

## ژنوم هلیکوباکتر پیلوری: اطلاعات جدید درباره بیماری زائی و درمان

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی \*

۱/۷Mb است، ژنوم *Escherichia Coli* (۴/۶ Mb) و ژنوم *Pseudomonas Aerogenosa* (۵/۸ Mb) باز دارند. به علاوه هلیکوباکتر دارای تعداد کمتری ژن‌های تنظیم کننده (regulator genes) است، ژن‌هایی که با متد خاموش - روشن کردن (On-Off switch) بروز ژن‌هایی را که سازگاری باکتری را در محیط جدید میسر می‌سازد تنظیم می‌کنند. گفتنی است که پژوهش‌ها، مطالعات دیگری را تأیید می‌کنند که نشان می‌دهند هلیکوباکتر پیلوری فقط در محیط معده توانایی حیات دارد و راه‌های آنزیمی که این باکتری برای بقای خود در محیط ناسازگار معده لازم دارد دائماً در حال فعالیت و تکاپو هستند. یکی از شگفتی‌های حاصل از بررسی ژنوم‌ها کشف تعدادی از مکانیسم‌های تغییر آنتی‌ژنیک (Antigenic Variation) بنود که در باکتری‌های دیگر نظیر *Neisseria* وجود دارد. وجود نواحی هیپرواریابل در ژن‌هایی که در ساختار پوشش سطحی میکروب‌ها دخالت دارند به میکروب‌ها این امکان را می‌دهند که از واکنش‌های ایمنی میزبان با تغییر در آنتی‌ژن‌های سطحی خود بگریزند. همچنین در ژنوم هلیکوباکتر ژن‌های بسیار زیادتری از آنچه تصور می‌رفت برای راه‌های رفت و روب آهن (Iron-Scavenging Pathways) یافت شده‌اند که اهمیت نقش آهن را در بقای هلیکوباکتر در معده نشان می‌دهند.

در علم جدید میکروبیولوژی اینک راه تحقیق نه اینست که به *random cloning* و تجربیات بر آن مبنا بپردازند بلکه باید سؤال‌های درست را مشخص کرد و با تجزیه و تحلیل منطقی ژن‌هایی را برگزید که با دستکاری آنها می‌توان در محصول پروتئینی منشعب از آنها خواص مطلوب را به دست آورد. در مورد هلیکوباکتر پیلوری مسیر پژوهش در شکل ۱ ترسیم شده است. یک راه آن است که با حذف یا ایجاد جهش در ژن‌های مربوط به سیستم‌های رفت و روبی پالایش آهن مشخص کرد که آیا این تغییرات اثری در بقای هلیکوباکتر دارند یا نه. تقریباً حدود یک سوم از ۱۵۹۰ ژنی که در هلیکوباکتر مشخص شده‌اند در سیستم‌های ژنی که تاکنون شناخته شده معادلی ندارد. با توجه به محیط زیست ویژه باکتری، از نظر درمانی لازم است هدفی را انتخاب کرد که برای این باکتری منحصر به فرد باشد و بنابراین با ایجاد اختلال در آن مشکلی در رابطه با سایر باکتری‌هایی که به طور طبیعی در بخش‌های پائین لوله گوارش وجود دارند پیدا نشود. بعد از مشخص کردن آن هدف و تخلیص محصول ژن دستکاری شده مربوطه با روش‌های تجربی ماشینی شده می‌توان مهارکننده‌های میکروبی بالقوه را مورد بررسی قرار داد. موادی که بر ضد محصول ژن هدف ساخته شده‌اند می‌توانند در محیط‌های کشت هلیکوباکتر پیلوری امتحان شوند. علاوه بر این، مهارکننده‌های رشد باکتری را می‌توان در حیوانات تجربی هم مورد

