

Bakterie potrafią rozwinąć oporność na praktycznie wszystkie znane antybiotyki, czasami w ciągu kilku godzin. Ten naoczny przykład darwinowskiej ewolucji jest spowodowany mutacjami – spontanicznymi zmianami informacji genetycznej przenoszonej przez bakterię w jej DNA. Mutacje są spowodowane błędami podczas replikacji DNA; pomimo bardzo wydajnych mechanizmów korekcyjnych, około jeden na pięć miliardów nowo zsyntetyzowanych nukleotydów (cegiełek budulcowych DNA) jest wprowadzanych nieprawidłowo, co prowadzi do mutacji. Kiedy komórka odczytuje DNA, aby zsyntetyzować białko, mutacja powoduje, że białko, o którym informacje zostały zapisane w tym konkretnym regionie DNA, ma nieznacznie zmienioną strukturę. Większość z takich wariantów nie będzie działać poprawnie, a nawet może zabić komórkę. Jednakże, bardzo rzadko mutacja doprowadza do powstania ulepszanego białka lub białka odpornego na działanie antybiotyku, którego celem jest to konkretne białko. Dzieje się tak około raz na miliard podziałów komórkowych, ale ponieważ populacje bakterii mogą być bardzo duże (miliard komórek mieści się w jednym milimetrze sześciennym), takie mutacje pojawiają się prawie cały czas zarówno w eksperymentach laboratoryjnych, jak i podczas infekcji bakteryjnych. Ma to ważne implikacje dla leczenia infekcji, ponieważ jeśli mutanty odporne rozwiną się na krótko przed leczeniem lub w jego trakcie, infekcji może nie udać się pokonać.

Ten uproszczony pogląd na powstawanie oporności nie bierze pod uwagę, że wystąpienie mutacji nadającej oporność nie oznacza automatycznie, że komórka niosąca tę mutację natychmiast staje się oporna. W rzeczywistości, nowy, zmutowany wariant białka musi zaakumulować się na wystarczającym poziomie, aby komórka stała się oporna na antybiotyki, którego celem jest to białko. Szczegóły tego przejścia od mutacji do „fenotypu” – komórki, która staje się oporna – nie są w pełni zrozumiane. Wyjaśnienie, w jaki sposób bakterie uodparniają się na antybiotyki, może doprowadzić do opracowania nowatorskich, „odpornych na ewolucję” terapii infekcji bakteryjnych.

Celem tego projektu jest zbadanie dynamiki populacji mutantów bakterii *E. coli* opornych na antybiotyki, zaraz po ich pojawieniu się w wyniku spontanicznych mutacji. *E. coli* jest ważnym patogenem oportunistycznym wywołującym infekcje dróg moczowych i żołądkowo-jelitowych. W ramach projektu opracujemy nową platformę eksperymentalną do obrazowania mikroskopowego bardzo dużych populacji bakterii. Przeskanujemy miliard komórek bakteryjnych, aby znaleźć kilka spontanicznych mutantów i zaobserwować, jak rosną i reagują na różne antybiotyki. W tym celu użyjemy zmotoryzowanych, sterowanych komputerowo mikroskopów, szybkich komputerów, i algorytmów uczenia maszynowego, aby przeanalizować miliony obrazów wygenerowanych w jednym eksperymencie.

Uzyskane w ten sposób dane eksperymentalne pomogą nam określić, ile czasu upływa od pojawienia się mutacji do oporności na antybiotyki, w jaki sposób różne mutacje konkurują ze sobą w populacji bakterii i czy pochodzą one ze wszystkich komórek, czy tylko z niewielkiego podzbioru specjalnych „mutatorów”. Oprócz odpowiedzi na te fundamentalne pytania biologiczne, które jak dotąd okazały się trudne do zbadania, projekt może zasugerować nowe sposoby radzenia sobie z infekcjami bakteryjnymi, które rozwiną oporność na antybiotyki. Platforma do skanowania bakterii może również znaleźć zastosowanie poza naszym projektem.