

Прирожденные убийцы: лизины бактериофагов как антимикробные средства



Если вам нужно уничтожить бактерию, обратитесь к профессионалам, к тем, кто миллионы лет в процессе эволюции оттачивал свое антимикробное мастерство — к бактериофагам (фагам). Можно использовать живые фаги, а можно извлечь из них компоненты, принимающие участие в уничтожении бактерий, например, лизины (эндолизин) — ферменты, которые при фаговой инфекции разрушают клеточную стенку бактерий

ФАГИ — ВРАГИ БАКТЕРИЙ

Напомним, что бактериофаги — это вирусы, поражающие бактерии. Один вид фага, как правило, поражает только определенный вид бактерии. Фаговая частица представляет собой белковый «пакет» с нуклеиновой кислотой. После того как фаг узнал «свою» бактерию и закрепился на ней, его нуклеиновая кислота проникает внутрь микробной клетки и, используя ее ресурсы, запускает производство вирусных частиц. Когда новая партия фагов готова, клеточная стенка бактерии разрывается и юные фаги выходят в большой мир. За разрыв клеточной стенки и неизбежно следующую за ним гибель бактерии как раз и отвечает фаговый фермент лизин. Субстратом лизина является пептидогликан.

ЦЕЛЬ — КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА

Пептидогликан — важнейший компонент клеточной стенки бактерий. Он представляет собой гетерополимер N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, сшитый короткими пептидными цепочками. Фаговые лизины обычно состоят из двух частей (доменов): один из них узнает субстрат и связывается с ним, а второй — осуществляет гидролиз пептидогликана. Отметим, что клетки млекопитающих не имеют стенки, поэтому фаговые лизины не причиняют им никакого вреда.

Лизины, как и другие ферменты фагов, обычно невелики и при этом высокоактивны. Правда, ученые пытаются расширить терапевтические возможности лизинов с помощью всевозможных модификаций. Они устраивают лизинам обмен доменами, провоцируют точечные мутации, присоединяют к лизинам различные пептиды и белки. Так, для повышения эффективности лизинов в уничтожении грамотрицательных бактерий к ним присоединили поликатионные или амфипатические пептиды, которые дестабилизируют внешнюю мембрану бактерии и обеспечивают доставку фермента к пептидогликановому слою, где он уже и делает свою работу.

ЛИЗИНЫ VS АНТИБИОТИКИ

Фаговые лизины — мощные природные антибактериальные средства. При этом они имеют ряд принципиальных отличий от традиционных антибиотиков.

Так, антибиотикам, чтобы уничтожить бактерию, необходимо, чтобы та росла или делилась, то есть чтобы в ней происходили метаболические процессы, которые антибиотик может нарушить. Что же касается лизинов, то им все равно, в какой фазе жизненного цикла находится бактерия. Они просто уничтожают ее, оказавшись рядом.

Лизины, в отличие от антибиотиков, действуют так же избирательно, как и их родительские фаги, то есть разрушают клеточные

стенки только определенных видов бактерий. Это означает, что фаговые лизины при клиническом использовании не будут, как антибиотики, уничтожать нормальную флору человека.

Важным плюсом лизинов является их активность в биопленках. Внутри биопленки бактерии прикреплены друг к другу и погружены в полимерный матрикс, что обеспечивает им защиту и обмен информацией. Биопленки могут образовываться на зубах, эндопротезах, клапанах сердца, костях, дыхательных путях и т.д. При этом они почти непроницаемы для факторов иммунной защиты организма и действия антибиотиков. Поэтому уничтожить возбудителя, укоренившегося в биопленке, очень трудно, иногда для этого требуется хирургическое вмешательство. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* лизины продемонстрировали свою эффективность в уничтожении бактерий в биопленках.

Одно из основных преимуществ фаговых лизинов перед антибиотиками — низкая вероятность развития у бактерий устойчивости к ним. Лизины уничтожают бактерии путем ферментативного гидролиза компонентов клеточной стенки, которые играют важнейшую роль в сохранении целостности бактерии и потому отличаются высокой консервативностью. Проводились эксперименты, в которых *Streptococcus pneumoniae* и *S. aureus* выращивали в присутствии соответствующих лизинов в низких концентрациях, но это не привело к развитию у бактерий резистентности к ним.

Благодаря такому сочетанию свойств фаговые лизины, естественно, вызвали интерес у разработчиков ЛС. Особенно большие надежды возлагаются на лизины как на средство для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной устойчивостью к антибиотикам. Так, в США проходят клинические испытания лизина CF-301, активного в отношении *S. aureus*, устойчивого к метициллину, ванкомицину и даптомицину. Показания, по которым проходят испытания, — инфекции кровотока.

Фаговые лизины испытывают в качестве антимикробных агентов не только в медицине, но и в ветеринарии, растениеводстве, а также в пищевой промышленности — для предотвращения размножения на продуктах питания таких опасных патогенов, как *S. aureus* и *Listeria monocytogenes*.

Подготовила Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук

Литература

1. Jude Ajuebor, Olivia McAuliffe, Jim O'Mahony, R. Paul Ross, et al. (2016) Bacteriophage endolysins and their applications // *Science Progress*. – 2016. – 99 (2). – P. 183–199. doi:10.3184/003685016X14627913637705
2. Yves Briens, Maarten Walmagh, Victor Van Puyenbroeck, Anneleen Cornelissen, et al. (2014) Engineered Endolysin-Based «Artilylins» To Combat Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens // *mBio*. 2014 Jul-Aug; 5(4): e01379-14. doi: 10.1128/mBio.01379-14.