

Rola *in vivo* systemu białek opiekuńczych HscA/HscB w biogenezie centrów żelazo-siarkowych (FeS) u *Escherichia coli*

Streszczenie:

Funkcja wielu białek uzależniona jest od obecności kompleksów żelaza i siarki zwanych centrami żelazo-siarkowymi (FeS). Biologiczna użyteczność centrów wynika z ich wyjątkowej zdolności do wiązania i uwalniania elektronów. Białka zawierające centra FeS funkcjonują w kluczowych procesach komórkowych: fosforylacji oksydacyjnej, asymilacji azotu, syntezie metabolitów, biogenezie rybosomów, replikacji i naprawie DNA. Pomimo ich prostej struktury biogeneza centrów FeS jest złożonym i słabo poznanym procesem, w który zaangażowane są wyspecjalizowane białka tworzące wielobiałkowe kompleksy. Oddziaływania białko-białko pomiędzy składnikami tych kompleksów mają kluczowe znaczenie dla ich aktywności. Dotychczas nasze badania koncentrowały się na identyfikacji i charakterystyce biochemicznej tych oddziaływań przy użyciu oczyszczonych białek biorących udział w biogenezie centrów FeS u *Escherichia coli*.

Jednak pomimo tej szczegółowej analizy niewiele wiadomo na temat znaczenia tych oddziaływań dla biogenezy białek zawierających centra FeS *in vivo*. W tym projekcie opracujemy model badawczy, który pozwoli na badanie fizjologicznych konsekwencji zaburzeń poszczególnych oddziaływań pomiędzy białkami biorącymi udział w biogenezie centrów FeS *in vivo*. W tym celu nawiązaliśmy współpracę z dr Beatrice Py (Aix-Marseille Université-CNRS), która jest ekspertem w dziedzinie badań genetycznych procesu biogenezy centrów FeS bakterii. Przygotujemy szczep *E. coli*, pozwalający na ekspresję genów kodujących warianty białek defektywnych w poszczególnych oddziaływaniach białko-białko, co pozwoli badać rolę tych interakcji podczas syntezy białek zawierających centra FeS. Wyznacznikiem tego projektu jest innowacyjne połączenie szczegółowych badań biochemicznych z analizami *in vivo*. Dzięki temu poznamy molekularne mechanizmy leżące u podstaw tego ważnego procesu metabolicznego. Ponadto, ponieważ zaburzenia biogenezy FeS u człowieka, na przykład na skutek mutacji białek w nim uczestniczących, są przyczyną wielu chorób często kończących się śmiercią, otrzymane przez nas wyniki pomogą w zrozumieniu molekularnego podłoża tych schorzeń, a w dłuższej perspektywie przyczynią się do opracowania skutecznej terapii. Z drugiej strony ze względu na fakt, iż centra FeS pełnią kluczową rolę w metabolizmie bakterii oraz, że sekwencja białek biorących udział w biogenezie FeS różni się od ich wariantów eukariotycznych, czyni je potencjalnym celem dla leków przeciwdrobnoustrojowych.