

KODOLU MAGNĒTISKĀS REZONANSES PĒTĪJUMI BIOMATERIĀLU IZVEIDEI, ZĀĻVIELU ATKLĀŠANAI UN BIOĻĪSKO MEHĀNISMU IZPRATNEI



Dr. chem. Kristaps JAUDZEMS, Latvijas Organiskās sintēzes institūta (OSI) vadošais pētnieks, Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijas vadītājs, Latvijas Universitātes (LU) Ķīmijas fakultātes asociētais profesors, LZA korespondētājloceklis (2017).

Vielas veidojošās molekulas un atomi ir pārāk mazi, lai tos saskatītu tieši (t. sk. ar mikroskopu). Kodolu magnētiskā rezonanse (KMR) ir metode, kas ļauj iegūt netiešu informāciju par atomu kodoliem un to apkārtni. Iegūtās informācijas interpretācija dod iespēju veidot precīzus molekulu div-dimensiju un trīs-dimensiju modeļus, ko tālāk izmantot vielu ķīmisko, fizikālo un bioloģisko īpašību skaidrošanā. Metodes princips un pielietojums ir analogs medicīnā plaši izmantotajai magnētiskās rezonanses tomogrāfijai (MRT), jo tā ļauj skaidrot molekulu struktūras (MRT gadījumā slimības diagnozes) un īpašību (simptomu) likumsakarības.

Kristapa Jaudzema vadītajā OSI Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijā KMR spektroskopiju izmanto institūtā sintezēto ķīmisko savienojumu struktūras pierādīšanai, topošo zāļvielu mijiedarbības ar mērķproteīniem pētīšanai, neiroleģeneratīvo slimību attīstības molekulāro mehānismu izziņāšanai, kā arī zirnekļu zīda proteīnu struktūras-funkcijas-īpašību likumsakarību izpētei.

Jaunu zāļvielu kandidātu izstrādes pirmie divi posmi ir aktīvo savienojumu identifikācija un to ķīmiskās struktūras optimizācija. Sadarbībā ar OSI Organiskās sintēzes metodoloģijas grupu (prof. A. Jirgensons) K. Jaudzems pirmoreiz Latvijā ieviesa uz KMR balstītu fragmentu metodi zāļvielu līdersavienojumu konstruēšanai. Šī pieeja izmantota jaunu pret-malārijas zāļvielu izveidei, kā bioloģisko mērķi izvēloties plazmepsīnus - aspartilproteīnāzes, kas parazītam nodrošina barības vielas malārijas dzīves cikla asins posmā. Pētnieciskā darba rezultātā izveidotas divas līdersavienojumu klases, kas uzrāda augstu parazīta šūnu inhibitoro aktivitāti un selektivitāti attiecībā pret līdzīgām cilvēka aspartilproteīnāzēm (8 publikācijas starptautiskos zinātniskos žurnālos, 2 patenti, atzīts par 2016. gada Latvijas zinātnes sasniegumu). Aprobētā metode izmantota arī ES 7. Ietvarprogramas projektā "NABARSI".

Vairākas šobrīd neārstējamas neiroleģeneratīvās slimības (Alcheimera, Parkinsona u. c.) saistītas ar noteiktu proteīnu agregātu un izgulsnējumu - amiloīdu - veidošanos

cilvēka smadzenēs. Sadarbībā ar Latvijas Biomedicīnas studiju un pētījumu centru (prof. K. Tārs) K. Jaudzems, daļēji strādājis Latvijā un daļēji Francijā, attīstījis cietvielu KMR metodes, kas ir ļoti piemērotas liela molekulsvara, ne-kristālisku un heterogēnu paraugu kā amiloīdu struktūrpētījumiem (10 publikācijas starptautiskos zinātniskos žurnālos). Šobrīd notiek darbs pie jaunām pieejām, kas balstītas uz fluorētu aminoskābju inkorporēšanu proteīnos to patoloģiskās agregācijas pētīšanai reālā laikā. Drīzumā plānots uzsākt ES Horizon 2020 projektu "InterTAU", kura mērķis ir iegūt atomu līmeņa strukturālu un dinamisku *tau* proteīna patoloģisko formu raksturojumu, lai labāk izprastu Alzheimerā slimības attīstības molekulāros mehānismus, kas nākotnē ļautu izveidot jaunu terapeitisko pieeju slimības ārstēšanai.

Zirnekļu tīkla zīds ir ļoti izturīgs, elastīgs, bioloģiski saderīgs un degradējams, kas to padara piemērotu biomateriālu izveidei priekš pielietojumiem biomedicīnā (audu inženierija, zāļu piegādes formas). Taču zīda iegūšana no zirnekļiem rūpnieciskā apjomā nav iespējama. Sadarbībā ar Karolinska institūtu (prof. J. Johansons) K. Jaudzema vadībā, izmantojot KMR spektroskopiju, izpētīts strukturālo pārvērtību mehānisms, kas nodrošina kontrolētu zirnekļu zīda proteīnu pāreju no šķīstoša stāvokļa uz zīda šķiedras pavedieniem (6 publikācijas starptautiskos zinātniskos žurnālos, atzīts par 2017. gada Latvijas zinātnes sasniegumu). Uz šo pētījumu pamata izveidota pirmā biomimētiskā metode mākslīgā zirnekļu zīda iegūšanai, kas daļēji reproducē dabisko šķiedru vēršanas mehānismu. Darbs turpinās nesen uzsāktā Praktiskas ievirzes pētījumu (ERAF) projektā, ar mērķi ievērojami uzlabot mākslīgā zirnekļu zīda pavedienu mehāniskās īpašības.

Paralēli KMR un rentgenstruktūranalīzei kā tradicionālām struktūrbioģijas metodēm šobrīd pasaulē strauji attīstās krio-elektronu mikroskopijas izmantošana bioloģisko makromolekulu un to kompleksu struktūru noteikšanai. Paredzams, ka tuvā nākotnē krio-elektronu mikroskopija varētu kļūt par galveno strukturālās bioloģijas metodi. Šīs metodes ieviešana Latvijā ir obligāts priekšnosacījums starptautiskas izcilības noturēšanai šajā nozarē.

Publicētie darbi: **43** zinātniski raksti starptautiskos zinātniskos žurnālos (visi Scopus un *Web of Science*; **H indekss-16**), 5 patenti.

Pedagoģiskā darbība: 3 promocijas darbu vadītājs (izstrādē). 2 docēti studiju kursi LU un 2 RTU, vadīti 4 maģistra un 5 bakalaura darbi. Promocijas padomes loceklis LU Ķīmijas fakultātē.

Zinātniskie projekti: pašlaik vada ERAF projektu "Ķīmiski modificēts mākslīgais zirnekļu zīds", piedalās 1 ES H2020 projektā, konsultants 2 pēcdoktorantūras pētniecības projektiem, iepriekš bijis ES H2020 Marie Skłodowska-Curie individuālā granta ieguvējs, piedalījies 3 ES FP7 un vairāku ERAF un ESF projektu īstenošanā.

Organizatoriskais darbs: OSI Zinātniskās padomes priekšsēdētāja vietnieks, LU senators, Latvijas Jauno zinātnieku apvienības valdes loceklis, Groupement AMPERE komitejas loceklis, organizators pieciem starptautiskiem zinātniskajiem semināriem un divām starptautiskām konferencēm.