

التطبيقات الطبية المعاصرة لإفرازات وسموم اللافقاريات

تأليف

د. غادة محمد البسيوني

أستاذ علم الحشرات الطبية المساعد

كلية العلوم - جامعة القاهرة

د. محمد محمد الشاذلي

أستاذ علم البيئة

كلية العلوم - جامعة القاهرة

الطبعة الأولى

١٤٣٧هـ - ٢٠١٦م

ملتزم الطبع والنشر

دار الفكر العربي

٩٤ شارع عباس العقاد - مدينة نصر - القاهرة

ت: ٢٢٧٥٢٧٩٤ - فاكس: ٢٢٧٥٢٧٣٥

٦ شارع جواد حسني - ت: ٢٣٩٣٠٦٧

www.darelfikrelarabi.com

info@darelfikrelarabi.com

٦١٥,٣٦ محمد محمد الشاذلي.

م ح ط التطبيقات الطبية المعاصرة لإفرازات وسموم اللافقاريات/

تأليف محمد محمد الشاذلي، غادة محمد البسيوني. - القاهرة: دار الفكر

العربي، ١٤٣٧ هـ = ٢٠١٦ م.

١٠٤ ص: إيض ٢٤ سم

ببليوجرافية: ص ٩٥-١٠٣

يشتمل على قاموس بالمصطلحات عربي - إنجليزي.

تدمك: ٢ - ٣٢١٨ - ١٠ - ٩٧٧ - ٩٧٨ .

١- يرقات اللافقاريات ودورها في علاج الجروح والأمراض.

٢- التطبيقات العلاجية لسموم لسعات ولدغات مفصليات الأرجل.

٣- الوسائل الدفاعية للحشرات وأهميتها الطبية. - غادة محمد

البسيوني، مؤلف مشارك. ب- العنوان

جمع إلكتروني وطباعة



elbardyprint@yahoo.com

الفهرس

الصفحة	الموضوع
٧	المقدمة.....
١١	الفصل الأول
	دور يرقات اللافقاريات في علاج الجروح وغيرها من الأمراض
١٣	أولاً: التعريف باللافقاريات.....
١٣	١- اللافقاريات
١٣	٢- شعبة مفصليات الأرجل.....
١٥	ثانياً: يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم Maggots.....
١٥	١- لم يمكن استخدام بعض يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم في العلاج دون أخرى؟.....
١٦	٢- تاريخ استخدام يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم في العلاج التنضيري باليرقات MDT.....
١٧	٣- لماذا نجح استخدام الذباب الأزرق في العلاج التنضيري باليرقات؟.....
١٨	٤- دورة حياة الذبابة الخضراء أو القارورة الخضراء لوسيليا سيريكاتا Lucilia sericata.....
٢٠	٥- الأهمية العلاجية ليرقات الذبابة الخضراء.....
٢١	٦- ميكانيكية عمل اليرقات في التئام الجروح.....
٢٤	٧- الجزئيات المضادة للبكتيريا من يرقات الذبابة الخضراء لوسيليا سيريكاتا.....

الصفحة

الموضوع

- ٢٥ ثالثا: العلق Leeches
- ٢٥ ١- تاريخ استخدام العلق في العلاج
- ٢٥ ٢- وصف العلق
- ٢٦ ٣- طريقة التغذية في العلق
- ٢٧ ٤- استخدام العلق في شفاء الجروح
- ٢٨ ٥- بعض المواد العلاجية المستخرجة من العلق الطبي

٣١

الفصل الثاني

التطبيقات العلاجية لسموم لسعات ولدغات مفصليات الأرجل

- ٣٣ أولا: السموم كعلاج
- ٣٣ ١- بعض مكونات سموم المفصليات النشطة بيولوجيا
- ٣٣ أ- الأحماض الأمينية Amino acids
- ٣٥ • الأحماض الأمينية البروتينية proteinogenic
- ٣٧ ب- الببتيدات peptides
- ٣٨ ج- الكلوروتوكسين Chlorotoxin
- ٣٩ د- البروتينات Protiens
- ٤٠ هـ- الإنزيمات Enzymes
- ٤٢ و- الهستامين Histamine
- ٤٣ ز- المركبات الشبه قلوية - مركبات الألكالويد Alkaloides

٤٣Prostaglandin س- البروستاجلاندين
٤٤ nucleotides & Nucleic acids ش- النيوكليوتيدات والأحماض النووية
٤٧ • الادي إن ايه المكمل و مكتبات الادي إن ايه
٤٨chemical neurotransmitters ط-الموصلات العصبية الكيميائية
٥٠Dopamine ظ-الدوبامين
٥٠ Ion channels ع-قنوات الأيونات
٥٠ ٢-تطبيقات التقنية الحيوية لسموم اللافقاريات ودراساتها على المستوى الجزيئي
٥٢honey bee ثانيا: نحل العسل
٥٢ ١- دورة حياة نحل العسل
٥٣ ٢-الأهمية الطبية لعسل النحل والغذاء الملكي
٥٣ ٣-لسع النحل وسم اللسع
٥٤ ٤-الفوائد الطبية لسم النحل والدبابير
٥٨Scorpions ثالثا: العقارب
٥٩ ١- سم العقارب
٦٣Spiders رابعا: العناكب
٦٥ ٢-سم العناكب

الصفحة

الموضوع

٦٩

الفصل الثالث

الوسائل الدفاعية للحشرات وأهميتها الطبية

٧١ أولاً: الخنافس الفقاعية Blister Beetles

٧١ ١- دورة حياة الخنافس الفقاعية

٧١ ٢- إفرازات الخنافس الفقاعية

٧٣ • الكنثاردين Cantharidin

٧٤ ثانياً: النمل Ants

٧٧ ١- الدراسات الجينية لتركيب سم النمل

٧٨ ٢- تركيب و خصائص سم النمل

٧٨ ٣- الاستخدامات العلاجية و الصيدلانية لسم النمل

٧٩ ثالثاً: يرقات الفراش وأبو دقيق Larvae of Lepidoptera

٨٢ ١- تطبيقات التقنية الحيوية و التطبيقات العلاجية لسموم يرقات

..... حرشفية الأجنحة

٨٣ رابعاً: المفصليات مئوية الأرجل Centipedes

٨٥ قاموس المصطلحات

٩٥ المراجع

مقدمة

شهد العقدان المنصرمان بداية اهتمام واسع باكتشاف مركبات كيميائية جديدة مستخلصة من الكائنات الحية لاستخدامها في مجال العلاج وإنتاج الأدوية. وقد أثبتت التجارب على سموم الحيوان أن للعديد منها تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي، وبالأساس على قنوات الأيونات في القلب والأمعاء، وعلى نفاذية الأوعية الدموية .. إلى آخره. وقد اقترح العديد من الدراسات تطبيقات عديدة لتلك السموم بدأ من علاج الأمراض التي تصيب الإنسان إلى تطبيقات استخدام تلك السموم كمبيدات للآفات.

ولطالما أعطت الحشرات وغيرها من اللافقاريات مركبات فعالة تم استخدامها في الطب التقليدي والعلاج الشعبي على مدى عدة قرون في كل من شرق آسيا وأفريقيا وأمريكا الجنوبية. وبالرغم من أن العديد من هذه المركبات الفعالة لم يتم تقييمها عند بدء استخدامها على المستوى التجريبي والمعملي، إلا أنه وُجد حديثاً - وبعد تطور المعامل وظهور تقنيات البيولوجيا الجزيئية - أن العديد منها له خواص نافعة طبيًا. وعلى الرغم من هذا فإن الدول التي تحتضن كيانات اقتصادية منتجة للأدوية لا تفضل بالطبع دعم المستخلصات المستخرجة من الحشرات وغيرها من اللافقاريات بالرغم من أنها قد تُشكل بديلاً مجدياً رخيص الثمن لعلاج بعض الحالات المرضية وذلك لما تشكله مثل هذه المركبات من خطورة على أرباح الطب التقليدي. فعلى سبيل المثال يستخدم الأفرقة العلاج الشعبي، بما في ذلك بعض أنواع سموم العقارب ولسع النحل وغير ذلك، كطرق ناجحة واقتصادية في العلاج، هذا في الوقت الذي قدرت منظمة الصحة العالمية أنه مطلوب ٢٠ مليار دولار لتعويض النقص في العلاج التقليدي لـ ٨٠٠ ألف عامل يتواجدون في منطقة جنوب الصحراء الكبرى بأفريقيا بحلول عام ٢٠١٥ (Scheffler et al. 2009). ويدعم شيرنيك (٢٠١٠) هذا الاتجاه حيث يذكر أن المفصليات (كشعبة من

شُعب اللافقاريات) يمكنها أن تعطي وفرة من مواد العلاج والتثام الجروح بطريقة اقتصادية على مستوى العالم (Cherniack 2010).

تنتشر الأنواع المنتجة للسموم في جميع الأنظمة البيئية، ويصل تعداد تلك الأنواع إلى عشرات الآلاف تنتمي إلى جميع طوائف المملكة الحيوانية، فالأنواع المنتجة للسموم نجدها في طائفة مفصليات الأرجل (مثل الحشرات والعقارب والعناكب) وفي الزواحف (مثل الثعابين) والبرمائيات (مثل الضفادع) والرخويات (مثل قناديل البحر) والديدان المقسمة (كالعلق) والكثير من أنواع القواقع والفقاريات. ويختلف تركيب السم من نوع لآخر ولكن السم الحيواني غالبا ما يتركب من خليط من البروتينات والبيبتيدات بالإضافة إلى مجموعات أخرى من المركبات النشطة بيولوجيا. وتلك السموم تعتبر مخزنا طبيعيا للمركبات النشطة بيولوجيا التي يمكن استخدام العديد منها لعلاج الأمراض التي لا تستجيب للعلاج التقليدي وخاصة علاج الآلام المزمنة. وقد أظهرت دراسة أمريكية حديثة أن التكلفة الاقتصادية للآلام المزمنة تبلغ ٦٠٠ بليون دولار سنويا، وهي أكثر من تكاليف علاج السرطان وأمراض القلب والسكري مجتمعين، وتقدر الدراسة بأن ٢٠٪ من سكان أمريكا يعانون الآلام المزمنة التي تدوم ٣ أشهر فأكثر (Yang et al. 2013).

وتجدر الإشارة هنا إلى أن لفظ " السم " يستخدم في اللغة العربية للتعبير عن المركبات السامة التي تصل إلى الجسم عن طريق الابتلاع أو الحقن أو الاستنشاق، أما في المراجع الأجنبية فيستخدم لفظ " فينوم " Venom للتعبير عن السم الذي يصل إلى الدم مباشرة من خلال الجلد مثل سم لدغ العقرب أو الثعبان، بينما يستخدم لفظ " بوزون " Poison للتعبير عن السم الذي يصل الجسم عن طريق الابتلاع والاستنشاق ليصل إلى الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي مباشرة (Fernandes-Pedrosa et al. 2013). ونحن هنا لسنا بصدد تعريف المصطلحات ولكن المقصد هو توضيح ماهية المصطلح الأجنبي للقارئ.

علم السموم ظل إلى عهد قريب يبحث في تعريف وتحديد المركبات شديدة السمية والقاتلة في سموم الحيوان التي يمكن أن تعلق لأعراض التسمم الظاهرية. وقد انصب

الاهتمام على عزل وتعريف وتوصيف الجزيئات التي لها تأثيرات سامة واضحة وقوية والبحث في طريقة عملها وكيفية علاجها، ولكن هذا الوضع تغير في السنوات القليلة الماضية مع التطور الهائل في طرق التحليل الكيميائي باستخدام أجهزة مطياف الكتلة mass spectrometry وتقنيات التحليل الكيميائية الأخرى التي تمكن من فصل المركبات ذات الجزيئات الصغيرة وتحديد تركيباتها الكيميائية وخصائصها (Cunha, 2013) وقد أمكن تعريف المئات من جزيئات المركبات البيولوجية النشطة الجديدة من سموم الحيوان وخاصة من المركبات البيبتيدية وتعتبر تلك الجزيئات مرشحا قويا لإنتاج عقاقير جديدة. وفي واقع الأمر فقد بدأ المجتمع العلمي يتداول مصطلح علم التوكسنولوجي Toxinology بالإضافة إلى مصطلح علم التوكسكولوجي Toxicology. حيث إن علم التوكسنولوجي هو حقل من حقول المعرفة العلمية يتناول دراسة سموم الحيوان والنبات والكائنات الدقيقة، وهو أعمق من مجرد دراسة التركيب الكيميائي وميكانيكية عمل السموم، بل إنه امتد ليعالج بيولوجيا السموم وعلاقتها بالبيئة وكيفية الاستفادة منها، أما علم التوكسكولوجي الذي يعتبر من العلوم الأساسية فيهتم بدراسة التأثيرات الضارة للمواد من خلال دراسة طرق التعرض للمادة السامة (عن طريق البلع أو الاستنشاق أو الاختراق من الجلد) وتأثير الجرعات المختلفة من المادة السامة على الكائنات الحية، بالإضافة إلى تحديد ودراسة المواد المسرطنة. والتعريفان المتداولان في الأوساط العلمية للتفريق بين علمي "التوكسكولوجي" و"التوكسنولوجي" هما كما يلي:

Toxicology (from the Ancient Greek words toxikos "poisonous" and λόγος logos) is a branch of biology, chemistry, and medicine (more specifically pharmacology) concerned with the study of the adverse effects of chemicals on living organisms. It also studies the harmful effects of chemical, biological and physical agents in biological systems that establish the extent of damage in living organisms. The relationship between dose and its effects on the exposed organism is of high significance in toxicology.

Toxinology is the specialized area of science that deals specifically with animal, plant, and microbial toxins. Toxinology has been defined as "the scientific discipline dealing with microbial, plant and animal venoms, poisons and toxins. Toxinology includes more than just the chemistry and mode of action of a toxin. It deals also with the biology of venom- or poison-producing organism, the structure and function of the venom apparatus, as well as the use of the venom or poison, the ecological role of these compounds.

ويبقى وضع تعريف لهذين المصطلحين مهما ليتها المتخصصون في هذه الأفرع بالتعاون مع مجمع اللغة العربية. ونقدم هذا الكتاب الذي يعتبر أول كتاب باللغة العربية يتناول أهمية مفصليات الأرجل (والتي تمثل ٨٠٪ من أنواع الكائنات الحية المعروفة) في علاج الأمراض بدءاً من الجروح التي تعالج بـيرقات ذباب اللحم ومروراً بدورها في إنهاء علم "التوكسينولوجي" وأهميتها في مستقبل إنتاج العقاقير الطبية الجديدة وتطبيقاتها في مجالات التقنية الحيوية.

المؤلفان

الفصل الأول
دور يرقات اللافقاريات في علاج
الجروح وغيرها من الأمراض

الفصل الأول

دوريرقات اللافقاريات في علاج الجروح وغيرها من الأمراض

أولاً: التعريف باللافقاريات

لأننا سنتكلم في هذا الإصدار عن إفرازات وسموم اللافقاريات ذات الأهمية الطبية، فكان لزاماً علينا إعطاء تعريف لمجموعة اللافقاريات وبخاصة شعبة المفصليات:

١ - اللافقاريات

تشكل مجموعة كبيرة من الحيوانات التي تفتقر لوجود العمود الفقري الذي يميز الفقاريات. هذه المجموعة الحيوانية متعددة الخلايا وينتمي لها العديد من الشُعب مثل شعبة مفصليات الأرجل والحريشيات والرخويات وغيرها.

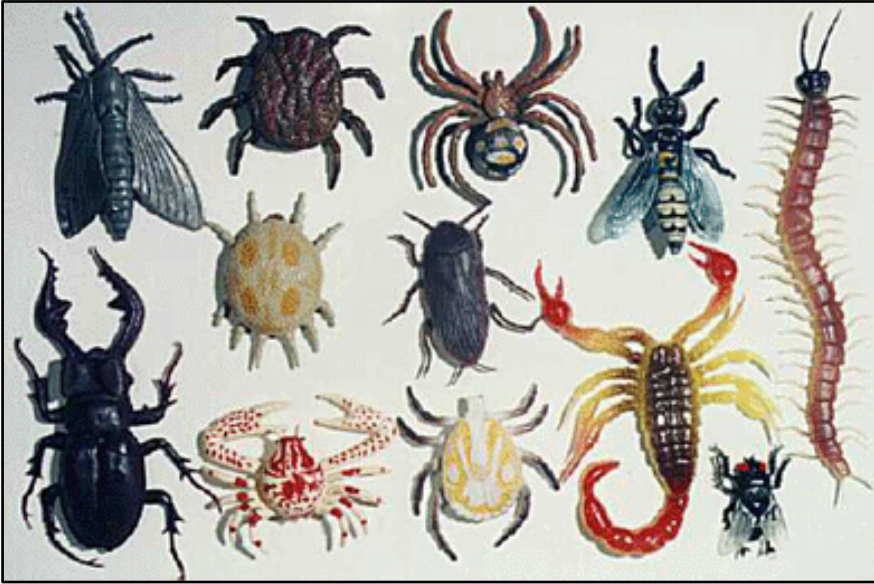
٢ - شعبة مفصليات الأرجل

المفصليات هي أكثر المجموعات الحيوانية انتشاراً وتنوعاً حيث يبلغ تعداد أنواعها أكثر من مليون نوع وهي تمثل أكثر من ٨٠٪ من مجمل أنواع الكائنات الحية على كوكب الأرض. مفصليات الأرجل (مثل الحشرات والعناكب والعقارب ودودة الأرض والجمبري... إلى آخره - شكل ١) هي حيوانات لافقارية - ليس لها هيكل عظمي - ولكن الجسم مغطي بهيكل خارجي من الكيتين chitin لتدعيم الجسم بدلا من الهيكل العظمي. أما المحار الذي تعيش بداخله الحيوانات الرخوية (الرخويات طائفة من اللافقاريات لا تنتمي إلى شعبة المفصليات) فيعتبر هيكلها خارجياً.

الهيكل الخارجي لأجسام المفصليات كيتيني مرن ويكون جداراً للجسم ويتكون من مواد لاخلوية (لا يحتوي على خلايا حية) ويعتبر الكيتين بديلاً للهيكل العظمي في وظائف دعم وحماية الجسم. وتتميز المفصليات بأن لها زوائد مفصلية وأجساماً مقسمة إلى عقل. وحيث إن جدار الجسم غير حي، فمن الطبيعي أن يمنع مرور الإشارات الحسية مثل الحرارة والرطوبة واللمس إلى آخره إلى داخل الجسم ومن ثم يعزل تلك الكائنات الصغيرة عن البيئة. ولكن الواقع أن العديد من أعضاء الحس مثل الشعيرات الحسية

تحترق هذا الجدار غير الحي لتقوم بتوصيل المعلومات أو الإشارات الحسية مثل الحرارة والرطوبة وحركة الهواء ورائحة الغذاء وغيرها إلى داخل الجسم حيث يستقبلها الجهاز العصبي الذي يقوم بدوره بتوجيه عضلات الجسم للاستجابة للمؤثر إما بالاقتراب (إذا كان المؤثر رائحة مادة تصلح للغذاء أو رائحة فرد من نفس النوع على سبيل المثال) أو بالابتعاد عن مصدر الخطر (إذا كان المؤثر على سبيل المثال درجة حرارة عالية أو حركة هواء تشير إلى اقتراب عدو طبيعي إلى آخره). وبخصوص الرؤية، فنجد أن السواد الأعظم من المفصليات لديه عيون مركبة و عيون بسيطة للرؤية.

ومن الطبيعي أن يعيق جدار الجسم نمو المفصليات نظرا لصلابته ، ومن ثم فإن النمو من لحظة الفقس من البيضة حتى الوصول للطور الكامل يتطلب عدة انسلاخات لتبديل جدار الجسم القديم واستبداله بأخر جديد له مرونة أكثر ويسمح بالمزيد من النمو، ويختلف عدد مرات الانسلاخ حتى الوصول إلى اكتمال النمو تبعاً للنوع.



شكل (١)

شعبة مفصليات الأرجل، أجسامها تحمل زوائد مزدوجة تتمفصل مع بعضها البعض وهذا هو سبب التسمية

ثانيا: يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم (Maggots)

الذباب الأزرق ينتمي لشعبة مفصليات الأرجل Arthropoda ولعائلة كاليفوريدي (الخنوتيات) Calliphoridae من رتبة ثنائية الأجنحة Diptera وهو يسمي أيضا بذباب الجيف. تتميز الحشرات الكاملة لهذه العائلة بألوانها البراقة اللامعة والتي تختلف من الأخضر للأزرق للأسود تبعا للنوع والجنس. ولذباب اللحم من عائلة ساركوفاجيدي (المستلححات) Sarcophagidae نفس الأصول الرمامية حيث تضع الإناث بيوضها على اللحوم وجيف الفقاريات ومن ثم تفقس اليرقات لتتغذي عليها، وتساعد هذه اليرقات في الحفاظ على البيئة عن طريق التخلص من الجيف. وللحشرة الكاملة في عائلة كاليفوريدي قدرة هائلة في الوصول لجثث القتلي حيث تستطيع قرون استشعارها شم رائحة الجثث من على بعد عدة كيلومترات مما أهلها للاستخدام كإحدى طرق البحث الجنائي (Putman 1983). بالطبع تضم العائلتان أفرادا يقتاتون على الروث وأفرادا أخرى تتطفل على الحشرات الأخرى وديدان الأرض ولكن ما يهنا هنا في هذا المبحث هم الأفراد الذين يتغذون على الجيف والأنسجة الميتة لجروح الفقاريات.

