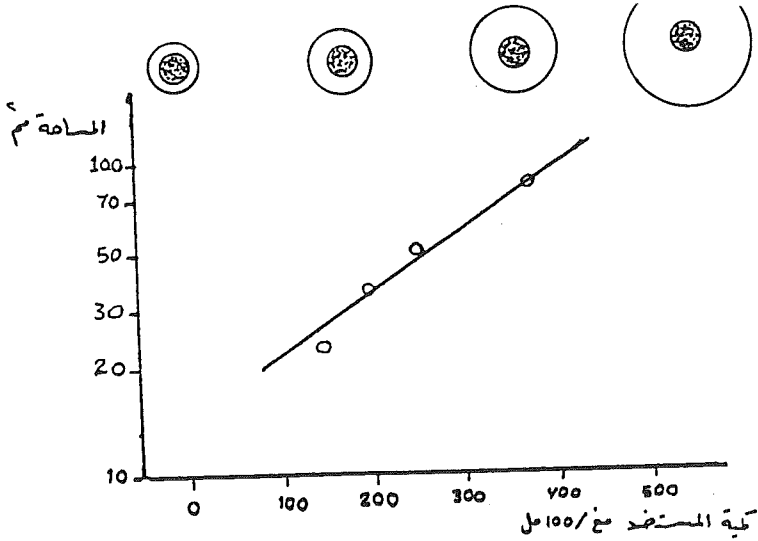
- ١- اختبار الانتشار في الهلامة الأحادي (طريقة أويدين Oudin) .
 - ٢- اختبار الانتشار في الهلامة المزدوج (طريقة أختزلوني Ouchterlony) .
- وتوجد تعديلات كثيرة لهذه الاختبارات مع أن أساسها واحد .

١- طريقة أويدين Oudin Method :

أو الانتشار في الهلامة الأحادي : يمزج المصل بهلامة الأغار ، ويدلق في أنبوب ، ثم يترك ليتصلب ، يدلق محلول المستضد ، ويترك ساعات أو عدة أيام ، خلال هذه الفترة ينتشر المستضد في الأغار بمعدلات مختلفة ، حسب حجم الجزيئات ، والتركيز .. فإذا كان المستضد مركباً عندها سوف تتشكل خطوط ترسيبية في مستويات مختلفة من اللإجار في مناطق نسب التلاؤم بين المستضد وال ضد .

الانتشار المناعي القطري Radial immunodiffusion :

وهو من اختبارات الانتشار في الهلأمة الأآادي ، يدمج المصل الضدي النوعي مع الأغار ويصب في طبق بآري ، يصب محلول المستضد في حفرة من الحفر الموجودة في الغراء ، يترك الطبق مدة من الزمن ينتشر خلالها المستضد في الأغار . ويكون تركيزه أعظماً حول محيط الحفرة ، ويقل تدريجياً بالابتعاد عنها . وتتشكل حلقة ترسيبية بيضاء حول الحفرة في منطقة تلاؤم نسب المستضد والضد . وتتعلق مساحة الحلقة مباشرة مع كمية المستضد المضاف في الحفرة . وباستخدام كميات معروفة من المستضد يمكن رسم منحني معياري يمكن بالاعتماد عليه قياس كمية مستضد مختبر بمقارنة قطر حلقة الترسيب التي يشكلها مع معطيات المنحنى المعياري . كما في الشكل التالي :



شكل (٣٠) الانتشار المناعي القطري .

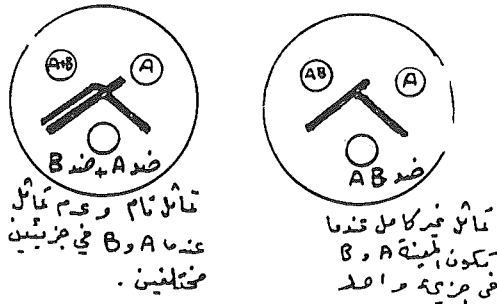
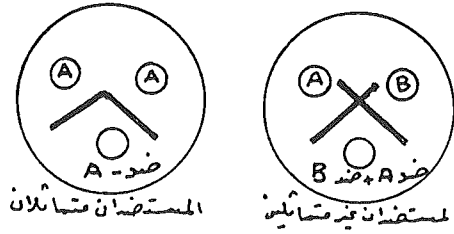
٢- اختبار الانتشار في الهلأمة المزدوج (طريقة أختزلوني) :

Ouchterlony's Mepod :

يجرى الاختبار في الأغار المصبوب في طبق بآري . تحفر في الأغار حفر مستديرة قطر الواحدة (٥ ملم) والبعدى بينها (١ سم) تقريباً ، تملأ إحدى

الحفر بمحلول المستضد والحقنة المجاورة بالمصل الضدي ، ثم يترك الطبق فترة من الوقت ينتشر أثناءها المستضد والجسم المضاد (الضد) في الغراء حول الحفرتين، فيتشكل خط ترسيب الأبيض في المنطقة التي تتلاقى فيها نسب متلائمة .

وإذا كانت المحاليل المستخدمة تحتوي على مستضدات وأضداد مختلفة يتشكل خط ترسيبي خاص لكل مجموعة متفاعلة من المستضد وال ضد . يمكن استخدام الانتشار المناعي لدراسة العلاقة بين مستضدين ، يضاف المستضدان في حفرتين متجاورتين والمصل في حفرة مركزية . ويجرى الاختبار إذا كان خطا الترسيب المتشكلان متشابهين ومندمجين كلياً في طرفي الخطين ، يعد المستضدان متماثلين مستضدياً (انظر الشكل ٣١) .



شكل (٣١) : استخدام اختبار الانتشار في الهامة لتحديد العلاقة بين مستضدين (من Tizard I ١٩٩٢) .

وإذا تقاطع خطا الترسيب فإن المستضدين مختلفان . وإذا اندمج الخطان مع تشكل بروز يشبه الغصن الناتئ ، فإن المستضدين متماثلان جزئياً . أي أحدهما يمتلك معينة لا توجد في الثاني .

ويمكن استخدامها اختبار الانتشار في الهلماة للكشف عن المستضدات الذائبة والأضداد في أخلاط البدن . مثلاً يجرى اختبار Coggin الذي يعتمد على الانتشار في الهلماة للكشف عن وجود أضداد نوعية لحمة فقر الدم الخمجي في الخيول . ويستخدم في هذا الاختبار مستضد حموي معروف عبارة عن خلاصة طحال الحصان المصاب ، أو مستضد من مزرعة خلوية .

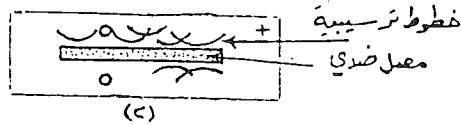
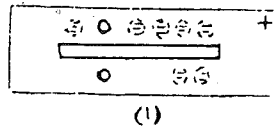
ويعامل المستضد في هلامة الأغار مع مصل الحصان المختبر . ويدل تشكل خط الترسيب على النتيجة الإيجابية ، ويمكن تطبيق اختبار مشابه لتشخيص مرض ابيضاض الدم في الأبقار باستخدام البروتين السكري الحموي شبه المنقى كمستضد . كما يمكن إجراء الاختبار على طبقة رقيقة من الأغار المصبوب على شريحة زجاجية لتحديد مستضد حمة الطاعون البقري في نسيج الحيوانات المصابة . حيث يوضع في الحفرة المركزية المصل الضدي المعروف وفي الحفر المحيطية رشاحة الأعضاء المختبرة (مستضد الحمة المشتبهة) . وفي حفرة محيطية واحدة شاهد يضاف خلاصة نسيج مخموج بالحمة (مستضد الحمة المعروفة) . إذا كانت الرشاحة لعضو ما حاوية على الحمة - يتشكل خط ترسيب أو خطوط ترسيبية بين الحفرة الحاوية عليها وحفرة المصل الضدي .

الرحلان المناعي Immunoelectrophoresis :

يستخدم الاختبار لتحديد البروتينات الموجودة في سوائل الجسم ، خاصة مكونات الغلوبين في عينة المصل ، ولدراسة وتشخيص بعض الأمراض الحموية مثل : الطاعون البقري ، والمرض المخاطي ، والرحلان المناعي هو أحد اختبارات الترسيب المعدلة ويجرى كما يلي :

تقطع حفرتان في قطعة من الأغار الدارني Agar-bufer ، تملأ الأولى بالمصل المعروف (مستضد معروف) ، والثانية بعينة المصل المختبرة ، يمرر

تيار كهربائي في الأغار فترة مناسبة (١ ساعة) ، يؤدي ذلك إلى انفصال وهجر ، المكونات البروتينية بمعدلات مختلفة مميزة لكل مكونة ، ثم يوقف التيار .
يحفر أخدود في الأغار بحيث يوازي مسار جزيئات المستضد خلال الاستشردا ويصب في الأخدود المصل الضدي الحاوي على أضداد معروفة من منوعة للمكونات المستضدية في المصل المعروف . ويترك فترة مناسبة من الوقت . عندما تصادف الأضداد المنتشرة في الغراء المستضدات الموافقة لها تتشكل أقواس ترسيب على حافتي الأخدود ، يمثل كل قوس مستضد واحد من المستضد المركب (المصل المختبر ، المصل المعروف) الذي تفاعل مع الضد النوعي له الموجود في المصل الضدي المعروف ، بمقارنة الأقواس المتشكلة للمصل المختبر مع الأقواس المتشكلة من المصل المعروف في الحفرة الثانية ، يمكن معرفة مكونات المصل المختبر .



شكل رقم (٣٢) : الرحلان المناعي .

تحديد الفعالية النوعية للمصل المختبر :

- الطريقة الأولى : وفيها يظل تركيز الحمة المستخدمة ثابتاً . بينما يمدد المصل الضدي . وتجرى قبل الاختبار معايرة الحمة لتقييم قدرتها على العدوى (أو الأخماج) لهذا الغرض تحدد الجرعة الخمجية بـ (ID50) في حيوانات التجربة ، أو في أجنة الدجاج ، أو في المزارع الخلوية (TCI50) .

اختبار التعادل : يمدد المصل المختبر تمديدات متزايدة ، ثم يمزج مع كل ممدد كمية ثابتة من الحمة (١٠٠ جرعة معدية ٥٠ TCID50 100) .

تحضن الأنايب استخدام اختبار فترة مناسبة من الوقت ، ثم يحقن مزيج كل ممدد مصل مع الحمة في مجموعة أنابيب مزارع خاوية ، وبعد الحضن ثانيةً، تفحص التغيرات المرصعة الخلوية في المزارع . ويحدد عيار المصل وهو يساوي تمديد المصل في المزيج الذي أحدث عدوى (٥٠%) من المزارع الخلوية × عدد الجرعات الخمجية (٥٠) المتعادلة .

- الطريقة الثانية : وفيها يظل تركيز المصل ثابتاً ، بينما تمدد الحمة ، وتجرى معايرة الحمة قبل الاختبار وتحدد جرعتها الخمجية (٥٠) ، تمدد الحمة تمديدات متزايدة ، وتضاف كمية ثابتة من المصل المختبر لكل ممدد. ثم يتابع الاختبار كما في الطريقة الأولى .

لتقويم فعالية المصل التعادلية يعتمد في هذه الطريقة على قياس آخر هو منسب التعادل (Index) وهو يساوي الفرق بين عدد الجرعات الخمجية (٥٠) التي تم تعادلها بالمصل المختبر وبين عدد الجرعات الخمجية (٥٠) التي تم تعادلها باستخدام مصل سلبي (طبيعي) .

وبصورة عامة يعد المصل المختبر إيجابياً إذا كان منسب التعادل أكبر من (٥٠) . وبصورة مشابهة يجب أن يكون الفرق بين منسب التعادل لحمتي مختبرتين أقل من (٢٠) حتى يمكن اعتبارهما متطابقين .

اختبار الحماية Protection test :

هو أحد أشكال اختبارات التعادل ، تجرى كافة مراحلها في حيوانات التجربة . ويمكن بواسطته تقييم الصفات الوقائية لمصل ضدي نوعي . لإجراء الاختبار : يمدد المصل الضدي عدة تمديدات متزايدة ، ثم يحقن كل ممدد في مجموعة حيوان التجربة ، بعدها تحقن حيوانات كل مجموعة بجرعة معيارية من مسبب المرض أو من الذيفان (التحدي) .

يعبر عن التأثير الوقائي للمصل الضدي بالجرعة الوقائية ٥٠ (PD 50) وهي الجرعة اللازمة لحماية (٥٠%) من حيوانات المجموعة .
يمكن بواسطة اختبار الحماية تقييم التفاعل بين المستضد والضد في الجسم والحكم على نتائجه بالنسبة لمقاومة المرض . ومع أن اختبارات الحماية تمكننا من إجراء قياس مباشر لفعالية المصل الضدي ، إلا أنها تتعرض إلى تغيرات تجريبية كبيرة بسبب اختلاف مقاومة الحيوانات . إذ تختلف الحيوانات في حساسيتها للعدوى وكذلك في عدد من العوامل الأخرى . لذا يفضل استخدام مجموعات كبيرة نسبياً من حيوانات التجربة في الاختبار للحصول على نتائج ذات دلالة مع إجراء المعايرة الكاملة لجرعة التحدي وتوحيدها . ويمكن استخدام جرعة من المسبب أو الذيفان حاوية على عدد معروف من الجرعة المميّنة ٥٠ (LD50) أو الجرعة الخمجية ٥٠ (ID50) .

اختبار تثبيت المتممة Complement fixation test :

يستخدم اختبار تثبيت المتممة للكشف عن الأضداد الجرثومية والحموية في المصل ، ومعايرتها . ويتزايد عيار الأضداد عادةً خلال تطور بعض الأمراض . كذلك يستفاد من الاختبار لتمييز المستضدات باستخدام مصول ضدية معروفة . بصورة عامة للاختبار أهمية كبيرة في تشخيص العديد من الأمراض الخمجية والطفيلية (مثل : الرغام ، دا البروسيلات ، نظير السل ، التهاب الجنب والرئة الساري ، الطاعون البقري ، الحمى القلاعية ...) .

يجرى اختبار تثبيت المتممة على مرحلتين كما يظهر في الشكل التالي :
المرحلة الأولى : يمدد المصل المختبر عدة تمديدات بعد تسخينه في درجة (٥٦م) مدة نصف ساعة للتخلص من المتممة الموجودة فيه . ويمزج كل ممدد بكمية ثابتة من المستضد (حمة مثلاً) . ثم يضاف إلى كل مزيج (٢-٤) جرعة دنيا حالة للدم من المتممة . وتحدد الجرعة الدنيا الحالة للدم MHD بمعايرة المتممة قبل الاختبار . ويستخدم مصل القبيعة الطازج مصدراً للمتممة في الاختبار . تحضن الأنابيب مدة مناسبة ليربط أثنائها المستضد بالضد الموافق له إذا وجد في المصل ،

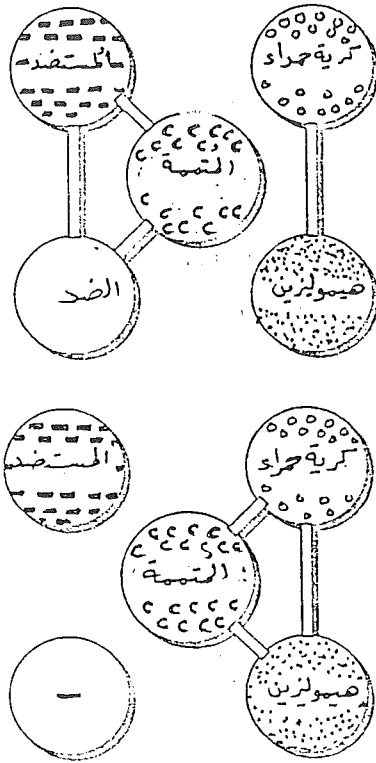
فثبتت المتممة على المركب المتكون . وإذا لم يكن الضد نوعيا للمستضد لا يحدث الارتباط بينهما وتظل المتممة حرة في الأنبوب .

المرحلة الثانية : الهدف من إجراء هذه المرحلة هو التأكد فيما إذا حصل ارتباط المستضد بالضد وذلك بالكشف عن تثبيت المتممة أو بقائها حرة في المرحلة الأولى يضاف إلى كل أنبوب حجم معياري من الكريات الحمراء للأغنام ومصل ضدي للكريات الحمراء (هيموليزين Hemolysin) . ويعاد حضن الأنابيب ثانيةً عدما تفحص الأنابيب لتحديد حدوث انحلال الدم أو عدم حدوثه :

- يدل وجود انحلال الدم (المحلول في الأنبوب أحمر شفاف) على انعدام تثبيت المتممة في المرحلة الأولى وعدم تشكل مركب المستضد - الضد ، وغياب الأضداد النوعية للمستضد المستخدم في المصل - والنتيجة سلبية .

- يدل عدم انحلال الدم (معلقة الكريات الحمراء في الأنبوب غير صافية) على حدوث تثبيت المتممة على مركب المستضد - الضد (في المرحلة الأولى) ، لأن انحلال الكريات الحمراء المرتبطة بالهيموليزين يحدث فقط في وجود المتممة . وبالتالي توجد أضداد نوعية للمستضد في المصل المختبر - والنتيجة إيجابية .

يحدد عيار المصل وهو أعلى تمديد له حدث فيه انحلال (٥٠%) من الكريات الحمراء . قبل إجراء الاختبار يجب معايرة كافة العناصر الداخلة في الاختبار : المستضد ، المتممة ، الكريات الحمراء ، الهيموليزين . ويجب التخلص من المتممة الموجودة في الهيموليزين بشكل طبيعي وذلك بالتسخين في (٥٦م) مدة نصف ساعة .



شكل (٣٣) : أساس اختبار تثبيت المتممة .

تعاير المتممة قبل الاختبار . ولأنه إذا كانت الكمية زائدة ، لا يحصل تثبيت كافة كمية المتممة في المرحلة الأولى على مركب المستضد - الضد . ويؤدي ذلك إلى نتيجة سلبية كاذبة . ومن المشاكل التي تصادف عند إجراء اختبار تثبيت المتممة هو وجود تأثيرات مضادة للمتممة في النصل في غياب المستضد النوعي .

وتوجد عدة أسباب لهذه الظاهرة : وجود مركبات مناعية في مصل الحيوانات المخموجة قادرة على ربط قسم من المتممة ، أو وجود تلوث جرثومي في المصل

يمكن أن ينشط المتمة بطريق بديل . ويجب أن يضم إلى اختبار تثبيت المتمة مجموعة كاملة من الشواهد .

المقايسة المناعية الإشعاعية Radio immunoassay :

تستخدم في هذه الاختبارات مستضدات أو أضداد نقية مركزة وموسومة بنظائر مشعة مثل : ^{57}Co , ^3H , ^{14}C , ^{125}I .

ولقياس النشاط الإشعاعي يستخدم عداد جيجر Geiger للكربون - ١٤ ، وعداد غاما عند استخدام اليود - ١٢٥ . كما يمكن استخدام عداد تألقي لهذين النظيرين كما يمكن أيضاً قياس الإشعاع β بواسطة عداد تألقي سائل (^3H , ^{125}I , ^{14}C) مثلاً : في وحدة القياس التألقي يحول الإشعاع الصادر من ^{125}I إلى ضوء ، ويكشف عن الذبذبات الضوئية بواسطة أنبوب ضوئي Photomultiplier وتكبر ثم تسجل .

أ- تحديد الضد بطريقة المقايسة المناعية الإشعاعية :

يضاف إلى المصل المختبر كمية محددة من المستضد المعروف المرسوم بنظير مشع ، ثم يحدد عيار الأضداد في المصل بالاعتماد على مقدار النقص الحاصل في المستضد الموسوم غير المرتبط في السائل الطافي .

وقد انتشر استخدام اختبار الاشتراب الأرجي الإشعاعي (Radioallergosorbent RAST) لتحديد الأضداد النوعية حيث تغطس أقراص سليلوز متشربة بالمستضد في المصل المختبر . ثم تغسل الأقراص وتغطس في محلول ضد الغلوبلين الموسوم بنظير مشع . ولا يرتبط ضد الغلوبلين بالقرص إلا إذا كانت الأضداد قد ارتبطت مسبقاً بالمستضد . وتحدد فعالية الأضداد في المصل بقياس النشاط الإشعاعي للقرص .

يستخدم هذا الاختبار بكثرة لقياس مستوى IgE في الحيوانات المصابة بالآرجية Allergy .

ب- تحديد المستضد بطريقة المقايسة المناعية الإشعاعية :

من أشهر اختبارات هذه الطريقة اختبار المقايسة المناعية التنافسية

Competitive Immunoassay ومبدأ هذا الاختبار هو التالي :

يوسم مستضد معروف بنظير مشع مثل : تريتيوم أو الكربون -١٤ أو اليود -١٢٥ . يمزج المستضد المشع بضع نوعي له ، فيتشكل مركب مناعي يمكن ترسيبه في المحلول بإضافة كبريتات الأمونيوم .

ويتعلق النشاط الإشعاعي للسائل الطافي بكمية المستضد غير المرتبط . وإذا أضيف مستضد غير موسوم (مختر) إلى مزيج من مستضد موسوم معروف وضد نوعي له غير مرتبط ، يتنافس المستضد غير الموسوم مع المستضد الموسوم على الارتباط بالضع النوعي . وبالنتيجة لا يتمكن قسم من المستضد الموسوم أن يرتبط بالضع ، وتتناسب كمية قسم المستضد الموسوم المزاح طرداً مع كمية المستضد غير الموسوم المضاف ، فتزداد كمية النشاط الإشعاعي في السائل الطافي . وتقاس كمية المستضد في العينة المختبرة بالعودة إلى منحنى معياري يصمم في البداية بالاعتماد على كميات محددة من مستضد معروف غير موسوم .

وفي بعض الحالات تجرى المقايسة المناعية الإشعاعية مع اختبارات

الترسيب مثل : اختبار الترسيب المناعي الشعاعي (Radioimpreditation (RIP أو مع اختبار الرحلان الكهربائي مثل : اختبار الرحلان المناعي الشعاعي Radio immunoelectrophoresis . والشكل التالي يوضح المقايسة المناعية الإشعاعية التنافسية .

تستخدم اختبارات المقايسة المناعية الشعاعية لتشخيص بعض الحمات

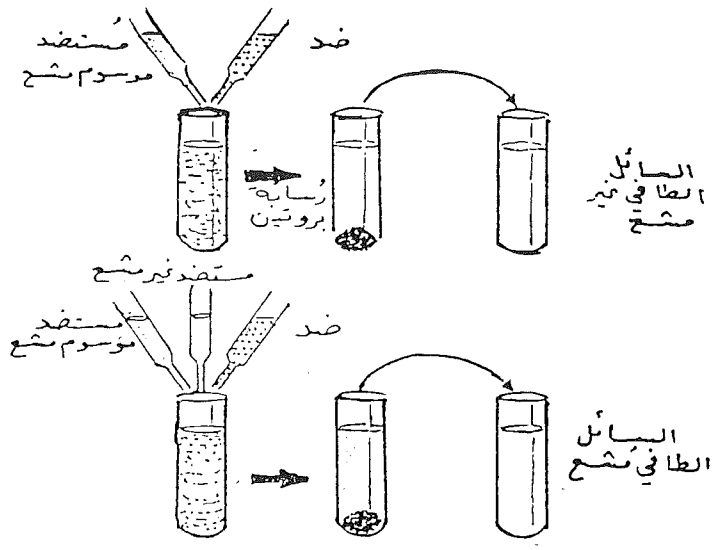
مثل : أربوفيروس Arboviruse ، الحلا البسيط Herpes simplex وخاصة حمة التهاب الكبد . وللكشف عن بعض الجراثيم والفطور ومنتجاتها مثل : العقديات B ، ذيفان الهيضة ، الذيفان المعوي للعنقوديات ، أضداد المبيضة

Candida ، ومستضد الهستوبلازما M ، ولتحديد الهرمونات والصادات الحيوية في الدم .

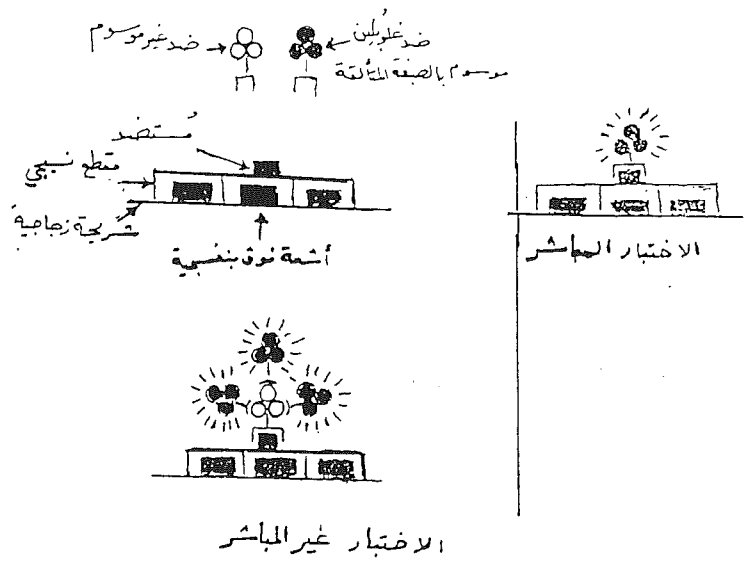
اختبارات التآلق المناعي Immunofluorescence assays :

مبدأ الاختبارات : توم الأضداد بصبغات متألفة لا تؤثر في فعاليتها مثل : مما يؤدي إلى صبغة فلورسئين ايزوثيوسيانيت (FITC) وهي مادة صفراء اللون ، إذا عرضت لضوء فوق بنفسجي أو أزرق غير مرئي (٢٩ و ١٤٥ نانومتر) ، فهي تعيد إصدار ضوء أخضر مرئي (٥٢٥ نانومتر) ، وكذلك صبغة رودامين (RB200) B التي تصدر ضوءاً برتقالي اللون .

ربط الضد بالصبغة المتألقة : يرسب الغلوبلين المناعي من المصل بتأثير كبريتات الأمونيوم ، ثم يعاد حل الراسب في الماء المقطر ، ويزال كبريتات الأمونيوم بعملية الديال Dialysis ، ثم يعبر الـ pH إلى (٩,٢) بواسطة دارئة محلية محايدة Buffer . ويمزج مع الصبغة في الدرجة (٤م) . بعدها تزال الصبغة الزائدة بعملية الديال . يحفظ مستحضر الضد المتآلق إما مجمداً في الدرجة (-٢٠م) أو مجفداً Freeze dried يستخدم اختبارات من اختبارات التآلق المناعي :



شكل (٣٤) : المقايسة المناعية الإشعاعية التنافسية .

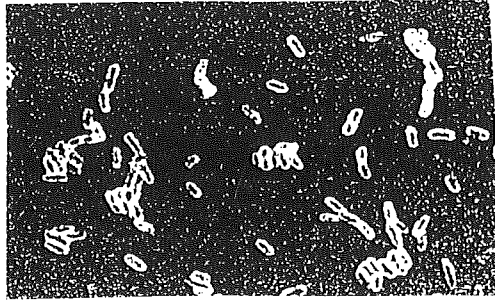


شكل (٣٥) : اختبار التآلق المناعي .

١- الاختبار المباشر : يستخدم هذا الاختبار للكشف عن المستضد (جرثوم أو حمة) .

- تثبت اللطاخة أو المقاطع أو مزارع الخلايا على شريحة زجاجية بالأسيتون أو غيره ، ثم يغسل المحضّر بدائرة الفوسفات (PPS) ويجفف . بعدها يضاف ضد معروف موسوم بالصبغة المتألقة . وتحضن الشرائح بدرجة (٣٧م) فترة كافية من الزمن لحدوث التفاعل بين المستضد وال ضد . ثم تغسل جيداً لإزالة الضد المتألق الزائد . وتفحص في المجهر التآلقي (مجهر مضاء بالأشعة فوق البنفسجية) .

إذا كان الضد مناوعاً للمستضد يشاهد المستضد المرتبط بالضد متألقاً في الساحة المجهرية . وتفيد هذه الطريقة في الحالات التي يكون فيها عدد الجراثيم قليلاً . مثل الكشف عن المتقطرة نظيرة السلية في عينة البراز ، الليسترية أو المطثيات في عينات اللطاخات ، ويمكن استخدامها للكشف عن الحمات مثل : حمة الكلب في عينات الدماغ وغيره .



شكل (٣٦) : السلمونيلة مجهضة الخيل معاملة بالأضداد التآلقيية .

٢- الاختبار غير المباشر : ويكون هذا الاختبار أشد حساسية من الاختبار المباشر ويستخدم :

أ- لتحديد مستضد مجهول (حمة ، جرثوم) .

ب- للكشف عن الأضداد في المصل المختبر .

أ- تحديد المستضد المجهول :

- المواد اللازمة للاختبار : ضد نوعي معروف غير مصبوغ ، المستضد المختبر ، ضد الغلوبولين الموسوم بالصبغة المتألقة . (يجب أن يكون ضد الغلوبولين مضاداً لغلوبولين نفس نوع الحيوان الذي حضر فيه الضد النوعي المعروف . مثلاً : إذا حضر الضد النوعي في الأرانب يجب أن يحوي مصل ضد الغلوبولين أضداداً نوعية لغلوبولين الأرنب) .

طريقة الاختبار : يغمر محضر المستضد المشتبه بال ضد النوعي غير المصبوغ ويحضن في درجة (٣٧م) مدة نصف ساعة ، ثم يغسل بدارنة الفوسفات لإزالة المصل الزائد . بعدها يغطي المحضر ب ضد الغلوبولين الموسوم بالصبغة المتألقة ويحضن من جديد المدة نفسها . ثم يغسل جيداً بالمحلول الملحي ، ويفحص بالمجهر التآلقي .

ب- **الكشف عن الأضداد في المصل المختبر :** يستخدم مستضد معروف (لطاخة نسيجية ، مقطع أو مزرعة خلايا على شريحة أو ساترة) . يضاف إلى المستضد المصل المشتبه باحتوائه على أضداد نوعية للمستضد المستخدم، ويحضن ، ثم يغسل المحضر لإزالة المصل الزائد . يضاف ضد الغلوبولين الموسوم بالصبغة المتألقة ويتابع كالمسابق .

ويمكن استخدام مصول ضد غلوبولين نوعية لكل من أنماط الغلوبولينات المناعية لتحديد نمط الضد النوعي في المصل المختبر .

المقايسة المناعية التآلفية الجسيمية :

Particle florescence :

يربط الضد إلى جزيئات البولسترين . ثم يخلط بالمصل المختبر . بعد الحضن ترشح الجسيمات ، وتغسل لإزالة الضد غير المرتبط ، وتعامل ب ضد الغلوبولين المتآلق ، ويعاد ترشيح المعلقة ثانية . ثم تغسل الجسيمات لإزالة ضد

الغلوبلين المتألق غير المرتبط ، وتوضع المعلق في جهاز قياس التألق Fluorometer . حيث تقاس شدة التألق .

وتستخدم عدة طرق محورة لهذا الاختبار أهمها : مقاييس التثبيط Inhibition assays حيث تقاس قدرة المصل المختبر غير الموسوم على تثبيط ارتباط الأضداد المتألقة بالمستضد المعروف المرتبط على الجسيمات . وتفيد هذه الطريقة جداً في تشخيص داء البروسيلات في الأبقار .

المقاييس الأنظمية المناعية Immunoenzyme assay :

يعد اختبار المقاييس المناعية بالأنظيم المرتبط (اختبار إليزا) Enzyme-linked immunosoenr assay (ELISA) واحداً من اختبارات المقاييس المناعية الهامة ويمكن استخدامه لكشف وتحديد الضد أو المستضد .

اختبارات إليزا ELISA test :

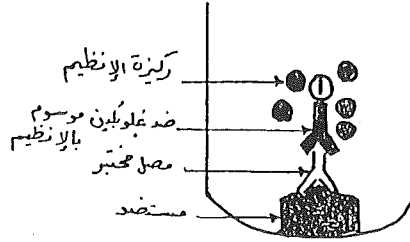
اختبار إليزا غير المباشر للكشف عن الأضداد Indirect ELISA :

يصب محلول المستضد المعروف في حفر طبق البوليسترين . ثم يحضن فيلتصق بروتين المستضد بقوة على سطح البوليسترين ، يزال المستضد غير المرتبط بالغسل الشديد ، وتظل طبقة المستضد مغطية سطح الحفر . ويمكن حفظ الحفر المغطاة بالمستضد لحين لزوم الاستعمال .

يضاف المصل المختبر في الحفر ، وفي حال وجود أضداد نوعية للمستضد المستخدم ترتبط بالمستضد على جدار الحفر .

يعاد الحضن والغسيل لإزالة الضد غير المرتبط ، ثم يكشف عن وجود الأضداد المرتبطة بإضافة ضد الغلوبلين المرتبط به كيميائياً أنظيم فيلتصق مركب ضد الغلوبلين والأنظيم بالضد . ثم يعاد الحضن والغسيل . ويكشف عن الضد ويقاس كميته بإضافة ركيزة (كاشف) الإنظيم Enzyme substrat . حيث يصبح محتوى الحفر ملوناً . وتتعلق شدة التلون بكمية ضد الغلوبلين الموسوم بالإنظيم المرتبط بالضد وهذا أيضاً يتناسب طردياً مع الضد النوعي الموجود في

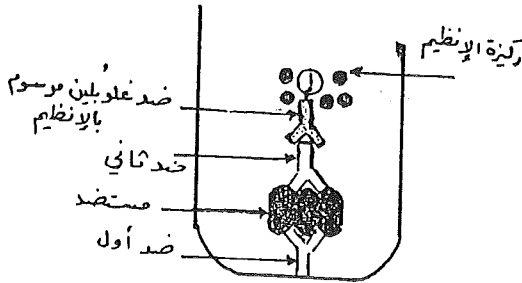
المصل المختبر . وتقاس شدة اللون بالعين المجردة ، أو في مقياس ضوئي طيفي
 . Spectrometer



شكل (٣٧) : اختبار الإليزا غير المباشر .

اختبار الإليزا شطيرة الضد Antifody sandwich ELISA :

وهو اختبار عالي الحساسية يستخدم للكشف عن المستضدات . الشكل رقم (٣٨) في البداية تغطى جدران الأنابيب البوليميرية بالضد النوعي المعروف (Capture antibody) . ثم يضاف محلول المستضد . ويحضن حتى تتحد الأضداد بالمستضد . بعد الغسيل تتابع إضافة الضد النوعي وضد الغلوبولين الموسوم بالإنظيم والركيزة كما ذكر في اختبار الإليزا غير المباشر والشكل التالي يوضح اختبار الإليزا شطيرة الضد .



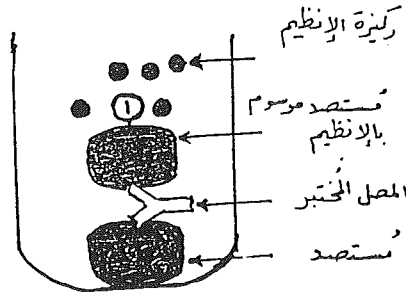
شكل (٣٨) : اختبار الإليزا شطيرة الضد .

وتتعلق شدة التلون في اختبار الشطيرة طرداً بكمية المستضد المرتبط .
ويسمى الاختبار بالشطيرة لأنه تتشكل طبقات من الضد - المستضد - الضد أثناء
إجرائه . ويستخدم للكشف عن كميات ضئيلة جداً من المستضد مثل بعض الحمات
في الدم .

مثلاً : للكشف عن حمة ابيضاض الدم في دم القطط .
وقد عم انتشار اختبارات الإليزا في التشخيص المني لكثير من الأمراض
الجرثومية والحموية والطفيلية .

اختبار الإليزا باستخدام الضد الموسوم : Labeled-antigen ELISA

ويتوفر للاختبار مجموعات تشخيصية مصنعة . قبل الاختبار يكون
المستضد المعروف مرتبطاً على السطح الداخلي للحفر . انظر الشكل التالي :



شكل (٣٩) : اختبار الإليزا بالمستضد الموسوم .

يضاف المصل المختبر ، ثم يغسل ، ويضاف المستضد المعروف
الموسوم بالأنظيم . في حال وجود أعداد نوعية للمستضد المستخدم في المصل
فإنها ترتبط بالمستضد المغطى لجدار الحفرة ، وكذلك بالمستضد الموسوم
المضاف . ويكشف عن الضد بقياس شدة التلون بعد إضافة ركيزة الأنظيم كما
شرح سابقاً . ويمكن استخدام هذه الطريقة للكشف عن الضد في الدم الكامل
تجرى اختبارات الإليزا إما باستخدام أطباق من البوليسترين ذات حفر دقيقة
وإما على مرشحة غشائية (Membrane filter) ، حيث يغطي الغشاء بالضد

ويستخدم للكشف عن المستضد وتستخدم هذه الطريقة لتشخيص ابيضاض الدم في القلط ويمكن استخدام الضد في جزء من الغشاء وفي الأجزاء الأخرى وضع الشواهد السلبية والإيجابية . ويمكن فحص الدم على الغشا بعد إبعاد الخلايا منه بالترشيح .

اختبار الإيزا المحور للكشف عن حمة ابيضاض الدم في لعاب القلط :

تستخدم ماسحة بلاستيكية قوية تحوي في طرفها ضدا نوعيا للحمة المسببة ، مغطى بطبقة رقيقة من السكر يذوب في اللعاب بعد إدخال الماسحة في فم الحيوان . إذا كانت الحمة موجودة في اللعاب يرتبط بالضد النوعي له على الماسحة . تسحب الماسحة من الفم ، ثم تحضن في أنبوب يحوي أضداد وحيدة النسيلة موسومة بالأنظيم بعد الغسل تغمس الماسحة في محلول ركيزة الأنظيم ، ويفحص تغير اللون .

اختبارات البيروكسيداز المناعي Immunoperoxidas tests :

يستخدم لتحديد المستضدات في المقاطع النسيجية أنظيم البروكسيداز المرتبط بالضد (الغلوبولين المناعي) ، أو بضد الغلوبولين . ويجرى الاختبار بطريقة مشابهة للمقايسة المناعية المتألقة . وعادةً يستخدم البروكسيداز المستخلص من نبات الجرجار .

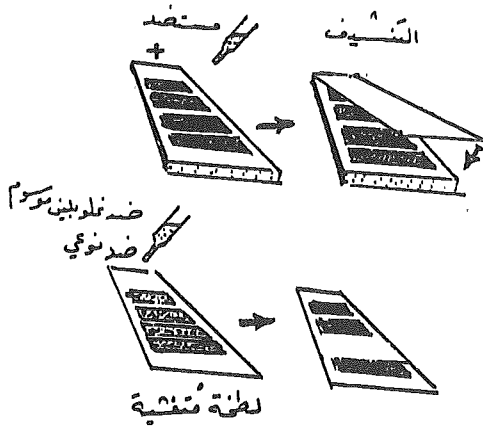
الاختبار المباشر : تعامل المقاطع النسيجية بالضد الموسوم بالأنظيم ، بعد الغسل ، تحضن المقاطع النسيجية في ركيزة الأنظيم ، يتشكل راسب بني في أماكن ارتباط الضد بالمستضد .

الاختبار غير المباشر : يكشف في هذا الاختبار عن الأضداد المرتبطة بوساطة ضد الغلوبولين الموسوم . واختبارات البروكسيداز المناعية أفضل من المقايسة التالقية المناعية من ناحية إمكانية فحص النسيج في المجهر الضوئي العادي ، كما يمكن تلوين المقاطع لتوضيح بنية النسيج .

طريقة التثيف الغربي *Western Blotting* :

تستخدم طري التثيف الغربي لتحديد المستضدات البروتينية في مزيج مركب ويجرى الاختبار في ثلاث مراحل :

- في المرحلة الأولى : يستورد كهربائياً مزيج المستضدات البروتينية على الغراء لتتوضع كل مكونة في حزام واحد على الغراء .
- في المرحلة الثانية : يجرى نقل هذه البروتينات أو تثفيفها على غشاء من النيتروسيليلوز ويتم ذلك بوضع الغشاء على أعلى الغراء ، ثم وضع الغشاء والغراء بينا إسفنجتين مشبعتين بدارنة ملحية (Buffer) . ويثبت الغشاء والغراء بين صفائح بلاستيكية مرنة . ثم توضع في خزان فيه دارنة ملحية ويمرر تيار كهربائي بين الإسفنجتين ، فتنتقل الحزم البروتينية بسرعة من الغراء إلى الغشاء كامله . انظر الشكل (٤٠) :



شكل (٤٠) : اختبار التثيف الغربي .

في المرحلة الثالثة : يتم إظهار المستضدات المنقولة إلى الغشاء باستخدام المقايسة الأنظمية المناعية أو بطريقة المقايسة الإشعاعية . وفي حال استخدام المقايسة الأنظمية المناعية يحضن الغشاء في مصد ضد نوعي ، وبعد الغسل يضاف محلول ضد الغلوبولين الموسوم بالأنظيم ، ثم يعاد الغسل وتضاف ركيزة

الأنظيم (الكاشف) فتتلون الحزم التي حصل فيها ارتباط الضد بالمستضد . وعند استخدام ضد الغلوبلين الموسوم بنظير مشع ، تؤخذ صورة إشعاعية ذاتية ويحدد الحزام الموسوم بتعقيم الطبقة الحساسة للصورة الفوتوغرافية .

المقايسة المناعية باستخدام أفيدين - بيوتين :

Avidin-Biotin Immunoassay :

يستخدم بدلاً من الإنظيمات والنظائر المشعة في هذه الاختبارات مادة البيوتين ، للبيوتين وزن جزيئي منخفض ، وهو يرتبط بالبروتينات بسهولة دون أن يغير من فعاليتها . وكذلك فإن مادة الأفيدين وهو بروتين وجد في زلال البيض ، ويرتبط بقوة ونوعية بالبيوتين ، يوسم الأفيدين بالأنظيم مثل البيروكسيداز . ويرتبط مركب الأفيدين البيروكسيداز بسرعة ونوعية عالية مع البروتينات الموسومة بالبيوتين .

المقايسة المناعية باستخدام الفيريتين Ferritin Immunoassay :

الفيريتين بروتين يحتوي على الحديد بنسبة (٢٣%) بشكل هيدروكسيد الحديد أو فوسفات الحديد . ويتكثف الحديد داخل الجزيء فيظهر في المجهر الإلكتروني بشكل لخرة إلكترونية كثيفة مميزة . لذا يوسم الغلوبلين المناعي بالفيريتين ويضاف إلى المستضد . ثم يفحص بالمجهر الإلكتروني ليكشف عن توضع المستضد في الصور المجهرية الملتقطة .

الفصل السادس عشر اللقاحات والمصول الضدية

اللقاحات Vaccines :

اللقاحات هي مواد محضرة من الحمات أو من الجراثيم ومستضداتها، أو ذيفاناتها ، تستخدم لخلق مناعة فعالة في الإنسان والحيوان . وقد وضعت التسمية اللاتينية للقاح Vaccina تكريما للعالم جينير الذي حضر اللقاح الأول ضد جدري الإنسان من البثور التي يحدثها جدري الأبقار (Vaccina = بقري) . وعلى الرغم من اكتشاف العديد من اللقاحات البشرية منها والبيطرية والتي أثبتت فعالية كبيرة في كبح جماح العديد من الأمراض الفتاكة ، وبالرغم من فعالية اللقاحات إلا أن هناك عوامل عديدة تؤثر على الاستجابة المناعية للقاحات سنتطرق إليها نظرا لأهميتها البالغة والتي من الواجب على الطبيب البيطري الأخذ بها بعين الحسبان عند إجراء عمليات التحصين الوقائية للقطعان بغية بلوغ الهدف المنشود .

- العوامل المؤثرة على الاستجابة المناعية للقاحات :

١- الأضداد المناعية الأمومية :

تظهر الغلوبينات المناعية في الدم منذ الولادة وتتكون أساسا من الغلوبلين ج IgG ذو أصل أمومي . تؤمن الوقاية والحماية للمولود عموما منذ الأيام الأولى وتدوم عدة أشهر . وتوجد علاقة وطيدة بين معيار الأضداد عند المواليد وبين فترة استمرار هذه الأضداد عندها . ولهذا يجب الأخذ في الحسبان موعد اختفاء الأضداد المناعية الأمومية وخصوصا عند استخدام اللقاحات الحية المضعفة التي تعطى عن طريق ماء الشرب مما يؤدي إلى فشل عملية التحصين . ولهذا فإنه من الضروري يمكن تحديد العمر المفضل لإعطاء اللقاح والذي غالبا ما يكون مدونا على أرومة اللقاح .

٢- جرعة المستضد وطبيعتها :

إن الجرعة الأولى من اللقاح ذو النوعية الجيدة تتمتع بإحداث فعل مناعي قوي نتيجة اختيار عترات ممنعة بصورة جيدة ، فضلا عن ذلك فإن كمية مستضد اللقاح الجرثومي أو الحموي تختلف من لقاح لآخر فيما إذا كان لقاحا حيا مضعفا أو لقاحا ميتا .

إن شكل المستضد وحجمه وبنيته الكيميائية وحالته الفيزيائية تؤثر على رد الفعل المناعي في الجسم . كما أن الجرعة المعطاة قد تؤثر على إنتاج الأضداد المناعية مما يؤدي إلى حدوث حالة التحمل النوعي عند إعطاء جرعة لاحقة من نفس المستضد .

إن طريقة تحضير اللقاح تلعب دوراً أيضاً في الاستجابة المناعية حيث توجد طريقتان لتحضير مستضدات اللقاحات إما أن يحضر اللقاح من مستضد خام أو من مستضد معدل بالتصاقه على مادة حاملة.

٣- طريقة إعطاء اللقاح :

يجب الأخذ بالحسبان طريقة إعطاء اللقاح . فالطريقة المحددة لإعطاء اللقاح تكون فعالة أكثر مما لو أعطي بطريقة مغايرة ، فمثلا اللقاح البذيري للجمرة الخبيثة يعطى حقنا في الأدمة (في الجلد) أما لقاح الجمرة العرضية يعطى تحت الجلد ...

٤- المادة الحاملة للقاح :

في بعض الحالات ولأسباب عملية وأخرى اقتصادية يتم تحميل بعض اللقاحات على مواد حاملة تزيد من مستوى الاستجابة المناعية للقاح المستخدم ويرفع من مستوى معيار الأضداد المناعية في الجسم .

من المواد الحاملة المستمات خدمة التي ترفع مستوى المناعة في الجسم دون أن تتكون من مواد مناعية من هذه المواد الحاملة مركبات الألومنيوم Alumine (هيدروكسيد أو فوسفات الألومنيوم) مثل هذه المواد الحاملة تتسبب

في إحداث خراجات عقيمة مكان الحقن ، وتحد من قدرة المستضد المناعية إلا أنها تعمل على تحرير المستضد ببطء .
٥- سوء التغذية :

إن سوء التغذية والعوز في البروتينات والحريرات عند المواليد الحديثة يؤدي إلى حدوث تغيرات في مورفولوجية في الجهاز المناعي للجسم مما يتسبب في نقص في اللقاحات وبالتالي إلى حدوث نقص في مستوى المناعة الخلوية لكن الدراسات لم تكشف حتى الآن عن تأثير المناعة الخلوية نتيجة لذلك .
- أنماط اللقاحات :

توجد حاليا عدة أنماط من اللقاحات حيث يمكن تصنيفها ضمن المجموعات التالية :

١- اللقاحات الحية :

تحضر من الجراثيم والحماض مضعفة الفوعة مع المحافظة على خواصها المستضدية . وتستطيع هذه اللقاحات بعد حقنها في الجسم أن تتكاثر لفترة قصيرة، قبل أن تتغلب عليها الآليات الدفاعية للجسم . فتتشكل كمية من المستضدات تزيد عن الكمية التي تدخل الجسم عند حقن جرعة واحدة من اللقاح الميت . لذا تسبب هذه اللقاحات مناعة أشد وأطول من اللقاحات الميتة . ومن ميزات اللقاحات الحية الحموية أنها تشكل مناعة مبكرة غير نوعية لأنها تحرض عملية تشكيل الأنترفيرون خلال يوم أو يومين من الحقن .

لقد حضر معظم اللقاحات الحية الجرثومية والحموية عن طريق انتقال الذراري التي حصل فيها طفرات خلال في ظروف معينة : وتتصف هذه الطفرات بخاصتين رئيسيتين : انخفاض فوعتها الشديد ، فعاليتها المستضدية الواضحة .

وعلى هذا الأساس حضرت لقاحات كثيرة . نذكر منها لقاح الكلب لباستور (الحمة الثابتة) . ولقاح السل (BCG) Bacille Calmette Guerin وحضره الفرنسيون بتمية النوع البقري سنوات عديدة في منبت الصفراء

والبطاطا . وتستخدم لتلقيح الإنسان ضد السل . لكن استخدامه في الحيوانات يجعل نتيجة اختبار السلين ايجابية . كما حضرت لقاحات بذيرية من الطفرات اللاحفظية للعصوية الجرمية . كما تستخدم الزرية (١٩) للبروسيل المجهضة بشكل واضح في تلقيح الأبقار وهي ذرية غير ضارية . تؤدي إلى صنع مناعة قوية لكنها تسبب ظهور راصات نوعية تبقى مدة طويلة في المصل ، فيصعب تمييزها عن الرصاصات التي تنشأ نتيجة الإصابة الطبيعية بالمرض . وكذلك حضرت لقاحات حموية مضعفة بواسطة الزرع في وسط حي غير ملائم تماماً لتكاثرها . مثل لقاح الطاعون البقري المحضر من ذرية متأقلمة على التكاثر في الماعز ولقاح آخر من ذرية متأقلمة على النمو في الأرانب .