در سال‌های اخیر شاخه علمی جدیدی به نام ژن‌پردازی (Genomics) به وجود آمده است که نتیجه پیدایش دو عامل بوده است: اول توانایی تحلیل‌کننده‌های رباتی (Robotic Analyzers) در مشخص کردن اتوماتیک توالی DNA در ژن‌ها با درازی مختلف و دوم سرعتی که با آن کامپیوترها می‌توانند داده‌های بانک‌های ژنی را مورد بررسی قرار دهند. برنامه تعیین ژنوم انسان (Human Genome Project) دارای هدف بلندپروازانه‌ای است که با این نوید بتوان مبنای ژنتیکی بیماری‌های انسان را بر پایه خواندن توالی DNA در ۷۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ ژنی که وجود دارد و تشکیل دهنده ژنوم انسانی هستند شناسایی کرد. در این برنامه، برای این منظور از علم ژنومیک کمک گرفته می‌شود. اما پژوهش بر روی ژنوم باکتریایی وضعیتی دیگر دارد. ژنوم‌های باکتریایی خیلی کوچکتر از ژنوم انسانی و با پیچیدگی کمتری هستند و می‌توان با تعیین توالی DNA در آنها به هدف آسان‌تری که همان درمان بیماری‌های میکروبی باشد زودتر رسید.

اخیراً یک گام بزرگ در این تحول عظیم علم میکروبیولوژی جدید با انتشار مقاله‌ای در مجله *Nature* برداشته شد که در آن توالی ژنومیک کامل هلیکوباکتر پیلوری شرح داده شده است. اولین باکتری‌هایی که توالی کامل ژنومیک آنها شرح داده شده‌اند عبارتند از: هموفیلوس آنفلونزا و میکوپلاسما جنیتالیوم. ولی احتمالاً مطالعات درباره هلیکوباکتر پیلوری برای اولین بار منجر به نتایج قابل استفاده در بالین بیمار خواهد شد و از آنجا که اکنون داروهای تجویز شده در ناراحتی‌های معده مقام اول را در کسب درآمد برای شرکت‌های داروئی به دست آورده‌اند قابل تعجب نخواهد بود اگر می‌بینیم که این شرکت‌ها با چه ولعی نتایج مطالعات درباره ژنوم هلیکوباکتر را دنبال می‌کنند. در حقیقت در دو سال اخیر دو شرکت بزرگ تولید دارو این نتایج را در اختیار داشتند ولی اکنون ژنوم کامل باکتری در *World Wide Web* در دسترس همگان است و پژوهش برای یافتن درمان‌های تازه‌تر و مناسب‌تر را در این مورد تسهیل خواهد کرد. (<http://www.tigr.org/tdb/mdb/hpdb.html>)

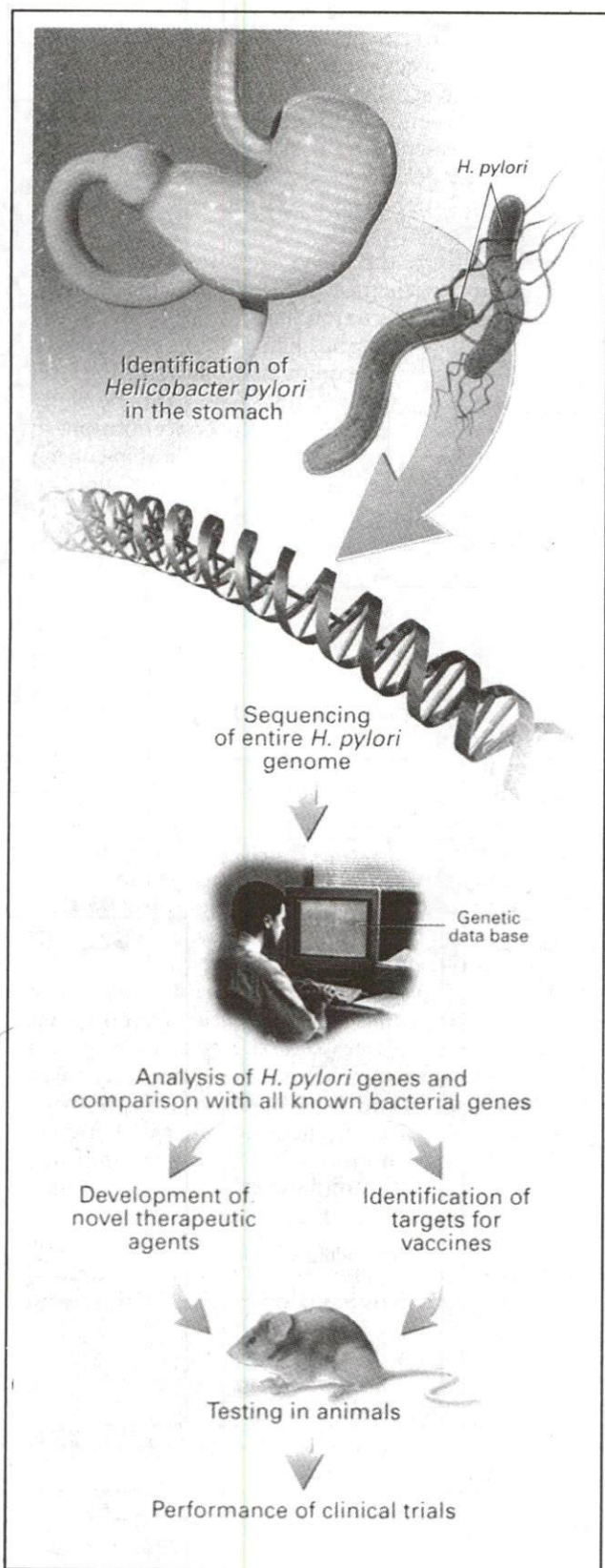
هلیکوباکتر پیلوری باکتری‌ای است با قدرت سازگاری بسیار بالا که می‌تواند پیوسته در محیط نامساعد معده علی‌رغم واکنش‌های ایمنی سلولی و هومورال که بر ضدش در بدن انسان به وجود می‌آید مقاومت نشان دهد و زنده بماند. بررسی ویژگی‌های ژنوم باکتری نشان می‌دهد که این باکتری به علت داشتن ساختار مشخص ژنتیکی خود می‌تواند در این محیط زندگی غیرمعمول دوام بیاورد. در حقیقت هلیکوباکتر در مقایسه با باکتری‌هایی که در محیط‌های متنوعی می‌توانند زندگی کنند دارای ژنوم کوچکی است که شامل ۱,۶۶۷,۸۷۶ جفت باز یعنی

