

Ανάπτυξη βιολογικής αντίστασης

Εισαγωγή

Η εξέλιξη έχει οριστεί ως αλλαγή με το πέρασμα του χρόνου. Θεωρείται συχνά ως δεδομένο ότι οι μικρές αλλαγές που παρατηρούνται στους οργανισμούς αποτελούν απόδειξη της θεωρίας ότι όλοι οι ζώντες οργανισμοί εξελίχθηκαν από κάποιο κοινό πρόγονο, που έζησε πριν δισεκατομμύρια χρόνια. Δύο παραδείγματα βιολογικών φαινομένων που συχνά επιστρατεύονται ως παραδείγματα εξέλιξης «εν δράσει» είναι η ανάπτυξη ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηριδιακών στελεχών και η αντίσταση στη βαρφαρίνη.

Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά είναι χημικές ουσίες που μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη των μικροβίων ή να τα σκοτώσουν. Ο μηχανισμός δράσης τους ποικίλλει. Κάποια αναστέλλουν τη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων. Άλλα αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση και κάποια άλλα εμποδίζουν την αντιγραφή του βακτηριδιακού DNA. Όλα αυτά βέβαια είναι εξαιρετικά επιβλαβή για το μικροβιακό κύτταρο που έρχεται σε επαφή με το αντιβιοτικό. Σε τέτοιο μάλιστα βαθμό, που συχνά το μικρόβιο πεθαίνει.

Δεν είναι όμως όλα τα μικρόβια ευαίσθητα στα αντιβιοτικά. Κάποια ανθεκτικά στελέχη εξουδετερώνουν τη δράση του αντιβιοτικού καταστρέφοντάς το ή αλλάζοντας τη μοριακή του δομή ώστε το τελευταίο να καθίσταται ανενεργό. Σε κάποιες περιπτώσεις τα βακτηρίδια διώχνουν το αντιβιοτικό έξω από το βακτηριδιακό τοίχωμα έτσι ώστε η συγκέντρωση του αντιβιοτικού να είναι πολύ μικρή και ανίκανη να καταστρέψει το μικρόβιο. Τέλος, κάποια άλλα ανθεκτικά στελέχη έχουν μια παραλλαγμένη μορφολογία της θέσης-στόχου όπου δρα το αντιβιοτικό, με αποτέλεσμα το τελευταίο να μην μπορεί να «βρει» το στόχο του.

Δύο είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορούν τα μικρόβια να γίνουν ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Οι μεταλλάξεις και η απόκτηση γονιδίων αντίστασης μέσω σύζευξης και/ή μετάθεσης (με μετασχηματισμό ή μεταγωγή).

Μεταλλάξεις

Τα μικρόβια πολλαπλασιάζονται με απλή διαίρεση, πριν όμως συμβεί αυτό πρέπει να προηγηθεί η αντιγραφή του DNA του μικροβίου. Λάθη μπορεί να προκύψουν κατά τη διαδικασία της αντιγραφής και το αποτέλεσμα να είναι μια μετάλλαξη. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι συνήθως επιβλαβείς για το κύτταρο και έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατό του ή την αναπαραγωγή του με πολύ αργότερους από τους συνηθισμένους ρυθμούς. Παρόλα αυτά, κάποιες μεταλλάξεις μπορεί να καθιστούν το μικρόβιο ανθεκτικό στη δράση κάποιου αντιβιοτικού. Συνήθως αυτό συμβαίνει επειδή η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή σε ένα γονίδιο, που καταλήγει σε παραγωγή ενός στόχου με διαφοροποιημένη δομή. Ως αποτέλεσμα τα ανθεκτικά βακτηρίδια είναι λίγο διαφορετικά από τους ευαίσθητους προγόνους τους.

Τι συμβαίνει λοιπόν όταν σ' ένα βακτηρίδιο συμβεί μια μετάλλαξη που το καθιστά ανθεκτικό στα αντιβιοτικά; Αν το βακτηρίδιο αυτό βρεθεί σε περιβάλλον αντιβιοτικού, έχει ένα πλεονέκτημα σε σχέση με τα άλλα. Το φάρμακο δεν θα το σκοτώσει!! Θα είναι ικανό να πολλαπλασιασθεί, αντίθετα με τα ευαίσθητα μικρόβια, που θα πεθάνουν από το αντιβιοτικό. Έτσι λέμε ότι

το συγκεκριμένο μικρόβιο έχει ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα, παρουσία του αντιβιοτικού, έναντι των φυσιολογικών μικροβίων.

