

Płyn i przywieraj - regulacja ekspresji czynników wirulencji pałeczek *Salmonella* i ich wpływ przebieg infekcji

Gram-ujemne pałeczki *Salmonella*, należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, są jednymi z najczęstszych przyczyn chorób przenoszonych drogą pokarmową. Obecnie zakażenia pałeczkami *Salmonella* stanowią poważny problem epidemiologiczny na całym świecie, będący zagrożeniem zarówno dla zdrowia publicznego, jak i generującym olbrzymie straty ekonomiczne. Najczęstszym źródłem zakażeń wśród ludzi jest spożywanie pokarmów pochodzenia zwierzęcego, stąd choroby wywoływane przez pałeczki *Salmonella* określane są mianem zoonoz.

Proces zakażenia pałeczkami *Salmonella* to wieloetapowe oddziaływanie pomiędzy bakterią a zakażonym gospodarzem, skupione na dotarciu do miejsca zakażenia, przywarciu i finalnie wnikaniu do komórek gospodarza. Procesy te opierają się na specyficznych strukturach tworzonych przez pałeczki *Salmonella* – czynnikach wirulencji. Dwa typy struktur – flagelle oraz fimbrie odpowiedzialne odpowiednio za ruchliwość oraz przywieranie determinują sukces patogenu podczas pierwszych etapów zakażenia. Flagelle pozwalają pałeczką *Salmonella* dotrzeć do miejsca zakażenia, podczas gdy adhezyny pozwalają przyczepić się do komórek gospodarza i przeciwstawić się siłom mechanicznym starającym usunąć je ze światła jelita. W konsekwencji, oba typy struktur odpowiadają za pierwsze etapy zakażenia i determinują późniejszy przebieg infekcji.

Flagella składają się z trzech podstawowych elementów – trzonu, haka oraz filamentu. Najistotniejszy z punktu widzenia pałeczek *Salmonella* jest filament, budowany przez dwa rodzaje białek FliC oraz FljB, które tworzone są w skoordynowany sposób z udziałem mechanizmu nazywanego zmiennością fazową. Pośród struktur odpowiedzialnych za proces przywierania, fimbrie typu 1 (T1F) są jednymi z najintensywniej badanych. T1F to długie, włókienkowate struktury z obecnym na ich szczycie białkiem FimH. To ono odpowiada bezpośrednio za wiązanie struktur na powierzchni komórek gospodarza.

Pomimo licznych badań skupionych na roli i regulacji czynników wirulencji pałeczek *Salmonella*, nie ma wystarczającej ilości danych dotyczących sposobu regulacji flagelli oraz T1F – nie wiemy kiedy, w których etapach, jak długo i w jakich ilościach są one produkowane w trakcie przebiegu zakażenia pałeczkami *Salmonella*. Rola i znaczenie wzajemnych oddziaływań pomiędzy tymi strukturami pozostaje nieznana.

Nasze wstępne badania rzucają trochę światła na te interakcje. Odkryliśmy, że produkcja T1F jest zależna od warunków wzrostu pałeczek *Salmonella* i pozytywnie koreluje z poziomem przywierania i inwazji komórek gospodarza. Co więcej, elementy genetyczne zaangażowane w produkcję T1F bezpośrednio wpływają na poziom produkcji białek związanych z flagellami, wskazując na bliskie powiązania sposobów regulacji oby typów struktur.

Biorąc powyższe pod uwagę, zdecydowaliśmy się zaproponować projekt naukowy badający wzajemne oddziaływanie pomiędzy strukturami odpowiadającymi za przywieranie oraz ruchliwość pałeczek *Salmonella* podczas kluczowych pierwszych etapów infekcji. Planujemy stworzyć nowe modele eksperymentalne umożliwiające na śledzenie w czasie rzeczywistym produkcji i użycia czynników wirulencji przez pałeczki *Salmonella* w trakcie procesu zakażenia. Będziemy również manipulować poziomem produkcji fimbrii oraz flagelli i dzięki temu badać ich wpływ na przebieg infekcji z wykorzystaniem wielu różnorodnych modeli komórkowych.

Oczekujemy, że realizacja tego projektu pomoże rozwinąć aktualną wiedzę o patogenezie pałeczek *Salmonella*, co w przyszłości może doprowadzić do poprawienia metod prewencji oraz leczenia salmonelloz. Jest to szczególnie ważne w kontekście zdolności pałeczek *Salmonella* do przeżywania w zróżnicowanych warunkach środowiskowych oraz do rosnącego problemu oporności na leczenie antybiotykami. Wyniki projektu mogą zostać użyte jako punkt początkowy do stosowania alternatywnych w stosunku do antybiotyków metod leczenia zakażeń bakteryjnych.