١- لم يمكن استخدام بعض يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم في العلاج دون أخرى؟

تضم عائلتا كاليفوريدي وساركوفاجيدي بعض الحشرات التي تتغذي على الأنسجة الحية لجروح الفقاريات ويسمون الطفيليات الإلزامية أو الإجبارية Obligate parasites وهذه الحشرات تصيب العديد من حيوانات المزرعة بالتدويد Myiasis وتتسبب في خسارة مادية للمستثمرين في مجال الثروة الحيوانية. ويرقات الذباب كطفيليات إجبارية يمكنها النمو وإكمال دورة حياتها فقط على الأنسجة الحية للعائل الحي ولا يمكن استخدامها في تقنية العلاج التنضيري باليرقات (Maggot Debridement Therapy (MDT) والذي يسمي أيضا بالجراحة الحيوية Biosurgery - وذلك لما تشكله من خطورة تآكل الأنسجة الحية وأيضا انتقال اليرقات للأوعية الدموية للمريض. وكمسار تطوري آخر، تضم العائلتان أفرادا رمامية تتغذي على الجيف وأيضا على الجروح المتقيحة لعائل حي إذا ما تم وضع البيوض - أو اليرقات كما في حالة عائلة السركوفاجيدي - على

الجروح أو قريبا منها، وتسمى الطفيليات الاختيارية (Facultative parasites) وقد أُسرد (Sherman et al. (2000) ذكر هذه الأنواع بالتفصيل.

٢- تاريخ استخدام يرقات الذباب الأزرق وذباب اللحم في العلاج التنضيري باليرقات (MDT)

إن قدرة الإناث من العائلتين في تحديد مكان الجثث يعتمد على الانجذاب لرائحة الأمونيا المنبعثة من الأنسجة المتحللة، وهذه القدرة تم تسجيلها منذ قرون عدة وتحديدًا في كتاب أوروبي صدر عام ١٤٩١ (Meydenbach 1491). كما سجل البارون دومينيك لاري إبان الحرب الفرنسية على سوريا (١٧٩٨ - ١٨٠١) أنه كجراح لاحظ أن بعض أنواع الذباب تستهلك الأنسجة الميتة للجنود وتساعد في التام الجروح. وأيضًا سُجلت ملاحظات شبيهة خلال الحرب الأمريكية الأهلية وكذلك في الحرب العالمية الأولى حيث سجل الدكتور ويليام بيير أستاذ جراحة العظام بجامعة جون هوبكنز - والذي يُعد المؤسس للعلاج الحديث باليرقات - أن اثنين من الجنود المصابين بكسور مركبة في عظام الفخذ والذين تُركا أياما عدة في ساحة المعركة قبل انتقالهما للمستشفى الميداني قد نجوا ولم يُلاحظ عليهما أي أثار حُمي أو عدوي جهازية أو تقيحات. وقد أُكتشف بداخل جروحهما الآلاف من يرقات الذباب التي ساعدت، ليس فقط في اختفاء الأنسجة المتقيحة ولكنها ساعدت أيضا في نمو أنسجة حية حول الكسور. ولتبيان أهمية هذا الاكتشاف ينبغي أن نعرف أن نسب الموت نتيجة الكسور المركبة في عظام الفخذ في هذه الحقبة كانت تشكل ٧٥-٨٠٪ (Baer 1931). استخدم بيير بعدها تقنية العلاج التنضيري باليرقات في علاج أربع أطفال مصابين بعدوي العظام المستعصية Osteomyelitis، ونجح العلاج في شفائهم في ستة أسابيع إلا أنه عندما توسع بيير في استخدام التقنية لاحظ أن بعد مرضاه قد أُصيبوا بالتيتانوس مما دعاه للاستنتاج أن اليرقات يجب أن تُعقم قبل الاستخدام.

أنخفضت شعبية استخدام العلاج التنضيري باليرقات خلال أربعينيات القرن الماضي وربما يرجع هذا لظهور العديد من المضادات الحيوية المخلفة وتطور أساليب الجراحة. وفيما بين الخمسينيات والتسعينيات نادرا ما تم استخدام هذه التقنية في العلاج

ولم يُنشر عنها تقريبا أي أبحاث علمية معتبرة. إلا أنه في العقدين الماضيين عادت أبحاث العلاج التنضيري باليرقات إلى بؤرة الأضواء مجددا بعدما أدي الإفراط في استخدام المضادات الحيوية التقليدية إلى ظهور أنواع مقاومة من الميكروبات وأيضا فشل العلاج الجراحي في السيطرة على التهابات خطيرة بالأنسجة الرخوة (Sherman 2002).

٣- لماذا نجح استخدام الذباب الأزرق في العلاج التنضيري باليرقات؟

نجح استخدام يرقات الذباب الأزرق في العلاج التنضيري - وخاصة يرقات الذبابة الخضراء *Lucilia sericata* - للأسباب التالية:

- اليرقات لا تغزو الأعضاء الداخلية لجسم المريض ولهذا تعد آمنة الاستخدام.
- اليرقات تتجمهر أو تحتشد عادة مع بعضها البعض في النسيج الجلدي مما يساعد في إنجاز مهمة التخلص من الأنسجة التالفة والمتقيحة سرعاً.
- تُكمل اليرقات دورة نموها سرعاً وفي خلال عدة أيام في أنسجة العائل.
- اليرقات ليست محددة العائل أي يمكنها إكمال دورة حياتها على عوائل عدة من الفقاريات ومن ضمنهم الإنسان.
- يمكن تربيتها معملياً بسهولة.
- يتميز الذباب الأزرق بأن إنثاه تضع بيضاً وليس كإناث ذباب اللحم التي تضع اليرقات مباشرة، ولذلك يمكن استخدام بيض الذباب الأزرق بعد تعقيمه عكس صعوبة تعقيم يرقات ذباب اللحم.
- يرقات الذباب الأزرق تتغذي عامة على الأنسجة المتقيحة والتالفة إلا الأنواع التي تُعد طفيليات إجبارية، ولذلك تم اختيار الذبابة الخضراء *Lucilia sericata* بعد العديد من الاختبارات المعملية والسريرية لئتم تربيتها وتعقيمها واستخدامها في العلاج التنضيري باليرقات. حيث وجد Weil et al. (1933) أن يرقات هذا النوع تصوم على الجروح الحبيبية النظيفة فشكلت بذلك الحشرة المثالية لهذا النوع من العلاج.

٤- دورة حياة الذبابة الخضراء أو القارورة الخضراء لوسيليا سيريكاتا *Lucilia sericata*

الذبابة الخضراء (شكل ٢) من الحشرات شائعة الانتشار على الجثث والفضلات والمخلفات، وهذا النوع يعتبر من أكثر الأنواع شيوعاً وينتشر في جميع أنحاء العالم وينتمي لعائلة كاليفوريدي *Calliphoridae*، مثل العديد من الذباب الأزرق تلعب اللوسيليا سيريكاتا دوراً مهماً في علوم الحشرات الطبية والبيطرية والطب الشرعي. فمثلاً في الطب الشرعي تساعد يرقات الذباب الأخضر على تحديد الفترة الزمنية لبداية تواجد الحشرات على الجثة ومن ثم تحديد زمن الوفاة. لون الحشرة الكاملة هو أخضر لامع ومن هنا اكتسبت اسمها والبيض أبيض اللون وأحياناً يميل إلى الصفرة.



شكل (٢)

الحشرة الكاملة للذبابة الخضراء *Green bottle fly* من نوع لوسيليا سيريكاتا
Lucilia sericata



شكل (٣)

يرقة الذبابة الخضراء لوسيليا سريكاتا *Lucilia sericata*



شكل (٤)

عذارى الذبابة الخضراء لوسيليا سريكاتا *Lucilia sericata*

تضع الأنثى البيض في مجموعات أو كتل تتكون كل منها من ٢٠٠ بيضة في المتوسط ويفقس البيض إلى يرقات ناعمة الجسم مخروطية الشكل عديمة الأرجل كما في شكل (٣).

تتغذى اليرقات على المخلفات والأنسجة المتحللة وتسلخ ثلاث مرات لتعطي طور العذراء (شكل ٤) وهو طور ساكن يستمر بضعة أيام قبل خروج الحشرة الكاملة من ذكور وإناث. ويبلغ طول العذراء من ٩-١٠ مم. وفي بداية التعذير يكون لون العذاري مائلاً للبياض ثم يتحول تدريجياً حتى يصبح بنياً داكناً في عدة ساعات.

وعند اكتمال نمو الحشرة بداخل العذراء تخرج الحشرة الكاملة وتقوم بعملية التزاوج ووضع البيض. وتستغرق دورة الحياة حوالي ١٠-١٧ يوماً، تبعاً لتغير درجات الحرارة والرطوبة وعدة عوامل بيئية أخرى.

٥- الأهمية العلاجية ليرقات الذبابة الخضراء

تعتبر يرقات الذبابة الخضراء لوسيليا سيريكاتا من أكثر أنواع المفصليات التي لها أهمية في العلاج الطبي وخصوصاً في علاج الجروح والتقيحات الحادة والمزمنة acute and chronic wounds، حيث تتغذى اليرقات على الأنسجة التالفة والمتقيحة (Wolff 2003). وقد تم استخدام العلاج باليرقات بواسطة معالجي الجروح التقليديين في العديد من المناطق مثل آسيا وأمريكا الجنوبية وأستراليا. ويستخدمها الآن الآلاف من الأطباء حول العالم لعلاج مرضى الجروح الحادة والمزمنة باستخدام تقنية العلاج التنضيري باليرقات. ويوضح شكل (٥) اليرقات على أحد القروح. علاوة على ذلك سجل أطباء بيطريون جدوي العلاج التنضيري باستخدام اليرقات في علاج جروح الحيوانات الصغيرة مثل القطط والكلاب والأرانب والتي استعصت على العلاج التقليدي والجراحة المكلفة (Sherman et al. 2007).

ولتبيان أهمية استخدام الذبابة الخضراء في علاج الجروح من خلال تقنية العلاج التنضيري باليرقات يكفينا أن نسرّد تاريخيا، وتحديدًا في نهاية تسعينيات القرن الماضي، أن مرض قرحة الركود الوريدي بالولايات المتحدة الأمريكية Venous stasis ulcer disease كان يكلف أمريكا من ٢ إلى ٢,٥ مليار دولار سنويا لعلاج ٦٠٠ ألف حالة مرضية بطرق العلاج التقليدية. ونصف هذه الحالات لا يتماثل حتى للشفاء بعد عام كامل من العلاج (Valencia et al. 2001). فإن أضفنا للحديث مرضى السكري، فإننا لن نُغفل أن ٦٠٠٠٠ - ٧٠٠٠٠٠ حالة بتر قدم سنوية لمرضى السكري المصابين بقرح بالأقدام كانت تتم بالولايات المتحدة في التسعينيات (Frykberg 1999). وبإعادة تسليط الأضواء على العلاج التنضيري باليرقات في العقدين الماضيين توصلنا إلى حلول للجروح والقرح السابق ذكرها وغيرها من الجروح الحادة والمزمنة وتم تسجيل تحسن ملحوظ بالأرقام والإحصائيات (شكل ٦).

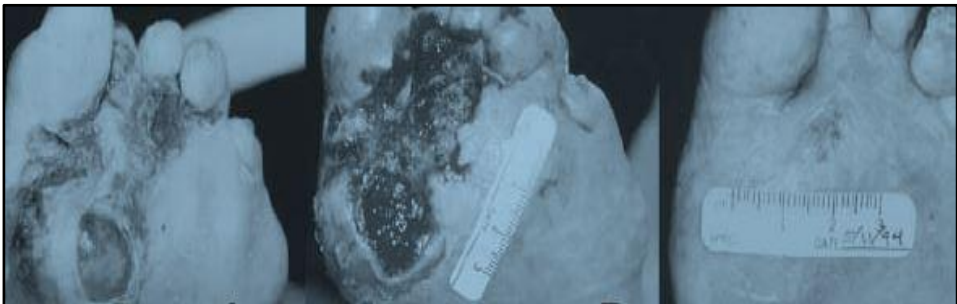
٦- ميكانيكية عمل اليرقات في التئام الجروح:

- تعمل إفرازات اليرقة على كسر جزيئات الالتصاق الكبيرة مثل الفيبرونكتين والكولاجين fibronectin and collagen إلى جزيئات أصغر والتي تحفز تجمع الخلايا الليفية fibroblast والتئام الأنسجة.
- تتغذي اليرقات على الأنسجة المتقيحة والتالفة التي يمكن أن تتسبب في حال إهمال علاجها في تكوين بؤر للعدوي ومن ثم مضاعفات الإصابة بالميكروبات كالغرغرينا وغيرها، وذلك بواسطة تسهيل تلك الأنسجة وابتلاعها وهضمها.
- تفرز اليرقات مضادات للبكتيريا بعضها يُنتج بواسطة بكتيريا تعيش في أمعاء اليرقة ذاتها مثل بكتيريا *Proteus mirabilis*.



شكل (٥)

استخدام يرقات الذباب الأخضر في تقنية العلاج التنضيري باليرقات **Maggot debridement therapy** والذي أحرز نجاحًا أشد فعالية في علاج مرضى القرحة الوريدية المزمنة **Chronic venous ulcers** عن استخدام أساليب التنضير التقليدية
Conventional debridement



شكل (٦)

رجل (٧٣ عام) مصاب بقرحة الاعتلال العصبي بالقدم لمدة ٣ سنوات وبعدها تم علاجه لمدة عام باستخدام العلاج التنضيري باليرقات. من اليسار نري صورة القدم قبل العلاج، في المنتصف نري صورة للقدم أثناء العلاج، وعلى اليسار نري صورة للقدم بعد عام من العلاج.

حاليا تُنتج اليرقات تحت ظروف معقمة وتُستخدم في علاج الجروح (Cherniak 2010). يتم الإمداد باليرقات المعقمة في ضمادات أو أكياس جاهزة للاستخدام، وقد أصبح هذا المجال في الصناعات الطبية من المجالات الاقتصادية المربحة، فعلى سبيل المثال إحدى الشركات الألمانية تُنتج ضمادات حيوية تحتوي على اليرقات التي تستخدم مباشرة على الجروح (شكل ٧). تُنتج اليرقات الطبية تحت ظروف من التعقيم تمنع تلوث الجروح المراد علاجها، وتُصمم الضمادات بحيث يمكن تحلل الهواء حتى تتنفس اليرقات ويتسرب من خلالها الأنسجة المتحللة والإفرازات الضارة، ولم يتم تسجيل تأثيرات ضارة أو مخاطر طبية نتيجة العلاج باليرقات (Sherman et al. 2000).



شكل (٧): إنتاج الضمادات الحيوية بيرقات الذبابة الخضراء لوسيليا سيريكاتا. أ: إنتاج اليرقات المعقمة. ب: نمو اليرقات على بيئة الآجار المعقم. ج: ملء الضمادات باليرقات. د: تغليف الضمادات وتجهيزها للاستخدام

ويعتمد عدد اليرقات المطلوب لالتئام الجرح على عمر اليرقات وحجمها وأيضاً على طبيعة الجرح وحجمه وحالة الجرح المعالج من حيث كم التقيحات والالتهابات بالأنسجة. وبصفة عامة يتم استخدام من 5-10 يرقات لكل 1 سم² من الأنسجة المعالجة وهذا الكم يعطي تأثيراً فعالاً بدون آثار سلبية. يمكن السيطرة على العلاج وإنهاؤه ببساطة وذلك بإزالة الضمادة وجمع اليرقات. ويجب مراعاة أن الضمادات واليرقات هي مخلفات يجب التخلص منها بطريقة طبية آمنة في المستشفيات (Vilcinskis 2011).

٧- الجزيئات المضادة للبكتيريا من يرقات الذبابة الخضراء لوسيليا سيريكاتا

تم تسجيل وجود عوامل ثابتة حرارياً ومقاومة للإنزيمات الهاضمة للبروتينات في إفرازات يرقات لوسيليا سيريكاتا حيث إن هذه الجزيئات أو العوامل تظهر نشاطاً ضد أنواع من البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية MRSA بواسطة (Bexfield et al. 2004). كما تم حديثاً تعريف العامل الوراثي - الجين - المسئول عن إنتاج المواد المضادة للبكتيريا في يرقات الذبابة الخضراء لوسيليا باستخدام تقنيات الـ PCR (Altincicek and Vilcinskis 2009).

يتجه العالم حالياً إلى استبدال العلاج باستخدام اليرقات maggot thereby إلى العلاج بالمنتجات البيولوجية لليرقات بدون استخدام اليرقات ذاتها، حيث تستخدم المركبات المضادة للبكتيريا والمستخرجة من اليرقات للعلاج. والعديد من فرق البحث العلمي في دول العالم المختلفة بدأت بالفعل في عزل وتحديد خواص المركبات التي يمكن استخدامها كعلاج من إفرازات اليرقات مثل الإنزيمات الوسيطة enzyme mediating debridement والهدف النهائي لجهود العلماء في هذا المجال هو عزل واستخلاص وإنتاج مركبات علاجية بواسطة الهندسة الوراثية باستخدام الجين معاد الاتحاد recombinant gene expression أو تخليق مركبات محاكية في التركيب والوظيفة للجزيئات المفردة من اليرقات واستخدامها في العلاج بواسطة ضمادات حديثة مجهزة. ومن المتوقع أن يقبل المرضى العلاج بمنتجات اليرقات وذلك بعكس استخدام اليرقات ذاتها كعلاج.

ثالثاً: العَلَقُ Leeches

العَلَقِيَّات هي طائفة من اللافقاريات من شعبة الديدان المجزأة أو المقسمة والتي تتغذي بمص الدم. تم استخدام العلق منذ القدم في الفصد لعلاج مختلف الأمراض. في أوروبا، تم إعادة اكتشاف العلقيات واستخدامها في جراحات الوجه والفكين للمساعدة في منع خطر احتقان الأنسجة الوريدية الذي يؤدي لبر الأظراف. إن المركبات التي يحتويها لعاب العلقيات قد شجع شركات الأدوية والصيدلة للاهتمام باستخراج مضادات التجلط التي تمنع الجلطات الدموية خلال الجراحات الدقيقة. وقد كشفت الأبحاث العلمية عن أن التأثيرات النافعة للعلق، بالإضافة لدوره كمزيل لاحتقان الشعيرات الدموية، تشمل حقن المريض المُعالج بكوكتيل من الجزيئات النشطة بيولوجياً والمفيدة طبيياً والموجودة في لعاب العلق. ونتيجة للفوائد الطبية للعاب العلق فقد تواصلت الأبحاث لفصل وتعريف المركبات الموجودة باللعاب.

١- تاريخ استخدام العلق في العلاج

يُعد استخدام الإنسان للعلق في علاج الأمراض من أقدم الطرق في التاريخ. حيث استخدمه الفراعنة لعلاج شتى الأمراض، كما وُجد وصف دقيق لاستعمالاته في العلاجات الطبية في الكتابات اليونانية والرومانية القديمة. وأدت شعبية استخدام العلق في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر لجعله نادر الوجود ومن الصعب الحصول عليه. وكان يستخدمه الأطباء حينئذ في توسيع الشعيرات الدموية أثناء الجراحات المختلفة.

٢- وصف العلق

طائفة العلقيات Hirudinea تتبع شعبة الديدان المقسمة وتشتمل على ٦٠٠ نوع. طول العلقة يتراوح بين ١ سم و ١٥ سم وهي كائنات خنثوية (تحتوي الدودة الواحدة على الجهازين التناسليين الأنثوي والذكوري) وتتحرك بواسطة حلقتي التصاق صغيرتين أمامية وخلفية (شكل ٨). والأنواع الماصة للدم تتميز بصفوف أسنان صغيرة تشبه المنشار. تعيش دودة العلق في المياه العذبة الراكدة كالبرك والمستنقعات، وهي أكثر تواجداً في أوروبا رغم أنها الآن - وللأسف - موجودة في معظم دول العالم.



شكل (٨)

العلق الطبي

٣- طريقة التغذية في العلق

- يقوم العلق بثبيت الممص الأمامي ثم إدخال الفكوك المسننة والتي تحدث خدشًا ذا ثلاث شعب ثم يقوم العلق بعد ذلك بإفراز اللعاب الذي يحتوي على مركبات كيميائية وهي:
- مادة Vasodilator وهذه المادة تعمل على توسيع الأوعية الدموية ليتدفق فيها الدم بسرعة.
 - مادة Hirudin وهي مادة العلقين المانعة لتجلط الدم والتي لم تُظهر أي أعراض جانبية عند استخدامها للمرضى المصابين بتخثر الدم الوريدي بعد العمليات الجراحية Postoperative venous thrombosis.
 - إنزيم Hyaluronidase وهو إنزيم يعمل على زيادة نفاذية الجلد.
 - مثبط التربيتينز Tryptase inhibitor وهي مادة تثبط عمل الأنزيمات المحللة لأنسجة العلق.

- الإيجلينز Eglins وهي مادة مضادة للكيموتريسين chymotrypsin وللسيرين شبيه السبتيلايسين subtilisin-like serine .
- كما تم اكتشاف مركبات كيميائية شبيهة بالهستامين والأسيتيل كولين ومواد مخدرة موضعيا.

