

ROZPOZNANIE ZINTEGROWANEJ SIECI REGULATOROWEJ PROFAGÓW I BAKTERII: CZNNIK TRANSKRYPCYJNY KRYPTYCZNEGO PROFAGA JAKO CZNNIK WYZWAŁAJĄCY PLEJOTROPOWĄ HETEROGENICZNOŚĆ FENOTYPOWĄ W KOMÓRKACH GOSPODARZA

Sieci genetyczne bakterii budują niezbędne rusztowanie regulatorowe, fundamentalne dla koordynacji i utrzymania fizjologii bakterii oraz komunikacji z dynamicznie zmieniającym się środowiskiem. Głównymi składnikami sieci genetycznych są czynniki transkrypcyjne (TF), czyli małe białka wiążące DNA, które modułują ekspresję genów, tym samym dostosowując poziom ekspresji kontrolowanych genów do zaistniałych warunków. W bakterii *Escherichia coli* zidentyfikowano około 300 różnych TF, z których duża część nadal jest słabo poznana – zwłaszcza miejsca interakcji z DNA, czy też kontrolowane geny. Pewna liczba TF należy do grupy kodowanych przez tzw. profagi kryptyczne, których geny również nie są dobrze scharakteryzowane. Profagi kryptyczne to segmenty DNA (stanowiące nawet do 16% genomu bakteryjnego), które pozostały w genomie gospodarza po „udomowieniu” aktywnych bakteriofagów i utracie możliwości przeprowadzania pełnego cyklu życiowego. Do tej pory większość badań skupiała się jedynie na genach profagów, które pojedynczo mogą mieć wpływ na fizjologię lub metabolizm gospodarza, jak np. geny warunkujące oporność na antybiotyki. Ponadto dotychczas uważano, że profagowe TF działają na ogół lokalnie, kontrolując jedynie profagowe geny. Jednakże znanych jest kilka przykładów TF, które mogą wywierać silny wpływ na genom gospodarza, ale ponieważ ich ekspresja w warunkach normalnych jest hamowana, stąd niewiele badań prowadzono dotychczas w tym zakresie.

Projekt stawia hipotezę, że długotrwałe utrzymywanie się profagów w genomach gospodarza skutkowało wzajemnym dopasowaniem się sieci regulatorowych obu elementów – profaga i gospodarza, w efekcie czego, utworzyła się zintegrowana wspólna sieć regulatorowa. Proces ten mógł zajść poprzez optymalizację czynników transkrypcyjnych profagów w celu ich dostosowania do oddziaływania z genomem gospodarza oraz ustanowienia nowych połączeń regulacyjnych,

Głównym celem tego projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że pojedynczy czynnik transkrypcyjny profaga jest zdolny do wywołania globalnych pleiotropowych zmian fenotypowych gospodarza, w tym jego czynników wirulencji oraz wywoływania zjawiska heterogeniczności. W projekcie planuje się określić molekularne podstawy tego zjawiska na modelu kryptycznego profaga Rac.

Projekt przedstawia NOWE PERSPEKTYWY traktowania sieci regulatorowych bakterii jako zintegrowanej jednostki złożonej z sieci profagów z sieciami ich gospodarzy, na tyle plastycznej, żeby umożliwiać tworzenie nowych wzajemnie się przenikających się połączeń regulatorowych. Celem jest poznanie powiązań regulatorowych między profagami i gospodarzem, oraz wykazanie, że te powiązania są efektem długotrwałego ewolucyjnego procesu dostrajania dla ich wzajemnych korzyści. Kwestie te nigdy nie zostały zbadane szczegółowo.

Oczekujemy, że nasze oryginalne wyniki dostarczą wiedzy na temat bakteryjnych mechanizmów kontroli ekspresji genów, sieci regulatorowych pod kątem powiązań regulatorowych profagów z ich bakteryjnymi gospodarzami, a także pomogą zrozumieć podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za adaptację bakterii do zmieniającego się środowiska, kształtowanie genomu bakterii i mechanizmy obronne bakterii przed fagami. Wpływ profagów wydaje się mało doceniany zwłaszcza w kontekście wirulencji wielu patogennych bakterii, dlatego konieczne jest zrozumienie złożoności wspólnej zintegrowanej sieci genetycznej.