

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor: Speciální chemicko-biologické obory



Michaela Šaňková

Regulace virulenčních faktorů u *Staphylococcus aureus*

Regulation of virulence factors of *Staphylococcus aureus*

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Irena Lichá, CSc.

Praha, 2021

Ráda bych upřímně poděkovala školitelce mé bakalářské práce RNDr. Ireně Liché, CSc. za její ochotu, cenné rady a především za čas, který mi při psaní práce věnovala.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 5. 5. 2021

Podpis

Abstrakt

Staphylococcus aureus je grampozitivní patogenní bakterie, která reguluje produkci svých virulenčních faktorů v závislosti na měnících se podmínkách vnějšího prostředí. Pro tuto regulaci existuje v buňkách *S. aureus* složitá regulační síť, jejíž součástí je řada regulačních proteinů, transkripčních faktorů a dvoukomponentních systémů. Jedním z nejdůležitějších regulačních systémů bakterie *S. aureus* je Agr systém (Accessory gene regulator), který vnímá hustotu své vlastní populace prostřednictvím snímání tzv. quorum-sensing signálu v podobě autoindukujícího peptidu (AIP). Agr systém kóduje globální regulační RNAIII, která následně reguluje expresi cílových virulenčních faktorů, mezi které patří jak povrchové proteiny, tak řada extracelulárních toxinů a enzymů. Na regulaci virulence *S. aureus* se významně podílí také rodina globálních proteinových regulátorů SarA a transkripční sigma faktor B. Produkce virulenčních faktorů je regulována také v reakci na specifické signály z vnějšího prostředí a to prostřednictvím dvoukomponentních systémů, mezi které se řadí regulátor produkce exoproteinů SaeRS, regulátor autolýzy ArlRS a regulátor respirační odpovědi SrrAB.

Klíčová slova: *Staphylococcus aureus*, virulenční faktory, Agr, quorum-sensing, RNAIII, SarA, SigB

Abstract

Staphylococcus aureus is a gram-positive pathogenic bacterium that regulates virulence factors production in response to changing environmental conditions. *S. aureus* cells evolved a complex regulatory network, including a number of regulatory proteins, transcriptional factors and two-component systems. One of the most important *S. aureus* regulatory systems is the Agr system (Accessory gene regulator) that perceives its own population density by sensing a „quorum-sensing“ signal in a form of autoinducing peptid (AIP). Agr system encodes a global regulatory RNAIII that regulates the expression of target virulence factors, which includes surface proteins as well as extracellular toxins and enzymes. The family of global protein regulators SarA and transcriptional sigma factor B also play a significant role in the regulation of *S. aureus* virulence. The production of virulence factors is also regulated in response to specific signals from extracellular environment by two-component-systems, which includes the regulator of exoprotein production SaeRS, the regulator of autolysis ArlRS and the regulator of respiratory response SrrAB.

Key words: *Staphylococcus aureus*, virulence factors, Agr, quorum-sensing, RNAIII, SarA, SigB

Seznam zkratek

Agr	accessory gene regulator, hlavní regulátor virulence spojený s quorum-sensing
AIP	autoindukující peptid
Amp	amfipatický helix (na N-konci propeptidu AgrD)
ArIRS	dvoukomponentní systém regulující autolýzu
Cap	kapsulární proteiny
ClfA, B	shlukovací faktor A, B
Cna	kolagen-vazebný protein
Coa	stafylokoaguláza
ETA, B, D	exfoliativní toxin A, B, D
FnBPA, B	fibronektin-vazebný protein A, B
Hla	α -toxin, α -hemolyzin
Hld	δ -toxin, δ -hemolyzin
HNP	lidský neutrofilní peptid
MarR	transkripční faktor bakterie <i>E. coli</i> regulující rezistenci k antibiotikům
MDR pumpy	pumpy chráníci buňku před širokým spektrem léčiv, multidrug resistance pumps
MSCRAMMs	rodina adhezivních proteinů, microbial surface components recognising adhesive matrix molecules
Net	neutrofilní extracelulární past
Nuc	nukleáza
Pmt	transportér fenol-solubilních modulinů
PSMs	fenol-solubilní moduliny
SaeRS	dvoukomponentní systém regulující produkci exotoxinů
SAgs	superantigeny
Sak	stafylokináza
SBS	vazebná místa pro SarR protein
SspA	serinová proteáza V8
SpA	protein A
SrrAB	dvoukomponentní systém regulující respirační odpověď
Rsb	regulační proteiny transkripčního sigma faktoru B
TA system	systém toxin-antitoxin
TSST-1	toxin syndromu toxického šoku
σB	transkripční faktor sigma B

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Virulenční faktory	2
2.1	Virulenční faktory <i>Staphylococcus aureus</i>	2
2.1.1	Adhezivní proteiny <i>S. aureus</i>	2
2.1.2	Toxiny <i>S. aureus</i>	3
2.1.3	Exoenzymy <i>S. aureus</i>	3
2.2	Geny pro virulenční faktory <i>S. aureus</i>	4
3	Hlavní regulátor virulence spojený s quorum sensing	5
3.1	Stavba agr lokusu	5
3.1.1	Dvou-komponentní systém AgrAC	5
3.1.2	AgrB a AgrD	6
3.2	Autoindukující peptid AIP	7
3.2.1	Struktura AIP a mechanismus AIP biosyntézy	7
3.2.2	Typy autoindukujících peptidů a Agr interference	7
3.3	Regulace prostřednictvím molekuly RNAIII	8
3.3.1	Nepřímá regulace prostřednictvím transkripčního faktoru Rot.....	9
3.3.2	Přímá regulace na úrovni translace	9
3.4	Agr regulace nezávislá na RNA III	10
4	SarA proteinová rodina	11
4.1	Regulační protein SarA	11
4.1.1	Stavba <i>sarA</i> lokusu a regulace exprese SarA proteinu	11
4.1.2	Regulace prostřednictvím SarA proteinu	12
4.2	Globální regulátor MgrA.....	13
4.3	Další proteiny patřící do SarA rodiny.....	15
5	Alternativní sigma faktory	17
5.1	Sigma faktor B (σ B).....	17
6	Dvoukomponentní regulační systémy	18
6.1	Regulátor produkce exoproteinů SaeRS.....	18
6.1.1	Stavba <i>sae</i> lokusu a mechanismus působení SaeRS systému	18
6.1.2	Vnější signály, které ovlivňují SaeRS.....	19
6.1.3	Regulace exprese cílových genů prostřednictvím SaeRS systému	19
6.2	Regulátor autolýzy ArIRS	21
6.3	Regulátor respirační odpovědi SrrAB	21
7	Závěr	23
8	Literatura.....	24

1 Úvod

Staphylococcus aureus je grampozitivní bakterie z rodu stafylokoků, která se běžně vyskytuje v lidském organismu a to především v horních cestách dýchacích nebo na kůži. Zároveň se ale jedná o významný patogenní organismus, který způsobuje velké množství infekcí. *S. aureus* se do těla dostává přes otevřenou ránu, odkud se rozšíří do krevního řečiště a dalších orgánů. Mezi onemocnění způsobené tímto patogenem patří jak mírné infekce kůže, tak závažné a život ohrožující infekce, do kterých se řadí například endokarditida, osteomyelitida nebo syndrom toxického šoku. *S. aureus* je jednou z nejčastějších příčin infekcí získaných v nemocnicích a především kmeny rezistentní na meticilin (MRSA) představují velký celosvětový problém.

S. aureus produkuje velké množství virulenčních faktorů, které podporují šíření infekce. Produkce těchto faktorů je přísně regulována v závislosti na různých infekčních stádiích. První skupinou virulenčních faktorů jsou adhezivní proteiny, které zprostředkovávají přilnutí k povrchu hostitelské buňky a jsou produkovány především v kolonizační fázi. V pozdější fázi infekce pak dochází k produkci toxinů a extracelulárních enzymů, které zajišťují především lyzi hostitelských buněk a další šíření infekce. Aby byla exprese jednotlivých faktorů zahájena ve správný čas, obsahují buňky *S. aureus* řadu globálních regulačních proteinů a dvoukomponentních systémů, které řídí expresi mnoha vzájemně nezávislých cílových genů. Hlavním a zatím nejvíce prozkoumaným virulenčním regulátorem je tzv. quorum-sensing systém Agr (Accessory gene regulator), který buňce umožňuje vnímat hustotu vlastní populace a prostřednictvím globální regulační RNAIII ovlivňovat expresi virulenčních faktorů. Kromě Agr jsou do regulace virulence zapojeny ještě další dvoukomponentní systémy, mezi které patří regulátor produkce exoproteinů SaeRS, regulátor autolýzy ArlRS a regulátor respirační odpovědi SrrAB. Do komplexní regulační sítě virulenčních faktorů *S. aureus* jsou kromě dvoukomponentních systému zapojeny také další regulační proteiny a transkripční faktory, z nichž se na regulaci nejvýznamněji podílí proteiny ze SarA rodiny a transkripční sigma faktor B.

Cílem této práce je shrnout současné znalosti o jednotlivých virulenčních regulátorech, popsat mechanismy jejich působení při regulaci virulence a poskytnout bližší pohled do komplexní regulační sítě virulenčních faktorů tohoto významného lidského patogena.

2 Virulenční faktory

Jako virulenční faktory jsou obecně označovány látky, které určují patogenitu dané bakterie. Je mezi ně řazena široká škála proteinů asociovaných s povrchem buňky a proteinů sekretovaných do vnějšího prostředí. Základně lze virulenční faktory rozdělit na dva typy, kterými jsou adhezivní proteiny a toxiny. Adhezivní proteiny zajišťují především přilnutí k povrchu hostitelské buňky a jejich exprese je spojena s kolonizační fází. Po přechodu z exponenciální fáze do postexponenciální, převládne nad expresí adhezivů exprese extracelulárních toxinů a enzymů, jejichž hlavní funkcí je vyhnout se imunitnímu systému hostitele, způsobit lzy hostitelských buněk, získat živiny a zajistit další šíření bakteriální infekce.

2.1 Virulenční faktory *Staphylococcus aureus*

2.1.1 Adhezivní proteiny *S. aureus*

Na povrchu buňky *S. aureus* se vyskytuje velké množství proteinů, které jsou kovalentně zakotvené v peptidoglykanu buněčné stěny (cell wall-anchored, CWA) a mezi nimiž má největší zastoupení rodina adhezivů MSCRAMMs (microbial surface components recognising adhesive matrix molecules) (shrnuto v Patti et al. 1994). Hlavní funkcí těchto proteinů je zajistit adhezi k hostitelské buňce, ale přispívají také k imunitnímu úniku a tvorbě biofilmu. Jejich exprese často závisí na růstových podmínkách. Některé jsou regulovány přítomností železa, jiné se nachází na povrchu buněk výhradně v exponenciální či stacionární fázi (Mazmanian 2003).

Mezi adheziny produkované bakterií *S. aureus* patří například dva fibronektin-vazebné proteiny (FnBPA a FnBPB), které se uplatňují při invazi epiteliálních, endoteliálních či fibroblastických buněk. Hostitelské buňky mají na svém povrchu receptor zvaný integrin $\alpha 5\beta 1$, na který se pomocí navázaného fibronektinu tento adhezivní protein připojí (Sinha et al. 1999). Dalším adhezivem přítomným na povrchu buněk *S. aureus* je kolagen vazebný-protein (Cna). Jeho funkce je nezbytná pro adhezi ke tkáním bohatým na kolagen, jako je například oční rohovka či kloubní chrupavka (Switalski et al. 1993). Zároveň tento protein přispívá k imunitnímu úniku během infekce (Kang et al. 2013). V neposlední řadě je v buňkách *S. aureus* exprimován také fibrinogen-vazebný protein známý jako tzv. shlukovací faktor A (clumping factor A, ClfA). Každá buňka se tímto proteinem váže na jeden distální konec fibrinogenového dimeru, čímž dojde k tvorbě spojovacího můstku mezi dvěma sousedními buňkami (Hawiger et al. 1982). Tím vzniká tzv. shluk neboli velká skupina těsně sousedících buněk propojených fibrinogenem. Tento útvar bakteriím pomáhá vyhnout se detekci imunitním systémem hostitele a bývá důležitým krokem především při zahajování infekcí. ClfA má stejnou vazebnou afinitu k fibrinogenu i k fibrinu, což mu umožňuje tvořit shluky s oběma formami této molekuly (McAdow et al. 2011). V časně exponenciální fázi růstu produkuje *S. aureus* ještě druhý shlukovací faktor, ClfB, který je

strukturně velmi podobný ClfA, ale s fibrinogenem interaguje na jiném řetězci (Eidhin et al. 1998; Walsh et al. 2008). Vzhledem k tomu, že ClfB navíc ještě váže cytokeratin a loricin, je také důležitým faktorem při kolonizaci nosní sliznice (Mulcahy et al. 2012).

2.1.2 Toxiny *S. aureus*

S. aureus vylučuje přes 40 různých toxinů, což představuje asi 10 % celkového sekretomu této bakterie. Ačkoliv jsou si tyto proteiny funkčně i strukturálně velmi podobné, spousta z nich má jedinečné vlastnosti (Kusch a Engelmann 2014). Exotoxiny *S. aureus* je možné rozdělit na tři základní skupiny.

První skupinou jsou tzv. cytotoxiny neboli toxiny tvořící póry. Hlavním představitelem je α -toxin (Hla, α -hemolyzin), jehož monomery vytváří v membráně hostitelské buňky heptamerní póry o struktuře β -barelu, čímž způsobují lyzi (Gouaux et al. 1994). Tento toxin má navíc i prozánětlivé účinky a jeho exprese je regulována prostřednictvím minimálně tří globálních regulátorů, včetně Agr quorum-sensing systému, který bude detailněji popsán později (Xiong et al. 2006). Dále mezi cytotoxiny *S. aureus* patří například řada leukotoxinů (PVL, Hemolyzin- γ) nebo fenol-solubilní molekuly (shrnuto v Grumann et al. 2014).

Další skupinou jsou exfoliativní toxiny, mezi které se řadí především ETA, ETB a ETD. Jejich přední vlastností je glutamát-specifická proteázová aktivita, pomocí níž způsobují ztrátu vzájemné adheze mezi jednotlivými keratinocyty v pokožce. Z toho důvodu bývají nazývány molekulárními nůžkami (Nishifuji et al. 2008). Jedná se o hlavní původce toxické epidermální nekrózy zvané syndrom opažené kůže. Mezi hlavní symptomy patří tvorba puchýřů a masivní odlupování kůže (Melish a Glasgow 1970). Exprese těchto toxinů je regulována globálním regulátorem Agr (Sheehan et al. 1992).

Poslední skupinou jsou tzv. superantigeny (SAGs, stafylokokové enterotoxiny), které stimulují hostitelské T-buňky, což má za důsledek masivní produkci prozánětlivých cytokinů. Tento stav je typický pro tzv. syndrom toxického šoku, jehož symptomy, jako například zvracení, průjem, vysoká horečka nebo hypotenze, jsou důsledkem masivního uvolňování T-buněčných cytokinů do krevního oběhu (Fraser a Proft 2008). *S. aureus* produkuje také jeden superantigen aktivující hostitelské B-buňky a tím je protein A (SpA). Během šíření infekce brání fagocytóze bakterií tím, že se váže na imunoglobuliny a znemožňuje tvorbu specifických protilátek (Falugi et al. 2013).

2.1.3 Exoenzymy *S. aureus*

Kromě toxinů produkuje *S. aureus* i mnoho faktorů, které působí enzymaticky. První skupinu tvoří proteiny, jejichž hlavní funkcí je aktivovat hostitelské proenzymy. Patří sem například stafylokoaguláza (Coa), která specificky váže trombin, čímž podporuje tvorbu fibrinu a srážení lidské plazmy. Díky tomu dochází kolem vzniklého abscesu k tvorbě fibrinového štítu, který chrání bakterie před imunitními buňkami (Guggenberger et al. 2012). Produkce koagulázy probíhá v exponenciální fázi a je regulována

Agr systémem (Lebeau et al. 1994). Podobným způsobem ale s opačným účinkem funguje protein stafylokináza (Sak), jehož exprese je také závislá na Agr systému (Jin et al. 2004). Hlavní vlastností tohoto proteinu je schopnost aktivovat hostitelský plazmin, který rozkládá fibrinové sraženiny, čímž podporuje šíření bakterií do hlubších tkání (Sakharov et al. 1996).

Druhou skupinou jsou enzymy, které přímo degradují tkáňové složky. Patří sem například nukleázy (Nuc), které regulují tvorbu biofilmu tím, že degradují extracelulární DNA, čímž biofilm rozptylují. (Kiedrowski et al. 2011). Další zásadní funkcí nukleáz je zprostředkování úniku z neutrofilních extracelulárních pastí (NET), které jsou tvořeny z DNA umírajících neutrofilů a mají zabránit dalšímu šíření infekce (Berends et al. 2010). Exprese genů pro nukleázy je pod kontrolou dvou-komponentního systému SaeRS (Olson et al. 2013).

S. aureus produkuje také tři rodiny proteáz, kterými jsou metaloproteázy, cysteinové proteázy a serinové proteázy. Asi nejdůležitější je serinová proteáza V8 (SspA), jejímž úkolem je štěpit fibrinogen-vazebné faktory na povrchu vlastních buněk a snížit tak jejich vzájemnou adhezi, což vede k rozpadu biofilmu a účinnějšímu šíření infekce (McGavin et al. 1997). SspA je produkována ve formě zymogenu a její aktivaci zajišťuje aureolyzin, enzym z rodiny metaloproteáz (Nickerson et al. 2007). Jako jeden z mála stafylokoků produkuje *S. aureus* také tzv. „spreading factor“, kterým je enzym hyaluronidáza. Její účinek způsobuje štěpení kyseliny hyaluronové v mezibuněčném prostoru, především v kůži a v plicích, což opět vede ke zvýšené schopnosti bakterií šířit se hostitelskými tkáněmi (Chain a Duthie 1940; Hart et al. 2009).

