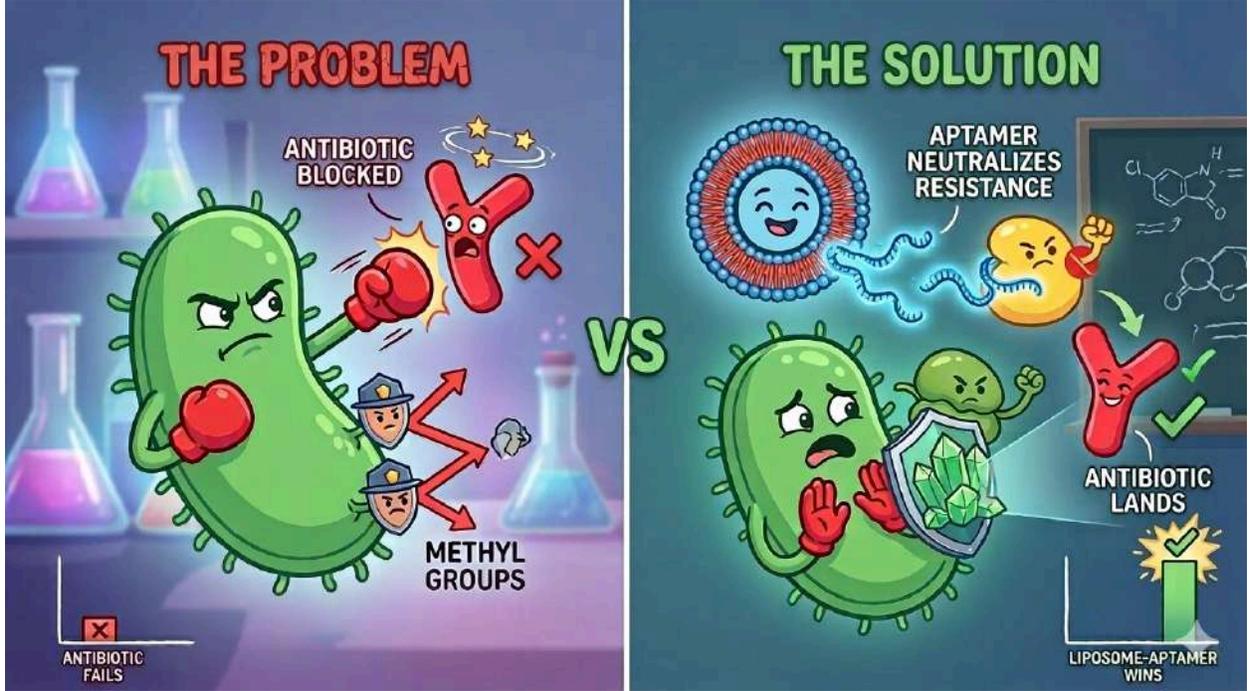


जुनी प्रतिजैविके आता पुन्हा प्रभावी होऊ शकणार

आयआयटी मुंबईच्या संशोधकांची डीएनए-आधारित उपचार पद्धत औषधांना प्रतिरोध करणाऱ्या जीवाणूंना पुन्हा नव्याने प्रतिसाद द्यायला भाग पाडते.



संशोधनाचे कल्पनाचित्र. डावीकडे : मिथाईल गटांच्या मदतीने अँटिबायोटिक्सना प्रतिरोध करणारे जीवाणू; उजवीकडे : लिपोसोमच्या माध्यमातून डीएनएच्या अँटिमर्स नावाच्या छोट्या साखळ्यांबरोबर वितरित अँटिबायोटिक्सना जीवाणू प्रतिरोध करू शकत नाही.

