

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) donosi, że *Mycobacterium tuberculosis* (prątek gruźlicy) – drobnoustrój atakujący człowieka i czynnik etiologiczny gruźlicy, w 2017 roku pozbawił życia prawie 1,7mln ludzi na świecie. Zakażenie prątkiem gruźlicy zostało rozpoznane u prawie 10 mln, w tym u 1 mln dzieci. Leczenie gruźlicy wymaga podawania co najmniej czterech antybiotyków przeciwprątkowych przez wiele miesięcy. Niepokojące jest coraz częstsze pojawianie się szczepów gruźlicy odpornej na klasycznie stosowane leki lub formy wielolekoopornej. WHO alarmuje o potrzebie sprawnych i jasnych działań w kierunku poprawy jakości i zasięgu badań diagnostycznych, leczenia i poprawy standardów opieki nad osobami zakażonymi gruźlicą lekooporną. **Powstawanie i rozprzestrzenianie się szczepów gruźlicy wielolekoopornej musi być zrównoważone poprzez wynalezienie nowych, efektywnych leków przeciwprątkowych.**

Pirazynamid (PZA), jeden z leków pierwszej linii leczenia zakażeń gruźliczych, posiada unikalną aktywność bójczą w stosunku do mykobakterii w stanie uśpienia metabolicznego. Dzięki tej właściwości umożliwił rozluźnienie reżimu leczenia gruźlicy i jego skrócenie z 9 do 6 miesięcy antybiotykoterapii. Lek ten jest także aktywny przeciwko uśpionym metabolicznie formom zarodźca malarycznego oraz pałeczek okrężnicy. Pirazynamid jest podawany w formie proleku, musi zostać aktywowany wewnątrzkomórkowo do kwasu pirazynowego (POA). Enzym odpowiedzialny za tą przemianę – pirazynamidaza PncA, często ulega mutacji w komórkach prątków, przez co PZA nigdy nie jest stosowany jako samodzielny lek w leczeniu gruźlicy. Za względu na działanie przeciw formom uśpionym metabolicznie jest on jednak zwykle włączany do nowoczesnych strategii leczenia gruźlicy i większości badań klinicznych nad nowymi kombinacjami leków przeciwprątkowych. Do tej pory nie udało się rozwikłać molekularnych podstaw aktywności przeciwbakteryjnej pirazynamidu. Na podstawie doniesień o mutacjach warunkujących oporność na pirazynamid, PZA/POA mogą oddziaływać na kompleksy białkowe prątków takie jak: kompleks rybosomu - poprzez blokowanie aktywności białka RpsA, kompleks degradosomu RNA - poprzez blokowanie aktywności białka PNP, oraz kompleks syntezy kwasów tłuszczowych - poprzez zaburzanie oddziaływań systemów FAS1-FabH-FAS2. Kierownik projektu uczestniczył niedawno w opisanu, po raz pierwszy, składu rdzenia białkowego kompleksu degradosomu RNA [Plocinski et al. *Nucleic Acids Research*, 2019]. **Obecne badania zostały zaplanowane dla wskazania białkowego celu terapeutycznego, odpowiedzialnego za bakteriobójcze właściwości pirazynamidu.** Wykorzystując szereg zaawansowanych technik biochemicznych, badania strukturalne (krystalografia białek i mikroskopia krioelektronowa), modelowanie komputerowe oraz syntezę chemiczną nowych pochodnych POA, **będą poszukiwane związki chemiczne hamujące aktywność kluczowych enzymów bakteryjnych np. białka PNP.** W ramach projektu **będą także prowadzone badania przesiewowe z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych bibliotek związków chemicznych, dla poszukiwania alternatywnych inhibitorów badanych procesów.** Planowane analizy pozwolą ocenić przydatność nowych pochodnych pirazynamidu jako potencjalnych leków przeciwprątkowych. Z drugiej strony, **prowadzone badania pomogą w uwidocznieniu zależności między rybosomami a degradosomem RNA, oraz posłużą analizie ich wspólnego zaangażowania w proces trans-translacji – niezbędną dla korygowania błędów przy syntezie białek.**