

MARCIN CZERWIŃSKI 

e-mail: marcin.czerwinski@hirsfeld.pl

Laboratorium Glikobiologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda,
ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław.

Laboratory of Glycobiology, Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy,
Polish Academy of Sciences, Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

Blaski i cienie lustrzanej biologii

The bright and the dark sides of mirror biology

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2024.002>

Abstrakt

Tworzenie cząsteczek będących lustrzanymi odbiciami naturalnie występujących białek i kwasów nukleinowych jest obiecującym kierunkiem badań w biologii i medycynie, ponieważ cząsteczki takie nie są immunogenne i na ogół nie są degradowane przez naturalnie występujące enzymy. Jednak na razie ich produkcja musi opierać się na chemicznej syntezie, co jest procesem długotrwałym i kosztownym. W związku z tym trwają prace na stworzeniu lustrzanych bakterii, które mogłyby produkować lustrzane cząsteczki. Takie lustrzane bakterie, złożone z lustrzanych białek, kwasów nukleinowych, cukrów i lipidów stanowiłyby jednak radykalne odejście od praw znanej nam biologii. Prawdopodobnie nie miałyby wrogów w naturalnym środowisku, a układ odpornościowy większości organizmów byłby wobec nich bezbronny. Dlatego grupa amerykańskich uczonych zajmujących się syntetyczną biologią zaproponowała wstrzymanie prac nad stworzeniem lustrzanego życia, do czasu wyjaśnienia wszystkich wątpliwości z tym związanych.

Słowa kluczowe: chiralność, lustrzana biologia

Abstract

Synthesis of molecules that are mirror images of naturally occurring proteins and nucleic acids is a promising research direction because of their unique properties. They cannot be degraded by existing enzymes and usually are not immunogenic. However, currently, such molecules can only be obtained through chemical synthesis, a time-consuming and expensive process. Thus, attempts are being made to create a mirror bacteria that could produce such molecules. However, such bacteria, comprised of mirror proteins, nucleic acids, carbohydrates, and lipids, would be a radical departure from the biology we know today. These microorganisms probably would have no enemies in the natural environment, while the immune systems of most organisms would be defenceless against them. While the research on the creation of such organisms is currently ongoing, the leading scientists in this field have called for a temporary ban on all research aiming to create mirror bacteria.

Key words: chirality, mirror biology

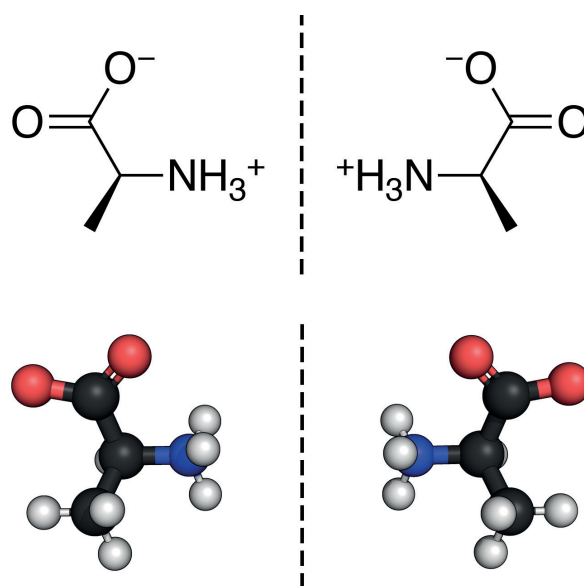
CZYM SĄ LUSTRZANE CZĄSTECZKI?

Większość cząsteczek wchodzących w skład żywych organizmów to cząsteczki chiralne (z greckiego $\chi\epsilon\iota\rho$ – ręka). Jest to cecha polegająca na tym, że cząsteczka i jej lustrzane odbicie nie są identyczne: nie można ich nałożyć na siebie na drodze przesunięcia równoległego i obrotu w przestrzeni. Przykładem obiektów chiralnych są ludzka lewa i prawa dłoń. Cząsteczki różniące się ułożeniem przestrzennym nazywamy stereoizomerami, a te, które są wzajemnym lustrzanym odbiciem – enancjomerami. Wykazują one takie same właściwości chemiczne w środowisku, które nie jest chiralne, ale cechują się różną aktywnością optyczną – skręcają płaszczyznę światła liniowo spolaryzowanego w odwrotnym kierunku. Związek jest chiralny, jeżeli ma atom związany z podstawnikami lub ligandami w taki sposób, że nie nakładają się one na swoje odbicie lustrzane. W chemii organicznej i w biologii molekularnej jest nim najczęściej atom węgla, który, jeśli jest związany z czterema różnymi podstawnikami, nazywany asymetrycznym atomem węgla (Maslow i Siegel 1984). Konfigurację, czyli sposób rozmieszczenia podstawników w przestrzeni, można opisać za pomocą dwóch systemów: Fischera, w którym enancjomery są oznaczane literami D i L, oraz Cahn-Ingolda-Preloga, używającego liter *R* i *S* (Helmchen 2016).

Wśród 20 aminokwasów wchodzących w skład białek, 19 ma właściwości chiralne;

jedynym achiralnym aminokwasem jest glicyna. Wszystkie pozostałe występują w przyrodzie wyłącznie w formie L (Ryc. 1). Co prawda niektóre białka, jak na przykład jad dziobaka, mogą zawierać D-aminokwasy, ale zostają one dołączone do białek nie w wyniku translacji, a w ramach modyfikacji potranslacyjnej (Torres i współaut., 2005).

L-aminokwasy połączone w łańcuchach polipeptydowych tworzą białka o określonej konfiguracji przestrzennej. Jeżeli w skład białka o tej samej sekwencji aminokwasowej wejdą D-aminokwasy, takie białko będzie lustrzanym odbiciem biał-



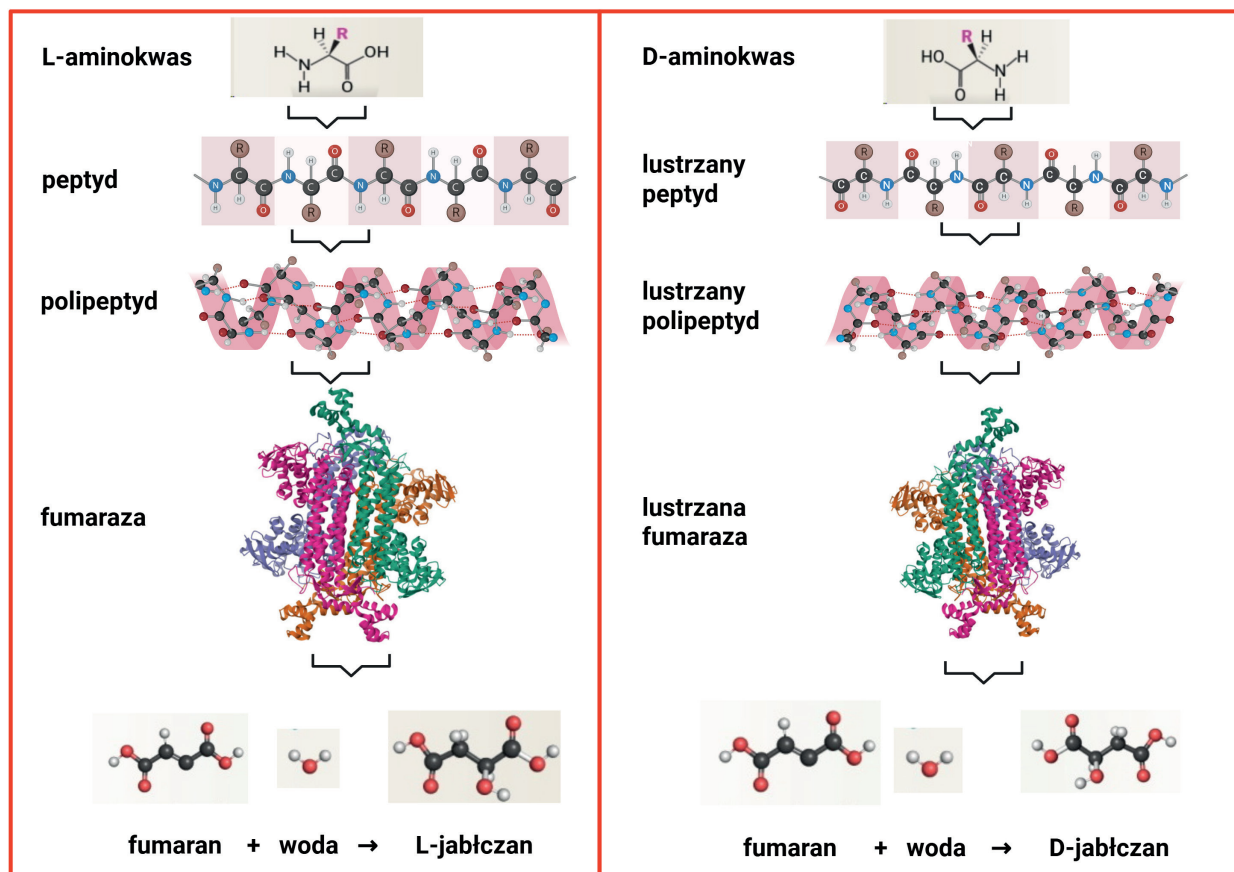
Ryc. 1. L (*S*)- i D (*R*)- alanina.

