

مقاومت در مقابل انتی بیوتیکها: آیا نیازمند تجدید نظر هستیم؟

نویسنده: محمد یاسر انور

M.D. پوهنتون هرات، MPH پوهنتون جانز هاپکنز تحقیقات امراض انتانی

چکیده

مقاومت مایکرواورگانیزمهای مریضی را در مقابل انتی بیوتیکها، از جمله موضوعات بسیار داغیست که امروزه در مجامع علمی و خبرها به صورت مستمر به بحث گرفته میشود. آنچه که اکثر از نظر دور می ماند، این است که موضوع تازه گی چندانی ندارد، و این قابلیت به صورت دایمی یا منقطع در خود مایکرواورگانیزمها از زمان پیدایش شان وجود داشته است. رقابت یکی از دلایل اصلی است که باکتریها را مجبور به دستیابی به این ظرفیت کرده است؛ اما عوامل محدود کننده طبیعی نیز وجود دارند، از جمله اصل نگهداشت انرژی تا حد ممکن، که ممکن بتوان با استفاده از آن به روشهای جدید برای کنترل مایکرواورگانیزمها دست یافت. علاوه بر آن، تغییر جهت دادن مطالعات از انتی بیوتیکهای بیولوژیک به صنعتی، و تمرکز بر ساختار جنیتیکی فرعی باکتریها، نیز شاید در آینده راه گشا باشد.

واژه های کلیدی

Antibiotic , Resistance , Genome , DNA , RNA , Biologic ,
Synthetic و Enzyme

مقدمه

بحث مقاومت مایکرواورگانیزمها در مقابل انتی بیوتیکها موضوع جدیدی نیست. اندک زمانی بعد از کشف پنسیلین، به مطالعاتی بر میخوریم که این پدیده را تحت تحقیق قرار داده اند (سال ۱۹۵۲)^(۱)؛ اما آنچه موضوع را اکنون حساستر کرده این است که سازمان صحتی جهان در گزارش اخیر خود نسبت به رشد فوق العاده مقاومت مایکرو اورگانیزمها در مقابل انتی بیوتیکها هشدار شدیدی داده است.^(۲) بنابر این گزارش، اگر تحول جدیدی صورت نگیرد، شاید که در آینده نه چندان دور شاهد زوال مؤثریت انتی بیوتیکها باشیم. سوال این جاست که اصولاً چرا این مقاومت ایجاد شده است؟ عوامل تشدید کننده آن چیست؟ و آیا راه بیرون رفتی نیز وجود دارد؟ برای بحث روی این سوالات، بهتر است که ابتدا از خود انتی بیوتیکها و چگونه گی و میکانیزم کارکردشان آغاز نمایم، تا شناخت پدیده تحت بحث (Antibiotic Resistance) بهتر ممکن شود.

آنچه مشهور است، بیشتر مردم آغاز عصر انتی بیوتیکها را مربوط به کشف خواص میکروب کش پنسیلینیوم (Pencillinium Fungus) توسط الکساندر فلمینگ^(۳) میدانند. گرچه استفاده از مخلوط های دارای خواص انتی بیوتیکی از دوهزار سال بدینسو رواج داشته است؛^(۴) اما کشف انتی بیوتیکها به صورتی که امروز آنها را میشناسیم، ارتباط تنگاتنگی با کشف خود جراثیم دارد.^(۵) بعد ازین که مایکرواورگانیزمها به حیث منشأ و دلیل بعضی از امراض مورد توجه قرار گرفتند (Germ Theory)،^(۶) محققین در صدد پیدا کردن راههایی برای شناسایی آنها شدند. رابرت کخ (Robert Koch) تعدادی کریتریا را برای دریافت این جراثیم پیشنهاد کرد.^(۷) مطابق نظریه وی، استفاده از رنگهای صنعتی برای تلویین و کشف این جراثیم مورد استفاده قرار گرفت. در سالهای ۱۸۸۰، یکی از بیولوژیستهای جرمن به نام Paul

Ehlich، متوجه خواص ضد میکروبی بعضی ازین رنگها شد؛^(۸) به این ترتیب عصر انتی بیوتیکهای صنعتی شروع شد و Salvarsan، یکی از ترکیباتی بود که این بیولوژیست در مقابل سفلیس آن را امتحان کرد، که گرچه خاصیت میکروب کشی داشت؛ ولی استفاده از آن به خاطر این که بسیار زهری بود، تا مدتها مورد توجه قرار نگرفت.^(۹) نخستین انتی بیوتیکهایی که به صورت بازاری عرضه شد، در سال ۱۹۳۲ بود (Sulfonamides)؛^(۸) اما استفاده از انتی بیوتیکها به صورت وسیع در جنگ جهانی دوم مطرح شد،^(۱۰) زمانی که جراحات زیادی که عساکر با آنها مواجه میشدند، جوامع طبی را مجبور کرد که برای جلوگیری از گسترش عفونتها، استعمال آنها را گسترش دهند؛ اما کشف پنیسلین، جهت تحقیقات بر روی انتی بیوتیکها را از ساحة کیمیاوی بیشتر به طرف بیولوژیک کشاند،^(۱۱) که یکی از پیشگامان آن Selman Waksman بیولوژیست امریکایی بود. مصون تر بودن و اثر بسیار قوی و دراماتیک پنیسلین، این مفکوره را ایجاد کرد که گویا آینده انتی بیوتیکها بیشتر در گرو محصولات بیولوژیک خواهد بود.^(۱۲)

آیا این تغییر محور در کشف انتی بیوتیک از بیولوژیک به صنعتی، چی تأثیری بر ظهور مقاومت میکروبی داشت؟

برای اینکه موضوع بهتر شکافته شود، بهتر است میکانیزم تأثیر انتی بیوتیکها را به طور عموم به صورت مقدماتی مطالعه کرد.

