

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 26. července 2023

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

PODIVNÝ PROTEIN POMŮŽE PŘIPRAVIT ANTIBIOTIKA ÚČINNÁ PROTI REZISTENTNÍM BAKTERIÍM

Vývoj nových antibiotik, zejména účinných proti rezistentním bakteriím, je jednou z globálních zdravotnických výzev dneška. Pracovníci z Mikrobiologického ústavu AV ČR nyní v mezinárodní spolupráci s Tokijskou univerzitou vyřešili strukturu klíčového kondenzačního (spojovacího) enzymu, který se využívá pro biosyntézu antibiotik, a objasnili na molekulární úrovni, jak funguje. Společné výsledky jsou natolik unikátní a významné, že vyšly v červnovém čísle *Nature Catalysis*, celosvětově nejvýznamnějším časopisu v širším oboru.

Podivný enzym, který pomůže při vývoji nových antibiotik, je podle vědců jedinečný, protože spojuje unikátní jednotky ojedinělým způsobem. Svou strukturou se vymyká jakémukoli známému proteinu. Na molekulární úrovni jej lze přirovnat k ptakopyskovi, který taktéž zdánlivě pochází z různých zvířat.

Léta výzkumu funkčních antibiotik

Látky účinné i proti obávaným zlatým stafylokokům a jiným nebezpečným bakteriím připravují vědci z Mikrobiologického ústavu AV ČR ve spolupráci s malou českou firmou Santiago Chemicals už několik let. Vycházejí z výzkumu, který začal pod vedením Jiřího Janaty v roce 2017. Tehdy vědci přišli s novým, účinnějším antibiotikem CELIN, které kombinuje stavební kameny dvou přírodních látek – CELesticetinu a LINKomycinu. Od té doby společně připravili desítky odvozených látek, několik je účinných i proti bakteriím rezistentním k antibiotikům.

V současnosti v rámci projektu Národní centrum virologie a bakteriologie učinili další přelomový krok, když s týmem profesora Ikura Abe z Tokijské univerzity objasnili strukturu podivného enzymu. Ten je zásadní pro přípravu zmiňovaného celesticetinu, bakteriostatického antibiotika.

„*Napadlo nás, že by naše stavební možnosti byly výrazně širší, kdybychom rozuměli funkci zásadních enzymů z biosyntézy přírodních linkosamidů.*”

„*V letech 2015–2018 jsme výraznou měrou přispěli k vyřešení podivuhodné biosyntézy linkosamidových antibiotik (celesticetin a linkomycin), v nichž se jednotlivé stavební kameny sestavují jako v molekulární*

Kontakt pro média: **Eliška Zvolánková**
Divize vnějších vztahů AV ČR
press@avcr.cz
+420 739 535 007

Petr Solil
BIOCEV
petr.solil@biocev.eu
+420 774 727 981

verzi stavebnice Lego. Když jsme si tyto principy vyzkoušeli při konstrukci hybridní látky CELIN, napadlo nás, že by naše stavební možnosti byly výrazně širší, kdybychom rozuměli funkci zásadních enzymů z biosyntézy přírodních linkosamidů," vysvětluje Jiří Janata z Mikrobiologického ústavu AV ČR.

Výjimečné výsledky díky česko-japonské spolupráci

Už podle sekvence zkoumaných enzymů (pořadí aminokyselin v nich) bylo jasné, že budou hodně odlišné od všech dosud známých proteinů. „Mě fascinoval klíčový kondenzační enzym, nepodobal se vůbec ničemu. Intuice v biologii říká, že právě unikátní systémy přinášejí ta nejzásadnější překvapení a přelomové objevy. Oslovil jsem tehdy profesora Abe, který se zabývá právě takovými neobvyklými enzymy tzv. speciálního (sekundárního) metabolismu přírodních látek, domluvili spolupráci při řešení struktury a funkce právě publikovaného kondenzačního enzymu,“ popisuje vznik spolupráce s Japonci Jiří Janata.

Do těch nejprestižnějších časopisů řady *Nature* se čeští vědci na úrovni rovnocenných partnerů prosadí zhruba jednou až dvakrát za rok. To jen potvrzuje, že výsledky jsou výjimečné. Spolupráce s japonskou skupinou se postupně rozšířila o další tři proteiny klíčové pro skládání a opracování stavebních kamenů antibiotik. Strukturu a funkce jednoho z nich objasňuje druhý společný článek v červencovém čísle jiného exkluzivního časopisu *Angewandte Chemie*. Další dva články obě skupiny připravují.

Náročná a nejistá cesta k úspěchu

Strukturu základní formy kondenzačního enzymu vyřešil Stanislav Kadlčík z Mikrobiologického ústavu AV ČR, který v roce 2019 pobýval jako postdoktorand v tokijské skupině.

„Studiu struktury proteinu předchází jeho čištění a krystalizace, což je dlouhá a nevyzpytatelná práce bez jistoty úspěchu. Každý protein vyžaduje specifické podmínky. Když máte štěstí a podaří se získat krystal proteinu v kvalitě dostatečné pro měření struktury, není ještě vyhráno a jste tak ve třetině cesty k cíli. K vyřešení mechanismu funkce neobvyklého proteinu musíte mít i krystaly se substráty enzymu, často právě tak neobvyklými a tedy nedostupnými. A pak se musí připravit a otestovat upravené formy enzymu. Takový výzkum trvá i několik let a kdykoli můžete narazit,“ vysvětluje náročnou práci Stanislav Kadlčík.

