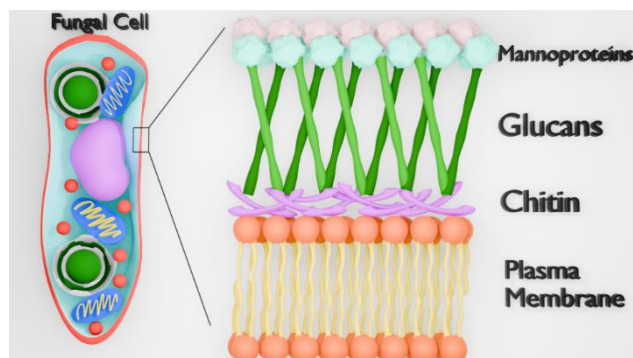


Grzyby są jednym z ciekawszych królestw organizmów obecnych na ziemi. Jesienią wielu z nas wybiera się do lasu, by zbierać piękne okazy grzybów, a następnie suszyć je, marynować czy lub spożywać na świeżo. Jednak grzyby mają też swoją mroczną stronę i bynajmniej nie chodzi tu o muchomory. Grzyby to także różnego rodzaju pleśnie oraz infekcje grzybicze (potocznie nazywane grzybicami), które już nie budzą takiego zachwyty, jak grzyby leśne. Problem ich obecności jest poważny. W 2022 roku Światowa Organizacja Zdrowia opublikowała pierwszą w historii listę priorytetowych patogenów grzybowych, identyfikując 19 grzybów stanowiących największe zagrożenie dla zdrowia publicznego. Do tej pory jednym z najlepszych zabezpieczeń ludzi przed grzybami była różnica optymalnych temperatur, gdyż grzyby nie potrafiły funkcjonować w natywnej dla nas temperaturze 36.6 stopni Celsjusza. Jednak, w skutek rosnących globalnych temperatur i niesamowitej zdolności grzybów do adaptacji, bariera ta powoli przestaje istnieć. Na przykład: niedawne badanie w chińskich szpitalach zidentyfikowało wcześniej niezgłoszony grzyb u dwóch pacjentów. Patogen był już odporny na dwa najpowszechniejsze leki przeciwgrzybicze, zaś po ekspozycji na działanie wyższych temperatur szybko rozwinął oporność, co sprawiło, że był praktycznie nieuleczalny przy użyciu obecnych metod. Kryptokokoza (odgrzybicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu) jest obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów w Afryce Subsaharyjskiej. Te oraz inne doniesienia podkreślają pilną potrzebę zintensyfikowania badań nad mikroorganizmami grzybowymi i opracowania nowych środków przeciwgrzybiczych.

Istnieje wiele strategii projektowania leków, natomiast jednym z najważniejszych ich aspektów jest wyznaczenie celu molekularnego, czyli miejsca „ataku” substancji. Jednym z najbardziej obiecujących celów jest błona komórkowa. W ostatnich latach ogromne, komercyjne sukcesy świętuje oktenidyna (substancja antybakteryjna), która celuje w błonę komórkową, co pokazuje skuteczność takiego podejścia. By móc zacząć je stosować, potrzebny jest jednak dobry model błony grzybowej. Niestety, większość badań nad grzybami skupia się na pleśze grzybowej (grzybni), która doskonale nadaje się do eksperymentów fizjologicznych i biochemicznych, ale nie może być zastosowana do projektowania strategii działania leku. Celem tego projektu jest, w pierwszej kolejności, stworzenie modelu błony komórkowej, która mogłaby być wykorzystywana do projektowania nowoczesnych leków przeciwgrzybiczych. Każdy gatunek grzyba ma nieco inną budowę błony komórkowej, można natomiast wyznaczyć ich mianownik wspólny, którym są różnorodne fosfolipidy, trójglicerydy i ergosterol (odpowiednik ssaczego cholesterolu). Sprawia to, że musimy stworzyć model składający się przynajmniej z dziesięciu różnych typów molekuł, aby mógł on dobrze odzwierciedlać zachowanie samej błony komórkowej. Dla porównania, w bakteriiach mamy znacznie mniejszą różnorodność lipidów, na przykład modele błony pałeczek *E.coli* charakteryzują się tylko trzema różnymi typami molekuł.



Innym bardzo istotnym aspektem budowania modeli błony jest uwzględnienie asymetrii. Jest ona kluczowym warunkiem funkcjonowania komórki – każda błona biologiczna jest asymetryczna – a jej utrata stanowi wczesną oznakę śmierci komórki. Asymetria jest zjawiskiem szczególnie istotnym w przypadku komórek grzybów, które są często nieruchome i muszą osiągnąć spolaryzowany wzrost, aby pozyskać składniki odżywcze, komunikować się z innymi komórkami i rozmnażać. Dopiero w ostatnich latach nastąpił rozwój technologiczny umożliwiający otrzymywanie stabilnych asymetrycznych struktur błonowych, między innymi z wykorzystaniem układów mikroprzepływowych. Asymetryczne błony wykazują zupełnie inną dynamikę i charakteryzują się zupełnie innymi parametrami niż ich symetryczne odpowiedniki, co pokazuje konieczność badania tego typu modeli.

W ramach tego projektu powstaną trzy modele błon grzybowych, które następnie zostaną poddane działaniu wybranych substancji antygrzybiczych w celu zbadania ich mechanizmów działania. Wspomniane substancje to, między innymi, powszechnie używane amfoterycyna B i Ciclopirox, podejrzewane o oddziaływanie z ergosterolem i zmianę organizacji samej błony grzybowej, jak też eksperymentalny peptyd RI18, u którego dopatruje się zdolności do mechanicznego niszczenia błony. Efektem tego projektu będzie otrzymanie zestawu parametrów błony wymaganych do jej prawidłowego funkcjonowania. Dodatkowo zostanie oceniony wpływ wybranych środków przeciwgrzybiczych na jej funkcjonowanie. To podejście nie tylko ujawni sposób działania tych środków na modele błon grzybowych, ale też pozwoli na wytyczenie obiecujących strategii opracowania nowych środków przeciwgrzybiczych, które będą bezpośrednio celować w błony grzybowe.