2.2 Geny pro virulenční faktory *S. aureus*

Genom *S. aureus* lze rozdělit na dvě hlavní složky. První částí je základní „core“ genom, který tvoří asi 75 % celého genomu a je konzervovaný ve všech kmenech *S. aureus*. Značná část core genomu je tvořena geny, jejichž produkty jsou esenciální pro růst a přežití bakteriální buňky. Kromě těchto genů se v core genomu nachází také tzv. variabilní oblast obsahující speciální virulenční geny, které jsou většinou stabilní, přenáší se vertikálně a kódují především adhezivní proteiny, toxiny nebo virulenční regulační systémy (shrnutí v Lindsay a Holden 2004). Příkladem virulenčních faktorů, které jsou kódovány právě ve variabilní oblasti core genomu, je třeba α -toxin, γ -hemolyzin nebo fenol-solubilní moduliny, dále také povrchový protein A nebo enzym koaguláza (Shopsin et al. 1999; Watanabe et al. 2005; Wang et al. 2007).

Druhou složkou je tzv. přídatný genom (accessory genom), který je tvořen horizontálně přenášenými mobilními genetickými elementy. U *S. aureus* se jedná především o fágy, ostrovy patogenicity (SaPI), plazmidy a transpozony. Kromě genů pro rezistenci se zde často nachází právě geny pro virulenční faktory (shrnutí v Lindsay a Holden 2004). Většina kmenů *S. aureus* má ve svém chromozomu integrovaného minimálně jednoho fága (Iandolo et al. 2002). Mezi virulenční faktory

kódované právě fágovými elementy patří enzym stafylokináza, enterotoxin A, leukotoxin PVL nebo ETA (Betley a Mekalanos 1985; Collen 1998; Kaneko et al. 1998; Yamaguchi et al. 2000). Ostrovy patogenicity jsou typické pro kódování superantigenů, jako je toxin syndromu toxického šoku nebo enterotoxiny B a C. A v neposlední řadě přispívají k virulenci i plazmidy, které kódují například gen pro exfoliativní toxin B (shrnutí v Lindsay and Holden, 2006).

3 Hlavní regulátor virulence spojený s quorum sensing

Jedním z hlavních globálních regulátorů ovlivňujících expresi virulenčních faktorů u *S. aureus* je Accessory gene regulator (Agr) (Recsei et al. 1986). Představuje modelový quorum-sensing systém, který snímá signál ve formě autoindukujícího peptidu (AIP), jenž se hromadí v extracelulárním prostředí. Jakmile dosáhne množství AIP kritické koncentrace, dojde k aktivaci systému, přeprogramování metabolismu a expresi genů pro povrchové proteiny vystřídá exprese genů pro proteiny sekreční (Novick et al. 1993; 1995; Ji et al. 1995).

3.1 Stavba agr lokusu

Agr lokus je dlouhý přibližně 3,5 kbp a skládá ze dvou transkripčních jednotek regulovaných ze dvou různých promotorů, P2 a P3 (Peng et al. 1988). Z promotoru P2 vychází RNAII transkript, který je tvořen čtyřmi geny (*agrABCD*) (viz **Obrázek 1**) (Novick et al. 1995). Transkript vycházející z promotoru P3 má délku 512 nukleotidů a je označován jako RNAIII. RNAIII je globální regulační RNA, která ovlivňuje expresi většiny genů závislých na Agr systému. Regulace zprostředkovaná molekulou RNAIII probíhá jak nepřímo na transkripční úrovni prostřednictvím transkripčního faktoru Rot, tak přímo na translační úrovni prostřednictvím antisense mechanismů. Současně RNAIII kóduje gen pro δ -toxin (Hid), který ale na samotnou regulaci nemá žádný vliv (Janzon a Arvidson 1990; Novick et al. 1993).

3.1.1 Dvoukomponentní systém AgrAC

AgrA a AgrC fungují jako klasický dvoukomponentní systém. Zatímco AgrC je transmembránový protein, který v tomto systému plní funkci senzoru (Lina et al. 1998), AgrA je regulátorem odpovědi (Novick et al. 1995). Protein AgrC má ve své třetí extracelulární smyčce vazebné místo pro ligand a k celkové aktivitě Agr systému přispívají zatím neznámým mechanismem i cytoplazmatické smyčky tohoto proteinu (Huang et al. 2021).

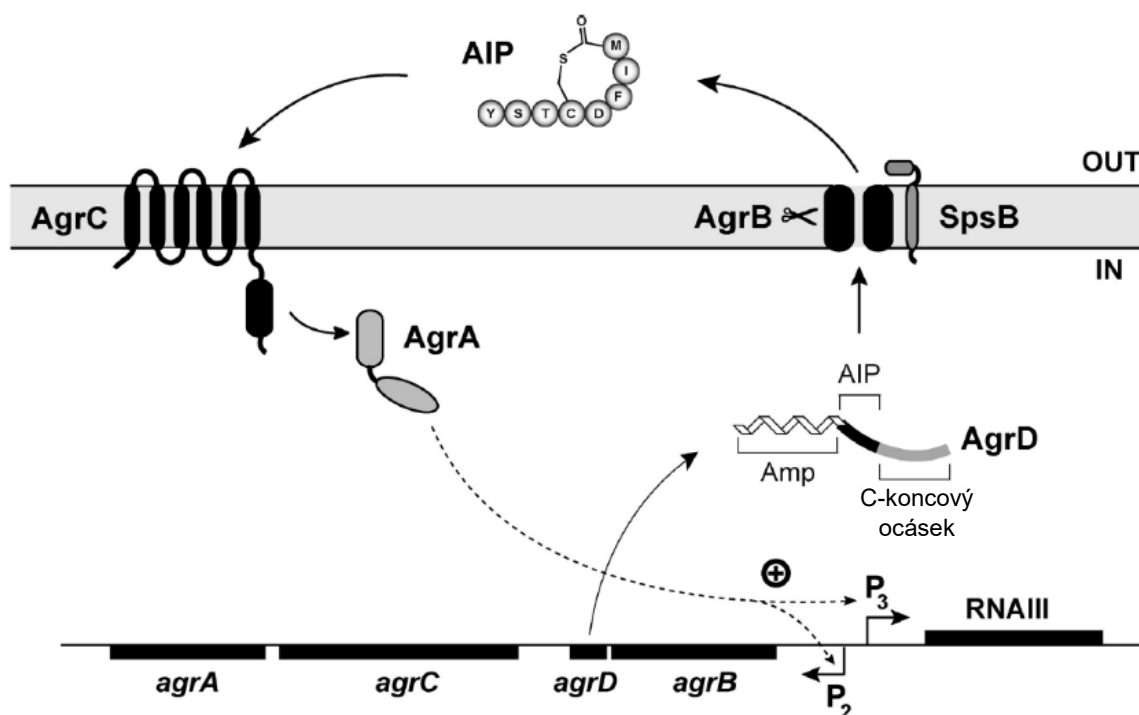
Aktivačním ligandem pro AgrC je právě autoindukující peptid, AIP (Ji et al. 1995; 1997). AgrC receptor obsahuje histidin kinázovou doménu na C-terminálním konci, který je orientován do cytoplazmy. Po specifickém navázání AIP mění AgrC konformaci a dochází k homodimerizaci a trans-fosforylaci histidinové domény. Následuje přenos fosfátu na aspartátový zbytek cytoplazmatického proteinu AgrA, který v návaznosti na to zaujme novou konformaci, jenž mu umožní vázat promotory

P2 a P3 a aktivovat transkripci RNAII a RNAIII (Lina et al. 1998; Mayville et al. 1999). Tím vzniká pozitivní zpětnovazebná smyčka, díky které dochází při dosažení určité prahové hustoty buněk k rychlé změně exprese cílových genů. Kromě regulace Agr systému ovlivňuje AgrA také expresi fenol-solubilních modulinů a to přímou vazbou do jejich promotorů (detailněji popsáno dále) (Queck et al. 2008).

3.1.2 AgrB a AgrD

AgrB je membránová endopeptidáza, která proteolytickým štěpením autoindukujícího propeptidu AgrD přispívá k tvorbě zralého AIP (Saenz et al. 2000; Zhang et al. 2002). Zároveň ale funguje jako membránový transportér, přes který je zralý AIP sekretován do prostředí (Zhang a Ji 2004). Jde o protein obsahující šest transmembránových domén. Čtyři z nich mají strukturu α -helixu a vytváří hydrofobní kanál, ve kterém jsou umístěny zbylé dva hydrofilní segmenty (Zhang et al. 2002).

Peptidový prekurzor AgrD je dlouhý asi 46 aminokyselin a skládá se ze tří částí. Na N-konci se nachází 18 zbytků tvořících amfipatický α -helix (Amp). Tato oblast kotví peptid k membráně, brání nespecifické degradaci proteinů a je nezbytná pro správnou produkci AIP i přesto, že přímo neinteraguje s AgrB (Zhang et al. 2004). Uprostřed se nachází centrální region, ze kterého vzniká zralý AIP. Poslední částí je nabitý ocásek na C-konci, který je nejkonzervovanější a pro tvorbu AIP a správnou funkci endopeptidázy je esenciálních prvních 9 zbytků (Thoendel a Horswill 2009).



Obrázek 1 - Schéma Agr systému u *S. aureus*

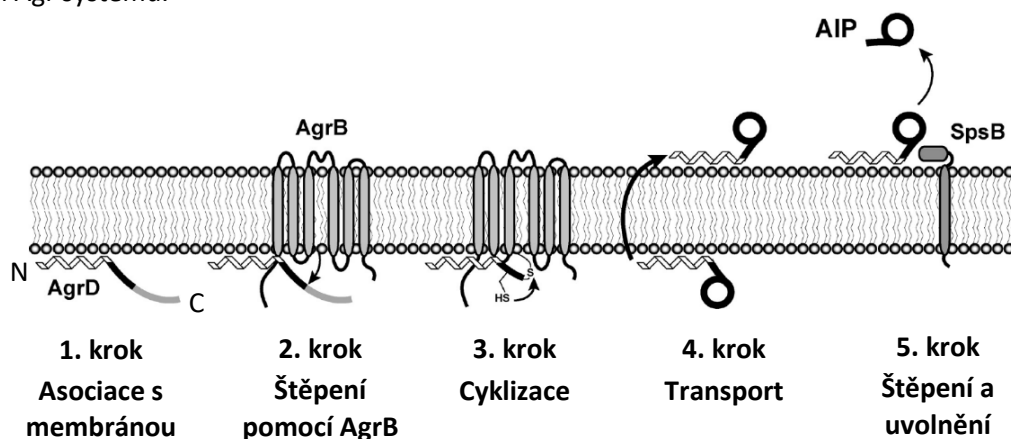
AIP – autoindukční peptid, AgrA – regulátor odpovědi, AgrB – membránová endopeptidáza, AgrC – senzitivní histidin kináza, AgrD – prekurzor autoindukčního peptidu, P3 – promotor pro transkript RNA III, P2 – promotor pro transkript RNA II (geny *agrABCD*) (převzato a upraveno podle Thoendel a Horswill 2009)

3.2 Autoindukující peptid AIP

3.2.1 Struktura AIP a mechanismus AIP biosyntézy

Zralý AIP je tvořen 7-9 zbytky a i přes velkou variabilitu je pro něj typický konzervovaný cystein na pátém místě od karboxylového konce (Ji et al. 1997). Při vzniku AIP z propeptidu AgrD dochází k proteolytickému štěpení na obou stranách řetězce a k tvorbě thioesterové vazby mezi –SH skupinou centrálního cysteinu a karboxylovou skupinou aminokyselinového zbytku na C-konci (viz **Obrázek 2**) (Zhang et al. 2002). Tato vazba je poměrně unikátní a vytváří tzv. thiolaktonový kruh, který je charakteristický a nezbytný pro správnou funkci autoindukujících peptidů (Ji et al. 1997; Mayville et al. 1999).

K transportu AIP prekurzoru přes membránu a následnému proteolytickému štěpení je zapotřebí také účinek dalších proteinů. Dle nedávných studií by jedním z těchto proteinů mohla být membránová peptidáza MroQ, avšak konkrétní mechanismy jejího působení zatím nejsou známy (Cosgriff et al. 2019). Jiné studie zase předpokládají, že MroQ určitým způsobem přispívá spíše ke správné aktivitě kinázy AgrC (Marroquin et al. 2019). Ačkoliv tedy přesná funkce peptidázy MroQ zatím není objasněna, představuje tento protein další regulační jednotku, která řídí expresi virulenních faktorů na úrovni Agr systému.



Obrázek 2 - AIP biosyntéza

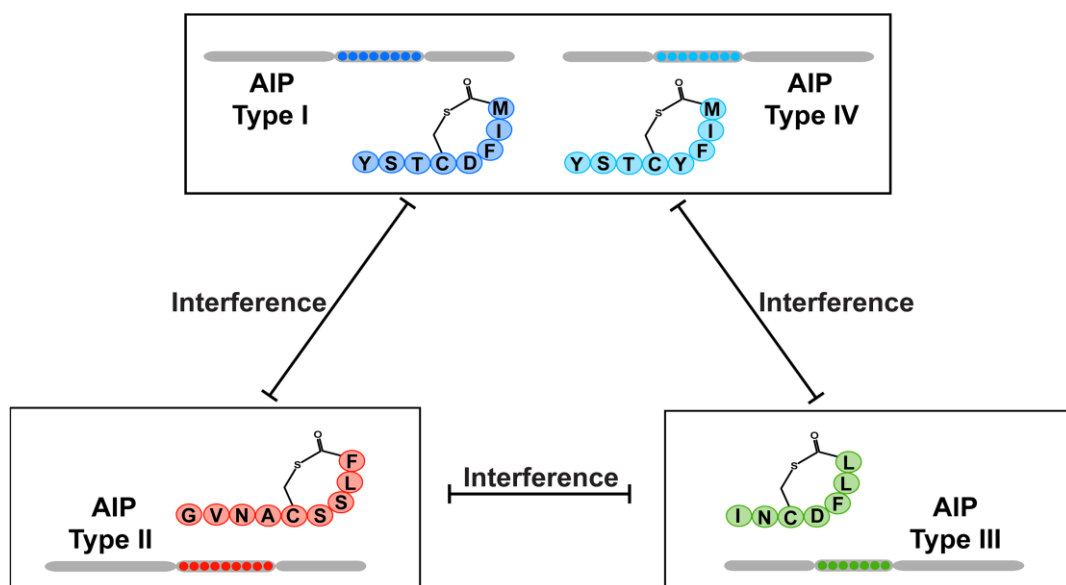
1. krok: Napojení N-koncového amfipatického α -helixu k membráně, **2. krok:** Odštěpení C-koncového nabitého ocásku pomocí AgrB, **3. krok:** Navázání zbývajícího fragmentu AgrD na Cys84 AgrB pomocí thioesterové vazby, následné atakování vazby cysteinovým zbytkem AgrD a vytvoření thiolaktonového kruhu, **4. krok:** Transport AIP prekurzoru na vnější stranu membrány, **5. krok:** Odstranění amfipatického α -helixu pomocí SpsB a uvolnění zralého AIP (převzato a upraveno podle Thoendel a Horswill 2009)

3.2.2 Typy autoindukujících peptidů a Agr interference

Přestože je Agr lokus konzervovaný mezi všemi stafylokoky, obsahuje tzv. hypervariabilní oblast, kterou tvoří především gen pro propeptid AgrD, ale také C-koncové dvě třetiny genu pro protein AgrB a N-koncová polovina genu pro receptor AgrC. Tento region zajišťující autoindukci vykazuje značné sekvenční variace, podle kterých lze u *S. aureus* definovat 4 genetické skupiny lišící se strukturou AIP

(viz **Obrázek 3**) (Ji et al. 1997). AIP typu I a typu IV se vyskytují nejčastěji, mají délku 8 aminokyselin a liší se pouze v jedné. To jim umožňuje fungovat zaměnitelně a funkčně se tedy rozlišují pouze skupiny tři (Jarraud et al. 2000). Autoindukční peptid z jedné funkční skupiny dokáže zkříženě inhibovat genovou expresi *agr* lokusu ze skupiny jiné. Stejně tak působí i AIP z jiných druhů stafylokoků (Ji et al. 1997; Otto et al. 1999; Jarraud et al. 2000). Tento jev je nazýván jako Agr interference a dodává jedné skupině či kmenu schopnost vyloučit ostatní z místa infekce nebo kolonizace (Ji et al. 1997).

Ve všech skupinách probíhají mechanismy zpracování AgrD a následná sekrece AIP do prostředí stejně nebo velmi podobně. Potvrzují to dva vysoce konzervované aminokyselinové zbytky, His77 a Cys83, které tvoří katalytické místo endopeptidázy AgrB. Naopak interakce mezi AgrB a AgrD, je pro každou skupinu specifická (Zhang a Ji 2004).



Obrázek 3 - Typy AIP a agr interference v kmenech *S. aureus*

Každý kmen *S. aureus* produkuje jeden ze čtyř různých autoindukujících peptidů. Všechny AIP obsahují cyklický thiolaktonový kruh, ale aminokyseliny v kruhu a na prodlouženém N-konci se mezi jednotlivými typy liší. Agr interference lze pozorovat mezi třemi skupinami AIP, jak je znázorněno (převzato a upraveno podle Jenul a Horswill 2019).

