Grant z Narodowego Centrum Nauki dla chemika z UwB

Dr Krzysztof Brzeziński z Instytutu Chemii Uniwersytetu w Białymstoku znalazł się wśród laureatów konkursu SONATA BIS rozstrzygniętego przez Narodowe Centrum Nauki. Otrzyma ponad 3 mln zł na badania dotyczące lekooporności pałeczki ropy błękitnej – bakterii numer dwa na aktualnej liście ogólnoświatowych zagrożeń mikrobiologicznych opublikowanej przez Światową Organizację Zdrowia.

Tytuł projektu brzmi „Hamowanie aktywności hydrolazy S-adenozylo-L-homocysteiny z Pseudomonas aeruginosa poprzez wpływ na dynamikę enzymu".

Pseudomonas aeruginosa (pałeczka ropy błękitnej) to bakteria dość rozpowszechniona w środowisku. Dla przeciętnego człowieka nie stanowi ona istotnego zagrożenia. Inna sytuacja ma miejsce w przypadku osób z obniżoną odpornością. Infekcje pałeczką ropy błękitnej są powszechne u pacjentów cierpiących na AIDS czy będących w trakcie chemioterapii lub po przeszczepach narządów. Bakteria ta stanowi również bardzo duży problem w przypadku chorych na mukowiscydozę. W grupie pacjentów poniżej pierwszego roku życia infekcje pałeczką ropy błękitnej obecne są u około 20% chorych. Z czasem odsetek ten osiąga ponad 90%. Bakteria ta jest nie tylko zjadliwa, ale też oporna na leki. Dodatkowo, pałeczki ropy błękitnej opierają się również licznym środkom dezynfekującym, co przyczynia się między innymi do zakażeń pacjentów w trakcie leczenia szpitalnego. Przysłowiową „kropką nad i" w arsenale tej bakterii jest pojawienie się tzw. szczepów New Delhi, posiadających zestawy genów warunkujących oporność na większość znanych obecnie antybiotyków.

Jednak analiza mechanizmów obronnych bakterii wskazuje, że pomimo ich różnorodności, zdecydowana większość z nich zależy w dużym stopniu od jednej prostej reakcji chemicznej – metylacji. Jak wyjaśnia białostocki badacz, Pseudomonas aeruginosa posiada tylko jeden enzym, który pozwala kontrolować większość reakcji metylacji zachodzących w żywych komórkach patogenu. To hydrolaza S-adenozylo-L-homocysteiny(SAHaza).

- W efekcie białko to jest kluczowym elementem metabolizmu bakterii, a zahamowanie jego aktywności powoduje spowolnienie lub zahamowanie większości procesów metylacyjnych. Selektywne zahamowanie aktywności SAHazy daje więc znakomitą możliwość walki z patogenem na poziomie molekularnym – dodaje dr Brzeziński. - Niestety, SAHazy są enzymami wysoce zachowawczymi, a ich centra katalityczne są niemalże identyczne zarówno u bakterii, jak i organizmów wyższych, w tym u człowieka. Dlatego do dnia dzisiejszego nie opracowano środków przeciwbakteryjnych, które hamowałyby jedynie enzym bakteryjny.

Dlatego projekt zakłada nowatorską strategię zahamowania aktywności tego enzymu. Zamiast skupiać się na centrum aktywnym, dr Krzysztof Brzeziński chce celować w tak zwaną dynamikę enzymu. Aby w białku mogła zajść reakcja enzymatyczna, musi się ono bowiem naprzemiennie otwierać i zamykać. I właśnie ten mechanizm zostanie zakłócony przez nowy typ inhibitorów, co w konsekwencji doprowadzi do zahamowania

zakłócony przez nowy typ inhibitorów, co w konsekwencji doprowadzi do zahamowania procesów metylacyjnych. W ocenie białostockiego chemika, ogromną zaletą takiego podejścia jest to, że obszary enzymu, z którym nowe inhibitory mają oddziaływać, są różne u pałeczki ropy błękitnej i u człowieka. Pozwoli to na selektywne blokowanie enzymu bakteryjnego.

Badania będą miały charakter interdyscyplinarny. Dr Krzysztof Brzeziński w trakcie projektu zastosuje szereg metod z pogranicza mikrobiologii, biologii komórki, biofizyki, spektroskopii NMR, biologii molekularnej, biochemii, krystalografii oraz chemii strukturalnej.

Wyniki konkursu

materiał Uniwersytet w Białymstoku