Στην αρχή, τα περισσότερα, ή και όλα, τα μικρόβια θα είναι ευαίσθητα στο αντιβιοτικό. Με το πέρασμα όμως πολλών γενεών, το ποσοστό των ανθεκτικών στελεχών θα αυξάνεται όλο και περισσότερο. Αν τα μικρόβια αυξάνονται παρουσία του αντιβιοτικού, τότε στο τέλος τα περισσότερα ή και όλα τα μικρόβια θα είναι ανθεκτικά. Έτσι λέμε ότι ο μικροβιακός πληθυσμός ανέπτυξε αντοχή χάρη στη φυσική επιλογή που έγινε μέσω του αντιβιοτικού. Αυτή η διαδικασία είναι τελείως αναστρέψιμη και αν απομακρυνθεί το αντιβιοτικό τότε ο πληθυσμός των ανθεκτικών στελεχών θα αρχίσει να πέφτει και εν τέλει η μεγάλη πλειοψηφία των μικροβίων θα είναι και πάλι ευαίσθητη στο αντιβιοτικό.

Σύζευξη και μετάθεση

Υπάρχουν γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα τα οποία εξουδετερώνουν τα αντιβιοτικά. Αν τα μικρόβια έχουν αυτά τα γονίδια, τότε το αντιβιοτικό πρέπει να βρίσκεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση ή να δοθεί για περισσότερο χρόνο, έτσι ώστε να είναι δραστικό. Τα μικρόβια που δεν έχουν αυτά τα γονίδια, μπορούν να τα αποκτήσουν μέσα από δύο μηχανισμούς, που ενέχουν ανταλλαγή γενετικού υλικού.

Σύζευξη

Αρκετά βακτηρίδια φέρουν ένα μικρό κυκλικό μόριο DNA, που ονομάζεται πλασμίδιο. Αυτό κωδικοποιεί ένζυμα αναγκαία για την επιβίωση του βακτηριδίου. Κάποια από αυτά τα ένζυμα βοηθούν στην απενεργοποίηση των αντιβιοτικών, καθιστώντας το κύτταρο ανθεκτικό. Κατά τη σύζευξη, πλασμίδια υπεύθυνα για την ανάπτυξη αντοχής μπορούν να μεταφερθούν σε ένα βακτηρίδιο που δεν τα είχε, καθιστώντας το και αυτό ανθεκτικό.

Μετασχηματισμός και μεταγωγή

Κατά το μετασχηματισμό, DNA από το περιβάλλον απορροφάται από το κυτταρικό τοίχωμα του βακτηριδίου. Στη μεταγωγή ένα τμήμα του DNA μεταφέρεται μέσα στο βακτηρίδιο μέσω ενός ιού. Σαν αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης καινούριου γενετικού υλικού με αυτούς τους δύο τρόπους, το βακτηρίδιο μπορεί να γίνει ανθεκτικό στα αντιβιοτικά.

Αντοχή στη βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι μια αντιπηκτική του αίματος ουσία, η οποία χρησιμοποιείται στην πρόληψη εγκεφαλικών και καρδιακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Δοσμένη σε αυξημένες δόσεις σε πειραματόζωα η βαρφαρίνη είναι δυνατόν να προκαλέσει το θάνατο από συνεχή και ακατάσχετη αιμορραγία. Για το λόγο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ως δηλητήριο για την εξόντωση αρουραίων και ποντικών. Η βαρφαρίνη λειτουργεί μέσω της προσκόλλησής της σε ένα ένζυμο και την ως εκ τούτου αναστολή της λειτουργίας του. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για την παραγωγή ορισμένων από τους παράγοντες πήξης, που είναι απαραίτητοι για την πήξη του αίματος.

Βρέθηκε όμως ότι κάποιοι αρουραίοι έχουν την ικανότητα να αναπτύσσουν αντοχή στη βαρφαρίνη. Όσο περισσότερη είναι η δόση της βαρφαρίνης, τόσο αυξάνεται ο πληθυσμός των ανθεκτικών αρουραίων. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει βρεθεί ότι η βαρφαρίνη είναι ανενεργής σε κάποιους ασθενείς, στους οποίους χορηγείται για ιατρικούς λόγους.

Το θέμα έχει τύχει έρευνας, από την οποία προκύπτει ότι υπάρχουν δύο

πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης της αντοχής: του αυξημένου μεταβολισμού και της μειωμένης συγγένειας των υποδοχέων ένωσης .