Źródło: Wikipedia. Licencja CC BY 4.0

ka składającego się z L-aminokwasów. Enzym składający się z D-aminokwasów będzie katalizować takie same reakcje jak enzym złożony z L-aminokwasów, ale reakcje te będą dotyczyć enancjomerów. Na przykład lustrzana fumaraza, jeden z enzymów cyklu kwasu cytrynowego,

będzie przekształcać fumaran w D-jabłczan, a nie L-jabłczan, jak ma to miejsce w przypadku naturalnie występującego enzymu (Ryc. 2).

Cukry są też cząsteczkami chiralnymi. Większość cukrów w przyrodzie występuje w formie D (jak np. będąca podstawowym metabolitem



Ryc. 2. Naturalne i lustrzane aminokwasy, peptydy, polipeptydy i białka oraz swoista chiralnie reakcja enzymatyczna katalizowana przez fumarazę. Struktura fumarazy według Protein Data Bank, numer akcesji 3E04. Narysowano za pomocą BioRender.com.

D-glukoza), ale spotyka się też L-cukry, jak np. L-fukoza wchodząca w skład antygenów ludzkiego układu grupowego krwi ABO (Smolarek i współaut. 2008). Wiele cukrów może występować w formach L i D, jak np. ramnoza czy arabinoza.

Kwasy nukleinowe są również cząsteczkami chiralnymi. Składają się z zasad (purynowych lub pirymidynowych), które nie są chiralne, oraz z chiralnych reszt cukrowych. Są to D-ryboza w RNA lub D-deoksyryboza w DNA.

Chiralne są również fosfolipidy wchodzące w skład błony komórkowej. Wszystkie powstają z (chiralnego) glicerolo-3-fosforanu, z tym że

u bakterii i organizmów eukariotycznych występuje on wyłącznie w formie L, a u archeonów w formie D. Jest to jedyny do tej pory znany przypadek jednoczesnej obecności lustrzanych form tych samych cząsteczek w różnych liniach ewolucyjnych (Sohlenkamp 2021).

Chiralne cząsteczki mogą mieć różne właściwości fizykochemiczne w zależności od konfiguracji przestrzennej. Przykładem może być karwon, organiczny związek chemiczny z grupy terpenów, który w konfiguracji (*R*) ma zapach mięty, a (*S*) – kminku. Dzieje się tak dlatego, że enancjomery karwonu wiążą się do różnych re-

ceptorów zapachowych (Bentley 2006). Chiralność może też wpływać na oddziaływania między dużymi cząsteczkami. Wykazano, że białka składające się z D-aminokwasów nie są degradowane przez proteazy (Miller i współaut. 1995). Znanym przykładem substancji, której właściwości zależą od chiralności jest talidomid, lek opracowany w 1957 r. i dopuszczony do stosowania jako środek uspokajający. Jeden z enancjomerów (*R*) rzeczywiście wykazywał takie działanie, podczas gdy drugi (*S*) był silnym teratogenem. Ponieważ lek był zażywany przez kobiety w ciąży, urodziło się ponad 20 000 dzieci z wadami wrodzonymi (Tokunaga i współaut. 2018).

Tak więc chiralne cząsteczki odgrywają wielką rolę we wszystkich żywych organizmach. „Życie jest formą istnienia chiralnego białka”, można by sparafrazować zdanie Fryderyka Engelsa z książki „Herrn Eugen Dührings Umwälzung der Wissenschaft” (dosłowne tłumaczenie: „Rewolucja naukowa Eugena Dühringa”), znanej w Polsce jako „Anty-Dühring” (Engels, 1877).

DO CZEGO POTRZEBNE SĄ LUSTRZANE CZĄSTECZKI?

Bohaterka książki Lewisa Carrolla „O tym, co Alicja odkryła po drugiej stronie lustra” (druga część „Alicji w krainie czarów”), patrzy na pokój, który odbija się w lustrze i zadaje pytanie kotu: „Czy chciałabyś mieszkać w Domu po Drugiej Stronie Lustra, kiciu? Ciekawa jestem, czy dawaliby ci tam mleko? Może to lustrzane mleko nie nadaje się do picia?” (Carroll 1871). Pytanie to jest jak najbardziej zasadne. Dziś wiemy, że lustrzane mleko można by wprawdzie pić, ale na pewno nie można by go trawić. Jest tak dlatego, że lustrzane mleko (o ile udałoby się je stworzyć) będzie zawierać lustrzane białka składające się z D-aminokwasów i L-cukrów. Naturalnie występujące enzymy (proteazy i glikozydazy) nie są w stanie degradować tych cząsteczek. To jest właśnie największa zaleta (ale także i wada) lustrzanych białek.

Gdzie takie białka mogą znaleźć zastosowanie? Na przykład w racemicznej krystalografii rentgenowskiej białek (Racemic protein

X-ray crystallography). Technika ta polega na zmieszaniu białka z jego lustrzaną wersją, co dwukrotnie podwyższa ilość dostępnych form krystalicznych (Yeates i Kent 2012). To z kolei może ułatwić znalezienie warunków sprzyjających krystalizacji. Za pomocą tej metody udało się poznać struktury wielu białek, jak np. białka Rv1738 z *Mycobacterium tuberculosis*, które odgrywa ważną rolę w przechodzeniu prątków w stan uśpienia, neurotoksyny z *Dendroaspis polylepsis* (czarna mamba) czy oligomerów ubikwityny (Harrison i współaut. 2023).

Ale lustrzane białka budzą przede wszystkim duże nadzieje związane z terapią celowaną. Terapia taka polega na zastosowaniu leków modulujących działanie białek komórkowych zaangażowanych w procesach nowotworzenia. Leki te mają znacznie wyższą skuteczność działania w porównaniu z tradycyjnymi lekami przeciwnowotworowymi (np. chemioterapeutykami), a jednocześnie charakteryzują się mniejszymi efektami ubocznymi. Lekami celowanymi są przeważnie przeciwciała lub ich fragmenty; mają one jednak liczne ograniczenia, ponieważ jako obce dla organizmu białka mogą być rozpoznawane przez układ odpornościowy. Dlatego właśnie próbuje się tworzyć białka terapeutyczne składające się z D-aminokwasów, które są lustrzanymi odbiciami białek złożonych z L-aminokwasów. Nie mają one wad naturalnych białek: nasz system odpornościowy ich nie rozpoznaje, a proteazy ich nie degradują.

Stworzono już wiele lustrzanych białek o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym, jak np. białko o aktywności antagonisty czynnika wzrostu śródbłónki naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), które blokuje receptor dla VEGF uniemożliwiając rozwój nowych naczyń krwionośnych w guzach nowotworowych (Uppalapati i współaut. 2016), białko hamujące wiązanie nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) do receptora (Diaz-Perlas i współaut. 2019), czy lustrzane przeciwciała rozpoznające kinazę ABL (Schmidt i współaut. 2024).

Białka takie można jednak na razie otrzymać tylko w oparciu o chemiczną syntezę peptydów z D-aminokwasów, co jest procesem dłu-

gotrwałym, kosztownym i obciążonym licznymi ograniczeniami. W trakcie jednej syntezy chemicznej nie można otrzymać białka dłuższego niż 160 reszt aminokwasowych. Takie polipeptydy można potem łączyć za pomocą chemicznej ligacji, ale nie udało się dotąd otrzymać w ten sposób białka dłuższego niż 400 reszt aminokwasowych (Harrison i współaut. 2023).

Do cząsteczek, których lustrzane wersje mogłyby znaleźć zastosowanie w medycynie, należą też aptamery, czyli krótkie fragmenty kwasów nukleinowych swoiście rozpoznające inne cząsteczki. Podobnie jak lustrzane białka, lustrzane aptamery, nazywane spiegelmerami (z niemieckiego Spiegel – lustro), są znacznie trwalsze w żywych organizmach, ponieważ nie ulegają degradacji. Otrzymano już wiele rodzajów takich lustrzanych aptamerów, jak np. L-aptamer, który wiąże i hamuje RNAzę (Olea i współaut. 2015) czy L-aptamer wiążący chemokine CCL2, której aktywność odgrywa dużą rolę w toczeniu układowym (Kulkarni i współaut. 2007).

