

## Analýza genů biosyntetického shluku linkomycinu využitelných pro přípravu hybridních látek

Linkosamidová antibiotika, např. linkomycin a celesticetin, mají ve srovnání s ostatními typy antibiotik poměrně jednoduchou molekulární strukturu. Nicméně tyto molekuly obsahují místa tzv. „horké body“, jejichž modifikace vede ke vzniku účinnějších látek. Slibnou cestou pro vznik derivátů linkosamidových antibiotik se jeví být kombinatorní biosyntéza. Pro navržení a přípravu nových genových kombinací je nutná dokonalá znalost přirozené biosyntetické dráhy.

V rámci předkládané dizertační práce byly analyzovány geny *lmbIH*, *K*, *N*, *Q*, *T*, *U* a *V* z genového shluku pro biosyntézu linkomycinu, které měly předpokládanou nebo neznámou funkci. Mutační analýza genu *lmbN* prokázala jeho bifunkční povahu, 5' koncová část genu kóduje potenciální podjednotku NDL-synthetasy s funkcí přenašeče aktivované aminokyseliny, zatímco zbytek genu kóduje enzym pro syntézu cukerného prekurzoru linkomycinu. Gen *lmbT* byl na základě analýzy rovněž přiřazen k biosyntéze cukerného prekurzoru. V případě ostatních genů určení funkce nebylo tak jednoznačné. Předpokládá se, že jejich role v biosyntetické dráze je spíše regulační nebo podpůrná.

Pro přípravu derivátů linkomycinu byl zkoušen mutasyntetický přístup, jeden z možných způsobů přípravy nových látek s využitím geneticky upraveného mikroorganismu. Takto byly získány účinnější deriváty linkomycinu, jejichž aktivita byla testována na sbírce rezistentních kmenů stafylokoků.

V poslední části práce byla vytipována přírodní lokalita s hojným výskytem kmenů producentů sekundárních metabolitů, které by mohly být zdrojem nových genů se zajímavými aktivitami.

Výsledky této práce přinesly nové poznatky o biosyntéze linkosamidových antibiotik a nastínily možné cesty pro přípravu hybridních látek na jejich bázi.