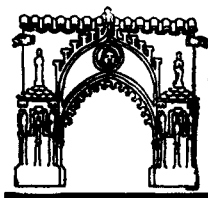


LUDWIK HIRSZFELD

WALKA ŚWIATA NIEWIDZIALNEGO Z POZAWIDZIALNYM

(ODCZYT WYGŁOSZONY NA I DOROCZNYM
ZEBRANIU PUBLICZNYM WROCŁAWSKIEGO TOWARZYSTWA
NAUKOWEGO DNIA 7 MARCA 1948 ROKU)



W R O C Ł A W 1948
NAKŁADEM WROCŁAWSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO

SKŁAD GŁÓWNY W PAŃSTWOWYM INSTYTUCIE WYDAWNICZYM

Odbitka ze Sprawozdań Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego
3, 1948, s. 3 - 18.

DRUKARNIA UNIwersYTETU I POLITECHNIKI
WROCLAW, UL. GEN. K. ŚWIERCZEWSKIEGO 19
Zam. Nr. 372 — F. 59029

WALKA ŚWIATA NIEWIDZIALNEGO Z POZAWIDZIALNYM

Na wstępie muszę wytłumaczyć te pozornie tak tajemnicze określenia: świata niewidzialnego i pozawidzialnego. Gdy w XVII stuleciu Leeuwenhoek zbudował pierwszy prymitywny mikroskop, otworzył on okno na nowy świat, świat *niewidzialny gołym okiem*, widzialny jedynie za pomocą mikroskopu. W istocie mikroskopu leżało, że rozmiary poniżej 0,2 mikrona nie mogły być dostrzegane przy pomocy promieni, na które jest wrażliwe oko ludzkie. A zatem, poza światem niewidzialnym gołym okiem, lecz widzialnym za pomocą mikroskopu, krył się jeszcze tajemniczy *świat pozawidzialny*. Metody stworzone w ciągu ostatnich lat dwudziestu pozwoliły na uchylenie rąbka tej tajemnicy i otworzyły okno na świat pozawidzialny, niedostępny bezpośrednio dla oka ludzkiego.

Twory zamieszkujące świat niewidzialny gołym okiem, ale widzialny przy pomocy mikroskopu, grają olbrzymią rolę w przemianie materii świata. One to rozszczepiają istoty żywe na ich składniki nieżywe, one potrafią syntetyzować z prostszych składników złożone drobiny tworów żywych. W świecie niewidzialnym znajdują się bakterie, które wywołują większość chorób zakaźnych. Walka ze światem tych niewidzialnych wrogów jest podstawą naszej walki z wieloma chorobami zakaźnymi.

W czasie jednak, gdy zdawać by się mogło, że uda się rozwiązać zagadkę wszystkich chorób zakaźnych, zauważono, że liczne choroby nie miały odpowiednika przyczynowego w określonych drobnoustrojach. Czy 0,2 mikrona, stanowiące granicę rozszczepialności mikroskopu, są granicą życia? Czy w świecie, niedostępnym dla spostrzegania przez oko ludzkie, znajdują się również zarazki chorobotwórcze?

Pytania te zadali sobie w końcu XIX stulecia Iwanowski, Beijerinck (w 1897 r.), wreszcie Loeffler i Frosch (w 1898 r.). Za pomocą sączków o porach tak wąskich, że zatrzymują bakterie, oddzielili oni wszystkie twory większe od 0,2 mikrona i badali czy przesącz, który przeszedł przez pory, ma właściwości chorobotwórcze. Okazało się wówczas, że i przesącz zawiera czynniki zdolne do wywoływania chorób, zdolne do rozmnażania się w zakażonym ustroju zwierzęcym lub roślinnym, że — jednym słowem — owe czynniki mają znamiona życia. Twory te nazwano *zarazkami przesączalnymi* lub *virusami*, czyli jadami. Choroby, które dziesiątkowały ludzkość jak ospa, które były tak groźne jak wścieklizna lub paraliż dziecięcy, schorzenia roślin takie, jak choroba mozaikowa tytoniu i wiele innych, są wywoływane właśnie przez zarazki przesączalne. Zarazki te są na ogół dostosowane do komórki zwierzęcej lub roślinnej tak dalece, że poza nią nie potrafią żyć; są one przeto pasożytami zupełnymi.

Tak więc rozróżniamy makroorganizmy — widzialne gołym okiem, mikroorganizmy — niewidzialne, lecz uchwytnie za pomocą zwykłego mikroskopu, i zarazki przesączalne czyli wirusy — stanowiące świat pozawidzialny.

