

Już od wielu lat ludzkość zmagają się z odpornymi na działanie antybiotyków bakteriami. W wyniku powszechnego nadużywania farmaceutyków bakterie wykształciły skuteczną lekooporność. Znany jest przypadek niedawno odkrytej superbakterii „New Delhi” czyli *Klebsiella pneumoniae* odpornej na prawie wszystkie znane antybiotyki, nawet te nazywane „antybiotykami ostatniej szansy”. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. WHO - World Health Organization) w swoich raportach szacuje, iż co najmniej 700 tysięcy osób rocznie przegrywa walkę z opornymi na działanie antybiotyków mikroorganizmami. Niestety prognozy WHO nie są optymistyczne. Jeżeli do 2050 roku nie zostaną odkryte nowe leki, miliony osób mogą umrzeć w skali roku. Przyczyn uodparniania się mikroorganizmów jest wiele, m.in. ciągłe mutacje, czyli modyfikacje materiału genetycznego, nabywanie genów odporności od innych organizmów. Czynniki ludzkie również silnie wpływają na uodparnianie się bakterii przez np. częste posiłkowanie się lekami, przyjmowanie zbyt małych dawek lub zbyt krótki czas trwania antybiotykoterapii. Z biegiem czasu bakterie uciekają przed zabójczym działaniem antybiotyków, wykształcając swój własny mechanizm adaptacyjny.

W celu ograniczenia tego zjawiska, jedno z proponowanych podejść zakłada zastosowanie związków antybakteryjnych o szerokim spektrum działania wobec powoli ewoluujących struktur bakteryjnych jakim są błony lipidowe. Wiele szeroko stosowanych antyseptyków należy do grupy specjalnych detergentów (kationowych surfaktantów), które cechują się preferencyjnym oddziaływaniem do tłuszczu, będąc skutecznymi przeciwko bakteriom nawet w niskich stężeniach. Jedne z najbardziej znanych: oktenidyna (OCT) oraz chlorheksydyna (CHX) są szeroko stosowane komercyjnie na rynku.

Ostatnie doniesienia naukowe sugerują, iż selektywne działanie tych związków może być spowodowane różnicą we właściwościach mechanicznych błon komórkowych różnych organizmów. Informacja ta jest o tyle istotna, gdyż wspomniane cechy struktur biologicznych są kluczowe dla funkcjonowania komórek i istotnym czynnikiem wpływającym na kształtowanie się tkanek. Stąd, celem tego projektu jest stworzenie odpowiednich struktur lipidowych błon bakteryjnych tzw. mikrodomen znanych ze swoich doskonałych właściwości mechanicznych i ocena czy źródłem selektywnego działania wspomnianych związków antybakteryjnych są parametry mechaniczne. Obecność mikrodomen w błonach bakteryjnych jest dość dobrze udokumentowana. Sugeruje się, że są odpowiedzialne za utrzymanie integralności, płynności i sztywności błony ułatwiając szereg funkcji regulacyjnych oraz organizacyjnych komórek. Zakłócenie tej organizacji może wpływać na zaburzenie, a w ostateczności utratę czynności niezbędnych do przeżycia komórki.

W ramach projektu zostanie sprawdzona teza czy selektywne działanie antyseptyków jest wywołane różnicami we właściwościach mechanicznych błon. W pierwszej kolejności zostaną stworzone pionierskie, komputerowe modele błon bakteryjnych z wykształconymi mikrodomenami lipidowymi, a następnie zostaną odwzorowane w laboratorium na uproszczonych modelach eksperymentalnych w formie sferycznych błon – liposomów. Komputerowe modele będą poddane symulacjom dynamiki molekularnej, co pozwoli na obserwację tworzenia się domen na poziomie molekularnym. Następnie modele komputerowe i eksperymentalne membran z wykształconymi mikrodomenami zostaną poddane działaniu wybranych związków antybakteryjnych w różnym stężeniu, co finalnie pozwoli sprawdzić stawianą tezę o ich selektywnym charakterze działania. W niniejszym projekcie połączenie metod numerycznych i eksperymentalnych pozwoli w złożony i precyzyjny sposób opisać proces formowania domen u bakterii oraz destrukcyjne działanie substancji bakteriobójczych.

Projekt wpisuje się również w główne cele unijnego planu *Jedno zdrowie* przeciwko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, którego głównym założeniem jest pobudzenie badań oraz zapewnienie nowatorskich rozwiązań i narzędzi służących zapobieganiu i kontroli rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Poznanie molekularnych podstaw destrukcji mikrodomen lipidowych umożliwi otwarcie nowej ścieżki do opracowania jeszcze skuteczniejszych niż do tej pory substancji antybakteryjnych do walki z antybiotykkoopornymi szczepami bakterii.

