

استشعار النّصاب في الجراثيم Quorum sensing

إنّ أشهر الأمثلة على استشعار النّصاب هي تلك التي قدّمتها الدّراسات التي أُجريت على الجراثيم. فالجراثيم تستخدم قدرتها على استشعار النّصاب في تنظيم عدّة سلوكيات تبعاً لكثافتها العددية، كتشكيل الأغشية الحيوية الرقيقة (biofilm)، والوقوع (virulence)، ومقاومة المضادات الحيوية.

يمكن أن يتمّ استشعار النّصاب بين خلايا جرثومية من نوع واحد، كما يمكن أن يتمّ بين خلايا تابعة لعدّة أنواع مختلفة.

ينظّم استشعار النّصاب عدّة عمليات مختلفة، تعتمد في أساسها على الكثافة العددية، أو على معدل انتشار الخلايا في الوسط، حيث تستخدم الجراثيم أنواعاً مختلفة من الجزيئات كإشارات تتبادلها فيما بينها، ومن أشهر الجزيئات الإشارية:

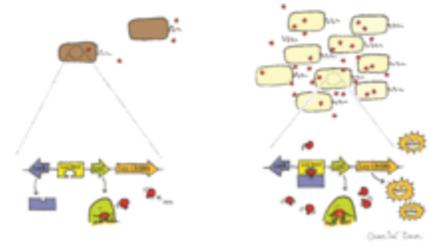
- الببتيدات الصّغيرة (oligopeptides)، وتستخدمها الجراثيم موجبة الغرام.
- لاكتونات (AHL) N-Acyl Homoserine Lactones، وتستخدمها الجراثيم سالبة الغرام.
- عائلة من المحفّزات الدّاتية (autoinducers) التي تُعرّف بـ المحفّزات الدّاتية-2 (-2AI)، وتستخدمها الجراثيم سالبة الغرام وموجبة الغرام.

آليات استشعار النّصاب

تنتج الجراثيم التي تستشعر النّصاب جزيئات إشارية معيّنة (تسمّى بـ المحفّزات الدّاتية أو الفيرومونات)، وتُفرزها بشكل تلقائي. كذلك فإنّ لهذه الجراثيم مستقبلات حساسة نوعياً لجزيئات الإشارة (المحفّزات). وعندما يرتبط المحفّز بالمستقبل، ينتشّط نسخ مورّثات معيّنة، بما فيها تلك المورّثات المسؤولة عن تركيب المحفّز. ولأنّ هناك احتمالاً ضعيفاً بأن تتحدّس الجراثيم المحفّز الذي أفرزته بنفسها، فلا بدّ من أن تتصادم الخلية بالجزيئات الإشارية التي أفرزتها خلايا أخرى غيرها موجودة معها في نفس الوسط، ليتفعل النسخ المورّثي.

عندما تكون الخلايا الجرثومية المتجاورة قليلة، وبالتالي تكون متباعدة، فإنّ تبعاً لها يخفض من تركيز المحفّز في الوسط المحيط حتى ينعدم تقريباً، فلا تُنتج إلا القليل من المحفّز. ولكن، كلّما ازداد تجمّع الجراثيم، يتخطّى تركيز المحفّز العتبة، مسبباً تركيب المزيد من المحفّز (أي أنّ تركيب المحفّز يخضع لحلقة تغذية راجعة إيجابية)، إلى أن يُصبح المستقبل مفعلاً تماماً، وهذا يزيد نشاط مورّثات خاصة، مسبباً بدء الخلايا كلّها بالنسخ في نفس الوقت تقريباً.

إنّ هذا السلوك المتناسق بين الخلايا الجرثومية، يمكن أن يكون مفيداً في حالات متنوّعة. فمثلاً، إنزيم اللوسيفيريز luciferase المتألّق حيويًا، الذي يُنتجته النوع الجرثومي *Vibrio fischeri*، لن يكون مرئياً لو أنتجته خلية واحدة فقط. وباستشعار النّصاب، يمكن أن يقتصر إنتاج هذا الإنزيم على الحالات التي يكون فيها التجمّع الخلوي كبيراً، وبذلك تتجنّب خلايا النوع *V. fischeri* إهدار الطّاقة في إنتاج منتج لا فائدة منه.



نموذج عن استشعار النّصاب.

أمثلة

لوحظ استشعار النّصاب لأول مرّة، في النّوع *Vibrio fischeri*، وهي بكتيريا متألّفة حيويًا، تعيش حياة تعايش تنافعيّ على حاملات الضّوء (أو الأعضاء المولّدة للضّوء) عند حَبّار هاواي قصير الذّيل [4].