به صورت عموم، همه انتی بیوتیکها یکی از عناصر حجروی باکتری را مورد هدف قرار میدهند؛^(۱۳) معمولی ترین نوع انتی بیوتیکها باعث نهی از ساخت دیواره حجروی میشوند، که β Lactams و Glycopeptides ازین نوع اند. صنف دیگر آنها باعث جلوگیری از ساخت پروتین در رایبوزوم مایکرواورگانیزم میشوند (Aminoglycosides Macrolides). بعضی دیگر باعث اختلال در نفوذ پذیری غشای حجروی میشوند (Polymyxin B, Daptomycin). دسته چهارم باعث نهی از ساخت اسیدهای DNA و RNA هستوی میشوند (Fluoroquinolones, Rifampicin). و بالاخره آخرین گروپ ضد میتابولیتها اند

(مشتقات Sulfa).

یک نتیجه مهمی که متوجه میشویم، این است که همه آنها عموماً جینوم اصلی Core Genome مایکرو اورگانیزم را هدف قرار میدهند؛ به این ترتیب خیلی سخت نیست که نتیجه گیری شود میزان سترس وارده بر مایکرو اورگانیزم بسیار زیاد است، و این طبعاً ایجاد عکس العمل تکاملی را در آنها ناگزیر میکند؛ اما این مقاومت با سرعت یکسانی در مایکرو اورگانیزمها تیسس نمیکند. ابتدا از انتی بیوتیکهای شروع میکنیم که ریشه بیولوژیک دارند.

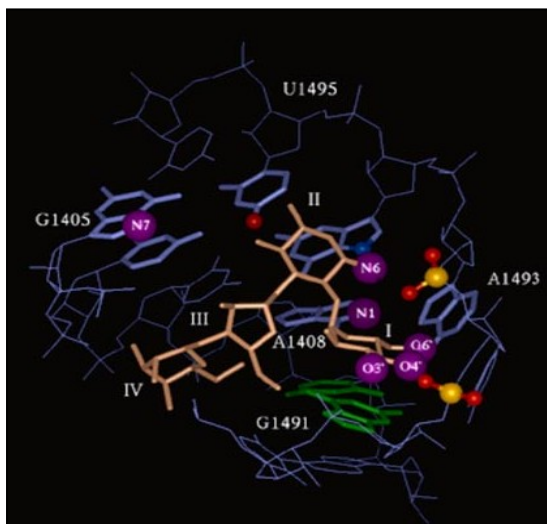
در **پنسیلین**، که تأثیرش را از طریق نهی عملیه Transpeptidation وارد میکند (با اتصال به Transpeptidase، همان انزیمی که برای اتصال زنجیره های جانبی پپتیدی مالیکول پولی سکرایدی پتیدوگلایکان ضروری است)،^(۱۴) مقاومت به سه صورت به ظهور میرسد:

الف) تولید حلقه β -lactam hydrolyzes β -lactam که مانع از اتصال پنسیلین به

ترانسپپتیداز میشود،^(۱۵)

ب) تغییر ساختمان مالیکول Penicillin Binding Protein، و یا افزایش تولید PBP که باعث میشود پنسیلین مکماً توسط PBP جذب شده و قادر نمیشود تا به ترانسپپتیداز دسترسی پیدا کند.

ج) نوع سوم آن که مهمتر و قدرتمند تر است، انکشاف پمپ پروتینی است که قادر به تخلیه پنسیلین از داخل حجره به خارج است.^(۱۶) این میکانیزم به خاطری



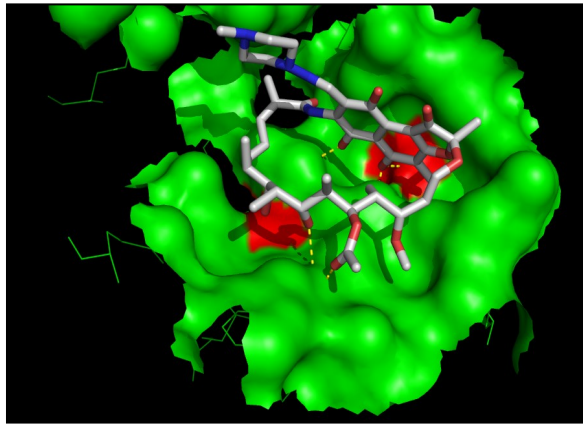
شکل ۱. ساحاتی که تغییر ساختاری در آنها (چی مایکرو اورگانیزم یا انتی بیوتیک باعث ایجاد مقاومت میشود به رنگ گلابی برجسته شده است. منبع

<http://puglisi.stanford.edu/research.html>

قدرتمند است که به باکتری امکان می‌دهد در مقابل انواع مختلفی از انتی بیوتیکها مقاومت کسب نماید. البته این آخری منحصر به باکتریها نیست، و در دیگر انواع جانداران نیز به عنوان راهی برای بیرون راندن مواد مضره محیطی از داخل حجرات به کار گرفته میشود. ^(۱۷) نکته مهم این است که مقاومت در مقابل این نوع انتی بیوتیک بسیار سریع تأسیس میشوند؛ طوری که قبلاً اشاره کردیم، حتی در سال ۱۹۵۲، اندک زمانی بعد از شروع استفاده، مقاومت در برابر شان گزارش داده شده است. ^(۱)

در مقابل **امینوگلوکوزیدها** Aminoglycosides، که به صورت عموم به یک شیار بسیار عمده در مالیکول RNA رایبوزوم متصل میشوند، ^(۱۸) (شکل ۱). و سبب میشوند که کدهای جنیتیکی به صورت غلط خوانده شده و پروتئینهای حیاتی که برای باکتری بسیار مهم است، یا ساخته نشوند، یا ناقص و غیر قابل استفاده باشند، مقاومت وقتی به وجود می آید که یا خود ادویه، و یا همان ساحه‌هایی که در مالیکول RNA، دوا به آن متصل میشود، تغییر ساختار پیدا کنند؛ به طوری که تمایل الکتروستاتیکی این ادویه با شیار مورد نظر، کم شده و یا مکماً از بین میرود؛ ^(۱۹) چون این انتی بیوتیکها نیز منشای بیولوژیکی دارند، مقاومت میکروبی در مقابل آنها نیز به سرعت تأسیس میگردد، مشابه آنچه که در پنسیلین تذکر یافت.