كما حضرت لقاحات عن الرصاصات التي تنشأ كثيرة إمرار الحمة في أجنة الدجاج . مثل اللقاحات المحضرة من ذراري مضعفة لحمة طاعون الكلاب ، والكلب ، والطاعون البقري ...

ويجب التنويه أن اللقاحات الحية قد تؤثر بشدة على بعض حيوانات القطيع ، وقد تؤدي الفوعة المتبقية في اللقاح إلى نفوق بعضها . مثلاً قد يؤدي لقاح البروسيل إلى التهاب الخصية في الثيران .

٢- اللقاحات الميتة :

تحضر من معلقات الجراثيم الميتة مع ذيفاناتها الداخلية ، وهي غير خطيرة على الحيوانات ولا تسبب حدوث المرض لكن قد تتلف أحياناً بعض المستضدات الهامة أثناء تحضيرها . لذا يجب حقن اللقاح أكثر من مرة للحصول على المناعة المطلوبة .

ويمكن إضافة بعض المواد المساعدة Adjuvants إلى اللقاح لتقوية الفعالية المناعية للقاح مثل ماءات الألمنيوم ، كلور الكالسيوم والزيوت المعدنية ... وقد تسبب المواد المساعدة حدوث تفاعلات ثانوية غير مرغوبة في مكان الحقن . كما أن تكرار حقن الجرعات الداعمة من اللقاح قد يؤدي إلى حدوث حالات فرط التحسس .

تحضر اللقاحات الجرثومية الميتة حسب المخطط التالي : ينمى الجرثوم في وسط سائل ، ثم ترشح المعلقة الجرثومية وتقتل الجراثيم بمعاملتها بالفورمالين أو الفينول أو بالحرارة أو بطرق أخرى . ثم تمدد في المحلول الفيزيولوجي ، وتضاف إليها المواد المساعدة .

ولتحضير اللقاحات الحموية الميتة : تزرع الحمة في أجنة الدجاج أو في المزارع الخلوية ، وبعد فترة زمنية تجمع الأجنة أو المزارع معا ، وتعامل بطرق مختلفة لتنقية واستخلاص الحماص الموجودة فيها . في البداية تزال بشكل كامل البقايا أو بروتينات البيض المرتبط بها الحمة ، حيث تجعل المعلقة متجانسة ، أو تعرض للأمواج فوق الصوتية ، كي تتحرر الحمة من الخلايا ، بعدها تنقل بسرعة منخفضة لترسيب حطام الخلايا وفصلها . ثم يؤخذ السائل الطافي فوق الراسب ، ويعامل بسولفات الأمونيوم أو بالكحول لترسيب الحمة ، ويفضل عزلها بطريقة التثقيب الفائق . تعطل الحمة قبل أو بعد التنقية . ويعتبر الفورمالين أفضل المواد الكيميائية لهذا الغرض . كما تستخدم بنفسجية الكريستال أو بروبيولاكتون (يؤثر على الحمض النووي ولا يتلف غلاف الحمة) أو يعطل بالحرارة أو بالأشعة فوق البنفسجية ... بعدها تضاف المواد المساعدة والمواد الحافظة مثل الفينول ، الثيومرسال ...

٣- اللقاحات الكيميائية :

تحتوي الخلية الجرثومية جملة من مستضدات نوعية فعالة ، تسبب في الجسم استجابة مناعية ضد الجرثوم ومستضدات أخرى ليس لها دور دفاعي ، وتستخلص المستضدات النوعية الفعالة مثل : المستضد الجسدي O- للسالمونيلا التيفية ، ونظيرة التيفية ، المستضد الدفاعي للعصوية الجمرية ... بعد إتلاف الخلية الجرثومية بطرق مختلفة : طرق كيميائية ، الكروماتوغرافي ، الترشيح الغروي ، التثقيب الفائق .

٤- لقاح الذيفان المعطل *Toxoid Vaccine* :

يتعلق التأثير المرضي لبعض الجراثيم مثل جراثيم الكزاز ، البوتولينوم ، الدفتريا ويمكن الوقاية من الأمراض التي تسببها هذه الجراثيم بطريقة حقن لقاحات محضرة من الذيفانات المعطلة (اللاسمية) التي تسبب تشكل أعداد نوعية للذيفان في الجسم ، وقد استطاع الفرنسي رامون تحويل الذيفان إلى مادة غير سامة مع المحافظة على خواصها المستضدية بمعاملته بالفورمالين (٠,٤ %) وحضنه في (٣٧ ° م) مدة شهر .

لتحضير لقاح الذيفان المعطل تلمى الجراثيم في أوعية كبيرة ، ينقى السم من الشوائب بطريقة الإمصاص ليتحول الذيفان إلى توكسويد غير سام وتضاف إليه المواد المساعدة .

- المصول الضدية *Antisera* :

تظهر الأضداد النوعية في المصل خلال سير المرض الخمجي ، خاصة في مرحلة الشفاء . لكن الجسم لا يصنع كميات كافية من الأضداد في المراحل الأولى للمرض في معظم الحالات ، بل بعد (٣-٤٤) أسابيع من الإصابة . لذا نشأت فكرة زرق مصول ضدية تحوي أضداد جاهزة في الجسم إما في مرحلة الحضانة أو في مرحلة بداية المرض (العلاج بالمصول) ، أو قبل الإصابة (الوقاية بالمصول) ، وتقسّم المصول الضدية حسب آلية التأثير وخواص الأضداد الموجودة فيها إلى :

١- مصول ضد الجراثيم والحمات : وهي قليلة الاستخدام في الوقت الحاضر بقصد علاجي مثل : المصل المضاد للعصوية الجرثومية ، ولحمة طاعون الكلاب .

٢- مصول ضد الذيفانات (الترياق) : وتستخدم ضد الذيفانات التي تنتجها الجراثيم . مثل المصول الضدية لذيفانات الدفتريا ، الكزاز ، كلوستريديوم الوزمة الخبيثة ، كل. ولشي .

تحضر المصل الضدية في جسم الحصان غالبا . وتطبق لهذا الغرض عملية فرط التمنيع Hyperimmunization كما يلي : يحصن الحصان السليم ضد الكزاز ، ثم يحقن بجرعات متزايدة من الديقان أو المسبب ، مرة كل عدة أيام (يختار مكان الحقن حسب المستند : الديقان تحت الجلد أو في العضل والجرثوم في الوريد ...) .

وغالبا ما تضاف إلى المستند مواد مساعدة . ويحدد مقدار الجرعة وعدد مرات الحقن حسب خواص المستند ، وحالة الحصان ، وتفاعله أثناء الحقن . وباقتراب نهاية فترة فرط التمنيع يحدد عيار الأضداد في عينة دم ، وإذا كان العيار عاليا تجرى عملية الفصد الرئيسية ، ويترك الدم ليتخثر ، ويفصل المصل ليستخدم . أو يركز بإضافة سولفات الأمونيوم لترسيب الأضداد . وبعد الترسيب يمدد الراسب في الماء المقطر . ويزال سولفات الأمونيوم بعملية الديال . يضاف إلى المصل كميات قليلة من المواد الحافظة مثل الفينول أو ثيوميرسال ويعقم خلال المرشحات . ثم يفحص للتأكد من عدم التلوث الجرثومي ، وانعدام ضرره ونقاوته ، ومعرفة كمية الزلال فيه .

يحقن المصل الضدي تحت الجلد أو في العضل وأحيانا في الوريد .

يدعى المصل الضدي المحضر في نفس نوع الحيوان الذي سوف يعالج بالمصل الضدي المماثل Homologous antiserum ويدعى المصل الضدي المحضر في نوع حيواني آخر المصل الضدي الغيري Heterologous antiserum وقد تحدث المصل الضدية المماثلة مناعة سلبية تستمر (٣-٤) أسابيع ، بينما تستمر المناعة المحدثة بحقن المصل الضدية الغيرية حوالي (١-٣) أسابيع فقط .

- المضاعفات التي قد تحصل عند استخدام المصل الضدية :

لا توجد خطورة عند حقن جرعة الحمض النووي واحدة من المصل الضدي في حدود الجرعة المتبعة حتى لو كان المصل غريبا . ويمكن أن تسبب الجرعات الكبيرة من المصل الغيري مضاعفات مثل المرض المصلي . وكذلك قد

يسبب حقن جرعة ثانية من المصل الغيري بعد أسابيع أو أشهر من الحقنة الأولى حدوث تفاعلات فرط التحسس ، ولو كانت الجرعة الثانية صغيرة ، مثل الصدمة التأقية العامة إذا كان الحقن في الوريد أو في العضل . أو تفاعل أرتوس الموضعي إذا كان الحقن في الجلد أو تحت الجلد . لذا مراقبة الحيوانات التي حقنت بالمصول مختلفة المصادر وعند ظهور أعراض الصدمة التأقية (سيلان لعاب ، ازدياد سرعة التنفس ، اضطراب ، وضعف عام) يجب حقن الأدرينالين . ويفضل حقن مضادات الهيستامين قبل حقن المصل الضدي بـ (١٥-٢٠) دقيقة لتجنب حدوث الصدمة .

وعند استخدام المصول الضدية في الوقاية يجب الانتباه أن المصل الضدي يعيق التلقيح ويجب الانتظار فترة كافية بعد حقن المصل حتى يتخلص الجسم من الأضداد السلبية وبعدها يجرى التلقيح .

الباب الثالث
علم الحمات العام
General virology

الدكتور عزام كردي

الدكتور أنور العمر



الفصل السابع عشر البنية المستدقة وشكليات الحمات

Ultrastructure and Morphology of Viruses

١- لمحة تاريخية عن تطور الحمات :

تحدث العالم (روبرت كوخ) في المؤتمر الطبي العاشر الذي عقد عام (١٨٩٠) قائلاً بأن الأبحاث الجرثومية قد فشلت فشلاً ذريعاً في توضيح ماهية العامل المسبب لبعض الأمراض خاصة تلك التي كانت تتميز بحدوث طفح جلدي كمرض الحصبة والجدي ، كما أضاف قائلاً بأن العامل المسبب للعديد من الأمراض الأخرى ما زال مجهولاً كمرض الأنفلونزا وطاعون الأبقار والحمى الصفراء .

ولم يعترف هذا العالم بأن السبب في هذا الفشل هو قلة خبرة القائمين على هذه الأبحاث بل أكد بأن الطرق المستخدمة في هذا المجال التي حققت في الحقيقة الكثير من النجاح عن ماهية العديد من العوامل المسببة للأمراض لم تعد كافية لتحقيق الغرض المرجو منها ، حيث انتهى إلى القول بأن العامل المسبب لهذه الأمراض المذكورة آنفاً لا يمكن أن يكون جرثوماً وإنما كائن مجهري آخر ينتمي بالتأكيد إلى زمرة أخرى من زمر العوامل المسببة للأمراض .

وقد لاحظ (جاماليجا) في عام (١٨٨٦) بأن العامل المسبب لمرض طاعون الأبقار يمر عبر المراشح المعيقة لمرور الجراثيم ، وبعد عشر سنوات من هذا التاريخ نجح (روبرت كوخ) في تمنيع عدد كبير من قطعان الأبقار ضد مرض طاعون الأبقار الناqqة من هذا المرض ، طبعاً ولم تكن هذه أول عملية تمنيع ناجحة ضد مرض حموي فـ (باستور) كان قد حضر بين عام (١٨٨٠-١٨٨٤) لقاحاً ضد مرض الكلب .

وتحدث (إيفانوفسكي) عام (١٨٩٢) عن وجود مواد خمجية تمر عبر المراشح المعيقة للجراثيم ، حيث لاحظ بأن عصارة أوراق التبغ المصاب بمرض

مزيق التبغ والممررة عبر المراشح المعيقة للجراثيم تحافظ على قدرتها على إحداث المرض حيث سماها السائل الحموي الحي *Virus Vivant Fluide* ، هذه النتيجة التي توصل إليها (إيفانوفسكي) أكدها العالم (بيجرنيك) عام (١٨٩٩) وأطلق عليها اسم السائل الحي الخمجي *Contagium Vivum Fluidum* .

وفي عام (١٨٩٨) اكتشف كل من (لوفلر وفروش) بأن العامل المسبب لمرض الحمى القلاعية هو حمة (*virus*) تتواجد في سوائل الحويصلات الناجمة عن المرض وقادرة حتى بعد تخفيفها ملايين المرات على إحداث المرض .
ومع بدايات القرن العشرين بدأ عصر جديد من عصور الأبحاث الحموية وذلك عندما استخدمت المزارع الخلوية (*Cell Culture*) عام (١٩٢٨) من قبل العالم (ماتيلاند) ، والحقن في جنين بيض الدجاج المخصب عام (١٩٣١) من قبل (وجود باستور و دود روف) من أجل تنمية وإكثار الحمات .

ولا شك أن الحمات وما ينجم عنها من أمراض تكتسب من يوم إلى آخر أهمية أكبر ، والمعلومات المتوفرة لدينا الآن عنها ما هي إلا نتيجة الجهود التي تضافرت من قبل جهود عدد كبير من الباحثين من فيزيائيين وكيميائيين وأطباء وبيولوجيين واختصاصيين في علم الوراثة ، فلقد تحققت من خلال هؤلاء العديد من النجاحات الباهرة التي يصعب حتى على المتهم بهذا العلم تتبعها بشكل كامل ، ومن الممكن أن نلخص الأسباب التي دعت هؤلاء العلماء إلى الاهتمام بهذا العلم بالتالي :

١- نحن بوصفنا أشخاص على احتكاك دائم ومستمر بالأمراض الحموية ، وعلى إطلاع مباشر بنتائجها الاجتماعية أو الاقتصادية التي يمكن أن تكون وخيمة إن صح التعبير ، ففي السنوات الأخيرة لا يوجد أحد لم يسمع بذلك المرض الحموي الذي ملأت أخباره الصحف وأحدثت آثاره الذعر والهلع في قلوب البشر ، هذا المرض الذي يدعى بمتلازمة نقص المناعة المكتسبة (*AIDS*) ، أما عند الحيوان فمعظمنا لا بد أن قرأ عن الخسائر الفادحة التي أحدثتها مرض طاعون الأبقار في فترة من الفترات في آسية وإفريقية والتي أدت إلى القضاء

على نحو مليوني رأس من الأبقار . أما عند النباتات فهناك العديد من الحمات التي تصيب نبات البندورة والخيار والليمون وقصب السكر .. والتي تؤدي إلى خسائر اقتصادية جسيمة في محصول هذه المزروعات .

٢- سبب آخر يدعو إلى الاهتمام بهذا العلم وهو أن الحمات تشكل إن صح التعبير أبسط أنظمة الحياة التي يمكن من خلالها دراسة التكاثر والوراثة ، فالحموض النووية للجزيئات الحموية تحوي كما هو الحال في الخلية الحيوانية والنباتية على جميع المعلومات الوراثية الضرورية من أجل عمليات التكاثر ، فمن خلال دراسة الحموض النووية الحموية أمكن توسيع معارفنا حول ما يدعى بـ (Genetic Code) أو ما يسمى بالخط السري الذي يحوي على جميع المعلومات الوراثية المتوضعة في الحمض النووي ، كما أمكن توضيح العديد من المشاكل البيولوجية التي ما زالت غامضة مثل عملية تنظيم النشاط والفعالية المورثية إضافة إلى ذلك أمكن من خلال هذه الدراسات والأبحاث التي أجريت على الحمات المسببة للأورام الإجابة على العديد من التساؤلات حول نشوء الأورام ، فقد أصبح معروفاً من خلال هذه الدراسات أن الحمات التي تتمتع بقدرتها على إحداث الأورام سواء في الحيوان أو الإنسان تدخل في تركيب (Genome) الثوي المصاب ، كما أصبح معروفاً أن هذه الحمات تحوي على مورثات تدعى (V - Onc - Genes) مسؤولة عن حدوث الاستحالات الورمية ، كما أصبح معروفاً أن الخلية الحيوانية أو البشرية الطبيعية تحوي أيضاً على مورثات ورمية تدعى (C-Onc-Genes) تشابه تماماً تلك الموجودة عند الحمات والتي يمكن تحريضها وحثها على تشكيل الاستحالات الورمية من قبل المورثات المسرطنة الحموية أو من قبل عوامل مسرطنة أخرى ، طبعاً من خلال هذه المعلومات بدأ أيضاً عهد جديد وعصر آخر من عصور الأبحاث السرطانية .

٢- تعريف الحمة والخواص التي تميزها من باقي الكائنات المجهرية المرضية :

إذا انطلقنا من اللغة اللاتينية التي أتت منها كلمة الحمة فإن هذه الكلمة كانت تعني عامة الرائحة الكريهة أو العصارة أو المخاط أو السم ، لكن مع مرور الوقت أصبحت هذه الكلمة تستخدم استخداماً أكثر دقة ، حين بدأت تستخدم للتعبير فقط عن السموم التي تنتقل من الأعضاء المريضة إلى الأعضاء السليمة وبهذا الشكل أصبح معناها يشير إلى مواد خمجية قادرة على التكاثر ، وعلى هذا الأساس كان (باستور) ، يستخدم هذه الكلمة لوصف كل عامل خمجي دون تفريق بين الحمة والجرثوم ، ولكن بعد ذلك وللتفريق بينها وبين الجراثيم أخذت كلمة الحمة تستخدم للتعبير عن كل عامل ممرض مجهول الهوية ، وبعد أن استطاع (لوفلر وفروش) عام (١٨٩٨) البرهان على أن العامل المسبب لمرض الحمى القلاعية هو عبارة عن حمة توجد في سوائل الحويصلات وقادرة على التكاثر حتى بعد تخفيفها ملايين المرات أصبحت كلمة الحمة تعني جميع الأحياء المجهرية التي تمر عبر المرشحات المعيقة لمرور الجراثيم والتي لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي العادي ، ومع التقدم الذي حصل في توضيح أشكال الحمات وتركيبها الكيميائي وبنيتها وطرق تكاثرها أمكن تعريف الحمة بشكل أدق حيث يمكن القول بأن الحمات هي عبارة عن جسيمات خمجية (Infectious Particles) متناهية في الصغر تبلغ أبعادها (٢٠-٣٠٠ ن.م) عند الحمات ذات الأشكال الكروية ونحو (١٠٠-٢٠٠٠ ن.م) طولاً و (١٠-٢٠ ن.م) عرضاً عند الحمات ذات الأشكال الخيطية ، وتمر عبر المرشحات المعيقة لمرور الجراثيم ولا ترى بالمجهر الضوئي العادي وتتميز من غيرها من الكائنات المجهرية المرضة بما يلي :



شكل (٤١) : حمة النزلة الواحدة لاحظ الشكل الكروي والخيطي لهذه الحمة .

١- تحوي الحمات على عكس الكائنات الحية الأخرى إما الحمض النووي الريبسي RNA أو الحمض الريبسي منزوع الأوكسجين DNA ولا يمكن أن تحوي على كليهما إطلاقاً .

نوع الحمض النووي	الكائن الحي
DNA و RNA	١- الخلية الحية
DNA و RNA	٢- الجراثيم
DNA و RNA	٣- المتدثرات والمفطورات والريكتسيات
DNA أو RNA	٤- حمات الحيوان
DNA أو RNA	٥- حمات الحشرات
DNA أو RNA	٦- عاثيات الجراثيم
DNA و RNA ونوع واحد فقط يحوي على DNA	٧- حمات النبات

جدول رقم (٩) : يوضح أنماط الحموض النووية .

نوع الحمض النووي	الحاجة إلى ناقل حيوي	تنشيط التكاثر عن طريق		التكاثر		م.م	م.م
		الصادات الحيوية	الأنترفرون	م.م	م.م		
DNA RNA	لا تحتاج	+	-	+	-	٥٠٠٠-١٠٠٠	جراثيم
DNA RNA	لا تحتاج	+	-	+	-	٦٠٠-١٠٠	مفطورات
DNA RNA	على الأغلب	+	-	-	+	٨٠٠-٢٠٠	ريكتسيات
DNA RNA	لا تحتاج	+	+	-	+	٨٠٠-٢٠٠	متدثرات
DNA RNA أو	ممكنة	-	+	-	+	٤٥٠-٢٠	الحمات

جدول رقم (١٠): يوضح بعض الفروق بين الحمات ومسببات الأمراض الأخرى .

- ٢- يحمل الحمض النووي الحموي سواء كان DNA أو RNA جميع المعلومات الوراثية .
- ٣- الحمات غير قادرة على التكاثر الذاتي نظراً لإفتقارها للإنظيمات الضرورية لعمليات الاستقلاب لذلك فهي مجبرة على التطفل داخل الخلية الحية ، وبهذا الشكل يمكن اعتبار الحمات إن صح التعبير طفيليات خلوية مجبرة تماماً .
- ٤- لا تتكاثر الحمات بطريقة الانقسام ، بل يتم تركيب مكوناتها في الخلية المصابة كل على حدة ثم لا تلبث هذه المكونات أن تتجمع مع بعضها بعضاً لتشكل الجسيمات الحموية الجديدة (Virions) .
- ٥- لا تملك الحمات ريباسات ، لذلك تقوم الحمات باستغلال الخلية المصابة من أجل تكوين بروتيناتها الخاصة .
- ٦- لا تنمو الحمات في المستنبتات المغذية الاصطناعية وإنما في الأوساط الحاوية على خلايا حية .

٧- الحمات غير متحركة وليس لديها القدرة على القيام بأي رد فعل تجاه المؤثرات الخارجية .

٨- لا تتأثر الحمات بالصادات حيوية التي تؤثر عادة على الجراثيم .

٩- تمتلك بعض الحمات القدرة على دمج عواملها الوراثية في مجين الخلية المصابة وتكمن بهذا الشكل أو تقود إلى حدوث استحداثات وتغيرات في صفات الخلية المصابة .

٣- منشأ الحمات :

توجد حتى الآن ثلاث نظريات تفسر نشأة الحمات :

أ- النظرية الأولى : تقول بأن الحمات عبارة عن نواتج لتغيرات وانتكاسات طرأت على تطور بدائيات النواة الطفيلية ، حيث يمكن على هذا الأساس تفسير نشوء حمات الجدري (Pox Viruses) عالية التطور نسبياً إذا ما قورنت بغيرها من الحمات والتي تتكاثر في الهيولي مشابهة بذلك الحيوانات الأولية (Protozoa) والتي تتميز من غيرها من الحمات الأخرى ببقايتها النووية المعقدة التركيب .

ب- النظرية الثانية : تشير إلى أن الحمات عبارة عن مركبات خلوية محتوية على الحمض النووي استقلت بشكل مفاجئ أثناء التفاعلات الطبيعية الجارية في الخلية وامتلكت الأفضلية في أسبقية التكاثر وقادت في نفس الخلية التي نشأت بها أو في الخلايا الأخرى التي أصيبت بها عن طريق سلسلة من عمليات الانتخاب والتكيف والطفرات إلى نشوء الحمات ، هذه النظرية يمكن أن تفسر على أساسها أسباب الظهور المفاجئ لأنماط جديدة من الحمات أو تعطي تفسيراً لنشوء الحموض النووية الريبية الخمجية (الفيروثيدات) والبروتينات الخمجية (البريونات) .

ج- النظرية الثالثة : تنطلق من أن أول خلية نشأت على سطح الخلية كانت معدية بالحمات وأن التطور من الحيوانات الأولية إلى الكائنات الحية الراقية

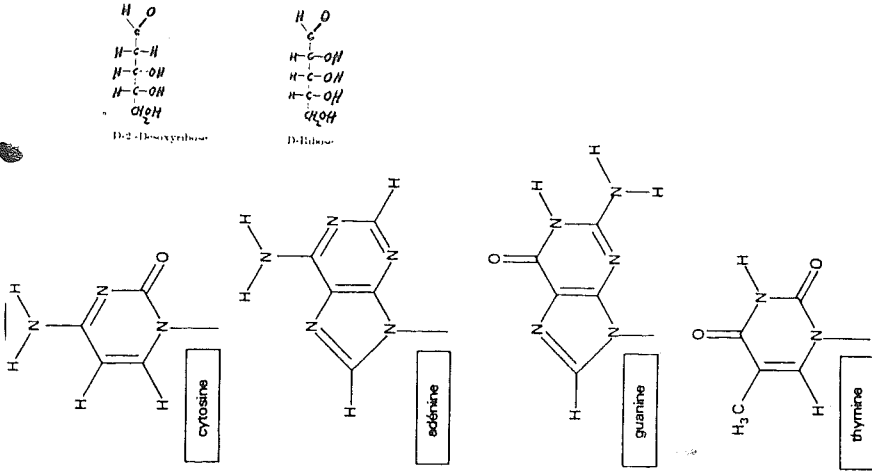
كان مترافقاً دوماً مع تطور وظهور حمات جديدة ، وهذا ما يفسر الظاهرة
الملاحظة بشأن صغر حجم الحمات كلما تأخرت تطورها .

٤- تركيب الحمّة :

تتركب الحمّة من المكونات التالية :

أ- الحمض النووي **Nucleic acid** : تعد الحموض النووية من أهم مكونات
الحمّة وأكثرها فعالية ، فهي المادة الوحيدة من ضمن المواد العديدة التي تدخل
في تركيب الحمّة ، المسؤولة عن تكاثر الحمّة وذلك كونها تحوي جميع
المعلومات الوراثية الضرورية لذلك .

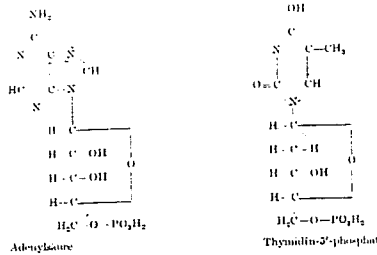
يتركب المجين الحموي (Virus genome) إما من الحمض النووي
منزوع الأوكسجين (DNA) أو من الحمض النووي الريبوي (RNA) .
تتركب سلسلة الحمض النووي (RNA) من سكر خماسي (Ribose)
ومن بقايا حمض الفوسفور وإحدى القواعد الأزوتية التالية : أدنين (Adenine) ،
وجوانين (Guanine) وسيتوزين (Sytosine) ويوراسيل (Uracil) ، أما
الحمض النووي (DNA) فتتركب سلسلته من سكر خماسي منزوع الأوكسجين
(Desoxyribose) ومن بقايا حمض الفوسفور وإحدى القواعد الأزوتية التالية :
أدنين ، وجوانين ، وسيتوزين ، وثيمين (Thymine) ، حيث تنتمي
القواعد العضوية الأزوتية أدنين وجوانين إلى مجموعة البورين (Purine) ، أما
السيتوزين واليوراسيل والثيمين فتتنتمي إلى مجموعة البيريميدين (Pyrimidine) .
ارتباط القاعدة العضوية الأزوتية مع جزيئة السكر يطلق عليه اسم
النيوكليوزيد (Nucleoside) حيث يتم الارتباط بين ذرة الكربون الأولى للسكر
مع ذرة الأزوت الثالثة لمجموعة البيريميدين أو ذرة الأزوت التاسعة لمجموعة
البورين .



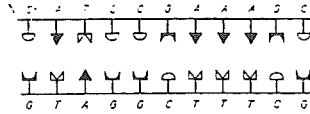
شكل (٤٢) : التركيب الكيميائي لسكر الحمض النووي الحموي وللقواعد الآزوتية .

ارتباط حمض الفوسفور مع النيوكليوزيد عند ذرة الكربون الخامسة للسكر يؤدي إلى تشكل ما يدعى النيوكليوتيد أو النوويد (Nucleotide) . انظر الشكل (٤٣) .

وعلى هذا الأساس فإن الحموض النووية تتألف من سلسلة من عديد النويد (Polynucleotide) حيث ترتبط القواعد الآزوتية وفق نظام ثابت لا يتغير أبداً، فالسيتوزين يرتبط مع الجوانين والأدينين مع التيمين (DNA) أو مع اليوراسيل (RNA) انظر الشكل (٤٤) .



شكل (٤٣) : بنية النيوكليوتيد (النوويد) .



شكل (٤٤) : الارتباط بين القواعد الآزوتية .

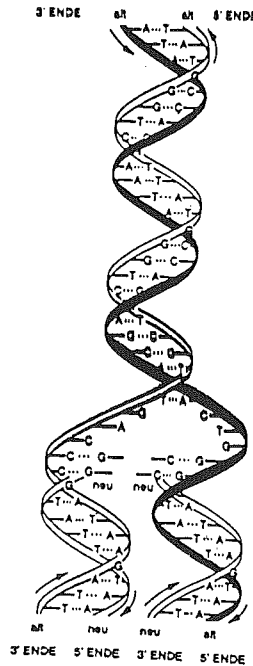
الحمض النووي الريبسي (RNA) يتألف عند جميع الأنواع الحموية من سلسلة واحدة ما عدا الحمات الريبوية (التنفسية المعوية) وحمات (بيرنا) فيكون فيها الحمض النووي الريبسي (RNA) مضاعف السلسلة ، وتأخذ سلسلة الحمض النووي الريبسي (RNA) عند جميع الحمات الحاوية عليها شكلاً خطياً ، أما الحمض النووي الريبسي منزوع الأوكسجين (DNA) فيتألف عند جميع الحمات الحاوية عليه من سلسلة مضاعفة (حيث ترتبط قواعد مجموعة البورين لإحدى السلسلتين عبر روابط هيدروجينية مع إحدى قواعد البيريميدين للسلسلة الأخرى) ، ما عدا حمات (بارفو) فالحمض النووي الريبسي منزوع الأوكسجين (DNA) يتكون من سلسلة واحدة ، وتنظم سلاسل الحمض النووي (DNA) إما بشكل خطي أو دائري انظر الجدول رقم (١١) والشكل رقم (٤٥) .

نوع الحمض النووي	عدد السلاسل	شكل الانتظام	أمثلة
DNA	أحادي	خطي	بارفو
DNA	مضاعف	خطي	الحمات الغدية ، الحلثية ، القزحية ، الجدي
DNA	مضاعف	دائري	بابوفا ، هياندنا
RNA	مضاعف	خطي	الحمات الريبوية - بيرنا
RNA	أحادي	خطي	الحمات الليكورناوية ، توكا ، الريدية ، التاجية ، المخاطية

جدول رقم (١١) : بوضوح نوع الحمض النووي وعدد السلاسل والانتظام عند حمات الحيوان .

وتجدر الإشارة إلى ان السلاسل ذات الشكل الخطي تختلف في أطوالها من نوع حموي إلى آخر ، فبينما يصل طول السلسلة عند حمة التهاب سنجابية النخاع (Poliomyelitis Virus – RNA) (٢,٣) ميكرونا ، يلاحظ بأن طول السلسلة عند عاثية الجراثيم (Bacteriophage T2 DNA) يصل إلى (٥٤) ميكرونا .

كذلك فإن سلاسل الحمض النووي ذات الشكل الدائري يمكن أن تبقى نهاياتها غير مرتبطة أو ترتبط مع بعضها عن طريق روابط هيدروجينية أو متكافئة (زوج من الإلكترونات) وبعد الفيروئيذ (Viroide) النوع الوحيد الذي يحوي على سلسلة مفردة من الحمض النووي RNA دائرية ومغلقة .



شكل (٤٥) : الحمض النووي DNA سلسلة مزدوجة .

يوجد الحمض النووي عادة على شكل جزيء واحد أو قطعة واحدة (الحمات البيكورناوية ، حمات بابوفا ، حمات توكا ، الحمات الغذائية) ما عدا بعض الأنماط حيث ينقسم فيها الحمض النووي إلى العديد من القطع (الحمات المخاطية (٨) قطع ، حمات بنيا (٣) قطع ، الحمات الرملية قطعتان ...) . إن عدد عديد النوويد يختلف من حمة إلى أخرى ، فبينما يتألف الحمض النووي عند حمات البارفو من (٣٠٠٠) نيوكليوتيد نجد بأن الحمض النووي عند حمات الجدي يتألف من (٣٢٠) ألف نيوكليوتيد (نوويد) وهذا يعود إلى حجم المعلومات الوراثية المتوضعة في الحمض النووي ، فلقد توصل العلماء إلى أن كل (١٥٠٠) نوويد يشكل الأساس لتشكيل مورث واحد وعلى هذا الأساس فإن النوويدات عند حمة البارفو كافية لتشكيل (٢-٣) مورثات ، بينما عند حمة الجدي فإنها تكفي لأكثر من (١٦٠) مورث . كذلك فقد وجد بأن شفر حمض أميني واحديحتاج إلى ثلاث نوويدات (Triplet) وعلى هذا الأساس فإن شفر بروتين ذو وزن جزيئي (٣٠) ألف دالتون (٢٠٠) حمض أميني يحتاج إلى (٦٠٠) نوويد (عند الحموض النووية مفردة السلسلة) أو (٦٠٠) زوج من النوويدات (عند الحموض النووية مضاعفة السلسلة) .

إن محتوى الحمة من الحمض النووي يختلف من نوع إلى آخر فمحتوى الحمات البيكورناوية من الـ (RNA) يتراوح بين (٢٥-٣٥ %) ونظيرة المخاطية (٠,٥ %) والمخاطية (١ %) وحمات بارفو (١٩-٣٥ %) والغذية (١٢-١٤ %) والجدي (٥-٧,٥ %) ..

كذلك فإن الوزن الجزيئي للحمض النووي مختلف ، فالوزن الجزيئي للحمض النووي (DNA) يتراوح عند الحمات الحاوية عليه بين (١,٥ × ١٠^٦ دالتون - ٢٤٠ × ١٠^٦ دالتون) ، أما الوزن الجزيئي للحمض النووي (RNA) عند الحمات الحاوية عليه فيتراوح بين (٢,٦ × ١٠^٦ دالتون - ٢٠ × ١٠^٦ دالتون) .

وإضافة إلى أن الحمض النووي يحمل جميع المعلومات الوراثية فإنها تعد الجزء الخمجي من الحمة ، هذا وتحافظ الحموض النووية عند بعض الحمات على قدرتها على إحداث العدوى حتى بعد عزلها واستخلاصها من الحمة ، بينما تفقد بعضها هذه القدرة كما هو الحال عند الحمات المخاطية ونظيرة المخاطية والحمات الخلفية والرديدية والجدرى ، ويعود ذلك على الأغلب إلى فقدان وتلف إنظيمات حموية معينة والتي كانت تحت وتنظم قدرة الحمة على إحداث العدوى أثناء عملية استخلاص الحمض النووي وعزله

ومن أجل عزل الحمض النووي لا بد من التخلص أولاً من الطبقة البروتينية التي تحيط به والذي يمكن من خلال المعاملة بالفينول حيث يقود ذلك إلى تفكك الروابط بين الحمض والبروتين ، كذلك يمكن استخدام المنظفات، التسخين ، كلوريد الكالسيوم ، الإنظيمات المحللة للبروتين ، وكثيراً ما يلجأ إلى الربط بين طرق عدة معاً لتحقيق هذا الغرض .

هذا ويمكن تحديد نوع الحمض النووي الذي تحتويه الحمة بسهولة بالغة فانطلاقاً من الحقيقة بأن الحمض النووي (DNA) يحوي على التيمين والذي يحل محله اليوراسيل عند الحمض النووي (RNA) ، يمكن عن طريق معاملة الحمض النووي بمادة (5 - يود يوريدين منزوع الأوكسجين) أو (5 - بروم يوريدين منزوع الأوكسجين) أو (5 - فلور يوريدين منزوع الأوكسجين) معرفة نوع الحمض النووي ، حيث تتميز هذه المواد جميعها بتبني عملية تكون التيمين وبالتالي منع تكاثر الحمض النووي (DNA) بينما لا يتأثر الحمض النووي (RNA) بهذه المواد . كذلك يمكن تحديد نوع الحمض النووي من خلال معاملته بمادة (أكتينومايسين D) والتي تملك تأثيراً مثبطاً لانطباع الحمض النووي (RNA) .

كذلك يمكن استخدام العديد من الطرق الفيزيائية - الكيميائية لتحديد عدد سلاسل الحمض النووي فمثلاً التسخين لدرجة (٠٠م) يؤدي إلى ذوبان الحمض

النووي ذي السلسلة المضاعفة ، بينما لا توجد حتى الآن معلومات دقيقة حول درجة الحرارة اللازمة لانصهار الحمض النووي أحادي السلسلة .

ب- البروتينات Proteins :

تعد البروتينات المركب الهام الثاني بعد الحمض النووي ويتم تصنيع البروتينات في الخلية المصابة بالحمية بعد برمجة عمليات الاستقلاب فيها من قبل الحموض النووية الحموية ، هذه البروتينات تتألف كما هو الحال عند جميع الكائنات الحية من نفس الحموض الأمينية العشرين ، وإن ارتباط هذه الحموض الأمينية مع بعضها بعضاً يؤدي إلى تشكيل ما يدعى بعديد الببتيد (Polypeptide) ، والحموض الأمينية التي يشكل تسلسلها البروتين إما أن تنتظم في سلسلة واحدة من عديدات الببتيد أو على شكل سلاسل خطية متعددة ذات تسلسل مختلف من الحموض الأمينية (البنية الأولية) ، هذه المكائير (Polymers) تلتف بشكل حلزوني مشكلة البنية الثانوية والتي تأخذ بدورها أشكالاً مختلفة (مثل البنية الثلاثية) حيث تحدد هذه الأشكال ثبات البروتين ووظائفه كبروتين بنيوي أو كأنظيم ..

هذا وتختلف الحمات في محتواها من البروتينات البنيوية وذلك عائد إلى محتوى الحموض النووية من المعلومات الوراثية فعلى سبيل المثال تحتوي حمات البارفو على ثلاثة بروتينات بنيوية ، والحمات البيكورنارية على خمسة ، والخلفية على ثمانية ، والمخاطية السوية على سبعة وحتى تسعة ، والغدية على عشرة ، والحلئية على أكثر من عشرين ، والجدرى على أكثر من ثلاثين بروتين بنيوي مختلف والتي تؤدي وظائف عديدة نذكر منها :

- ١- الإسهام في تكوين الغلاف عند الحمات المغلفة (على شكل بروتينات سكرية)
- ٢- يمكن أن تخدم كإنظيمات مثل البوليمراز والليغاز والنيورامينيداز .
- ٣- الارتباط على المستقبلات النوعية لها الموجودة على سطح الخلية مسهمة بذلك في حدوث الامتزاز للحمية على سطح الخلية .
- ٤- حماية الحمض النووي من التأثيرات الخلوية المحيطية .

٥- تمتلك البروتينات خواص مستضدية أي أنها تحت العضوية على تكوين الأضداد النوعية .

ج- الشحيمات Lipids :

توجد على شكل فوسفوليبيدات (شحيمات فوسفورية) ولكن أيضاً على شكل كولسترين وجليسر ايدات ثلاثية وتعتبر إحدى مكونات الحمات ذات الغلاف حيث تدخل في تركيب الغلاف على شكل برتينات شحمية أو شحوم سكرية ، وتختلف نسبة الشحوم الداخلة في تركيب غلاف الحمة مقارنة مع كتلة الحمة الكلية وذلك من نوع حموي إلى آخر ، فهي تشكل عند حمات الجدي (٤%) من كتلة الحمة الكلية و (٣٥%) عند الحمات الخلفية و(١٨-٣٧%) عند الحمات المخاطية السوية .

إن أهمية الشحوم كمكونات بنيوية أساسية للغلاف توصل إليها الباحثون من خلال معاملة الحمات بمذيبات الشحوم (إيتير ، كلوروفورم) حيث تبين بأن معاملة الحمات المغلفة بمثل هذه المواد يؤدي إلى فقدان قدرتها على العدوى تماماً، بينما لا تتأثر الحمات العارية مطلقاً بهذه المواد ، طبعاً هذه الخاصية تمت الاستفادة منها من أجل تصنيف الحمات إلى مغلفة وعارية . هنا تجدر الإشارة إلى أن حمات الجدي وحمات توكا (حمات مغلفة) لا تتأثر بالاتير ولكن بالكلورفورم .

كما تبين للباحثين عند دراستهم للغلاف عند الحمات ومقارنته مع غلاف الخلية وكذلك لدى تحليلهم للمركبات السكرية الداخلة أيضاً في تركيب غلاف الحمة ، وجود شبه كبير مع غلاف الخلية ، الأمر الذي يشير إلى أن الخلية تسهم بشكل مباشر في إمداد الغلاف الحموي بمركباته الأساسية هذه . ولقد اعتقد الباحثون في البداية بأن إسهام الخلية في ذلك ما هو إلا رد فعل وقائي من الخلية تجاه الحمة ، إلا أن هذا الاعتقاد خاطئ ، فلقد تبين بأن غلاف بعض الحمات كما هو الحال عند الحمات الحلثية (Herpers viruses) يمد الحمة بحماية كافية من الأضداد النوعية لها والتي يفرزها الجسم أو العضوية ، كذلك تبين بأن هناك

حمات مثل الحمة المخاطية أو نظيرة المخاطية تمد الخلية ببروتينات خاصة تحثها من خلالها على إمدادها بالغلاف وتكون ما يدعى بالراصة الدموية والتي تتميز بخواصها المستضدية (Hemoagglutinin) .

د- السكريات Carbohydrates :

إلى جانب كونها إحدى مركبات أو عناصر الحمض النووي فإنها توجد عند الحمات المغلفة بشكل مرتبط مع البروتينات والشحوم ، كما تدخل السكريات في تركيب المركبات البروتينية التي تشكل ما يدعى بالزوائد عند العديد من الحمات ، وفي تركيب الرصاصات الدموية وإنظيم النيورامينداز .

كذلك تختلف نسبة السكريات الداخلة في تركيب غلاف الحمة مقارنة مع كتلة الحمة الكلية من نوع حموي لآخر فهي تشكل (٣%) من كتلة الحمة عند حمات الجدري ، و (٥-٩%) عند الحمات المخاطية السوية ، و (٣,٥%) عند الحمات الخلفية ..

هـ- بنية الحمة :

يمكن تقسيم الحمات إنطلاقاً من حجمها إلى حمات صغيرة تتراوح بين (٢٠-٥٠ ن.م) وحمات متوسطة الحجم تتراوح بين (٥٠-١٥٠ ن.م) وحمات كبيرة الحجم تبلغ أكثر من (١٥٠ ن.م) ، ولقد تمكن الباحثون من خلال استخدام المجهر الإلكتروني دراسة شكلية الحمات ، حيث يمكن أن تأخذ بعض الحمات أشكالاً كروية وبعضها الآخر أشكالاً عصوية ، كما يظهر بعضها مشابهاً لشكل الرصاصات (الحمات الربدية) وأخرى تأخذ شكل المربع أو القالب (حمات الجدري) ، ولقد اتفق الباحثون على إطلاق اسم الجسم الحموي (Virion) على الجزيئة الحموية الكاملة أو الناضجة ، أما طبقة البروتين التي تحيط بالحمض النووي فيطلق عليها اسم القفيصة (Capside) هذه القفيصة تتألف من وحدات شكلية يمكن رؤيتها بالمجهر الإلكتروني تدعى كابسوميرات (Capsomers) ، والكابسوميرات إما أن تكون ماثلة تماماً للوحدات الكيميائية المشكلة للبروتين والتي يطلق عليها اسم الوحدات البنوية (Structure Units)

كما هو الحال عند الحمات ذات التناظر الحلزوني (Helix Symmetry Viruses) أو تكون مؤلفة من العديد من الوحدات ، مثنوية (Dimer) ومثلثة (Trimer) ومخموسة (Pentamer) ومسدوسة (Hexamer) كما هو الحال عند الحمات ذات التناظر (إسوى) المقاسات (Isometric Viruses) . (انظر الشكل ٤٦) .

مركب الحمض النووي والقفيصة التي تحيط به يطلق عليه اسم القفيصة النووية (Nucleocapside) ويعد هذا المصطلح عند الحمات العارية متطابقاً تماماً مع مصطلح الجسيم الحموي . كما يطلق مصطلح اللب (Core) على الحمض النووي الحموي المتوضع ضمن القفيصة على شكل مركزي عندما يمكن تمييزه تماماً من البروتينات المشاركة في تكوين القفيصة .

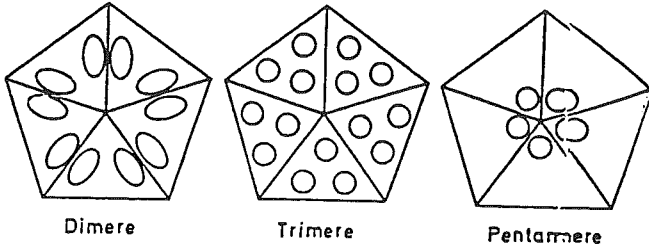
القفيصة النووية عند العديد من الأنماط الحموية يمكن أن تحاط بطبقة أخرى إضافية يبلغ سمكها نحو (١٠ ن.م) مركبة من البروتينات والشحوم والساكر تدعى الغلاف (Envelope) . وكثيراً ما تبرز من هذا الغلاف زوائد يطلق عليها أسماء عديدة من المصطلحات مثل السفاة (Spike) ، والارتسام (Projection) ، وقرن الاستشعار (Antenna) .

أعداد هذه الزوائد يختلف بشكل كبير من نوع حموي إلى آخر فعلى سبيل المثال يظهر غلاف حمة النزلة الوافدة (Influenza Virus) نحو (٣٠٠٠) ارتسام أما الحمة الغدية (Adeno Virus) فتظهر (١٢) قرن استشعار . تبدي الحمات بشكل عام تناظراً بسيطاً (Simple Symmetry) أو معقداً (Complex Symmetry) ويعد التناظر الحلزوني والتناظر الموشوري (Icosahedral Symmetry) التناظر الأكثر شيوعاً .

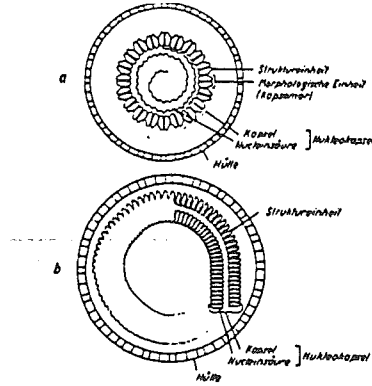
- الحمات ذات التناظر الحلزوني Helix Symmetry Viruses :

في البداية لابد من التنبه إلى أن شكل انتظام الكابسوميرات وترتيبها هو الذي يحدد شكل التناظر حلزونياً كان أم موشورياً . وبشكل عام فإن الحمات ذات

الشكل العصوي أو الخيطي أو الحمات التي تحوي على قفيصة نووية حلزونية الشكل هي التي تظهر ما نسمية بالتناظر الحلزوني .



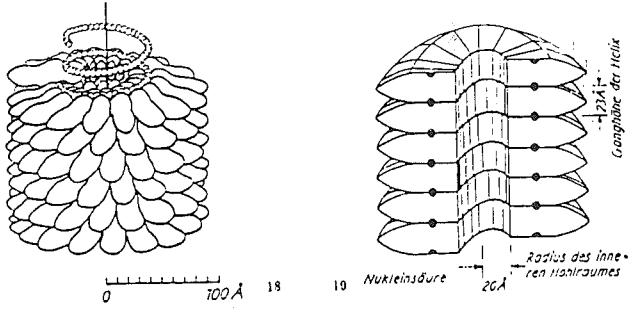
شكل (٤٦) : انتظام الوحدات البروتينية الأولية .



شكل (٤٧) : A- حمات ذات تناظر مشوري . B- حمات ذات تناظر حلزوني .

وتعد حمة مزيق التبغ (Tabac Mosaic Virus) النمط البدئي (Proto Type) للحمات ذات التناظر الحلزوني ، فالحمة عسوية الشكل يبلغ طولها (٣٠٠) ن.م وقطرها (١٧,٨) ن.م ، القفيصة تتركب من (٢١٣٠) وحدة بروتينية أولية تتوضع بشكل حلزوني مؤلف من (١٣٠) لفة ، ولقد لوحظ بأن كل (١٦,٣٣) وحدة تؤدي إلى تشكل لفة واحد أي بمعنى آخر كل (٤٩) وحدة تقود إلى تشكل ثلاث لفات ، حيث تبلغ المسافة بين كل لفة وأخرى (٢,٣) ن.م وهذه الوحدات البروتينية الأولية ترتبط بالحمض النووي الحلزوني بشكل أسطوانة

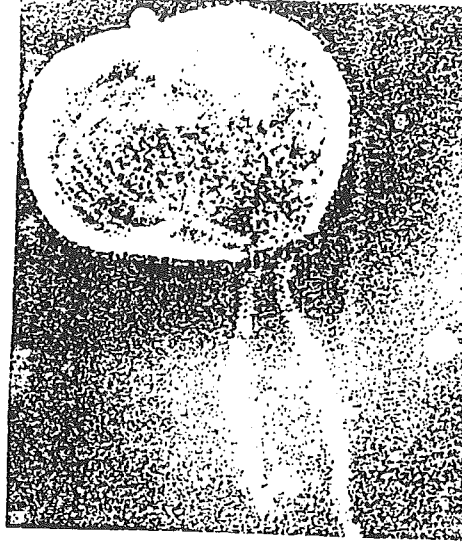
فارغة بقطر (٤) ن.م ، كذلك فقد لوحظ بأن سلسلة الحمض النووي الملفتة داخل
الحلزون تتوضع على بعد (٤) ن.م من مركز الأسطوانة .



