



الميكروبات تعيد الهجمة

ترجمة: د. يس محمد الحسن
و د. عبدالله الخليل

بعد اكتشاف وتطوير المضادات الحيوية واستخدامها لعلاج العديد من الأمراض المعدية أحد المعجزات العلمية الرئية في مجال الطب الحديث. فهي أول والأسلحة التروية التي استخدمها الإنسان في حربه ضد الأمراض المعدية. ولكن سوء استخدام هذا السلاح إنتاج الفرصة هذه الميكروبات بحث ميدان المعركة بسلاات جديدة من محاربتها.

قبل أقل من نصف قرن كان كثير من الأمراض البكتيرية التي لا تعد شاعراً الآن السبب الرئيس لحصد الأرواح. وأنه لم يصب على كثير من الناس لمرض الملغ الذي كانت تبي أمراض كالصدود، والدستاريا، والظامون، والكوليرا وغيرها من الأمراض التي أصبح الآن علاجها سهلاً وسهراً عن طريق استخدام المضادات الحيوية. وبمكتنا فقط غير ماسرذ المؤرخون ان ندرتك مدى تأثير الأمراض المعدية على هوش وسلوط عدييات وحضارات، ولأنك ان الأمراض الوبائية قد كان لها شكل غير مبكر، آثار واضحة على التطورات الثقافية والاقتصادية والسياسة.



اكتشاف واستخدام المضادات الحيوية

يعد العلاج الكيميائي أو استخدام المواد الكيميائية لقتل الميكروب داخل الجسم من الأمور الحديثة، فقد أوضح تاريخ الطب الشعبي أن علاج الالتهابات الجلدية كان يتم عن طريق وضع الجبن المتعفن بالفطر على الجروح. ويذكر ان الملاريا قد عولجت لأول مرة بنجاح في بداية القرن السادس عشر في زوجة نائب ملك بيرو الأسباني بمستخلص من لحاء شجر الكينا، وبعد وقت قصير من ذلك عولجت الدستاريا الأميبية باستخدام جذور نبات عرق الذهب (Ipecacuanha). وقد تم بحلول القرن التاسع عشر استخلاص المواد النشطة (الكوينين والاميتين) من تلك النباتات الطبيعية. ولم يضاف شيء يذكر إلى هذه المواد حتى عام 1910م عندما اكتشف أحد العلماء الألمان (بول إيرلنج) ومعاونيه مركب السلفرسان المشهور (ب 606) وهو مركب يحتوي على الزرنيخ وغير سام، وذو تأثير فعال ضد مرض الزهري (السفلس) تأثير فعال ضد مرض الزهري (السفلس)

وبالرغم من ان الإنسانية وبعد مشيئة الله تدين بقدر كبير للمضادات الحيوية في خفض معدل الوفيات الناتجة عن الالتهابات البكتيرية، إلا أن العلاج بالمواد الكيميائية لم يخل بدوره من مشاكله الخاصة، وأخطرها ظهور جيل من الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية. وقد أدى التأخر في معرفة سبب فقدان المضادات الحيوية فعاليتها في معالجة بعض الأمراض، والذي يعزى إلى ظهور هذا النوع من الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية، إلى كثير من حالات المعاناة وفقدان الأرواح. ويشكل اكتساب الميكروبات لخاصية مقاومة المضادات الحيوية تهديداً خطيراً على فائدة المضادات الحيوية الموجودة حالياً وكذلك على أدوية المستقبل العلاجية. وتعد هذه مشكلة عالمية إذ تمتد جذورها على الاستخدام الشامل للمضادات الحيوية في الإنسان والحيوان. ولكي يسهل فهم هذا الوضع بل وأهم من ذلك لعمل شيء حياله لا بد من فهم الكيفية التي تعمل بها المضادات الحيوية على الميكروبات والأسس الوراثية (الجينية) التي تكتسب بها هذه الميكروبات المقاومة.