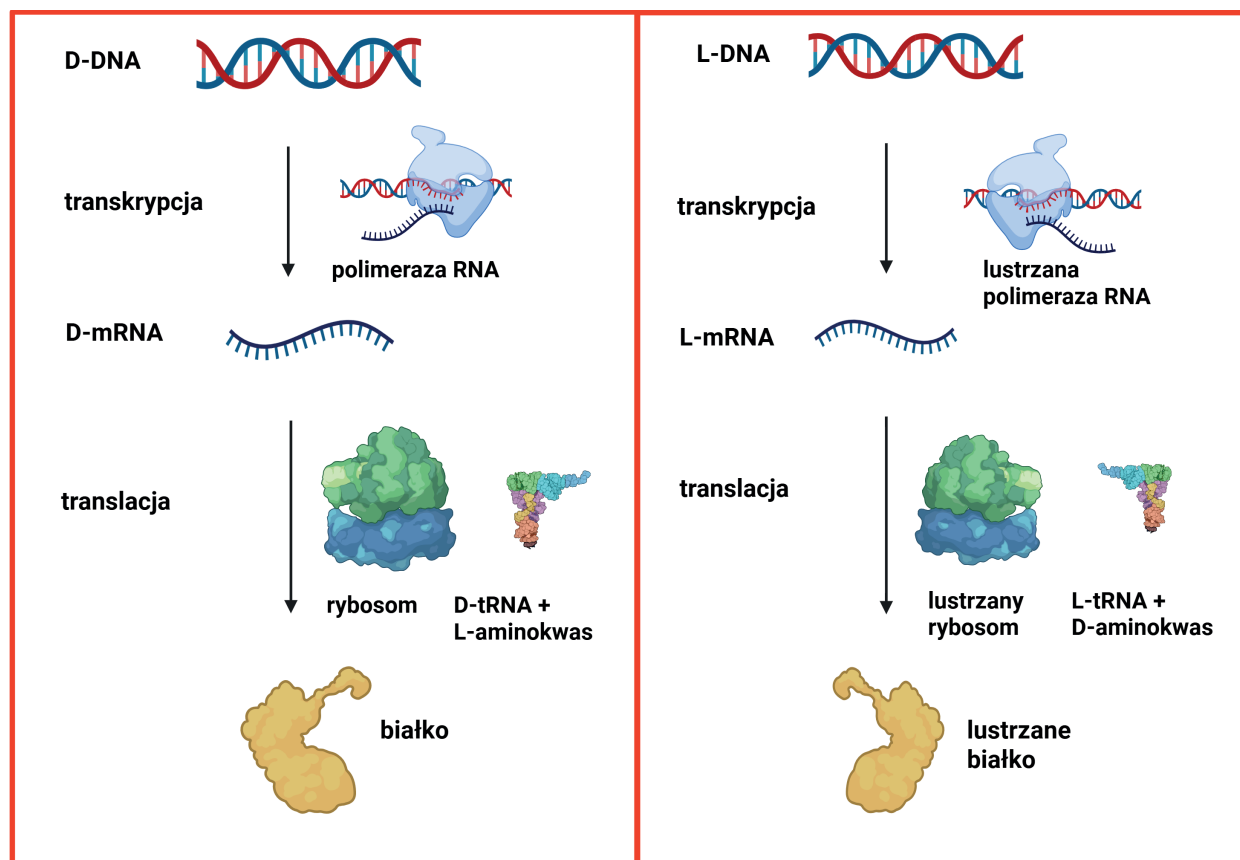
LUSTRZANE CZĄSTECZKI I LUSTRZANE ŻYCIE

Rozwiązaniem wymienionych problemów byłaby zmiana sposobu wytwarzania lustrzanych białek: zamiast chemicznej syntezy, można by je produkować w bakteriach będących lustrzanymi odbiciami bakterii naturalnie występujących w przyrodzie (Service 2022). Za prekursora takiej syntetycznej bakterii można uznać zmodyfikowaną bakterię *Mycobacterium mycoides* otrzymaną przez zespół Craiga Ventera w 2016 r. Po usunięciu DNA wprowadzono do niej genom otrzymany w całości syntetycznie i pokazano, że w warunkach laboratoryjnych taka bakteria (nazwana JCVI-syn3.0) może się namnażać. W celu zmniejszenia rozmiaru genomu usunięto wiele genów, które nie były niezbędne. Okazało się, że wystarczą 473 geny, żeby taka bakteria mogła żyć w warunkach laboratoryjnych. Jej genom ma wielkość ok. 530 000 par zasad; dla porównania, rozmiar genomu bakterii *Escherichia coli* to około 5 milionów par zasad (w zależności od szczepu, wielkość genomu może się różnić nawet o kilkaset ty-

sięcy par zasad). Tak więc otrzymanie bakterii z syntetycznym DNA jest możliwe, z tym że bakteria *M. mycoides* JCVI-syn3.0 ma błonę komórkową i enzymy pochodzące z „dzikiej” bakterii (Hutchison i współaut. 2016). W przypadku bakterii lustrzanej wszystko, łącznie z błoną komórkową, będzie trzeba stworzyć od początku. Potrzebne będą w tym celu D-aminokwasy, D-lipidy, L-nukleotydy i L-cukry. I tu zaczynają się problemy. Syntetyczne otrzymanie genomu bakterii składającego się z L-deoksyrybonukleotydów wchodzących w skład L-DNA jest dość proste (metoda ta sama, co w przypadku syntezy D-DNA z D-deoksyrybonukleotydów). Synteza lustrzanych kwasów nukleinowych składających się z L-nukleotydów za pomocą lustrzanej polimerazy DNA jest już w zaawansowanym stadium (Young i współaut. 2019). Ale żeby otrzymać D-białka, takie L-DNA musi następnie ulec transkrypcji z wytworzeniem L-RNA. W naturalnych komórkach reakcję transkrypcji przeprowadza polimeraza RNA, która potrzebuje do tego D-DNA i D-rybonukleotydów. W lustrzanej bakterii powinna to być lustrzana polimeraza RNA (D-polimeraza RNA), która będzie potrzebowała L-DNA i L-rybonukleotydów. Enzym taki trzeba będzie stworzyć syntetycznie (Ryc. 3).

Następnym krokiem jest lustrzana translacja, do której potrzebne będą lustrzane rybosomy oraz D-aminoacylo-L-t-RNA. Największym problemem będzie prawdopodobnie stworzenie sztucznego rybosomu, który u bakterii składa się z 3 cząsteczek RNA oraz około 50 białek. Wszystkie te elementy trzeba będzie najpierw stworzyć z L-rybonukleotydów i D-aminokwasów. Udało się już otrzymać funkcjonalne podjednostki rybosomu (Xu i współaut. 2022, Ling i współaut. 2023). Sprawa nie jest jednak taka prosta, ponieważ synteza rybosomu jest złożonym procesem, wymagającym ponad 100 różnych czynników i do dziś nie do końca zrozumiałym (Klinge i Woolford 2019). Ponadto, rybosomowe RNA wymaga wielu modyfikacji, które nie są łatwe do przeprowadzenia w warunkach *in vitro* (Liu i współaut. 2015).

Syntetyczny lustrzany rybosom to jednak nie wszystko. Potrzebne jeszcze będą lustrzane tRNA i D-aminokwasy, a także białka, które



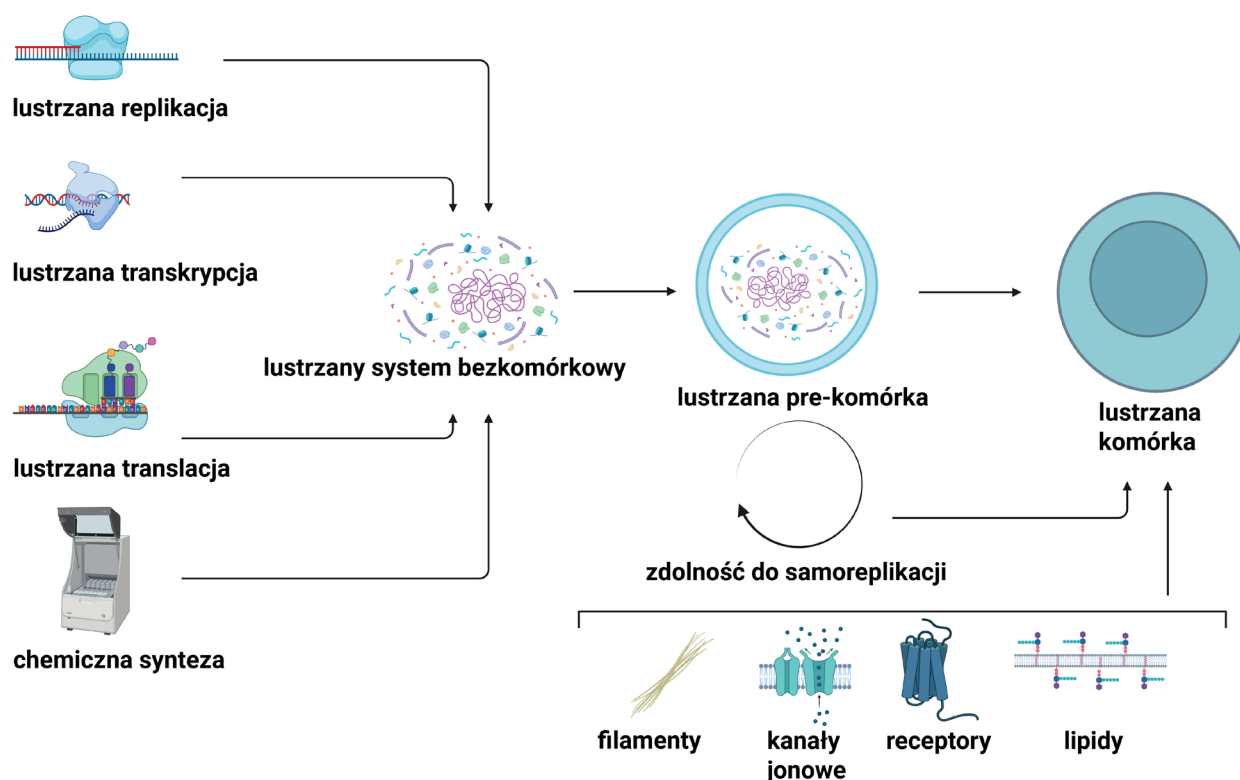
Ryc. 3. Transkrypcja i translacja w wersji naturalnej i lustrzanej. Narysowane za pomocą BioRender.com.