شكل (٤٨) : التناظر الحلزوني عند حمة مزيق التباغ .

هنا تجدر الإشارة إلى أن جميع الوحدات البروتينية الأولية في هذا النوع
من التناظر تكون متشابهة في بنيتها ووظيفتها (تكافؤ وظيفي وبنوي) ما عدا
تلك الموجودة في نهاية الحلزون التي تقوم بإغلاق الأسطوانة المركزية الفارغة
فتكون مختلفة في تركيبها وهيئتها .

هذا النوع من التناظر يظهره أيضاً العديد من حمات الفقاريات
(الحمات المخاطية السوية ، الحمات الربدية) ، إلا أن الشيء المختلف عن حمة
مزيق التباغ هو أن الحمض النووي الريبي (RNA) وبالتالي القفيصة النووية
عند حمات الفقاريات هذه يكون ثنائي الالتفاف هذا الالتفاف ضروري جداً لأن
خيوط الحمض النووي يكون أحياناً طويلاً جداً ويجب أيضاً أن تكون ملائمة تماماً
لهذا الطول .



شكل (٤٩) : القفيصة النووية عند الحمات نظيرة المخاطية .

لاحظ الالتفاف الحلزوني للقفيصة النووية والتي تخرج جزئياً خارج الغلاف

فعلى سبيل المثال يبلغ طول السلسلة - القفيصة النووية عند الحمات

نظيرة المخاطية (Paramyxoviruses) (١٠٠٠-٥٠٠٠ ن.م) كما يتراوح

قطرها بين (١٤-١٨ ن.م) إلا أنه من خلال هذا الالتفاف الثنائي فإن القفيصة

النووية الحلزونية تظهر وكأنها مجموعة متشابكة ملتفة حول بعضها بعضاً ،

وبشكل مشابه لذلك نلاحظ تركيب القفيصة النووية عند الحمات التاجية

(Corona Viruses) وحمات بنيا (Bunya Viruses) . انظر الشكل رقم ٤٨

مثال آخر وشكل آخر للالتفاف الحلزوني الثنائي للقفيصة النووية يمكن

مشاهدته عند الحمات الربدية (Rhabdo Viruses) فهنا تلتف القفيصة النووية

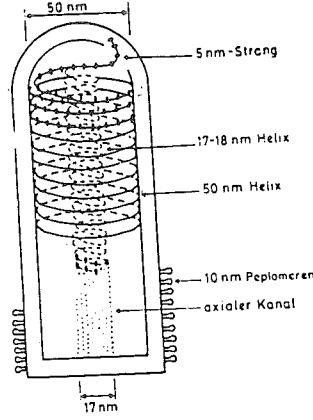
الحلزونية لتعطي الحمة شكلاً أسطوانياً فارغاً يشبه شكل الرصاصة ، هذه

القفيصة تحاط بغلاف مضاعف الطبقة تبرز منه ارتسامات يتراوح طولها بين

(٥-١٠ ن.م) ، هذه الارتسامات تحوي على حمض السيلين

(N - Acetylneuraminidic Acid) والتي تخدم في التعرف على المستقبلات

النوعية الموجودة على سطح الخلية . انظر الشكل رقم (٥٠) .



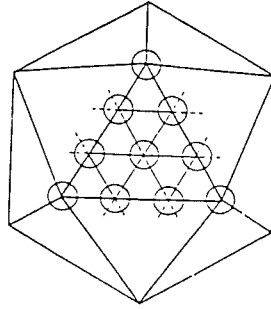
شكل (٥٠) : حمة التهاب الفم الحويصلي .
لاحظ التناظر الحلزوني للقفيفة والزوائد التي تبرز من الغلاف.

- الحمة ذات التناظر (إسوي) المقاسات :

Isometric Symmetry Viruses :

تتركب القفيفة عند الحمات ذات التناظر إسوي المقاسات أيضاً من العديد من الوحدات البروتينية الأولية المتماثلة ، إلا أنه هنا وعلى عكس ما هو عليه في التناظر الحلزوني يلاحظ أن العديد من الوحدات البروتينية الأولية تتحد مع بعضها البعض مشكلة مركباً آخر أكبر والذي ندعوه بالكابسومير . وتجدر الإشارة هنا إلى أن جميع الحمات التي تنتمي إلى مجموعة الحمات ذات التناظر (إسوي) المقاسات تظهر تحت المجهر الإلكتروني بشكل كروي .

وتقد أظهرت الدراسات الهادفة إلى تحليل بنية الحمات سواء باستخدام أشعة رونتجن أو من خلال استخدام المجهر الإلكتروني بأن معظم حمات الفقاريات التي تنتمي إلى هذا النوع من التناظر تظهر قفيفة موشورية الشكل أي تظهر مجسماً ذا عشرين سطحاً وثلاثين حافة أو ضلعاً واثنى عشرة زاوية .



شكل (٥١) : القفيفة الموشورية الشكل .

وفي الحقيقة هناك سببان لتفضيل الحمات لهذا النوع من التناظر الموشوري ، فأولاً : لا يوجد أي مجسم يعطي عدداً كبيراً من السطوح المثلثية كالتالي يعطيها المجسم الموشوري (٢٠ سطحاً مثلثياً) وبالتالي فمن أجل إنشاء مثل هذا المجسم الموشوري يمكن استخدام عدد أكبر من الوحدات البروتينية الأولية وهذا يعني بالنسبة للحمات ذات التناظر (إسوي) المقاسات الاستخدام الأمثل للمعلومات الوراثية ، أضف إلى ذلك فإن ملء السطوح الصغيرة لمثل هذا الموشور يتطلب إمكانية استخدام وحدات بروتينية أولية صغيرة .

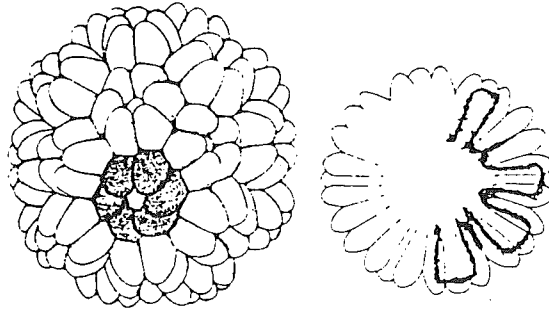
ثانياً : ولأسباب فيزيائية بحتة يجب أن يبقى عدد الوحدات البروتينية الأولية المستخدمة في السطوح الكبيرة المتبقية من الموشور ضمن حدود معينة .

ولو حاولنا الآن توزيع الوحدات البروتينية الأولية على سطوح هذا الموشور بشكل متكافئ فسوف نلاحظ بأن ثلاث وحدات بروتينية سوف تغطي أحد المثلثات العشرين التي يتألف منها سطح الموشور وهذا يعني بأن (٦٠) وحدة بروتينية أولية سوف تتوضع بشكل متكافئ إلا أنه يلاحظ وذلك نتيجة لظاهرة اتحاد الوحدات البروتينية الأولية مع بعضها بعضاً لتشكيل الكابسومير أن كل خمس وحدات بروتينية أولية تقود إلى تشكيل كابسومير واحد

في كل زاوية من زوايا الموشور وبالتالي سوف يتشكل في زوايا الموشور الاثنتي عشرة ، اثنا عشر كابسوميراً خموساً (نظراً لأن كل خمس وحدات بروتينية اتحدت لتشكل كابسوميراً واحداً) وهو ما نطلق عليه مصطلح (Pentamer) . ولكن معظم الحمات تحوي على أكثر من (٦٠) وحدة بروتينية أولية ، لذلك فإن إمكانية تصور توضع أعداد أكبر لا يمكن أن يتم إلا إذا تركنا تصور التوضع المتكافئ للوحدات وانتقلنا إلى تكوين تصور حول إمكانية التوضع شبه المتكافئ والذي يمكن أن يتم من خلال القيام بتثليث هذا الموشور (Triangulation) ، هذا التثليث يمكن أن يعطي النموذج الأمثل لإمكانية تصور انتظام أعداد كبيرة من الوحدات البروتينية الأولية ، فهنا وإضافة إلى تشكل الكابسوميرات المحموسة في زوايا الموشور ، تنشأ إمكانية اتحاد كل (٦) وحدات بروتينية أولية متجاورة مع بعضها لتشكل ما يدعى بالكابسومير المسدوس (Hexamer) . (انظر الشكل ٥٢) .

هذا ويمكن تحديد عدد الكابسوميرات (K) من خلال عدد التثليثات (T) حسب المعادلة :

$$K = 10 T + 2$$



شكل (٥٢) : الكابسوميرات الخموسة والمسدوسة .

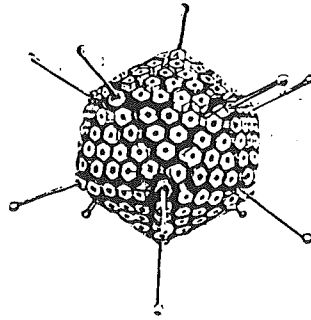
أما عدد الكابسوميرات الخموسة فهو ثابت دوماً يساوي (١٢) ، بينما يمكن معرفة عدد الكابسوميرات المسدوسة (H) وفق المعادلة :

$$H = 10 (T - 1)$$

العائلة	عدد التثنيات T	كابسوميرات $K=10 T+ 2$	كابسوميرات مسدوسة $H = 10$ $(T - 1)$	كابسوميرات مخموسة
الحمات البيكورناوية	٣	٣٢	٢٠	١٢
الحمات الكؤيسية	٣	٣٢	٢٠	١٢
حمات بيرنا	٣	٣٢	٢٠	١٢
حمات بارفو	٣	٣٢	٢٠	١٢
حمات بابوفا	٧	٣٢	٦٠	١٢
الحمات الحثية	١٦	١٦٢	١٥٠	١٢
الحمات الغذائية	٢٥	٢٥٢	٢٤٠	١٢

جدول رقم (١٢) : يوضح عدد الكبسوميرات عند بعض الحمات ذات التناظر إسوي المقاسات .

هذا وتعطى الحمات الغذائية في انتظام قفيصتها المولفة من كابسوميرات مخموسة ومسدوسة مثلاً عظيماً عن هذا الانتظام . فالكابسوميرات المخموسة البالغ عددها (١٢) تعد القاعدة من أجل تكوين الزوائد التي تشبه قرون الاستشعار والتي يطلق عليها اصطلاحاً أيضاً اسم الليف (Fiber) هذه الزوائد تحوي على الرصاصات الدموية ولها خواص مستضدية .



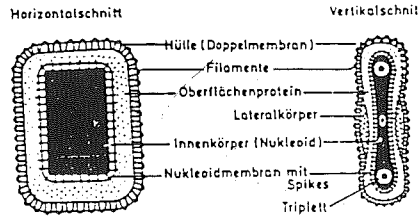
شكل (٥٣) : الحمة الغذائية . لاحظ التناظر الموشوري والزوائد التي تبرز من الغلاف

أما الكابسوميرات المسدوسة فهي تشكل القسم الأعظم من الطبقة البروتينية .

- الحمات ذات التناظر المعقد أو المركب :

Complex Symmetry Viruses :

يشاهد هذا النوع من التناظر عند حمات الجدري (Pox Viruses) فالقفيصة النووية عند هذه الحمات لا تظهر تناظراً حلزونياً ولا تناظراً إسوي المقاسات (موشورياً) . يتوضع الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين (DNA) مضاعف السلسلة والذي ينتظم بشكل خطي ضمن جسم داخلي (لب) قرصي الشكل ، ويبلغ طول هذا الحمض ما بين (٨٧-١٠٠ ن.م) ويمر عبر ثلاثة سلاسل بروتينية مجوفة . هذا الجسم الفارغ الحاوي على البروتين يظهر في تركيبه انتظاماً حلزونياً . الجسم الداخلي (اللب) يحاط بطبقة سميكة (٢٠-٣٠ ن.م تتألف من البروتين والتي تدعى غشاء اللب والتي يتألف من نحو (٣٠٠٠) وحدة بروتينية أولية تنتظم بشكل شعاعي (السفاة) . إضافة إلى الجسم الداخلي ، تحوي حمات الجدري على جسمين جانبيين يحويان على البروتين ، الغلاف الخارجي للحمة مؤلف من طبقتين ويحوي على خيوط بروتينية تتوضع بشكل حلزون مضاعف تدعى بالخيوط (Filament)



شكل (٥٤) : حمة الجدري لاحظ التناظر المركب .



الفصل الثامن عشر

تكاثر الحمات والعلاقة بين الحمة والخلية

Multiplication of viruses and virus - cell - relation (Interaction)

تسلك الحمات على اختلاف أنماطها أثناء تكاثرها طرقاً خاصة تميزها من بعضها بعضاً ويعود ذلك إلى العديد من العوامل كنوع الحمض النووي الذي تتركب منه الحمة (DNA أو RNA) ، نوع سلسلة الحمض النووي (مفردة أم مضاعفة) ، مكان التكاثر (في النواة أم في الهيولى) ، بيد أنها تتشابه جميعها بأن تكاثرها مرتبط بوجود وسط خلوي حي (خلية) يمدها بجميع ما تحتاجه من أجل تكاثرها ، حيث يتم تسخير معظم عمليات الاستقلاب الجارية في الخلية لصالح تكاثر الحمة والتي تقوم أثناء تكاثرها باستغلال كامل التراكيب والوظائف الخلوية العادية تقريباً .

هنا تؤدي الأغشية الخلوية دوراً مهماً أثناء تكاثر الحمة ، فالغشاء الهيولى يخدم كمكان لدخول الحمة وخروجها والتي يعترتها أثناء ذلك تغيرات شكلية محددة ، عديدة السكريد التي تدخل في تركيب الغشاء الهيولى تخدم كمستقبلات للحمة أثناء ادمصاصها على سطح الخلية ، كذلك تمتلك الجزيئات العضوية الخلوية أهمية كبرى في تكاثر الحمة ، فالنواة بما تحوي من أحماض نووية وبروتينات تخدم كمكان لتكاثر الحمات الحاوية على الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين (مع بعض الاستثناءات مثل حمات الجدري) ولانتساخ الحمض النووي الريبسي عند بعض (الحمات المخاطية ، والحمات الخلفية) ، الريباسات (Ribosomes) هي المكان الذي يتم فيه تشكل عديدات الببتيد الحموية والتي سوف تتكون منها القفيصة ، كذلك يأخذ جهاز غولجي على عاتقه بالتعاون مع الجسيمات الحالة (Lysoisomes) مسألة تكوين إنظيمات الغلاف الحموية . كذلك فإن طور الانقسام الذي توجد فيه الخلية يقوم بدور كبير في عملية تكاثر الحمة ، فلقد وجد بأن حمة بارفو تتكاثر على أحسن ما يكون عندما

تكون الخلية في طور البناء ، بينما تتكاثر الحمات الريوية (Reo Viruses) بشكل رئيسي عندما تكون الخلية في طور الانقسام الفتيلى الأول .

تمر الحمات أثناء تكاثرها بالعديد من المراحل والتي تبدأ بالتصاق الجزيئة الحموية على سطح الخلية وتنتهي بظهور أعداد كبيرة من الجزيئات الحموية الناضجة خارج الخلية . ويمكن تلخيص المراحل التي تمر بها الحمات عند تكاثرها بالتالي :

- ١- مرحلة امتزاز الحمة على سطح الخلية (Adsorption) .
- ٢- مرحلة نفاذ الحمة إلى الخلية (Penetration) .
- ٣- مرحلة تعرية الحمة (Uncoating) .
- ٤- المرحلة الكامنة (Eklipse) .
- ٥- مرحلة نضج الحمة (Maturation) .
- ٦- مرحلة خروج الحمة وتحررها (Liberation) .

١- مرحلة الامتزاز Adsorption :

يتم التصاق الحمة على سطح الخلية تحت تأثير القوى الكهربائية الساكنة وذلك عندما تتصادم الحمات مع الخلايا نتيجة الحركة الجزيئية البروانية . ولقد تبين للباحثين بأن أعداد الحمات التي يتسنى لها التصادم مع الخلية هي أكبر بكثير من أعداد الحمات التي تمتز على غشاء الخلية هذا ، الأمر الذي يؤكد إلى أنه ليست كل عملية تصادم بين الحمة والخلية تقود بالضرورة إلى حدوث الامتزاز .

شروط رئيسي لامتزاز الحمة على سطح الخلية هو وجود تجانس نوعي محدد بين سطح الخلية والحمة ، بمعنى آخر بين المستقبلات الحموية الموجودة على سطح الخلية (Virus receptors) والمستقبلات الخلوية الموجودة على سطح الحمة (Cells receptors) ، هذا الشرط تم التوصل إليه من خلال التجارب المجراة في المزارع الخلوية ، حيث لوحظ بأن حمة التهاب سنجابية النخاع تمتز فقط على خلايا الأنسجة العصبية والهضمية المأخوذة من الرئيسيات ، أما الخلايا الأخرى فظهر أنها مقاومة له مما حدا إلى الاعتقاد بأن هذه الخلايا لا

تحتوي على مستقبلات نوعية تمتاز عليها الحمى ، هذا وتختلف المستقبلات الحموية المتواجدة على سطح الخلية في تركيبها الكيميائي فهناك مستقبلات تتركب من بروتينات شحمية (Lipoproteins) تمتاز عليها الحمات (Picorna viruses) ، ومستقبلات تتركب من بروتينات سكرية (Glycoproteins) تمتاز عليها الحمات المخاطية ونظيرة المخاطية ، أما المستقبلات الخلوية المتواجدة على سطح الحمى فتتكون جميعها عند حمات الحيوان من بروتينات سكرية توجد عند الحمات المغلفة (Enveloped viruses) على بروتينات الغلاف ، بينما تسهم الكابسوميرات عند الحمات العارية (Non-Enveloped viruses) بنفسها في الارتباط مع المستقبلات الحموية النوعية . وتجدر الإشارة إلى أن هناك أنماطاً من الحمات تحوي على مستقبلات ضعيفة النوعية (حمات الجدري ، الحمات الغدية) تمتاز على أنماط مختلفة من الخلايا بنفس القوة والكثافة ، وعلى هذا الأساس يمكن تقسيم امتزاز الحمى على سطح الخلية إلى نوعين :

- امتزاز يتم على سطح الخلايا الحساسة حسب مبدأ القفل والمفتاح وهو شديد النوعية (الحمات البيكوروناوية) .
- امتزاز ضعيف النوعية يتميز بضعف ارتباطه بسطح الخلية ويمكن إزالته بسهولة (عكوس Reversible) .

بشكل عام فإن عملية الامتزاز ترتبط بالعديد من العوامل مثل كمية الحمى، وحالة الاستقلاب الخلوي ، التركيز الخلوي ، هنا يجب التنويه إلى أن درجة الحرارة تقوم بدور كبير في حادثة الامتزاز ، فالامتزاز يمكن أن يحدث عند درجات الحرارة التي تتراوح بين (٤-٣٧م) ، بيد أنه من المحتمل أن يكون تأثير الحرارة منصباً على الحركة البروانية للحمات والخلايا وبالتالي التأثير في فرص حدوث التصادم بين الحمى والخلية .

هذا ويمكن تثبيط عملية الامتزاز بوساطة الهيبارين كما أن هناك هرمونات باستطاعتها أن تبطل أو تسرع من عملية الامتزاز ، كذلك فإن إضافة الأضداد النوعية للحمى يثبط امتزازها على سطح الخلية وذلك لأن مركب الحمى -

الضد لا يمكن أن يمتز على سطح الخلية (Virus - Antibody - Complex) وتشير التجارب إلى أن حقن الخلايا لحمه ما بكمية (٠,١ مل) يقود إلى امتزاز (٢٥%) من هذه الحمه في غضون (٥) دقائق .

النسبة المئوية لامتزاز الحمه	الزمن (بالدقيقة)
٠	٠
٢٥	٥
٥٠	١٥
٨٥	٣٠
٩٠	٦٠

جدول رقم (١٣) : يوضح العلاقة بين الزمن وكمية الحمه الممتزة .

٢- مرحلة نفاذ الحمه إلى الخلية Penetration :

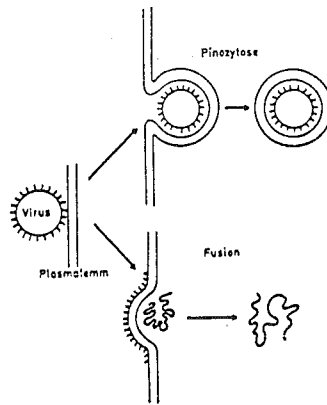
إن نفاذ الحمه إلى الخلية لابد أن يكون قد سبقها امتزاز لهذه الحمه ، فأهمية الامتزاز تكمن من خلال ارتباط القفيصة الحموية بالمستقبلات الموجود على سطح الخلية والذي يؤدي إلى تغير في ترتيب وحدات القفيصة وتخربها . وتحتاج الحمه أثناء نفاذها إلى الخلية إلى كميات كبيرة من الطاقة على عكس مرحلة الامتزاز فدرجة الحرارة (٣٧م) تعد المثلى لعملية النفاذ أما عند الدرجة (٠م) فلا يحدث أي تغيير في القفيصة النووية لذلك يحدث خلل في تحرر الحمض النووي الضروري للمراحل اللاحقة ، هذا ويمكن التمييز بين شكلين من أشكال نفوذ الحمات الحيوانية إلى داخل الخلية :

أ- طريقة الانغلاف Invagination : يطلق على هذه الطريقة من الدخول أيضاً العديد من الاصطلاحات الأخرى مثل الالتقام الخلوي (Endocytosis) تثبت الحمه (Viropexis) ، الاحتساء (Pincytosis) ، في هذه الطريقة تدخل الحمه بشكل كامل وذلك عن طريق حدوث انخماص في غشاء الخلية لا يلبث أن يجذب نحو الداخل محتويها على الحمه بطريقة تشبه عملية البلعمة

(Phagocytosis) ، هذه الطريقة من الدخول تشاهد عند حمات عند حمات الجذري ، وحمات بابوفا وحمات الغدية .

ب- طريقة الانصهار Fusion : في هذه الطريقة تدخل الحمة بعد أن يندمج أو ينصهر غلافها مع غشاء الخلية والذي يقود إلى حدوث تغيرات شديدة في كلا الغلافين ، ونتيجة لذلك ينفذ بهذه الطريقة الحمض النووي محاطاً بالقفيصة النووية فقط ، هذه الطريقة من الدخول تشاهد فقط عند الحمات المغلفة (الحاوية في تركيبها على الشحوم) حيث يتم هنا تنشيط لبروتينات زوائد الغلاف السكرية الضرورية من أجل عملية الدخول هذه (الحمات المخاطية ونظيرة المخاطية) .

الاستثناء الوحيد في طرق الدخول تظهره حمة التهاب سنجابية النخاع ، حيث تبين أن قفيصة هذه الحمة تتخرب بشكل كبير أثناء عملية الامتزاز على سطح الخلية بحيث يتمكن الحمض النووي من الدخول مباشرة إلى مكان تكاثره في الهبولى .



شكل (٥٥) : دخول الحمة إلى الخلية

٣- مرحلة تعرية الحمة Uncoating :

بعد إنتهاء مرحلة الدخول تبدأ مرحلة جديدة من مراحل تكاثر الحمة والتي تهدف إلى تحرر الحمض النووي من الغلاف والقفيفة (عند الحماث المغلفة) أو من القفيفة (عند الحماث العارية) ، هنا تتم تعرية الحمة تحت تأثير الإنظيمات المحللة للبروتين (Protease) كما يمكن أن تشارك في عملية التعرية هذه إنظيمات حموية خاصة كما هو مبرهن عليه عند حماث الجدري مثلاً. هذا ويختلف المكان الذي تتم فيه عملية التعرية وتحرر الحمض النووي من حمة لأخرى ، فالتعرية عند الحماث البابوفية تبدأ بعد الإنتهاء من عملية الانغلاف بشكل تام ويتحرر الحمض النووي في الهيولى قريباً من النواة ، بينما تعبر الحماث الحائنية والغدية الهيولى متجهة إلى النواة حيث يتحرر الحمض النووي في النواة ، على العكس من ذلك فإن عملية التعرية تبدأ عند الحماث الريوية ضمن الفجوة البلعمية ، أما حماث الجدري فتتم تعريتها على مرحلتين :

- المرحلة الأولى : تتم فيها تعرية الحمة من الغلاف ويحدث ذلك ضمن الفجوة البلعمية تحت تأثير الإنظيمات الخلوية حيث تظهر الحمة على شكل لب يحوي بداخله الحمض النووي وتدخل الحمة بهذا الشكل إلى الهيولى .
- المرحلة الثانية : تبدأ في الهيولى وذلك تحت تأثير إنظيمات الحمة نفسها ، حيث يتم هنا إزالة اللب ليتحرر الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين (DNA) . مع تحرر الحموض النووية الحموية يظهر داخل الخلية ما ندعوه بمركب الحموض النووية - الخلية (Nucleicacids-Cellcomplex) .

٤- المرحلة الكامنة Eklipse :

تتميز هذه المرحلة من مراحل تكاثر الحمة بغياب الحمة أي أنه خلال هذه المرحلة لا يمكن اكتشاف حماث حرة أو مرتبطة داخل الخلية ، إن فترة استمرارية هذه المرحلة تختلف حسب نوع الحمة حيث يمكن أن تدوم بضع دقائق أو تمتد لتبلغ عدة ساعات من الزمن ، فهذه الفترة أو المرحلة تطول عند الحماث الحاوية على الحمض النووي مضاعف السلسلة أكثر مما هي عليه عند الحماث

الحاوية على الحمض النووي مفرد السلسلة . في هذه المرحلة تحدث عملية تكاثر الحموض النووية على مبدأ الانتساخ (Transcription) وكذلك تتكون البروتينات النوعية الحموية على مبدأ الترجمة (Translation) في هذه المرحلة يمكن تمييز المراحل التالية :

١- تركيب الحمض النووي الريبي الرسول المبكر (m-RNA) :

هنا يتم تكوين هذا الحمض كحامل للمعلومات الوراثية من أجل تكوين البروتينات المبكرة والتي تعمل على تثبيط عمليات الاستقلاب الخلوية وكذلك تكوين البوليمراز (Polymerase) الضرورية لانتساخ الأحماض النووية الحموية . ويمكن التفريق عند حمات الحيوان بين (٦) مجاميع من الحمات وذلك حسب استراتيجية النسخ التي تتبعها من أجل تكوين الحمض النووي الرسول المبكر :

المجموعة الأولى : وتضم الحمات الحاوية على الحمض النووي DNA مضاعف السلسلة .

هنا يتم نسخ الحمض النووي الرسول المبكر على قالب من احدى سلسلتي الـ DNA (سلسلة الـ DNA التتميمية) وفي حالات عديدة يمكن أن يتم نسخه من كلتا السلسلتين .

المجموعة الثانية : وتضم الحمات الحاوية على الحمض النووي DNA مفرد السلسلة السلبية .

عند هذا النوع من الحمات لا يتم تكوين الحمض النووي الرسول المبكر إلا بعد أن يتشكل الـ DNA مضاعف السلسلة (الشكل الانتساخي) والذي تنتسخ سلسلته التتميمية (Complementary) من أجل تكوين الحمض النووي الرسول .

المجموعة الثالثة : وتضم الحمات الحاوية على الحمض النووي RNA مضاعف السلسلة .

هذه المجموعة تضم حمات مجيئها (Genome) من العئءء من القطع والتي يمكن أن تنتسخ بمساعدة أنظفم RNA مرتبب بـ RNA بولفمراز معطفة نفس العءء من جزفئات الـ RNA الإبنة مفردة السلسلة هءه الجزفئات تءءم كءمض نووف رببف ، إلا أنها بعء ذلك تقوم ببور القالب (Templet) من أجل سلاسل الكمض النووي المضاعفة .

المجموعة الرابعة : وتضم الحمات الحاوفة على الكمض النووي RNA مفرد السلسلة الإفباففة : نظراً لأن الكمض الرسول عئء هءه المجموعات من الحمات له نفس تسلسل القواعد كما فف الـ RNA لذلك فإن عملفة تركبفه لا تتم إلا بعء تكوفن الشكل الانتساختف والذف فءوفر فف سلسلته التتمفمفة تسلسل القواعد للكمض النووي الرسول .

المجموعة الخامسة : وتضم الحمات الحاوفة على الكمض النووي RNA مفرد السلسلة السلففة .

هنا تتوضع سلسلة الكمض النووي بشكل مءم لبولفمراز الكمض النووي الرببف الرسول والذف فءم نسخته مباءرة بمساعدة أنظفم RNA مرتبب بـ RNA بولفمراز .

المجموعة السادسة : وتضم الحمات الحاوفة على الكمض النووي RNA إفبافف السلسلة التابفة لعائلة الحمات الخلففة (RETROVIRIDAE) . عئء هءا النوع من الحمات تتشكل من سلسلة الكمض النووي RNA وذلك بمساعدة أنظفم النسخ العكوس (Reverse transcriptase) سلسلة مفردة من الـ DNA والتي فبنتسخ منها سلسلة مضاعفة من الـ DNA والتي فمكن أن تندمج مع مجفن الخلفة وتؤءف من ءلال سلسلها التتمفمفة ففس فقط إلى نسخ الكمض النووي الرببف الرسول وإنما أيضاً إلى تشكيل الأحماض النووفة الرببفة RNA .

٢- تكوفن البروففئات المبكرة :

لا فءم تكوفن البروففئات الحموفة كلها دفعة واحدة بل على عدة مراحل فف البءاففة فءم تشكيل البروففئات الحموفة المبكرة والتي تشمل أنظفمات

وبروتينات وظيفية تعد مسؤولة عن إخماد عمليات الاستقلاب الخلوية الطبيعية الجارية في الخلية وتحويلها لخدمة الحمة ، وكذلك تحرير الريباسات الخلوية من الحمض الريبي الرسول الخلوي لتوضع تحت تصرف الحمض النووي الرسول الحموي ، كما يتم خلال هذه المرحلة تكوين أنظيمات البوليمراز الضرورية من أجل انتساخ الحمض النووي حيث تقوم هذه الإنظيمات بربط النوويدات المنفردة مع بعضها مشكلة عدة قطع من الحمض النووي الذي يتحول إلى سلسلة واحدة مرتبطة مع بعضها بعضاً بمساعدة أنظيم الليغاز (Ligase) .

أيضاً في هذه المرحلة تتشكل ما ندعوها بالبروتينات البدئية والتي تؤدي دور المبدئ (Starter) من أجل بدء عملية انتساخ وتركيب الحموض النووية .

٣- انتساخ وتركيب الحموض النووية الحموية :

أ- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي DNA مضاعف السلسلة :

تتشطر سلسلتا الحمض النووي في البداية وذلك تحت تأثير الإنظيمات المحللة للحمض النووي (Nuclease) ثم تتركب على كل سلسلة (السلسلة الوالدة) سلسلة أخرى تتميمية (سلسلة ابنة) وذلك تحت تأثير أنظيم DNA مرتبط بـ DNA بوليمراز ، هذه السلسلة المضاعفة المنكونة تقوم بالانشطار من جديد وبهذا الشكل تتكون نسخ جديدة مضاعفة من الحمض النووي DNA الحموي والتي تتألف دوماً من سلسلة قديمة وسلسلة جديدة .

ب- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي DNA مفردة السلسلة :

هنا تؤدي سلسلة الحمض النووي (اسلسلة الوالدة) دور القالب لتشكيل السلسلة التتميمية (السلسلة الابنة) والتي يمكن أن تتركب عليها أيضاً سلاسل جديدة من الحمض النووي ، هذه العملية تتم أيضاً تحت تأثير أنظيمات DNA مرتبطة بـ DNA بوليمراز .

ج- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي RNA مضاعف السلسلة :

تحدث عملية الانتساخ هنا بشكل مشابه تماماً لطريقة الانتساخ عند الحمات DNA مضاعفة السلسلة ، بحيث تتشكل في النهاية سلسلة مضاعفة تتألف

من سلسلة جديدة وسلسلة قديمة . وتجدر الإشارة إلى أن الحمات الريبوية تتألف من ١٠ قطع من الـ RNA مضاعف السلسلة أما حمات بيرنا فتتألف من قطعتين، وعملية الانتساخ لهذه القطع تتم بشكل منفرد ومنفصل عن القطعة الأخرى ، كذلك فإن ظاهرة قيام الحمض النووي الريبوي RNA بدور القالب لتشكيل حموض نووية ريبوية RNA جديدة هي خاصية بيولوجية تشاهد فقط عند الحمات.

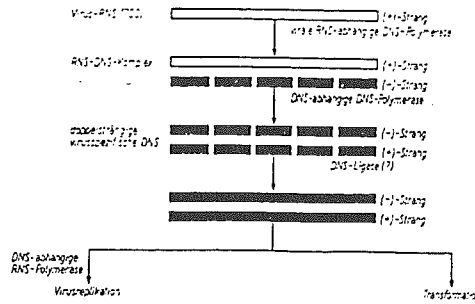
د- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي RNA مفرد السلسلة :

١- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي RNA مفرد السلسلة الإيجابية ، تؤدي هنا هذه السلسلة دور القالب لتكوين سلسلة متممة (سلبية) وذلك تحت تأثير أنظيـم RNA مرتبط بـ RNA بوليمراز ، هنا وتحت تأثير الأنظيـم نفسه تتكون على السلسلة المتممة (السلبية) سلسلة إيجابية أخرى وبهذا الشكل تتشكل سلاسل جديدة من الـ RNA ، أي بمعنى آخر فإن السلسلة المتممة السلبية تؤدي دور القالب لتشكيل السلاسل الجديدة الإيجابية من الـ RNA ، نلاحظ هذه الطريقة من الانتساخ عند الحمات البيوكورناوية ، الحمات الكؤيسية ، حمات توكا ، الحمات التاجية .

٢- انتساخ الحمات الحاوية على الحمض النووي RNA مفرد السلسلة السلبية : بشكل معاكس تماماً عند الحمات المخاطية ونظيرة المخاطية وبنيا والربدية والرملية وحمات فيلو فإنه تتشكل على سلسلة الحمض النووي RNA السلبية سلسلة أخرى متممة (إيجابية) وذلك تحت تأثير الأنظيـم نفسه الذي سبق ذكره ، وبهذا الشكل تتكون سلسلة مضاعفة من الـ RNA ، حيث تقوم هنا السلسلة الإيجابية بدور القالب لتشكيل السلاسل الجديدة من الـ RNA (سلسلة سلبية) .

حالة استثنائية خاصة تشكلها حمات العائلة الخلفية الحاوية على الحمض النووي الريبوي RNA أحادي السلسلة (سلسلة إيجابية) ، هنا تؤدي سلسلة RNA الإيجابية دور القالب لتشكيل سلسلة متممة من الـ DNA وليس من الـ

RNA وذلك تحت تأثير أنظيـم النسخ العكوس ، هنا تتشكل سلسلة مضاعفة هجينة من الـ RNA والـ DNA بعد ذلك وتحت تأثير الأنظيـم نفسه السابق تنفصل كلتا السلسلتين عن بعضهما البعض وذلك تحت تأثير أنظيـم DNA مرتبط بـ DNA بوليمراز ، وبهذا الشكل تتشكل سلسلة مضاعفة من الـ DNA تدخل إلى نواة الخلية لتتكاثـر مع DNA الخلية ولكي تخدم أيضاً تحت تأثير أنظيـم DNA مرتبط بـ DNA بوليمراز كقالب لتكوين سلاسل الـ RNA الإيجابية .



شكل (٥٦) : انتساخ الحمـة الخلفية (رترو) .

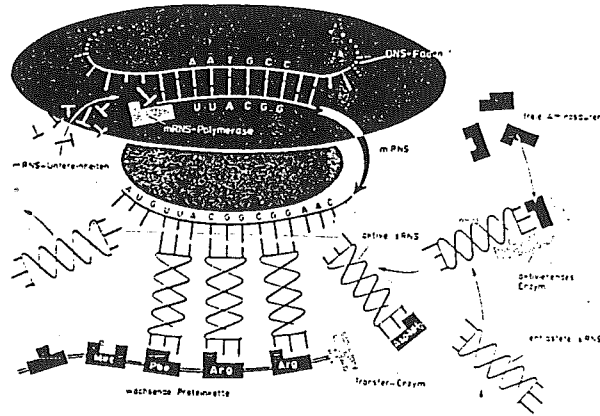
٤- تكوين الحمض النووي الريبـي الرسول المتأخر :

يتكون هذا الحمض بالطريقة نفسها التي سبق شرحها (تكوين الحمض النووي الريبـي الرسول المبكر) ، حيث يخدم كحامل للمعلومات الوراثية من أجل تكوين البروتينات النهائية التي سوف تدخل في تركيب الفقيصة ومن أجل تكوين الإنظيمات الحموية الخاصة بها وغيرها من المكونات البروتينية الأساسية للحمـة .

٥- تكوين البروتينات النهائية :

يقصد بالبروتينات النهائية البروتينات التي تدخل في تركيب الفقيصة التي تحيط بالحمض النووي ، والبروتينات التي تعمل على تجهيز الحمـة بما تحتاجه من أنظيمات وغيرها من بروتينات وظيفية . إن عملية تكون هذه البروتينات تتم تحت سيطرة وبرمجة الحمض النووي الريبـي الرسول الحامل للمعلومات الوراثية، فبعد تكوين m-RNA (يتركب من وحدات تدعى روامز codons

وتتألف كل رامزة من ثلاث نوويدات (ينتقل إلى مكان صنع البروتينات في الهيولى ويتثبت على الريباسات وينتظر وصول الحمض النووي الريبسي الناقل t-RNA الذي يقوم بنقل الأحماض الأمينية ، حيث يقوم كل t-RNA بنقل حمض أميني واحد (t-RNA يتركب من وحدات مماثلة لنظيرتها في m-RNA تدعى مقابلة الرامزة Anticodon ، ويتألف كل مقابل رامزة من ثلاث نوويدات أيضاً) وبعد أن يتثبت m-RNA على الريباسات في مكان وجود الرامزة الأولى يتوضع على هذا الجزء حمض نووي ريبسي ناقل ، ثم يتثبت على الرامزة الثانية حمض t-RNA آخر ، هنا يحدث اتصال الحموض الأمينية التي نقلت بواسطة t-RNA الأول والثاني وتتشكل سلسلة ثنائية الببتيد ، خلال ذلك تنسحب جزيئة m-RNA بمقدار رامزة فيتحرر t-RNA الأول وتتأهب الرامزة الثالثة للحمض النووي m-RNA لاستقبال t-RNA جديد يحمل حمضاً أمينياً ثالثاً وبهذا الشكل تتكون سلسلة من عديدات الببتيد (بروتين) حسب المعلومات التي نقلها m-RNA من الـ DNA أو الـ RNA الحموي . والشكل التالي يوضح تصنيع البروتينات.



شكل رقم (٥٧) : تصنيع البروتين .

٥- مرحلة نضوج الحمة Maturation :

تتم هذه المرحلة بشكل رئيسي في الهيولى ، حيث يجري في هذه المرحلة اندماج واتحاد الأحماض النووية التي تم نسخها مع البروتينات النهائية وذلك لتشكيل الجزيئة الحموية الناضجة ، إن عملية تجمع البروتينات النهائية حول الحمض النووي يمكن أن تحصل عند بعض الحمات ذاتياً ، حيث يلاحظ في البداية وجود تجمعات حبيبية غير منتظمة والتي سرعان ما تتحول إلى تجمعات واضحة مؤلفة من عدة طبقات تأخذ شكل القفيصة حول الحمض النووي . على جميع الأحوال هناك العديد من التصورات حول كيفية تشكل القفيصة حول الحمض النووي نلخصها بما يلي :

- ١- الحموض النووية تتواجد في مكان تكون القفيصة ، حيث تقوم هذه الحموض بتكوين شكل معين لا يلبث أن تحيط به البروتينات مؤدية إلى تشكل القفيصة .
- ٢- البروتينات تقوم بنفسها ودون الحاجة إلى شكل تكونه الحموض النووية مسبقاً بالتجمع وتشكيل القفيصة التي تحيط بعد ذلك بالحمض النووي .
- ٣- البروتينات والحموض النووية تكون مع بعضها بعضاً مركباً لا يلبث أن يتحول إلى قفيصة .

عند الأنماط الحموية التي تتكاثر في النواة (الحمات الحلتية ، الغدية ، بارفو ، بابوفا) يتم نقل البروتينات المتشكلة في الهيولى إلى النواة من أجل تكوين القفيصة ، على العكس من ذلك يتم نقل الحموض النووية (الحمات المخاطية ، الحمات الخلفية) الموجودة في النواة إلى الهيولى ، لأن عملية تشكل القفيصة في هذه الأنماط لا يتم سوى في الهيولى ، العوامل المسؤولة عن ميكانيكية النقل هذه ما زالت غير معروفة .

أما بالنسبة للحمات المغلفة فغالباً ما تحاط بالغلاف أثناء خروجها من الخلية ، حيث تدخل خلال ذلك العديد من مركبات الخلية في تكوين هذا الغلاف . أخيراً تجدر الإشارة إلى أنه أثناء المرحلة الكامنة التي سبق الحديث عنها ، يمكن أن يجري تكوين أعداد كبيرة من البروتينات الحموية يفوق عددها أعداد الحموض

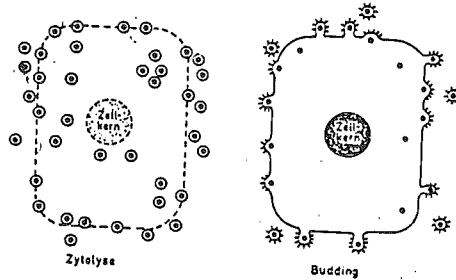
النووية المتشكلة وبالتالي فإن وجود حمات خالية من الحمض النووي (حمات غير كاملة) هو أمر محتمل ، حيث لوحظ ذلك عند حمات الأنفلونزا والتي كانت تتألف من قفيصة يحيط بها غلاف أحياناً دون أن تحوي بداخلها على الحمض النووي الحموي .

٦- مرحلة خروج الحمة وتحررها *Liberation* :

تخرج الجزيئات الحموية الناضجة من الخلية بإحدى طريقتين :

أ- حل الخلية (*Cytolysis*) : تخرج الحمات بهذه الطريقة بعد تخريب الخلية وتحليلها بشكل كلي ويشاهد هذا النوع من الخروج عند الحمات العارية وبعض الحمات المغلفة (الجدري ، الحلثية) .

ب- التبرعم (*Budding*) أو الالتقاط (*Exocytosis*) : هنا تخرج الحمات بشكل تدريجي عن طريق تشكل براعم تحوي على الحمة وتوجد على الغشاء الخلوي والتي لا تلبث أن تنفصل ، تشاهد هذه الطريقة من الخروج عند الحمات المغلفة وغالباً ما تحاط قفيصة هذه الحمات أثناء عملية التبرعم أو الالتقاط بالغلاف .



شكل (٥٨) خروج الحمة من الخلية .

مع تحرر الجزيئات الحموية وانتهاء عملية التكاثر بخروج الحمة من الخلية تبدأ عودة الخماجة (*Infectiosity*) أما الخواص النوعية الأخرى للحمة

مثل الاستضداد (Antigenicity) ، الامراضية (Pathogenicity) ، القدرة على تكوين المشتملات (Inclusion bodies) فتظهر قبل خروج الحمة من الخلية (انظر الجدول ١٤) .

العلاقة بين الحمة والخلية :

لا يكمن التأثير (Interaction) بين الحمة والخلية المصابة فقط في تثبيط معظم العمليات الاستقلابية الجارية في الخلية وتحويلها بشكل يتناسب مع تكاثر الحمة وإنما أيضاً بحدوث تغيرات في مركب الحمة - الخلية (virus- cell- complex) .

هذه التغيرات تتجلى بحدوث تحويل للعديد من وظائف الخلية (Conversion) ، كما يمكن للجزء الوراثي للحمة أن ينجبل مع الجزء الوراثي الخلوي (Incorporation) مؤدياً إلى حدوث تغيرات وراثية في وظائف الخلية.

خواص الحمة				مراحل التكاثر
تكوين المشتملات	الإراضية	الاستضداد	الخماجة	
-	+	+	+	الامتزاز
-	+	+	+	الدخول
-	+	+	+	التعرية
				المرحلة الكامنة تتضمن :
-	-	-	-	-تكوين الـ RNA الرسول المبكر
-	-	+	-	-تكوين البروتينات المبكرة
-	-	-	-	-انتساخ الحمض النووي
-	-	-	-	-تكوين الـ RNA الرسول المتأخر
-	-	+	-	- تكوين البروتينات النهائية
+	+	+	-	النضوج
+	+	+	+	الخروج

جدول (١٤) : يوضح خواص الحمة عبر مراحل التكاثر .

على العموم فإن معظم الحمات الحيوانية تتكاثر في الخلية دون أن ينجبل جزؤها الوراثي مع العوامل الوراثية الخلوية ، وتكون نتيجة التكاثر ظهور تغيرات تخريبية لاعكوسة تنتهي بموت الخلية أو أن الخلية تحافظ على نفسها رغم تكاثر الحمة وخروجها من الخلية بطريقة التبرعم (الأخماج الكامنة) ولكن بعد فترة معينة ونتيجة إجهاد وإنهاك الخلية يتوقف تكاثر الحمة . على العموم يمكن إجمال التغيرات التي تطرأ نتيجة التفاعل والتأثير المتبادل بين الحمة والخلية بأمرين رئيسيين ، فإما أن يقود تكاثر الحمة في الخلية إلى انحلالها أو إلى استحالة الخلية (Cell transformation) .

١- حل الخلية Cytolysis : يقصد به جميع التغيرات التخريبية اللاعكوسة التي تطرأ على الخلية المصابة نتيجة تكاثر الحمة والتي تنتهي بموت الخلية ، هذه التغيرات قد تظهر عند بعض أنماط الحمات بعد فترة زمنية طويلة ، وهذا ما يلاحظ مثلاً في حالات الأخماج الحموية البطيئة (Slow virus infections) والتي تتميز بفترة حضانة قد تدوم عدة أشهر أو حتى عدة سنوات (حمة مائيدي - فيسنا ، حمة مرض بورنا ، الإييز ، أمراض البيروونات) والتي تكون نهايتها حتماً الموت .

في المزارع الخلوية يعد ظهور التغيرات المرضية الخلوية (CPE) إشارة إلى التغيرات والأضرار الناجمة عن تكاثر الحمة كما أن تشكل المشتلمات دليل أيضاً والذي غالباً ما يسبق ظهوره حادثة حل الخلية .



شكل (٥٩) : إلى اليسار خلية طبيعية ، إلى اليمين تغيرات مرضية خلوية .

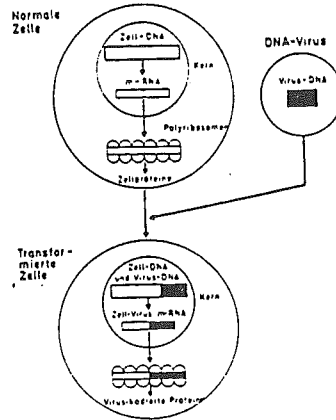
٢- استحالة الخلية Cell Transformation : يمتلك (٢٠) نوع من الأنماط الحموية { من أصل (٧٠٠) نوع حموي معروف حتى الآن عند الفقاريات } القدرة على تكوين الاستحالات الخلوية عند الإنسان والحيوان والتي تتجلى بتحويل الخلية المصابة إلى حالة تصبح بها غير قادرة على السيطرة على انقسامها ، الأمر الذي يسمح بتكون الأورام . فلقد لوحظ في المزارع الخلوية نتيجة الخمج بمثل هذه الحمات تكون استحالات خلوية خبيثة (أورام) ظهرت على شكل تغيرات شكليائية خلوية مع زيادة في معدل تكاثر الخلايا هذه (تكاثر غير منتظم ، تغيرات في تركيب البروتينات السكرية والدهون الموجودة على غلاف الخلية المصابة ، ارتفاع معدل تحلل السكريات ، تغيرات في الصبغيات ، ..) .

إن حقن مثل هذه الخلايا الورمية الاستحالية في حيوانات التجربة المناسبة غالباً ما يؤدي إلى ظهور الأورام عندها ، ولكن من غير النادر أيضاً تمكن الجهاز المناعي من معرفة الخلايا الورمية والقضاء عليها وذلك لأن هذه الخلايا تحوي على سطحها المستضدات المسؤولة عن تكوين الأورام والتي تعد بالنسبة للجهاز المناعي بروتينات غريبة عن الجسم .

من حمات الفقاريات الحاوية على الـ (DNA) تتميز عوائل حمات الجدري ، والحمات الحلثية ، والحمات البابوفية ، والحمات الغدية ، وحمات هيبيدانا (العامل المسبب لمرض التهاب الكبد الخمجي B عند الإنسان) باحتوائها على حمات مكونة للاستحالات الخلوية ، بينما تضم حمات الفقاريات الحاوية على الحمض النووي (RNA) فقط عائلة واحدة تتمتع بهذه الخواص وهي عائلة الحمات الخلفية (بالتحديد فقط تحت عائلة Oncovirinae) .