عندما تعيش خلايا الجرثوم *V. fischeri* حياة حرّة (كعوالق مائية، plankton)، يكون تركيز المحفّر الذّاتي منخفضًا، وبالتالي، لا تتألّق الخلايا. لكنّها عندما تتجمّع بأعداد كبيرة على الحامل الضّوئي (بمعدّل 10¹¹ خلية/مل تقريبًا)، يتحفّر نسخ اللوسيفيريز، ما يودّي إلى الإضاءة الحيويّة.

Escherichia coli

في الجراثيم *E. coli* سالبة الغرام، يشارك استشعار النّصاب في تنظيم الانقسام الخلوي، بواسطة الجزيئات -2AI. فهذه الجراثيم تستخدم الجزيئات -2AI التي يُنتجها ويُعالجها الأوبرون *Isr*، حيث يرمّز جزءٌ من هذا الأوبرون ناقلاً من النمط ABC (ناقل) رابطٌ للأدينوزين ثلاثي الفوسفات، ينقل المواد إلى داخل أو خارج الخلية باستخدام طاقة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، يُدخل هذا الناقلُ جزيئات -2AI إلى الخلية في أوّل طور التّمو السّاكن أو الثابت (stationary phase)، ثمّ يفسفر إنزيم الكيناز *LsrK* Kinase جزيئات -2AI، وعندها، يمكن أن يبقى الناتج الجديد (-2AI المفسفر) داخل الخلية، أو أن يُستخدَم لإيقاف نشاط *LsrR*، كبح الأوبرون *Isr* (وبالتالي، يتفعل الأوبرون).

يُعتدّ أيضًا أنّ نسخ الأوبرون *Isr* ينتبّط بفوسفات الأسيّتون ثنائي الهيدروجين (dihydroxyacetone phosphate)، يرتبطه التنافسي مع كبح الأوبرون، *LsrR*. وقد تبيّن أنّ فوسفات الغليسر ألدهيد (3-glyceraldehyde phosphate) ينتبّط الأوبرون *Isr* بالآلية التثبيط المتواسّط بـ cAMP-CAPC. وهذا يفسّر عجزَ جراثيم *E. coli* عن الاحتفاظ بجزيئات -2AI داخل الخلية عندما تُنمّى على وسط يحتوي على الغلوكوز (بسبب كبح الاستقلاب الهدمي catabolite repression)، بينما عند تنمّي بشكل طبيعي، تكون جزيئات -2AI الموجودة في الخلية نَقَالَةً.

ومع أنّ الجراثيم من النّوع *E. coli* أو النّوع *Salmonella enterica*، لا تُنتج إشارات AHL الشّائعة في البكتيريا موجبة الغرام الأخرى، لكنّها تملك مستقبلًا يكشف وجودَ جزيئات AHL الناتجة عن أنواع جرثومية أخرى، وتُغيّر تعبيرها المورثي تبعًا لوجود تجمّعات "نصابيّة" من البكتيريا سالبة الغرام [4].

Salmonella enterica

ترمز جراثيم الجنس *Salmonella* بروتينا مماثلا (homolog) للبروتين LuxR، وهو البروتين SdiA، لكنها لا ترمز الإنزيم AHL synthase (الإنزيم الذي يركب جزيئات AHL). يكشف SdiA وجود الجزيئات AHL التي تنتجها أنواع جرثومية أخرى، بما فيها النوع *Aeromonas hydrophila*، والنوع *Hafnia alvei*، والنوع *Yersinia enterocolitica* [1]. وعندما يتم الكشف عن AHL، ينظم SdiA عمل الأوبرون rck الموجود على بلازميد الفوعة في الجنس *Salmonella* (*pefl-srgD-srgA-srgB-rck-srgC*)، كما ينظم عمل مورثة واحدة مكتسبة أفقيا (horizontal acquisition) محمولة على الصبغي srgE [2].

لا تكشف الجراثيم *Salmonella* وجود جزيئات AHL عندما تمر عبر المسالك المعدية-المعوية لعدة أنواع حيوانية، وهذا يشير إلى أن الأحياء الدقيقة الموجودة بشكل طبيعي (normal microbiota) في هذه المسالك لا تنتج جزيئات AHL، لكن البروتين SdiA يتفعل عندما تمر جراثيم *Salmonella* عبر المسالك المعوية-المعدية لسلاحف تستعمرها الجراثيم *Aeromonas hydrophila*، أو لفنران مخموجة (مصابة بعدوى) بالجراثيم *Yersinia enterocolitica* [3]. وعلى هذا الأساس، يبدو وكأن الجراثيم *Salmonella* تستخدم البروتين SdiA للكشف عن AHL الذي تنتجه العوامل الممرضة الأخرى، دون أن تكشف عن البكتيريا الموجودة بشكل طبيعي (الفلورا flora) في القناة الهضمية.