przyłączają aminokwasy do tRNA (czyli lustrzane syntetazy aminoacylo-tRNA) oraz czynniki translacyjne. Aby lustrzana bakteria mogła rozpocząć procesy życiowe, trzeba jej będzie jeszcze, przynajmniej na początku, dostarczyć lustrzanych wersji niektórych białek, takich jak filamenty, kanały jonowe i receptory. Wiele z tych białek to białka przez-błonowe, które muszą być prawidłowo umiejscowione w błonie komórkowej; odpowiednia część białka musi być skierowana na zewnątrz komórki. Jeżeli ułożenie takiego białka będzie odwrotne, nie będzie ono prawidłowo funkcjonować. Prawidłowe fałdowanie lustrzanych białek będzie też wymagało obecności lustrzanych białek szaperonowych, jak np. GroEL (Weinstock i współaut. 2014). Wszystkie te lustrzane białka trzeba będzie syntetycznie otrzymać. Dużym (a kto wie czy nie największym) wyzwaniem będzie stworzenie błony komórkowej składającej się z D-fosfolipidów, ponieważ jednoczesna

obecność D- i L-fosfolipidów powoduje niestabilność błony komórkowej (Martin i współpr. 2012, Rohden i współaut. 2021). Ma to o tyle duże znaczenie, że zdolność lustrzanej bakterii do samodzielnego życia będzie w dużej mierze zależało od jej zdolności do syntezy L-ATP, którego głównym producentem będzie zakotwiczona w błonie komórkowej D-syntaza ATP (Ryc. 4).

Pomimo opisanych wyżej problemów, prace nad otrzymaniem syntetycznej, zdolnej do samodzielnego życia komórki posuwają się, a wyniki tych badań zostały podsumowane w publikacji Gaut i Adamali (2021).

Jakie mogą być źródła energii dla lustrzanej bakterii? Bakterie, które znamy, nie mogą utylizować L-glukozy, tak więc lustrzane bakterie prawdopodobnie nie będą mogły się żywić powszechną w przyrodzie D-glukozą. Ale wiadomo, że bakterie *E. coli* mogą wykorzystywać glicynę, kwasy tłuszczowe, alkohole czy aminy,



Ryc. 4. Metody, które mogą posłużyć do otrzymania lustrzanej komórki bakteryjnej zdolnej do samoreplikacji. Narysowano za pomocą Biorender.com.

a także zasady pochodzące z kwasów nukleinowych. Wszystkie te związki są niechiralne, podobnie jak niektóre metabolity, takie jak cytrynian, fumaran i α -ketoglutaran (cykl kwasu cytrynowego), czy glikolan i kwas glioksalowy (cykl glioksalowy). Wiele naturalnych bakterii może też rozkładać D-aminokwasy, tak więc można się spodziewać, że lustrzane bakterie będą zdolne do rozkładu L-aminokwasów (Díaz i współaut. 2001, Tong i współaut. 2020). Lustrzane bakterie prawdopodobnie będą zdolne do korzystania z naturalnie występujących związków chemicznych.

ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z LUSTRZANYM ŻYCIEM

Czy zatem stworzenie lustrzanych bakterii to nowa i zupełnie bezpieczna dziedzina biotechnologii? W czasopiśmie „Science” z 20.12.2024 r. ukazał się artykuł, którego autorzy przestrzegają przed niebezpieczeństwami związanymi z powstaniem lustrzanych organi-

zmów i apelują, żeby wstrzymać się z ich tworzeniem do czasu gruntownej analizy możliwych korzyści i zagrożeń (Adamala i współaut. 2024a). Ukazał się również raport na temat technicznych możliwości stworzenia lustrzanych bakterii i niebezpieczeństw z tym związanych (Adamala i współaut. 2024b). Dlaczego lustrzane organizmy mogą być niebezpieczne?

W naturalnym środowisku bakterie nie mogą namnażać w sposób nieograniczony, ponieważ padają ofiarą drapieżników takich jak np. protisty. W wodnych ekosystemach to właśnie protisty wchodzące w skład planktonu (np. fagocytujące ameby, takie jak *Dictyostelium discoideum*) kontrolują namnażanie się bakterii. Robią to za pomocą fagocytozy, czyli procesu polegającego na pobieraniu ze środowiska pokarmów stałych i degradacji ich w lizosomach (Pernthaler 2005). Przykładem sytuacji, kiedy namnażanie bakterii wymyka się spod kontroli, mogą być tzw. zakwity cyjanobakterii w wodach śródlądowych, co może prowadzić do zaburzenia równowagi ekologicznej w zbiornikach

wodnych (Harris i współaut., 2024). Również inne organizmy, jak np. protisty, mogą prowadzić to katastrofalnych zmian w ekosystemach; z taką sytuacją mieliśmy do czynienia w Polsce w czasie inwazji tzw. „złotej algi” (*Prymnesium parvum*) w Odrze w 2022 r. (Free i współaut., 2023). Organizmy te są jednokomórkowymi protistami o formie wiciowca, zdolnymi do produkcji zabójczych toksyn zwanych prymnezykami, które zmieniając przepuszczalność błon komórkowych mogą zabijać zwierzęta wodne oddychające skrzelami, takie jak ryby, małże czy kijanki (Mazur-Marzec i współaut., 2025).

Wprawdzie protisty prawdopodobnie będą mogły fagocytować lustrzane bakterie, ale nie będą mogły degradować ich białek z powodu braku enzymów rozpoznających cząsteczki o odwrotnej chiralności (Jauslin i współaut., 2021).

Drugim regulatorem populacji bakterii w naturalnym środowisku są bakteriofagi. Uważa się, że na każdą bakterię w naturalnym środowisku przypada 10 do 20 bakteriofagów (Cobián Güemes i współaut., 2016). Wykazują one wysoką swoistość gatunkową; lustrzane bakterie będą jednak niewidoczne dla większości bakteriofagów, a to (w połączeniu z ich niewrażliwością na zabijanie przez protisty) może spowodować drastyczne zmiany w ekosystemach Ziemi. Lustrzane bakterie mogą opanować w krótkim czasie wszystkie nisze ekologiczne, a skutki mogą być nieobliczalne.

Lustrzane bakterie mogą być zagrożeniem dla wszystkich form życia na Ziemi. W przypadku roślin znaczy to, że prawdopodobnie będą one w stanie pokonać roślinny system odporności na patogeny opierający się on dwóch chiralnych mechanizmach: wyspecjalizowanych receptorach rozpoznających antygeny na powierzchni patogenów oraz wewnątrzkomórkowych białkach hamujących namnażanie tych patogenów (Ngou i współaut., 2022). Większość drugorzędowych metabolitów roślinnych też ma charakter chiralny, chociaż są wyjątki, takie jak kurkumina (Zheng i współaut., 2020). Również antybakteryjne peptydy roślinne mają chiralny mechanizm działania (Nawrot i współaut., 2014). Dlatego prawdopodobnie mechanizmy te nie zapewnią wystarczającej roślinom ochro-

ny przed lustrzanymi bakteriami. Może to mieć poważne znaczenie w kontekście roli roślin dla ekosystemu Ziemi.

