

الفيزيولوجيا الجرثومية

علم الوراثة الجرثومية

يتضمن نمو الجراثيم زيادة في حجم الخلايا و عددها
ويمكن رؤية النمو في المخبر بأحد الطرق التالية:

➤ تكوين المستعمرات: وهي ناتج عياني لـ ٢٠-٣٠
انقسام خلوي لجرثوم واحد على منبت صلب.

➤ تحول المنبت السائل الرائق إلى معلق عكر.

توالد الجراثيم: Bacterial Reproduction

تتوالد الجراثيم بطريقة لا جنسية تدعى الانشطار الثنائي Binary Fission أي تنشطر الخلية إلى خليتين ابنتين متساويتين ومن ثم ٤، ٨، ١٦، ٣٢..... وهكذا، وتكون الخلايا الأبناء متساوية ومتماثلة وراثياً مع الخلية المنقسمة (الأم).

يمر الانقسام بالخطوات التالية:

❖ ازدياد حجم الجرثوم ويكون عادة بالتطاول.

❖ تبدأ عملية تضاعف الصبغي Replication .

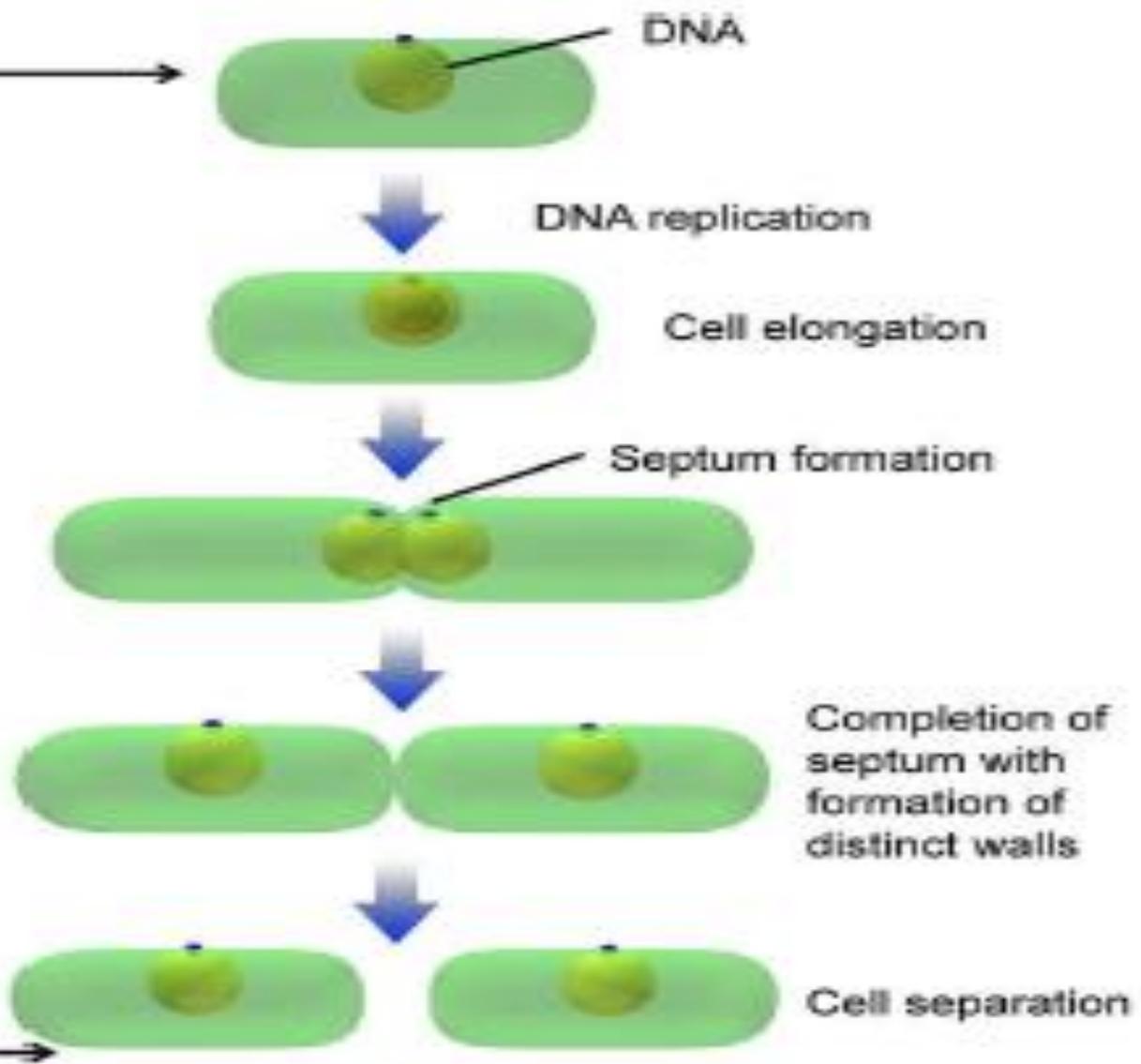
❖ يركز الصبغيان الناتجان إلى إلى الجسيم المتوسط ثم ينفصلان.

❖ تنقسم الهيولى إلى قسمين متساويين بتكون حاجز معترض من الغشاء الهيولي و الجدار الخلوي.

❖ حسب النوع الجرثومي إما تتفصل الخليتين بشكل كامل أو تبقى متصلة بشكل مؤقت (الانتظام الجرثومي) .