Pseudomonas aeruginosa

تستخدم الجراثيم الممرضة الانتهازية *Pseudomonas aeruginosa* قدرتها على استشعار النصاب لتنسيق تشكيل الأغشية الحيوية الرقيقة (biofilms)، وحركة الأسراب، وإنتاج **كثيرات السكار الخارجية** exopolysaccharide، والفوعة، والتجمع الخلوي [4]. يمكن أن تنمو هذه الجراثيم في المضيف دون أن تؤذيه، حتى يصل عددها إلى عتبة حدية، تصبح أعدادها عندها كافية للتغلب على الجهاز المناعي للمضيف. وحينئذ، تبدأ بالهجوم، فتشكل غشاء حيويًا رقيقًا، ما يؤدي إلى مرض المضيف، بينما يشكل الغشاء الحيوي الرقيق طبقة واقية تغطي التجمعات الجرثومية.

هناك شكل آخر من أشكال التنظيم المورثي، يمكن البكتيريا من التكيف السريع مع تغيرات المحيط، وهو يتم عبر التأثير البيئي (environmental signaling)، وهو التأثير المتبادل بين الكائن الحي وبيئته، فقد اكتشفت الدراسات الحديثة أن الحياة بدون أوكسجين (anaerobiosis)، أو ما يسمى بالحياة اللاهوائية) يمكن أن تؤثر بشكل ملحوظ على الدارة التنظيمية الرئيسية لاستشعار النصاب، وهو ما يؤثر بدوره على إنتاج الجرثوم لعوامل الفوعة [5].

لقد ثبت تجريبيًا أن **التنويم والجينسينغ** يمنعان استشعار النصاب في البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* [6]. ويُؤمل أن يعمل العلاج عن طريق التحليل الإنزيمي للجزيئات الإشارية، على منع تشكيل أغشية حيوية رقيقة كهذه، أو ربما على إضعاف الأغشية الحيوية الرقيقة التي سبق أن تشكلت حتى. يسمى تعطيل عملية التأثير بهذه الطريقة، بـ **تنشيط استشعار النصاب** (quorum sensing inhibition).

خلافات في موضوع استشعار النّصاب

بما أنّ مصطلح "استشعار النّصاب" يوحي بأنّ التعاون هو الهدف من هذه العملية، فقد صار يُنظر إلى استشعار النّصاب على أنّه الأصل الذي ترتّب عليه نشوء الأحياء المحتالة (cheaters) التي تستغلّ التعاون بين الأحياء. وقد تمّ التصديّ لذلك الالتباس باستخدام مفهوم استشعار الانتشار *diffusion sensing*، الذي شكّل نموذجا بديلا ومكمّلا لمفهوم استشعار النّصاب. مع ذلك، لا يتعرّض هذان المصطلحان لإشكاليّات التّأشير، سواءً في البيئات البسيطة (خلية واحدة محصورة في حيّز محدّد)، أو المعقّدة (أنواع عديدة تتشارك حيّزا واحدا)، فقد يكون توزّع الخلايا مكانيا أهمّ للاستشعار من الكثافة العددية الخلوية. ولذلك، تمّ طرح نموذج جديد كبديل، يأخذ في الحسبان الإشكاليّتين معا: الكثافة العددية والحدود المكانية، وسُمّي *efficiency sensing* [17].

يمكن أن يكون أحد أسباب الخلاف هو أنّ المصطلحات الحاليّة (استشعار النّصاب، واستشعار الكثافة، واستشعار الاكتفاء) كلها فيها إشارة إلى دوافع العملية وفوائدها، وبالتالي، فقد تنطبق على بعض الحالات دون غيرها، ولذلك، ربما يكون إرجاع المصطلح الذي يدل على هذه العملية إلى التحفيز الذاتي، كما وصف هاستينغز (Hastings) وزملاؤه أصلا، هو الحلّ المعقول لهذه الخلافات، حيث إنّ هذا المصطلح لا تُفهم منه مقاصد العملية أو فوائدها.

المعالجات الطّبية المضادّة لاستشعار النّصاب

إضافة إلى أنّ جزيئات استشعار النّصاب قد تتميّز بفعالية مضادّة للميكروبات، يجري الآن التحقق من إمكانية استخدامها - وخاصة البيبتيدية منها - في مجالات علاجية أخرى أيضا، بما فيها مجالات المناعة والأورام. يقوم هذا الافتراض على أساس [18]:

1. الدليل الحديث على التّأشير المتبادل بين حقيقيّات النّوى وبدائيات النّوى، عن طريق جزيئات استشعار النّصاب الإشارية.
2. ظاهرة الموت الخلوي المبرمج التي لوحظت في البكتيريا.
3. التشابهات الواضحة بين آلية استشعار النّصاب في البكتيريا، والعملية الانتشاريّة التي تنشأ بها الخلايا السرطانية.
4. استهداف مستقبلات متعدّدة.
5. إمكانية التعديل الصّيدلاني على البيبتيدات، بحيث ينتج عنه تزايد استهداف المستقبل

م.د سندس عادل ناجي

كلية التربية الأساسية / قسم العلوم