

Elementi koji reguliraju biosintezu tetraciklinskih antibiotika u genskim nakupinama; *otcG* gen pozitivno regulira proizvodnju oksitetraciklina u vrste *Streptomyces rimosus*

Sažetak

Ekspresiju bakterijskih genskih nakupina poliketidnih sintaza obično reguliraju različiti vrlo specifični proteini koji su uglavnom usmjereni samo na ciljane gene u nakupini gena ili je riječ o regulatornim genima što djeluju šire na stanične procese, takozvani pleiotropni regulatori. Prema načinu djelovanja ti se regulatorni proteini mogu podijeliti u više skupina, kao što su SARP (engl. *Streptomyces* Antibiotic Regulatory Proteins), skupina ribosomski povezanih regulatornih proteina nazvanih ppGpp sintaze, γ -butirolaktonskih veznih i dvokomponentnih regulatornih proteina. Molekularna genetika takvih regulatornih mehanizama, koji utječu na biosintezu tetraciklina, još je i danas slabo istražena. U ovom je radu prikazana komparativna bioinformatička studija regulatornih proteina triju genskih nakupina koje kodiraju biosintezu oksitetraciklina (OTC) u vrste *Streptomyces rimosus*, klortetraciklina (u vrste *Streptomyces aureofaciens*), a i nedavno klonirane genske nakupine za biosintezu kelokardina (CHD) u vrste *Ammycolatopsis sulphurea*. U genskoj nakupini koja kodira biosintezu klortetraciklina nalazi se takozvani SARP regulatorni gen. Međutim, homolog toga gena ne postoji u nakupini gena za biosintezu oksitetraciklina. U nakupini gena za biosintezu kelokardina pronađen je samo jedan regulatorni gen nazvan *chdA*, homolog gena *otrR* i *ctcR* iz skupine TetR regulatornih proteina, koji regulira ekspresiju *otrB* i *ctc05* gena u nakupinama gena za biosintezu oksitetraciklina i klortetraciklina. U genskoj nakupini za biosintezu oksitetraciklina identificiran je novi regulatorni protein iz skupine LAL (LuxR), nazvan OtcG. Taj se genski homolog nalazi i u genskoj nakupini za biosintezu klortetraciklina. Inaktivacijom i povećanom ekspresijom gena *otcG* eksperimentalno je utvrđeno njegovo djelovanje kao uvjetno pozitivnog regulatora u biosintezi oksitetraciklina. Takvi eksperimentalni rezultati bioinformatičke studije i rezultati koji se odnose na prijašnje istraživanje utjecaja fosfata na reguliranje biosinteze oksitetraciklina upućuju na vrlo

kompleksnu organizaciju regulatornih elemenata i njihova djelovanja u procesu biosinteze oksitetraciklina, u kojima sudjeluje i novi regulatorni element, produkt gena *otcG*.

Ključne riječi: poliketid sintaza tipa II, biosinteza oksitetraciklina, *Streptomyces rimosus*, regulatorni gen, LAL (LuxR) regulator, genska nakupina, kelokardin, *Amycolatopsis sulphurea*