والحمى الراجعة اللذين تسببهما فصيلة معينة من البكتيريا تعرف بالملتويات (Spirochetes).
وقد صور العالم الألماني عقار (ب6٠٦) كسلاح سحري وأوضح قدرته على تمييز الكائنات المسببة للمرض ومهاجمتها دون إلحاق أذى بالمريض ، وقد تحقق هذا العالم من ظاهرة فريدة وهي ان بعض الأصبغة العضوية تحدث تأثيراً ساماً على بروتوبلازم الكائنات المتطفلة وليس على بروتوبلازم خلايا الإنسان . وقد تبع ذلك ان توج عالم ميكروبات آخر (جيرهارودوماك) صناعة الأصبغة في المانيا في مطلع الثلاثينيات باكتشاف عقار البرونتوسيل الذي تلته عقاقير السلفا الشهيرة . وقد كانت مركبات السلفا بحق أول العقاقير ذات الأثر الفعال في معالجة التهابات البكتيرية ومنها التهاب الحلق ، والتهاب الرئة ، والسيلان ، وبعض أنواع التهاب السحايا . وما ان أخذت ثورة علاج التهابات البكتيرية في إظهار آثارها وفوائدها حتى أطل عصر المضادات الحيوية باكتشاف البنسلين .

أما الكلورامفينيكول ، والاسترتوميسين ، والتتراسايكلين ، فانها تعمل عن طريق تأثيرها على قدرة البكتيريا على صنع البروتين دون تأثيرها على نفس العملية في خلايا جسم الإنسان ، ويرجع ذلك إلى حقيقة ان الرايبوسومات (Ribosomes) ، وهي وحدات صنع البروتين في الخلايا تختلف في البكتيريا عنها في خلايا الثدييات . واعتاداً على أي مرحلة من مراحل صنع البروتين المعقدة ، والتي يؤثر عليها المضاد الحيوي مباشرة ، يمكن تصنيف المضاد الحيوي إلى مانع لنمو البكتيريا أو إلى قاتل لها . وقد يكون هناك أكثر من طريقة يعمل بها المضاد الحيوي على الميكروب أو قد يكون للميكروب أكثر من موقع يهاجمه عنده المضاد الحيوي .

وهكذا يؤثر المضاد الحيوي على الميكروب إما على وظيفة من وظائفه أو على تركيبه البنائية . ويوجد نظرياً عدد غير محدود من الطرق التي يعمل بها المضاد الحيوي على قتل البكتيريا أو منع نموها . ومن العوامل الرئيسة لبقاء الأمراض المعدية، رغم وجود المضادات الحيوية قدرة هذه الكائنات الدقيقة المذهلة في مجابهة واحتواء فاعلية المضادات الحيوية . وتعد الكيفية الوراثية التي تكتسب بها الكائنات الدقيقة

وهو مضاد حيوي ينتجه نوع من بكتيريا التربة التي تشبه الفطر وتعرف بالخييطيات (Actinomycetes) ، ويشمل نشاط الاسترتوميسين العديد من الكائنات الدقيقة التي لا تتأثر بالبنسلين وعلى وجه الخصوص البكتيريا التي تسبب السل الرئوي في الانسان .

لقد أدى البحث المستمر بين ميكروبات التربة عن الكائنات الدقيقة إلى اكتشاف واستخلاص مئات الأنواع من المضادات الحيوية . وقبل حلول عام ١٩٥٠م أضيف إلى ترسانة الأسلحة العلاجية التتراسايكلين والكلورامفينيكول . وعلى الرغم من ان قليلاً من المضادات الحيوية التي تم اكتشافها على مدى فترة من الزمن أمكن استخدامها علاجياً ، اذ ان معظمها سام ، إلا ان اكتشاف المزيد منها لم يتوقف . وقد ساعد التقدم العلمي على إمكان التخلص من سموم الكثير من المضادات الحيوية بل من زيادة كفاءتها العلاجية ، ولا شك ان فهم الكيفية التي تعمل بها هذه المضادات الحيوية قد ساهم كثيراً في ذلك .

كيف تعمل المضادات الحيوية ؟

المضاد الحيوي المثالي هو الذي يقضي على البكتيريا بقتلها . وهناك العديد من المضادات الحيوية التي يقتصر عملها على وقف نمو البكتيريا فقط أي دون قتلها . ويعتمد العلاج بالمضادات الحيوية المانعة لنمو البكتيريا على قدرات الجسم المناعية للتخلص النهائي من الميكروب .