Zdrowie i życie zwierząt zależy od sprawności układu odpornościowego, którego odpowiedź na patogeny można podzielić na wrodzoną i adaptacyjną (Flajnik 2018). Odporność bezkręgowców jest wyłącznie wrodzona i np. u owadów opiera się na mechanizmach rozpoznania obcych antygenów, w tym przede wszystkim peptydoglikanów ścian komórkowych bakterii, których obecność aktywują receptory toll-podobne i receptory Imd (Buchon i współaut., 2014). Prawdopodobnie mechanizm ten nie będzie skuteczny wobec lustrzanych bakterii, co może spowodować poważne skutki dla ekosystemów ze względu na ważną rolę odgrywaną przez owady w wielu procesach, jak np. zapylanie. Również inne bezkręgowce, jak np. nicienie, mogą okazać się bezbronne wobec lustrzanych bakterii, ponieważ ich układ odpornościowy opiera się antybakteryjnych enzymach, nieskutecznych wobec lustrzanych cząsteczek (Dierking i współaut., 2016).

U kręgowców pierwszą linią obrony przed patogenami są naturalne bariery, takie jak skóra czy błony śluzowe. Produkują one wiele enzymów zdolnych do lizy bakterii, jak np. lizozym, który degradowe peptydoglikany wchodzące w skład ściany komórkowej bakterii (Callewaert i Michaelis 2010). Komórki skóry i naskórka produkują też ponad 100 rodzajów peptydów o aktywności przeciwbakteryjnej (Wang 2014). Prawdopodobnie większość z tych mechanizmów obronnych będzie jednak nieskuteczna wobec lustrzanych bakterii.

Jeżeli bakterie pokonają fizyczne bariery utrudniające dostęp do wnętrza organizmu to uruchamia się wrodzona reakcja odpornościowa. Wyspecjalizowane komórki (np. makrofagi i granulocyty) rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP). Są to elementy ściany komórkowej drobnoustrojów takie jak peptydoglikany i lipopolisacharydy bakteryjne, rozpoznawane za pomocą receptorów toll-podobnych na powierzchni makrofagów czy granulocytów (Kawai i Akira 2010). Aktywacja tych receptorów

powoduje uruchomienie produkcji cytokin prozapalnych, czyli białek wpływających na wzrost i proliferację komórek układu odpornościowego, a także chemokin, których zadaniem jest „zwabianie” komórek układu odpornościowego do miejsca zakażenia. Z wyjątkiem niektórych receptorów, jak np. TLR2, większość takich receptorów prawdopodobnie nie będzie rozpoznawać lustrzanych białek (Jin i współaut. 2007).

Dużą rolę w rozpoznawaniu patogenów jeszcze przed wniknięciem do organizmu mają też przeciwciała klasy IgA. Częsteczki te nie będą jednak rozpoznawać większości lustrzanych białek (Jin i współaut. 2022).

Jedną z form wrodzonej odpowiedzi odpornościowej jest aktywacja białek dopełniacza, które są w wyniku kaskadowej aktywacji tworzą kompleksy zdolne do lizy bakterii (Dunkelberger i Song 2010). Istnieją trzy drogi aktywacji dopełniacza: klasyczna, lektynowa i alternatywna. Ścieżka lektynowa ulega aktywacji w wyniku kontaktu białek dopełniacza, takich jak fikolina czy białko wiążące mannozę (*mannose binding protein*, MBL), z cukrowymi składnikami ściany komórkowej bakterii. Jest mało prawdopodobne, aby te białka rozpoznawały lustrzane cukry, tak więc lustrzane bakterii nie będą aktywować dopełniacza na drodze lektynowej.

Dopełniacz może też ulec aktywacji na drodze klasycznej, która polega na rozpoznaniu przeciwciał klasy IgM związanych z patogenami przez białka kompleksu C. Takie naturalne przeciwciała IgM nie mają dużej swoistości i w związku z tym mogą rozpoznawać wiele rodzajów patogenów (Mastellos i współaut. 2024). Prawdopodobnie jednak tylko część przeciwciał IgM będzie wiązać antygeny lustrzanych bakterii. Klasyczna droga aktywacji dopełniacza polega też na aktywacji kompleksu C1q w wyniku związania fosfocholiny przez białko C-reaktywne. Fosfocholina nie jest częsteczką chiralną, ale nie wchodzi w skład błony komórkowej większości bakterii, w tym *E. coli* (Thompson i współaut. 1999). Tak więc klasyczna droga aktywacji dopełniacza będzie w najlepszym razie mało skuteczna w stosunku do lustrzanych bakterii.

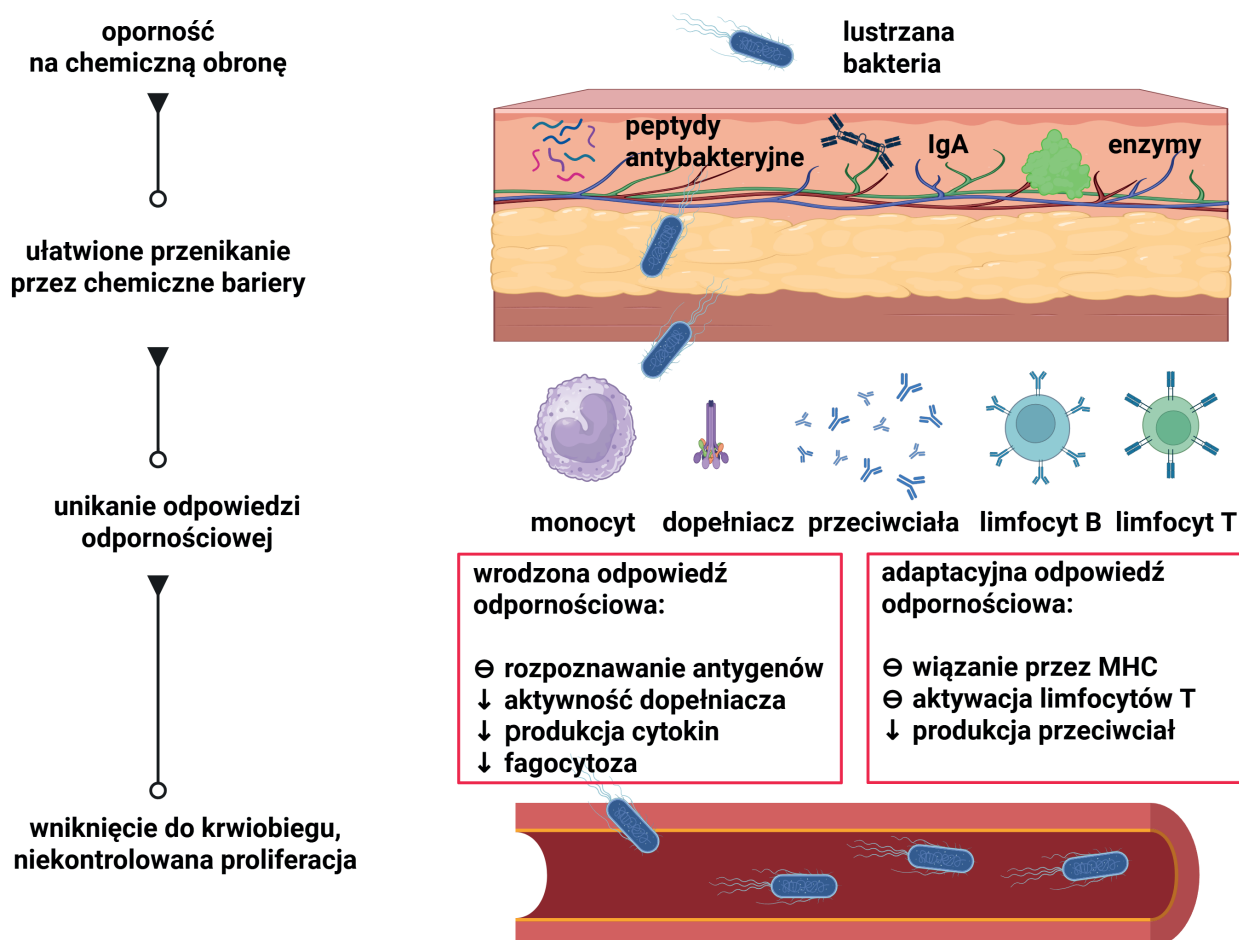
Alternatywna droga aktywacji dopełniacza polega na spontanicznej aktywacji kompleksu C3, który generuje kompleksy atakujące wszystkie dostępne błony komórkowej, tak więc obecność patogenu nie jest konieczna. W normalnych warunkach takie kompleksy ulegają szybkiej dezaktywacji, ale w sytuacji obecności wielu lustrzanych bakterii mogą być przyczyną sepsy (Ward 2010).

Wrodzona odpowiedź odpornościowa będzie więc prawdopodobnie mało skuteczna wobec lustrzanych bakterii. Czy adaptacyjna odpowiedź odpornościowa będzie mogła ją zastąpić? Zależy ona głównie od prezentacji antygenów pomocniczym limfocytom T (CD4+) za pośrednictwem białek należących do głównego układu zgodności tkankowej MHC (*Main Histopatobility Complex*, u człowieka nazywanych jako ludzkie antygeny leukocytarne, HLA). Pobudzone w ten sposób limfocyty T CD4+ aktywują limfocyty B do produkcji swoistych przeciwciał (Iwasaki i Medzhitov 2015).

