منشورات جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الجراثيم و الفيروسات الطبية

الدكتور تيسير البني
مدرس في قسم الطب المخبري

الدكتورة عواطف عرقات
مدرسة في قسم الطب المخبري

الدكتور أحمد السحار
مدرس في قسم الطب المخبري

جامعة دمشق

١٤٢٩-١٤٣٠ هـ
٢٠٠٨-٢٠٠٩ م

المحتوى

الموضوع	المؤلف	الصفحة
مقدمة		7
الجزء الأول : علم الجراثيم العام	د. البني	9
مدخل إلى علم الأحياء الدقيقة	= =	11
الفصل الأول: بنية الخلية الجرثومية	= =	15
الفصل الثاني: تصنيف الجراثيم الهامة طبياً و النبيت الطبيعي	= =	37
الفصل الثالث: نمو الجراثيم وتغذيتها	= =	47
الفصل الرابع: الوراثيات للجرثومية	= =	55
الفصل الخامس : العاثيات	= =	69
الفصل السادس: إمراض العدوى الجرثومية و الوبائيات	= =	75
الفصل السابع: الوسائل الدفاعية للثوي	= =	109
الفصل الثامن: مبادئ التعقيم و التطهير	= =	123
الفصل التاسع : الضادات الحيوية	= =	131
الفصل العاشر: المقاومة للضادات الحيوية	= =	153
الفصل الحادي عشر: التشخيص المخبري للأمراض الجرثومية	= =	165
الجزء الثاني : علم الجراثيم السريري	د. البني	179
الفصل الأول : المكورات العنقودية	= =	181
الفصل الثاني: المكورات العقدية	= =	191
الفصل الثالث: النيسرية	= =	205
الفصل الرابع: العصيات إيجابية الغرام المبوغة الهوائية	= =	215
الفصل الخامس: العصيات إيجابية الغرام غير المبوغة	= =	221
الفصل السادس: العصيات سلبية الغرام – الأمعائيات : الإشريكية, السلمونيلة, الشيغيلة, الضمات, العطيفات,الملوية, الكلبسيلة, الأمعائية , السراتية	= =	227
الفصل السابع : العصيات سلبية الغرام المرتبطة بمصادر حيوانية البروسيلة , الفرانسيسلة , اليرسنية , الباستوريلة	= =	263
الفصل الثامن: الزانفة	= =	277
الفصل التاسع: العصيات سلبية الغرام المتعلقة بالسبيل التنفسي المستدميات , البورديتيلة , الفيلقية	= =	281
الفصل العاشر:المتفطرات , المتفطرات اللا نموذجية , الجذام	= =	293
الفصل الحادي عشر: الشعيات , النوكاردية	= =	311
الفصل الثاني عشر: الجراثيم اللا هوائية : العصوانيات, المطثيات	= =	315
الفصل الثالث عشر: الملتويات: اللولبيات, البورلية, البريميات	= =	329
الفصل الرابع عشر: العوامل الجرثومية النادرة	= =	343
الفصل الخامس عشر : الريكتسية و الإيرليخية	د. السحار	351

تابع المحتوى

الموضوع	المؤلف	الصفحة
الفصل السادس عشر: المتدثرة	د. سحار	367
الفصل السابع عشر : المفطورات	= =	389
الجزء الثالث : علم الفيروسات		397
الفصل الأول: المدخل إلى علم الفيروسات	د. سحار	399
الفصل الثاني: فيروسات DNA غير المغلفة	= =	471
الفصل الثالث: فيروسات DNA المغلفة	= =	489
الفصل الرابع: فيروسات الكبد	د. عرفات	523
الفصل الخامس:فيروسات RNA إيجابية الطاق	= =	539
الفصل السادس: الفيروسات القهقرية	= =	559
الفصل السابع: فيروسات الـ RNA سلبية الطاق	د. سحار	567
الفصل الثامن: فيروسات RNA ثنائية الطاق	د. عرفات	593
الفصل التاسع : عوامل إخماجية غير تقليدية	= =	595

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

تحتل الأمراض العدوائية التي تسببها الجراثيم و الفيروسات حيزاً كبيراً من الممارسة الطبية السريرية في كافة الاختصاصات وفي كافة الأعمار . إن دراسة هذه الكائنات المجهرية المسببة لتلك الأمراض قد شهدت وما زالت تطوراً متسارعاً وكبيراً خلال السنوات القليلة الماضية وهي تكتسب أهمية كبيرة عند الأطباء و طلاب الطب .

لقد استقينا معلومات هذا الكتاب من مراجع عديدة مرموقة وحديثة انكليزية و ألمانية و فرنسية. كما اجتهدنا أن يشمل الكتاب المواضيع الهامة للطالب والطبيب و نأمل أن يشكل لبنة أخرى في بناء المكتبة الطبية العربية . لقد حاولنا الالتزام في المصطلحات و التسميات ما جاء في المعجم الطبي الموحد بما له من فضل كبير في توحيد لغتنا الطبية العربية العريقة وما عليه من بعض التحفظات القليلة . ومما لا شك فيه أن الذين لم يألفوا لغة المعجم الطبي الموحد ويعتادوا عليها سيجدون بعض الصعوبة في سياق دراسة هذا الكتاب لكن هذه العقبة تزول مع اعتياد طلاب الطب على هذه المصطلحات وحفظها مع ما يقابلها باللغة اللاتينية و يبقى الكمال لله وحده , لا ندعي الكمال ولكننا اجتهدنا في تنسيق هذا الكتاب أن يصدر بشكل جذاب غني بالصور و الجداول و المخططات التوضيحية .

والله ولي التوفيق

الجزء الأول

علم الجراثيم العام

Basic Bacteriology

Basic Bacteriology

مدخل إلى علم الأحياء الدقيقة

تاريخ الأمراض العدوائية:

عرفت الأمراض العدوائية منذ آلاف السنين لكن المعلومات عن كثير من العوامل الممرضة المسببة لها لم تتوفر إلا منذ حوالي قرن ونيف من الزمن , لقد جاء في تعاليم أبو قراط الطبية أن الأخماج التي تحدث في أماكن معينة وفي أوقات محددة (أوبئة) تنجم عن تغيرات في الهواء , استمر هذا المفهوم بالظهور في كثير من المصطلحات مثل حمّى المستنقعات و الملاريا التي سيطرت على الرأي الأكاديمي حتى نهاية القرن التاسع عشر بالرغم من حقيقة أن تاجر الملابس الهولندي van Leeuwenhoek (1632–1723) كان قد رأى ووصف الجراثيم منذ القرن السابع عشر مستخدماً مجهراً بدائياً صنعه بنفسه.

في وقت كانت نظرية التوالد التلقائي هي المقبولة عموماً لم يكن ممكناً التفكير بطريقة أخرى حتى استطاع عالم الأحياء الدقيقة الفرنسي باستور L. pasteur في النصف الثاني من القرن التاسع عشر أن يدحض مبدأ التوالد الذاتي ويبرهن على دور بعض الأحياء الدقيقة المجهرية في حدوث بعض الأمراض التي تنتقل عن طريق العدوى , كما أثبت باستور أنه يمكن الوقاية من بعض الأمراض الجرثومية وذلك عن طريق اللقاحات باستعمال جراثيم ميتة أو مضعفة .

العالم الألماني روبرت كوخ R. Koch كان له أيضاً فضل كبير في تطوير علم الجراثيم حيث قام بدراسة طرق التلوين و طرق زراعة الجراثيم على الأوساط المغذية كما اكتشف الجراثيم المسببة للسل عام 1882 و الجراثيم المسببة للكوليرا عام 1883 .

في أواخر القرن التاسع عشر أنشئت أولى المخابر لتشخيص الأمراض العدوائية مثل السل و الحمى التيفية و الملاريا و طفيليات الأمعاء و الإفرنجي و السيلان البني و الخناق, بعد أن بدأت تتطور صناعة العدسات و المجاهر عمل كل من باستور و كوخ و غرام بين عامي 1860 و 1900 على تطوير تقنيات التلوين و الأوساط الصلبة لعزل واستنبات الأحياء الدقيقة التي مازالت تستخدم حتى يومنا هذا. ومع نهاية القرن التاسع عشر تم تحديد عدد من الأحياء الدقيقة كمسببات لأمراض مألوفة بتطبيق فرضيات كوخ- هنلة

التي صاغها كوخ عام 1890 والتي سيرد تفصيلها لاحقاً . إن تطوير إجراءات وقائية و علاجية فعالة في العقود الأخيرة قد قلل و أحياناً قضى نهائياً على أوبئة وجائحات خطيرة مثل الجدري و الطاعون و الحمى البقعية و الخناق وغيرها من الأمراض المعدية و أصبح لدينا أدوية نوعية لعلاج كثير من الأمراض العدوائية ونتيجة لهذه التطورات ذهبت الأبحاث باتجاهات أخرى وكأن الأمراض العدوائية أصبحت تحت سيطرتنا وهذا خطأ كبير بالواقع. لقد اكتشفت عوامل ممرضة لم تكن معروفة سابقاً تسبب أمراضاً جديدة كما أثبتت عوامل ممرضة قديمة مألوفة قدرتها على تطوير أشكال جديدة لتفرض نفسها من جديد وتؤكد قدرة العوامل الممرضة على الاستفادة من قابلية التغيير الوراثية النوعية عندها في التكيف مع الظروف المتغيرة. كل هذا يتطلب من الكادر الطبي أن يمتلك حداً أدنى من المعرفة عن هذه العوامل لكي يتجاوب بفعالية في ظل هذه المتغيرات في حقل الأمراض العدوائية.

العوامل الممرضة Pathogens

أ- الكائنات المعدية تحت الخلوية: و تشمل كلاً من *1- البريونات* **Prions** (جسيمات بروتينية معدية أو خامجة) . تشير الأدلة إلى أن جزيئات بروتينية تسبب أمراضاً تنكسية في الجهاز العصبي المركزي مثل مرض ياكوب كروتز فيلد و الكورو و الرّاعُوش scrapie (الْتِهابٌ دِماغِيٌّ في الماشِيَة) عند الأغنام واعتلال الدماغ الإسفنجي الشكل البقري (BSE) المعدي .

2- الفيروسات وهي متطفلة داخل خلوية مجبرة تحوي نوعاً واحداً فقط من الحمض النووي إما دنا DNA أو رنا RNA و لا تمتلك جهاز أنزيمي منتج للطاقة و لا جهاز تركيب البروتينات و تجبر خلايا المضيف المخموجة بتركيب أجزاء الفيروس .

ب- المكروبات بدائيات وحقيقيات النوى: Prokaryotic and Eukaryotic

حسب اقتراح ويز Woese الذي لاقى قبولاً عاماً في السنوات الأخيرة فإن عالم الأشياء الحية يقسم إلى ثلاثة حقول: *الجراثيم bacteria و العتائق archaea و حقيقيات النوى eucarya* . في هذا النظام يقسم كل حقل إلى ممالك. تقع المكروبات الممرضة في كل من حقل الجراثيم و حقل حقيقيات النوى .

- **الجراثيم Bacteria:**

يشمل هذا الحقل مملكة الجراثيم الحقيقية متغايرة التغذية كما يضم كل الجراثيم الممرضة للإنسان والممالك الأخرى مثل جراثيم الزراقم Cyanobacteria غير الممرضة . يقدر عدد الأنواع الجرثومية على الأرض بمئات الآلاف اكتشف منها حوالي 5500 نوع فقط .

- **العتائق Archaea:**

يشمل هذا الحقل أشكالاً تعيش في شروط بيئية متطرفة تتضمن جراثيم أليفة للحرارة thermophilic ومفرطة الإلفة للحرارة hyperthermophilic و أليفة الملح halophilic و مولدة للميثان methanogenic , الاسم القديم للـ archaea هو الجراثيم الموغلة في القدم archaebacteria وهي بالواقع نوع من المستحاثات الحية وهي عموماً غير ممرضة . الجراثيم محبة الحرارة تنمو بنشاط في الينابيع الحارة و الجراثيم مفرطة الإلفة للحرارة المكتشفة حديثاً تعيش قرب فوهات البراكين في أعماق البحار وتنمو في درجات حرارة تتجاوز 100°م .

- **حقيقيات النوى Eucaryotae:**

وتضم كل أشكال الخلايا التي تمتلك نواة حقيقية بما فيها مملكتي النبات والحيوان . والمكروبات الممرضة من حقيقيات النوى تضم أنواع من الفطور و الأوالي.

– لقد تطورت الخلايا ضمن نمطين مختلفين مبدئياً , الأول هو الخلايا بدائية النوى **Prokaryotic** و تشمل الجراثيم و العتائق Archaea و الثاني هو الخلايا حقيقية النوى **Eukaryotic** وتضم كما ورد أعلاه الفطور و الأوالي و الديدان وخلايا مملكتي النبات و الحيوان و الإنسان .

يبين الجدول (1) أهم الفروق بين هذين النمطين من الخلايا .

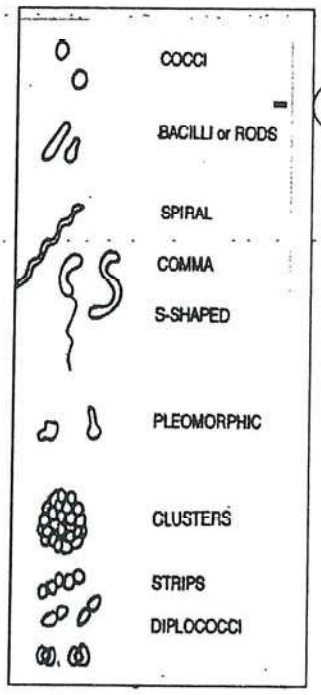
- الجدول (1) مقارنة بين خلايا بدائيات النوى و حقيقيات النوى .

بدائيات النوى Prokaryotic وتضم الجراثيم و الـ Archaea	حقيقيات النوى Eukaryotic تضم الطحالب و الفطريات والطفيليات (protozoa الأولى)
▪ شبه نواة ليس لها غشاء نووي حولها	▪ نواة حقيقية لها غشاء نووي يحددها
▪ المادة النووية عبارة عن صبغي واحد وهو شريط مفرد ملتف من DNA	▪ صبغيات متعددة مرتبة
▪ تنقسم الخلايا بالانشطار الثنائي	▪ لها جهاز انقسام خيطي Mitosis
▪ لها جدار خلوي قاس يحدد شكلها مؤلف من الببتيدوغليكان باستثناء المفطورات يفتقر إلى الستيرولات sterols	▪ يحيط بها غشاء خلوي لا يحتوي على الببتيدوغليكان لكن يحتوي على الستيرولات
▪ لا تملك متقدرات mitochondria ولا جهاز غولجي ولا شبكة هيولية باطنة	▪ تملك هذه العضيّات organelles آنفة الذكر
▪ حجم الريباسات (ريبوسومات) 70S	▪ حجم الريباسات 80S
▪ الدنا DNA لا يترافق مع الهيستونات	▪ الدنا DNA يترافق مع الهيستونات

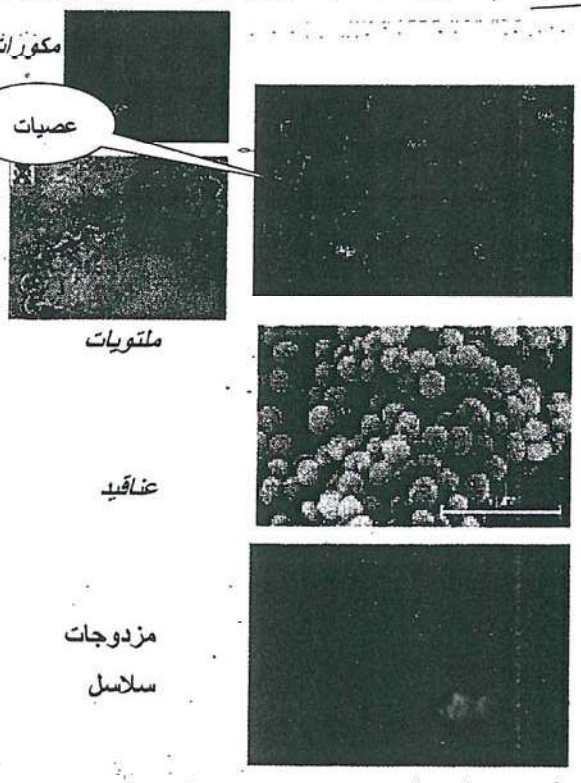
الخلية الجرثومية Bacterial Cell

1- الصفات الشكلية Morphology of bacterial cell

تصنف الجراثيم من حيث الشكل إلى ثلاث مجموعات أساسية : آ- المكورات Cocci
ب- العصيات Bacilli or Rods ج- الملتويات Spirochetes . شكل (1-1)
إن تسمية المكورات تشير إلى شكلها الكروي أما العصيات (الشكل العصوي) فلها أشكال مختلفة فهي مستقيمة أو منحنية أو على شكل حرف S بينما تكون الملتويات حلزونية الشكل . (الصور 1-1) تظهر بعض أشكال الجراثيم و توضعها



الشكل 1-1



الصور 1-1

المكورات : -بشكل عناقيد : مكورات عنقودية - بشكل سلاسل (عقود) : مكورات عقدية أو بشكل أزواج - العصيات : ولها أشكال مختلفة - الملتويات : ولها أيضاً أشكال مختلفة

إن الجدار الخلوي القاسي أو المرن للخلية الجرثومية يمنحها شكلها المميز الذي يعتبر أحد المعايير الهامة التي تستعمل في تمييزها و تشخيصها مخبرياً وفي تصنيفها عموماً, ومن هنا فإن الجراثيم عديمة الجدار الخلوي كالمفطورات **Mycoplasma** تكون متعددة الأشكال **Pleomorphic** وليس لها شكل محدد . وبالإضافة إلى الشكل فإن طريقة توضع الجراثيم هامة أيضاً, فعلى سبيل المثال إن بعض المكورات تتوضع بشكل أزواج (المكورات المزدوجة **diplococci**) والبعض الآخر على شكل سلاسل (العقديات) والبعض الآخر على شكل عناقيد (العنقوديات) . هذه التوضعات تتحدد عن طريق التوجه ودرجة الالتصاق بين الجراثيم خلال عملية الانقسام الخلوي . إن توضع العصيات والملتويات يعتبر قليل الأهمية نسبياً من الناحية الطبية.

يتراوح حجم الجراثيم وسطياً من **0.3** حتى **5** مكرون . إن أصغر الجراثيم حجماً (المفطورات) تعادل بحجمها حجم أكبر الفيروسات (الفيروسات الجدرية) . تعتبر المفطورات أصغر المتعضيات القادرة على التواجد خارج المضيف . إن أطول العصيات الجرثومية تصل إلى طول بعض الخمائر والكريات الحمراء البشرية (7 مكرون). إن تركيب الخلية *بدائية النوى* ***Prokaryotic cell*** باستثناء غلافها الخلوي المعقد هو أبسط منه عند الخلية *حقيقة النوى* ***Eukaryotic cell***

2- تركيب الخلية الجرثومية ***Structure of Bacterial Cell***

2-1- *شبه النواة* ***Nucleoid*** :

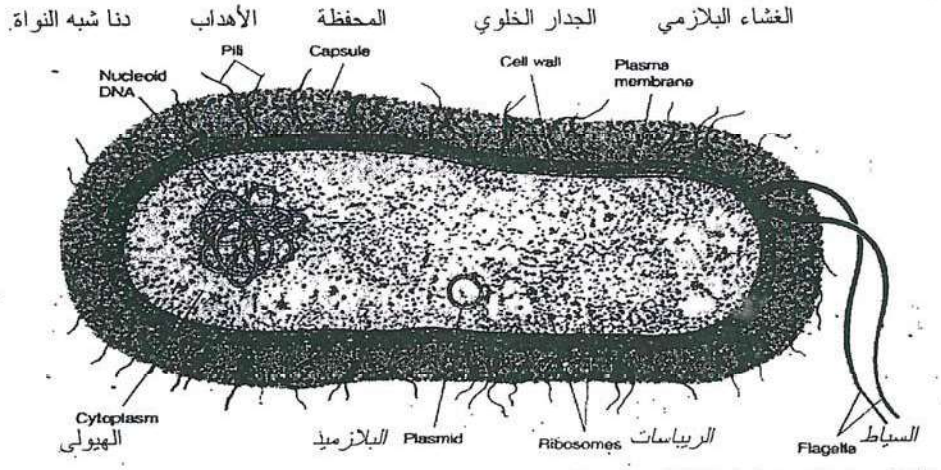
يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي في المحضرات الملونة بطريقة خاصة كطريقة فولجن ***Feulgen*** وتتألف من شريط مضاعف من *الدنا* ***DNA*** مفرد حلقي غالباً (لكن يمكن أن يكون خطياً عند بعض الأنواع الجرثومية), يتوضع في الهيولى وهو غير محاط بغشاء نووي و يدعى ***بالمجين الجرثومي*** ***Bacterial Genome*** ويبلغ طوله حوالي1000 ضعف طول الخلية الجرثومية .