کینولونها و ریفامپیسین با آنکه میکانیزم تقریباً مشابهی دارند؛ اما سرعت تأسیس مقاومت بسیاری متفاوت است. ریفامپین با فعالیتهای RNA polymerase باکتری مداخله میکند؛ ^(۲۰) چون منشای ریفامپیسین از انواع استرپتومایسس باکتریهای گرام مثبت اخذ شده است، مقاومت با تداوم استفاده از آن به سرعت ایجاد میشود؛ ولی در کینولونها، مثل Ciprofloxacin، که کاملاً انتی بیوتیک صنعتی بوده (منشای بیولوژیک ندارند)، و به صورت مشابه با فعالیتهای انزایمی (DNA gyrase) تداخل دارند؛ ^(۲۱) با وجودی که مقاومت وجود دارد (با میوتیشن در انزایم مذکور که مانع اتصال این انزایم به DNA میگردد)؛ ^(۲۲) ولی نکته مهم این است که اندازه آن هنوز کم است و این صنف هنوز از مؤثرترین ادویه ضد میکروبی شناخته شده اند.



تفاوت عمده شان در این

است که اولی منشای بیولوژیک داشته، و دیگری کاملاً صنعتی و ریشه میکرواورگانیزمی ندارد. این ما را بدین نتیجه میرساند که ریشه مقاومت در مقابل انتی بیوتیک را باید در پروسه تکاملی Evolutionary Process میکرو اورگانیزمها جست و جو

نماییم، تابه جوابی برسیم.

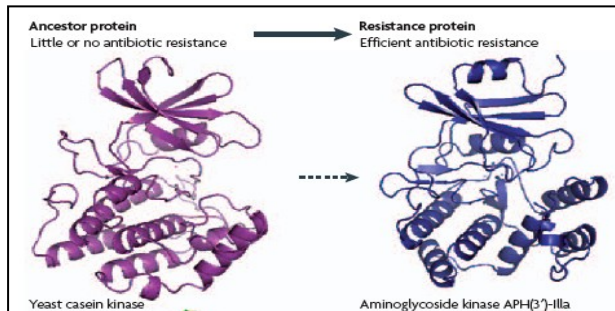
شکل ۲. وصل شدن ریفامپیسین با RNA Polymeras. میوتیشن در ساحات سرخ رنگ باعث ایجاد مقاومت میشود. منبع Wikipedia

نظریه منشای بیولوژیک مقاومت انتی بیوتیکی و رقابت میکرو اورگانیزمها با

یکدیگر

جالب است که تولید انتی بیوتیک و مقاومت در مقابل آن، برگرفته از پروسه بیولوژیکی است که همه جانداران در آن با هم شریک اند. همین که یک حجره تشکیل میشود، اساسی

ترین راه بقای حیات آن این است که بتواند ارتباط و توازن در بین محیط داخلی و محیط برقرار نماید. مواد مفیده و ضروری را داخل حجره کرده، و مواد مضره را از آن بیرون کند. سیگنال گذاری، و



شکل ۳. مالیکولی که نقش ارتباطی را در حجره تبدیل به دارند با تغییر بسیار کمی Yeast

jbc.org منبع. انزایم غیر فعال کننده امینوگلوکوزید میشوند

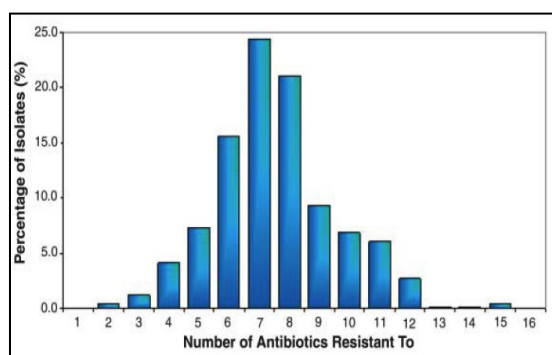
معبرهای عبوری در حجرات Eukaryotes به خوبی شناخته و مطالعه شده است؛ اما تا مدت ها فکر میشد که چنین سیستم مشابهی در باکتریها وجود ندارد، تا این که امروزه میدانیم معادل های در مایکرواورگانیزمها نیز موجود اند (سیستم ترشحی نوع سوم Type III secretion).^(۲۳) فکر میشود میکانیزمهایی که به این ترتیب برای انجام وظایف حیاتی باکتری به تکامل رسیده بودند، بعداً با پیش آمدن وضعیتی دیگر و پیدا شدن رقیبانی که بر سر منابع با ایشان رقابت میکردند، تغییر ماهیت داده و در جهت ترشح مواد انتی بیوتیکی (برای حمله)، و دفع انتی بیوتیکهای بیگانه یا خودی (دفاع) تکامل کرده باشند. خصوصاً که اخیر دریافت شده که انزایمهای غیر فعال کننده امینوگلوکوزیدها (Aminoglycoside inactivating Enzymes) از لحاظ ساختاری، شباهت بسیار نزدیکی به این پروتئینهایی دارند که در پروسه داخل کردن و یا خارج کردن مواد از حجرات نقش دارند؛^(۲۴) (شکل ۳) بدینترتیب، این قابلیت در فراتر از هشتاد نوع Genus باکتریایی که باعث امراض در انسان میشوند، در مایکرواورگانیزمها به صورت عموم وجود دارد. فلذا، باید دید کوپرنیکی Copernican به قضیه داشته باشیم: همان طوری که وی کشف نمود که زمین مرکز عالم نیست؛ بلکه به دور ستاره دیگر میگردد، انسانها نیز مرکز و هدف اصلی مقاومت میکروبی نمیشدند؛ بلکه این قابلیت را به دلیل دیگری به دست آورده اند.

