

Definiowanie nowego paradygmatu bakteryjnej homeostazy miedzi: różne białka magazynujące miedź w cytoplazmie i periplazmie

Wszystkie organizmy, od bakterii po ludzi, potrzebują niewielkich ilości metali jako mikroelementów. Metale te, takie jak żelazo, cynk czy miedź, pełnią kluczowe funkcje biologiczne. Miedź w szczególności jest ważnym kofaktorem wykorzystywanym przez enzymy do katalizowania reakcji chemicznych, których nie można osiągnąć za pomocą samych cząsteczek organicznych. Z drugiej strony, nadmiar tych metali jest toksyczny. Dlatego organizmy muszą pozyskiwać wystarczającą ilość metali dla swoich potrzeb, jednocześnie minimalizując toksyczność, która byłaby spowodowana nadmiarem. Jest to wykorzystywane przez układ odpornościowy, który aktywnie pozbawia atakujące bakterie niezbędnego żelaza, jednocześnie wykorzystując wysokie stężenia miedzi do wywołania toksyczności u patogenu.

W 2015 roku, wraz ze współpracownikami z Wielkiej Brytanii, opisałem nową rodzinę białek u bakterii, które działają jako białka magazynujące miedź (Csp). Zidentyfikowaliśmy i scharakteryzowaliśmy pierwsze członkinie tej rodziny białek u ważnych bakterii środowiskowych, ale białka Csp są szeroko rozpowszechnione wśród bakterii. Pokazaliśmy, że te białka Csp odgrywały rolę w dostarczaniu miedzi do enzymów wymagających miedzi w tej bakterii, ale nie jest jasne, jaka jest funkcja białek Csp w szerszym ujęciu. W szczególności, żadne badania nie przetestowały funkcji białka Csp u bakterii chorobotwórczej.

W tym projekcie przeprowadzimy szczegółową charakterystykę struktury i funkcji dwóch niezbadanych białek Csp z dwóch patogennych gatunków bakterii, *Neisseria gonorrhoeae* i *Salmonella enterica* sv. Typhimurium. Wykorzystamy biochemię, biofizykę i biologię strukturalną, aby określić, jak każde białko funkcjonuje na poziomie molekularnym i jak te funkcje różnią się między tymi dwoma białkami Csp. Te dwa białka są zlokalizowane w odrębnych przedziałach komórki bakteryjnej (odpowiednio peryplazma i cytozol). Wysuwamy hipotezę, że te dwa białka pełnią odrębne role w tych różnych gatunkach ze względu na ich różne lokalizacje, co przetestujemy w ramach tego projektu. Ponadto zbadamy szerszą rodzinę białek Csp i jej ewolucję. Korzystając z podejść bioinformatycznych i biochemicznych, ocenimy różnorodność białek Csp w całym drzewie życia. Systematycznie przetestujemy funkcję zróżnicowanego zestawu białek Csp z różnych organizmów w całym drzewie, aby określić, jak białka Csp różnią się i jak ewoluują.