

## **Molekularny mechanizm sprzężenia mechanochemicznego w syntazie ATP jako punkt wyjścia do opracowania nowych leków przeciwdrobnoustrojowych**

Syntaza ATP, znana także jako F-ATPaza, jest białkiem, które odgrywa centralną rolę w funkcjonowaniu wszystkich żywych organizmów. Bierze ona udział w procesie oddychania wewnątrzkomórkowego, w którym energia wiązań chemicznych w cząsteczkach dostarczanych z pożywieniem jest konwertowana do energii użytecznej biologicznie. Głównym zadaniem F-ATPazy jest wytwarzanie ATP, czyli uniwersalnego nośnika tej energii, wykorzystywanego do napędzania wszystkich procesów komórkowych. Niezależnie od swojej kluczowej funkcji biologicznej, syntaza ATP wykazuje unikalny, złożony i dotąd nie w pełni poznany mechanizm działania, zapewniający bardzo wysoką wydajność procesu konwersji energii. Ze względu na złożoność tego mechanizmu i liczne możliwości selektywnego hamowania, syntaza ATP stanowi również atrakcyjny cel komórkowy dla projektowania nowych leków. Celem niniejszego projektu jest zrozumienie mechanizmu działania syntazy ATP w szczególności pozwalających na racjonalne projektowanie związków selektywnie hamujących działanie tego enzymu w komórkach drobnoustrojów chorobotwórczych. Aby tak postawiony cel osiągnąć, wykorzystamy nowoczesne metody symulacyjne i teoretyczne zapewniające precyzyjny wgląd w funkcjonowanie makrocząsteczek biologicznych na poziomie molekularnym. Taka zdolność rozdzielcza narzędzi badawczych, pozwalająca na wykrycie często subtelnych różnic w działaniu enzymu w komórkach ludzkiego gospodarza oraz w komórkach drobnoustrojów, jest niezbędna dla możliwości precyzyjnego projektowania skutecznych leków.

Wraz z ciągłym rozwojem metodyki badawczej oraz powiększaniem się dostępnych zasobów obliczeniowych, możliwości rygorystycznego modelowania biocząsteczek z rozdzielczością atomową i subatomową nieustannie wzrastają. Nasze dotychczasowe doświadczenie w pracy nad syntazą ATP sugeruje, że w związku z tym postępem obecny projekt daje sposobność na tyle szczegółowego poznania sposobu działania tego ważnego białka, by realistyczne stało się wykorzystanie danych mechanistycznych do projektowania leków przeciwdrobnoustrojowych o nowych mechanizmach działania. Będzie to możliwe dzięki stworzeniu pierwszego pełnoatomowego modelu syntazy ATP poprzez włączenie do symulowanego modelu najnowszych danych z kriomikroskopii elektronowej z wykorzystaniem unikalnej metody rozwijanej przez jednego z zaangażowanych partnerów. Opracowany w ten sposób model pozwoli nam na precyzyjne poznanie i porównanie sposobu funkcjonowania wariantów F-ATPazy występujących w komórkach ludzkich oraz w komórkach patogenów bakteryjnych i grzybowych. W szczególności przeanalizujemy konsekwencje zaobserwowanych przez nas wcześniej różnic strukturalnych w tych wariantach białka dla mechanizmu konwersji energii. Dodatkowo, w oparciu o dostępną strukturę krystaliczną kompleksu syntazy ATP z bedakiliną (t.j., pierwszym od 40 lat nowym lekiem przeciwgruźliczym) uzyskamy wgląd w to, jak związki z tej grupy hamują funkcjonowanie syntazy ATP w komórkach lekoopornych mykobakterii wywołujących gruźlicę. Korzystając z uzyskanych w ten sposób danych, zbadamy na poziomie strukturalnym możliwości rozszerzenia spektrum działania tej cennej grupy leków na pozostałe patogeny bakteryjne.

Rezultaty otrzymane w ramach projektu pozwolą na uzyskanie szczegółowej wiedzy na temat mechanizmu transferu i konwersji energii w obrębie syntazy ATP, tłumacząc m.in. bardzo wysoką sprawność tego procesu, kluczową dla wydajności energetycznej wszystkich żywych komórek. Te szczegółowe dane mogą się z kolei przyczynić do opracowania innowacyjnych leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych o całkowicie nowych mechanizmach działania, co byłoby bardzo cenne wobec alarmującego rozprzestrzeniania się drobnoustrojów opornych na stosowane obecnie leki. Ponieważ syntaza ATP bywa także rozpatrywana jako potencjalny cel dla leków skierowanych przeciwko chorobom nieinfekcyjnym, takim jak choroby autoimmunologiczne i nowotwory, poznanie sposobu jej działania ułatwi również pracę nad takimi substancjami. Zrozumienie mechanizmu działania syntazy ATP jako prototypowego rotacyjnego białka motorycznego o bardzo wysokiej sprawności będzie miało również duże znaczenie dla rozwoju przyszłych bionanotechnologii wykorzystujących białkowe maszyny molekularne.