يرجع السبب في التأثير السام للمضادات الحيوية على الخلايا الميكروبية دون خلايا الجسم في معظم الحالات إلى اختلاف في التركيب الخلوي أو إلى اختلاف في عمليات التمثيل الغذائي الخلوي بين الخليتين . فمثلاً تعطل مركبات السلفا المانعة لنمو البكتيريا قدرة البكتيريا على تحويل أحد المركبات العضوية

والحمى الراجعة اللذين تسببهما فصيلة معينة من البكتيريا تعرف بالملتويات (Spirochetes).

وقد صور العالم الألماني عقار (ب6٠٦) كسلاح سحري وأوضح قدرته على تمييز الكائنات المسببة للمرض ومهاجمتها دون إلحاق أذى بالمريض ، وقد تحقق هذا العالم من ظاهرة فريدة وهي ان بعض الأصبغة العضوية تحدث تأثيراً ساماً على بروتوبلازم الكائنات المتطفلة وليس على بروتوبلازم خلايا الإنسان . وقد تبع ذلك ان توج عالم ميكروبات آخر (جيرهارودوماك) صناعة الأصبغة في المانيا في مطلع الثلاثينيات باكتشاف عقار البرونتوسيل الذي تلته عقاقير السلفا الشهيرة . وقد كانت مركبات السلفا بحق أول العقاقير ذات الأثر الفعال في معالجة التهابات البكتيرية ومنها التهاب الحلق ، والتهاب الرئة ، والسيلان ، وبعض أنواع التهاب السحايا . وما ان أخذت ثورة علاج التهابات البكتيرية في إظهار آثارها وفوائدها حتى أطل عصر المضادات الحيوية باكتشاف البنسلين . يصنف السلفوسان ومركبات السلفا بأنها منتجات كيميائية، أما البنسلين فهو منتج طبيعي لكائن فطري دقيق يعرف باسمه اللاتيني بنسيليم نوتاتم (Penicillium notatum).

وبالرغم من أن عالم الميكروبات البريطاني الكسندر فليمنج قد اكتشف البنسلين في عام ١٩٢٨م إلا أن استخلاصه وتنقيته وتأكيد فاعليته كعلاج كيميائي لا يضاهاى لم يتم إلا بعد مرور عشر سنوات . وقد أثار اكتشاف البنسلين ونجاحه العلاجي البحث عن مواد أخرى مماثلة . وبعد عالم الكيمياء الحيوية الأمريكي سلمان واكسمان أول من استخدم مصطلح مضاد حيوي وحصر تعريفه على انه مادة كيميائية تنتجها كائنات دقيقة وتتميز ، حتى في نسب تركيز قليلة جداً ، بخاصية منع نمو كائنات دقيقة أخرى . وقد اعلن واكسمان وزملاؤه في عام ١٩٤٤م تمكنهم من استخلاص الاسترتوميسين ،



(بلازميدات - R) عن طريق جزيئات بروتينية نشطة تعرف باسم الانزيمات والتي تقوم أما بتحطيم المضاد الحيوي مباشرة أو بتبديل تركيبته الكيميائية فتحوله إلى شكل غير فعال .

تكتسب بلازميدات مقاومة المضادات الحيوية أهميتها التي تحظى بها الآن من وجودها المشترك بين أنواع عديدة من البكتيريا ، ولو كان ينحصر وجودها فقط على الخلية التي تحتويها لما حظيت بهذا الاهتمام . ويستنتج من ذلك انها تنتقل من خلية إلى أخرى ، فبعضها ينتقل عن طريق الالتصاق بين خليتين وهي طريقة بدائية للتكاثر تعرف بالاقتران (Conjugation) ، والبعض الآخر يتم نقله عن طريق وسيط ناقل (فيروس بكتيري) وتعرف هذه الطريقة بالنقل الفيروسي (Transduction) . وفي حالات نادرة ، وعندما تكون البلازميدات على شكل جزيئات حرة من الحامض النووي (DNA) ، تقوم البكتيريا المستقبلية لها بامتصاصها من الوسط المحيط ، وتعرف هذه الطريقة بالتحول (Transformation) .

