

ODKRITJE PEPTIDA LASO S ŠIROKOSPEKTRALNIM DELOVANJEM PROTI ODPORNIM BAKTERIJAM

Nataša Karas Kuželički

Odpornost bakterij na antibiotike je eden izmed največjih izzivov v medicini. V letu 2021 je odpornost na antibiotike povzročila okrog 1,1 milijonov smrti na svetu, predvideva pa se, da bi ta številka do leta 2050 lahko narasla na 1,9 milijonov. Iskanje novih antibiotikov je zato izredno pomembno, še posebno tistih, ki imajo zaradi svojega mehanizma delovanja nižji potencial za nastanek odpornosti. Raziskovalci z Univerze McMaster, Hamilton, Kanada in Univerze v Illinois, Chicago, ZDA so prišli do prebojnega odkritja novega naravnega antibiotika, ki je učinkovit tudi proti najbolj odpornim sevom bakterij. Članek, v katerem opisujejo odkritje in začetno karakterizacijo naravnega antibiotika, je 26. marca 2025 objavila revija Nature.

Raziskovalci so na različnih lokacijah zbrali mikrobiološke vzorce prsti in jih eno leto gojili v laboratoriju. Nato so vzorcem dodali bakterijo *Escherichia coli* in opazovali protibakterijske učinke. Eden izmed vzorcev je izkazoval še posebno visoko protibakterijsko aktivnost, in sicer vzorec bakterij vrste *Paenibacillus*, sev M2. Sekvenciranje genoma in strukturne študije so pokazale, da *Paenibacillus* med drugim izloča peptid, ki ima proteinu laso podobno strukturo oziroma zanko in je odgovoren za protibakterijske učinke. Omenjeni peptid sodi med lariocidine (LAR), ki so izkazali širok spekter protibakterijske aktivnosti, učinkoviti so celo proti *Acinetobacter baumannii*, gram negativni bakteriji, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija označila kot kritični patogen, ki povzroča resne bolnišnične okužbe. Miši, okužene z *Acinetobacter baumannii*, so brez terapije poginile v roku 24 do 28 ur, miši, ki so jih zdravili z LAR, pa so vse preživele do konca eksperimenta, se pravi več kot 48 ur.

Raziskovalci so s serijo poskusov uspeli ugotoviti tudi mehanizem delovanja LAR. S strukturnimi, genetskimi in biokemijskimi študijami so pokazali, da se LAR veže na ribosome v bakterijskih celicah in s tem moti normalno sintezo proteinov, kar vodi v smrt bakterijske celice. Peptid LAR se namreč veže na manjšo podenoto ribosoma (30S), kjer se veže na ribosomsko RNA 16S in aminoacil-tRNA ter tako zavre translakcijo, kar moti translacijo in vodi v sintezo

proteinov z napačnim aminokislinskim zaporedjem. Podobno kot nekateri drugi klinično pomembni naravni antibiotiki, ki delujejo na ribosome, ima tudi LAR zelo nizek potencial za razvoj bakterijske odpornosti. Poleg tega zaenkrat kaže, da LAR ne izkazuje toksičnosti do človeških celic *in vitro*.

Peptidi laso imajo edinstveno tridimenzionalno strukturo s C-končnim repom, ki sega skozi intramolekularni obroč, ki ga tvori vez med serinom in asparaginsko kislino, zaradi česar je njena struktura zelo stabilna. Pred odkritjem LAR je bilo znano, da imajo nekateri peptidi laso protibakterijske lastnosti. Lasomicin npr. zavira proteazo ClpP in izkazuje aktivnost proti mikobakterijam, medtem ko mikrocin J25 in kapistruin zavirata delovanje polimeraze RNA in sta aktivna proti Gramnegativnim bakterijam. Do sedaj še ni bilo pokazano, da bi peptidi laso delovali tudi na ribosome. Peptid LAR je zanimiv tudi z vidika, da se veže na druge dele ribosoma kot že poznani antibiotiki, ki delujejo na ribosome. Zato je LAR zelo dobra potencialna spojina vodnica za sintezo novega razreda antibiotikov.

Še zanimivost. Po besedah mikrobiologa Kima Lewisa (Univerza Northeastern, Boston, Massachusetts) se včasih najbolj zanimive stvari skrivajo na očitnih mestih. Bakterijo, ki proizvaja LAR, so odkrili v vzorcu prsti iz vrta enega izmed laboratorijskih tehnikov. Zgodba nekoliko spominja na slučajno odkritje penicilina, ko je Alexander Fleming leta 1928 zaradi slučajne kontaminacije bakterijske kulture s plesnijo vrste *Penicillium* odkril skupino zdravil, ki so spreminila svet.

Viri:

1. Jangra M et al. A broad-spectrum lasso peptide antibiotic targeting the bacterial ribosome. *Nature* 2025 Apr; 640(8060):1022-1030.