بررسی قرار داد تا بتوان مواد مطمئن برای پژوهش‌های بالینی پیدا کرد. از طرف دیگر، با شناخت ساختار محصولات ژنی و مشخص کردن محل‌های فعال پروتئین مربوطه می‌توان با استفاده از مدل‌سازی‌های کامپیوتری و سنتز شیمیایی ملکول‌های همانند (آنتاگونیست‌های ملکولی مربوطه) را تهیه کرد.

مطالعات اولیه در جانوران نشان داده است که ایمنی‌سازی بر ضد هلیکوباکتری پیلوری امکان‌پذیر است و ایمنی‌سازی با واکسن‌های تجربی هلیکوباکتری پیلوری دارای خاصیت درمانی است و جانوران آلوده را شفا می‌بخشد. با مطالعه ژنوم می‌توان طیفی از واکسن‌های مؤثر را تهیه کرد. بررسی توالی DNA در ژنوم هلیکوباکتر ژن‌های متعددی را نشان می‌دهد که در ترشح و احتمالاً بروز سطحی ملکول‌هایی نقش دارند که می‌توانند به عنوان آنتی‌ژن‌های هدف به کار روند.

سنتز ملکول‌های آنتی‌بیوتیک به وسیله کپک‌ها که به وسیله آن توانستند با باکتری‌ها مقابله کنند انسان را در مقابله‌اش با باکتری‌ها برای ۵۰ سال مورد حمایت قرار داد. متأسفانه باکتری‌ها با کسب ژن‌ها و یا ایجاد جهش در ساختار ژنوم خود توانستند راه مقابله با آنتی‌بیوتیک‌ها را پیدا کنند. اکنون ما نیاز به راهبردهای جدیدی داریم که بتوانیم داروهای ضدباکتریایی جدیدی را به وجود آوریم. علم ژنومیک ستون فقرات این راهبرد جدید را تشکیل می‌دهد. به احتمال فراوان اولین محصولات ناشی از روش‌های موجود در این علم جدید در درمان هلیکوباکتری پیلوری به کار گرفته خواهد شد. پرده برداشتن از چهره ژنوم این باکتری و انتخاب منطقی هدف‌های کلیدی، ایجاد مواد مهارکننده و باکتری‌کش جدیدی را ممکن خواهد ساخت که بر ضد آنها هیچ میکروبی نمی‌تواند شانس ایجاد مقاومت داشته باشد.

