

Replikacja materiału genetycznego jest jednym z fundamentalnych procesów metabolicznych w komórce. Od jej prawidłowego przebiegu zależy stabilność genetyczna i prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Powielanie DNA w procesie replikacji, poprzedzające podział komórek, zachodzi z udziałem kompleksu enzymów, od których funkcji zależy jego tempo, dokładność oraz efektywność prowadząca zwykle do podziału komórek potomnych. Ze względu na istotę tego procesu, ale także na jego duże zapotrzebowanie energetyczne podlega on dynamicznej regulacji i kontroli na wielu etapach, zarówno podczas inicjacji, w trakcie przebiegu jak i w fazie zakończenia procesu. Intensywne badania ostatnich dziesięcioleci pozwoliły na scharakteryzowanie poszczególnych enzymów zaangażowanych w budowę nici kwasu deoksyrybonukleinowego w tym białek wpływających na organizację DNA, procesu syntezy czy odpowiedzialnych za wierność powielania materiału genetycznego i usuwania błędów. Jednak do dziś nie udało się w pełni poznać mechanizmów regulacji stojących u podstaw działania tego istotnego dla życia procesu.

Wyniki badań z ostatnich lat, w tym rezultaty prac naszego zespołu wykazały, iż proces replikacji DNA w komórce nie jest mechanizmem niezależnym od innych, ale podlega on sieci powiązań z innymi procesami komórkowymi. Mimo, że od dawna wiadomym było, iż stan fizjologiczny komórki ma wpływ na przebieg powielania materiału genetycznego, to dopiero w ostatnim dziesięcioleciu udało się dowieść istnienia genetycznych powiązań między metabolizmem, a enzymami replikacyjnymi. W naszych badaniach nad modelową bakterią pałeczki okrężnicy, *Escherichia coli* wykazaliśmy m.in, iż efekty mutacji w genach kodujących podjednostki polimerazy DNA mogą być znoszone przez wprowadzenie mutacji w genach enzymów centralnego metabolizmu węgla. Był to niezbity dowód na istnienie globalnych powiązań pomiędzy procesami, dzięki którym możliwa jest ich wzajemna korelacja i dostosowanie do zmieniających się warunków otoczenia. Ponieważ w komórkach istnieje wiele mechanizmów regulacyjnych wykorzystujących sygnały metaboliczne lub też specyficzne alarmony będące mediatorami reakcji, jest wysoce prawdopodobne, iż proces replikacji DNA może podlegać dynamicznej modulacji za ich pośrednictwem.

W niniejszym projekcie chcemy wykorzystać nasze wieloletnie doświadczenie w zakresie badania mechanizmu procesu replikacji oraz wstępne wyniki przeprowadzonych analiz, aby zaproponować badania nad nieznaną dotąd drogą regulacji replikacji DNA poprzez mechanizm regulacji stresowej komórki bakteryjnej- ścisłej kontroli metabolizmu- w odpowiedzi na stany stresu i niedoboru. Wyniki naszych badań wstępnych nad częstością procesu replikacji z wykorzystaniem mutantów niezdolnych do odpowiedzi ścisłej wskazują na możliwość takiej regulacji. W zaplanowanych analizach chcemy zbadać charakter tego mechanizmu oraz opisać cele molekularne podlegające tej regulacji.