مایکرو اورگانیزمها برای میلیارد ها سال در طبیعت برای به دست آوردن منابع با یکدیگر در رقابت بوده اند.^(۲۵) محصولات بیولوژیک انتی بیوتیکی در نتیجه رقابت میان انواع مختلفی از موجودات به تکامل رسیده اند. به طوری که انتی بیوتیک یکی از راه های طبیعی است که مایکرو اورگانیزمها رشد رقیب را محدود میکنند.

پیشرفتهای اخیر در شکافت مالیکولها و ساختارهای جینیکی، انسان را قادر ساخته است تا نقش جینها را در انکشاف انزایمها در باکتریهای غیر مرضی در طبیعت پیدا نماید؛^(۲۶) به طور مثال، ثابت شده است که فلورای Streptomyces برای محدود کردن منابع به خود و از بین بردن موجودات رقیب، محصولات انزایماتیک را به صورت طبیعی تولید میکنند؛^(۲۷) ولی از

طرف دیگر، باید مایکرو اورگانیزم میکانیزم دفاعی نیز داشته باشد، و گرنه توسط همان «انتی بیوتیکی» که تولید کرده اند، خود گرفتار میشود. از همین جاست که اورگانیزم ها جین های طبیعی «مقاومت» را نیز در خود حمل میکنند که آنها را در مقابل انتی بیوتیک تولید شده توسط خود شان محافظه میکند. همین جینها اند که ما امروزه با آنها در بحث «میوتیشنها» مواجه هستیم؛ به این ترتیب این جینها، میوتیشنهای خلق الساعه یی نیستند؛ بلکه از زمانهای خیلی دور در جمعیت مایکرو اورگانیزمها وجود داشته اند. یک مطالعه بر روی بقایایی رسوبی مایکرو اورگانیزمها از ۳۰,۰۰۰ سال پیش نشان داده که این جانداران میکروسکوپی جینهای مقاومت در مقابل بیتا لکتم، تتراسکلین و انتی بیوتیکهای گلایکوپپتیدی را با خود دارند.^(۲۸)

در حقیقت، اکنون میدانیم که موجودیت مقاومت انتی بیوتیکی در طبیعت بسیار گسترده



تر از آنست که فکر میشد. یک تحقیق اخیر بالای نزدیک به ۵۰۰ نوع باکتری مختلف موجود در خاک انجام شده،^(۲۹) و در مقابل ۲۱ نوع انتی بیوتیک متفاوت تست شدند، معلوم گردید که نه تنها هر یک از باکتریها جینهای حامل

شکل ۴. نشان داده شده که به صورت متوسط باکتریها حامل جینهای

مقاومت در مقابل تعداد ۷-۸ انتی بیوتیک اند. منبع: EOI, JHSPH

مقاومت در مقابل انتی بیوتیکها را در خود داشتند؛ بلکه تعداد این جینها به صورت متوسط ۷-۸ جین

در هر باکتری است. (شکل ۴). این جینها حتی در مقابل انتی بیوتیکهای که به صورت کیمیاوی تغییر ساختار داده شده اند، نیز مقاومت نشان داده و آنها را تجزیه میکنند؛^(۲۹) بدینترتیب اکنون ما میدانیم که مقاومت میکروبی تنها مربوط به باکتریهای مرض زا در نزد انسان و یا حیوانات نیست.

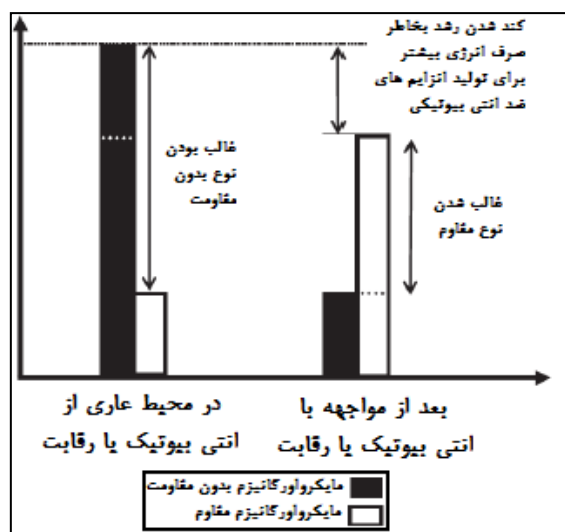
پس اگر مقاومت در مقابل انتی بیوتیکها یک «حالت طبیعی» در بین مایکرو اورگانیزمها بوده باشد، سوال مهم این است که چرا مقاومت در مقابل انتی بیوتیکها زودتر ازین ایجاد نشده؟ چرا به اندازه یی که باید وسیع نیست، و یا هم این قدر وقت گرفته تا تبدیل به یک مشکل بزرگ شود؟ و این که هنوز چرا عمدتاً در مقابل انتی بیوتیکها (حتی مقابل پنسیلین) آسیب پذیر اند؟

در اینجا باز یک اصل دیگر در طبیعت بر این معما روشنی می اندازد: کوشش در جهت حفظ انرژی.