Białka MHC wiążą peptydy, które powstały z białek patogenów zdegradowanych przez proteazy w lizosomach komórkach prezentujących antygeny (np. komórkach dendrytycznych). Naturalne proteazy nie rozpoznają jednak lustrzanych białek, tak więc białka MHC prawdopodobnie nie otrzymają peptydów do prezentowania limfocytom T. Skutkiem będzie niezdolność do aktywacji limfocytów T (Meldal i współaut. 1998). Ponadto, białka MHC są przystosowane do wiązania peptydów złożonych z L-aminokwasów. Czy lustrzane peptydy będą się z nimi wiązać? Prawdopodobnie tak, ale ze znacznie niższą wydajnością (Bartnes i współaut. 1997, Chong i współaut. 1996). Może to dodatkowo obniżyć szanse na skuteczną odpowiedź odpornościową. Między innymi dlatego lustrzane białka są znacznie mniej immunogenne w porównaniu z ich naturalnymi odpowiednikami (Dintzis i współaut. 1993).

Tak więc adaptacyjna odpowiedź odpornościowa wobec lustrzanych bakterii będzie również znacznie obniżona w porównaniu do odpowiedzi wobec naturalnych bakterii (Ryc. 5).

Czy możliwe będzie zwalczanie lustrzanych bakterii za pomocą antybiotyków? Większość



Ryc. 5. Lustrzane bakterie jako zagrożenie dla ludzkiego organizmu. Według: Adamala i współaut. 2024b. Licencja CC BY 4.0. Narysowano za pomocą BioRender.com.

znanych antybiotyków to cząsteczki chiralne; ich aktywność polega na hamowaniu kluczowych enzymów w komórkowych procesach takich jak translacja lub synteza ściany bakteryjnej (Kohanski i współaut. 2010). Nie będą one wykazywać żadnej aktywności wobec lustrzanych bakterii. Niektóre związki, jak np. bakteriocyny, które tworzą pory w błonie komórkowej bakterii mogą jednak zachować aktywność również wobec lustrzanych bakterii, podobnie jak achiralne cząsteczki o działaniu przeciwbakteryjnym, jak np. chinolony czy sulfonamidy (Aceto i współaut. 2018, Lander i współaut. 2023). Tak więc związki skuteczne przeciw lustrzanym bakteriom wprawdzie istnieją, ale znamy ich prawdopodobnie zbyt mało, żeby skutecznie walczyć z nową klasą bakterii.

PODEJŚCIE ORTOGONALNE

Jeżeli stworzenie lustrzanych bakterii wiąże się z tyloma zagrożeniami, to rozsądną alternatywą może być podejście ortogonalne. Polega ono na takim przeprogramowaniu kodonów, żeby niektóre z nich kodowały D-aminokwasy zamiast L-aminokwasów. Prace nad ortogonalnymi bakteriami są prowadzone od kilku lat (Aleksashin i współaut. 2020). Otrzymano już ortogonalne rybosomy zdolne do rozpoznawania ortogonalnego mRNA z 4 dodatkowymi kodonami kodującymi niekanoniczne aminokwasy (Cervettini i współaut. 2020, Dunkelmann i współaut. 2021). Aby uzyskać ortogonalną bakterię zdolną do syntezy lustrzanych białek, trzeba będzie wygenerować 19 kodonów kodujących 19 D-aminokwasów i przekształcić rybo-

som *E. coli* w rybosom ortogonalny, czyli zdolny do translacji tych kodonów. Ponadto, trzeba będzie stworzyć 19 rodzajów D-aminoacylo-tRNA i 19 rodzajów syntetaz D-aminoacylo-tRNA dla każdego D-aminokwasu. Wykazano, że D-aminokwasy mogą być skutecznie włączane do łańcucha polipeptydowego (Kato i współaut. 2017). Takie ortogonalne bakterie będą więc w zasadzie naturalnymi bakteriami, które dodatkowo będą zdolne do syntezy lustrzanych białek. Ich stworzenie nie jest więc obarczone zagrożeniami opisanymi wyżej.

INŻYNIERIA GENETYCZNA I BEZPIECZEŃSTWO BIOLOGICZNE

Obawy związane z możliwym powstaniem lustrzanego życia mogą przypominać dyskusje na temat genetycznej modyfikacji żywych organizmów w latach 70. ubiegłego wieku. W 1974 r. czasopismo „Science” zamieściło apel czołowych biologów molekularnych z USA, którego autorzy przestrzegali przed zagrożeniami związanymi ze świeżo powstałą wtedy technologią rekombinacji genów (Berg i współaut. 1974). Badacze ci zwracali uwagę na to, że *E. coli*, bakteria najczęściej stosowana w technikach inżynierii genetycznej, jest stałym rezydentem ludzkiego układu pokarmowego, gdzie może wymieniać materiał genetyczny z innymi bakteriami, w tym patogennymi. Jeżeli wprowadzi się do bakterii nowe (obce dla nich) DNA, to takie szczepy ze względu na ich oporność na antybiotyki będą stanowić zagrożenie dla innych żywych organizmów. Ponadto, rekombinacja DNA onkogennych wirusów może stworzyć nowe i niebezpieczne dla człowieka wirusy. Dlatego sygnatariusze apelu wnioskowali o moratorium na eksperymenty związane z rekombinacją DNA do czasu oceny niebezpieczeństw z nimi związanych. Czas jednak pokazał, że obawy te się nie sprawdziły. Rekombinacja DNA okazała się bezpieczną dziedziną biotechnologii, co przyznali sami autorzy listu w artykule, który ukazał się 20 lat później (Berg i Singer 1995).

Może więc dzisiejsze obawy przed lustrzanym życiem też są przesadzone? W odpowiedzi na dość alarmistyczny artykuł Adamali i współ-

aut. (2024), w „Science” ukazała się polemika autorstwa Davida Perrina (Perrin 2024). Jej autor zwraca uwagę na następujące aspekty lustrzanej biologii:

1. Stworzenie lustrzanych bakterii wcale nie jest tak bliskie, jak sugerują autorzy artykułu. Dotyczy to zwłaszcza stworzenia lustrzanej błony komórkowej, która wydaje się największym problemem ze względu na niekompatybilność błonowych D- i L-lipidów.
2. Lustrzane czynniki wirulencji, takie jak toksyny bakteryjne, nie będą aktywne wobec komórek o naturalnej chiralności.
3. Niechiralne związki, które lustrzane bakterie będą mogły wykorzystywać jako źródła energii, takie jak aminy, glicyna czy glicerol, przedstawiają na ogół niską wartość energetyczną. Ponieważ lustrzane bakterie nie będą mogły wykorzystywać wysokoenergetycznych chiralnych substancji tj. D-glukoza, ich zdolność do namnażania się poza warunkami laboratoryjnymi będzie raczej ograniczona.
4. Wprowadzie większość antybiotyków stosowanych dzisiaj to związki chiralne, ale synteza ich lustrzanych analogów nie przedstawia dziś większych trudności (Nicolaou i współaut. 2017). Ponadto, każdy lustrzany enzym stanie się doskonałym celem dla projektantów leków.
5. Wykazano, że przeciwciała rozpoznające L-peptydy wiążą się z podobnym powinowactwem do D-peptydów (Benkirane i współaut. 1993, Regenmortel i Muller 1998). Były też doniesienia o immunogenności D-peptydów (Yang i współaut. 2018). Tak więc teza Adamali i współaut. (2024) o niewielkiej immunogenności lustrzanych białek wcale nie musi być prawdziwa.

Ponadto, w odpowiedzi na ten sam artykuł, czołowi specjaliści w dziedzinie biologii cukrów, w tym laureatka Nagrody Nobla w dziedzinie chemii w r. 2023, Carolyn Bertozzi, napisali swoją polemikę (Derda i współaut. 2024). Zwracają w niej uwagę, że artykuł przedstawia uproszczony pogląd na temat oddziaływań między białkami i cukrami. Oddziaływania te są znacznie bardziej plastyczne, niż się to po-

wszechnie uważa. Każda żywa komórka (bakteryjna czy eukariotyczna) pokryta jest glikanami, a ich oddziaływanie z komórkami układu odpornościowego odgrywają wielką rolę w powstawaniu odporności na patogeny. Lustrzane cukry są często strukturalnie podobne do ich naturalnie występujących odpowiedników, tak jak np. niewystępująca w przyrodzie L-galaktoza różni się od naturalnie występującej L-fukozy tylko nieobecnością grupy hydroksylowej przy 6. atomie węgla. Dlatego lektyny wchodzące w skład komórek wrodzonego układu odpornościowego, podobnie jak przeciwciała produkowane przez komórki adaptacyjnego układu odpornościowego, mogą rozpoznawać wiele takich lustrzanych cukrów. Z tego względu układ odpornościowy kręgowców raczej nie będzie bezbronny wobec lustrzanych bakterii.