Μεταβολισμός

Όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα, υπάρχουν ένζυμα που μεταβολίζουν τη βαρφαρίνη. Η δράση των ενζύμων αυτών διαφέρει από άτομο σε άτομο. Αυτό σημαίνει ότι εκείνοι που έχουν πιο ενεργά ένζυμα θα αποβάλουν τη βαρφαρίνη από τον οργανισμό τους με γοργότερους ρυθμούς και έτσι θα την εμποδίσουν να ασκήσει τις αντιθρομβωτικές της ιδιότητες. Στους αρουραίους αντίστοιχα, εκείνοι που έχουν τα πιο ενεργά ένζυμα θα αποδομήσουν τη βαρφαρίνη γρηγορότερα και κατά πάσα πιθανότητα δεν θα δηλητηριαστούν.

Υποδοχείς ένωσης

Το ίδιο ισχύει και για το ένζυμο στο οποίο προσκολλάται η βαρφαρίνη. Η δομή των ενζύμων μεταξύ ατόμων διαφέρει και υπάρχουν κάποιοι που έχουν μειωμένη συγγένεια ως προς τη βαρφαρίνη. Αυτά τα άτομα θα συνεχίσουν να παράγουν παράγοντες πήξης και έτσι θα είναι ανθεκτικοί στη βαρφαρίνη.

Συζήτηση και συμπεράσματα

Οι περισσότεροι τύποι αντίστασης στα αντιβιοτικά υπήρχαν ήδη πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών και την ευρεία χρήση τους στον πόλεμο κατά των λοιμώξεων. Η αντίσταση λοιπόν δεν εμφανίστηκε από τότε που τα αντιβιοτικά μπήκαν σε ευρεία χρήση, αλλά γονίδια αντίστασης, τα οποία ήδη υπήρχαν, επιλέχθηκαν και για αυτό εκφράστηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα. Με τον ίδιο τρόπο μεταλλάξεις που αλλάζουν τη δομή των περιοχών-στόχων ενός αντιβιοτικού εκφράζονται όλο και περισσότερο παρουσία του αντιβιοτικού, έτσι τα βακτηρίδια που έχουν αυτές τις μεταλλάξεις αρχίζουν να αυξάνονται σε αριθμό. Το ίδιο συμβαίνει και με την αντίσταση στη βαρφαρίνη. Πάντα υπάρχουν κάποιοι σπάνιοι οργανισμοί που είναι ανθεκτικοί και αυτοί επιλέγονται και αυξάνονται σε αριθμό όσο χρησιμοποιείται βαρφαρίνη. Αυτό αποτελεί τη φυσική επιλογή και δείχνει ότι οι πληθυσμοί μπορούν να προσαρμόζονται σε μεταβολές του περιβάλλοντος, εξαιτίας ακριβώς της φύσης των συστημάτων γενετικής πληροφορίας.

Αυτές οι αλλαγές δεν έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή νέων ειδών από τα βακτηρίδια, αν και έχει περάσει αρκετός χρόνος για κάτι τέτοιο. Αν υπολογίσουμε ως χρόνο ζωής μιας γενεάς βακτηριδίων μια ώρα, από τότε που εισήλθαν τα αντιβιοτικά στην κλινική πράξη έχουν περάσει 500.000 γενεές. Αυτό ισοδυναμεί με 10 εκατομμύρια χρόνια για τους ανθρώπους, στα οποία κάποιοι ισχυρίζονται ότι αυτοί έχουν εξελιχθεί από τους αρχέγονους προγόνους τους. Κι όμως τα ανθεκτικά στελέχη των μικροβίων παραμένουν ακόμα μικρόβια.

Τα παραπάνω αποτελούν παραδείγματα επιλογής η οποία παρουσιάζεται ως αντίδραση σε περιβαλλοντικές αλλαγές. Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης αντίστασης αποτελεί καλό παράδειγμα φυσικής επιλογής. Αυτό όμως δεν αποδεικνύει την ύπαρξη της μακρο-εξέλιξης ούτε δίνει στοιχεία που στηρίζουν την αντίληψη ότι ο κόσμος όπως τον ξέρουμε προήλθε από τέτοιες διαδικασίες φυσικής επιλογής και τυχαίων μεταλλάξεων πάνω σε απλούς μονοκύτταρους αρχέγονους οργανισμούς.

Dr Marc Surtees, 2006