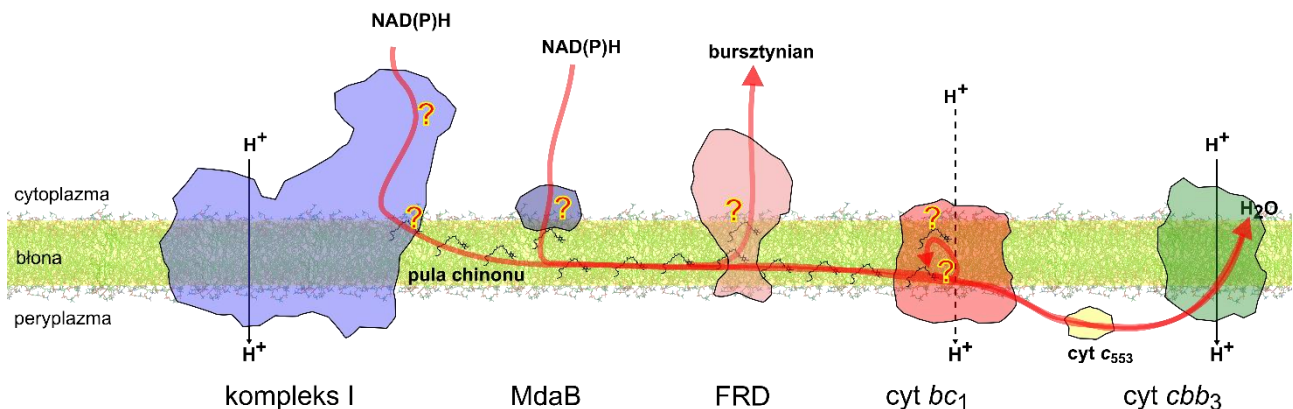


### Popularnonaukowe streszczenie projektu

Końcowy etap oddychania komórkowego odbywa się przede na poziomie białek błonowych zorganizowanych w łańcuch, w obrębie których następuje transport elektronów (łańcuch transportu elektronów, ETC). Białka te podczas transportu elektronów transportują też protony w poprzek błony. Ten wytworzony gradient protonów wykorzystywany jest przez syntazę ATP do produkcji cząsteczki ATP, która jest uniwersalnym „nośnikiem energii” wykorzystywanej w metabolizmie komórki. W zależności od organizmu mogą istnieć różne warianty łańcucha ETC.

Komórki zwierzęce mają prosty łańcuch ETC zbudowany tylko z czterech „podstawowych” białek (kompleksy I do IV). Zapewniają one przepływ elektronów od substratów, NADH (kompleks I, CI) i bursztynianu (kompleks II, CII) do produktu, wody, powstałej poprzez redukcję tlenu w kompleksie IV (CIV). W łańcuchu tym łącznikiem między CI i CII a CIV jest kompleks III (CIII, cytochrom  $bc_1$ ). Komórki roślinne posiadają dużo bardziej rozbudowany łańcuch ETC, który poza „podstawowymi” białkami zawierają od kilku do kilkunastu dodatkowych białek. Ten „rozszerzony” łańcuch zawiera w sobie białka alternatywne do kompleksu I oraz alternatywne oksydazy (AOX, białka alternatywne do pary kompleksów CIII-CIV). Białka te zachowują ciągłość pracy ETC nawet w przypadku zaburzenia funkcjonowania podstawowych kompleksów.

W bakteriach istnieje duże zróżnicowanie w organizacji ETC. Przykładowo, bakteria *Helicobacter pylori* (rys. 1) zawiera CI, który używa innego substratu niż wspomniane eukariotyczne CI, NADPH miast NADH. Poza tym zawiera również małe białko, które można uważać za alternatywne do CI, i które również używa NADPH. Zamiast CII zawiera białko FRD, które przeprowadza reakcję odwrotną do CII. Posiada również nietypowy cytochrom  $bc_1$ , który ma wyjątkowe zdolności katalityczne. Jako oksydazę terminalną *H. pylori* używa cytochrom  $cbb_3$ . Co ciekawe, końcowym produktem tego łańcucha może być też bursztynian powstały w reakcji katalizowanej przez FRD.



Rysunek 1. Schematy pokazujące szlaki przekazu elektronów (czerwone strzałki) w łańcuchu transportu elektronów (ETC) bakterii *H. pylori*. Znaki zapytania wskazują miejsca w tym ETC, które potencjalnie mogą być źródłem reaktywnych form tlenu. Czarne strzałki obrazują transport protonów w poprzek błony.

Badanie działanie tego nietypowego, niezbędnego do życia łańcucha ETC jest ciekawym zagadnieniem, zwłaszcza, w kontekście wysokiego wskaźnika infekcji *H. pylori* na całym świecie, która wynosi około 50%. Ta Gram-ujemna bakteria jest główną przyczyną raka żołądka i innych poważnych chorób. Projekt ma duże znaczenie, ponieważ poznanie molekularnych podstaw działania białek ETC *H. pylori* może pomóc w przyszłości w opracowaniu specyficznych inhibitorów upośledzających pozyskiwanie energii przez ten patogen. W tym poszukiwaniu inhibitorów niezbędne jest poznanie struktur białek ETC *H. pylori*, na bazie których można metodami obliczeniowymi poszukiwać specyficznych inhibitorów.

Głównym celem projektu jest uzyskanie po raz pierwszy, metodą cryo-EM, struktury białek ETC *H. pylori*: CI, FRD, cyt  $bc_1$  oraz zbadanie właściwości katalitycznych tych białek. Ważnym celem projektu jest opisanie udziału tych białek w produkcji wolnych rodników, zwłaszcza, że działanie tych białek, na poziomie właściwości katalitycznych i zdolności do produkcji rodników, nie zostały do tej pory opisane.

Badania będą przeprowadzane na oczyszczonych rekombinowanych białkach ETC bakterii *H. pylori* ekspresjonowanych w *Escherichia coli*. Badane będą komercyjnie dostępne analogi koenzymu Q10 (Idebenon i MitoQ) oraz sprawdzony zostanie efekt ich działania na aktywność białek ETC i na produkcję ROS. Badania te przyczynią się do lepszego zrozumienia procesów przekształcania energii w bakteriach, co w przyszłości może pomóc w zaprojektowaniu związków chemicznych rozprzegających/upośledzających działanie tych białek.