وللقاء بعض الضوء على الحرب الدائرة بين الإنسان وهذه الكائنات الدقيقة نسوق ما يحدث مع أحد أنواع البكتيريا وهي العنقودية المكورة (Staphylococcus aureus) والتي ينتقل فيها (بلازميد - R) بالاقتران . توجد هذه البكتيريا بصورة مألوفة وطبيعية على الجلد وداخل الأنف ، وفي ظروف معينة يمكنها ان تحدث بعض الحالات كالأورام الصديدية ، أو الالتهاب الرئوي ، كما يمكنها ان تدخل الدم . وتحتوي كل اربع من خمس بكتيريا من هذا النوع على (بلازميد - R) الذي يحمل شفرة لانتاج انزيم يسمى البنسليناز (Pencillinase) له كفاءة عالية في تحطيم البنسلين . وبفضل التقنيات الحديثة أمكن انتاج مشتقات أخرى للبنسلين مثل الميثيسيلين (Methicillin) والكلوكساسيلين (Cloxacillin) ولها القدرة على مقاومة انزيم

المفاجيء الذي يحدث في الكروموسومات . فقد ظهرت معظم الميكروبات المقاومة للمضادات الحيوية أثناء العلاج وذلك عن طريق امتلاكها لعنصر وراثي اضافي يعرف باسم (بلازميد - R) أو عن طريق اكتسابها لذلك العنصر الوراثي . وحقيقة يوجد العديد من أنواع البلازميدات إلا أن (بلازميد - R) هو الذي يحدد القدرة على اكتساب المقاومة .

والبلازميد ، من منظور حيوي سهل ، ليس سوى جزيء من الحامض النووي (DNA) ويوجد داخل البروتوبلازم الخلوي حيث يتكاثر باستقلال تام عن كروموسوم البكتيريا . وعادة ما تحمل البلازميدات جينات ، بما فيها الجينات الخاصة بمقاومة المضادات الحيوية ، تساعد البكتيريا التي تحتويها على منافسة غيرها في السيطرة على البيئة التي تتقاسمها معها ، أو على العيش في ظروف بيئية سيئة . ويمكن أيضاً ان تفقد البكتيريا البلازميدات دون ان يحدث لها ضرر فهي لا تشكل ضرورة لحياتها . وبالطبع يقتصر بقاء البكتيريا التي تفقد (بلازميد - R) على بيئة معينة يمكنها التكاثر فيها بعكس البكتيريا التي تمتلك (بلازميد - R) اذ تفوق على تلك بقدرتها على العيش في بيئات أخرى تحتوي على مضادات حيوية .

تختلف (بلازميدات - R) في عدد جينات مقاومة المضادات الحيوية التي تحملها . فبينما تستطيع ان تؤمن في بعض الحالات المقاومة ضد مضاد حيوي واحد فقط ، يمكنها في حالات أخرى ان تحمي الخلية التي توجد بداخلها من حوالي عشرة مضادات حيوية متباينة . وتعد الآلية التي تعمل بها (بلازميدات - R) لمقاومة المضادات الحيوية فريدة جداً . فبينما ترتبط بشكل عام مقاومة المضادات الحيوية الناتجة عن تغير جيني مفاجيء بتغير في التركيبة البنائية لبعض الوحدات الخلوية كالجدار الخلوي أو الريبوسومات (وحدات صنع البروتين) ، تتم عادة المقاومة الناتجة عن

