

Znaczenie projektu i cele

W czasie infekcji patogeny muszą pobierać z komórek żywiciela szeroki wachlarz niezbędnych składników odżywczych, takich jak jony metali. Szczególne znaczenie mają tutaj metale przejściowe pierwszego rzędu, żelazo, mangan i cynk, które są niezbędne do życia ze względu na ich rolę strukturalną i funkcjonalną ważnych do przeżycia białek. Bakterie chorobotwórcze pozyskują metale przejściowe współzawodnicząc o nie z systemem obronnym gospodarza. Kręgowce w celu zwalczania inwazyjnych mikroorganizmów wytworzyły specjalne mechanizmy ograniczające zdolność patogenów do pozyskiwania niezbędnych składników, co stanowi obronę organizmu znaną jako odporność żywieniowa. Najszerzej poznanym i opisywanym typem odporności żywieniowej jest sekwestracja jonów żelaza. Jednak w ostatnim czasie okazuje się, że gospodarz ogranicza również dostęp do innych niezbędnych metali takich jak mangan. Zapotrzebowanie na mangan przez bakterie chorobotwórcze wymaga dostarczania tego jonu metalu ze środowiska gospodarza, co sprawia, że pozyskiwanie manganu jest potencjalnym celem terapeutycznym na styku gospodarz-patogen. W związku z tym mechanizmy odpowiadające za transport manganu są ważnymi czynnikami determinującymi przeżycie szeregu ludzkich patogenów, powodujących szereg zagrażających życiu infekcji o istotnym znaczeniu klinicznym, takich jak *Borrelia burgdorferi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* *Salmonella typhimurium* oraz *Yersinia pestis*. Leczenie tych organizmów jest coraz trudniejsze ze względu na wzrost oporności na antybiotyki. Zarówno Centrum do spraw zapobiegania i kontroli chorób (CDC), jak i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zidentyfikowały je jako poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego, stwierdzając, że istnieje pilna potrzeba opracowania nowych środków terapeutycznych do leczenia zakażeń opornych na antybiotyki. Jednym ze sposobów rozwiązania tego problemu jest skupienie się na mechanizmach, które patogeny wykorzystują do obalania lub unikania mechanizmów obronnych gospodarza. Ważnym kierunkiem przyszłych prac jest wyjaśnienie, w jaki sposób bakteryjne systemy wychwytu manganu i sekwestrujące mangan białko obronne gospodarza, kalprotektyna, która ogranicza Mn(II) z przestrzeni pozakomórkowej, konkurują o te same jony metali.

Celem projektu jest zrozumienie i pełne scharakteryzowanie bionieorganicznej chemii transporterów manganu w bakteriach i grzybach – wyjaśnienie różnych miejsc wiązania, cech termodynamicznych i szczegółów strukturalnych. Duży wkład w niewystarczająco zbadaną do tej pory ogólną wiedzę na temat pięknej, podstawowej chemii bionieorganicznej Mn(II) przybliży nas do zrozumienia mechanizmu pozyskiwania Mn(II) i jego homeostazy na styku gospodarz-patogen. Umożliwi również ocenę wpływu innych metali przejściowych, takich jak Fe(II) i Zn(II), na pozyskiwanie i homeostazę Mn(II). Aby osiągnąć główny cel, skupimy się na podstawowej chemii bionieorganicznej (i) jonów manganu i modelowych ligandów peptydowych oraz (ii) jonach manganu i fragmentach peptydowych nieustrukturyzowanych regionów białek wiążących mangan – ich trwałości termodynamicznej, budowie i chemii koordynacyjnej. W ostatnim etapie projektu skupimy się na poszukiwaniu skutecznych chelatorów jonów Mn(II) zdolnych do sekwestracji Mn(II) z jego miejsc wiązania, ograniczając w ten sposób jego dostępność dla bakterii chorobotwórczych. Poszukiwanie i zaprojektowanie stabilnego i selektywnego chelatora Mn(II) o potencjalnych zastosowaniach, wykorzystywanego jako nowe strategie terapeutyczne w leczeniu patogenów bakteryjnych, takich jak *S. aureus* - jednego z najczęściej izolowanych patogenów zarówno w praktyce środowiskowej, jak i szpitalnej, odpowiedzialny w przypadku infekcji ran oparzeniowych, może być pierwszym krokiem do rozwinięcia tego tematu w przyszłości. Zanim jednak puścimy wodze fantazji, musimy zacząć od początku – dowiedzieć się trochę więcej o pięknej, podstawowej bionieorganicznej chemii jonów Mn(II).

Metodologia

W celu uzyskania jak najlepszych wyników zostanie zrealizowanych szereg badań (od projektowania, poprzez syntezę, po scharakteryzowanie ich właściwości strukturalnych i termodynamicznych) z wykorzystaniem wachlarza metod eksperymentalnych, takich jak spektrometria mas, miareczkowanie potencjometryczne, miareczkowanie kalorymetryczne oraz spektroskopie NMR, EPR, UV-Vis i CD.

Oczekiwane rezultaty

Wyniki tego projektu będą dużym wkładem do ogólnej wiedzy na temat fascynującej i jeszcze słabo zbadanej chemii bionieorganicznej kompleksów Mn(II), a co ważniejsze, mogą być naprawdę krokiem w kierunku znalezienia nowych, swoistych terapii przeciwdrobnoustrojowych. Wyniki zostaną opublikowane w renomowanych czasopismach oraz zaprezentowane na konferencjach.