

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU**

Amfoterycyna B (AmB) należy do grupy antybiotyków mających szerokie zastosowanie w leczeniu grzybic systemowych. Mechanizm działania tego antybiotyku opiera się na swoistym wiązaniu AmB do ergosterolu, podstawowego budulca błony komórkowej grzybów. AmB może wiązać się również z cholesterolem budującym błony komórkowe ssaków, w tym człowieka, co wywołuje działania niepożądane i jest toksyczne dla komórek, uniemożliwiając często skuteczną terapię pacjentów dotkniętych ciężkimi i głębokimi zakażeniami grzybicznymi.

Przestrzenna organizacja lipidów i steroli budujących dwuwarstwę błony komórkowej wydaje się istotna dla wiązania AmB. Jednakże to, w jaki sposób komórki kontrolują w czasie i przestrzeni organizację elementów błony komórkowej i jak AmB oddziałuje z cholesterolem nadal pozostaje niewyjaśnione. Wiadomym jest jednak, że w komórkach ludzkich niektóre białka z rodziny ABC (białka posiadające kasetę wiążącą ATP), w tym ABCA1, odgrywają zasadniczą rolę w kontroli organizacji lipidów i steroli budujących błony komórkowe.

Głównym celem naukowym proponowanego projektu jest wyjaśnienie w jaki sposób aktywność białka ABCA1 wpływa na reorganizację lipidów i cholesterolu błony komórkowej oraz wiązanie się i toksyczność amfoterycyny B w ludzkich liniach komórkowych.

Do realizacji niniejszego projektu badawczego wykorzystane zostaną interdyscyplinarne techniki łączące biologię komórkową i molekularną oraz biochemię z nowatorskimi technikami biofizycznymi. Nasze wstępne badania pokazały, że w komórkach ludzkich, w których błonie komórkowej znajduje się aktywne białko ABCA1 nie obserwujemy silnego toksycznego efektu amfoterycyny B jak ma to miejsce w komórkach z nieaktywnym ABCA1. Chcemy więc potwierdzić nasze wstępne wyniki i rozszerzyć badania na inne typy linii komórek ludzkich, w których błonie komórkowej będzie znajdowało się aktywne białko ABCA1. Zbadamy wzrost, żywotność i morfologię tych komórek po potraktowaniu ich różnymi stężeniami AmB. Następnie, przy pomocy zaawansowanych technik mikroskopowych i spektroskopowych postaramy się wykazać w jaki sposób w obrębie błony komórkowej jest zlokalizowana AmB i czy tworzy jakieś specyficzne struktury. Chcemy również sprawdzić jak na błonową lokalizację AmB wpływa aktywne białko ABCA1 i czy ma to jakieś znaczenie dla przyłączania się AmB do błony.

Nadal brak jest danych eksperymentalnych wykazujących na zależność między organizacją przestrzenną błony komórkowej, aktywnością transporterów ABC oraz wiązaniem i toksycznością AmB w żywych komórkach. Projekt ten ma na celu wykazanie, czy transportery ABC zaangażowane w transport lipidów i steroli mogą również wpływać na wiązanie się i toksyczność komórkową AmB. Wiedza ta, jest niezmiernie ważna dla zrozumienia organizacji błon komórkowych. Może również w sposób pośredni pomóc w syntezie nowych pochodnych AmB oraz wdrożeniu mniej toksycznych i uciążliwych terapii grzybic systemowych. To z kolei przyczynia się do zmniejszenia cierpienia pacjentów objętych tymi schorzeniami, których liczba rośnie w odpowiedzi na immunosupresję oraz w wyniku masowego stosowania antybiotyków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania. Ponadto, nasze wyniki powinny pozwolić na głębsze poznanie mechanizmów, leżących u podstaw istotnych procesów komórkowych takich jak np. sygnalizacja międzykomórkowa, w której błona komórkowa i receptory błonowe pełnią kluczową rolę.