

Współczesne metody badawcze w określaniu struktur dioksygenaz intradiolowych

Danuta WOJCIESZYŃSKA, Katarzyna HUPERT-KOCUREK, Małgorzata SITNIK, Urszula GUZIK
– Katedra Biochemii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2012, **66**, 12, 1346-1351

Wstęp

W dobie dużego zainteresowania procesami biodegradacji związków aromatycznych wiele uwagi poświęca się badaniom enzymów degradacyjnych, wśród których kluczowe miejsce zajmują dioksygenazy rozszczepiające pierścień aromatyczny [1, 2]. Enzymy te katalizują otwarcie pierścienia w wyniku przyłączenia dwóch atomów tlenu cząsteczkowego i są klasyfikowane do dwóch grup na podstawie regiospecyficzności rozszczepienia pierścienia: intradiolowych i ekstradiolowych [3]. Rozszczepienie pierścienia z udziałem dioksygenaz intradiolowych nie tylko umożliwia degradację trudno rozkładalnych związków aromatycznych, takich jak: chloro- i nitrofenole, bifenylole oraz policykliczne węglowodory aromatyczne, ale także prowadzi do pozyskania cennych intermediatów do syntez organicznych (kwas *cis*, *cis*-mukonowy oraz 3- karboksy- *cis*, *cis*- mukonowy).

Dioksygenazy intradiolowe – enzymy zaangażowane w rozkład związków aromatycznych

Dioksygenazy intradiolowe katalizują otwarcie pierścienia aromatycznego pomiędzy dwoma hydroksylowanymi atomami węgla układu aromatycznego, inicjując rozkład związków aromatycznych szklakiem *orto*. Jest to nieliczna rodzina enzymów posiadających niehemowo związane żelazo (III). Prawdopodobnie pochodzą one z jednej linii ewolucyjnej. Na podstawie analizy budowy przestrzennej oraz sekwencji aminokwasowej dioksygenazy tej grupy podzielono na: 1,2-dioksygenazy katecholowe zbudowane z podjednostek α , 3,4-dioksygenazy protokatechowe zbudowane z różnej liczby podjednostek $\alpha\beta$ oraz 1,2-dioksygenazy hydroksyhydrochinonowe zbudowane, podobnie jak dioksygenazy katecholowe, z podjednostek α . Pomimo różnej budowy podjednostkowej, domeny katalityczne dioksygenaz intradiolowych są podobnie ukształtowane [4, 5].

W centrum aktywnym dioksygenaz intradiolowych żelazo w geometrii koordynacyjnej bipiramidy trygonalnej związane jest z czterema endogennymi białkowymi ligandami. W trygonalnej formacji dwupiramidowej atom centralny połączony jest z 5 cząsteczkami w wierzchołkach obydwu piramid [2]. Tyrozyna 408, Histydyna 460 i grupa hydroksylowa są przyłączone do Fe(III) w płaszczyźnie równikowej, natomiast Tyrozyna 447 i Histydyna 462 w płaszczyźnie osiowej. Budowa centrum aktywnego jest ściśle związana z funkcją, jaką ono pełni. W badaniach nad strukturą kompleksu enzym–substrat 3,4-dioksygenazy protokatechowej wykazano, iż przyłączenie substratu wiąże się z odłączeniem grupy hydroksylowej i Tyrozyny 447, a przyłączony substrat oddaje dwa protony odłączonym podstawnikom [4, 5].

3,4-dioksygenaza protokatechowa jest enzymem katalizującym przekształcenie kwasu protokatechowego w kwas 3-karboksy-*cis*,*cis*-mukonowy [1, 6, 7]. Enzym ten ma budowę oligomeryczną, składa się z dwóch różnych typów podjednostek – α oraz β tworzących strukturę $(\alpha\beta)_n$. Podjednostki β łączą protomery budujące oligomeryczną strukturę i są ułożone wzdłuż osi symetrii tetraedru tworząc otoczkę zagłębienia o średnicy 50 Å. Podjednostki α ułożone są w sąsiedztwie szczytów dwóch osi symetrii, mogą także występować w narożnikach przeciwnych ścian. Pomiędzy podjednostkami α i β niedaleko szczytu

osi symetrii znajduje się centrum aktywne. Podjednostki są względem siebie homologiczne. Podjednostka β zbudowana jest z ok. 200 reszt aminokwasowych, natomiast podjednostka α – z 230 reszt aminokwasowych. Struktura drugorzędowa przyjmuje konformację β -beczki, którą stanowi β -harmonijka zbudowana z 8 łańcuchów, skrzyta i zwinięta w zamkniętą strukturę, która poprzez złożenie w połowie przypomina zgiętą kartkę [2, 5, 6].