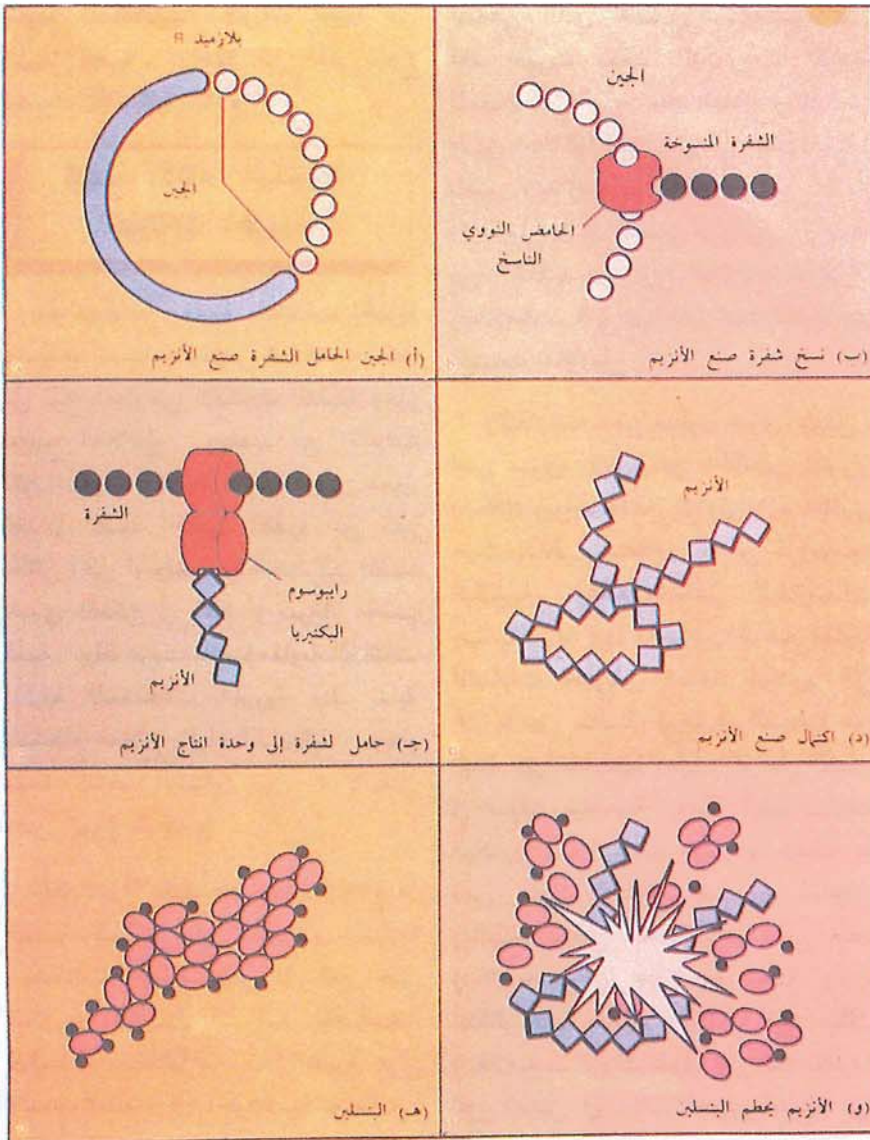
مقاومة للمضادات الحيوية ، بعيداً عن أهميتها الطبية ، واحدة من أهم فروع البحوث الاحيائية المثيرة .

كيف تقاوم البكتيريا المضادات الحيوية ؟

يعد مصطلح مقاومة المضادات الحيوية مصطلحاً نسبياً إذ يقتصر استخدامه فقط على نوع معين من الكائنات الدقيقة وعلى الوضع العلاجي . ويقصد من اكتساب كائن دقيق ما المقاومة لمضاد حيوي معين بفقدان المضاد الحيوي القدرة على قتل الكائن الحي أو وقف نموه عند تركيز المضاد الحيوي الممكن في الدم أو سوائل الجسم المعنية . وقد عرفت ظاهرة مقاومة الكائنات الدقيقة للمضادات الحيوية منذ بداية استخدام العلاج بالمواد الكيميائية ، وحتى عندما اكتشف البنسلين تبين انه لا يقتل بعض أنواع البكتيريا .

وقد كان الاعتقاد حتى عام 1960م ان السبب الرئيس في اكتساب المقاومة للمضادات الحيوية يعزى إلى تغير جيني مفاجيء للتركيب الوراثي للكائنات الدقيقة . وانطلاقاً من هذا المفهوم عزى اكتساب المقاومة إلى وجود نسبة ضئيلة من الخلايا المقاومة بين مجموعة من الكائنات الدقيقة لها قابلية التغير الوراثي المفاجيء ، وبالتالي القدرة على النمو في وجود المضاد الحيوي . وتنشأ هذه الخلايا نتيجة لتغير دقيق في احدى جيناتها مما يجعلها لا تتأثر بالمضاد الحيوي . وفي حالات أخرى يكون تأثير التغير الجيني المفاجيء على الكيفية الرئيسية التي يعمل بها المضاد الحيوي غير مباشر مما يقتضي حدوث عدد من التغيرات الجينية المفاجئة المتتالية قبل ان يتمكن الكائن الدقيق من اكتساب مقاومة فعالة للمضاد الحيوي .