يلتف شريط الدنا المزدوج حول نفسه بشكل حلزوني (اللفة الواحدة الحلزونية تضم 10 أزواج من الأسس) وهذا بدوره و بواسطة إنزيم ***الجيراز*** ***Gyrase*** يلتف حول محوره

بعكس عقارب الساعة مرة أخرى (اللفة الواحدة تضم 15 لفة حلزونية) وهذا *الالتفاف الفائق* ***super coiling*** يساعد في توفير الطاقة والمكان اللازم لاحتواء ذلك الشريط الطويل داخل الخلية, ويتكون هذا الصبغي عند الإشريكية القولونية **E. coli** من $4.63 X10^6$ زوج من الأسس التي ترمز لـ 4288 بروتين مختلف وقد أصبح تسلسل الأسس في الصبغي الجرثومي (الشيفرة الوراثية) لكثير من الأنواع الجرثومية معروف الآن.

ولأن شبه النواة لا تحتوي على غشاء نووي أو نويةٌ أو مغازل انقسامية أو هستونات فالتشابه مع النواة في حقيقيات النوى قليل جداً . إن أحد الفوارق الرئيسية بين الدنا **DNA** الجرثومي و دنا **DNA** حقيقيات النوى هو عدم وجود **إنترونات introns** في الأول ووجودها في الثاني .

يسبح في الهيولى بنى وراثية صغيرة غير أساسية تدعى ***البلازميدات Plasmids*** وهي جزيئات حلقية خارجٌ صبغية من الدنا أصغر من الصبغي الجرثومي بـ 100 إلى 1000 مرة , تتضاعف بشكل تلقائي مستقل عن تضاعف الصبغي الجرثومي , وتحمل بلازميدات الجراثيم الممرضة للإنسان جينات هامة تحدد النمط الظاهري لتلك الجراثيم و جينات مسؤولة عن المقاومة للصادات بالإضافة لجينات مسؤولة عن *عوامل* ***الفوعة virulence*** المختلفة .



الشكل 1-2 بنية الخلية الجرثومية

بالرغم من أن البلازميدات هي خارج صبغية عادة إلا أنها يمكن أن تندمج مع الصبغي الجرثومي, وتوجد عند كل من إيجابيات و سلبيات الغرام ويمكن أن يوجد عدة أنواع مختلفة منها في خلية واحدة. *(1) - البلازميدات السارية transmissible* يمكن أن تنتقل من خلية لأخرى بالاقتران وهي كبيرة, وزنها الجزيئي (40-100 مليون) لأنها تحوي مجموعة من الجينات المسؤولة عن إنشاء الهدب الجنسي والأنزيمات اللازمة للنقل وهي توجد بعدد قليل من النسخ (1-3) في الخلية .

(2) - البلازميدات غير السارية Nontransmissible وهي صغيرة وزنها (3-20 مليون) لأنها لا تحوي جينات النقل و توجد غالباً نسخ كثيرة منها (10-60) في الخلية.

تحمل البلازميدات الجينات المرمزة للوظائف و البنى ذات الأهمية الطبية التالية:

(1) مقاومة الصادات و تتواسطها العديد من الأنزيمات.

(2) مقاومة المعادن الثقيلة كالزئبق والفضة و يتواسطها أنزيم مرجع reductase enzyme

(3) مقاومة الأشعة فوق البنفسجية و تتواسطها أنزيمات إصلاح الدنا. DNA

(4) إنشاء الخمل أو الأهداب أو الأشواك التي تتواسط التصاق الجراثيم بالخلايا الظهارية

(5) إنشاء الذيفانات الخارجية ومن بينها العديد من الذيفانات المعوية

و هناك منتجات أخرى هامة ترمز لها جينات في البلازميدات هي:

(1) المبيدات الجرثومية Bacteriocins وهي ذيفانات أو أنزيمات تنتجها جراثيم معينة تكون قاتلة لجراثيم أخرى.

(2) أنزيمات مثبتة للآزوت في المستجذرة Rhizobium في عقيدات الجذور في البقول.

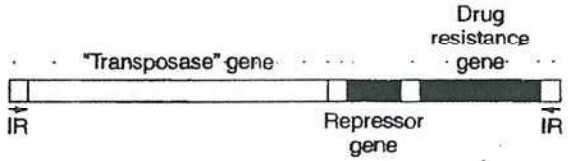
(3) الأورام التي تحدثها الجراثيم الأجرعية Agrobacterium في النباتات.

(4) عدة مضادات حيوية تنتجها المتسلسلة Streptomyces .

(5) العديد من أنزيمات التدرك degradative التي تنتجها جراثيم الزوائف Pseudomonas والقادرة على تنظيف أماكن الكوارث البيئية مثل بقع تسرب النفط و النفايات الكيماوية السامة.

- **الينقولات Transposons :**

وهي قطع من الدنا تنتقل بسهولة من مكان لآخر إما ضمن أو بين دنا كل من الصبغي الجرثومي و البلازميدات و العاثيات لذلك يطلق عليها اسم الجينات القافزة ويمكن أن ترمز لأنزيمات مقاومة الصادات أو لذيفانات معينة أو للعديد من أنزيمات الاستقلاب, ويمكن أن تحدث طفرات في الجينات التي تتدخل فيها أو أن تغير تعبير الجينات المجاورة. يمكن تمييز أربعة أجزاء في الينقولات ففي كل نهاية توجد متوالية دنا ذات تكرار مقلوب مسؤولة عن اندماج الينقول في الدنا المتقبل. و الجزء الثاني هو جين الترانسبوساز و هو أنزيم يتواسط عمليات القطع و الدمج . و الجزء الثالث هو الجين الكاظم repressor الذي ينظم كلاً من إنشاء الترانسبوساز و منتج جين الجزء الرابع وهو في كثير من الحالات أنزيم يتواسط المقاومة للصادات الشكل (1-3)



الشكل1-3 جينات الينقول, هذا الينقول يحمل جين مقاومة للدواء IR=.inverted repeat.

وعلى عكس البلازميدات أو العاثيات لا تستطيع الينقولات التضاعف بشكل مستقل , فهي تتضاعف كجزء من الدنا المتقبل. ومن جهة أخرى يمكن أن يوجد أكثر من ترانسبوسون واحد في الدنا, فمثلاً يمكن أن يحوي البلازميد عدة ينقولات تحمل جينات مقاومة للأدوية . إن متواليات الغرز Insertion sequences هي نوع من الينقولات فيه عدد أقل من الأسس (800-1500 زوج) لأنها لا ترمز لأنزيمات الدمج integration enzyme الخاصة بها. ويمكنها إحداث طفرات في أماكن انغرازها و يمكن أن تتواجد بنسخ عديدة في نهايات الوحدات الكبيرة من الينقول.

2-2- الهيولى Cytoplasm :

تحتوي الهيولى على عدد كبير من المواد المذابة صغيرة وكبيرة الوزن الجزيئي و ***الرنا RNA*** و حوالي 20000 من ***الريباسات Ribosomes*** والتي عليها تتم عملية تركيب البروتينات وهي بحجم 16x18 nm ولها ثابت تثقيل 70 S ***(Svedberg unit)*** و وحيدتان 50 S و 30 S وهي بذلك تختلف عن ريباسات حقيقيات النوى ومنها خلايا الإنسان والتي لها ثابت تثقيل 80 S و وحيدتان 60 S و 40 S والاختلافات في كل من الرنا الريباسي و البروتينات تشكل الأساس في التأثير الانتقائي لعدد من الصادات التي تثبط إنشاء البروتينات الجرثومية و ليس الإنسانية كما تحوي الهيولى على عدة أنواع مختلفة من الحبيبات التي تخدم كمناطق تخزين للمغذيات والتي تتلون بشكل مميز ببعض الأصبغة . فعلى سبيل المثال الفولوتين volutin هو احتياطي من الطاقة العالية المخزنة على شكل ميتافوسفات مكوثرة , ويبدو كحبيبة ميتاكروماتية لأنه يأخذ اللون الأحمر عند تلوينه بزرقة الميثيلين عوضاً عن اللون الأزرق كما يتوقع المرء , وهذه الحبيبات الميتاكروماتية مميزة للوتديات الخناقية المسببة للدفتريا.

2-3- الغشاء الهيولي أو السيتوبلازمي Cytoplasmic membrane :

يحيط بالهيولى ويقع مباشرة تحت طبقة الببتيدوغليكان من الجدار الخلوي وله تقريباً نفس بنية الغشاء الهيولي عند حقيقيات النوى لكنه على خلافها لا يحتوي **الستيرولات** باستثناء المفطورات Mycoplasma ويتألف من طبقة مضاعفة من الشحوم الفسفورية phospholipids يتخللها بروتينات مختلفة مثل: - ***البريمياز Premease*** ذات الدور المهم في النقل الفاعل للمواد المغذية كالسكاكر والحموض الأمينية و الشوارد و المعادن من الخارج إلى الداخل و كذلك- ***إنزيمات التركيب الحيوي*** للجدار الخلوي ثم - ***بروتينات النقل*** في أجهزة الإفراز أو الإطراح و يعرف منها حتى الآن أربعة أجهزة مختلفة ببنيتها وطرق عملها و بواسطتها يتم تحريك بروتينات إلى خارج الخلية وكذلك - ***البروتينات الحساسة أو بروتينات الإشارة*** وهي تنقل المعلومات من محيط الخلية إلى داخلها فقطعتها

المستقبلة تمتد للخارج و الناقلة للداخل و يتم تنظيم فعالية النقل بواسطة ارتباط جزيئات الإشارة بالوحدة المستقبلة , فالوحدة الناقلة تنقل المعلومات إلى بروتين منظم من خلال تفعيل وحدته الوظيفية , هذه القطعة المنظمة منه يمكنها عندئذ أن ترتبط بمتسلسلات أو أجزاء جينية نوعية و تفعل أو تعطل جيناً أو عدة جينات . وأخيراً - *إنزيمات السلسلة التنفسية* وهي موجودة عند الجراثيم ذات الاستقلاب الهوائي.

2-4- الجسيم المتوسط mesosome :

هو انغلاف في الغشاء الهيولي له دور مهم في الانقسام الخلوي حيث يكون هو منشأ الحاجز المعترض الذي يقسم الخلية إلى نصفين ومكان ارتباط الدنا الذي سيصبح الصبغي الجرثومي لكل من الخليتين البنتين .

2-5- ما حول الهيولى Periplasm :

هو الحيز بين الغشاء الهيولي و الغشاء الخارجي ويشكل 20-40% من حجم الخلية و يحتوي طبقة المورين و محلولاً هلامياً من البروتينات التي تشمل البروتينات الرابطة لركائز نوعية مثل الحموض الأمينية و السكاكر و الفيتامينات و الشوارد و أنزيمات حلمهة تشمل الفوسفاتاز القلوية و البيتا لاكتاماز β-Lactamases و غيرها.

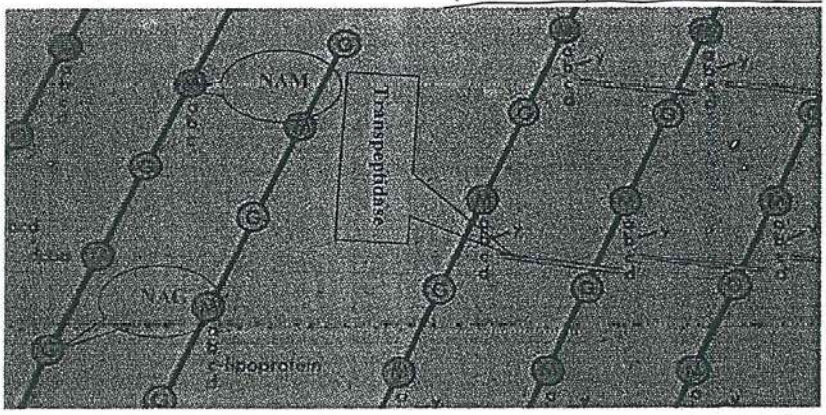
2-6 - الجدار الخلوي Cell Wall :

وهو الجزء الخارجي الذي يحيط بالخلية ويحدد شكلها عند كافة الجراثيم باستثناء المفطورات **Mycoplasma** التي يحيط بها فقط غشاء خلوي , ويؤمن حماية الخلية من الأخطار الخارجية ويسهل اتصالاتها بالبيئة المحيطة بها ويحافظ على منسوب الضغط الحلولي داخل و خارج الخلية .

بعض الجراثيم تملك مكونات سطحية خارج الجدار الخلوي مثل المحفظة **Capsule** و السياط **Flagella** و الأشعار أو **الخمل Fimbria** سنفصل بها لاحقاً .

العنصر البنيوي الأكثر أهمية في الجدار الخلوي هو *المورين* أو *الببتيدوغليكان* ***Murein*** ***(syn. Peptidoglycan)*** وهو مكوثر متغاير من سلاسل عديد السكريد مؤلفة من تناوب **N-acetyl glucosamine** و **N-acetyl muramic acid** يربط بينها ببتيدات قصيرة

مما يمنحها بنية شبكية(الشكل 1-4), يختلف تركيب الجدار الخلوي عند الجراثيم إيجابية الغرام عنه في الجراثيم سلبية الغرام .



(الشكل1-4)

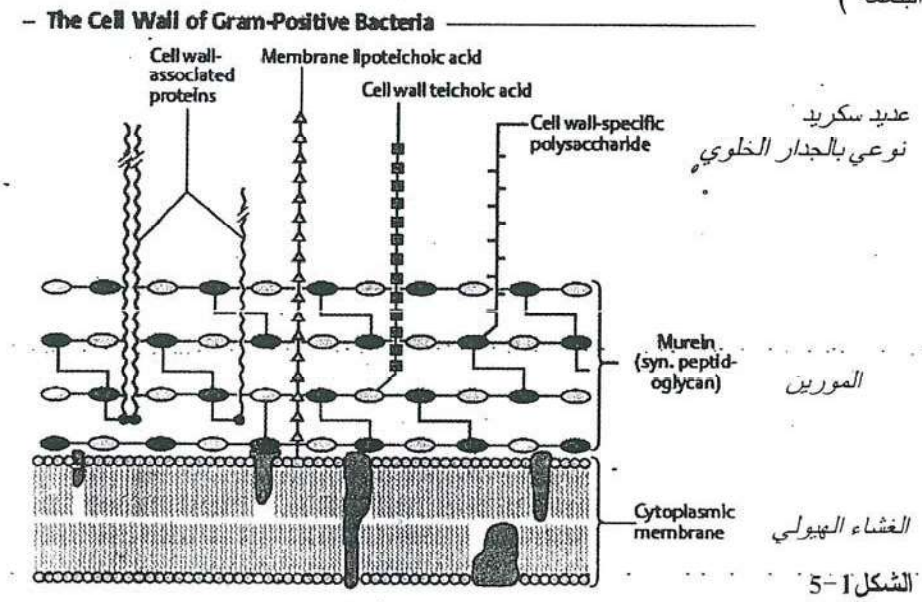
شبكة المورين N-acetyl glucosamine (NAG) و N-acetyl muramic (NAM)

2- 6-1- الجدار الخلوي للجراثيم ايجابية الغرام: Cell Wall of Gr. pos. Bacteria

يتألف من عدة طبقات من المورين قد تصل إلى 40 طبقة (سماكتها 15- 80 نانومتراً) وتشكل 30% من الكتلة الجافة للجدار وهو أكثر ثخانة منه عند سلبيات الغرام, تتثبت الحموض التيكوئية الشحمية على الغشاء الهيولي بينما ترتبط الحموض التيكوئية مع المورين ودورها الفيزيولوجي غير معروف بالتفصيل . لكن من المرجح أنها تنظم فعالية الحالّات الذاتية وتوجه عملية النمو و الانشطار العرضاني في الخلية وهي تشكل كبرى المستضدات السطحية, عند الكائنات العليا يمكن للحموض التيكوئية أن تفعل الطريق البديل للمتممة و تحرض البالعات الكبيرة على إفراز **السيتوكينات Cytokines** .

يحتوي الجدار الخلوي أيضاً بروتينات مثل **البروتين A** وعامل التلازن **Clumping Factor** والبروتين الرابط للفبرونيكتين Fibronectin Binding Protein عند العنقوديات المذهبة و البروتين **M** عند العقديات المقيحة ومكان التثبيت لهذه البروتينات في الجدار الخلوي يمتد إلى أبعد من المورين ليصل إلى السلاسل الببتيدية وتعمل هذه البروتينات

غالباً كمحددات للإمراضية **Pathogenicity determinants** (التصاق نوعي, وقاية من البلعمة)



الشكل 1-5

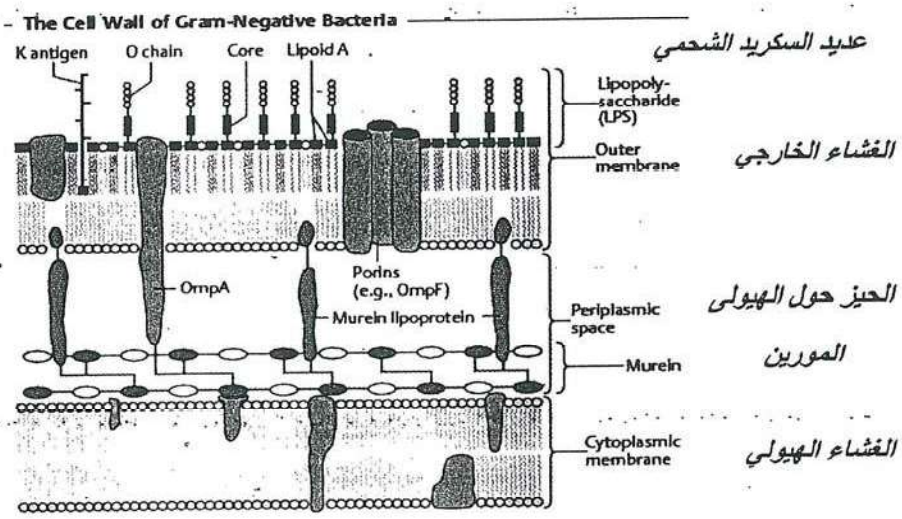
الجدار الخلوي لإيجابيات الغرام يظهر طبقة المورين الثخينة و البروتينات و الحموض التيكوئية

2-6-2- الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام *Cell Wall of Gr. Neg. Bacteria :*

تبلغ ثخانة طبقة المورين عند سلبيات الغرام حوالي **2 nm** وتشكل 10% من الكتلة الجافة للجدار الخلوي والعنصر البنيوي البارز هنا هو الغشاء الخارجي **Outer Membrane** الحاوي على كثير من البروتينات (50%) بالإضافة لعديدات سكريد شحمية هامة جداً من الناحية الطبية .

