

BADANIA NAD BIAŁKAMI KOMPLEKSU DEGRADOSOMU RNA U *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* JAKO ŚCIEŻKA DO WYNALEZIENIA NOWYCH LEKÓW PRZECIWGRUŻLICZYCH

Yaroslav Lavrychuk^{A,*}, Przemysław Płociński^B, Jakub Skibiński^A, Magdalena Chmiela^B.

^AUniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Szkoła Doktorska BioMedChem i Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, ul Banacha 12/16 90-236, Łódź, Polska.

^BUniwersytet Łódzki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Immunologii i Immunologii Infekcyjnej, ul Banacha 12/16 90-236, Łódź, Polska.

Coraz częstsze nabywanie oporności drobnoustrojów na obecnie stosowane antybiotyki stanowi jeden z najpoważniejszych problemów medycyny obecnych czasów. Prątek gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) jest reprezentatywnym gatunkiem bakterii o narastającej lekooporności wśród drobnoustrojów chorobotwórczych. Gruźlica od tysięcy lat pozostaje jednym z głównych problemów zdrowotnych ludzi, obecnie powodując ponad milion zgonów rocznie na całym świecie. Leczenie gruźlicy jest długie i skomplikowane oraz wymaga stosowania kilku różnych antybiotyków na raz, ze względu na nabywanie lekooporności prątków na leki pierwszego rzutu.

Istnieje potrzeba poszukiwania nowych bądź modyfikacji leków pierwszego rzutu w celu zwalczania tej choroby w przyszłości. Stosowanym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu gruźlicy jest pirazynamid, na który coraz częściej nabywają oporność prątki gruźlicy z grupy Multi Drug Resistance. W bazach naukowych opisano, że celem molekularnym pirazynamidu w komórce *Mycobacterium tuberculosis* może być kompleks degradosom RNA, w którego skład wchodzi min. białko helikaza RhlE oraz białko PNPaza. Kompleks ten bierze udział w procesie trans-translacji – systemu naprawy błędów podczas procesu translacji. Celem badań było poznanie mechanizmu oddziaływania pirazynamidu na białka degradosomu co umożliwiłoby zaburzenie ważnego dla przeżycia prątków gruźlicy mechanizmu trans-translacji. Dodatkowym zadaniem badawczym było wyprodukowanie białek rekombinowanych RhlE oraz PNP w czystej postaci oraz zbadanie występowania ich interakcji między sobą. Kolejnym celem badawczym było poznanie oddziaływania pirazynamidu na białka degradosomu w celu przeprowadzenia badań przesiewowych pochodnych pirazynamidu, posiadających bardziej skuteczną aktywność przeciwpłątkową. Badania przesiewowe biblioteki związków pochodnych pirazynamidu wskazują na zahamowanie aktywności białka PNP-azy, a tym samym pozwalają wykryć działanie związków o charakterze bakteriostatycznym lub bakteriobójczym wobec *M.tuberculosis*. Ponadto, rozpoczęto badania zmierzające do określenia struktury przestrzennej białka PNP w celu poznania epitopów wiążących pochodne pirazynamidu i innych potencjalnych inhibitorów. Przeprowadzono próbę krystalizacji białka PNP w celu zbadania jego struktury za pomocą technik krystalografii.

Sfinansowano przez NCN: projekt numer 2019/34/E/NZ1/000338-SONATA-BIS9, kierownik dr. Przemysław Płociński.