Szeroko opisaną klasą enzymów intradiolowych są 1,2-dioksygenazy katecholowe [EC 1.13.11.1]. Enzymy te rozszczepiają pierścień aromatyczny katecholu do kwasu *cis*,*cis*-mukonowego. Wyróżnia się w ich obrębie, ze względu na katalizowany substrat, dwie podklasy:

- I – dioksygenazy katecholowe, katalizujące rozkład katecholu i metylo-katecholu oraz rzadziej 4-chlorokatecholu
- II – dioksygenazy chlorokatecholowe, rozkładające katechol, a także jego chlorowane oraz metylowane formy [7 ÷ 10].

Dioksygenazy katecholowe są homodimerami dwóch jednakowych podjednostek α , z których każda posiada kofaktor- Fe(III). Każda podjednostka zbudowana jest z ok. 300 aminokwasów i jest zwinięta w dwie domeny: domenę katalityczną przypominającą budowę rdzeń dioksygenaz protokatechowych oraz domenę terminalną biorącą udział w dimeryzacji. Domena N-terminalna składa się z ok. 100 reszt aminokwasowych tworzących 5 helis. Dioksygenazy tej klasy różnią się od innych dioksygenaz intradiolowych, zarówno budową podjednostkową jak i łącznikiem o helikalnym kształcie występującym na granicy podjednostek, do którego przyłączony jest fosfolipid. Rola fosfolipidu do tej pory nie została dokładnie poznana [5, 6, 9].

Trzecią grupą dioksygenaz intradiolowych są 1,2-dioksygenazy hydroksyhydrochinonowe [EC 1.13.11.37] katalizujące przekształcenie hydroksyhydrochinonu w 3-hydroksy-*cis*,*cis*-mukonian. Model struktury przestrzennej został opisany dla dioksygenazy hydroksyhydrochinonowej szczepu *Nocardioides simplex* 3E. Jest to homodimer o wymiarach 110x50x50 Å. Jego budowa i skład podjednostkowy (α_2) jest podobny do dioksygenaz katecholowych, co jest związane z ich wysokim pokrewieństwem. Pomimo dużego podobieństwa do dioksygenaz katecholowych, w budowie dioksygenaz hydroksyhydrochinonowych występują specyficzne reszty aminokwasowe (Leu80, Asp83, Val107, Phe108, Gly109, Pro110, Phe111, Ile199, Pro200, Arg218, Val251) oraz duże otwory umożliwiające przyłączenie substratu w górnej części centrum aktywnego [5, 8].

Mechanizm intradiolowego rozszczepienia pierścienia nie jest do końca poznany. Na podstawie analizy struktury przestrzennej 3,4-dioksygenazy protokatechowej i 1,2-dioksygenazy katecholowej oraz kompleksów enzym–substrat, a także opierając się na właściwościach biochemicznych i spektroskopowych, zaproponowano mechanizm intradiolowego rozszczepienia pierścienia aromatycznego.

Proces rozszczepienia pierścienia rozpoczyna się od przyłączenia substratu do centrum aktywnego. Substrat przekazuje dwa protony, jeden do grupy hydroksylowej, a drugi do tyrozyny w pozycji osiowej, co prowadzi do deprotonacji obydwu grup hydroksylowych substratu. Równocześnie dochodzi do dysocjacji ligandów skoordynowanych z żelazem centrum aktywnego i przyłączenia dianionowego substratu,

co prowadzi do chelatacji, aktywującej elektrofilowy atak, cząsteczki tlenu. W wyniku tego procesu dochodzi do powstania wiązania nadlenkowego między żelazem i substratem. Tyrozyna w pozycji równikowej ułatwia ketonizację między C3-O, w wyniku czego powstaje karboanion stabilizowany przez argininę kontrolującą razem z tyrozyną bezpośredni atak cząsteczki tlenu. W konsekwencji dochodzi do otwarcia struktury pierścienia i uwolnienia produktu – kwasu *cis,cis*-mukonowego lub jego pochodnej [2, 11, 12].