– بروتينات الغشاء الخارجي :

- بروتين الغشاء الخارجي A (**OMPA**) و البروتين الشحمي المورييني يشكلان روابط بين الغشاء الخارجي و المورين .
- البورينات والبروتينات المكونة للثقوب في الغشاء الخارجي تسمح بمرور المواد الآيفة الماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض إلى الحيز حول الهيولى **Periplasmic space**



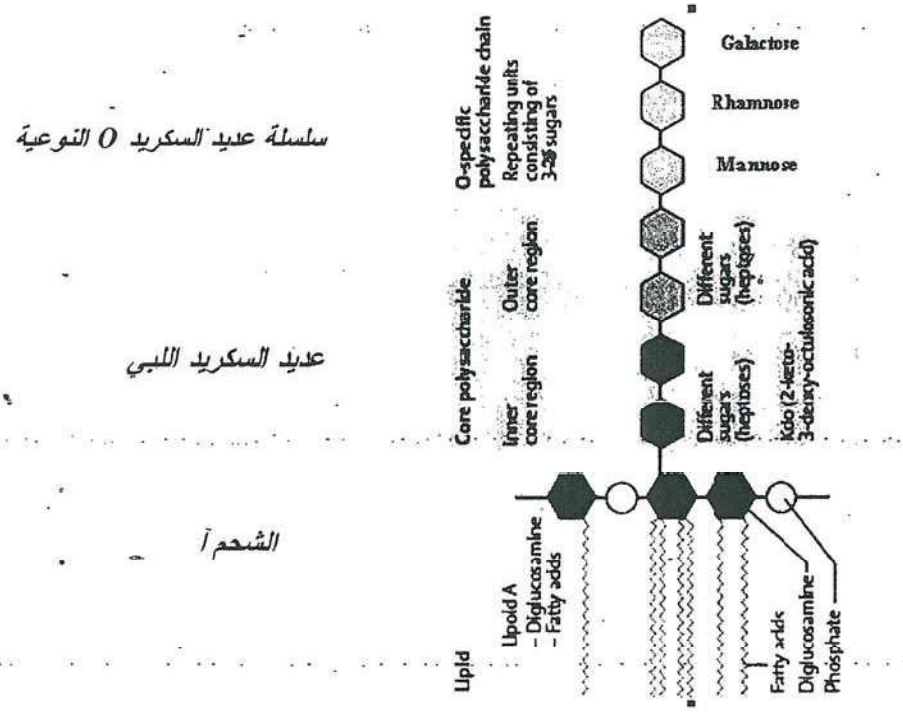
الشكل 1-6 الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام

- البروتينات المشاركة في الغشاء الخارجي تتألف من مكونات نوعية تمكن الجراثيم من الالتصاق على مستقبلات خلايا المضيف .
- إن عدداً من بروتينات الغشاء الخارجي هي بروتينات نقل والأمثلة على ذلك تتضمن بروتينات الـ **LamB** من أجل نقل المالتوز و الـ **FepA** من أجل نقل رابط الحديد Siderophore الخالب المعوي للحديد Ferric Enterochelin في الإشريكية كولي E. coli

- ***عديد السكريد الشحمي (Lipopolysaccharide (LPS) :***

يعرف هذا المعقد الجزيئي أيضاً **بالذيفان الداخلي** Endotoxin ويتألف من الشحم آ **A Lipid** ومن عديد السكريد اللبي و من سلسلة عديد السكريد **O** النوعية .

الشحم آ Lipid A : هو المسؤول عن سمية **الذيفان الداخلي** Endotoxin حيث يحرض على تشكيل وإفراز السيتوكينات **Cytokines** التي تحدد الأعراض السريرية الناجمة عن هذا الذيفان وذلك من خلال ارتباطه سوياً والبروتينات الرابطة للـ**LPS** مع الـ **CD14** (أحد مستقبلات البالعات الكبيرة).



الشكل 1–6 الأجزاء الثلاثة لعديد السكريد الشحمي في الجراثيم سلبية الغرام

الانترلوكين1 **Interleukin 1 (IL-1)** والعامل المنخر للورم **Tumor Necrosis Factor (TNF)** يحثان على زيادة إنتاج البروستاغلاندين **E2** في تحت المهاد ما يسبب رفع عيار الحرارة في مركز تنظيم الحرارة المركزي وبالتالي حدوث الحمى . هناك تأثيرات أخرى للذيفان الداخلي مباشرة وغير مباشرة تشمل تحريض إنتاج العدلات و تكدس و تنكس الصفيحات الدموية والتخثر داخل الأوعية الناجم عن تفعيل العامل الـ **VII** و هبوط الضغط الدموي و غيرها.

يمكن للـ **LPS** أن تفعل الطريق البديل للمتممة أيضاً كما يمكن أن يؤدي تحرر كميات كبيرة من الذيفان الداخلي إلى الصدمة السمية **Septic Shock** . و التعقيم بالموصدة

Autoclave لا يخرب أو يعطل الذيفان الداخلي للجراثيم سلبية الغرام الموجودة في الشيء المراد تعقيمه حتى ولو أدى التعقيم إلى قتل تلك الجراثيم بكاملها, لذلك يجب أن تكون السوائل و الأدوية الوريدية خالية من الذيفان الداخلي (الجدار الخلوي أو بقاياه) وليس فقط من الجراثيم الحية (وينم ذلك غالباً بالترشيح **Filtration**) .

- ***سلسلة عديد السكريد النوعي O The O-specific polysaccharide chain***

إن النوعية المستضدية تتأكد من خلال الوحدات المتكررة الانتهائية من عديد السكريد و التي تشكل طبقة أليفة للماء **Hydrophilic** تحيط بالخلية وهي ما يدعى المستضد **O** حيث ينتج عن بنيتها الكيماوية الدقيقة عدد كبير من المتغيرات المستضدية مفيدة في التنميط الجرثومي كالتفريق التفصيلي لأنواع السالمونيلا حيث يتجاوز عدد الأنماط المستضدية **O** الألف نمط .

ليست كل الجراثيم سلبية الغرام لديها **LPS** مكون من عدد مختلف من وحدات متكررة قليلة سكريد **Oligosaccharide** فالشحوم السكرية في الغشاء الخارجي للجراثيم التي تستعمر السطوح المخاطية كالنيسيريات السحائية و البنية و المستدميات النزلية و مستدميات دوكري لديها سكاكر قصيرة نسبياً و متفرعة . قورنت هذه السكاكر الشحمية الصغيرة مع النوع **R** من تراكيب ال **LPS** المبتورة التي تفتقد المستضد **O** و الناجمة عن طفرات على الجراثيم المعوية مثل **E. coli** فوجد أنها تشبه إلى حد كبير الغليكوسفنغولبيد في أغشية خلايا الثدييات و الأنسب أن تدعى قليلات السكريد الشحمية Lipooligosaccharide (LOS) هذه الجزيئات تبدي اختلافات مستضدية و بنيوية كبيرة حتى في الذرية الواحدة .

قليلات السكريد الشحمية **LOS** هي أحد عوامل الفوعة الهامة فقد وجدت نماذج أو طبعات **Epitopes** منها تشبه بنى المضيف من خلالها يتمكن الجرثوم من التملص أو الهروب من الجواب المناعي للمضيف.

2-7- البروتوبلاست Protoplast و الكوراء Spheroplast والأشكال L

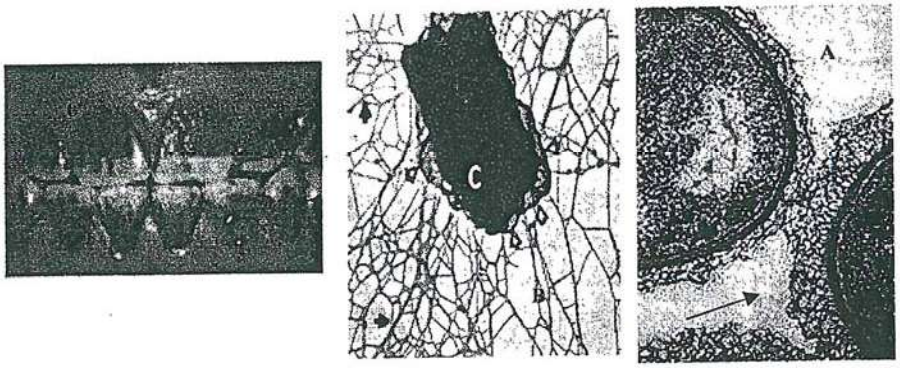
عندما نزيل الجدار الخلوي بالحلمهة بالأنزيمات الحالّة أو بواسطة تثبيط تصنيع المورين بالصادات كالبنسيلين ونضع الخلايا الجرثومية في وسط حلولي واق فإننا نحصل على ما يسمى *البروتوبلاست* من الجراثيم إيجابية الغرام و*الكوراء* من الجراثيم سلبية الغرام (التي تحتفظ بالغشاء الخارجي و بقايا المورين).

والأشكال L (*L=Lister Institute*)هي جراثيم يكون المورين فيها معطوباً وفيه عيوب كتلك الناجمة عن صادات البيتالاكتام. وهي هشة جداً وغير مقاومة للتأثيرات الحلولية وهي مقاومة كلياً لصادات البيتا لاكتام التي توقف التركيب الحيوي للمورين .

الأهمية السريرية للأشكال L غير واضحة , فهذه الجراثيم يمكنها العودة إلى شكلها الطبيعي على عكس سابقاتها عند إيقاف العامل المسبب كالمعالجة بصادات البيتا لاكتام مما يؤدي إلى النكس و حدوث إنتان مزمن و استمرار بقاء الجراثيم في أماكن معزولة من الجسم وبما أنها مقاومة نسبياً للصادات فإن علاجها فيه صعوبة إلى حد ما .

2-8- المحفظة و الكنان السكري Capsule& Glycocalyx :

كثير من الجراثيم الممرضة تنتج أثناء نموها في بيئتها الطبيعية كميات كبيرة من مكوثر خارج خلوي يتألف عادة من عديد سكريد تنتجه أنزيمات متوضعة على سطح الخلية الجرثومية , هذا المكوثر قد يشكل طبقة كثيفة محددة تدعى *المحفظة Capsule* الصورة2-1 A (مع استثناء واحد معروف هو محافظ الـ **poly –D- glutamic Acid** لعصيات الجمرة وعصيات **Licheniformis**) أو يشكل شبكة رخوة من الخيوط تمتد من الخلية باتجاه الخارج تدعى *الكنان السكري Glycocalyx* (الصورة2-1B) الذي يلعب دوراً مهماً في التصاق الخلية الجرثومية بقوة إلى التراكيب المختلفة ، الجلد ، الصمامات القلبية ، والقثاطر و سطوح البيئة المحيطة و الخلايا النباتية و الحيوانية المضيفة وغيرها.



الصور 1-2

آ- المحفظة Capsule ب- الكنان السكري Glycocalyx ج- اللويحة السنية Dental plaque

في بعض الحالات تنتج الجراثيم كميات كبيرة من هذا المكوثر مشكلة طبقة تبدو منفصلة عن الخلايا تماماً وتدعى بالطبقة اللزجة ***Slime Layer*** أو الغشاوة الحيوية ***Biofilm*** , فالعقديات الطافرة ***Streptcoccus mutans*** الموجودة في الفم مثلاً تستخدم إنزيمين لتركيب سلسلة طويلة من الدكسترات ***Dextrans*** و الليفان ***Levan*** (بوليميرات للغلوكوز و الفركتوز على التوالي) مصدرها تدرك السكروز , هذه تشكل الكنان السكري الذي يعزى إليه قدرة هذه الجراثيم على الالتصاق الشديد على ميناء الأسنان كما يمكن بواسطته أن تلتقط خلايا أخرى من العقديات الطافرة أو من أجناس أخرى لتشكل ما يدعى ***اللويحة السنية Dental plaque*** وتشكيل نقطة بدء النخر السني بمساعدة الحموض الناجمة عن الاستقلاب الجرثومي في المكان.

العقديات الفموية وجراثيم أخرى يمكن أيضاً أن تلتصق على الصمامات القلبية وتنتج هذه الطبقة اللزجة أو الغشاوة حولها فتجتذب إليها الكريات البيض البالعة و التي تفشل في ابتلاعها بسبب تلك الطبقة ونتيجة إحباطها تقوم بإطلاق محتواها من الأجسام الحالّة المؤذية للأنسجة و المسببة لتفاعل التهابي تنجم عنه الصورة السريرية لالتهاب الشغاف .

تكمن أهمية المحفظة في النقاط التالية :

- تعتبر المحفظة أحد عوامل فوعة *Virulence Factor* الجرثوم فهي تساهم في قدرة الجراثيم الممرضة على الاجتياح حيث تحمي الخلية الجرثومية من البلعمة ما لم تكن هذه مغطاة بأضداد محفظية ، كما أن الأنماط الجرثومية التي تفقد قدرتها على إنتاج المحفظة يلاحظ أنها تفقد معها كثيراً من قدرتها الممرضة أو فوعتها.
- يمكن الاعتماد على المحفظة في تحديد نوع الجرثوم من خلال استعمالات مصل يحوي أضداداً موجهةً ضد عديد سكريد المحفظة و بالتالي تساعد في تصنيف النوع الجرثومي إلى أنماط مصلية محفظية مختلفة تفيد في الاستقصاءات الوبائية, مثال ذلك يوجد حوالي 84 نمطاً مصلياً من العقديات الرئوية . فعند وجود أضداد نوعية بتماسها تنتفخ المحفظة بشدة ، وتدعى هذه الظاهرة والتي تستعمل مخبرياً لتحديد بعض أنواع الجراثيم بتفاعل انتفاخ المحفظة ***Quellung Reaction***
- يستعمل عديد السكريد المحفظي كمستضد في تحضير بعض اللقاحات وذلك بسبب قدرته على تحريض إنتاج أضداد واقية ومثال ذلك هو استعمال عديدات السكريد المنقاة لـ 23 نمط من العقديات الرئوية في اللقاح المستعمل للوقاية .
- قد تلعب المحفظة دوراً في التصاق الجرثوم بالأنسجة البشرية وهي الخطوة الأولى والهامة في عملية حدوث الإنتان .

2-9- السياط *Flagella*:

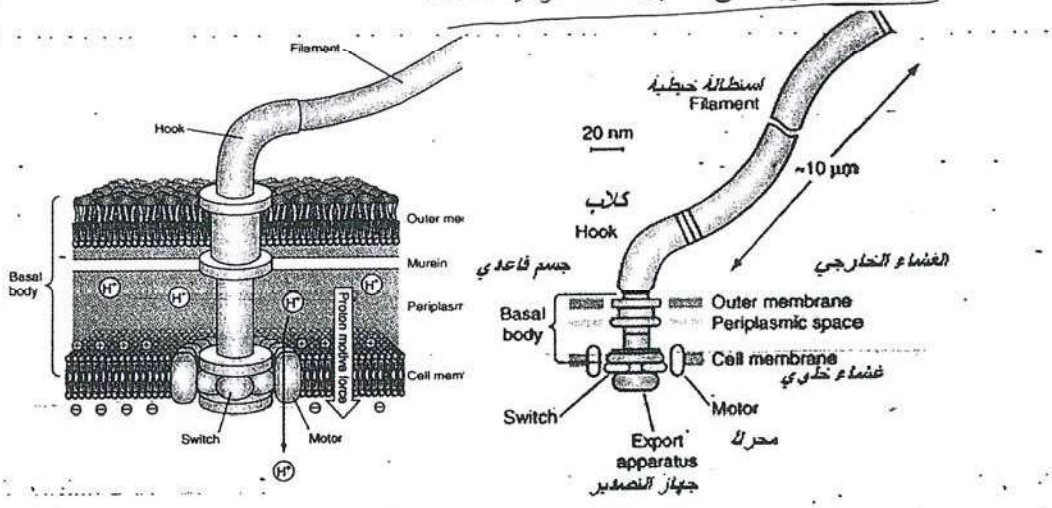
وهي لواحق أو استطالات خيطية طويلة قطرها 12- 30 nm نانومتر وطولها 3 µm - 12 مكرومتر تتكون من عدة آلاف من وحيدة بروتينية **protein subunit** تدعى الفلاجيلين **flagellin** تتجمع الوحيدات البروتينية تلك لتشكل بنية اسطوانية مجوفة.

يتألف السوط من ثلاثة أجزاء (الشكل 1-7) وهي من الخارج إلى الداخل :

1- خيط طويل يمتد خارج سطح الخلية .

2- بنية الكلاب أو الخطاف **Hook** في نهاية الخيط .

3- الجسم القاعدي **Basal body** الذي يتثبت عليه الكلاب و الذي يمنح الحركة للسوط وهو يجتاز الغشاء الخارجي و الجدار الخلوي ويتألف من محور و زوج أو زوجين من الأقراص والدفع الذي تتلقاه الخلية الجرثومية يأتي من دوران الجسم القاعدي بعكس عقارب الساعة ما يسبب دوراناً سريعاً للخيط الملتف حلزونياً , أما حركة الجسم القاعدي فهي ناجمة من قوة بروتون محركة أكثر من كونها ناجمة عن الـ **ATP** مباشرة . قدرة الجراثيم على السباحة بفعل السوط المشابه لعمل النابض تجعلها تملك الوسائل الميكانيكية للقيام *بالانجذاب الكيماوي* ***chemotaxis*** (الحركة باتجاه المواد الجاذبة والابتعاد عن المواد المنفرة) . في الاستجابة للمحرضات الكيماوية يتدخل نظام حسي معقد من المستقبلات المتوضعة على سطح الخلية و/ أو حول الهيولى و التي تنقل المعلومات لبروتينات الجذب الكيماوي المستقبلة للميتيل و التي تسيطر على عمل المحرك السوطي . تختلف الفلاجيلينات باختلاف الأنواع الجرثومية وهي مستمنعة قوية (المستضدات **H**) تحرض العضوية على تشكيل أضداد نوعية ضدها.

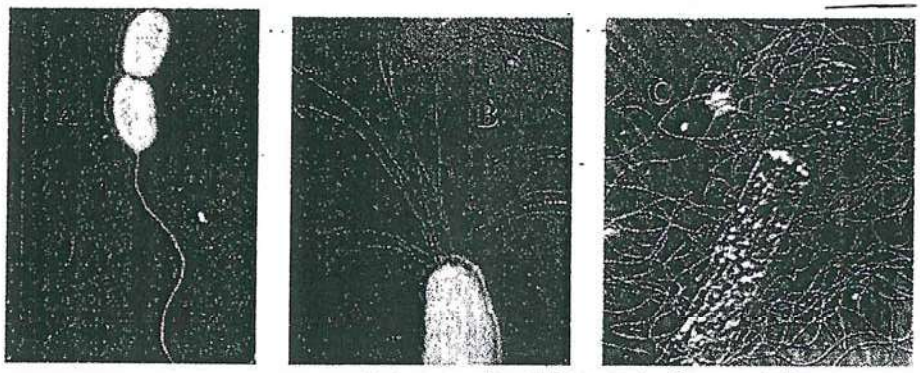


الشكل 1-7 بنية ومكان توضع السوط

توجد السياط عند أعداد معينة من الجراثيم ، حيث إن معظم العصيات لها سياط أما المكورات فمعظمها لا تحوي سياطاً و بالتالي تكون غير متحركة . أما الملتويات فتتحرك عن طريق تراكيب تشبه السياط تدعى بالخيط المحوري الذي يلتف حول الخلية معطياً حركة تموجية و تكمن أهمية السياط طبياً من خلال:

(1) السياط تمنح الخلايا الجرثومية القدرة على الحركة بشكل فاعلٍ و يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي باستخدام طرق تلوين خاصة و يختلف عددها ومكانْ توضعها (وحيدة قطبية أو متعددة قطبية أو متعددة محيطية) باختلاف الأنواع الجرثومية .

(2) بعض الذراري الجرثومية المتحركة ومثالها الإشريكية كولي و المتقلبات تكون أسباب شائعة إنتانات الجهاز البولي. وتلعب السياط هنا دوراً في الإمراضية بتحريكها للجرثوم والمساهمة بوصوله للمثانة عن طريق الإحليل. بعض الذراري الجرثومية مثل السالمونيللا تميز مخبرياً عن طريق استعمال أضداد موجهة نوعية تجاه بروتينات السياط.



