

Oporność mikroorganizmów na antybiotyki stała się problemem globalnym, dlatego medycyna czeka na nowe leki przeciwdrobnoustrojowe, które byłyby skuteczne przeciwko wielu opornym na antybiotyki patogennym bakteriom. Stało się to głównym problemem mikrobiologii medycznej i zdrowia publicznego. Jednak opracowanie nowych antybiotyków to średni koszt od 2 do 3 miliardów dolarów, a czas opracowywania nowych antybiotyków wraz z badaniami klinicznymi przekracza 10 lat. Są to zbyt wysokie koszty nawet dla dużych firm farmaceutycznych stąd wiele z nich zaprzestało opracowywania nowych antybiotyków. Ostatnio opracowany antybiotyk teiksobaktynę odkryto prawie 30 lat temu – od 1987 roku nie znaleziono żadnej nowej klasy. Poprzedni najnowszy antybiotyk, linezolid, został wdrożony do praktyki klinicznej i zatwierdzony przez FDA prawie 20 lat temu.

Drożdże, grzyby jednokomórkowe, nie produkują antybiotyków, jednak mają wiele zalet sprawiających, że mogą być wykorzystane w biotechnologii, takich jak proste wymagania żywieniowe, szybki wzrost, odporność na fagi i często status GRAS. Antybiotyk rozeoflawina jest naturalnym analogiem ryboflawiny (witamina B2) i jest wytwarzany przez promieniowce *Streptomyces davaonensis* i *Streptomyces cinnabarinus*. Rozeoflawina skutecznie hamuje wzrost bakterii Gram-dodatnich, takich jak *Staphylococcus aureus* i *Listeria monocytogenes*, a jej chemiczne pochodne wykazują działanie przeciwnowotworowe. Biosyntetyczny prekursor rozeoflawiny, aminoryboflawina, również wykazuje działanie przeciwbakteryjne, będąc nietoksyczną dla komórek ssaczych. Wspomniani producenci bakterii gromadzą niewielkie ilości rozeoflawiny, podczas gdy aminoryboflawina nie jest zupełnie gromadzona. Wiadomo, że rozeoflawina jest syntetyzowana z koenzymu ryboflawiny, mononukleotydu flawinowego (FMN).

Konstruowanie rekombinowanych szczepów drożdży wytwarzających rozeoflawinę i aminoryboflawinę może otworzyć całkiem nowe perspektywy produkcji antybiotyków bakteryjnych w dobrze dostosowanych technologicznie komórkach drożdży.

Głównym celem niniejszego projektu jest skonstruowanie producentów bakteryjnych antybiotyków rozeoflawiny i aminoryboflawiny u flawinogennych drożdży *Candida famata* oraz *Komagataella phaffii* w celu określenia właściwości drożdży produkujących heterologiczne enzymy i antybiotyki: kinetyki wzrostu i syntezy antybiotyków, mechanizmów ekskrecji antybiotyku z komórek produkujących i mechanizmu toksyczności dla drożdżowych producentów, docelowych bakterii i komórek ssaczych.

Dzięki temu po raz pierwszy zostaną skonstruowani drożdżowi producenci bakteryjnych antybiotyków.