

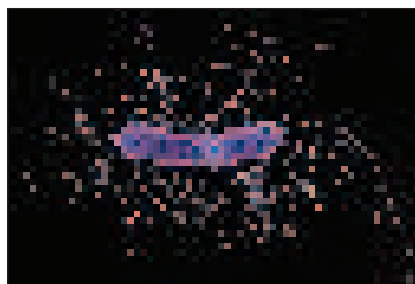
Vírusokkal a baktériumok ellen

HOLLÓSY FERENC

Több mint száz éve annak, hogy felismerték: a bakteriofágok ígéretes eszközei lehetnek a bakteriális fertőzések elleni küzdelemnek. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek képesek bizonyos baktériumokat megtámadni és szó szerint „felfalni”. Erre utal a „phagein = zabálni” görög szó az elnevezésükben. Noha a bakteriofágok kutatása hosszú múltra tekint vissza, terápiás célú felhasználásuk mégsem mondható elterjedtnek. Ennek oka az antibiotikumok megjelenésében keresendő. Ezek könnyebben előállíthatók, tárolhatók és széles körben használhatók.

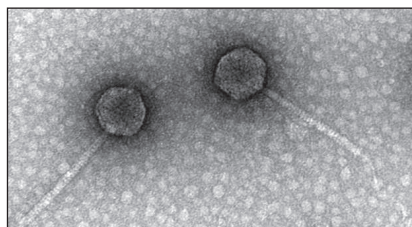
A baktériumok egyre többféle antibiotikummal szemben kimutatott rezisztenciája miatt mára a helyzet lényegesen megváltozott. Így a fágok terápiás alkalmazásának kérdése, mint lehetséges alternatíva, ismét az érdeklődés homlokterébe került. Olyan baktériumtörzsek ellen tervezik bevetni őket, amelyek rezisztenciája egyre égetőbb problémát jelent a kórházak és az egészségügyi intézetek higiéniájának fenntartása szempontjából. Ilyen baktériumfaj például a *Clostridium difficile*, melynek fertőzése végzetes kimenetelű hasmenéshez vezethet egyes erre érzékeny betegeknel, éppen az előbb említett széleskörű antibiotikum-rezisztencia miatt.

Az Európai Molekuláris Biológiai Laboratórium hamburgi intézetének kutatói nemrég a PLOS *Patogének* című szaklap hasábjain számoltak be arról, hogyan képesek a bakteriofágok elpusztítani a *C. difficile* baktériumot. Továbbá azokról a megfigyelésekről, ame-



A *Clostridium difficile* baktérium rajza
(Jennifer Hulsey/CDC felvétele)

lyek új lehetőséget kínálnak a más baktériumfajokkal folytatott küzdelemben. „Az általunk kifejlesztett eljárás segíthet hatékony és specifikus bakteriofágokat létrehozni nemcsak a *C. diff* fertőzés leküzdésére, hanem számos más, az emberi egészségre, a mezőgazdaságra és az élelmiszerekre is veszélyes baktériumok



A bakteriofág elektronmikroszkópos képe
(Kathryn Cross /IFR felvétele)

ellen” – nyilatkozta Rob Meijers, az EMBL munkacsoportjának vezetője.

Mint ismeretes, a bakteriofág genomja (mely lehet DNS vagy RNS) a fertőzés során behatol a baktériumba, átprogramozza annak DNS-leolvasását, és új bakteriofágok előállítására adja ki a parancsot. Az átprogramozott genomiális információk, vagyis a parancs alapján gyártott és fehérjeburokkal körülvett új vírusok (virionok) tömegével szabadulnak ki a baktériumból, és más fertőzhető gazdasejt után néznek. S ciklus indul előlről.

Ahhoz, hogy kihasználjuk a bakteriofágok erejét és hatékony terápiákat fejlesszünk ki a baktériumokkal szemben, a kutatóknak pontosan ismerniük kell, hogyan kapcsolódnak a vírusok a gazdasejtbe és hogyan bontják le a baktériumok sejtfalát.