وبمجرد إفراز هذه المركبات ينطلق تيار من الدم عبر الخدش الذي أحدثته في جلد الضحية ويبدأ العلق في امتصاص الدم بفضل جدران البلعوم العضلية التي تقوم بشفط الدم (Abdelgabar and Bhowmick 2003).

٤- استخدام العلق في علاج الجروح

أستخدم العلق لمساعدة الجروح في العلاج بعد جراحات التجميل وخاصة العمليات التي تشمل إصلاح شرايين. ويُستخدم أيضا لعلاج الاحتقان الوريدي في أماكن الجروح الجراحية. وقد أظهر استطلاع للرأي شمل ٦٢ وحدة من وحدات جراحات التجميل ببريطانيا وأيرلندا أن ٨٠٪ منهم يستخدم العلق ١٠ مرات كل عام في المتوسط (Whitaker et al. 2004) (شكل ٩).



شكل (٩)

يستخدم العلق في عيادات التجميل

يتم تثقيف المرضى قبل استخدام العلق عن أهمية استخدامه وطريقة الاستخدام، وقد ترفض نسبة من المرضى استخدامه نتيجة لإصابتهم بالرهاب من الكائنات الأخرى. ويمكن وصف استخدام العلق في العلاج ببساطة بأنه يتم عن طريق وضع العلق على الجلد وتوجيهه للموقع المطلوب بوضع محلول السكرورز بالقرب من الإصابة. ولمنع العلقة من الانتقال بعيداً عن موقع الإصابة يتم شق قطعة شاش صغيرة وإنفاذ رأسها من الشق والسماح لها بالتغذية لمدة ١٠-٢٠ دقيقة ثم إزالتها. وبالرغم من أن العلقة تتغذي فقط على ٥ مل من دم العائل إلا أنها قد تتسبب في استمرار نزيف الشخص لعدة ساعات قبل التجلط (Abdelgabar and Bhowmick 2003).

ومن احتياطات السلامة أثناء استخدام العلق في علاج الجروح (شكل ١٠):

- بروتوكول مكتوب عن الطريقة المثلى للاستخدام.
- تطهير الجروح قبل استخدام العلق.
- إدارة طيبب للعملية كاملة ووجوده أثناء التطبيق وحتى إزالة العلق من على جسد المريض.
- عد العلق قبل وبعد الاستخدام للتأكد من إحداها لن تظل بداخل الجرح.

٥- بعض المواد العلاجية المستخرجة من العلق الطبي

إن القدرة الطبية للعلق مبنية على المواد المضادة للتجلط التي يفرزها العلق أثناء تغذيته على العائل مما جعل العلق يفيد في توزيع الدم بكفاءة عالية أثناء عملية الترقيع بعد استئصال الورم السرطاني من الثدي. وتم استخلاص بعض هذه المواد واستخدامها في حالات إذابة الجلطة أو منع التخثر. هذه المواد مانعة للتجلط تتميز بمميزات عدة عن مانعات التجلط التقليدية لكونهم انتقائية لعوامل تجلط محددة دون المساس بالعوامل الأخرى. تم استخلاص ١٤ نوعاً من مضادات التجلط من العلق على الأقل (Eldor et al. 1996)، فعلي سبيل المثال:

- هيرودين Hirudin أو مادة العلقين، والذي يعد مثبطاً للثرومبين thrombin (إنزيم في بلازما الدم يسبب التجلط عن طريق تحويل الفيبرينوجين

- fibrinogen إلى فيبرين (fibrin) تم فصله من الغدد اللعابية للعلق الطبي. وتدخل مادة العلقين في صناعة أدوية مانعة للتجلط كما تدخل المادة في صناعة أدوية لعلاج التهاب الأذن الوسطي.
- تدخل مادة الـ Vasodilator التي يفرزها العلق في أدوية توسيع الأوعية الدموية.
 - الإيجلينز Eglins ويستخدم إيجلين سي Eglin c لعلاج الأمراض المصاحبة بالتهابات وأثبت فاعلية في علاج تضخم الرئة في تجارب معملية (Abbas Zaidi et al. 2011). وأيضا مادة الجيلين Gelin المماثلة للإيجلين في تثبيط الإستيريز والكاثيسين جي والكيموترسين ولكنه يختلف في أنه لا يعمل على تثبيط البلازمين والثرومبين والبسين والتربسين.
 - أيراس Apyrase وهو مثبط غير متخصص لتجمع الصفائح الدموية وتم فصله بنجاح من نوعين من أنواع العلق الطبي.
 - بديلينز Bdelins وهي مثبطات للتربسين والبلازمين واكروسين الحيوانات المنوية. البديلينز وخاصة بديلين أ Bdelin A يمكن استخدامها للتحكم في النزيف.
 - ديكورسين Decorsin وهو مثبط قوي لتجمع الصفائح الدموية.
 - هيروستاسين Hirustasin وهو بالإشتراك مع الأنستاستاسين Antistasin يمنع تخثر الأوعية الدموية في تجارب على قرد البابون والأرانب، كما أنه يسرع ضخ الدم ويمنع انسداد الشرايين في تجربة على الكلاب، وأيضا ثبتت فاعليته في تقليل عودة ضيق الشرايين بعد إجراء عملية قسطرة بالبالون لشرايين تعاني التصلب في فخذ أرنب.

ومن المأمول -وباستخدام تقنيات الحمض النووي المطور Recombinant DNA technology - أنه مازالت هناك إمكانات للعلماء لاستكشاف واستخراج مركبات علاجية نشطة أخرى من لعاب العلق الطبي. فمثلا ساهم تحديد بعض محفزات الموصلات العصبية neurite-stimulators في لعاب العلق في توفير عوامل علاجية

جديدة مهمة جدا لعلاج أمراض تآكل أنسجة الأعصاب Neurodegenerative diseases. ونظرا لكل ما تقدم ذكره من مواد فعالة مستخرجة من لعاب العلق، ففي يونيو ٢٠٠٤ أقرت منظمة الأغذية والأدوية العالمية بجواز الاتجار في منتجات العلق والإقرار بمنافعه الطبية.



شكل (١٠)

من احتياطات السلامة في استخدام العلق الطبي أن يتم التطبيق كاملا بإشراف طبي من بدء العملية وحتى إزالة العلق من على جسد المريض.

الفصل الثاني

التطبيقات العلاجية لسُموم لسعات
ولدغات مفصليات الأرجل

الفصل الثاني

التطبيقات العلاجية لسموم لسعات

ولدغات مفصليات الأرجل

أولاً: السموم كعلاج

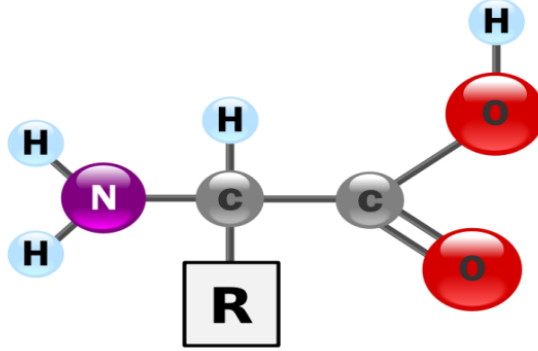
سموم الحيوان animal venoms عبارة عن إفرازات تفرزها غدد خاصة في الحيوانات السامة venomous animals تعرف بالغدد السامة venom glands وتستخدم الحيوانات سمومها لغرض الدفاع أو لشل حركة الفريسة في حالة الحيوانات المفترسة. الغالبية من سموم الحيوان عبارة عن خليط معقد من عدة مركبات نشطة بيولوجيا وتتباين الطبيعة الكيميائية للسموم بين أنواع الحيوانات المختلفة، حيث تتعدد طبيعة وأنواع جزيئاتها بين البروتينات المتداخلة والإنزيمات والبيبتيدات والنيوكليوتيدات. ويمكن الاستفادة من الحيوانات السامة مثل الثعابين والعناكب والعقارب وبعض أنواع الحشرات والمفصليات في العديد من التطبيقات التقنية الحيوية وإنتاج الدواء. والسم الحيواني غالبا ما يتكون من مجموعة مركبات أو عناصر متداخلة أو متعاونة act synergistically (بمعنى أنه لا يكون لها تأثير سام إلا إذا كانت مجتمعة في مركب واحد)، وعموما فإن سموم الحيوان الطبيعية هي عبارة عن مركبات سامة خالصة ونقية. أثبتت دراسات خصائص سموم النحل و الدبابير أن لها أنشطة بيولوجية تشبه الهستامين والدوبامين والكينينز والفوسفوليپاز و الهيالورونايدياز. أما سم يرقات غشائية الاجنحة (الفراش وأبو دقيق) فقد وجد أنه يحتوي على الفوسفوليپاز والإيستراز والبروتياز.

١- بعض مكونات سموم المفصليات النشطة بيولوجيا

أ- الأحماض الأمينية Amino acids

الأحماض الأمينية Amino acids هي مركبات عضوية نشطة بيولوجيا تتركب من مجموعة أمين (NH_2 -) و مجموعات فعالة (وظيفية) functional groups من حامض (الكربوكسيليك -COOH) و توجد سلسلة جانبية side-chain

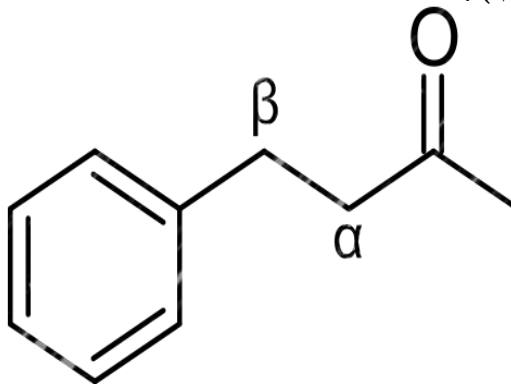
خاصة بكل حامض أميني يشار إليها في الشكل بالرمز R (شكل ١١). والعناصر الأساسية في الحامض الأميني هي النيتروجين والكربون والأكسجين والهيدروجين، كما توجد عناصر أخرى في السلسلة الجانبية لبعض الأحماض الأمينية.



شكل (١١)

التركيب الأساسي لحامض أميني ألفا (alpha amino acid)

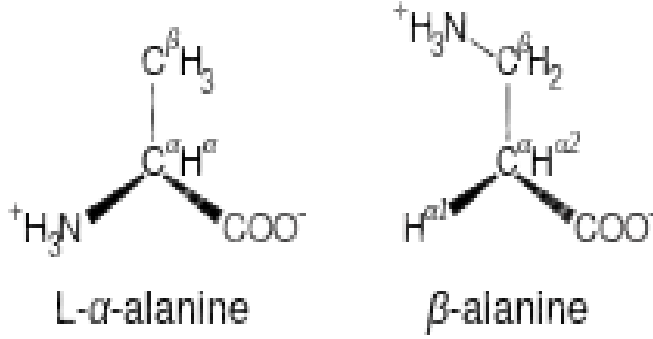
عدد الأحماض الأمينية المعروفة حوالي ٥٠٠ حامض أميني، ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية إلى أحماض أمينية من أنواع ألفا وبيتا وجاما و دلتا، α - (α -), β - (β -), γ - (γ -) or δ - (δ -) amino acids بناء على مكان المجموعة الفعالة (الوظيفية) (شكل ١٢).



شكل (١٢)

مكان ذرة الكربون ألفا α وبيتا β في هيكل الحامض الأميني

و يوضح شكل (١٣) أيزوميرين (ألفا و بيتا) من حامض الألانين.

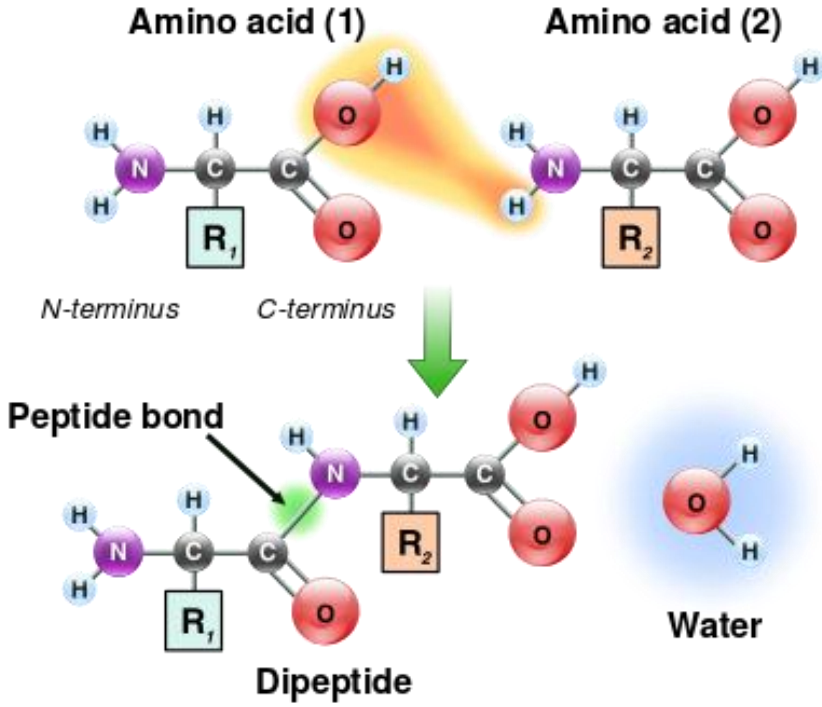


شكل (١٣)

أيزوميرين من حامض الألانين (ألفا وبيتا).

• الأحماض الأمينية البروتينية proteinogenic :

الأحماض الأمينية البروتينية هي التي تترابط (شكل ١٤) لتكوين البروتين وعددها ٢٢ حامضًا أمينيًا ، حيث تترابط تلك الأحماض لتكوين ما يعرف بسلسلة الببتايد chain peptide ويتوقف نوع البروتين على عدد وترتيب (تتابع) الأحماض الأمينية في سلاسل عديد الببتايد. أما الأحماض الأمينية غير البروتينية فلها وظائف حيوية أخرى مثل التوصيلات العصبية و تخليق المركبات البيولوجية neurotransmitter transport and biosynthesis . عدد الأحماض الأمينية المكونة جينياً أو وراثياً هو ٢٠ حامضًا أمينيًا.



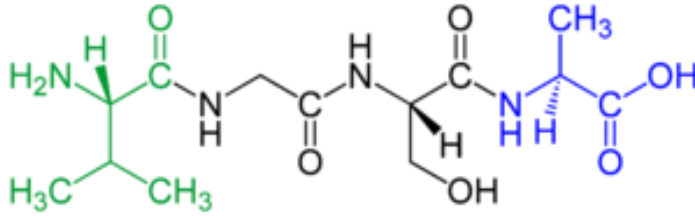
شكل (١٤)

بيبتايد ثنائي مكون من حامضين أميين يرتبطان برابطة بيبتيديّة

الأحماض الأمينية هي وحدات بناء البروتين حيث ترتبط الأحماض الأمينية لتكوين سلسلة البيبتايد وعديد البيبتايد والبروتين. وكما ذكرنا سابقا هناك ٢٢ حمض أمينيّا تدخل في تركيب البروتين منها ٢٠ مكوّدة وراثيا و اثنان غير مكوّدين وهما السيلينوسيسيتين والبيروزولين وهذان الحمضان يدخلان في تركيب البروتين بآليات خاصة حيث إن السيلوسيسيتين يضاف إلى سلسلة الأحماض الأمينية المكوّنة للبروتين بواسطة تحول كود أو شفرة التوقف UGA إلى كود للسيلينوسستين. و تتم إضافة الحمض بيروزولين بميكانيكية أخرى مختلفة لا مجال لشرحها هنا.

ب- الببتيدات peptides

الببتيدات تتكون من سلسلة متصلة من الأحماض الأمينية نتيجة تكون رابطة بين مجموعة الكربوكسيل لأحد الأحماض الأمينية مع مجموعة الأمين لحامض نووي آخر. أقصر الببتيدات هو الببتايد الثنائي الذي يتكون من حمضين أمينيين (شكل ١٤)، وهناك ببتياد ثلاثي ورباعي (شكل ١٥)



شكل (١٥)

ببتياد رباعي - لاحظ ان له نهايتين : نهاية الأمين (مجموعة الأمين) على اليسار ونهاية الكربوكسيل (مجموعة الكربوكسيل على اليمين) - لاحظ أيضا أن الأحماض الأمينية المكونة لرباعي الببتياد في الشكل هي "من اليسار إلى اليمين": الفالين يليه الجلايسين ثم السيرين و أخيرا الألانين.

الببتيدات من المركبات البيولوجية المكونة لسموم المفصليات. وعلى سبيل المثال يحتوي سم النحل على العديد من المركبات الببتيديّة مثل الميليتين (melittin) و الأبامين (apamin) و الأدولاين (adolapin).

الميلتين على سبيل المثال مركب بيولوجي نشط يتكون من ٢٦ حامضًا أمينيًا وبالرغم من أن الميلتين له تأثيرات سامة نتيجة تداخله وتأثيراته على الدهون الفسفورية مما يحدث خللاً في مضخات النقل عبر الجدر الخلوية مثل مضخة الصوديوم/ بوتاسيوم، إلا أن له تأثيرات طبية نافعة مثل عمله كمضاد للميكروبات، حيث وجد أن الميلتين يثبط نمو البكتيريا من نوع *Borrelia Burgdorferi* التي تسبب مرض اللايم Lyme disease كما أن الميلتين يقتل الفطريات من نوع *Candida albicans* ويقضي على عدوي بعض الفطريات الأخرى. وتجدر الإشارة إلى أنه تم فصل وتعريف العيد من الببتيدات

الأخرى المضادة للبكتيريا من سموم المفصليات الأخرى مثل الأوبستوبرون ١
Opisthospirin 1 وهو بيتايد تم عزله من أحد أنواع العقارب ووجد أن له تأثيرات مضادة
للبكتيريا والفطريات نتيجة تأثيره على نفاذية الأغشية الخلوية.

ج- جالكوروتوكسين Chlorotoxin

الكوروتوكسين chlorotoxin هو أحد البيبتيدات النشطة المكونة لسم العقارب
حيث تم عزله من العقارب من نوع *Leiurus quinquestriatus* وهذا البيتايد مكون
من ٣٦ حمضاً أمينياً وهذا البيتايد عالي التخصص حيث يتصل فقط بنوع معين من الخلايا
يعرف بخلايا الجليوما glioma cells، والجليوما خلايا سرطانية تبدأ نشاطها في المخ
والجبل الشوكي، ومركب الكوروتوكسين يثبط من تدفق الكلورايد عبر الجدار الخلوي
inhibits chloride influx. وقد استغل هذا المركب طبيًا حيث تم تخليق نسخة متماثلة
بتقنية الـ دي ان إيه معاد الاتحاد وتسمى المادة المخلفة TM601 وقد أنتجت هذه المادة
بواسطة شركات الأدوية لتدخل في تركيب المادة الحاملة في العلاج الإشعاعي للسرطان
حيث تعمل هذه المادة الحاملة على حمل وتوصيل المادة المشعة إلى الخلايا السرطانية
(Mamelak & Jacoby 2007). وقد تم تنقية وفصل واستخلاص نوعين من
البيبتيدات من سم العقارب أطلق عليهما نيوبالدين ١ neopladine1 و نيوبالدين ٢
neopladine2، وقد وجد أن هذين المركبين لهما فاعلية قوية في وقف نمو الخلايا
السرطانية (D'Suze et al 2010).

حظيت العديد من سموم العناكب بالدراسة كمركبات بيولوجية نشطة، مع إمكانية
عالية لاستخدامها بتطبيق وسائل التقنية الحيوية (Senff-Ribeiro et al. 2008). على
سبيل المثال، تم التعديل الوراثي لنبات التبغ (الطباق أو الدخان) لإنتاج نبات مهندس
وراثيا (Transgenic) باحتوائه على جين ينتج سموم نوع من العناكب الاسترالية هو
Hadronyche versuta وقد نجح التعبير الجيني في النبات حيث تم القضاء على نوعين
من الآفات هما *Spodoptera littoralis* و *Helicoverpa armigera*، إذ بلغت نسبة
الموت في هاتين الآفتين ١٠٠٪ خلال ٤٨ ساعة فقط. ولكن يبقى السؤال إلى أي مدى
سوف تتأثر الكائنات غير المستهدفة من الحياة البرية والبشر أيضا من التعامل مع هذا

النبات كجزء من الشبكة الغذائية وهو نوع من النبات يستخدمه البشر في صناعة التبغ فيصل إلى أجسامهم بطريقة مباشرة؟.

تم تعريف ثلاثة أنواع من المركبات النشطة بيولوجيا وهي 1, 2, 3 LiTxx من سم العناكب من نوع *Loxosceles intermedia* ، وهذه المركبات الثلاثة تحتوي على بيتيدات نشطة كمبيدات حشرية *Insecticides* ضد آفة *Spodoptera littoralis* . تم عزل و تنقية واستخلاص أحد المبيدات الحشرية البيبتيدية أطلق عليه اسم Tx4(6-1) من سم العناكب من نوع *Phoneutria nigriventer* وهذا المكون من ٤٨ حامضًا أمينياً، و قد أوضحت تجارب (Figueiredo et al. 1995) أن هذا المركب ليس له تأثير على فئران التجارب وله تأثير انتقائي قاتل كمبيد حشري، ولكن تبقي تلك النتائج الخاصة بعدم تأثير هذا السم على الكائنات غير المستهدفة ومن بينها الإنسان بدون تأكيد وتحتاج إلى المزيد من الدراسات.

