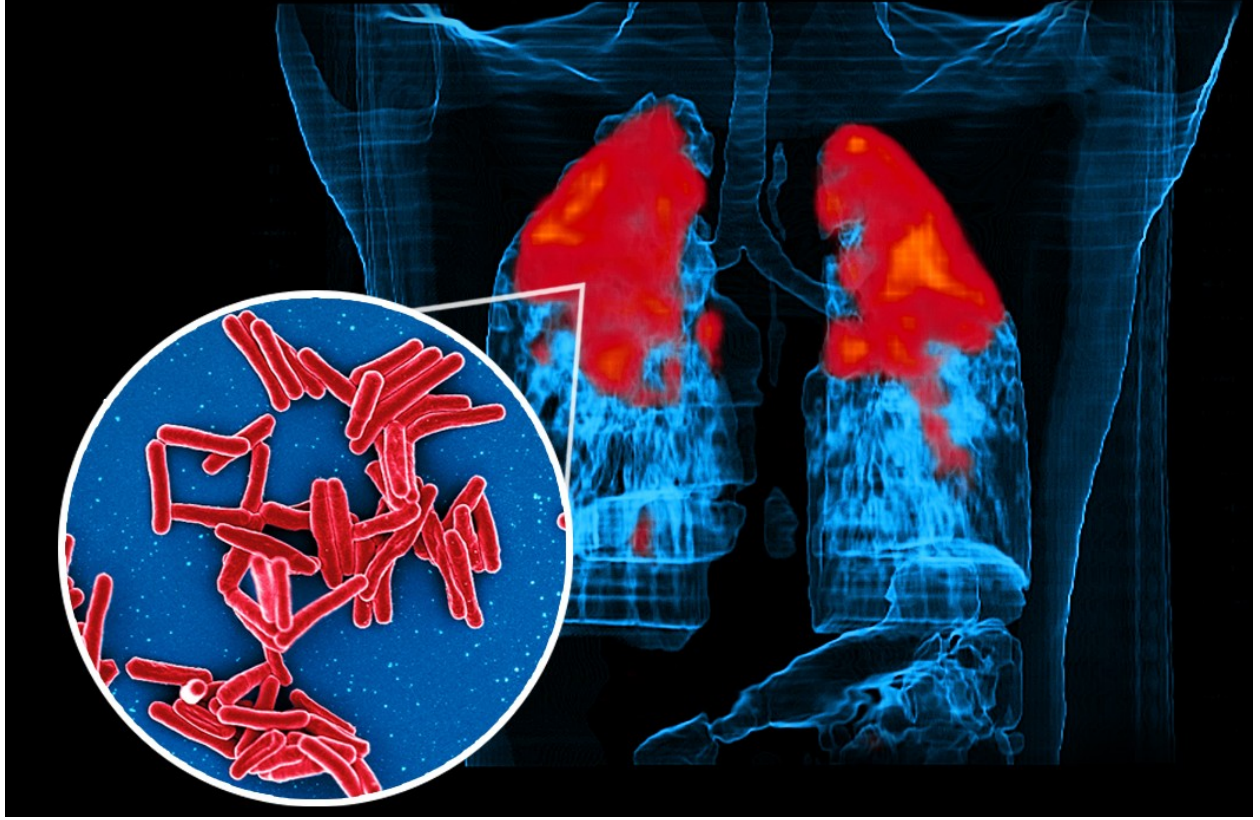


## क्षयरोगाच्या सुप्तावस्थेतील जीवाणूंना मिळते अँटिबायोटिक्सना निष्प्रभ करणारे सुरक्षा कवच

क्षयरोगाच्या जीवाणूंच्या बाह्य आवरणात सुप्तावस्थेत झालेल्या बदलांमुळे ते अँटिबायोटिक्स पासून बचाव करून दीर्घकाळ जिवंत राहू शकतात असे संशोधकांना दिसून आले.



