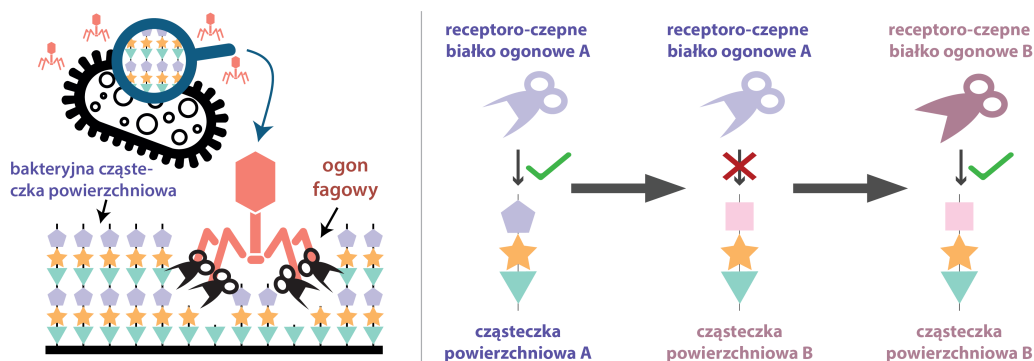


Pasożyty, szeroko zdefiniowane jako organizmy żyjące kosztem innych organizmów, stanowią prawie połowę wszystkich znanych gatunków na ziemi. Z ewolucyjnego punktu widzenia, ich przetrwanie zależy od zdolności dostępu do ich zasobów – gospodarzy. Dlatego też pasożyty nieustannie modyfikują swój arsenał broni, aby móc zainfekować gospodarza, podczas gdy gospodarze rozwijają swój arsenał obronny, aby oprzeć się pasożytom. Ten wyścig zbrojeń, znany jako antagonisticzna koewolucja, może wraz z czasem doprowadzić do dywersyfikacji gospodarzy i pasożytów i jest ważnym procesem w generowaniu bioróżnorodności na Ziemi.

Bardzo dobrym modelem tego systemu są bakterie i ich wirusy – zwane fagami. Bakterie są pokryte różnorodnymi cząsteczkami powierzchniowymi (np. otoczkami, białkami, lipopolisacharydami), a fagi często wykorzystują te cząsteczki jako tzw. receptory, żeby przyczepić się do komórki bakteryjnej za pomocą ogonków (patrz rysunek poniżej) i rozpocząć proces infekcji. Eksperymenty wykazały, że bakterie mogą modyfikować swoje cząsteczki powierzchniowe w procesie ewolucji, aby uniknąć infekcji przez fagi, a fagi mogą modyfikować receptoro-czepne białka, aby kontynuować infekcje. Wiemy też z badań różnych gatunków bakterii, że geny kodujące cząsteczki powierzchniowe są jednymi z najbardziej różnorodnych i najszybciej ewoluujących genów bakterii. Niemniej jest wiele rzeczy, których tak naprawdę nie rozumiemy na temat procesu koewolucji; na przykład czy białka fagów, które wchodzi w interakcję z cząsteczkami powierzchniowymi bakterii, również ewoluują szybciej niż inne białka, jak to ma miejsce w przypadku bakterii.



(Po lewej) Bakteryjne cząsteczki powierzchniowe są często wykorzystywane przez ich wirusy, fagi, jako receptory do rozpoczęcia infekcji. W tym celu posiadają one wysoce wyspecjalizowane receptoro-czepne białka. (Po prawej) Bakterie mogą modyfikować cząsteczki, aby uciec fagom, a fagi z kolei mogą modyfikować swoje białka wiążące receptory, by nadążyć za bakteriami. Choć proces ten może teoretycznie napędzać różnorodność obu tych cząsteczek, nadal jest wiele rzeczy, których o tym nie wiemy. Jest to ważne, ponieważ te interakcje stanowią podstawę niektórych obecnych i przyszłych podejść wobec bakterii wielolekoopornych (np. środków przeciwdrobnoustrojowych nowej generacji).

Niniejszy wniosek pomoże wypełnić tę lukę w wiedzy poprzez zbadanie gatunku bakterii *Klebsiella pneumoniae* i ich fagów. W tym celu nasz zespół wykorzysta połączenie najnowocześniejszej biotechnologii, w tym bioinformatyki, genomiki, mikrobiologii i biologii strukturalnej. Propozycja ta ma trzy główne cele. Po pierwsze, zbierzemy próbki tysięcy genomów fagów, które infekują bakterie *Klebsielli* poprzez wyszukanie ich w genomach bakteryjnych (niektóre fagi mają zdolność chowania się w genomach bakteryjnych i zostały już zsekwencjonowane razem z genomami bakterii, ale jeszcze nie zostały znalezione). Po drugie, scharakteryzujemy fagowe białka ogonowe i nieogonowe przy użyciu najnowszych narzędzi bioinformatycznych, porównując odległe rodziny białek i ich funkcje. Po trzecie, zrekonstruujemy historię ewolucji różnych rodzin białek fagowych i genomów oraz porównamy czy ogony ewoluują szybciej niż ogony nieogonowe.

Dlaczego te badania są ważne? Bakterie *Klebsielli* są jedną z najczęstszych przyczyn szpitalnych zakażeń lekoopornych i obecnie potrzebujemy nowych broni przeciwko tym infekcjom. Jednym z proponowanych rozwiązań jest badanie fagów, które w ciągu milionów lat koewolucji wynalazły wiele takich rodzajów broni, których nie znamy. Nasze badania, poprzez dokładne badanie fagów, mogą dostarczyć nam wielu nowych pomysłów na broń biotechnologiczną przeciwko zakaźnym bakteriom. Po drugie, bakteryjne powierzchniowe cząsteczki cukrowe są często celem szczepionek, które chronią przed chorobami zakaźnymi jak zapalenie płuc. Rozumiejąc proces ewolucji tych cukrów możemy pomóc zaprojektować lepsze cele szczepionki i przewidzieć nowe serotypy, które zostaną uwzględnione w przyszłych szczepionkach. Wreszcie, fagi są czasami używane jako ostatni ratunek przeciwko lekoopornym infekcjom bakteryjnym. Jednak pomysł używania "żywych" wirusów jako leku jest kontrowersyjny, ponieważ bakterie i wirusy koewoluują. Dlatego potrzebne są podstawowych badania w celu zrozumienia dynamiki współwystępowania interakcji między bakteriami a fagami, aby przedstawić oparte na dowodach stwierdzenia dotyczące przyszłości terapii fagowej.