Metody badawcze stosowane w określaniu struktury dioksygenaz intradiolowych

Badania właściwości dioksygenaz intradiolowych, w tym ich struktury, są obiektem zainteresowań od kilku lat. Obecnie szerokie zastosowanie w badaniu tych enzymów znalazły metody związane z dwoma dziedzinami: krystalografią (krystalografia rentgenowska) oraz spektroskopią (spektrometria mas, spektroskopia elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) oraz spektroskopia rentgenowska (XAS)).

Początkowo krystalografię wiązano z mineralogią i materiałoznawstwem. Obecnie stosowana jest w wielu gałęziach przemysłu i nauki, w tym biologii. Pozwala ona bowiem na zobrazowanie cząsteczki o uporządkowanej strukturze, do jakich zalicza się m.in. białka [13]. Krystalografia rentgenowska znalazła zastosowanie w ustalaniu wymiarów i geometrii sieci krystalicznej tworzonej przez komórki elementarną. Działanie tej metody oparte jest na rejestracji widm dyfrakcyjnych promieni rentgenowskich, powstających przez interakcje promieniowania z chmurami elektronowymi cząsteczek wykazujących strukturę uporządkowaną. Zastosowanie krystalografii rentgenowskiej pozwoliło na poznanie struktury trójwymiarowej 1,2-dioksygenazy katecholowej szczepu *Acinetobacter radioresistens* LGM S13 (Ar-1,2-CTD) oraz jej dwóch mutantów: A72G i L69A. W wyniku przeprowadzonych analiz dowiedziono, iż enzymy te należą do grupy symetrii C₂. Posiadają jeden monomer w asymetrycznej części, który tworzy funkcjonalny model homodimeru. Wykazano, iż struktura Ar-1,2-CTD jest bardzo podobna do struktury większości 1,2-dioksygenaz katecholowych. Zaobserwowano, że Ar-1,2-CTD ulega fałdowaniu w C-terminalną β-harmonijkę tworzącą losowo zwoje, przez co całość odzwierciedla domenę katalityczną. Jest ona połączona z domeną N-terminalną zbudowaną z 4 α-helis. Obserwuje się także silnie hydrofobową przestrzeń, w której widoczny jest fosfolipid. Budowa centrum aktywnego jest taka sama, jak w całej rodzinie enzymów intradiolowych. Żelazo(III) jest połączone koordynacyjnie z 5 ligandami w trygonalnej dwupiramidowej geometrii, odpowiednio Tyr161, Tyr195, His219 i His221. Jedną z bardziej widocznych różnic jest zagłębienie dla kompleksu enzym-substrat, które okazało się większe u mutantów, niż enzymu macierzystego. Mutanty wykazały także większą preferencję względem 4-chlorokatecholu [9].

Innym przykładem wykorzystania techniki krystalografii rentgenowskiej była analiza struktury 1,2-dioksygenazy hydroksyhydrochinonowej szczepu *Nocardioides simplex* 3E. W okolicach centrum aktywnego tego enzymu zlokalizowano jon miedzi (I), który najprawdopodobniej odpowiada za stabilizację enzymu, poprzez jego obecność w łączniku helikalnym [8].

Spektrometria mas (MS) jest techniką analizy zjonizowanych form cząsteczek w fazie gazowej. Wykorzystuje się ją w celu określenia masy molekularnej, struktur nieznanymi związków, potwierdzania struktury syntetyzowanych związków lub ustalenia składu jakościowego i ilościowego mieszanin [14].