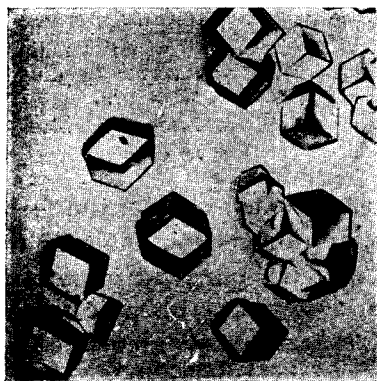
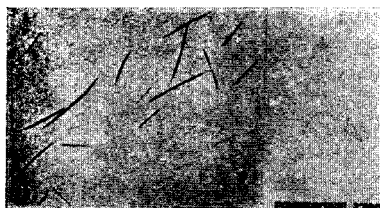
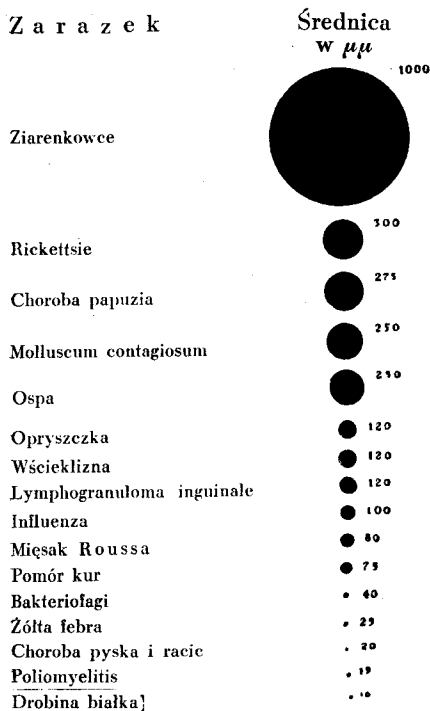
Czym są wirusy? Czy mają kształt, czy też — jak sądzą niektórzy uczeni — posiadają jedynie cechy żywego płynu?

W jaki sposób stwierdzić wielkość zarazków przesączalnych, których nie można widzieć przy pomocy mikroskopu?

Zadanie to zostało rozstrzygnięte w latach trzydziestych naszego stulecia. Zastosowano wirówki o 100 000 obrotów na minutę. Pod wpływem potężnych sił odśrodkowych udało się odwirować zarazki przesączalne. Im mniejszy jest zarazek, tym większa jest jego powierzchnia w stosunku do jego objętości, tym trudniej daje się on odwirować. Mierząc szybkość, z jaką zarazek daje się odwirować, można było określić jego wielkość. Inna metoda polegała na sączeniu przez filtry o porach różnej wielkości.

Obie te metody uzupełniały się wzajemnie i umożliwiły stwierdzenie wymiarów zarazków pozawidzialnych. Mimo, że niedostępne dla wzroku, zarazki przesączalne stały się wymierne. W świecie pozawidzialnym stwierdzono wszelkie przejścia od wirusów, nie o wiele mniejszych od bakteryj, jakie w postaci zabarwionej dostrzegamy nawet przez zwykły mikroskop, aż do postaci tak drobnych, że nie różnią się wielkością od drobiny hemoglobiny lub fibroglobuliny.

Świat pozawidzialny jest zaludniony przez twory o najróżnorodniejszych wymiarach (p. rys. 1).



Rys. 1. Wielkość zarazków przesączalnych w milimikronach (wg Topley'a). Niektóre zarazki, jak np. virus choroby papuziej lub ospy, znajdują się na granicy widzialności optycznej, inne zaś, m.in. bakteriofagi, są niewidzialne nawet przez mikroskop optyczny i leżą już na pograniczu wielkości drobin białka.

Rys. 2. Kryształy białek wirusowych (wg Stanley'a).

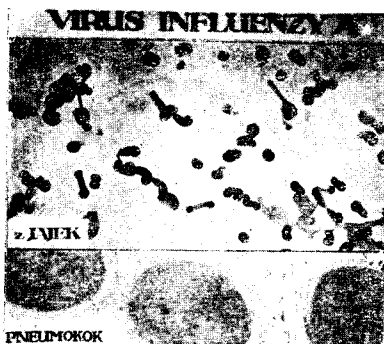
U góry zarazek choroby mozaikowej tytoniu; u dołu zarazek choroby „Bushy stunt”.

Zdjęcia w mikroskopie elektronowym.

Dyskusja, dotycząca początków życia, zapoczątkowana przez Spalanzani'ego, rozstrzygnięta pozornie przez Pasteura, odżyła na nowo już nie na pograniczu świata niewidzialnego o wymiarach powyżej 0,2 mikrona, lecz przeniosła się na inne pogranicze, na to, w którym twory pozawidzialne zbliżają się swoimi wymiarami do drobin materii martwej. Stanley'owi udało się otrzymać kryształy wysokodrobinowego białka, mającego wszelkie cechy zarazka przesączalnego (p. rys. 2).

Nie jest jednak zadaniem tego odczytu omawianie zagadnienia zaczątków życia z punktu widzenia danych o wirusach.

Dalszy postęp umożliwiło odkrycie mikroskopu elektrono-



Rys. 3. Virus influenzy (według Taylora i współpr.) w porównaniu z bakterią zapalenia płuc (według Mudda i współpr.). Zdjęcia w mikroskopie elektronowym.

wego przez Ruskę (w 1938 r.). Jeśli odkrywca mikroskopu — Leeuwenhoek — otworzył nam okno na świat niewidzialny, to Ruska uczynił to dla świata pozawidzialnego. Zasada mikroskopu elektronnego jest prosta: zamiast odchyłania promieni przez soczewkę szklaną, potężne elektromagnesy odchylają strumienie elektronów. Powiększenie może dochodzić nie do 2000 razy, jak w mikroskopie zwykłym, lecz do kilkuset tysięcy razy.