الصور 1-3 أعلاه تبين الأشكال المختلفة للسياط و توضعاتها :

A – سوط وحيد قطبي B – عدة سياط قطبية C – سياط كثيرة محيطية

2-10- الأشعار أو الخمل Pili (Fimbria):

كثير من العضيات سلبية الغرام تمتلك خيوطاً دقيقة ورفيعة بقطر 0.1- 1.5 نانومتر وطولها 4-8 مكرومتر تدعى أشعار الالتصاق **attachment pili** تتثبت على الغشاء

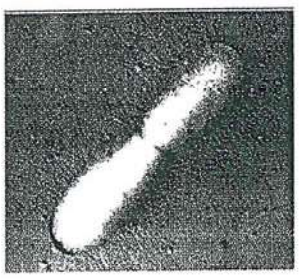
الخارجي من الجدار الخلوي وتمتد محيطياً من السطح باتجاه الخارج , وهي أقصر و أرفع من السياط . وتتكون من وحيدات من بروتين ال (**pillin**) تنتظم في أشرطة حلزونية وتوجد الأشعار في العصيات سلبية الغرام بشكل أساسي أما وظائفها فهي :

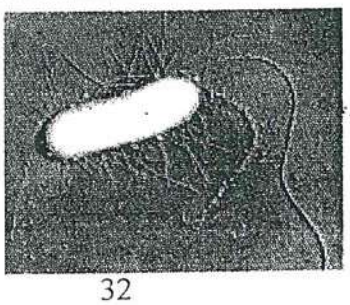
1- تلعب دوراً في الالتصاق النوعي للجرثوم على مستقبلات خلايا المضيف (مبدأ القفل و المفتاح) وهي مرحلة مهمة لظهور الإنتان ببعض المتعضيات ، ويلاحظ أن الذراري الطافرة من النيسيريات البنية والتي لا تحتوي على أهداب تكون غير ممرضة .

2- يوجد نمط خاص من الأشعار هو أشعار الاقتران أو الأشعار الجنسية **Sex Pili** يساهم بحدوث اتصال بين الخلايا المعطية والخلايا الآخذة و تحتاجها الجراثيم سلبية الغرام من أجل عملية الاقتران و نقل البلازميدات الاقترانية.

▪ *أمثلة على أشعار الالتصاق عند الجراثيم سلبية الغرام*

الأشعار المشاركة في التهاب الحويضة والكلية PAP (Pyelonephritis-associated pili) أو الأشعار P (P pili)	تلتصق بمستقبلات البشرة البولية ومستضد الزمرة الدموية**P** المستقبلات النوعية لهذه الأشعار موجودة بوفرة على سطح البشرة البولية. وأشعار ال**PAP** هذه مميزة لذراري الإشريكية كولي الممرضة للمجاري البولية والتي تسبب أخماج بولية عفوية عند مرضى ليس لديهم عائق في مجرى البول .
عوامل الاستعمار Colonization Factors CFA1 , CFA2	أشعار مسؤولة عن الالتصاق النوعي لذراري الإشريكية كولي الممرضة المعوية على خلايا بشرة الأمعاء .
أشعار الالتصاق للمكورات البنية Gonococcal attachment pili	مسؤولة عن الالتصاق النوعي للمكورات البنية على الخلايا المخاطية للبشرة البولية التناسلية .





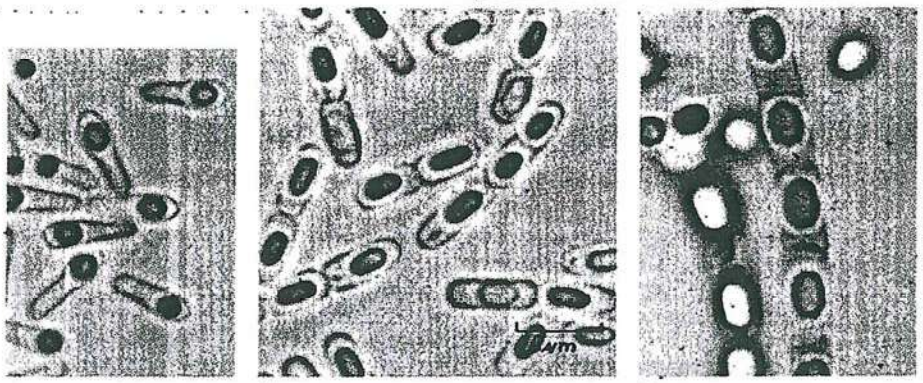
الصورة 1-4
أشعار الالتصاق أو الحمل (بالمجهر الإلكتروني)

2-11- الأبواغ الجرثومية Bacterial Spores :

المجموعتان الهامتان طبياً و الأكثر شيوعاً من عدة أجناس جرثومية قادرة على تشكيل أبواغ داخلية هما عصيات إيجابية الغرام الأولى هي مجموعة العصويات Bacillus الهوائية المجبرة و الثانية هي المطثيات Clostridium اللا هوائية المجبرة , الجراثيم الأخرى المعروفة بقدرتها على تشكيل أبواغ داخلية هي المكورات إيجابية الغرام Sporosarcina و ربما Coxiella burnetii .

تقوم هذه الجراثيم بدورة من التمايز أو التحول استجابة لظروف بيئية سيئة كنفاذ المواد المغذية خاصة مصادر الآزوت و الكربون حيث تشكل كل خلية بوغاً داخلياً واحداً يتحرر عندما تتلاشى الخلية الأم بالانحلال الذاتي.

البوغ هو خلية بحالة الراحة غير نشطة أو خاملة استقلابياً مقاومة جداً للجفاف والحرارة و التشعيع والعوامل الكيماوية وعندما تعود إلى الظروف البيئية المناسبة و تتفعل تنتش منتجة خلية إنباتية vegetative cell واحدة .



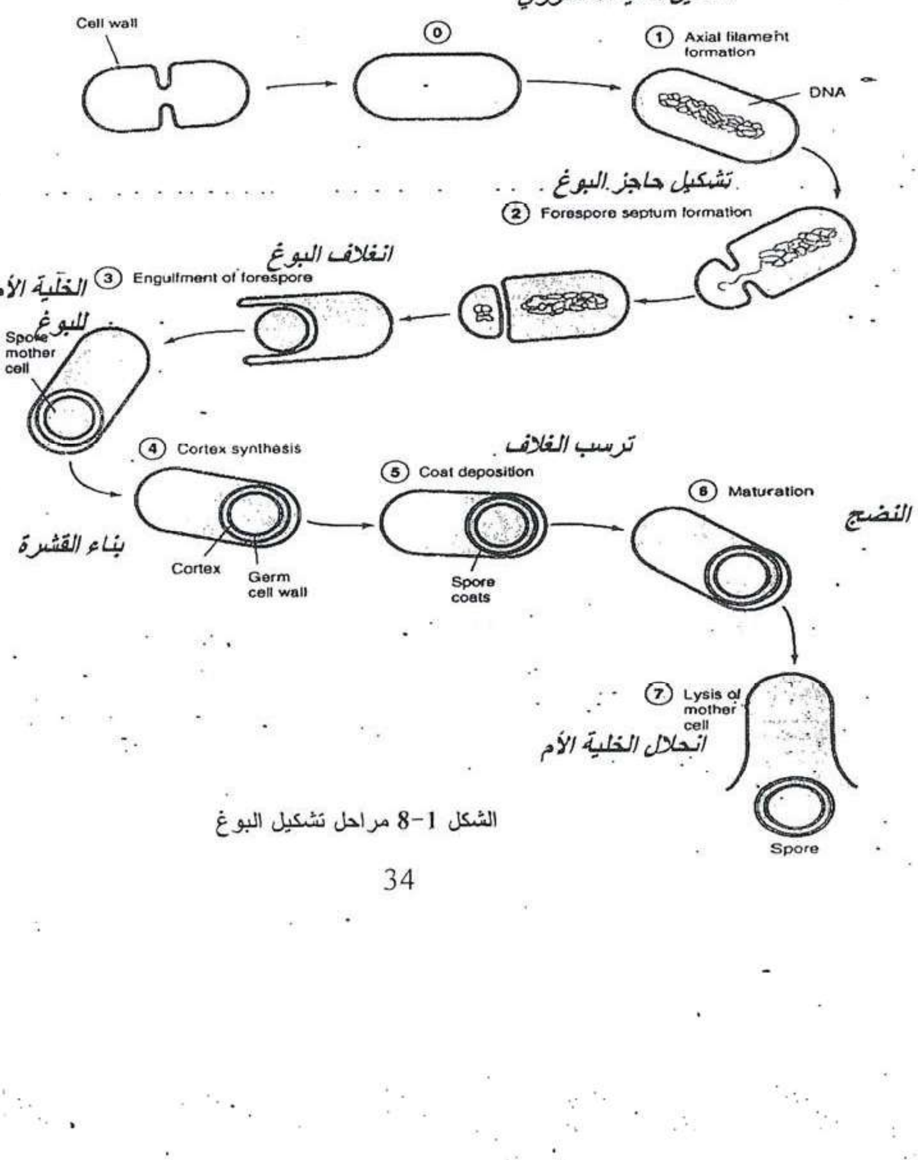
الصورة 1-5 خلايا مبذرة من أجناس العصويات التالية:

A: Unidentified bacillus from soil B:B cereus C:B megaterium

تتضمن عملية التبوغ أو تشكيل البوغ إنتاج بنى جديدة كثيرة من أنزيمات و مستقلبات مع اختفاء كثير من مكونات الخلية الإنباتية . هذه التغيرات هي عملية تمايز حقيقية تفعل فيها سلسلة من الجينات تكون منتجاتها مسؤولة عن التشكيل و التركيب النهائي للبوغ في

حين تتثبط سلسلة أخرى من الجينات المسؤولة عن وظائف الخلية الإنباتية . هذه التغيرات تتضمن تبدلات في النوعية النسخية لبوليميراز الرنا RNA Polymerase ناجمة عن مشاركة بروتين بوليميراز لبي مع إحدى البروتينات المحفزة النوعية يدعى ***العامل سيغما Sigma Factor*** . يتم إنتاج عوامل سيغما مختلفة خلال النمو الإنباتي و التبوغ .

إن تتابع التحولات الشكلية و الكيماوية في عملية التبوغ معقد جداً ويتم على سبع مراحل متتالية (الشكل1-8), بعض الجراثيم تطلق مضادات حيوية ببتيدية يمكن أن تلعب دوراً في تنظيم آلية التبوغ وتستغرق عملية تحول الخلية الإنباتية للعصوية الشمعية إلى بوغ داخلي endospore في شروط المختبر حوالي سبع ساعات.



الشكل 1-8 مراحل تشكيل البوغ

خصائص الأبواغ الداخلية:

- ***اللب Core :*** هو بروتوبلاست البوغ و يحتوي على شبه نواة كاملة (الصبغي الجرثومي) وكل مكونات أجهزة تصنيع البروتينات ونظام توليد للطاقة يعتمد على الانحلال السكري . السيتوكرومات تكون مفقودة حتى في الأنواع الهوائية في حين يتواجد عدد من أنزيمات الخلية الإنباتية بكميات كبيرة مثل الـ alanine racemase ويتشكل أنزيمات فريدة مثل مخلقة حمض الديبيكولين dipicolinic acid synthetase . طاقة الإنتاش تحفظ على شكل فوسفوغليسرات أكثر منها على شكلATP. مقاومة البوغ للحرارة ناجمة عن حالته المجففة من جهة و عن وجود كميات كبيرة (5-15% من وزن البوغ الجاف) من ***ديبيكولينات الكالسيوم Calcium dipicolinate*** التي تتشكل من وسيط في عملية التركيب الحيوي لليزين .
- ***جدار البوغ Spore Wall :*** هو الطبقة المحيطة بالغشاء الداخلي للبوغ وتحتوي على ببتيدوغليكان عادي.
- ***القشرة Cortex :*** وهي أثخن طبقة في غلاف البوغ وتحتوي على نوع غير عادي من الببتيدوغليكان حساس جداً للأجسام الحالة و انحلاله الذاتي يلعب دوراً في عملية إنتاش البوغ .
- ***الغلاف Coat :*** يتألف من بروتين يشبه القرنين Keratin-like يجعل طبقة الغلاف هذه كتيمة ما يمنح البذيرة المقومة النسبية للعوامل الكيماوية .
- ***ظهارة البوغ Exosporium:*** هي غشاء بروتيني شحمي يحتوي بعض الكربوهيدرات.
- ***الإنتاش Germination :*** وهي عملية تتم على ثلاث مراحل : *التفعيل و البدء و النمو*

أ- ***التفعيل Activation :*** معظم الأبواغ الداخلية لا يمكنها الإنتاش مباشرة بعد تشكلها لكن يمكنها ذلك بعد عدة أيام من الراحة أو بعد أن تفعل أولاً عن طريق معالجتها بأحد العوامل المخربة لغلاف البوغ في وسط مغذ غني . من العوامل التي تتغلب على سبات البوغ الحرارة و الحموضة و المركبات الحاوية على زمر السلفهيدريل الحرة.

ب- ***البدء Initiation*** : ما إن يتفعّل البوغ يبدأ بالإنتاش إذا كانت الظروف البيئية مناسبة . حيث طورت الأنواع المختلفة مستقبلات خاصة لمؤثرات مختلفة تشير إلى وجود وسط غني , تنطلق شرارة عملية البدء بواسطة الـ L-alanin عند أحد الأنواع و بواسطة الـ adenosine عند نوع آخر . وارتباط المؤثرات يفعّل انحلالاً ذاتياً يفكك سريعاً قشرة الببتيدوغليكان , يدخل الماء و تتحرر الديبيكولينات الكالسيوم Calcium dipicolinate وتتفكك كثير من مكونات البوغ بواسطة الأنزيمات المحلمهه.

ت- ***الإنبات Outgrowth*** : تفكك القشرة و الطبقات الخارجية يؤدي بالضرورة إلى خلية إنباتية جديدة مؤلفة من بروتوبلاست البوغ مع جداره المحيط يلي ذلك فترة من التركيب الحيوي الفاعل هذه الفترة التي تنتهي بانقسام الخلية تدعى *النمو Outgrowth* وهي تحتاج لكل المواد المغذية الأساسية لنمو الخلية .

تكمن أهمية الأبواغ طبياً في مقاومتها الاستثنائية للحرارة والمواد الكيماوية , نتيجة لذلك لا يمكن الحصول على تعقيم كامل باستعمال الغليان . ولهذا نحتاج لتيار بخار ماء ساخن مع الضغط (التعقيم بالموصدة autoclaving) بدرجة حرارة 121 مئوية ، ولمدة 30 دقيقة عادة ، وذلك لضمان التعقيم الكامل لبعض المنتجات المستعملة طبياً .

تصنيف الجراثيم الهامة طبيا

Classification of Medically Important Bacteria

تعاريف هامة:

- ***التصنيف Classification :*** هو ترتيب العضويات في مجموعات تصنيفية (Taxa) اعتماداً على التشابهات أو الصلات . تصنيف الجراثيم يحتاج لمعرفة الخصائص الشكلية والوراثية والفيزيولوجية والكيماوية الحيوية من أجل وصف مناسب للمجموعة المصنفة .
- ***التسمية Nomenclature:*** هي تسمية عضوية ما وفقاً للقواعد الدولية وتبعاً لخصائصها.
- ***تحديد الهوية Identification :*** وهو يرجع إلى الاستخدام العملي للمخطط التصنيفي من أجل : 1- عزل و تمييز الجراثيم المرغوبة عن غير المرغوبة 2- التأكد من صحة الصفات الخاصة لمزرعة ما أو الصورة السريرية لحالة ما 3- عزل وتحديد هوية العامل الممرض ما يسمح لنا باختيار العلاج الدوائي النوعي للقضاء عليه . وبالرغم من التشابه السطحي فإن مخطط تحديد الهوية مختلف عن المخطط التصنيفي (اللوحة 2-1).

اللوحة 2-1 مخطط السلسلة التصنيفية. **Table 2–1. Taxonomic Ranks.**

Formal Rank مرتبة منهجية	*Example* مثال
▪ مملكة **Kingdom**	▪ بدائية النوى **Prokaryotae**
▪ قسم **Division**	▪ **Gracilicutes**
▪ صف **Class**	▪ العوائم **Scotobacteria**
▪ رتبة **Order**	▪ جراثيم حقيقية **Eubacteriales**
▪ عائلة **Family**	▪ عائلة الإمعائيات **Enterobacteriaceae**
▪ جنس **Genus**	▪ الإشريكية ***Escherichia***
▪ نوع **Species**	▪ كولي ***coli***

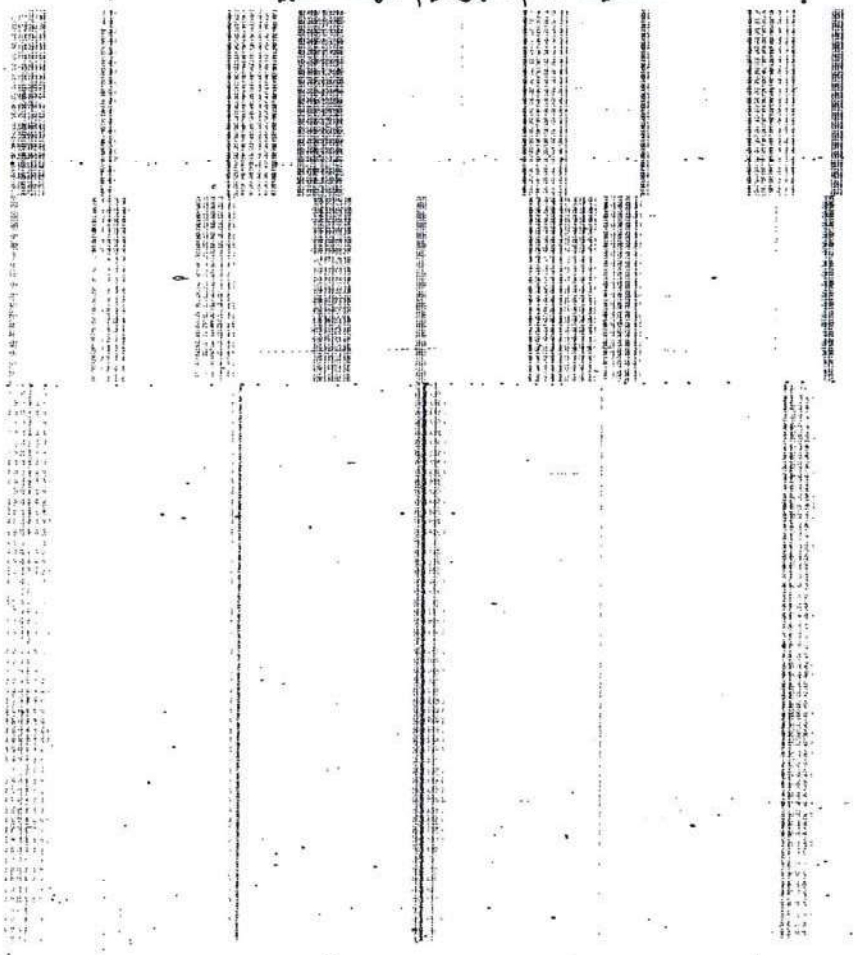
يعتمد التصنيف الحالي للجراثيم على الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية للجراثيم ويظهر الشكل(2-2) مخطط تصنيف الجراثيم الهامة طبياً تبعاً للجنس . وبهدف التبسيط وسهولة الفهم اخترنا هذا الشكل التصنيفي الذي يتميز باقتصاره على الجراثيم الهامة طبياً و بعض التعديلات التبسيطية الطفيفة .

إن المعيار الأساس في التصنيف هو (طبيعة الجدار الخلوي)، فيما إذا كان مرناً أو صلباً، موجوداً أو غائباً . اعتماداً على هذا المعيار تصنف الجراثيم إلى ثلاث مجموعات:

1- الجراثيم ذات الجدار المرن (الملتويات) 2 -الجراثيم ذات الجدار السميك القاسي

3 - الجراثيم عديمة الجدار (المفطورات Mycoplasma) .