A gazdasejtbe való behatoláshoz a bakteriofágoknak a baktérium felszínén található specifikus receptorokhoz kell tapadniuk – ezek lehetnek lipopoliszacharidok, lipoteichosavak, fehérjék vagy akár az ostorok. A bakteriofág specificitása azt jelenti, hogy a fág csak azokat a baktériumokat képes megfertőzni, amelyek hordozzák azokat a receptorokat, melyekhez kötődni képes. A kötődést követően a farokkal rendelkező fágok egy endolizin nevű enzim segítségével feloldják a baktérium peptidoglikán sejtfalát. Amint a fal lebontása megkezdődik, a baktérium már nem képes fenntartani saját belső nyomását és felrobban. A vírusok romboló gépezetét jelentő endolizinek már régóta ismertek, de eddig nem volt világos, milyen módon aktiválódnak. „Alaphelyzetben az enzimek alakja megnyúlt és párosával fordulnak elő. Aktiváció során az endolizinpárok tagjai ellazulnak és egymás mellé rendeződnek.” – magyarázza Matthew Dunne, aki szerkezetet vizsgált. A struktúra egyik konformációból a másikba történő átváltása az a mozzanat, amellyel az enzim aktív állapotba kerül, mely elkezd emésztetni a sejtfalat. Meijers és munkatársai

az endolizinek 3D szerkezetének röntgenkristallográfiai és kis szögű röntgenszórás (SAXS) vizsgálatokkal derítették ki a Német Elektron-Szinkrotron (DESY) laboratóriumában azt, hogyan történik az enzimek inaktív formából aktív szerkezetté alakulása.

Két különböző bakteriofágból izolált endolizin szerkezetét hasonlították össze, melyek különböző típusú *Clostridium*ot támadnak meg. Az egyik a *C. diff*-et, a másik egy a sajt előállítása során problémát okozó *Clostridium tyrobutyricum*ot támadja meg. Fontos felismerés volt, hogy bár különböző *Clostridium*-fajokból izolálták az endolizineket, az enzimek ugyanazzal a mechanizmussal aktiválódtak. Kimutatták, hogy az enzimek dimereket képeznek és egy hasítási lépéssel válnak aktívvá. Az enzim különböző részeinek mutagenézisvizsgálatai megmutatták, hogy kapcsolat áll fenn a dimerizáció módja és a hasítás mechanizmusa között.

A kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy az enzimek feszes inaktív formából ellazult aktív dimer formába történő átkapcsolása indítja el az enzim C-terminális doménjének hasítását. Ennek eredményeként szabaddá válik az endolizin katalitikus egysége, mely lehetővé teszi a baktériumsejt fal hatékony emésztését.

A munka Arjan Narbad laboratóriumával (Élelmiszerkutató Intézet, Norwich, Anglia) kollaborációban történt, akik azt tesztelték, hogy a mutációkkal módosított endolizinek hogyan képesek a baktériumok sejtfalát lebontani.

A kutatók olyan életképes modellt alkottak, mellyel más vírust is szövetségesünké tehetünk az antibiotikumokkal szemben rezisztenciát mutató baktériumfajok elleni küzdelemben. Új vírusok tervezése és kifejlesztése a közeljövőben forradalmasíthatja a célzott fágtérápiát. *

A cikk forrása: Dunne, M., Mertens, H.D.T., Garafalaki, V., Jeffries, C.M., Thompson, A., Lemke, E.A., Svergun, D.M., Mayer, M.J., Narbad, A. & Meijers, R. The CD27L and CTP1L endolysins targeting *Clostridia* contain a built-in trigger and release factor. *PLoS Pathogens*, 24 July 2014. <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1004228>

http://www.embl.de/aboutus/communication_outreach/media_relations/2014/140724_Hamburg/index.html