श्रेय: जेमिनी नॅनो बनाना प्रो

न्यूमोनिया आणि क्षयरोगापासून ते मूत्रमार्गातील आणि रक्तातील संसर्गापर्यंत विविध आजारांवर उपचार करण्यासाठी, तसेच शस्त्रक्रिया, अवयव प्रत्यारोपण आणि केमोथेरपी दरम्यान होणारे संसर्ग रोखण्यासाठी प्रतिजैविकांचा म्हणजेच अँटिबायोटिक्सचा नियमित वापर केला जातो. तरीही, त्यांच्या व्यापक आणि अनेकदा अनियंत्रित वापरामुळे सूक्ष्मजीवविरोधी प्रतिरोध म्हणजेच अँटीमायक्रोबियल रेसिस्टन्सचे छुपे संकट ओढवले गेले आहे. जागतिक आरोग्य संघटनेच्या [अहवालानुसार](#), केवळ २०२३ मध्येच, जगभरातील दर सहापैकी एका क्लिनिकल लॅबोरेटरीने असे स्पष्ट केले आहे की जीवाणूजन्य संसर्ग आता प्रतिजैविक उपचारांना दाद देत नाहीत.

आपल्या सर्वात विश्वासाई औषधांना निकामी करण्यासाठी जिवाणू विविध पद्धतींनी विकसित होत आहेत. २०१७ ते २०२२ दरम्यान केवळ दहा-बारा [नवीन प्रतिजैविके बाजारपेठेत दाखल](#) झाली आहेत आणि त्यापैकी बहुतेक सध्या अस्तित्वात असलेल्या वर्गापासूनच तयार केलेली आहेत. जिवाणूंनी आधीच विकसित केलेल्या प्रतिरोध यंत्रणेमुळे ती निष्प्रभ ठरण्याची शक्यता अधिक असते. नवीन औषधे उपलब्ध झाली तरी, सूक्ष्मजीव सतत स्वतःमध्ये बदल घडवून आणत राहतात आणि त्यामुळे औषध-प्रतिरोध वेगाने निर्माण होऊ शकतो. या

वास्तवामुळे वैज्ञानिकांना केवळ प्रतिजैविके सूक्ष्मजीवांचा नाश कसा करतात याचाच नव्हे, तर या औषधांना निकामी करण्यापासून जिवाणूंना सुरुवातीलाच कसे रोखता येईल, याचा पुन्हा विचार करण्यास भाग पाडले आहे.

भारतीय तंत्रज्ञान संस्था मुंबई येथील रसायनशास्त्र विभागातील प्राध्यापिका रुची आनंद आणि प्राध्यापक पी. आय. प्रदीपकुमार यांच्या नेतृत्वाखालील दोन अलीकडील अभ्यासांनी एक वेगळी योजना मांडली आहे. आणखी एक नवीन प्रतिजैविक विकसित करण्याऐवजी, या गटाने आधीपासून विकसित असलेल्या प्रतिजैविकांचा वापर करत राहता यावा यावर लक्ष केंद्रित केले आहे. दोन पूरक शोधनिबंधांमधून प्रकाशित झालेले त्यांचे हे कार्य डीएनएच्या छोट्या साखळ्यांचा वापर करते, ज्या जिवाणूंद्वारे प्रतिजैविकांना रोखण्यासाठी वापरल्या जाणाऱ्या एन्झाइम्सना म्हणजेच विकरांना बांधल्या जातात आणि त्यांचा मार्ग रोखू शकतात. या विकरांना कार्य करण्यापासून रोखून, संशोधक प्रतिरोधक जिवाणूंना पुन्हा एकदा सामान्य प्रतिजैविकांना दाद देण्यास भाग पाडू शकले आहेत.

“औषध शोधण्यापासून ते प्रत्यक्ष उपचारांपर्यंतचा प्रवास प्रदीर्घ आणि खर्चिक असल्याने, सध्या उपयोगात असलेल्या औषधांमध्ये सुधारणा करणे हा अधिक व्यावहारिक मार्ग ठरू शकतो. आपल्याला अनेक वर्षांपासून या औषधांची सुरक्षितता आणि परिणामांची माहिती आहे, शिवाय आपण उपलब्ध संसाधनांचा वापर करू शकतो,” असे प्रा.रुची यांनी सांगितले.

एरिथ्रोमायसिन आणि संबंधित औषधांसह अनेक महत्त्वाची प्रतिजैविके जिवाणूंच्या रायबोझोमशी स्वतःला जोडून आपले कार्य करतात. रायबोझोम हे रेणूमधील प्रथिने तयार करणारे एक यंत्र आहे. जेव्हा प्रतिजैविके जिवाणूंच्या रायबोझोमशी बांधली जातात, तेव्हा प्रथिने तयार होण्याची प्रक्रिया थांबते आणि पर्यायाने जिवाणू नष्ट होतात.