د- البروتينات **Protiens**

ذكرنا سابقا أن سموم المفصليات يتكون كل منها من مجموعة معقدة من المركبات النشطة بيولوجيا، فعلي سبيل المثال يتكون سم العناكب من خليط معقد من البروتينات وعديد البيبتايد والسموم العصبية والأحماض الأمينية والأحماض النووية بالإضافة إلى الأملاح غير العضوية والأحماض الأمينية الأحادية.

ومن الفروق بين البروتين وعديد البيبتايد هو أن البروتين يتكون من واحد أو أكثر من عديد البيبتايد وله وظائف بيولوجية محددة مثل عمليات تضاعف الحامض النووي وعادة ما يرتبط جزئ البروتين بجزئ بروتين آخر أو بحامض نووي وغير ذلك من الجزيئات البيولوجية.

ومن البروتينات السامة التي تم فصلها من سموم المفصليات بروتين المانجنفيسين *magnvesin* ويوجد في سم الدبابير *Wasps* من جنس *Vespa* وهذا البروتين يحتوي على نشاط مشابه لإنزيم "السيرين بروتيناس" *serine protease-like activity* حيث يعمل على تثبيط عملية تجلط الدم (Han 2008).

ومن أكثر البروتينات السامة في سموم العناكب والتي تم تعريف الجينات المنتجة لها مجموعة "سهاس د" (SMase D)، حيث توجد كمركب من مركبات سم العناكب من جنسي Loxosceles و Sicarius وقد تمت مقارنة "سهاس د" المستخلص مباشرة من سم العناكب بنظيره المنتج بتقنية الـ دي إن إيه معاد الاتحاد ووجد أن كلا المركبين له نشاط انزيمي وفعالية كمبيد حشري .

هـ- الإنزيمات Enzymes

الإنزيمات هي جزيئات بيولوجية كبري تحفز التفاعلات الكيميائية. والإنزيمات تحفز أكثر من ٥٠٠٠ نوع من أنواع التفاعلات الكيميائية داخل الكائن الحي، وبصفة عامة فإن جميع التفاعلات داخل الخلية تحتاج إلى الإنزيمات ومن ثم فإن نوعية الإنزيمات بالخلية هي المحددة لوظيفة الخلية. والإنزيمات مثل جميع المحفزات أو العوامل المساعدة الكيميائية تزيد من سرعة التفاعل ولكنها لا تؤثر على نتيجة التفاعل. جميع الإنزيمات عبارة عن بروتينات من حيث طبيعتها الكيميائية .

يمكن الحد من النشاط الإنزيمي أو تثبيطه بواسطة مثبطات الإنزيم inhibitors وهي عبارة عن مركبات تحد من النشاط الإنزيمي، ومن ثم تبطئ من سرعة التفاعل داخل الخلية بعكس محفزات أو منشطات الإنزيمات activators وهي عبارة عن مركبات تزيد من قدرة الإنزيم على إنهاء التفاعل ومن ثم ترفع من معدلات التفاعل داخل الخلية الحية. وتجدر الإشارة إلى أن العديد من سموم الحيوآن، بما في ذلك المفصليات تحتوي على إنزيمات أو مثبطات الإنزيمات أو محفزات الإنزيمات، وبالتالي فعند وصولها إلى الخلايا الحية داخل جسم الكائن الحي تزيد من معدلات عمليات حيوية (إذا كان السم يحتوي على إنزيم معين أو محفز لإنزيم) أو تقوم بتثبيط عمليات أخرى (إذا كان السم يحتوي على مثبطات لإنزيم معين) مما يؤثر على معدلات التفاعل والعمليات الحيوية داخل الجسم وظهور أعراض التسمم التي تتفاوت تبعاً لمكونات السم والعضو الذي يتأثر به. وتحتوي سموم المفصليات على العديد من الإنزيمات مثل إنزيم serine proteinase الذي يعمل على كسر الروابط الببتيديية في البروتينات المحتوية على الحامض الأميني " سيرين " .

ولكن ما يهمنا هنا هو أن العديد من العقاقير الطبية هي عبارة عن إنزيمات أو مثبطات لإنزيمات معينة، كما أن بعض الإنزيمات تستخدم في تخليق المضادات الحيوية. ومن هنا تأتي أهمية دراسة مكونات سموم الحيوان لأنها قد تصبح في المستقبل بدائل طبيعية للمضادات الحيوية.

من الإنزيمات الشائعة في سموم المفصليات والثعابين وغيرها مجموعة إنزيم الفوسفوليپاز phospholipase الذي يقوم بتميؤ hydrolysis الدهون الفسفورية لتكسيرها إلى أحماض دهنية ومركبات محبة للدهون lipophilic substances، وهناك أربعة أقسام من الفوسفوليپاز تسمى فوسفوليپاز أ و فوسفوليپاز ب و فوسفوليپاز ج و فوسفوليپاز د. وينقسم الفوسفوليپاز أ إلى فوسفوليپاز أ١ و فوسفوليپاز أ٢ . Phospholipase A1, Phospholipase A2

والإنزيم الأكثر شيوعا في سموم المفصليات (النحل على سبيل المثال) و أيضا سم الثعابين هو الفوسفوليپاز أ٢ الذي يعمل على كسر رابطة سلسلة الأسييل ٢ SN-2 acyl chain معطيا حمض الأركيدونيك arachidonic acid (حامض دهني). وحامض الأركيدونيك هو عبارة عن حامض دهني عديد غير مشبع (polyunsaturated fatty acid) وهو يوجد في جدار الخلية، وخاصة خلايا المخ والعضلات والكبد، وله وظيفة هامة في إرسال الإشارات الخلوية (cellular signaling) التي تسيطر على الأنشطة الحيوية للخلايا .

ومن الإنزيمات المكونة للعديد من سموم المفصليات إنزيم الاستيلايكولينستيراز Acetylcholinesterase وهذا الإنزيم هو الأساس في نقل الإشارات العصبية وهو يتواجد بالأساس في الوصلات العصبية-العضلية neuromuscular junctions لتكسير الاستيلايكولين acetylcholine ويتميز هذا الإنزيم بقدرة فائقة على تحفيز تفاعل كسر الاستيلايكولين حيث يمكن لجزئ واحد من الإنزيم كسر ٢٥٠٠ جزئ من الاستيلايكولين في الثانية الواحدة. هذا الإنزيم يوجد في العديد من الأنسجة الموصلة مثل الأعصاب والعضلات والألياف العصبية الحسية (motor fibers) والألياف العضلية الحركية (sensory fibers). كما يوجد في جدر خلايا الدم الحمراء، والاستيلايكولينستيراز يتميز

بوجوده في عدة صور جزيئية تتشابه في الوظيفة ولكنها تختلف في التوزيع الجزيئي الفراغي ومن ثم ميكانيكية عملها كعامل محفز لتحويل الأستيايكولين إلى كولين وأسيئات. وحتى يستقبل العصب إشارة عصبية أخرى يجب إعادة تخليق الاستيايلكولين، و هذا يحدث فقط عندما يكون تركيز الاستيايل كولين منخفض. أما مثبطات الاستيايلكوليناستراز فهي تؤدي إلى وقف عمل الإنزيم وبالتالي تراكم الاستيايلكولين، ويؤدي هذا التراكم إلى اختلال وإعاقة الإشارات العصبية. التثبيط المستمر بواسطة مثبطات الإنزيم لإنزيم الاستيايلكوليناستراز (التي توجد في العديد من سموم الحيوان) سوف يؤدي إلى العديد من الأعراض، من بينها شلل العضلات ورعشات مستمرة وانقباضات وضيق في القصبة الهوائية والموت بالاختناق. ومن المواد المثبطة لإنزيم الاستيايلكوليناستراز المركبات العضوية-الفوسفورية (Organophosphates) والتي يتكون منها مجموعة كبيرة من المبيدات الحشرية ومن أمثلة تلك المركبات المالثيون، وتجدر الإشارة هنا إلى أنه كما تستخدم مثبطات الإنزيم كغاز للأعصاب في الحرب البيولوجية ومن غازات الأعصاب المستخدمة في الحروب البيولوجية غاز السارين Sarin وغاز السومان Soman.

هـ-الهستامين Histamine

تختلف مكونات سم النمل من نوع لآخر وعموما سم النمل عبارة عن محلول مائي بروتيني يحتوي على مركبات بروتينية تشمل الإنزيمات وبروتينات غير إنزيمية، بالإضافة إلى أحماض أمينية حرة وبعض المركبات النشطة بيولوجيا مثل الهستامين و الدوبامين والاستيايلكولين، وقد تم تعريف ٧٥ نوع من المركبات البروتينية متعددة الخواص في أحد أنواع جنس (Dinoponera Johnson et al. 2010).

الهستامين من المركبات النيتروجينية التي لها وظائف مناعية بالإضافة إلى تنظيم وظائف الأمعاء وأيضا تلعب دورا كموصلات عصبية، كما أن للهستامين دورا في تنظيم عملية النوم واليقظة.

و- المركبات شبه القلوية - مركبات الألكالويد Alkaloides

هي مركبات قلوية في أغلب الأحيان نظرا لاحتوائها على قواعد نيتروجينية، وهي مركبات عضوية طبيعية تنتجها الكائنات الحية مثل النيكوتين والكوكايين والكافيين والمورفين ولها أهمية في إنتاج الدواء، والألكالويد توجد بالأساس في النبات ونادرا ما توجد في الحيوان إلا أنها توجد في سم نمل النار وثبت وجودها أيضا في سم الضفادع. سم نمل النار (Solenopsis) والنمل من جنس المونوميريوم (Monomorium) غني بمركبات الألكالويد ونسبة صغيرة من المركبات البروتينية.

ز- البروستاجلاندين Prostaglandin

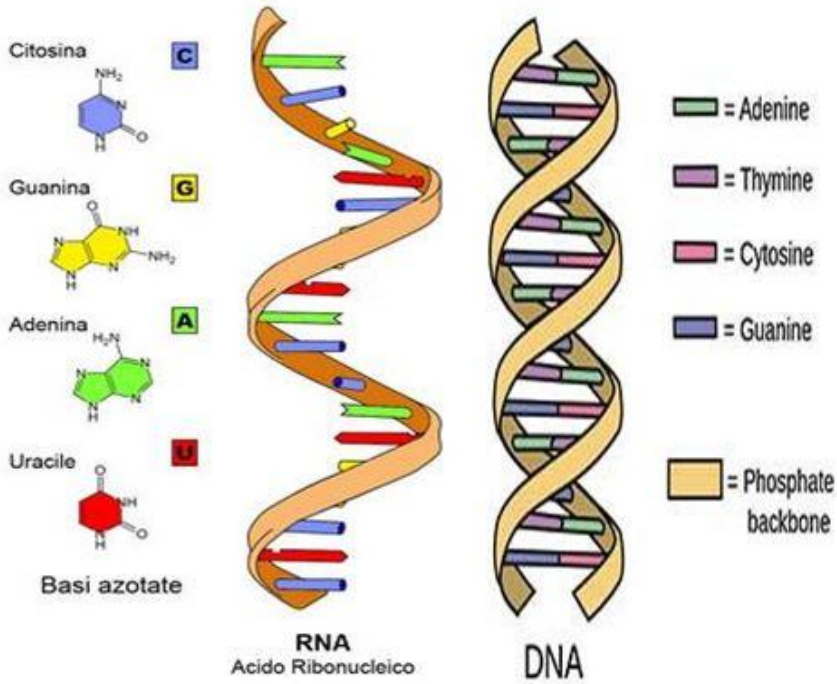
مجموعة البروستاجلاندين هي مجموعة نشطة من المركبات العضوية، لها تأثير مشابه للتأثير الهرموني على الكائنات الحية، والبروستاجلاندين عبارة عن مركبات دهنية نشطة فسيولوجيا ولها تأثيرات هرمونية متنوعة في الحيوانات و الإنسان. ويتم تخليقها في جسم الكائن الحي من الأحماض الدهنية من خلال تفاعل إنزيمي. ويحتوي كل مركب من مركبات البروستاجلاندين على ٢٠ ذرة كربون. وتوجد مركبات البروستاجلاندين في غالبية الأنسجة الحية في الحيوان و البشر. ومن وظائف البروستاجلاندين أن لها دورا في انقباض وانسساط خلايا العضلات الوعائية الملساء vascular smooth muscle، وتجمع وتفرق الصفائح الدموية، والإحساس بالألم، وتنظيم الهرمونات، ونمو الخلايا، وغير ذلك من وظائف الجسم الحيوية.

و نظرا للوظائف المتعددة لمجموعة البروستاجلاندين في الجسم، فإن عدم التوازن في كميتها (بالزيادة أو النقصان) سوف يؤدي إلى التهابات، سواء ظاهرية على الجلد أو في الأعضاء الداخلية. وتلك الالتهابات غالبا ما تكون من أعراض التسمم الناتج عن لسع الحيوانات التي يحتوي سمها على مركبات البروستاجلاندين، هذا بالإضافة إلى أعراض أخرى تنتج عن زيادة أو نقصان تلك المركبات مما يؤثر على معدلات الأيض، مثل الحمى والإسهال والتهابات المفاصل والصداع والحساسية وغير ذلك، والكثير من تلك الأعراض ترتبط بالتسمم من سموم الحيوان.

ر- النيوكليوتيدات والأحماض النووية nucleotides & Nucleic acids

بعض سموم المفصليات يحتوي على النيوكليوتيدات ولكن الحديث عن النيوكليوتيدات سوف يتطلب إلقاء بعض الضوء على الأحماض النووية، نظراً لأن الحمض النووي هو في جوهره عبارة عن بوليمر (تتابع أو سلسلة) من الأحماض النووية.

هناك نوعان أساسيان من الأحماض النووية هما الحمض النووي الديوكسيريبوزي (دي إن إيه) deoxyribonucleic acid and DNA و الحمض النووي الريبوزي (أر إن إيه) ribonucleic acid RNA. ويتركب الحمض النووي من مجموعة من النيوكليوتيدات، والتركيب الأساسي للنيوكليوتيدة الواحدة هو سكر خماسي وقاعدة نيتروجينية ومجموعة فوسفات. والأحماض النووية تعتبر أهم الجزيئات البيولوجية الكبرى biological macromolecules، ويختلف تتابع الوحدات المكونة للحمض النووي nucleotides وهذا الاختلاف يؤدي إلى اختلاف الصفات الوراثية والتنوع البيولوجي للكائنات الحية، ومن ثم فالأحماض النووية عبارة عن بوليهارات (سلاسل) من النيوكليوتيدات المتتابة ومن الفروق بين الحمض النووي الديوكسيريبوزي والحمض النووي الريبوزي هو أن القواعد المكونة للحمض الديوكسيريبوزي الأدينين adenine والجوانين guanine و لسيتوزين cytosine والثايمين thymine، بينما نجد اليوراسيل uracil بدلاً عن الثايمين في الحمض النووي الريبوزي، هذا فضلاً عن فرق وحيد في السكر الخماسي بين الحامضين النوويين وهو أن السكر الخماسي في الحمض الريبوزي يحتوي على مجموعة هيدروكسيل (شكل ١٦). وقد أطلقت تسمية الأحماض النووية على هذه البوليمرات نظراً لاكتشافها داخل نواة الخلايا الحية، وتوجد الأحماض النووية في جميع الخلايا لكل الكائنات الحية (باستثناء بعض الخلايا مثل كرات الدم الحمراء). وجزيئات ال دي إن إيه هي المكونة للكروموسومات داخل نواة الخلية وهي التي تحمل الصفات الوراثية للكائن الحي التي تختلف تبعاً لاختلاف تتابع القواعد النيتروجينية.



شكل (١٦)

الحامض النووي الديوكسيريبوزي والحامض النووي الريبوزي

تختلف جزيئات الأحماض النووية في خصائصها نتيجة الاختلاف في تتابع النيوكليوتيدات، فهذا التتابع هو المسئول عن الشفرة الوراثية التي تقوم بتخليق جميع الجزيئات البيولوجية داخل الجسم وهو المسئول عن تركيب الخلايا والأنسجة والأعضاء وهو المسئول عن الذاكرة والسلوك وهو المسئول عن وجود أكثر من مليون نوع من الكائنات الحية منعزلة وراثيا عن بعضها البعض (المفهوم البيولوجي للنوع)، بل هو المسئول عن التنوع في الصفات الوراثية داخل أفراد النوع الواحد.

وقد بذل العلماء جهودا مضيئة للتوصل إلى طرق تحديد تتابع النيوكليوتيدات للأحماض النووية حتى أمكن ابتكار طرق لعمل تتابع النيوكليوتيدات معمليا، واليوم تنتج العديد من تتابع النيوكليوتيدات في معامل الوراثة والبيولوجيا الجزيئية والتكنولوجيا الحيوية في جميع أنحاء العالم. هذا بالإضافة إلى اختزان وحفظ تتابع النيوكليوتيدات التي تكون قواعد

هائلة للمعلومات في بنوك الجينات GenBank والتي يمكن الوصول إليها بسهولة من خلال العديد من المواقع الإلكترونية.

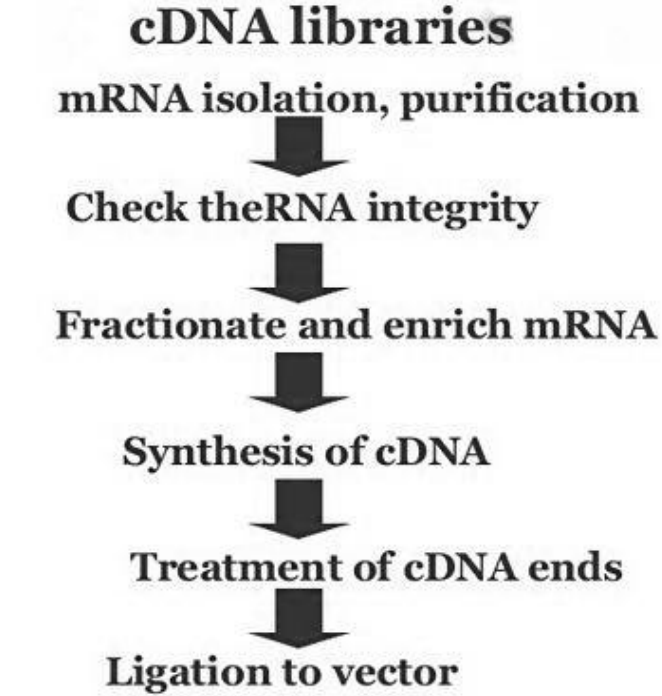
الحامض النووي DNA هو الذي يحمل المعلومات الوراثية وجزئ ال DAN الذي يحمل تلك المعلومات يسمى المورث أو الجين gene ، و الحامض النووي DNA يوجد داخل كروموسومات الخلايا chromosomes وأثناء انقسام الخلية تتضاعف كروموزومات الخلية الأم لتعطي كل خلية بنوية نسخة مشابهة من الكروموزومات المحتوية على الجينات الحاملة للصفات والشفرة الوراثية. تحمل حقيقيات النواة Eukaryotic organisms (الحيوانات والنباتات والفطريات) داخل أنوية الخلايا وبعض العضيات مثل الميتوكوندريا mitochondria والبلاستيدات الملونة chloroplasts ، بينما نجد أن أوليات النواة prokaryotes (البكتيريا) تحتزن المادة الوراثية DNA في السيتوبلازم.

تم قراءة المعلومات أو الشفرة الوراثية ونسخها (عمل نسخة مطابقة) بواسطة الحامض النووي الريبوزي RNA في عملية تسمى النسخ transcription، حيث يقوم ال RNA بقراءة الشفرة الوراثية على الجين وترجمتها إلى تتابع من الأحماض الأمينية في عملية تخليق البروتين داخل أجسام الكائنات الحية. وهناك ثلاثة أنواع رئيسية من الحامض النووي الريبوزي RNA هي :

- الحامض النووي الريبوزي الناقل (transfer RNA (tRNA، وظيفته حمل جزيئات الحامض الأميني لاستخدامه في تخليق البروتين.
- الحامض النووي الريبوزي الرسول (messenger RNA (mRNA، وظيفته نقل المعلومات أو الشفرة الوراثية من ال DNA إلى الريبوزومات ribosome وهي منطقة تخليق البروتين في الخلية.
- الحامض النووي الريبوزي الخاص بالريبوزومات (ribosomal RNA rRNA)، وظيفته تكوين الروابط البيبتيدية بين جزيئات الأحماض الأمينية لتخليق البروتين.

- ال دي إن إيه المكمل و مكتبات ال دي أن إيه

ال دي إن إيه المكمل (complementary DNA – cDNA) هو عبارة عن لولب مزدوج من الحامض النووي الديوكسيريبوزي (ال دي إن إيه) يخلق من قالب الحامض النووي الرسول (mRNA) template في تفاعل يتم بواسطة إنزيم reverse transcriptase العكسي. ويستخدم ال دي إن إيه المكمل في لصق جينات حقيقيات النواة بخلايا أوليات النواة، ومن ثم خلايا أوليات النواة تقوم بتخليق البروتين الذي يقوم بتخليقه في الأصل ال دي إن إيه المكمل – complementary DNA. ومن أهم تطبيقات ال دي إن إيه المكمل هو عمل مكتبات ال دي إن إيه المكمل cDNA libraries (شكل ١٧) التي تستخدم في عزل جينات حقيقيات النواة والتعبير عنها في خلايا أوليات النواة وانتاج دي إن إيه معاد الاتحاد. كلمة "مكتبة" هنا تعبر عن أجزاء من الحامض النووي الديوكسيريبوزي (ال دي إن إيه) من حقيقيات النواة (الكائنات المتطورة) يتم تخزينها واستنساخها في خلايا كائنات بدائية دقيقة وحيدة الخلية.