تم التأكد خلال العقدين الماضيين من ان اكتساب المقاومة ضد المضادات الحيوية لا يعزى بصفة رئيسة إلى التغير الجيني



شكل (1) : كيف تقاوم البكتيريا العنقودية البنسلين

ثانياً : ازدياد فرصة انتقال (بلازميد - R) إلى الفصائل الأخرى من البكتيريا .

يوضح هذان العاملان النتيجة الحتمية التي ستؤدي إليها استخدامات المضادات الحيوية في مجالات الطب والبيطرة والزراعة ، ولاشك ان مستقبل استمرار استخدام المضادات الحيوية ستمخض عنه عملية اختيار تفضيلي ينجم عنها ظهور فصائل من البكتيريا (ضارة وغير ضارة) مقاومة للمضادات الحيوية في الانسان والحيوان على حد سواء .

بصرف عن : The Microbes Fight Back. Yearbook of Science & the Future. 1979.

(بلازميد - R) في الطبيعة ، إلا أن هناك عدداً من الاحصائيات تشير إلى ان أكثر من 50% من الأطفال والبالغين الأصحاء يلفظون في فضلاتهم (وبالتالي يمتصون) عدداً من فصائل بكتيريا الامعاء المقاومة للمضادات الحيوية والتي يمكن الكشف عنها . فاذا عولج هؤلاء الناس الاصحاء بمضاد حيوي ملائم لعدة كبيرة أو صغيرة قد يترتب على ذلك ما يلي :

أولاً : انتشار الخلايا المقاومة في الأمعاء على حساب الخلايا المتأثرة وسرعة تكاثرها ممثلة النسبة الكبرى من مجموع الفصائل الأخرى .

البنسلينيز . ولكن بدأت تظهر في السنوات الأخيرة مقاومة لهذه المشتقات بل أخذت هذه المقاومة في الازدياد مما أدى إلى البحث عن مضاد حيوي بديل . وقد تم بعد ذلك انتاج مضاد حيوي آخر يعرف بالجتنامسين (Gentamicin) لعلاج الالتهابات الخطيرة لهذه البكتيريا، ولكن ظهرت مرة أخرى (بلازميدات - R) لمقاومة هذا المضاد الحيوي . وهكذا ظلت (بلازميدات - R) تظهر باستمرار مما يثبت انها ليست ذات هوية ثابتة بل يبدو ان لها القدرة على اضافة جينات جديدة لجيناتها . ويوضح الشكل (1) الكيفية التي تقاوم بها البكتيريا العنقودية البنسلين .

ومن أكثر الأمثلة المألوفة (لبلازميدات - R) تلك التي تحتويها البكتيريا المنتشرة في أمعاء الثدييات وتنتشر أيضاً عن طريق الاقتران . ويحتوي الكثير من هذه البلازميدات ، اضافة إلى جينات التكاثر ، على جينات تقوم بصنع زائدة شعرية على سطح جدار البكتيريا . تسمح هذه الزائدة الشعرية ، مع بروتينات من أصل بلازميدي ، باقتران خلية بكتيرية بخلية أخرى ، كما تسمح عبر نسخ خاص للحمض النووي (DNA) ، بنقل بلازميد الخلية الأولى بعد نسخه إلى الخلية الثانية . وبالمثل تقوم الخلية المستقبلية للبلازميد بدورها بنقله للخلايا البكتيرية الأخرى .

يمكن (لبلازميد - R) ان ينتشر خارج الجسم أو في المعمل بصورة مدهلة ولكن لحسن الحظ ، لا تمثل الامعاء أو الحنجرة (حيث تعيش تلك البكتيريا بصورة عادية) المناخ الملائم لعملية الاقتران والتكاثر . وهناك عدة عوامل أخرى تجعل من عملية الاقتران في الظروف العادية ظاهرة نادرة الحدوث . وفي حالة حدوثها قد تنجم أضرار يصعب التحكم فيها خاصة اذا انتقل (بلازميد - R) إلى ميكروب خطير حيث تؤدي قدرته على الاصابة إلى سرعة تكاثر وانتشار البلازميد من شخص إلى آخر . وبالرغم من ندرة انتقال