„Když se dnes mluví o škrtech ve výdajích na vědu, málokdo si uvědomuje, jak je taková dlouhodobá mezinárodní spolupráce křehká. To, co se buduje a do čeho se investuje několik let, se dá i za jediný rok zničit.“

Další spoluautor článku Zdeněk Kameník z Mikrobiologického ústavu AV ČR k tomu dodává: „Nejde přitom jen o překážky, které nám staví příroda. Když se dnes mluví o škrtech ve výdajích na vědu, málokdo si uvědomuje, jak je taková dlouhodobá mezinárodní spolupráce křehká. To, co se buduje a do čeho se investuje několik let, se dá i za jediný rok zničit. Partneři musí pokračovat v řešení svých projektů a výchově studentů bez ohledu na to, jaká je situace u nás. A je jasné, že právě na kvalitě dnešních vědeckých výsledků stojí naše konkurenceschopnost v příštích letech.“

Porozumění řeči mikroorganismů je cestou ke zcela novým způsobům léčby infekcí

Přirovnání výstavby antibiotika z jednotlivých stavebních dílů ke skládačce Lega není náhodné. Antibiotika jsou speciálními molekulárními stavbami na míru, přesně zapadají do zásadních biologických struktur mikroorganismů. Proto jsou tak účinná jen proti bakteriím a pro člověka jsou neškodná. Rezistence k antibiotikům nějakým způsobem tuto do sebe zapadající skládačku ruší a antibiotika přestávají fungovat.

„Antibiotika a rezistence jsou dvěma nedílnými součástmi širšího systému chemické komunikace mikroorganismů. Když z přírody odpozorujeme tyto principy, porozumíme řeči bakterií, můžeme v budoucnu léčit infekční nemoci zcela novým způsobem.“

Gabriela Balíková Novotná, odbornice na antibiotickou rezistenci z týmu J. Janaty, doplňuje: „V přírodě vedle sebe po miliony let existují antibiotika i rezistence, a přesto antibiotika přetrvávají. Antibiotika

a rezistence jsou totiž dvěma nedílnými součástmi širšího systému chemické komunikace mikroorganismů, zjednodušeně řečeno bakterií. Když z přírody odpozorujeme tyto principy, „porozumíme řeči bakterií“, můžeme v budoucnu léčit infekční nemoci zcela novým způsobem. Nebude například nutné infekční agens antibiotiky zabít. Namísto toho bude možné patogenním bakteriím vyslat signály, které je přesvědčí k ústupu. Bude to taková informační válka namísto té likvidační. To, si myslím, je cesta pro příští desetiletí.“

” Bude to taková informační válka namísto té likvidační. ”

„Porozumění a využití řeči mikroorganismů je ústředním konceptem nejen týmu Jiřího Janaty, ale i sjednocující vizí našeho ústavu pro příští období. Je to téma pětiletého projektu podaného společně s VŠCHT a UK v rámci výzvy Špičkový výzkum OP JAK. Projekt si zatím v hodnocení stojí velmi dobře a v případě financování zásadně posune hranice poznání v oblasti komunikace mezi mikroorganismy navzájem i mezi mikroby a jejich prostředím a hostiteli,“ dodává k úspěchu svých pracovníků ředitel Mikrobiologického ústavu Jiří Hašek.

Více informací:

Ing. Jiří Janata, CSc.

Laboratoř biologie sekundárního metabolismu

Mikrobiologický ústav AV ČR

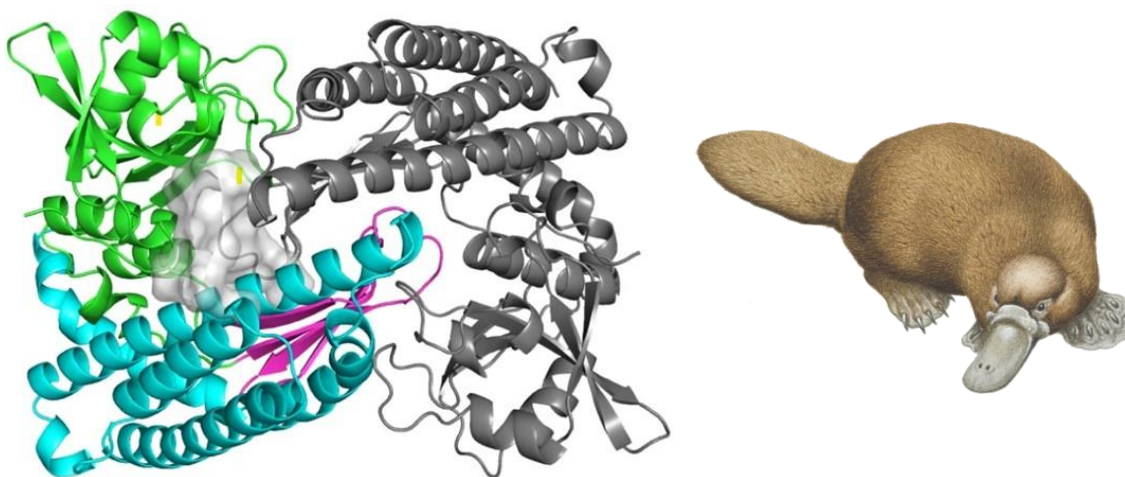
janata@biomed.cas.cz

+420 721 014 207

Citace a odkazy článků:

Nat Catal 6, 531–542 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41929-023-00971-y>

Angew. Chem. Int. Ed. 2023, 62, e202304989; doi.org/10.1002/anie.202304989



Podivný protein, který ještě svět neviděl, je svou strukturou nepodobný jakémukoli dosud známému proteinu; mezi živočichy se dá na molekulární úrovni připodobnit k ptakopyskovi podivnému.

ZDROJ: MBÚ AV ČR