क्षयरोगास कारणीभूत मायकोबॅक्टेरियम ट्युबरक्युलोसिस जीवाणू  
श्रेय: NIAID, [CC BY 2.0](#), via [Wikimedia Commons](#) (cropped)

एक शतकाहून अधिक काळ क्षयरोग, म्हणजे टीबी एक गंभीर जागतिक आरोग्य समस्या म्हणून कायम आहे. हा रोग *मायकोबॅक्टेरियम ट्युबरक्युलोसिस* या जीवाणूमुळे होतो. प्रभावी प्रतिजैविके, म्हणजे अँटिबायोटिक्स आणि व्यापक लसीकरण मोहिमा असूनसुद्धा या रोगामुळे आजही लोकांचा बळी जात आहे. केवळ २०२३ या एका वर्षात सुमारे १ कोटी ८ लाख लोकांना टीबीची लागण झाली, आणि १२ लाख ५० हजार लोक या आजाराने दगावले. जगातील इतर देशांच्या तुलनेत टीबीच्या रुग्णांचा सर्वाधिक भार भारतावर आहे. २०२४ मध्ये भारतात २६ लाखांहून अधिक रुग्णांची नोंद झाली. ही आकडेवारी स्पष्टपणे दर्शवते की टीबीचे निर्मूलन अजून खूप दूर आहे. हा रोग अजूनही का टिकून आहे हे समजून घेण्याचा प्रयत्न शास्त्रज्ञ सातत्याने करत आहेत.

टीबीवर नियंत्रण मिळवणे इतके कठीण असण्याचे एक कारण म्हणजे, सुरुवातीच्या संसर्गानंतर हे जीवाणू सुप्त किंवा निष्क्रिय (लेटेंट किंवा डॉरमन्ट) टीबी अवस्थेत प्रवेश करू शकतात. कधीकधी अनेक वर्षे देखील, शरीरात या अवस्थेत जीवाणू राहतात पण अक्रियाशील असतात. सुप्त टीबी असलेल्या व्यक्तीमध्ये कोणतीही लक्षणे नसतात आणि ते रोग पसरवू शकत नाहीत. पण त्या व्यक्तीची रोगप्रतिकारशक्ती कमी

झाली, तर हे जीवाणू पुन्हा सक्रिय होऊ शकतात. बहुतेक अँटिबायोटिक्स, म्हणजेच प्रतिजैविके फक्त सक्रिय आणि विभाजित होत असलेल्या टीबी जीवाणूंविरुद्धच काम करतात. त्यामुळे, ज्या सुप्त टीबी पेशी अतिशय हळू वाढतात किंवा अजिबात वाढत नाहीत, त्या उपचारादरम्यान टिकून राहू शकतात आणि संसर्ग झालेल्या व्यक्तीमध्ये कायम राहून अँटिबायोटिक-सहनशीलता, म्हणजे ‘अँटिबायोटिक टॉलरन्स’ दर्शवतात.

सुप्त टीबी जीवाणूवर अँटिबायोटिक्सचा परिणाम का होत नाही याची कारणे शोधण्याच्या उद्देशाने, भारतीय तंत्रज्ञान संस्था (आयआयटी) मुंबई येथील रसायनशास्त्र विभागातील प्राध्यापिका शोभना कपूर आणि मोनॅश विद्यापीठाच्या प्राध्यापिका मेरी-इसाबेल अँग्विलार यांच्या मार्गदर्शनाखाली संशोधकांनी एक अभ्यास हाती घेतला. *केमिकल सायन्स* या नियतकालिकात प्रकाशित झालेल्या त्यांच्या [अभ्यासात](#), टीबीचे सुप्त जीवाणू अँटिबायोटिक्स-उपचार करून सुद्धा कसे जिवंत राहतात, आणि त्यांच्यावर औषधांचा परिणाम न होण्याची काय कारणे आहेत याचा त्यांनी शोध घेतला. या अभ्यासात संशोधकांनी असेही सूचित केले आहे की, जीवाणूंच्या तग धरून राहण्याच्या यंत्रणेमध्ये हस्तक्षेप करता आल्यास सध्याची टीबीवरील औषधे अधिक प्रभावी ठरू शकतील.

