

Znaczący wzrost antybiotykoopornych szczepów bakteryjnych stał się jednym z głównych problemów zdrowotnych współczesnego świata. Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) są alarmujące: w 2016 roku, 10,4 miliona ludzi zachorowało na gruźlicę (*tuberculosis*), z czego 1,8 miliona ludzi zmarło. Leczenie infekcji wywołanych *M. tuberculosis* jest długie i często wymaga stosowania kombinacji kilku leków.

Aby pomóc w zwalczaniu śmiertelnych infekcji bakteryjnych, potrzebna jest bardziej szczegółowa wiedza dotycząca biologii komórek bakteryjnych, a zwłaszcza mechanizmów oporności. Brak nowych, skutecznych antybiotykoterapii, skłania środowisko naukowe do poszukiwania nowych strategii przeciwbakteryjnych – jedną z nich jest wykorzystanie antibakteryjnych właściwości metali.

Rozwój *M. tuberculosis* jest fakultatywnie możliwy wewnątrz makrofagów zainfekowanego gospodarza. Najważniejszą umiejętnością *M. tuberculosis* służącą przetrwaniu wewnątrz makrofagu jest sprawne zarządzanie homeostazą niezbędnych dla przetrwania i replikacji jonów metali w fagosomie. Inspiracją dla napisania tego projektu jest niedawne, fascynujące odkrycie które mówi, że jedną z odpowiedzi ssaczego układ immunologicznego na infekcję *M. tuberculosis* jest podnoszenie stężeń cynku i miedzi w fagosomie do takich, będących silnie toksycznymi dla komórek bakteryjnych. Otwiera to nowe możliwości zrozumienia relacji gospodarz-patogen oraz projektowania przeciwbakteryjnych terapii (wykorzystujących metale, bądź szlaki homeostazy metali), które będą komplementarne do już istniejących leków.

Celem naukowym projektu jest wyjaśnienie, na poziomie molekularnym, oddziaływania jonów Zn(II) z bakteryjnym białkiem SmtB z rodziny ArsR (*Mycobacterium tuberculosis*), będącym regulatorem transkrypcyjnym indukowanym przez toksyczne stężenie cynku. Prątek gruźlicy (łac. *Mycobacterium tuberculosis*) to słabo Gram-dodatnia bakteria, która jest czynnikiem etiologicznym groźnej choroby zakaźnej – gruźlicy. Nasz projekt skupia się na białku SmtB, ale również na BigR4 – niedawno zidentyfikowanym przez nas homology z *M. smegmatis* – modelowym organizmie niepatogennym, powszechnie używanym do badań biologicznych. Głównym celem jest odpowiedź na pytania: jak mutacje w domenie wiążącej cynk białka SmtB wpływają na samo białko, jego możliwości wiązania cynku oraz wiązania się do bakteryjnego DNA? W naszych badaniach użyjemy zarówno domen wiążących cynk, jak i białek natywnych, aby określić termodynamiczne właściwości kompleksów cynku, strukturalno-dynamiczne zachowanie się białka pod wpływem cynku jak i miejsca wiązania się białka SmtB do bakteryjnego chromosomu (DNA). To prawdziwie interdyscyplinarne podejście pozwoli nam na opisanie w sposób szczegółowy procesów towarzyszących utrzymaniu homeostazy cynku w szczepach *Mycobacterium*.

Nasz projekt zaczniemy od badań nad kompleksami cynkowymi z domenami wiążącymi, aby skrupulatnie opisać ich właściwości termodynamiczne. Kolejnym etapem będzie skupienie się nad ekspresją białek SmtB/BigR4 wykorzystując szczepy *E. coli*; będą one (białka) wykorzystane zarówno w badaniach termodynamicznych, jak i w badaniach NMR. Dzięki wynikom spektroskopii rezonansu magnetycznego, mamy nadzieję otrzymać pierwszą, nigdy wcześniej nieopublikowaną, strukturę białka SmtB (bądź BigR4, w zależności od tego, które po procesie optymalizacji okaże się bardziej stabilne). Ostatnim etapem będą badania mikrobiologiczne z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych szczepów *M. smegmatis*. Aby zapewnić tak skomponowanemu projektowi pełną wykonalność, będzie on realizowany w ścisłej współpracy z Wydziałem Biotechnologii UW i Uniwersytetem Warwick. Wykorzystanie w projekcie różnych dziedzin nauki (ale w pełni komplementarnych), pozwoli nam otrzymać pełny opis systemu SmtB/BigR4 u groźnego patogenu ludzkiego jakim jest *Mycobacterium tuberculosis*.