PYTANIA NA PRZYSZŁOŚĆ

Stworzenie lustrzanej bakterii zdolnej do samopowieliania może budzić obawy przedstawione w cytowanym artykule. Z drugiej strony istnieją liczne argumenty przemawiające za tym, że bakterie takie nie będą zdolne do życia poza laboratorium. Czy zatem zagrożenie nie jest aż tak duże i czy w związku z tym powinniśmy wstrzymać prace nad stworzeniem lustrzanego życia? Nawet gdyby odpowiedź była twierdząca, to apele o moratorium (podobnie jak wszystkie inne apele uczonych) prawdopodobnie będą nieskuteczne. I czy skończy się na stworzeniu lustrzanej bakterii? Czy raczej postępy inżynierii genetycznej umożliwią tworzenie kolejnych lustrzanych organizmów? George Church i Ed Regis w książce „Regenesis” (2012) przedstawiają ideę stworzenia lustrzanego człowieka, który byłby odporny na wszystkie znane choroby zakaźne. Czy ludzkość powinna iść tą drogą? Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie.

PODZIĘKOWANIA

Dziękuję pani prof. Jolancie Zakrzewskiej-Czerwińskiej i panu dr. Łukaszowi Sobali za przeczytanie manuskryptu i cenne uwagi. Dzię-

kuję też moim kolegom z blogu eksperyment-myslowy.pl za inspirację tematem i owocne dyskusje.

BIBLIOGRAFIA

- Acedo J.Z., Chiorean S., Vederas J.C., van Belkum M.J., 2018. *The expanding structural variety among bacteriocins from Gram-positive bacteria*. FEMS Microbiol Rev. 42: 805–828. Doi: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy033>.
- Adamala K.P., Agashe D., Belkaid Y., Bittencourt D.M.C., Cai Y. i współaut., 2024a. *Confronting risks of mirror life*. Science 386: 1351–1353. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.ads9158>.
- Adamala K.P., Agashe D., Binder D.J., Cai Y., Cooper V.S. i współaut., 2024b. *Technical report on mirror bacteria: Feasibility and risks*. Stanford Digital Repository 2024. Doi: <https://doi.org/10.25740/cv716pj4036>.
- Aleksashin N.A., Szal T., d'Aquino A.E., Jewett M.C., Vázquez-Laslop N. i współaut., 2020. *A fully orthogonal system for protein synthesis in bacterial cells*. Nat Commun. 11: 1858. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15756-1>.
- Bartnes K., Hannestad K., Guichard, G., Briand J.P., 1997. *A retro-inverso analog mimics the cognate peptide epitope of a CD4+ T cell clone*. Eur J Immunol. 27: 1387–1391. Doi: <https://doi.org/10.1002/eji.1830270614>.
- Bentley R., 2006. *The nose as a stereochemist. Enantiomers and odor*. Chemical Reviews 106: 4099–4112. Doi: <https://doi.org/10.1021/cr050049t>.
- Benkirane N., Friede M., Guichard G., Briand J.P., Van Regenmortel M.H. i współaut., 1993. *Antigenicity and immunogenicity of modified synthetic peptides containing D-amino acid residues. Antibodies to a D-enantiomer do recognize the parent L-hexapeptide and reciprocally*. J Biol Chem 268: 26279–26285. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)74312-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)74312-9).
- Berg P., Baltimore D., Boyer H.W., Cohen S.N., Davis R.W. i współaut., 1974. *Potential bio-*

- hazards of recombinant DNA molecules.* Science 185: 303.
- Berg P., Singer M.F., 1995. *The recombinant DNA controversy: twenty years later.* Proc Natl Acad Sci USA. 92: 9011–9013. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9011>.
- Buchon N., Broderick N. A., Lemaitre B., 2013. *Gut homeostasis in a microbial world: Insights from Drosophila melanogaster.* Nat Rev Microbiol, 119: 615–626. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3074>.
- Callewaert L., Michiels C.W., 2010. *Lysozymes in the animal kingdom.* J Biosci 35: 127–60. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12038-010-0015-5>.
- Carroll L., 1871. *Through the looking glass,* Macmillan. *O tym, co Alicja odkryła po drugiej stronie lustra.* Przekład Maciej Słomczyński.
- Cervettini D., Tang S., Fried S.D., Willis J.C.W., Funke L.F.H. i współaut., 2020. *Rapid discovery and evolution of orthogonal aminoacyl-tRNA synthetase-tRNA pairs.* Nature Biotechnol 38: 989–999. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0479-2>.
- Chong P., Sia C., Tripet B., James O., Klein M., 1996. *Comparative immunological properties of enantiomeric peptides.* Letters in Peptide Science, 3: 99–106. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF00126739>.
- Church G.M., Regis E., 2012. *Regenesi: How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves,* Basic Books, ISBN-13 978-0465021758.
- Cobián Güemes A.G., Youle M., Cantú V.A., Felts B., Nulton J. i współaut., 2016. *Viruses as Winners in the Game of Life.* Annu Rev Virol 3: 197–214. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-054952>.
- Derda R., Aoki-Kinoshita K., Bennett C.S., Bertozzi C.R., Bojar D. i współaut., 2024., *Remember The Glycans: Consideration of Glycans in Evaluating the Threat of Mirror-Image Life Forms.* Science 386: 1351–1353. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.ads9158>.
- Díaz E., Ferrández A., Prieto M.A., García J. L., 2001. *Biodegradation of aromatic compounds by Escherichia coli.* Microbiol Molec Biol Rev 65: 523–569. Doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.4.523-569.2001>.
- Díaz-Perlas C., Varese M., Guardiola S., Sanchez-Navarro M., Garcia J i współaut., 2019. *Protein chemical synthesis combined with mirror-image phage display yields D-peptide EGF ligands that block the EGF–EGFR interaction.* ChemBioChem 20: 2079–2084. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbic.201900355>.
- Dierking K., Yang W., Schulenburg H., 2016. *Antimicrobial effectors in the nematode Caenorhabditis elegans: An outgroup to the Arthropoda.* Phil Trans Royal Soc Series B, Biol Sci, 371: 20150299. Doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0299>.
- Dintzis H.M., Symer D.E., Dintzis R.Z., Zawadzke L.E., Berg J.M., 1993. *A comparison of the immunogenicity of a pair of enantiomeric proteins.* Proteins 16: 306–8. Doi: <https://doi.org/10.1002/prot.340160309>.
- Dunkelberger J.R., Song W.C., 2010. *Complement and its role in innate and adaptive immune responses.* Cell Research, 20: 34–50. Doi: <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>.
- Dunkelmann D.L., Oehm S.B., Beattie A.T., Chin J.W., 2021. *A 68-codon genetic code to incorporate four distinct non-canonical amino acids enabled by automated orthogonal mRNA design.* Nature Chem, 13: 1110–1117. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00764-5>.
- Engels F., 1877. *Herrn Eugen Dührings Umwälzung der Wissenschaft.* Genossenschaft Buchbruderei, Leipzig.
- Flajnik M.F., 2018. *A cold-blooded view of adaptive immunity.* Nat Rev Immunol 18: 438–453. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0003-9>.
- Free G., Van de Bund W., Gawlik B., Van Wijk L., Wood M. i współaut., 2023. *Unijna analiza katastrofy ekologicznej na Odrze w 2022 r.* Doi: <https://doi.org/10.2760/536489>.
- Gaut N.J., Adamala K.P., 2021. *Reconstituting Natural Cell Elements in Synthetic Cells.* Adv Biol. 5: e2000188. Doi: <https://doi.org/10.1002/adbi.202000188>.