تصنيف أهم الجراثيم الهامة طبياً



الشكل (2-2) مخطط تصنيف الجراثيم الهامة طبياً

المجموعة الثانية هي الأكبر و تقسم بدورها إلى زمرتين : آ- الجراثيم الحرة المستقلة بحياتها ، أي القادرة على النمو في الأوساط المخبرية بغياب الخلايا البشرية والحيوانية .
ب- الجراثيم غير الحرة حياتياً المجبرة التطفل على الخلايا والتي تنمو فقط ضمن الخلايا البشرية أو الحيوانية الأخرى . وتصنف الجراثيم المستقلة بحياتها تبعاً للشكل والتلون إلى مجموعة من العصيات و المكورات إيجابية الغرام وسلبية الغرام والتي تختلف عن بعضها باحتياجها للأكسجين وفي قدرتها على تشكيل الأبواغ .
وبالاعتماد على هذا المعيار بالإضافة إلى الصفات الكيميائية الحيوية ، فإن الكثير من الجراثيم يمكن تصنيفها في جنس ونوع معين لكل منها . ولكن هذه المعايير يمكنها في كثير من الأمثلة أن تصنف جرثومتين ضمن نفس الجنس ، بينما تظهر الدراسات الوراثية على تتالي أسس الدنا لهما وجود اختلاف كبير بينهما ، وبالتالي يجب تصنيفهما في جنسين مختلفين . ومثال ذلك أحد الجراثيم التي عرفت سابقاً بـ Pseudomonas cepacia قد تم إعادة تصنيفها باسم Burkholderia cepacia وذلك لوجود اختلاف كبير في تتالي أسس الـDNA فيها مقارنة بالـ DNA لجنس الزوائف Pseudomonas كذلك تم إعادة تصنيف ما كان يعرف بـ Pseudomonas maltophilia إلى Xantomonas maltophilia ثم إلى Stenotrophomonas maltophilia .

النبيت الطبيعي (الفلورا) :

النبيت الطبيعي يمثل مجموعة من الجراثيم والفطور التي تعتبر عناصر مستوطنة دائمة في أماكن معينة من الجسم وخاصة الجلد ، البلعوم الفموي ، القولون والمهبل (جدول2-1) .
أما الفيروسات والطفيليات فلا تعتبران عادةً جزءاً من النبيت الطبيعي وذلك على الرغم من إمكانية تواجدها غير العرضي عند بعض الأشخاص . تختلف عناصر النبيت الطبيعي بالعدد والنوع من مكان لآخر في الجسم . وعلى الرغم من انتشار النبيت بشكل واسع في مناطق كثيرة من الجسم ، فإن الأعضاء الداخلية تكون عقيمة عادةً . إن مناطق معينة كالجهاز العصبي المركزي و الدم والقصبات السفلية و الأسناخ و الكبد و الطحال و الكليتين والمثانة تكون خالية من أي متعضية إلا بشكل عابر ونادر .

هناك فرق بين وجود هذه المتعضيات وبين حالة الحامل carrier state . فعلى الرغم من حقيقة كوننا حملة للأحياء الدقيقة إلا أن هذا المصطلح (حامل carrier) يعني أن الشخص يحمل عناصر ممرضة و بالتالي فهو يشكل مصدراً لانتشار الإنتان للآخرين , و هو أكثر ما يستخدم للدلالة على الإنتان اللا عرضي أو على مريض شفي من المرض إلا أنه ما زال حاملاً للعامل الممرض وقد يستمر بكونه مصدراً لهذا العامل لفترة قد تطول . كما يجب التمييز بين عناصر النبيت الطبيعي والتي توجد بشكل دائم ومستوطن وبين مفهوم الاستعمار colonization بعنصر جديد . في الواقع فإن أجسامنا مستعمرة من قبل عناصر النبيت الطبيعي , إلا أن مصطلح الاستعمار colonization يعبر عن اكتساب متعضية جديدة , بعد استعمارها (التصاقها ثم نموها و تكاثرها على الأغشية المخاطية عادةً) قد تسبب إنتاناً أو يتم التخلص منها بالوسائل الدفاعية للمضيف . وعلاوة على ذلك إن المضيف المستعمر يصبح مصدراً لنقل هذه المتعضية للآخرين (أي مستودع).

إن عناصر النبيت الطبيعي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على الصحة وفي حدوث المرض بثلاث آليات أساسية:

(1) قد يسبب أحد عناصر النبيت مرضاً عند الأشخاص المضعفين مناعياً أو المنهكين صحياً فعلى الرغم من كون عناصر النبيت غير ممرضة في مكانها الاعتيادي إلا أنها تكون ممرضة في أماكن أخرى من الجسم.

(2) يشكل النبيت آلية دفاعية وقائية عند الثوي حيث إن الجراثيم المستوطنة غير الممرضة تشغل أمكنة الالتصاق في الجلد و المخاطيات ما يجعل عملية استعمار هذه الأماكن بعناصر ممرضة أمراً عسيراً وإن قدرة عناصر النبيت الطبيعي على الحد من نمو العناصر المرضية تدعى مقاومة الاستعمار colonization resistance . وفي حال تثبيط الفلورا الطبيعية ، تنمو هذه العناصر المرضية وتسبب إنتاناً .

(3) تلعب الفلورا دوراً في التغذية ، حيث إن الجراثيم المعوية تنتج عدة أنواع من الفيتامين B والفيتامين K . وإن الأشخاص ذوي التغذية السيئة والمعالجين بالصادات الحيوية يمكن أن يعانون من عوز فيتاميني ناتج عن نقص في الفلورا الطبيعية . ولا تكون الفلورا أساسية للتغذية الصحيحة عند الحيوانات الخالية من الجراثيم نتيجة كونها جيدة التغذية .

الجدول2-1 – : ملخص أعضاء الفلورا الطبيعية والأماكن التشريحية لتواجدها .

أعضاء الفلورا الطبيعية	الموقع التشريحي
نوع العصوانيات Bacteroides species	القولون – البلعوم – المهبل
المبيضات البيض Candida albicans	الفم – القولون – المهبل
نوع المطثيات Clostridium species	القولون
نوع الوتديات Corynebacterium species (diphtheroids)	البلعوم الأنفي – الجلد المهبل-
المكورات المعوية البرازية Enterococcus faecalis	القولون
الإشريكية القولونية والأشكال الكولونية الأخرى Escherichia coli and other coliform	القولون , المهبل, الإحليل الخارجي
الغاردنريلة المهبلية Gardnerella vaginalis	المهبل
نوع المستدميات Haemophilus species	الملتحمة , البلعوم الأنفي
العصيات اللبنية Lactobacillus species	الفم , القولون , المهبل
النيسيريات Neisseria	الفم , البلعوم الأنفي
البروبيونات الغدية Propionibacterium acnes	الجلد
العصيات الزرق Pseudomonas aeruginosa	الكولون , الجلد
المكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus	الأنف , الجلد
المكورات العنقودية البشروية Staph. epidermidis	الجلد, الأنف, الفم, المهبل, الإحليل
العقديات المخضرة Viridans streptococci	الفم – البلعوم الأنفي

الفلورا الطبيعية للجلد :

إن العنصر المهيمن في الجلد هو العنقوديات البشروية والتي لا تكون ممرضة على الجلد إنما تصبح كذلك عندما تصل إلى أماكن معينة كالصمامات القلبية الصنعية والمفاصل البديلة . وتوجد على الجلد بأعداد أكبر من قريبتها العنقوديات المذهبة الممرضة الجدول (2-2) حيث يتراوح عددها بين 10^3 – 10^4 جرثومة / سم^2 من الجلد ، معظمها تتوضع على سطح الطبقة المقترنة ولكن بعضها يوجد في الجريبات الشعرية و تعمل كمستودع لتعيض الفلورا الجلدية السطحية بعد غسل اليدين . أما العناصر اللاهوائية مثل البروبيونات و المكورات البيتيدية فتتوضع في الجريبات الأعمق في الأدمة حيث يكون تركيز الأكسجين

جدول 2-2 أعضاء الفلورا الطبيعية الهامة طبياً

الموقع	العناصر الهامة	العناصر الأقل أهمية
الجلد Skin	العنقوديات البشروية Staphylococcus epidermidis	العنقوديات المذهبة – الوتديات (شبه الدفتريا)– عقديات مختلفة , زوائف زنجارية , لاهوائيات (الجراثيم البروبيونية), خمائر (مبيضات بيض)
الأنف Nose	العنقوديات المذهبة [3] Staphylococcus aureus	العنقوديات البشروية – الوتديات – أنواع مختلفة من العقديات
الفم	العقديات المخضرة	عقديات مختلفة – الآيكينيلة Eikenella corrodens
الجير السني	العقديات الطافرة	Porphyromonas gingivalis , Prevotella intermedia
عنق اللثة	لا هوائيات	(العصوانيات و المغزليات Fusobacterim)
		عقديات و شعيات Actinomyces
البلعوم	العقديات المخضرة	أنواع مختلفة من العقديات (تتضمن العقديات المقيحة – العقديات الرئوية) النيسيريات ، المستدميات النزلية العنقوديات الجلدية
القولون	العصوانيات الهشة، الإشريكية القولونية	الجرثوم المشقوق و الجرثوم الحقيقي و الجرثوم المغزلي Fusobacterium, Eubacterium, Bifidobacterium
		العصيات اللبنية ، عصيات لا هوائية مختلفة سلبية الغرام، المكورات المعوية البرازية، والعقديات الأخرى، المطثيات
المهبل	العصيات اللبنية –الإيشيركيا كولي[3]	أنواع مختلفة من العقديات، عصيات سلبية الغرام متنوعة
الإحليل	– العقديات زمرة B[3]	العصوانيات الهشة ، الوتديات ، المبيضات البيض عنقوديات بشروية, وتديات(شبه الخناقية), عقديات مختلفة عضيات متنوعة سلبية الغرام مثال : الإشريكية كولي[3]

(1) المتعضيات الهامة طبياً أو التي توجد بكميات كبيرة.

(2) المتعضيات الأقل أهمية طبياً أو الموجودة بأعداد قليلة .

(3) هذه المتعضيات ليست جزء من الفلورا الطبيعية في هذا المكان ولكنها مستعمرة هامة .

منخفضاً .

البروبيونات العدية هي جراثيم شائعة في الجلد و لها دور إمراضي في العد أو حب الشباب . إن الخمائر ، المبيضات البيض ، هي أيضاً عضو من أعضاء الفلورا الجلدية . ويمكنها أن تدخل المجرى الدموي عند استعمال الإبر المخترقة للجلد (القثاطر الوريدية – المعالجة بأدوية وريدية). و هي سبب مهم للإنتانات الجهازية لدى المرضى ذوي المناعة الخلوية الضعيفة .

النبيت الطبيعي للسبيل التنفسي:

تستعمر مجموعة واسعة من الكائنات كلاً من الأنف والبلعوم والفم، أما القصبات السفلية والأسناخ فإذا حوت متعضيات فقليلة عادة . كما تستعمر الأنف مجموعة من أنواع العقديات و العنقوديات بأنواعها أهمها العنقوديات المذهبة الممرضة , حيث تحدث أحياناً فاشيات وبائية بهذه المتعضيات خاصة في حواضن الولدان ، ويمكن تتبع مصدر هذه الفاشيات الناتجة عن تلك الجراثيم الموجودة في الأنف أو الجلد أو منطقة ما حول الشرج عند الحملة من أفراد الطاقم الطبي.

يحتوي البلعوم مزيجاً من العقديات المخضرة و أنواع النيسيريات والعنقوديات البشروية (جدول 2-2). هذه العوامل غير الممرضة تشغل أماكن الارتباط على المخاطية البلعومية وتثبط نمو وتكاثر العناصر الممرضة مثل العقديات المقيحة والنيسيريات السحائية والعنقوديات المذهبة .

وتشكل العقديات المخضرة حوالي نصف الجراثيم الموجودة في الفم ، وتكون العقديات الطافرة وهي أحد عناصر العقديات المخضرة ذات أهمية خاصة نظراً لوجودها بأعداد كبيرة (10^{10}/ غ) في لويحات الجير في الأسنان وهي طليعة النخور السنية , كما أن العقديات المخضرة تعتبر السبب الأساسي لالتهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد ، حيث يمكن للعقديات هذه الدخول إلى الدوران الدموي أثناء التدخلات الجراحية السنية وتلتصق على الصمامات القلبية المؤوفة : (الإصابة)

كما أن جراثيم الآيكينيلة الأكالة Eikenella corrodens وهي من النبيت الطبيعي في الفم ، وتسبب إنتانات في الجلد والأنسجة الرخوة وذلك في حالات العضات البشرية والأذية التي تحدث لليدين خلال عملية الملاكمة .

توجد الجراثيم اللا هوائية مثل العصوانيات ، و المغزليات و المطثيات والعقديات الببتيدية في عنق اللثة حيث يكون تركيز الأكسجين منخفضاً جداً , وعند استنشاقها يمكن أن تسبب هذه الجراثيم خراجات رئوية وخاصة عند المرضى المنهكين سيئي الصحة السنية . كما يعتبر عنق اللثة الموطن الطبيعي للشعيات الإسرائيلية وهي شعيات لا هوائية يمكن أن تسبب خراجات في الفك أو الرئتين أو البطن .

النبيت الطبيعي للسبيل الهضمي:

تحتوي المعدة عند الأشخاص العاديين الصائمين قليلاً من الجراثيم وذلك بسبب الحموضة العالية والأنزيمات الموجودة . أما الأمعاء الدقيقة فتحتوي على أعداد قليلة من العقديات و العصيات اللبنية و الخمائر وخاصة المبيضات البيض وتوجد كميات أكبر من هذه المتعضيات في نهاية الدقاق . أما القولون فهو المكان الرئيس للجراثيم في الجسم حيث إن 20%من البراز يتكون من الجراثيم بما يقارب 10^{11}متعضية / غ . ويظهر الجدول (2-3) الجراثيم الأساسية الموجودة في القولون ..يلعب النبيت الطبيعي في السبيل المعوي دوراً هاماً في الأمراض خارج الهضمية . فعلى سبيل المثال : الإشريكية القولونية هي السبب الرئيس للإنتانات البولية كما أن العصوانيات الهشة سبب هام لالتهاب الصفاق الناتج عن انثقاب الأمعاء التالي للرض أو التهاب الزائدة أو التهاب الرتوج . أما المتعضيات الأخرى الموجودة في القولون فتشمل المكورات المعوية البرازية والتي تسبب إنتانات بولية والتهاب شغاف ، والزوائف الزنجارية التي يمكن أن تسبب إنتانات مختلفة خاصة عند مرضى المشافي ضعيفي المناعة . وهي موجودة في 10% من البرازات الطبيعية بالإضافة إلى وجودها في التراب والماء . إن العلاج بالصادات كالكليناميسين مثلاً ، يمكن أن يثبط النبيت الطبيعي المسيطر مما يسمح للمتعضيات النادرة مثل المطثيات الصعبة المنتجة للذيفان بالنمو بشكل كبير والتسبب بحدوث التهاب قولون شديد كما أن إعطاء صادات

معينة مثل النيوميسين neomycin فموياً قبل الجراحات الهضمية يساعد على تقليل كمية النبيت الطبيعي لعدة أيام ، تعود بعدها تدريجياً إلى مستوياتها الطبيعية .

جدول 2-3 . الجراثيم الأساسية الموجودة في الكولون

الجرثومة (1)	العدد / غ براز	ممرضة هامة
▪ العصوانيات وخاصة الهشة	$10^{11} - 10^{10}$	نعم
▪ الجرثوم المشقوق Bifidobacterium	10^{10}	لا
▪ الجرثوم الحقيقي Eubacterium	10^{10}	لا
▪ كولونيات الشكل Coliforms	$10^{8} - 10^{7}$	نعم
▪ المكورات المعوية وخاصة المكورات المعوية البرازية	$10^{8} - 10^{7}$	نعم
▪ العصيات اللبنية	10^{7}	لا
▪ المطثيات وخاصة المطثيات الحاطمة	10^{6}	نعم

(1) العصوانيات وEubacterium و Bifidobacterium تشكل 90% من الفلورا في البراز وكلها من اللاهوائيات .أما الأشكال الكولونية coliforms مثل الإيشيركيا كولي، وEnterobacter والمكورات المعوية والجراثيم الأخرى سلبية الغرام فهي من اللاهوائيات المخيرة المسيطرة في البراز .

النبيت الطبيعي للسبيل البولي التناسلي:

يتكون النبيت المهبلي عند المرأة البالغة من العصيات اللبنية بشكل أساسي (الجدول 2-2) وهي مسؤولة عن إنتاج الحمض الذي يحافظ على درجة PH منخفضة للمهبل . يندر وجود العصيات اللبنية قبل البلوغ وبعد الإياس حيث تكون مستويات الاستروجين منخفضة, وبالتالي تكون درجة PH المهبل مرتفعة . تساعد العصيات اللبنية بوجودها على منع نمو العناصر المرضية الهامة ، وإن تثبيطها بالصادات يمكن أن يؤدي إلى زيادة نمو المبيضات البيض . إن وجود المهبل بشكل مجاور للشرج يؤدي إلى إمكانية إستعماره من مجموعة من عناصر الفلورا البرازية ، مثال : يلاحظ عند النساء المعرضات لإنتانات بولية ناكسة متكررة وجود الإشريكية القولونية و الأمعائية Enterobacter في مدخل الفرج . كما أن 15- 20 % من النساء في سن الإنجاب يحملن العقديات زمرة B في المهبل ،

وهذه الجراثيم هي سبب هام لإنتان الدم والتهاب السحايا عند الوليد حيث يتم اكتسابها أثناء مروره في قناة الولادة . وعند 5% من النساء يستعمر المهبل بالعنقوديات المذهبة ما يجعلهن عرضة لمتلازمة الصدمة السمية Toxic shock syndrome .

يكون البول في المثانة عقيماً عند الشخص الطبيعي ، ولكن خلال مروره في الأجزاء الخارجية للإحليل يتلوث بالعنقوديات البشروية و القولونيات والوتديات شبه الخناقية والعقديات غير الحالة للدم . تحتوي المنطقة حول الإحليل عند النساء و الرجال غير المختونين مفرزات تحمل المتفطرة اللخنية Mycobacterium smegmatis وهي مقاومة للحمض .

نمو الجراثيم و تغذيتها Bacterial Growth & Nutrition

3-1 - معنى النمو الجرثومي:

هو ازدياد عدد الجراثيم الناجم عن التكاثر الإجمالي لجماعة جرثومية متجانسة من نوع واحد و ليس النمو الفردي لخلية جرثومية واحدة .

تتكاثر الجراثيم بالانشطار الثنائي وهي عملية تنقسم فيها الخلية الأم إلى خليتين ، ولأن كل خلية تعطي خليتين يقال عن الجراثيم أنها تنمو أسّياً (نمو لوغاريتمي) . و العلاقة التالية توضح مبدأ النمو الأسّي :

عدد الخلايا	1	2	4	8	16 ...	
الأس	2^0	2^1	2^2	2^3	2^4 ..	ولهذا فإن جرثومة واحدة

تنتج 16 جرثومة بعد أربعة أجيال .

أما زمن التضاعف (زمن الجيل) فيبلغ من القصر 20 دقيقة عند الإيشيركيا كولي وحتى أكثر من 24 ساعة عند المتفطرات السلية . إن النمو الأسّي وزمن التضاعف القصير عند بعض الجراثيم يؤدي إلى إنتاج سريع لأعداد هائلة منها فعلى سبيل المثال فإن جرثومة واحدة من الإيشيركيا كولي تنتج حوالي 1000 جرثومة خلال 3 ساعات وأكثر من مليون جرثومة خلال 7 ساعات . و زمن التضاعف هذا لا يختلف بين نوع وآخر فحسب وإنما يختلف أيضاً في النوع نفسه تبعاً لكمية *الغذاء* المتوفرة و*درجة الحرارة* و درجة *PH* وبعض *العوامل البيئية* الأخرى .

3-2- الأوساط الزرعية Culture Media :

هي أوساط مغذية ومعقمة تسمح للجراثيم الموجودة بتماسها أن تجد مختلف العوامل اللازمة لنموها من مصادر كربونية و آزوتية و غذاء يؤمن الطاقة و عناصر زهيدة ضرورية لها : وتقسم الأوساط الزرعية حسب استخداماتها إلى :

3-2-1- أوساط عامة : تحوي المواد الرئيسية الضرورية لنمو وتكاثر معظم الجراثيم وهي إما سائلة مثل مرق اللحم المغذي أو صلبة يتم الحصول عليها بإضافة مادة الآغار إلى

المرق ، مما يعطي الوسط قواماً جيلاتينياً و يسمى عندها الغراء المغذي و قد يضاف إليه الدم بنسبة معينة فيسمى الغراء المدمى .

