

Rola alternatywnych EF-G w regulacji translacji podczas biosyntezy antybiotyków u Myxococcus xanthus

Podstawą życia każdej żywej komórki jest hierarchiczne zarządzanie informacją genetyczną, która jest przechowywana w DNA, i stanowi ona instrukcję dla funkcjonowania komórki. Wykorzystanie tej informacji wymaga wielu skoordynowanych działań, wśród których jest przepisanie informacji zawartej w DNA na dane w formie RNA w procesie transkrypcji. RNA pełni rolę pośrednika w zarządzaniu informacją w komórce i w końcowych etapach dane zawarte w RNA są przekształcane, gdzie język czterech nukleotydów jest tłumaczony na język dwudziestu aminokwasów w formie funkcjonalnego białka. Biosynteza białek, zwana również translacją, jest fascynującym procesem, którego sercem jest rybosom. Rybosom zatem przekształca informację genetyczną na układ funkcjonalny, jakim jest białko, będące podstawową molekułą warunkującą funkcjonowanie wszystkich żywych organizmów.

Rybosom składa się z dwóch podjednostek, a każda z nich zbudowana jest z RNA i białek, które w połączeniu stanowią funkcjonalną całość. Funkcję rybosomu wspiera szereg czynników. Prócz zestawu konserwatywnych i niezbędnych dla funkcjonowania translacji czynników: inicjacyjnych, elongacyjnych i uwalniających i recyklingujących, ewolucja wyselekcjonowała szereg białek, które mogą pomóc w zachowaniu i utrzymaniu translacji w warunkach stresu, w tym: w czasie niedoboru czynników odżywczych lub w obecności antybiotyków. Wspecjalizowane czynniki translacji pomagają maszynierii biosyntezy białek reagować na zmienność warunków wzrostu bakterii. Szczególną rolę pełnią czynniki translacji reagujące na stres antybiotykowy – są to **białka chroniące rybosom** znane z tego, że pomagają utrzymać nieprzerwaną translację w warunkach, gdy obecne są antybiotyki blokujące funkcję rybosomu. Najbardziej znanymi przykładami są: białko TetM znalezione u bakterii *Enterococcus faecalis* posiadające funkcję usuwania antybiotyku tetracykliny z rybosomu oraz białko FusB, które chroni rybosom przed działaniem antybiotyku kwasu fusydowego, umożliwiając translację w jego obecności. Czynniki takie należą do grupy genów oporności na antybiotyki i często są zlokalizowane na mobilnych elementach genetycznych i na plazmidach. Oporność na antybiotyki jest naturalnie występującym zjawiskiem związanym z produkcją antybiotyków przez bakterie, dzięki czemu mikroorganizmy te są odporne na wyprodukowane przez siebie inhibitory. Jednak geny oporności na antybiotyki są również źródłem oporności wielolekowej u bakterii powodującej nieuleczalne infekcje bakteryjne.

Zainteresowaniem mojej grupy badawczej są czynniki odpowiadające na stres antybiotykowy w bakteriach. W tym projekcie zbadamy *Myxococcus xanthus* DK 1622 – bakterię powszechnie występującą w glebie, znaną z dużego genomu i produkcji metabolitów wtórnych, w tym antybiotyków. Co ciekawe, bakterie należące do tej grupy mikroorganizmów są drapieżnikami żerującymi na innych mikroorganizmach, w tym na patogennych bakteriach z grupy Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz na drożdżach. Nasze wstępne analizy ujawniły multiplikację czynnika elongacyjnego EF-G – białka niezbędnego w procesie translacji. Co ciekawe, część z genów przez nas zidentyfikowanych znajduje się w sąsiedztwie prawdopodobnego klastra genów biosyntezy antybiotyku z grupy tiopeptydów. Grupa antybiotyków tiopeptydowych znana jest z hamowania mechanizmów translacji. Klasa I tiopeptydów (na przykład tiostrepton) blokuje funkcję podstawowych czynników rybosomalnych: EF-G, EF-Tu. W tym projekcie planujemy zbadać czy zidentyfikowane tu paralogi EF-G działają jako klasyczne czynniki elongacyjne biorące udział w translacji, czy raczej działają jako **białka chroniące rybosom** poprzez usuwanie antybiotyku tiopeptydu z rybosomu, przez co stają się czynnikami oporności na tiopeptydy.

W tym projekcie zostaną wykorzystane wysokoprzepustowe technologie najnowszej generacji, tj. sekwencjonowanie RNA, wsparte badaniami z dziedziny biochemii i biologii strukturalnej. Prace badawcze będą dotyczyły regulacji ekspresji genów podczas biosyntezy antybiotyku, a w szczególności roli paralogów czynników elongacyjnych EF-G w regulacji biosyntezy antybiotyków z grupy tiopeptydów. Wyniki pozwolą nie tylko na lepsze zrozumienie samego procesu biosyntezy białek, ale również na poznanie mechanizmów regulacji ekspresji genów z poziomu aparatu translacyjnego. Co więcej, metody użyte w tym projekcie pozwolą na opracowanie szybkich, kompleksowych metod w celu szukania i analizy klastrów biosyntetycznych dla antybiotyków, co będzie stanowiło duży wkład w dziedzinę badań naturalnych substancji czynnych – antybiotyków.