

OPUS-26

dr hab. Izabela Sabała
kierownik Pracowni Inżynierii Białek

Aktywacja autolizyny LytM z gronkowca złocistego jako potencjalna strategia rozwoju leków antybakteryjnych

Staphylococcus aureus, a w szczególności jego metycylinooporny szczep (MRSA) jest uznawany przez WHO za istotne zagrożenie zdrowia ludzi. Konieczne jest więc poszukiwanie nowych antybiotyków, co wymaga głębokiego zrozumienia biologii *S. aureus*. Bakterie korzystają z enzymów hydrolitycznych, zwanych hydrolazami peptydoglikanowymi (PGH), do modyfikacji swoich ścian komórkowych podczas wzrostu i podziałów. Jeśli nauczymy się kontrolować te enzymy na poziomie białka, możemy przekierować ich aktywność przeciwko bakteriom. Możliwość aktywacji PGH może stać się przełomową strategią w rozwoju nowej generacji antybiotyków.

LytM, hydrolaza peptydoglikanowa z gronkowca złocistego, jest produkowana w postaci nieaktywnej. Wiemy jak aktywować ją *in vitro* i potwierdziliśmy w takich warunkach jej wysoką skuteczność w eliminowaniu gronkowców. Kolejnym wyzwaniem jest wykorzystanie tej aktywności i przekształcenie jej w praktyczną strategię przeciwbakteryjną. Kluczem do tego jest poznanie mechanizmu aktywacji LytM *in vivo*. Naszym celem jest zrozumienie skomplikowanych mechanizmów aktywacji LytM – kiedy i jak przechodzi z stanu nieaktywnego w stan aktywny. Chcemy zidentyfikować czynniki aktywujące LytM oraz poznać sam mechanizm aktywacji. Korzystając z zaawansowanych technik, chcemy dokładnie poznać wszystkie szczegóły struktury przestrzennej LytM i odkryć jej oddziaływania ze ścianami komórkowymi bakterii. Planujemy zbadać różne scenariusze aktywacji LytM. Czy to prosta aktywacja proteolityczna, czy też subtelna zmiana strukturalna indukowana interakcjami molekularnymi? Aby znaleźć odpowiedź na to pytanie planujemy wykorzystać różnorodne, zaawansowane techniki eksperymentalne i połączyć je z symulacjami komputerowymi.