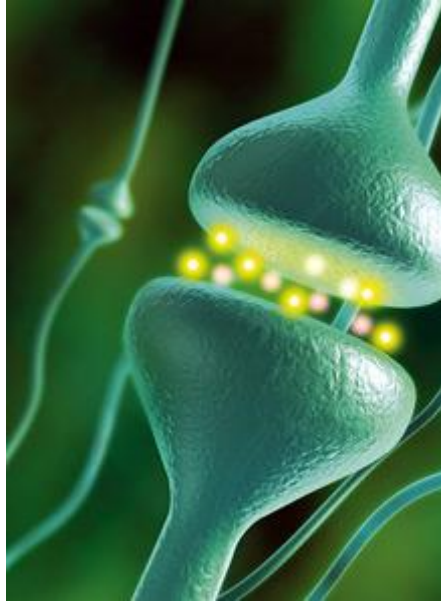
شكل (١٧)

مكتبات ال دي إن إيه المكمل cDNA libraries

ح-الموصلات العصبية الكيميائية chemical neurotransmitters

تحتوي سموم المفصليات على العديد من المركبات التي تؤثر على الموصلات العصبية الكيميائية، وبالتالي يمكن اعتبارها سمومًا عصبية nerve poisons ، على سبيل المثال تحتوي سموم بعض المفصليات على مجموعة الأجونست Agonists، وهي مركبات بيولوجية لها القدرة على الارتباط بالموصلات العصبية الكيميائية neurotransmitter receptor وتثبيط استجابة الموصلات العصبية بالمادة الموصلة الطبيعية المفرزة من الجسم. ومن الأمثلة الأخرى لمكونات سموم المفصليات التي تؤثر على الموصلات العصبية الكيميائية مجموعة مركبات السيروتينين serotonin، وهي مركبات عضوية تعمل كموصلات عصبية تنقل وتنظم الإشارات العصبية بين الخلايا العصبية. وفيما يلي إيضاح عام لمعنى الإشارات العصبية والموصلات العصبية الكيميائية:

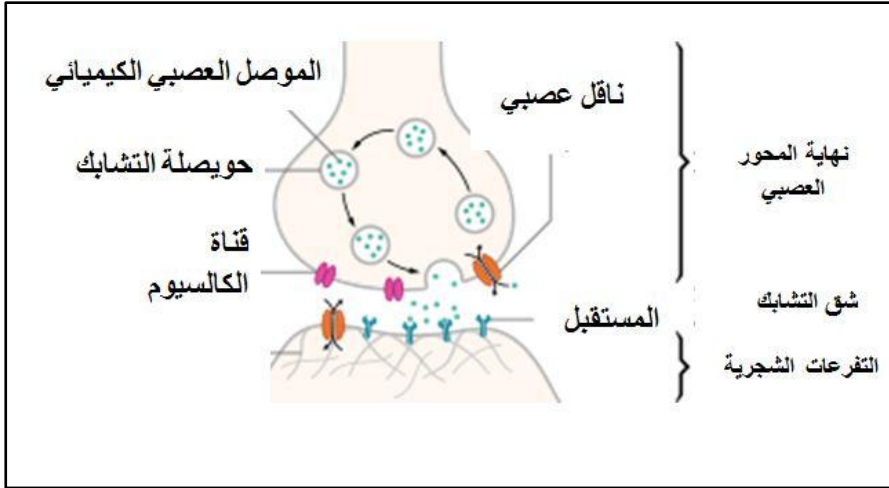
الإشارات العصبية عبارة عن موجات كيميائية كهربائية electrochemical wave تسمى الجهد المؤثر أو الفعال action potential وينتقل هذا الجهد عبر المحور العصبي axon للخلية العصبية neuron ، وبمجرد وصول الجهد المؤثر إلى نهاية الخلية العصبية قبيل نقطة التقائها بالخلية التالية عند "نهاية ما قبل السيناپ" presynaptic terminal والسيناپ هو نقطة التقاء الخلية العصبية بالخلية العصبية المجاورة لها (شكل ١٨).



شكل (١٨)

نقل الإشارات العصبية بواسطة الموصلات العصبية الكيميائية

عند الوصول إلى هذه النقطة يتم إفراز كميات صغيرة من الموصل العصبي الكيميائي في حويصلات تسمى حويصلات التشابك synaptic vesicles التي تصب في شق التشابك synaptic cleft ثم تنتقل إلى المستقبل receptor في الخلية التالية (شكل ١٩)، وبذلك تنتقل الإشارة العصبية إلى الخلية التالية، الموصلات العصبية الكيميائية لا تنقل الإشارات العصبية بين الخلايا العصبية فقط، ولكن تقوم بتوصيلها أيضا إلى أعضاء أخرى مثل خلايا العضلات و الغدد.



شكل (١٩)

الموصل العصبي الكيميائي يُفرز في حويصلات تسمى حويصلات التشابك synaptic vesicles التي تصب في شق التشابك synaptic cleft ثم تنتقل إلى المستقبل receptor في الخلية التالية

وبمجرد إنهاء الموصلات الكيميائية عملها في توصيل الإشارات العصبية إلى الخلية المستهدفة، يتم تكسير الموصل الكيميائي بإنزيم خاص، مثل تكسير الأسيتيلكولين إلى الكولين والأسيتات بإنزيم الأسيتيلكوليناستراز. وتجدر الإشارة إلى أن الموصلات الكيميائية ليست هي الموصلات الوحيدة للإشارات العصبية فهناك الموصلات الكهربائية electrical synapses والموصلات المناعية immunological synapses، ولكن الشائع هو الموصلات الكيميائية.

ط-الدوبامين Dopamine

الدوبامين مركب عضوي أميني يعمل كموصل عصبي لنقل الإشارات العصبية بين الخلايا، وله وظائف أخرى خارج الجهاز العصبي كموصل كيميائي chemical messenger، كما أن له وظائف أخرى مثل خفض إنتاج الإنسولين في البنكرياس وإخراج الصوديوم في الكلية... وغير ذلك من الوظائف الحيوية.

الدوبامين يعتبر عقارا طيبا مهماً، ويسوّق بأسماء تجارية مثل الإنتروبين Intropin والدوباستات Dopastat والريفيمين Revimine وهو مسجل كدواء أساسي في قائمة منظمة الصحة العالمية، ويستخدم في علاج الحالات الحادة من انخفاض ضغط الدم وتوقف القلب خاصة لدى الأطفال. ولكن وجود هذا المركب كجزء من سم يصل إلى الجسم أو ارتفاع معدلاته في الجسم لأي سبب آخر سوف يتسبب في أضرار على وظائف الكلي والقلب والجهاز العصبي.

ظ-قنوات الأيونات Ion channels

كما ذكرنا سابقا، هناك مجموعة من سموم المفصليات مثل بعض سموم العقارب تؤدي إلى إبطال نشاط قنوات الصوديوم sodium channel inactivation وتسمي السموم الشبيهة بسموم ألفا alpha-like toxins. قنوات الأيونات عبارة عن جزء مثقب من بروتين الجدار الخلوي حيث تنتقل الأيونات عبر هذه الثقوب من الفراغات بين الخلية extracellular space إلى داخل الخلايا والعكس. وغالبية هذه القنوات متخصصة لأيونات بعينها مثل البوتاسيوم والكالسيوم، ويرجع هذا التخصص إلى اختلاف قطر القناة الأيونية تبعاً لحجم الأيون الذي يمر من خلالها وتفتح وتغلق هذه القنوات تبعاً لاحتياج الخلية إلى إدخال أو إخراج أيونات معينة.

٢- تطبيقات التقنية الحيوية لسموم اللافقاريات ودراساتها على المستوى الجزيئي:

شهد العالم تطورات عديدة لتقنيات الحامض النووي الديوكسيريبوزي معاد الاتحاد re-combinant DNA technology منذ وصف اللولب المزدوج للحامض النووي الديوكسي ريبوزي (الدنا) DNA double helix في العام ١٩٥٣. وفي واقع الأمر فإن

دراسات علوم الوراثة على المستوى الجزيئي والأسس البيوكيميائية ساعدت على فهم طبيعة الصور المختلفة للحياة وأمدتنا بالمعلومات حول مدى تعقيد منظومة الحياة في كافة صورها و كيفية تفاعل الجينات مع البروتينات لتكوين هذا التنوع الهائل في مكونات الحياة.

كما شهدت العقود القليلة الماضية اهتماما كبيرا بدراسة سموم مفصليات الأرجل و التعرف على إمكانية الاستفادة بها نظرا لما تحتويه تلك السموم من مركبات نشطة بيولوجيا يطلق عليها اصطلاحا "سموم عديد البيبتيد" polypeptide toxins ، وغالبا ما تكون تلك المواد مكدودة codified بكود وراثي واحد، أما المركبات العضوية السامة فيتم إنتاجها من خلال إنزيمات خاصة توجد في الغدد السامة للحيوان المنتج للسم.

ومع تقدم العلوم الجينية وعلوم الهندسة الوراثية التي نتج عنها تحديد التتابع الجيني للمحتوي الوراثي genom أو لأجزاء منه، كان ذلك بمثابة طريقة مباشرة وبسيطة للتعرف على تركيب ومكونات سموم مفصليات الأرجل. ولكن يبقى الأهم هو دراسة الأنشطة البيولوجية لتلك المركبات منفصلة ودراسة كيفية الاستفادة منها وتطبيقاتها في مجالات التقنية الحيوية وإنتاج الدواء. إن تلك السموم تنتج بكميات ضئيلة جدا في العديد من أنواع اللافقاريات وخاصة مفصليات الأرجل، مما يشكل تحديا كبيرا للباحثين في هذا المجال نظرا لصعوبة الحصول على كم المادة الكافي لإجراء التجارب. ومن جهة أخرى فإن معرفة التتابع الكودي للمحتوي الجيني Genome sequencing يمكن من تحديد الحامض النووي الرسول mRNAs واستنتاج تركيب ووظيفة البروتين. هذا بالإضافة إلى أهمية قواعد بيانات أو مكتبات الحامض النووي الديوكسيريبوزي cDNA libraries التي تُستخدم في تحديد الجين المنتج لمركبات سموم عديد البيبتايد الحيواني، ومن ثم عملية استنساخ cloning كميات مناسبة من مكونات سموم عديد البيبتايد تسمح بدراسة وتحليل وظائفه وإمكانية تطبيقاته. ذكر (Menez et al. 2006) أن المركبات النشطة بيولوجيا التي تم تعريفها من سموم الحيوان لا تتجاوز نسبة ١ ٪ من إجمالي ما يمكن تعريفه والاستفادة منه من المركبات النشطة الموجودة فعليا في سموم الحيوان في الطبيعة، وذلك نظرا لاختلاف أنواع السموم الطبيعية المنتجة من الحيوانات المختلفة وتعدد أنواع الكائنات المنتجة للسموم بالإضافة إلى تعقيد وكثرة مكونات كل نوع من سموم الحيوان على حدة. وفي واقع الأمر فإن المعلومات المتاحة عن التركيب

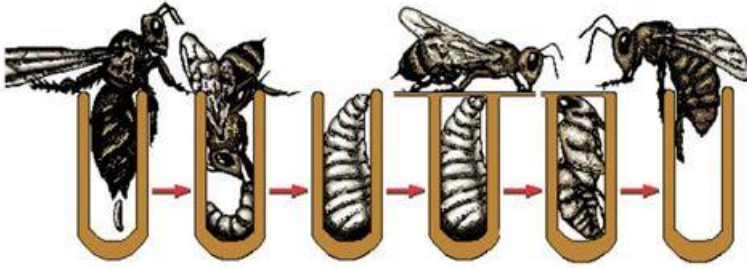
الوراثي والخلفية المعلوماتية المتاحة عن المحتوي الجيني genomic background للحيوانات المنتجة للسموم هي معلومات لا تزال قاصرة وغير مكتملة. وسوف نتناول في هذا الفصل شرحا لبعض جوانب الدراسات الجزيئية والتطبيقات البيوتكنولوجية والعلاجية للمفصليات كنموذج للإيضاح.

ثانيا: نحل العسل honey bee

١- دورة حياة نحل العسل

النحل ينتمي لرتبة غشائيات الأجنحة من طائفة الحشرات، وتنقسم دورة حياة نحل العسل إلى أربع مراحل البيض: اليرقة، العذراء، الحشرة، الكاملة وتستغرق دورة الحياة حوالي ٢١ يوما حيث يفقس البيض في ثلاث أيام وتكتمل اليرقة في ٥ أيام لتصبح عذراء وبعد حوالي ١٣ يوما تخرج الحشرة الكاملة من العذراء (شكل ٢٠).

تتغذي اليرقات بواسطة الشغالات أثناء الثلاث أيام الأولى على الغذاء الملكي (royal jelly) والغذاء الملكي عبارة عن سائل شبيه باللبن لونه يميل إلى البياض غني بالبروتين يُنتج من غدد خاصة في رأس الشغالات. بعد اليوم الثالث تتغذي اليرقات على خبز النحل (bee bread) وهو عبارة عن خليط من العسل وحبوب اللقاح يتم تحضيره بواسطة الشغالات.



شكل (٢٠)

دورة حياة نحل العسل. أقصى اليسار الملكة تضع بيضاً في خلايا الشمع السداسية يليه الشغالات تغذي اليرقة بعد الفقس من البيض ثم اليرقة تصل إلى النمو الكامل وبعد ذلك تغلق الشغالات الخلية التي بها اليرقة الكاملة ويلى ذلك تحول اليرقة إلى عذراء في الخلية المغلقة وأخيراً خروج الحشرة الكاملة من العذراء.

وقبل أن نستعرض الفوائد الطبية للسلع النحل وسم اللسع ينبغي علينا أن نذكر في عجلة بالفوائد الطبية لعسل النحل والغذاء الملكي.

٢- الأهمية الطبية لعسل النحل والغذاء الملكي

يعتبر العسل من المواد المستخدمة طبيًا في علاج العديد من الأمراض ومن بينها علاج الجروح والعدوى. وقد ذُكر التأثير العلاجي للعسل منذ العصور القديمة ولازال يُستخدم حتى الآن في الطب الشعبي في أفريقيا. وتجدر الإشارة إلى أن مكونات العسل تختلف في المناطق المختلفة من العالم وذلك تبعًا لسلالات وأنواع النحل وأيضًا أنواع النباتات التي يتغذى عليها حيث إن كل تلك المتغيرات تؤثر على ما يحتويه العسل من مضادات للأكسدة وللميكروبات. وبصفة عامة هناك ٤ مركبات فينولية (four phenolic compounds) وجميعها مضادات للأكسدة. وتجدر الإشارة إلى أن المواد الكربوهيدراتية ذاتها في عسل النحل هي مضادة للميكروبات فضلًا عن الخصائص المضادة للطفرات الجينية المسببة للسرطانات (antimutagenic properties).

يحفز العسل التئام الجروح من خلال الخواص الأسموزية التي ترطب الجرح وتقلل من مخاطر الانحلال وهو يعمل أيضًا من خلال آلية مضادة للالتهابات تقلص الإفراز وتثبط الفيبرين المنتصق بالجروح. وقد أثبتت بعض الدراسات أن العسل يمكن استخدامه في المساعدة على علاج الحروق. ففي إحدى الدراسات وجد أن ضمادات العسل أفضل من الضمادات التقليدية في سرعة علاج الحروق.

والغذاء الملكي هو خليط معقد من السكريات والدهون والفيتامينات والبروتينات التي تُفرز من الغدد الفكية وتحت البلعومية للشغالات وذلك لتغذية اليرقات. ويستخدم الغذاء الملكي في الطب الشرقي التقليدي وخاصة في هونج كونج. ويستخدم الغذاء الملكي في تقوية المناعة ومقاومة الأمراض المعدية كما يمكنه تنبيه الأجسام المضادة ويحبط إنتاج الأجسام المضادة الذاتية (التي تفرز من الجسم وتهاجم بعض خلايا الجسم).

٣- لسع النحل وسم اللسع

يعتبر لسع النحل من الآليات التي تحفز تعبير بعض الجينات في الأعصاب الشوكية التي تنظم وتقلص الألم. إبرة زبان النحل المغطاة بسم النحل تستخدم لعلاج الآلام وسم

النحل الناتج من اللسع له صفات مضادة لمسببات الألم (Anti-nociceptive)، وقد تم إثبات ذلك معملياً على فئران تعرضت للألم بواسطة الفورمالين. وهناك العديد من المحاولات الطبية التي تمت في كوريا لمعالجة التهاب المفاصل بلسع النحل، وقد أظهرت تلك المحاولات أن لسع النحل يقلل من تورم المفاصل ويقلل من الإحساس الصباحي بخشونة المفاصل. وفي دراسة عن التهاب الروماتويد تم حقن أشخاص مرتين أسبوعياً بسم النحل ووجد أنه يقلل من تورم المفاصل ومن الخشونة الصباحية (Son et al. 2007).

ونتيجة للسعة تفرز النحلة سماً هو مركب يحتوي على ببتيدات نشطة عصيباً (Neuroactive peptides) ومناعياً (Immunoreactive peptides) بالإضافة إلى الإنزيمات والجولوكوز والفركتوز والمحتوي المائي. ويستخدم في علاج الآلام في الطب الشرقي التقليدي. حوادث اللسع التي تحدث بسبب الدبابير والنحل تسبب آلاماً مبرحة والتهابات في الجلد وقد تصل إلى حد الوفاة في حال مهاجمة أعداد كبيرة للإنسان؛ ويرجع هذا إلى أن سم النحل و الدبابير يحتوي على العديد من المركبات البيبتيدية مثل الميليتين (melittin) والأبامين (apamin) والأدولابين (adolapin)، بالإضافة إلى العديد من الإنزيمات مثل الفوسفوليپاز أ (phospholipase A) والهايلورينيداز (hyaluronidase)، كما يحتوي التركيب الكيميائي لسم الدبابير على الأسيتايلكولين (acetylcholine) والفوسفوليپاز أ₂ (phospholipase A₂) وغيرها من المركبات النشطة بيولوجياً.

٤- الفوائد الطبية لسم النحل والدبابير

تتميز مكونات سم النحل بخصائص مضادة للالتهابات تتضمن تثبيط إنزيم الفسفوليپاز أ₂ (phospholipase A₂) وتنشيط أكسيد النيتروز وغير ذلك من الخصائص المضادة للالتهابات. وهناك ميكانيكية أخرى مضادة للالتهابات تتضمن تثبيط الجين المسئول عن تنشيط الالتهابات (Inhibition of inflammatory gene activation) وقد ثبت هذا في التجارب على الفئران، بالإضافة إلى خفض نشاط إنزيم السيكلوأكسجيناز-٢ (reduction of cyclooxygenase 2). في التجارب على الخلايا الحية للفئران (In vivo) وجد أن التأثير المضاد للالتهاب في سم النحل يخضع لتنظيم عصبي، حيث إنه في الفئران التي تم حقن أطرافها الخلفية بسم النحل وكان لديها قروح

في الجانب المقابل من الجسم وليس في نفس الجانب المحقون أظهرت النتائج تثبيطاً لالتهاب، كما أوضحت عملية عد كرات الدم البيضاء في الفيح (Yoon et al. 2007).

تم اختبار سم النحل لعلاج التصلب العصبي المتعدد (Multiple sclerosis) حيث أظهرت إحدى الدراسات المبدئية على أفراد يتراوح أعمارهم بين ٢١ - ٥٥ عاماً أن العلاج بسم النحل عن طريق الحقن بتركيز ٠,٢٥, ٠,٥ مل جرام إلى ٢ مل جرام يوميا لمدة أسبوعين يتبعه حقن أسبوعي لمدة عام قد أدت إلى تحسين حالة التصلب العصبي المتعدد وبدون أي آثار جانبية (Castro et al. 2005). ويمكن أن يؤثر سم النحل على تنظيم الإحساس بالألم حيث إن هناك شواهد تدل على أن سم النحل أو مركباته تعزز الألم من خلال تنظيم أعصاب الحبل الشوكي.

سم النحل له تأثيرات مهمة على الأوعية الدموية حيث يسبب هبوطاً في ضغط دم الشرايين (arterial blood pressure) و عموماً فإن الجرعات العالية من سم النحل شديدة السمية للجهاز الدوري بعكس الجرعات الصغيرة التي لها تأثير منه للقلب.

يؤثر سم النحل على جهاز التوازن البدني (hemostatic system) بألية غير مفهومة تماماً، ولكن تم عزل بعض الإنزيمات التي تكسر الفيبرين والفيبرينوجين (fibrin(ogen) (olytic activity) ومن ثم تخفض من لزوجة الدم. تم عزل مركب الماجنيسين (magnvesin) وهو أحد المركبات السامة من الدبابير من نوع *Vespa magnifica* وهذا المركب له نشاط مشابه لإنزيم السيرين بروتياز (serine protease) الذي يمنع جلطات الدم.