ولحدوث الاستحالة الخلوية ذات المنشأ الحموي يشترط انجبال كامل الجزء الوراثي من الحمة أو أجزاء معينة منها مع الجزء الوراثي للخلية ، بحيث تشكل هذه الحمة نتيجة هذا الانجبال جزءاً لا يتجزأ من أجزاء المادة الخلوية (طليعة الحمة Provirus ، حمة داخلية المنشأ Endogenous virus) هنا

تجدر الإشارة إلى أنه ليست كل عملية انجبال لطليعة الحمة تقود بالضرورة إلى حدوث الاستحالة الخلوية ، فغالبا ما يحدث انجبال كامن للجزء الوراثي للحمة والذي يمكن أن يستمر هكذا في العديد من الأجيال الخلوية وفجأة وتحت تأثير عوامل داخلية أو خارجية يظهر مؤدياً إلى حدوث التغيرات الاستحالية الخلوية .



شكل (٦٠) : كيفية حدوث الاستحالة الخلوية .

وهنا يظهر العديد من الاختلافات بين حمات الـ (DNA) وحمات الـ (RNA) أهم هذه الاختلافات تتجلى في طريقة أو في نمط الانجبال مع الجزء الوراثي الخلوي ، فبينما تستطيع الحمات الحاوية على الـ (DNA) جبل عواملها الوراثية (جزيئات الـ DNA) مباشرة مع العوامل الوراثية للخلية المصابة وتكاثرها هنا مثلها مثل المورثات الخلوية العادية ، يلاحظ بأن الحمات الحاوية على الـ (RNA) تحتاج من أجل جبل عواملها الوراثية إلى تحول سلسلة الـ (RNA) إلى نسخة مطابقة من الـ (DNA) ، بعدها يتم انجبالها مع الجزء الوراثي (انظر الشكلين ٥٨ و ٥٩) .

ميزة أخرى من ميزات الاختلاف بين الحمات الحاوية على الـ (DNA) والـ (RNA) تكمن في إمكانية فقدان الحمات الحاوية على الـ (DNA) لقدرتها

على تكوين الاستحالات الخلوية بعد عدة انقسامات خلوية والذي يمكن تفسيره بعدم ثبات الانجبال الحاصل بين طليعة الحمة والجزء الوراثي الخلوي . على العكس من ذلك تتمتع حمات الـ (RNA) { عائلة الحمات الخلفية } بصلابة الانجبال هذا بفضل احتوائها على أنظيم النسخ العكوس . إضافة إلى ذلك يتميز الخمج بحمات الـ (DNA) الورمية بأنه ينتهي دوماً بحدوث الاستحالات الخلوية، بينما يختلف الأمر عند حمات الـ (RNA) الورمية حيث يمكن أن نميز خمسة أنماط مختلفة من التأثير (Interaction) بين الحمة والخلية :

١- عدم حدوث الخمج وعدم تكاثر الحمة وعدم ظهور الاستحالة الخلوية نتيجة لمقاومة الخلية الوراثي .

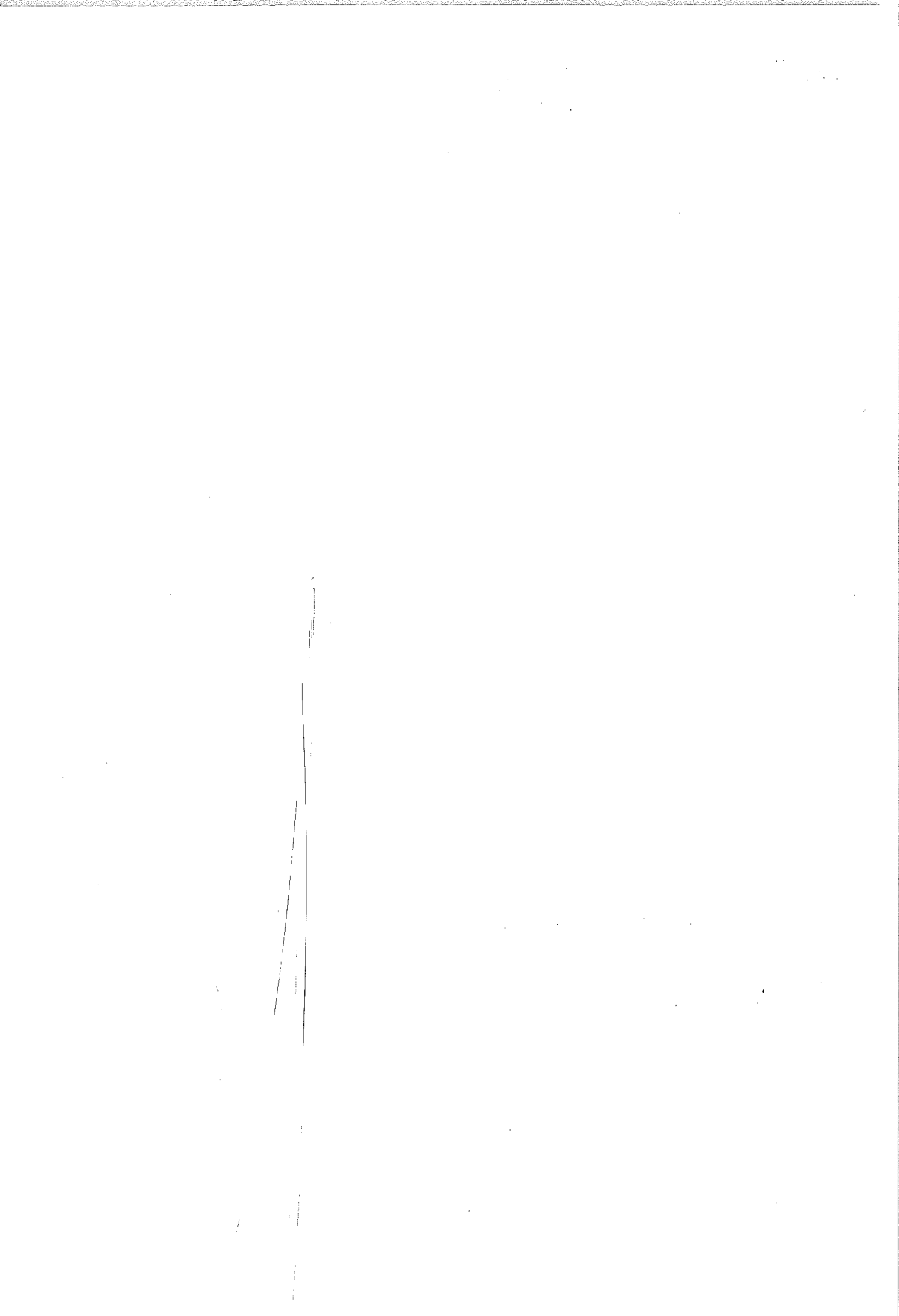
٢- تتكاثر الحمة بعد حدوث الخمج ولكن دون ظهور استحالات خلوية .

٣- تتكاثر الحمة نتيجة تنشيط الحمة داخلية المنشأ وليس نتيجة حدوث خمج خارجي المنشأ (Exogenous Infection) .

٤- تتكاثر الحمة وتظهر استحالات خلوية .

٥- لا تتكاثر الحمة ولكن تحدث استحالات خلوية بتأثير طليعة الحمة .

باستثناء الحمات الحلثية التي تسبب أنماطها المختلفة أوراماً خبيثة وبشكل خاص عند الحيوانات حديثة الولادة ، تسبب حمات الجدري ، الحمات البابوفية عند أثويائها غير الطبيعيين أوراماً حميدة ، على العكس من ذلك ثبت بأن الحمات الغدية تتمتع فقط في أثويائها غير الطبيعيين (صغار القداد ، جردان ، فئران) بقدرتها على تكوين الاستحالات الخلوية الورمية والتي يغلب عليها الشكل الخبيث .



الفصل التاسع عشر

طرق استنبات الحمات

Methods of Virus Cultivation

ليس باستطاعة الحمات التكاثر خارج الخلية الحية ، لذلك فإن استنبات الحمات يتم فقط في حيوانات التجربة ، البيض المخصب ، المزارع الخلوية .

١- حيوانات التجربة :

يعد استنبات الحمات في حيوانات التجربة من أقدم الطرق المستخدمة ، إلا أن هذه الطريقة فقدت أهميتها كما حريقه لإنتاج اللقاحات الحموية (Virus Vaccines) نظراً لاستنبات الحمات الأفضل في البيض المخصب وفي المزارع الخلوية . إلا أن هذه الطريقة مازالت تستخدم حتى وقتنا الحاضر في الإجابة عن العديد من التساؤلات في مجال التشخيص الحموي (Virus Diagnosis) وفي مجال الأبحاث الحموية وفي تطوير واختبار فعالية اللقاحات ، إضافة لذلك فهناك العديد من مسببات الأمراض التي لم يستطع استنباتها حتى الآن إلا في حيوان التجربة مثل العامل المسبب لمرض سكرابي عند الأغنام (أغنام ، قران ، جردان) ، الأهمية الخاصة لاستخدام هذه الطريقة يمكن تلخيصها بالأمور التالية :

١- البرهان على الخواص الممرضة العصبية لبعض الحمات (الحمات المنقولة بمفصليات الأرجل ، حمة الكلب ، حمة مرض الكلب الكاذب ، حمة مرض بورنا) .

٢- البرهان على التغيرات الجلدية والعشائية المخاطية عند الإصابة ببعض الحمات (حمات الجدري ، حمة مرض الحمى القلاعية ، الحمة الحلثية البسيطة ..) .

٣- تحضير المستضدات والأمصال المناعية .

٤- اختبار فعالية اللقاحات والمطهرات .

٥- البرهان على الخواص الورمية عند بعض الحمات .
وكحيوان تجربة يمكن استخدام الفئران (لاستنابات الحمات الحثئية ،
حمات التهاب الدماغ ، حمة الكلب ..) القبيعات (لاستنابات حمة مرض الحمى
القلاعية) ، الأرانب ، القداد ، القرده ... إلخ ، والتي يجب أن تكون خالية من
مسببات الأمراض (SPF) والذي يعتبر شرطاً أساسياً لاستنابات الحمات دون أن
يصاحبها نمو لأنماط ممرضة أخرى غير مرغوب فيها .

أما مكان الحقن فيتم اختياره حسب نوع حيوان التجربة المستخدم
وخواص الحمة المراد استناباتها ، ويمكن إجمال هذه الأماكن بما يلي :

- ١- الحقن داخل الأنف أو داخل الرغامى أو بالاستنشاق (حمات النزلة الوافدة) .
- ٢- الحقن في قرنية العين (حمات الجدري) .
- ٣- الحقن داخل الجلد (حمات الجدري ، حمة مرض الحمى القلاعية ، حمة
مرض التهاب الحنجرة والرغامى الخمجي عند الدجاج ...) .
- ٤- الحقن تحت الجلد (حمة مرض الحمى القلاعية ، حمة مرض الكلب الكاذب ،
حمة جدري الدجاج ...) .

٥- الحقن داخل العضلة (حمة مرض ديستمبر الكلاب ، حمة مرض الحمى
القلاعية)

- ٦- الحقن داخل الصفاق (حمة مرض مارك ، حمة مرض الحمى القلاعية) .
- ٧- الحقن داخل الوريد (حمة مرض الحمى القلاعية ، حمة مرض جدري
الدجاج ..) .

٨- الحقن داخل المخ (حمة الكلب ، حمات التهاب الدماغ المنقولة بمفصليات
الأرجل ، حمة مرض مارك ..) .

٢- البيض المخصب :

تقدم الخلايا الجنينية قليلة التمايز إمكانيات أفضل من أجل استنابات
الحمات بالمقارنة مع الخلايا البالغة المتخصصة ، هذه الإمكانيات تبدو جلية عند
استنابات الحمات في جنين البيض المخصب ، حيث تتكاثر هنا الحمات التي

تصيب الطيور ولكن أيضاً الحمات التي تصيب الإنسان والحيوان . وانطلاقاً من انحياز الحمة (Virus tropism) وباختيار وقت الحقن وطريقة الحقن المناسبة ، فإن أجنة البيض تقدم نظاماً خلوياً شديداً الحساسية من أجل نمو الحمات ، فالغشاء السقائي المشيمائي (Chorioallantoic membrane) يمثل هنا طبقة الأديم الظاهر (Ectoderm) ، والتجويف السقائي والسلوي (Allantoic and Amniotic Cavity) يمثلان طبقة الأديم المتوسط (Mesoderm) أما كيس المح (Yolk Sac) فيمثل طبقة الأديم الباطن (Entoderm) ، هذه الطبقات جميعاً يمكن الوصول إليها بسهولة واستنابت الحمة عند اختيار طريقة الحقن المناسبة ولعل أهم فوائد الحقن في جنين البيض تتجلى في النقاط التالية :

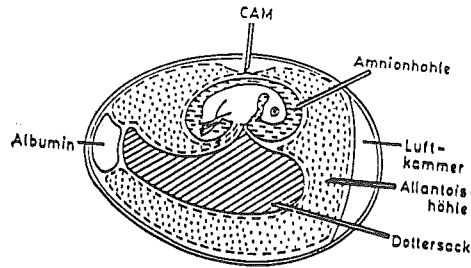
١- كثرة أعداد الخلايا الجنينية التي توضع في حمة الحمة ، فعلى سبيل المثال تبلغ مساحة سطح الغشاء السقائي عند جنين دجاج بعمر (١١) يوم حوالي (١١٠) سم^٢ والذي يحوي ٣,٢ × ١٠ خلية سقائية / سم^٢ وبالتالي فإن تكاثر الحمة المتوقع يكون كبيراً جداً .

٢- التكاثر في جنين البيض هو تكاثر مغلق (البيضة أشبه ما تكون بوعاء مغلق) لا يحتاج إلى إضافة أية أوساط غذائية من الخارج وبالتالي فإن تكاثر الحمة يتم دون مخافة حدوث أي تلوث جرثومي .

٣- يتم تكاثر الحمة في جنين البيض بشكل عام بمعزل عن ردود فعل الجنين المناعية ، ففي بعض الحالات فإن تواجد أضداد أمومية (Maternal Antibodies) والتي تتركز بشكل رئيسي في كيس المح تثبط تكاثر الحمة النوعية لها ، لهذا السبب يجب اختيار البيوض التي لا تحوي على مثل هذه الأضداد ، والذي يمكن أن يتم الحصول عليها من قطعان دجاج خالية من مسببات الأمراض (SPF) .

في وقتنا الحاضر تستخدم طريقة الحقن في بيض الدجاج المخصب بشكل رئيسي من أجل إنتاج بعض الأنماط من اللقاحات (لقاحات النزلة الوافدة ، لقاح التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج ..) ومن أجل تنمية الحمات بهدف

إنتاج الأمصال التشخيصية ، كما تمتلك طريقة الحقن في جنين البيض ومازالت أهمية خاصة من أجل تشخيص الخمج بحمات النزلة الوافدة وحمات الجدري .
وتجدر الإشارة إلى ضرورة القيام بتحضير أولي للبيوض ، حيث تستخدم من أجل تنمية الحمة فقط البيوض الحاوية على أجنة (انظر الجدول رقم ١٥) ،
وتعتبر الأماكن التالية من أهم الأماكن المستخدمة لاستنبات الحمات : الغشاء السقائي المشيمي ، التجويف السقائي ، التجويف السلوي ، كيس المح ، كما يمكن استنبات الحمات بحقنها في الجنين نفسه (داخل المخ مثلاً ..) شكل (٦١).



شكل (٦١) : أماكن الحقن في جنين بيض الدجاج .

إن وقت حصاد الحمة إن صح التعبير يختلف باختلاف الأنماط الحموية ويتم بشكل عام بعد يوم وحتى عشرة أيام من الحقن ، كذلك فإن حصاد الحمة مرتبط بظهور التغيرات المرضية الحموية الخاصة التي تطرأ على الجنين نتيجة تكاثر الحمة . هنا يمكن تمييز التغيرات الرئيسية التالية والتي تتفاوت حسب مكان الحقن ونوع الحمة المحقونة :

١- بثرات على الأغشية السقائية المشيمائية ناتجة عن التغيرات الارتشاحية والاستحالية والتنخرية (حمات الجدري ، الحمات الحثئية ، حمة راوس ساركوم) .

٢- إصابة الجنين بانحناءات دموية تتجلى بإمعاءات حَبْرِيَّة ، استسقاءات جلدية ، تنخرات عضوية (حمات النزلة الوافدة ، حمة مرض النيوكاسل ، حمة مرض التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج) .

٣- اضطراب وخلل في نمو الأجنة وتظهر على شكل ختل عضلي (Muscle dystrophy) تقزم ، تليين الدماغ (Encephalomalacia) (حمة التهاب القصبات الخمجي ، حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج ، حمة مرض الكلب ، حمة مرض النيوكاسل ..) (انظر الجدول رقم ١٥) .

أخيراً لابد من التنويه إلى أن هناك بعض الحمات التي تتكاثر في جنين البيض دون أن تؤدي إلى ظهور أي تغيرات مرضية ملحوظة في الجنين (حمة الورم الليفي عند الأرانب ، حمة مرض ليكوزيس الطيور ..) إضافة إلى ذلك هناك العديد من الحمات التي تحتاج إلى إمرارها العديد من المرات في جنين البيض حتى تتلاءم على النمو وإظهار التغيرات المرضية (حمة مرض الكلب ، حمة مرض الحمى القلاعية ، حمة مرض بورنا ..) .

٣- المزارع الخلوية Cellcultures :

إن التمكن من تنمية الخلايا خارج العضوية بشكل اصطناعي قد أثر بشكل كبير على تطور علم الحمات (Virology) ، ولعل الفائدة الأساسية في استنبات الحمات في هذه الخلايا تكمن بغياب ردود فعل الجسم المناعية (مناعة ، بلعمة) وبالتالي تجد الحمة وسطاً مثالياً لنموها دون أية عوائق . في الوقت الحاضر فإن استخدام المزارع الخلوية في استنبات الحمات ولكن أيضاً كوسط لتحضير اللقاحات والأمصال المناعية قد حد من استعمال وقلل من أهمية طرق الاستنبات السابقة ، كذلك فإن تطوير الأوساط المغذية الخلوية الاصطناعية

وعمليات التريسنة (Trypsination) وإضافة الصادات الحيوية (Antibiotics) إلى المزارع الخلوية لحماية هذه المزارع من التلوث الجرثومي ، كان لهم عميق الأثر في تطور هذه الطريقة من طرق استنبات الحمات .

مكان الحقن	عمر الجنين (يوم)	كمية الحمة المحقونة (مل)	أمثلة
الغشاء السقائي المشيمي	١٠	٠,٢-٠,١	حمة الجدري السوية ، حمة الجدري الأرنبية ، حمة التهاب الأنف والرئة عند الخيل ، الحمة الحلثية البسيطة ، حمة داء الوثب عند الأغنام
التجويف السقائي	١٠	٠,٥-٠,١	حمة النزلة الوافدة ، حمة نظيرة النزلة الوافدة ، حمة التهاب الفم الحويصلي ، حمة التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج
التجويف السلوي	١٠	٠,٢-٠,١	حمة النزلة الوافدة ، حمة النكاف
كيس المح	٦	٠,٥-٠,٢	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج ، حمة مرض مارك
كيس المح	١	٠,٢-٠,١	حمة الجدري السوية ، حمة الكلب ، حمة ديستمبر الكلاب
داخل مخ الجنين	١٠	٠,٠٥-٠,٠٢	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج ، حمة الكلب الكانب ، الحمة الحلثية البسيطة

جدول رقم (١٥) : يبين أهم مناطق الحقن في جنين بيض الدجاج .

أمثلة	التغيرات المرضية
حمى جدرى الأبقار ، حمى جدرى الدجاج ، التهاب الفم الحويصلي	١- تغيرات في الغشاء السقائي المشيمائي تنتهي بنفوق الجنين .
حمى جدرى الحمام ، الحمى الحثبية البسيطة ، حمى الكلب الكاذب ، حمى التهاب الحنجرة والرغامى الخمجي عند الدجاج	٢- تغيرات في الغشاء السقائي المشيمائي لا تقود إلى نفوق الجنين
حمى طاعون الدجاج ، حمى مرض النيوكاسل ، حمى داء الوثب عند الأغنام	٣- نفوق الجنين دون ظهور تغيرات في الغشاء السقائي المشيمائي
حمى التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج ، حمى التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج ، حمى مرض النيوكاسل	٤- تشوهات جنينية
حمى طاعون الدجاج ، حمى مرض النيوكاسل ، حمى التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج	٥- إماءات واختناقات جلدية
حمى الكلب ، حمى التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج ، حمى التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج	٦- تقزم الجنين
حمى التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج ، حمى جدرى الطيور ، حمى التهاب الحنجرة والرغامى عند الدجاج	٧- تضخم وتبقع الكبد
حمى مرض النيوكاسل ، حمى التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج	٨- تضخم وتخر الكلى
حمى جدرى الطيور	٩- تضخم الطحال
حمى الكلب ، حمى التهاب الدماغ والنخاع الشوكي عند الدجاج	١٠- حثل عضلي و التهاب الدماغ والنخاع الشوكي

جدول رقم (١٦) : يوضح أهم التغيرات المرضية الناجمة عن استنابات الحمات في جنين البيض .

يتم تنمية الخلايا خارج العضوية (في الزجاج In Vitro) على شكلين :

١- مزارع نسيجية أو عضوية **Tissue or Organ Cultures** : وهي عبارة عن مزرعة مؤلفة من قطع أو خلايا تم الحصول عليها من أنسجة أو أجزاء عضوية وتنميتها مع المحافظة على بنيتها ووظيفتها مثل المزرعة المأخوذة من الغشاء المخاطي للأنف لاستنبتات الحمات الأنفية أو المزرعة المأخوذة من ظهارة لسان الأبقار لاستنبتات حمة مرض الحمى القلاعية ، في هذا النوع من المزارع تظهر التغيرات المرضية كما كانت تظهر عليه أثناء خمج العضو بالحمة داخل الجسم ، لذلك فإن مثل هذه المزارع لا يخدم من أجل العزل الأولي للحمة فقط وإنما من أجل دراسة التغيرات المرضية أيضاً .

لذلك فإن سهولة تلوث هذه المزارع بالجراثيم والتكاليف الباهظة قد حد من استعمال هذه المزارع ليقصر استخدامها على حالات خاصة فقط .

٢- مزارع خلوية **Cell Cultures** : وهي عبارة عن مزرعة مؤلفة من خلايا منفردة أو من تجمعات خلوية صغيرة تمت تنميتها خارج الجسم دون المحافظة على بنيتها ووظيفتها التي كانت تمتلكها داخل الجسم ، هنا يمكن التمييز حسب طريقة التحضير بين ثلاثة أنماط من المزارع :

أ- المزارع الخلوية الثابتة **Stationary Culture** : هنا توضع الخلايا مع الوسط المغذي ضمن زجاجات وتحضن بشكل ثابت ، حيث تنمو الخلايا على السطح السفلي لهذه الزجاجات على شكل خلايا وحيدة الطبقة (الميزات : سهولة دراسة التغيرات المرضية الخلوية بعد الخمج بالحمة مجهرياً ، الاستخدام السهل لاختبارات الامتزاز الدموي) .

ب- المزارع الخلوية الدوارة **Roller cell culture** : هنا توضع زجاجات المزارع الخلوية ضمن جهاز يدور ببطء ، حيث تلتصق الخلايا هنا على جميع سطوح الزجاجاة من الداخل .

ج- المزارع المعلقة : توضع الزجاجات ضمن نفس الجهاز السابق الذكر ، لكن سرعة الدوران تكون هنا كبيرة مما يمنع من ترسب والتصاق الخلايا على

السطح الداخلي للزجاجة وبالتالي بقائها معلقة في الوسط المغذي (ميزات هذه الطريقة : الحصول على تراكيز عالية من الحمة) .

أما حسب قدرة الخلايا على الانقسام فيمكن التمييز بين الأنماط التالية :

١- مزارع خلوية أولية Primary Cell Culture :

وهي خلايا أخذت حديثاً من أعضاء أو أنسجة الجسم وعوملت بالترسيب (خلايا الأرومات الليفية لجنين بيض الدجاج ، خلايا كلية الكلاب ، خلايا خصية العجول ، خلايا الغدة الدرقية للخنازير) ، في هذه الخلايا يمكن تنمية الحماة التي إما لا تستطيع التكاثر في مزارع أخرى أو أنها تتكاثر بصعوبة ، تمتلك هذه المزارع العديد من المحاسن والتي تتجلى بسرعة الحصول عليها وثباتها أثناء استنبات الحمة وبزيادة عدد الخلايا (يرتبط ذلك بنمط الخلية ، شروط التحضين) والذي يمكن أن يبلغ (٢-٢٠) ضعف عدد الخلايا الأولى ، إلا أن هذه الخلايا أو هذه المزارع لا تخلو من بعض المساوئ والتي تتجلى بقدرة الخلايا المحدودة على الانقسام خارج العضوية (٢-٤) انقسامات ، وبضرورة الحصول الدائم على الأعضاء (مصدر الخلايا) والذي يتم غالباً من حيوانات مختلفة (طبعاً من نفس الفصيلة) والذي قد يؤثر على شروط تكاثر الحمة مؤدياً إلى حدوث اختلافات في نتائج العمل ، كما أن إمكانية التلوث الجرثومي شديدة الاحتمال .

إن إمرار هذه المزرعة الخلوية للمرة الأولى (Passage) يؤدي إلى الحصول على أجيال خلوية جديدة ندعوها بالزريعة (Sub Culture) ويطلق على أول زريعة اسم المزرعة الثانوية (Secondary Culture) ، إن الاستمرار في عمليات إمرار الزريعات يؤدي إلى الحصول على ما ندعوه بالخطوط الخلوية (Celline) (انظر الجدول رقم ١٧) .

هنا يمكن التمييز بين نوعين من الخطوط الخلوية :
الخطوط الخلوية الضعفانية والخطوط الخلوية الدائمة .

٢- الخطوط الخلوية الضعفانية Diploid Cellines :

وهي عبارة خلايا من نوع واحد يتم الحصول عليها من إمرار المزارع الخلوية الأولية وتستطيع الانقسام حرج الجسم من (٥٠-٦٠) مرة محافظة خلال هذا الانقسام على طاقمها الثنائي من الصبغيات ، وغالباً ما تخدم الخلايا الجينية كمصدر أولي لهذا النوع من المزارع الخلوية ، إن فوائد هذه الخطوط مقارنة مع المزارع الخلوية الأولية يكمن ليس فقط في إمكانية زرع العديد من الأنماط الحموية فيها وإنما أيضاً في إمكانية زرع أجيال متعددة من الحمات في نفس هذا الوسط الخلوي وتحت نفس الشروط التي توفرت لتكاثر الأجيال السابقة . تستخدم هذه الخطوط الخلوية من أجل إنتاج اللقاحات الحية بشكلها البشري والبيطري ، كما تمتلك أهمية كبرى في عمليات تشخيص الأمراض الحموية .

٣- الخطوط الخلوية الدائمة Permanent Cellines :

تمتلك خلايا هذه الخطوط على عكس الخطوط الضعفانية القدرة الدائمة وغير المحددة على الانقسام ، حيث لوحظ عند بعض هذه الخطوط الخلوية الدائمة (Hela ,KB, BHK-21) انقسام الخلايا لأكثر من (١٠٠٠) مرة دون أن يطرأ أي تغير أو أي ضعف على قدرتها الانقسامية ، حتى وقتنا الحاضر يوجد أكثر من (٤٠٠) نوع من هذه الخلايا مصدرها الإنسان والحيوانات الثديية ، والزواحف والأسماك والحشرات ، كما أن هناك العديد من الخطوط الخلوية التي كان منشؤها من الخلايا الورمية (Hela ,KB) . تختلف هذه الخطوط الخلوية عن سابقتها بوجود تعدد للصبغيات (Polyploidy) عند أكثر من (٢٥%) من هذه الخلايا وبقدرتها الاستقلالية الكبيرة وبمعدل نمو الخلايا الكبير، كما لوحظ بأن تكاثر هذه الخطوط الخلوية يكون على أشده في المزارع المعلقة مقارنة مع المزارع الخلوية الثابتة { عدد الخلايا النامية يصل إلى (١٠-٢) أضعاف عددها في المزارع الخلوية الثابتة } ، هذا وتستخدم هذه الخطوط الخلوية بشكل خاص من أجل إنتاج اللقاحات الميتة البيطرية .

إن النجاح في استنبات الحمات في المزارع الخلوية السابقة الذكر يرتبط بشكل رئيسي بالأوساط المغذية الخلوية المضافة والتي تتركب بشكل أساسي من أملاح وغلوكوز وأحماض أمينية وفيتامينات وبروتينات ومصل الدم ، هنا يجب التمييز بين نوعين من الأوساط المغذية الخلوية :

أ- الأوساط المغذية الخلوية المنمية : وهي التي تضاف بشكل رئيسي إلى المزارع الخلوية لضمان النمو السريع للخلايا .

وتتكون هذه الأوساط المغذية المنمية أساساً من أحد الأوساط الاصطناعية المحضرة تجارياً مثل (وسط باركر - وسط MEM - وسط MEMO .. إلخ) ثم يضاف إليها قبيل الاستخدام نسبة عالية من مصد الدم تتراوح ما بين ٥-٢٠% وذلك حسب نوع الخلايا المستخدمة .

ب- الأوساط المغذية الخلوية الحافظة : وهي تضاف إلى المزارع الخلوية بعد اكتمال نموها فقط من أجل الحفاظ لأطول فترة ممكنة على عمليات استقلاب الخلايا أو للمحافظة على استقلاب الخلايا المخموجة بالحمه .

هذه الأوساط لا تختلف عن الأوساط المغذية الخلوية المنمية من ناحية التركيب في شيء ، إنما يكمن الاختلاف الوحيد في كمية مصد الدم المضافة والتي لا تتجاوز نسبة ٢% . هنا تجدر الإشارة إلى أن الأوساط المغذية الخلوية الحافظة لا يضاف لها مصد الدم أو أنه يضاف بتركيز قليلة جداً وذلك لتجنب ترافق نمو الحمه مع بروتينات مصاحبة غريبة هذا من جهة ، من جهة أخرى فلقد ثبت أن مصد الدم يحتوي على بروتين سكري يدعى Fetuin والذي يحرض على نمو الخلايا السريع ، حيث تبين بأن مصد دم العجول وخاصة الأجنة ، سوائل الأبقار السلوية وخلصات أجنة الأبقار والدجاج تحوي على تراكيز عالية من هذا العامل المحرض لنمو الخلايا . لذلك فإن إضافة مصد دم العجول بتركيز (١-٢%) تقتصر على الأغلب على الأوساط المغذية الخلوية المنمية .

توجد الأوساط المغذية الخلوية بشكل جاهز في الأسواق على شكل مساحيق مجففة مثل وسط إيغل ، الوسط ١٩٩ ، وسط باركر ، وسط لايبوفيتس ، وغالباً ما تضاف الصادات الجيوية إلى هذه الأوساط عند استعمالها وذلك نقادياً للتلوث الجرثومي (بالجرائيم ، بالفطور ، بالمفطورات) حيث تضاف (١٠٠) وحدة دولية من البنسلين ، (١٠٠) مكغ من الستربتومايسين ، (٥٠-١٠٠) وحدة من النستاتين لكل (١) مل من الوسط المغذي .

آلية حقن الحمة في المزرعة الخلوية :

يتم حقن المزارع الخلوية بالحمة عند التأكد من نمو (٧٠-٩٠%) من الخلايا ، ويتم الحقن بعدة طرق :

أ- طريقة الامتزاز : يرمى الوسط الخلوي المنمي الذي استهلكته الخلايا أثناء نموها ثم تغسل الخلايا بأحد المحاليل الملحية (PBS) مرة أو مرتين ، ثم تحقن المزارع الخلوية بمعلق الحمة ، تترك المزارع الخلوية المحقونة بالحمة مدة ساعة أو ساعتين بدرجة حرارة الغرفة أو عند الدرجة (٣٧م) حتى يتم امتزاز الحمة على سطح الخلايا ، بعدها يمتص المعلق الحموي ويرمى خارجاً ، ثم تغسل الخلايا من جديد ، أخيراً يضاف الوسط الخلوي المغذي الحافظ وتحضن المزارع الخلوية عند الدرجة (٣٧م) .

تستخدم هذه الطريقة بشكل خاص عند الحمات التي تتميز بتكاثرها البطيء أو بصعوبة تكاثرها في المزارع الخلوية .

ب- طريقة المزج الخلوي - الحموي : تستخدم هذه الطريقة عند بعض الحمات (حمات بارفو ، حمات جذري الطيور) فبعد سكب الوسط الخلوي المنمي وغسل المزرعة الخلوية ، تجرى عملية مزج الحمة مع معلق المزرعة الخلوية ، بعدها يضاف الوسط الخلوي الحافظ وتحضن المزارع عند الدرجة (٣٧م) .

ج- طريقة الحقن في الوسط الخلوي : تستخدم هذه الطريقة عند الحمات التي تنمو بشكل جيد في المزارع الخلوية أو عند الحمات التي تمتلك درجة إخماج عالية ، فبعد سكب الوسط الخلوي المنمي وإجراء غسل للمزرعة الخلوية ، يضاف الوسط الخلوي الحافظ ومن ثم يحقن معلق الحمة ، بعدها تحضن المزارع الخلوية كالمعتاد عند الدرجة (٣٧م) .

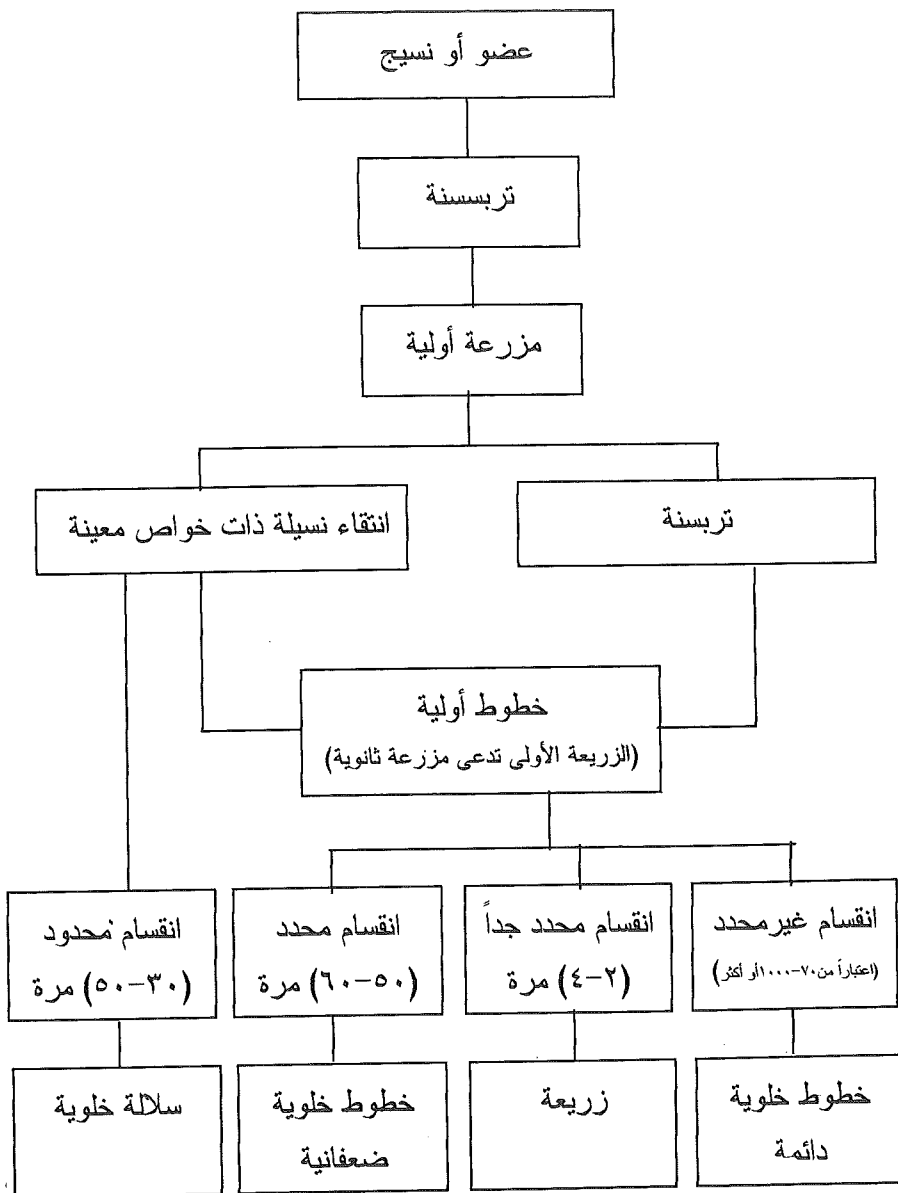
التغيرات الناجمة عن تكاثر الحمة في المزارع الخلوية :

يؤدي تكاثر الحمة في المزارع الخلوية إلى ظهور تغيرات شكلية يمكن رؤيتها مجهرياً في الخلايا الحساسة المخموجة بالحمة والتي يطلق عليها اصطلاحاً اسم التغيرات المرضية الخلوية (CPE) هذه التغيرات تتراوح في شدتها بين تخريب كامل للخلايا المصابة وبين تغيرات خلوية تتجلى بتكثف النواة والخلايا، انتكاسات خلوية مختلفة ، تشكل مشتملات هيولية أو نووية ، تكثف النواة وتجدها ، تكون المخويات (Syncitium) وغيرها من تغيرات تختلف حسب نوع الحمة (انظر الجدول ١٧) . إن ظهور هذه التغيرات يرتبط بالعديد من العوامل التي يمكن أن تثبط ظهور هذه التغيرات أو تحرضها ، فدرجات الحرارة المنخفضة والعالية ، الأوساط المغذية غير الملائمة ، درجات الباهاء المنخفضة ، الأمصال المناعية ، جميعها تثبط ظهور هذه التغيرات ، على العكس من ذلك فإن اختيار خلايا حساسة للحمة واختيار طريقة الحقن وحقن جرعة محتوية على معيار كافي من الحمة يسرع من ظهور التغيرات المرضية الخلوية ويمكن تقسيم الحمات التي تتكاثر في المزارع الخلوية إلى :

١- حمات يؤدي تكاثرها في المزارع الخلوية إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية كالتالي سبق ذكرها .

٢- حمات يؤدي تكاثرها في المزارع الخلوية إلى ظهور تغيرات من نوع خاص تتجلى بحدوث تكاثر خلوي كثيف وعشوائي وغير منتظم مؤدياً إلى تشكل ما يشبه البؤر (Foci) في مكان التكاثر الخلوي الكثيف والذي يشاهد عند الحمات التي تتمتع بخواص ورمية .

٣- حمات لا يؤدي تكاثرها في المزارع الخلوية إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية (حمة مرض طاعون الخنازير الأوربي ، حمة مرض ليكوزيس الطيور ، حمات التهاب الدماغ والنخاع الشوكي ، بعض عترات حمة مرض الإسهال الحموي / المرض المخاطي ، بعض عترات حمات النزلة الوافدة) إن الأسباب المؤدية إلى عدم ظهور التغيرات رغم التكاثر الكثيف للحمة في هذه المزارع الخلوية غير معروفة حتى الآن ، ولو أن البعض يعزو غياب التغيرات المرضية الخلوية هذه إلى غياب الإنظيمات الحالة عند هذه الأنماط من الحمات . لذلك يلجأ عند هذه الأنماط من الحمات إلى معايير أخرى للبرهان على تكاثر الحمة ، فلقد تبين بأن العديد من الحمات (الحمات المخاطية ، نظيرة المخاطية ، الجدري ، البابوفية ، الحلثية ، الربدية ، الغدية ، بارفو ، الريوية ، التاجية ..) تضم أنماطاً لها القدرة على امتزاز كريات الدم الحمراء وذلك نظراً لاحتوائها على بروتين سكري يدعى براصة الدم (HA) ، لذلك عند تنمية مثل هذه الحمات في المزارع الخلوية يكفي بعد إزالة الوسط الخلوي المغذي إضافة (٠,١-٠,٥%) من معلق كريات الدم الحمراء إلى هذه الخلايا ، ففي الحالة الإيجابية (تكاثر الحمة) فإن الكريات الحمراء سوف يتم امتزازها على سطح الخلايا المخموجة بالحمة في غضون (٢٠-٦٠) دقيقة (اختبار الامتزاز الدموي) .



جدول رقم (١٧) : يوضح الأنماط المختلفة من المزارع الخلوية .

نوع التغير المرضي الخلوي	ميزاته	أمثلة
تحلل خلوي	زوال النواة وانحلال الخلية	الحمات المعوية ، الحمات الغدية ، حمات الجدري
تكور الخلايا	تكون خلايا دائرية الشكل	الحمات المعوية ، الحمات الريبوية ، الحمات الغدية
انتكاسات حبيبية	تراكم حبيبات مختلفة الحجم في الهيولى	الحمات الغدية ، حمات بارفو ، الحمات المعوية
انتكاسات فجوية	تكون فجوات في الهيولى أو النواة	حمة الأورام المتعددة ، حمة الكلب الكاذب ، حمة الإسهال الحموي / المرض المخاطي ، الحمات الغدية
تكون المخلويات	اتحاد الخلايا مشكلة خلايا عملاقة تحوي على العديد من النويات قد تصل إلى ١٠٠٠ نوية	الحمات نظيرة المخاطية ، الحمات الطحنية ، الحمات الريبوية الطيرية ، الحمة المخلوية البقرية، حمة مائيدي - فيسنا
مشمطلات نووية من النوع A	جزئيات كبيرة منفردة حامضية	الحمات الطحنية ، الحمات الغدية ، حمات بارفو
مشمطلات نووية من النوع B	جزئيات صغيرة منفردة أو على شكل تجمعات	حمة مرض بورنا ، حمة مرض حمى وادي الريف
مشمطلات نووية من النوع A أو B	تجمعات خلوية أو حموية حامضية	الحمات الريبوية ، الحمات الريبوية الحمات القزحية ، الحمات نظيرة المخاطية ، حمات الجدري
تضخم النويات	استسقاء النويات في مراحل الخمج المبكر	الحمات الطحنية ، حمات بارفو ، حمة مرض بورنا
تضخم النواة	استسقاء وكثرة الحمات في النواة	الحمات المعوية
تورم جدار النواة	استسقاء غشاء النواة	الحمات المعوية
تجدد النواة	تكثف النواة وذلك قبل موت الخلية مباشرة	الحمات المعوية ، حمات بارفو ، حمات توكا

جدول رقم (١٨) : يوضح بعض التغيرات المرضية الخلوية في المزارع الخلوية المخموجة بالحمات .

الفصل العشرون

تعطيل الحمات والمعالجة الكيميائية المضادة للحمات

Inactivation and Antiviral Chemotherapy

تختلف الحمات في قدرتها على مقاومة تأثير العوامل الفيزيائية والكيميائية ، حيث ترتبط استجابة الحمات لتأثير هذه العوامل بماهية التركيب الكيميائي والبنية الحموية وذلك نظراً لأن تأثير هذه العوامل المختلفة ينصب على الحمض النووي والبروتين والشحوم التي تتركب منها الحمات والذي يؤدي إلى حدوث تغيرات وتثبيط في وظائف الحمة. ولقد بحث العلماء بشكل موسع ظاهرة فقدان الحمة خمجيتها تحت تأثير العوامل الفيزيائية والكيميائية المختلفة ، وترجع أهمية تحديد مدى تأثير الحمات بالعوامل الفيزيائية والكيميائية المختلفة إلى ما يلي:

- ١- تحضير اللقاحات الميتة .

- ٢- تحديد طرق التطهير والتعقيم المناسب لمكافحة الحمات .

- ٣- دراسة صفات بعض الحمات وخواصها من أجل تصنيفها .

- ٤- معرفة كيفية التعامل مع العينات المستخدمة في الفحوص الحموية وذلك بغية المحافظة على الحمة وحمايتها من المؤثرات المختلفة .

العوامل الفيزيائية Physical Factors :

أ- الحرارة Heat :

تؤثر الحرارة على بروتينات الحمة متلفة إياها عند الدرجة (٦٠-٦٥م) بسرعة ، حيث تفقد الحمة خمجيتها خلال (٢٠-٣٠) دقيقة . على العكس من ذلك وجد بأن الحمض النووي الحموي أكثر مقاومة لتأثيرات الحرارة ، حيث أمكن عزل الحموض النووية الحموية القادرة على إحداث الخمج حتى بعد تسخينها على درجة (١٠٠م) . بشكل عام تتحمل الحمات درجات الحرارة المنخفضة أكثر من تحملها لدرجات الحرارة العالية ، وتعد درجة الحرارة (٦٠م-) حتى (٧٠م-) درجة الحرارة الأكثر ملاءمة من أجل حفظ الحمات لفترات طويلة ، وهذا وتتحمل

بعض الحمات عمليات تكرار الإذابة والتجميد دون أية أضرار تذكر ، بينما تقود هذه العملية إلى الإضرار بقدرات الحمة الخمجية عند أنماط أخرى من الحمات (الحمات الحائسية ، حمات النزلة الوافدة) ، هنا تجدر الإشارة إلى أن سرعة عمليات التذويب والتجميد والمواد الداخلة في تركيب الوسط المغذي تؤدي دوراً حاسماً في هذه العملية .

ب- الإشعاع Radiation :

١- الأشعة فوق الصوتية (*Super Sonic Rays*) : إن تعرض الحمات لموجات ذات ذبذبات عالية من الأشعة فوق الصوتية يؤدي إلى حدوث تخريب في بنية الحمة وفقدانها الدائم للخمجية ، إن درجة التغير والتخريب هذه تتعلق بمدة تعرض الحمة لهذه الأشعة وبكثافة ومقدار الذبذبات .

٢- الأشعة فوق البنفسجية (*Ultra Violet Rays*) : تؤثر الأشعة فوق البنفسجية على الحمض النووي ضمن موجات طول (٢٠٠-٣٠٠) نانوميتر مؤدية إلى فقدان الحمة لخمجيتها ، ولقد تبين عند بعض الحمات (الحمات البيكوروناوية ، الحمات المخاطية ، الحمات الربدية) أن تعريضها لموجات من الأشعة فوق البنفسجية ضمن الحدود اللازمة لفقدان الخمجية لا يؤدي إلى فقدانها لخواصها المستضدية ، لذلك غالباً ما تستخدم هذه الطريقة عند هذه الحمات في تحضير اللقاحات .

٣- الأشعة الأيونية (*Ionic Rays*) : تؤثر الأشعة الأيونية (أشعة جاما ، بيتا ، ألفا ، رونتجن) على روابط الحمض النووي مؤدية إلى حدوث أضرار فيها وخاصة عند الحمات ذات السلسلة المفردة من الحمض النووي الحموي ، لذلك فإن استخدام هذه الأشعة بجرعات مناسبة يمكن أن يفيد في تعطيل الحمة مع المحافظة على خواصها المستضدية وذلك بغية تحضير اللقاحات المعطلة (لقاحات النزلة الوافدة ، لقاح النكاف ..)

العوامل الكيميائية Chemical Factors :

المركبات الكيميائية التي تؤثر على الحمات وتعطلها عديدة ، كذلك مجالات تأثيرها على الحمة متعددة ، لذلك يمكن تقسيم المركبات الكيميائية المؤثرة على الحمة إلى نوعين : نوع يؤثر بشكل غير مباشر على الحمة ، ونوع آخر يؤثر بشكل مباشر .

أ- المؤثرات غير المباشرة :

١- درجة الباهاء (pH) : تبقى الحمات الحيوانية مستقرة (Stable) عند درجات الباهاء التي تتراوح بين (٥-٨) ، إن تغير درجات الباهاء بشكل كبير يقود بسرعة إلى تعطيل الحمة ، وتختلف الحمات في مدى حساسيتها لزيادة الحموضة أو زيادة القلوية ، لذلك تستخدم درجتا الباهاء (pH₁₁ و pH₃) لقياس مدى استقرار الحمات ، بشكل عام تظهر الحمات المجبرة على التغلب ومقاومة أحماض الغشاء المخاطي للمعدة (الحمات المعوية ، حمات روتا) ثباتاً عالياً عند درجة الباهاء pH₃ . (انظر الجدول ١٩) .

٢- تغيرات المحتوى الملحي وتركيز الشوارد : تؤدي التغيرات في المحتوى الملحي للوسط الذي تتواجد فيه الحمة إلى حدوث ضعف وانخفاض في خمجية الحمة ، كذلك فإن تغيرات تركيز وتركيب الشوارد تقلل من قابلية الحمة للذوبان في المعلق المتواجد فيه مما يؤدي إلى التصاق الجزيئات الحموية وتجمعها مع بعضها بعضا والذي من شأنه التقليل من قدرة هذه الحمات على الامتزاز على سطح الخلية ، إلا أن هذه العملية تعد من العمليات العكوسة (Reversible) .

ب- المؤثرات المباشرة :

١- الفورم الدهيد **Formaldehyde** : يعد الفورمالدهيد أحد أهم المركبات الكيميائية التي تمتلك القدرة تقريباً على تعطيل جميع أنماط الحمات دون إن يؤثر ذلك على خواصها المستضدية ، مما يكسب هذه المادة أهمية خاصة من

أجل تحضير اللقاحات الحموية مع الأخذ بعين الاعتبار ضرورة تحديد التركيز المناسب من هذه المادة ومدة التأثير المناسبة أيضاً .

آلية تأثير الفورمالدهيد تكمن في اتحاده مع المجموعات الأمينية لبروتينات الحمة والذي يقود في النهاية إلى تفكك عديدات الببتيد ، كما يتحد الفورمالدهيد مع المجموعات الأمينية الأولية لقواعد الحمض النووي الحموي (أدنين ، غوانين ، سيتوزين) الأمر الذي يقود في النهاية إلى تعطيل الحمة وفقدانها لخاصيتها .

