

Typowanie gospodarzy wirusów na podstawie metagenomowych sekwencji wirusowych przy wykorzystaniu algorytmów „alignment-free”

Bakterie chorobotwórcze coraz szybciej uodporniają się na antybiotyki, które często stają się bezskuteczne w walce z chorobami. Obecnie istnieje szereg tzw. superbakterii, które wykazują pełną niewrażliwość na wszystkie rodzaje antybiotyków, nawet tych ostatniej szansy. Dotyczy to szczególnie bakterii powodujących infekcje wewnątrzszpitalne, np. w zakażeniach spowodowanych pałeczkami okrężnicy czy gronkowcami. W walce z superbakteriami mogą pomóc wirusy zwane bakteriofagami lub fagami (pożeracze). Potrafią one żerować na bakteriach doprowadzając do całkowitego zniszczenia swojego żywiciela (gospodarza), jednocześnie nie stanowiąc zagrożenia dla człowieka. Fagi charakteryzują się wysoką specyficznością—zwykle jeden gatunek wirusa może namnażać się tylko w jednym gatunku bakterii lub jedynie w obrębie konkretnego jej szczepu. Z tego względu, fagi mogą stanowić precyzyjne narzędzie przeznaczone do eliminowania konkretnych szczepów superbakterii, bez wyrządzania szkód pozostałym bakteriom, odpowiadającym na przykład za prawidłowe trawienie pokarmów czy produkcję witamin.

Mimo, że fagi są najliczniej występującymi strukturami organicznymi na Ziemi, wiedza na temat, jaką konkretnie bakterię atakują jest bardzo ograniczona. Identyfikacja potencjalnego gospodarza bakteryjnego dla danego wirusa przy użyciu metod laboratoryjnych jest niewydajna, ponieważ wymaga wyhodowania bakterii z danym fagiem w laboratorium. Programy komputerowe zapewniły znaczny postęp w przewidywaniu bakteryjnego gospodarza w oparciu o sekwencje DNA wirusa. Programy te wykazują jednak wciąż niewielką skuteczność - w ciągu dwóch ostatnich lat odkryto sekwencje DNA ponad pół miliona wirusów, z których tylko dla 8% udało się znaleźć prawdopodobnego bakteryjnego gospodarza.

Zasadniczym celem proponowanego przeze mnie projektu jest stworzenie rozbudowanego programu komputerowego (metaprogramu), który dla sekwencji DNA danego wirusa będzie wskazywał gatunek bakterii atakowanej przez ten wirus. W odróżnieniu od istniejących programów, które wykorzystują jedną metodę obliczeniową służącą do porównywania sekwencji, proponowany metaprogram będzie wykorzystywał cały arsenał metod bioinformatycznych, i na podstawie ich obliczeń będzie dokonywał przewidywania przedstawiając najbardziej prawdopodobnego gospodarza bakteryjnego. Tego typu narzędzie może stanowić poważne wsparcie w terapii fagowej, podczas której projektowane są mieszaniny fagów odpowiednich do leczenia konkretnego zakażenia bakteryjnego.

W związku z coraz większą dostępnością danych molekularnych na temat wirusów, kolejnym zadaniem mojego projektu będzie zastosowanie metaprogramu na szeroką skalę – w celu identyfikacji bakteryjnych gospodarzy dla niemal miliona wirusów pochodzących z różnych środowisk: od oceanów przez glebę i wodę pitną, po jelito i skórę człowieka. Wyznaczenie par interakcji pomiędzy fagami a bakteriami pozwoli mi na zrekonstruowanie sieci infekcji fag-bakteria charakterystycznych dla danego środowiska (np. jelita człowieka). Te interaktywne mapy przebiegu zakażeń wirusowych umożliwią określenie zdolności danego wirusa do infekowania różnych gatunków bakterii (specyficzność) i tym samym pozwolą na identyfikowanie zakażeń wielowirusowych. Używając matematycznych modeli z zakresu teorii grafów, będę mógł nie tylko wyodrębnić grupy bakterii podlegające najczęstszym wirusowym zakażeniom, ale także przewidzieć jak zmieni się funkcjonowanie całego systemu, gdy wyeliminowany z niego zostanie jeden lub więcej gatunków bakteryjnych. W oparciu o symulację komputerową sekwencji DNA faga i bakteryjnego gospodarza, wskażę fragmenty ich sekwencji, które mają największy wpływ na oddziaływanie fag-bakteria.

Końcowym produktem tego projektu będzie stworzenie publicznie dostępnej aplikacji internetowej zawierającej pełen zasób informacji na temat zidentyfikowanych przeze mnie oddziaływań między wirusami a bakteriami. Kompleksowy charakter tych danych może być referencją dla biologów molekularnych badających zakażenia fagowe w różnych szczepach, gatunkach i grupach taksonomicznych bakterii. Poza informacjami czysto poznawczymi, zawarte w tej aplikacji narzędzia umożliwią m.in. wskazywanie gatunku bakteriofaga lub grup bakteriofagów, które metaprogram przewidział jako najskuteczniejsze w atakowaniu konkretnej, wskazanej przez użytkownika, grupy bakterii. Ta funkcjonalność aplikacji internetowej może stanowić cenne źródło informacji przydatnych w opracowywaniu terapeutycznych preparatów fagowych, skierowanych na unieczynnienie konkretnych bakterii chorobotwórczych.