جذبت البيبتيدات المضادة للميكروبات انتباه العلماء نظراً لأنها تعتبر مجموعة جديدة من المضادات الحيوية و خاصة للميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية، على سبيل المثال مركب الميليتين (Melittin) له خصائص علاجية متعددة تتضمن التأثير المضاد للبكتيريا والفطريات. وجد أن مركب البوميلتين (Bombolitin) المستخلص من سم أحد أنواع النحل البري له خصائص مضادة لمدي واسع من البكتيريا موجبة وسالبة الجرام وأيضا للعديد من الفطريات و هناك العديد من مستخلصات سموم النحل و الدبابير ثبت أن لها تأثيراً مشابهاً للمضادات الحيوية.

أظهر سم النحل حماية للخلايا العصبية حيث يعمل ضد موت الخلايا العصبية الميكانيكية (neuron cell death) كما أنه يثبط أمراض التهاب الأعصاب. وقد ثبت ذلك في التجارب التي أجريت على الفئران. وعلى سبيل المثال ثبت أن مركب الميليتين (Melittin) المستخلص من سم النحل له تأثيرات على إفراز إنزيم الفوسفوليبياز ٢ حيث يثبط نشاط هذا الإنزيم. تأتي أهمية ذلك من أن هذا الإنزيم يخرج أحد الأحماض التي تتحول إلى مركبات البرمستاجلاندين (prostaglandins) كما ثبت أيضا أن الميليتين يقلل من معدلات الموت الناتجة عن التهاب الكبد. و يعطي جدول (١) ملخصا لتطبيقات التقنية الحيوية و التطبيقات العلاجية لسموم النحل و الدبابير.

جدول (١)

ملخص لتطبيقات التقنية الحيوية و التطبيقات العلاجية لسموم النحل و الدبابير

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المراجع
<i>Vespa basalis</i>	Mastoparan B	Anti-hypertensive agent عامل مضاد لارتفاع ضغط الدم	Ho et al. (1994)
<i>Bombus hypocrita</i>	Bs-VSP	Prothrombin activator, thrombin-like منشط البروثرومين	Qiu et al. (2012)
<i>Vespa orientalis</i>	Protease I	Anticoagulant agent مضاد للتجلط	Haim et al. (1999)
<i>Vespa magnifica</i>	Magnifin	Inductor platelet aggregation agent حاث لتجميع الصفائح الدموية	Yang et al. (2008)
<i>Vespa magnifica</i>	Magnvesin	Anticoagulant agent مضاد للتجلط	Han et al. (2008)
<i>Apis mellifera</i>	Melittin	Anti-bacterial agent مضاد للبكتيريا	Govorun (2002)

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المرجع
<i>Bombus ignites</i>	Bi-Bombolitin	Anti-bacterial and antifungal agent مضاد للبكتيريا والفطريات	Choo et al. (2010)
<i>Osmia rufa</i>	Osmin	Anti-bacterial and antifungal agent مضاد للبكتيريا والفطريات	Stöcklin et al. (2010)
<i>Vespa bicolor</i>	MP-VB1	Anti-bacterial and antifungal agent مضاد للبكتيريا والفطريات	Chen et al. (2008)
<i>Vespa bicolor</i>	VESP-VB1	Anti-bacterial and antifungal agent مضاد للبكتيريا والفطريات	Chen et al. (2008)
<i>Apis mellifera</i>	Melittin	Anti-inflammatory agent مضاد للالتهابات	Park et al. (2012)
<i>Apis mellifera</i>	MCDP	Anti-inflammatory agent مضاد للالتهابات	aux (1969)
<i>Lasioglossum laticeps</i>	Lasioglossins	Anticancer agent مضاد للسرطان	Cerovsky et al. (2009)
<i>Wasp venom</i>	Mastoparan	Stimulator of insulin secretion agent محفز لإفراز الإنسولين	Straub et al. (1998)

□

ثالثا: العقارب Scorpions

العقارب من مفصليات الأرجل المفترسة، و يوجد حوالي ١٧٥٠ نوعاً من العقارب تنتشر في جميع القارات باستثناء قارة انтарكتكا (شكل ٢١). ولدغة العقرب للإنسان لا تؤدي إلى الوفاة في أغلب الأحيان حيث إن عدد الأنواع التي يمكن لسمومها قتل إنسان بالغ وبصحة جيدة لا يتجاوز ٢٥ نوعاً، ويتباين حجم الجسم في الأنواع المختلفة، إذ يتراوح طول الجسم من ٩ ميلليمترات إلى ٢٠ سنتيمتر تبعاً لنوع العقرب. وترجع نشأتها التطورية إلى العهد السيلوري منذ حوالي ٤٣٠ مليون سنة نظراً لأن أقدم حفريات العقارب يرجع عمرها إلى هذه الحقبة من التاريخ الجيولوجي. وبالرغم من أن المدي المثالي الذي تفضله العقارب يقع بين درجتي ٢٠ إلى ٣٧ درجة مئوية، إلا أن العقارب استطاعت على مدى تاريخها التطوري أن تتكيف لمدي واسع من العوامل البيئية حيث تنتشر بعض الأنواع في الصحاري متحملة درجة حرارة تصل إلى ٥٠ درجة مئوية، بينما نجد أنواعاً تكيفت للبيئات شديدة البرود حيث تستطع البقاء في فصل الشتاء الذي تقل درجة حرارته عن ٢٠ درجة مئوية تحت الصفر. وتعيش الكثير من العقارب كمفترسات على اللافقاريات الصغيرة ولكن بعض أنواع العقارب الكبيرة يمكنها قتل والتهام الفئران والزواحف الصغيرة.

الغالبية من أنواع العقارب تتكاثر جنسياً حيث تلقح الذكور الإناث و تتم عملية الإخصاب والنمو الجنيني في بيض العقارب بطريقة التكاثر الجنسي و لكن هناك أنواع تتكاثر بالتواذ البكري Parthenogenesis بدون الحاجة إلى الذكور حيث ينمو الجنين داخل البيضة بدون عمليتي التلقيح والإخصاب. إناث العقارب لا تضع بيضها خارج الجسم و لكنها تحتفظ بالبيض داخل أجسامها حين إتمام نمو الجنين والفقس. فتضع الأنثى الصغار بمجرد فقس البيض بداخلها. ومتوسط عدد الصغار يبلغ حوالي ثمانية في كل دورة تكاثرية ولكن الصغار لا تستطيع العيش بمفردها بمجرد خروجها من البيض؛ ولذا تحمل الأم الصغار على ظهرها حتى يتم الانسلاخ الأول. وعموماً تحتاج العقارب إلى فترة زمنية تتراوح بين ٥ - ٧ أشهر للوصول إلى البلوغ، ومتوسط فترة حياة العقارب حوالي خمس سنوات ولكن بعض الأنواع تعيش حتى ١٥ سنة. العقارب ليلية النشاط

تختفي أثناء اليوم بين الشقوق وأسفل قطع الأخشاب وأسفل الصخور وغير ذلك من أماكن الاختباء وتسعي أثناء الليل للحصول على غذائها.

ومن الجدير بالذكر أن أهم أنواع العقارب التي لها أهمية علاجية تنتمي إلى أجناس أفريقية وآسيا والشرق الأوسط والهند. وهناك أنواع أخرى توجد في المكسيك وأمريكا ومنطقة الكاريبي.

١- سم العقارب

سموم العقارب تقسم تبعاً لتركيبها وطريقة عملها ونقاط ارتباطها في جسم الضحية. ومن بين مكونات سم العقارب يمكن تعريف الفوسفوليباز ومثبطات الإنزيمات والبروتينات السامة للأعصاب ومضادات الميكروبات، وقد أظهرت بيتيدات سم العقارب تخصصاً في طريقة عملها، على سبيل المثال تعمل البيبتيدات السامة للأعصاب على تلف الأغشية الخلوية وتثبيط نشاط الجهاز العصبي المركزي (Central nervous system) و الطرفي (Peripheral nervous system).

وسم العقرب هو خليط معقد من عدة مركبات، ويحتوي سم العقرب على سكريات عديدة *muco- polysaccharides* والعديد من الإنزيمات مثل الفوسفوليباز *phospholipase*، بالإضافة إلى مركبات صغيرة الكتلة الجزيئية مثل السيروتينين *Srotinin* والهستامين *Histmine* ومثبطات إنزيمات البروتياز *protein inhibitors* بالإضافة إلى مركبات عديدة البيبتايد. وسم العقارب يعتبر مصدراً غنياً بالبروتينات السامة للأعصاب *neurotoxic proteins*.

تم عزل وتعريف بيتايد السيستين المضاد للميكروبات *Cystein free antimicrobial peptide* من ستة أنواع من العقارب ولها أهمية في تخليق مضادات حيوية جديدة، وأول بيتيد مضاد للميكروبات تم عزله من العقارب كان من جنس *Leiurus* وتلا ذلك عزل بيتيدات أخرى مضادة للبكتيريا من أجناس أخرى من العقارب، على سبيل المثال تم عزل البيبتايد المعروف بالاسكوربين *scorpine* من

العقارب من نوع *Pandinus imperator* وهو يحتوي على ٧٥ حامضًا أمينياً وله خصائص مضادة للبكتيريا والمالاريا. وهناك خمسة أنواع من البيبتيدات المضادة للالتهابات تم عزلها من العقارب من جنس *Buthus* من الصين. ويوضح جدول (٢) الأهمية العلاجية لبعض أنواع العقارب.



شكل (٢١)

عقرب من جنس *Hottentotta* وهو أحد أنواع العقارب الحمراء المعروفة في الهند

جدول (٢) : بعض المركبات الطبية المستخلصة من العقارب

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المرجع
<i>Buthus martensii</i>	BPP	Anti-hypertensive agent عامل مضاد لارتفاع ضغط الدم	Zeng et al. (2000)
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	BPP	Anti-hypertensive agent عامل مضاد لارتفاع ضغط الدم	El –Saadani et al. (2003)
<i>Tityus serrulatus</i>	BPP	Anti-hypertensive agent عامل مضاد لارتفاع ضغط الدم	Pimenta & De Lima (2005)
<i>Hadrurus aztecus</i>	Hadrurin	Anti-bacterial agent عامل مضاد للبكتيريا	Torres-Larios et al. (2000)
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	Defensin	Anti-bacterial agent عامل مضاد للبكتيريا	Cociancich et al. (1993)
<i>Opisthophthalmus carinatus</i>	Opistoporin I/II	Anti-bacterial and antifungal agent عامل مضاد للبكتيريا والفطريات	Moerman et al. (2002)

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المرجع
<i>Pandinus imperator</i>	Pandinin I/II	Antimicrobial agent عامل مضاد للميكروبات	Corzo et al. (2001)
<i>Pandinus imperator</i>	Scorpine	Anti-bacterial and antiparasitic agent عامل مضاد للبكتيريا والطفيليات	Conde et al. (2000)
<i>Parabuthus schlechteri</i>	Cationic amphipatic	Antimicrobial agent عامل مضاد للميكروبات	Elgar et al. (2006)
<i>Parabuthus schlechteri</i>	peptide	Antimicrobial agent عامل مضاد للميكروبات	Elgar et al. (2006)
<i>Tityus discrepans</i>	Bactridines	Anti-bacterial agent عامل مضاد للبكتيريا	Díaz et al. (2009)
<i>Heterometrus bengalensis</i>	Bengalin	Anticancer agent عامل مضاد للسرطان	Gupta et al. (2010)
<i>Tityus discrepans</i>	Neopladine 1 and 2	Anticancer agent عامل مضاد للسرطان	D'Suze et al. (2010)

□

رابعاً: العناكب Spiders

غالبية العناكب مفترسات على الحشرات والعناكب الأخرى (شكل ٢٢). وتستخدم العناكب العديد من الاستراتيجيات لتمكن من صيد فرائسها مثل التشبه بفرائسها وعمل الشباك اللاصقة للفرائس. والغالبية من العناكب تشعر بوجود فرائسها من خلال الإحساس باهتزاز شباكها. تفرز العناكب مواد كيميائية قوية عندما تكون مستعدة للتزاوج. أحيانا تقتل الأنثى الذكور ولا يوجد تفسير واضح لهذا السلوك العدائي، وأحيانا تتغذي الأنثى على الذكر بعد الجماع. تقدم ذكور العناكب أنفسها للإناث عن طريق سلوكيات غزل معقدة تهدف جميعها إلى تجنب افتراس الأنثى للذكر.

والعناكب تتكاثر جنسيا و التلقيح داخلي - غير مباشر - حيث لا يتم إدخال الحيوان المنوي مباشرة إلى جسم الأنثى بواسطة أعضاء الذكر التناسلية ولكن تقوم الذكور بإفراز شباك مني يتم انزال سائل المنى بها، ويحمل الذكر هذه الشباك على أحد زوائد الرأس pedipalpes إلى أن يلتقي بأنثى من نفس النوع ويتأكد أنها ترغب في التزاوج، و تتباين طقوس الغزل بين لمس شباك الأنثى أو جسم الأنثى أو الرقص. وكما ذكرنا فالهدف هو تجنب افتراس الأنثى للذكر إلا أن افتراس الذكر يحدث في العديد من الحالات. وعند نجاح عملية الغزل يدخل الذكر السائل المنوي المحمول على أحد زوائد الرأس إلى فتحة الأنثى التناسلية.



شكل (٢٢)
بعض أنواع العناكب

تضع الأنثى حوالي ٣٠٠٠ بيضة في حافظة بيض أو أكثر تفرزها الأنثى من خيوطها. وتموت الأنثى بعد وضع البيض في بعض أنواع العناكب ولكن رعاية الام للبيض ظاهرة معروفة في أنواع أخرى حيث تحمل الأنثى حافظة البيض على جسمها حتى الفقس وأحيانا تقوم الأم بحماية الصغار وحملهم على ظهرها بعد الفقس وهم بداخل حافظة البيض (شكل ٢٣). و يتراوح عمر غالبية العناكب بين عام إلى عامين ولكن متوسط العمر يتجاوز العشرين عاما في بعض الأنواع.



شكل (٢٣)

أنثى العنكبوت الذئب تحمل صغارها داخل أكياس البيض

١- سم العناكب

سموم العناكب عبارة عن خليط معقد من المركبات النشطة بيولوجيا والمختلفة في طبائعها الكيميائية حيث تحتوي على الأملاح غير العضوية والبيبتيدات والبروتينات. سموم العناكب عالية التخصص حيث إن سم أحد أنواع العناكب يمكن أن يقتل نوعاً معيناً من الحيوانات بينما لا يكون له أي تأثير سام على نوع آخر. والأهمية العلاجية لسموم بعض العناكب معطاة في جدول (٣).

جدول (٣) : بعض المركبات الطبية المستخلصة من العناكب

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المرجع
<i>Grammostola spatulata</i>	GsMtx-4	suppresses atrial fibrillation in rabbits يمنع الرجفان الأذيني في الأرانب	Bode et al. (2001)
<i>Loxosceles</i>	Phospholipase-D	Platelet aggregation inducer حاث لتجميع الصفائح الدموية	Futrell (1992)
<i>Lycosa carolinensis</i>	Lycotoxins I/II	Antimicrobial agent مضاد للميكروبات	Yan& Adams (1998)
<i>Loxosceles laeta</i>	SMase D	Pro-inflammatory agent مضاد للالتهابات	Van Meeteren (et al. (2004
<i>Loxosceles reclusa</i>	Phospholipase D	Pro-inflammatory agent مضاد للالتهابات	Van Meeteren et al. (2004)
<i>Psalmopoeus cambridgei</i>	Psalmotoxin 1	Antinociceptive and anti-inflammatory agent مضاد استقبال الألم والالتهابات	Mazzuca et al. (2007)
<i>Loxosceles laeta</i>	SMase D	Antiserum مصل	De Almeida et al. (2008)

Scientific name الاسم العلمي	Toxin السم المستخلص	Applications التطبيقات	Reference المرجع
<i>Loxosceles reclusa</i>	SMase D	Antiserum مصل	De Almeida et al. (2008)
<i>Acanthoscurria gomesiana</i>	Gomesin	Cytotoxic and anticancer agent سم خلوي مضاد للسرطان	Rodrigues et al. (2008)
<i>Psalmopoeus cambridgei</i>	Psalmotoxin 1	Anticancer agent مضاد للسرطان	Bubien et al. (2004)

حظيت العديد من سموم العناكب بالدراسة كمركبات بيولوجية نشطة، مع إمكانية عالية لاستخدامها بتطبيق وسائل التقنية الحيوية (Senff-Ribeiro et al. 2008). تم التعديل الوراثي لنبات التبغ (الطباق أو الدخان) لإنتاج نبات مهندس وراثيا (Transgenic) باحتوائه على جين ينتج سموم نوع من العناكب الأسترالية هو *Hadronyche versuta* وقد نجح التعبير الجيني في النبات حيث تم القضاء على نوعين من الآفات هما *Helicoverpa armigera* و *Spodoptera littoralis* ، إذ بلغت نسبة الموت في هاتين الآفتين ١٠٠٪ خلال ٤٨ ساعة فقط. ولكن يبقى السؤال إلى أي مدى سوف تتأثر الكائنات غير المستهدفة (من الحياة البرية والبشر) من التعامل مع هذا النبات كجزء من الشبكة الغذائية؟ وخاصة أن هذا النوع من النباتات يستخدمه البشر في صناعة التبغ فيصل إلى أجسامهم بطريقة مباشرة.

تم تعريف ثلاثة أنواع من المركبات النشطة بيولوجيا وهي LiTx1, 2, 3 من سم العناكب من نوع *Loxosceles intermedia* ، وهذه المركبات الثلاثة تحتوي على ببتيدات نشطة كميديات حشرية ضد آفة *Spodoptera littoralis* . تم عزل وتنقية واستخلاص أحد المبيدات الحشرية البيبتيدية أطلق عليه اسم Tx4(6-1) من سم العناكب من نوع *Phoneutria nigriventer* وهذا السم مكون من ٤٨ حامضًا أمينيًا،

وقد أوضحت تجارب (Figueiredo et al. 1995) أن هذا المركب ليس له تأثير علي فئران التجارب وله تأثير انتقائي قاتل كمبيد حشري، ولكن تبقي تلك النتائج الخاصة بعدم تأثير هذا السم على الكائنات غير المستهدفة ومن بينها الإنسان بدون تأكيد وتحتاج المزيد من الدراسات حتى اليوم. ويوضح الجدول رقم (٣) المركبات المستخلصة من سموم العناكب ويمكن استخدامها كمبيدات حشرية.

ومن أكثر البروتينات السامة في سموم العناكب والتي تم تعريف الجينات المنتجة لها مجموعة "سماس د" (SMase D)، حيث توجد كمركب من مركبات سم العناكب من جنس *Loxosceles* و *Sicarius* وقد تمت مقارنة "سماس د" المستخلص مباشرة من سم العناكب بنظيره المنتج بتقنية ال دي إن إيه معاد الاتحاد ووجد أن كلا المركبين له نشاط إنزيمي وفعالية كمبيد حشري.

وهناك نوعان من البيبتيدات السامة هما ليكتوتوكسين ١ وليكتوتوكسين ٢ lycotoxins I and II تم استخلاصهما من سموم أحد أنواع العناكب المعروف "بالعنكبوت الذئب" wolf spider و ثبت أن لهما آثارًا مضادة للميكروبات ، و تقوم هذه المركبات بوظيفة مزدوجة في بيولوجيا العنكبوت الذئب حيث يتم حقن الفريسة بها للقضاء عليها، وهي في نفس الوقت تحمي العنكبوت من العدوي (راجع جدول ٣).

الفصل الثالث
الإفرازات الدفاعية للمفصليات
وأهميتها الطبية

الفصل الثالث

الإفرازات الدفاعية للمفصليات وأهميتها الطبية

أولاً: الخنافس الفقاعية Blister Beetles

١- دورة حياة الخنافس الفقاعية

الخنافس الفقاعية تنتمي إلى عائلة الميلويدي Meloidae من طائفة سداسية الأرجل (الحشرات) التي تضم ٢٥٠٠ نوع تنتشر في كافة أنحاء العالم. والحشرة الكاملة نباتية تتغذي على أوراق وثمار النبات حيث إن الغالبية من الحشرات البالغة (شكل ٢٤) تقتات على الأجزاء المزهرة من النباتات والقليل منها يقتات على الأوراق.

القليل من الحشرات اليافعة ليلية النشاط والغالبية نهارية وبعض الأنواع ليس لها توقيت محدد في النشاط. اليرقات نادراً ما يمكن رؤيتها ولكن تشير غالبية المراجع إلى أنها مفترسات متخصصة على النحل البري حيث تقتحم مستعمرات النحل البري وتتغذي على اليرقات.

أما عن دورة الحياة، فالأنثى تضع البيض في كُتل في أماكن مخفية مثل أسفل الحجارة أو على النباتات التي تتغذي عليها الحشرات الكاملة. يفقس البيض إلى اليرقة التي تنسلخ خمس انسلاخات لتصل إلى الطور العذري ثم الحشرة الكاملة. للخنافس الفقاعية دورة حياة غير عادية، حيث تغلب على الشتاء ببقائهم في الطور السادس اليرقي. وفي الربيع، تنسلخ اليرقة إلى الطور العذري. ونبدأ في ملاحظة وجود الحشرة اليافعة بدءاً من يونيو وحتى دخول شهر سبتمبر. في غضون فصل الصيف تتزاوج الحشرات اليافعة وتضع كل أنثى بيضها بعد أسبوعين أو ثلاث من التزاوج.