3.3 Regulace prostřednictvím molekuly RNAIII

RNAIII se v buňce vyskytuje velmi hojně a má relativně dlouhý poločas rozpadu, přibližně 15 minut (Janzon a Arvidson 1990). Sekundární struktura RNAIII je velmi komplexní a tvoří ji 14 vzájemně nezávislých vláseňovitých struktur spojených nepárovými nukleotidy. Jedná se o strukturu velmi konzervovanou, přestože se její sekvence často liší (Benito et al. 2000). RNAIII kóduje gen pro δ -toxin (δ -hemolyzin, Hld), což je 26 aminokyselin dlouhý peptid patřící mezi fenol-solubilní moduliny. Čtecí rámec kódující δ -toxin je lokalizován na 5'konci RNAIII a zahrnuje smyčky 3, 4 a 5. K produkci δ -toxinu dochází v pozdní exponenciální fázi, jelikož je regulována hladinami RNAIII v buňce. Oba konce RNAIII

jsou v těsné blízkosti, což má za důsledek vznik intramolekulárních interakcí mezi sekvencí na 3'konci a *hld* ribozom-vazebným místem na 5'konci. Translace δ -toxinu je od transkripce opožděna o jednu hodinu a toto zpoždění je ukončeno ve chvíli, kdy dojde k odstranění 3'koncové sekvence této molekuly, která blokuje *hld* ribozom-vazebné místo (Balaban a Novick 1995; Benito et al. 2000). 5'konec RNAIII bývá často modifikován NAD čepičkou (nicotinamide adenosine dinucleotide) a o tom, zda bude čepička na 5'konec připojena, rozhoduje báze na pozici -1 *agr* promotoru P3. Zvýšení obsahu 5'NAD RNAIII v buňce má za následek snížení exprese α - i δ -toxinu, avšak mechanismy, kterými 5'NAD čepička ovlivňuje aktivitu RNAIII, jsou zatím nejasné (Morales-Fillooy et al. 2020).

RNAIII transkript obecně reguluje snižování exprese genů pro adhezivní proteiny a zároveň zvyšování exprese genů pro proteiny sekreční. Mezi proteiny, jejichž exprese je prostřednictvím RNAIII aktivována, patří α -toxin, γ -hemolyzin, lipáza nebo serinové a cysteinové proteázy. RNAIII také inhibuje expresi některých povrchových proteinů a hlavním z nich je protein A (Morfeldt et al. 1995; Dunman et al. 2001; Cheung et al. 2011).

3.3.1 Nepřímá regulace prostřednictvím transkripčního faktoru Rot

Regulační účinek RNAIII na transkripční úrovni není přímý. To znamená, že RNAIII nereguluje geny pro virulentní faktory přímou vazbou do jejich DNA regulačních elementů, ale působí pomocí transkripčních faktorů, které se vážou do promotorů cílových genů. Asi nejdůležitějším regulačním cílem RNAIII je pleiotropní transkripční faktor Rot, který patří do SarA rodiny regulačních proteinů, která bude podrobněji rozebrána v další kapitole (McNamara et al. 2000). Jedná se o globální transkripční regulátor s pozitivním i negativním efektem na expresi genů *S. aureus*. Jde o hlavního antagonistu *Agr* zprostředkované regulace, jelikož má zcela protichůdné účinky na vybrané cílové geny (Saïd-Salim et al. 2003).

Regulace prostřednictvím transkripčního faktoru Rot probíhá na úrovni interakce mezi RNAIII a *rot* mRNA. RNAIII vlásenky 7, 13 a 14 obsahují C-bohaté smyčky, které jsou vysoce komplementární se dvěma G-bohatými smyčkami v translačním iniciačním regionu *rot* mRNA. Spárování komplementárních částí obou RNA způsobí znepřístupnění *rot* Shine-Dalgarno sekvence a zablokování translace faktoru Rot. Poté následuje okamžité rozštěpení *rot* transkriptu endoribonukleázou RNázaIII, která speciálně cílí na spárované dsRNA řetězce (Geisinger et al. 2006). Prostřednictvím této inhibice translace proteinu Rot RNAIII nepřímo aktivuje transkripci endotoxinů a snižuje transkripci adhezínů.

3.3.2 Přímá regulace na úrovni translace

RNAIII sekundárně působí také na úrovni translace prostřednictvím antisense mechanismů a to hned u několika virulentních faktorů. Příkladem pozitivní regulace je zajištění translace α -toxinu (α -hemolyzin, Hla). Na 5'konci RNAIII se nachází sekvence komplementární s 5'koncovou leader sekvencí *hla* transkriptu. Vazebné místo pro ribozom je na *hla* transkriptu blokováno intramolekulárním

párováním bází. Interakce s RNAIII tomuto párování brání a díky tomu může být translace α -hemolyzinu zahájena (Morfeldt et al. 1995).

Negativní regulace prostřednictvím RNAIII je uplatňována například u exprese adhezivních proteinů. Jedná se o antisense mechanismus, který je velmi podobný regulaci translace transkripčního faktoru Rot. Na 3'konci RNAIII se nachází speciální strukturální doména obsahující vlásenku 13, která vykazuje specifickou regulační aktivitu v expresi proteinu A (Benito et al. 2000). Tento 3'konec je částečně komplementární s 5'koncovou částí *spa* mRNA, na níž se nachází iniciační místo pro translaci. RNAIII se do této části váže prostřednictvím interakce smyčka-smyčka (loop-loop) a tím zabraňuje translaci proteinu A. K účinné a nevratné inhibici je zapotřebí ještě koordinovaný účinek RNázyIII, která cílí na spárované dsRNA a zajistí tak degradaci *spa* mRNA (Novick 2003; Huntzinger et al. 2005). Stejný mechanismus založený na cílené vazbě RNAIII vlásenky 13 do ribozom-vazebného mRNA byl objeven také u fibrinogen-vazebného proteinu a zřejmě se vyskytuje i u řady dalších (Boisset et al. 2007). Podobně probíhá i regulace translace koagulózy, kde s *coa* mRNA interagují dvě vzdálené oblasti RNAIII. Výsledný komplex tvoří interakce smyčka-smyčka v kódující oblasti a nedokonalý duplex, který maskuje Shine-Dalgarno sekvenci, čímž brání tvorbě ribozomálního iniciačního komplexu (Chevalier et al. 2010).

3.4 Agr regulace nezávislá na RNA III

Kromě exprese vlastního *agr* operu, reguluje AgrA také geny pro tzv. fenol-solubilní moduliny (PSMs), které se uplatňují v infekční strategii *S. aureus* prostřednictvím své leukocidní aktivity. Jedná se o krátké amfipatické peptidy, které lyzují mnoho typů lidských buněk, včetně leukocytů a erytrocytů. Silně stimulují zánětlivé reakce, značně oslabují hlavní buněčnou obranu proti infekci a přispívají k tvorbě biofilmu, pomocí kterého infekci následně šíří. Největší hrozbu představují u meticilin-rezistentních kmenů *S. aureus* (Wang et al. 2007; Queck et al. 2008). Zdá se, že pro původní komenzální životní styl stafylokoků byly PSMs důležité především z hlediska usnadnění růstu a šíření po epiteliálních površích. Agresivní cytolytické PSMs se z nich zřejmě vyvinuly až později a je dokázáno, že v současnosti je produkce PSMs mnohem četnější právě u patogenních druhů (Rautenberg et al. 2011).

Geny pro PSMs byly nalezeny ve všech kmenech *S. aureus*, ale jejich exprese se mezi kmeny výrazně liší. *S. aureus* vylučuje hned několik typů PSMs a jedním z nich je i δ -toxin kódovaný pomocí RNAIII (Wang et al. 2007). Regulace genů pro fenol-solubilní moduliny je sice také pod vlivem globálního regulátoru Agr, ale je nezávislá na regulační RNAIII a probíhá přímou vazbou regulátoru odpovědi AgrA do promotorů operonů kódujících α - a β -PSMs (Queck et al. 2008). Produkce α -PSMs je ovlivněna také malou regulační sRNA zvanou Teg41, která pravděpodobně přímou interakcí s PSMs RNA zvyšuje expresi genů pro α -PSMs (Zapf et al. 2019). Do regulace exprese fenol-solubilních modulinů je zapojen také transkripční regulátor Rsp. Tento protein má schopnost vázat se do P2 promotoru *agr* lokusu a

ovlivňovat tak expresi PSMs prostřednictvím Agr systému (Li et al. 2016). Zároveň se ale Rsp protein váže přímo do promotorových oblastí genů *psma*, *psmB* a *hla*, čímž ještě výrazněji přispívá k celkové regulaci virulenčních faktorů *S. aureus* (Liu a Sun 2020). Dále bylo zjištěno, že konkrétně α -PSMs potlačují vznik perzistence, z čehož lze usuzovat, že chronické a opakující se infekce jsou způsobené přítomností buněk s nefunkčním Agr systémem, které postrádají PSMs a nachází se tak v perzistentním stavu (Xu et al. 2017; Bojer et al. 2018).

Export fenol-solubilních modulinů probíhá pomocí klasického ABC transportéru Pmt (phenol-soluble modulin transporter), který je, stejně jako produkce PSMs, pro stafylokoky specifický. U *S. aureus* bylo dokázáno, že Pmt dokáže do okolí transportovat všechny typy PSMs. Pro bakteriální buňku je tento transportér nezbytný, jelikož v jeho nepřítomnosti se fenol-solubilní moduliny hromadí v cytoplazmě, což má za následek růstový deficit a další buněčné defekty (Chatterjee et al. 2013).

4 SarA proteinová rodina

Na regulaci virulence *S. aureus* se podílí řada regulačních proteinů, mezi které patří i proteiny z rodiny SarA. Jedná se o malé bazické DNA-vazebné proteiny, které na svém C-konci nesou vysoce zakonzervovaný aminokyselinový motiv (**KXRXXXDER**). SarA rodinu lze rozdělit do tří menších podrodin. První podrodinu tvoří proteiny s jednou doménou, kterými jsou SarA, SarR, SarT, SarV, SarX a Rot. Do druhé podrodiny spadají proteiny SarS, SarU a SarY, které obsahují domény dvě. Třetí podrodinu tvoří proteiny MgrA a SarZ, které jsou homologické s proteinem MarR (multiple antibiotic resistance regulator), což je transkripční regulátor bakterie *E. coli* (shrnutí v Cheung et al. 2004). Proteiny ze SarA rodiny spolu navzájem různě interagují a dohromady vytváří velkou a složitou regulační síť, která tvoří podstatnou část celkové regulace virulenčních faktorů *S. aureus* (viz **Obrázek 5**).

4.1 Regulační protein SarA

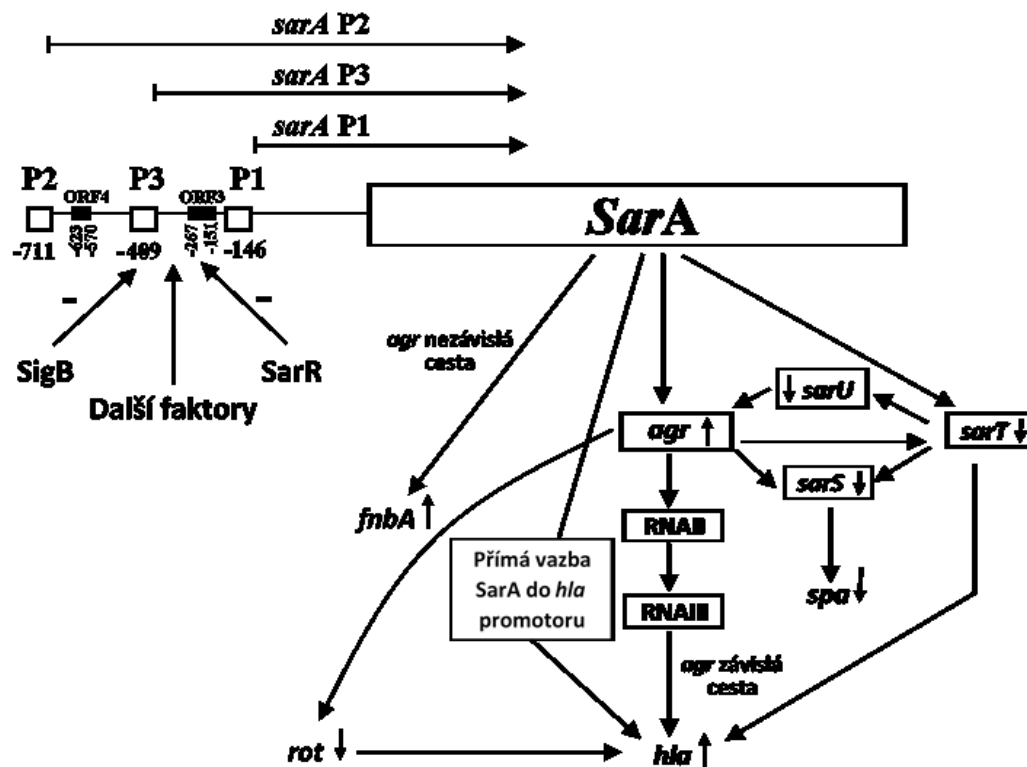
Cytoplazmatický regulátor SarA je DNA-vazebný protein, který působí především jako aktivátor exprese Agr systému. Jedná se o malou bazickou molekulu s většinou α -helikální strukturou, která se vyskytuje ve formě dimeru (Cheung a Projan 1994).

4.1.1 Stavba *sarA* lokusu a regulace exprese SarA proteinu

SarA lokus kóduje gen pro protein SarA, jehož transkripce může být zahájena ze tří různých promotorů (P1, P2 a P3). Každý jednotlivý promotor k tomuto zahájení vyžaduje jiné sigma faktory a jiné další regulační proteiny. Vazbou alternativního sigma faktoru B (σ_B) do promotoru P3 dochází k silnému zvýšení exprese proteinu SarA, zatímco homologní protein SarR, který se váže do všech tří promotorů, expresi výrazně snižuje (Manna et al. 1998; Manna a Cheung 2001). Také samotný protein

SarA se váže do svých vlastních promotorů P1 a P3, čímž negativně reguluje svou další expresi (Cheung et al. 2008b). Výsledkem tohoto regulačního mechanismu je rozdílná hladina proteinu SarA v buňce v rámci jednotlivých růstových fází. Exprese z promotorů P1 a P2 je aktivní hlavně v exponenciální fázi a promotor P3 naopak ve fázi postexponenciální (Manna et al. 1998).

Mezi promotory se nachází ještě dva malé čtecí rámce (ORF3 a ORF4, viz **Obrázek 4**), které jsou nezbytné k regulaci cílových genů. Například sekvence zahrnující ORF3 je potřebná k aktivaci transkripce genu pro fibronectin-vazebný protein A (Wolz et al. 2000).



Obrázek 4 - Model regulačních drah, do kterých je zapojen protein SarA

Promotorová oblast *sar* lokusu má délku okolo 800 pb a obsahuje tři samostatné promotory (P1, P3 a P2), ze kterých vychází tři překrývající se transkripty (*sarP1*, *sarP3* a *sarP2*). Všechny tyto transkripty kódují gen pro protein SarA. Do promotorů se vážou různé regulační molekuly, které pozitivně či negativně ovlivňují expresi SarA proteinu. Úroveň exprese RNAII je posílena aktivitou SarA proteinu a vede k syntéze AIP, který následně aktivuje expresi RNAII prostřednictvím mechanismu snímání kvora. Aktivace RNAIII zároveň vede k represí SarT, která má za následek zvýšenou expresi SarU a sníženou expresi SarS. Jelikož SarU je aktivátorem syntézy RNAIII, dochází k sekundárnímu zesílení původního *agr* signálu (převzato a upraveno podle Manna a Cheung 2003).

4.1.2 Regulace prostřednictvím SarA proteinu

SarA protein reguluje transkripci svých cílových genů jak přímou vazbou do promotorových oblastí, tak prostřednictvím Agr systému. Exprese Agr systému je aktivována přímou vazbou SarA proteinu do promotorové oblasti *agr* lokusu (Rechtin et al. 1999; Chien et al. 1999). Promotor P2 obsahuje tandemové boxy, do kterých se jako dimer váže regulátor odpovědi AgrA, čímž odchází k ohybu DNA o 80°. Protein SarA se následně váže do oblasti mezi tandemovými boxy, což indukuje ještě výraznější

ohyb DNA a umožňuje snazší interakci dvou vázaných AgrA dimerů. Výsledná struktura zajišťuje efektivnější navázání RNA polymerázy a účinnější transkripci z P2 promotoru (Reyes et al. 2011).

Regulace cílových genů přímo prostřednictvím SarA proteinu probíhá vazbou do promotorové oblasti cílového genu a působí jako represor i aktivátor. Mezi faktory, jejichž expresi SarA protein snižuje, patří například kolagen-vazebný protein (Gillaspy et al. 1998) nebo řada extracelulárních proteáz, jejichž regulace souvisí především s tvorbou biofilmu. Hladina proteáz produkovaných buňkou *S. aureus* musí zůstat dostatečně nízká, aby nedocházelo ke snížené tvorbě biofilmu a nedostatečné akumulaci virulenčních faktorů. (Beenken et al. 2003; Zielinska et al. 2012). Protein SarA pozitivně ovlivňuje expresi genu pro α -hemolysin a naopak negativně působí na expresi genu pro protein A. Promotory obou genů (*hla*, *spa*) obsahují SarA vazebné oblasti a je zřejmé, že obě tyto regulace probíhají jak mechanismem závislým na Agr systému, tak tím nezávislým (Chien et al. 1999).

SarA je také hlavním regulátorem exprese toxinu syndromu toxického šoku (TSST-1). Tento protein expresi *tst* genu reguluje jak prostřednictvím Agr systému, tak přímou vazbou do promotorové oblasti. Promotor *tst* genu obsahuje dvě vazebná místa pro SarA protein, který se s vysokou afinitou váže minimálně do jednoho z nich (Andrey et al. 2010). Jelikož byl identifikován pozitivní i negativní účinek SarA proteinu na expresi *tst* genu, bude povaha této regulace pravděpodobně závislá na genetickém pozadí daného kmenu (Andrey et al. 2015).