मात्र, जीवाणू तयार करत असलेले ‘एरिथ्रोमायसिन रेझिस्टन्स मिथाईलट्रांसफेरेसेस’ (ईआरएम प्रथिने) नावाचे अनेक विकर, रायबोझोमच्या आरएनएवरील एका विशिष्ट जागेवर एक लहानसा रासायनिक गट (मिथाईल गट) जोडतात—या प्रक्रियेला ‘मेथिलेशन’ असे म्हणतात. रायबोझोमच्या आरएनएचे मेथिलेशन करून, ही विकरे प्रतिजैविकाच्या बांधल्या जाण्याच्या जागेत सूक्ष्म बदल घडवून आणतात. परिणामी, औषधे तिथे योग्यरित्या बांधली जाऊ शकत नाहीत, आणि प्रथिनांचे उत्पादन सुरूच राहते, ज्यामुळे जीवाणू तग धरून राहतात.

पहिल्या अभ्यासामध्ये संशोधक लिना बडगुजर, दामिनी साहू, प्रा. रुची आणि प्रा. प्रदीपकुमार यांनी खास निवड केलेल्या ‘अँटामर्स’ म्हणून ओळखल्या जाणाऱ्या डीएनएच्या छोट्या साखळ्यांवर लक्ष केंद्रित केले. पारंपरिक औषधांच्या उलट, अँटामर्स हे न्यूक्लिक अँसिडपासून बनलेले असतात, ते कृत्रिमरित्या तयार केले जातात, तुलनेने स्थिर असतात आणि त्यांच्यात बदल करणे सोपे असते. यामुळेच उपचारात्मक उपयोगांसाठी ते एक प्रभावी पर्याय ठरू शकतात.

ईआरएम४२ म्हणून ओळखल्या जाणाऱ्या विशिष्ट ईआरएम विकराला बांधून घेऊ शकणारे डीएनए अँटामर्स तयार करण्यासाठी संशोधकांनी ‘सेलेक्स’ (SELEX) नावाच्या प्रयोगशाळा पद्धतीचा वापर केला. ही प्रक्रिया वापरून संशोधकांना लाखो विभिन्न डीएनए साखळ्यांमधून शोध घेऊन विशिष्ट लक्ष्याशी सर्वात घट्टपणे बांधल्या जाणाऱ्या साखळ्या वेगळ्या करता येतात. जेल-मॉनिटरिंग अँसे (निकष पद्धत) आणि सरफेस

प्लाझमोन रेझोनन्स सारख्या तंत्रांद्वारे निवड आणि चाचणीच्या अनेक फेऱ्यांनंतर, या पथकाने दोन असे अॅग्रामर्स ओळखून निश्चित केले जे ईआरएम४२ या विकराला घट्टपणे बांधून राहतात.