Przykładem zastosowania techniki MS w analizie białek jest wykorzystanie spektrometrii mas MALDI-TOF w celu detekcji cząsteczek fosfolipidu w łączniku helikalnym 1,2-dioksygenazy katecholowej szczepu *A. radioresistens* LGM S13. W tym celu wykorzystano spektrometr MALDI-TOF zaopatrzony w laser azotowy, emitujący długość fali 337 nm. Dzięki temu udało się zaobserwować obszary o zwiększonej gęstości elektronowej, odpowiadające obecności

hydrofobowych łańcuchów fosfolipidowych, natomiast obszary słabszego sygnału sugerowały obecność części hydrofilowej fosfolipidu. W celu ustalenia rodzajów fosfolipidów w łączniku helikalnym badanego enzymu, porównano sygnały uzyskiwane dla wzorcowych fosfolipidów. Na tej podstawie zidentyfikowano dwa fosfolipidy: glicerofosfoinozytol oraz monofosforan glicerofosfoinozytolu. Nie udało się jednak jednoznacznie określić, który z nich występuje w łączniku z powodu zbyt słabego sygnału w okolicach części hydrofilowej badanego fosfolipidu [9].

Spektroskopia rentgenowska (XAS) jest szeroko stosowaną techniką, należąca do absorpcyjnej spektrometrii atomowej. Wykorzystuje działanie promieniowania rentgenowskiego na badany obiekt. XAS wykorzystano w badaniach centrum aktywnego 1,2-dioksygenazy hydroksyhydrochinonowej szczepu *N. Simplex* 3E oraz 1,2-dioksygenazy chlorokatecholowej szczepu *R. erythropolis* 1CP. Porównano enzymy natywne i ich kompleksy z substratami. Uzyskane widma były typowe dla metalu połączonego z tlenowymi i azotowymi ligandami. Wykonane obliczenia sugerują obecność Fe (III) jako chromoforu skoordynowanego z 5 ligandami. Ważny jest zauważalny gorszy sygnał oraz zakłócenia podczas tworzenia kompleksu enzym-substrat, co wskazuje na znaczące zmiany w centrum aktywnym, wynikające z bezpośredniej interakcji substratu z jodem metalu centrum aktywnego enzymu. Na podstawie obserwacji przyjęto, iż substraty dioksygenaz intradiolowych, charakteryzujące się dwoma grupami hydroksylowymi w pozycji *orto*, przyłączają się do centrum aktywnego jako dianiony katecholanowe. Widma kompleksów enzym-substrat dla 1,2-dioksygenazy hydroksyhydrochinonowej oraz 1,2-dioksygenazy chlorokatecholowej, uzyskane z zastosowaniem spektroskopii rentgenowskiej metodą krawędzi absorpcji, wykazały ich energię odpowiednio $10,8 \times 10^{-2}$ eV i $10,3 \times 10^{-2}$ eV. Wskazuje to, że podczas zamiany aminokwasowych ligandów żelaza (III) przez substrat, nie zmienia się liczba koordynacyjna tego jonu [12].

Spektroskopia elektronowa rezonansu paramagnetycznego (EPR) jest jedną z technik wykorzystywanych w analizie struktur posiadających przynajmniej jeden niesparowany elektron (organiczne i nieorganiczne wolne rodniki, kompleksy z jonami metali przejściowych mającymi niezapelnioną powłokę d). Jej działanie opiera się na badaniu spinów elektronów. Metodę EPR wykorzystano podczas badań porównawczych mechanizmu tworzenia kompleksu 1,2-dioksygenazy katecholowej szczepu *P. putida* DSM 437 z substratem w rozpuszczalnikach organicznych oraz środowisku wodnym. Do tego celu wykorzystano EPR w temperaturach ciekłego helu oraz dwa rodzaje próbek: zliofilizowany enzym zawieszony w buforze o pH 8,5 oraz zliofilizowany enzym zawieszony w heksanie, w warunkach beztlenowych. W momencie przyłączenia substratu do centrum aktywnego, badane widmo ulega zmianie. Sygnały wskazują na osiowe wiązanie jonu żelaza oraz znaczną heterogenność w centrum aktywnym. Jest to charakterystyczne dla dioksygenaz 3,4-protokatechowych. Powstały stan tłumaczy się szeregiem powstających intermediatów prowadzących do istotnego stanu przejściowego. Obserwuje się dwie zasadnicze wartości rezonansu, sygnały dla heksanu mają szerszy zakres niż w środowisku wodnym. Analiza widmowa enzymu w środowisku wodnym wykazała homogeniczność środowiska centrum żelazowego. W liofilizacie z heksanem obserwowano heterogeniczność centrum, co może świadczyć o różnej konformacji enzymu w zależności od charakteru środowiska. Ponadto zaobserwowano również, że po wprowadzeniu substratu do roztworu wodnego enzymu zmiany w widmie EPR następowały natychmiast po podaniu; natomiast gdy enzym znajdował się w środowisku hydrofobowym zmiany w widmie zachodziły stopniowo. Wskazuje to na znaczne spowolnienie reakcji przyłączenia katecholu w środowisku organicznym w porównaniu do środowiska wodnego. Prawdopodobnie w środowisku hydrofobowym dochodzi do późniejszego unieruchamiania intermediatów katecholowo-żelazowych [15].

