

Mycobacterium tuberculosis (Mtb), jest czynnikiem etiologicznym gruźlicy. Ta groźna choroba zakaźna tylko w zeszłym roku pozbawiła życia ponad 1,5 miliona ludzi na świecie. Jest szczególnie niebezpieczna dla osób cierpiących na niedobory odporności, jak AIDS, przez co prawie co trzecia osoba, która w zeszłym roku zmarła z powodu zakażenia gruźlicą, była nosicielem wirusa HIV. Ostatnimi laty obserwuje się coraz częstsze pojawianie się szczepów gruźlicy leko- lub wielolekoopornej co skłania naukowców do poszukiwania nowych leków przeciwgruźliczych oraz miejsc docelowych w komórkach prątków mogących posłużyć jako miejsca docelowe dla nowych chemioterapeutyków. Przyjmuje się, że obecnie nawet 1/3 populacji ludzi na świecie może być zakażona *Mtb* ale u większości z tych osób (90-95%) nigdy nie rozwinię się objawowe zakażenie. Aktywna postać choroby pojawi się w ciągu życia u 5 do 10% nosicieli a jej wystąpienie często związane jest ze znacznym spadkiem odporności organizmu.

Mykobakterie, tak jak inne organizmy aby przeżyć muszą przepisywać swój materiał genetyczny z DNA do RNA, w procesie transkrypcji, a potem z RNA do białek, podczas translacji. Podstawowe zasady przebiegu tych mechanizmów są takie same u wszystkich żywych organizmów komórkowych. Na poziomie molekularnym, można jednak znaleźć znaczące różnice między np. bakteriami i komórkami eukariotycznymi, co daje szansę na zastosowanie chemioterapeutyków blokujących te kluczowe dla przeżycia procesy specyficznie tylko u bakterii, nie wpływając w istotny sposób na komórki naszego organizmu. Obecnie stosuje się np. różnorodne antybiotyki wpływające na proces translacji RNA do białek u bakterii, dając szansę na opanowanie infekcji i eradykację drobnoustrojów powodujących chorobę. Podczas cyklu życiowego, każda komórka bakteryjna musi wyprodukować i przetworzyć ogromne ilości cząsteczek RNA. Czas półtrwania cząsteczek RNA jest bardzo krótki – średnio kilka sekund, i wszystkie uszkodzone, błędnie zsyntetyzowane lub niechciane molekuly RNA muszą zostać usunięte z komórki aby umożliwić jej wzrost i zapewnić żywotność. Za proces oczyszczania komórek z niechcianego RNA jest odpowiedzialny kompleks degradosomu RNA. Upośledzenie procesów niszczenia RNA może mieć poważne konsekwencje dla przeżycia komórki i zablokowanie tych procesów często prowadzi do ich śmierci. Proces eliminacji i recyklingu składników budulcowych RNA jest również kluczowy dla procesów adaptacyjnych, kiedy to globalne zmiany w profilach RNA są konieczne dla nabycia nowych właściwości czy funkcji. Mechanizmy adaptacji są uważane za jeden z głównych środków umożliwiających przejście prątków gruźlicy w stan życia utajonego podczas uspionej formy zakażenia, oraz reaktywacji do formy aktywnie namnażającej się przy wystąpieniu aktywnej postaci gruźlicy. W ostatnim czasie, została opublikowana praca opisująca identyfikację potencjalnego leku, blokującego aktywność kluczowej Rnazy degradosomu RNA prątków – Rnazy E. W poprzednich badaniach udało nam się ustalić skład rdzenia degradosomu u *Mtb*, który tworzą dwie nukleazy mające zdolność do specyficznego cięcia cząsteczek RNA: Rnaza E i PNPaza; oraz enzym umożliwiający jego rozwijanie - helikaza RhlE. **Celem niniejszego projektu jest określenie specyficzności substratowej trzech wymienionych wcześniej składników białkowych rdzenia degradosomu RNA u *M. tuberculosis*. Zaplanowaliśmy eksperymenty mające na celu wyjaśnienie roli tych białek w fizjologii badanych bakterii oraz w odpowiedzi na warunki obniżenia poziomu tlenu w środowisku wzrostu.**

Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za niszczenie i przetwarzanie RNA pomoże wzbogacić naszą wiedzę na temat ścieżek degradacji RNA u bakterii, co może przyczynić się do wynalezienia leków przeciwbakteryjnych ukierunkowanych na te procesy. Proponowany projekt ma na celu określenie specyficzności substratowej dla podjednostek białkowego rdzenia degradosomu RNA u mykobakterii: Rnazy E, PNPazy oraz RhlE. Pomoże to zrozumieć naturę i źródła mechanizmów biorących udział w adaptacji bakterii do zmieniających się warunków środowiska wzrostu i bytowania na drodze globalnych rearanżacji transkryptomu. Wyniki eksperymentalne zgromadzone i przeanalizowane w trakcie tego projektu mogą się okazać kluczowe dla zrozumienia mechanizmu przechodzenia mykobakterii w stan życia utajonego lub reaktywacji do form aktywnie dzielących się. W dalszej perspektywie, prowadzone badania mogą pomóc w zaplanowaniu nowoczesnych interwencji terapeutycznych, dla ograniczania nosicielstwa *Mtb* u miliardów ludzi na świecie.