

Hamowanie potranslacyjnej aktywacji czynnika translacyjnego EF-P jako nowy cel dla środków przeciwbakteryjnych.

dr inż. Piotr Wilk

Odkrycie penicyliny przez Aleksandra Fleminga sprawiło, że wiele dotychczas śmiertelnych infekcji stało się stosunkowo łatwymi do zwalczania. Rozwój antybiotyków uratował niezliczoną ilość istnień i przyczynił się do znaczącego wydłużenia średniej oczekiwanej długości życia. Niestety ten „cud” nie został nam dany raz na zawsze, ponieważ bakterie dysponują silną bronią jaką jest ewolucja i rozwijają mechanizmy obronne prowadzące do nabycia odporności na stosowane terapie. Ponadto, bakterie są zdolne do wymiany rozwiniętych oporności między sobą, co jest znacznie przyspieszone przez nadużywanie antybiotyków. Dlatego też, naukowcy i lekarze nie ustają w poszukiwaniu nowych sposobów walki z bakteriami chorobotwórczymi. W 2017 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała listę gatunków bakterii wysokiego ryzyka. Wśród nich wymienione zostały Gram ujemne bakterie m. in. z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* i *Acinetobacter*, przeciwko którym w ciągu ostatniej dekady nie zatwierdzono żadnej nowej terapii.

Dobrym punktem wyjścia do opracowywania nowych terapii jest identyfikacja procesów, które są niezbędne do przeżycia komórki patogenu. Najlepszym celem terapii jest proces, który jest dla komórki patogenu unikalny – tj. nie występuje lub znacząco różni się w organizmie gospodarza. Translacja to proces syntezy łańcucha białkowego na podstawie instrukcji zawartych w cząsteczkach mRNA. Białka są główną siłą napędową praktycznie wszystkich procesów zachodzących w każdej żywej komórce. Niezwykle istotny i skomplikowany proces powstawania białka jest niezbędny dla każdego żywego organizmu. Translacja odbywa się dzięki aktywności rybosomów – skomplikowanych kompleksów złożonych z kwasów nukleinowych i białek, które dotychczas były już wykorzystywane jako cele kilku grup antybiotyków.

Nie każda sekwencja aminokwasowa jest syntezowana przez rybosomy z taką samą łatwością. Określone sekwencje aminokwasowe, np. fragmenty w których obok siebie występują dwie lub więcej prolin, mogą powodować zatrzymanie i zaburzenia pracy rybosomu. Co ciekawe, odcinki sekwencji aminokwasowej bogate w reszty proliny, ze względu na swój specyficzny, sztywny charakter, zazwyczaj odgrywają istotną rolę w białkach. Dlatego też ewolucja opracowała sposoby na przezwycięzenie związanych z tym trudności. Proces translacji jest regulowany i wspomagany przez szereg czynników translacyjnych, które kontrolują różne aspekty syntezy białek i pomagają rybosomom wydajnie pracować. Jednym z bakteryjnych czynników translacyjnych jest białko EF-P, które wspomaga rybosom podczas powstawania sekwencji białka bogatych w reszty proliny. W komórkach eukariotycznych odpowiednikiem białka EF-P jest białko eIF5A. Mimo podobieństwa pełnionej funkcji i częściowo struktury, aktywność EF-P i eIF5A warunkowana jest obecnością zupełnie innych modyfikacji potranslacyjnych reszt lizyny. W przypadku eIF5A lizyna zawsze ulega hypuzynacji. Aktywacja EF-P w zależności od gatunku bakterii warunkowana jest różnymi modyfikacjami potranslacyjnymi, w szczególności β -lizynyacją lizyny ale opisana została również ramnozylacja argininy w *Pseudomonas* spp, oraz 5-amino-pentanolyllacja w *Bacillus* spp. Wymienione modyfikacje są również wprowadzane przez inny zestaw enzymów, dlatego ryzyko reaktywności krzyżowej potencjalnych inhibitorów jest w dużym stopniu ograniczone. Co ważne, wykazano, że aktywowany (tj. potranslacyjnie zmodyfikowany) EF-P ma kluczowe znaczenie dla zjadliwości bakterii z gatunku *Salmonella*, *Shigella* oraz *Pseudomonas* a delecja genu kodującego EF-P lub enzymu go modyfikującego czyni bakterie niezwykle podatnymi na stres, taki jak nawet niskie i normalnie nieskuteczne dawki znanych antybiotyków.

Celem projektu jest charakterystyka strukturalna enzymów biorących udział w aktywacji EF-P u patogennych bakterii Gram-ujemnych oraz opracowanie selektywnych inhibitorów β -lizynyacji na podstawie badań strukturalnych. W tym celu przy użyciu krystalografii makromolekularnej przetestujemy setki małych cząsteczek i wyselekcjonujemy te, które mogą się wiązać w istotnych katalitycznie regionach białka. Wybrane cząsteczki zostaną następnie poddane procesowi optymalizacji prowadzącemu do powstania nowych aktywnych biologicznie substancji, które mogą pomóc w walce z opornością na antybiotyki.