Mikroskop elektronnny uwiadcza nie tylko różnice wielkości, lecz i kształty wirusów (p. rys. 3). Mogą one być najróżniejsze: okrągłe,

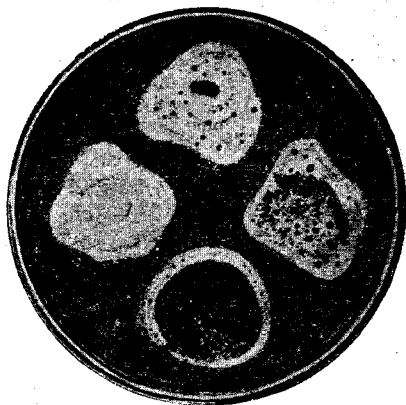
kanciaste, podługne — jednym słowem, bogactwo form natury, które nas tak uderza w świecie widzialnym, istnieje również w świecie pozawidzialnym.

Przejdźmy obecnie do konfliktu między bakteriami a tworamii przesączalnymi. Pierwsze stwierdzenie tego konfliktu nastąpiło w czasie Wielkiej Wojny. Badacz angielski Twort zauważył (w 1917 r.) małe nadżerki na hodowlach bakteryjnych. Nadżerki te dały się przenieść na hodowlę świeżą, co wskazywało z wielkim prawdopodobieństwem, że wywołały je twory żywe. Największa jednak zasługa w wyświeetleniu tego zjawiska przypada badaczowi francuskiemu d'Hérelle'owi. Jego pierwsze doświadczenie (w 1918 r.) było proste: w przesączach kału osobników chorych na czerwonkę stwierdził on czynnik, który rozpuszczał bakterie czerwone, albo raczej nie dopuszczał do wzrostu ich hodowli. Posiane hodowle płynne pozostawały przezroczyste. Hodowle agarowe wykazywały puste miejsca, nazwane przez autora *tâches vierges* (plamami dziewiczymi), co Szymanowski spolszczył, nazywając je *lysinkami* (p. rys. 4). Czynnik ten, rozpuszczający bakterie, był od samego początku ujmowany przez odkrywcę jako zawierający żywe twory, nazwane przez niego *bakteriofagami*. Zauważono, że bakteriofagi rozmnażają się w czasie rozpuszczania

bakterii. Bakterie martwe lub stare nie zostają rozpuszczone. W początkowym okresie rozwoju, gdy bakterie znajdują się w tzw. logarytmicznej fazie wzrostu, wiążą one bakteriofagi i pod ich wpływem powstaje jak gdyby wewnątrzkomórkowa eksplozja: bakterie rozpadają się na cząsteczki tak drobne, że przechodzą one przez sączki. W przesączu rozpuszczonych bakterii stwierdzamy zatem: ułamki bakterii i ów rozpuszczający je tajemniczy czynnik, wywołujący chorobę i śmierć młodych postaci bakteryjnych: bakteriofag.

Cóż to są bakteriofagi? D'Hérelle stworzył wspaniały obraz walki między bakteriofagiem a bakterią, walki, której widowiskiem jest nawiedzony przez bakterie makroorganizm. Bakteriofagi działały w tak nieprawdopodobnie małej ilości, niszczyły bakterie tak doszczętnie, siła ich tak przewyższała możliwości odpornościowe makroorganizmu, że twory te według d'Hérelle'a musiały grać rolę w rozgrywce między światem widzialnym a niewidzialnym. I rzeczywiście, spostrzeżenia d'Hérelle'a wskazywały na to, że przebieg choroby zależy od współobecności bakteriofaga, że on decyduje o tym, czy woda zakażona zarazkiem cholery wywoła groźną epidemię, czy samowygasające schorzenie. Wizja walki między żywymi tworem niewidzialnymi a pozawidzialnymi jest zasługą d'Hérelle'a. Ale właśnie potęgą tej wizji i jej piękno budziły zastrzeżenia. Na czym opierał się d'Hérelle twierdząc, że bakteriofag jest tworem żywym?

W latach dwudziestych wysuwano dwa dowody. Pierwszy — to sam fakt wzrostu w środowisku niejednorodnym. Wzrost w środowisku jednorodnym nie dowodzi życia — kryształki przecież rosną w przesyconym daną substancją płynie, wzrost natomiast w bulionie zawierającym młode bakterie był dla d'Hérelle'a dowodem istnienia życia. Drugiego dowodu dopatrywał się d'Hérelle w zjawisku dostosowywania się bakterio-



Rys. 4. Łysinki w koloniach bakterii (według d'Hérelle'a).

fagów do bakterii. Bakteriofagi, hodowane na pewnych gatunkach bakteryjnych, zmieniały swoje własności i przystosowywały się do nich tak dalece, że w końcu rozpuszczały tylko pewne gatunki drobnoustrojów. Zjawisko to było tak uderzające, że d'Hérelle wyobrażał sobie przez pewien czas istnienie jakiejś jednolitej postaci bakteriofaga, którego swoistość w stosunku do różnych gatunków bakteryjnych tłumaczy się jego wtórną adaptacją.

Nauka zajęła się przede wszystkim pierwszym zagadnieniem: czy można wytłumaczyć wzrost bakteriofaga inaczej niż faktem życia?

Wszystkie ówczesne teorie próbowały wytłumaczyć fakt wzrostu bakteriofagów, nie sięgając do fantastycznej hipotezy żywego świata pozawidzialnego. Bail wysunął hipotezę, że bakteriofagi są to ułamki ciał bakteryjnych zdolne do wszczynania procesów rozpadu, ale niezdolne do inicjowania rekonstrukcji bakterii. Bordet mówił o dziedzicznym odchyleniu metabolizmu (czyli przemiany materii) w bakteriach, Hadley dopatrywał się w bakteriofach pewnych form rozwojowych bakterii.