تبادل بین کسب مقاومت و حفظ انرژی

در دنیای طبیعی، مقصد و دلیل نهایی تکامل در جانداران عبارت از حفظ نوع و تکثیر است.^(۳۰) از آنجایی که تکثیر در جانداران انرژی زیادی میطلبد،^(۳۱) حتی در نوع تکثیر غیر جنسی که معمولاً انرژی کمتری ضرورت دارد،^(۳۲) وزنه به نفع همانهایی سنگینی میکند که بیشترین انرژی خود را برای تکثیر دوباره ذخیره کرده میتوانند. بحث انرژی تا آنجایی مهم است که باکتریها کوشش میکنند که به محیط هایی مهاجرت کنند که بیشترین دسترسی به انرژی آماده تر و آسانتر داشته باشند؛ به این ترتیب میتوان به نوعی موجودیت تعداد زیادی از مایکرو اورگانیزمها را در امعای پستانداران توجیه کرد، چون دسترسی به مواد غذایی آماده بسیار آسان است. از طرف دیگر، مقابله و دفع این همه مایکرو اورگانیزم نیز برای پستانداران بسیار هزینه آور است، از جهت این که انرژی زیادی باید صرف سیستم ایمنیتی شود و این برای بقای رشد آنها خطرناک است؛ به این ترتیب یک تعادل همزیستی در بین دو طرف شاید ایجاد شده که علاوه برین که منابع را برای همدیگر فراهم میکنند، مهمتر این که انرژی حیاتی خود را حفظ میکنند.^(۳۳)

مطالعه بر روی باکتریهای خاک ثابت کرده است که گرچه همه باکتریهای انزایمهای ضد انتی بیوتیک را با خود دارند؛ اما این انزایمها به صورت خیلی شدیدی توسط جینوم Genome آنها کنترل میشوند. دلیل کنترل شدید این جینها این است که فعال شدن آنها



شکل ۵. تفاوت بین محیط با و بدون انتی بیوتیک یا رقابت در رشد دونوع

باعث تولید انزایمها و صرف زیاد انرژی در مایکرو اورگانیزم میشود، و این برای تکثیر باکتری مفید نیست؛^(۳۴) به همین خاطر در حالت طبیعی که کدام خطر خاص محیطی متوجه باکتری نیست، مایکرو اورگانیزمهایی که معافیت طبیعی در مقابل انتی بیوتیکها دارند در اقلیت قرار دارند، و آنهایی که انرژی بیشتری را صرف تکثیر خود کرده میتوانند (چون جی های مقاومتی شان غیر

فعال بوده و انرژی بالای آن مصرف نمیشود) در اکثریت قرار میگیرند؛^(۳۵) اما زمانی که این تعادل در اثر معرفی یک انتی بیوتیک در محیط رشد باکتری بهم میخورد، در اثر دو میکانیزم مقاومت ایجاد میگردد:

۱- اقلیتی از میکروبها که هنوز معافیت فعال دارند، به مرور اکثریت را کسب میکنند؛ زیرا، دیگر اورگانیزمها از بین میروند. گرچه رشد این نوع کالونیهای مقاوم نسبت به کالونی های دیگر آهسته تر است؛ زیرا، مجبوراً مقداری از انرژی خود را صرف تولید انزایمهای محصول این جینها میکنند. (شکل ۵)

۲- اورگانیزمهایی که از بین رفته اند، مواد هستوی و جنیتیکی شان چند پارچه شده و در نتیجه جینهایی که قبلاً توسط میکانیزم کنترولی، غیر فعال نگهداشته میشدند، آزاد شده و توسط پروسه هایی از قبیل پلاسمیدها، میکروفاژها و عناصر شناور DNA از باکتریهای مرده، به دیگران منتقل میشوند.^(۳۶) در نتیجه دیگر میکرو اورگانیزم ها به سرعت این جینها را به

ساختار جنیٲیک خود علاوه کرده، و در مقابل همان انتی بیوتیکها مقاومت کسب میکنند؛ مثال کلاسیک هر دو پروسه را میتوان در مقاومت انتی بیوتیکی در مقابل Isoniazid ادویه به حالت غیر فعالش تطبیق میشود تا داخل دیواره حجروی شود. در داخل حجره باکتری، توسط یک انزایم کتلاتیک به نام KatG، که در حالت طبیعی برای غیر فعال کردن هایدروجن پراکساید H_2O_2 و جلوگیری از تجمع آن در داخل حجره به کار میرود، فعال شده و نتیجتاً اثرات ضد میکروبی خود را بر عامل مرضی (خصوصاً Mycobacterium Tuberculosis) اعمال میکند. ^(۳۷) کسب میوتیشن در جینهای مسئول KatG، که از منبع باکتریهای مرده می آید، باعث آن میگردد که ایزونیاژید دیگر در داخل حجره فعال شده نتواند؛ ^(۳۸) به این ترتیب گرچه باکتری موفق میشود که اثر ایزونیاژید را از بین ببرد؛ اما این میوتیشن مذکور تاوانی را نیز بالای باکتری دارد، و آن این که هایدروجن پراکساید در داخل حجره باکتری تجمع میکند، و هم این تغییر میتابولیک انرژی زیادی صرف میکند. این بدان منجر میشود که رشد باکتری خیلی پایین بیاید.

فانکون چی کاری در مقابل با این مقاومت انتی بیوتیک کرده ایم؟

بهر این است که این موضوع را از دو منظر بیوشیمیک و کلینیکی مورد بررسی قرار

دهیم:

از نظر بیوشیمیک، موفقیت نسبی بوده است:

- ۱- در مقابل انزایمهایی که انتی بیوتیکها را تجزیه میکنند، موفقیت خوبی داشته ایم؛ به طور مثال، بیتا لکتمازها که میزان مقاومت در مقابل پنسیلین را کم کرده اند. در مورد امینوگلایکوزیدها، انتی بیوتیک های متفاوتی عرضه شده اند که ساحات هدف انزایمهای تجزیوی را نداشته، و در نتیجه قابلیت تجزیه انتی بیوتیکها را از مایکرواورگانیزمها میگیرند. ^(۳۹)
- ۲- اما از طرف دیگر، در مقابل پمپ حجروی Efflux Pump، که به باکتری اجازه اخراج انتی بیوتیک را از داخل حجره میدهد. همچنین تغییر ساختار پروتینی مورد هدف انتی بیوتیکها، کار بسیار ناچیزی صورت گرفته است.

