

إنزيمات الليسين (Lysins) تُعدّ إنزيمات الليسين (Lysins)، أو الإندوليسينات (Endolysins؛ EC 3.2.1.17)، إنزيمات تُشَقَّر بواسطة العاثيات البكتيرية (Bacteriophages) ذات الحمض النووي مزدوج السلسلة (dsDNA)، التي تصيب البكتيريا موجبة الغرام. وتتكون هذه الإنزيمات عادةً من سلسلة واحدة من عديد الببتيد، تحتوي على نطاق ارتباط بجدار الخلية (Cell Wall-) (CBD؛ Binding Domain) عند الطرف الكربوكسيلي (C-terminal)، ونطاق تحفيزي عند الطرف الأميني (N-terminal). ويرتبط النطاقان أحدهما بالآخر بواسطة منطقة ربط قصيرة ومرنة (Hermoso et al., 2003). تحفّز هذه الإنزيمات شطر طبقة الببتيدوغليكان (Peptidoglycan)، ولذلك تُصنّف ضمن إنزيمات التحلل المائي للببتيدوغليكان (Peptidoglycan Hydrolases) (Borysowski et al., 2006). تُنتج هذه الإنزيمات طبيعياً داخل الخلايا البكتيرية المصابة بالعاثيات خلال الدورة الحالتة للعاثية (Lytic Cycle). وتنتقل عبر طبقة الببتيدوغليكان من خلال الفتحات الغشائية التي تُحدثها بروتينات الهولين (Holins). وبعد ذلك، تعمل على شطر طبقة الببتيدوغليكان، مما يؤدي إلى تحلل الخلية البكتيرية المضيفة ويسمح بتحرير العاثيات الناتجة حديثاً. ويشير مصطلح «الإندوليسين» (Endolysin) إلى آلية إنتاج هذه الإنزيمات وعملها من داخل الخلية البكتيرية التي تُنتج فيها. أما الإنزيمات المؤلفة التي تعمل على طبقة الببتيدوغليكان من خارج الخلية، فيُشار إليها بمصطلح «الليسينات» (Lysins)، وفقاً للتمييز الوارد في المرجع (Jacob and Fuerst, 1958). تؤدي إنزيمات الليسين إلى شطر الروابط التساهمية الموجودة في الببتيدوغليكان. واستناداً إلى نوع الركيزة والروابط التي تستهدفها، تُصنّف هذه الإنزيمات إلى خمس فئات رئيسية: إنزيمات الأמידاز N-acetylmuramoyl-L-alanine amidases: تعمل على شطر الروابط الأמידية في الببتيدوغليكان. إنزيمات N-acetylmuramidases أو الليزوزيمات (Lysozymes): تحفّز شطر الروابط الغليكوسيدية في الهيكل السكري للببتيدوغليكان. إنزيمات إندو-N-acetylglucosaminidases-9: تشطر روابط غليكوسيدية محددة في السلاسل السكرية للببتيدوغليكان. إنزيمات الإندوبيبتيداز (Endopeptidases): تحلل الروابط الببتيدية داخل السلاسل الببتيدية. إنزيمات الترانسغليكوزيلاز الحالتة (Lytic Transglycosylases): تفكك الروابط في الهيكل السكري للببتيدوغليكان من خلال تفاعل تحلل مصحوب بإعادة ترتيب بنيوية. ويمكن لبعض إنزيمات الليسين أيضاً قتل الخلايا البكتيرية بآلية غير إنزيمية، وذلك من خلال زعزعة استقرار الغشاء البلازمي البكتيري. وتحقق هذه الآلية بواسطة ببتيدات تتميز بخصائص تشمل الشحنة الموجبة، والبنية الثانوية مزدوجة المحبة (Amphipathic)، والطبيعة الكارهة للماء؛ وهي خصائص تشبه خصائص الببتيدات المضادة للميكروبات الكاتيونية (CAPs؛ Cationic Antimicrobial Peptides). وقد عُثر على تسلسلات من هذا النوع في ليسينات العاثيات T4، وكذلك في الليسينات المشقّرة بواسطة العاثيتين D3 و KZ-9 اللتين تصيبان بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* (Rotem et al., 2006). ومن الأمثلة الأخرى إنزيم الليسين الثانوي للعاثيات، Lys1521، الذي تنتجه بكتيريا *Bacillus amyloliquefaciens*. وتتميز تسلسلات الطرف الكربوكسيلي لهذا الإنزيم بشحناتها الموجبة، مما يزيد نفاذية الغشاء الخارجي لبكتيريا *P. aeruginosa*، ويسمح بذلك للنطاق الأميني للإنزيم بالوصول إلى طبقة الببتيدوغليكان (Orito et al., 2004). كما ذُكر سابقاً، تحتوي بعض إنزيمات الليسين على نطاق تحفيزي ونطاق ارتباط جدار الخلية. وفي بعض هذه الإنزيمات، يكون كلا النطاقين ضرورياً لحدوث التحلل البكتيري، في حين يستطيع بعضها الآخر تحليل البكتيريا حتى في غياب الطرف الكربوكسيلي (Orito et al., 2004). ومن الخصائص الأخرى لمعظم إنزيمات الليسين ضيق نطاقها المضاد للبكتيريا، إذ يقتصر غالباً على البكتيريا المضيفة للعاثية التي تُشَقَّر الإنزيم. ومع ذلك، تستطيع هذه الإنزيمات القضاء على معظم السلالات المنتمة إلى نوع بكتيري معين. ومن التطبيقات الطبية المميزة لإنزيمات الليسين قدرتها على إزالة مسببات الأمراض، مثل *Staphylococcus aureus*، التي تستعمر الأغشية المخاطية، بدرجة عالية من الانتقائية، دون إحداث آثار ضارة في الميكروبيوتا الطبيعية (Normal Microflora) (Wertheim et al., 2005). كذلك، أظهر الإندوليسين Cpl-711 نتائج واعدة عند حقنه في الفئران التي سبق تعريضها لبكتيريا *Streptococcus pneumoniae* الممرضة (Diez-Martinez et al., 2015). وبناءً على ذلك، قد تمثل إنزيمات الليسين استراتيجية جديدة للوقاية من بعض أنواع العدوى البكتيرية. علاوةً على ذلك، فإن القضاء على تجمعات البكتيريا الموجودة على الأغشية المخاطية قد يساهم في الحد من الانتقال الأفقي لمسببات الأمراض البكتيرية بين المضيفين (Fischetti, 2003). وبوجه عام، تتميز إنزيمات الليسين بانتقائيتها وسرعة تأثيرها، وقدرتها على قتل البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية، فضلاً عن انخفاض احتمالية اكتساب مسببات الأمراض مقاومةً لها مقارنةً ببعض العلاجات التقليدية.