Może najradzykalniej próbowali usunąć z nauki obraz żyjącego świata pozawidzialnego: badacz japoński Kabashima i badacz szwajcarski Dörr. Procesy chemiczne mogą przecież ulec przyspieszeniu przez katalizatory, jeśli więc katalizatory same powstają w przebiegu danej reakcji chemicznej, to szybkość tej reakcji musi się potęgować. Procesy takie nazywamy *autokatalizą* i w ich przebiegu możemy otrzymać wzrost produktów rozpadu, który nie jest życiem, choć może na życie wyglądać. Rozpuszczanie bakterii przez bakteriofag i rozmnażanie się bakteriofaga w czasie tego rozpadu mogłoby być zatem wyrazem procesów autokatalitycznych. Podobnie, jak nie możemy uważać faktu narastania lawiny za objaw życia, tak rozmnażanie się bakteriofagów w przebiegu rozpadu młodych form może, ale nie musi znamionować życia.

Na tym poziomie stanęłaby dyskusja nad istotą bakteriofaga, gdyby nie przyszedł z pomocą wspaniały rozwój badań nad zarazkami przesączalnymi. Metody, o których wspomniałem na początku, wykazały różnorodność form i wymiarów tworów świata pozawidzialnego. Gdy jednak do pomocy stanął mikroskop elek-

tronowy, określono postacie poszczególnych virusów. Zauważono też, że zagadnienia dotyczące zarazków przesączalnych mogą mieć zastosowanie również do życia bakteriofagów.

Następujące przykłady niech zilustrują głębie tych problemów, związanych z powstaniem życia w ogóle.

Istnieją nowotwory u kur, wywołane przez zarazek przesączalny o określonej wielkości (mięsak Rousa). Możemy jednak wywołać ten nowotwór u każdej prawie kury, wstrzykując domięśniowo miazgę embrionalną i arsen. Wywołujemy w ten sposób nowotwór przeszczepialny, zawierający zarazek przesączalny.

Jak wytłumaczyć to zjawisko? Czy zarazek ten istniał w pozornie zdrowej kurze, ale w stanie równowagi z komórką — równowagi, którą naruszyliśmy przez zabieg — czy też produkty rozpadu komórki mają zdolność wywoływania dalszych procesów destrukcyjnych drogą autokatalizy?

Inny przykład: w różnych chorobach występuje opryszczka, możemy jednak zawartość jej przenieść na oko królika, wywołując charakterystyczne schorzenie oka i mózgowia. Stajemy przed tym samym zagadnieniem: czy zarazek opryszczki istniał przedtem, ale w równowadze z komórką makroorganizmu, czy też różne czynniki zmieniły metabolizm komórki na autokatalityczny?

Za pomocą wirowania różniczkowego, ultrafiltracji i mikroskopu elektronowego oznaczono wielkość zarazków przesączalnych. Gdy zastosowano te metody do bakteriofagów, okazało się, że i tutaj można stwierdzić postacie o różnych kształtach i wielkościach (p. rys. 5 na str. następnej).

Okazało się też, że bakteriofagi zachowują swój kształt i swoją wielkość, nie zmieniając się bynajmniej w czasie różnych procesów adaptacyjnych.

Próbowano już przedtem mierzyć ilość bakteriofagów. Gdy podzielać bakteriofagiem na kolonię bakteryjną, wyrosłą na podłożach starych, uzyskuje się różne stopnie rozpuszczenia — od zupełnej lizy aż do łysinek różnej wielkości. Liczba łysinek odpowiada liczbie bakteriofagów, a ich kształt i wielkość są charakterystyczne dla rozmaitych bakteriofagów.

Badania te, wykazujące morfotyczny, a nie płynny charakter bakteriofagów, zostały potwierdzone przez spostrzeżenia w mikroskopie elektronowym.



Rys. 5. Kształty bakteriofagów (według Ruski).
Zdjęcia w mikroskopie elektronowym.

Wreszcie można było odtworzyć sam proces ataku. Rys. 6 ilustruje, jak bakteriofagi zbliżają się do bakterii, jak żłobią sobie drogę i jak w pewnej chwili wywołują rozpad, przypominający wewnątrzkomórkową eksplozję.



Rys. 6. Atak bakteriofaga na bakterię (według Ruski).
Zdjęcia w mikroskopie elektronowym.

Wszystkie te badania potwierdziły pierwotną hipotezę d'Hérelle'a o żywej istocie bakteriofagów. Bliższa analiza działania bakteriofagów wskazywała również na procesy biologiczne, w których oba twory, bakterie i bakteriofagi, przejawiały nadzwyczajną zdolność wzajemnej adaptacji.