ثبات الحمة عند درجة باهاء		
PH ₁₁	PH ₃	
		عائلة الحمات البيكورناوية : وتضم
+	+	جنس الحمات المعوية
-	-	جنس الحمات الأنفية
-	-	جنس الحمات القلاعية
+	-	عائلة الحمات الكؤيسية
		عائلة الريوية : وتضم
-	+	جنس الحمات الريوية
-	-	جنس الحمات أوربي (الحلقية)
-	+	جنس الحمات روتا (الدولابية)
		عائلة توكا : وتضم
-	+	جنس الحمات ألفا
-	-	جنس الحمات الطاعونية
-	-	عائلة الحمات المخاطية السوية
-	-	عائلة الحمات الخلفية

جدول (١٩) : يوضح الحمات واستقرارها عند درجات باهاء مختلفة .

٢- المواد المؤكسدة **Oxidation Agents** : تمتلك المواد المؤكسدة تأثيراً شديداً الفعالية على أنماط الحمات المختلفة وبشكل خاص فوق حمض الخل الذي يؤدي خلال (٤) دقائق وبتركيز (٠,٢ %) إلى تعطيل (٩٩,٩٩ %) من الحمات المعوية والتي تتمتع في الحقيقة بمقاومتها لتأثير العديد من المركبات الكيميائية . كذلك فإن فوق حمض الخل يستطيع تعطيل الحمات المخاطية والحمات الغدية وحمات الجذري خلال وقت قصير للغاية . هذا التعطيل يعد لا عكوس (Irreversible) حتى عند معاملة هذه الحمات بمواد مرجعة منشطة لها مثل السيستين .

٣- الجليسرين **Glycerin** : تمتاز معظم الحمات بحفاظها على حيويتها في محاليل الجليسرين بتركيز (٥٠ %) ، لذا يستخدم الجليسرين الممدد بالملح الفيسيولوجي بتركيز (٥٠ %) من أجل الحفاظ على الحمات وتختلف مدة محافظة الحماة على حيويتها في هذا المحلول من نوع حموي لآخر .

٤- الكحول (إيثانول ، ميتانول) **Alcohol** : تتميز معظم الحمات بحساسيتها لتأثير الكحول ضمن درجات حرارة معينة ، هذا ويزداد التأثير القاتل للكحول على الحمات مع زيادة تركيزها ومع ارتفاع درجة الحرارة ، أما في الظروف العادية فإن سرعة تأثيرها القاتل تعد قليلة الأمر الذي يحد من استعمالها كمادة مطهرة .

٥- الإيثر **Diethyl Ether** : تختلف الحمات في حساسيتها للإيثر ، حيث يمكن تقسيم الحمات إلى مجموعتين :

أ- **حمات حساسة للإيثر** : وتضم معظم الحمات المغلفة الحاوية على نسبة عالية من الشحوم (الحمات المخاطية ، الحمات الحلتية ، الحمات نظيرة المخاطية ..) أما حمات الجذري المغلفة فتتمتع بمقاومتها النسبية لتأثير الإيثر

ب- **حمات مقاومة للإيثر** : وتضم جميع الحمات العارية (الحمات الغدية ، الحمات البيكورناوية ، الحمات الريبوية ، حمات بابوفا ، حمات بارفو ..)

والجدول (٢٠) يوضح أهم المركبات الكيميائية المستخدمة في تعطيل الحمات وفي عمليات التطهير .

المعالجة الكيميائية المضادة للحمات Antiviral Chemotherapy :

تتضمن المعالجة الكيميائية للحمات استخدام مواد كيميائية محضرة اصطناعياً أو استخدام مواد كيميائية طبيعية تملك القدرة على التأثير على العديد من مراحل تكاثر الحمات وتثبيطها دون أن يؤدي ذلك إلى ظهور أية تأثيرات جانبية في جسم الكائن الحي .

المجموعة	المادة المؤثرة	التأثير يشمل
أدهيدات	فورمالدهيد (٣-٥ %)	تقريباً جميع الحمات
المؤكسدات	فوق حمض النمل (٠,٥-٢ %)	تقريباً جميع الحمات
	فوق حمض الخل (٠,٥-٢ %)	تقريباً جميع الحمات
	بيروكسيد الهيدروجين (٠,٥-٣ %)	تقريباً جميع الحمات
الأغوال	إيتانول (٧٠-٨٠ %)	التأثير يرتبط بدرجة الحرارة
	ن - بروبونال (٤٠-٥٠ %)	التأثير يرتبط بدرجة الحرارة
	أيزوبرونال (٦٠-٧٠ %)	التأثير يرتبط بدرجة الحرارة
مذيبات الشحوم	إيتر (٢٠ %)	الحمات المغلفة
	كلورفورم (١٠ %)	الحمات المغلفة
القلويات	مئات الصوديوم (٢ %)	العديد من الحمات
الأحماض	حمض اللبن (١-٣ %)	العديد من الحمات
العضوية	حمض النمل (١-٣ %)	العديد من الحمات

جدول (٢٠) : يوضح بعض المركبات الكيميائية المستخدمة في تعطيل الحمات وفي عمليات التطهير .

لقد باعت محاولات المعالجة الكيميائية بمضادات الحمات سابقاً بالفشل ، والذي يعود إلى طبيعة تكاثر الحمات داخل الخلية من جهة ، وإلى عدم التوصل

إلى المادة الكيميائية ذات التأثير الإنتقائي من جهة أخرى ، أي المادة الكيميائية التي تقوم بانسقاء مرحلة التكاثر الواجب تثبيطها دون التعرض إلى عمليات الاستقلاب الخلوي ودون إحداث أضرار في الخلية .

وفي وقتنا الراهن تم التوصل إلى استخدام مواد كيميائية تؤثر على مراحل مختلفة من تكاثر الحمات مثل مرحلة دخول الحمة إلى الخلية ، مرحلة تعرية الحمة ، المرحلة الكامنة ، مرحلة النضوج ، كما تمتلك هذه المواد قدرة التأثير على العديد من أنظيمات الحمة ومنع تكوينها (إنظيم البوليميراز ..) . وكذلك على العديد من البروتينات التي تدخل في تركيب الحمة ، وعلى الحمض النووي الحموي بالذات .

لقد كانت أولى المواد الكيميائية التي استخدمت من أجل هذا الغرض مادة (Idu) أو ما يسمى بـ (٥ يود - ٢ يوريدين منزوع الأوكسجين) والتي تتميز بقدرتها على منع الحمض النووي (DNA) من القيام بوظائفه (حمات الجدي ، الحمات الحائية) حيث تدخل في تركيب الـ (DNA) مانعة تشكل التيمين والذي يؤدي في النهاية إلى حدوث أخطاء في وظيفة الحمض النووي الريبي الرسول (m-RNA) وعلى منع تشكل البروتينات ، بيد أن هذه المادة أظهرت العديد من المساوئ والتي تجلت في تأثيراتها السمية الخلوية وتنشيطها للحمات المسببة للأورام ، وزيادتها من فرص حدوث الطفرات والذي ينتج عنه (في حالة الطفرات) تكون أجيال جديدة مقاومة لتأثيرات هذه المادة .

وحاليا تقسم الصادات الحيوية حسب آلية تأثيرها إلى :

١- كابتات مستقبلات الحمة : من المعروف أن دخول الحمة إلى الخلية يتم عن طريق مستقبلات نوعية لهذه للحمة موجودة على غشاء الخلية . ففي حالة حمة مرض نقص المناعة المكتسب عند الإنسان ، فإن مستقبلات الحمة تدعى بجزيئات CD4 وهي تتواجد على سطح بعض الخلايا الليمفاوية . فلدَى إشباع هذه المستقبلات بمواد خاصة تعرف بجزيئات CD4 الذوابة ، فإنها ستحول دون إرتباط الحمة على مستقبلاتها وبالتالي ستحول دون حدوث الإصابة.

٢- كابتحات دخول الحمة إلى الخلية : ومن المواد نذكر عائلة الأمينات الحلقية والتي تتضمن ثلاث صادات هي : مادة الأمانتادين Amantadine ومادة ريمانتادين Rimantadine ومادة تروماتيدين Tromatidine ، فمادة الأمانتادين تمنع عترات بعض أنماط حمات الرنا RNA من دخولها إلى الخلية المستهدفة فهي فعالة على الحمات المخاطية وبشكل خاص على حمة النزلة الوافدة نمط A ، لكنها عديمة الفعالية على حمة النيوكاسل وحمة النزلة الوافدة نمط B، فإذا ما نفذت الحمة إلى الخلية قبل إعطاء الأمانتادين فإن مادة الأمانتادين لن تستطيع كبح تكاثرها إذ أن الأمانتادين ذات تأثير على جسم الخلية المضيفة وليس على الحمة ذاتها ، ومن هنا نستنتج أن للأمانتادين دورا وقائيا فقط .

٣- كابتحات أنزيم الدنا بوليميراز الحموي : وهي الأكثر شيوعا بين كابتحات الحمات ، من هذه الكابتحات نذكر نظائر النيكلوزيدات والتي تشبه إلى حد كبير النيكلوزيدات الطبيعية التي تدخل في تركيب الدنا DNA شريطة أن تكون ثلاثية الفوسفات حكما حتى تتمكن من ممارسة دورها كصادات للحمات ، من هذه الصادات نذكر :

- إيدوفيران Iduviran : وهي من صادات الحمات الحلتية .
- أسيكلوفير Aciclovir : صادات الحمات الحلتية البسيطة .
- ريبافيرين Ribavirine : فعالة مخبريا ضد الحمات الغدية والحلتية والنزلة الوافدة A و B .
- كابتحات أنزيم النسخ العكوس : إن أنزيم النسخ العكوس هو الأنزيم المسؤول عن نسخ الحمض النووي الحموي المكون من رنا RNA إلى حمض نووي مكون من دنا DNA وانطلاقا من هذا الأخير سيتم تخليق الرنا الرسول RNA-m . من هذه الكابتحات نذكر كابتحات مرض عوز المناعة المكتسب عند الإنسان مثل AZT و ddI و ddC .
- مشتقات البيروفوسفات : مثل فوسكارنيه Foscarnet والذي يكبح الدنا الحموي للحمات الحلتية عن طريق التداخل المباشر للفوسكارنيه مع أنزيم الدنا بوليميراز

للحمة وذلك في موقع إرتباط البيروفوسفات مما يؤدي إلى كبح تكاثر واستطالة سلسلة الدنا DNA للحمة .

٤- **كابحات نضوج الحمات** : وهي مواد ببتيدية معدلة كيميائيا بحيث تكون مقاومة للإنفصال Clivage بواسطة أنزيم البروتياز ، إذ تعتبر هذه المواد من كابحات أنزيم البروتياز وهي الأكثر حداثة التي تم اكتشافها مؤخرا .

٥- **كابحات تحرر الحمات** : مثل الهيبريسين Hypericine والبسودوهيبريسين Pseudohypericine وهي مركبات عطرية تعطل الجزيئات الحموية وتحول دون تكوين مجين الحمة في الخلية ، هذه المواد فعالة ضد الحمات الأنفية وحمات البيكورونا .

وعلى الرغم من أن المعالجة الكيميائية للحمات ما تزال في خطواتها الأولى إلا أنها تكتسب مع الوقت أهمية كبرى وخاصة في مجال الطب البشري ، هذا وإن البحث ما زال قائماً عن مواد ذات تأثيرات جانبية أقل (انتقالية عالية ، أقل سمية خلوية ، لا تقود إلى إحداث طفرات) والذي يبدو أنه في طريقه إلى النجاح .



الفصل الحادي والعشرين

طرائق دراسة الحمات

Study Methods of Viruses

١- الإستجهار Microscopy :

أ- المجهر الضوئي العادي : تظهر في الخلايا أثناء تكاثر الحمات تراكيب مميزة تدعى المشتملات (Inclusion bodies) ، هذه المشتملات عبارة عن أشكال بنيوية يتراوح حجمها بين (٢-٢٥) ميكرون يمكن تلويئها (صبغة هيما توكسيلين أيزين ، جيمزا ..) ورؤيتها بالمجهر الضوئي العادي . وتقسّم هذه المشتملات حسب مكان تواجدها إلى مشتملات داخل نووية جد في النواة (Intranuclear I. b) . أو داخل هيولية (Intracytoplasmic I.b). في الهيولى تتقبل الصبغات الحامضية أكثر من تقبلها للصبغات القاعدية . إن ظهور هذه المشتملات يدل على تجمعات الحموض النووية والبروتينات الحموية أو على تجمعات أو تبلور (Crystallization) الجزيئات الحموية أما مكان توضعها فيمكن أن يعطي فكرة عن مكان تكاثر الحمة . هذا وتمتلك هذه المشتملات قيمة تشخيصية هامة للعديد من الأمراض الحموية بغض النظر فيما إذا كانت هذه المشتملات عبارة عن تجمع للجزيئات الحموية ومكوناتها أو أنها عبارة عن نواتج استقلاب داخل خلوية كونتها الخلية كرد فعل اتجاه عملية تكاثر الحمة . فمع بدايات التشخيص المخبري للأمراض الحموية قام تواجد مثل هذه المشتملات بدور هام في عملية تصنيف الأحماج الحموية والدليل على ذلك التسميات التي أطلقت على هذه المشتملات حسب أسماء مكتشفيها من علماء علم الأمراض والتي ما زالت تستخدم حتى الآن مثل مشتملات بولينجر (مرض جذري الطيور) ، مشتملات بورل (مرض جذري الأغنام) ، مشتملات نغري (مرض الكلب) ، ولقد مر بعض الوقت الذي فقدت فيه هذه المشتملات بعضاً من قيمتها التشخيصية ، والسبب في ذلك يعود في الحقيقة إلى

أنه في بعض الحالات المرضية غير الخمجية (التسممات ، شذوذات الاستقلاب) تظهر أيضاً أشكال بنيوية داخل خلوية (Intracellular) والتي تشبه المشتملات بعد تلوينها . إلا أن القيمة التشخيصية لهذه المشتملات ما لبثت أن عادت بعد التقدم الذي طرأ على التقنيات المستخدمة في دراسة الحمات مثل استخدام المجهر الإلكتروني ، طرق التآلق المناعي ، والتي يمكن بواسطتها تحديد ماهية هذه المشتملات بشكل دقيق .

حيث يمكن القول بأن القيمة التشخيصية لوجود مثل هذه المشتملات احتلت مكانها الهام من جديد وخاصة في تشخيص حمات الجدري ، الحمات الحلثية ، الحمة الغدية .

لا تكون مشتملات	مشتملات داخل هيولية	مشتملات داخل نووية
		حمات الـ DNA :
حمات هيبارنا	الحمات القزحية	حمات بارفو
	حمات الجدري	حمات بابوفا
		الحمات الغدية
		الحمات الحلثية
		حمات الـ RNA :
الحمات البيكورناوية	الحمات الريوية	الحمات نظيرة المخاطية
الحمات الكويسية	الحمات نظيرة المخاطية (جنس)	(جنس حمات الحصبة ، جنس الحمات الرئوية)
حمات توكا	الحمات نظيرة المخاطية (جنس)	
حمات فلافى	الحمات الربدية	
الحمات المخاطية السوية	حمات فيلو	
الحمات الخلفية		
الحمات التاجية		
حمات بنيا		
الحمات الرملية		
حمات بيرنا		

جدول (٢١) : يوضح العوامل المختلفة التي تشكل المشتملات أثناء تكاثرها

ب- المجهر الإلكتروني Electron microscope :

تعد دراسة شكل وبنية الحمات بواسطة المجهر الإلكتروني من أهم الطرق الفيزيائية المستخدمة في مجال علم الحمات ، فأهمية الطريقة لا تكمن فقط في إمكانية رؤية أصغر أنماط الحمات والتي لا ترى بالمجهر الضوئي العادي ، وإنما في إمكانية التكبير النهائي التي تصل إلى مئات آلاف المرات ، هذا وتستخدم بشكل عام مقاطع رقيقة من الجلد ، الأغشية المخاطية ، الأعضاء والأنسجة المختلفة من أجل دراسة شكل وبنية الجزيئات الحموية بالمجهر الإلكتروني ، كما يمكن بهذه الطريقة أيضاً فحص الجزيئات الحموية الموجودة في سوائل الجسم (دم ، مخاط ، بول ..) أو الموجودة في البراز ، وكشرط أساسي من أجل ذلك وجود الحمة بشكل نقي وبتراكيز لا تقل عن 10¹⁰ جزيئة حموية/مل ، فكلما ازدادت درجة نقاوة وتركيز العينة الحموية كلما ازدادت فرص النجاح في دراسة شكل وبنية الحمات . أما أهم الطرق المستخدمة في فحص العينات الحموية بالمجهر الإلكتروني فهي :

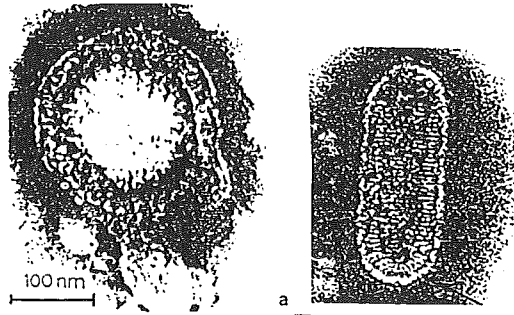
- ١- طريقة التباين السلبي : وتعتمد على معاملة العينة الحموية بمحلول موليبdates الأمونيوم أو حمض الفوسفور التنجستي أو سترات الرصاص ، حيث يتغلغل هذا المحلول خلال تراكيب الحمة الداخلية مشكلاً عند جفافه منطقة غير نفوذة للإلكترونات ، فعند مرور الأشعة الإلكترونية تظهر المناطق التي امتصت المحلول على شكل أجزاء لامعة والتي لم تمتصه على شكل مناطق قاتمة .
- ٢- طريقة الظل : وتعتمد هذه الطريقة على تعريض العينة الحموية لبخار أحد المعادن الثقيلة (بلاتين ، ذهب ، كروم ، بالاديوم) وذلك تحت الضغط والتفريغ وبزاوية خاصة لتغطية جانب واحد من الحمة ، حيث تظهر نتيجة لذلك المناطق الغير مغطاة بالمعدن على شكل مناطق مظلمة للأجزاء المغطاة وبهذه الطريقة توضيح شكل وأبعاد الحمة بدقة .

وفي السنوات الأخيرة طورت العديد من الطرق لدراسة العينات الحموية بواسطة المجهر الإلكتروني ، أهمها تلك التي تهدف إلى البرهان السريع على

الجزيات الحموية وذلك باستخدام مقاطع فائقة الرقة ، سوائل الجسم المختلفة ، البراز ومعاملتها بأضداد موسومة بمادة الفلوريسين ايزوثيوسيانات (FITC) أو بمادة الفيرتين وفحصها بالمجهر الإلكتروني .

٢- الترشيح المستند Ultrafiltration :

إن التخلص من الشوائب الجرثومية في المحاليل المشتبه باحتوائها على الحمات بطريقة الترشيح تعد من أقدم الطرق التي استخدمت في مجال علم الحمات ، حيث تكمن بهذه الطريقة العالم جاماليغا (١٨٩٦) من الحصول على حمة مرض طاعون الأبقار ، في وقتنا الحاضر يمكن استخدام سلسلة من المرشحات الغشائية (Membrane filter) والمعروف قطر مساماتها (على الغالب ٣-٥٠٠) نانومتر من أجل تحديد أحجام الحمات التي تتراوح أقطارها بين (١٨-٤٥٠) نانومتر ، ولكن بسبب المجهود الكبير الذي تحتاجه هذه الطريقة وبفضل وجود طرق يمكن من خلالها تحديد أحجام الحمات بشكل أدق ، فإن استخدام هذه الطريقة يقتصر في وقتنا الراهن فقط على التخلص من الشوائب الجرثومية غير المرغوب بها في السائل الحموي ومن أجل الحصول على الحمات بشكل نقي من السوائل المحتوية عليها ومن أجل تركيزها بنفس الوقت .



شكل (٦٢) : صورة بالمجهر الإلكتروني بطريقة التباين السليبي .

a- الحمة الحلثية البسيطة لاحظ الغلاف والقفيصة النووية .

b- حمة التهاب الفم الحويصلي ، لاحظ الالتفاف الحلزوني للقفيصة النووية .

٣- التبييض الفائق Ultracentrifugation :

تعد هذه الطريقة أيضاً من أهم الطرق الفيزيائية المستخدمة في مجال علم الحمات فبمساعدها يمكن تحديد كمية وحجم ونقاوة وكتلة وكثافة الحمات ، وتعتمد على مبدأ اختلاف ترسيب الجزيئات المختلفة الموجودة ضمن سائل ما تحت تأثير قوة الجاذبية العالية ، حيث يستعمل لهذا الغرض أنماط معينة من المنبذات ذات السرعة الفائقة والتبريد بنفس الوقت والتي تصل سرعة دورانها إلى (٥٠-٦٠) ألف دورة / دقيقة .

٤- الرحلان الكهربائي Electrophoresis :

تستخدم هذه الطريقة لعزل الحمات وعزل مكوناتها وذلك بالاعتماد على صفات الشحنة الكهربائية التي تحملها عند إمرار تيار كهربائي في السائل المحتوي عليها ، تستخدم هذه الطريقة بشكل رئيسي من أجل دراسة وتحليل بنية مكونات الحمة الرئيسية .

٥- الاستشراب Chormatography :

تعتمد هذه الطريقة على إمرار المحلول الحاوي على الحمة والشوائب (الطور السائل) عبر طور آخر يدعى الطور الصلب (فوسفات الكالسيوم ، سيفاديكس ، سيفاروز ..) ، حيث يجري أثناء هذا المرور تأثير متبادل بين الجزيئات الموجودة في المحلول والطور الصلب والذي يظهر على شكل تبادل للشوارد ، فكلما كانت درجة التأثير المتبادل بين الطور السائل والطور الصلب كبيرة كلما انخفض معدل مرور الجزيئات الموجودة في المحلول من خلال الطور الصلب . تستخدم هذه الطريقة بشكل أساسي وتركيز الحمات ومن أجل الحصول على الحموض النووية الحموية والبروتينات بشكل نقي وكذلك من أجل تنقية الأمصال المناعية الموسومة (Conjugates) .

٦- امتصاص الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet Absorption :

تستخدم هذه الطريقة لتحديد درجة تركيز الحمة ولتحديد النسبة المئوية للحموض النووية والبروتينات الموجودة في الجزيئات الحموية ، والمبدأ في هذه

الطريقة يعتمد على أن كل جزيء يتعرض للأشعة فوق البنفسجية يقوم بامتصاص كمية معينة من الإشعاع ، طيف الامتصاص هذا يحدده عند الحمات محتوى الحمض النووي من مجموعتي البورين والبيريميدين التي تقوم بامتصاص الأشعة فوق البنفسجية هذه .

٧- الطرق المناعية Immunologic Methods :

تساهم الطرق المناعية المستخدمة في مجال علم الحمات إلى حد كبير في دراسة وفي الكشف عن الحمات (اختبار التعادل ، تثبيت المتمة ، التراص الدموي ومنع التراص الدموي ..) ، إن نجاح هذه الطرق في تحقيق هدفها يرتبط بشكل مباشر بمدى نوعية الأضداد المستخدمة في هذه الاختبارات . في وقتنا الحاضر ثبت بأن استخدام الأضداد وحيدة النسيلة (Monoclonal Antibodies) هي الطريقة المثلى في هذه الاختبارات للكشف عن الحمة ومكوناتها البروتينية .

الفصل الثاني والعشرين

علم الوراثة الحموية

Virusgenetics

يختص علم الوراثة الحموية بدراسة الوظائف (Functions) المرموزة في مجين العديد من الأنماط الحموية ، والتغيرات التي تحدث في المادة الوراثية والتي يمكن أن تظهر في ظروف معينة . وسوف نتطرق في هذا الفصل بشيء من الإيجاز إلى بعض ظواهر التغيرات الوراثية هذه .

١- الطفرات Mutations :

تمتلك الحمات القدرة ، كما هو الحال عند جميع الكائنات الحية ، على تغيير المادة الوراثية والذي يتم عن طريق حدوث تغيير في تسلسل القواعد في جزء من أجزاء الحمض النووي الحموي (تسلسل النويدات) والذي ينتج عنه غالباً حدوث تغيرات في عملية تركيب البروتينات وظهور أنماط ظاهرية (Phenotypes) حموية جديدة مقارنة مع الحمات الأبوية .

ويمكن للطفرات الحموية أن تظهر بشكل تلقائي (Spontaneous) أو نتيجة تأثير مطفرات (Mutagens) ذات طبيعة كيميائية مثل (الأحماض ، هيدروكسيل أمينات ، سلفونات الإثيل ميتان) أو ذات طبيعة فيزيائية (الأشعة فوق البنفسجية ، الأشعة الأيونية) ، ويمكن التمييز بين الأنماط التالية من الطفرات الحموية :

أ- طفرات مجينية (Genomemutations) :

وهي عبارة عن تغيرات تصيب المجين الحموي وتتميز بظهور أجيال حموية ذات أعداد مجينية متغيرة (حمات عديدة الصيغة الصبغية) كما هو الحال عند الحمات نظيرة المخاطية والتي تحوي في غلافها حتى (٢٠) قفيصة نووية، كما يمكن لهذه الطفرات أن تظهر على شكل تضاعف مجيني (Genomeduplicate) والذي يلاحظ عند الحمات المخاطية السوية والحمات

الخلفية (حمة فيسنا) ، كذلك يمكن لهذه الطفرات أن تظهر على شكل عيوب محينية (Genomedefects) في الأجيال الحموية الجديدة والذي يتجلى بغياب قطعة من المجين ، وعلى هذا الأساس مثلاً يمكن تفسير ظهور ما ندعوه بالحمتات المختلة ضمن عائلة الحمتات الخلفية والتي تتميز على سبيل المثال بعدم قدرة بعض أعضائها على تركيب إنزيم النسخ العكوس أو فقدان بعض أعضائها للجين الحموي المسؤول عن تكوين الأورام (V - onc - gene) .

ب- طفرات صبغية (Chromosome Mutations) :

والتي تظهر على شكل تضاعف في الصبغيات الحموية (duplication) أو على شكل تثلث الصيغة الصبغية (Triploidy) لمقاطع معينة من الصبغيات ، إلى هذه المجموعة من الطفرات ينتمي أيضاً ما يدعى بالخبن (Deletion) والذي يتميز بغياب مقطع كبير أو صغير من الصبغيات والذي يؤدي بدوره إلى ظهور حمتات مختلة حيث يتجلى الخلل في فقدان هذه الحمتات مثلاً لخمأجتها أو فقدان جزء بسيط من الحمض النووي الحموي أو تكاثر الحمة الضعيف .

ج- الطفرات النقطية (Puncti Mutations) :

وتظهر على شكل تغير في أحد النويدات حيث تنشأ نتيجة لحدوث تبادل للقواعد (البورين مع البورين والبريميدين مع البريميدين أو البورين مع البريميدين وبالعكس) .

إضافة إلى الأنماط السابقة من الطفرات يكفي أن نذكر بأن هناك طفرات مميتة (Lethal Mutations) والتي تتميز بأنها تؤدي إلى عدم تركيب البروتينات الوظيفية مما يؤدي إلى فقدانها لقدرتها على التكاثر ، وطفرات مميتة مشروطة (Conditional Lethal Mutations) والتي تختلف عن سابقتها بأنها قادرة على التكاثر ولكن ضمن توفر ظروف معينة . وطفرات حساسة للحرارة (Temperature Sensible Mutation) وطفرات مقاومة (Resistance Mutation) . كذلك ثبت بأن القاعدة التي تعتمد عليها عمليات

توهين الحمات الحقلية بغية استخدامها كلقاح ما هي إلا تكوين الطفرات ، كما هو الحال مثلاً عند توهين حمة مرض الحمى القلاعية ذات الإنحياز الظهاري وتحويلها إلى حمة منحازة عصبية وذلك عن طريق سلسلة من إمرار هذه الحمات في دماغ الفئران .

٢- التآشب Recmbination :

هذه الظاهرة تتجلى بحدوث تبادل للمادة الوراثية بين نوعين من الحمات أو أكثر والذي ينتج عنه ظهور أجيال جديدة ذات صفات مغايرة لصفات آبائها . تبادل المادة الوراثية يمكن أن يحدث بين حميتين من نفس النوع حيث تدعى هذه الظاهرة بالتآشب الداخلي نوعي (Intra Specific recombination) أو بين نوعين مختلفين من الحمات حيث تدعى هذه الظاهرة بالتآشب البين نوعي (Inter Specific recombination) والتي لم تلاحظ حتى الآن سوى عند الحمات الجاوية على الحمض النووي DNA (التآشب بين الحمات الغدية والبابوفية) ، ظاهرة التآشب هذه يمكن أن تحدث بشكل تلقائي أو بشكل تجريبي في الحي (In Vivo) أو في الزجاج (In Vivo) والتي يمكن أن يستفاد منها في الحصول على أنماط جديدة من الحمات وفي دراسة أماكن توضع ووظيفة الجينات

٣- التتام complementation :

تتجلى ظاهرة التتام بحدوث من نوع التعاون الوظيفي وليس الوراثي بين نوعين أو أكثر من الحمات ، فعلى سبيل المثال تقوم الحمة الكاملة بوضع إنظيمات البوليمراز تحت تصرف الحمة المختلة (Defect Virus) والتي يتسنى لها من خلال ذلك إتمام عملية تكاثرها ، حيث ندعو هذه العملية بالتتام غير المتبادل (Non reciprocal complementation) مثال آخر على هذه الظاهرة تقدمه الحمات المدعوة بالحمات الساتلة (Satellite viruses) مثل الحمات بارفو المرتبطة بالحمات الغدية (Dependviruses) والتي لا تستطيع التكاثر إلا بوجود الحمات الغدية . أيضاً فإن لحادثة التتام بين الحمات الخلفية الورمية أهمية كبيرة في حدوث الاستحالة ، فالعديد من الحمات المسؤولة عن الغرن

(Sarcoma viruses) عند الثدييات تتميز بأنها حمات مختلة وغير قادرة لوحدها على تكوين غلافها ، إلا أنها بوجود وبمساعدة ما ندعوه بالحمات المعاونة (Helper viruses) تستطيع هذه الحمات تكوين غلافها وبالتالي التكاثر مكونة حمات قادرة على إحداث الغرن ، هذا النوع من الحمات يدعى بالأنماط الكاذبة (Pseudo types) نظراً لأن غلافها يحوي على البروتينات السكرية (Glycoproteins) التابعة للحمات المعاونة وهذا يعني بأن الحمات المعاونة تمد الأنماط الكاذبة بخواص مستضداتها الغلافية .

ومن خلال ظاهرة التتام تكتسب أيضاً بعض الحمات القدرة على التكاثر في خلايا لم تكن لتستطيع التكاثر فيها لوحدها ، فمثلاً تستطيع الحمات الغدية البشرية التكاثر في مزارع القرود الخلوية فيما إذا تم تنشيط الريباسات مسبقاً من قبل حمات البابوفا .

على عكس حادثة التتام غير المتبادل التي تتميز بكون أحد الشريكين في هذه الحادثة مختلاً (Defect) فإنه يمكن من خلال حادثة التتام المتبادل (Reciprocal complementation) أن تتعاون حماتين مختلفتين مع بعضهما البعض وتتمكن كلتاها من خلال التأثير (Interaction) الذي يحدث بينهما من التكاثر. وتجدر الإشارة إلى أن حادثة التتام المتبادل يمكن أن تحدث بين حماتين من نفس النوع أو بين نوعين مختلفين من الحمات .

٤- تمازج الأنماط الظاهرية Mixed phenotypes :

عندما ينجز نوعان مختلفان من الحمات تكاثرهما داخل الخلية فإن الأجيال الناتجة يمكن أن تبدي حموضاً نووية مطابقة تماماً للحمض النووي الوالد بينما تكون بروتيناتها البنيوية مخالفة ، هذه الأنماط الكاذبة الحموية تحوي بناء على ذلك تمازجاً نمطياً ظاهرياً يتجلى باحتواء الأجيال الجديدة على البروتينات الغلافية لكلا الأبوين ، هذا النوع من التمازج أصبح معروفاً اليوم عند الحمات البيكورناوية والمخاطية السوية والخلفية والغدية والحلثية ، وهذه الظاهرة يمكن أن تظهر بين حمات من نفس النوع وتدعى بتمازج الأنماط الظاهرية الداخل نوعي

Intraspecific mixed phenotypes أو بين أنماط مختلفة من الحمات وتدعى تمازج الأنماط الظاهرية البين نوعي (Inter Spicific mixed phenotypes) كما هو ملاحظ مثلاً بين حمى مرض النيوكاسل (الحمات نظيرة المخاطية) وحمى مرض التهاب الفم الحوبصلي (الحمات الربدية) ، هذه الظاهرة يمكن الاستفادة منها في تحديد التركيب المستضدي لحمى ما بمساعدة حمى أخرى .

٥- تمازج الأنماط الجينية Mixed genotypes :

يطلق مصطلح تمازج الأنماط الجينية على كل عملية يتم فيها إحاطة قفيصتين نوويتين أو أكثر أثناء عملية التبرعم عند الحمات نظيرة المخاطية والحمات المخاطية السوية وغيرها بنفس الغلاف . هذا التمازج يمكن أن يتم لمجين حمات من نفس النوع أو لمجين أنماط مختلفة من الحمات (مثلاً لمجين عاتية الجراثيم T1 ومجين الحمات الحلثية) .

٦- التداخل Interference :

تعد ظاهرة التداخل إحدى أهم ردود الفعل الوقائية التي تتخذها الخلية تجاه الأحمج الحموية ، وهي تعني قدرة الخلية المخموجة بحمى ما منع حدوث خمج آخر بحمى أخرى وذلك عن طريق تثبيط تكاثر الحمى الثانية ، إنطلاقاً من ذلك فإن ظاهرة التداخل تعتمد على العوامل التالية :

١- الحمى متداخلة Interfering virus : وهي الحمى الأولى التي تؤدي إلى حدوث التداخل والتي تغزو الخلية وتتكاثر فيها .

٢- الجهاز الخلوي Cellular system : ويتضمن الخلايا التي تجري فيها ظاهرة التداخل والتي تنتهي بتكون المقاومة الخلوية للخمج الحموي الثاني .

٣- حمى التحدي (Challenge virus) : وهي الحمى التي تمنع من التكاثر داخل الخلية .

لوحظت ظاهرة التداخل لأول مرة بين حمى مرض الحمى الصفراء وحمى مرض حمى وادي الرفت ، فالخمج بحمى مرض الحمى الصفراء الذي ينتهي دوماً بالسنفوق لم يؤد عند حقن القرود تحت الجلد بكتلتا الحميتين إلا إلى ظهور

أعراض مرضية خفيفة . كذلك لاحظ كل من Lindemann و Jsaacs عام (١٩٥٧) بأن الغشاء السقائي المشيمائي لجنين بيض الدجاج المخموج تجريبياً بحمة النزلة الوافدة الميتة لم يستجب لحدوث خمج آخر بحمة النزلة الوافدة الحية وتمكنوا من البرهان على وجود مادة مثبطة للخمج في السائل المزرعي سميت بالانترفرون (Interferon) .

- أنماط التداخل الحموي :

١- التداخل الحموي المماثل Homologous Interference : حيث يتم التداخل هنا بين حميتين من نفس النوع .

٢- التداخل الحموي الغيري Heterologous Interference : ويحدث التداخل هنا بين أنماط مختلفة من الحمات .

٣- التداخل الحموي المرتبط بالانترفرون Interference-associated : ويحدث تحت تأثير الانترفرون .

٤- التداخل الحموي الغير مرتبط بالانترفرون Interference-non associated : ويحدث تحت تأثير الفعل التنافسي بين الحمات المتداخلة .

- ظاهرة التداخل الحموي المرتبطة بالانترفرون :

الشرط الأساسي لحدوث التداخل هنا هو إنتاج الأنترفرون ، والانترفرون عبارة عن بروتين سكري تكونه الخلايا المخموجة بالحمية تحت تأثير وتحريض حمات الـ DNA و الـ RNA ، وتختلف الحمات في شدة تحريضها للخلية لإنتاج الانترفرون ، تجريبياً تبين بأن الحمات الريوية ، حمات النزلة الوافدة ، الحمات نظيرة المخاطية ، حمات الجدري ، الحمات الحثلية تحرض الخلية بشدة لإنتاج الانترفرون ، مع الإشارة إلى أن الليفانات الجرثومية الداخلية والمفطورات وبعض الحيوانات الأوالي لها القدرة أيضاً على تحريض الخلية على إنتاج الانترفرون . ويعد إنتاج الانترفرون من العوامل المناعية الغير نوعية التي تتشكل

في العضوية في وقت مبكر جداً من الخمج ، ويمكن تلخيص الخواص التي يتميز بها الانتروفرون بالتالي :

١- الانتروفرون بروتين غير نوعي للحمة ولا يؤثر عليها ويكسب الخلية مناعةً ليس فقط ضد الحمة التي أدت إلى تشكله وإنما أيضاً ضد أنماط حموية وغير حموية أخرى .

٢- لا يؤثر الانتروفرون على عملية امتزاز الحمة على سطح الخلية ولا على العمليات الجارية في الخلية .

٣- الانتروفرون ناتج خلوي يتمتع بنوعيته للخلية ، وهذا يعني بأنه يكسب فقط خلايا نفس النوع التي أدت لإنتاجه مناعةً ضد الخمج ، مع وجود بعض الاستثناءات حيث لوحظ بأن الانتروفرون المنتج في بعض خلايا القردة يمكن أن يحمي أيضاً خلايا الإنسان من الخمج .

٤- الانتروفرون يؤثر كأبي مستضد Antigen ، لذلك فإن مركب الانتروفرون - الضد يؤدي إلى تثبيط وظائف الانتروفرون .

آلية تأثير الانتروفرون :

إن آلية تأثير الانتروفرون لم تتوضح حتى الآن بشكل كاف ، فكل ما هو معروف بأن الخلية المخموجة بالحمة تقوم بعد فترة قصيرة من الوقت (٣-٤) ساعات بتشكيل هذه المادة وطرحها إلى الوسط الخارجي لتمتص من قبل أغشية الخلايا السليمة ، هنا يعتقد بأن الانتروفرون يحرض الخلية السليمة على إنتاج بروتين آخر يدعى البروتين المضاد للحمة (Antivirus protein) أو البروتين المثبط لعملية الترجمة (Translation Inhibitory Protein) ، حيث يعتقد بأن هذا البروتين يؤدي إلى حدوث تغيرات في الريباسات تجعلها غير صالحة لاستقبال الحمض النووي الريبي الرسول المتأخر والذي يؤدي بالتالي إلى تعطيل عملية الترجمة (Translation) الهادفة إلى تكوين بروتينات الحمة النهائية ، هناك أيضاً اعتقادات بأن هذا البروتين لا يثبط فقط عملية الترجمة بل يمتد تأثيره ليشمل تثبيط تكون الحمض النووي الريبي الرسول المبكر والذي ينتج

عنه عدم تكون البروتينات المبكرة الضرورية لمرحلة انتساخ الحمض النووي الحموي ، هذا وتجدر الإشارة إلى أن تأثير الانترفرون يظهر فقط عندما يصل إلى الخلية السليمة قبل وصول الحمة إليها .
هنا يمكن التمييز بين نوعين من أنماط التداخل :

أ- التداخل الحموي الذاتي *Autovirus Interference* :

تتسمى هذه الظاهرة إلى ظاهرة التداخل الحموي المماثل ، حيث يحدث التداخل بين حمتين من نفس النوع ، إحداهما معتلة (Defect) والأخرى كاملة (Complete) ، وتتجلى على الغالب في تثبيط مرحلة نضوج الحمة الكاملة وذلك نتيجة قيام الحمة المعتلة باستغلال بروتينات الحمة البنيوية التي قامت بتركيبها الحمة الكاملة ، ونتيجة لذلك تتكاثر الحمة المعتلة فيما يتثبط تكاثر الحمة الكاملة .

أيضاً يمكن أن يحدث التداخل بين حمتين من نفس النوع وذلك عندما تقوم الحمة الأولى بتعطيل المستقبلات الحموية الموجودة على سطح الخلايا المخموجة بها مما يؤدي إلى تثبيط امتزاز الحمة الثانية .

ب- التداخل الحموي داخلي المنشأ *Intrinsic Interference* :

تحدث هذه الظاهرة من ظواهر التداخل بين حمتين مختلفتين في النوع والخواص وذلك تحت تأثير الفعل التنافسي بينهما ، فعند عدوى الخلايا مثلاً بحمة لا تؤدي إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية في هذه الخلايا فإن هذه الخلايا لا تستجيب ولا تتأثر بالخمج اللاحق بحمة أخرى تتمتع بقدرتها على إحداث تغيرات مرضية خلوية . شرط أساسي لحدوث هذا الأمر هو أن تكون الخلايا قد بدأت بتكوين البروتينات الحموية للحمة الأولى (التي لا تؤدي إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية) .

هذه الظاهرة لوحظت مثلاً بين الحمة المسببة لمرض طاعون الخنازير الأوربي (حمات توكا) والذي لا يؤدي إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية وبين

حمة مرض النيوكاسل (حمتا نظيرة المخاطية) ، وهذه الظاهرة المشاهدة هنا تملك أهمية عملية كبرى من أجل تحديد الأنماط الحموية التي لا تؤدي إلى ظهور تغيرات مرضية خلوية . والجدول رقم (٢٢) يعطي بعض الأمثلة عن ظاهرة التداخل عند الحمتا .

النتيجة	عن طريق	تثبيط الخمج بـ
حماية تستمر ثلاثة أسابيع بدءاً من تاريخ حقن (WEE) أعراض خفيفة لـ (EEE) .	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الغربي عند الخيول (WEE)	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الشرقي عند الخيول (EEE)
حماية قوية ضد (WEE) تدوم أسبوعاً وحتى ثلاثة أسابيع .	حمة النزلة الوافدة (غير مكيفة على النمو في الفئران ، غير منحازة عصبياً)	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الغربي عند الخيول (WEE)
تخفيض معدل الوفيات بـ (WEE) من (١٠٠) إلى ٥% .	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الياباني B أو حمة التهاب الدماغ سانت لويس	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الغربي عند الخيول (WEE) .
برهن على ظاهرة التداخل ولكن لم يتوضح دور الانتزفرون .	حمة مرض النيوكاسل .	حمة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي الغربي عند الخيول (WEE) .
منع حدث الخمج بحمة ابيضاض الدم .	حمة النزلة الوافدة .	حمة مرض ابيضاض الدم عند الفئران
تقليل نسبة الخسائر الناجمة عن الإصابة بمرض التهاب القصبات الخمجي .	حمة (CELO) احمة "بديية الدجاجية النمط (١)	حمة مرض التهاب القصبات الخمجي عند الدجاج .

جدول رقم (٢٢) : يوضح بعض الأمثلة عن ظاهرة التداخل عند الأنماط الحموية المختلفة .

٧- التآزر الحموي *Virus Synergism* :

تشكل ظاهرة التآزر الحموي شكلاً مغايراً تماماً لما سبق شرحه في ظاهرة التداخل ، ففي هذه الظاهرة ونتيجة للفعل التنافسي بين الحميتين الداخلتين إلى الخلية تزداد قدرة إحدى هاتين الحميتين أو كليهما على التكاثُر داخل الخلية ، فعند الخمج المختلط بنوعين من الحمات الأولى أقل فوعة من الثانية غالباً ما يحدث تحريض للحمية الثانية تكون نتيجته حدوث المرض .

على الرغم أن هذه الظاهرة مازالت تحتاج إلى الكثير من الإيضاحات إلا أنه يعتقد بأن هذه الظاهرة يمكن أن يكون لها خلفية وراثية نتيجة الفعل التنافسي بين الحمات الغازية للخلية (ظاهرة التاشيب) أو أن الخمج بالحمية الأولى (Primary Infection) يؤدي إلى حدوث أضرار طفيفة في الخلية تسمح للحمية الثانية (Secondary Infection) بالتكاثر وإظهار خواصها المرضية بشكل أفضل . من العوامل المحتملة أيضاً لحدوث هذه الظاهرة حدوث تثبيط لإنتاج الأنترفيرون عن طريق ما يدعى المنبه المتواجد عند أحد هذه الحمات الغازية والذي يفقد في النهاية إلى حدوث ظاهرة التآزر .

هذه الظاهرة لم تشاهد فقط عند حمات من نفس النوع ، وإنما أيضاً بين حمات تنتمي إلى مجاميع حموية مختلفة ، حيث لوحظ على سبيل المثال تنشيط للخمج الكامن (Latent Infection) بالحمات الربوية عند الكلاب بعد حقنها بحمة الفزلة الوافدة والذي أدى إلى ظهور أعراض التهاب الرئة والقصبات (Bronchopneumonia) .

الفصل الثالث والعشرين

طرق انتقال الحمات والأخماج الحموية

Virus Transmission and Infections

لقد أصبح معروفاً في وقتنا الراهن الطرق التي تستخدمها الحمات من أجل انتقالها بين قطعان الحيوانات ، حيث يمكن التمييز بين نوعين من طرق الانتقال :

- طرق الانتقال المباشرة .

- طرق الانتقال غير المباشرة .

أ- طرق الانتقال المباشر : وتتضمن :

١- الجهاز التنفسي : هنا تدخل الحمات إلى داخل الجسم عن طريق الهواء أو الرذاذ أو الغبار المحمل بالحمات أو عن طريق التماس المباشر بين الحيوانات السليمة والمريضة ، حيث تلاحظ هذه الطريقة من الانتقال عند الحمات الأنفية ، حمات النزلة الوافدة ، الحمات الغدية ، الحمات التاجية ، حمات الجدري .

٢- الجهاز الهضمي : حيث تصل الحمات بهذه الطريقة إلى داخل العضوية عن طريق تناول الأعلاف ومياه الشرب الملوثة بالحمات أو عن طريق تناول حليب الأمهات المصابة ، كما هو الحال عند دخول الحمات المعوية ، حمات روتا .

٣- الجلد والأغشية المخاطية المتهتكة : هنا تنفذ الحمات إلى داخل العضوية عبر جروح الجلد والأغشية المخاطية تحت الجلدية المتهتكة والتي تنتج عن عمليات الحقن أو العض ، مثل حمات مرض الكلب ، الحمات الحلثية البسيطة .

٤- الجهاز التناسلي : حيث تدخل الحمات إلى الجسم بشكل رئيسي عن طريق عملية الجماع أو عمليات التلقيح الصناعي أو عمليات نقل الأجنة ، كما هو

الحال عند الإصابة بالشكل التناسلي لحمة مرض IBR/IPV ، حمه مرض مائيدي - فيسنا .

٥- المشيمة : هنا تنتقل الحمات داخل الرحم من الأم المصابة إلى الجنين وذلك في مراحل الحمل المختلفة ، مثل حمه مرض اللسان الأزرق ، حمه مرض الإسهال الحموي / المرض المخاطي ، حمه مرض بوردر .

٦- البيض : وتشاهد هذه الطريقة من الانتقال عند الطيور ، وتتجلى بانتقال الحمه من الأم المصابة إلى الأجنة داخل البيضة ، مثل انتقال حمه مرض ليكوزيس الطيور وحمة مرض الجيمورو .

ب- طرق الانتقال غير المباشرة : وتتم من خلال :

١- النواقل غير الحية : ويقصد بها جميع الأشياء التي يمكن أن تتلوث بمفرزات الحيوان المصاب بالحمه والتي تشمل على سبيل المثال أرضية الحظائر ، المعالف، المشارب ، الأعلاف ، المياه القذرة ، وسائل النقل ، المسالخ ومراكز الحلابه ، مخلفات المسالخ ، المواد الغذائية (منتجات اللحم والبيض والحليب) . هنا يجب التنويه إلى أن انتقال الحمات بهذه الطريقة يرتبط بالعديد من العوامل مثل درجة تركيز الحمه ، فوعة الحمه ، مدى تمسك الحمه ومقاومتها للظروف البيئية الخارجية .

٢- النواقل الحية : تساهم مفصليات الأرجل مساهمة فعالة في نقل الحمات ، وإن كانت هناك اختلافات في مدى أهمية النقل هذا ، فالبراغيث والقمل والبعث تساهم في نقل الحمات من حيوان لآخر على نطاق ضيق بينما يقوم البعوض على سبيل المثال في نقل الحمات من قطيع لآخر ولمسافات بعيدة ، وكذلك تساهم أسراب الطيور مساهمة كبيرة في نقل الحمات سواء أكانت مصابة بالحمه أم حاملة لها فقط كما تؤدي القوارض أيضاً (فئران ، جردان ..) دوراً هاماً في انتقال الحمات بين القطعان . هذا ويمكن التمييز هنا بين نوعين من الانتقال :

١- **الانتقال الميكانيكي** : هنا تلتصق الحمات على جسم الناقل وأرجله (دون حدوث تكاثر داخل جسم الناقل) وذلك أثناء وقوف الناقل على الروث أو الإفرازات الملوثة بالحمّة ، يتميز هذا النوع من الانتقال بأنه يخضع للصدفة ، كما أن محافظة الحمّة على حيويتها وخماجتها تعد قصيرة ، حيث تؤدي هنا مقاومة الحمّة للظروف البيئية الخارجة دوراً مهماً .