(A)

One generation



زمن التضاعف (زمن الجيل) : Doubling Time

هو الزمن الفاصل بين انقسامين متتاليين، فيمكن أن يكون قصيراً (٢٠ دقيقة) عند الاشريكية القولونية أو طويلاً (٢٤ ساعة) عند المتفطرة السلية أو أطول من ذلك عند المتفطرة الجذامية.

متطلبات النمو الجرثومي:

الاستقلاب Metabolism هو التفاعلات الكيميائية المنظمة ضمن الخلية بهدف انتاج الطاقة عن طريق تكسير وتجزئ المركبات العضوية وللعضوية (التقويض) Catabolism أو استعمال الطاقة واستهلاكها في بناء المركبات العضوية (الابتناء)

Anabolism

ماهي متطلبات النمو والانقسام الجرثومي؟

١- **مصدر الطاقة:** تلزم الطاقة للعمليات الاستقلابية كي تبقى الجراثيم حية وقادرة على التكاثر، لذلك لا بد من تأمين وسط غذائي وشوط فيزيائية وكيميائية مناسبة لتأمين الطاقة. ويعتبر الغلوكوز المصدر الرئيس للطاقة لأكثر الجراثيم الطبية.

٢- **مصدر للتغذية:** تحتاج الجراثيم مثل جميع الخلايا الأخرى للمغذيات لتقوم بعمليات النمو والانقسام حيث يشكل الكربون والأزوت والهيدروجين والأوكسجين وبعض العناصر (كبريت، فوسفور، شوارد، فيتامينات) متطلبات غذائية أساسية للجراثيم.

الجراثيم الممرضة تكون عادة غيرية التغذية Heterotrophs لأنها تحتاج إلى مواد عضوية معقدة مسبقة الصنع مثل السكريات والبروتينات والفيتامينات والماء...

الجراثيم الرمامة فهي ذاتية التغذية Autotrophs كونها قادرة على استخدام غاز ثاني أوكسيد الكربون للحصول على الكربون

٣- الاحتياجات الغازية للجراثيم: aerobic and anaerobic growth

تصنف الجراثيم وفقاً لاحتياجاتها للأوكسجين إلى أربع مجموعات:

- جراثيم هوائية مجبرة **Obligate aerobes**:

لا تنمو إلا بوجود الأوكسجين لأن جهاز انتاج الطاقة لديها يعتمد على الأوكسجين (المتفطرة الدرنية)

- جراثيم لاهوائية مخيرة **Facultative anaerobes**:

لها القدرة على النمو بوجود أو غياب الأوكسجين. تستعمل الأوكسجين حال وجوده لانتاج الطاقة بالتنفس الهوائي، وعند غيابه تستعمل التنفس اللاهوائي لانتاج الطاقة بعملية تدعى التخمر (الاشريكية القولونية، العقدية ميليري والعقدية الطافرة)

- جراثيم لاهوائية مجبرة **Obligate anaerobes**:

لا تستطيع النمو بوجود الأوكسجين (المطثية الكزازية) لغياب الأنزيمات السابقة.

- جراثيم أليفة الهواء القليل **Microaerophilic bacteria**:

تتحمل وجود كمية قليلة من الأوكسجين الجوي مثل العطيفة الصائمية.

٤- الحرارة المناسبة لنمو الجراثيم:

تقسم الجراثيم حسب درجة الحرارة الملائمة لنموها إلى:

أ- جراثيم أليفة البرودة (القرية) تنمو بدرجة حرارة البراد (بعض الأمعائيات و الفطور) وهي مسؤولة عن فساد الأغذية.

ب- جراثيم أليفة الاعتدال، الحرارة ٣٧م° هي المثلى للنمو ويشمل معظم الجراثيم الممرضة للإنسان.

ج- جراثيم أليفة الحر، حرارة النمو المثلى ٥٥م° ومعظمها غير ممرض تتلف معظم الجراثيم بدرجة حرارة أعلى من ٨٠ م° ، لذلك تعتبر الحرارة المرتفعة من أهم طرق التعقيم والتطهير.

٥- درجة الحموضة (الباهاء) pH:

درجة الباهاء المثلى لنمو أغلب الجراثيم الممرضة تقع بين (٧,٢-٧,٤).

بعض أنواع الجراثيم مثل الملبينات تكيفت على النمو في درجة باهء حامضية (pH=5)، وجراثيم أخرى مثل ضمات الهيضة تكيفت على النمو في درجة باهء قلووية (PH=8).

٦- الرطوبة:

توافر الماء ضروري للجراثيم، وتختلف درجة الحساسية بحسب النوع الجرثومي:

- النيسيرية البنية تموت فور التعرض للجفاف.
- المتفطرات والعنقوديات تعيش وقت طويل نسبياً في الوسط الجاف.