4.2 Globální regulátor MgrA

MgrA (multiple gene regulator) je jedním z hlavních globálních regulátorů *S. aureus*, který ovlivňuje velkou škálu genů zapojených do všech buněčných procesů včetně virulence či rezistence. Jedná se o 147 aminokyselin dlouhý protein, který se řadí do SarA proteinové rodiny a zároveň je homologický s MarR (multiple antibiotic resistance regulator) rodinou transkripčních regulátorů *E. coli*, jelikož obsahuje jejich typický DNA-vazebný motiv helix-turn-helix (Luong et al. 2003). Gen pro MgrA protein je transkribován ze dvou promotorů a pro správnou aktivitu jsou zapotřebí oba dva. Částečnou kontrolu nad expresí MgrA má RNAIII, která stabilizuje *mgrA* mRNA prostřednictvím komplementárního párování bází ve dvou doménách nacházejících se v nekódující oblasti mezi promotory P1 a P2 (Gupta et al. 2015). Na posttranskripční úrovni je regulace *mgrA* zprostředkována malou nekódující RNA zvanou RsaA, která je pod regulační kontrolou sigma faktoru B (σ B). Dva vysoce konzervované úseky nepárových nukleotidů molekuly RsaA se vážou na dvě vzdálené oblasti *mgrA* mRNA. První vazba slouží především ke stabilizaci, má strukturu smyčka-smyčka a dochází k ní mezi vlásenkou v kódující oblasti *mgrA* mRNA a 5'koncovou vlásenkou RsaA. Druhou vazbu zprostředkovává C-bohatý motiv RsaA, který se váže do ribozom-vazebného místa a blokuje tak translaci MgrA proteinu (Romilly et al. 2014). Podobným způsobem RsaA reguluje také mRNA řady enzymů, které se účastní metabolismu peptidoglykanů a vylučují protizánětlivé proteiny. Obecně regulace prostřednictvím RsaA

RNA vede ke stimulaci tvorby biofilmu, syntéze povrchových proteinů a způsobení chronických infekcí (Tomasini et al. 2017). Na aktivitu MgrA mají vliv také posttranslační modifikace jako je oxidace, fosforylace nebo proteázové štěpení, které jsou zásadní pro rozmanitost regulačních schopností MgrA proteinu (Chen et al. 2006; Truong-Bolduc et al. 2012; Sun et al. 2012).

Protein MgrA je známý také pod názvem Rat, jelikož byl identifikován jako hlavní regulátor autolýzy buněk *S. aureus*. K regulaci autolytických procesů dochází prostřednictvím aktivace či potlačení regulačních i cílových genů, které se do autolýzy zapojují. Regulační mechanismus je založen na snížení produkce mureinových hydroláz (autolyzinů) prostřednictvím pozitivní regulace dvou negativních autolytických regulátorů ArIRS a LytSR, do jejichž promotorů se MgrA protein přímo váže (Ingavale et al. 2003).

Protein MgrA ovlivňuje spoustu dalších buněčných regulátorů a nepřímo tak přispívá k regulaci velkého množství genů. Pozitivně je ovlivňována například aktivita Agr systému a je-li v buňce nadprodukce MgrA proteinu, dochází také ke zvyšování exprese proteinu SarA či faktoru σ B. (Luong et al. 2006). Obecně MgrA působí jako aktivátor nukleázy a kapsulárních polysacharidů (CP8) a jako represor α -hemolyzinu, koagulázy, proteázy a proteinu A (Luong et al. 2003). Regulace α -hemolyzinu a proteinu A je zajišťována dvěma mechanismy, z nichž jeden je závislý na Agr systému a druhý probíhá prostřednictvím přímé vazby do promotorů genů *hla* a *spa* (Ingavale et al. 2005). Povaha regulace exprese α -hemolyzinu zřejmě závisí na genetickém pozadí daného kmenu, jelikož v některých kmenech působil MgrA protein na expresi *hla* genu pozitivně a v jiných zase negativně (Luong et al. 2006).

Dále bylo dokázáno, že protein MgrA zvyšuje produkci kapsulárních proteinů (Cap) přímou vazbou do promotorové oblasti *cap* operonu (Lei a Lee 2020). Vzhledem k tomu, že kapsulární proteiny stíní adhezivní proteiny na povrchu buňky a MgrA navíc ještě potlačuje expresi hlavního adhezinu FnbA, je zřejmé, že protein MgrA má negativní účinek na invazi hostitelských buněk. Protože ale některé kmeny neprodukují kapsulární proteiny nebo k invazi používají adheziny, je tento účinek MgrA na buněčnou invazi pravděpodobně závislý na kmeni (Lei et al. 2019).

Prostřednictvím proteinu MgrA jsou regulovány také některé efluxní pumpy, které se nachází v cytoplazmatické membráně buněk *S. aureus* a jsou zodpovědné za rezistenci k řadě antibakteriálních látek včetně mnoha léčiv. Protein MgrA se podílí na pozitivní regulaci efluxní pumpy NorA, která patří mezi MDR (multidrug resistance) pumpy a chrání buňku před hydrofilními chinolony a před řadou lipofilních a monokationových sloučenin. Promotorová oblast *norA* genu obsahuje čtyři vazebné motivy, do kterých se váže protein MgrA a zvyšuje tak celkovou expresi NorA proteinu (Truong-Bolduc et al. 2003). Další dvě efluxní pumpy, NorB a Tet88, jsou proteinem MgrA regulovány negativně. Zatímco NorB patří mezi MDR pumpy a zvyšuje rezistenci k chinolonům, Tet88 je substrátově specifický transportér tetracyklinu. Snižování exprese NorB probíhá přímo, a to vazbou MgrA proteinu do *norB* promotorové oblasti, která ale na rozdíl od NorA obsahuje pouze jeden MgrA vazebný motiv (Truong-

Bolduc et al. 2005). Aby došlo k vazbě MgrA na promotor *norB* místo na promotor *norA*, musí být MgrA protein fosforylován kinázou PknB. Fosforylovaný MgrA totiž ztrácí svou vazbu na promotor *norA* a získává schopnost vázat promotor *norB* (Truong-Bolduc et al. 2008; Truong-Bolduc a Hooper 2010). V posledním případě, v promotorové oblasti Tet88, nebylo nalezeno žádné vazebné místo pro MgrA protein a je tedy zřejmé, že u této pumpy probíhá regulace nějakým nepřímým mechanismem (Truong-Bolduc et al. 2005).

4.3 Další proteiny patřící do SarA rodiny

Jedním z dalších proteinů SarA rodiny je malý bazický protein SarR. Tento protein se vyskytuje ve formě dimeru a obsahuje DNA-vazebnou doménu, která mu umožňuje vázat se do všech tří promotorů *sar* lokusu a negativně tak regulovat expresi SarA proteinu (Manna et al. 1998; Manna a Cheung 2001). SarR je důležitý také při regulaci Agr systému, jelikož se váže do stejných vazebných míst jako SarA, tedy do oblastí mezi AgrA tandemovými boxy. SarR ale na rozdíl od SarA nezpůsobuje ohyb DNA a snižuje tak transkripci z P2 promotoru. Expresí SarR proteinu je nejvyšší při přechodu z exponenciální fáze do fáze stacionární. V tu chvíli začne SarR negativně regulovat expresi SarA a zároveň mu jeho vysoká afinita k vazebným místům v *agr* promotorové oblasti umožní nahradit SarA a negativně regulovat Agr systém (Reyes et al. 2011).

Mezi další proteiny, které se řadí do SarA proteinové rodiny, patří SarT a SarU. Geny pro tyto proteiny spolu sousedí a jejich kódující sekvence odděluje oblast o délce 323 pb. Protein SarT negativně reguluje Agr systém, čímž snižuje expresi *hla* genu (Schmidt et al. 2001). Na regulaci exprese α -hemolyzinu se podílí také malá nekódující sRNA zvaná ArtR. Tato molekula se na základě komplementarity bází váže na 5'koncovou oblast *sarT* mRNA, čímž znemožňuje translaci SarT proteinu a nepřímo tak zvyšuje expresi α -hemolyzinu. Vzniklý komplex dsRNA je následně degradován RNázou III. ArtR je navíc pod regulační kontrolou proteinu AgrA, který svou vazbou do *artR* promotoru potlačuje transkripci ArtR (Xue et al. 2014).

Protein SarU se skládá ze dvou částí a obě jsou homologické s menšími proteiny ze SarA rodiny. Do promotorové oblasti *sarU* genu se s vysokou afinitou váže protein SarT, čímž dochází k potlačení exprese proteinu SarU. Tento protein se mimo jiné podílí na aktivaci Agr systému a pozitivně ovlivňuje například expresi genů pro koagulázu či α -hemolyzin. Z pohledu regulace Agr systému tedy vykazují proteiny SarU a SarT opačné účinky (Manna a Cheung 2003).

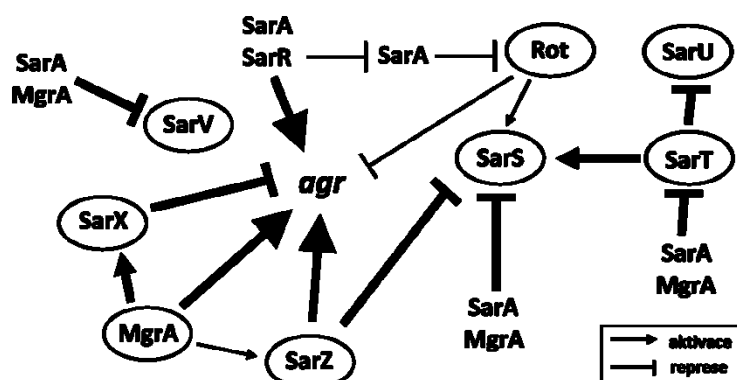
Dalším důležitým regulátorem virulence je protein SarS, který byl identifikován dvěma výzkumnými týmy nezávisle na sobě a je známý i pod názvem SarH1 (Tegmark et al. 2000; Cheung et al. 2001). Molekula SarS se podobně jako SarU skládá ze dvou částí, z nichž jedna má podobnou sekvenci se SarR a druhá se SarA (Li et al. 2003). Regulace prostřednictvím SarS proteinu je uplatněna při expresi proteinu A. V promotorové sekvenci *spa* genu se nachází vazebné místo pro protein SarS, jehož vazbou

dojde k aktivaci transkripce (Cheung et al. 2001). Hladina SarS proteinu v buňce *S. aureus* je pozitivně regulována proteinem GdpS, který nezávisle na své proteinové formě přispívá ke stabilitě *sarS* mRNA. Jedná se o jediný stafylokokový protein s GGDEF doménou, který se místo na syntéze signální molekuly c-di-GMP podílí na regulaci virulenčních faktorů. Regulace probíhá prostřednictvím přímého párování bází mezi *gdpS* mRNA a 5'koncovou 18 nukleotidovou oblastí *sarS* mRNA (Chen et al. 2015). Expresi SarS proteinu je negativně regulována jak SarA proteinem, tak Agr systémem. Zatímco SarA protein reguluje expresi *spa* genu přímo, *agr* lokus k tomu jako prostředníka využívá protein SarT. Tento protein má schopnost vázat se do *sarS* promotoru, čímž dochází k zastavení exprese SarS proteinu, což následně vede ke snížení celkové exprese proteinu A (Schmidt et al. 2003).

V neposlední řadě se regulace virulenčních faktorů *S. aureus* účastní také protein SarZ, který se váže do promotorové oblasti *hla* genu a pozitivně tak ovlivňuje expresi α -hemolyzinu (Kaito et al. 2006) nebo protein SarX, který snižuje aktivitu Agr systému. Expresi obou těchto proteinů je regulována proteinem MgrA, který v případě SarZ působí jako aktivátor a v případě SarX jako represor (Manna a Cheung 2006; Ballal et al. 2009).

Tabulka 1 - Proteiny SarA rodiny a jejich funkce při regulaci virulence *S. aureus* (převzato z Cheung et al. 2008a)

Protein	Podrodina	Velikost	Funkce
SarA	jednodoménové	124 ak	aktivace cílových genů přímou vazbou do jejich promotorů či nepřímou prostřednictvím <i>agr</i>
SarR	jednodoménové	115 ak	negativní regulátor <i>sarA</i> a pozitivní regulátor <i>agr</i>
SarS	dvoudoménové	250 ak	aktivátor syntézy proteinu A
SarT	jednodoménové	118 ak	aktivátor <i>sarS</i> a represor syntézy α -hemolyzinu
SarU	dvoudoménové	247 ak	pozitivní regulátor <i>agr</i>
Rot	jednodoménové	133 ak	represor syntézy toxinů, opačné účinky než <i>agr</i>
SarX	jednodoménové	141 ak	negativní regulátor Agr systému, negativně regulován proteinem MgrA
MgrA	homolog MarR	147 ak	regulátor autolýzy a <i>agr</i>
SarZ	homolog MarR	148 ak	pozitivní regulátor <i>hla</i>
SarV	jednodoménové	116 ak	regulátor autolýzy, negativně regulován SarA a MgrA proteiny
SarY	dvoudoménové	247 ak	zatím neznámá funkce



Obrázek 5 – Přehled předpokládaných regulačních drah mezi jednotlivými proteiny ze SarA rodiny a globálním regulátorem *agr* v buňkách *S. aureus*

Proteiny ze SarA rodiny spolu navzájem různě interagují a dohromady vytváří velkou a složitou regulační síť. Tento přehled byl vytvořen na základě biochemických a genetických analýz za normálních růstových podmínek (kmen RN6390). Tloušťka čáry značí povahu regulace: tenká – částečné zapojení, silná – úplné zapojení (převzato a upraveno podle Ballal et al. 2009).

5 Alternativní sigma faktory

Sigma faktory tvoří součást holoenzymu RNA polymerázy a jsou potřebné pro iniciaci transkripce, jelikož směřují RNA polymerázu do specifických promotorových oblastí. Primární sigma faktor je nezbytný pro transkripci esenciálních genů v exponenciálně rostoucích buňkách. Naopak alternativní sigma faktory napomáhají k expresi genů, které odpovídají na stresové reakce a mění se okolní prostředí (shrnuto v Paget a Helmann 2003).

5.1 Sigma faktor B (σ_B)

Sigma faktor B je klíčovým transkripčním regulátorem odpovědi na měnící se podmínky prostředí, které v buňkách *S. aureus* vyvolávají různé stresové reakce. Regulace genové exprese závislá na σ_B faktoru přispívá k celkové odolnosti buňky a zajišťuje koordinaci komplexních sítí, které reagují na změny prostředí (shrnuto v Guldimann et al. 2016). V buňkách *S. aureus* reguluje σ_B faktor velké množství genů, které souvisí například s virulencí, rezistencí na antibiotika, perzistencí nebo třeba tvorbou biofilmu. Některé z virulencních genů jsou sigma faktorem B regulovány nepřímo prostřednictvím dalších regulátorů, kterými jsou i SarA a Agr (Bischoff et al. 2001). Sigma faktor B ovlivňuje expresi virulencních faktorů v závislosti na růstové fázi. Faktor σ_B se přímo váže do promotoru P3 *sarA* lokusu, čímž zvyšuje expresi SarA proteinu. σ_B tak ovlivňuje aktivitu Agr systému prostřednictvím regulace exprese proteinu SarA (Manna et al. 1998; Ziebandt et al. 2004).

Operon σ_B se skládá ze tří genů (*rsbU*, *rsbV* a *rsbW*) a je transkribován minimálně zde dvou promotorů. První promotor (*sigBp1*) je závislý na faktoru σ_A a iniciuje transkripci všech tří genů, zatímco druhý promotor (*sigBp3*) je autoregulován faktorem σ_B a zahajuje transkripci pouze genů *rsbV* a *rsbW* (Senn et al. 2005). Aktivita σ_B faktoru je posttranskripčně regulována prostřednictvím σ_B regulačních proteinů (Rsb). RsbW je tzv. anti-sigma faktor a udržuje σ_B v neaktivním stavu během exponenciálního růstu buňky. K aktivaci σ_B je vyžadována defosforylovaná forma anti-anti-sigma faktoru RsbV, který váže anti-sigma faktor RsbW. Tím dojde k uvolnění σ_B , který se tak může vázat na polymerázu a zahájit transkripci z cílových promotorů (shrnuto v Guldimann et al. 2016). Interakce mezi RsbV a RsbW je regulována ještě dalším proteinem, kterým je fosfatáza RsbU. Tato fosfatáza zprostředkovává defosforylaci RsbV, který se v nefosforylované formě váže přednostně s RsbW, čímž podporuje disociaci σ_B od RsbW a jeho aktivaci. K aktivaci RsbU dochází především ve stacionární fázi v reakci na hladovění. Fosfatázu RsbU může aktivovat také nějaký stresový podnět, kterým často bývá například velmi nízké pH (Giachino et al. 2001; Palma a Cheung 2001). Upstream od *sigB* operonu se nachází geny *mazE* a *mazF*, které kódují tzv. toxin-antitoxin systém (TA) (viz **Obrázek 6**). MazE je v tomto případě labilní antitoxin a MazF je stabilní toxin, který je antitoxinem inaktivován (Fu et al. 2007). Promotor *mazE* je nezbytný pro aktivitu σ_B faktoru, jelikož zahajuje transkripci genů *mazEF*, *rsbUVW* i

o promotor konstitutivní a transkripce SaeRS proteinů zahájena tímto promotorem je dostatečná pro aktivaci jak vlastního operonu, tak dalších cílových genů (Jeong et al. 2011).

Hlavními geny, které *sae* lokus kóduje, jsou geny pro dvoukomponentní systém, tedy pro kinázu SaeS a regulátor odpovědi SaeR. SaeS je membránová histidin kináza, jejímž autofosforylačním místem je His131 (Giraud et al. 1999). SaeS se skládá z kinázové domény, HAMP domény a dále ze dvou transmembránových helixů spojených extracelulárním linkerovým peptidem (Adhikari a Novick 2008; Liu et al. 2015). Linkerový peptid má v tomto systému pravděpodobně dvě funkce. V prvním případě omezuje bazální kinázovou aktivitu, čímž umožňuje přepínání kinázy mezi dvěma stavy. Jeho druhou funkcí je prostřednictvím konformačních změn přenášet externí signál a řídit tak kinázovou aktivitu (Liu et al. 2015). Druhou složkou dvoukomponentního systému je protein SaeR, který patří do OmpR rodiny regulátorů odpovědi. N-terminální konec tohoto proteinu nese regulační doménu, na které je Asp51 fosforylačním místem pro kinázu SaeS (Giraud et al. 1999). Fosforylace Asp51 je nutná k tomu, aby byl SaeR protein schopný vázat svou cílovou DNA. Na C-konci proteinu SaeR se vyskytuje DNA vazebná doména, která je schopna vázat DNA i v nefosforylované formě. Je-li ale protein v plné délce, aktivita této domény je inhibována N-koncovou regulační doménou (Sun et al. 2010).

