

Metalofory - zrozumienie (i wizualizacja) transportu metali w patogenach, by pomóc gospodarzowi oszukać najeźdźców

Oporność na antybiotyki jest to cecha części szczepów drobnoustrojów (takich jak np. bakterie lub grzyby), która umożliwia im przeciwstawianie się wpływowi antybiotyku. W rezultacie standardowe leki stają się nieskuteczne, infekcje nie ustępują i mogą rozprzestrzeniać się na inne organizmy (<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/>).

Oporność na leki przez szereg mikroobów bakteryjnych i grzybowych wzrasta na całym świecie, stając się coraz poważniejszym zagrożeniem dla globalnego zdrowia publicznego, które wymaga spójnych działań we wszystkich sektorach rządowych i społeczeństwa. Wyjątkowo wysokie wskaźniki infekcji szpitalnych spowodowanych przez bakterie o wysokiej oporności, takie jak np. odporne na metycylinę szczepy gronkowca *Staphylococcus aureus* (MRSA) oraz bakterie Gram-ujemne odporne na wiele leków stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Również częstość występowania odpornych na leki infekcji grzybiczych zwiększyła się znacząco, i staje się poważnym problemem medycznym, nie ograniczonym jedynie do pacjentów z obniżoną odpornością. Nowe mechanizmy oporności pojawiają się i rozprzestrzeniają globalnie, co sprawia, że pospolite infekcje stają się nieuleczalne, powodując wzrost śmiertelności lub niepełnosprawność pacjentów. Wobec powyższego obecnie bardzo intensywnie poszukuje się nowych, wysoce specyficznych leków, które nie spowodują/wywołają oporności wśród mikroorganizmów.

Jedną z największych przeszkód w znalezieniu takich skutecznych, specyficznych wobec patogenów terapii, które nie powodują poważnych działań niepożądanych u pacjentów, wynika z faktu, że bakterie i grzyby dzielą istotne szlaki metaboliczne z ludźmi (zwłaszcza grzyby, które są również eukariotami). W celu opracowania wysoce specyficznego leku przeciwgrzybiczego, ważne jest zrozumienie i celowanie w różnice w metabolizmie ludzi i patogenów. Mimo że takie, selektywne wobec patogenów cele są rzadkie, istnieje co najmniej jedna znacząca różnica między komórkami bakteryjnymi, grzybowymi i ssakami: układ transportu jonów metali przejściowych.

Jony metali przejściowych są kluczowe dla funkcjonowania wszystkich żywych organizmów, i zarówno patogeny, jak i gospodarze zdają sobie sprawę z wagi ich pozyskiwania. Bakterie i grzyby opracowały wydajne systemy transportu, oparte na cząsteczkach chelatujących - metaloforach, które są produkowane i wydzielane poza patogen, w celu skutecznego wiązania danego jonu metalu. Mogą one służyć jako systemy transportu metali, kiedy związane z metalem transportowane są z powrotem do patogenu, lub jako sposób ochrony przed toksycznym nadmiarem jonów metali w swoim otoczeniu. Z drugiej strony, organizmy kręgowców rozwinęły mechanizmy, które ograniczają biodostępność jonów metali w odniesieniu do/dla patogenów - poprzez proces tzw. odporności odżywczej (ang. nutritional immunity). Proces ten opisuje zjawisko konkurencji pomiędzy gospodarzem a patogenem o ważne zasoby (tym przypadku jony metali), podczas którego zarówno gospodarz, jak i patogen podejmują olbrzymie wysiłki w celu kontrolowania ich dostępności. W ramach projektu Metallophores skoncentrujemy się na czterech z tych jonów metali - Fe(III), Cu(II), Zn(II) i Ni(II), starając się zrozumieć ich rolę na płaszczyźnie patogen-gospodarz.

Celem przedstawionego projektu jest pełne zrozumienie procesów transportu metali przez patogeny i wzmocnienie/poprawa odporności odżywczej gospodarza. Zespół projektu **Metallophores** skoncentruje się na badaniach termodynamiki i chemii koordynacyjnej oddziaływań jon metalu – metalofor - transporter błonowy, co pozwoli zrozumieć i “rozjaśnić” (w przenośni – wyjaśnić, i dosłownie - za pomocą znaczników fluorescencyjnych) transport jonów metali w warunkach *in vitro* oraz w mikroorganizmach. Aby śledzić procesy wiązania jonów metali, do badań wykorzystamy zarówno naturalne metalofory, transportery, jak i ich syntetyczne analogi (biomimetyki). Co więcej, uzyskane informacje będą stanowić podstawę racjonalnego projektowania potencjalnych czynników obrazujących i leków, które przyłączone do metaloforów będą rozpoznawane przez odpowiedni transporter bakteryjny lub grzybiczy, i przemykane do wnętrza patogennego mikroorganizmu za pomocą strategii "Konia Trojańskiego", pozwalając uzyskać bardziej wrażliwe i specyficzne metody diagnozowania i rozróżniania inwazyjnych infekcji bakteryjnych/grzybiczych.