

Jeśli kiedykolwiek miałeś przepisany przez lekarza antybiotyk jest szansa, że celem jego działania była fascynująca maszyna bakteryjna, która równocześnie może się okazać piętą Achillesową patogenów wywołujących inne niebakteryjne choroby takie jak malarię.

Antybiotyki z grupy fluorochinolonów hamują działanie enzymu obecnego we wszystkich komórkach bakterii lecz nieobecnego w ludzkich komórkach - enzym ten to gyraza DNA. Wykazuje ona fascynujące działanie - związa cząsteczki DNA. Ponieważ normalnie jedna nić cząsteczki DNA jest już owinięta wokół drugiej tworząc słynną helisę DNA związanie przeprowadzane przez gyrzę na już zwiątej cząsteczce DNA nazywamy superskręceniem. Jest ono kluczowe dla przetrwania komórek, gdyż kontroluje odczytywanie (transkrypcję) oraz kopiowanie (replikację) genów.

W celu dokonania superskręcenia DNA, gyraza musi przerwać ciągłość obu nici podwójnej helisy DNA, przełożyć kolejną podwójną nić poprzez przerwę, a następnie zlepić razem utworzone wolne końce DNA. Ponieważ przerwanie cząsteczki DNA jest dla komórki śmiertelne jest to potencjalnie samobójczy krok. Fluorochinolony działają poprzez wiązanie się do gyrazy tuż po przerwaniu przez nią nici DNA uniemożliwiając ponowne jej połączenie co w efekcie skutkuje śmiercią komórki. Co ciekawe, pomimo występowania bardzo wielu cząsteczek gyrazy w każdej komórce, wystarczy tylko kilka pęknięć nici DNA aby spowodować śmierć komórki. W rezultacie fluorochinolony są imponująco skutecznym antybiotykiem - zabijają komórki bakterii działając w stężeniach, które nie mają zauważalnego wpływu na całkowitą działalność superskręcania DNA przez gyrzę - to dlatego są one tak skutecznym lekiem.

Powszechnie uważano, że gyrzę można znaleźć jedynie w komórkach bakteryjnych, lecz nie występuje ona w komórkach eukariotycznych (np. ludzkich). Ostatnie badania zmieniły jednak ten pogląd. Niektóre jednokomórkowe organizmy eukariotyczne zwane apikokompleksami (sporowcami) posiadają gyrzę. Typ apikokompleksów zawiera m.in. ważne pasożyty powodujące choroby ludzi, w tym *Toxoplasma gondii* wywołującego toksoplazmozę oraz gatunki z rodzaju *Plasmodium* wywołujące malarię. W jaki sposób bakteryjna gyraza dostała się do tych komórek? Bliższe przyjrzenie się apikokompleksom ujawnia, że komórki te zawierają niewielkie struktury zwane apikoplastami. Apikoplasty były kiedyś wolno żyjącymi bakteriami, które na stałe zamieszkały w komórkach przodków apikokompleksów. Nie utraciły one jednak nigdy własnego bakteryjnego DNA oraz swojej bakteryjnej gyrazy. Ponieważ apikoplasty są niezbędne dla przeżycia komórki, być może moglibyśmy leczyć choroby wywoływane przez te pasożyty po prostu poprzez terapię fluorochinolonami. Niestety doświadczenia wykazały, że lek ten nie jest skuteczny. Być może powodem jest ograniczony dostęp antybiotyku do głęboko ukrytej w strukturze apikoplastu gyrazy. Drugim wytłumaczeniem nieskuteczności fluorochinolonu może być odmienna struktura przestrzenna apikoplastowej gyrazy w porównaniu z bakteryjną co skutkuje zmianą kształtu miejsca, w którym wiąże się on do enzymu. Jeśli prawdziwe jest pierwsze wytłumaczenie w teorii leki skierowane przeciw gyrze np. fluorochinolony mogą być stosowane w leczeniu chorób, takich jak malaria - jedynie opracowania wymagałyby skuteczny sposób dostarczania leku w głąb apikoplastu. Natomiast w przypadku potwierdzenia drugiej hipotezy konieczne będzie zaprojektowanie i przetestowanie nowych leków, specyficznych dla apikoplastowej gyrazy.

Chcemy dowiedzieć się, która z tych możliwości jest prawdziwa. Aby odpowiedzieć na to pytanie musimy otrzymać i oczyścić gyrzę a następnie przeanalizować jej aktywność, podatność na leki oraz poznać jej strukturę przestrzenną.

Na całym świecie naukowcy próbowali osiągnąć ten cel, niestety apikoplastowa gyraza, z przyczyn nie do końca poznanych, okazała się trudna do otrzymania. Być może powodem jest jej nietypowa struktura przestrzenna. Jest ona znacznie większa od tych "normalnych" bakteryjnych enzymów i posiada duże dodatkowe domeny, których funkcja nie jest w pełni poznana. W toku naszych badań jako pierwsi (i jak dotąd jedynymi) na całym świecie, oczyszczamy i testujemy apikoplastową gyrzę (z *Toxoplasma gondii*). Jednak w naszych planach mamy do przeprowadzenia o wiele więcej testów, w tym poznanie przestrzennej struktury enzymu. Dodatkowo nie udało nam się jeszcze otrzymać wystarczającej ilości enzymu z *Plasmodium* aby wykonać zaplanowane analizy. Stąd nasze plany zakładają otrzymanie większej ilości gyrazy wystarczającej do przeanalizowania jej struktury oraz sposobu, w który superskręca cząsteczki DNA. Pozwoli to nam na projektowanie i testowanie nowych inhibitorów i pomoże nam w pokonaniu ważnej klasy pasożytniczych wrogów.