

Antybiotyki to związki chemiczne stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych. Odkrycie antybiotyków przez Aleksandra Fleminga zrewolucjonizowało medycynę i ocaliło miliony ludzkich żyć. W dzisiejszym świecie nie wyobrażamy już sobie świata bez antybiotyków. Na przestrzeni lat były one powszechnie administrowane zarówno ludziom jak i zwierzętom. Z biegiem lat okazało się, że to powszechne stosowanie antybiotyków ma także swoją ciemną stronę. Zorientowano się, że bakterie są w stanie wytwarzać formy odporne na działanie antybiotyków. Czynnikiem sprzyjającym pojawianiu się form lekoopornych są źle dobrane dawki antybiotyków czy przedwczesne zakończenie terapii. Dlatego też skuteczność stosowanych obecnie antybiotyków spada i koniecznym jest poszukiwanie nowych związków przeciwbakteryjnych.

Jednym z najgroźniejszych patogenów bakteryjnych współczesnego świata są prątki gruźlicy. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że z powodu gruźlicy umiera co roku 1,5 mln ludzi. Liczba osób zakażona prątkami lekoopornymi szacowana jest na 600 000. Niestety, w 2015 tylko 52% ludzi zakażonych prątkami lekoopornymi udało się wyleczyć.

Celem niniejszego projektu jest ocena skuteczności nowatorskiej metody optymalizacji terapii przeciwbakteryjnej opartej o charakterystyczne wzory ewolucyjne obecne w DNA bakterii. Badania zostaną przeprowadzone na modelu prątków gruźlicy, w odniesieniu do trzech białek stanowiących tarczę molekularną dla obecnie stosowanych leków przeciwpłątkowych. Stawiamy hipotezę, że identyfikacja charakterystycznych wzorców ewolucyjnych może 1) ułatwić identyfikację mutacji w DNA prowadzących do oporności na leki oraz, że może 2) ułatwić identyfikację skutecznych związków przeciwbakteryjnych.

Projekt podzielony został na cztery etapy. W pierwszym etapie porównamy ze sobą tysiące bakterii i zidentyfikujemy wzorce ewolucyjne, sugerujące które fragmenty białek odpowiedzialne są za powstawanie lekooporności oraz które fragmenty białek są kluczowe dla jego funkcjonowania. W drugim etapie projektu, w wyniku modyfikacji genetycznych, uzyskamy prątki gruźlicy u których zostaną zmodyfikowane regiony białek zidentyfikowane w pierwszym etapie projektu. Etap ten ma na celu eksperymentalne potwierdzenie, że zidentyfikowane przez nas regiony białek faktycznie wpływają na funkcjonowanie bakterii. W trzecim etapie projektu wykorzystamy komputerowe metody obliczeniowe, aby zidentyfikować związki chemiczne łączące się do białek. Nowo zidentyfikowane związki miałyby być aktywne przeciwko wariantom białek warunkującym lekooporność lub wiązać się do szczególnie zachowanych ewolucyjnie fragmentów białek. W ostatnim etapie projektu przetestujemy skuteczność związków zidentyfikowanych metodami komputerowymi przeciwko prątkom gruźlicy w warunkach laboratoryjnych.

Uzyskane w toku tego projektu dane mogą umożliwić optymalizację terapii przeciwigruźliczej. Jeżeli oceniania tutaj metoda optymalizacji terapii przeciwbakteryjnej okaże się skuteczna, będzie ją można zastosować do innych patogenów bakteryjnych. Co więcej, uzyskane w toku niniejszego projektu dane będą mogły zostać wykorzystane w warunkach klinicznych, przy identyfikacji zakażeń lekoopornych, oraz do usprawnienia komputerowych metod obliczeniowych dotyczących oddziaływań molekularnych. Być może uda nam się zidentyfikować nowe, skuteczne związki przeciwigruźlicze.