Przyjrzyjmy się procesom, jakie odbywają się w rozpuszczonej hodowli bakterii. Hodowla taka zawiera rozmnożone bakteriofagi i szczątki bakterii. Dla pewności przefiltrujmy hodowlę tak, że wszystkie twory wielkości bakterii nienaruszonej zostaną

odfiltrowane. Otóż przezroczysta hodowla po pewnym czasie mętnieje. Polega to na odrodzeniu się bakterii z ich ułamków, które widocznie posiadają własność regeneracji. Bakterie powstałe z tych ułamków są jednak niezupełnie identyczne z bakteriami wyjściowymi. Odżyły one w warunkach, gdy działał na nie bakteriofag, mogły przeto powstać tylko w postaci niewrażliwej na jego działanie. Bakterie takie mają na ogół nieco inne znamiona biochemiczne. Obserwujemy zatem powstanie nowych ras bakterii o cechach odmiennych — możemy to w pewnym stopniu porównać z mutacją makroorganizmów. Ale mutacje makroorganizmów można wywoływać także sztucznie, za pomocą promieni wnika-
jących w głąb plazmy zarodkowej, gdzie wywołują one zmiany w genach. Tu mamy jednak do czynienia z wymiarami nie o wiele większymi niż geny, z cząsteczkami zdolnymi do regeneracji, niejako z obnażonymi genami bakteryjnymi. Nic też dziwnego, że twory pozawidzialne wywołują w starciu z bakteriami rozlu-
panymi na drobne cząsteczki odmiany, które musimy uznać za nowe rasy.

Na czym polega ta zdolność przeobrażania się? Pytanie to wiąże się z zagadnieniem ogólnym: jak powstają nowe cechy, jak wytłumaczyć sobie początek nowych gatunków?

Dwie teorie walczyły tu o zwycięstwo: lamarckizm, uznający bezpośredni wpływ kształtujący otoczenia, i darwinizm, tłumaczący powstawanie gatunków selekcją cech preegzystujących, korzystnych w walce o byt. Współczesna biologia wyjaśniła w dużym stopniu tę sprzeczność. Mutacje stanowią o występowaniu nowych cech, selekcja zaś dba o to, by były one życiodajne. Jeśli zmniejszają one szanse życiowe osobnika, dane odmiany giną.

Tu, w świecie mikroorganizmów, spotykamy konflikt podobny. Istnieją w naturze rasy bakterii niewrażliwych na bakteriofagi. Także w hodowlach bakteryjnych spotykamy często kolonie wrażliwe i niewrażliwe. Być może, że pod wpływem bakteriofagów następuje selekcja jedynie ras niewrażliwych. W każdym razie nie możemy wyłączyć takiego kształtującego wpływu zarazków pozawidzialnych na cechy bakterii. Równocześnie z tym spostrzegamy wspomnianą już adaptację bakteriofagów do bakterii, adaptację, która wprowadziła bakteriofagi do metodyki bakteriologicznej: możemy przy pomocy bakteriofagów rozróżniać różne gatunki bakterii.

Aby zrozumieć zdolność bakteriofagów do adaptacji, omówimy tu na kilku przykładach zdolności przystosowawcze zarazków przesączalnych. Takimi są zarazki wywołujące ospę, żółtą febrę i wściekliznę.

Pierwsza z tych chorób należała do najstraszniejszych plag, które zaważyły na historii. Zauważono jednak (Jenner), że zarazek ospy zmniejsza w ustroju krowy swą zjadliwość dla człowieka. Osobnik zakażony zarazkiem mniej zjadliwym jest odporny na zarazek bardziej zjadliwy. Stwierdzono potem, że wstrzykując zarazek ospy lub krowianki domózgowo lub podskórną, stwarzamy odmiany zarazków bardziej dostosowanych do drogi wnikania.

Zastanówmy się nad febrą żółtą. Wywołuje ją zarazek przesączalny, mający powinowactwo do wątroby i wywołujący jej degenerację. Na tkankę mózgową zarazek ten działa w mniejszym stopniu. Ale wstrzyknięcie zarazka do mózgu osłabia powinowactwo do wątroby, potęguje natomiast jego powinowactwo do mózgu. Zmieniony w ten sposób virus, tzw. *neurotropowy*, o ile go wstrzyknąć podskórną, nie wywołuje więcej zmian degeneracyjnych w wątrobie, nie zagraża zdrowiu, natomiast uodpornia.

Podobnie tłumaczymy też powstawanie szczepionki przeciw wściekliznie z virusu ulicznego: polega ono na dostosowaniu się virusu do centralnego układu nerwowego z osłabieniem czy utratą jego powinowactwa do układu nerwowego obwodowego. Nie wiemy tylko, czy virus ospy, wścieklizny lub żółtej febry składa się z różnych odmian, powstałych kiedyś w naturze, odmian, które selekcjonujemy przez sztuczne skierowywanie zarazka do poszczególnych narządów, czy też zarazki te dopiero w starciu z komórką makroorganizmu wytwarzają nowe odmiany. Tak więc badania nad virusami mogą rzucić pewne światło również na procesy, zachodzące w przebiegu starcia między bakteriofagiem a bakterią. Na podstawie tej analogii możemy doszukiwać się w „zakażonych” bakteriach przemian i zjawisk, stwierdzonych w zakażonym makroorganizmie.

Znane jest zjawisko tzw. *zdrowego nosicielstwa*, polegające na tym, że zarazek krąży w makroorganizmie nie wywołując choroby. Warunkiem tego współżycia jest odporność wrodzona albo nabyta pod wpływem zakażenia lub uodpornienia sztucznego. Mamy wówczas do czynienia z równowagą względną między makro- i mikroorganizmem, którą możemy naruszyć. Takie jest zjawisko bezobjawowego nosicielstwa w zakażeniu makroorganizmu.

Czy podobne zjawiska dają się stwierdzić również w świecie bakterii?

