

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial resistance, AMR*) stała się jednym z głównych zagrożeń dla zdrowia publicznego w XXI wieku. W wyniku oporności patogenów na dostępne leczenie, antybiotyki oraz inne leki przeciwdrobnoustrojowe stają się nieskuteczne, a infekcje są coraz trudniejsze lub wręcz niemożliwe do wyleczenia. Naukowcy z przerażeniem stwierdzili, że AMR przyczyniła się do około **1,27 miliona zgonów w 2019**. Co więcej, w raporcie dotyczącym oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, zleconym przez rząd Wielkiej Brytanii, szacuje się, że AMR, do 2050 roku może zabić **10 milionów ludzi rocznie**. W związku z tymi przerażającymi danymi, trudno nie zgodzić się z faktem, że szybki rozwój AMR jest nagłym problemem, wymagającym opracowania i wdrożenia skutecznego planu działania.

Metale przejściowe są niezbędne dla wszystkich organizmów żywych. Patogeny wykształciły bardzo wydajne systemy transportu jonów metali, które opierają się na (i) **białkach opiekuńczych (chaperonach)** - cząsteczkach chelatujących obecnych w mikroorganizmie, których celem jest skuteczne wiązanie jonów metali, oraz (ii) **transbłonowych transporterach (importery i eksportery)** – oddziałujących z określonymi chaperonami i zdolnych do transportu jonów metali do wnętrza komórki. Skuteczne pozyskiwanie jonów metali jest kluczowe dla **przetrwania i zjadliwości** wielu patogenów, dlatego utrzymanie prawidłowej homeostazy jonów metali jest kluczowym procesem, który musi być przez nie precyzyjnie koordynowany. Aby to osiągnąć, bakterie muszą korzystać z wielu różnych systemów pobierania i usuwania metali. **Zrozumienie nowych mechanizmów pozyskiwania metali przez drobnoustroje** wniesie znaczący wkład w rozwój i projektowanie **nowych środków terapeutycznych** przeciwko opornym patogenom, które mogą stanowić dobrą alternatywę dla powszechnie stosowanych leków.

Celem projektu jest **poznanie i pełne scharakteryzowanie chemii bionieorganicznej biologicznie istotnych transporterów jonów miedzi w bakteriach** – w szczególności wyjaśnienie ich różnych miejsc wiązania, cech termodynamicznych i szczegółów strukturalnych. Istnieje **znacząca luka w naszym rozumieniu systemów importu miedzi w wielu organizmach prokariotycznych**. Nasz projekt zaczniemy od **znalezienia i syntezy** miejsc wiązania jonów miedzi w transporterach bakteryjnych, a następnie przeprowadzimy **szczegółową charakterystykę termodynamiczną** ich kompleksów miedziowych z określeniem atomów donorowych biorących udział w wiązaniu i geometrii powstających kompleksów. Równoległe **porównamy stabilność termodynamiczną** pomiędzy miedziowymi i cynkowymi kompleksami tworzonymi przez potencjalnie wiążące jony cynku miedziowe transportery bakteryjne. Następnie w dalszych etapach skupimy się na **rozwiązaniu struktury NMR kompleksów miedziowych transporterów** oraz zrozumiemy **ternarne oddziaływanie chaperon-miedź-transbłonowy transporter**. W ostatnim kroku projektu skierujemy uwagę na zrozumienie interakcji **znanych antybiotyków z chaperonami** oraz ich potencjalne działanie przeciwdrobnoustrojowe.

Otrzymane wyniki tego projektu będą miały **duży wkład w rozwój fascynującej dziedziny badań, jaką jest jeszcze słabo poznana chemia bionieorganiczna** miejsc wiązania jonów metali w nowych bakteryjnych chaperonach miedziowych. Nasze rozumienie bakteryjnego transportu miedzi jest wciąż bardzo ograniczone. Wyzwania, przed którymi staniemy to odpowiedź na pytania: (i) Jakie są dokładne miejsca wiązania jonów miedzi? (ii) Czy można je zablokować innymi jonami metali, takimi jak cynk? (iii) Czy możemy zastosować chaperony jako molekuly kierujące, do których możemy przyłączać konwencjonalne antybiotyki, które następnie mogłyby być w ten sposób specyficznie dostarczane do precyzyjnego bakteryjnego transportera miedzi? Naszym celem jest wyjaśnienie cech termodynamicznych i strukturalnych kompleksów bakteryjnych transporterów miedziowych, a co jeszcze ważniejsze, otrzymane wyniki będą **kamieniem milowym w rozumieniu mechanizmu szlaku transportu miedzi u bakterii i ostatecznie mogą przyczynić się do znalezienia nowych, specyficznych leków przeciwdrobnoustrojowych**.