\* - مؤسسه پزشکی ایرانیان ، تهران

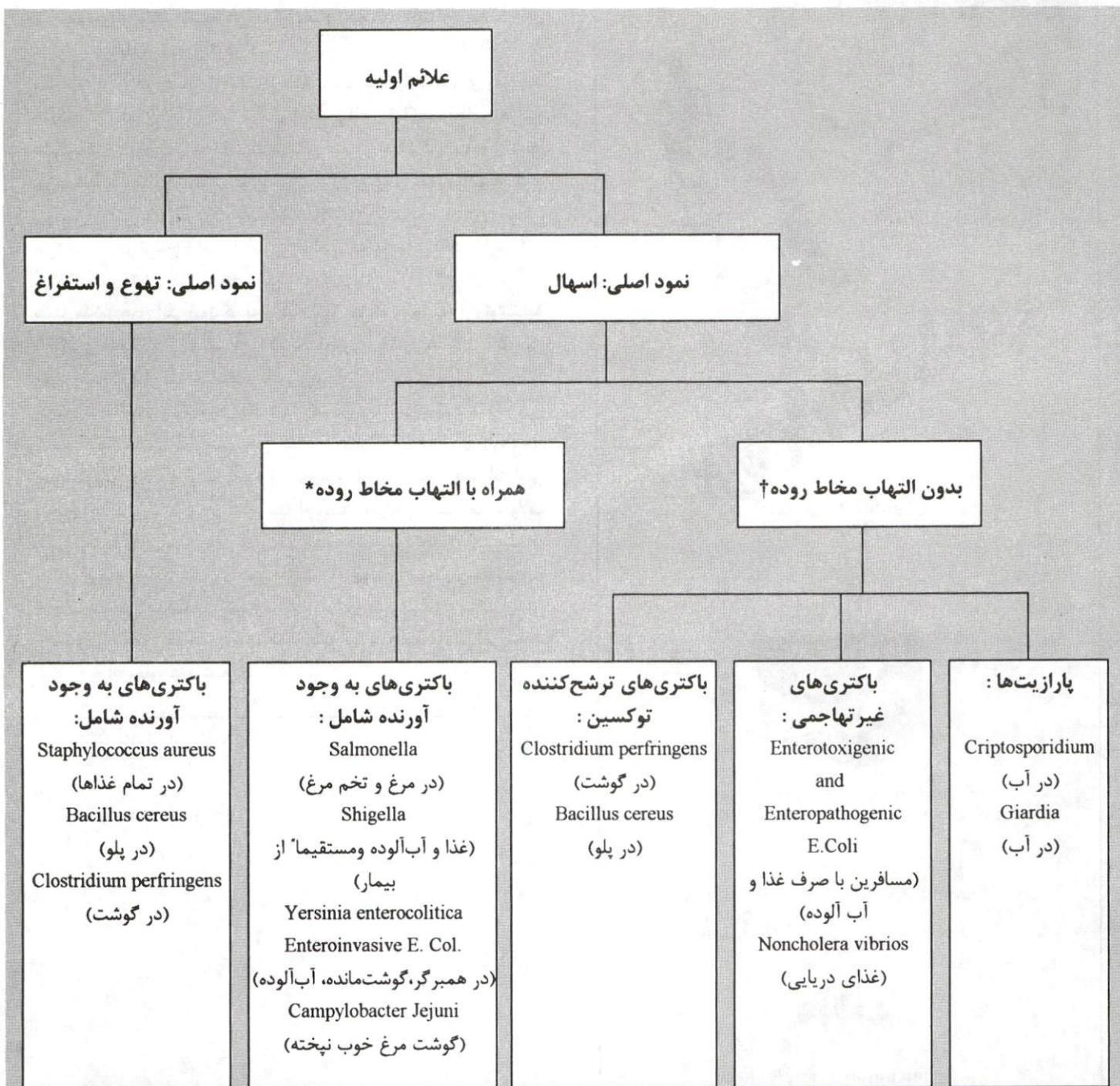


شکل ۱ - نتایج ممکن حاصل از خواندن توالی ژنومیک هلیکوباکتری پیلوری

مأخذ:

Lee A. The Helicobacter Pylori Genome - New Insights Into Pathogenesis and Therapeutics. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 832-833

# الگوریتم تشخیص افتراقی مسمومیت غذایی همراه با اسهال



منبع: C.M. Surwicz, Gastrointestinal Disease Today 1997: 6; 14

\* - منجر به اسهال خونی، گلوبول سفید در مدفوع، تب بالا و درد شکم می‌شود (به درمان آمپریک با آنتی‌بیوتیک‌ها باید توجه داشت)  
† - منجر به اسهال آبکی، درد خفیف شکم و تب خفیف می‌شود.