

mRNAsers bidrar till antibiotikaresistens

Junmei hu frisk

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2014
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Antibiotikaresistens är ett stort hot mot människors hälsa. Bakterier skaffar sig resistens genom genetiska mutationer eller förändringar i fenotyp. De bakterier som tillfälligt går in i vilande fas kallas persistenta bakterier, vilket är en viktig orsak till svårbehandlade kliniska infektionssjukdomar. Typ II toxin/antitoxin (TA) systemet är den mekanism som har störst bevisad effekt på persistens. Varje II TA system innefattar ett par proteiner, ett toxin och ett antitoxin. Toxinet inhiberar bakteriens tillväxt och antitoxinet neutraliserar toxinets effekt och främjar bakteriens tillväxt. Lon är ett protein som bryter ner antitoxiner och frigör toxiner. Genom att justera koncentrationen av toxiner och antitoxiner i en bakteriecell, har bakterien en möjlighet att klara olika stresstillstånd, t.ex. en antibiotikabehandling. En bakterieart kan ha flera typ II TA-system. Forskning inom typ II TA-systemet är relativt nytt, men forskare Maisonnewe studerade intensivt om tio stycken mRNA-endonukleaser (mRNaser) av E.coli K-12 (2011), vilket avslöjar en del av de molekylära mekanismer som ligger bakom persistens.

Antibiotikaresistens

1941 började antibiotika användas på människor. Sedan dess, har antibiotika varit den vanligaste och mest effektiva behandlingsmetoden mot bakteriella infektioner. Sjukvården har använt antibiotika flitigt, särskilt vid operation, transplantationer och cancerbehandlingar. Detta har lett till att antibiotikaresistens sprids med åren.

Antibiotika är läkemedel som används för att förstöra bakteriers cellulära aktiviteter. T.ex. penicillin hindrar ny cellvägg från att bildas. Persistenta bakterier är vilande och olika aktiviteter i deras celler är blockerade eller inaktiverade. Således är antibiotika ineffektivt mot de persistenta bakterierna.

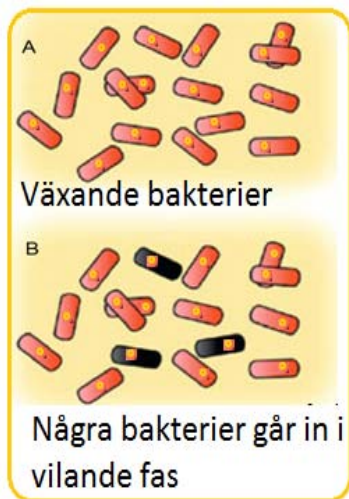
Fenotypisk förändring

Bakterier kan skaffa sig antibiotikaresistens genom förändringar i genom eller i fenotyp. De två vanligaste fenotypiska förändringar som tillämpas av bakterier är: (1) bakterier bildar biofilm; (2) bakterier går in i ett vilande tillstånd och detta kallas persistens.

Vad är fenotyp?

En organisms fenotyp kan vara en specifik egenskap eller hela dess fysiska skepnad, till exempel din hudfärg eller en fågels svanslängd.

Figur 1 visar hur persistenta bakterierna klarar sig mot antibiotikabehandling genom fenotypisk förändring. Bakterier i röd färg betyder att de är i växande fas; bakterier i svart färg betyder att de är i vilande fas; alla bakterier har samma genom (i orange färg). Bakterierna i svart färg är i ett persistent tillstånd. De skiljs från populationen genom en fenotypisk förändring. De "äter" inte eller replikerar sig inte. Som konsekvens, klarar de antibiotikabehandlingen.



Figur 1. En bakteriepopulation visar fenotypisk förändring. Alla bakterier har samma genom (orange färg). Bakterier med röd färg betyder att de är i växande fas. Bakterier med svart färg är i vilande fas (persistens), de förändrar sin fenotyp.

Varför går bara några bakterier in i ett vilande tillstånd medan andra inte gör det fast hela populationen har samma genetiska förutsättningen? Det kanske inte finns några allmängiltiga svar. Dagens forskare förklarar detta som en slumpmässigt fenomen (Wagner 2014, muntligt). Uppkomsten av persistenta bakterier kan beskrivas som ett lotterispel: Många köper Triss och alla köpare har förutsättning att vinna; men bara några få vinner, slumpmässigt.

