

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Naturalne środowisko życia większości bakterii jest dynamiczne i charakteryzuje się dużą różnorodnością. Komórki bakteryjne muszą więc dostosowywać swoje procesy życiowe do zmieniającego się tempa wzrostu wynikającego z dostępności składników odżywczych. Jednym z takich procesów jest kluczowy etap bakteryjnego cyklu komórkowego, replikacja DNA, która polega na podwojeniu ilości materiału genetycznego przed przekazaniem go komórkom potomnym. Sposób, w jaki replikacja jest skoordynowana ze wzrostem, nadal nie jest do końca poznany, jednak przypuszcza się, że za dostosowanie częstości replikacji do warunków wzrostu odpowiadają procesy metaboliczne.

Celem projektu jest lepsze poznanie molekularnych mechanizmów, które łączą replikację i metabolizm u modelowej bakterii gram-ujemnej *Escherichia coli*. Projekt koncentruje się na głównych białkach zaangażowanych w regulację replikacji, między innymi białku inicjatorowym DnaA oraz dodatkowych czynnikach które wpływają na inicjację replikacji. Zaplanowane badania *in vivo* będą obejmowały identyfikację możliwych interakcji tych białek z drobnocząsteczkowymi metabolitami, które mogą zmieniać ich aktywność. Ponieważ na zdolność wiązania ligandów przez białka często wpływają modyfikacje potranslacyjne, kolejnym aspektem badawczym będzie określenie, czy wspomniane wyżej białka mogą być potranslacyjnie modyfikowane i czy ewentualne interakcje białko-metabolit są zależne od tych modyfikacji. Eksperymenty będą prowadzone w różnych warunkach wzrostu komórek, aby sprawdzić, czy ścieżki zaangażowane w regulację replikacji zmieniają się w zależności od stanu środowiska bakterii. Specyficzność zidentyfikowanych interakcji będzie potwierdzona z użyciem metod *in vitro*. Wyniki uzyskane w ramach projektu staną się punktem wyjścia do dalszych badań prowadzących do wykrycia funkcjonalnego znaczenia odkrytych interakcji oraz modyfikacji potranslacyjnych, a w konsekwencji do lepszego zrozumienia mechanizmów sprzęgających ze sobą replikację i metabolizm. Zaproponowane podejście jest tym bardziej istotne, że analiza interakcji białko-metabolit *in vivo* nie została jeszcze nigdy wykonana dla *Escherichia coli*.

Zaburzenia w przebiegu replikacji mogą mieć bardzo poważne konsekwencje, takie jak utrata ciągłości i integralności genomu mogąca doprowadzić do śmierci komórki, a w przypadku organizmów wyższych do nowotworzenia. Ponieważ replikacja jest procesem konserwowanym ewolucyjnie, projekt może przyczynić się do odkrycia uniwersalnych mechanizmów kontrolnych, które występują nie tylko u bakterii, ale i u człowieka, a upośledzone prowadzą do wielu chorób. Z kolei mechanizmy występujące specyficznie u bakterii mogą być użyteczne w kontekście potencjalnych celów dla nowych leków przeciwbakteryjnych.