از منظر کلینیکی نیز، تدابیر اتخاذ شده را میتوان به چند دسته تقسیم بندی کرد:

۱- محدود کردن استفاده از انتی بیوتیکها فقط به موارد بسیار ضروری. آیا این استراتژی در مقابله با دنیای میکروبی که پیوسته در حال تکامل بوده و ذخیره نامحدودی از جینهای مقاومت را دارد، کافی است؟ به هرصورت تجارب نشان داده است که در ممالکی که میزان سرانه بلندتری از انتی بیوتیکها استفاده میشود، اندازه مقاومت انتی بیوتیکی نیز در آنها بیشتر است.^(۴۰)

۲- استفاده متناوب از انتی بیوتیکها، به طوری که مدتی از یک فامیل انتی بیوتیکی استفاده شده، و سپس برای زمانی به کنار گذاشته میشود. چندی بعد دوباره از همین نوع استفاده مجدد صورت میگیرد. البته این نوع استراتژی نشان داده که مؤثر است. یک مطالعه در سال ۱۹۹۸ نشان داد که قطع کردن ونکومايسين Vancomycine از غذایی که در مرغدارها استفاده میشد، منجر به آن شد که بعد از مدتی جین حامل مقاومت در مقابل ونکومايسين در بین باکتریها به صورت قابل ملاحظه یی کاهش یابد.^(۴۱) همان طوری که قبلاً گفتیم، دلیل پایین آمدن سطح مقاومت انتی بیوتیکی در تجارب فوق این ست که در یک محیط خالی از خطر انتی بیوتیکها، فعال نگهداشتن جینهای تولید کننده انزایمها، باعث صرف انرژی میشود که این برای رشد باکتری خوب نیست و این به باکتریایی که این انزایمها را ندارد سرعت رشد بیشتری نسبت به نوع مقاوم داده، در نتیجه بعد از مدتی این باکتری در اکثریت قرار میگیرند.

۳- استفاده همزمان از چندین نوع انتی بیوتیک برای انتانات بسیار وخیم؛ گرچه این استراتژی منطق خوبی دارد، که بتوان همزمان قسمتهای متفاوت باکتری را هدف قرارداد و امکان این که مقاومت به وجود آمده را کمتر میسازد؛ ولی ایجاد مقاومت چند دوایی در مقابل انتی بیوتیکها ضد تویرکلوز، نشان داده که این روش نیز خالی از اشکال نیست. خبر بد این

است که در یک مطالعه اخیر که در مجله طبیعت Nature چاپ شده، نشان داده شده است که مایکوباکتریوم توبرکلوز مقاومت چند دوائی را در حالتی کسب کرده است که توانایی خود را در رشد نیز ازدست نمیدهد.^(۴۲) بدان معنی که این فعال کردن انزیمهای ضد انتی بیوتیک، حتی چند تا باهم، هزینه بسیار کمی را برای میکروب دربر داشته است؛ علاوه بر آن اپیدیمی ایدز نیز تلاشها را برای مقابله با ادویه چند دوائی مغلق تر کرده است. این امکان کافی به مایکرواورگانیزم میدهد تا ترکیبهای متفاوت و نادری از مقاومت را انکشاف دهد.^(۴۳)

آیا راهی به جلو وجود دارد؟

همان طوری که گفتیم، ناکامی امروز مربوط به این نیست که مقدار کافی انتی بیوتیک در اختیار نداریم (همانند سالهای اول کشف انتی بیوتیکها)؛ بلکه عدم تأثیر گذاری آنها بر میکروبهایی است که روز به روز مقابله ناپذیر تر شده میروند.

عصر کشفهای بزرگ انتی بیوتیکها شاید به دلایل مختلفی به سر رسیده باشد،^(۴۴) حتی با وجود این که مقاومت در مقابل ادویه کنونی به صورت دراماتیکی بلند رفته است. و^(۴۵) در سالهای اخیر هیچ صنف عمده یی از انتی بیوتیکها کشف نشده اند.^(۴۶) شاید قادر به این هم نباشیم که با استفاده از میتوذهای معمول، دیگر به کدام کشف جدیدی برسیم، و ضرور است که تغییری در روش تحقیق انتی بیوتیکها قایل شویم. بیشتر تأکید بر این است که همان ادویه موجوده، با تغییری در ساختمان آنها، عمرشان برای مدت دیگری تمدید یابد.

در حال حاضر چندین استراتژی برای تداوم عصر انتی بیوتیکها پیشنهاد شده، که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را دارند:

۱- استراتژی محدود کردن استفاده از انتی بیوتیکهای جدید، برای پایین آوردن ریسک انکشاف مقاومت میکروبی؛ اما نقضیه عمده آن این است که میزان سود آوری برای شرکت های ادویه سازی را پایین آورده، و آنها را از سرمایه گذاری بر آنها منصرف کند. یکی

از مشکلات عمده در انکشاف انتی بیوتیکها جدید نیز همین موضوع است که کمپنیهای دواسازی کمتر به این امر توجهی نشان میدهند. این که انتی بیوتیکها به مدت کوتاهی در تداوی استفاده میشوند، در مقایسه با ادویه دیگری همانند کنترل کننده فشار خون که ممکن است برای ماه ها و یا حتی سالها توسط مریض استعمال شود، برای یک کمپنی سرمایه گذار خیلی دلگرم کننده نیست.^(۴۷)