٧- الضغط الحلولي:

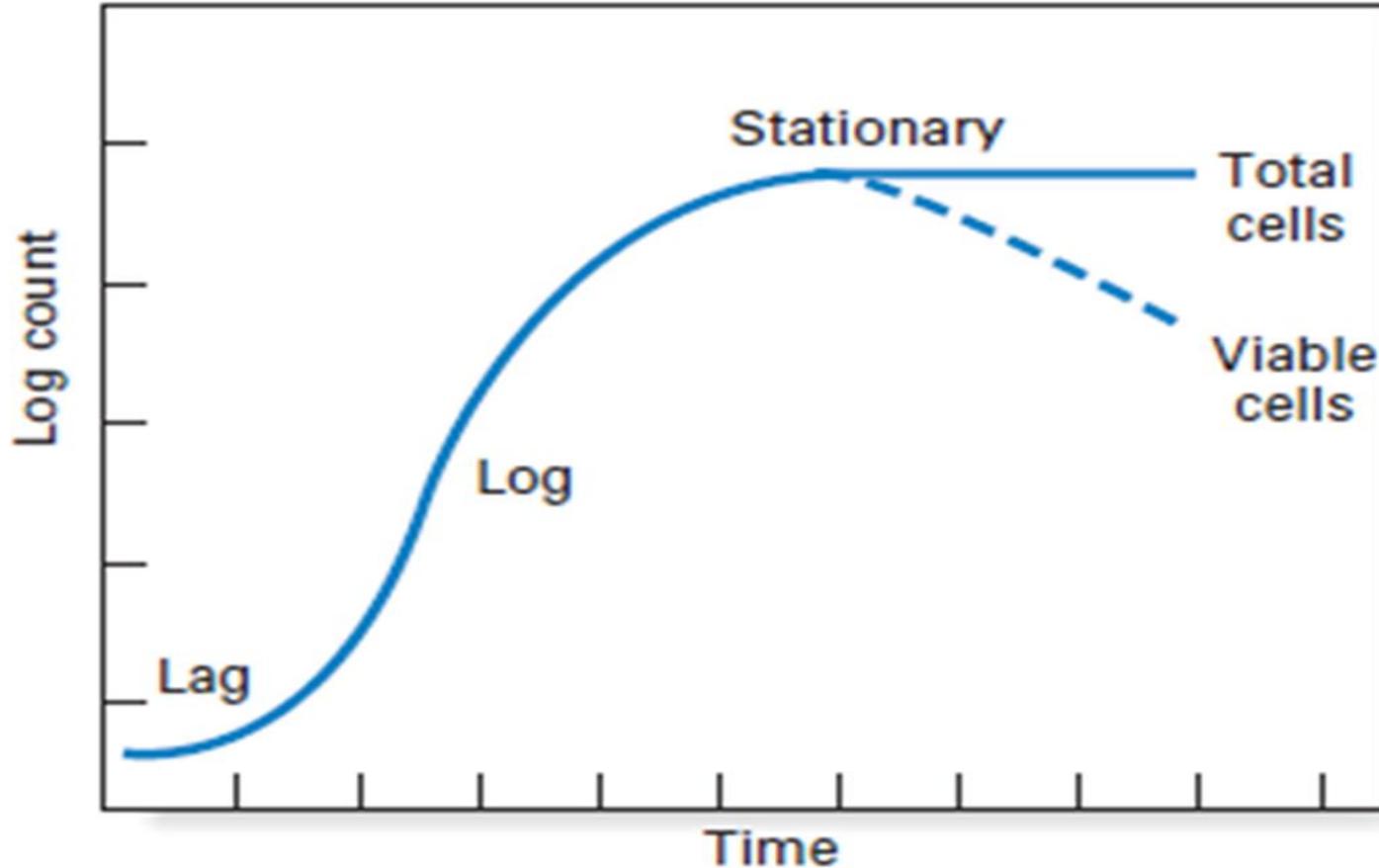
تفضل الجراثيم الضغط الحلولي المعتدل وإن إضافة ٠.٥% من كلوريد الصوديوم لوسط الزرع الجرثومي تجعله أسوي التوتر Isotonic (في حفظ الأطعمة من الفساد الجرثومي يضاف نسب عالية من السكر أو ملح الطعام).

٨- الضوء:

تفضل الجراثيم الظلام ، والتعرض المباشر للضوء يقصر حياتها لأنها حساسة للأشعة فوق البنفسجية وأنواع الأشعة الأخرى.

منحنى النمو الجرثومي Bacterial growth curve

عند زرع عدد قليل ومعلوم من نوع جرثومي في وسط سائل مغذ وحضنها بدرجة حرارة مثلى لفترة زمنية، فإذا أجرينا عد للجراثيم بفواصل زمنية، يمكن تمييز ٤ أطوار رئيسة للنمو



١- طور التلكؤ: Lag phase

* لا ينقسم الجرثوم إنما يدخل في مرحلة التكيف والتلاؤم مع الوسط الجديد وفيه يزداد حجم الخلية ومعدل استقلالها وتكوين الأنزيمات الضرورية من أجل التكاثر..

* يستمر من عدة دقائق إلى عدة ساعات حسب نوع الجرثوم وحجم العينة وظروف الوسط.

٢- الطور اللوغاريتمي: Log phase

* يحدث الانقسام بنظام ثابت وسريع (بطريقة لوغاريتمية أو أسية)

* تتحدد سرعة الانقسام بالظروف البيئية المتوفرة

* يزداد عدد الجراثيم ويقل حجمها وتصبح في أوج نشاطها الاستقلابي

٣- طور الاستقرار-الثبات: Stationary phase

يتم مع مرور الوقت نفاذ المغذيات واستهلاكها، وتتراكم نواتج الاستقلاب السامة ويستهلك الأوكسجين ويتغير pH الوسط ويقل عدد الانقسامات ويصبح عدد الجراثيم الناتجة عن الانقسام مساوية لعدد الجراثيم التي تنحل وتموت.

٤- طور الانحلال أو الموت -التناقص: Decline or death

مع استمرار نفاذ المغذيات وتراكم السموم وانطلاق الأنزيمات الحالة وخسارة مصدر الطاقة يصبح معدل موت الجراثيم أكبر من معدل الانقسام فيبدأ عدد الجراثيم الحية بالتناقص بشكل ثابت.