3-2-2- أوساط انتقائية : وهي أوساط مغذية يضاف إليها بعض الملونات أو الصادات من أجل تثبيط نمو بعض الأنواع الجرثومية و السماح لنمو الأنواع المراد تحريها مثل وسط تاير مارتن Thayer Martin وهو غراء بالدم المطبوخ مضاف إليه مجموعة من الصادات (فانكوميسين و كولستين و فونجيزون Fungizon) يسمح باستنبات النيسيريات البنية من بين عناصر الفلورا المهبلية الكثيرة .

3-2-3- أوساط تفريقية : نحصل عليها بإضافة مواد تركيبية معينة مثل بعض السكاكر و المشعرات اللونية تسمح بتحديد بعض مظاهر النشاط الاستقلابي للجراثيم التي تنمو عليها مثل نمو الجراثيم المخمرة للاكتوز على وسط الـ Eosin Methylen Blue EMB .

3-2-4- أوساط خاصة : وهي أوساط يضاف إليها بعض المواد الخاصة والضرورية لنمو بعض أنواع الجراثيم ذات المتطلبات الخاصة لنموها .

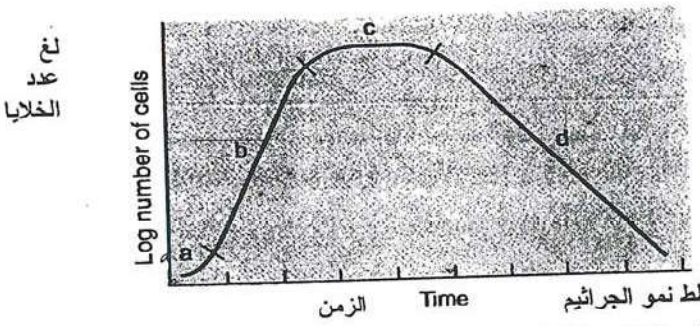
يختلف النمو الجرثومي باختلاف نوعية الوسط المغذي المستخدم سائلاً كان أم صلباً . فالنمو على الأوساط الصلبة (الآغار المدمى Blood Agar مثلاً) يعطي ***مستعمرات جرثومية Colonies*** مرئية و بأحجام تتراوح بين أجزاء المليمتر وبضعة مليمترات و أشكال و ألوان وقوام مختلفة باختلاف النوع الجرثومي ما يساعد في تحديد هوية الجرثوم المستنبت .

ويكون مصدر كل مستعمرة هو خلية جرثومية واحدة أو أكثر (خليتين ملتصقتين مثلاً) وهو ما يسمى ***الوحدة المكونة للمستعمرة (CFU) Colony Forming Unit .***

أما النمو على أوساط سائلة كالمرق المغذي Nutrient Broth فيؤدي إلى تعكر هذا الوسط نتيجة التكاثر الجرثومي وقد يتلون المرق حسب الأصبغة التي تنتجها تلك الجراثيم .

3-3-مخطط نمو الجراثيم :

عند وضع عدد قليل من الجراثيم ضمن وسط سائل مغذ وعد الجراثيم بفواصل متتالية ، نجد أن دورة النمو عند الجراثيم لها أربعة أطوار رئيسية تتضح في الخط البياني للنمو الجرثومي كما في الشكل 3-1 .



الشكل (3-1) مخطط نمو الجراثيم

a طور التلكؤ ، b الطور اللوغاريتمي ، C طور الاستقرار ، d طور الموت

(1) طور التلكؤ :Lag-phase وهو الطور الأول و يمثل الوقت اللازم لكي تتكيف الجراثيم مع الشروط الجديدة للمستنبت و لا يحدث فيه انقسام خلوي ، ويمتد هذا الطور من عدة دقائق إلى عدة ساعات أو أكثر .

(2) الطور اللوغاريتمي (Logarithmic phase) : أو طور التسارع وفيه يحدث انقسام سريع للخلايا الجرثومية في شروط مثلى من وجود مواد مغذية ودرجة حرارة وشروط استقلابية و بيئية مناسبة مما يؤدي تناسب طردي بين ازدياد لوغاريتم عدد الجراثيم مع الزمن ويسعى أصحاب المفاعلات الحيوية للحفاظ على بقاء تكاثر الجراثيم الموجودة في مفاعلاتهم في هذا الطور عن طريق تأمين المواد المغذية والعناصر الداعمة للنمو وسحب النواتج السامة والعناصر المثبطة بشكل متزامن ومستمر في تلك المفاعلات .

من جهة أخرى تقوم أدوية البيتالاكتام كالبنسلينيات بعملها خلال هذا الطور ذلك أن هذه الأدوية تكون فعالة خلال اصطناع الببتيدوغليكان أي أثناء عملية الانقسام .

(3) طور الاستقرار Stationary : ويحدث عند تباطؤ النمو أو الانقسام بسبب نفاذ المواد الغذائية ووجود منتجات استقلابية سامة ، بحيث يحدث توازن بين عدد الخلايا الجديدة المتوالدة والخلايا التي تموت مما يؤدي إلى حالة ثبات.

(4) طور التناقص و الموت Death Phase : وهو الطور الأخير وفيه يلاحظ تناقص واضح في عدد الجراثيم الحية و يصبح عدد الجراثيم الميتة أكثر من المتوالدة بسبب نقص الغذاء وكثرة السموم .

3-4- تغذية الجراثيم:

3-4-1- حاجات الجراثيم الغذائية :

يتكون الوزن الجاف للجراثيم في معظمه من مادة عضوية تحتوي على العناصر الأساسية التالية : الكربون و الآزوت و الهيدروجين و الأكسجين و الفسفور و الكبريت بالإضافة إلى شوارد لا عضوية كالبوتاسيوم و الصوديوم و المغنزيوم و الكالسيوم و الكلور .

إن مصدر الكربون بالنسبة لبعض أنواع الجراثيم هو الضوء و التركيب الضوئي فهي لا تحتاج إلى مواد عضوية للنمو لذلك تدعى ***الجراثيم ذاتية التغذية Autotrophic*** وهي جراثيم غير هامة طبياً, أما بالنسبة للجراثيم الهامة طبياً فمصدر الكربون هو مواد عضوية كالكربوهيدرات لذا تدعى ***بالجراثيم غيرية التغذية Heterotrophic*** .

أما مصدر الهيدروجين و الأكسجين فهو الماء أما مصادر الآزوت فهي كثيرة وأهمها النترات و النتريت وغاز الآزوت الموجود في الجو و غاز النشادر .

تحتاج بعض الجراثيم إلى مركب عضوي محدد أو أكثر يتعذر عليها تركيبه بنفسها (عامل أو عوامل نمو) يتوجب إضافته إلى الأوساط الزرعية لكي تنمو وتسمى هذه الجراثيم بـ عونية التغذية Auxotrophic لتمييزها عن الجراثيم أولية التغذية Prtotrophic التي تستطيع تركيب كل ما تحتاجه بدءاً من المركبات المعدنية.

كما تحتاج الجراثيم الهامة طبياً إلى قدرة لتركيب جزيئات كالأتب ATP (أدينوزين ثلاثي الفسفات) والغلوكوز 6P وغيرها . و يتطلب تشكل هذه الارتباطات قدرة مصدرها تفاعلات كيماوية و لذلك تسمى هذه الجراثيم كيماوية التغذية Chemotrophic لتمييزها عن ضوئية التغذية Phototrophic .

الحاجة إلى القدرة الاستقلابية:

تحتاج الجراثيم إلى واحدة على الأقل من الآليات الثلاث التالية لتوليد القدرة اللازمة لنموها: آ-التخمير Fermentation ب- التنفس Respiration ج- التركيب الضوئي Photosynthesis فعن طريق تخمير سكر الغلوكوز مثلاً تحصل غالبية الجراثيم الطبية على القدرة اللازمة لتركيب الأتب ATP (أدينوزين ثلاثي الفوسفات) كما هو الحال بالنسبة لمصدر الكربون , يبقى الغلوكوز مصدر القدرة الأساسي للجراثيم الطبية .

يتم دخول الأغذية إلى داخل الخلية إما مباشرة (مثل الغلوكوز والحموض الأمينية و الشوارد ions) أو بعد تفكيكها بإنظيمات خارج الخلية (مثل البروتينات وعديدات السكاكر) وهناك عدد قليل من الجزيئات التي تدخل بطريقة الانتشار الحر وهي الغازات O2 , CO2 والحموض الدسمة وبعض الأغذية الذوابة في الدسم تدخل معظم المواد عن طريق بروتينات ناقلة كالبورينات و البرمياز permease .

3-5- الشروط الفيزيائية و الكيميائية للنمو الجرثومي

3-5-1- الحرارة :

تصنف الجراثيم من حيث ألفتها للحرارة إلى :

آ- أليفة الاعتدال (*محبات الحرارة المعتدلة mesophilic* الدرجة الفضلى لها بين 20 و 40 درجة) معظم الجراثيم الطبية الممرضة تقع في هذه الزمرة و أفضل حرارة لها هي درجة 37 مئوية .

ب- أليفة الحر (*محبات الحرارة thermophilic* المرتفعة نسبياً والدرجة الفضلى لها تقع فوق 40) ويمكن لبعضها أن ينمو ويتكاثر في درجة حرارة الغليان (جراثيم الينابيع الحارة) مثال Bacillus stearothermophilus وهي غير ممرضة و يستفاد من بعض أنزيماتها مثل Taq Polymerase (التي تعمل بدرجات حرارة عالية تعجز نظائرها عند الكائنات الأخرى عن تحملها) في تقنيات الـ PCR .

ج- أليفة البرودة (*القرية psycrophilic*) و أفضل حرارة لها تقع تحت درجة 20° وهي تنمو في درجة $+4^{\circ}$, مثال عليها الليستيرية المستوحدة Listeria monocytogenes

3-5-2- التفاعل pH :

تنمو معظم الجراثيم بشكل أفضل في الأوساط المعتدلة أو المائلة قليلاً الى القلوية (pH = 7.2-7.5) تنمو بعض الأنواع غير الممرضة للإنسان في درجة حموضة تقترب من الصفر حيث تؤكسد التيوسلفات والكبريت وتحولها إلى حمض الكبريت وعلى نقيضها الجراثيم التي تحلمه البولة وتولد الأمونيا التي يمكنها العيش في أوساط شديدة القلوية.

بعض الجراثيم مثل الزوائف Pseudomonas و الضمات Vibrio تنمو جيداً في الأوساط القلوية في حين تتكاثر العضيات اللبنية في الأوساط الحامضة pH 6.3-6.5

3-5-3- الضغط الحلولي Osmotic pressure :

إن الجراثيم كثيرة التحمل لتحولات تركيز الشوارد والضغط الحلولي الخارجي بفضل قدرتها على تنظيم الحلولية الداخلية وذلك بواسطة النقل الفاعل لشوارد البوتاسيوم إلى داخل الخلية فهناك أنواع ***آليفة الملح halophilic*** وتتطلب وجود تركيز أكثر من 2% من NaCl كالضمات نظيرة الحالة للدم Vibrio parahaemolyticus كما تستخدم هذه الميزة لصنع أوساط انتقائية (العنقوديات و ضمات الهيضة) كما أن هناك أنواع ***مفرطة الألفة للملوحة hyperhalophilic*** يمكنها النمو في تركيز ملحي يفوق نسبة 20-30% .

3-5-4- الحاجة إلى الأكسجين:

يعمل الأكسجين في معظم الخلايا كمستقبل نهائي للإلكترونات في المراحل الأخيرة لإنتاج الطاقة غير أن استخدام الأكسجين هذا ينجم عنه نوعان من الجزيئات السامة مثل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وجذر السوبر أكسيد الحر (O_2^-) لذلك تحتاج الجراثيم إلى إنزيمين من أجل استخدام الأكسجين الأول هو : ***الأكسيد الفائق ديسموتاز superoxide dismutase*** الذي يحفز التفاعل :

$$2O_2^- + 2HO \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

والثاني هو ***الكاتالاز Catalase*** الذي يحفز التفاعل التالي: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

بناءً على ما تقدم يمكن تقسيم الجراثيم حسب حاجتها للأكسجين إلى ثلاث مجموعات:

آ- الجراثيم الهوائية المجبرة obligate aerobic وهي تحتاج إلى الأكسجين بشكل دائم وتستخدم الطريقة التنفسية لإنتاج الطاقة وفيها تنتقل الالكترونات المتحررة بالأكسدة من الركائز ذوات القدرة , بسلسلة تنفسية سيتوكرومية غشائية حتى تصل الأكسجين الجزيئي الذي يشكل الآخذ النهائي للالكترونات . وتتكون أثناء هذا التنفس العديد من الارتباطات الغنية بالقدرة بالفسفرة المؤكسدة Oxidative Phosphorilation (مولدة الأتب ATP عن طريق الـ ATP ase أي الأدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز) تنمو هذه الجراثيم بوجود الهواء لكن بعضها يكون نموه أفضل حينما يكون تركيز الأكسجين أقل من تركيزه في الهواء كأن يساوي 5% عوضاً عن 20% كما أن نمو بعضها يقتصر على هذا التركيز المنخفض

فالجراثيم الأولى تدعى الهوائية المجبرة كالزوائف و المتفطرات و بعض النيسيريات و تدعى الثانية ألية الهواء القليل *Microaerophilic* كالعطيفات والملوية البوابية وبعض الوتديات .

ب- *الجراثيم اللا هوائية المجبرة obligate anaerobic* و هي تفتقد للأنزيمات اللازمة للتخلص من منتجات الأكسجين السامة آنفة الذكر و بالتالي لا تستطيع العيش بوجود الأكسجين , مثل المطثيات الكزازية والتي لا تتمكن من النمو عند وجود الأكسجين ذلك أنها لا تحتوي على أنزيمي superoxide dismutase وcatalase أو يعوزها أحدهما .

و اللا هوائيات المجبرة تتفاوت في استجابتها للأكسجين ففي حين يمكن أن تنجو بعضها وتبقى عاجزة عن الانقسام ، تكون البعض الآخر حساسة جداً للأكسجين وتموت بسرعة عند وجوده .

ج- *الجراثيم اللا هوائية المخيرة facultative anaerobic* وهي تستطيع استخدام الأكسجين إذا وجد ولكن في حال غيابه يمكنها الحصول على الطاقة بواسطة التخمير fermentation ومثالها الإشريكية كولي، حيث إنها تستعمل الأكسجين في عملية إنتاج الطاقة عند وجوده ،.ولكنها قادرة على سلوك طريق التخمير لاصطناع ATP عند غياب الأكسجين الكافي .

يتم الاعتماد مخبرياً على تخمير السكاكر في عملية التعرف على العناصر الممرضة الهامة للإنسان . فعلى سبيل المثال فإن النيسيريات البنية و النيسيريات السحائية يمكن التمييز بينهما بالاعتماد على تخميرها للغلوكوز أو المالتوز ، أما الإشريكية كولي فيتم تمييزها عن السلمونيلة و الشيغيلة بالاعتماد على تخميرها لسكر اللاكتوز.

يعبر مصطلح التخمر عن تدرك السكر (مثل الغلوكوز أو المالتوز) إلى حمض البيروفيك وبعدها إلى حمض اللبن عادة. (وبشكل أكثر دقة هو تدرك السكاكر الأحادية كالغلوكوز و المالتوز أو الغالاكتوز) .

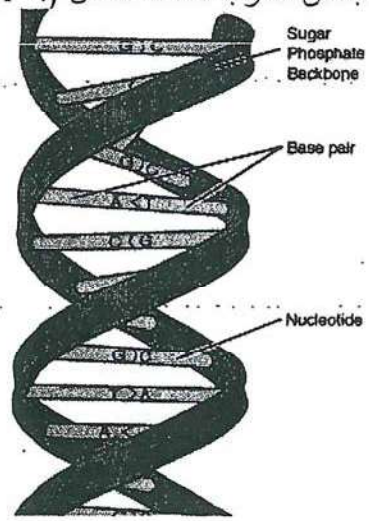
لاحظ أن اللاكتوز هو سكر ثنائي يتكون من الغلوكوز والغالاكتوز وبالتالي يجب شطره أولاً باستعمال β-galactosidase في الإشريكية كولي وذلك قبل حصول عملية التخمر).كما يدعى التخمر بدورة تحلل السكر glycolytic cycle وهي عملية تقوم فيها الجراثيم

المخيرة بإنتاج ATP عند غياب الأكسجين . أما عند وجود الأكسجين فإن البيروفات الناتجة من التخمر تدخل حلقة كريبس(الحلقة التأكسدية– الحلقة ثلاثية حمض الكربوكسيل) ويتم استقلابها إلى مركبين نهائيين هما $H2O,CO2$ إن حلقة كريبس تنتج كمية أكبر من ATP نسبة لدورة تحلل السكر ، ولذلك فإن الجراثيم المخيرة تنمو بشكل أسرع عند وجود الأكسجين .

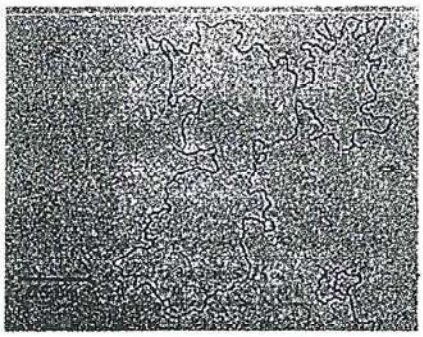
الوراثيات الجرثومية Bacterial Genetics

4-1- الأساس الجزيئي للوراثة الجرثومية

تمتلك الجراثيم بنيتين وراثيتين هما الصبغي الجرثومي و البلازميد , كل منهما يتكون من حلزون واحد مضاعف حلقي يلتف حول محوره بعكس عقارب الساعة الشكل (4-1)



الشكل (4-1) رسم تخطيطي لبنية حلزون الدنا



الشكل (4-2): صورة بالمجهر الإلكتروني
بلازميد يحمل مورثات المقاومة للصادات في E. coli

عرفت *البلازميدات Plasmids* كعناصر وراثية صغيرة قادرة على التضاعف بشكل مستقل في الجراثيم و الخمائر Yeasts . وهي جزيئات دنا مضاعفة السلسلة حلقية خارج صبغية تحمل عدة مورثات ترمز لعدة أنزيمات أو بروتينات. إن إدخال قطعة مقصوصة من الدنا في بلازميد يسمح لها بأن تتضاعف عدة مرات . يمكن أيضاً الوصول إلى تضاعف مناطق نوعية من الدنا بإنزيمات جرثومية باستخدام تفاعل البوليميراز السلسلي (PCR) أو طرق أخرى . إن الدنا المدخل في البلازميد في أماكن معينة يمكن أن يقع تحت سيطرة معزاز جرثومي عالي التعبير high-expression bacterial promoters ما يسمح بإنتاج

البروتينات المرمزة به بكميات كبيرة وهذا ما ساهم في تطور الهندسة الوراثية و تقنياتها التي قادت إلى تطور هائل في العلوم الطبية .

إن ***الينقولات Transposons*** هي قطع من الدنا تتحرك بسهولة من مكان لآخر إما ضمن أو بين قطع الدنا الأكبر لكل من الجراثيم و البلازميدات و العاثيات وتدعى المورثات القافزة يمكنها أن ترمز لأنزيمات المقاومة للصادات أو لذيفانات معينة أو لأنزيمات استقلابية مختلفة وحدة الوراثة هي الجين the gene وهي قطعة من الدنا DNA تحمل في تتالي الأسس فيها معلومات عن خاصة نوعية فيزيولوجية أو كيماوية حيوية . إن خاصة النمط الظاهري Phenotypic , سواء كانت لون العيون عند إنسان أو المقاومة لإحدى الصادات الحيوية عند جرثوم ما, تشاهد عموماً على مستوى العضوية و الأساس الكيماوي لتغيرات النمط الظاهري هو تغير في النمط الجيني genotype أو تبدل في تسلسل الدنا ضمن جين ما أو في منظومة من الجينات .

يبدأ تضاعف كل جزيء من الدنا ريبليكون Replicon في نقطة معينة (منشأ التضاعف) دائماً : توصف هذه العملية بأنها نصف محافظة لأن خلزون الدنا المضاعف يفتح خلال عملية التضاعف إلى طاقين مفردين يصبح كل منهما قالباً لبناء الطاق المكمل له وبالتالي يحتفظ كل من الطاقين المضاعفين الجديدين بأحد الطاقين القديمين . ومعظم الجينات الجرثومية ترمّز لبروتينات مع بعض الاستثناءات كالانترونات Introns وهي قطع من الدنا تتخلل الجينات وهي غير مرمزة Noncoding مثل تلك المشاهدة في حقيقيات النوى.

