

## **„MOLEKULARNE PODSTAWY ZAKŁÓCANIA TRANSKRYPCJI POPRZEZ TZW. CROSS-TALK CZYNNIKÓW TRANSKRYPCYJNYCH, I JEGO WPLYW NA ŻYWOTNOŚĆ BAKTERII”**

Podstawowe procesy życiowe u wszystkich organizmów żywych regulowane są najczęściej poprzez kontrolę ekspresji genów, która pozwala dostosować się do szybko zmieniającego się otoczenia, co zwiększa szanse przetrwania. Taka kontrola jest wielopoziomowa, ale w dużej mierze odbywa się na poziomie transkrypcji. To właśnie ten proces decyduje, które geny są aktywne, a które całkowicie wyciszone w swojej funkcji. U bakterii kontrola ekspresji genów zazwyczaj nie odbywa się dla pojedynczych genów, ale dla całych grup genów (operonów). Działanie takich sieci regulacji jest koordynowane na poziomie komórkowym poprzez stosunkowo małe białka - czynniki transkrypcyjne (*ang. transcription factor* = TF). TF mają zdolność oddziaływania z DNA genów, które kontrolują. W ten sposób potrafią one wspomagać lub hamować główny enzym odpowiedzialny za transkrypcję DNA (przepisanie informacji genetycznej na mRNA), czyli polimerazę RNA. W kontroli transkrypcji każdy gen jest regulowany bezpośrednio lub pośrednio przez jeden lub większą liczbę TF. Grupa genów kontrolowanych bezpośrednio przez ten sam TF tworzy regulon, który wraz z innymi grupami oddziałujących regulonów generuje skomplikowaną sieć zależności genetycznych. Działanie danego TF określa się przez fakt wiązania się go do specyficznej sekwencji DNA, innej dla różnych rodzajów TF. Chociaż istnieją TF o wysokiej specyficzności w wiązaniu z DNA, to niektóre TF funkcjonują w taki sposób, aby działać mniej specyficznie i globalnie wpływać na wiele operonów równocześnie. W toku naszych badań wykryliśmy, że w pewnych warunkach taka wieloczynnikowa złożona sieć regulatorowa jest podatna na zakłócenie poprzez negatywne oddziaływanie pewnych TF, które mogą wiązać się do DNA poza swoim docelowym regulonem. Dochodzi do zakłócania procesów transkrypcji poprzez tzw. zjawisko „*cross-talk*”, z poważnymi skutkami dla komórki takimi jak stres komórkowy, czy osłabienie żywotności. Z powodu faktu, że kompletna wiedza na temat sieci regulatorowej dla poszczególnych mikroorganizmów nie istnieje, zjawisko to nie jest wciąż dobrze poznane. Pomimo tego, że *Escherichia coli* K-12 ma jeden z najczęściej badanych genomów, to nadal około 50-80 TF nie jest scharakteryzowanych, co do roli jaką pełnią w komórce.

Celem projektu jest zbadanie molekularnych podstaw zjawiska zakłócania transkrypcji poprzez tzw. *cross-talk* pomiędzy dwoma bakteryjnymi TF: białkiem C związanym z regulacją ekspresji systemu restrykcyjno-modyfikacyjnego oraz represorem Rac, kontrolującego ekspresję genów profaga kryptycznego *rac* w genomie *E. coli*. Zauważyliśmy, że występuje konflikt genetyczny pomiędzy tymi TF, co negatywnie wpływa na żywotność komórek bakteryjnych. Uważamy, że zjawiska tego typu nie są przypadkowe i można wytypować inne geny, których transkrypcja może być zakłócana w podobny sposób. Planujemy wykorzystać nowatorskie podejście bioinformatyczne jako narzędzia genomiki porównawczej na modelu białka regulatorowego C.

Spodziewamy się, że otrzymane wyniki dostarczą nowej wiedzy na temat bakteryjnych mechanizmów kontroli ekspresji genów, będą stanowić podstawę do dalszych badań nad sieciami regulatorowymi genów. Ponadto wyniki pomogą poznać podstawowe mechanizmy odpowiedzialne za adaptację bakterii do zmieniających się warunków środowiska, oraz pomogą na zrozumienie procesu kształtowania się genomów bakteryjnych i barier molekularnych w horyzontalnym transferze genetycznym.