जीवाणूंच्या औषधे सहन करण्याच्या क्षमतेचे रहस्य त्यांच्या पेशी पटलामध्ये (मेम्ब्रेन) दडलेले असावे असा संशय आतापर्यंतच्या ज्ञानाच्या आधारावर प्रा. कपूर यांच्या गटाला होता. मुख्यतः मेद पदार्थांनी (फॅट्स किंवा लिपिड्स) बनलेली ही जटिल पटले पेशींचे संरक्षण करतात. संशोधक गटाने याबाबत अधिक शोध घेण्यासाठी वेगवेगळ्या परिस्थितीत पेशी पटलाचे गुणधर्म तपासले. टीबी सक्रिय अवस्थेतून सुप्त अवस्थेत रूपांतरित होत असताना पटलात कसा बदल होतो याची त्यांनी नोंद केली. तसेच, या बदलांमुळे अँटिबायोटिक्सच्या पेशीमध्ये प्रवेश करण्याच्या प्रक्रियेवर काही परिणाम होतो का, याचीही त्यांनी तपासणी केली.

संसर्गाचा धोका असल्यामुळे टीबीचे जीवाणू हाताळणे धोकादायक असते. संशोधकांनी त्यांच्या प्रयोगांसाठी *मायकोबॅक्टेरियम स्मेग्मॅटिस* (*Mycobacterium smegmatis*) नावाच्या टीबी जीवाणूंच्या निरुपद्रवी नातलग जीवाणूंचा वापर केला. या जीवाणूंचे वर्तन टीबीच्या जीवाणूंप्रमाणेच असते, पण सामान्य प्रयोगशाळांमध्ये त्याचा सुरक्षितपणे अभ्यास करता येतो. संशोधकांच्या गटाने या जीवाणूंची दोन परिस्थितींत वाढ केली : पहिली, सक्रिय अवस्था (अँक्टिव्ह फेज) ज्यात संसर्ग असताना जीवाणू जसे सक्रिय असतात (अँक्टिव्ह इन्फेक्शन) त्याप्रमाणे वेगाने विभाजित होत होते, आणि दुसरी, जीवाणूंची नंतर येणारी सुप्तावस्था जी सुप्त संसर्गामध्ये (लेटेन्ट इन्फेक्शन) दिसून येते.

या अवस्थांचा परिणाम अँटिबायोटिक्स किती प्रभावीपणे कार्य करू शकतात यावर होतो की नाही हे तपासण्यासाठी, संशोधकांनी *मायकोबॅक्टेरियम स्मेग्मॅटिस* जीवाणूवर रिफाब्युटिन, मॉक्सिफ्लॉक्ससिन, अमिकासिन आणि क्लेरिथ्रोमायसिन ही चार सामान्यपणे वापरली जाणारी टीबी औषधे वापरली. त्यांनी पाहिले की जीवाणूंची वाढ ५०% नी कमी करण्यासाठी आवश्यक असलेल्या औषधांचे प्रमाण सुप्त जीवाणूंमध्ये सक्रिय जीवाणूंच्या तुलनेत दोन ते दहा पट जास्त होते. म्हणजेच, “जे औषध रोगाच्या सुरुवातीच्या टप्प्यात चांगले काम करत होते, तेच आता सुप्त झालेल्या टीबीच्या पेशींना मारण्यासाठी खूप जास्त प्रमाणात लागेल,” असे प्रा. कपूर यांनी सांगितले. “अँटिबायोटिक रेजिस्टन्स, म्हणजे प्रतिकाराचे सहसा कारण असणाऱ्या जनुकीय उत्परिवर्तनांमुळे (जेनेटिक म्युटेशन्स) हा बदल झालेला नव्हता.” प्रयोगांमध्ये वापरलेल्या *मायकोबॅक्टेरियम स्मेग्मॅटिस*च्या जनुकीय वंशप्रकारात (जेनेटिक स्ट्रेन) अँटिबायोटिक-प्रतिकाराशी संबंधित कोणतीही उत्परिवर्तने नव्हती, ज्यामुळे हे सिद्ध झाले की औषधांप्रती