Podsumowanie

Zastosowanie nowoczesnych metod badawczych w badaniu struktur dioksygenaz intradiolowych umożliwia nie tylko poznanie ich budowy, ale pozwala też na opisanie skomplikowanych mechanizmów rozszczepienia, wyodrębnienia różnic pomiędzy enzymami macierzystymi i zmutowanymi. W konsekwencji, zdobyta w ten sposób wiedza pozwala na doskonalenie metodami inżynierii genetycznej enzymów degradacyjnych, które coraz częściej stają się podstawowymi preparatami wykorzystywanymi w procesach bioremediacyjnych.

Literatura

1. Greń I., Wojcieszńska D., Guzik U., Perkosz M., Hupert-Kocurek K.: *Enhanced biotransformation of mononitrophenols by Stenotrophomonas maltophilia KB2 in the presence of aromatic compounds of plant origin*. World J. Microbiol. Biotechnol. 2010, **26**, 289-295.
2. Guzik U., Greń I., Hupert-Kocurek K., Wojcieszńska D.: *Catechol 1,2-dioxygenase from the new aromatic compounds – degrading Pseudomonas putida strain N6*. Int. Biodeter. Biodegr. 2011, **65**, 504-512.
3. Visvagesan K., Ramachitra S., Palaniandavar M.: *Functional models for enzyme-substrate adducts of catechol dioxygenase enzymes: the lewis basicity of facially coordinating tridentate phenolate ligands tunes the rate of dioxygenation and product selectivity*. Inorg. Chim. Acta 2011, **378**, 87-94.
4. Costas M., Mehn M.P., Jensen M.P., Que L.: *Dioxygen activation at mononuclear nonheme iron active sites: enzymes, models, and intermediates*. Chem. Rev. 2004, **104**, 939-986.
5. Vaillancourt F.H., Bolin J.T., Eltis L.D.: *The ins and outs of ring-cleaving dioxygenases*. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2006, **41**, 241-267.
6. Bugg T.D.H.: *Dioxygenase enzymes: catalytic mechanisms and chemical models*. Tetrahedron. 2003, **59**, 7075-7101.
7. Wojcieszńska D., Guzik U., Greń I., Perkosz M., Hupert-Kocurek K.: *Induction of aromatic ring: cleavage dioxygenases in Stenotrophomonas maltophilia strain KB2 in cometabolic systems*. World J. Microbiol. Biotechnol. 2011, **27**, 805-811.
8. Ferraroni M., Seifert J., Travkin V., Thiel M., Kaschabek S., Scozzafava A., Golovleva L., Schloemann M., Briganti F.: *Crystal structure of the hydroxyquinol 1,2-dioxygenase from Nocardioides simplex 3E, a key enzyme involved in polychlorinated aromatics biodegradation*. J. Biol. Chem. 2005, **280**, 21144-21154.
9. Micalella C., Martignon S., Bruno S., Pioselli B., Caglio R., Valetti F., Pessione E., Giunta C., Rizzi M.: *X-ray crystallography, mass spectrometry and single crystal microspectrophotometry: a multidisciplinary characterization of catechol 1,2 dioxygenase*. Biochim. Biophys. Acta. 2011, **1814**, 817-823.
10. Olaniran A.O., Igbinosa E.O.: *Chlorophenols and other related derivatives of environmental concern: properties, distribution and microbial degradation processes*. Chemosphere. 2011, **83**, 1297-1306.
11. Borowski T., Siegbahn P.E.M.: *Mechanism for catechol ring cleavage by non-heme iron intradiol dioxygenases: a hybrid DFT study*. J. Am. Chem. Soc. 2006, **128**, 12941-12953.
12. Briganti F., Mangani S., Pedocchi L., Scozzafava A., Golovleva L.A., Jadan A.P., Solyanikova I.P.: *XAS characterization of the active sites of novel intradiol ring-cleaving dioxygenases: hydroxyquinol and chlorocatechol dioxygenases*. FEBS Lett. 1998, **433**, 58-62.
13. Penkala T.: *Zarys krystalografii*. PWN, Warszawa 1978.
14. Cooper A.: *Chemia biofizyczna*. PWN, Warszawa 2010.
15. Sanakis Y., Mamma D., Christakopoulos P., Stamatidis H.: *Catechol 1,2-dioxygenase from Pseudomonas putida in organic media—an electron paramagnetic resonance study*. Int. J. Biol. Macromol. 2003, **33**, 101-106.