الوراثة الجرثومية

Bacterial Genetics

إن تحديد هوية الجراثيم وتصنيفها والفيزيولوجيا المرضية للعدوى وعلاقتها بالفوعة وآلية مقاومة الجراثيم للصادات ووبائيات الأمراض المعدية أصبحت بحاجة إلى تقنيات الوراثة الجرثومية.

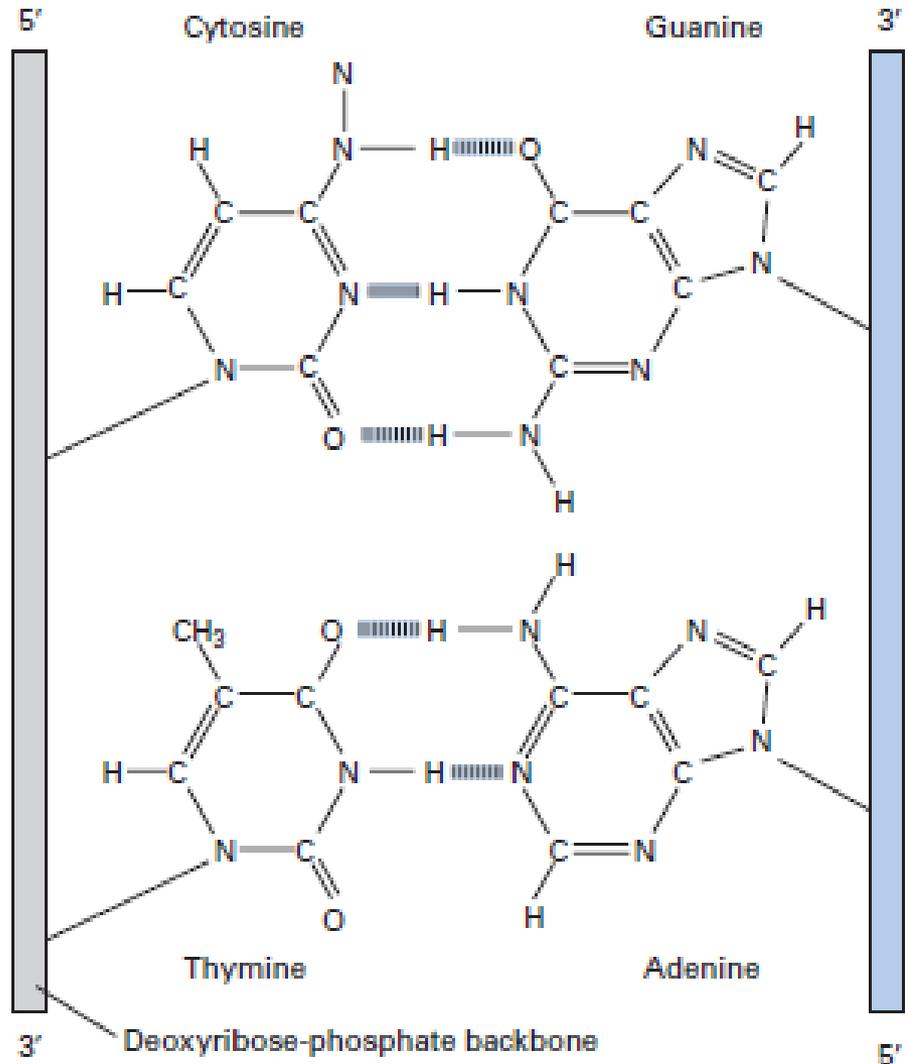
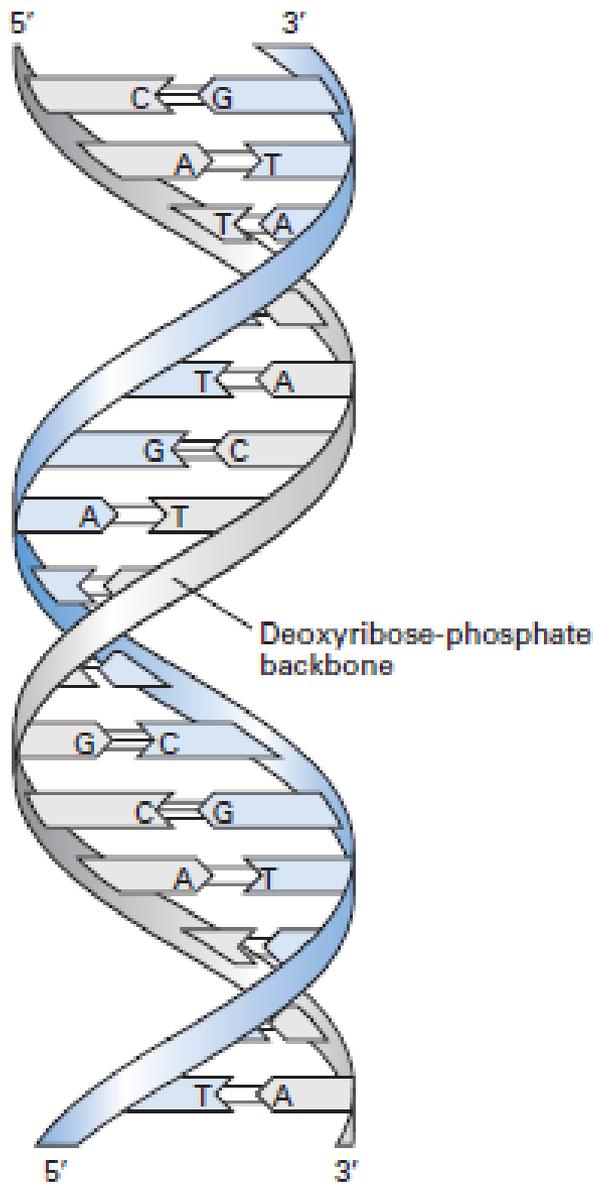
تعريف هامة:

الجينات: Genes هي وحدة الوراثة وهي قطع من الدنا تحمل المعلومات الوراثية للصفات الوظيفية أو البنيوية النوعية.