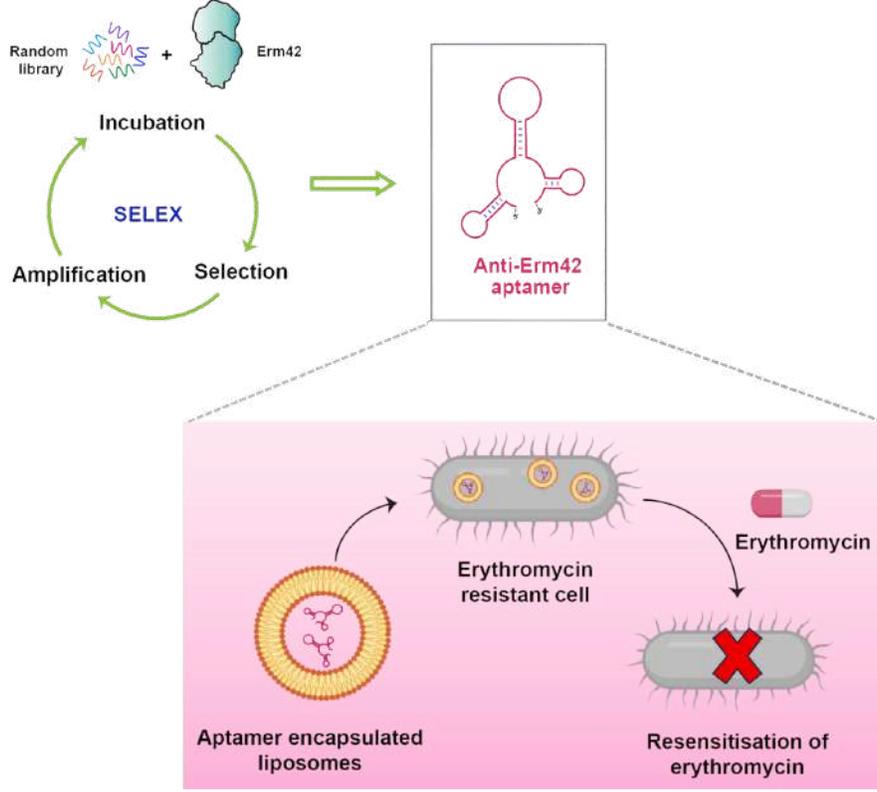
मात्र, केवळ अॅग्रामर्सचे बांधले जाणे पुरेसे नाही; डीएनएने त्या विकराला कार्य करण्यापासून रोखणे देखील आवश्यक आहे.

याची चाचणी करण्यासाठी संशोधकांनी 'इन विट्रो मेथिलेशन अॅसे' सारख्या जैवरसायनिक चाचण्यांचा वापर केला. यामध्ये पेशीबाहेरील नियंत्रित परिस्थितीत सदर विकर आपले रासायनिक कार्य किती कार्यक्षमतेने पार पाडते याचे मोजमाप करता येते. निवडलेल्या अॅग्रामर्स वरील या चाचण्यांच्या निकालांनी असे दाखवून दिले की या अॅग्रामर्सनी विकराला रायबोझोमल आरएनएवर मिथाईल गट स्थानांतरित करण्यापासून रोखले आणि त्यामुळे ईआरएम४२ मिथिलट्रांसफेरेसची क्रियाशीलता बाधित झाली.

प्रा. प्रदीपकुमार यांनी सांगितले, “आम्ही लक्षित प्रथिनाप्रती त्यांची विशिष्टता (स्पेसिफिसिटी) वाढवण्यासाठी त्यांच्यातील अनावश्यक साखळ्या काढून टाकून डीएनए अॅग्रामर्सची पुनर्रचना केली.”

जरी डीएनए अॅग्रामर्स प्रयोगशाळेतील चाचण्यांमध्ये उत्तम काम करत असले, तरी आणखी एक आव्हान होते. डीएनए रेणू जेव्हा स्वतंत्रपणे वापरले जातात, तेव्हा न्यूक्लियस नावाच्या विकराद्वारे त्यांचे विघटन होण्याची भीती असते आणि त्यांना अनेकदा जिवाणूंच्या आवरणातून पलीकडे जाण्यासाठी संघर्ष करावा लागतो हे ज्ञात आहे. यामुळे त्यांना जिवाणूंच्या आत प्रवेश करणे कठीण होते.

यावर उपाय शोधण्यासाठी, [दुसऱ्या अभ्यासामध्ये](#) मुख्य लेखिका स्वागता पात्र यांनी पहिल्या अभ्यासातील संशोधकांसह 'लिपोसोम-आधारित वितरण प्रणाली'चा शोध घेतला.



ईआरएम४२ विरुद्ध कार्य करणाऱ्या डीएनए अॅप्टामरचा शोध आणि लिपोझोम द्वारे वितरण होऊन प्रतिजैविकांची कार्यक्षमता पुनःप्रस्थापित करणाऱ्या संशोधनाचे रेखाचित्र. श्रेय: अभ्यासाचे लेखक