Dr Danuta WOJCIESZYŃSKA, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. Pracę doktorską obroniła na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w 1999 r. Od wielu lat zajmuje się problemami związanymi z biodegradacją związków aromatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem enzymów zaangażowanych w ich rozkład.

e-mail: danuta.wojcieszynska@us.edu.pl, tel.: 32 2009576.

Dr Katarzyna HUPERT-KOCUREK, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. Pracę doktorską obroniła na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w 2000 r. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad genetyczną regulacją degradacji związków aromatycznych.

e-mail: khupert@us.edu.pl, tel.: 32 2009462.

Małgorzata SITNIK, magistrantka Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W swojej pracy magisterskiej podjęła się charakterystyki biochemicznej dwóch dioksygenaz intradiolowych: 1,2-dioksygenazy katecholowej oraz 3,4-dioksygenazy protokatecholowej szczepu Stenotrophomonas maltophilia KB2.

e-mail: malgorzata.sitnik@gmail.com, tel.: 32 2009576

Dr Urszula GUZIK, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. Pracę doktorską obroniła na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach w 2007 r. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad enzymatycznym i genetycznym podłożem mikrobiologicznej degradacji arenów.

e-mail: urszula.guzik@us.edu.pl, tel.: 32 2009576.

Naukowcy opracowali żel z lnu o właściwościach bakteriobójczych

Naukowcy z Uniwersytetu Wrocławskiego opracowali żel o właściwościach bakterio- i grzybobójczych na bazie genetycznie modyfikowanego lnu. Preparat może być stosowany w leczeniu ciężko gojących się ran i być alternatywą dla tradycyjnych antybiotyków.

Preparat został opracowany przez zespół naukowców skupionych w Fundacji Linum, kierowanej przez prof. Jana Szopę-Skórkowskiego, biotechnologa z Uniwersytetu Wrocławskiego.

Jak wyjaśnił Szopa-Skórkowski, preparat o właściwościach antybiotykowych ma zastosowanie w dermatologii. „Zawiera on szerokie spektrum związków antybakteryjnych i antygrzybiczych, w tym fenylpropanoidów, aminokwasów siarkowych i glutationu, karotenoidów i poliamin. Daje to szerokie, niespotykane dotychczas możliwości przeciwdziałania infekcji bakteryjnej i grzybowej wnikającej proces leczenia chorób skórnych. Tym samym produkt ten stwarza możliwość zabezpieczenia się na przyszłość przed szybko mutującymi mikroorganizmami patogennymi. Jest to bardzo ważny element, z uwagi na szybko rozprzestrzeniającą się oporność mikroorganizmów na aktualnie stosowane antybiotyki, czego skutkiem jest wzrastająca częstość zakażeń zarówno szpitalnych jak i pozaszpitalnych, wywołanych przez szczepy ziarenkowców Gram-dodatnich i szczepy grzybowe Candida” – powiedział naukowiec.

Preparat na bazie genetycznie modyfikowanego lnu może być stosowany na ciężko gojące się rany powstające na skutek owrzodzeń żylnych, miażdżycy, zespołu stopy cukrzycowej, na odleżyny oraz na rzadziej spotykane chroniczne rany immunologiczne, hematologiczne i owrzodzenia nowotworowe.

wybrała em

<http://www.naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,392766,naukowcy-opracowali-zel-z-lnu-o-wlasciwosciach-bakteriobojczych.html>