النسخ و الترجمة Transcription & Translation:

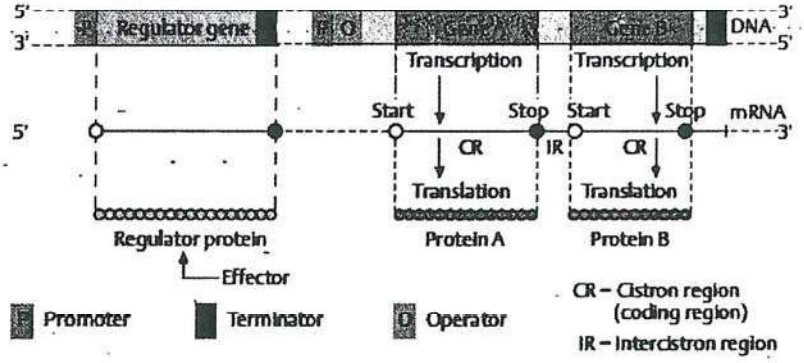
النسخ يتضمن نسخ طاق الدنا وتحويله إلى رنا مرسال mRNA حيث ينسخ تتالي النوكليوتيدات الجينية المستمر بشكل متسامت (خطي) إلى رنا مرسال mRNA , يطبق هذا المبدأ من التسامت مع بعض الاستثناءات القليلة جداً . يمكن تقسيم عملية النسخ إلى ثلاث مراحل : آ- مرحلة التعرف على المعزاز ب- مرحلة التطاول ج- مرحلة الإنهاء منطقة المعزاز هي الموقع الذي تبدأ فيه بوليميراز الرنا RNA Polymerase قراءة تسلسل الدنا لكن ومن أجل ربط هذه الأخيرة في هذا الموقع يلزم وجود عامل سيغما

Sigma Factor و عوامل سيغما هي بروتينات تشارك مؤقتاً مع بوليميراز الرنا (الإنزيم اللبي) لتشكل (holoenzyme) ثم تنفك من تلقاء نفسها بمجرد ابتداء عملية النسخ و تصبح متاحة لتشارك مرة أخرى .

تتعرف عوامل سيغما نوعية على المعززات القياسية لمعظم الجينات وهناك عوامل سيغما إضافية تسهل نسخ محددات خاصة و يتعلق التعبير عنها بالحالة الفيزيولوجية للخلية .

الجينات المرمزة لبروتينات مترابطة وظيفياً (مثل البروتينات التي تعمل معاً للقيام بخطوة استقلابية معينة تكون غالباً منضدة بشكل متتالي في أماكن نوعية على الصبغي أو البلازميد و تلك المتواليات من الدنا تعرف بـــ مشغلات Operons الشكل (4-3).

الرنا المرسال المركب بالنسخ من مشغل هو عديد السيسترون Cistron CR (منطقة السيسترون هي منطقة الترميز) أي أنه يحتوي المتواليات المعلوماتية لعدة جينات والتي تقطعها مناطق من الانترسيسترون .(مناطق غير مرمزة) Intercistron IR وكل سيسترون له رامزته (ثلاثيته أو كودونه) البادئة و الناهية الخاصة في الرنا المرسال .



الشكل (4-3) المشغل Operon هو متوالية دنا تتضمن عادة عدة جينات بنيوية ترمز لبروتينات مترابطة وظيفياً و يتفعل أو يكبح نسخ المشغل بواسطة منتج مورثة منظمة تتوضع في مكان ما على الصبغي.

الترجمة Translation :

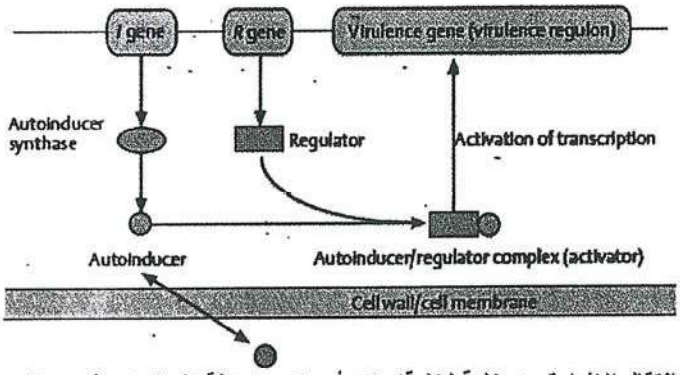
هي تحويل متوالية النوكليوتيدات المحمولة بالرنا المرسال إلى متوالية عديدات ببتيد من الحموض الأمينية على الريباسات 70S و من حيث المبدأ الترجمة هي نفسها عند الجراثيم

وعند حقيقيات النوى لكن تختلف الأنزيمات وعوامل بنيوية أخرى و بالتالي يمكن إيقاف عملها بشكل انتقائي بالصادات .

تنظيم التعبير الجيني:

تبدي الجراثيم قدرة هائلة على التكيف مع البيئة , لقد أصبح عدد من الآليات الوراثية الجرثومية المنظمة معروفاً مثل "وهو الأهم " تنظيم بدء النسخ بواسطة التفعيل و التثبيط و هي حدثيه لا تشاهد بهذا الشكل لدى حقيقيات النوى. يقوم علم الوراثة الجرثومي التقليدي على مشاهدة النمو والتغيرات الظاهرية المتعلقة بقدرة المورثات على تمكين الجراثيم من النمو تحت شروط انتقائية . مثلاً جرثوم يحوي المورثة المسؤولة عن المقاومة للأمبيسيلين يتميز عن جرثوم يفتقد تلك المورثة بقدرته على النمو على وسط حاو على الأمبيسيلين . فالأمبيسيلين هو العنصر الناخب الذي يتوجب وجوده لكي تعبر تلك المورثة عن نفسها . كشف علم الوراثيات الجرثومية أن المورثات تتألف من الدنا وهذا ما قاد إلى تأسيس البيولوجيا الجزيئية Molecular biology .

Quorum-Sensing Communication in Bacteria (Cell-to-Cell Signals)



الشكل (4-4) انتقال الإشارة من خلية لخلية يمكن أن يتم بواسطة تفعيل مورثتين . الجين I يرمز للأنزيم المسؤول عن تركيب المحرض الذاتي (غالباً الـ N-acyl homoserine lactone) ويمكن لهذا الأخير أن ينتشر بحرية عبر الغشاء الخلوي . الجين R يرمز للبروتين المنظم النسخي الذي يرتبط مع المحرض الذاتي ليصبح مفعل activator نسخ لعدد من جينات الفوعة.

كما كشفت تحريات جرثومية تالية عن وجود إنزيمات اقتطاع Restriction enzymes تقص الدنا في مواقع نوعية محددة على شريط الدنا, وهذه الأنزيمات المسماة (نوكلياز الاقتطاع الداخلية Restriction endonuclease) تزود الجراثيم بآلية للتمييز بين الدنا الخاص بها و الدنا من مصدر حيوي آخر وهي تحلمه الدنا في مواقع نوعية محددة تتعرف عليها من خلال تسلسل الدنا في تلك المواقع والتي يتراوح طولها 4-13 أساس وعن طريق هذا التعرف النوعي على تسلسل الدنا يتم انتقاء و قص قطعة الدنا المرغوب بها و هذا هو الأساس للكثير من عمليات الهندسة الوراثية .

كل ذرية جرثومية تملك نظام قص تكون قادرة على إخفاء مواقع التعرف هذه في الدنا الخاص بها عن طريق تعديلها بإضافة جذر الميثيل إلى الأدنين أو السيتوزين ضمن الموقع .

تتكون المادة الوراثية لدى أحد الجراثيم النموذجية وهي الإشريكية كولي من جزيء DNA حلقي مفرد بوزن جزيئي يقدر ب 2×10^9 ويتكون من 5×10^6 زوج من الأسس وهذه الكمية من المعلومات الوراثية يمكنها أن ترمز لأكثر من 2000 بروتين بوزن جزيئي وسطي 50000. إن DNA أصغر متعضية تعيش حرة، وهي جرثومة المفطورات Mycoplasma . العديمة الجدار الخلوي ، وزنها الجزيئ 5×10^8 ، أما الDNA لدى الإنسان فيحتوي على 3×10^9 زوج من الأسس ترمز لحوالي 100،000 بروتين .

تعتبر الجراثيم فردانية أو haploid أي أنها تحتوي على صبغي واحد وبالتالي يوجد نسخة واحدة من كل جين . أما الخلايا في حقيقيات النوى كالخلايا البشرية تعتبر ضعفانية أو diploid أي أنها تحتوي على زوج من كل صبغي وبالتالي يوجد لكل جين نسختين .وفي الخلايا الضعفانية فإن أحد الجينين المتقابلين (allele) قد يعبر عن بروتين (أي أنه يكون جين سائد) ، بينما لا يعبر الجين الآخر ويكون بالتالي متنح . إن أي جين طافر في الخلايا الفردانية لن يعبر عن البروتين الذي يرمز له وبالتالي ستؤدي طفرته إلى فقدان الصفة الوراثية المتعلقة بهذا البروتين بسبب عدم وجود جين آخر مقابل يعوض هذا النقص.

4-2- الطفرات Mutations

الطفرة هي تغير في تتالي الأسس في الـ DNA الذي يؤدي عادة إلى دخول حموض أمينية مختلفة في البروتينات وبالتالي إعطاء نمط معدل . تنتج الطفرات عن ثلاثة أنماط من

التغيرات الجزيئية :

1. ***النمط الأول هو استبدال الأسس base substitution*** ، ويحدث هذا عندما يدخل أساس واحد مكان آخر أثناء تضاعف الدنا DNA إما بسبب خطأ في عمل بوليميراز الدنا DNA polymerase أو بسبب وجود عامل مطفر (محرض للطفرة) يغير الروابط الهيدروجينية للأساس المستخدم كقالب مما يؤدي إلى دخول الأساس الخطأ .

وعندما يؤدي استبدال الأساس إلى تشكل ثلاثية أو رامزة codon تسبب انحشار حمض أميني مختلف فحسب تدعى الطفرة عندها ***بطفرة مغلطة missense mutation*** ، أما عندما يؤدي هذا الاستبدال إلى رامزة تؤدي إلى إيقاف عملية اصطناع البروتين قبل الأوان عندها تدعى الطفرة ***بالطفرة الهرائية nonsense mutation*** حيث تقوم هذه الطفرات بتعطيل الدوز الوظيفي للبروتين.

2. ***النمط الثاني من الطفرات هو طفرة انزياح الإطار frame shift mutation*** وتحدث عند حدوث إضافة أو حذف لزوج أو أكثر من الأسس الأمر الذي يؤدي إلى انزياح في هيكل قراءة الأسس على الزيباسات وبالتالي اندخال حموض أمينية خاطئة بدءاً من منطقة الطفرة ، ونتيجة ذلك هو تشكل بروتين غير فعال.

3. ***النمط الثالث*** يحدث عندما ***تنغرز ينقولات Transposons أو متواليات انغراز*** في جزيءDNA بحيث يتوقف التسلسل الطبيعي للأسس و تحدث تغيرات عميقة في الجينات التي اندخلت فيها و الجينات المجاورة لها تؤدي إلى فقدان وظيفتها الأساسية .

يمكن أن تحدث الطفرات بسبب العوامل الكيماوية أو الإشعاع أو الفيروسات . إن تأثير المواد الكيماوية المطفرة ناجم عن تغير البنية الكيماوية أو الفيزيائية للدنا عن طريق تغيير بنية الأسس في الدنا, فعلى سبيل المثال : (1) يستبدل ***حمض الآزوت (HNO_2)*** زمر الهدروكسيل بزمر أمينية وبالتالي لا يعد الأدنين يرتبط بالتيمين بل يرتبط بالسيتوزين .

(2) بعض الكيماويات الأخرى مثل ***5- بروموبيوراسيل*** تقوم بدور محاكي للأسس حيث أنها تشبه الأسس الطبيعية . وبما أن ذرة البروم مشابهة في قطرها لمجموعة الميثيل فإن ***5- بروموبيوراسيل*** يمكن أن يندخل مكان التيمين (5-ميثيل يوراسيل) . وبما أن روابطه

الهيدروجينية أقل انضباطاً من التيمين فهو يرتبط مع الغوانين بتواتر أكبر . ونتيجة ذلك هو التحول من زوج أسس A-T إلى C-G محدثاً بذلك طفرة . كما أن دواء *iododeoxyuridine* المضاد للفيروسات يلعب دوراً محاكياً للأساس تيميدين .

(3) بعض المواد الكيماوية مثل *البنزبيرين benzpyrene* الموجود في التبغ يرتبط مع الأسس الموجودة في DNA ويسبب طفرة انزياح الإطار . إضافة لكونها مطفرة تدخل هذه المواد عادة بين الأسس المتجاورة وتسبب تخرباً وتغيراً في تتالي أسس DNA .

يمكن لكل من *أشعة X والأشعة فوق البنفسجية* أن تسبب طفرات أيضاً :

1 – تمتلك *أشعة X* طاقة عالية قادرة على تخريب DNA بثلاث طرق :

A – عن طريق تحطيم الروابط التكافؤية التي تربط جزئيات الريبوز فوسفات مع بعضها.

B – عن طريق إنتاج جذور حرة قادرة على مهاجمة الأسس .

C – عن طريق تعديل الإلكترونات في الأسس وبالتالي تغيير روابطها الهيدروجينية .

2– تسبب *الأشعة فوق البنفسجية* – وهي أشعة أقل طاقة من أشعة X – ارتباطاً متصالباً بين البيرميدات المتجاورة لتشكيل مثنويات dimers وإن هذا الارتباط المتصالب بين جزئيات التيمين المتجاورة كمثال وتشكل مثنويات من التيمين تؤدي بالنتيجة إلى عدم قدرة DNA على التضاعف بشكل مناسب وطبيعي .

بعض *الفيروسات* مثل بعض *العاثيات المطفرة Mu (mutator barteriophage)* وهي فيروسات جرثومية تسبب تواتراً عالياً من الطفرات عند اندخالها في الصبغيات الجرثومية . وحيث إن الدنا الفيروسي يمكن أن يندخل في مواقع مختلفة وكثيرة في الصبغيات الجرثومية فهذا يقود إلى طفرات في مورثات مختلفة . وهذه الطفرات تكون إما طفرات انزياح الإطار أو طفرات ناتجة عن الحذف .

الطفرات المميتة الشرطية conditional lethal mutations وهي ذات أهمية من الناحية الطبية بكونها مفيدة في اللقاحات مثال : لقاح النزلة (الانفلونزا) ، وتعني كلمة الشرطية بأن هذه الطفرات لا تعبر عن نفسها إلا في حالات معينة . وأهم هذه الطفرات المميتة الشرطية هي *الطفرات الحساسة للحرارة* . حيث إن المتعضيات الحساسة للحرارة قادرة على التضاعف

في درجة حرارة منخفضة مثلا: 32 س مثلاً . وهذا السلوك لهذه المتعضيات ناتج عن طفرات تؤدي إلى تغير في الحموض الأمينية في البروتين الأمر الذي يسمح لهذا البروتين بالقيام بدوره الوظيفي في درجة حرارة C 32 وليس في درجة C 37 حيث تؤدي الحرارة الأعلى إلى تغيرات وتعديلات تسبب عجزه عن القيام بدوره الوظيفي .

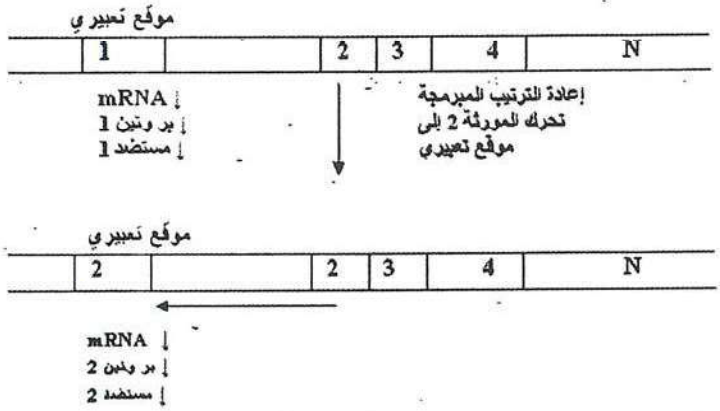
وأحد الطفرات المميتة الشرطية الهامة طبياً هي ذراري فيروس الانفلونزا المستخدمة في تحضير اللقاحات . حيث إن هذا اللقاح يحتوي فيروساً لا يستطيع النمو في درجة C37 وبالتالي لا يستطيع إحداث خمج في الرئتين والتسبب بذات الرئة ، ولكنه قادر على النمو في درجة C 32 في الأنف حيث يتضاعف ويحرض على تشكل مناعة .

4-3- انتقال DNA ضمن الخلايا الجرثومية

تقوم ***الينقولات Transposons*** بنقل DNA من مكان إلى آخر على الصبغي الجرثومي أو إلى البلازميد . وتقوم بذلك عن طريق اصطناع نسخة من DNA الخاص بها ونقل هذه النسخة إلى مكان آخر على الصبغي أو نقلها إلى البلازميد .

إن انتقال الينقولات (الحاوية على الجينات المسؤولة عن المقاومة للصادات) إلى البلازميد ومن ثم انتقال البلازميد إلى جرثومة أخرى بعملية الاقتران (انظر لاحقاً) يساهم إلى حد كبير في انتشار المقاومة للصادات . يحدث انتقال للدنا ضمن الجراثيم عن طريق ***المراتبة المبرمجة programmed rearrangement*** الشكل (4-5) . وهذه العملية تلعب الدور الأساسي في الكثير من التغيرات المستضدية الملاحظة في النيسيريا البنية وفي البورليات الراجعة التي تسبب الحمى الراجعة وغيرها .

وتتضمن عملية إعادة الترتيب المبرمجة انتقال مورثة من مكان تكون فيه غير معبرة عن نفسها (مكان مدخر صامت) إلى مكان آخر فعّال (موقع تعبيري) يحدث فيه نسخ وترجمة لهذه المورثات فتصبح معبرة عن نفسها . وهنالك الكثير من المورثات الصامتة التي ترمز للعديد من الأنماط المستضدية ، وإن اندخال تلك المورثات في أمكنة فعالة بشكل متدرج متكرر هو مصدر التغيرات المستضدية المستمرة لتلك العوامل الممرضة ما يساعدها على تجنب الاستجابة المناعية و التملص منها و يقف عائقاً أمام تطوير لقاحات فعالة ضدها .

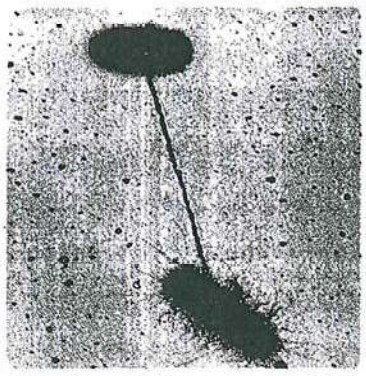


الشكل (4-5) إعادة الترتيب المبرمجة . في الأعلى يكون الجين 1 في موقع تعبيري و يتم اصطناع mRNA للبروتين 1 . لاحقاً: يتم إنتاج نسخة من الجين 2 و إدخالها في الموقع التعبيري وعن طريق تحريك النسخة فقط تحتفظ الخلية بالدنا الأصلي للاستعمال المستقبلي و عند إدخال الجين 2 في الدنا يتم قص و هدم المورثة 1 .