Upstream od genů *saeS* a *saeR* se nachází další dva geny, které kódují malé pomocné proteiny (Novick a Jiang 2003; Steinhuber et al. 2003). Oba tyto proteiny jsou nezbytné k reaktivaci SaeRS, jelikož vytváří komplex s kinázou SaeS, čímž aktivují její fosfatázovou aktivitu. SaeP je lipoprotein a interaguje s extracelulární linkerovou sekvencí kinázy SaeS. SaeQ je transmembránovým proteinem, který se váže ke kináze SaeS přes její cytoplazmatickou doménu. Proteiny SaeP a SaeQ jsou exprimovány z promotoru P1, do jehož vazebných oblastí se váže fosforylovaný protein SaeR. Z toho vyplývá, že SaeRS se do svého stavu před aktivací vrací mechanismem negativní zpětné vazby (Jeong et al. 2012).

6.1.2 Vnější signály, které ovlivňují SaeRS

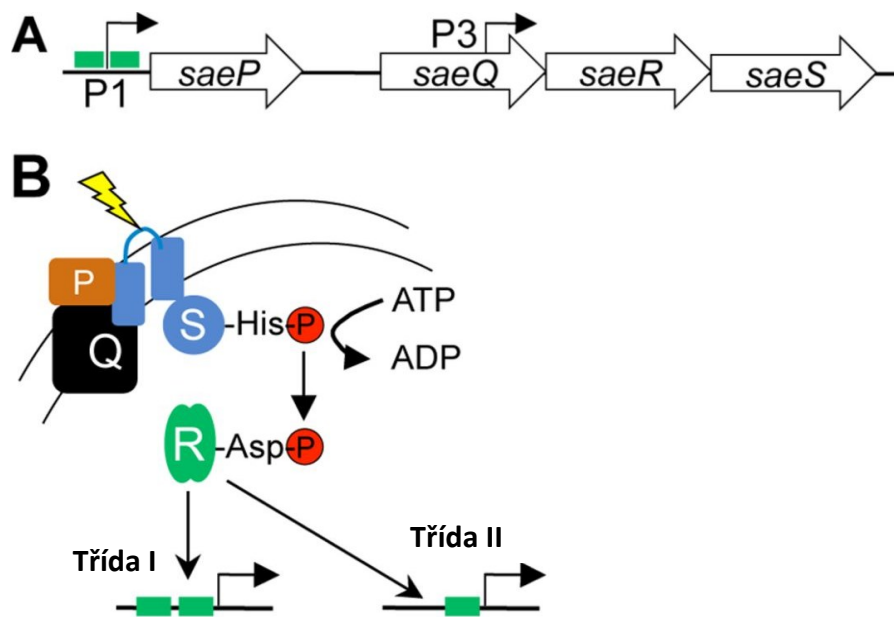
Aktivita SaeRS je kromě vlastní autoregulace ovlivňována také specifickými hostitelskými signály. Mezi aktivační signály patří například lidský neutrofilní peptid (HNP1-3) nebo protein kalprotektin, který chrání Sae systém před inhibicí zinkem či železem (Geiger et al. 2008; Cho et al. 2015). Naopak protein silkworm apolipoprotein snižuje aktivitu SaeRS, jelikož se váže na lipoteichoovou kyselinu a spolu s ní interaguje s membránovou doménou SaeS, čímž inhibuje její kinázovou aktivitu (Omae et al. 2013). Na SaeRS systém má vliv také nízké pH nebo vysoká koncentrace NaCl s tím, že oba tyto signály silně potlačují aktivitu P1 promotoru. Naopak peroxid vodíku P1 promotor aktivuje (Geiger et al. 2008).

6.1.3 Regulace exprese cílových genů prostřednictvím SaeRS systému

Přímá regulace exprese cílových genů probíhá prostřednictvím vazby proteinu SaeR do SaeR vazebných míst (SBS) v promotorových sekvencích cílových genů. Promotory cílových genů lze rozdělit

do dvou tříd. Cílové promotory první třídy, což jsou promotory s nízkou afinitou, zahrnují například promotory genů pro koagulázu, fibronectin-vazebný protein A nebo lipoprotein SaeP, který je nezbytný k reaktivaci a autoregulaci SaeRS systému. Tyto promotory vyžadují relativně vysoké hladiny SaeR~P, jelikož obsahují dvě SaeR vazebná místa. Druhou třídou jsou promotory s vysokou afinitou a patří sem například promotory genů pro α - či β -hemolyzin. Sekvence těchto promotorů obsahuje pouze jedno SaeR vazebné místo a zdá se, že pro účinnou transkripci je dostačující bazální hladina SaeR~P (Mainiero et al. 2010). Přestože je exprese většiny genů SaeRS systémem aktivována, byly popsány i příklady negativní regulace, a to například u genů pro kapsulární proteiny nebo aureolyzin. Promotory těchto proteinů jsou ale velmi špatně konzervované, a proto není jasné, zda negativní regulace probíhá přímo či nepřímo (Rogasch et al. 2006; Luong et al. 2011).

Při studiu regulace exprese α -hemolyzinu prostřednictvím SaeRS, byla objevena nová nekódující RNA SSR42, která ovlivňuje stabilitu *sae* mRNA. Mechanismy, kterými k této stabilizaci dochází, zatím nejsou objasněny, ale pravděpodobně souvisí s účinkem RNázy Y, která se účastní zpracování *sae* mRNA i ncRNA SSR42. Samotná transkripce SSR42 je pod kontrolou dalších globálních regulátorů, kterými jsou například AgrA, SarU, SaeS nebo σ_B , a jedná se tedy o další regulační jednotku, která přispívá k celkové regulaci virulencních faktorů *S. aureus* (Horn et al. 2018).



Obrázek 7 - Globální regulační systém SaeRS

A - Schéma lokusu *SaePQRS*: Slabý, ale konstitutivní promotor P3 řídí expresi pouze genů *saeR* a *saeS*, zatímco indukovatelný promotor P1 řídí expresi všech čtyř genů. Zelené rámečky značí vazebná místa pro protein SaeR. **B** – Mechanismus působení SaeRS systému: SaeS reaguje na vnější podněty, což podporuje autofosforylaci kinázy SaeS, která následně přenáší fosfát na protein SaeR. SaeR~P pak může vázat DNA svých cílových genů a regulovat tak jejich expresi (převzato a upraveno podle Mlynek et al. 2018).

6.2 Regulátor autolýzy ArIRS

Dvoukomponentní systém ArIRS (autolysis-related locus) je globální transkripční regulátor buněk *S. aureus*, který prostřednictvím interakce s dalšími regulátory moduluje expresi genů zapojených do autolýzy, buněčného růstu i virulence (Liang et al. 2005). Tento systém byl původně identifikován jako hlavní regulátor autolytické aktivity, který ovlivňuje aktivitu peptidoglykanových hydroláz (Fournier a Hooper 2000). Později však bylo dokázáno, že autolýza je tímto systémem ovlivněna pouze v kmenech, které jsou citlivé na meticilin (Memmi et al. 2012). ArIRS se účastní také regulace virulenčních faktorů, a to zejména serinových proteáz, čímž ovlivňuje extracelulární proteolytickou aktivitu. Tento dvoukomponentní systém je tvořen membránovou kinázou ArIS a regulátorem odpovědi ArIR (Fournier a Hooper 2000).

ArIRS negativně reguluje aktivitu Agr systému, jelikož snižuje transkripci RNAlI a v menší míře i RNAlII (Fournier et al. 2001). Regulace probíhá prostřednictvím přímé interakce mezi regulátorem odpovědi ArIR a ArIR-vazebnou oblastí *agr*, která byla nalezena jak v promotoru P2, tak v promotoru P3. Pokud se ArIR vyskytuje v nefosforylované formě, interaguje jeho přijímací doména s jeho DNA-vazebnou doménou, která tím výrazně snižuje svou afinitu k DNA. Po přijetí signálu, kterým může být například nedostatek manganu, dochází k autofosforylaci kinázy ArIS. Poté následuje přenos fosfátu z kinázy ArIS na ArIR protein, který následně vytváří dimer. Tím dochází k uvolnění DNA-vazebných domén, které se s 10x větší afinitou vážou do dvou specifických vazebných míst v *agr* promotorové oblasti a s vysokou účinností tak regulují *agr* transkripci (Yan et al. 2019).

Kromě regulace Agr systému se ArIRS uplatňuje také v různých jiných aspektech patogeneze *S. aureus*. ArIRS například umožňuje tvorbu buněčných shluků v přítomnosti fibrinogenu (Walker et al. 2013). Buněčné shlukování je tímto systémem ovlivňováno prostřednictvím přímé regulace exprese proteinu MgrA, který dále reguluje expresi osmi povrchových proteinů, které mají vliv na tvorbu shluků (Crosby et al. 2016). ArIRS dále negativně ovlivňuje expresi NorA transportéru, který chrání buňku před lipofilními a monokationtovými molekulami (Fournier a Hooper 2000). Tento systém také snižuje tvorbu biofilmu (Toledo-Arana et al. 2005) nebo napomáhá buňce překonávat nedostatek manganu či zinku (Radin et al. 2016). ArIRS se také uplatňuje u endovaskulárních infekcí, jelikož přispívá k destrukci endoteliálních buněk. Deaktivace tohoto systému vede k více než 70% snížení jejich poškození (Seidl et al. 2018).

6.3 Regulátor respirační odpovědi SrrAB

Dvoukomponentní systém SrrAB (staphylococcal respiratory response), známý také jako SrrSR, je globálním regulátorem virulence *S. aureus* v podmínkách s nízkým obsahem kyslíku. Díky tomuto systému je zprostředkováno propojení mezi respiračním metabolismem, signály z vnějšího prostředí a

produkcí virulenční faktorů (Yarwood et al. 2001; Throup et al. 2001). Složkami dvoukomponentního systému SrrAB jsou cytoplazmatický regulátor odpovědi SrrA a membránová kináza SrrB. Operon SrrAB obsahuje pouze jedno počáteční místo transkripce a dochází buď pouze k přepisu *srrA* nebo k přepisu *srrAB* v plné délce (Yarwood et al. 2001; Pragman et al. 2004).

SrrAB systém zvyšuje rezistenci vůči peroxidu vodíku během období vysoké respirační aktivity závislé na kyslíku, jelikož reguluje transkripci genů *kat*, *ahpC* a *dps*, které kódují faktory peroxidové rezistence. Tento systém ještě navíc pozitivně ovlivňuje expresi proteinu ScdA, který také přispívá k odolnosti vůči H₂O₂, jelikož zajišťuje opravu FeS proteinů poškozených právě peroxidem vodíku (Cosgrove et al. 2007; Mashruwala a Boyd 2017). Kromě toho systém SrrAB reguluje ještě geny, jejichž produkty zajišťují odolnost vůči oxidu dusnatému, jelikož zprostředkovávají detoxikaci buněk od tohoto plynu (Kinkel et al. 2013).

Jako odpověď na nízké koncentrace kyslíku snižuje SrrAB systém produkci agr RNAIII, proteinu A i toxinu syndromu toxického šoku. Vzhledem k tomu, že v promotorech genů *agr*, *spa* i *tst* byla objevena vazebná místo pro SrrA, dochází k této negativní regulaci pravděpodobně přímým mechanismem (Pragman et al. 2004). V anaerobním prostředí působí SrrAB systém také jako aktivátor exprese genu *ica*, jehož produktem je polysacharidový mezibuněčný adhezín PIA, který chrání buňky *S. aureus* před neoxidačními obrannými mechanismy neutrofilů. Regulace exprese proteinu PIA je přímá a zprostředkovaná vazbou fosforylovaného SrrA do promotorové oblasti genu *ica* (Ulrich et al. 2007).

7 Závěr

Produkce virulenčních faktorů *Staphylococcus aureus* je řízena komplexní regulační sítí, do které je zapojena řada různých regulačních proteinů a systémů. V této práci byly postupně rozebrány jednotlivé regulátory a popsány mechanismy, kterými tyto regulátory ovlivňují expresi cílových genů pro virulenční faktory.

Za hlavní globální regulátor virulence *S. aureus* je považován Agr systém, který buňce umožňuje regulovat produkci virulenčních faktorů v závislosti na okolní hustotě vlastní populace. Buňky *S. aureus* produkují autoindukující peptid (AIP), který se hromadí v extracelulárním prostředí a slouží jako aktivační ligand pro membránovou kinázu AgrC. Po přijetí signálu mění kináza svou konformaci, dochází k její autofosforylaci a poté k přenesení fosfátu na regulátor odpovědi AgrA, který tím získává schopnost vázat se do promotorů P2 a P3 *agr* lokusu a aktivovat tak jejich transkripci. Transkriptem, který vychází z promotoru P3, je globální regulační RNAIII, která reguluje expresi cílových virulenčních genů, a to jak nepřímo prostřednictvím transkripčního faktoru Rot, tak přímo prostřednictvím antisense mechanismů. Hlavním aktivátorem Agr systému je regulační protein SarA, který se váže přímo do promotorové oblasti *agr* lokusu a zajišťuje efektivnější navázání RNA polymerázy a účinnější transkripci z P2 promotoru. Do regulační sítě je zapojeno také mnoho dalších proteinů ze SarA rodiny, mezi které patří například SarS nebo MgrA. Dalším důležitým regulátorem je transkripční sigma faktor B, který přímou vazbou do promotorové oblasti zvyšuje expresi proteinu SarA, čímž reguluje i aktivitu Agr systému. Pro regulaci virulenčních faktorů v závislosti na specifických signálech z vnějšího prostředí mají buňky *S. aureus* vyvinuty ještě další dvoukomponentní systémy, které řídí expresi exoproteinů, produkci virulenčních faktorů za anaerobních podmínek a autolytické procesy.

Jak je vidět, virulenční regulátory bakterie *S. aureus* tvoří opravdu velkou a komplexní regulační síť, ve které spolu jednotlivé složky různě interagují a navzájem se ovlivňují. Ačkoliv jsou dosavadní znalosti o regulaci virulence *S. aureus* již poměrně rozsáhlé, dochází neustále k novým objevům, které popisují další a další proteiny, které jsou do regulace virulence určitým způsobem zapojeny. Také řada regulačních mechanismů a vzájemných interakcí mezi jednotlivými regulátory nebyla ještě dostatečně pochopena. Vzhledem k tomu, že lepší porozumění této regulační síti by mohlo poskytnout nový pohled na způsoby léčby určitých infekcí způsobených bakterií *S. aureus*, určitě by stálo za to, věnovat se i nadále výzkumům, které se regulací virulenčních faktorů této bakterie zabývají.

8 Literatura

(* sekundární zdroj)

- ADHIKARI, Rajan P. a Richard P. NOVICK, 2008. Regulatory organization of the staphylococcal *sae* locus. **Microbiology**. **154**(3), 949–959. ISSN 1465-2080. Dostupné z: doi:10.1099/mic.0.2007/012245-0
- ANDREY, Diego O., Ambre JOUSSELIN, Maite VILLANUEVA, Adriana RENZONI, Antoinette MONOD, Christine BARRAS, Natalia RODRIGUEZ a William L. KELLEY, 2015. Impact of the Regulators *SigB*, *Rot*, *SarA* and *sarS* on the Toxic Shock *Tst* Promoter and TSST-1 Expression in *Staphylococcus aureus*. **PLOS ONE**. **10**(8), e0135579. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0135579
- ANDREY, Diego O., Adriana RENZONI, Antoinette MONOD, Daniel P. LEW, Ambrose L. CHEUNG a William L. KELLEY, 2010. Control of the *Staphylococcus aureus* Toxic Shock *tst* Promoter by the Global Regulator SarA. **Journal of Bacteriology**. **192**(22), 6077–6085. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00146-10
- BALABAN, Naomi a Richard P. NOVICK, 1995. Translation of RNAIII, the *Staphylococcus aureus agr* regulatory RNA molecule, can be activated by a 3'-end deletion. **FEMS Microbiology Letters**. **133**(1–2), 155–161. ISSN 0378-1097. Dostupné z: doi:10.1111/j.1574-6968.1995.tb07877.x
- BALLAL, Anand, Binata RAY a Adhar C. MANNA, 2009. *sarZ*, a *sarA* Family Gene, Is Transcriptionally Activated by MgrA and Is Involved in the Regulation of Genes Encoding Exoproteins in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **191**(5), 1656–1665. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01555-08
- BEENKEN, Karen E., Jon S. BLEVINS a Mark S. SMELTZER, 2003. Mutation of *sarA* in *Staphylococcus aureus* Limits Biofilm Formation. **Infection and Immunity**. **71**(7), 4206–4211. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.71.7.4206-4211.2003
- BENITO, Yvonne, Fabrice A. KOLB, Pascale ROMBY, Gerard LINA, Jerome ETIENNE a François VANDENESCH, 2000. Probing the structure of RNAIII, the *Staphylococcus aureus agr* regulatory RNA, and identification of the RNA domain involved in repression of protein A expression. **RNA**. **6**(5), 668–679. ISSN 1355-8382.
- BERENDS, Evelien T.M., Alexander R. HORSWILL, Nina M. HASTE, Marc MONESTIER, Victor NIZET a Maren VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE, 2010. Nuclease Expression by *Staphylococcus aureus* Facilitates Escape from Neutrophil Extracellular Traps. **Journal of Innate Immunity**. **2**(6), 576–586. ISSN 1662-811X. Dostupné z: doi:10.1159/000319909
- BETLEY, M. a J. MEKALANOS, 1985. Staphylococcal enterotoxin A is encoded by phage. **Science**. **229**(4709), 185–187. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.3160112
- BISCHOFF, M., J. M. ENTENZA a P. GIACHINO, 2001. Influence of a Functional *sigB* Operon on the Global Regulators *sar* and *agr* in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **183**(17), 5171–5179. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.183.17.5171-5179.2001
- BOISSET, Sandrine, Thomas GEISSMANN, Eric HUNTZINGER, Pierre FECHTER, Nadia BENDRID, Maria POSSEDKO, Clément CHEVALIER, Anne Catherine HELFER, Yvonne BENITO, Alain JACQUIER, Christine GASPIN, François VANDENESCH a Pascale ROMBY, 2007. *Staphylococcus aureus* RNAIII coordinately represses the synthesis of virulence factors and the transcription regulator Rot by an antisense mechanism. **Genes & Development**. **21**(11), 1353–1366. ISSN 0890-9369. Dostupné z: doi:10.1101/gad.423507

