

19 giugno 2007

UNA SONDA PER VINCERE LA RESISTENZA BATTERICA

Ricercatori del Cnr e delle Università di Padova e Ferrara hanno modificato un antibiotico naturale per studiarne il meccanismo di azione. Lo studio apre la strada allo sviluppo di nuovi antimicrobici dotati di maggiore efficacia e selettività.

La resistenza ai farmaci antimicrobici rappresenta una delle maggiori minacce alla salute pubblica, dovuta al diffondersi di diversi ceppi batterici che hanno imparato a difendersi dalla quasi totalità degli antibiotici di uso corrente. Se non si scoprono nuovi prodotti che agiscano attraverso meccanismi completamente diversi c'è il rischio, nel giro di pochi anni, di trovarsi disarmati di fronte a batteri particolarmente pericolosi. Non a caso, nell'ambito del 7° Programma Quadro dell'Unione Europea, la resistenza ai farmaci antimicrobici è stata individuata come una delle maggiori minacce alla salute pubblica.

In questa direzione va lo studio pubblicato sulla rivista *Angewandte Chemie International Edition*, frutto del lavoro di un team di ricercatori dell'Istituto di chimica biomolecolare del Consiglio nazionale delle ricerche di Padova (Icb-Cnr), del Dipartimento di scienze chimiche dell'Università di Padova e del Dipartimento di biologia dell'Università di Ferrara.

“Abbiamo modificato un antibiotico naturale”, spiega Marco Crisma, dell'Icb-Cnr e coordinatore della ricerca, “introducendo all'interno della molecola, mediante sintesi chimica, una sonda utile per studiare in dettaglio il meccanismo con cui il peptide perfora le membrane cellulari dei batteri”. La sonda introdotta nella molecola è un amminoacido non naturale, chiamato Toac. Mediante tecniche biofisiche è stato possibile verificare che questa molecola modificata mantiene la capacità, propria dell'antibiotico naturale, di formare canali nelle membrane di cellule intere, attraverso i quali possono passare acqua e ioni. La struttura tridimensionale della molecola e la precisione di posizione e orientamento della sonda al suo interno, determinate in questo studio, sono un requisito necessario per sfruttare la sonda in indagini mirate a stabilire come si dispone la molecola nelle membrane cellulari, se forma aggregati, ed eventualmente di quante molecole sono costituiti tali aggregati.

Questo studio potrebbe aprire la strada allo sviluppo di nuovi antibiotici dotati di maggiore efficacia. “Infatti”, sottolinea il ricercatore “se si riesce a perforare la membrana di una cellula quest'ultima muore. L'esperienza ci ha insegnato che i batteri sono piuttosto bravi a modificare, attraverso mutazioni genetiche, gli enzimi che sono i bersagli degli antibiotici di uso corrente. Se il bersaglio si è modificato l'arma può diventare inefficace e insorge la farmacoresistenza. D'altra parte, è estremamente più difficile per i batteri elaborare strategie utili a modificare le loro membrane cellulari”. Quindi, eventuali antibiotici che agissero direttamente a livello delle membrane delle cellule batteriche sarebbero meno esposti al rischio di indurre farmacoresistenza. “Come al solito”, commenta Marco Crisma, “la natura è arrivata prima di noi a queste conclusioni. In effetti sono state isolate da molteplici fonti naturali (insetti, funghi, organismi marini, pelle di anfibi, etc.) svariate molecole che funzionano da antibiotici attaccando le membrane delle cellule batteriche. Purtroppo queste molecole in genere non guardano tanto per il sottile, e attaccano anche le membrane delle nostre cellule. Sarebbero un buon punto di partenza per sviluppare nuovi antibiotici, a condizione che si riesca ad abbassarne la tossicità. Per progredire in questa direzione è necessario capire meglio, possibilmente a livello molecolare, come questi antibiotici interagiscono con le membrane delle cellule batteriche e con quelle dei mammiferi”.

Roma, 19 giugno 2007

La scheda

Chi: Istituto di chimica biomolecolare del Cnr, Unità di Padova; Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Padova; Dipartimento di Biologia, Università di Ferrara

Che cosa: struttura di un antibiotico modificato attivo sulle membrane delle cellule

Informazioni: Marco Crisma, Istituto di chimica biomolecolare del Cnr, tel. 049-8275294, cell.340.2468767, e-mail: marco.crisma@unipd.it

Referenze: M. Crisma, C. Peggion, C. Baldini, E.J. MacLean, N. Vedovato, G. Rispoli, and C. Toniolo: Crystal structure of a spin-labeled, channel-forming, alamethicin analogue. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 2047-2050 (2007)