

## **Zabójcze obrazy: jak mikroskopia elektronowa pomaga zapobiec oporności na antybiotyki**

Jeszcze sto lat temu, przecięcie się papierem mogło być jak wyrok śmierci. Takie były realia czasów zanim odkryto antybiotyki, niestety te czasy mogą powrócić, ale badania nad białkami bakteryjnymi mogą pozwolić nam uniknąć tego scenariusza.

Przywykliśmy, że gdy jesteśmy chorzy lekarz przepisuje nam antybiotyki. Zwykle kilkudniowa terapia wystarczy, aby pozbyć się bardzo groźnej infekcji. Nasze codzienne życie, zabiegi chirurgiczne, przeszczepy oraz leczenie nowotworów zależą od dostępności tych „cudownych” leków. Niestety ich nadużywanie doprowadziło do wzrostu oporności – zwykle rzadkie bakterie, które mogą żyć w obecności antybiotyków na skutek selekcji naturalnej stały się powszechne. Problem ten jest szczególnie dotkliwy w szpitalach, gdzie pacjenci, często z osłabionym systemem immunologicznym przebywają czasem przez wiele tygodni. Zwykle nowe antybiotyki były projektowane tak aby zastąpić stare preparaty które straciły skuteczność w walce z bakteriami, lecz odkrywanie coraz to nowszych cząsteczek stało się bardzo trudne i drogie. Jednym z rozwiązań tego problemu jest podejście polegające na użyciu znanego już antybiotyku i próbie przywrócenia jego skuteczności. Dobrym przykładem jest tutaj osławiona penicylina, która przestała być skuteczna z powodu wykształcenia przez bakterie enzymu beta-laktamazy która rozkłada cząsteczkę penicyliny. Aby przywrócić skuteczność penicyliny podaje się ją razem z kwasem klawulanowym który upośledza działanie beta-laktamazy (np. tabletki Augmentin). Kombinacja tych dwóch specyfików jest bardzo skuteczna.

Bardzo ważnym celem w zwalczaniu chorób bakteryjnych jest enzym gyraza DNA. Enzym ten który możemy znaleźć we wszystkich bakteriach jest fascynującą maszyną molekularną która potrafi zginać DNA, a proces ten jest kluczowy dla przeżycia bakterii. Aby zgiąć DNA gyraza przecina nici DNA, aby później połączyć je z powrotem. Fluorochinolony, będące bardzo skuteczną grupą antybiotyków, „zatruwają gyrazę” nie pozwalając na połączenie przeciętych nici DNA, co prowadzi do śmierci bakterii. Bakterie wykształciły oporność na fluorochinolony. Co więcej geny oporności mogą być przekazane innym bakteriom (nazywamy to opornością przekazywalną). Geny oporności na fluorochinolony kodują małe białko qnr, które chroni gyrazę poprzez wypychanie związanych cząsteczek antybiotyku.

Znając skuteczność kwasu klawulanowego w zwalczaniu oporności bakterii na penicylinę, chcemy zaproponować podobną strategię, aby przywrócić aktywność fluorochinolonów. Zastosujemy mikroskopię krioelektronową, metodę nagrodzoną nagrodą Nobla. Metoda ta polega na zamrożeniu białek w bardzo cienkiej warstwie lodu, aby zachować je nietknięte i spojrzeć w ich strukturę molekularną. Chcemy zbadać jak białka qnr wiążą się do gyrazy i chronią ją przed działaniem antybiotyków. Informacje te pozwolą nam zrozumieć działanie gyrazy. Wykorzystamy również modelowanie komputerowe to znalezienia cząsteczek, które zapobiegają oddziaływaniu gyrazy i białek oporności. Cząsteczki takie pozwolą na przywrócenie aktywności fluorochinolonów pozwalając na ich ponowne szerokie zastosowanie kliniczne. Zbadamy również możliwość zaprojektowania nowej generacji antybiotyków na którą bakterie nie wykształciły mechanizmu oporności przekazywalnej.

**Podsumowując, nasze starania doprowadzą do nowych przełomowych odkryć naukowych w naszym rozumieniu mechanizmu gyrazy DNA i utworzą szybszą drogę do szybszych i lepszych terapii antybiotykowej dla wszystkich.**