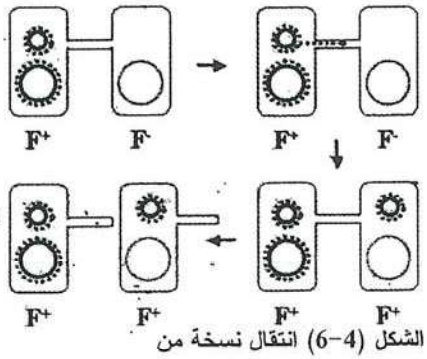
4-4- انتقال DNA بين الخلايا الجرثومية

تحدث عملية انتقال المعلومات الوراثية من خلية إلى أخرى بأحد الطرق الثلاث التالية:
(1) الاقتران Conjugation (2) التنبيغ Transduction (3) التحول Transformation

الاقتران Conjugation وهو تزاوج بين خليتين جرثوميتين يحدث فيه انتقال للDNA من الخلية المعطية إلى الخلية المتلقية (شكل 4-6) . و يتم ضبط عملية التزاوج عن طريق البلازميد F أو عامل F (الخصوبة fertility) والذي يحمل جينات للبروتينات اللازمة للاقتران وأحد أهم البروتينات هنا هو بروتين pilin والذي يشكل الشعرة الجنسية sex pili



لشكل (4-7) أنبوب الاقتران يصل بين خليتين جرثوميتين

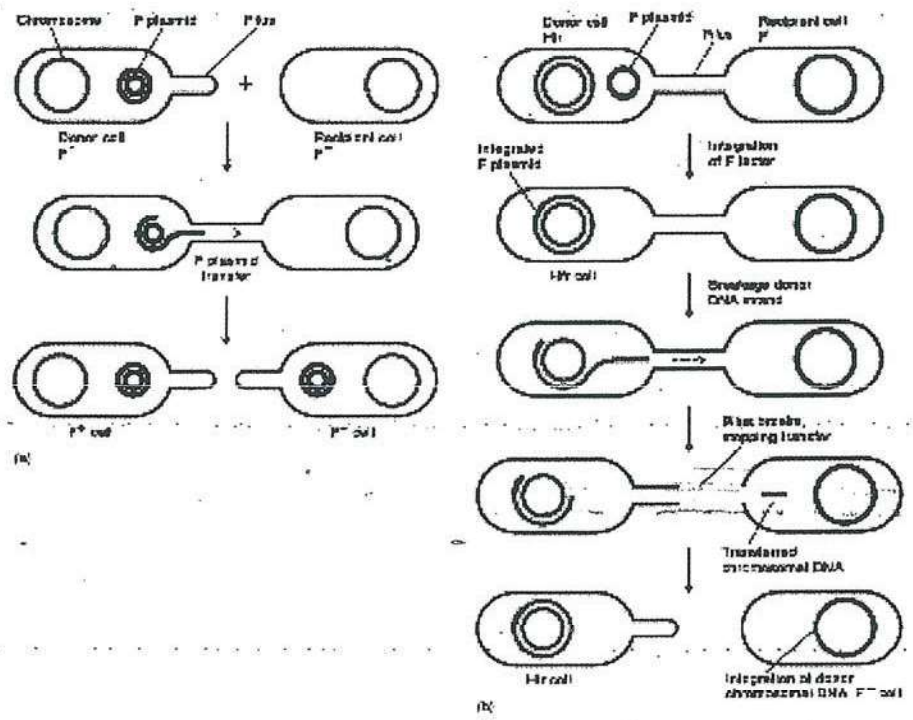


الشكل (4-6) انتقال نسخة من البلازميد من خلية F^+ إلى F^-

أو أنبوب الاقتران . تحدث عملية التزاوج عندما يلتصق الهدب الجنسي من الخلية المعطية (الذكر) والتي تحمل العامل F مع مستقبل على سطح الخلية المتلقية (الأنثى) لا تحتوي العامل F ومن ثم يحدث اتصال مباشر بين هاتين الخليتين الشكل(4-7) . وبعد أن تتم عملية الشطر الأنزيمي للدنا مضاعف الطاق في العامل F تتم عملية نقل لطاق واحد من البلازميد عبر جسر الاقتران إلى الخلية المتلقية . وتكتمل هذه العملية باصطناع الطاق المتمم له لتشكيل عامل F ذي طاق مضاعف من الدنا في كل من الخلية المعطية والمتلقية . وتصبح الخلية المتلقية إيجابية العامل F وقادرة أيضاً على نقل البلازميد لخلية أخرى . ويجب التأكيد على أنه في هذا المثال ينتقل العامل F فقط وليس الصبغي الجرثومي . إن بعض الجراثيم إيجابية العامل F يكون البلازميد فيها مندمجاً ضمن صبغي الجرثوم وبالتالي فهي قادرة على نقل الصبغي أو جزء منه إلى خلية جرثومية أخرى . تدعى هذه الخلايا بالخلايا ذات التأشب عالي التواتر أو(**high frequency recombination cells (Hfr**) وخلال هذا الانتقال فإن الطاق من الدنا الذي يدخل الخلية سلبية العامل F يحتوي على جزء من العامل F في النهاية الأولى يتبعها الصبغي الجرثومي ومن ثم بقية العامل F . ويقدر الوقت اللازم للانتقال الكامل للدنا الجرثومي بحوالي 100 دقيقة (الشكل 4-8) .

هذا وإن معظم حالات التزاوج تنتهي بانتقال جزء فقط من الصبغي في الخلية المعطية وذلك بسبب انفكاك الارتباط بين الخليتين . وتختلف الجينات التي تنتقل من الخلية المعطية حيث أن البلازميدF يمكن أن يندخل في مواقع مختلفة في الدنا الجرثومي . إن الجينات الجرثومية القريبة من القطعة الموجهة في البلازميد F هي أول ما ينتقل وبالتالي هي الأكثر تواردا للانتقال . وإن الدنا الجديد يعاود الاتحاد مع الدنا في الخلية المتلقية ويصبح مكوناً أساسياً وثابتاً في المادة الوراثية للخلية المتلقية .

التنبيغ Transduction وهو انتقال DNA عن طريق الفيروسات الجرثومية (عاثية bacteriophage) (الشكل 4-9) خلال عملية نمو العاثية (الفيروس) ضمن الخلية الجرثومية تندخل قطعة من الدنا الجرثومي في مجين العاثية وتنتقل بالتالي إلى الخلية المتلقية عند حدوث الإنتان الفيروسي. وضمن الخلية المتلقية فإن الدنا المنتقل ينخرط في دنا



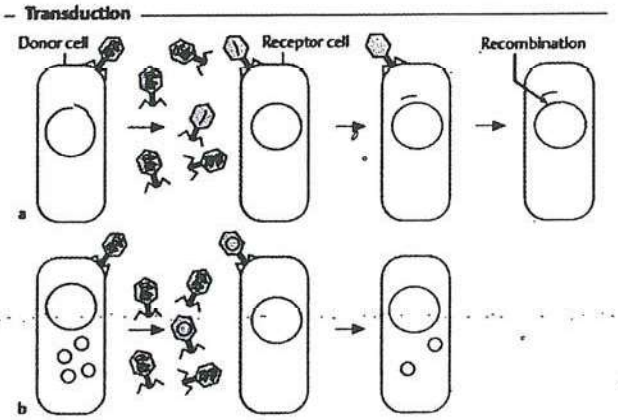
الشكل (4-8) عملية الاقتران و انتقال البلازميد F الحر و المدمج في الصبغي الجرثومي

الخلية المتلقية التي تحصل على صفة جديدة بعملية تدعى التحويل المستذيب lysogenic conversion (انظر لاحقاً) . وبهذه العملية يمكن تحول المتعضية غير الممرضة إلى متعضية ممرضة . إن ذيفانات الكوليرا ، الخناق، الذيفان الوشيقي ، الذيفان المحمر للعقديات المقيحة تشفر عن طريق عاثيات جراثيم ويمكن أن تنتقل عن طريق التنبيغ .

يوجد نوعان من التنبيغ هما:

أ- *التنبيغ المنعم* و يحدث عندما تخمج عاثية ذات فوعة خلية جرثومية فإنها تقوم بتجزئة الصبغي الجرثومي إلى قطع صغيرة بواسطة النوكلياز nuclease . يمكن لقطعة ما من الصبغي الجرثومي بنفس حجم دنا العاثية أن تدخل في قفيصة العاثية فتتكون عاثية جديدة

فاعلة يمكنها أن تخمج خلية جرثومية أخرى متلقية ناقلة إليها تلك القطعة من دنا الجرثومة المصابة سابقاً . ويحدث هذا بتواتر 1 لكل 1000 فيروس.



الشكل (4-9) تنبيغ قطعة من دنا صبغي (a) و بلازميد (b)

ب- *التنبيغ المتخصص* و يحدث عندما يتم انفصال دنا العاثية الجرثومية الذي كان مندمجاً مع دنا الخلية الجرثومية حاملاً معه الجزء المجاور من دنا الخلية الجرثومية . وحيث إن معظم عاثيات الجراثيم تندخل في أماكن محددة من الدنا الجرثومي فإن المورثات الخلوية المجاورة والتي تتبغ Transduce تكون عادةً نوعية لذلك الفيروس .

عملية الانتقال	العملية	نوع الخلايا ذات الصلة	طبيعة DNA المنتقل
الاقتران conjugation	انتقال دنا من خلية جرثومية لأخرى	بدائيات النوى	صبغي بلازميد
التنبيغ Transduction	انتقال دنا من خلية جرثومية لأخرى عن طريق فيروس	بدائيات النوى	أي جين في التنبيغ الشامل وبعض الجينات في التنبيغ المخصص
التحويل Transformation	دنا منقى تأخذه خلية ما	بدائيات أو حقيقيات النوى	أي نوع من DNA

جدول 4-1. مقارنة بين الاقتران و التنبيغ والتحويل .

3 – التحويل Transformation وهو انتقال قطعة من الدنا من خلية جرثومية لأخرى تكون بحالة مهيأة أو مؤهلة competent . ويحدث ذلك بإحدى الطريقتين التاليتين: آ- في

الحالة الطبيعية عند موت الخلية الجرثومية فإنها تطلق DNA الخاص بها والذي قد تلتقطه خلية جرثومية أخرى متقبلة . ولكن لا يوجد أدلة قوية على دور هذه العملية الطبيعية في الأمراض .

التحويل الطبيعي هو عملية فاعلة تتطلب بروتينات نوعية تنتجها الخلية المستقبلة إلا أن كثيراً من الجراثيم غير القادرة على إجراء التحويل الطبيعي يمكن إجبارها على تقبل دخول بلازميدات بواسطة المعالجة بكلوريد الكالسيوم و الصدمة الحرارية . فإجراء التحويل باستخدام البلازميدات المهندسة المؤشبة بواسطة تلك الإجراءات هو حجر الزاوية في علم الأحياء الجزيئي الحديث.

ب- مخبرياً يمكن للباحثين استخلاص DNA من جرثومة و نقله لجرثومة أخرى مختلفة وراثياً. و تدعى العملية عند حقن دنا منقى في نواة خلية من حقيقيات النوى (تعداء *transfection*) وهي تستعمل بشكل واسع في إجراءات الهندسة الوراثية . وقد أدت التجارب العلمية على عملية التحويل إلى كشف معلومات هامة حول الدنا. ففي عام 1944 أظهرت الدراسات أن الدنا المستخلص من المكورات الرئوية ذات المحفظة (مستعمرات ملساء) يمكن أن يحول المكورات الرئوية عديمة المحفظة (مستعمرات خشنة) إلى مكورات ذات محفظة(مستعمرات ملساء) و.إن إثبات أن سبب عملية التحويل هو الدنا قد أعطى أول دليل على أن الدنا DNA هو المادة الوراثية.

التأشب Recombination

بمجرد دخول DNA من الخلية المعطية إلى الخلية المتلقية بأحد الطرق التي ذكرت سابقاً فإنه يندمج في صبغي الخلية المضيفة عن طريق عملية التأشب, وهناك نوعان من التأشب:

(1) – التأشب المتجانس وفيه تتقابل قطعتان من DNA فيهما مناطق متشابهه جداً و يتم تبادل القطعتين بعمليتي القطع وإعادة الاتحاد .

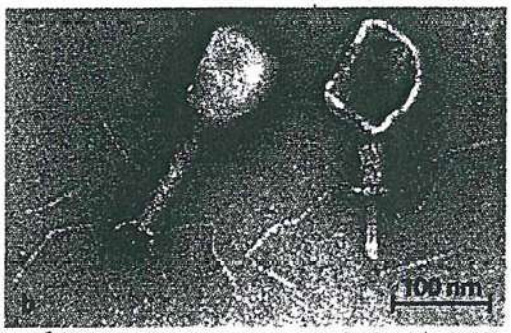
(2) – التأشب غير المتجانس وفيه يكون التشابه غير ضروري لحدوث هذا التأشب . تتحكم عدة مواقع جينية بهذين النمطين من التأشب ولذا تم إفتراض تدخل مجموعة من الأنزيمات في هذه العملية عرف منها النوكلياز الداخلية و الليغاز و لكن التفاصيل لا تزال مجهولة.

العاثيات Bacteriophages

هي الفيروسات التي تخمج الجراثيم ويمكن أن يؤوي كل نوع من الجراثيم عاثية واحدة أو أكثر. إن العاثية T2 التي تصيب الإشريكية كولي هي أكثر العاثيات التي تمت دراستها بشكل موسع . تظهر هذه العاثية في المجهر الالكتروني أنها مؤلفة من رأس و عنق و ذيل و قاعدة حيث إن الرأس كثير الأضلاع متطاول ذي عشرين وجهاً طوله حوالي 80 نانومتر وطول الذيل حوالي 100 نانومتر و يتألف من أنبوبين متحدي المركز أحداهما داخلي قاس و يدعى القناة المحورية و الثاني هو غمد قابل للتقلص يحيط بالقناة المحورية و توجد في نهاية الذيل لويحة سداسية الأضلاع تدعى اللويحة القاعدية تلتصق عليها مناظير speculums و ألياف ذيلية وهي تمثل الجهاز الذي تتثبت به العاثية على المستقبلات النوعية الموجودة على سطح الجرثوم الشكلين (4-10) و (4-11) .

العاثية لها قفيصة بروتينية لها خواص مستضدية تحيط بمجينها الذي يتألف مع بعض الاستثناءات القليلة من الدنا ثنائي الطاق غالباً ووزنه الجزيئي مرتفع ولديها حوالي100 جين . أما العاثيات التي حمضها النووي من نوع الرنا فهي غالباً وحيدة الطاق ووزنها الجزيئي أقل يعادل تركيب 3 جينات فقط . بعد التصاق العاثيات النوعية على سطح الجرثوم الثوي تحقن مجينها عبر الجدار الخلوي إلى داخل الخلية الجرثومية الذي يجبر هذه الأخيرة على تصنيع المزيد من العاثيات داخلها إلى أن تنفجر و تنحل في نهاية طور التكاثر وهذا ما يسمى بالدورة الحالة lytic cycle .هناك ما يسمى بالعاثيات المندمجة التي تستذآب في خلايا الثوي حيث يندمج مجينها في صبغي الخلية الجرثومية الثوي على شكل طليعة العاثية Prophage تكون جيناتها غير نشطة في هذا الطور بالرغم من تضاعفها و انقسامها بالتزامن مع الخلية الثوي . الانتقال من حالة طليعة العاثية إلى الدورة الحالة يحصل عفوياً أو بتحريض مفتعل . يمكن لمجين العاثية المعتدلة أن يحمل مورثات قادرة على تغيير النمط الظاهري للخلية الثوي. اندماج طليعة العاثية بالصبغي الجرثومي يدعى بالتحويل المستذيب الشكل (4-12).

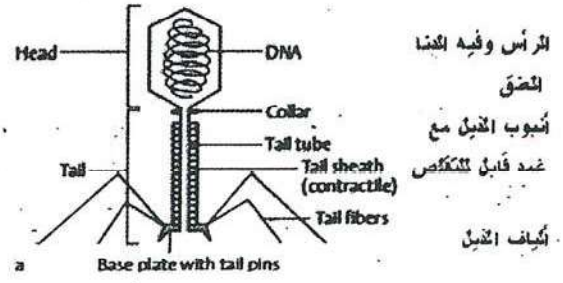
مراحل الخمج الحال بالعاثيات الجرثومية : آ- الامتزاز النوعي specific adsorption : وهو التثبت على المستقبلات النوعية في الجدار الجرثومي إن وجدت. ب-دخول الدنا إلى الجرثوم : بعد تثبت العاثية على جدار الجرثوم تثبتاً لا عكوساً يتم ثقب الجدار بالأنزيمات



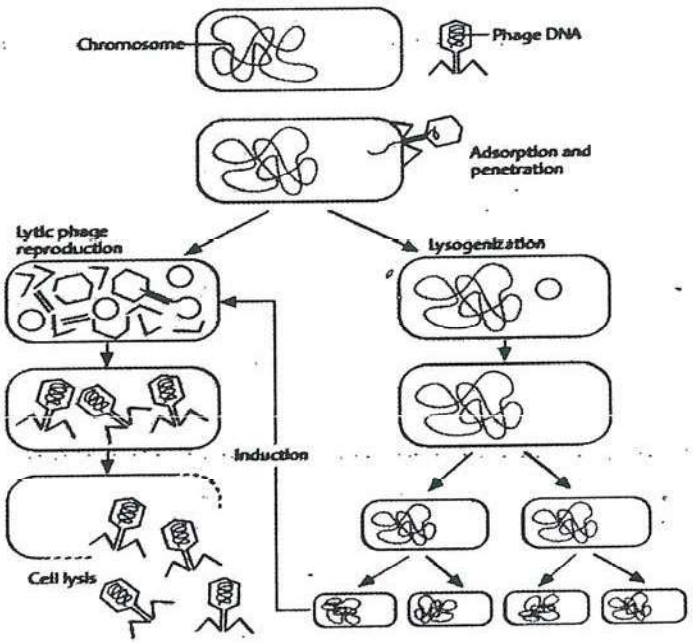
الشكل (4-10) صورة بالمجهر الالكتروني للعاثية

الحالة في نهاية الذيل ثم ينقبض الغمد مقرباً رأس العاثية من صفيحتها القاعدية و بعدها تدخل القناة الداخلية من خلال الغشاء الهيولي و تزرق الدنا في الجرثوم .

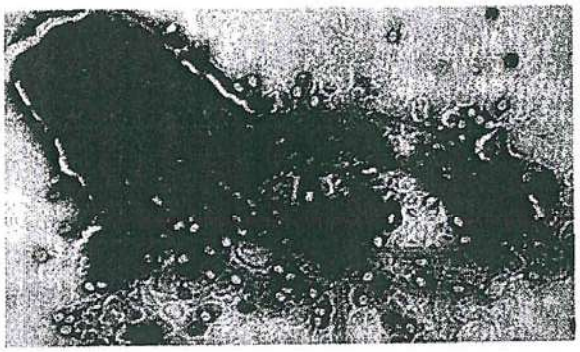
ج- دورة تكاثر العاثية و انحلال الخلية الجرثومية : مباشرة بعد دخول مجين العاثية و خلال دقيقتين يتم تركيب الربليكاز replicase النوعية للعاثية التي ستقود عملية تضاعف دنا العاثية يلي ذلك نسخ المورثات التي ترمز للبروتينات البنيوية كالرأس و الذيل و غيرها ثم تتجمع أجزاء العاثية في عملية إنضاج مع نهاية دورة التكاثر التي تستغرق من 6 دقائق إلى 60 دقيقة حسب نوع العاثية و شروط الوسط , يلي ذلك انحلال الخلية الجرثومية بالأنزيمات الحالة للمورين التي ترمز لها العاثية وتحرر 20 إلى عدة مئات عاثية جديدة



الشكل (4-11) شكل تخطيطي للعاثية T



الشكل (4-12) بعد دخول مجين العاثية إلى الخلية الجرثومية إما أن يبقى حرا في الهيولى ويبدأ دورة تكاثرية أو انحلالية لأنها تؤدي بالنهاية إلى انحلال الخلية أو يندمج بالصبغي الجرثومي (التحويل المستذيب) و ينقسم أو يتضاعف معه.



الشكل 4-13 صورة بالمجهر الإلكتروني لانحلال الخلية الجرثومية بالعاثيات

الخمج غير الحال أو التحويل المستذيب – العاثية المندمجة:

و يحدث عندما يندمج دنا العاثية في موضع معين من صبغي الجرثوم وفي هذه الحالة تسمى المادة الوراثية المندمجة ***طليعة العاثية prophage*** ولا يمارس مجين طليعة العاثية وظائفه في الجرثوم حيث تركب طليعة العاثية نفسها وباستمرار كاظمة repressor نوعية هيولية,