

Odkrycie antybiotyków i wprowadzenie ich to powszechnego użycia można uznać za jedno z najistotniejszych osiągnięć medycyny XX w. Terapie antybiotykowe w znaczący sposób obniżyły zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób infekcyjnych, wywierając korzystny efekt nie tylko w odniesieniu do poszczególnych osobników, ale także poprzez ograniczenie rozprzestrzeniania się patogennych mikroorganizmów. Aktualnie obserwujemy niesłychanie szybko powiększającą się liczbę szczepów bakterii patogennych opornych na stosowane w terapiach leki co wymusza szybkie poszukiwanie nowych metod profilaktycznych i terapeutycznych.

Potranslacyjne modyfikacje białek są istotnym procesem biologicznym decydującym o strukturze i stabilności, a w konsekwencji o funkcjonalności wielu protein. Jedną z najpospolitszych modyfikacji jest wprowadzanie mostków disiarczkowych polegające na utlenianiu grup tiolowych reszt cysteinowych z jednoczesnym uwolnieniem dwu elektronów. Generowanie mostków disiarczkowych jest etapem ograniczającym szybkość fałdowania białek. Chociaż *in vitro* zachodzi on spontanicznie, *in vivo* katalizowany jest przez zespół białek Dsb (*disulfide bond*) funkcjonujących w komórkach bakterii gramujemnych w utleniających warunkach przestrzeni peryplazmatycznej. Ponieważ wiele bakteryjnych czynników wirulencji to białka pozacytoplazmatyczne zawierające mostki disiarczkowe poznanie mechanizmu działania białek Dsb powinno umożliwić ich wykorzystanie jako celu terapii antybakteryjnych. Obiektem badań prezentowanego projektu jest proces generowania mostków disiarczkowych w białkach dwu patogennych dla ludzi mikroorganizmów rodzaju *Helicobacter*: *H. pylori* i *H. hepaticus*. Pierwszy z nich jest czynnikiem etiologicznym stanów zapalnych, choroby wrzodowej i nowotworowej żołądka (*adenocarcinoma*) oraz choroby wrzodowej dwunastnicy. Drugi należy do tzw gatunków enterowątrobowych. Chroniczne infekcje ludzi tym mikroorganizmem mogą być przyczyną różnych chorób wątrobowo-żółciowych i prowadzić w konsekwencji do rozwoju raka wątroby/pęcherzyka żółciowego czy dróg żółciowych.

Dotychczasowe badania prowadzone w naszej grupie badawczej doprowadziły do scharakteryzowania systemu Dsb *H. pylori*. Przeprowadzono wnikliwą charakterystykę białek tego systemu, przeanalizowano ich oddziaływanie oraz wykazano istotny ich wpływ na oddziaływanie patogenu z komórkami eukariotycznymi a tym samym na indukcję procesu nowotworzenia. Główna tiolowa oksydoreduktaza wprowadzająca mostki disiarczkowe to białko HP0231. Badania zaplanowane w tym projekcie mają na celu pogłębienie wiedzy o mechanizmie działania HP0231 a dodatkowo wykorzystanie już posiadanych informacji dotyczących jej funkcjonowania, substratów i struktury do zaplanowania (modelowanie molekularne) inhibitorów jej aktywności. Brak białka HP0231 skutkuje zahamowaniem translokacji do komórek nabłonkowych głównej onkoproteiny *H. pylori*, białka CagA.

Badania dotyczące *H. hepaticus* są nowatorskie. Jak dotąd zsekwencjonowano genom tylko jednego szczepu tego gatunku, który posiada wiele unikatowych cech. Nie posiadamy wiedzy dotyczącej oddziaływań tego patogenu z komórkami gospodarza. Podobnie żadne aspekty funkcjonowania białek systemu Dsb *H. hepaticus* nie były jak dotąd analizowane. System Dsb *H. hepaticus* funkcjonuje prawdopodobnie odmiennie niż ten w komórkach *H. pylori* na co wskazują analizy *in silico*. Drugim celem prezentowanego projektu jest zrozumienie jego działania i analiza wpływu na procesy wirulencji.

Badania zostaną wykonane z wykorzystaniem wielu metod (analizy mikrobiologiczne, biochemiczne, biofizyczne, strukturalne oraz analizy *in silico*) przez kilka grup badawczych, ekspertów w różnych dziedzinach biologii. Otrzymane dane bez wątpienia pogłębią wiedzę w takich dziedzinach biologii jak mikrobiologia czy biochemia. Poznanie różnych aspektów funkcjonowania białek Dsb i ich wpływu na procesy wirulencji umożliwi zaprojektowanie i przetestowanie specyficznych strategii terapeutycznych.