٢- إفرازات الخنافس الفقاعية

وسميت الخنافس بالفقاعية Blister beetles نظراً لما تسببه إفرازاتها من فقاعات جلدية على البشر حال ملامستها للجلد (شكل ٢٥). وهذا الإفراز هو دم

الحشرة Haemolyph الذي يسيل نتيجة نرف لا إرادي كفعل انعكاسي Reflexive bleeding عندما يتم الضغط على الحشرة أو ملامستها أو حكها، وغالبا ما تحدث الفقاقيع على الرقبة والأذرع والمناطق المكشوفة من الجسم نتيجة التعرض للامسة الخنافس للجلد أثناء الليل.



شكل (٢٤)

الحشرة البالغة للخنافس الفقاعية



شكل (٢٥)

ناتج ملامسة إفرازات الخنافس الفقاعية على الجلد

أ- الكنثاردين *Cantharidin*

العامل المسبب للفقاقيع هو الكنثاردين وهو عبارة عن مركب ترييني عديم الرائحة وهذا المركب يوجد ضمن مسحوق الخنافس الجافة من أنواع محددة مثل *Mylabris phalerata*; *M. cichorii*; *Lytta vesicatoria* وقد استخدم بكثافة في العلاج البشري والبيطري. المسحوق المجفف من أجساد هذه الخنافس يستعمل في الطب الشعبي في الصين وفيتنام حيث يستخدم في علاج سرطان المريء وسرطان الكبد وبعض من الأمراض الجلدية. وبالرغم من أن الكنثاردين له تاريخ طويل في الطب الشعبي في أفريقيا وأوروبا كمحفز جنسي *aphrodisiac*، فمن المحتمل أن يكون له آثار سامة نتيجة البلع

قد تصل إلى حد الوفاة (Moed et al. 2001). ومن جهة أخرى فقد وجد أن الكنتاردين يوقف تطور مرض سرطان الدم (اللوكيميا) في تجارب زراعة الأنسجة (Rauh In vitro et al. 2007)، فعلي عكس العلاجات الكيميائية الأخرى وجد أن الكنتاردين يعمل على الخلايا الجذعية مباشرة. وجد أن العديد من مشتقات الكنتاردين تؤخر نمو بعض السرطانات مثل سرطان البروستاتا والقولون والفم والمثانة في تجارب زراعة الأنسجة (Efferth et al. 2005).

أحد المركبات التناظرية للكنتاردين analog والمعروف باسم نورك كنتاردين Norcantharidin يخفض من إنتاج الجزيئات التي تحفز تلاصق الخلايا السرطانية ويعتقد أنه يثبط إنزيم البروتين فوسفاتاز Protein phosphatase، ويزيد من ضغط الأكسدة في الخلايا السرطانية بالإضافة إلى تأثيرات أخرى مضادة للسرطان مثل تنشيط جينات الباكس Bax genes التي تحفز موت الخلايا السرطانية المبرمج apoptosis. والاستعمال الظاهري للكنتاردين بتركيز ٧,٠٪ له آثار علاجية في شفاء الثآليل والتهاب الملتحمة المليسائي (Moed et al. 2001) molluscum وتجدد الإشارة إلى أن هذا الاستخدام له آثار جانبية بسيطة تتمثل في الفقاقيع الجلدية التي تختفي في خلال أسبوع.

ثانياً: النمل Ants

ينتمي النمل إلى رتبة الحشرات غشائية الأجنحة Hymenoptera التي تضم النمل والنحل والدبابير. يوجد حوالي ١٣٠٠٠ نوع من النمل تنتشر في كافة أنحاء العالم وغالبية الأنواع اجتماعية. النمل من الحشرات التي تعيش في مستعمرات وعادة ما يوجد في المستعمرة أربع فئات هي الملكة والذكور والشغالات والجنود، ولكل فئة خصائص مورفولوجية وسلوكية تؤهلها لأداء وظيفة معينة، فالملكة و الذكور وظيفتهما التكاثر فقط أما الشغالات فتقوم بكافة أعمال المستعمرة مثل إطعام الصغار والسعي بحثاً عن الغذاء وجمع وتخزين الغذاء في المستعمرة، أما الجنود فوظيفتها حماية المستعمرة التي يتراوح تعداد أفرادها من العشرات إلى عشرات الملايين تبعاً لنوع النمل وبيئته وعمر المستعمرة. و يعتبر النمل من أكثر الآفات الحشرية انتشاراً في المنازل حيث يوجد حوالي ٢٥ نوعاً يمكن أن تعيش في مساكن البشر وهناك العديد من أنواع النمل لها أداة لسع (زبان) و تلك الأنواع

تفرز سمومًا. ومن بين الأنواع المعروفة نمل النار (شكل ٢٦) الذي تنتشر بعض أنواعه في أمريكا الجنوبية والولايات المتحدة وأستراليا. وتجدد الإشارة إلى أن الغدد السامة توجد أيضا في أنواع النمل التي ليس لها أداة لسع. والسم يستخدم كأداة للدفاع حيث يتم إفرازه على جسم المفترس الذي يهاجم النمل لإبعاده كما في حالة النمل من نوع *Crematogaster* or *Monomorium*، كما يستخدم النمل إفراز الغدة السامة كأداة للتواصل بين أفراد المستعمرة حيث يتم إفرازه كتحذير من الخطر وربما يقوم بوظيفة الفيرومونات لتعارف أفراد المستعمرة.



شكل (٢٦)

مستعمرة أحد أنواع نمل النار: الأكبر حجما هي الملكة والأفراد الصغيرة هي الشغالات بأحجامها المختلفة واليرقات والعزاري تظهر باللون الأبيض

يعتبر نمل النار الأحمر Red fire ant أحد أنواع نمل النار المعروفة في البلاد سالفة الذكر، وفئة الجنود لا توجد في نمل النار ولكن فئة الشغالات متباينة الشكل إذ يتراوح طول الجسم بين ٦, ٢ مم إلى ٦ مم وتوجد أداة اللسع في نهاية البطن ويبني نمل النار أعشاشه في التربة، وإذا تم إقلاقه تقوم الشغالات بمهاجمة ولسع المعتدي بسرعة وشراسة وتظهر آثار اللسع في اليوم التالي (شكل ٢٧).



شكل (٢٧)

آثار لسع نمل النار من نوع *SOLENOPSIS INVICTA*

أما عن دورة حياة النمل، فتعيش الشغالات صغيرة الجسم من ٣٠ - ٦٠ يومًا والشغالات متوسطة الحجم تتراوح فترة حياتها بين ٦٠ - ٩٠ يومًا وتعيش الشغالات

الكبير لفترة قد تصل إلى ١٨٠ يوم. ويتراوح عمر الملكة بين عامين إلى ستة أعوام، أما عن زمن دورة الحياة الكاملة من البيضة إلى الحشرة الكاملة فتستغرق من ٢٢ - ٣٨ يوم.

١- الدراسات الجينية لتركيب سم النمل

تضافرت جهود العلماء لتوضيح التركيب الجيني للحشرات، وتم تحديد أول تتابع جيني للحشرات في ذبابة الفاكهة *fruit fly Drosophila melanogaster* في عام ٢٠٠٠ وتلي ذلك ظهور أبحاث متعددة تهدف إلى تحديد التتابع الجيني في العديد من أنواع الحشرات الأخرى. وفي ما يختص بمجال سموم الحشرات فقد لاقت الحشرات من رتبة غشائية الأجنحة (التي تضم النمل والنحل والدبابير) اهتماما خاصا من العلماء. وطبقا إلى *Torres et al (2013)* تم تحديد التتابع الجيني لعشرة أنواع على الأقل من النمل. وطبقا للمؤلف السابق أمكن تحديد التتابع الجيني لأنواع النمل الآتية:

- نمل النار من نوع *Solenopsis invicta* وهو متواجد في لأمرিকা الجنوبية والولايات المتحدة والصين وتايوان وأستراليا.
- النمل الأرجنتيني من نوع *Linepithema humile*.
- النمل قاطع الأوراق من نوع *Acromyrmex echinator*.
- النمل قاطع الأوراق من نوع *Atta cephalote* وهو مستوطن لأمرিকা الجنوبية.
- النمل الحاصد الأحمر الأمريكي من نوع *Pogonomyrmex barbatus* و هو منتشر في شمال وجنوب أمريكا.
- نمل فلوريدا من نوع *Camponotus floridanus*.
- النمل من نوع *Harpegnatos saltator* وهو معروف في الهند وسيريلانكا وجنوب شرق آسيا.

وقد أمدنا تعريف الجينوم لتلك الأنواع بالمئات من المعلومات عن نيوكليوتيدات جديدة لم تكن معروفة من قبل. وبعيدا عن تحليل المحتوي الجيني، فإن بناء مكتبات الحامض النووي الديوكسيريبوزي cDNA libraries من الغدد المنتجة لسموم النمل

يعتبر خطوة مهمة في في تحليل تركيب سموم النمل واكتشاف جزيئات جديدة ذات خصائص بيولوجية وعلاجية لم تكن معروفة من قبل.

٢- تركيب و خصائص سم النمل

تختلف مكونات سم النمل من نوع لآخر، وعموما سم النمل عبارة عن محلول مائي بروتيني يحتوي على مركبات بروتينية تشمل الإنزيمات وبروتينات غير إنزيمية، بالإضافة إلى أحماض أمينية حرة وبعض المركبات النشطة بيولوجيا مثل الهستامين والدوبامين والاسيتايلكولين، وقد تم تعريف ٧٥ نوعاً من المركبات البروتينية متعددة الخواص في أحد أنواع جنس *Dinoponera* (Johnson et al. 2010). ولكن سم نمل النار *Solenopsis* والنمل من جنس المونوميريوم *Monomorium* فيعتبر استثناء من هذه القاعدة حيث إن سم هذين النوعين غني بمركبات الالكالويد *alkaloid-rich venoms* و نسبة صغيرة من المركبات البروتينية.

٣- الاستخدامات العلاجية و الصيدلانية لسم النمل

يعتبر استخدام سم النمل في علاج روماتيزم المفاصل من أقدم الاستخدامات العلاجية لسم النمل. وهناك العديد من الدراسات التي أجريت بهدف تحديد خصائص وفوائد سم النمل العلاجية مثل الحد من الالتهابات وتخفيف الألم وتحسين وظائف الجهاز المناعي والكبد. يحتوي السم المستخلص من النمل المنتمي لتحت عائلة *Ponerinae* على خليط معقد من البروتينات والسموم العصبية، ومن المتوقع ان تكون له خصائص صيدلانية متعددة، حيث وجد أن البيبتيدات التي تم عزلها من سم النمل من نوع *Paraponera clavata* والتي تسمى "بونيروتكسنز" *poneratoxin PoTx* تتداخل مع وظائف قنوات الصوديوم ولها تأثير فعال كمبيد حشري.

هناك العديد من الخصائص العلاجية التي تم إثباتها في البيبتيدات التي تم عزلها من سموم نوعين من النمل هما *Pachycondyla goeldii* و *Myrmecia sp* حيث إن هذه البيبتيدات لها تأثيرات مضادة للبكتيريا موجبة وسالبة الجرام، كما وجد أن سم النمل من

نوع *Pachycondila sennaarensis* له خصائص مضادة لأورام سرطان الثدي حيث يوقف نمو الخلايا السرطانية بدون التأثير على الخلايا الطبيعية.

وجد أن سم النمل الاستوائي من نوع *Pseudomyrmex triplarinus* يثبط حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* ويحفز تجمع الصفائح الدموية، ما أدى إلى افتراض أن السم يوقف عمل البروستاجلاندين *prostaglandins* وقد تم تعريف "العامل ف" *Factor F* المعروف بالأدينوسين *adenosine* من سم هذا النوع.

وجد أن مركبات الألكالويد *Venom alkaloids* المستخرجة من سم نمل النار من نوع *Solenopsis invicta* توقف نمو البكتيريا الموجبة والسالبة الجرام ما يعطي إمكانية استخدامها كمضاد حيوي واسع المدى.

ومن جهة أخرى، فقد تم عزل وتعريف مجموعة البيبتيدات المسماة بونيريسينز *ponericins* من سم النمل من نوع *Pachycondyla goeldii* حيث نجح العلماء في فصل ١٥ نوعاً من البيبتيدات تم تقسيمها إلى ثلاث عائلات من مركبات البيبتايد تبعا لطبيعة تكوينها الكيميائي وقد وجد أن مجموعة "البونيريسين ج" *Ponericsins G* تتشابه في تتابع قواعدها بنسبة ٦٠٪ مع السيركوينات *cecropins* التي لها نشاط مضاد لمدي واسع من البكتيريا. ووجد أن أحد البيبتيدات المكون لسم النمل من نوع *Myrmecia pilosula* له تأثير واسع المدي مضاد للميكروبات بما في ذلك البكتيريا موجبة وسالبة الجرام التي لها خصائص مقاومة للعقاقير المعروفة وقد سمي المركب بيلوسين ١ *Pilosulin1*.

ثالثا: يرقات الفراش وأبو دقيق *Larvae of Lepidoptera*

تنتمي يرقات الفراش وأبو دقيق إلى الحشرات من رتبة حرشفية الأجنحة التي تضم حوالي ٢٥٠٠٠٠٠ نوع من الفراشات وأبو دقيق وهي حشرات داخلية الأجنحة كاملة التطور تمر بمراحل: البيض - اليرقة - العزراء وأخيرا الحشرة الكاملة، ويختلف طول دورة الحياة والقدرة التكاثرية (عدد البيض الذي تضعه الأنثى) من نوع إلى آخر. يفقس البيض وتخرج اليرقات التي يغطي جسمها بأشواك حادة (شكل ٢٨).



شكل (٢٨)

اليرقة السامة لفراشة *Lonomia obliqua* وموطنها البرازيل

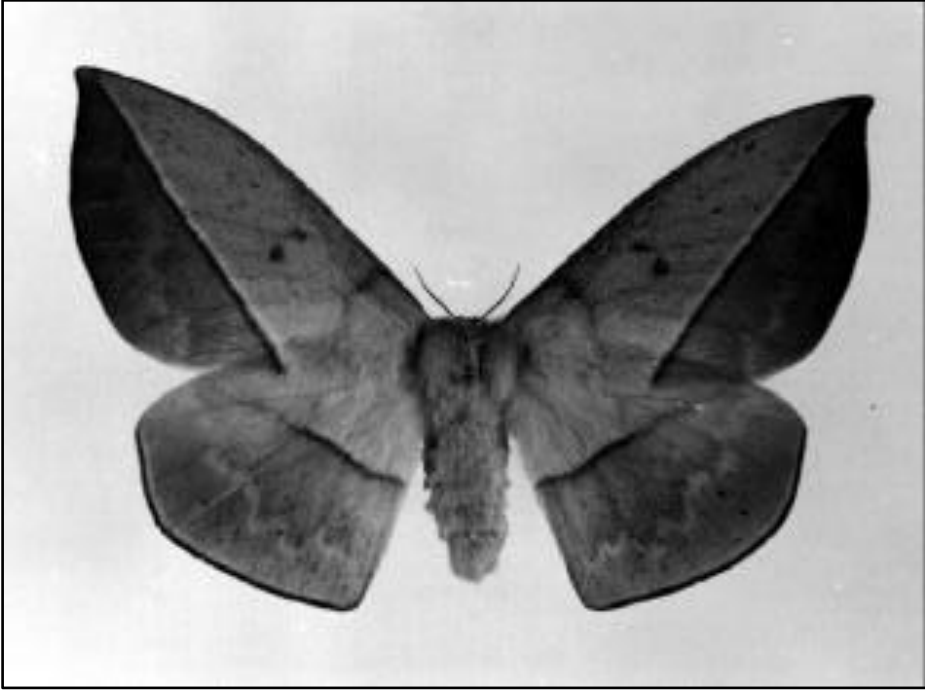
وهذه اليرقات شديدة الخطورة على الإنسان وتسمى أحيانا "اليرقة القاتلة" Killing caterpillar فبمجرد لمس الانسان لهذه اليرقة تنكسر الأشواك ويخرج السم ثم يتخلل سم اليرقة إلى الدم وتبدأ أعراض التسمم التي تبدأ باحمرار الجلد مع آلام تشبه آلام الحرق ثم تورم الجلد (شكل ٢٩) ويبي ذلك الشعور بالدوار و القيء والإرهاق، وبعد عدة ساعات ترتفع سيولة الدم وقد يحدث نزيف مكان لمس الجلد لليريقة وإذا لم يتم العلاج تحدث مضاعفات أخرى.



شكل (٢٩)

آثار انكسار أشواك يرقات الفراش السام على جسد الإنسان

فترة الطور اليرقي لهذا النوع حوالي ٩٠ يومًا تمر خلالها اليرقة بستة أطوار قبل أن تصل إلى طور العذراء الذي يستغرق ٣٠ - ١٠٠ يوم وبعد ذلك تخرج الحشرة الكاملة (شكل ٣٠) التي تعيش فقط لمدة ثمانية أيام تقريبًا حيث تقوم بالتزاوج ووضع البيض.



شكل (٣٠)

الحشرة الكاملة للفراش

١- تطبيقات التقنية الحيوية والتطبيقات العلاجية لسموم يرقات حرشفية الأجنحة

على الرغم من خطورة سم يرقات هذا النوع من الحشرات إلا أن هناك تطبيقات متعددة لسموم يرقات الفراش في أبحاث التقنية الحيوية. تعتبر يرقات الفراش من نوعي *Lonomia obliqua* و *Lonomia achelous* أكثر الأنواع التي تمت دراسة سمومها حيث إنه وفقا للمعلومات المتاحة في مكتبات الحامض النووي الديوكسيريبوزي cDNA libraries يمكن تعريف العديد من البروتينات من يرقات كلا النوعين مثل إنزيم السيستين بروتياز cysteine protease والفوسفوليبياز ٢ group III phospholipase A₂ ، بالإضافة إلى العديد من مثبطات إنزيم البروتياز مثل مثبطات إنزيم التريسين. ثبت أن مركب اللونومين ٥ Lonomin V، الذي تم عزله من سم يرقات *Lonomia achelous*

يمنع تجلط الصفائح الدموية. وقد وجد أن هذا المركب يمكن استخدامه كأداة فعالة في أبحاث التأثيرات المتبادلة والتفاعل بين الخلايا cell-cell interactions.

رابعاً: المفصليات مئوية الأرجل Centipedes

مئويات الأرجل هي مفصليات صغيرة يبلغ طول الجسم حوالي بوصة واحدة في غالبية الأنواع ويتكون جسمها من العديد من العُقل وتحمّل كل عقلة زوجاً من الأرجل (شكل ٣١) وقد تحور الزوج الأمامي من الأرجل إلى أداة لسع.

تعيش هذه المفصليات أسفل الصخور وقطع الخشب وفي التربة وأسفل بقايا النباتات مثل الأوراق المتساقطة من الأشجار. ومئويات الأرجل مفصليات مفترسة تتغذى على الحشرات والديدان والكائنات الصغيرة الأخرى ولكن بعض أنواع المفصليات - والمعروفة باسم المفصليات العملاقة - تعيش في بعض مناطق العالم مثل جنوب أمريكا ويصل طول جسمها إلى أكثر من قدم. وهذه الأنواع تتغذى على كائنات كبيرة الحجم نسبياً مثل الفئران والسحالي والضفادع والثعابين الصغيرة. وهذه الكائنات ناقصة التحول حيث يفقس البيض معطياً طوراً يرقياً صغير الحجم وتنسلخ اليرقة عدة مرات قبل أن تصل إلى النمو التام.

أوضحت الدراسات أن سموم مئويات الأرجل تحتوي على إنزيمات الاستيراز esterases و البروتيناز proteinases بالإضافة إلى الهستامين والمركبات المحفزة لإفراز الموصلات العصبية neurotransmitter releasing compounds التي وجدت في أنواع جنس Scolopendra.

وقد قامت مجموعة بحثية (Yang et al. 2013) بدراسة أظهرت احتواء سم مئويات الأرجل على مركبات أكثر فاعلية من المورفين في إيقاف الألم. فالبشر لديهم ٩ أنواع لمسارات الصوديوم ذو البوابة الفولتية Nav ، حيث أفادت التجارب التي أجريت على الفئران أن لسم مئويات الأرجل تأثيراً واضحاً على مسارات الصوديوم Nav 1.7 المسؤول عن نقل الألم. أوضحت الدراسة السابق ذكرها أن سم مئوية الأرجل الصينية ذات الرأس الأحمر أكثر انتقائية بـ ١٥٠ مرة للمسار Nav 1.7 على حساب المسارات الأخرى. والمسارات الأخرى تساهم بشكل كبير في عمل عضلة القلب والعضلات عامة

بالإضافة لأدوار أخرى مما يوضح أهمية الانتقائية في محاولة قتل الألم عن طريق مسار Nav 1.7 فقط. أوضحت الدراسة أن الفئران التي حقنت بجرعات كبيرة من ببتيد Ssm6a الموجود في السم لم يعانون أي آثار جانبية كارتفاع ضغط الدم أو زيادة معدل ضربات القلب وغيرها من المخاوف المحيطة بالعمل على جميع مسارات Nav. بل إن عند تعريض الفئران لآلام ناتجة عن حرارة كانت النتائج مشابهة لتأثير المورفين وعند تعريضهم لآلام ناتجة عن مصدر كيميائي كان التأثير أشد فاعلية من المورفين.