المجين: Genom هو مجموع جينات الكائن الحي وهي تتوضع عند الجراثيم على كل من الصبغي والبلازميدات والينقولات والعائيات.

النمط الظاهري: Phenotype هو الصفات الظاهرة للجراثيم وتنتج من النمط الوراثي مع مساعدة البيئة.

النمط الوراثي: Genotype هو التركيب الوراثي للجراثيم.



G, C, T, A = Bases

— / — / — = Hydrogen bonds

Bacterial Variation الاختلاف أو التغيرات الجرثومي

وهو تبدلات في صفات الخلية الجرثومية وله نمطان

❖ الاختلاف الظاهري ويكون نتيجة تأثيرات البيئة دون أي تغيير في المورثات وهي تبدلات عكوسة ولا تورث (تكيف أو ملائمة).

❖ الاختلاف الوراثي: تبدلات وراثية غير عكوسة سببها تغيير في جينات الخلية الجرثومية.

❖ تحدث التغيرات الوراثية عند الجراثيم نتيجة أمرين هما:

١- الطفرات Mutation

٢- انتقال المورثات Gene transfer

أولاً: الطفرات:

- هي تغير يحدث في تسلسل الأسس الأزوتية لجين معين ينجم عنه دخول أحماض أمينية مغايرة في تركيب البروتين مما يؤدي إلى حدوث تغيرات ظاهرية (تبدل يصيب المورث يؤدي بدوره إلى تبدل في نوعية البروتينات وبالتالي الإنزيمات المصنعة).
- تنشأ الطفرات نتيجة إما استبدال للأساس الأزوتي أو إضافة أو شطب زوج من الأسس الأزوتية أو أكثر أو نتيجة اقحام قطعة من الدنا (الترانسبوسون) في الدنا الجرثومي.
- تحدث الطفرات بشكل تلقائي أو نتيجة تأثير المواد الكيميائية أو الإشعاعات أو الفيروسات.
- هذا التغير يورث للخلايا الجديدة وهو غير عكوس وهي نادرة وتلقائية ونوعية وثابتة.

Normal

DNA base sequence



Transcription

Translation

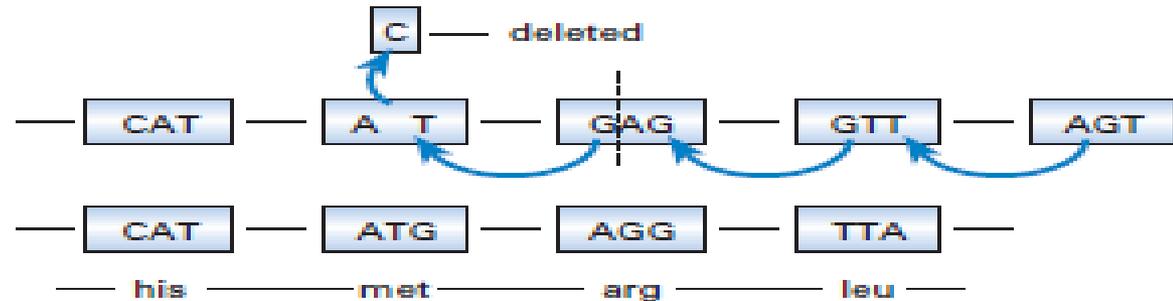
Amino acid sequence of the protein

his thr glu Val

Deletion mutation

New base sequence

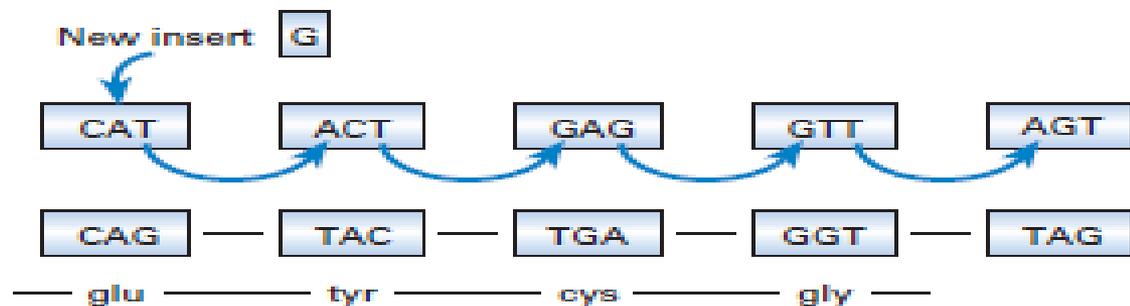
New amino acid sequence



Insertion mutation

New base sequence

New amino acid sequence



ثانياً : نقل الجينات:

تنتقل الجينات من خلية جرثومية لأخرى مما يؤدي لاختلاف جرثومي وراثي ينتقل للأُنسال عند الانقسام.