Niejednokrotnie spotykamy w makroorganizmach różnice osobnicze we wrażliwości na zarazki. Otóż istnieją również szczepy bakterii niewrażliwe na bakteriofagi. Podobnie jak zwierzęta stosunkowo niewrażliwe na dane bakterie chorobotwórcze mogą być bezobjawowymi nosicielami, tak hodowle bakteryjne zawierają często bakteriofagi, którym pozornie nie podlegają. Hodowla taka może się składać z większości bakterii niewrażliwych i małej ilości wrażliwych, których rozpuszczanie przez bakteriofagi umożliwia bakteriofagom życie. Nie zauważamy tego jednak, gdyż powstałe drobne łysinki są przerośnięte przez bakterie odporne. Poddając hodowle wrażliwe działaniu przesączów z takich szczepów-nosicieli, możemy stwierdzić istnienie nosicielstwa u bakterii. Podobnie jak komórka makroorganizmu staje się odporna pod wpływem zakażenia słabym zarazkiem, tak i w bakteriach zakażonych słabym bakteriofagiem spostrzegamy zjawisko analogiczne do uodpornienia. Zjawisko to nazywamy *interferencją*.

Widzimy zatem, jak uzasadniony jest pogląd, że bakteriofagi są to „virusy bakterii”.

Najmniejsze postacie bakteriofagów obserwowane przez Ruskę są kuliste i mają wielkość 40 milimikronów; stwierdzono je w hodowlach prątków okrężnicy, duru i czerwonki. Większe bakteriofagi, mierzące około 70 milimikronów, mają często wypustkę grubości 15 milimikronów i długości dochodzącej do 200 milimikronów. W hodowlach rozpuszczonych bakterii odmienia, okrężnicy, duru i czerwonki występują jeszcze większe postacie bakteriofaga o głowicy wyraźnie dwudzielnej, przypominającej dwoinkę. Wymiary głowicy wynoszą 60 do 110 milimikronów, ogonka zaś 15 do 100 milimikronów. Istnieją wreszcie bakteriofagi pałeczkowate z biegunowo ułożonymi zagęszczeniami. Jeden i ten sam szczep faga może zawierać jednocześnie postacie kuliste, maczugowate i pałeczkowate. Różne te postacie nie są wynikiem przejścia jednego kształtu w drugi, ale świadczą o mieszanej naturze faga.

Działanie fagów na bakterię rozpoczyna się od ich wiązania przez powierzchnię bakterii. Młode fagi mogą być wiązane nawet w zimnie, liza natomiast bakterii dochodzi do skutku tylko w wyższej cieplecie. Wiązanie może się odbywać nawet wtedy, gdy bakterie uległy zabiciu. Jeżeli bakterie wiążą się z fagami, które ich nie rozpuszczają, to stają się one odporne na działanie

fagów. Zjawisko odporności, które jest podstawą współżycia komórki zwierzęcej i bakterii, spotykamy więc również przy zetknięciu się bakterii z bakteriofagiem. Fagi można zobojętnić surowicą odpornościową podobnie jak jady bakteryjne.

Wiązanie fagów z bakteriami może być uwidocznione w mikroskopie elektronowym, jak wykazują rysunki 7 i 8.



Rys. 7. Atak fagów maczugowatych na *B. dysenteriae*.



Rys. 8. Atak bakteriofagów na *B. coli*.

Zdjęcia w mikroskopie elektronowym (według Ruski).

Przypuszczalnie fagi posiadają specjalne narządy, umożliwiające im przytwierdzenie się do powierzchni bakterii. Fagi napadające na bakterie rozmnażają się w czasie lizy i ewentualnie nieco wcześniej; w każdym razie przedostają się one w większej ilości do płynu, w którym bakterie i fagi są zawieszone. Nie udało się dotychczas przy pomocy mikroskopu elektronowego stwierdzić dokładnej morfologii procesów podziałowych u fagów. Niektórzy sądzą, że podział ten jest podłużny i że procesy podziału fagów mogą się odbywać już na powierzchni, a nie w głębi ciał bakteryjnych. Tłumaczyłoby to przypadki, kiedy napotymano zjawisko rozmnażania fagów przed nastąpieniem lizy.

Badania przy pomocy mikroskopu elektronowego pozwoliły na ostateczne odrzucenie teorii rozstrząsanych przed erą tego mikroskopu. Udowodniły one, że fagi nie są wysokomolekularnymi ciałami chemicznymi, lecz istotami żyjącymi, obdarzonymi wielkością i kształtem. Dzięki temu obalono teorie, które dopatrywały się w fagach jedynie zwykłych substancji czynnych, jak fermenty lub hormony. Odrzucić też należy pogląd na fagi, jako na normalne składniki komórek bakteryjnych. Nieprawdopodobne jest, by były one stadiami rozwojowymi bakterii. Badaniom elektronowo-mikroskopowym oparła się tylko teoria d'Hérelle'a, według której fagi są prymitywną postacią twórców żywych.

W ten sposób dyskusja nad istotą bakteriofagów zyskała szersze podłoże. Podobnie jak dla bakterii i wirusów, należało dążyć do ustalenia cech, przy pomocy których można by było charakteryzować poszczególne bakteriofagi. Rozporządzamy obecnie następującymi kryteriami:

1^o wielkość bakteriofagów, którą możemy ustalić bądź przez sączenie, bądź przez wirowanie różniczkowe, bądź w mikroskopie elektronowym;

2^o wielkość i charakter łyśinek;

3^o różnice odporności na niektóre czynniki chemiczne i fizyczne, jak błękit metylenowy, cytrynian sodu, mocznik, promienie pozafioletkowe;

4^o swoista chorobotwórczość dla poszczególnych gatunków bakteryjnych lub ich składników szczepowych;

5^o swoistość serologiczna: za pomocą surowic odpornościowych możemy rozróżniać poszczególne gatunki bakteriofagów, tak jak rozróżniamy poszczególne gatunki bakterii.