- Harris T.D., Reinl K.L., Azarderakhsh M., Berger S.A., Berman M.C. i wspóla., 2024. *What makes a cyanobacterial bloom disappear? A review of the abiotic and biotic cyanobacterial bloom loss factors*. *Harmful Algae* 133: 102599. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.hal.2024.102599>.
- Harrison K., Mackay A.S., Kambanis L., Maxwell J.W.C., Payne R.J., 2023. *Synthesis and applications of mirror-image proteins*. *Nat Rev Chem* 7: 383–404. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00493-y>.
- Helmchen G., 2016. *The 50th Anniversary of the Cahn-Ingold-Prelog Specification of Molecular Chirality*. *Angew Chem Int Ed Engl* 55: 6798–6799. Doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201603313>.
- Hutchison C.A. 3rd, Chuang R.Y., Noskov V.N., Assad-Garcia N., Deerinck T.J. i wspóla., 2016. *Design and synthesis of a minimal bacterial genome*. *Science* 351: aad6253. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad6253>.
- Iwasaki A., Medzhitov R., 2015. *Control of adaptive immunity by the innate immune system*. *Nat Immunol* 16: 343–353. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3123>.
- Jauslin T., Lamrabet O., Crespo-Yañez X., Marchetti A., Ayadi I. i wspóla., 2021. *How Phagocytic Cells Kill Different Bacteria: a Quantitative Analysis Using Dictyostelium discoideum*. *mBio* 12: e03169-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.03169-20>.
- Jin M.S., Kim S.E., Heo J.Y., Lee M.E., Kim i wspóla., 2007. *Crystal structure of the TLR1-TLR2 heterodimer induced by binding of a tri-acylated lipopeptide*. *Cell* 130: 1071–1082. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.008>.
- Jin S., Wetzel D., Schirmer M., 2022. *Deciphering mechanisms and implications of bacterial translocation in human health and disease*. *Curr Opin Microbiol* 67:102147. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102147>.
- Katoh T., Iwane Y., Suga H., 2017. *Logical engineering of D-arm and T-stem of tRNA that enhances d-amino acid incorporation*. *Nucleic Acids Res* 45: 12601–12610. Doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1129>.
- Kawai T., Akira S., 2010. *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors*. *Nat Immunol* 11: 373–384. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
- Klinge S., Woolford, J.L., 2019. *Ribosome assembly coming into focus*. *Nat Rev Mo. Cell Bio*. 20: 116–131. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0078-y>.
- Kohanski M.A., Dwyer D.J., Collins J.J., 2010. *How antibiotics kill bacteria: from targets to networks*. *Nat Rev Microbiol* 8: 423–35. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>.
- Kulkarni O., Pawar R.D., Purschke W., Erleberg D., Selve N. i wspóla., 2007. *Spiegelmer inhibition of CCL2/MCP-1 ameliorates lupus nephritis in MRL-(Fas)lpr mice*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 2350–2358. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121348>.
- Lander A.J., Jin Y., Luk L.Y.P., 2023. *D-Peptide and D-Protein Technology: Recent Advances, Challenges, and Opportunities*. *ChemBioChem* 24: e202200537. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbic.202200537>.
- Ling J.J., Fan C., Qin H., Wang M., Chen J. i wspóla., 2023. *Mirror-Image 5S Ribonucleoprotein Complexes*. *Angew Chem Int Ed Eng.* 59: 3724–3731. Doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201914799>.
- Liu Y., Holmstrom E., Zhang J., Ping Y., Wang J. i wspóla., 2015. *Synthesis and applications of RNAs with position-selective labeling and mosaic composition*. *Nature* 522, 368–372. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature14352>.
- Martin H.S., Podolsky K.A., Devaraj N.K., 2012. *Probing the Role of Chirality in Phospholipid Membranes*. *ChemBioChem* 22: 3148–3157. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbic.202100232>.
- Mastellos D.C., Hajishengallis G., Lambris J.D., 2024. *A guide to complement biology, pathology and therapeutic opportunity*. *Nature Rev Immunol*, 24: 118–141. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00926-1>.
- Maslow K., Siegel L., 1984. *Stereoisomerism and local chirality*. *J Am Chem Soc* 106:

- 3319–3328. Doi: <https://doi.org/10.1021/ja00323a043>.
- Mazur-Marzec H., Grabski M., Konkel R., Ceglowska M., Cyske Z. i współaut., 2025. *Genetic, metabolic and toxicological diversity within Prymnesium parvum (Haptophyte) from Polish waterbodies*. Water Res 282: 123744. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2025.123744>.
- Meldal M., Svendsen I.B., Juliano L., Juliano M.A., Nery E.D. i współaut., 1998. *Inhibition of cruzipain visualized in a fluorescence quenched solid-phase inhibitor library assay. D-amino acid inhibitors for cruzipain, cathepsin B and cathepsin L*. J Peptide Sci, 4: 83–91. Doi: <https://doi.org/10.1039/d0cb00224k>.
- Miller S.M., Simon R.J., Ng S., Zuckermann R.N., Kerr J.M. i współaut., 1995. *Comparison of the proteolytic susceptibilities of homologous L-amino acid, D-amino acid, and N-substituted glycine peptide and peptoid oligomers*. Drug Dev Res, 35: 20–32. Doi: <https://doi.org/10.1002/ddr.430350105>.
- Nawrot R., Barylski J., Nowicki G., Broniarczyk J., Buchwald W. i współaut., 2014. *Plant antimicrobial peptides*. Folia Microbiol 59: 181–96. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12223-013-0280-4>.
- Ngou B.P.M., Ding P., Jones J.D.G., 2022. *Thirty years of resistance: Zig-zag through the plant immune system*. Plant Cell 34: 1447–1478. Doi: <https://doi.org/10.1093/plcell/koac041>.
- Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Buchman M., Shah A.A. i współaut., 2017. *Enantioselective Total Synthesis of Antibiotic CJ-16,264, Synthesis and Biological Evaluation of Designed Analogues, and Discovery of Highly Potent and Simpler Antibacterial Agents*. J Am Chem Soc 139: 15868–15877. Doi: <https://doi.org/10.1021/jacs.7b08749>.
- Olea C. Jr, Weidmann J., Dawson P.E., Joyce G.F., 2015. *An l-RNA aptamer that binds and inhibits RNase*. Chem Biol 22: 1437–1441. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.09.017>
- Pernthaler J., 2005. *Predation on prokaryotes in the water column and its ecological implications*. Nat Rev Microbiol 3: 537–546. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1180>.
- Perrin D., 2024. *In response to „Confronting risks of mirror life”*. Science 386:1351–1353. Doi: 10.1126/science.ads9158.
- Regenmortel Van M.H., Muller S., 1998. *D-peptides as immunogens and diagnostic reagents*. Curr Opin Biotechnol 9: 377–382. doi: 10.1016/s0958-1669(98)80011-6.
- Rohden F., Hoheisel J.D., Wieden H.J., 2021. *Through the looking glass: milestones on the road towards mirroring life*. Trends Biochem Sci 46: 931–943. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.06.006>.
- Service R.F., 2022. *A big step toward mirror-image ribosomes*. Science 378: 345–346. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.adf4963>.
- Schmidt N., Kumar A., Korf L., Dinh-Fricke A.V., Abendroth F. i współaut., 2024. *Development of mirror-image monobodies targeting the oncogenic BCR: ABL1 kinase*. Nat Commun 15: 10724. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54901-y>.
- Smolarek D., Krop-Watorek A., Waśniowska K., Czerwiński M., 2008. *Molekularne podstawy układu grupowego ABO*. Post Hig Med Dosw. 2008 Jan 16; 62: 4–17.
- Sohlenkamp C., 2021. *Crossing the lipid divide*. J Biol Chem 297:100859. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100859>.
- Thompson, D., Pepys, M.B., Wood, S.P., 1999. *The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine*. Structure, 7: 169–177. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(99\)80023-9](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80023-9)
- Tokunaga E., Yamamoto T., Ito E., Shibata N., 2018. *Understanding the thalidomide chirality in biological processes by the self-disproportionation of enantiomers*. Sci Rep, 8: 17131. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6>.
- Tong M., French S., El Zahed S.S., Ong WK., Karp P.D. i współaut., 2020. *Gene dispensability in Escherichia coli grown in thirty different carbon environments*. mBio 11: e02865-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.02865-20>.

- Torres A.M., Tsampazi C., Geraghty D.P., Bansal P.S., Alewood P.F. i współaut., 2005. *D-amino acid residue in a defensin-like peptide from platypus venom: effect on structure and chromatographic properties*. Biochem J 391: 215–220. Doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20050900>.
- Uppalapati M., Lee D.J., Mandal K., Li H., Miranda L.P. i współaut., 2016. *A potent D-protein antagonist of VEGF-A is nonimmunogenic, metabolically stable, and longer-circulating in vivo*. ACS Chem Bio 11: 1058–1065. Doi: <https://doi.org/10.1021/acschembio.5b01006>.
- Wang G., 2014. *Human antimicrobial peptides and proteins*. Pharmaceuticals 7: 545594. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph7050545>.
- Ward P.A., 2010. *The harmful role of C5a on innate immunity in sepsis*. J Innate Immun, 2: 439–445. Doi: <https://doi.org/10.1159/000317194>.
- Weinstock M., Jacobsen M.T., Kay M.S., 2014. *Synthesis and folding of a mirrorimage enzyme reveals ambidextrous chaperone activity*. Proc Nat Acad Sci USA. 111: 11679–11684. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1410900111>.
- Xu Y., Zhu T.F., 2022. *Mirror-image T7 transcription of chirally inverted ribosomal and functional RNAs*. Science 378: 405–412. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abm0646>.
- Yang C., Shi F., Li C., Wang Y., Wang L. i współaut., 2018. *Single Dose of Protein Vaccine with Peptide Nanofibers As Adjuvants Elicits Long-Lasting Antibody Titer*. ACS Biomater Sci Eng 4: 2000–2006. Doi: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00488>.
- Yeates T.O., Kent S.B.H., 2012. *Racemic protein crystallography*. Annu Rev Biophys 41: 41–61. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-050511-102333>.
- Zheng D., Huang C., Huang H., Zhao Y., Khan M.R.U. i współaut., 2020. *Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review*. Chem Biodivers 17: e2000171. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000171>.

Streszczenie graficzne