ويحدث ذلك بثلاث طرق:

١- الاقتران Conjugation

٢- التنبيغ Transduction

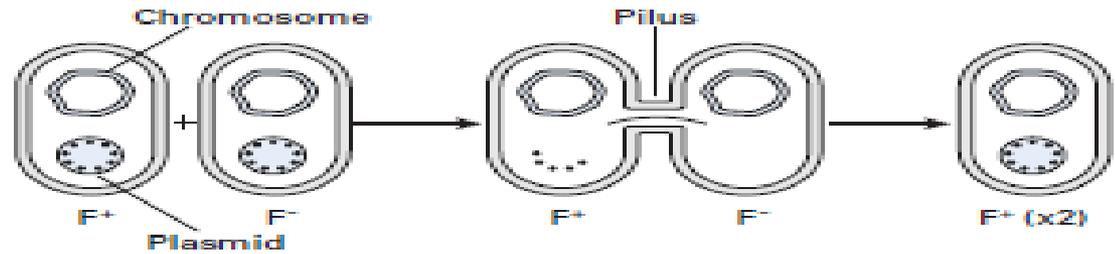
٣- التحول Transformation

أهم نتيجة لانتقال المورثات هو انتقال المورثات المسؤولة عن مقاومة الصادات الحيوية

انتقال المورثات

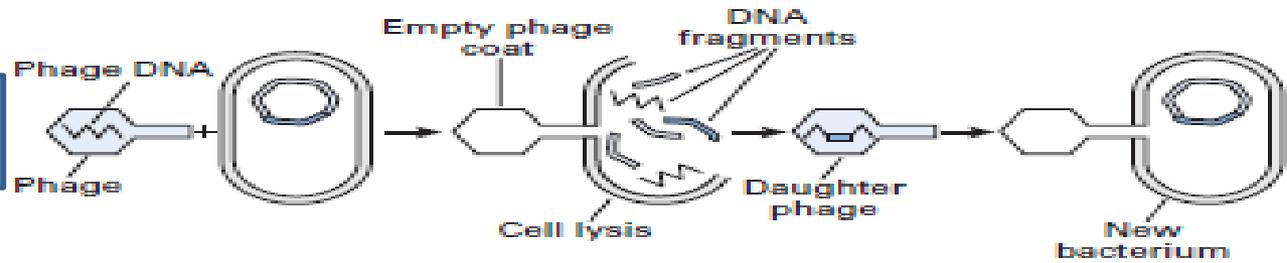
(A)

الأقتران



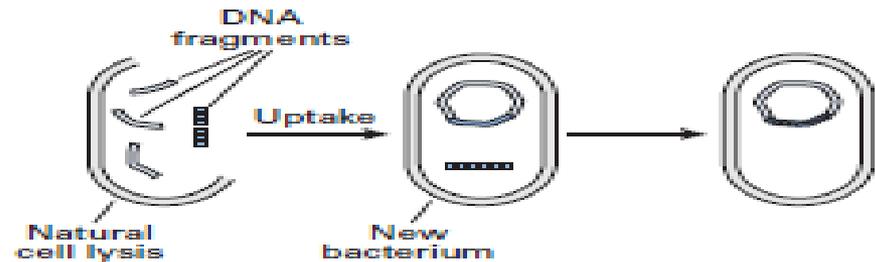
(B)

التبغ

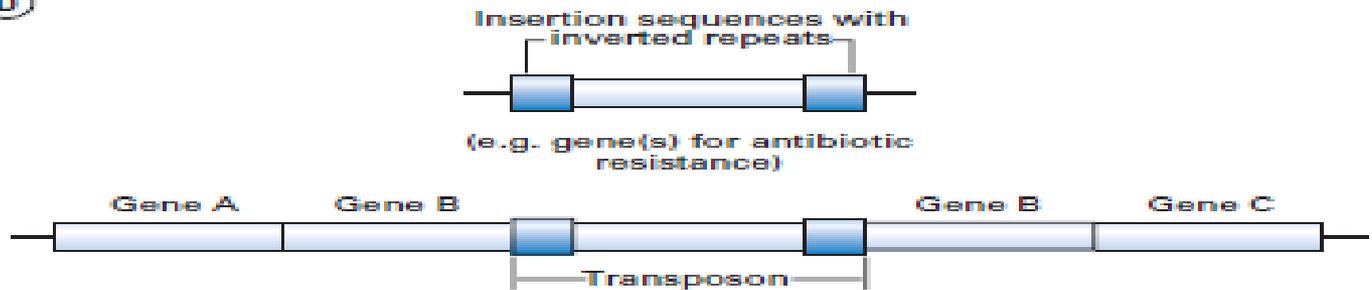


(C)

التحول



(D)



١- الاقتران:

هو تزاوج خليتين جرثوميتين يتم خلالها نقل دنا من الخلية الجرثومية المانحة F+ إلى الخلية الجرثومية المستقبلة F-

يتم التحكم بها من قبل بلازميد الخصوبة Fertility plasmid F الذي يحمل جينات مسؤولة عن تكوين أشعار جنسية في الجرثومة المانحة والتي تمتد كقناة بين الخليتين. عند تلاصق الخليتين فإن طاق واحد من البلازميد ينفصل ويمر من خلال انبوب الاقتران وتصبح الخليتين بعد ذلك F+. يمكن للدنا الصبغي أن ينتقل فقط في حال التصاقه مع البلازميدة F+.