- BOJER, Martin S., Søren LINDEMOSE, Martin VESTERGAARD a Hanne INGMER, 2018. Quorum Sensing-Regulated Phenol-Soluble Modulins Limit Persister Cell Populations in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Microbiology**. **9**, 255. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2018.00255
- COLLEN, Désiré, 1998. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. **Nature Medicine**. **4**(3), 279–284. ISSN 1078-8956, 1546-170X. Dostupné z: doi:10.1038/nm0398-279
- COSGRIFF, Chance J., Chelsea R. WHITE, Wei Ping TEOH, James P. GRAYCZYK a Francis ALONZO, 2019. Control of *Staphylococcus aureus* Quorum Sensing by a Membrane-Embedded Peptidase. **Infection and Immunity**. **87**(5). ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00019-19
- COSGROVE, Kate, Graham COUTTS, Ing-Marie JONSSON, Andrej TARKOWSKI, John F. KOKAI-KUN, James J. MOND a Simon J. FOSTER, 2007. Catalase (KatA) and Alkyl Hydroperoxide Reductase (AhpC) Have Compensatory Roles in Peroxide Stress Resistance and Are Required for Survival, Persistence, and Nasal Colonization in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **189**(3), 1025–1035. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01524-06
- CROSBY, Heidi A., Patrick M. SCHLIEVERT, Joseph A. MERRIMAN, Jessica M. KING, Wilmara SALGADO-PABÓN a Alexander R. HORSWILL, 2016. The *Staphylococcus aureus* Global Regulator MgrA Modulates Clumping and Virulence by Controlling Surface Protein Expression. **PLoS Pathogens**. **12**(5), e1005604. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1005604
- DONEGAN, Niles P. a Ambrose L. CHEUNG, 2009. Regulation of the *mazEF* Toxin-Antitoxin Module in *Staphylococcus aureus* and Its Impact on *sigB* Expression. **Journal of Bacteriology**. **191**(8), 2795–2805. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01713-08
- DUNMAN, P. M., E. MURPHY, S. HANEY, D. PALACIOS, G. TUCKER-KELLOGG, S. WU, E. L. BROWN, R. J. ZAGURSKY, D. SHLAES a S. J. PROJAN, 2001. Transcription Profiling-Based Identification of *Staphylococcus aureus* Genes Regulated by the *agr* and/or *sarA* Loci. **Journal of Bacteriology**. **183**(24), 7341–7353. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.183.24.7341-7353.2001
- EIDHIN, Déirdre Ní, Samuel PERKINS, Patrice FRANCOIS, Pierre VAUDAUX, Magnus HÖÖK a Timothy J. FOSTER, 1998. Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. **Molecular Microbiology**. **30**(2), 245–257. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01050.x
- FALUGI, Fabiana, Hwan Keun KIM, Dominique M. MISSIAKAS a Olaf SCHNEEWIND, 2013. Role of Protein A in the Evasion of Host Adaptive Immune Responses by *Staphylococcus aureus*. **mBio**. **4**(5), e00575-00513. ISSN 2150-7511. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.00575-13
- FOURNIER, Bénédicte a David C. HOOPER, 2000. A New Two-Component Regulatory System Involved in Adhesion, Autolysis, and Extracellular Proteolytic Activity of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **182**(14), 3955–3964. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.182.14.3955-3964.2000
- FOURNIER, Bénédicte, André KLIER a Georges RAPOPORT, 2001. The two-component system ArI_S–ArI_R is a regulator of virulence gene expression in *Staphylococcus aureus*. **Molecular Microbiology**. **41**(1), 247–261. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02515.x
- FRASER, John D. a Thomas PROFT, 2008. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. **Immunological Reviews**. **225**(1), 226–243. ISSN 1600-065X. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x

- FU, Zhibiao, Niles P. DONEGAN, Guido MEMMI a Ambrose L. CHEUNG, 2007. Characterization of MazF_{Sa}, an Endoribonuclease from *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **189**(24), 8871–8879. ISSN 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01272-07
- GEIGER, Tobias, Christiane GOERKE, Markus MAINIERO, Dirk KRAUS a Christiane WOLZ, 2008. The Virulence Regulator Sae of *Staphylococcus aureus*: Promoter Activities and Response to Phagocytosis-Related Signals. **Journal of Bacteriology**. **190**(10), 3419–3428. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01927-07
- GEISINGER, Edward, Rajan P. ADHIKARI, Ruzhong JIN, Hope F. ROSS a Richard P. NOVICK, 2006. Inhibition of *rot* translation by RNAIII, a key feature of *agr* function. **Molecular Microbiology**. **61**(4), 1038–1048. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05292.x
- GIACHINO, P., S. ENGELMANN a M. BISCHOFF, 2001. σ^B Activity Depends on RsbU in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **183**(6), 1843–1852. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.183.6.1843-1852.2001
- GILLASPY, Allison F., Chia Y. LEE, Subrata SAU, Ambrose L. CHEUNG a Mark S. SMELTZER, 1998. Factors Affecting the Collagen Binding Capacity of *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**. **66**(7), 3170–3178. ISSN 0019-9567.
- GIRAUDO, Ana T., Aldo CALZOLARI, Angel A. CATALDI, Cristina BOGNI a Rosa NAGEL, 1999. The *sae* locus of *Staphylococcus aureus* encodes a two-component regulatory system. **FEMS Microbiology Letters**. **177**(1), 15–22. ISSN 1574-6968. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb13707.x
- GIRAUDO, Ana T., Claudia G. RASPANTI, Aldo CALZOLARI a Rosa NAGEL, 1994. Characterization of a Tn551-mutant of *Staphylococcus aureus* defective in the production of several exoproteins. **Canadian Journal of Microbiology**. **40**(8), 677–681. ISSN 0008-4166, 1480-3275. Dostupné z: doi:10.1139/m94-107
- GOUAUX, J. E., O. BRAHA, M. R. HOBAUGH, L. SONG, S. CHELEY, C. SHUSTAK a H. BAYLEY, 1994. Subunit stoichiometry of staphylococcal alpha-hemolysin in crystals and on membranes: a heptameric transmembrane pore. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. **91**(26), 12828–12831. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.91.26.12828
- *GRUMANN, Dorothee, Ulrich NÜBEL a Barbara M. BRÖKER, 2014. *Staphylococcus aureus* toxins – Their functions and genetics. **Infection, Genetics and Evolution**. **21**, 583–592. ISSN 1567-1348. Dostupné z: doi:10.1016/j.meegid.2013.03.013
- GUGGENBERGER, Christoph, Christiane WOLZ, Julie A. MORRISSEY a Jürgen HEESEMANN, 2012. Two Distinct Coagulase-Dependent Barriers Protect *Staphylococcus aureus* from Neutrophils in a Three Dimensional in vitro Infection Model. **PLoS Pathogens**. **8**(1). ISSN 1553-7366. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1002434
- *GULDIMANN, Claudia, Kathryn J. BOOR, Martin WIEDMANN a Veronica GUARIGLIA-OROPEZA, 2016. Resilience in the Face of Uncertainty: Sigma Factor B Fine-Tunes Gene Expression To Support Homeostasis in Gram-Positive Bacteria. **Applied and Environmental Microbiology**. **82**(15), 4456–4469. ISSN 0099-2240, 1098-5336. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.00714-16
- GUPTA, Ravi Kr., Thanh T. LUONG a Chia Y. LEE, 2015. RNAIII of the *Staphylococcus aureus agr* system activates global regulator MgrA by stabilizing mRNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. **112**(45), 14036–14041. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1509251112

- HART, Mark E., Morgan J. HART a Anna J. ROOP, 2009. Genotypic and Phenotypic Assessment of Hyaluronidase among Type Strains of a Select Group of Staphylococcal Species. **International Journal of Microbiology**. ISSN 1687-918X. Dostupné z: doi:10.1155/2009/614371
- HAWIGER, J., S. TIMMONS, D. D. STRONG, B. A. COTTRELL, M. RILEY a R. F. DOOLITTLE, 1982. Identification of a region of human fibrinogen interacting with staphylococcal clumping factor. **Biochemistry**. **21**(6), 1407–1413. ISSN 0006-2960, 1520-4995. Dostupné z: doi:10.1021/bi00535a047
- HORN, Jessica, Maximilian KLEPSCH, Michelle MANGER, Christiane WOLZ, Thomas RUDEL a Martin FRAUNHOLZ, 2018. Long Noncoding RNA SSR42 Controls *Staphylococcus aureus* Alpha-Toxin Transcription in Response to Environmental Stimuli. **Journal of Bacteriology**. **200**(22). ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00252-18
- HUANG, Qian, Yihui XIE, Ziyu YANG, Danhong CHENG, Lei HE, Hua WANG, Qian LIU a Min LI, 2021. The cytoplasmic loops of AgrC contribute to the quorum-sensing activity of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Microbiology**. **59**(1), 92–100. ISSN 1225-8873, 1976-3794. Dostupné z: doi:10.1007/s12275-021-0274-x
- HUNTZINGER, Eric, Sandrine BOISSET, Cosmin SAVEANU, Yvonne BENITO, Thomas GEISSMANN, Abdelkader NAMANE, Gérard LINA, Jerome ETIENNE, Bernard EHRESMANN, Chantal EHRESMANN, Alain JACQUIER, François VANDENESCH a Pascale ROMBY, 2005. *Staphylococcus aureus* RNAlII and the endoribonuclease III coordinately regulate *spa* gene expression. **The EMBO Journal**. **24**(4), 824–835. ISSN 0261-4189. Dostupné z: doi:10.1038/sj.emboj.7600572
- CHAIN, E. a E. S. DUTHIE, 1940. Identity of Hyaluronidase and Spreading Factor. **British Journal of Experimental Pathology**. **21**(6), 324–338. ISSN 0007-1021.
- CHATTERJEE, Som S., Hwang-Soo JOO, Anthony C. DUONG, Thomas D. DIERINGER, Vee Y. TAN, Yan SONG, Elizabeth R. FISCHER, Gordon Y. C. CHEUNG, Min LI a Michael OTTO, 2013. Essential *Staphylococcus aureus* toxin export system. **Nature medicine**. **19**(3), 364–367. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.3047
- CHEN, Chuan, Xu ZHANG, Fei SHANG, Haipeng SUN, Baolin SUN a Ting XUE, 2015. The *Staphylococcus aureus* Protein-Coding Gene *gdpS* Modulates *sarS* Expression via mRNA-mRNA Interaction. **Infection and Immunity**. **83**(8), 3302–3310. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00159-15
- CHEN, Peng R., Taeok BAE, Wade A. WILLIAMS, Erica M. DUGUID, Phoebe A. RICE, Olaf SCHNEEWIND a Chuan HE, 2006. An oxidation-sensing mechanism is used by the global regulator MgrA in *Staphylococcus aureus*. **Nature Chemical Biology**. **2**(11), 591–595. ISSN 1552-4469. Dostupné z: doi:10.1038/nchembio820
- *CHEUNG, Ambrose L., Arnold S. BAYER, Gongyi ZHANG, Hattie GRESHAM a Yan-Qiong XIONG, 2004. Regulation of virulence determinants in vitro and in vivo in *Staphylococcus aureus*. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**. **40**(1), 1–9. ISSN 09288244, 1574695X. Dostupné z: doi:10.1016/S0928-8244(03)00309-2
- CHEUNG, Ambrose L., Koren A. NISHINA, Maria Pilar Trotonda POUS a Sandeep TAMBER, 2008a. The SarA protein family of *Staphylococcus aureus*. **The international journal of biochemistry & cell biology**. **40**(3), 355–361. ISSN 1357-2725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2007.10.032
- CHEUNG, Ambrose L., Koren NISHINA a Adhar C. MANNA, 2008b. SarA of *Staphylococcus aureus* Binds to the *sarA* Promoter To Regulate Gene Expression. **Journal of Bacteriology**. **190**(6), 2239–2243. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01826-07

- CHEUNG, Ambrose L., Katherine SCHMIDT, Brian BATEMAN a Adhar C. MANNA, 2001. SarS, a SarA Homolog Repressible by *agr*, Is an Activator of Protein A Synthesis in *Staphylococcus aureus*. ***Infection and Immunity***. **69**(4), 2448–2455. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.69.4.2448-2455.2001
- CHEUNG, Gordon Y. C., Rong WANG, Burhan A. KHAN, Daniel E. STURDEVANT a Michael OTTO, 2011. Role of the Accessory Gene Regulator *agr* in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pathogenesis. ***Infection and Immunity***. **79**(5), 1927–1935. ISSN 0019-9567, 1098-5522. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00046-11
- CHEVALIER, Clément, Sandrine BOISSET, Cédric ROMILLY, Benoit MASQUIDA, Pierre FECHTER, Thomas GEISSMANN, François VANDENESCH a Pascale ROMBY, 2010. *Staphylococcus aureus* RNAIII Binds to Two Distant Regions of *coa* mRNA to Arrest Translation and Promote mRNA Degradation. ***PLoS Pathogens***. **6**(3), e1000809. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1000809
- CHIEN, Yueh-tyng, Adhar C. MANNA, Steven J. PROJAN a Ambrose L. CHEUNG, 1999. SarA, a Global Regulator of Virulence Determinants in *Staphylococcus aureus*, Binds to a Conserved Motif Essential for *sar*-dependent Gene Regulation. ***Journal of Biological Chemistry***. **274**(52), 37169–37176. ISSN 0021-9258, 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.274.52.37169
- CHO, Hoonsik, Do-Won JEONG, Qian LIU, Won-Sik YEO, Thomas VOGL, Eric P. SKAAR, Walter J. CHAZIN a Taeok BAE, 2015. Calprotectin Increases the Activity of the SaeRS Two Component System and Murine Mortality during *Staphylococcus aureus* Infections. ***PLoS Pathogens***. **11**(7). ISSN 1553-7366. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1005026
- IANDOLO, John J., Veronica WORRELL, Kajetan H. GROICHER, Yudong QIAN, Runying TIAN, Steve KENTON, Angela DORMAN, Honggui JI, Shaoping LIN, Phoebe LOH, Sulan QI, Hua ZHU a B. A. ROE, 2002. Comparative analysis of the genomes of the temperate bacteriophages ϕ 11, ϕ 12 and ϕ 13 of *Staphylococcus aureus* 8325. ***Gene***. **289**(1), 109–118. ISSN 0378-1119. Dostupné z: doi:10.1016/S0378-1119(02)00481-X
- INGAVALLE, S. S., W. Van WAMEL a A. L. CHEUNG, 2003. Characterization of RAT, an autolysis regulator in *Staphylococcus aureus*. ***Molecular Microbiology***. **48**(6), 1451–1466. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03503.x
- INGAVALLE, Susham, Willem VAN WAMEL, Thanh T. LUONG, Chia Y. LEE a Ambrose L. CHEUNG, 2005. Rat/MgrA, a Regulator of Autolysis, Is a Regulator of Virulence Genes in *Staphylococcus aureus*. ***Infection and Immunity***. **73**(3), 1423–1431. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.73.3.1423-1431.2005
- JANZON, L. a S. ARVIDSON, 1990. The role of the delta-lysin gene (*hld*) in the regulation of virulence genes by the accessory gene regulator (*agr*) in *Staphylococcus aureus*. ***The EMBO Journal***. **9**(5), 1391–1399. ISSN 0261-4189.
- JARRAUD, S., G. J. LYON, A. M. S. FIGUEIREDO, Lina GÉRARD, F. VANDENESCH, J. ETIENNE, T. W. MUIR a R. P. NOVICK, 2000. Exfoliatin-Producing Strains Define a Fourth *agr* Specificity Group in *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **182**(22), 6517–6522. ISSN 0021-9193.
- JENUL, Christian a Alexander R. HORSWILL, 2019. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. ***Microbiology Spectrum***. **7**(2). ISSN 2165-0497. Dostupné z: doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018

- JEONG, Do-Won, Hoonsik CHO, Marcus B. JONES, Kenneth SHATZKES, Fei SUN, Quanjiang JI, Qian LIU, Scott N. PETERSON, Chuan HE a Taeok BAE, 2012. The auxiliary protein complex SaePQ activates the phosphatase activity of sensor kinase SaeS in the SaeRS two-component system of *Staphylococcus aureus*. **Molecular microbiology**. **86**(2), 331–348. ISSN 0950-382X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2958.2012.08198.x
- JEONG, Do-Won, Hoonsik CHO, Hyunwoo LEE, Chunling LI, Joshua GARZA, Melinda FRIED a Taeok BAE, 2011. Identification of the P3 Promoter and Distinct Roles of the Two Promoters of the SaeRS Two-Component System in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **193**(18), 4672–4684. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00353-11
- JI, G., R. C. BEAVIS a R. P. NOVICK, 1995. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. **92**(26), 12055–12059. ISSN 0027-8424.
- JI, Guangyong, Ronald BEAVIS a Richard P. NOVICK, 1997. Bacterial Interference Caused by Autoinducing Peptide Variants. **Science**. **276**(5321), 2027–2030. ISSN 0036-8075.
- JIN, Tao, Maria BOKAREWA, Timothy FOSTER, Jennifer MITCHELL, Judy HIGGINS a Andrej TARKOWSKI, 2004. *Staphylococcus aureus* Resists Human Defensins by Production of Staphylokinase, a Novel Bacterial Evasion Mechanism. **The Journal of Immunology**. **172**(2), 1169–1176. ISSN 0022-1767, 1550-6606. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.172.2.1169
- KAITO, Chikara, Daisuke MORISHITA, Yasuhiko MATSUMOTO, Kenji KUROKAWA a Kazuhisa SEKIMIZU, 2006. Novel DNA binding protein SarZ contributes to virulence in *Staphylococcus aureus*. **Molecular Microbiology**. **62**(6), 1601–1617. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05480.x
- KANEKO, Jun, Takahiro KIMURA, Sachiko NARITA, Toshio TOMITA, a YOSHIYUKI KAMIO, 1998. Complete nucleotide sequence and molecular characterization of the temperate staphylococcal bacteriophage φPVL carrying Panton–Valentine leukocidin genes. **Gene**. **215**(1), 57–67. ISSN 0378-1119. Dostupné z: doi:10.1016/S0378-1119(98)00278-9
- KANG, Mingsong, Ya-Ping KO, Xiaowen LIANG, Caná L. ROSS, Qing LIU, Barbara E. MURRAY a Magnus HÖÖK, 2013. Collagen-binding Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecule (MSCRAMM) of Gram-positive Bacteria Inhibit Complement Activation via the Classical Pathway. **The Journal of Biological Chemistry**. **288**(28), 20520–20531. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M113.454462
- KIEDROWSKI, Megan R., Jeffrey S. KAVANAUGH, Cheryl L. MALONE, Joe M. MOOTZ, Jovanka M. VOYICH, Mark S. SMELTZER, Kenneth W. BAYLES a Alexander R. HORSWILL, 2011. Nuclease Modulates Biofilm Formation in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **PLOS ONE**. **6**(11). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0026714
- KINKEL, Traci L., Christelle M. ROUX, Paul M. DUNMAN a Ferric C. FANG, 2013. The *Staphylococcus aureus* SrrAB Two-Component System Promotes Resistance to Nitrosative Stress and Hypoxia. **mBio**. **4**(6). ISSN 2150-7511. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.00696-13
- KUSCH, Harald a Susanne ENGELMANN, 2014. Secrets of the secretome in *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**. **304**(2), 133–141. ISSN 1438-4221. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijmm.2013.11.005
- LEBEAU, C., F. VANDENESCH, T. GREENLAND, R. P. NOVICK a J. ETIENNE, 1994. Coagulase expression in *Staphylococcus aureus* is positively and negatively modulated by an *agr*-dependent mechanism. **Journal of Bacteriology**. **176**(17), 5534–5536. ISSN 0021-9193.