असलेल्या संवेदनशीलतेतील घट जनुकीय बदलांऐवजी जीवाणूंच्या सुप्त अवस्थेशी आणि बहुधा त्यांच्या पेशींच्या पटलांशी (मेम्ब्रेन कोट्स) संबंधित असावी.

जीवाणूंच्या दोन अवस्थांमध्ये मेदांची रूपरेखा (लिपिड प्रोफाईल्स) भिन्न आहे की नाही हे तपासण्यासाठी, संशोधकांनी जीवाणूंच्या पेशी पटलांमध्ये उपस्थित असलेल्या २७० हून अधिक मेद पदार्थांच्या रेणूंची (लिपिड मॉलेक्यूल्स) ओळख पटवण्यासाठी अँडवान्सड मास स्पेक्ट्रोमेट्री (प्रगत वस्तुमान वर्णपटमिती) तंत्रज्ञानाचा वापर केला. “आम्हाला सक्रिय (अॅक्टिव्ह) आणि सुप्त (डॉर्मन्ट) पेशींमधील मेदांच्या रूपरेखेमध्ये स्पष्ट फरक आढळले,” असे अभ्यासाच्या प्रमुख लेखिका अंजना मेनन यांनी सांगितले. त्या प्रा. कपूर यांच्या प्रयोगशाळेत कार्यरत असून आयआयटीबी-मोनेंश रिसर्च अँकॅडमी, भारतीय तंत्रज्ञान संस्था मुंबई येथे पीएचडीच्या विद्यार्थिनी आहेत. सक्रिय जीवाणूंमध्ये पेशी पटल ग्लिसरोफॉस्फोलिपिड्स आणि ग्लायकोलिपिड्स नावाच्या मेद पदार्थांनी समृद्ध होते; तर, सुप्त जीवाणूंच्या पटलामध्ये मेदाम्ल (लांब, मेणासारखे रेणू असलेले फॅटी अॅसिड्स) जास्त आढळले.

या सक्रिय आणि सुप्त जीवाणूंच्या मेदांमधील फरकांचे जीवाणूंवर झालेले भौतिक परिणाम तपासण्यासाठी, संशोधकांनी त्यानंतर फ्लुरोसेन्स-आधारित पद्धती वापरून पटलाची तरलता (मेम्ब्रेन फ्लुईडिटी), हा गुणधर्म मोजला. तरलता, मेद किती घट्टपणे बांधलेले आहेत, ते दर्शवते. सक्रिय जीवाणूंचे पटल सैल आणि तरल (फ्लुइड) होते, तर सुप्त जीवाणूंच्या पटलांमध्ये ताठर (रिजिड) आणि घट्ट बांधलेल्या रचना (टाइटली ऑर्डर्ड स्ट्रक्चर्स) आढळल्या. उदाहरणार्थ, कार्डिओलिपिन नावाचा एक मेद पदार्थ सुप्त पेशींमध्ये तीव्रतेने कमी झाला होता. “कार्डिओलिपिन पटलाला किंचित शिथिल ठेवण्यास मदत करते. जेव्हा त्याची पातळी कमी होते, तेव्हा पटल अधिक घट्ट होते आणि त्याची भेद्यता (पदार्थ झिरपू देण्याची क्षमता; पर्मियबिलिटी) कमी होते,” असे अंजना मेनन यांनी स्पष्ट केले.

