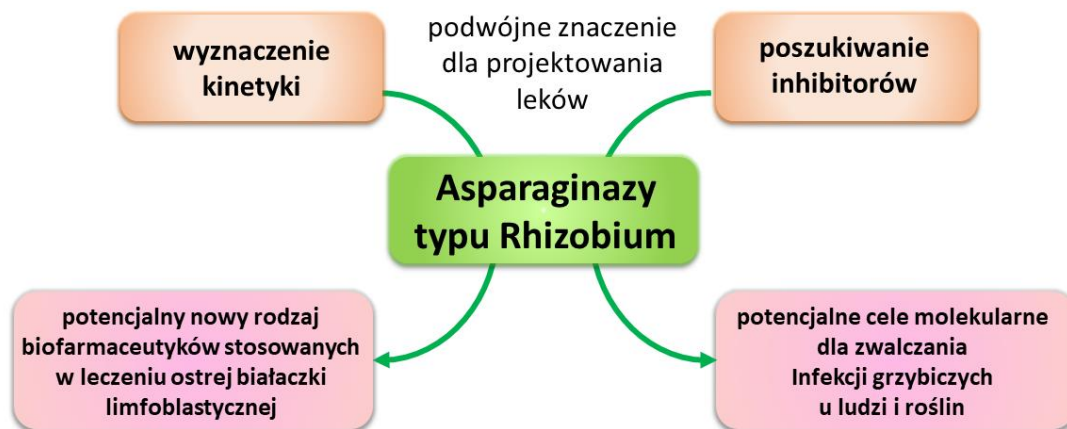


## Nowe L-asparaginazy jako potencjalne środki terapeutyczne i cele molekularne dla zwalczania infekcji: badania strukturalne i funkcjonalne enzymów o podwójnym znaczeniu dla projektowania leków

L-asparaginazy to enzymy (tj. biokatalizatory), które katalizują bardzo prostą reakcję: rozkład aminokwasu L-asparaginy na L-asparaginan i amoniak. Poprzez serię nieoczekiwanych eksperymentów ustalono, że po wstrzyknięciu L-asparaginazy do krwi **pacjenta z białaczką**, niektóre rodzaje białaczki, szczególnie **ostrą białaczkę dziecięcą**, można wyleczyć z **prawie 100% skutecznością**. Efekt ten wyjaśniono, zauważając, że niektóre komórki rakowe nie są w stanie syntetyzować nieistotnego składnika odżywczego, L-asparaginy. Tak więc, gdy L-asparaginaza wstrzyknięta do krwi usuwa z niej pulę tego składnika odżywczego, zdrowe komórki przeżyją, podczas gdy komórki rakowe, przy długotrwałym leczeniu, umrą z głodu. Jednak obecnie stosowane asparaginazy bakteryjne powodują poważne skutki uboczne, dlatego pilne jest poszukiwanie nowych źródeł terapeutycznych asparaginaz.

Niedawno scharakteryzowaliśmy zupełnie inną L-asparaginazę z bakterii glebowych *Rhizobium etli*, które żyją w symbiozie z roślinami strączkowymi pozyskując dla nich azot atmosferyczny. Wstępne wyniki naszych badań sugerują nowy typ mechanizmu katalitycznego i otwierają ekscytujące możliwości dalszych badań, w tym nie tylko poszukiwanie enzymów o **znaczeniu medycznym (środki przeciwbiałaczkowe)**, ale także badania enzymów o **znaczeniu gospodarczym**, które miałyby zastosowanie jako **potencjalne cele przeciwgrzybicze w rolnictwie** (Rys. 1). Zauważyliśmy bowiem, że asparaginazy podobne do enzymów *Rhizobium etli* występują wybiórczo w niektórych patogennych grzybach z rodzaju *Fusarium*, *Aspergillus* i *Penicillium*, które powodują poważne choroby roślin (np. wędnięcie naczyń) **niszczące plantacje na całym świecie**. Znalezienie inhibitorów takich enzymów pomogłoby w stworzeniu **nowych fungicydów**, które mogą pomóc w zwalczaniu patogenów roślin i uratować wiele upraw **niezbędnych dla człowieka** (banany, ziemniaki, pomidory, jabłka itp.). Jest to obecnie palący problem, gdyż **zmiany klimatu** prowadzą do klęsk żywiołowych niszczących plantacje na dużą skalę. Dodatkowo, wzrost globalnej temperatury powoduje migrację gatunków patogennych z ich lokalnych siedlisk do innych części świata.



**Rys. 1.** Schemat blokowy celów projektu i wyjaśnienie podwójnej roli asparaginaz w badaniach nad projektowaniem leków: asparaginazy jako leki biologiczne stosowane w leczeniu białaczki i jako cele molekularne dla poszukiwania przeciwgrzybiczych cząsteczek (inhibitorów) stosowanych w walce z chorobami (ludzi i roślin) wywoływanymi przez patogenne grzyby.

Cele tego projektu obejmują pełną strukturalną i funkcjonalną charakterystykę wybranych nowych asparaginaz typu *Rhizobium*: **modelowych enzymów z *Rhizobium etli* (ReAI i ReAII) oraz homologów ReAII obecnych w niektórych chorobotwórczych grzybach**. Wyniki pozwolą uzyskać wgląd w szczegóły mechanizmu katalitycznego. Takie badania będą szczególnie **cenne w naszych poszukiwaniach nowych asparaginaz o skutecznych właściwościach przeciwbiałaczkowych oraz o zminimalizowanych niepożądanych skutkach ubocznych**. Nie jest to jednak jedyny potencjał asparaginaz typu *Rhizobium*. Drugi nurt naszych badań, dotyczący poszukiwania ich skutecznych inhibitorów, pozwoli znaleźć związki, które mogą być wykorzystane do **zwalczania grzybów chorobotwórczych** odpowiedzialnych za grzybicę człowieka i choroby roślin uprawnych. Nasze badania zapewnią postęp w dziedzinie biologii strukturalnej, biochemii, enzymologii i farmakologii.