Nauka o bakteriofagach od samego początku zajęła się sprawą ich zmienności. Działając nimi na bakterie i następnie sącząc rozpuszczoną hodowlę, możemy wzmocnić u bakteriofaga zdolność rozpuszczania, spotęgować niejako jego zjadliwość. Kryteria zaś przed chwilą wymienione umożliwiają ściślejsze oznaczenie typu bakteriofaga. Okazało się, że *bakteriofagi mogą się zmieniać, ale tylko w obrębie określonych granic*. I tutaj więc, w zakresie zmienności bakteriofagów, otworzyły się zupełnie nieoczekiwane horyzonty i zostały stworzone metody, które przypuszczalnie zrewolucjonizują nasze metody laboratoryjne w dziedzinie bakteriologii.

Aby bliżej wyjaśnić te badania, muszę omówić pokrótce piękny dział bakteriologii, który moglibyśmy nazwać badaniem *architektoniki komórki bakteryjnej*.

Przyjrzyjmy się zarazkowi duru brzuszego. Mamy tu do czynienia z pałeczką posiadającą kilkanaście rzęsek, dzięki którym porusza się. Rzęski te nie są jednak nieodzownym atrybutem gatunku. Bez trudu możemy otrzymać postacie bezrzęskowe tegoż zarazka. Badania biochemiczne i serologiczne stwierdziły, że rzęski i ciała bakteryjne składają się z odrębnych elementów. W rzęskach stwierdzamy składniki raczej białkowe, w ciele bakteryjnym natomiast związki złożone z lipidów i wielocukrów. Możemy otrzymać odrębne przeciwciała dla rzęsek i odrębne dla

komórki bakteryjnej. Składniki obecne w rzęskach oznaczamy przez *H*, a składniki znajdujące się w ciele bakteryjnym — przez *O*. Nie wyczerpuje to jednak stwierdzonej dotychczas złożoności komórki bakteryjnej. Istnieje jeszcze trzeci składnik otaczający bakterię duru brzuszego. Poprzez tę otoczkę przebijają się właśnie rzęski. Otóż otoczka ta wpływa na *virulencję* czyli jadowitość bakterii; nazywa się ją *antygenem Vi*.

Wszystko to gra niepoślednią rolę przy starciu bakteriofagów z bakteriami. Istnieją bowiem bakteriofagi, które reagują z ciałem *O*, inne zaś z ciałem *Vi*. Bakteriofag reagujący z ciałem *Vi* rozpuszcza drobnoustroje zawierające *Vi*. Bakterie duru brzuszego pozbawione antygenu *Vi* mogą być rozpuszczone przez bakteriofagi anty-*O*, nie mogą być natomiast rozpuszczone przez bakteriofagi anty-*Vi*. Widzimy zatem rzecz niespodziewaną: tak jak poszczególne bakterie mają powinowactwo do poszczególnych komórek makroorganizmu i tak jak poszczególne zarazki przesączalne reagują bądź z tkanką mózgową, bądź z tkanką wątroby, tak też istnieją bakteriofagi reagujące z poszczególnymi składnikami bakterii.

Otóż tutaj badania Craigie'ego wykryły następującą całkowitą niespodzianą swoistość: antygeny *Vi* są różne u rozmaitych bakterii durowych! Nie możemy ich rozróżniać za pomocą metod serologicznych, nie potrafi też tego biochemik, ale uczyni to zarazek przesączalny.

Za pomocą bakteriofagów anty-Vi możemy odróżniać różne szczepy pałeczek duru brzuszego.

Virus febry żółtej ma — jak widzieliśmy — silne powinowactwo do wątroby, a słabe do mózgu; wstrzykując go domózgowo, stwarzamy jednak odmiany silniej atakujące mózg niż wątrobę. Tak samo bakteriofagi anty-*Vi*. Z początku rozpuszczają jeden szczep, a słabiej — lub wcale — inne szczepy. Jeżeli jednak hodujemy bakteriofagi na takim słabo się rozpuszczającym szczepie, przeszczepiając z niego utworzone pojedyncze łyśinki, to bakteriofag adaptuje się do tego szczepu i w konsekwencji nie rozpuszcza szczepu pierwotnego, lecz tylko te szczepy, do których się przyzwyczaił. Za pomocą tej metody możemy nastawiać bakteriofagi na poszczególne szczepy, możemy je niejako wytresować tak, że będą rozpuszczały jedynie pewne określone szczepy pałeczek duru brzuszego. Poprzednio znane metody umożliwiały stwier-

dzenie jednego gatunku bakterii durowych. Badania przy pomocy zarasków przesączalnych, przystosowanych do poszczególnych szczepów, pozwoliły na daleko idące zróżniczkowanie tych bakterii. Dotychczas, po kilku latach, stwierdzono 26 typów, odmian czy też ras pałeczki duru brzuszego, nieuchwytnych żadną inną metodą. Oznacza się je różnymi literami. Rys. 9 odzwierciadla to zjawisko.