٢- التبيغ:

نقل قطع من الدنا الصبغي بواسطة عاثيات الجراثيم (bacteriophages) إلى خلية جرثومية أخرى، حيث أنه أثناء تنسخ العاثية يمكن لقطعة من الدنا الجرثومي أن تدخل مصادفة إلى عاثية الجراثيم والتي تقوم بنقلها إلى خلية جرثومية متلقية أثناء الخمج.

٣-التحول:

هو انتقال الدنا الجرثومي الموجود بشكل حر في الوسط المحيط إلى خلية جرثومية أخرى. ويتبع ذلك تأشب لشدفة الدنا الداخلة مع جينات الجرثوم الأصلية وتتكامل شدفة الدنا في صبغي الخلية فتؤدي إلى تحولها وظهور صفات جديدة. تلاحظ هذه الظاهرة في الطبيعة بعد موت الجراثيم وتحرر الدنا منها والذي يتم أخذه من قبل خلية جرثومية أخرى ليتحد مع دناها.

القدرة الممرضة للأحياء المجهرية
المسببة للمرض

Pathogenesis of microbial disease

يوجد في الطبيعة أنواع كثيرة جداً من الجراثيم وبأعداد هائلة، إلا أن الجراثيم ذات الأهمية الطبية للإنسان قليلة نسبياً. يوجد أنواع جرثومية غير ممرضة للإنسان وأخرى ممرضة في ظروف خاصة وجراثيم تكون ممرضة دائماً. الكائن الحي المجهرى الممرض (Pathogen) هو القادر على إحداث المرض. تصنف الجراثيم بحسب سلوكها في الطبيعة وعلاقتها مع الإنسان إلى:

أولاً : الجراثيم الرمية Saprophyte Bacteria

ثانياً: الجراثيم المتطفلة Parasite Bacteria (مرتبطة بالثوي) وتقسم إلى :

١ - مطاعمة - متعايشة (Commensal) النبيت الطبيعي.

٢ - ممرضه (Pathogenic) قادرة على إحداث المرض يشكل

إجباري أو مخير

٣ - انتهازية (opportunistic) تعيش على الجلد و الأغشية

المخاطية للثوي وهي تسبب المرض تحت بعض الظروف مثل انخفاض القدرات الدفاعية لدى مثبتي المناعة ومرضى السكري.

*الإمراضية Pathogenecity:

هي قدرة العامل الممرض على إحداث المرض.

*الفعوة: Virulence:

وهي قدرة الكائن المجهري على التكاثر في أنسجة الجسم وإحداث تلف فيها وهي مقياس كمي للإمراضية وهي ترتبط بأمرين:

-القدرة على اصطناع الذيفان. -القدرة على الغزو والاكنتساح.

يعبر عنها بـ: (50% lethal dose) LD50 وهي عدد الكائنات الحية التي نحتاجها لقتل نصف الأثوياء. أو (50% infection dose) ID50 وهي عدد الكائنات الحية التي نحتاجها لإحداث الخمج عند نصف الأثوياء.

يمكن تحديدها خلال حقن العامل الممرض مخبريا في الحيوانات المخبرية.

*العدوى Infection:

هو دخول العضويات الممرضة إلى الجسم وتكاثرها فيه وإحداثها لبعض التأثيرات التي قد تكون طفيفة ولا تسبب أعراضاً سريرية (خمج لا عرضي) أو تكون شديدة تسبب ظهور أعراض المرض وعلاماته (خمج عرضي) أو تسبب داء معين (الجمرة أو الجدري).

إمراضية الأمراض الجرثومية

Pathogenesis of bacterial disease:

تتضمن معينات (محددات أو عوامل) إمراضية الجراثيم على:

✓ الانتقال والسراية. (Transmission)

✓ الالتصاق على سطح الثوي (عوامل الالتصاق) Adherence to host surfaces).

✓ القدرة على الغزو. (Invasiveness)

✓ الذيفنه (انتاج الذيفان). (Toxigenicity)

١- الانتقال والسراية. (Transmission).

حسب طريق الانتقال نميز بين:

➤ أخماج خارجية المنشأ: يتم انتقال العامل الممرض من أوساط خارجية.

➤ أخماج داخلية المنشأ: يحدث الخمج بفعل الجراثيم الانتهازية التي تشكل جزء من النبيت الطبيعي للجسم.

يتم انتقال العوامل الممرضة عن طريق:

- الاستنشاق عن طريق الهواء
- الأكل والابتلاع عن طريق الغذاء والماء
- التلقيح عن طريق نقل الدم، لدغ الحشرات، الأبر الملوثة، الاحتكاك الجنسي...

أما بوابات دخول العدوى فتشمل:

الجلد - الجهاز التنفسي - الجهاز المعدي المعوي - الجهاز البولي التناسلي.

٢- الالتصاق على سطح الثوي (Adherence to host surfaces):

وهي الخطوة الأولى في عملية العدوى ويتم ذلك من خلال وجود تراكيب خاصة لدى الجراثيم أو إنتاج مواد تسهل عملية الالتصاق على سطوح الخلايا للأجواف عند الإنسان أو على سطح البدلات السنية.

مثل:

- ❖ الأشعار أو الخمل عند الاشريكية القولونية والنيسيرية البنية.
- ❖ عديدات السكر يد خارج الخلوية عند العقديات الطافرة.
- ❖ المحفظة

٣- القدرة على الغزو والاكتماس: Invasiveness:

وترتبط بقدرة الجرثوم على :

١- إفراز وانتاج العديد من الإنزيمات مثل:

الكولاجيناز والهيالرونيداز: يسهلان عملية انتشار الجرثوم داخل الأنسجة (العقدية المقيحة).