٢- **الانتقال البيولوجي (الحيوي)** : في هذا النوع من الانتقال تبقى الحمّة داخل الجسم أي داخل جسم الناقل لفترة طويلة دون أن تسبب للناقل أية أضرار تذكر ، في جسم هذا الناقل (الخلايا المعوية) تتكاثر الحمات لتوجد في النهاية في الغدد اللعابية للناقل والذي يساهم في نقل الحمّة وإدخالها إلى جسم الحيوان عن طريق إصابات الجلد أو عن طريق عمليات امتصاص الدم .

٣- **الانتقال علاجي المنشأ** : يشكل الانتقال علاجي المنشأ شكلاً خاصاً من أشكال الانتقال غير المباشرة ، فلقد ثبت بأن الأشخاص القائمين على تربية ورعاية الحيوان (أطباء بيطريين ، عمال ..) يمكن أن يساهموا خلال عملهم وبشكل غير مباشر في نقل الحمات من حيوان لآخر ومن قطيع لآخر ، إضافة إلى ذلك فإن استخدام اللقاحات والأمصال وعمليات نقل الدم والعمليات الجراحية وعمليات التلقيح الجماعية ، وعمليات المكافحة الحيوية الضارة غير القائمة على أسس صحية سليمة تساهم جميعها وبشكل غير مباشر في نقل الحمات وتسهل انتشارها بين القطعان .

انطلاقاً من طرق الانتقال السابقة يمكن تمييز الأنماط التالية من الأحماج الحموية:

١- **خمج الجهاز التنفسي** : ويحدث نتيجة دخول الحمات إلى هذا الجهاز مع الغبار الملوث أو مع رذاذ العطس والسعال ، ويلاحظ هذا النوع من الخمج عند الإصابة بحمات النزلة الوافدة ، الحمات نظيرة المخاطية ، الحمات الغدية، الحمّة المخلوية التنفسية ، الحمات الأنفية ، الحمات التاجية وكذلك عند الإصابة بالحمات التي يتم طرحها عن طريق المفرزات البلعومية والأنفية مثل حمّة الحصبة ، حمات الجدري والحمات المعوية .

٢- **خمج الجهاز الهضمي** : ويحدث هذا الخمج عند دخول الغبار الملوث بالحمّة إلى التجويف الفموي أو عند تناول الأعلاف والمياه الملوثة بالحمّة ، كما تساهم الأيدي الملوثة في حدوث مثل هذا الخمج والذي يلاحظ بشكل خاص عند الإصابة بالحمّات المعوية وحمّات روتا وحمّات الرملية .

٣- **خمج الجلد** : ويحدث نتيجة الاحتكاك المباشر مع الجلد والأغشية المخاطية المصابة ، ويلاحظ تمركز الإصابة في الجلد كما هو الحال عند الإصابة بحمّات الجدري ، حمّات الأورام الحلمية ، الحمّات الحلتية ، حمّة مرض الحمى القلاعية ، حمّة مرض التهاب الفم الحويصلي .

٤- **خمج الأعصاب** : ويحدث نتيجة تأثير الحمّات على الخلايا العصبية بعد انتقالها عن طريق الأعصاب كما هو الحال عند الإصابة بحمّة مرض الكلب وحمّة مرض الكلب الكاذب .

٥- **خمج الجهاز التناسلي** : يحدث بشكل رئيسي نتيجة دخول الحمّة إلى العضوية أثناء عملية الجماع كما هو الحال عند الإصابة بحمّة مرض التهاب الفرج والمهبل البثري الخمجي IPV .

إضافة إلى الأنماط السابقة من الأخمّاج الحموية فإنه يمكن التمييز بين أنماط أخرى من الخمج وذلك انطلاقاً من فوعة الحمّة وردود الفعل المناعية للعضوية وقدرة الحمّة على الانتشار في العضوية بعد حدوث الخمج حيث نميز هنا الأشكال التالية من الخمج :

١- **الأخمّاج الحموية دون السريرية** : وتتجلى بحدوث خمج غير مترافق مع ظهور أعراض سريرية مرضية حيث تتمكن العضوية غالباً في هذا النوع من الخمج من القضاء على الحمّة مكونة مناعة مؤقتة أو حتى دائمة مع الإشارة إلى أن مثل هذا الخمج دون السريري يمكن أن يتحول إلى خمج ظاهر وذلك عند تعرض الكائن الحي المصاب لعوامل معينة تؤثر سلباً على ردود فعله المناعية .

٢- الأخماج الحموية الدائمة : يتجلى هذا الخمج أيضاً بعدم ظهور أعراض سريرية مرضية تشير إليه ، لكن هنا وعلى خلاف الخمج السابق يحدث نوع من التوازن بين الحمة والثوي والذي يسمح بدوام بقاء الحمة لفترة طويلة قد تدوم عدة سنوات ، إن اختلال هذا التوازن بين الحمة - الثوي يمكن أن يحدث في أي وقت مؤدياً في النتيجة إلى حدوث المرض ، ويشاهد هذا النوع من الخمج بشكل خاص عند الحمات الحلتية والغدية

٣- الأخماج الحموية البطيئة : يتميز هذا الخمج بطول فترة الحضانة التي تحتاجها الحمة التي غالباً ما تكون ضعيفة من أجل إحداث المرض والتي غالباً ما تنتهي بنفوق الحيوان ، ويلاحظ هذا النوع من الأخماج عند الإصابة بالبريونات (مرض سكريبي ، مرض البقرة المجنونة ..) . وعند الإصابة بحمة مرض بورنا وحمة مرض مائدي - فيسنا .

٤- أخماج التحمل الحموي : وهي عبارة عن خمج يتجلى بتكاثر الحمة في العضوية دون أية عوائق ودون أن يؤدي تكاثر الحمة إلى قيام الثوي بتكوين رد فعل مناعي ، يحدث هذا الخمج على الغالب أثناء فترة الحمل أو بعد الولادة مباشرة ويلاحظ بشكل خاص عند الإصابة بحمة مرض الإسهال الحموي / المرض المخاطي .

٥- الأخماج الحموية الكامنة : يلاحظ هذا النوع من الخمج بشكل خاص عند الحمات الحلتية والحمات الخفية حيث تكمن الحمات هذه داخل خلايا معينة تقيها من التأثير بعوامل المناعة الخلوية والخلوية ، هذا النوع من الخمج ذو أهمية وبئية كبيرة ، كون الحيوانات المصابة تشكل خازناً ومصدراً دائماً للخمج .

٦- الأخماج الحموية الموضعية : يتميز هذا النوع من الخمج بتكاثر الحمة في منطقة الدخول وانتشارها إلى الأعضاء المجاورة القريبة كما هو الحال عند خمج الأغشية المخاطية التنفسية بالحمات الأنفية ، الحمات الغدية ، الحمات نظيرة المخاطية ، الحمة المخلوية التنفسية ، الحمات التاجية .

٧- الأحماج الحموية المتعممة : في هذا النوع من الخمج تنتشر الحممة في شتى النهايات العصبية لتصل في النهاية إلى مكان تكاثرها المفضل ، يلاحظ هذا النوع من الخمج مثلاً عند الإصابة بحمة الحصبة ، حمة التهاب الكبد .

الباب الرابع
علم الفطور العام
General Mycology

الدكتور إبراهيم الرفاعي



الفصل الرابع والعشرين الخواص العامة للفطور

مقدمة عامة :

الفطور كائنات نباتية مجهرية غير قادرة على عملية التمثيل الضوئي لفقدانها مادة اليخضور ، ولا تستطيع تأمين موادها الغذائية من الفحم والنتروجين التي تحفظ بقاءها وتضمن استمرارها ، لذلك اعتبرت من الكائنات الحية غيرية التغذية Heterotrophs ولكي تؤمن موادها الغذائية الضرورية لحياتها وكل ما يلزمها ويضمن استمرارها وبقائها ، لابد لها من التواجد على البقايا النباتية والحيوانية المتفسخة لتقوم بعملية تفكيكها وتحليلها إلى مركباتها الأولية وبذلك تؤمن موادها الغذائية الضرورية لها وتسمى بالفطور الرمية Saprophytes ، وتؤمن بذلك خصوبة التربة أيضاً ، وما يلزم النبات الحي من مواد غذائية .

أو أن تتواجد على الكائنات الحية الحيوانية أو البشرية وتدعى بالفطور الطفيلية ، وهذه الأخيرة قد تكون مخيرة التطفل تتواجد بحالة عاطلة داخل الجسم الحي دون أن تؤذي كالكائنات مثل المبيضات Candida أو المكورات الخفية Cryptococcus وتتحول إلى فطور مرضية حقيقية إذا ما اشتدت فوعتها وتغيرت الحالة الفيزيولوجية أو المرضية للثوي .

أوقد تكون إجبارية التطفل مثل الفطور الجلدية Dermatophytes . التي تؤدي إلى حالات مرضية سيئة تطول فترة معالجتها .

ومع تقدم الزمن فقد استفاد الإنسان من الفطور واستخدمها في تحضير الكثير من المنتجات الغذائية كالخبز والكثير من المعجنات وأنماط الجبن وتخمر حمض الليمون ، والأهم من ذلك إنتاج المضادات الحيوية لمعالجة الفطور مثل المضاد الحيوي Griseofulvin المستخلص من Penicillium كما استخرج الباحثون هرمونات نمو النبات ، واستخدموا فطر Neurospora لدراسة القوانين الوراثية .

أهمية الفطور :

تنتشر البوغات الفطرية في جميع أنحاء العالم وتشغل كل أصقاع الأرض، لأن هذه البوغات تتواجد في التربة والماء والهواء ، وأوضحت الدراسات أن الأنماط الفطرية تزيد حالياً عن ١٠٠,٠٠٠ نوع وتزداد يوماً بعد يوم ، وأن حوالي ١٠٠ نوع منها ممرض للإنسان والحيوان والطيور .
وأوضحت إحصائيات منظمة الفاو العالمية أن الفطور توجد في أكثر من ١٨٠/ بلداً في العالم القديم والحديث ، ويكفي أن نفحص غراماً واحداً من التربة لنجد فيه أكثر من ١٠٠٠,٠٠٠ بوغة فطرية وتسبب الكثير من الأمراض الفطرية .

كما أن عوامل كثيرة تساعد في انتشار الأمراض الفطرية كالحرارة والرطوبة ، والفقر والجوع . فما زالت أعداد كبيرة من طلاب المدارس في شمال أفريقيا وزائير مصابة بفطور الرأس وأعداد كبيرة من طلاب المدارس في الصومال وأثيوبيا مصابة بفطور مختلفة .

كما تنتشر الإصابة بكثرة بالبوغاء الكلبية *M. Canis* بين الأطفال في أوروبا نتيجة لتربية الكلاب في المنازل بين أفراد الأسرة .

وتنتشر بعض المسببات الفطرية في بلد ما أكثر من بلد آخر ، ففي ألمانيا تنتشر الإصابة أكثر بالفطر الذقني *T. mentagrophytes* بينما تنتشر الإصابة في بولندا بالفطر الثأولي *T. verrucosum* وكلاهما يتطفل على الماشية ويسبب خسائر اقتصادية فادحة لأن الإصابة :

- تؤخر من فترة الحيوان لأنها تستغرق فترة طويلة في العلاج .
- تخفض من قيمة الجلد الاقتصادية (يمنع بيع الجلود المصابة بالفطور الجلدية للصناعة الجلدية) .
- تخفض من إنتاج الحليب عند البقر الحلوب .
- تسيء إلى نوعية اللحم غالباً .

- يعتقد الكثير من الباحثين أن الإصابة الفطرية تخفض من وزن الحيوان بنسبة ٣٠% .

كما تلعب الفطور دوراً امراضياً على الدوام فكما هو في الحظائر نجده في المخابر فمن الممكن أن تنتقل البوغات الفطرية من الأدوات الجراحية أو المخبرية أو عدسات المجهر أو أجزاء المجهر أو أدوات المخبر إلى المخبريين لذلك يجب تطبيق كل قواعد التطهير والتعقيم في المخابر والمصحات الطبية ، كما يجب أن لا ننسى تطبيق الإرشادات الصحية في الحظائر وأماكن رعاية الحيوان للحيلولة دون نقل العدوى بين الحيوان والإنسان .

موقع الفطور من المملكة النباتية :

تنتمي الفطور إلى قبيلة النباتات الدنيا Thallophyta المشريات وهذه المشريات غير حاوية على جذر أو ساق أو أوراق والتي تضم كلاً من الطحالب Algae الحاوية على اليخضور والفطريات Fungi غير حاوية على اليخضور . والفطريات تنتمي إليها المتقسمات Shizomycetes والخمائر غير كاملة Fungi imperfecti والفطريات Fungi perfecti .

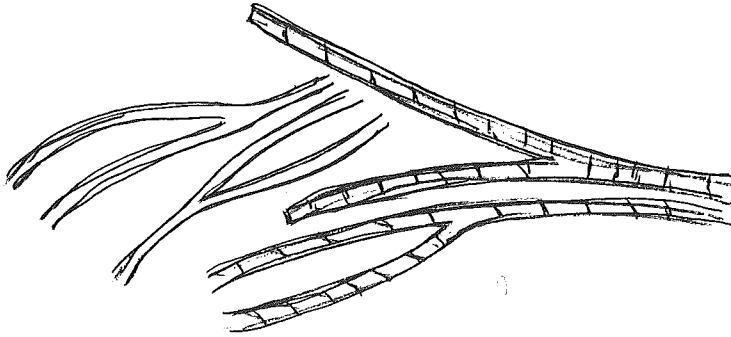
وشكل الفطور خيطي يبدأ من البوغة (Spore) تنتشر في الظروف المناسبة ، وتشكل استطالة هيولية تمتد باستمرار لتشكل خيطاً دقيقاً قطره (١-٦) ميكرون يحوي الهيولى التي تمتد معه ، وعدة نويات مبعثرة فيها .

وعند فحص الخيط الفطري مجهرياً نجده دون حواجز Septum ويسمى هذا الخيط بالخيط الفطري المستمر يتكون من خلايا طويلة متعددة النوى وتدعى Coenocytic hyphae كما في الأشنيات Lichens والفطور العفنية Rhizopus-mucorales .

أو يكون الخيط الفطري مقسماً إلى سلسلة من الخلايا المستقلة وحيدة النواة بجواجز عرضانية تدعى Septa حاوية على ثقب مجهرية تسمح للسيتوبلازما بالمرور من خلية لخلية وبالتالي بنمو الخيط وازدياد طوله وينمو من

الخيوط خيوط صغيرة وتتشابك مع بعضها البعض مشكلةً نسيجاً خيطياً يدعى
بالأفطورة Mycelium .

تقسم الأفطورة فيما بعد إلى قسمين باطني يمتد داخل الوسط الغذائي
ليؤمن المواد الغذائية للفطر ويسمى بالأفطورة المغذية وقد ينشأ لهذا القسم ما يشبه
الجزور ليزيد من تثبيت الفطر في الوسط الغذائي وليؤمن المزيد من امتصاص
الحلول المواد الغذائية . بواسطة الحلول ، وقسم يبقى على سطح المنبت الغذائي
ويسمى بالأفطورة الحيوانية وتحتوي أعضاء التكاثر والأبواغ ووظيفتها التكاثر
وحفظ النوع. انظر الشكل (٦٣) .



س - (٦٣) : خيوط فطرية مقسمة - خيوط فطرية غير مقسمة .



شكل (٦٤) : صورة مجهرية لشبكة فطرية .

تصنيف الفطور Taxonom :

تقع الفطور ضمن ست صفوف .

١- الفطور المخاطية Myxomycetes :

هذه مجموعة كبيرة من الفطور التي يشك في انتمائها إلى الفطور الحقيقية تشكل علاقة مع بعضها وليس لها علاقة مع الفطور الأخرى ولا تتكاثر عن طريق الجنس وإنما عن طريق التبوغ أو البلاسموديوم كجهاز إعاشي تعيش رمية على بقايا النباتات في التربة وغير معروف أي منها كعامل مرضي للنبات أو الحيوان .

٢- الفطور البدائية Archimycetes :

عبارة عن مشريات بدائية مشيجتها غير متطورة قليلة النمو تتواجد في التربة والماء تتطفل على معظم النباتات لكنها غير ممرضة للحيوان .

٣- الفطور الأنبوبية Phycomycetes :

فطريات تكون مشريات بدائية خيطية طويلة مستمرة لأنها غير مقسمة كثيرة النوى ، تتكاثر جنسياً ولا جنسياً عن طريق التبوغ وتضم :

أ- الفطور البيضية Oomycetes :

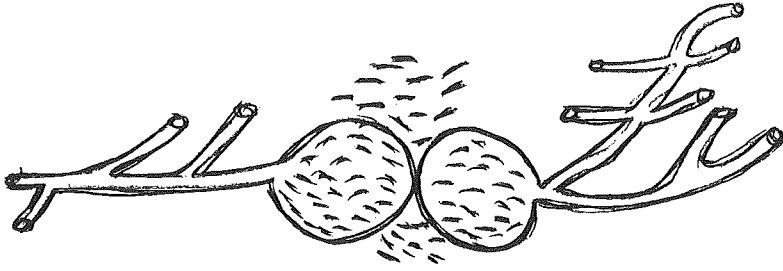
تتواجد في التربة والمياه وتتطفل على النبات أو الحيوان فقط دون أن تتطفل على الإنسان ، تتكاثر جنسياً بتكوين بوغة بيضية ملقحة لذا سميت بالفطور البيضية .

ولا تتكاثر عن طريق الجنس وذلك بتكوين أبواغ سباحة وتعيش هذه الفطريا بالتربة والماء ولا سيما على بقايا الأسماك وتسبب تعفن الأطراف المتواجدة عليها .

ب- الفطور الازدواجية Zygomycetes :

أفراد هذه الفطريات تكون مشيجة واضحة كاملة النمو تتكاثر جنسياً بتكوين بوغة ازدواجية Zygo spore ولهذا سميت فطور ازدواجية وتضم :

الفطور العفنة **Mucorales** : تكون مشيجة فطرية واضحة تعيش رمية أو طفيلية وتضم الفطور الممرضة للإنسان والحيوان (الشكل ٦٥) .



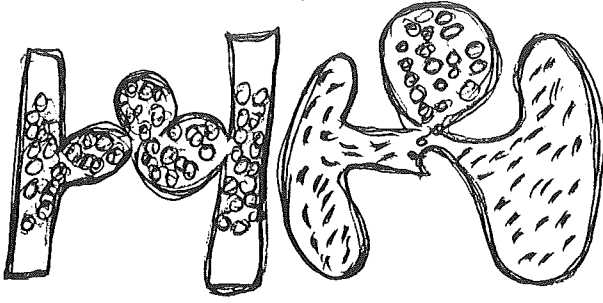
شكل (٦٥) : بوغة ازواجية ناضجة لفطر **Mucorales** .

قاتلة الحشرات **Entomophorales** :

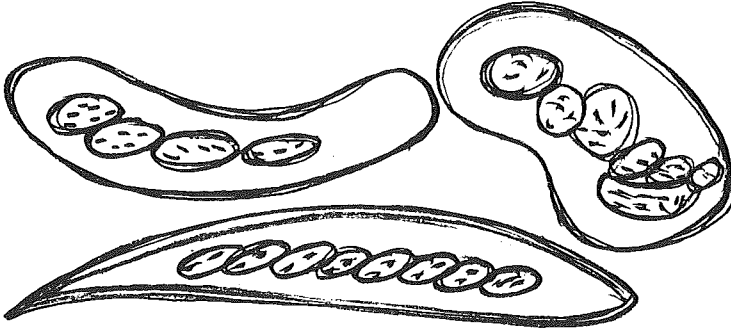
فطور تتطفل على الحشرات بشكل عام وأحياناً توجد بشكل رمي في أمعاء مفصليات الأرجل ويرقات الحشرات وبقايا الزواحف والضفادع والسحالي .

٤ - الفطور الزقية **Ascomycetes** :

تتميز بتكوين مشيجة فطرية واضحة مقسمة بحواجز عديدة بين خلاياها تتكاثر جنسياً ولاجنسياً ، ويتم تكوين الأبواغ في التكاثر الجنسي داخل زق Ascus لذا سميت بالأبواغ الزقية (Asco spores) ويكون عادة عددها ثمانية . أما التكاثر اللاجنسي فيتم عن طريق الأبواغ الكونيدية ومن أمثلة الفطور الزقية الفطر الرشاشي الأسود **Aspergillus fumigatus** فطر البنسليوم **Penicillium** والمبيضات البيض **Candida** .



شكل (٦٦) : بوغة اذواجية لفطر قاتل الحشرات Entomophthora بعد اتحاد الخيطين يتم تشكيل بوغة على شكل برعم ناتئ .

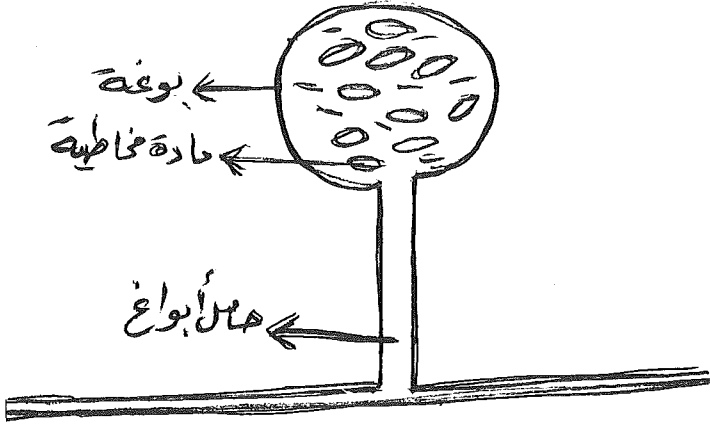


شكل (٦٧) : يبين نماذج مختلفة من الزقاق Ascii تحوي ٨ أبواغ زقية .

٥- الفطور الدعامية Basidio mycetes :

تشبه الفطور الزقية لكونها مشيخة من كثيرات الخلايا وتتكاثر جنسياً ولا جنسياً عن طريق الأبواغ التي تستند إلى دعامات عند نضجها تتحرر وتتفصل

عن الخلية الأم ومعظمها فطور رمية تعيش على بقايا أوراق الشجر والأعشاب والخشب وروث الحيوانات أو تكون بشكل طفيلي على النباتات الحية ، كما هو الحال عند التطفل بفطر الصدا الجاف للخشب أو فطر صدا القمح .



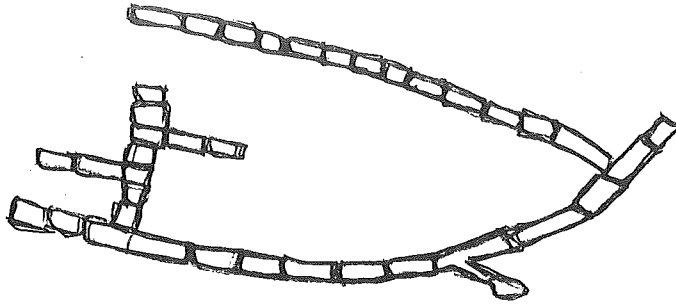
شكل (٦٨) : التكاثر اللاجنسي في الفطور الدعامية .

٦- الفطور الناقصة "Fungi imperfecti" Adelomycets :

تتكاثر لاجنسياً عن طريق الأبواغ الكونيدية Conidia وتتسبب إلى الفطور الراقية وينتسب إليها كل الفطور التي تتكاثر عن طريق الأبواغ مثل Aspergillus و Penicillium وكذلك الفطور المرضية الأخرى التي تشكل أشكالاً خميرية كاذبة مثل Cryptococcus و Candida و Geotrichum الممرضة للإنسان .

٧- الفطور الشعية Actinomycetes :

خلايا نباتية تشكل خيوط طويلة متفرعة تشبه خيوط الأفطورة إلا أنها لا تنتمي إلى الفطور لأنها جراثيم حقيقية قابلة للزرع على الأغار الدموي وفي وسط لاهوائي مجبر ودرجة حرارة ٣٧م كما أنها قابلة لصبغة غرام وللمعالجة بالبندسولين ، لذلك يعتبرها البعض صلة وصل بين الجراثيم والفطور .

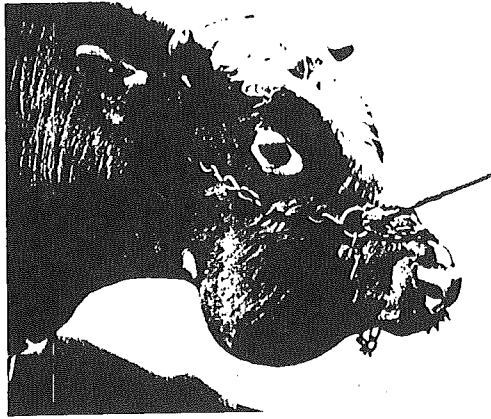


شكل (٦٩) : أعضاء التكاثر اللاجنسي عند فطر الشعريات الأرضية (فطور ناقصة) *Geotrichum* .

. وينتمي إليها المتفطرات *Mycobacterium*

. والفطور الشعاعية *Actinomycestes*

. والفطور العقدية *Streptomycetes*



شكل (٧٠) : يبين الإصابة بالفطور الشعية *Actinomycetales* .

ملاحظة : كل الفطور تنمو على وسط سابورود Sabauroud ما عدا الفطور
الشعبية .

تكاثر الفطور :

باعتبار أن الأفطورة تتألف من قسمين :

قسم يدعى بالأفطورة المغذية وظيفتها تأمين الغذاء بواسطة الحلول من
الوسط الذي تنمو فيه وقسم يدعى بالأفطورة الهوائية والتي تنتشر على سطح
المنابت حاوية على الأبواغ وظيفتها القيام بعملية التكاثر وتشكيل الأبواغ وكما
قدمنا فإن الفطور تتكاثر جنسياً ولاجنسياً .

التكاثر الجنسي :

وظائفه الحفاظ على النوع وزيادة قوته ويتم بتشكيل خلايا كأعراس
جنسية متشابهة شكلاً فيما بينها تقترب من بعضها ثم تلتصق وتلتحم مع بعضها
في نواة واحدة وتشكل بوغة مملحة تدعى Zygospor كما هو الحال في الفطور
الأنبوبية Phycomycetes أن الأبواغ تتشكل داخل في زق كما في الفطور
الزقية حيث يتشكل داخل الزق Ascomycetes حيث يتشكل داخل الزق ثمانية
أبواغ Ascospores تندمج في أربعة مع بعضها البعض لتعطي البوغ الملقح
Zygospor وتدعى هذه الفطور بالفطور التامة Fungiperfecti ومن الفطور
الزقية الفطر الرشاشي Aspergillus والفطر المكنسي Penicillium والمبيضات
Conidida albicans البيض .

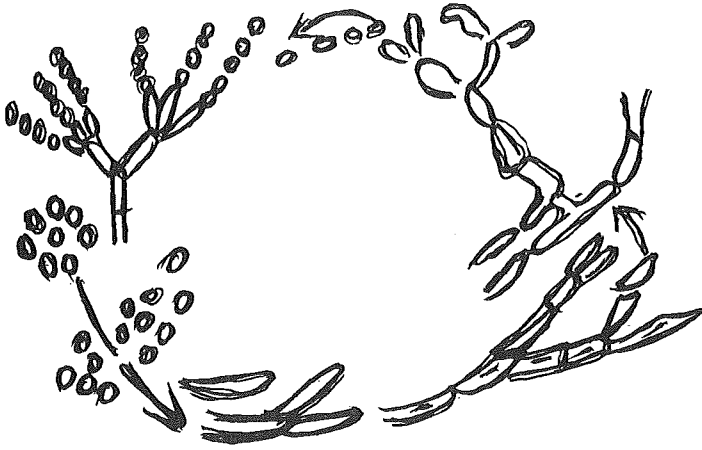
التكاثر اللاجنسي :

تدعى الفطور التي تتكاثر لاجنسياً بالفطور غير كاملة
Fungi imperfecti حيث تتشكل الأبواغ على طول الخيط الفطري وتدعى
بالأبواغ الخيطية Thallospores أو تتشكل في نهاية الخيط الفطري فتدعى
بالأبواغ الغبيرية Conidio spores .

أ- الأبواغ الخيطية *Thallo spores* : تتشكل داخل وعلى طول الخيط
الفطري ونميز منها :

١- الأبواغ المفصليّة *Arthrospores* :

تظهر الأبواغ المفصليّة في الخيط الفطري بشكل سلسلة من الخلايا
المكعبة سميكة الجدار متصلة مع بعضها البعض وكأنها عقداً أو سبحة كما هو
الحال في الفطور الشعريّة الجازة *T. tonsurarans* والمبوغة الشعريّة
Sporotrichose انظر الشكل (٧١) .



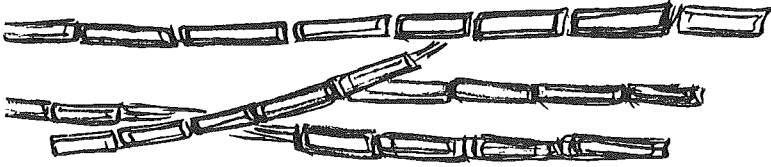
شكل (٧١) : يبين التكاثر اللاجنسي عند الفطور بطريقة الأبواغ .

٢- الأبواغ المتشجرة *Chlamydosporos* :

تظهر الأبواغ القطرية من تجمع هيولى الخيط الفطري على مسير الخيط
فطري في البداية والوسط والنهاية من الخيط الفطري مع ازدياد وازدواج سماكة
جدار البوغ لحفظ النوع ومقاومة الظروف المحيطية القاسية ، كما في الفطور
الشعريّة الشونلاينية *T. schoenbini* والمبيضات البيض *Candida albicans*
والنوسجات المغمّدة *Histoplasma* والعفن *Mucor* والفطر التألوي
T. verrucosum انظر الشكل (٧٢) .

٣- الأبواغ البرعمية *Blasto spores* :

تظهر الأبواغ في بداية أو وسط أو نهاية الخيط الفطري بشكل نتوء نهائي أو جانبي وقد يتصل هذا النتوء بالخيط بخيط قصير منذب أو بقاعدة عريضة لاطئة ، وقد ينشأ على النتوء الأولي نتوء ثانوي أو ثالثي أو رابع وعدد لا نهائي من الأبواغ البرعمية والتي قد تمتد بشكل سلسلة من الأبواغ البرعمية المسماة بالخيوط الكاذبة وقد يفصل النتوء أو البرعم عن الخيط الأصلي مشكلاً خيطاً جديداً مشابهاً للخيط الأم كما في المبيضات *Candida* والمكورات الخفية *Cryptococcus* انظر الشكل (٧٣) .



أبواغ ففصلية

شكل (٧٢) : يبين الأبواغ المفصلية *Arthrospores* .

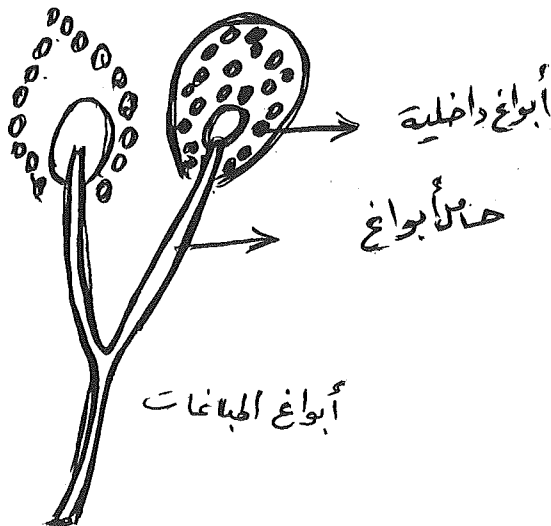


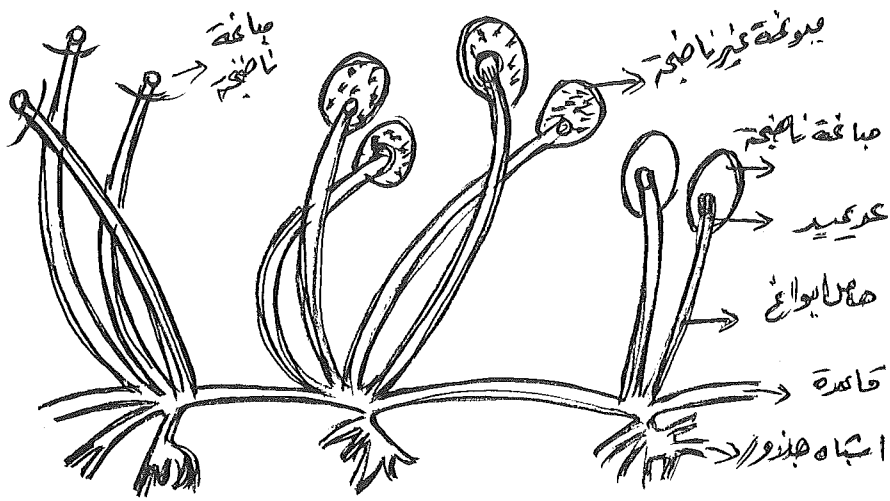
شكل (٧٣) : يبين الأبواغ المنتشرة Chlamydo spores .

٤- أبواغ المباغات *Sporangiospores* :

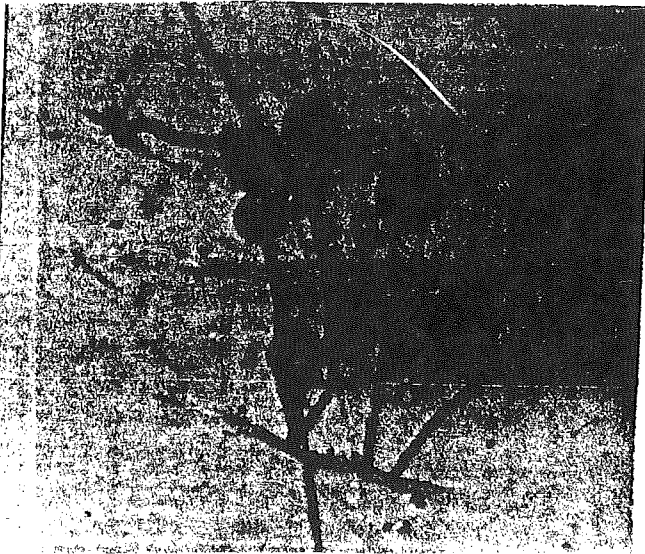
تظهر الأبواغ Spores في الفحص المجهرى ضمن كيس المباغة (Sporangium) كما في العفن Mucor والجذريات Rhizopus انظر الشكل

(٧٤) .



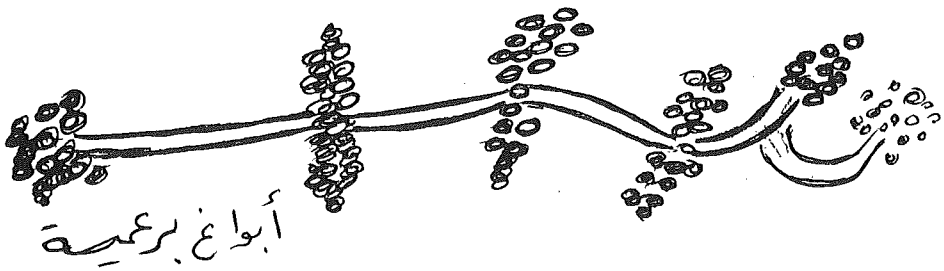


شكل (٧٤) : الجذريات Rhizopus .





شكل (٧٥) أبواغ المباغات Sporangiospores .



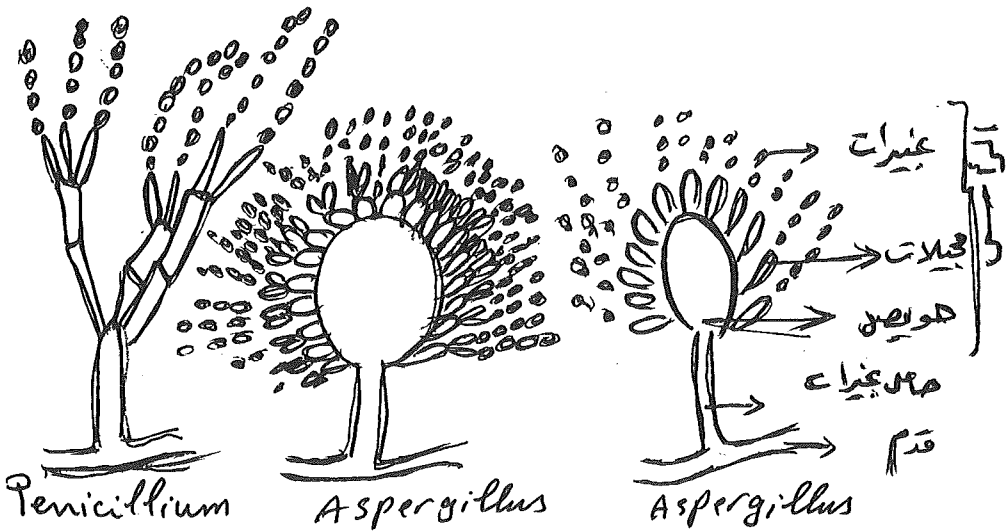
شكل (٧٦) : بين الأبراغ المفصولة Arthrospores .

ب- الأبواغ الغبيرية *Conidio spores* :

تنشأ الأبواغ في نهاية الخيط الفطري أو على جانبه وتسمى الخيوط الفطرية هذه بحامل الأبواغ الانتهازية (المغبر) *Conidio spores* . وتختلف هذه الأبواغ فيما بينها شكلاً وحجماً وعدداً ونمیز منها :

١- الأبواغ الغبيرية الصغيرة *Micoroconidia* :

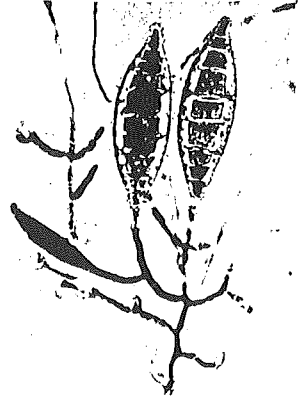
تدعى هذه الأبواغ بالأبواغ الغبارية لصغر حجمها الذي لا يتجاوز عدة ميكرونات ، تنشأ هذه الأبواغ من خلية تدعى المجيل *Phialid* وتكون هذه الأبواغ صغيرة جداً ولها شكل بيضاوي أو كروي وحررة الحركة ، وقد تأخذ شكل العنقود كما في فطر البويغاء *Pityro sporum* أو بشكل عقدي *Scopulariopsis* أو بشكل مكنسي حيث تجتمع المجيلات بجانب بعضها البعض بشكل يشابه المكنسة كما في فطر *Penicillium* أو أن المجيلات تنتفخ وتشكل حويصلات عليها الغبيرات بشكل رشاشي كما في نظر *Aspergillus* الرشاشي انظر الشكل (٧٧)



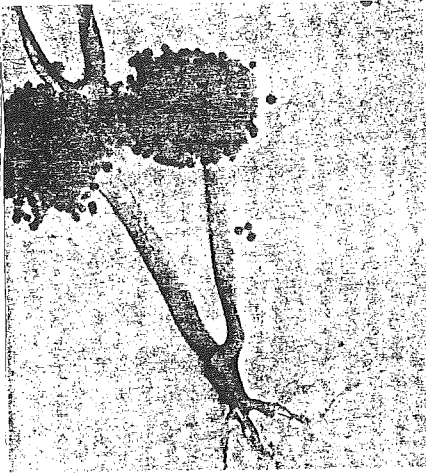
شكل (٧٧) .

٢- الأبواغ الفبيرة الكبيرة *Macroconidia* :

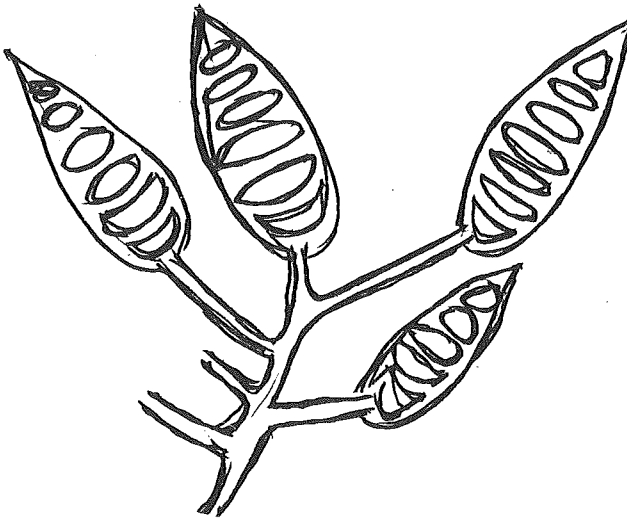
تتميز هذه الأبواغ بشكل كمثري كبير الحجم وذو غلاف سميك تدعى بالمبارز وكل بوغ مقسم داخلياً إلى عدة حجيرات غير معروف وظيفتها بدقة وتعتبر هذه المبارز مميزة لكل نوع من الفطور كما في البويغاء الكلبية *M. canis* أو في البويغاء الخيلية *M. equinum* أو كما في البويغاء الأوبينية وتعتبر هذه البوغات مميزة لكل فطر من الفطور ، لأن شكلها وقياسها علامة مميزة لكل فطر يمكن اعتمادها في التشخيص . انظر الشكل (٧٨)



شكل (٧٨)



شكل (٧٩) : صورة مجهرية لأبواغ *Rhizopus* .



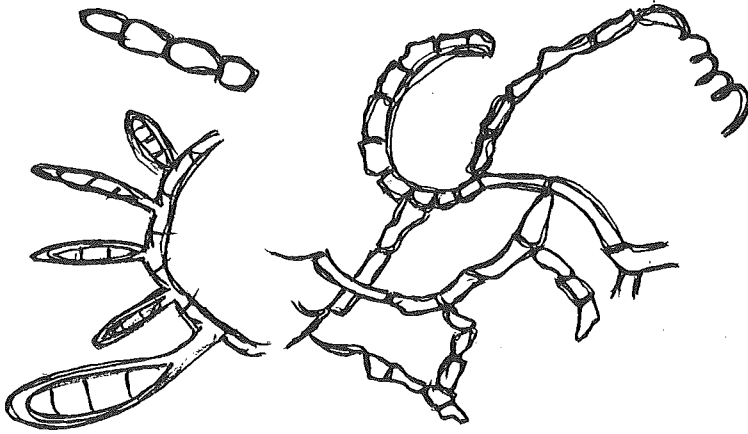
شكل (٨٠) : يبين الأبواغ الكبيرة للبوغاء الكلبية *M. canis* .

أشكال الخيوط الفطرية :

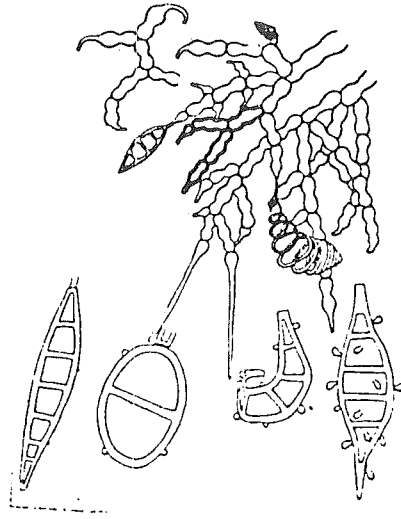
بعد معرفة التكاثر الجنسي واللاجنسي يجب أن نعرف أن للخيوط الفطرية عدة أشكال Plemorphic نميزها مجهرياً ، خيوط فطرية تنمو بشكل حلزوني / محالق / مثل *M. persicolor* أو تنمو بشكل مطثي في أحد أطرافه وضيق في الطرف الآخر كما في *M.audouini* ، أو قد تكون الخيوط الفطرية مشطية الشكل أي أنها ملساء تقريباً من جانب ومسننه من جانب آخر أو تكون بشكل عقدة حيث يلتف أحد فروع الخيوط الفطري على الخيط الأصلي أو خيط فرعي إلى أن يشكل عقيدة صلبة قاسية ، وقد تكون الخيوط بشكل قرن الوعل . وتساعد أشكال الخيوط الفطرية في تمييز نوع الفطر وقد لا نلاحظ أي شكل من الأشكال السابقة للخيوط الفطري عندئذ يكون الخيط الفطري قد بدل شكله ويدعى حينئذ بالخيوط العقيم كما أنه من الصعب في هذه الحالة أن يعود إلى حالته الأصلية الطبيعية .



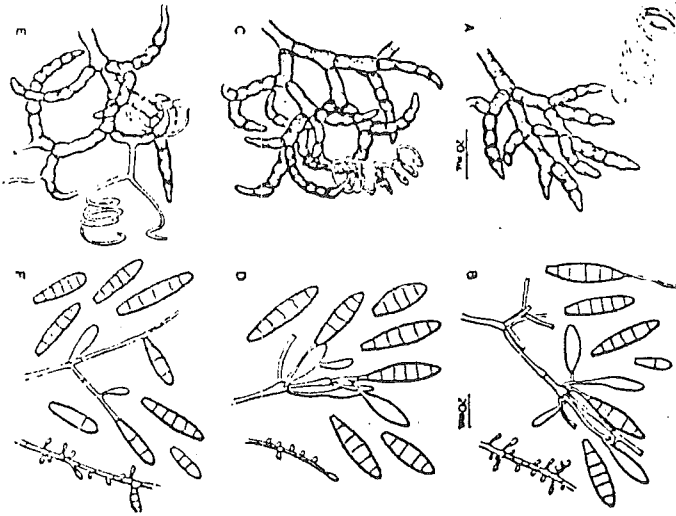
عدوى الفطور الجلدية



شكل (٨١) : يبين الخيوط المفصليّة والأبواغ الغبيرية .



شكل (٨٢) : يبين أعضاء التكاثر اللاجنسي .



شكل (٨٣) : يبين أشكال الخيوط الفطرية والأبواغ الكبيرة لعدة أنماط من الفطور .

بعد الإطلاع على الخلية الفطرية وموقعها في المملكة النباتية ومعرفة تكاثرها الجنسي واللاجنسي وأشكال خيوطها ، لابد من ذكر توزع الخلايا الفطرية الممرضة حسب تطفلها على الجسم ، حيث وزعت في ثلاث مجموعات هي :

١- الفطرات الجلدية Cutaneous myciosis .

٢- الخمائر (فطور شبيهة بالخمائر) The levuroses .

٣- الفطرات العميقة Deep mycoses .

١- الفطرات الجلدية Cutaneous myciosis :

تقسم بدورها إلى ثلاث أجناس حسب توزيعها على الطبقة المتقرنة من

الجلد وهي :

- جنس فطر البويغاء Microsporum .

- جنس فطر الشعرويات Trichophyton .

- جنس فطر البشري Epidermophyton .

انظر الجدول (٢٣ و ٢٤ و ٢٥) .

جدول (٢٣) : جنس البويغاء Microsporum .

الفطر	مصدر العدوى	الثمدة Kerion	أشعة وود Wood
M. canis	Zoophile*	-	+
M. equinum	Zoophile	-	+
M. nanum	Zoophile	Kerion	±
M. cookei	Geophile	Kerion	-
M. gypseum	Geophile	Kerion	-
M. persicolor	Zoophile	-	-
M. audouini	Antropophile*	-	+

* Zoophile مصدر العدوى حيواني .

* geophile مصدر العدوى التربة .

* Antepophile مصدر العدوى بشري .

جدول (٢٤) : جنس فطر الشعرويات *Trichophyton* .

الفطر	مصدر العدوى	الثمدة Kerion	أشعة وود Wood
Tr. verrucosum	Zoophile	Kerion	-
Tr. equimum	Zoophile	Kerion	-
Tr. Mentagrophytes	Zoophile* Geophile	Kerion	-
Tr. Equinckeanum	Zoophile	-	+
Tr. gallinae	Zoophil	-	-
Tr. Erinacei	Zoophile	Kerion	-
M. violaceum	Antropophile	-	-
Tr. Tonsurans	Antropophile	-	-
Tr. Rubrum	Antropophile	Kerion	-
Tr. soudanens	Antropophile	-	-

جدول (٢٥) : جنس الفطر البشري *Epidermophyton* .

الفطر	مصدر العدوى	الثمدة Kerion	أشعة وود Wood
E. floccosum	Antropophile	-	-

*Antropophile مصدر العدوى بشري .

* Zoophile مصدر العدوى حيواني .

* Geophile مصدر العدوى التربة .

٢- الخمائر *The levuroses* :

الفطور الشبيهة بالخمائر هي :

- المكورات *Cryptococcus* فطور انتهازية تتطفل على الإنسان والحيوان .
- المبيضات *Candida* فطور انتهازية تتطفل على الإنسان والحيوان .
- النخالية المبرقشة *Pityriasis versicolor* تطفلها نادراً على الحيوان .

- فطر *Torulopsis glabrata* يتطفل على الإنسان ونادراً على الحيوان .
- فطر المبوغة الشعرية *Trichosporum cutaneum* يتطفل على الإنسان ونادراً على الحيوان .

٣- الفطور العميقة *Deep mycoses* :

ويطلق عليها اسم الفطور الجهازية *Systemic mycoses* لتطفلها على الأجهزة الداخلية كالرئة والجهاز الهضمي وأحياناً الكبد والطحال وتنتشر غالباً في التراب ، والعدوى بالاستنشاق ، انظر الجدول (٢٦) .