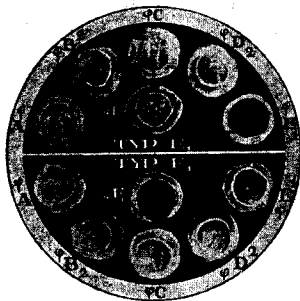
Natrafiamy tu na to samo zagadnienie, na tę samą tajemnicę istoty nowych odmian, którą stwierdziliśmy w świecie virusów: czy fagi są mieszaniną różnych odmian powstałych uprzednio, czy nowymi mutacjami jednej odmiany?

Jakie są praktyczne konsekwencje opisanego zjawiska?

Pierwszą jest jego zastosowanie w epidemiologii. Dur brzuszny zwalczamy, doszukując się nosicieli zaraska. Poszukiwania te nie zawsze dają wyniki z punktu widzenia epidemiologicznego, ponieważ stwierdziwszy zarasek u chorego i u jakiegoś obcego nosiciela, nie możemy mieć pewności, że właśnie ten nosiciel jest przyczyną zachorowania lub epidemii.

Możność rozróżnienia kilkudziesięciu typów zaraska duru brzuszego stanowi ogromny postęp. Tak np. wśród 36 chorych, zbadanych w szpitalach wrocławskich na zaraski duru brzuszego, stwierdzono u 10 typ D, u 6 — typ E, u 6 — typ F, u 2 — typ J i u 5 — typ M. We Wrocławiu zatem przeważają pałeczki duru brzuszego typów D, E, F i M. W Bystrzycy natomiast zbadano 2 chorych, z których jeden miał typ B, w Jaworze zaś na 2 chorych jeden miał typ C. W Kłodzku stwierdzono typy A i O, których nie spotkano we Wrocławiu, i t. d. Jasne jest teraz, że jeśli stwierdzimy w szpitalu wrocławskim typ A, będziemy liczyli się z tym, że chory zakaził się w miejscu, gdzie ten typ występuje, a zatem — według naszych badań — w Kłodzku, Lubaniu lub Trzebnicy. Rozwinięcie tych badań jest w toku, są one częścią badań międzynarodowych.

Badania te były prowadzone z początku w Kanadzie przez Craigie'ego i Yena (w 1938 r.). Następnie powstał ośrodek na całe Imperium Brytyjskie w Londynie pod kierunkiem Felixa.



Rys. 9. Typowanie bakterii duru brzuszego za pomocą odpowiednich bakteriofagów (według Craigie'ego).

Bakteriofag E rozpuszcza jedynie typ E, a bakteriofag F — jedynie typ F. W niektórych koloniach widać małe kłuski.

Wreszcie, na Zjeździe Międzynarodowym w Kopenhadze w 1947 roku postanowiono ośrodek londyński zmienić na Centralny Ośrodek Międzynarodowy pod kierunkiem Craigie'ego i Felixa oraz stworzyć ośrodki narodowe w poszczególnych państwach. Ośrodek polski znajduje się w Filii Państwowego Zakładu Higieny we Wrocławiu, gdzie właśnie przeprowadzono wspomniane badania nad typami pałeczki duru brzuszego u chorych miejscowych.

Mamy tu zatem do czynienia z odkryciem nie tylko o wielkim zasięgu epidemiologicznym, ale i metodycznym. Możliwość użycia zarazków przesączalnych do subtelniejszego klasyfikowania poszczególnych gatunków i szczepów bakteryjnych jest przypuszczalnie metodą przyszłości. Dość powiedzieć, że ostatnio stwierdzono 56 odmian czerwoni. Filie Państwowego Zakładu Higieny zajmują się już tym zagadnieniem, umożliwiając nakreślenie mapy epidemicznej kraju¹⁾.

Drugim zastosowaniem zjawiska zmienności bakteriofagów jest ich użycie profilaktyczne lub lecznicze. Istnieją dane, że bakteriofag dostosowany do typu bakterii, która wywołała zachorowanie, działa leczniczo. Otworzy to być może w lecznictwie duru brzuszego nowe horyzonty.

Tak przedstawia się dzisiaj sprawa walki świata niewidzialnego z pozawidzialnym. Drobnoustroje często działają na siebie antagonistycznie, „walczą ze sobą” — jeżeli można użyć wyrazu tak bliskiego niespokojnej psychice człowieka. Geniusz ludzki potrafił jednak wyciągnąć z tej walki korzyść. Antagonizm między niektórymi grzybkami a bakteriami doprowadził do odkrycia najwspanialszego środka leczniczego, jakim jest penicylina. Dziś jesteśmy świadkami odkrycia konfliktów między zarazkiem przesączalnym a bakterią; potrafimy potęgować zjadliwość owego zarazka przesączalnego i skierowywać go na poszczególne typy bakterii. Wylaniają się tutaj nowe możliwości diagnostyczne, nowy oręż w walce z chorobami zakaźnymi. Odkrycia czystej nauki mogą być obrócone dla dobra ludzkości. Z konfliktu między światem niewidzialnym a pozawidzialnym możemy ukuć skuteczną broń dla ochrony zdrowia i życia człowieka.

¹⁾ Wspólna praca na ten temat z A. Gallis-Malejczykową, Z. Niewiadomską i C. Zwierzem została ogłoszona w Polskim Tygodniku Lekarskim (1948, Nr 14).