۲- بهتر آن است که آینده انتی بیوتیکها را بیشتر متمرکز بر نوع صنعتی کرد تا بیولوژیک. قدم گذاشتن در بین جنگی که میکرواورگانیزمها میلیونها سال با یکدیگر دارند شاید ما را به انتی بیوتیکهای دیگری نیز رهنمون شود؛ اما دیری نخواهد پایید که دوباره میکانیزمهای دفاعی نیز ظهور کنند؛ به عنوان نمونه، سفالوسپورینها که برای اولین بار از فنگس هایی *Cephalosporium acremonium*، در سال ۱۹۴۸ استخراج شد،^(۴۸) میکانیزم تأثیر مشابه با پنسلین دارند؛ ولی علاوه بر این که در مقابل فعالیت پنسلین از کمتر آسیب پذیراند، به خاطر موجودت یک حلقه شش عضو اضافی که در کنار حلقه β Lactam،^(۴۹) برتری دیگرشان اینست که نیمه صنعتی Semisynthetic بوده، و بعضی مشتقاتی دارند که میکرواورگانیزمها هنوز زمان زیادی نیست که با آنها برخورد کرده باشند تا به آن مقاوم شوند؛ اما این استراتژی نیز جامع نیست. روند جاری خیلی سریع میوتیشن جنیتیکی در باکتریا، آنها را قادر به این نیز ساخته است که در مقابل انتی بیوتیکها کاملاً صنعتی (که ریشه یی در طبیعت ندارند) نیز مقاومت کسب نمایند. زمانی که یک پروتین با فعالیتهایی انزایماتیک وجود داشته که قادر به شکستن انتی بیوتیک باشد، میوتیشن کم و تغییر بسیار کوچک در ساختمان پروتین میتواند به آن توانایی کاملاً متفاوتی بدهد. یک مطالعه در سال ۲۰۰۶، این را ثابت ساخت که دو میوتیشن در انزایم غیر فعال کننده امینو گلوکوزید، باکتری را در مقابل فلوروکینولون (Ciprofloxacin) نیز مقاوم ساخت میسازند؛^(۵۰) اما با وجود این هم، گفته میتوانیم که مقاومت در مقابل انتی بیوتیکهای صنعتی (کیمیای) هنوز به صورت

عموم کمتر از نوع بیولوژیک آن میباشد.

۳- تناوبی کردن استفاده از انتی بیوتیکها: همان طوری که قبلاً گفتیم، این کار به مایکرواورگانیزم هایی که مقاومت ندارند؛ اما در محیط بدون انتی بیوتیک رشد سریعتری دارند، امکان میدهد تا دوباره اکثریت را به دست آورده، و استفاده دوباره از انتی بیوتیک را میسر کنند؛ اما این نیز نمیتواند جوابگوی همه مشکلات باشد.

۴- شاید بهتر این است که از انتی بیوتیکهای در آینده استفاده کنیم که در عوض جینوم اصلی مایکرو اورگانیزم، ساختار جنتیکی فرعی Accessory Genome آنها را هدف قرار دهد. در بحث میکانیزم تأثیر انتی بیوتیکها دیدیم که همه صنوف انتی بیوتیکها فشار استرسی شدیدی بر Core Genome مایکرواورگانیزمها وارد میکنند، و این باعث میشود تا عکس العمل دفاعی شدیدی از آنها در اندک زمانی بروز کند؛ اما تمرکز بر ساختار جنتیکی فرعی، چنین حساسیتی را بر نمی انگیزد و امکان این را فراهم میسازد که به انتی بیوتیکهای قدرتمندی دست یافت که تا مدتها از گزند دفاع تکاملی مایکرواورگانیزمها در امان بوده. همچنان امکان تکامل، تطابق و کسب ظرفیت ویرولانسی جدید را از آنها بگیرد (این Accessory Genomes نقش زیادی در انتقال مقاومت انتی بیوتیکی از یک نوع باکتری به دیگری بازی میکنند)؛^(۵۱) ولی راه زیادی وجود دارد که تا بتوانیم درین زمینه به نتایجی رسیده و دنیای انتی بیوتیکها را متحول کنیم.

نتیجه

پدیده مقاومت مایکرواورگانیزمها در مقابل انتی بیوتیکها، حتی آنهایی که جدیداً معرفی میشوند، گرچه در ساحه تحقیقات علمی و کلینیکی تازه به نظر میخورد؛ اما در حقیقت برگرفته از میلیاردها سال تکامل و رقابت جانداران مایکروسکوپی با یکدیگر بوده است. تا زمانی که از منبع مذکور برای ساخت انتی بیوتیکها استفاده میکنیم، باید همیشه توقع این را داشته باشیم که مقاومت دیر یازود ظهور خواهد کرد. از آنجایی که عوامل محدود کننده این

مقاومت (انتخاب بین انرژی بیشتر یا فعالیت انزایماتیک)، و تسریع کننده آن (که ایجاد استرس بر روی ساختار جنیتیکی اصلی مایکرو اورگانیزم)، نیز شناخته شده اند، امید است که در آینده ازین روزنه ها برای انکشاف اتی بیوتیکها جدید استفاده شود؛ اما تا آن زمان ناگزیر از آن هستیم که روشهای کلینیکی کنونی را در استفاده از ادویه حساس مذکور بهبود بخشیده، و صنعت را تشویق به آن کنیم تا سرمایه بیشتری به این قسمت اختصاص دهد.

References:

- 1). Finland, Maxwell, and Thomas H. Haight. "Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci: study of five hundred strains isolated at Boston City Hospital from October, 1951, to February, 1952." *AMA archives of internal medicine* 91.2 (1953): 143-158.
- 2). World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization, 2014.
- 3). Fleming, Alexander. "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae." *British journal of experimental pathology* 10.3 (1929): 226.
- 4). Lindblad, William J. "Review Paper: Considerations for Determining if a Natural Product Is an Effective Wound-Healing Agent." *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 5.2 (2008): 75-81.
- 5). Landsberg, H. "Prelude to the discovery of penicillin." *Isis* (1949): 225-227.
- 6). Crellin, John K. "Airborne particles and the germ theory: 1860-1880." *Annals of Science* 22.1 (1966): 49-60
- 7). Walker, Lary, Harry LeVine, and Mathias Jucker. "Koch's postulates and infectious proteins." *Acta neuropathologica* 112.1 (2006): 1-4.
- 8). Bosch, Fèlix, and Laia Rosich. "The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize." *Pharmacology* 82.3 (2008): 171-179.
- 9). Calderón, Cassandra B., and Beulah Perdue Sabundayo.

"Antimicrobial classifications: drugs for bugs." *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols* (2007): 7.

10). Van Epps, Heather L. "René Dubos: unearthing antibiotics." *The Journal of experimental medicine* 203.2 (2006): 259.

11). Waksman, Selman A. "What is an antibiotic or an antibiotic substance?." *Mycologia* (1947): 565-569.