شكل (٣١)

أحد أنواع مثنويات الأرجل *HEMISCOLOPENDRA MARGINATA* ويلاحظ أن الزوج الأمامي من الأرجل تحول إلى أداة لسع يخرج منها السم إلى جسم الضحية

قاموس المصطلحات

أ

Apyrase	أبيراس
Amino acids	أحماض أمينية
Nucleic acids	أحماض نووية
Cellular signaling	إشارة خلوية
Alanin	ألانين
molluscum	التهاب المتحمة المليسائي
sensory fibers	ألياف عصبية حسية
motor fibers	ألياف عضلية حركية
Antistasin	أنتستاسين
Acetylcholinesterase	إنزيم الإستايلكولينستيراز
Protein phosphatase	إنزيم البروتينفسفاتيز
serine protease	إنزيم السيرين بروتيز
cysteine protease	إنزيم السيستين بروتياز
Phospholipase	إنزيم الفسفوليپاز
Tryptase inhibitor	إنزيم مثبط التربيتيز
Hyaluronidase	إنزيم هياالورونيديز
Enzymes	إنزيمات
enzyme mediating debridement	إنزيمات تنضيرية وسيطة
Medical importance	أهمية طبية

Opisthporin1	أوبستوبرون ١
Eglin c	إيجلين سي
Eglins	إيجلينز

ب

Bdellin A	بديلين أ
Bdellins	بديلينز
Prostaglandin	بروستاجلاندين
GenBank	بنك الجينات
Bombolitin	بومبيلتين
ponericins	بونيريسينز
peptides	بيبتيدات
Pilosulin1	بيلوسين ١

ت

Genome sequencing	التتابع الكودي للمحتوي الجيني
Postoperative venous thrombosis	تخثر وريدي بعد العمليات الجراحية
Myiasis	تدويد
Multiple sclerosis	تصلب عصبي متعدد
cell-cell interaction	تفاعل بين الخلايا
Vasodilator	توسيع الأوعية

ث

thrombin	ثرومين
----------	--------

Snaks

ثعابين

ج

Biosurgery

جراحة حيوية

Acute wounds

جروح حادة

Chronic wounds

جروح مزمنة

hemostatic system

جهاز التوازن البدني

Gelin

جيلين

recombinant gene

جين معاد الاتحاد

ح

Anticoagulant agent

حاث لتجميع الصفائح الدموي

carboxylic acid

حامض الكربوكسيليك

re-combinant DNA

الحامض النووي الديوكسيريبوزي معاد

الاتحاد

Biological war

حرب بيولوجية

Arachidonic acid

حمض الأراكيدونيك

synaptic vesicles

حوصلات التشابك

خ

bee bread

خبز النحل

glioma cells

خلايا الجليوما

fibroblasts

الخلايا الليفية

Meloidae

خنافس فقاعية (الميلويدي)

د

Wasps

دبابير

Dopamine	دوبامين
Ants life cycle	دورة حياة النمل
complementary DNA – cDNA	دي إن إيه المكمل
Decorsin	ديكورسين

ذ

Blowflies	ذباب أزرق
Flesh flies	ذباب لحم
Green bottle fly	الذبابة الخضراء
<i>fruit fly Drosophila melanogaster</i>	ذبابة الفاكهة

ر

Diptera	رتبة ثنائية الأجنحة
Lepidoptera	رتبة حرشفية الأجنحة
Hymenoptera	رتبة غشائية الأجنحة
Atrial fibrillation	الرجفان الأذيني

س

Sarcophagidae	ساركوفاجيدي (المستلححات)
Leukemia	سرطان الدم (اللوكيميا)
side-chain	سلسلة جانبية
Wasp's venome	سم الدبابير
Scorpion's venome	سم العقارب
Spider's venome	سم العناكب
Bee's venome	سم النحل

Cytotoxic and anticancer agent	سم خلوي ومضاد للسرطان
Animal's venomes	سموم الحيوان
animal venoms	سموم حيوانية
Alpha-like toxins	سموم شبيهة بسموم ألفا

ش

synaptic cleft	شق التشابك
----------------	------------

ض

Arterial blood pressure	ضغط دم الشرايين
-------------------------	-----------------

ط

Facultative parasites	طفيليات اختيارية
Obligate parasite	طفيليات إلزامية أو إجبارية

ع

Anti-hypertensive agent	عامل مضاد لارتفاع ضغط الدم
Anti-inflammatory agent	عامل مضاد للالتهاب
Anti-bacterial agent	عامل مضاد للبكتيريا
Anti-bacterial and antifungal agent	عامل مضاد للبكتيريا والطفيليات
Anticoagulant agent	عامل مضاد للتجلط
Anticancer agent	عامل مضاد للسرطان
Anti-microbs agent	عامل مضاد للميكروبات
Osteomyelitis	عدوي العظام المستعصية
Scorpions	عقارب
Maggot Debridement Therapy (MDT)	علاج تنضيري باليرقات

Leeches	العلق الطبي
Hirudinea	العلقيات
Hirudin	العلقين
Spiders	عناكب
غ	
Sarin	غاز السارين
Soman	غاز السومان
Venom glands	غدد سامة
Royal jelly	غذاء ملكي
ف	
Fibrin	فيبرين
fibrinogen	فيبرينوجين
ق	
Ion channels	قنوات الأيونات
ك	
Calliphoridae	كاليفوريدي (الخوتعيات)
Chlorotoxin	الكلوروتوكسين
Cantharidin	كنثاردين
chitin	الكيتين
ل	
Invertebrates	اللافقاريات
<i>Lucilia sericata</i>	لوسيليا سيريكاتا

magnvesin	ماجنفيسين
Insecticides	مبيدات حشرية
Enzyme inhibitors	مثبطات الإنزيم
functional groups	مجموعة وظيفية
Aphrodisiac	محفز جنسي
Stimulator of insulin secretion agent	محفز لإفراز الإنسولين
Lyme disease	مرض اللايم
Venous stasis ulcer disease	مرض قرحة الركود الوريدي
Organophosphates	مركبات عضوية- فوسفورية
Alkaloides	مركبات شبه قلوية
Colony	مستعمرة
Antiserum	مصل
Antinociceptive and anti-inflammatory agent	مضاد استقبال الألم والالتهابات
Anti- chymotrypsin	مضاد الكيموتربسين
Arthropoda	مفصليات الأرجل
Prothrombin activator, thrombin-like	منشط البروثرومبين
Enzyme activators	منشطات الإنزيم
Genetically engineered	مهندس وراثيا
Apoptosis	موت الخلايا المبرمج
Morphine	مورفين
Chemical neurotransmitters	موصلات عصبية كيميائية

Melittin	ميليتين
Centipedes	مئويات الأرجل
ن	
Bees	النحل
Ants	نمل
<i>Linepithema humile</i>	نمل أرجنتيني
<i>Pseudomyrmex triplarinus</i>	نمل استوائي
<i>Solenopsis invicta</i>	نمل النار
Red fire ant	نمل النار الأحمر
<i>Pogonomyrmex barbatus</i>	نمل حاصد أحمر أمريكي
<i>Camponotus floriandus</i>	نمل فلوريدا
<i>Acromyrmex echinator</i>	نمل قاطع الأوراق
<i>Monomorium</i>	نمل مونوموريم
Norcantharidin	نورك كثناردين
neopladine2	نيوبالدين ٢
neopladine1	نيوبالدين ١
nucleotides	نيوكليتيديات
هـ	
Histamine	هستامين
Hirustasin	هيروستاسين
و	
Electrical synapses	وصلات كهربائية

Immunological synapses

وصلات مناعية

ي

Larvae

يرقات

Maggots

يرقات الذباب

caterpillar

يرقة الفراش وأبي دقيق

المراجع

- Abbas Zaidi SM, Jameel SS, Zaman F, et al. (2011) A systematic overview of the medicinal importance of sanguivorous leeches. *Alternative Medicine review* 16(1): 59-65.
- Abdelgabar AM, Bhowmick BK. (2003) The return of the leech. *Int J Clin Pract* 57:103-105.
- Altincicek B, Vilcinskas A (2009) Septic injury-inducible genes in medicinal maggots of the green blow fly *Lucilia sericata*. *Insect Mol Biol* 18(1):119–125.
- Aux P. (1969) Amino acid sequence of MCD-peptide, a specific mast cell-degranulating peptide from bee venom. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur Physiologische Chemie* 350(5): 536-546.
- Baer WS. (1931) The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone & Joint Surgery*, 13 (3): 438–75.
- Bexfield A, Nigam Y, Thomas S, Ratcliffe NA (2004) Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretion/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microb Infect* 6(14):1297–1304.
- Bode F, Sachs F, Franz MR. (2001) Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation. *Nature* 409: 35-36.
- Bubien JK, Ji HL, Gillespie GY, Fuller CM, Markert JM, Mapstone TB, Benos DJ. (2004) Cation selectivity and inhibition of malignant glioma Na⁺ channels by Psalmotoxin 1. *American Journal of Physiology- Cell Physiology* 287(5): C1282-C1291.

- Castro HJ, Mendez-Lnocencio JI, Omidvar B, et al. (2005) A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Allergy Asthma Proc* 26: 470-476.
- Cerovsky V, Budesinsky M, Hovorka O, Cvacka J, Voburka Z, Slaninova J, Borovickova L, Fucik V, Bednarova L, Votruba I, Straka J. (2009) Lasioglossins: three novel antimicrobial peptides from the venom of the eusocial bee *Lasioglossum laticeps* (Hymenoptera: Halictidae). *ChemBioChem* 10(12): 2089-2099.
- Chen W, Yang X, Yang X, Zhai L, Lu Z, Liu J, Yu H. (2008) Antimicrobial peptides from the venoms of *Vespa bicolor* Fabricius. *Peptides* 29(11): 1887-1892.
- Cherniak EB. (2010) Bugs as drugs, part 1: Insects. The “new” alternative medicine for the 21st century. *AMR* 15(2): 124-135.
- Choo YM, Lee KS, Yoon HJ, Je YH, Lee SW, Sohn HD, Jin BR. (2010) Molecular cloning and antimicrobial activity of bombolitin, a component of bumblebee *Bombus ignitus* venom. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* 156(3): 168-173.
- Cociancich S, Goyffon M, Bontems F, Bulet P, Bouet F, Menez A, Hoffmann J. (1993) Purification and Characterization of a Scorpion Defensin, a 4kDa Antibacterial peptide presenting structural similarities with insect defensins and scorpion toxins. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 194(1): 17-22.
- Conde R, Zamudio FZ, Rodríguez MH, Possani LD. (2000) Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Letters* 471(2-3): 165-168.

- Corzo G, Escoubas P, Villegas E, Barnham KJ, He W, Norton RS, Nakajima T. (2001) Characterization of unique amphipathic antimicrobial peptides from venom of the scorpion *Pandinus imperator*. *Biochemical Journal* 359(1): 35-45.
- Cunha RB (2013). Peptidomic Analysis of Animal Venoms. <http://dx.doi.org/10.5772/53773>
- D'Suze G, Rosales A, Salazar V, Sevcik C. (2010) Apoptogenic peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom acting against the SKBR3 breast cancer cell line. *Toxicon* 56(8): 1497-505.
- De Almeida DM, Fernandes-Pedrosa MF, Gonçalves de ARM, Marcelino JR, Gondo-Higashi H, Junqueira de AI, Ho PL, Van Den BC, Tambourgi DV. (2008) A new anti-loxoscelic serum produced against recombinant sphingomyelinase D: Results of preclinical trials. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 79(3): 463-470.
- Díaz P, D'Suze G, Salazar V, Sevcik C, Shannon SNE, Fox JW. (2009) Antibacterial activity of six novel peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom. A fluorescent probe study of microbial membrane Na⁺ permeability changes. *Toxicon*, 54(6): 802-817.
- Efferth T, Rauh R, Kahl S, et al. (2005) Molecular modes of action of cantharidin in tumor cells. *Biochem Pharmacol* 69: 811-818.
- El -Saadani MAM, El -Sayed MF. (2003) A bradykinin potentiating peptide from Egyptian cobra venom strongly affects rat atrium contractile force and cellular calcium regulation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology* 136(4): 387-395.
- Eldor A, Orevi M, Rigbi M. (1996) The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Rev* 10:201-209.

- Elgar D, Verdonck F, Grobler A, Fourie C, Du PJ. (2006) Ion selectivity of scorpion toxin-induced pores in cardiac myocytes. *Peptides* 27(1): 55-61.
- Fernandes-Pedrosa MF, Felix-Silva J, Menezes YAS. (2013) Toxins from Venomous Animals: Gene Cloning, Protein Expression and Biotechnological Applications. <http://dx.doi.org/10.5772/5238063>
- Figueiredo, S. G., Garcia, M. E. L. P., Valentim, A. D. C., Cordeiro, M. N., Diniz, C. R., & Richardson, M. (1995). Purification and amino acid sequence of the insecticidal neurotoxin Tx4(6-1) from the venom of the 'armed' spider *Phoneutria nigriventer* (Keys). *Toxicon*, 33(1), 83-93.
- Frykberg RG. (1999) Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care* 12: 139-41.
- Futrell JM. (1992) Loxoscelism. *American Journal of the Medical Sciences*, 304(4): 261-267.
- Govorun, V. M. (2002). Induced expression of melittin, an antimicrobial peptide, inhibits infection by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* in a HeLa cell line. *International journal of antimicrobial agents* 19(2): 133-7.
- Gupta SD, Gomes A, Debnath A, Saha A. (2010) Apoptosis induction in human leukemic cells by a novel protein Bengalin, isolated from Indian black scorpion venom: Through mitochondrial pathway and inhibition of heat shock proteins. *Chem Biol Interact* .183(2): 293-303.
- Haim B, Rimon A, Ishay JS, Rimon S. (1999) Purification, characterization and anticoagulant activity of a proteolytic enzyme from *Vespa orientalis* venom. *Toxicon*, 37(5): 825-829.

- Han J, You D, Xu X, Han W, Lu Y, Lai R, Meng Q. (2008) An anticoagulant serine protease from the wasp venom of *Vespa magnifica*. *Toxicon*, 51(5),
- Ho CL, Hwang LL, Lin YL, Chen CT, Yu HM, Wang KT. (1994) Cardiovascular effects of mastoparan B and its structural requirements. *European Journal of Pharmacology* 259(3): 259-264.
- Johnson SR, Copello JA, Evans MS, Suarez AV. (2010) A biochemical characterization of the major peptides from the venom of the giant neotropical hunting ant *Dinoponera australis*. *Toxicon* 55(4): 702-10.
- Mamelak AN, Jacoby DB. (2007) Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601). *Expert Opinion on Drug Delivery* 4(2): 175-186.
- Mazzuca M, Heurteaux C, Alloui A, Diochot S, Baron A, Voilley N, Blondeau N, Escoubas P, Gelot A, Cupo A, Zimmer A, Zimmer AM, Eschalier A, Lazdunski, M. (2007) A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms. *Nature Neuroscience* 10(8): 943-945.
- Ménez A, Stocklin R, Mebs D. (2006) ‘Venomics’ or: The venomous system genome project. *Toxicon* 47(3):255-9.
- Meydenbach J, ed. (1491) *Ortus Sanitatis* (Hortus Sanitatis). Compiled chiefly from the German *Hortus Sanitatis*, *J von Cub Moguntia* 454 leaves.
- Moed L, Shwayder TA, Chang MW. (2001) Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol* 137: 1357-1360.
- Moerman L, Bosteels S, Noppe W, Willems J, Clynen E, Schoofs L, Thevissen K, Tytgat J, Van Eldere J, Van Der Walt J, Verdonck F.

- (2002) Antibacterial Toxins from Venomous Animals: Gene Cloning, Protein Expression and Biotechnological Applications. <http://dx.doi.org/10.5772/5238059>
- Park JH, Kim KH, Lee WR, Han SM, Park KK. (2012) Protective effect of melittin on inflammation and apoptosis in acute liver failure. *Apoptosis* 17(1): 61-69.
 - Pimenta AMC, De Lima ME. (2005) Small peptides, big world: Biotechnological potential in neglected bioactive peptides from arthropod venoms. *Journal of Peptide Science* 11(11): 670-676.
 - Putman R. (1983) Carrion and dung: the decomposition of animal wastes. Edward Arnold, London, United Kingdom.
 - Qiu Y, Choo YM, Yoon HJ, Jin BR. (2012) Molecular cloning and fibrin(ogen)olytic activity of a bumblebee (*Bombus hypocrita sapporoensis*) venom serine protease. *Journal of Asia-Pacific Entomology* 15(1): 79-82.
 - Rauh R, Kahl S, Boechzelt H, et al. (2007) Molecular biology of cantharidin in cancer cells. *Chin Med* 2: 8.
 - Rodrigues EG, Dobroff ASS, Cavarsan CF, Paschoalin T, Nimrichter L, Mortara RA, Santos EL, Fázio MA, Miranda A, Daffre S, Travassos LR. (2008) Effective topical treatment of subcutaneous murine B16F10-Nex2 melanoma by the antimicrobial peptide gomesin. *Neoplasia* 10(1): 61-68.
 - Scheffler RM, Mahoney CB, Fulton BD, et al. (2009) Estimates of health care professional shortages in sub-Saharan Africa by 2015. *Health Aff (Millwood)* 28: 849-862.
 - Senff-Ribeiro, A., Henrique, da., Silva, P., Chaim, O. M., Gremski, L. H., Paludo, K. S., Bertoni da. Silveira, R., Gremski, W., Mangili, O. C., & Veiga, S. S. (2008). Biotechnological applications of brown

- spider (*Loxosceles* genus) venom toxins. *Biotechnology Advances* 26(3): 210-218.
- Sherman RA, Hall MJR, Thomas S. (2000) Medicinal Maggots: An Ancient Remedy for Some Contemporary Afflictions. *Annu Rev Entomol* 45: 55-81.
 - Sherman RA, Stevens H, Ng D, Iversen E. (2007) Treating wounds in small animals with maggot debridement therapy: A survey of practitioners. *Veter J* 173: 138-143.
 - Sherman RA. (2002) Maggot therapy for foot and leg wounds. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 1: 135-142.
 - Son DJ, Lee JW, Lee YH, et al. (2007) Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther* 115: 246-270.
 - Stöcklin R, Favreau P, Thai R, Pflugfelder J, Bulet P, Mebs D. (2010) Structural identification by mass spectrometry of a novel antimicrobial peptide from the Toxins from Venomous Animals: Gene Cloning, Protein Expression and Biotechnological Applications <http://dx.doi.org/10.5772/52380>
 - Straub SG, James RF, Dunne MJ, Sharp GW. (1998) Glucose augmentation of mastoparan-stimulated insulin secretion in rat and human pancreatic islets. *Diabetes* 47(7): 1053-1057.
 - Torres AFC, Quinet YP, Havt A, Rádis-Baptista G, Martins AMC. (2013) Molecular Pharmacology and Toxinology of Venom from Ants. *Molecular Pharmacology and Toxinology of Venom from Ants* <http://dx.doi.org/10.5772/53539211>
 - Torres-Larios A, Gurrola GB, Zamudio FZ, Possani LD. (2000) Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the

- scorpion *Hadrurus aztecus*. *European Journal of Biochemistry* 267(16): 5023-5031.
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, et al. (2001) Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 44: 401-421.
 - Van Meeteren, LA, Frederiks F, Giepmans BNG, Fernandes PMF, Billington SJ, Jost BH, Tambourgi DV, Moolenaar WH. (2004) Spider and bacterial Sphingomyelinases D target cellular lysophosphatidic acid receptors by hydrolyzing lysophosphatidylcholine. *Journal of Biological Chemistry* 279(12): 10833-10836.
 - Vilcinskas A. (2011) Insect Biotechnology chapter 4: From traditional maggot therapy to modern biosurgery. Springer, Netherlands.
 - Weil GC, Simon RJ, Sweadner WR. (1933) A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. *Am. J. Surg.*, 19:36-48.
 - Whitaker IS, Izadi D, Oliver DW, et al. (2004) *Hirudo medicinalis* and the plastic surgeon. *Br J Plast Surg* 57: 348-353.
 - Wolff H, Hansson C. (2003) Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. *Clin Exp Dermatol* 28: 134-137.
 - Yan L, Adams ME. (1998) Lycotoxins, antimicrobial peptides from venom of the wolf spider *Lycosa carolinensis*. *Journal of Biological Chemistry* 273(4): 2059-2066.
 - Yang H, Xu X, Ma D, Zhang K, Lai R. (2008). A phospholipase A1 platelet activator from the wasp venom of *Vespa magnifica* (Smith). *Toxicon* 51(2): 289-296.

- Yang S, et al. (2013). Discovery of a selective Nav1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(43): 17534-17539.
- Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, et al. (2007) Peripheral bee venom's anti-inflammatory effect involves activation of the coeruleospinal pathway and sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Res* 59: 51-59.
- Zeng XC, Li WX, Peng F, Zhu ZH. (2000) Cloning and characterization of a novel cDNA sequence encoding the precursor of a novel venom peptide (BmKbpp) related to a bradykinin-potentiating peptide from Chinese scorpion *Buthus martensii* Karsch. *IUBMB Life* 49(3): 207-210.

٢٠١٦/٧٣٤٧	رقم الإيداع
978-977-10-3218-2	I.S.B.N الترقيم الدولي