

W ostatnich latach coraz szybciej rośnie liczba trudnych w leczeniu zakażeń, wywołanych przez odporne na antybiotyki szczepy bakterii. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przyznała, że wiek XXI może stać się erą postantybiotykową, w której nawet łagodne infekcje staną się przyczyną śmierci. Zwiększa się również świadomość konsumentów, którzy oczekują naturalnych i bezpiecznych konserwantów w produktach spożywczych i kosmetycznych. Oba te zjawiska tworzą zapotrzebowanie na nowe substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Jedną z obiecujących grup substancji, której działanie polega na zabijaniu bakterii lub hamowaniu ich wzrostu, stanowią bakteriocyny - peptydy lub białka produkowane przez bakterie. Mimo, że pierwsza z nich została zidentyfikowana już w 1925 roku, ich potencjał nie został jeszcze w pełni wykorzystany. Jedynie kryjąca się pod symbolem E234 nizinina, jest szeroko stosowana jako naturalny konserwant w produkcji serów. Co ciekawe, wyniki badań na gryzoniach wykazały skuteczność nizininy w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Niewykorzystanie możliwości aplikacyjnych bakteriocyn może wynikać, m.in. z braku wiedzy na temat molekularnych mechanizmów ich działania. Największe wyzwanie stanowi dokładne zrozumienie w jaki sposób konkretne bakteriocyny rozróżniają komórki bakterii wrażliwych od opornych, jak łączą się z nimi oraz jaki efekt wywołują. Dotychczasowe badania dowodzą, że bakteriocyny przeważnie wykorzystują błonowe transportery przenoszące przez błonę komórkową do wnętrza komórki substancje odżywcze m.in. cukry. Takie transportery pełnią w komórkach bakterii funkcję receptora dla bakteriocyn, które łącząc się z nimi tworzą pory w błonie komórkowej, przez które dochodzi do wycieku substancji wewnątrzkomórkowych, a w konsekwencji do śmierci bakterii. Ogromne zróżnicowanie tej grupy substancji sprawia, że obecnie uważa się, że bakteriocyny o różnej budowie, cechach fizyko-chemicznych lub spektrum aktywności łączą się z odmiennymi receptorami w błonach komórkowych bakterii. Mimo, że znanych jest kilkaset bakteriocyn, do tej pory zidentyfikowano jedynie sześć receptorów, co obrazuje jak mało jest jeszcze wiadomo i jak wielu badań wymaga szczegółowe zrozumienie działania tej grupy związków.

Nasza grupa badawcza zajmuje się tematyką bakteriocyn, także, we współpracy z wiodącymi ośrodkami europejskimi. Wyniki przeprowadzonych przez nas badań poddają w wątpliwość obecnie przyjętą hipotezę o różnorodności odrębnych receptorów specyficznych dla różnych bakteriocyn sugerując, że występujący w błonie komórkowej bakterii transporter cukru - mannozy, stanowi ważny receptor dla wielu bakteriocyn o różnej budowie, cechach fizyko-chemicznych i spektrum aktywności. W tym projekcie badawczym chcielibyśmy pokazać nadrzędną rolę transportera mannozy w wiązaniu wielu odmiennych bakteriocyn, a tym samym zmniejszyć dysproporcję między liczbą zidentyfikowanych bakteriocyn i ich receptorów. W związku z tym, pierwszym celem tego projektu badawczego jest identyfikacja kilkunastu bakteriocyn, które wykorzystują transporter mannozy jako receptor. Ponadto określimy ich aktywność wobec kilkudziesięciu szczepów bakterii wskaźnikowych, w tym szczepów patogennych z rodzajów *Enterococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Salmonella*.

Poza identyfikacją receptorów, dotychczas opublikowane badania nie opisują mechanizmów za pomocą, których bakteriocyny rozpoznają i łączą się z receptorem. Przeprowadzone przez nas badania sugerują, że o tym, czy bakteriocyna połączy się z transporterem mannozy i utworzy pory decyduje obecność konkretnych regionów i aminokwasów w jego strukturze. Dlatego drugim celem tego projektu badawczego jest identyfikacja regionów i aminokwasów, zarówno transportera mannozy jak i bakteriocyn, które odpowiadają za ich interakcję. W tym celu wykorzystamy zjawisko mutagenezy, czyli powstawania zmian w DNA. Postaramy się otrzymać mutanty, posiadające zmiany w tych regionach transportera mannozy, które odpowiadają za interakcję z bakteriocyną, a także bakteriocyny, w których zmienione są aminokwasy odpowiadające za interakcję z transporterem mannozy. Tym samym postaramy się zrozumieć dlaczego jeden transporter stanowi receptor dla tak wielu odmiennych bakteriocyn. Mamy nadzieję, że przeprowadzone przez nas badania poszerzą wiedzę na temat molekularnych mechanizmów działania bakteriocyn i szeroko otworzą możliwości ich dalszych badań.