“अनेक दशकांपासून टीबीचा अभ्यास प्रथिनांच्या दृष्टिकोनातून केला गेला आहे,” असे प्रा. कपूर म्हणाल्या. “मेद दीर्घकाळ केवळ निष्क्रिय घटक मानले जात होते. पण मेद जीवाणूंना टिकून राहण्यास आणि औषधांना प्रतिकार करण्यास सक्रियपणे मदत करतात असे आता आम्हाला कळले आहे.”

संशोधकांच्या गटाने पुढे रिफाब्युटिन हे प्रतिजैविक जीवाणूंच्या पेशी पटलाशी कसे परस्परक्रिया करते ते तपासले. त्यांना आढळले की रिफाब्युटिन सक्रिय पेशींमध्ये सहजपणे प्रवेश करू शकते, परंतु ते सुप्त पेशींचे बाह्य पटल ओलांडून जेमतेम आत शिरत होते. सुप्त जीवाणूंबद्दल प्रा. कपूर यांनी स्पष्ट केले, “हे ताठर बाह्य पटल (औषधांसाठी) प्रमुख अडथळा ठरते. हे पटल म्हणजे जीवाणूंची पहिली आणि सर्वात मजबूत संरक्षण फळी आहे.”

बाह्य पटल जर अँटिबायोटिक्सना रोखत असेल, तर ते कमकुवत केल्यास औषधे अधिक प्रभावीपणे त्यांचे काम करू शकतील. प्राध्यापिका शोभना कपूर यांचा गट आता नेमक्या याच दिशेने संशोधन करत आहे. सध्याची टीबी उपचार पद्धती किमान सहा महिने चालते, आणि अनेकदा सुप्त जीवाणू या दीर्घकाळ चालणाऱ्या उपचारातूनही सुटतात. केवळ नवीन अँटिबायोटिक्स विकसित करण्याऐवजी, संशोधक सध्याच्या औषधांमध्ये सुधारणा सुचवत आहेत. “जर बाह्य पटल शिथिल करू शकणाऱ्या रेणूंसोबत आताचीच औषधे दिली, तर तीच औषधे अधिक परिणामकारक ठरू शकतील,” असे मत प्रा. कपूर यांनी व्यक्त केले. ही उपचार पद्धत जीवाणूंना अँटिबायोटिक्सप्रती कायमस्वरूपी प्रतिकारशक्ती विकसित

करण्याची संधी न देता त्यांना औषधांप्रती पुन्हा संवेदनशील बनवून औषधांचा परिणाम होण्यास मदत करेल.

संशोधकांचा गट सध्या सूक्ष्मजीवविरोधी (ॲंटीमायक्रोबियल) पेप्टाइड्स, म्हणजे लहान प्रथिनांचा आणखी अभ्यास करत आहे. ही प्रथिने जीवाणूंच्या पटलाला किंचित भेद्य बनवू शकतात, आणि म्हणून उपचारांमध्ये त्यांचा समावेश करता येऊ शकतो असे संशोधकांना वाटते. “निव्वळ पेप्टाइड्स जीवाणूंना मारू शकत नाहीत, पण ॲंटीबायोटिक्स सोबत वापरल्यास औषधे आत शिरायला आणि अधिक परिणामकारक ठरायला त्यांची मदत होऊ शकते,” असे प्रा. कपूर यांनी सांगितले.

या अभ्यासात प्रयोगांसाठी जीवाणूंचा साधा निरुपद्रवी प्रकार वापरला होता. पुढील टप्प्यामध्ये उच्च सुरक्षितता स्थिती अंतर्गत खऱ्या टीबी जीवाणूवर सदर निष्कर्षांची पुष्टी करायची आहे. त्यांचे कार्य खऱ्या टीबी जीवाणूपर्यंत विस्तारित केले जाऊ शकते असे सांगताना अंजना मेनन यांनी नमूद केले, “आम्ही केलेले मेदांचे विश्लेषण (लिपिड अनालिसिस) खूप तपशीलवार आहे. ज्या प्रयोगशाळा खऱ्या टीबी जीवाणू वंशप्रकारावर काम करतात, त्या ठिकाणी हे विश्लेषण सहजपणे लागू केले जाऊ शकते.”