طريقة العدوى	الثوي	الفطر
باستنشاق الأبواغ رئوياً	جسم الإنسان والحيوان	الرشاشيات <i>Aspergillus</i>
باستنشاق الأبواغ رئوياً	جسم الإنسان والحيوان	النوسجات <i>Histoplasma</i>
باستنشاق الأبواغ رئوياً	جسم الإنسان ونادراً الحيوان	الكروانيات <i>Coccidioides</i>
باستنشاق الأبواغ رئوياً	جسم الإنسان ونادراً الحيوان	نظير الكروانيات <i>Para-coccidioides</i>
باستنشاق الأبواغ رئوياً	جسم الإنسان ونادراً الحيوان	الفطار البرعمي <i>Blastomyces</i>
باستنشاق الأبواغ رئوياً والجروح	جسم الإنسان والحيوان	الجدريات- العفن <i>Rhizopus-Mucor</i>

الفصل الخامس والعشرين الخلية الفطرية

مقدمة :

من المعروف أن الخلية الفطرية تتميز بحيوية عالية ونشاط استقلابي جيد وأنها تبقى في المواد المرضية لفترات طويلة صامدة أمام العوامل الفيزيائية والكيميائية المختلفة ، وهذا ما يفسر صعوبة علاجها واستغراقها فترة طويلة في العلاج .

الخلية الفطرية :

يشابه بناء الخلية الفطرية بناء الخلايا في النباتات والحيوانات فالخلية الفطرية لها جدارها ونواتها الحقيقية وجهاز كولجي والعديد من الفجوات والقطرات الدهنية السابحة والمنتشرة في السيتوبلازما بدون نظام ، إلا أن هذا البناء يختلف نوعاً عن الخلايا الأخرى ، فالجدار الخلوي الفطري قاسي مركب من سيللوز آزوتي خاص يشبه كيتين الحشرات وهذه الطبقة الكيتينية مكونة من (N - أستيل غلوكوز أمين) غير حساسة للصادات الحيوية المؤثرة في الجراثيم وتتصف بأنها تفرز خميرة البكتيناز التي تحلل النسيج الجلدية حتى تنفذ الخلايا الفطرية إلى داخل الأنسجة وتحصل على غذائها .

كما يحوي غشاء الخلايا الفطرية على مادة الارغوستيرول ومادة الزيموسيتيرول التي تتأثر بالمضادات الفطرية مثل Amphotericin B أمفوتريسين ب المفيد في علاج الفطور السطحية والعميقة .

وتحوي الخلية الفطرية نواة حقيقية صغيرة جداً يحوي غشائها النووي ثغرة واضحة تتصل مع السيتوبلازما التي تتوزع فيها الريباسات وجهاز كولجي يتكون من صفائح متقاربة لا تلعب دورها الكامل كما في الخلايا الحية الأخرى ، وأكثر ما يميز الخلايا الفطرية وجود فجوات أو حويصلات بين الغلاف الخلوي والغشاء الخلوي لا تعرف وظيفتها بعد .

كما تحوي الخلية الفطرية على بعض السكاكر البسيطة التي تعتبر مصدراً رئيساً للكربون مثل سكر المانيتول وتفقد السكاكر المعقدة وتحوي الخمائر Yeasts على سكر كليكوجين التي تشكل نموذجاً من الخلايا الفطرية المفردة وتتكاثر بالشكل الجنسي نادراً وبالتبرعم اللاجنسي غالباً ، كما تحوي الخلايا الفطرية على نسبة عالية من الماء (٨٥-٩٥%) وعلى كمية من الكربون وتتوقف نسبتها على عمر المستعمرات النامية والظروف البيئية المحيطة .

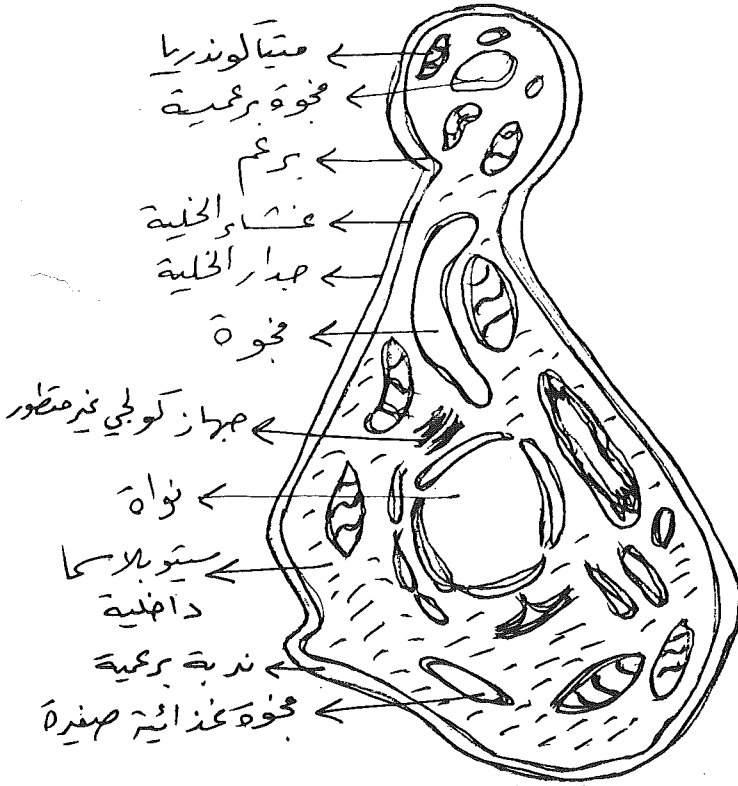
أما الشكل الآخر فهي خلايا العفن Molds التي تنمو بشكل خيطي محجب ومقسم إلى قطع وحيدة النواة وتسمى Septate hyphae وبعضها غير حاوي على هذه الحجب فيظهر بشكل خيط مستمر متعدد النوى ويسمى Coenocytic hyphae هذه الخيوط تنمو وتتداخل مع بعضها وتشكل الأفطورة Mycelium وكل خلية من الخيط المحجب أو كل جزء من الخيط غير المحجب قادراً على أن يفصل عن الخيط الأم وينتشر وينمو ويستطيع إعطي خيطاً طويلاً. ويبين الجدول الفروق بين الخلية الفطرية والخلية الجرثومية .

العدوى من إنسان مصاب أو حيوان مصاب :

تتطفل فطور كثيرة على الإنسان وتنتقل من إنسان مصاب إلى آخر سليم ومن الفطور ما يتطفل على الحيوان وينتقل من حيوان لآخر ومن الحيوان إلى الإنسان ومن الفطور التي تنتقل بين إنسان وآخر فقط نذكر .

الفطور البشرية السبخية Epidermatophyton والشعروية البنفسجية

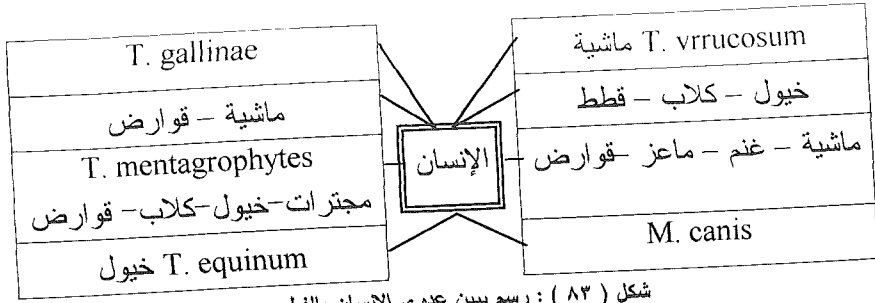
T. violaceum والشعرية السودانية T. soudanense .



شكل (٨٢) : رسم تخطيطي لخلية فطرية متبرعمة كما شوهدت في المجهر الإلكتروني .

الخصائص	الخلية الفطرية	الخلية الجرثومية
١- القليس	حوالي ٤/ ميكرون - خلايا الخمائر - المبيضات	١/ ميكرون مكورات عنقودية ٨/ ميكرون عصيات الحمرة الخبيثة
٢- الجدار الخلوي	N أستيل غروكوز أمين	حمض الموراميك - حمض التيكوتريك
٣- الغشاء الخلوي	يحتوي ستيرولات الأروستيرول - الزيموستيرول	لا يحتوي ستيرولات
٤- النواة	حقيقية النواة	طلائعية النواة
٥- السيتوبلازما	توجد شبكة سيتوبلازمية داخلية - توجد ميتاكوندريية	لا توجد شبكة سيتوبلازمية
٦- الأبواغ	تنوع جنسياً ولا جنسياً التكاثر	تشكل أبواغاً ليس لها دور تكاثري
٧- الاستقلاب	غيرية التغذية تحتاج إلى كربون هوائية - لاهوائية مخيرة	الكربون ليس ضرورياً هوائية - لاهوائية مخيرة
٨- الشكل الثنائي	بعضها ثنائي الشكل	لها شكل واحد
٩- المضادات	لا تتأثر بالبنسلين - سترپتومايسين - كلورال فينيكول - تتراسكلين Amphoericin B, Griseo folven	تتأثر بالمضادات الحيوية البنسلين سترپتومايسين - كلورام فينيكول - تتراسكلين لا تتأثر بهذه المضادات

جدول رقم (٢٧) : بين الفروق بين الخلايا الفطرية والجرثومية .



شكل (٨٣) : رسم يبين عدوى الإنسان بالفطور .

كما أن العدوى ممكن أن تحدث أثناء الولادة من أم مصابة بالمبيضات البيض *C. albicans* ونتيجة تماس الجنين لجدران المهبل المصاب أو تحدث العدوى نتيجة الرضاعة من ثدي مصاب أو على العكس قد تحدث عدوى الثدي من الأطفال المصابة بفطور الفم / السلاق / thrush / كما أن هذه العدوى قد تحدث عن طريق الجماع من ذكر أو أنثى مصابة .

ومن الفطور ما يتطفل على الحيوان وينتقل إلى الإنسان وأكثرها انتشاراً :

البويغاء الكلبية *M. canis* : الذي ينتقل من الكلاب والقطط المصابة أثناء التماس المباشر مع هذه الحيوانات وخصوصاً الأطفال ويسبب عندها القرع ، وينتقل المرض بسرعة بين أطفال المدارس وهذا المرض كثير الانتشار في أوروبا نتيجة لتربية الكلاب المنزلية .

الفطر الذقني *T. mentagrophytes* : يتواجد في القوارض المنزلية كالخنازير الغينية وينتقل للأطفال التي تحب تربية هذا النوع من الحيوانات .

الفطر الثألوي *T. verrucosum* : فطر يصيب الجلد عند الماشية والأغنام ينتقل بين الحيوانات عن طريق الاحتكاك المباشر كما ينتقل هذا الفطر إلى العاملين في تربية ورعاية الحيوان وعناصر الخدمة البيطرية نتيجة الاحتكاك المباشر مع الحيوانات المصابة .

فيزيولوجيا الفطور :

الخلية الفطرية بالرغم من أنها عديمة اليخضور إلا أنها خلية نشيطة

تؤمن موادها الغذائية من الوسط المتواجدة فيه بواسطة الحلول وهي تحتاج إلى :

١- كربون Carbon تحصل عليه من السكريات والدهون والبروتين والكحول .

٢- نيتروجين Nitrogen تحصل عليه من النترات وأملاح الأمونيوم ويلزم

لحياتها أيضاً الأحماض الأمينية والفيتامينات مثل فيتامين B الضرورية

لعضويتها كما تحتاج حياتها إلى الأملاح مثل الفوسفور البوتاسيوم والمنغنيز

والكبريت والكالسيوم .

كما تحتوي الخلايا الفطرية بعض الأصبغة مثل صباغ الكاروتين الأصفر

M. canis والعفونات Mucor أو الصباغ الأحمر كما في T. rubrum أو الصباغ

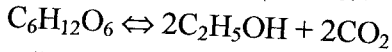
البنفسجي T. violaceum وأكثر أنماط الفطور حيوائية مجبرة ويمكن لبعضها

أن يكون لاهوائي مخير إلا أنه لا يوجد أنماط منها لاهوائي مجبر كما في

الجرثيم وتستطيع أن تستخدم الأوكسجين فإذا توفر الأوكسجين في وسط ما أكثر

طاقة استيعابها فهي قادرة على أكسدة المواد السكرية إلى ثاني أوكسيد الكربون

والماء هوائياً وعلى العكس فعند نقص الأوكسجين اللازم لنموها .



فهي قادرة على أن تخمر المواد السكرية وتحولها إلى كحول وثاني

أوكسيد الكربون ولهذا استخدمت في تخمر المعجنات وإطلاق ثاني أوكسيد الكربون

الذي يسبب نضوجها ، مع العلم أن زيادة كمية الأوكسجين في منابت الفطور

يؤدي إلى تأخر النمو ويحلل من جسم المشيجة الفطرية مع تغيرات استحالتيه فيها

دون أن يسبب موتها وكذلك زيادة CO₂ يؤدي إلى تثبيط نموها .

والفطور تنمو بسهولة على الأوساط الصناعية وتتغير مستعمراتها لونهاً

وشكلاً حسب الوسط الصناعي المستخدم . لذا يجب دراسة الفطر باستمرار على

نفس المنبت .

ووسط سابورود Sabouraud من أفضل الأوساط المميزة لنمو الفطور حيث يضاف إليه Streptomycin و chloramphenicol بنسبة ١% بالإضافة إلى Penicillium لمنع نمو البكتيريا .

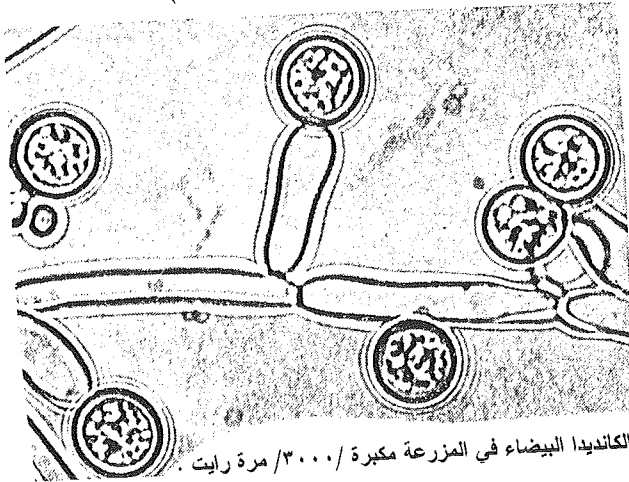
تعدد الأشكال الفطرية Plemorphism :

عند زرع الفطور على وسط غني بالسكر يلاحظ تغير شكل المستعمرات الفطرية لذا يفضل في هذه الحالة زرع المستعمرات من جديد على منبت Van Brussel-vanbreuseghem المكون من (٢٠ غ تربة حدائق + ٢ غ آجار آجار + ١٠٠ مل ماء مقطر) أو نقل الجزء المتغير إلى منبت سابورود Sabouraud المكون من ماء واكتديون .

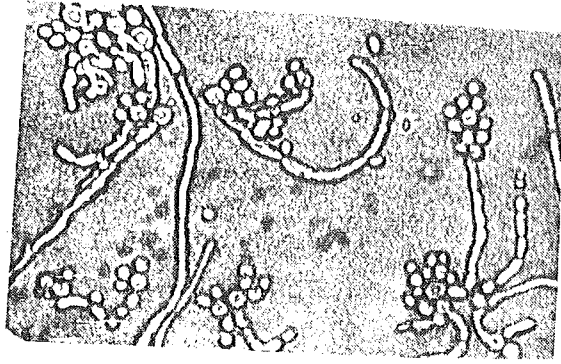
الفطور الخميرية الشكل :

الخميرة هي كل خلية فطرية تتكاثر بالبرعمة على وسط سابورود وهو أفضل الأوساط الصناعية لزرع الفطور المرضية .

وهذه الخلايا الخميرية قد تشكل خيوطاً فطرية مؤدية إلى مشيجة فطرية Mycelium حقيقية أو كاذبة على الأوساط الصناعية أو أنسجة الثوي ، ومع الفطور الخميرية نشاهد التكاثر الجنسي واللاجنسي . كما في المكورات الخفية Cryptococcus والمبيضات Candida ، انظر الشكل (٨٤ و ٨٥) .



شكل (٨٤) : الكانديدا البيضاء في المزرعة مكبرة / ٣٠٠٠ / مرة رابت .



شكل (٨٥) : الميسيليوم الكاذب وأبواغ الفطر شبه الخميري .

الشكل الثنائي للفطور للفطور Dimorphic fungi :

تتميز الفطور الممرضة بأنها ذات شكل ثنائي حرارياً ويعني هذا التعبير أن شكلها المجهرى يختلف عن شكلها في الوسط الزراعي .
 فبعض الفطور الممرضة الطفيلية المأخوذة من النسيج المصابة تبدو مجهرياً على شكل خمائر (خلايا بيضوية أو مستديرة الشكل) وفي أنسجة الثدي وبدرجة حرارة الجسم وعند زرعها على وسط سابورود تأخذ شكل المشيجة الفطرية / شبكة خيطية / حقيقية أو كاذبة في درجة حرارة الوسط المحيط .
 والشكل البسيط غير كامل النمو لهذه الفطور يمثل حالة الخمائر (Y.P) Yeastsphase أي خلية بيضاوية أو مستديرة الشكل ، وعليها برعم ومنها الفطور البرعمية الأمريكية والنوسجات Histoplasmosis ونظيرة الكروانية Para-Coccidioides والكروانيات Coccidioides .

أنماط الفطور :

١- الفطور الغذائية : وهي الفطور التي يمكن تناولها وتتميز بأنها تحتوي على مواد غذائية قيمة مثل السكريات والدهون والبروتينات والكثير من الأملاح المعدنية والفيتامينات والأحماض مثل حمض الليمون والتفاح واللبن المفيدة للجسم .

٢- الفطور السامة : تنتشر في الطبيعة ويؤدي تناولها إلى تحرر الأسس الأروتية السامة مثل تري ميتيل أمين من فطر Tilleto داخل الجسم ، أو سم موسكارين من فطر Amanito وسم إيرغوتين وبيتين من فطر Claviceps وتناول فطر Fusarium الشديد السمية وهذه السموم نوعية وقد تؤثر على الجهاز الهضمي أو الجهاز العصبي .

٣- التسمم الفطري : ترى هذه الحالة بعد تناول مواد غذائية ملوثة بسموم الفطور إلى الوسط الخارجي والتي تعرف بسموم الأفلا- Afla toxins- والذي يفرز من الفطر الرشاشي Aspergillus Flavus والأفلاتوكسينات هذه مشتقات كومارينية وتسبب حالات النهائية كبدية ويعتقد البعض أنها سبب سرطان كبد الإنسان حيث تتحول في الكبد إلى إيبوكسيد Epoxide المسبب للسرطان.

وبالرغم من تنظيف العفونات الفطرية المتواجدة على الأطعمة المختلفة واللحوم والأسماك فمن الصعب التخلص من سمومها التي في الأعماق .

٤- الإرتكاسات الفطرية : تظهر هذه الحالة عند بعض الأشخاص نتيجة لإصابة سابقة ببعض الفطور كما في حالة Cryptococcus المكورات الخفية في الجهاز التنفسي أو كما في حالة طفح المبيضات الجلدي نتيجة لوجود بقاياها داخل الجسم فقد تنفجر وتنتشر عن طريق الدم وتظهر بشكل طفح يغطي كامل الجلد ، كذلك الإرتكاس الناتج عن سموم Aspergillus عند إصابة الجهاز التنفسي والذي يؤدي إلى تقبض القصبات الرئوية .

٥- **الفطور الدوائية** : وهي الفطور التي استغلها الإنسان في تحضير الأدوية وأكثرها شهرة البنسلين المحضر من فطر *Penicillium Notrtum* وستربتومايسين المحضر من فطر *Strep-geriseus* الفعال ضد عصيات السل . والتتراسيكلين المحضر من *Strep - rimisus* والفعال في الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام ، وكذلك فطر خميرة الجعة الغني بالفتيامينات وأهمها فيتامين B .

٦- **الفطور المرضية** : وهي الفطور التي تسبب الأمراض الفطرية عند الإنسان والحيوان الناتجة عن غزو الفطور الجلدية *Dermatophytes* للطبقة القرنية بدءاً من الطبقة القرنية السطحية وحتى العمق وتسبب التهاب الغدد الليمفاوية والأوعية الدموية وورم حبيبي *Granuloma* ويجب أن يكون الزرع الدموي إيجابياً ، ولا يهمننا من دراسة الفطور عامة إلا الفطور المرضية .

- **الفطور الإنتهازية *Opportunistic mycoses*** : وتشمل المبيضات والرشاشيات والمكورات الخفية حيث تعيش هذه الفطور حالة طبيعية رمية غير مرضية على الأغشية المخاطية في أجهزة الجسم وعند تغير الحالة الدفاعية للجسم نتيجة لتناول كميات كبيرة من الصادات الحيوية واسعة الطيف أو الأدوية المقاومة للسرطانات أو نتيجة لانحطاط جسم المريض تتحول هذه الفطور إلى فطور مرضية كما في حالة داء المبيضات *Candidiasis* المسبب بالفطر *Candida albicans* والفطر الرشاشي *Aspergillus* .

حياة الفطور :

- **الحياة الرمية للفطور المرضية *Saprophytic life of pathogenic fungi*** : الفطور المرضية عادة تعيش حياة رمية وليست طفيلية بعيدة عن المضيف وفي حالات أقل احتمالاً تعيش بشكل رمي داخل المضيف إلا أنه في حالة استثنائية تعيش الفطور الجلدية *Dermatophytes* بحالة طفيلية إجبارية ونموها

أكثر سهولة على الأوساط الزراعية الفطرية لهذا علينا أن نميز حالات مختلفة
لحياة الفطور هي :

١- الحياة الرمية الخارجية **Exosaprophytism** : بعض الفطور تتم دورتها
الحياتية في التربة أو على النباتات الميتة المتفسخة والأمثلة عليها كثيرة فمن
الفطور الجلدية نذكر الفطر الشعري الذقني *T. mentagrophytes* وفطر
البويغاء الجبسية *M. gypseum* ، وفطر الشعيرة المبوغة الشنكية
Sporothrix schenkii وفطر *Aspergillus sp* ، وفطر النوسجات المغمدة
Histoplasma capsulatum التي تصيب الخيول ، والكروانية المتماثلة
Coccidioides immitis التي تصيب الحيوانات المنزلية والقوارض ،
والفطور الشعاعية *Actinomycetales* التي تنضم إلى *Nocardia* و
Streptomyces .

٢- الحياة الرمية السطحية **Episaprophytism** : وخير مثال على هذا
النموذج للحياة فطور البويغاء *Pityrosporum* بنوعيه البويغاء الدويرية
Pityrosporum orbicular والبويغاء البيضوية *Pityrosporum ovale*
المسببة لمرض النخالية المبرقشة *Pityriasis versicolor* عند نسبة عالية
من البشر والكثير من الماشية والكلاب دون أن تسبب أية حالة مرضية وقد
أثبت المجهر الإلكتروني وجود هذه الفطور في التلثين السطحين للطبقات
المتقرنة من الجلد . إلا أن الإصابة عند الإنسان تعتبر من الحالات النادرة .

٣- الحياة الرمية الداخلية **Endosaprophytism** : المبيضات البيض
Candida albicans تتواجد هذه الخمائر بشكل طبيعي في الجهاز الهضمي
والجزء الأعلى من الجهاز التنفسي والجزء السفلي من الجهاز التناسلي
للإنسان وعند بعض الحيوانات (ماشية - خيول - أرانب - دواجن) وتعتبر
مثالاً نموذجياً للحياة الرمية الداخلية وغير معروف دور هذه الخمائر داخل
المضيف وعند تغير الحالة المناعية للمضيف تتحول من حالة رمية إلى حالة

طفيلية مرضية تغزو نسجه مما يسبب في ظهور الآفات المرضية تختلف شدتها بين جهاز وآخر وفي الجهاز نفسه .

٤- الحياة الرمية الداخلية الخارجية **Endoexo saprophytism** : فطر المكورات الخبيثة *neoformans* C: يعيش حياة رمية خارجية في ريش الدواجن وعصافير الزينة وزرق الطيور وروث الحيوانات وعلى سطح الفاكهة غير الطازجة كما يعيش الفطر حياة رمية داخل الفم والجهاز الهضمي والتنفسي للإنسان والحيوان .

٥- الحياة الطفيلية للفطور **Paratism** : اعتقد الباحثون سابقاً لفترة طويلة أن الفطور الجلدية لا تكون إلا في حالة طفيلية مجبرة وغير ممكن أن تكون فطور رمية حتى ١٩٥٢ حيث تم عزلها لأول مرة من التربة بشكل رمي من قبل الباحث *Vanbreuseghem anbreuseghem* وأكد بالتجربة نقل العدوى من التربة إلى حيوان التجربة كما أكد الباحث *De vroey* دور الكيراتين في انتشار العدوى وانتقالها للإنسان والحيوان ، كما اكتشفت أعضاء التكاثر الجنسي لكل من *M. persicolor* و *M. gypseum* .

واكتشفت *Arthroderma* لفطر *T. mentagrophytes* التي تضمن بقاء هذه الفطور حية في التربة إلى حين توفر ظروف مناسبة للتطفل .

الأشكال البنيوية للخلايا الفطرية حسب الحالة الطفيلية :

يمكن أن نميز أشكالاً عدة للخلايا الفطرية أثناء تطفلها على أنسجة الإنسان والحيوان ومن هذه الأشكال نذكر .

١- الإصابة الفطرية ذات الشكل الخيطي :

تظهر بعض الفطور مجهرياً بشكل خيطي من العينات المتطفلة على النسج سواء كانت هذه الفطور من النوع السطحي مثل الفطور الجلدية *Dermatophytic* والنخالية المبرقشة *Pityriasis versicolor* أو من الفطور العميقة كما هو عند الإصابة بداء العفنات *Mucormycosis* .



شكل (٨٦) : يبين أعضاء التكاثر الجنسي عند الأبواغ الفطرية كما تبدو في المجهر الإلكتروني .

٢- الإصابة الفطرية ذات الشكل الخمائري :

وبعض الفطور تظهر بشكل خلايا خميرية *Levuroses* مستديرة أو بيضاوية وقد تكون مبرعمة وقد تشكل أفتورة كاذبة *Pseudomycelium* كما في داء النوسجات *Histoplasmosis* الذي يصيب الخيول أو داء الشعريات المبوغة *Sporotrichosis* الذي يصيب المجترات غالباً . والمكورات الخفية *Cryptococcosis* الذي يصيب الدواجن غالباً وقد ينتقل للإنسان .

٣- الإصابة الفطرية ذات الشكل الخيطي والخمائري معاً :

عند فحص العينات المأخوذة من الأنسجة الحية مجهرياً تُشاهد هذه الحالة غالباً بداء المبيضات البيض *Candidosis* يمكن مشاهدة الأفتورة مكونة خيوط كاذبة وبين خيوطها الخلايا الخمائرية المتبرعمة .

٤- الإصابة الفطرية الحبيبية الشكل :

تشاهد هذه الحالة عند الإصابة بداء الفطروم Mycetoma الذي يدخل الأنسجة عبر الجروح والرضوض ويسبب حالة قيجية ونواسير إفرازية مع خراجات مختلفة ويمكن مشاهدة هذه الحالة عند الإصابة بداء الشعيات Actinomycosis وكذلك عند الإصابة بالنوكارديا النجمية Nocardia asteroides التي تسبب التهاب الكبد للكلاب والخيول والتهاب الضرع عند الأبقار ، كما تصيب الكثير من القوارض Histoplasmosis ، coccidiomycosis, blastomycosis .

٥- الحالة الفطرية التي تشكل أجساماً كروية بداخلها الأبواغ :

وهي الحالة الفطرية التي تشاهد عند الإصابة بداء الكروانيات المتماثلة Coccidiomycosis حيث تظهر أجساماً كروية بقطر ٣٠ ميكرون ذات جدار سميك مضاعف تسمى بالمبوغة Sporangium وبداخلها الأبواغ Spores كما تشاهد في داء الفطار الأنفي Rhinosporidiosis والعفنيات Mucor والجزريات Rhizopus .

٦- الحالة الفطرية التي تشكل أجساماً حجرية :

تتشكل عقيدات سوداء حول أشعار الجسد أبعادها (٠,١-٠,١٥×٠,٣-٠,٣) مم قاسية صلابة تأخذ الشعرة الشكل المضلع مع وجود العناصر الزقية Asci بقياس (٦٠-٣٠) ميكرون تحوي من ٢-٨ أبواغ دودية الشكل (٨-٥×٤٠-٢٥) ميكرون مع زوائد من جانبي الزرق ، وتسمى بالبصرة السوداء Black piedra تشاهد هذه الإصابة عند الإنسان في أمريكا اللاتينية وآسيا الجنوبية وتشاهد هذه الإصابة عند الحيوان في المنطقة الاستوائية وتكثر الإصابة عند القروء . الشكل (٨٧ و ٨٨) .

شكل (٨٧) : البصرة السوداء في أشعار الإنسان .



شكل (٨٨) : البصرة السوداء في شعر القروء .

- مقاومة الفطور :

تستطيع الفطور الخيطية والخميرية في الظروف القاسية التي لا تسمح لها بالنمو والعدوى تشكيل بوغات غلافها سميك تقاوم هذه الظروف القاسية لفترة طويلة وأثبتت تجارب الباحث Mc Pherson أن فطر *T. verrucosum* الذي يصيب الإنسان والماشية والغنم بشكل هذه البوغات ، في حين البروفسور البولندي Wotoszyn أثبت بالتجربة أن هذه البوغات مقاومة لفترة ٨ أشهر ولديها القدرة على الغزو والانتاش من جديد .

إذا تواجدت هذه البوغات في الشعر (تجريبياً في أطباق بتري) فإن لديها القدرة على الاحتفاظ بقوتها الغازية لمدة خمس سنوات ، كما أن البوغات لا تتخرب بالغلبي في درجة حرارة ٦٠ م° إلا بعد ٣٠ دقيقة وتتحمل درجة حرارة ١٢١ م° لمدة عشر دقائق ، وتقوم محلول اليود بتركيز ١٥% لمدة ساعة .

الأمراض الفطرية معدية أم غير معدية :

Contagiousness or noncontagiousness of mycotic diseases :

ومن المسلم به أن الفطور تسبب أمراضاً فطرية لكن ما يخطر بالبال هل الأمراض الفطرية هذه معدية أم غير معدية ومما لاشك فيه أن الأمراض الفطرية الجلدية معدية حتماً وأن الاحتكاك مع مريض مصاب بالفطور لا يحتمل المغامرة إطلاقاً .

أما عدوى الفطور الحشوية فيحدث عن طريق الاستنشاق لغبار هواء ملوث والعدوى تنتقل من إنسان أو من حيوان إلى إنسان كما في حالة الإصابة بالفطر الرشاشي *Aspergillus* لذلك يجب دراسة مصادر العدوى الفطرية دائماً .

- مصادر العدوى الفطرية :

ومن الممكن أن تحدث العدوى الفطرية نتيجة لتماس أشخاص سليمين مع أشخاص مصابين أو نتيجة لتماس أشخاص سليمين مع حيوانات مصابة أو من الفطور الرمية المتواجدة في التربة وعن طريق الجروح السطحية البسيطة أو الرضوض أو الملابس أو الأدوات الملوثة .

لذلك وزعت عدوى الفطور الجلدية ضمن ثلاثة مصادر هي :

١ - عدوى بشرية *Antropophilic dermatophytes* :

تنتقل العدوى من إنسان مصاب إلى آخر سليم فقط ونذكر من الأمثلة عليها :

<i>M. audouini</i>	البويغاء الأذونية
<i>M. ferrugineum</i>	البويغاء الحديدية
<i>T. violaceum</i>	الشعروية البنفسجية
<i>T. soudanense</i>	الشعروية السودانية

٢ - عدوى حيوانية *Zoophilic dermatophytes* :

تنتقل العدوى من حيوان مصاب إلى إنسان سليم أو حيوان سليم ونذكر

من الأمثلة عليها :

<i>T. verrucosum</i>	الفطر الثأولي
----------------------	---------------

T. mentagrophytes	الفطر الذقني
T. gallinae	الفطر الدجاجي
T. equinum	الفطر الخيلي
M. canis	البويغاء الكلبية

٣- عدوى التربة Geophilic dermatophytes :

تنتقل العدوى من التربة إلى الإنسان أو الحيوان ومنها :

- الفطر كوكي T. cookei

- والبويغاء الجبسية M. gypseum

أما الفطور الحشوية فغالباً ما تنتقل إلى الإنسان عن طريق الجهاز التنفسي مع الغبار الملوث مثل Cryptococcus و Aspergillus والنوسجات Histoplasmosis والفطر البرعمي Blastomycose .

طرق العدوى بالفطور :

طرق العدوى بالفطور كثيرة ونذكر منها :

١- عن طريق الجلد : وهي خاصة بالفطور الجلدية Dermatophytoses التي تتميز بإفراز أنزيم البكتيناز الذي يحلل كيراتين الجلد يسمح بنمو الفطور على سطح الجلد مثل الفطر الثألوي V. verrucosum والفطر الذقني T. mentagrophytes وتلعب الحشرات وخاصة الذباب المنزلي واللاحم في المزارع دوراً كبيراً في نقل العدوى بين أفراد القطيع .

٢- عن طريق الأغشية المخاطية : بعض الفطور تستغل تهتك الأغشية المخاطية لتتحول إلى فطور مرضية مثل المبيضات البيض Candida والفطر الرشاشي Aspergillus التي تتواجد في الأغشية المخاطية بشكل طبيعي غير مرضي داخل الجسم وعند تغير الحالة المناعية والفيزيولوجية للجسم أو نتيجة لتلوث الأغشية المخاطية بهذه الفطور كتلوث أغشية العين من الأدوات المخبرية ببوغات فطر Aspergillus .

٣- عن طريق الجهاز التنفسي : إن الفطور التي تنتقل إلى داخل الجسم عن طريق الاستنشاق كثيرة مثل المكورات الخفية Cryptococcus والفطر الرشاشي Aspergillus والفطر البرعمي Blastomycose .



شكل (٨٩) : عدوى أثناء الولادة من الأغشية المخاطية للأم .

٤- عن طريق الجهاز الهضمي : كثير من الفطور تدخل عن طريق الجهاز الهضمي منها خمائر المبيضات البيض Candida Albicans مع الحليب غير المغلي ناتج عن زرع مصاب والفطر الرشاشي Aspergillus مع البيض المصاب ، كما يمكن تناول المكورات الخفية C. neoformans مع الفواكه الملوثة .

٥- عن طريق الدم : وهي الفطور التي تدخل الجسم أثناء العمليات الجراحية أو القسطرة أو الأدوات الملوثة وقد أثبت ذلك تجريبياً بحقن الفئران والجرذان وردياً بالمبيضات البيض وقد يسمح ضعف مناعة الجسم بانتشار الفطر ووصوله إلى الدم ليتعمم ولينتشر في الجسم كله .

٦- عن طريق البريتوان : تنتشر بعض الفطور داخل الجسم نتيجة لتحلل الغشاء البريتواني وتبين ذلك في دراسات تجريبية مثل فطر *Torulopsis glabrata* وداء النوسجات *Histoplasma duboisii* .

العوامل المهيأة للعدوى الفطرية :

أن بعض الفطور تعيش داخل المضيف كطفيليات رمية عاطلة اختيارية وعندما تتغير الظروف الفيزيولوجية والدفاعية في العضوية فإنها تنتهز هذه الفرصة وتتحول إلى فطور مرضية لهذا دعيت بالفطور الانتهازية Opportunistic ومن هذه التغيرات :

١- تغيرات فيزيولوجية كالحمل عند الإناث مما يؤهل للإصابة بالمبيضات البيض *Candida* .

٢- تغيرات مرضية : مثل مرض السكر - الحروق الشديدة - الإلتانات الدموية تؤهل لتعميم الإصابة بالمبيضات .

٣- مرض السل : حيث تبين أن ٢٥% من المصابين بالسل لديهم القابلية للإصابة بداء *Aspergillosis* .

٤- استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف - مركبات الكورتيزون - التعرض للأشعة الشمسية لفترات طويلة - استخدام الأدوية المضادة للسرطانات .

٥- في حالات خاصة تستنشق المكورات الخفية *C. neoformans* من الفواكه الطازجة أو المحفوظة وتسبب العدوى سريعاً .

٦- السن Age فطور فروة الرأس أكثر شيوعاً عند الأطفال من البالغين لأنه تبين بالتجربة أن المواد الدهنية للرأس تفرز مادة قاتلة للفطور بعد البلوغ .

٧- الجنس Sex العدوى الفطرية تظهر عند الذكور أكثر من الإناث وفي المستشفيات وجدت العدوى عند ثلاثة ذكور مقابل أنثى واحدة .

٨- المهنة Occupation العدوى الفطرية أكثر حدوثاً عند الأشخاص الذين في احتكاك دائم مع الحيوان مثل أعضاء الخدمة البيطرية والمربين .

انتشار الفطور في الجسم :

وهناك عوامل عدة لها دور في نشر الفطر على سطح الجلد أو داخل

الجسم نوردتها بإيجاز :

- ١- بواسطة الذيل : عند الماشية يقوم الذيل بدور كبير في نقل العدوى من الطرف المصاب إلى الطرف السليم كما أن حك الحيوان جسمه بالجدران يسبب نقل العدوى للأجزاء السليمة عند نفس الحيوان عند احتكاكها مع الأماكن الملوثة من الجدران ، وعند الإنسان يمكن نقل عدوى الفطور الجلدية باستخدام الأظافر من الجزء المصاب إلى الجزء السليم .
 - ٢- انتشار الفطور من الفوهات الطبيعية : كما في داء المبيضات الذي ينتقل من الضرع إلى داخل الجسم أو من التجويف الفموي إلى الجهاز الهضمي وكذلك *C. neoformans* عند إصابته لأعلى الفخذين قد ينتقل إلى داخل الجسم عن طريق الفوهات التناسلية .
 - ٣- انتشار الفطر عن طريق الدم والليمف : بعض الفطور تنتشر داخل الجسم عن طريق الدم أو الليمف ، كما في داء العفونات *Mucormycosis* الذي يتكاثر في جدران الأوعية الدموية ويصيب الجيوب الأنفية والرئة كما يصيب الجهاز العصبي والدماغ وأحياناً يسبب جلطة دموية مع تخرب الأنسجة في الأوردة .
- وكذلك فطر المبيضات يمكن أن ينتقل عن طريق الدم وقد أثبت ذلك بالحقن التجريبي في أوردة القوارض .
- أما عن طريق الليمف فيمكن أن نصادف داء النوسجات *Histoplasmosis* الذي يسبب التهاب الأوعية الليمفاوية عند الخيول والأبقار ويطلق عليه (African or japanese farcy) وكذلك داء *Coccidioidomycosis* الذي يصيب العقد الليمفاوية في منطقة الضرع للأبقار والأغنام وقد تنتقل العدوى إلى الأعضاء الداخلية كالكبد والكلية والطحال والجهاز العصبي المركزي والعظام .

الفصل السادس والعشرين الفطار الجلدي والسعفة الفطرية

الفطور الجلدية المرضية تنتمي إلى الفطور الزقية Ascomycetes التي تتمتع بولعها لكيراتين الجلد Keratinophilic وتمتاز هذه الفطور الزقية بقدرتها على تحليل الكيراتين Keratinolytic في الجلد ، لذا تصنيف الفطور الجلدية بغاية التعقيد ولهذا اختلف الباحثون فيما بينهم على طريقة التصنيف .

حسب رأي سابورود Sabouraud لا يمكن تقسيم الفطور إلا على أساس الحالة الطفيلية في حين رأي الباحثين الآخرين لا يمكن تقسيم الفطور إلا على أساس الحالة الرمية ومع وجود هذا الاختلاف اعتمد رأي سابورود حتى وقتنا الحاضر وهو .

١- جنس الفطور عديمة الغشاء Achorion :

تحتوي Achorion , T. schoenleini العامل الممرض المسبب للقرع عند الإنسان ويتميز بتكوين قديح قرعي يصيب جراب الشعر مما يسهل نقتته وسهولة انتزاعه ، ومجهرياً تظهر خيوط الفطر داخل الشعر .

٢- جنس Microsporium :

تحتوي الفطور الجلدية التي لا يمكن تشخيصها إلا مجهرياً والسعفة الفطرية تتميز بإنتاج بوغات صغيرة جداً مجهرية التشخيص تحيط بالشعرة أي تنمو البوغات على سطح الشعرة (Ectothrix) وهذا الجنس ينمو ويتطور حول الشعر ومعه المشيجة الفطرية .

٣- جنس Trichophyton :

ويضم ثلاثة أصناف Suebgenera أولهما Endothrix يتميز بتكوين بوغات كبيرة داخل الشعرة وإثنان آخران يتميزان بتكوين بوغات لأحدهما صغيرة الحجم تتوضع سلسلة حول الشعرة وأصناف هذا الجنس تصيب أجزاء كل الجسم وتسبب العقبولة المقوسة .

٤ - Epidermophyton :

ويتميز هذا الفطر بعدم غزوه لداخل الشعر .

:Clinical types of dermatophytia الأشكال السريرية للفطور الجلدية

١- فطور الرأس - Ringworm of the scalp - microsporic tinea -

trichohytic tinea - favus - kerion

٢- فطور الجسد - Ringworm of the skin - Herpers circinatum ,

. sycosis - Tokelu

٣- فطور منطقة العجان/المغبنية/ Ringworm of the intertriginous areas /

tinea-cruris-athletes foot

٤- فطور الأظافر Ringworm of nails

٥- الارتكاسات الفطرية Trichophytids

٦- الأمراض الفطرية Dermatophytic disease

الأعراض السريرية للفطور الجلدية :

Main clinical features of these dermatophytia :

أ- فطور فروة الرأس Ringworm of the scalp :

١- البويغاء التهابات فطرية تظهر في الرأس تسبب نقصف الشعر والتهاب فروة الرأس يسببها أنماط دقيقة البويغات Microsporic tinea إيجابية لأشعة وود.

ب- الفطار الجلدي Trichophytic tinea :

حالات مرضية كثيرة ، تتميز ببقع فطرية غير نظامية الشكل يسببها العديد من الفطور السطحية وشعر قصير مقصف وسلبية لأشعة وود .

ج- القراع Favus :

حالات مرضية كثيرة ، يسببها فطر T. schoenleini يؤدي إلى سقوط

الشعر ويتميز بوجود البويغات داخل الشعر وخارجه كما أنه إيجابي لأشعة وود .

الفطور المقيحة (شهدة سنز) *Celes kerion* :

حالة قححية نشاهد عند الصغار والكبار سببها الفطر التآلوي (*T. mentagrophytes* - *T. verrucosum*) والفطر الذقني سلبية لأشعة وود وتتميز هذه الفطور بأنها تصيب جريب الشعرة وتسبب تساقطها وسهولة في اقتلاعها مع تقبّح قدر في فروة الرأس ورائحة كريهة وقد تؤدي إلى تشكيل نواسير مدماة وقد يرافقها التهابات جرثومية وتشفى هذه الحالة بعد معالجتها خلال شهر إلى شهرين ، تاركة وراءها ندبة واضحة وعند الفحص مجهرياً للأشعار الساقطة نلاحظ خيوط فطرية داخل الشعرة مع أبواغ صغيرة *Microides* قطرها ٢ ميكرون خارجها وعلى سطحها هي أبواغ الفطر الذقني *T. mentagrophytes* كما نلاحظ أبواغ كبيرة *Megaspores* قطرها (٥-٦) ميكرون بسبب وجود الفطر التآلوي *T. verrucosum* أما المستعمرات الفطرية فتكون بيضاء اللون في حالة الفطر الشعري الذقني مع وجود هالة غبارية زيتية اللون ويكون خلف المستعمرة بين اللون الكريمي والأحمر . أما مستعمرات الفطر التآلوي فتكون صغيرة الحجم محدبة وذات تجعدات وأتلام كثيرة مشابهة لتآليل الوجه والجسم .

٢- فطور الجلد *Ringworm of the glabrous skin* :

يعني هذا إصابة الأجزاء غير المشعرة من الجسم بالفطور وأهمها الوجه وأسفل الرقبة وظهر اليدين والساعدين والفخذين .

والإصابة تتميز بحويصلات حمراء حلقية الشكل ، المحيط مرتفع بارز والمركز منخفض فاهي تكبر الحلقات الدائرية بشكل مستمر من المركز حتى المحيط ويسببها *M. canis-T.rubrum-T.mentagrophytes-T.verrucosum* .

٣- فطور منطوق العجان /المغبن/ :

Ringworm of the interiginous areas of the body :

ويسببها *E. floccosum* إصابة فطرية لمنطقة العانة وما تحت كيس الصفن وما بين الفخذين والإليتين حتى أسفل الظهر والإصابة تتميز بوجود بؤرة التهابية تتوسع من المركز حتى المحيط وبلون فاتح أحمر إلى أشد احمراراً مع

وجود حويصلات وبثرات فطرية ، قد تلتبس هذه الحالة مع المبيضات Monial أو Psoriasis وقد تنتقل العدوى من فطر القدم وقد يكون سبب العدوى *T. rubrum* ينتشر في كامل البدن .

٤ - فطور الأظافر *Ringworm of the nails* :

تظهر الإصابة في أظافر اليدين والقدمين بدءاً من طرفه الحر حتى يصبح أكثر خشونة فاقداً لمعانه سهل القلع والتفتت والعامل المسبب إما *T. rubrum* أو *T. interdigitalis* أو *E. floccosum* ، تظهر الإصابة عند الرجال والنساء على حد سواء وقد تظهر في إصبع واحد أو الأصابع كلها .

٥ - الارتكاسات الفطرية *Trichophytids* :

تشاهد هذه الحالة بعد إصابة الجسم بالفطور المرضية ونتيجة لمعالجتها الناقصة قد تظهر بؤر فطرية جلدية في عدة مواضع من الجسم مغايرة لموضع الإصابة الأساسي ، تكون هذه البؤر متشابهة فيما بينها غير التهابية تتوضع على ظهر اليد والمعصم وأطراف الأصابع وأصابع القدم وأكثر العوامل المسببة هي *T. verrucosum*-*T. mentagrophytes*-*T. rubrum* وتخفّي بسرعة عند معالجتها أما فحصها وزرعها فهو غالباً سلبي .

٦ - الأمراض الفطرية *Dermatophtic* :

الباحث *Hadida* و *Schousboe* عام ١٩٥٩ عرفوا الأمراض الفطرية بأنها عدوى الفطرية التي تبدأ من سطح الجلد ثم تخترق الجلد إلى العمق فالعقد الليمفاوية والأحشاء المختلفة (كبد - كلية - طحال - رئة) وتسبب ورماً حبيبياً ويجب أن يكون الزرع الدموي للفطر إيجابياً .

الأعراض السريرية للفطور الجلدية عند الحيوان :

- الأعراض عند الماشية :

تظهر الآفات الفطرية في الرأس ، حول العيون ، وتنتشر على الظهر وجانبي العمود الفقري ومنطقة العجان وتشمل أحياناً كل الجسم حتى البطن وتكون

هذه الآفات بشكل دائري أو بيضوي كبير أو صغير بدون شعر مغطاة بوسوف جلدية أشبه بتجمع نخالي قطني الشكل دون أن يظهر على الحيوان الجرب .
- الأعراض عند الخيول :

بالإضافة إلى ما ذكر عند الماشية تظهر الآفات الفطرية في القوائم الأمامية والخلفية والذيل وأحياناً تصطب بتقيحات يتشكل منها عقيدات ممتلئة بالقبح تستدعي حكة وألم شديد .
- عند الأغنام والماعز :

تسبب سقوط الصوف أو شعر الماعز وكأنه جرب .
- عند الكلاب والقطط والثعالب :

تسبب حويصلات التهابية فطرية بدون شعر دائرية أو بيضوية الشكل وليس من المستبعد تقيحها فيما بعد .
شروط المرض الفطري :

لا يمكن اعتبار المرض الفطري إلا بعد التحقق من :

- ١- ملاحظة الأعراض السريرية على المضيف .
- ٢- أخذ عينات مرضية من موقع الإصابة وتشخيصها مجهرياً مباشرة وزرعها على الوسط المناسب ويجب أن تكون إيجابية الزرع .
- ٣- استخدام الاختبارات المناعية ومنها اختبار الجلد والرحلان الكهربائي والتراس الدموي ، يؤدي إلى نتيجة إيجابية .

خصائص المرض الفطري :

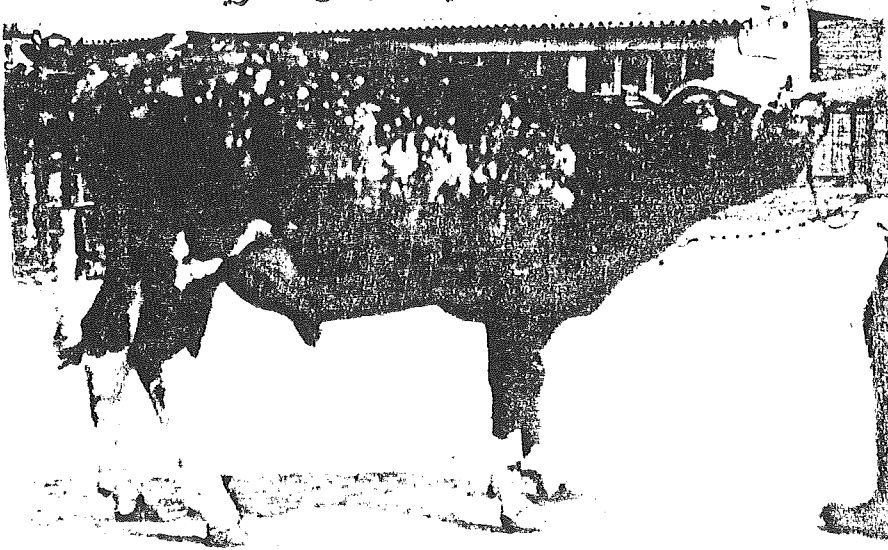
- ١- قد يظهر الفطر الواحد في عدة أجزاء من الجسم في وقت واحد مثل فطر Blastomycoses أو فطر Aspergillus أو فطر Histoplasmoses وهذا الأخير يسبب آفات جلدية ومخاطية في التجويف الفموي والبلعوم كما يسبب آفات رئوية وقد ينتشر في الجسم ويصيب الشبكة البطانية لكل الأحشاء الداخلية .