- LEI, Mei G., Dereje D. GUDETA, Thanh T. LUONG a Chia Y. LEE, 2019. MgrA Negatively Impacts *Staphylococcus aureus* Invasion by Regulating Capsule and FnbA. ***Infection and Immunity***. **87**(12). ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00590-19
- LEI, Mei G. a Chia Y. LEE, 2020. MgrA Activates Staphylococcal Capsule via SigA-Dependent Promoter. ***Journal of Bacteriology***. **203**(2), JB.00495-20, e00495-20. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00495-20
- LI, Ronggui, Adhar C. MANNA, Shaodong DAI, Ambrose L. CHEUNG a Gongyi ZHANG, 2003. Crystal Structure of the SarS Protein from *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **185**(14), 4219–4225. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.185.14.4219-4225.2003
- LI, Tianming, Lei HE, Yan SONG, Amer E. VILLARUZ, Hwang-Soo JOO, Qian LIU, Yuanjun ZHU, Yanan WANG, Juanxiu QIN, Michael OTTO a Min LI, 2016. AraC-Type Regulator Rsp Adapts *Staphylococcus aureus* Gene Expression to Acute Infection. ***Infection and Immunity***. **84**(3), 723–734. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.01088-15
- LIANG, Xudong, Li ZHENG, Christina LANDWEHR, Dwayne LUNSFORD, David HOLMES a Yinduo JI, 2005. Global Regulation of Gene Expression by ArlRS, a Two-Component Signal Transduction Regulatory System of *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **187**(15), 5486–5492. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.187.15.5486-5492.2005
- LINA, Gerard, Sophie JARRAUD, Guangyong JI, Timothy GREENLAND, Alicia PEDRAZA, Jerome ETIENNE, Richard P. NOVICK a François VANDENESCH, 1998. Transmembrane topology and histidine protein kinase activity of AgrC, the *agr* signal receptor in *Staphylococcus aureus*. ***Molecular Microbiology***. **28**(3), 655–662. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00830.x
- *LINDSAY, Jodi A. a Matthew T. G. HOLDEN, 2006. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. ***Functional & Integrative Genomics***. **6**(3), 186–201. ISSN 1438-7948. Dostupné z: doi:10.1007/s10142-005-0019-7
- *LINDSAY, Jodi A. a Matthew T.G. HOLDEN, 2004. *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? ***Trends in Microbiology***. **12**(8), 378–385. ISSN 0966842X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tim.2004.06.004
- LIU, Banghui a Baolin SUN, 2020. Rsp promotes the transcription of virulence factors in an *agr*-independent manner in *Staphylococcus aureus*. ***Emerging Microbes & Infections***. **9**(1), 796–812. ISSN 2222-1751. Dostupné z: doi:10.1080/22221751.2020.1752116
- LIU, Qian, Hoonsik CHO, Won-Sik YEO a Taeok BAE, 2015. The Extracytoplasmic Linker Peptide of the Sensor Protein SaeS Tunes the Kinase Activity Required for Staphylococcal Virulence in Response to Host Signals. ***PLoS Pathogens***. **11**(4). ISSN 1553-7366. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1004799
- LUONG, Thanh T., Paul M. DUNMAN, Ellen MURPHY, Steven J. PROJAN a Chia Y. LEE, 2006. Transcription Profiling of the *mgrA* Regulon in *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **188**(5), 1899–1910. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.188.5.1899-1910.2006
- LUONG, Thanh T., Steven W. NEWELL a Chia Y. LEE, 2003. *mgr*, a Novel Global Regulator in *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **185**(13), 3703–3710. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.185.13.3703-3710.2003

- LUONG, Thanh T., Keya SAU, Christelle ROUX, Subrata SAU, Paul M. DUNMAN a Chia Y. LEE, 2011. *Staphylococcus aureus* ClpC Divergently Regulates Capsule via *sae* and *codY* in Strain Newman but Activates Capsule via *codY* in Strain UAMS-1 and in Strain Newman with Repaired *saeS*. **Journal of Bacteriology**. **193**(3), 686–694. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00987-10
- MAINIERO, Markus, Christiane GOERKE, Tobias GEIGER, Christoph GONSER, Silvia HERBERT a Christiane WOLZ, 2010. Differential Target Gene Activation by the *Staphylococcus aureus* Two-Component System *saeRS*. **Journal of Bacteriology**. **192**(3), 613–623. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01242-09
- MANNA, Adhar C., Manfred G. BAYER a Ambrose L. CHEUNG, 1998. Transcriptional Analysis of Different Promoters in the *sar* Locus in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **180**(15), 3828–3836. ISSN 0021-9193.
- MANNA, Adhar C. a Ambrose L. CHEUNG, 2003. *sarU*, a *sarA* Homolog, Is Repressed by SarT and Regulates Virulence Genes in *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**. **71**(1), 343–353. ISSN 0019-9567, 1098-5522. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.71.1.343-353.2003
- MANNA, Adhar C. a Ambrose L. CHEUNG, 2006. Expression of SarX, a Negative Regulator of *agr* and Exoprotein Synthesis, Is Activated by MgrA in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **188**(12), 4288–4299. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00297-06
- MANNA, Adhar a Ambrose L. CHEUNG, 2001. Characterization of *sarR*, a Modulator of *sar* Expression in *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**. **69**(2), 885–896. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.69.2.885-896.2001
- MARROQUIN, Stephanie, Brittney GIMZA, Brooke TOMLINSON, Michelle STEIN, Andrew FREY, Rebecca A. KEOGH, Rachel ZAPF, Daniel A. TODD, Nadja B. CECH, Ronan K. CARROLL a Lindsey N. SHAW, 2019. MroQ Is a Novel Abi-Domain Protein That Influences Virulence Gene Expression in *Staphylococcus aureus* via Modulation of Agr Activity. **Infection and Immunity**. **87**(5). ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00002-19
- MASHRUWALA, Ameya A. a Jeffrey M. BOYD, 2017. The *Staphylococcus aureus* SrrAB Regulatory System Modulates Hydrogen Peroxide Resistance Factors, Which Imparts Protection to Aconitase during Aerobic Growth. **PLOS ONE**. **12**(1), e0170283. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0170283
- MAYVILLE, Patricia, Guangyong JI, Ronald BEAVIS, Hongmei YANG, Michael GOGER, Richard P. NOVICK a Tom W. MUIR, 1999. Structure-activity analysis of synthetic autoinducing thiolactone peptides from *Staphylococcus aureus* responsible for virulence. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. **96**(4), 1218–1223. ISSN 0027-8424.
- MAZMANIAN, S. K., 2003. Passage of Heme-Iron Across the Envelope of *Staphylococcus aureus*. **Science**. **299**(5608), 906–909. ISSN 00368075, 10959203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1081147
- MCADOW, Molly, Hwan Keun KIM, Andrea C. DEDENT, Antoni P. A. HENDRICKX, Olaf SCHNEEWIND a Dominique M. MISSIAKAS, 2011. Preventing *Staphylococcus aureus* Sepsis through the Inhibition of Its Agglutination in Blood. **PLoS Pathogens**. **7**(10). ISSN 1553-7366. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1002307
- MCGAVIN, M. J., C. ZAHRADKA, K. RICE a J. E. SCOTT, 1997. Modification of the *Staphylococcus aureus* fibronectin binding phenotype by V8 protease. **Infection and Immunity**. **65**(7), 2621–2628. ISSN 0019-9567.

- MCNAMARA, Peter J., Kathy C. MILLIGAN-MONROE, Shirin KHALILI a Richard A. PROCTOR, 2000. Identification, Cloning, and Initial Characterization of *rot*, a Locus Encoding a Regulator of Virulence Factor Expression in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **182**(11), 3197–3203. ISSN 0021-9193.
- MELISH, Marian E. a Lowell A. GLASGOW, 1970. The Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome: Development of an Experimental Model. **New England Journal of Medicine**. **282**(20), 1114–1119. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM197005142822002
- MEMMI, Guido, Dhanalakshmi R. NAIR a Ambrose CHEUNG, 2012. Role of ArlRS in Autolysis in Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **Journal of Bacteriology**. **194**(4), 759–767. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.06261-11
- MLYNEK, Kevin D., William E. SAUSE, Derek E. MOORMEIER, Marat R. SADYKOV, Kurt R. HILL, Victor J. TORRES, Kenneth W. BAYLES a Shaun R. BRINSMADÉ, 2018. Nutritional Regulation of the Sae Two-Component System by CodY in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **200**(8). ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00012-18
- MORALES-FILLOY, Hector Gabriel, Yaqing ZHANG, Gabriele NÜBEL, Shilpa Elizabeth GEORGE, Natalya KORN, Christiane WOLZ a Andres JÄSCHKE, 2020. The 5' NAD Cap of RNAlII Modulates Toxin Production in *Staphylococcus aureus* Isolates. **Journal of Bacteriology**. **202**(6). ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00591-19
- MORFELDT, E., D. TAYLOR, A. VON GABAIN a S. ARVIDSON, 1995. Activation of alpha-toxin translation in *Staphylococcus aureus* by the *trans*-encoded antisense RNA, RNAlII. **The EMBO Journal**. **14**(18), 4569–4577. ISSN 0261-4189.
- MULCAHY, Michelle E., Joan A. GEOGHEGAN, Ian R. MONK, Kate M. O'KEEFFE, Evelyn J. WALSH, Timothy J. FOSTER a Rachel M. MCLOUGHLIN, 2012. Nasal colonisation by *Staphylococcus aureus* depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. **PLoS pathogens**. **8**(12), e1003092. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1003092
- NICKERSON, Nicholas N., Lata PRASAD, Latha JACOB, Louis T. DELBAERE a Martin J. MCGAVIN, 2007. Activation of the SspA serine protease zymogen of *Staphylococcus aureus* proceeds through unique variations of a trypsinogen-like mechanism and is dependent on both autocatalytic and metalloprotease-specific processing. **The Journal of Biological Chemistry**. **282**(47), 34129–34138. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M705672200
- NISHIFUJI, Koji, Motoyuki SUGAI a Masayuki AMAGAI, 2008. Staphylococcal exfoliative toxins: “Molecular scissors” of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. **Journal of Dermatological Science**. **49**(1), 21–31. ISSN 0923-1811. Dostupné z: doi:10.1016/j.jdermsci.2007.05.007
- NOVICK, R. P., S. J. PROJAN, J. KORNBLUM, H. F. ROSS, G. JI, B. KREISWIRTH, F. VANDENESCH, S. MOGHAZEH a R. P. NOVICK, 1995. The *agr* P2 operon: An autocatalytic sensory transduction system in *Staphylococcus aureus*. **Molecular and General Genetics MGG**. **248**(4), 446–458. ISSN 0026-8925, 1432-1874. Dostupné z: doi:10.1007/BF02191645
- NOVICK, R. P., H. F. ROSS, S. J. PROJAN, J. KORNBLUM, B. KREISWIRTH a S. MOGHAZEH, 1993. Synthesis of staphylococcal virulence factors is controlled by a regulatory RNA molecule. **The EMBO Journal**. **12**(10), 3967–3975. ISSN 0261-4189.

- NOVICK, Richard P., 2003. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Molecular Microbiology*. **48**(6), 1429–1449. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03526.x>
- NOVICK, Richard P. a Dunrong JIANG, 2003. The staphylococcal *saeRS* system coordinates environmental signals with *agr* quorum sensing. *Microbiology*. **149**(10), 2709–2717. ISSN 1465-2080. Dostupné z: doi:10.1099/mic.0.26575-0
- OLSON, Michael E., Tyler K. NYGAARD, Laynez ACKERMANN, Robert L. WATKINS, Oliwia W. ZUREK, Kyler B. PALLISTER, Shannon GRIFFITH, Megan R. KIEDROWSKI, Caralyn E. FLACK, Jeffrey S. KAVANAUGH, Barry N. KREISWIRTH, Alexander R. HORSWILL a Jovanka M. VOYICH, 2013. *Staphylococcus aureus* nuclease is an SaeRS-dependent virulence factor. *Infection and Immunity*. **81**(4), 1316–1324. ISSN 1098-5522. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.01242-12
- OMAE, Yosuke, Yuichi HANADA, Kazuhisa SEKIMIZU a Chikara KAITO, 2013. Silkworm apolipoprotein protein inhibits hemolysin gene expression of *Staphylococcus aureus* via binding to cell surface lipoteichoic acids. *The Journal of Biological Chemistry*. **288**(35), 25542–25550. ISSN 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M113.495051
- OTTO, Michael, Roderich SÜSSMUTH, Cuong VUONG, Günther JUNG a Friedrich GÖTZ, 1999. Inhibition of virulence factor expression in *Staphylococcus aureus* by the *Staphylococcus epidermidis* *agr* pheromone and derivatives. *FEBS Letters*. **450**(3), 257–262. ISSN 1873-3468. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)00514-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)00514-1)
- *PAGET, Mark SB a John D. HELMANN, 2003. The σ^{70} family of sigma factors. *Genome Biology*. **4**(1), 203. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/gb-2003-4-1-203
- PALMA, Marco a Ambrose L. CHEUNG, 2001. σ^B Activity in *Staphylococcus aureus* Is Controlled by RsbU and an Additional Factor(s) during Bacterial Growth. *Infection and Immunity*. **69**(12), 7858–7865. ISSN 0019-9567, 1098-5522. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.69.12.7858-7865.2001
- *PATTI, J. M., B. L. ALLEN, M. J. MCGAVIN a M. HÖÖK, 1994. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annual Review of Microbiology*. **48**, 585–617. ISSN 0066-4227. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.mi.48.100194.003101
- PENG, H. L., R. P. NOVICK, B. KREISWIRTH, J. KORNBLUM a P. SCHLIEVERT, 1988. Cloning, characterization, and sequencing of an accessory gene regulator (*agr*) in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. **170**(9), 4365–4372. ISSN 0021-9193.
- PRAGMAN, Alexa A., Jeremy M. YARWOOD, Timothy J. TRIPP a Patrick M. SCHLIEVERT, 2004. Characterization of Virulence Factor Regulation by SrrAB, a Two-Component System in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. **186**(8), 2430–2438. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.186.8.2430-2438.2004
- QUECK, Shu Y., Max JAMESON-LEE, Amer E. VILLARUZ, Thanh-Huy L. BACH, Burhan A. KHAN, Daniel E. STURDEVANT, Stacey M. RICKLEFS, Min LI a Michael OTTO, 2008. RNAIII-independent target gene control by the *agr* quorum-sensing system: insight into the evolution of virulence regulation in *Staphylococcus aureus*. *Molecular cell*. **32**(1), 150–158. ISSN 1097-2765. Dostupné z: doi:10.1016/j.molcel.2008.08.005
- RADIN, Jana N., Jessica L. KELLIHER, Paola K. Párraga SOLÓRZANO a Thomas E. KEHL-FIE, 2016. The Two-Component System ArIRS and Alterations in Metabolism Enable *Staphylococcus aureus* to Resist Calprotectin-Induced Manganese Starvation. *PLoS Pathogens*. **12**(11), e1006040. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1006040