लिपोसोम हे मेदयुक्त रेणूंच्या द्विस्तरीय मांडणीने बनलेले बुडबुड्यांसारखे सूक्ष्म गोल असतात. त्यांची रचना जैविक पेशींच्या आवरणासारखीच असते. लिपोसोम प्रयोगशाळेत कृत्रिमरित्या तयार केले जाऊ शकते. सदर अभ्यासात, प्रत्येक लिपोसोममध्ये तीन प्रकारच्या लिपिड्सचे (मेद) मिश्रण होते : एकावर ऋण प्रभारित डीएनएला आकर्षित करण्यासाठी धन प्रभार होता, दुसऱ्या प्रकारात पेशींच्या आवरणाशी एकरूप होण्यास प्रोत्साहन देण्याची क्षमता होती आणि तिसऱ्या प्रकारात जैविक वातावरणात स्थैर्य सुधारण्याची क्षमता होती. डीएनए अॅप्टामर्स या लिपिड गोलांच्या आत बंदिस्त करण्यात आले होते.

वरील पद्धतीने तयार झालेले कण साधारणपणे १०० ते २०० नॅनोमीटर व्यासाचे होते. हे आकारमान पेशींद्वारे प्रभावीपणे शोषले जाण्यासाठी पुरेसे लहान आहे. हे कण प्रयोगशाळेतील बफर द्रावणात देखील स्थिर राहिल्यामुळे डीएनए अॅप्टामर्स लक्षित ठिकाणी पोहोचपर्यंत सुरक्षित राहतील याची खात्री झाली.

संशोधकांनी केलेल्या अभ्यासातून असे सिद्ध झाले की अॅप्टामर-युक्त लिपोसोम स्थिर होते आणि जैविक उपयोगांसाठी त्यांचे आकारमान योग्य होते. त्यानंतर संशोधकांनी याची चाचणी उपचारास अवघड अश्या संसर्गाचे कारण असणाऱ्या 'स्टॅफिलोकोकस ऑरियस' नावाच्या प्रतिजैविक-रोधक जीवाणूवर केली. सदर लिपोसोम स्टॅफिलोकोकस ऑरियस जीवाणूंमध्ये अॅप्टामर्स पोहोचवू शकतात का ते त्यांनी तपासले. लिपोसोममध्ये बंदिस्त केल्यानंतर, जीवाणूंद्वारे अॅप्टामर्स शोषून घेण्याचे प्रमाण ९० टक्क्यांहून अधिक वाढले; याउलट जेव्हा ते स्वतंत्रपणे दिले गेले तेव्हा ते जवळजवळ शोषलेच गेले नव्हते. प्रतिरोधक जीवाणूंच्या संवर्धावर (बॅक्टेरियल कल्चर) याची चाचणी घेण्यात आली, तेव्हा लिपोसोमद्वारे वितरित केलेल्या

अॅग्रामर्समुळे केवळ प्रतिजैविके वापरण्याच्या तुलनेत जीवाणूंच्या पेशी मोठ्या संख्येने मृत झाल्याचे दिसून आले.

“हे परिणाम अत्यंत महत्त्वाचे आहेत कारण आपण इथे ईआरएमची कार्यक्षमता रोखत आहोत. रायबोझोमचे मेथिलेशन होत नाहीये, त्यामुळे औषध पुन्हा एकदा रायबोझोमशी बांधले जाऊ शकते आहे. जिवाणूंची प्रतिजैविक रोधकता नाहीशी झाली आहे,” प्रा. रुची यांनी या निरीक्षणांचे स्पष्टीकरण दिले.

असा दृष्टीकोन नैदानिक वापरासाठी मोठ्या प्रमाणावर उपयुक्त ठरू शकेल का? अनेक घटकांचे काळजीपूर्वक मूल्यमापन करणे या साठी आवश्यक असेल असे प्रा. प्रदीपकुमार यांनी नमूद केले. ते म्हणतात, “उदाहरण द्यायचे झाल्यास, निवडलेल्या अॅग्रामर्सचा शरीरातील प्रथिनांशी अवांछित परस्परसंबंध होत नाही ना याची खात्री करावी लागेल आणि लिपोसोम मानवी पेशींसाठी सुरक्षित असणे आवश्यक असेल.”