mRNaser och Lon hos *E.coli K-12*

Ett toxin-protein: ett giftprotein
 Ett antitoxin-protein: ett motgiftprotein

mRNaser

Typ II TA-system delas i några subgrupper enligt toxiners cellulära mål. Kända cellulära mål för toxinerna inkluderar DNA-replikation, mRNA, tRNA, ribosomer och cytoskelettproteiner. Bland de cellulära målen för toxinerna är mRNA vanligast och 11 antitoxiner interfererar med mRNA. Dessa toxiner med motsvarande antitoxiner kallas mRNaser. En systematisk funktionsjämförelse av mRNaser utfördes av Maisonneuve *et al.* (2011) baserad på tio av mRNaserna. De tio välkarakteriserade mRNaserna har similar biologiska strukturer och funktioner. Varje mRNas har ett toxin-protein och ett motsvarande antitoxin-protein. Antitoxinet är ett instabilt protein och har en oveckad C-terminal, så det blir lättare för degradering. Toxinet är mer stabilt och har en längre livslängd än antitoxin. Toxinet inhiberar bakteriernas tillväxt om det är fritt. När antitoxinet binder till toxinet i ett komplex, upphör toxinaktiviteterna och bakterier växer.

Lon

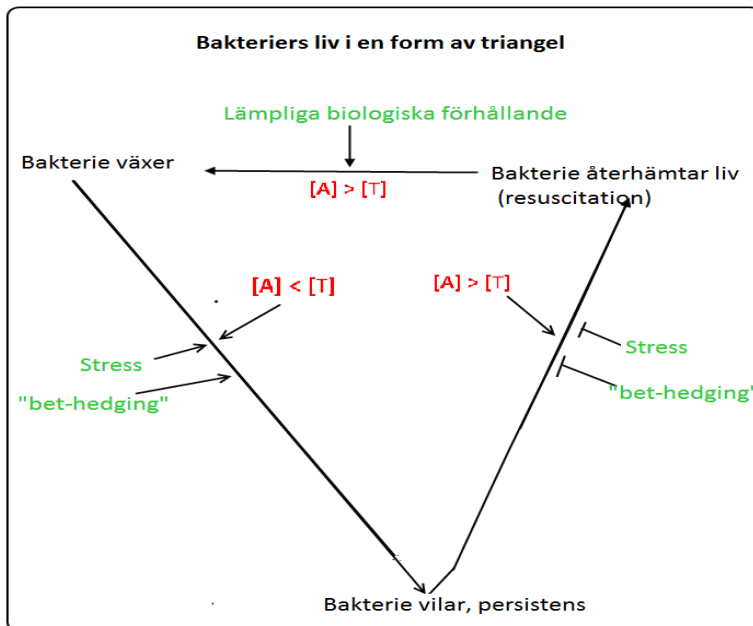
Lon, som är ett specifikt ATP-beroende protein, kan bryta ner alla mRNaser av *E.coli K-12*. Således spelar Lon en avgörande roll genom att förändra koncentrationen av [A]: [T].

Hur persistenta bakterier klarar antibiotikabehandling?

Förändringar av koncentrationen av toxin och antitoxin styr bakterier in i olika tillstånd, se figur 2.

- När antitoxiner finns i överskott är alla toxiner bundna i komplexen. Så en högre koncentration av antitoxin ($[A] > [T]$) gynnar bakterietillväxt och återupplivning.

- När antitoxiner finns i underskott inhiberas bakteriernas tillväxt av fria toxiner. Så en högre koncentration av toxin ($[A] < [T]$) leder några bakterier i en population in i en vilande fas och gör det möjligt för dem att överleva antibiotikabehandlingen.



Figur 2: En bakteries liv kan delas in i 3 faser. Fas1: bakterier växer vid lämpliga biologiska förhållanden, t.ex. näring, PH, temperatur. Fas2: bakterier kommer in i ett vilande tillstånd när koncentration av toxiner är högre än antitoxin (toxiner neutraliseras av antitoxiner). Fas3 bakterier återhämtar sig om koncentrationen av antitoxiner är högre än toxiner. Innanför triangeln visar bakteriers cellulära aktiviteter; utanför triangeln visar faktorer från omgivningen (egen figur).

Typ II TA-system i framtidens forskning

Typ II TA-system hjälper bakterier att överleva samtidigt som det gör det svårare att behandla en klinisk bakterieinfektion. Förståelsen av molekylära mekanismer bakom bakteriellt TA-system kan ge oss nya möjlighet att eliminera bakteriella infektioner i framtiden. Därför är typ II TA-systemet ett intressant och akut forskningsområde.

Detaljerad information:

Junmei hu frisk. 2014. mRNAsers roll i typ II TA-system. Självständigt arbete i biologi. Uppsala universitet

Referenser:

- Keren I, Shah D, Spoering A, Kaldalu N, Lewis K. 2004. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology* **186**:8172–8180.
- Maisonneuve E, Shakespeare L.J, Jørgensen M.G, Gerdes K, 2011, Bacterial persistence by RNA endonucleases. *PNAS* **108**:13206-13211