

Slajd 1

W tej prezentacji pokażę jak białko pochodzenia bakteriofagowego, określane jako endolizyna, jest używane w terapii przeciwbakteryjnej, także bakterii opornych na wiele antybiotyków. Po pierwsze, uwypuklę dlaczego potrzeba nowych terapii przeciwbakteryjnych. Potem wytłumaczę, jak można zmodyfikować endolizynę, żeby można było ją wykorzystać w terapii

Slajd 2

W niedawnym raporcie Bank Światowy podjął próbę oszacowania jaki efekt będzie miał rozwój antybiotykooporności dla świata. Jeśli żadne działania nie zostaną podjęte, całkowity koszt do 2050 roku wyniesie 100 bilionów dolarów. Z tego powodu potrzeba nowych i innowacyjnych pomysłów aby tworzyć nowe antybiotyki, projektować enzybiotyki lub antybiotyki oparte na enzymach, które mogą rozwiązać ten problem.

Slajd 3

Jak widać w sekcji 1.1 wirus bakteryjny, zwany też bakteriofagiem, poluje na bakterie w celu stworzenia nowych cząstek bakteriofagów. Po odnalezieniu gospodarza, wstrzykuje kod genetyczny, po czym przekształca bakterię w maszynę do produkcji cząstek bakteriofagowych. Na ostatnim etapie wewnątrz bakterii znajduje się wiele cząstek bakteriofagowych, ale nie mogą opuścić bakterii z powodu wciąż istniejącej ściany bakteryjnej. Na tym etapie są używane wyspecjalizowane białka pochodzące z bakteriofagów, nazwane holinami i endolizynami. Endolizyny trawią peptydoglikan zawarty w ścianie komórkowej bakterii, a rezultatem tego jest liza bakterii i uwolnienie cząstek bakteriofagowych do środowiska.

Slajd 4

Na końcowym etapie nowe bakteriofagi są już wyprodukowane, ale nie mogą opuścić bakterii. Endolizyny są także wyprodukowane, ale nie mogą osiągnąć peptydoglikanu, ponieważ błona komórkowa blokuje dostęp do niego. Dopiero inne białka pochodzące z bakteriofaga, zwane holinami, tworzą dziury w błonie komórkowej, przez które endolizyny mogą przejść. Generalnie endolizyny składają się z 2 części. Jedna wiąże się ze ścianą komórkową (CBD – cell-wall binding domain), która rozpoznaje odpowiednie miejsce w ścianie bakteryjnej i jest reprezentowana przez dłoń. Jeśli ta domena nie znajdzie specyficznego miejsca docelowego, dłoń będzie otwarta, jeśli znajdzie, to dłoń będzie zamknięta. Druga domena jest nazwana domeną enzymatyczną (EAD – enzymatically active domain), która trawi i degraduje peptydoglikan. Jest ona reprezentowana przez kształt 'pac-man'. Na ostatnim slajdzie mogą Państwo zobaczyć inne enzymatyczne aktywności endolizyn.

Slajd 5

Jak pokazano wcześniej, bakterie wykazują coraz większą oporność na antybiotyki. Z tego powodu, ludzie poszukują nowych typów terapii antibakteryjnych a endolizyny są bardzo obiecujące. Na początku stulecia odkryto, że zewnątrznie podane endolizyny potrafią lizować Gram-dodatnie bakterie z taką łatwością, jakby działały od środka. Generalna zasada działania pozostaje taka sama - jeśli warstwa peptydoglikanu pozostaje zdegradowana odpowiednio mocno, bakteria ulegnie lizie. Kilka różnych mechanizmów zostało

zaobserwowanych w naturze: kilka domen enzymatycznych lub wiążących ścianę komórkową może być obecnych, mogą także być inaczej ustawione wobec siebie.

Slajd 6

Niestety, kiedy są dodane zewnątrzkomórkowo, naturalne endolizyny mają limitowaną aktywność przeciwko Gram-ujemnym bakteriom. Powodem jest obecność membrany na powierzchni bakterii, która tworzy nieprzepuszczalną błonę. Ostatnio ta przeszkoda została usunięta poprzez modyfikowanie endolizyn z użyciem inżynierii białkowej - połączono zdolność niektórych białek do przenikania błony zewnętrznej i enzymatyczną aktywność endolizyn. Ten typ endolizyn został nazwany Artylizynami (ang. Artilisin). Na filmie można zauważyć jak Artylizyny niszczą antybiotykooporne bakterie *Pseudomonas sp.* Białko przechodzące przez zewnętrzną błonę niszczy siły ją stabilizujące, tworzy przejście i powoduje, że część endolizynowa, składająca się z części enzymatycznej i wiążącej ścianę komórkową, jest przeciągnięta na drugą stronę błony. Po dotarciu do cienkiej ściany komórkowej zostaje ona zdegradowana, co w konsekwencji lizuje i zabija bakterię.

Slajd 7

Endolizyny udowodniły, że mają dodatkowe korzyści. Najważniejszą z nich jest to, że bakterie nie mogą stać się na nie odporne. Działają one bardzo szybko, w przeciągu sekund i zabijają tylko bakterie szkodliwe, zostawiając te przynoszące korzyść. Ponieważ endolizyny składają z kilku modułów/domen, umożliwia to wymianę poszczególnych z nich i tworzenie endolizyn z innym spektrum działania, zwiększoną termostabilnością lub dłuższym okresem przydatności do użycia.