12). Florey, Howard W. "Use of micro-organisms for therapeutic purposes." *British medical journal* 2.4427 (1945): 635.

13). Cunha, Burke A., ed. *Antibiotic Essentials 2013*. Jones & Bartlett Publishers, 2013.

14). Waxman, David J., and Jack L. Strominger. "Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics1." *Annual review of biochemistry* 52.1 (1983): 825-869.

15). Cartwright, S. J., and S. G. Waley. " β -Lactamase inhibitors." *Medicinal research reviews* 3.4 (1983): 341-382.

16). Van Bambeke, Françoise, Elisabetta Balzi, and Paul M. Tulkens. "Antibiotic efflux pumps." *Biochemical pharmacology* 60.4 (2000): 457-470.

17). Chaudhary, Preet M., and Igor B. Roninson. "Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells." *Cell* 66.1 (1991): 85-94.

18). Davis, Bernard D. "Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides." *Microbiological reviews* 51.3 (1987): 341.

19). Shaw, K. J., et al. "Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes." *Microbiological Reviews* 57.1 (1993): 138.

20). Campbell, Elizabeth A., et al. "Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase." *Cell* 104.6 (2001): 901-912.

21). Shen, Linus L., et al. "Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: a cooperative drug-DNA binding model." *Biochemistry* 28.9 (1989): 3886-3894.

22). Ruiz, Joaquim. "Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protec-

tion." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51.5 (2003): 1109-1117.

23). Charkowski, Amy O., Hsiou-Chen Huang, and Alan Collmer. "Altered localization of HrpZ in *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* hrp mutants suggests that different components of the type III secretion pathway control protein translocation across the inner and outer membranes of gram-negative bacteria." *Journal of bacteriology* 179.12 (1997): 3866-3874.

24). Wright, Gerard D. "Aminoglycoside-modifying enzymes." *Current opinion in microbiology* 2.5 (1999): 499-503.

25). Freilich, Shiri, et al. "Competitive and cooperative metabolic interactions in bacterial communities." *Nature communications* 2 (2011): 589.

26). Garbeva, Paolina, et al. "Transcriptional and antagonistic responses of *Pseudomonas fluorescens* Pf0-1 to phylogenetically different bacterial competitors." *The ISME journal* 5.6 (2011): 973-985.

27). Slattery, M., I. Rajbhandari, and K. Wesson. "Competition-mediated antibiotic induction in the marine bacterium *Streptomyces tenjimariensis*." *Microbial ecology* 41.2 (2001): 90-96.

28). D'Costa, Vanessa M., et al. "Antibiotic resistance is ancient." *Nature* 477.7365 (2011): 457-461.

29). Wright, Gerard D. "Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?." *Current opinion in microbiology* 13.5 (2010): 589-594.

30). Schemske, Douglas W. "Adaptation and the origin of species." *The American Naturalist* 176.S1 (2010): S4-S25.

31). Cox, Robert M., and Ryan Calsbeek. "SEVERE COSTS OF REPRODUCTION PERSIST IN ANOLIS LIZARDS DESPITE THE EVOLUTION OF A SINGLE EGG CLUTCH." *Evolution* 64.5 (2010): 1321-1330.

32). Becks, Lutz, and Aneil F. Agrawal. "Higher rates of sex evolve in spatially heterogeneous environments." *Nature* 468.7320 (2010): 89-92.

33). Walter, Jens, Robert A. Britton, and Stefan Roos. "Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108.Supplement 1 (2011): 4645-4652.

34). Lenski, Richard E. "Bacterial evolution and the cost of antibiotic resistance." *International Microbiology* 1.4 (2010): 265-270.

35). Cantón, Rafael, and María Isabel Morosini. "Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics." *FEMS microbiology reviews* 35.5 (2011): 977-991.

36). Colomer-Lluch, Marta, Juan Jofre, and Maite Muniesa. "Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples." *PloS one* 6.3 (2011): e17549.

37). Vilchèze, Catherine, and William R. Jacobs, Jr. "The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics." *Annu. Rev. Microbiol.* 61 (2007): 35-50.

38). Shaw, K. J., et al. "Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes." *Microbiological Reviews* 57.1 (1993): 138.

39). Mingeot-Leclercq, Marie-Paule, Youri Glupczynski, and Paul M. Tulkens. "Aminoglycosides: activity and resistance." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43.4 (1999): 727-737.

40). Goossens, Herman, et al. "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study." *The Lancet* 365.9459 (2005): 579-587.

41). Klare, I., et al. "Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry." *Microbial Drug Resistance* 5.1 (1999): 45-52.

42). Kåhrström, Christina Tobin. "Secrets of MDR-TB revealed." *Nature Reviews Microbiology* 12.3 (2014): 151-151.

43). Mesfin, Yonatan Moges, et al. "Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review

and meta-analysis." *PloS one* 9.1 (2014): e82235.

44). Livermore, David M., et al. "Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2011): dkr262.

45).Freire-Moran, Laura, et al. "Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—time to react is now." *Drug resistance updates* 14.2 (2011): 118-124.

46). Coates, Anthony RM, Gerry Halls, and Yanmin Hu. "Novel classes of antibiotics or more of the same?." *British journal of pharmacology* 163.1 (2011): 184-194.

47). Kline, Novartis. "Race against time to develop new antibiotics." *Bull World Health Organ* 89 (2011): 88-89.

48). Podolsky, M. "Cures Out of Chaos: How Unexpected Discoveries Led to Breakthroughs in Medicine and Health. 1998."

49). Hancock, Robert EW, and Francis Bellido. "Factors involved in the enhanced efficacy against gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 29.suppl A (1992): 1-6.

50). Robicsek, Ari, et al. "Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase." *Nature medicine* 12.1 (2005): 83-88.

51). Jackson, Robert W., et al. "The influence of the accessory genome on bacterial pathogen evolution." *Mob Genet Elements* 1.1 (2011): 55-65.