

**Enzymy drogi zapasowej (ratunkowej) komórki jako cel terapii przeciw organizmom chorobotwórczym pozbawionym możliwości syntezy puryn de novo - na przykładzie *Helicobacter pylori***

Celem naukowym projektu jest eksperymentalna weryfikacja założenia potencjalnego nowego podejścia do terapii przeciw organizmom chorobotwórczym pozbawionym możliwości syntezy puryn i nukleozydów purynowych *de novo*. Rozwój takich organizmów uzależniony jest całkowicie od drogi metabolicznej zwanej drogą zapasową (ratunkową) komórki, jako jedynej umożliwiającej tym organizmom pozyskiwanie budulca do syntezy materiału genetycznego – kwasów nukleinowych DNA i RNA. Zatem blokowanie tego szlaku powinno zahamować namnaianie takich organizmów.

Bakteria *Helicobacter pylori* odkryta 30 lat temu, kolonizująca człowieka, jest niebezpiecznym patogenem i przyczyną poważnych problemów zdrowotnych na całym świecie. Szacuje się, że ponad połowa ludzkości jest zakażona bakterią, a w niektórych krajach i niektórych grupach wiekowych (w tym w Polsce i Chorwacji, a więc krajach partnerów realizujących projekt) odsetek zakażonych dochodzi do 80%. Bakterie *H. pylori* są odpowiedzialne za rozwój wielu chorób, m.in. takich jak zapalenie błony śluzowej człowieka i dwunastnicy, choroby wrzodowe człowieka i dwunastnicy, oraz rak człowieka.

Co prawda nie wszystkie szczepy *H. pylori* mają jednakową wirulencję, jednak u około 10–20% zakażonych rozwijają się choroby związane z infekcją bakterią, w tym 1% choruje na nowotwory (rak człowieka i chłoniak typu MALT), w związku z czym bakteria *H. pylori* jest uważana za jeden z najbardziej niebezpiecznych patogenów człowieka.

Nie jest dostępna szczepionka przeciw infekcji *H. pylori*, a dotychczas stosowane terapie nie zawsze są skuteczne z powodu braku podatności na kurację niektórych pacjentów i oporności na antybiotyki szeregu szczepów *H. pylori*. Zatem bardzo potrzebne są nowe podejścia w leczeniu infekcji *H. pylori*. Mamy pomysł na taką właśnie terapię, a projekt ten powiniemy realizować w ramach badań podstawowych weryfikującym na poziomie molekularnym czy pomysł ten ma szansę na późniejszą praktyczną realizację.

W ramach projektu planuje się uzyskanie dwóch enzymów z bakterii *H. pylori*, zbadanie ich właściwości na poziomie molekularnym, zaprojektowanie i uzyskanie związków, które hamują działanie tych enzymów (tzw. inhibitorów) oraz sprawdzenie w hodowlach komórkowych czy hamowanie każdego z enzymów osobno lub obu równocześnie nie wystarczy do zahamowania rozwoju bakterii (z mocnym wskazaniem na drugie rozwiązanie czyli synergii wynikającej z hamowania równocześnie obu enzymów).

Metodyka badań przewiduje interdyscyplinarne podejście eksperymentalne i obliczeniowe, poczynając od uzyskania obu białek dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, poprzez oczyszczenie ich do homogenności przy użyciu metod biochemicznych, zbadanie specyficzności substratowej i inhibicji przez znane inhibitory, zbadanie właściwości obu enzymów w roztworze metodami biofizycznymi oraz wyznaczenie struktury przestrzennej obu enzymów z rozdzielczością atomową (dyfrakcja promieniowania X na kryształach), molekularne modelowanie i projektowanie inhibitorów w oparciu o strukturę przestrzenną białka, po syntezie, wybranych inhibitorów i sprawdzenie ich wpływu na namnaianie się bakterii *H. pylori* w hodowlach komórkowych.

Gdyby teza projektu okazała się słuszną, to jednoczesne hamowanie obu badanych enzymów blokowałoby namnaianie się bakterii *Helicobacter pylori*, otworzyłoby to potencjalne możliwości opracowania nowych skutecznych terapii przeciw temu patogenowi, a także innym mikroorganizmom pozbawionym możliwości syntezy puryn i nukleozydów purynowych *de novo*.