

Abstrakt

Gram-negativní aerobní kokobacilus *Bordetella pertussis* je jedním z nemnoha výhradně lidských patogenů a hlavním původcem respiračního onemocnění zvaného pertuse, nebo také černý kašel. Navzdory globálním vakcinačním programům představuje pertuse stále významný problém pro veřejné zdraví - ročně padne za oběť tomuto onemocnění po celém světě na sto tisíc dětí a celkové počty hlášených případů dosahují desítek milionů. Také proto je výzkumu mechanismů působení faktorů virulence bakterie *B. pertussis* věnována významná pozornost. Navzdory tomu však zůstává biologie interakcí této bakterie se svým lidským hostitelem z velké části neznámá nebo jen málo prozkoumaná. Evoluce, genetika a adaptace *B. pertussis* komplexnímu prostředí lidského nosohltanu spolu s procesy umožňujícími této bakterii obejít hostitelské obranné mechanismy, ať už vrozené, tak i získané imunity, jsou doposud jen částečně popsány a pochopeny. V tomto kontextu představují omics přístupy velmi cenné nástroje k odhalení doposud neznámých aspektů interakcí mezi hostitelem a patogenem a otevírají tak cestu detailnější analýze regulace virulence pomocí mechanistických studií.

V této práci představuji výsledky tří omics projektů věnovaných biologii *B. pertussis*, postavených alespoň zčásti na tzv. high-throughput proteomických přístupech. V rámci prvního fosfoproteomického projektu jsme analyzovali kinázové signalizační dráhy v myších dendritických buňkách deregulovaných v důsledku zvýšení koncentrace cytosolického cAMP v důsledku aktivity adenyllyl cyklázové aktivity adenylát-cyklázového toxinu (CyaA) bakterie *B. pertussis*. V rámci druhého projektu jsme identifikovali a charakterizovali Bkd1, novou bakteriální lyzinovou deacetylázu a charakterizovali acetylom *B. pertussis*. Zároveň jsme, šťastnou shodou okolností, izolovali mutantní kmen této bakterie, který vykazoval velmi zajímavý a pleiotropní fenotyp, který jsme následně charakterizovali v rámci třetího projektu a to za pomoci kombinace proteomických a transkriptomických přístupů. Ukázali jsme zde, že bodová mutace, která vedla k deregulaci exprese genů jednoho z operonů kódujících ribosomální proteiny a ke zvýšení produkce alfa-podjednotky RNA polymerázy, způsobila ve svém důsledku globální deregulaci genomu *B. pertussis* a snížení produkce virulenčních faktorů prostřednictvím snížené produkce klíčového regulačního faktoru BvgA~P. Tato práce také vedla k výzkumu

vnitrobuněčného přežívání *B. pertussis* uvnitř primárních lidských makrofágů a ukázala, že snížení produkce virulenčních faktorů může představovat jeden z mechanismů adaptace *B. pertussis* vedoucí k perzistentnímu přežívání uvnitř hostitelských buněk.