- ٢- تختلف مدة الحضانة في حالة الأخماج الفطرية العميقة من شخص لآخر فمعظم الشباب المصابين بفطر Blastomycoses لا تبدو عليهم الأعراض بسبب مناعتهم القوية التي يتمتعون بها في حين تظهر الإصابة بشكل أسرع عند المسنين التي تستدعي معالجتها فوراً .
- ٣- قد تكون الآفة الفطرية بسيطة غير غزيرة وزرعها وفحصها مجهرياً سلبياً ما هي إلا ارتكاس فطري لسبب بعيد عنها تختفي بعد معالجة العامل المسبب كما في حالة (Kerion celes) .
- ٤- قد تشترك في ظهور الآفة الفطرية عدة أنواع من الفطور كما في الحالة السابقة (Kerion celes) عند الإنسان أو الحيوان .

الفصل السابع والعشرين

تشخيص الفطور

التشخيص المخبري للأمراض الفطرية



شكل (٩٠) : يبين العدوى الفطرية عند المجترات .

قواعد التشخيص المخبري للفطور :

للتحري عن مسببات الفطرية يجب اتباع الخطوات التالية :

- ١- تحضير عينات للفحص .
- ٢- الفحص المجهرى المباشر للعينات .
- ٣- زرع العينات على الأوساط الملائمة .
- ٤- دراسة الخواص الشكلية للمستعمرات الفطرية النامية .
- ٥- الفحص المجهرى للمستعمرات الفطرية النامية .

تحضير العينات للفحص :

تتوقف طريقة تحضير العينة للفحص على نوع العينة إذا كانت من الفطور الجلدية أو من الفطور العميقة *Deep fungi* ، ويلزم المختص أن يصحب معه إلى محطات تربية الحيوان مجرفة بروك المتميزة بحوافها الخاصة لجرف البثور الفطرية ، مشروطاً ، ملقطاً لانتراع الأشعار من حواف الآفة ، أطباق بتري صغيرة ومعقمة ، وفي العيادات البيطرية يلزم لمبة (wood lampe) للفطور الجلدية مثل *M. canis* , *T. quinckeanum* ويعطى لكل طبق من أطباق بتري رقماً موافقاً لرقم الحيوان يسجل اسم المزرعة ، وعمر الحيوان والتاريخ وتسجل الملاحظات التالية حول الهنكار .

درجة PH في الهنكار - الأدوية المقدمة لحيوانات المزرعة . العليقة ومحتواها من العناصر المعدنية - درجة النظافة - التهوية - كثافة الحيوانات - وجود الحشرات ، اسم المشرف على العمل .

أخذ العينات الجلدية في حالة الإصابة بالفطور الجلدية :

تجرف الوسوف الجلدية والقشور من حواف الآفة الفطرية بواسطة مجرفة بروك أو المشروط المعقم إلى أطباق بتري المعقمة ومن الضروري إنتراع الأشعار من محيط الآفة إلى أطباق بتري أيضاً .

أخذ العينات من الأغشية المخاطية :

عند الشك بوجود أحد المسببات الفطرية على الأغشية المخاطية يجب أخذ عينات من الأماكن المصابة باستخدام ماسحة قطنية معقمة وإجراء الزرع مباشرة والفحص المباشر . كما في حالة إصابة الأغشية المخاطية للتجويف الفموي :

- بدء الفطر الشعاعي *Actinomycosis* .

- والتجويف الأنفي بالفطار الأنفي *Rhinosporidiosis* .

- والعين بدء الرشاشيات *Aspergillosis* .

السائل الدماغى الشوكي - السائل الليمفاوي ، قد نضطر إلى فحص

السائل الدماغى الشوكي للخيول المصابة ببدء المكورات الخفية

Cryptococcus neoformans أما السائل الليمفاوي فيؤخذ في الإصابة بداء النوسجات *Histoplasmosis farciminosum* وداء العفنات *Mucor mycosis*.

سائل الرحم :

أحياناً تصاب المجترات ببعض الفطور المؤدية إلى الإجهاض *Mycotic abortion in cattle* من أصناف *Mucor-Absidia-Rhizopus* . وهذه الفطور تنتمي إلى *Phycomycetes-Mucorales-Zygomycetes* وكذلك عند الإصابة بداء الرشاشيات *Aspergillosis* ويجب أن تؤخذ هذه السوائل بشكل عقيم وتوضع في أوعية عقيمة مضاف إليها مضادات حيوية ليصار إلى زرعها في المخبر .

الدم :

يؤخذ الدم من الوريد بعد تعقيمه بالكحول مباشرة إلى أنبوب اختبار مضاف إليه مانع لتخثر الدم كالهيبارين أو السيترات لزرعه على آجار سابورود ويمكن فصل المصل عن الدم لدراسة التفاعلات المصلية المناعية .

الحليب :

الضرع يتعرض كثيراً للمسببات الفطرية بتلوث الحلمة من التربة مثل مبيضات الضرع *Candida* والنوكارديا النجمية *Nocardia* والمكورات المستخفية *Cryptococcus neoformans* .

البراز :

يمكن أخذ عينة طازجة مفرزة لتوها من القناة الشرجية للطيور أو الأرانب أو بإدخال ماسحة قطنية معقمة لعمق القناة الشرجية لتحري الفطور من الأمعاء مثل داء المكورات المستخفية *Cryptococcosis* أو داء الرشاشيات *Aspergillosis* وزرعها على منابت الفطور .

أخذ الخزعات النسيجية في الإصابة بالفطور العميقة :

للحصول على الخزعات النسيجية لابد من اللجوء إلى التخدير العام وتشريح الطائر أو الأرناب وأحياناً من مخلفات الإجهاض (المشيمة) عند الأبقار كما يمكن أخذ عينات من إفرازات القصبات أو قطع من الرئة والأحشاء الداخلية الأخرى (كبد - كلية - أمعاء) ويجب أن تؤخذ هذه الخزعات بشكل معقم وتوضع في أوعية معقمة حاوية على مصل فيزيولوجي ومضادات حيوية وذلك عند الإصابة بداء المكورات المتماثلة Coccidioomycosis وداء Histoplasmosis والتي قد تنتشر في الدم وتتوضع في الأحشاء الداخلية من جسم الأبقار والأغنام والخيول . كما يرسل جزء من العينات إلى مخبر التشريح المرضي لدراستها .

فحص العينات المأخوذة مجهرياً :

في حال الفطور الجلدية : بعد وضع العينات في أطباق بترى المعقمة ونقلها إلى المخبر تعامل بالكحول الميتيلي أو الايتيلي لمدة ٣-٥ دقائق على الأغلب لقتل الجراثيم المشاركة والتخلص منها .

ثم تقطع الأوبار الكبيرة أو الأشعار أو الصوف إلى قطع صغيرة وتنقل مع القشور إلى شريحة زجاجية معقمة ، تم تعامل بقطرة من محلول ماءات البوتاسيوم ١٥% KOH ويمكن باستخدام قطرة من صبغة اللاكتو فينول Lactophenol تغطي العينة المغسورة بالصبغة بالساترة الزجاجية وتشف الشريحة بشكل خفيف على لهب بنزن ويفضل أن تترك لمدة خمس دقائق إلى عشرة دقائق ثم تفحص مجهرياً بالتكبير ١٠X أو التكبير ٤٠X بالبحث عن الأبواغ والخيوط الفطرية ، ومن الضروري تخفيض المكثف وتعتيم الساحة المجهرية مما يساعد في كشف العناصر الفطرية ، فإذا كانت العينات إيجابية وشوهدت الخيوط والأبواغ فيجب الإسراع بالمعالجة بصادات الفطور أما إذا كانت سلبية ولم تشاهد العناصر الفطرية فيجب المعالجة بالصادات الحيوية والمطهرات .

زرع العينات على الأوساط الفطرية :

بعد فحص العينات مجهرياً يؤخذ جزء منها للزرع على أوساط سابورود

التي تعتبر من أفضل الأوساط الملائمة لنمو الفطور لأنها تتميز :

- بوجود مواد سكرية تؤمن درجة PH الحامضية .
- تسمح بنمو الفطور وقتل الجراثيم .
- لاحتوائها على المواد المغذية اللازمة لنمو الفطور .
- يمكن إضافة المضادات الحيوية مثل ستربتومايسين والكلورامفينيكول القاتلة للجراثيم المشاركة .

- إن إضافة الاكتيديون سيكلوهيكساميد Cyclohexamide يعتبر مانع لنمو الفطور الرمية ولا يمنع من نمو الفطور المرضية .

مع العلم أن الفطور الجلدية تنمو بدرجة حرارة الغرفة ٢٠-٢٥م إلا أنها تحتاج إلى فترة طويلة (أربعة أسابيع) حتى تتضح معالم المستعمرة بشكل كامل في حين تنمو الفطور الحشوية خلال ٢٤-٤٨ ساعة وبدرجة حرارة ٣٧م .
أما الزرع فيكون :

- الوسوف والأشعار والأوبار تزرع في ثلاثة أنابيب الحاوية على وسط سابورود المائل وتزرع بإبرة الزرع في ثلاث نقاط من سطح المنبت في كل أنبوب يعني (تسع نقاط زرعية) مما يضمن نمو الفطر ويساعد في تحديد نوعه .

زرع السوائل المرضية :

يؤخذ كمية من السوائل ويفضل زرعها في ثلاثة أطباق بتري الحاوية على وسط سابورود الخالي من الإكتيديون ومضاف إليه الصادات الحيوية .

زرع الخزعات :

نكرنا أن قسماً من الخزعات يرسل إلى مخبر التشريح المرضي لدراستها والقسم الآخر يطحن في هاون من البورسلان المعقم ويضاف إليه مصل فيزيولوجي وصادات حيوية ثم تزرع في ثلاث أطباق بتري الحاوية على وسط سابورود .

مع العلم أن الشركات الطبية أنتجت أوساطاً أخرى ملائمة لنمو الفطور مثل وسط تشابك بوكس آجار (Czapek dox agar) ومنبت كيمينغ (Kimming agar) ومنبت (P.C.B) المكون من البطاطا والجزر والصفراء النبقية ووسط بوريلي Borelli ووسط كورونغ Kurung لحفظ الفطور الممرضة.

دراسة الخواص الشكلية للمستعمرات الفطرية النامية :

يعتمد تحديد نوع الفطر على شكل ومظهر المستعمرات وقوامه ولونه العياني حيث نلاحظ :

أ- مستعمرات خيطية الشكل يلاحظ فيها الأقطورة الخيطية ويفحص الخيط مجهرياً ويعاين طول الخيط وعرضه ووجود الحواجز وأشكال الأبواذ وملحقات الخيط وهذا غالباً في الفطور الجلدية .

ب- مستعمرات ذات قوام قشدي : وهي الفطور الخمائرية الشكل مثل المكورات الخفية *Cryptococcus neoformans* وفطر النوسجات *Histoplasmoses* وفطر الشعريات المبوغة *Sporotrichose* والفطر البرعمي *Blastomycoses* .

ج- مستعمرات ذات قوام قشدي وخيطي معاً : تشاهد هذه الحالة عند الإصابة بفطور المبيضات البيض *Candida albicans* حيث تتكاثر بالتبرعم وتظهر خيوط كاذبة .

دراسة المستعمرات الخيطية الشكل :

زرع الفطور الجلدية يحتاج لفترة طويلة (أسبوعين إلى أربعة أسابيع) وقد نضطر لتكرار عملية الزرع عدة مرات من الطبقة الأصلي ، المأخوذ من الحيوان والمحفوظ لدينا في المخبر وقد تكون نتائج الزرع على الشكل التالي :

- الحالة الأولى : نتيجة الفحص المجهرى المباشر إيجابية ونتيجة الزرع الفطري سلبية وهذا يعني أن العينة غير حاوية على خيوط وأبواغ كافية للإنتاش والنمو

أو أن الإصابة عولجت من قبل المرابي بمركبات مختلفة تمنع من نمو الفطر وعدم ظهور المستعمرات على سطح المنبت .

- الحالة الثانية : نتيجة الفحص المجهرى سلبية ونتيجة الزرع الفطري ايجابية وهذا يعني أن العينات التي شوهدت مجهرياً لم تكن حاوية على بوغات أو خيوط فطرية أو تم جرفها من وسط الآفة بدلاً من حوافها وعلى كل تعتبر الحالة الأولى والثانية ايجابية والإصابة موجودة ويجب معالجة القطيع مباشرة بصادات الفطور .

دراسة المستعمرات القشدية الشكل :

من الفطور الخمائرية The yeasts فطر المبيضات وفطر المكورات الخفية وكلاهما يصيب الحيوان والدواجن ، تنمو هذه الخمائر بسرعة خلال ٢٠-٤٨ ساعة على وسط سابورود بدون اكتديون ويمكن عمل مسحات من هذه المستعمرات وصبغها بصبغة جيمسا أو صبغة غرام أو أزرق الميتيلين ولتحديد نوع القطر الخميري يمكن اتباع الخطوات التالية :

١- تحضر مسحات من المستعمرات وتصبغ بالحبر الصيني الممدد (قطرة من المحلول الفيزيولوجي للفطر إلى قطرتين من الحبر الصيني الممدد) وتفحص مباشرة ويلعب الحبر الصيني دوراً في إظهار المحفظة المحيطة بخلايا فطر *Cryptococcus neoformans* .

٢- إجراء اختبار التبرعم : ويعتمد هذا الاختبار على زرع معلق من الفطر في أنابيب اختبار صغيرة حاوية على (١) مل من مصل حصان أو مصل إنسان ،

٣- إجراء اختبار استهلاك السكريات (أوكسانوغرام) - Maltose (M) - Auxnogram assimilation of glucose - Galactose (Gal) - Raffinose (R) - Lactose (L) - Saccharose (S)

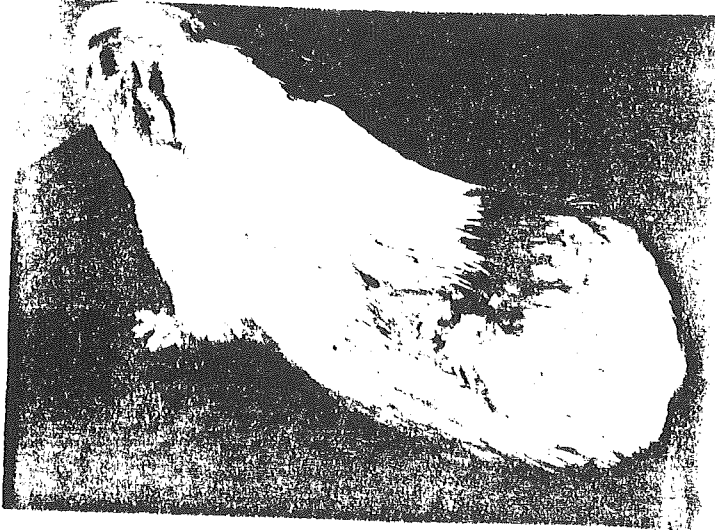
٤- إجراء اختبار تخمير السكريات Fermentation of the same sugar .

٥- اختبار استقلاب المواد الأروتنية KNO_3 Assimilation of KNO_3 .

لا يمكن اعتبار الزرع إيجابيا للمبيضات البيض إلا إذا تشكل عشرون مستعمرة حسب رأي أكثر الباحثين خلال ٢٤ ساعة وما يتشكل بعد ٧٢ ساعة يعتبر تلوثاً من الوسط المحيط وليس له أهمية مرضية .

الحقن في حيوانات التجربة :

تجرى هذه الاختبارات على بعض حيوانات المخبر مثل الفئران والجرذان والخنازير الغينية والأرانب لدراسة القدرة الممرضة لبعض الفطور داخل الجسم ، وذلك بحقن الفطور العميقة داخل التجويف البريتوني أو الوريد أو تحت الجلد ثم يخدر الحيوان ويفتح صدره ويسحب دمه من القلب مباشرة للدراسة المجهرية كما تؤخذ خزعات نسيجية إلى مخبر التشريح المرضي .



الشكل (٩١) : تطبيق العدوى الفطرية على حيوانات التجربة .

التفاعلات المناعية :

الحقن في أدمة الجلد *Intra cutaneous* :

يعتمد هذا الاختبار على حقن خلاصة الفطر المراد التحري عنه في أدمة الجلد ويجري كما في اختبار السلين بعد أخذ سماكة الجلد بالمسماك وتسجيلها

بحلق المكان مع تعليمة وغالبا ما يكون على يمين رقبة الحيوان ثم يحقن (٠,١) ملم من خلاصة الفطر داخل الأدمة ويعامل الطرف الأيسر من الحيوان بالماء الفيزيولوجي كشاهد تماما كما في الطرف الأيمن وتقاس زيادة السماكة بعد ٤٨-٧٢ ساعة وتفسر النتائج كالتالي :

زيادة ٢-١ ملم	النتيجة سلبية
٤-٣ ملم	النتيجة اشتباه
٥-٤ ملم	النتيجة إيجابية

حيث يتشكل حبة صغيرة بحجم حبة العدس مع حطاطة حمراء في الحالة الإيجابية وفي الحالة السلبية لا يظهر أي تفاعل في منطقة الشاهد ويطبق هذا الاختبار في الأمراض التالية :

- حقن السبوروتريكين Sporotrichin لكشف الإصابة بداء Sporotrichosis .
- حقن الهيستوبلاسمين Histoplasmin لكشف الإصابة بداء Histoplasmosis .
- حقن كوكسي ديودين Coccidioidin لكشف الإصابة بداء Coccidioidomycosis .

- حقن التريكوپتين Trichophitin لكشف الإصابة الكامنة بالفطور الجلدية ويمكن اعتماد خلاصة فطر T. mentagrophytes التي تعطي تفاعل متصالب مع T. verrucosum ويستخدم هذا الاختبار بكثرة وخصوصاً قبل تصدير العجول ، كما يستخدم بكثرة في محطات تربية حيوانات الفراء (الثعالب) لضمان الحصول على فراء جيد خالي من المسببات الفطرية .

- حقن الكانديدين Candidin لكشف الإصابة بداء Candidiasis .

لكن هذا الاختبار لكشف المبيضات البيض غير إيجابي لتواجد لتواجد المبيضات في الجسم بشكل طبيعي ولا يدل التفاعل الجلدي الإيجابي على الوضع المرضي عند المضيف .

- التفاعلات المصلية :

استخدمت الاختبارات المصلية المعروفة لتشخيص الفطارات الحشوية إلا أن هذه الاختبارات لم ينتشر استخدامها كما في تشخيص الجراثيم والحماة وذلك لصعوبة تحضير المستضدات الفطرية وصعوبة معايرتها كما أن معظم الاختبارات المصلية أعطت نتائج متصالبة بين الفطور الحشوية ومما دعا إلى عدم اعتماد مثل هذه الاختبارات ، جودة نتائج الزرع المباشر وفحص المستعمرات ومعظم الاختبارات المصلية بقيت موقوفة على مراكز الأبحاث ومن أهم هذه الاختبارات .

١- اختبار الانتشار المناعي في الجلوتين (Ochterlony) :

ويتم بتحضير مستضدات من مزارع فطرية عمرها أكثر من ٣٠ يوماً وذلك بتحديدها وترشيحها وتجفيفها ثم حلها عند الاستخدام لكشف الإصابة بداء الكروانيات مثلاً *Coccidioidomycosis* أو نظير الكروانيات *Paracoccidioidomycosis* أو داء الرشاشيات *Aspergillosis* .

٢- اختبار تثبيت المتممة *Complement Fixation test* :

أيضاً استخدم هذا الاختبار بشكل محدود لأنه أدى إلى نتائج متصالبة مع الفطور الحشوية الأخرى ولصعوبة معايرة المستضدات إلا أنه استخدم في كشف داء الكروانيات ونظير الكروانيات والهيستوبلازما .

٣- اختبار التآلق المناعي *Immnofluorescence test* :

استخدام هذا الاختبار لكشف داء الهيستوبلازما *Histoplasmosis* وداء *Sporotrichosis* وداء الرشاشيات *Aspergillosis* بكشف مستضد النوسجات في البول والمصل بوسم الأضداد بمادة الفلورسئين أو مادة ايزوسيانات بالطريق المباشرة .

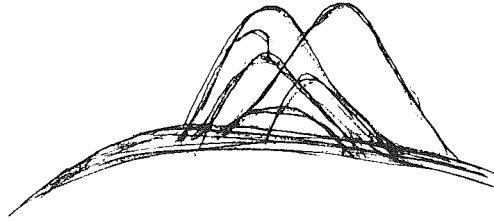
٤- اختبار التراص الدموي Haemagglutination test :

يستخدم هذا الاختبار بكثرة ويتميز بسهولة التطبيق وسرعة التفاعل وجودة النتائج .

٥- المقايسة المناعية بالأنزيم المرتبط E.L.I.S.A :

Enzym Linked Immnosorbent Assay :

يعتبر من الاختبارات الحساسة الدقيقة ما زال استخدامه محصورا في المخابر المتطورة لتشخيص الفطور .
كما استخدام الرحلان المناعي في تشخيص الفطور .



شكل (٩٢) : اختبار الرحلان المناعي لفطر *Aspergillus fumigatus* .



اختبار الانسكار في الجيلاتين



الفصل الثامن والعشرين معالجة الفطور

أدوية الفطور محدودة والتي استخدمت في المعالجة معدودة ، ويتطلب استخدامها فترة طويلة من الزمن حتى تؤتي ثمارها المرجوة ويتوقف ذلك على نوع الفطر ودرجة انتشاره في مستوى سطح الجلد أو في عمق العضوية . وقد قسمت مضادات الفطور Fungicidin إلى مركبات كيميائية مثل الأحماض والفينول والفورمالين وبعض الأشباه المعدنية مثل الكلور والفلور والبروم واليود .

وإلى مركبات كيميائية عضوية مشتقة من عائلة الایمیدازول والتي تميزت بتأثيرها الخاص في الخلايا الفطرية دون أن تؤثر في الخلايا الجسمية التي تحتويها مثل كيتوكونازول Ketoconazole و كلوتريمازول Clotrimazole وميكوكونازول Miconazole وإيكونازول Econazole .

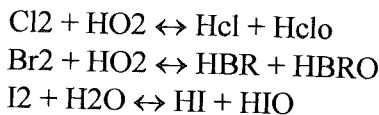
أما الأدوية التي تم استخلاصها من الفطور العفوية Streptomycetes فهي الغريزفولفين Griseofulvin ، الأمفوتريسين ب Amphotericin B والنيسنتاتين Nystatin .

ومن المستحسن دائما عند الإصابة الفطرية استخدام الصادات الحيوية لمعالجة الحالات الجرثومية المشاركة والوقائية في حقل الطب البيطري للقضاء على المسببات الفطرية ، وسوف نذكر لمحة سريعة عن هذه المركبات .

- الأحماض مثل حمض ساليسيليك بنسبة ١-١٥% مع حمض البنزويك ٢-٢٠% .

- الفينول والفورمالين مركبات كيميائية استخدمت في حقل الطب البيطري بشكل واسع لمعالجة الإصابات الفطرية الجلدية الفردية فقط وتتميز بتأثيرها المخرش في الجلد .

- وكذلك استخدم الفلور والبروم والكلور بشكل واسع في حقل الطب البيطري وأعطت هذه المركبات نتائج علاجية جيدة أما اليود فقد استخدم بشكل أوسع من المركبات السابقة وهذه المركبات تعطي عند حلها بالماء حموضاً حسب المعادلات التالية :



وقد استخدم اليود مع مركبات عديدة مثل Mycoderm و Lactoderm في حالات الإصابة الفردية عند الخيول والماشية أيضاً بمعدل مرة واحدة لكل ثلاثة أيام خلال ثلاثة إلى أربعة أسابيع بالاعتماد على الفرشاة ، كما دخل اليود في تركيب Pollena IK و pollena IM واستخدمت هذه المركبات أيضاً لتطهير الحظائر بواسطة الرذاذ .

أما المركبات العضوية التي اشتقت من عائلة الايميدازول في معالجة

الفطور فهي :

Ketoconazole	كيتوكونازول
Clotrimazole	كلوتريمازول
Micoconazole	ميكوكونازول
Ecoconazole	ايكوكونازول

لم تستخدم هذه المركبات إلا بشكل تجريبي على حيوانات التجربة وبقي استخدامها محصوراً في الطب البشري ، وهذه المركبات سهلة الاستعمال في معالجة الفطرات الجلدية السطحية والفطور العميقة الخمائر كما استخدمها البعض في معالجة اللايشمانيا الجلدية والحشوية .

كما استخدمت في معالجة النخالية المبرقشة الواسعة الانتشار الحادة والمزمنة والناكسة عند أشخاص قليلي المطاوعة .

وتبين أن استخدامها يؤدي إلى نتائج جانبية نذكر منها فيما يلي ما يتعلق

بـ Ketoconazole .

استخدام الكيتوكونازول :

مركب كيميائي (ببيرازيني للاميدازول) يمتص داخل الجسم بزيادة حموضة المعدة ويفضل تناوله مع الطعام ويصل إلى مستويات عالية في الجلد ويبقى لمدة ٢٤ ساعة وي طرح خلال ٣ ساعات من الجسم عن طريق الصفراء كما يطرح عن طريق الكلية وعن طريق الغدد ويساعد في تلف النخالية المبرقشة. أما عملية عمله فهي :

- يمنع تركيب الخلايا الفطرية ويثبط تركيب الارغوستيروول .
- يمنع تحول البويغاء الدويرية في حالة النخالية المبرقشة إلى شكلها الأفطوري .
- وفي الحالات الفطرية الحشوية يزيد من قدرة الكريات البيضاء البالعة على قتل الخلايا الخميرية .

التأثيرات الجانبية والسمية لكيتوكونازول :

- معدية معوية : فرط شهية ، إمساك ، إسهال ، ألم بطني .
- جلدية : احمرار الجلد وحكة .
- عصبية : أرق ، صداع ، عنانة ، خلل النذوق ، رهاب الضوء .
- السمية الكبدية : التهاب الكبد ويزداد هذا الالتهاب عند الإناث أكثر من الذكور ويظهر بشكل بول لونه غامق وتغير لون البراز وربما يرقان ويؤدي إلى ارتفاع مستوى أنزيمات الكبد في المصل لذا يجب معايرتها قبل استخدام الكيتوكونازول وبعد استخدامه بـ ١٥/ يوم وكل شهر مرة والانتقاع عن الدواء يؤدي إلى تراجع الأعراض .

الأدوية التي اشتقت من الفطور العقدية *Strepto mycetes* :

Nystatin تم استخلاصه من *Streptomyces noursei* يتميز بفعالية عالية ضد الخمائر الفطرية *Cryptococcus-Candida* وبعض الفطور الحشوية *Apergillus* و *Rhizopus* , *Histoplasma* , *Coccidioides* وقد استخدم في

مجال الطب البيطري بشكل مسحوق أو مرهم جلدي كما استخدم بشكل عسارات للضرع في حال التهاب الضرع بالمبيضات أو المكورات الخفية .
ومن ميزات النيسنتاتين أنه يمتص بكميات قليلة في الأمعاء ويؤثر في إنظيمات القناة الهضمية بشكل موضعي وليس له تأثيرات جانبية كبيرة .

: Amphotericin B -

يعتبر من أهم مضادات الفطور وأوسعها استخداماً ، تم استخلاصه من فطر *Streptomyces Nodosus* ويتميز بقدرته على تخريب الارغوسيتروكول *Ergosterol* في أغشية الخلايا الفطرية دون أن يؤثر في خلايا الجسم أو ستيروولات خلايا الجسم وأدى إلى نتائج جيدة في علاج الفطور العميقة *Blastomycoses* و *Histoplasmoses* و *Aspergillus* و *Coccidioides* عند الماشية بإضافته إلى العليقة بمعدل ٢% لمدة ٣٠ يوم .
ويمتص الامفوتريسين ب في القناة الهضمية بشكل بطيء إلا أن التجربة في الحيوانات المخبرية بينت أنه يؤدي إلى سمية كبدية وكلوية شديدة مع تخريب أنسجتها مع التهابات وريدية خثرية مع ارتفاع درجة الحرارة وفقدان الشهية للحيوان .

- كريزوفولفين *Griseofulvin* :

استخدم هذا الصاد الحيوي على نطاق واسع في معالجة الفطور وقد تم استخلاصه من المتسلسلة *Penicillium griseofulvium* بشكل نقي لأول مرة ١٩٣٩ في جامعة اكسفورد ثم تم تحضيره كيميائياً عام ١٩٥٩ والبراهين التجريبية لإستخدامه تمت بعد عدوى فطرية اصطناعية للخنازير الغينية حيث أدى إلى شفائها من قبل البرفسور Rieth في ألمانيا والبرفسور Blank على الإنسان في أمريكا .

والتجارب السريرية هذه في الطب البشري والبيطري أعطت نتائج جيدة أكدت أهمية الكريزوفولفين في علاج الفطور عن سواه من المركبات العلاجية الأخرى ، ومما هو جدير بالذكر تبين أن الكريزوفولفين في التجارب الزجاجية

يدخل إلى عمق الكيراتين ويحد من نمو الفطور ويمنع من تكاثر البوغات ولا يترك من أثرها إلا القليل ، بحيث لم تظهر عند استخدام أشعة وود أما الجرعات Griseofulvin فقد بقيت تشغل بال الباحثين حتى عام ١٩٤٦ حيث تم إنتاج كريسوفولفين كيميائي مشابه تماماً لكريزوفولفين الطبيعي وتم التأكد من أصغر جرعاته تؤثر بشكل جيد ومن السهل امتصاصه من الأمعاء كأنه طبيعي .
استخدام الكريسوفولفين :

تبين أن تأثيره يشمل كل الفطور الزقية والفطور الناقصة والتامة والزرجية والقاعدية وبالتالي يؤثر في الفطور الشعروية والبويغية والبشورية إلا أن تأثيره ضعيف في الخمائر .

وقد استخدم في المجال البيطري بإضافته إلى عليقة الماشية وعليقة الدواجن كما هو الحال في استخدام الأمفوتريسين ب :

إلا أن آثاره السية كثيرة فالتجربة بينت أن تناوله لفترة طويلة يسبب فقر دم Anemia مع نقص كريات الدم البيض Leukopenia والتهاب الشرايين الإكليلية للقلب .

ومن أكثر آثاره الجانبية شيوعاً فقدان الشهية وانخفاض الوزن مع أرق وصداع ودوخة بالإضافة إلى طفح شروي الشكل لذلك لا يجوز تناوله من قبل الطيارين والسائقين وعمال البناء .

استخدام اللقاحات الفطرية :

لما كانت الفطور الجلدية عند الماشية والأغنام وحيوانات الفراء تسبب خسائر اقتصادية فادحة مما يؤثر في الدخل القومي ، لذا يفكر الأطباء البيطريون باستمرار بمكافحة هذه الأمراض واستعملوا فيما سبق الكثير من المركبات الكيميائية للمعالجة الخارجية والكريزوفولفين والأمفوتريسين ب والنيستاتين عن طريق الفم بتناوله مع العليقة ولما كانت كلفة العلاج هذا باهظة الثمن والمركبات الكيميائية تتطلب وقتاً طويلاً في المعالجة ما عدا كونها مرهقة للطبيب البيطري ولا تعطي المعالجة الثمار المرجوة منها للتغلب على المسببات الفطرية .

وإذا ما استعملت هذه الظاهرة المرضية أدت إلى إجهاض الأبقار الحلوب وانخفاض الوزن ١٠-٣٠% وسوء نوعية الحليب مع نقصان كميته والأهم من هذا يصبح الجلد عديم القيمة الشرائية وغير قابل للتصنيع كما يجب ويمنع تصديره .

لذا لجأ الأطباء البيطريون إلى إنتاج اللقاحات للتغلب على هذه الظاهرة المرضية الخطيرة ومن أولى اللقاحات المنتجة كان لقاح البرفسور الهنغاري فلوريان Florian وفريقه المحضر من *T. verrucosum* والذي أدى إلى نتائج إيجابية في المعالجة ثم لقاح الباحثين الألمانين *Kielstein* و *Richter* ولقاح الباحثين *Noskow* و *dekudowski* في روسيا الذين أنتجوا لقاحاً فطرياً للمعالجة والوقاية على حد سواء وأعطى نتائج أفضل من اللقاحات السابقة إلى أن كان لقاح الباحث *Sarkisow* الروسي وفريقه ١٩٧٢ والمسمى (TF130) والذي أعطي اسم (LTF130) واستخدم للمعالجة الفطرية في محطات تربية المواشي في روسيا وألمانيا وتشيكوسلوفاكيا ويوغوسلافيا والنرويج وحتى هولندا والولايات المتحدة الأمريكية .

وفي بولندا لم يتوقف البرفسور *Wotoszyn* وكذلك البرفسور *Wawrzkiwicz* وزوجته عن إنتاج اللقاحات الفطرية إلى أن أنتج هذا الأخير مع زوجته لقاح *Bovitrichovac II* المحضر من *T. verrucosum* الميت أدى إلى نتائج علاجية تقارب ٩٥% ساعدت في القضاء على المسببات الفطرية الجلدية في محطات تربية الماشية بشكل فعال ومرضي لجميع العاملين فيها .

فهرس المصادر العلمية

إنكليزي	فرنسي	عربي
	A	
Acholeplasma	Acholeplasma	جرثومة الأكلة بلاسما
Actinobacillus	Actinobacillus	العصيات الشعاعية
Actinomyces	Actinomyces	الشعيرة
Actinoplanetes	Actinoplanetes	الأكتينوبلانيت
Adenovirus	Adenovirus	حمة غدبية
Adsorption	Adsorption	إمتزاز
Aerob	Aerobie	هوائي
Aeromonas	Aeromonas	عصيات الأيرومونات
Agglutination	Agglutination	تراص
Agglutinin	Agglutinin	راصة
Algae	Algues	طحالب
Allergy	Allergic	أرجية
Amnion	Amnios	سلى
Anaerob	Anaerobie	لاهوائي
Anaphylaxis	Anaphylaxie	تأق
Antagonism	Antagonisme	تضاد
Antibody	anticorps	ضد
Anticodon	Anticodon	مقابلة الرامزة
Antigen	Antigene	مستضد
Antigenicity	Antigenicite	إستضداد
Antiglobulin	Antiglobuline	ضد الغلوبين
Antiserum	Antiserum	مصل ضدي

Antitoxin	Antitoxine	ترياق
Antiviral	Antiviral	مضاد الحمات
Arthrospore	Arthrospore	بوغ مفصلي
Ascomycetes	Ascomycetes	فطور زقية
Aspergillus	Aspergillus	الرشاشية
A. fumigatus	A. fumigatus	الرشاشية الدخلاء
Atrichous	Atrichous	عديم الهدب
Attenuation	Attenuation	توهين
Autotrophic	Autotrophe	ذاتي التغذية
B		
Bacillus	Bacillus	عصية ، عصية
B. anthracis	B. anthracis	العصوية الجمرية
B. subtilis	B. subtilis	العصوية الرقيقة
Bacteria	Baceries	جراثيم
Bacteriophage	Bacteriophage	عائية الجراثيم
Bifidobacter	Bifidobacter	الجراثيم المشقوقية
Binary	Binaire	ثنائي
Blastomycosis	Blastomycose	فطار برعمي
Borrelia	Borrelia	البورلية
Bronchopneumonia	Broncho-Pneumonie	إنتهاب قصبي رئوي
Brucella	Brucella	البروسيلة
Candida albica	C. albica	البيضة البيضاء
Capsule	Capsule	غلاف

Carbohydrate	Glucides	الكربيات
Centrifugation	Centrifugation	تفتيت
Cerebromalacia	Cerebromalacie	تلين المخ
Chemotaxis	Chimiotatisme	إنجذاب كيميائي
Chemotherapy	Chimiotherapie	معالجة كيميائية
Chlamydia	Chlamydia	المتدثرة
Chlamydospore	Chlamydospore	بوغ متدثر
Chorioallantoic	•Chorio-allantoidien	سقائي - مشيمائي
Chromatography	Chromatography	إستشراب
Chromogen	Chromogene	مواد اللون
Chromosome	Chromosome	صبغي
Clostridium	Clostridium	المطثية
Cl. Perfringens	Cl. Perfringens	المطثية الحاطمة
Cocci	Coques	مكورة
Coccobacillus	Coccobacille	عصوية
Code	Code	راموز
Codon	Codon	رامزة
Complement	Complement	المتنمة
Complementary	Complementaire	تتميمي
Complementation	Complementation	تتام
Conidiospore	Conidiospore	بوغ غبيري
Conjugation	Conjugation	إقتران
Core	Noyau	لب
Corynebacterium	Corynebacterium	الوتدية
Coxiella	Coxiella	الكوكسيلا

Cryptococcus	Cryptococcus	المستخفية
Crystallization	Cristallisation	تبلور
Cultivation	Culture	إستنبات
Culture	Culture	مزرعة
Cellculture	C. cellulaire	مزرعة خلوية
Tissue culture	C. tissulaire	مزرعة نسيجية
Cytochrome	Cytochrome	سيتوكروم
Cytolysis	Cytolyse	حل الخلية
Cytoplasm	Cytoplasme	الهيولى

D

Defect	Anomalie	عسبب
Deletion	Deletion	خين
Dermatophyte	Dermatophyte	فطر جلدي
Determinant	Determinant	معينة
Dialysis	Dialyse	ديال
Diploid	Diploide	ضعفاني
DNA	DNA	دنا (ح ن ر)
Doner	Donneur	معطي ، مانح

E

Ectoderm	Ectoderme	الأديم الظاهر
Edwardsiella	Edwardsiella	الادواردسيلا
Electrophoresis	Electrophorese	رحلان الكهربائي
Encephalitis	Encephalit	إلتهاب الدماغ
Encephalomalacia	Encephalomalacie	تلين الدماغ
Endoderm	Endoderm	الأديم الباطن

Endotoxin	Endotoxine	ذيفان داخلي
Enterobacteriaceae	Enterobacteriacees	الأمعائيات
Enteroviruses	Enterovirus	حمات معوية
Envelope	Envelope	غلاف
Enzyme	Enzyme	إنزيم
Erysipelothrix	Erysipelothrix	الشعرية الحمراء
Erythrogenic	Erythrogene	محرر
Escherichia	Escherichia	الإشريكية
Eukaryote	Eucaryote	حقيقي النواة
Exogenous	Exogene	خارجي المنشأ
Exotoxin	Exotoxine	ذيفان خارجي
	F	
Facultative	Facultatif	إختياري
Ferment	Ferment	إنزيم
Fenotype	Fenotype	النمط الظاهري
Fimbria	Fimbria	خمل
Fission	Fission	إنشطار
Filament	Filament	خيوط
Flagellum	Flagellum, Flagelle	سموط
Flora	Flore	نباتات
Flourescence	Flourescence	تألُّق
Foci	Foyers	بؤر
Fragment	Fragment	شذفة
Fungi	Champignons	فيا
Fusion	Fusion	اندماج ، اندماج

Gel	Gel	هلامة
Gene	Gene	جين
Genome	Genome	مجين
Genotype	Genotype	نمط جيني
Genus	Genus	جنس
Glycoprotein	Glycoprotéine	جزيين سكر
II		
Haemagglutination	Haemagglutination	تتراص دموية
Haemagglutinine	Haemagglutinine	واحدة دموية
Haemophilus	Haemophilus	المسلكاميه
Haemolytic	Haemolytique	حال الدم ، حلدمي
Hapten	Haptène	ناشئة
Herpes virus	Herpes virus	الحمة الحلثية
Heterotrophic	Hétérotrophe	غيري الإغذاء
Histoplasmosis	Histoplasmosis	داء نوسجات
Hypersensitivity	Hypersensibilité	فرط التحسس
Hypertonic	Hypertonique	مفرط التوتر
Hypha	Hyphe	خوط
Hypotonic	Hypotonique	ناقص التوتر

I

Immunity	Immunité	مناعة
Immunology	Immunologie	المناعيات - علم المناعة
Inclusion body	Corpuscules	مشمتمل
Incorporation	Incorporation	إلجيب
Infection	Infection	خمج

Influenzae	Grippe	النزلة الوافدة
Interferon	Interferon	أنترفرون
Intrinsic	*Intrenseque	داخلي المنشأ
In vitro	In vitro	في الزجاج
In vivo	In vivo	في الحي
Isometric	Isometrique	إسوي المقاسات

L

Leucocidin	Leucocidine	مमित نكيرية البيضاء
Lipidosis	Lipidose	شحام
Lipids	Lipides	الشحميات
Listeria	Listeria	الليستيرية
Lophotrichous	Lophotriche	عقوية الأهداب
Lyophilization	Lyophilization	تجفيد
Lysin	Lysine	حالة
Lysogen	Lysogene	مستذيب
Lysozyme	Lysozyme	ليزوزيم = موراميداز
Lyssa	Rage	كلب
Lytic	Lytique	حال ، جلى ، انحلاي

M

Macroconidium	Macroconidie	غبيرة كبيرة
Macrophage	Macrophage	بلعم
Maduromycetes	Maduromyce	المتفطرة المادورية
Metastatic	Metastatische	ينتقل
Mic	Mic	التركيز الأدنى المثبط
Micrococcus	Micrococque	مكيرة
Microaerophilic	Microaerophilique	

Microconidium	Microconidie	عنبيرة صغيرة
Microscopy	Microscopie	الاستجهاز
Mold	Moissure	عفن
Molecular	Moleculaire	جزئي
Monoclonal	Monoclonal	وحيد النسيلة
Monotrichous	Monotriche	وحيد السوط
Morphology	Morphologie	الشكليات
Mosaic	Mosaique	مزيج
Mucor	Mocor	عفنة
Mutagen	Mutagene	مطفّر
Mutant	Mutant	طافرة
Mutation	Mutation	طفرة
Mycelium	Mycelium	أفطورة
Mycobacterium	Mycobacterium	المتقطرة
Mycoplasma	Mycoplasma	المنقطورة
Myxovirus	Myxovirus	حمى مخاطية
N		
Nanometer	Nanometer	نانومتر
Negri bodies	Coups de Negri	أجسام نغري
Neisseria	Neisseria	النيسيرية
Nephelometry	Nephelometrie	قياس الكدر
Neutralize	Neutralizer	يعدل
Neurotoxin	Neurotoxine	أنتيسام الأعصاب
Nitrobacter	Nitrobacter	بكتيريا النيترو
Nitrosomonas	Nitrosomonas	بكتيريا النيترو
Nuclear bodies	Nucleare corps	جسيمات
Nucleoside	Nucleoside	

Prozone	Prozone	طلية المنطقة
Pseudomycelium	Pseudomycelium	فطور كاذبة
R		
Radiation	Radiation	إشعاع
Radioimmunassay	Essai radioimmunologique	المقاييس المناعية الإشعاعية
Receptor	Recepteur	مستقبلة
Recombination	Recombinaison	تأشيب ، تأشيب
Reovirus	Reovirus	الحمى الريوية
Replication	Replication	تكرار ، تنسخ
Reversible	Reversible	عكوس
Rhabdovirus	Rhabdovirus	الحمى الربدية
Rhinospordiosis	Rhinospordiosis	داء الفطار الأنفي
Rhinovirus	Rhinovirus	الحمى الأنفية
RNA	RNA	رنا
S		
Sarcome	Sarcome	غَرَن
Serology	Serologie	مبحث الأمصال
Somatic	Somatique	جسدي
Sporagium	Sporange	مباغ
Sporotrichosis	Sporotricose	داء الشعريات المبوغة
Syngonism	Syngonisme	تأزر
T		
Tolerance	Toletance	تحصن
Transcription	Transcription	نسخ

Nucleotide	Nucleotide	نوويـ
O		
Oligoelements	Oligoelements	مواد نادرة
Opsonin	Opsonine	طاهية
P		
Papovavirus	Papovavirus	الحممة البابوفية
Paracoccidioides	Paracoccidioides	فطور نظيرة الكروانية
Pathogenicity	Pathogenicitie	إمراضية
Pentamer	Pentamere	مخمس
Permanent	Permanent	دائم
PH	PH	ياهاء
Phagocytosis	Phgocytose	بلعمة
Picornavirus	Picornavirus	الحممة البيكورناوية
Pityriasis Versicolor	P. Versicolor	النخالية المبرقشة
Pitysporum Orbicular	P. Orbicular	البويغاء الدويرية
Plasma	Plasma	مصورة ، بلازما
Pleomorphic	Pleomorphe	متعدد الأشكال
Ploidy	Ploidie	الصبغة الصبغية
Polymer	Polymere	مكثور
Polymerase	Polymerase	بوليميراز (بوليمراز)
Polypeptide	Polypeptide	عديد الببتيد
Polyploidy	Polyploidie	تعدد الصبغة الصبغية
Poxvirus	Poxvirus	الحممة الجدرية
Precipitation	Precipitation	ترسب ، ترسيب
tein	Proteine	بروتين

Transformation	Transformation	تحويل ، انتقال
Trimer	Trimere	مثلث
Triploidy	Triploidie	ثلث الصيغة الصبغية
U		
Ultracentrifugation	Ultracentrifugation	تنبيذ فائق
Ultrafiltration	Ultrafiltration	ترشيح مستدق
Ultrastructure	Ultrastructure	بنية مستدقة
V		
Vaccine	Vaccin	لقاح
Variation	Variation	إختلاف
Vegetative	Vegetation	نابتة
Virion	Virion	الجسيم الحموي
Virology	Virologie	مبحث الحمات
Viropexis	Viropexie	تثبيت الحمّة
Virulence	Virulence	فوعة
Virus	Virus	حمّة
Y		
Yeast	Levure	خميرة
Yersinia	Yersinia	اليرسينية
Yolk sac	Vesiculeombilicale	الكيس المحي
Z		
Zygote	Zygote	زيجوت
Zygospor	Zygospor	بوغ زيجي

المراجع العربية

- ١- إسماعيل محمد طاهر ويانس تيسير (١٩٩١) : علم الطفيليات والفطور الطبية - منشورات جامعة تشرين .
- ٢- بغداددي وفاء (١٩٨٧) : تصنيف الفطريات - مطبعة جامعة دمشق .
- ٣- حاغور رضوان وخاج حسن تحسين (١٩٨٢) : علم جراثيم الحيوان - الجزء الأول - منشورات جامعة البعث .
- ٤- ركبي ريا (١٩٩٠) : دراسات على السالمونيلة في منتجات دواجن القطر العربي السوري - رسالة ماجستير بإشراف د. تحسين سطاس - كلية الطب البيطري - جامعة البعث .
- ٥- شاهين أميل (١٩٩٢) : علم الطفيليات - منشورات جامعة دمشق .
- ٦- كسيبي محمد بسام (١٩٩١) : أساسيات علم الوراثة والوراثة التطبيقية - منشورات جامعة البعث .
- ٧- المعجم الطبي الموحد (١٩٨٣) : الطبعة الثالثة .

المرآة العلمية

- 1-Ackers, G. K. and smith, F. R. (1985) :
"Effects of site-specific Amino acid modification on protein interactions and biological function" – Annu. Rew. Biochem. 57, 297-629 .
- 2- Ajjar N. (1987) :
"La vaccination" edite par institut merieux lyon 39 edition .
- 3- Al-OMAR Anouar. (1996) :
"Amelioration des proprietes pharmacologiques d'agents anticancereux et untiviraux par des biovecteurs, cyclodextrines et vecteur viral"
These de l'UniversiTe de Nancy I France .
- 4- Antoniotti G. (1992) :
"Les antiviraux" Lyon pharmaceutique, 45,6 : 373-385 .
- 5- Barry M., et al. (1993) :
"pharmacokinetics of zidovudine and dideoxyinosine alone in combination" Iv the int. conference on AIDS PO-B31-2217 , Berlin , Germany , June 6-11 .
- 6- Bazin C. and Regnier B. (1992) :
"Les traitements antiretroviraux et leur essais therapeutiques"
Le Revue du praticien, 42, 2:148-153 .
- 7- Beer, J. (1987) :
"Infektionskrankhieten der Haustiere" . 3. Auflage Gustav Fischer Verlag , Jena .

- 8- Bennett, P. M., and Grinstedt, J. (1984) :
"Methods in microbiology" Vol. 17, Plasmid technology –
Academic press, London .
- 9- Birge, E. A. (1981) :
Bacterial and phage genetics . Springer Verlag, New York
Heidelberg – Berlin .
- 10- Burleson F. (1992) :
"Virology a laboratory manual" Academic press INC 25-33 .
- 11- Girard M. et Hirth L. (1989) :
"virologie Moleculaire" Doin Editeurs .
- 12- Pilet C. et al (1987) :
"Bacteriologie medicale et veterinaire , systematiques
bacterienne" . Doin editeurs .
- 13- Revillard J-P. (1995) :
"Immunologie" 2e edition .



