

Hamowanie aktywności hydrolazy S-adenozyl-L-homocysteiny z *Pseudomonas aeruginosa* poprzez wpływ na dynamikę enzymu

Infekcje bakteryjne stanowią obecnie jeden z poważniejszych problemów zdrowotnych. Co więcej, próby opracowania nowych środków leczniczych skierowanych przeciwko patogennym organizmom w wielu przypadkach kończą się niepowodzeniem. Z jednej strony ogromny rozwój ogólnie pojmowanych nauk o życiu doprowadził do uzyskania bardzo szczegółowej wiedzy biologicznej i strukturalnej o potencjalnych celach, wobec których można projektować nowe substancje skierowane przeciwko patogennym bakteriom. Z drugiej strony, powstawanie oraz rozprzestrzenianie się mechanizmów warunkujących oporność na szeroki zakres antybiotyków powoduje, że ludzkość raczej przegrywa walkę z pozoru prostymi organizmami. Plazmidy warunkujące oporność na szereg antybiotyków i rozprzestrzeniające się już pomiędzy różnymi gatunkami bakterii są tego jaskrawym przykładem.

Wyznaczenie określonej cząsteczki-celu jest jednym z najważniejszych etapów rozpoczynających długi i żmudny proces tworzenia nowych substancji leczniczych. Dotyczy to również związków o charakterze przeciwbakteryjnym. Idealny przypadek to inhibitor, który celuje w podstawowy szlak metaboliczny obecny jedynie w komórkach patogenu. Jednakże doświadczenie pokazuje, że nawet w tak niekorzystnej dla bakterii sytuacji mechanizmy warunkujące oporność na kolejny nowy antybiotyk prędzej czy później się pojawiają.

W przypadku patogennej bakterii *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka ropy błękitnej) ilość mechanizmów warunkujących jej zarówno zjadliwość i oporność jest zdumiewająca. Bakteria zapewnia sobie szereg barier ochronnych, system pomp mogących usunąć szkodliwe substancje poza komórkę. Dodatkowo, organizm ten posiada zdolność do tworzenia kolonii zwanych biofilmem, co jeszcze bardziej zabezpiecza ją przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi. Analiza mechanizmów obronnych wskazuje jednak, że pomimo ich różnorodności, w wielu przypadkach opierają się one na jednym wspólnym procesie chemicznym - metylacji. Co ciekawe, *Pseudomonas aeruginosa* posiada tylko jeden enzym, który pozwala kontrolować większość reakcji metylacji zachodzących w żywych komórkach. Jest to hydrolaza S-adenozyl-L-homocysteiny (SAHaza). Fakt ten powoduje, że białko to jest kluczowym elementem metabolizmu bakterii, a zahamowanie jego aktywności powoduje spowolnienie lub zahamowanie większości procesów metylacyjnych. Dlatego selektywne zahamowanie aktywności tego enzymu daje znakomitą możliwość walki z tym patogenem na poziomie molekularnym. 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.

W ramach projektu zaproponowano zupełnie inne podejście do prób zahamowania aktywności tego białka, co może pozwolić na uzyskanie selektywnych inhibitorów SAHazy skierowanych jedynie przeciw enzymom pochodzącym z patogennych organizmów. Mianowicie, aktywność SAHazy zależy w głównej mierze od jej dynamiki. Dlatego wpływając na ten proces poprzez jego zakłócenie lub wręcz wstrzymanie można znacząco obniżyć lub zahamować aktywność enzymatyczną tego białka. W trakcie realizacji projektu badawczego zastosowanych zostanie szeregu metod z pogranicza mikrobiologii, biologii komórki, biofizyki, spektroskopii NMR, biologii molekularnej, biochemii, krytalografii oraz chemii strukturalnej.