

Ludźność od tysięcy lat przeszukuje środowisko naturalne celem odkrycia i pozyskiwania wartościowych substancji do rozmaitych zastosowań w swoim otoczeniu. Takie poszukiwania doprowadziły do odkrycia i opracowania sposobu wytwarzania wielu leków, prozdrowotnych suplementów diety, barwników, substancji smakowych i zapachowych. Wiele ze znanych dziś produktów, wytwarzanych metodami syntezy chemicznej, było inspirowanych substancjami pierwotnie wyizolowanymi ze środowiska naturalnego.

Wraz ze wzrostem populacji ludzkiej i chęcią podwyższania standardu życia, eksploatacja środowiska naturalnego przybrała niekorzystny wymiar. Pozyskiwanie związków chemicznych na drodze ekstrakcji z materiałów naturalnych, czy też zanieczyszczenie środowiska przez stosowane w procesach syntezy chemicznej komponenty, przyczyniają się do dewastacji środowiska naturalnego. Jedną z możliwości ograniczenia niekorzystnego wpływu działalności człowieka na środowisko naturalne jest przekształcanie tychże metod w procesy biotechnologiczne bazujące na mikroorganizmach.

Jak się okazuje, metabolizm mikroorganizmów jest na tyle zasobny, zróżnicowany, ale i plastyczny, że możliwe jest opracowanie procesów biosyntezy związków pierwotnie odkrytych jako swoiste dla roślin, czy zwierząt w komórkach mikroorganizmów. W ten sposób, bez konieczności eksploatacji środowiska naturalnego, w procesach prowadzonych w 'łagodnych warunkach' możliwe jest pozyskiwanie całej palety związków chemicznych pożądaných w różnych obszarach działalności człowieka.

Jednym z takich wysokowartościowych związków chemicznych jest (-)-Ambroksyd. Jest to główny składnik zapachowy ambry – substancji stanowiącej wydzielinę z przewodu pokarmowego kaszalota. Zapach ambry opisuje się jako przytłumiony, ciepły, przypominający kadzidło lub aromat ziemi czy drzewa sandałowego, z nutami mchu, morskich wodorostów, akcentami tytoniowymi, drzewnymi i ziemistymi. Zastosowania (-)-Ambroksydu nie ograniczają się jednak wyłącznie do kreowania zapachu luksusowych perfum. Co więcej, (-)-Ambroksyd należy do grupy niezwykle cennych związków chemicznych o nazwie terpenoidy, do których należą m.in. karotenoidy, chlorofile, steroidy itd., znane związki stosowane w medycynie, ale też odpowiedzialne za smak i zapach wielu roślinnych produktów spożywczych. Związki te powstają jako produkty rozgałęzień tego samego szlaku metabolicznego.

W niniejszym projekcie proponujemy skonstruowanie szczepów bezpiecznych drożdży zdolnych do wydajnej produkcji związków terpenoidowych, na przykładzie (-)-Ambroksydu. Planujemy zastosować dwa gatunki drożdży – *Saccharomyces cerevisiae* (powszechnie znany i szeroko stosowany gatunek drożdży piekarskich), dla którego część docelowego szlaku metabolicznego została opracowana przez zespół chiński (do określonego intermediatu), oraz *Yarrowia lipolytica* – gatunek drożdży, którego jedną z istotnych właściwości jest zdolność do wydajnego wzrostu z substratów tłuszczowych. W niniejszym projekcie planujemy zastosować komplementarne podejście i wykorzystać już zdobytą wiedzę i doświadczenie w ustaleniu szlaku syntezy intermediatu, oraz przetransferować zdolność do wydajnego wzrostu z lipidów z *Y. lipolytica* do *S. cerevisiae*. Tak, aby możliwe było wytwarzanie cennego związku z tanich substratów odpadowych (docelowo - z odpadowego tłuszczu).

W trakcie konstrukcji szczepów planujemy dokonać nowych odkryć i zdobyć nową wiedzę, m.in. enzymy, które efektywnie katalizują przekształcenie intermediatu do (-)-Ambroksydu nie są obecnie znane – planujemy je zidentyfikować w innych mikroorganizmach i przenieść do naszych drożdży docelowych, aby 'złożyć' w nich cały szlak metaboliczny. Planujemy też sprawdzić, czy zamykanie szlaku syntezy w określonych kompartmentach komórki (organellach) przyniesie korzyść dla wydajności produkcji (-)-Ambroksydu z tłuszczu. Przewidujemy, że samo wprowadzenie szlaku metabolicznego syntezy (-)-Ambroksydu z tłuszczu może nie być wystarczające i będzie trzeba podjąć działania, aby ten nowy szlak lepiej 'dopasować' do struktur metabolizmu drożdży. Będzie się to wiązało ze szczegółowym badaniem metabolizmu drożdży z 'nowym' szlakiem. Chcemy także opracować skład medium hodowlanego, które pozwoli na zwiększoną syntezę wytwarzania różnych terpenoidów, w tym (-)-Ambroksydu, na przykładzie beta-karotenu.

Projekt ten ma na celu skonstruowanie szczepów bezpiecznych drożdży zdolnych do wytwarzania (-)-Ambroksydu z odpadowych tłuszczów. Grupy badawcze z Polski i Chin planują przygotowanie wspólnych publikacji i wystąpień na konferencjach, oraz zgłoszenie wynalazków. Przewidujemy, że ten projekt przyczyni się do wzmocnienia współpracy naukowej pomiędzy zespołami i krajami, oraz będzie stanowił fundament do podejmowania dalszych działań.