

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 antagonistyczna koewolucja, może wraz z czasem doprowadzić do dywersyfikacji gospodarzy i pasożytów i jest ważnym procesem w generowaniu bioróżnorodności na Ziemi.

Jednym z najlepszych znanych modelowych systemów koewolucyjnych są bakterie i ich wirusy - zwane (bakterio)fagami. Podobnie jak inne pasożyty, fagi zależą od swoich żywicieli (bakterii), aby się rozmnażać, dlatego aby przeżyć muszą być w stanie zakażać bakterie. Bakterie znajdują się więc pod dobozem naturalnym, aby uciec infekcji, podczas gdy fagi są pod presją, aby móc zakażać. Liczne badania eksperymentalne wykazały, że dynamika ta może przyspieszyć ewolucję bakterii, a nawet kształtować strukturę całych populacji bakterii. Z drugiej strony wiemy, że fagi mogą odgrywać ważną rolę w horyzontalnym transferze genów, co pomaga bakteriom przetrwać w nowych środowiskach, na przykład pomagając im uodpornić się na antybiotyki. Niemniej jednak, nie do końca rozumiemy jak koewolucja z fagami wpływa na ewolucję bakterii istotnych klinicznie. Jest to ważne, ponieważ niektóre patogeny bakteryjne, które są znane z tego, że wywołują infekcje oportunistyczne, które nie reagują na antybiotyki i szybko ewoluują. Wiedza o tym, jak ich pasożyty - fagi - przyczyniają się do ich ewolucji, może pomóc nam lepiej przewidzieć ewolucję kliniczną i potencjalnie zaprojektować lepsze i inteligentniejsze metody leczenia infekcji bakteryjnych.

Niniejszy wniosek pomoże wypełnić tę lukę w wiedzy poprzez badania bakterii gatunku *Klebsiella pneumoniae*. W szczególności skupimy się na interakcjach pomiędzy bakteryjnymi otoczkami cukrowymi, które fagi często wykorzystują jako receptory do przyczepiania się do bakterii przed wystąpieniem infekcji, a receptoro-czepnymi białkami fagowymi. W tym celu nasz zespół wykorzysta połączenie najnowocześniejszej biotechnologii, w tym bioinformatyki, genomiki i mikrobiologii eksperymentalnej. Badania mają trzy główne cele. Po pierwsze, wykorzystując tysiące genomów bakterii *Klebsiella* ze zbiorów epidemiologicznych, wykorzystamy bioinformatykę i symulacje komputerowe, aby zbadać, jak zmieniają się w czasie cząsteczki powierzchni bakterii i fagów oraz zidentyfikować cząsteczki, których fagi używają do "wejścia" do komórki bakteryjnej. Po drugie, użyjemy eksperymentów do wyizolowania tych białek i sprawdzimy, które cząsteczki powierzchniowe one rozpoznają. Wreszcie, połączymy te dwa podejścia, aby zrozumieć czy możemy przewidzieć, które fagi infekują które cząsteczki powierzchniowe używając tylko bioinformatyki i zrozumieć rozprzestrzenianie się fagów w populacjach bakterii.

Dlaczego te badania są ważne? Bakterie *Klebsiella* są jedną z najczęstszych przyczyn infekcji wielolekoopornych w szpitalach i obecnie potrzebujemy nowej broni przeciwko nim. Jednym z rozwiązań jest badanie fagów, które w ciągu milionów lat wspólnej ewolucji wynalazły wiele takich broni, które pozostają dla nas nieznane. Nasze badania, poprzez badanie nieznanych wcześniej fagów, mogą dostarczyć nam wielu nowych pomysłów na narzędzia biotechnologiczne przeciwko bakteriom zakaźnym. Po drugie, specyficzne cukry bakteryjne (serotypy) są często targetem szczepionek, które chronią przed chorobami bakteryjnymi. Rozumiejąc zróżnicowanie tych cukrów, możemy pomóc zaprojektować lepsze szczepionki. Wreszcie, fagi są coraz częściej wykorzystywane jako ostatnie źródło ochrony przed infekcjami bakteryjnymi. Dzięki tym badaniom będziemy mogli zwiększyć naszą wiedzę o fagach i tym, przeciw którym szczepom klinicznym mogą być potencjalnie stosowane.