المختراز: يحول الفبرينوجين إلى فبرين مما يؤدي إلى تشكيل طبقة فبرينية تغلف الجرثوم وتحمية من البلعمة (العنقودية الذهبية).
قاتل الكريات البيض.

٢- عوامل أخرى تساعد الجرثوم في عملية الغزو

- المحفظة (عديدة السكريد)،

- بروتينات الجدار الخلوي (البروتين M للعقدية المقيحة والبروتين A عند العنقودية الذهبية والتي تمنع عملية البلعمة).

*تؤدي العدوى الجرثومية إلى نوعين من الالتهاب:

- التهاب مقيح والتهاب حبيومي.

٤. اصطناع الذيفان: (Toxin production)

○ الذيفانات الداخلية Endotoxins :

هي عديدات سكريد شحمية تتوضع في الجدار الخلوي للجراثيم سالبة الغرام وهي جزئ بنيوي فيه، لا تنتشر خارج الخلية الجرثومية إلا بعد موتها.

تسبب أعراضاً عامة مثل الحمى، الصدمة، تنشيط وتفعيل جهاز التخثر، تنشيط الطريق البديل لشلال المتممة...

قد تحصل تأثيرات تشبه الذيفان الداخلي في العدوى الناجمة عن الجراثيم موجبة الغرام ناتجة عن حمض التيكويك أو البيبتيدات السكرية (تحرر الانترلوكين ١ وعامل النخر الورمي من البلاعم).

-لا تتأثر الذيفانات الداخلية بالحرارة.

○ الذيفانات الخارجية Exotoxins:

هي عديدات ببتيد تصطنعها بعض الجراثيم موجبة وسالبة الغرام.

تنتشر خارج الخلية الجرثومية.

تتألف عديدات الببتيد من وحيدين: وحيدة مسؤولة عن الارتباط على غشاء

الخلية ووحيدة تمتلك النشاط السمي. وهي شديدة السمية (أقل من 1 µg من

ذيفان الكزاز قاتل للإنسان).

- تعد من المستضدات الجيدة فهي تحرض على إنتاج أضداد الذيفانات

(antitoxins)

يمكن معادلة سمية الذيفانات الخارجية بالفورم ألدهيد أو الحمض أو الحرارة

وتتحول إلى ذوفانات (toxoids) وحينها تستخدم في اللقاحات.

الذيفانات الخارجية نوعية للأنسجة وبناءً على النسيج المتأثر يمكن تقسيها إلى:

* ذيفانات عصبية: تؤثر عبر الطرق العصبية مثل ذيفان الكزاز والذيفان الوشقي.

* ذيفانات معوية: تؤثر في مخاطية الأمعاء محدثة اضطرابات معدية معوية مثال ذيفان الاشريكية القولونية.

* ذيفانات متنوعة خارجية: مثال الذيفانات التي تفرزها المطثية الحاطمة منها: الذيفان ألفا، الكولاجيناز، البروتياز، الهيالرونيداز.... جميعها تخرب الخلايا والأنسجة الضامة

مقارنة بين أهم خواص الذيفانات الخارجية والداخلية

| الذيفان الداخلي | الذيفان الخارجي | الخاصية |
|--|--|--------------------|
| جدار الخلية الجرثومية عند الجراثيم سالبة الغرام | بعض أنواع الجراثيم موجبة وسالبة الغرام | المصدر |
| جزء من بنية جدار الخلية الجرثومية (لا ينتشر إلى الوسط الخارجي) | إفرازات الخلية الجرثومية (ينتشر إلى الوسط الخارجي) | المنشأ |
| عديد سكريد شحمي | عديد ببتيد | التركيب الكيميائي |
| منخفضة | عالية | السمية |
| حمى، صدمة | مختلفة | التأثيرات السريرية |
| منخفضة الاستعداد | عالية الاستعداد (تحت على إنتاج أضداد تدعى بمضادات الذيفان) | الاستعداد |
| لا تتحول إلى ذوفان ولا تصنع اللقاحات منها | يستخدم الذوفان كلقاح | اللقاحات |
| ثابت للحرارة (يقاوم درجة الحرارة ١٠٠م لمدة ساعة) | معظمها عطوب بالحرارة (يتخرب بسرعة عند الدرجة ٦٠م) | الثبات الحراري |
| إنتانات العصيات سالبة الغرام، صدمة الذيفان الداخلي | الهيضة، الكزاز، الخناق | الأمراض النموذجية |

مفروضات كوخ Koch's postulates:

وهي معايير يعتمد عليها لاعتبار العامل الممرض هو مسبب المرض :

- ✓ يجب عزل العامل الممرض من جميع الأشخاص المصابين بالمرض.
 - ✓ يجب عزل العامل الممرض وزرعه في المخبر بشكل نقي.
 - ✓ يجب أن يسبب العامل الممرض النقي المرض في الحيوانات السليمة المستعدة للإصابة (حيوانات التجارب).
 - ✓ يجب أن يعزل هذا العامل الممرض من جديد من الحيوانات التي حققت به.
 - ✓ يجب الكشف عن الأضداد النوعية للعامل الممرض في سبيل الشخص المريض.
- (هذه الأفكار عملية ولكن يوجد حالات خاصة لا يمكن الاعتماد فيها على هذه المفروضات مثل مرض الجذام، حيث لا يمكن عزل المتفطرة الجذامية على الأوساط.)