अर्थसहाय्य: या अभ्यासाला विज्ञान आणि तंत्रज्ञान विभाग-विज्ञान आणि अभियांत्रिकी संशोधन मंडळ, भारत (DST-SERB) आणि नॅशनल हेल्थ अँड मेडिकल रिसर्च काउन्सिल प्रोजेक्ट, ऑस्ट्रेलिया कडून नुदान लाभले.

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VETTED / UNVETTED</b>                         | Vetted                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Title of Research Paper</b>                   | Decoding the role of mycobacterial lipid remodelling and membrane dynamics in antibiotic tolerance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>DOI of the Research Paper as a link</b>       | <a href="https://doi.org/10.1039/D4SC06618A">https://doi.org/10.1039/D4SC06618A</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>List of all researchers with affiliations</b> | Anjana P. Menon - Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay; IITB-Monash Research Academy, Indian Institute of Technology Bombay; Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University<br><br>Tzong-Hsien Lee - IITB-Monash Research Academy, Indian Institute of Technology Bombay; Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University<br><br>Marie-Isabel Aguilar - IITB-Monash Research Academy, Indian Institute of Technology Bombay; Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | Shobhna Kapoor - Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay; IITB-Monash Research Academy, Indian Institute of Technology Bombay      |
| <b>Email of researcher/s</b>                                                                     | <a href="mailto:shobhnakapoor@chem.iitb.ac.in">shobhnakapoor@chem.iitb.ac.in</a> , <a href="mailto:mibel.aguilar@monash.edu">mibel.aguilar@monash.edu</a> |
| <b>Writer name</b>                                                                               | Manjeera Gowravaram                                                                                                                                       |
| <b>Transcreator name</b>                                                                         | Shilpa Inamdar-Joshi                                                                                                                                      |
| <b>Credits to Graphic:</b>                                                                       | NIAID, <a href="#">CC BY 2.0</a> , via <a href="#">Wikimedia Commons</a> (cropped)                                                                        |
| <b>Subject [FOR EDITOR]<br/>- Please Highlight in RED (Multiple allowed)</b>                     | Science/Technology/Engineering/Ecology/Health/Society                                                                                                     |
| <b>Article to be Sectioned Under [FOR EDITOR]<br/>- Please Highlight in RED</b>                  | Deep Dive/Friday Features/Fiction Friday/Joy of Science/News+Views/News/Scitoons/Catching up/OpEd/Featured/Sci-Qs/Infographics/Events                     |
| <b>Social Media TAGS separated by Comma</b>                                                      | #TB, #tuberculosis, #antibiotics, #lipidomics                                                                                                             |
| <b>Social Media Posts Suggestions/ Links to interesting relevant content [optional] [writer]</b> |                                                                                                                                                           |
| <b>Social Media Handles to be added</b>                                                          | @iitbombay, @IndiaDST                                                                                                                                     |
| <b>Social Media handles of writer</b>                                                            | <a href="https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/">https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/</a>                                           |
| <b>Social Media handles of researchers</b>                                                       | <a href="#">@MBCBLab_IITB</a><br><a href="https://in.linkedin.com/in/shobhna-kapoor-44522664">https://in.linkedin.com/in/shobhna-kapoor-44522664</a>      |
| <b>Funding information (Source: Research paper)</b>                                              | This study was supported by grants from DST-SERB and National Health and Medical Research Council Project.                                                |
| <b>Conflict of Interest/Competing Interest information</b>                                       | None                                                                                                                                                      |

|                                                   |                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(Source: Research paper)</b>                   |                                                                                                                                                               |
| <b>Co-PI information (Source: Research paper)</b> | Marie-Isabel Aguilar - IITB-Monash Research Academy, Indian Institute of Technology Bombay, Department of Biochemistry & Molecular Biology, Monash University |
| <b>Location:</b>                                  | Mumbai                                                                                                                                                        |