प्रा. रुची सावध पण आशावादी दृष्टिकोन ठेवून आहेत. त्यांनी सांगितले, “डीएनएचे संश्लेषण (सिंथेसिस) करणे तेवढे कठीण नाही आणि या आधीपासून मोठ्या प्रमाणावर औषधांसाठी लिपोसोम तयार केले जातात. डीएनएच्या टोकांमध्ये रासायनिक बदल करून त्यांचे स्थैर्य अधिक सुधारता येते—अशी तंत्रे न्यूक्लिक अॅसिड-आधारित उपचारांमध्ये नियमितपणे वापरली जातात.”

भविष्यात, जर अॅग्रामर उपचारात्मक वापरासाठी विकसित झाले, तर ते सध्याच्या प्रतिजैविकांसोबत दिले जाऊ शकते. जिवाणूंची प्रतिजैविकरोधक यंत्रणा रोखून, हे विशिष्टपणे तयार केलेले अॅग्रामर प्रतिजैविकाची कार्यक्षमता पुन्हा मिळवून देण्यास मदत करू शकतात.

प्राण्यांवरील अभ्यास आणि फार्माकोकायनेटिक विश्लेषणांसह यावर अधिक काम करण्याची गरज आहे. परंतु “आमच्या दृष्टिकोनाचे वैशिष्ट्य यामध्ये आहे की आपण जुन्या प्रतिजैविकांना पुन्हा प्रभावी करू शकतो,” असे प्रा. रुची शेवटी म्हणाल्या.

निधी बदल माहिती: स्कीम फॉर ट्रान्सफॉर्मेशनल अँड अॅडव्हान्स्ड रिसर्च इन सायन्सेस (STARS) आणि डीबीटी/वेलकम ट्रस्ट इंडिया अलायन्स, आयआयटी बॉम्बे-इन्स्टिट्यूट पोस्टडॉक्टरल फेलोशिप, डीएसटी-इन्स्पायर आणि प्रधान मंत्री रिसर्च फेलोशिप (PMRF).

VETTED / UNVETTED	Vetted
Title of Research Paper	1. DNA Aptamers Mediated Inhibition of Pathogenic Erm42 Enzyme Involved in Antimicrobial Resistance. 2. Liposome-based delivery of DNA aptamers to inhibit erythromycin methyltransferase-mediated antibiotic resistance
DOI of the Research Paper as a link	1. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5c00756 2. https://doi.org/10.1039/D5CC06813D

List of all researchers with affiliations	<p>Leena Laxmikant Badgajar – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay</p> <p>Damini Sahu – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay</p> <p>Swagata Patra – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay</p> <p>P. I. Pradeepkumar – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay</p> <p>Ruchi Anand – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay</p>
Email of researcher/s	<p>ruchi@chem.iitb.ac.in</p> <p>pradeep@chem.iitb.ac.in</p>
Writer name	<p>Manjeera Gowravaram</p>
Transcreator name	<p>Shilpa Inamdar-Joshi</p>
Credits to Graphic:	<p>Lead image: Gemini NanoBanana Pro Inline image: Authors of the study</p>
Subject [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED (Multiple allowed)	<p>Science/Technology/Engineering/Ecology/Health/Society</p>
Article to be Sectioned Under [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED	<p>Deep Dive/Friday Features/Fiction Friday/Joy of Science/News+Views/News/Scitoons/Catching up/OpEd/Featured/Sci-Qs/Infographics/Events</p>
Social Media TAGS separated by Comma	<p>#antibiotics, #AMR, #antimicrobialresistance, #dnaaptamers</p>
Social Media Posts Suggestions/ Links to interesting relevant content [optional] [writer]	
Social Media Handles to be added	<p>@iitbombay</p>

Social Media handles of writer	https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/
Social Media handles of researchers	X: @NACB_IITB (Nucleic Acids Chemical Biology Lab, IITB) X: @TheRALab1 (Anand Lab)
Funding information (Source: Research paper)	Scheme for Transformational and Advanced Research in Sciences (STARS) and DBT/Wellcome Trust India Alliance. IIT Bombay-Institute Postdoctoral Fellowship and Prime Minister's Research Fellowship (PMRF).
Conflict of Interest/Competing Interest information (Source: Research paper)	None
Co-PI information (Source: Research paper)	Ruchi Anand and P. I. Pradeepkumar – Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay
Location:	Mumbai