

Celem projektu badawczego jest określenie roli bakteryjnego operonu *saoABC* w regulacji ekspresji genów, ze szczególnym uwzględnieniem kodowanego w jego obrębie białka wiążącego DNA SaoC, w kontekście oddziaływań między komórką bakteryjną a komórką gospodarza, które powszechnie zachodzą w trakcie infekcji wywoływanych przez gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*), a także w odniesieniu do innych znanych systemów regulacji ekspresji genów. Projekt ten stanowi kontynuację badań prowadzonych przez autora wniosku, które skupione były na hipotetycznym operonie trzech genów kodujących hipotetyczne białka (zwanym dalej operonem *saoABC*). Sekwencje białek przez niego kodowanych, czyli SaoA, SaoB i SaoC, nie wykazywały żadnego podobieństwa do sekwencji białek o poznanych dotąd funkcjach. W ramach wspomnianego projektu wykonano wstępną charakterystykę operonu *saoABC* jako układu ściśle powiązanego z odpowiedzią komórki bakteryjnej na warunki stresowe. Geneza wspomnianego projektu naukowego związana była ściśle z badaniami nad systemem toksyna-antytoksyna typu II *pemIK_{Sa}*. Bakteryjne systemy toksyna-antytoksyna również odgrywają istotną rolę w odpowiedzi komórki bakteryjnej na warunki stresowe. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na potencjalne powiązanie funkcji operonu *saoABC* z funkcjami operonu toksyna-antytoksyna *pemIK_{Sa}* oraz funkcjami systemu alternatywnej podjednostki polimerazy RNA σ^B w kontekście przebiegu patogenez. Oba wymienione systemy są powiązane z regulacją ekspresji genów. Toksyna PemK_{Sa} posiada aktywność endorybonukleolityczną i degradując komórkowe mRNA może wyciszać ekspresję określonych genów. Natomiast podjednostka σ^B uwalniana jest w warunkach stresowych, w których wiążąc polimerazę RNA kieruje ją do promotorów właściwych genów i inicjuje ich transkrypcję. Wspomniane powiązanie pomiędzy tymi trzema systemami odnosi się w szczególności do zjawiska internalizacji, czyli wnिकania, komórek bakteryjnych do komórek gospodarza i formowania przez te pierwsze frakcji komórek opornych (*persistor cells*), które są w stanie przetrwać niesprzyjające warunki środowiska, w tym terapię antybiotykami, nawet jeżeli nie posiadają genów warunkujących lekooporność. Zjawisko to sprzyja chronicznym i nawracającym infekcjom.

Projekt naukowy zakłada szczegółową analizę powiązania pomiędzy funkcjami operonu *saoABC* a funkcjami systemu alternatywnej podjednostki σ^B gronkowca złocistego i systemu toksyna-antytoksyna *pemIK_{Sa}*. Będzie ona obejmować badanie ekspresji genów operonu *saoABC* w różnych warunkach stresowych. Ponadto, w trakcie badań z wykorzystaniem komórek eukariotycznych, poddane zostaną analizie zmiany ekspresji genów operonu *saoABC*, *pemIK_{Sa}* i genu podjednostki σ^B będące następstwem internalizacji do komórek eukariotycznych. Oba wspomniane podejścia pozwolą na określenie charakteru zależności pomiędzy funkcjami operonu *saoABC* a funkcjami podjednostki σ^B . Podjęta zostanie również próba identyfikacji funkcyjnych partnerów białka SaoC oraz czynników mających zdolność wiązania niescharakteryzowanych do tej pory sekwencji regulatorowych w obrębie alternatywnych promotorów operonu *saoABC*. Inne ścieżki badawcze będą obejmować analizę różnic w formowaniu komórek *persistor cells* przez mutanty pozbawione genu *saoC* oraz analizę przeżywalności tych mutantów po internalizacji, we wnętrzu komórek eukariotycznych.

Realizacja projektu przyczyni się do znaczącego rozszerzenia wiedzy na temat współpracy w działaniu operonu *saoABC* oraz dobrze opisanego systemu alternatywnej podjednostki σ^B i niedawno scharakteryzowanego systemu toksyna-antytoksyna *pemIK_{Sa}* u gronkowca złocistego, który jest groźnym oportunistycznym patogenem ludzi i zwierząt. Nowa wiedza, otrzymana na drodze wieloaspektowych badań ma szansę scalić wiedzę zdobytą niezależnie w ramach badań prowadzonych nad gronkowcem złocistym, które pomimo niezwykle interesujących rezultatów dotyczących szczegółowych przypadków nie ujmuje problemu badawczego w tak globalny sposób. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu pozwolą rozszerzyć w bardziej szczegółowym stopniu wiedzę na temat roli operonu *saoABC* w regulacji odpowiedzi komórki bakteryjnej na warunki stresowe, stopnia jego istotności w kontekście przebiegu zakażeń czy zakresu integracji ze znanymi systemami regulacji ekspresji genów, co będzie miało również znaczenie z klinicznego i weterynaryjnego punktu widzenia. Realizacja projektu daje również możliwość identyfikacji kolejnych, nieopisanych dotychczas czynników i systemów regulacyjnych, szczególnie tych związanych z internalizacją komórek bakteryjnych do komórek gospodarza i z formowaniem przez te pierwsze komórek typu *persistor cells*.