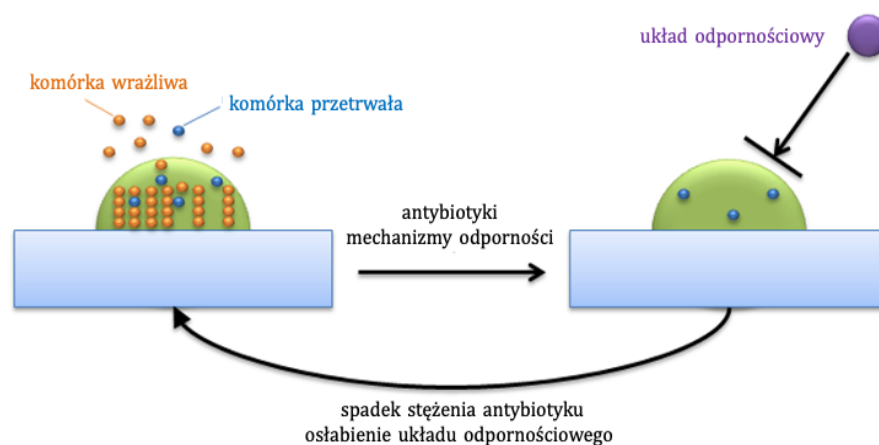


Organizm człowieka jest złożonym środowiskiem, w którym mikroorganizmy współistnieją ze sobą, często jako skomplikowane społeczności zorganizowane w biofilm. Życie w biofilmie przynosi bakteriom wiele korzyści takich jak ochrona przed mechanizmami odpornościowymi człowieka czy zabijaniem przez antybiotyki. Przykładem choroby przewlekłej, której nieodłącznym elementem jest obecność wewnątrzkomórkowego biofilmu, jest nawracające zakażenie dróg moczowych. Jednak oprócz korzyści, życie w społeczności biofilmu stwarza konieczność konkurencji o przestrzeń i składniki odżywcze z sąsiednimi komórkami. Dlatego też bakterie, aby przetrwać w trudnych warunkach, wykształciły wiele systemów hamujących wzrost innych drobnoustrojów. Ważnym mechanizmem takiej międzybakteryjnej walki jest dostarczanie toksyn białkowych do sąsiednich komórek poprzez systemy hamowania wzrostu zależne od kontaktu - CDI (*ang. Contact-dependent Growth Inhibition systems*). Poza ich rolę w konkurencji, toksyny CDI są wykorzystywane jako strategia zabezpieczająca, która pozwala bakteriom przetrwać warunki stresowe, w tym antybiotyki, poprzez zwiększenie frakcji komórek przetrwałych (*ang. persisters*). Pozostawanie w stanie persister oznacza "uśpienie i przeczekanie ekspozycji na antybiotyki i czynniki odpornościowe" - zjawisko to nazywane jest tolerancją na antybiotyki (Ryc. 1).

Co ciekawe, gdy stres zostaje zminimalizowany, komórki przetrwałe budzą się i generują zdolne do życia potomstwo, które w konsekwencji prowadzi do nawrotu choroby. *Wejście bakterii w stan przetrwały jest łatwo wytłumaczalne poprzez działanie toksyn skierowanych na istotne procesy komórkowe. Jednak mechanizmy, które umożliwiają bakteriom wznowienie wzrostu pozostają niejasne.*



Rycina 1 Model nawracających, przewlekłych infekcji. Antybiotyki zabijają wrażliwe komórki, a układ odpornościowy eliminuje uciekające komórki przetrwałe. Biofilm chroni komórki przetrwałe przed układem odpornościowym, a kiedy stężenie antybiotyku spada lub układ odpornościowy jest osłabiony, komórki przetrwałe wznowiają wzrost, powodując nawrót choroby.

W tym projekcie będziemy badać, w jaki sposób komórki przetrwałe uropatogennej *Escherichia coli* wznowiają wzrost, poprzez analizę procesu neutralizacji toksyn. Aby w pełni zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw wyjścia ze stanu uśpienia, wykorzystamy techniki pozwalające badać pojedyncze komórki. Poddamy analizie m.in. rolę źródła węgla, poziomu energii komórek przetrwałych oraz dynamiki zmian w profilu ekspresji genów podczas wznowiania wzrostu po traktowaniu antybiotykiem. Projekt rozpoczyna się od bardziej ogólnych badań *in vitro* i przechodzi do bardziej specyficznych badań obrazowych w modelu hodowli komórek pęcherza moczowego.

Szczegółowe badanie wznowienia wzrostu na poziomie pojedynczych komórek będzie ważnym krokiem w kierunku zrozumienia mechanizmów stymulujących odrastanie komórek przetrwałych. Wykorzystane to zostanie w opracowywaniu metod sztucznego wybudzania ze stanu uśpienia, stymulowania ich wzrostu, ponownego uwrażliwiania na antybiotyki, co w konsekwencji pomoże w leczeniu i/lub zwalczaniu przewlekłych infekcji dróg moczowych. Dlatego też, wyniki tego projektu będą przedmiotem zainteresowania naukowców związanych z badaniami mikrobiologicznymi i biomedycznymi.