- RAUTENBERG, Maren, Hwang-Soo JOO, Michael OTTO a Andreas PESCHEL, 2011. Neutrophil responses to staphylococcal pathogens and commensals *via* the formyl peptide receptor 2 relates to phenol-soluble modulins release and virulence. ***The FASEB Journal***. **25**(4), 1254–1263. ISSN 0892-6638. Dostupné z: doi:10.1096/fj.10-175208
- RECSEI, P., B. KREISWIRTH, M. O'REILLY, P. SCHLIEVERT, A. GRUSS a R. P. NOVICK, 1986. Regulation of exoprotein gene expression in *Staphylococcus aureus* by *agr*. ***Molecular and General Genetics MGG***. **202**(1), 58–61. ISSN 1432-1874. Dostupné z: doi:10.1007/BF00330517
- RECHTIN, Tammy M., Allison F. GILLASPY, Maria A. SCHUMACHER, Richard G. BRENNAN, Mark S. SMELTZER a Barry K. HURLBURT, 1999. Characterization of the SarA virulence gene regulator of *Staphylococcus aureus*. ***Molecular Microbiology***. **33**(2), 307–316. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01474.x
- REYES, Dindo, Diego O. ANDREY, Antoinette MONOD, William L. KELLEY, Gongyi ZHANG a Ambrose L. CHEUNG, 2011. Coordinated Regulation by AgrA, SarA, and SarR To Control *agr* Expression in *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **193**(21), 6020–6031. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.05436-11
- ROGASCH, Kathrin, Vanessa RÜHMLING, Jan PANÉ-FARRÉ, Dirk HÖPER, Christin WEINBERG, Stephan FUCHS, Mareike SCHMUDDE, Barbara M. BRÖKER, Christiane WOLZ, Michael HECKER a Susanne ENGELMANN, 2006. Influence of the Two-Component System SaeRS on Global Gene Expression in Two Different *Staphylococcus aureus* Strains. ***Journal of Bacteriology***. **188**(22), 7742–7758. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00555-06
- ROMILLY, Cédric, Claire LAYS, Arnaud TOMASINI, Isabelle CALDELARI, Yvonne BENITO, Philippe HAMMANN, Thomas GEISSMANN, Sandrine BOISSET, Pascale ROMBY a François VANDENESCH, 2014. A Non-Coding RNA Promotes Bacterial Persistence and Decreases Virulence by Regulating a Regulator in *Staphylococcus aureus*. ***PLoS Pathogens***. **10**(3). ISSN 1553-7366. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1003979
- SAENZ, Henri L., Vera AUGSBURGER, Cuong VUONG, Ralph W. JACK, Friedrich GÖTZ a Michael OTTO, 2000. Inducible expression and cellular location of AgrB, a protein involved in the maturation of the staphylococcal quorum-sensing pheromone. ***Archives of Microbiology***. **174**(6), 452–455. ISSN 0302-8933, 1432-072X. Dostupné z: doi:10.1007/s002030000223
- SAÏD-SALIM, B., P. M. DUNMAN, F. M. MCALEESE, D. MACAPAGAL, E. MURPHY, P. J. MCNAMARA, S. ARVIDSON, T. J. FOSTER, S. J. PROJAN a B. N. KREISWIRTH, 2003. Global Regulation of *Staphylococcus aureus* Genes by Rot. ***Journal of Bacteriology***. **185**(2), 610–619. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.185.2.610-619.2003
- SAKHAROV, Dmitry V., H. Roger LIJNEN a Dingeman C. RIJKEN, 1996. Interactions between Staphylokinase, Plasmin(ogen), and Fibrin. ***Journal of Biological Chemistry***. **271**(44), 27912–27918. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.271.44.27912
- SEIDL, Kati, Michèle LEEMANN a Annelies S. ZINKERNAGEL, 2018. The ArlRS two-component system is a regulator of *Staphylococcus aureus*-induced endothelial cell damage. ***European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases***. **37**(2), 289–292. ISSN 1435-4373. Dostupné z: doi:10.1007/s10096-017-3130-5

- SENN, Maria Magdalena, Philipp GIACHINO, Dagmar HOMEROVA, Andrea STEINHUBER, Jochen STRASSNER, Jan KORMANEC, Ursula FLÜCKIGER, Brigitte BERGER-BÄCHI a Markus BISCHOFF, 2005. Molecular Analysis and Organization of the σ B Operon in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **187**(23), 8006–8019. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.187.23.8006-8019.2005
- SHEEHAN, Brian J., Timothy J. FOSTER, Charles J. DORMAN, Simon PARK a Gordon S. A. B. STEWART, 1992. Osmotic and growth-phase dependent regulation of the *eta* gene of *Staphylococcus aureus*: a role for DNA supercoiling. **Molecular and General Genetics MGG**. **232**(1), 49–57. ISSN 1432-1874. Dostupné z: doi:10.1007/BF00299136
- SHOPSIN, B., M. GOMEZ, S. O. MONTGOMERY, D. H. SMITH, M. WADDINGTON, D. E. DODGE, D. A. BOST, M. RIEHMAN, S. NAIDICH a B. N. KREISWIRTH, 1999. Evaluation of Protein A Gene Polymorphic Region DNA Sequencing for Typing of *Staphylococcus aureus* Strains. **Journal of Clinical Microbiology**. **37**(11), 3556–3563. ISSN 0095-1137.
- SCHMIDT, Katherine A., Adhar C. MANNA, Steven GILL a Ambrose L. CHEUNG, 2001. SarT, a Repressor of α -Hemolysin in *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**. **69**(8), 4749–4758. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.69.8.4749-4758.2001
- SCHMIDT, Katherine A., Adhar C. MANNA a Ambrose L. CHEUNG, 2003. SarT Influences *sarS* Expression in *Staphylococcus aureus*. **Infection and Immunity**. **71**(9), 5139–5148. ISSN 0019-9567. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.71.9.5139-5148.2003
- SINHA, Bhanu, Patrice P. FRANÇOIS, Oliver NÜSSE, Michelangelo FOTI, Orla M. HARTFORD, Pierre VAUDAUX, Timothy J. FOSTER, Daniel P. LEW, Mathias HERRMANN a Karl-Heinz KRAUSE, 1999. Fibronectin-binding protein acts as *Staphylococcus aureus* invasin via fibronectin bridging to integrin $\alpha_5\beta_1$. **Cellular Microbiology**. **1**(2), 101–117. ISSN 1462-5822. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.1999.00011.x
- STEINHUBER, Andrea, Christiane GOERKE, Manfred G. BAYER, Gerd DÖRING a Christiane WOLZ, 2003. Molecular Architecture of the Regulatory Locus *sae* of *Staphylococcus aureus* and Its Impact on Expression of Virulence Factors. **Journal of Bacteriology**. **185**(21), 6278–6286. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.185.21.6278-6286.2003
- SUN, Fei, Yue DING, Quanjiang JI, Zhongjie LIANG, Xin DENG, Catherine C. L. WONG, Chengqi YI, Liang ZHANG, Sherrie XIE, Sophie ALVAREZ, Leslie M. HICKS, Cheng LUO, Hualiang JIANG, Lefu LAN a Chuan HE, 2012. Protein cysteine phosphorylation of SarA/MgrA family transcriptional regulators mediates bacterial virulence and antibiotic resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. **109**(38), 15461–15466. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1205952109
- SUN, Fei, Chunling LI, Dowon JEONG, Changmo SOHN, Chuan HE a Taeok BAE, 2010. In the *Staphylococcus aureus* Two-Component System *sae*, the Response Regulator SaeR Binds to a Direct Repeat Sequence and DNA Binding Requires Phosphorylation by the Sensor Kinase SaeS. **Journal of Bacteriology**. **192**(8), 2111–2127. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01524-09
- SWITALSKI, Lech M., Joseph M. PATTI, Wade BUTCHER, Anthony G. GRISTINA, Pietro SPEZIALE a Magnus HÖÖK, 1993. A collagen receptor on *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with septic arthritis mediates adhesion to cartilage. **Molecular Microbiology**. **7**(1), 99–107. ISSN 0950-382X, 1365-2958. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2958.1993.tb01101.x

- TEGMARK, Karin, Anna KARLSSON a Staffan ARVIDSON, 2000. Identification and characterization of SarH1, a new global regulator of virulence gene expression in *Staphylococcus aureus*. **Molecular Microbiology**. **37**(2), 398–409. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02003.x
- THOENDEL, Matthew a Alexander R. HORSWILL, 2009. Identification of *Staphylococcus aureus* AgrD Residues Required for Autoinducing Peptide Biosynthesis. **The Journal of Biological Chemistry**. **284**(33), 21828–21838. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M109.031757
- THROUP, John P., Francesca ZAPPACOSTA, R. Dwayne LUNSFORD, Roland S. ANNAN, Steven A. CARR, John T. LONSDALE, Alexander P. BRYANT, Damien MCDEVITT, Martin ROSENBERG a Martin K. R. BURNHAM, 2001. The *srhSR* Gene Pair from *Staphylococcus aureus*: Genomic and Proteomic Approaches to the Identification and Characterization of Gene Function. **Biochemistry**. **40**(34), 10392–10401. ISSN 0006-2960. Dostupné z: doi:10.1021/bi0102959
- TOLEDO-ARANA, Alejandro, Nekane MERINO, Marta VERGARA-IRIGARAY, Michel DÉBARBOUILLÉ, José R. PENADÉS a Iñigo LASA, 2005. *Staphylococcus aureus* Develops an Alternative, *ica*-Independent Biofilm in the Absence of the *arlRS* Two-Component System. **Journal of Bacteriology**. **187**(15), 5318–5329. ISSN 0021-9193, 1098-5530. Dostupné z: doi:10.1128/JB.187.15.5318-5329.2005
- TOMASINI, Arnaud, Karen MOREAU, Johana CHICHER, Thomas GEISSMANN, François VANDENESCH, Pascale ROMBY, Stefano MARZI a Isabelle CALDELARI, 2017. The RNA targetome of *Staphylococcus aureus* non-coding RNA RsaA: impact on cell surface properties and defense mechanisms. **Nucleic Acids Research**. **45**(11), 6746–6760. ISSN 0305-1048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkx219
- TRUONG-BOLDUC, Q. C., P. M. DUNMAN, J. STRAHILEVITZ, S. J. PROJAN a D. C. HOOPER, 2005. MgrA Is a Multiple Regulator of Two New Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **187**(7), 2395–2405. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.187.7.2395-2405.2005
- TRUONG-BOLDUC, Que Chi, Yanpeng DING a David C. HOOPER, 2008. Posttranslational Modification Influences the Effects of MgrA on *norA* Expression in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **190**(22), 7375–7381. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.01068-08
- TRUONG-BOLDUC, Que Chi a David C. HOOPER, 2010. Phosphorylation of MgrA and Its Effect on Expression of the NorA and NorB Efflux Pumps of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **192**(10), 2525–2534. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00018-10
- TRUONG-BOLDUC, Que Chi, Liao Chun HSING, Regis VILLET, Gilles R. BOLDUC, Zoe ESTABROOKS, G Florent TAGUEZEM a David C. HOOPER, 2012. Reduced Aeration Affects the Expression of the NorB Efflux Pump of *Staphylococcus aureus* by Posttranslational Modification of MgrA. **Journal of Bacteriology**. **194**(7), 1823–1834. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.06503-11
- TRUONG-BOLDUC, Que Chi, Xiamei ZHANG a David C. HOOPER, 2003. Characterization of NorR Protein, a Multifunctional Regulator of *norA* Expression in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **185**(10), 3127–3138. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.185.10.3127-3138.2003
- ULRICH, Martina, Mike BASTIAN, Sarah E. CRAMTON, Katrin ZIEGLER, Alexa A. PRAGMAN, Alessandra BRAGONZI, Guido MEMMI, Christiane WOLZ, Patrick M. SCHLIEVERT, Ambrose CHEUNG a Gerd DÖRING, 2007. The staphylococcal respiratory response regulator SrrAB induces *ica* gene transcription and polysaccharide intercellular adhesin expression, protecting *Staphylococcus aureus* from neutrophil killing under anaerobic growth conditions. **Molecular Microbiology**. **65**(5), 1276–1287. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05863.x

- WALKER, Jennifer N., Heidi A. CROSBY, Adam R. SPAULDING, Wilmara SALGADO-PABÓN, Cheryl L. MALONE, Carolyn B. ROSENTHAL, Patrick M. SCHLIEVERT, Jeffrey M. BOYD a Alexander R. HORSWILL, 2013. The *Staphylococcus aureus* ArlRS Two-Component System Is a Novel Regulator of Agglutination and Pathogenesis. ***PLoS Pathogens***. **9**(12), e1003819. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1003819
- WALSH, Evelyn J., Helen MIAJLOVIC, Oleg V. GORKUN a Timothy J. FOSTER, 2008. Identification of the *Staphylococcus aureus* MSCRAMM clumping factor B (ClfB) binding site in the α C-domain of human fibrinogen. ***Microbiology***. **154**(Pt 2), 550–558. ISSN 1350-0872. Dostupné z: doi:10.1099/mic.0.2007/010868-0
- WANG, Rong, Kevin R BRAUGHTON, Dorothee KRETSCHMER, Thanh-Huy L BACH, Shu Y QUEECK, Min LI, Adam D KENNEDY, David W DORWARD, Seymour J KLEBANOFF, Andreas PESCHEL, Frank R DELEO a Michael OTTO, 2007. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. ***Nature Medicine***. **13**(12), 1510–1514. ISSN 1078-8956, 1546-170X. Dostupné z: doi:10.1038/nm1656
- WATANABE, S., T. ITO, F. TAKEUCHI, M. ENDO, E. OKUNO a K. HIRAMATSU, 2005. Structural comparison of ten serotypes of staphylocoagulases in *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Bacteriology***. **187**(11), 3698–3707. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.187.11.3698-3707.2005
- WOLZ, Christiane, Petra PÖHLMANN-DIETZE, Andrea STEINHUBER, Yueh-Tyng CHIEN, Adhar MANNA, Willem Van WAMEL a Ambrose CHEUNG, 2000. Agr-independent regulation of fibronectin-binding protein(s) by the regulatory locus *sar* in *Staphylococcus aureus*. ***Molecular Microbiology***. **36**(1), 230–243. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01853.x
- XIONG, Yan Q., Julie WILLARD, Michael R. YEAMAN, Ambrose L. CHEUNG a Arnold S. BAYER, 2006. Regulation of *Staphylococcus aureus* α -Toxin Gene (*hla*) Expression by *agr*, *sarA* and *sae* In Vitro and in Experimental Infective Endocarditis. ***The Journal of Infectious Diseases***. **194**(9), 1267–1275. ISSN 0022-1899. Dostupné z: doi:10.1086/508210
- XU, Tao, Xu-Yang WANG, Peng CUI, Yu-Meng ZHANG, Wen-Hong ZHANG a Ying ZHANG, 2017. The Agr Quorum Sensing System Represses Persister Formation through Regulation of Phenol Soluble Modulins in *Staphylococcus aureus*. ***Frontiers in Microbiology***. **8**. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2017.02189
- XUE, Ting, Xu ZHANG, Haipeng SUN a Baolin SUN, 2014. ArtR, a novel sRNA of *Staphylococcus aureus*, regulates α -toxin expression by targeting the 5'UTR of *sarT* mRNA. ***Medical Microbiology and Immunology***. **203**(1), 1–12. ISSN 1432-1831. Dostupné z: doi:10.1007/s00430-013-0307-0
- YAMAGUCHI, Takayuki, Tetsuya HAYASHI, Hideto TAKAMI, Kaoru NAKASONE, Makoto OHNISHI, Keisuke NAKAYAMA, Sakuo YAMADA, Hitoshi KOMATSUZAWA a Motoyuki SUGAI, 2000. Phage conversion of exfoliative toxin A production in *Staphylococcus aureus*. ***Molecular Microbiology***. **38**(4), 694–705. ISSN 1365-2958. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02169.x
- YAN, Hui, Qing WANG, Maikun TENG a Xu LI, 2019. The DNA-binding mechanism of the TCS response regulator ArlR from *Staphylococcus aureus*. ***Journal of Structural Biology***. **208**(3), 107388. ISSN 1047-8477. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsb.2019.09.005

- YARWOOD, Jeremy M., John K. MCCORMICK a Patrick M. SCHLIEVERT, 2001. Identification of a Novel Two-Component Regulatory System That Acts in Global Regulation of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**. **183**(4), 1113–1123. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.183.4.1113-1123.2001
- ZAPF, Rachel L., Richard E. WIEMELS, Rebecca A. KEOGH, Donald L. HOLZSCHU, Kayla M. HOWELL, Emily TRZECIAK, Andrew R. CAILLET, Kellie A. KING, Samantha A. SELHORST, Michael J. NALDRETT, Jeffrey L. BOSE a Ronan K. CARROLL, 2019. The Small RNA Teg41 Regulates Expression of the Alpha Phenol-Soluble Modulins and Is Required for Virulence in *Staphylococcus aureus*. **mBio**. **10**(1). ISSN 2150-7511. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.02484-18
- ZHANG, Linsheng, Lillian GRAY, Richard P. NOVICK a Guangyong JI, 2002. Transmembrane Topology of AgrB, the Protein Involved in the Post-translational Modification of AgrD in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Biological Chemistry**. **277**(38), 34736–34742. ISSN 0021-9258, 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M205367200
- ZHANG, Linsheng a Guangyong JI, 2004. Identification of a Staphylococcal AgrB Segment(s) Responsible for Group-Specific Processing of AgrD by Gene Swapping. **Journal of Bacteriology**. **186**(20), 6706–6713. ISSN 0021-9193. Dostupné z: doi:10.1128/JB.186.20.6706-6713.2004
- ZHANG, Linsheng, Jianqun LIN a Guangyong JI, 2004. Membrane Anchoring of the AgrD N-terminal Amphipathic Region Is Required for Its Processing to Produce a Quorum-sensing Pheromone in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Biological Chemistry**. **279**(19), 19448–19456. ISSN 0021-9258, 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M311349200
- ZIEBANDT, Anne-Kathrin, Dörte BECHER, Knut OHLSEN, Jörg HACKER, Michael HECKER a Susanne ENGELMANN, 2004. The influence of *agr* and σ^B in growth phase dependent regulation of virulence factors in *Staphylococcus aureus*. **PROTEOMICS**. **4**(10), 3034–3047. ISSN 1615-9861. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/pmic.200400937
- ZIELINSKA, Agnieszka K., Karen E. BEENKEN, Lara N MRAK, Horace J. SPENCER, Ginell R. POST, Robert A. SKINNER, Alan J. TACKETT, Alexander R. HORSWILL a Mark S. SMELTZER, 2012. *sarA*-mediated repression of protease production plays a key role in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* USA300 isolates. **Molecular microbiology**. **86**(5), 1183–1196. ISSN 0950-382X. Dostupné z: doi:10.1111/mmi.12048