

Το σύστημα μετάδοσης σήματος δύο συστατικών AtoSC του βακτηρίου *Escherichia coli* αποτελείται από την αισθητήρια κινάση AtoS και το ρυθμιστή απόκρισης AtoC. Η μετάδοση σήματος μέσω του AtoSC επάγεται από ακετοξικό, σπερμιδίνη, αλλά και εκκρίσεις του ανθρώπινου οργανισμού και εξωκυττάριο ασβέστιο, προς την αυτοφωσφορυλίωση της AtoS και την επακόλουθη φωσφορυλίωση του AtoC για τη ρύθμιση των καθοδικών του στόχων. Το AtoSC αποτελεί ρυθμιστή κλειδί για τον έλεγχο καίριων βακτηριακών διαδικασιών όπως ο καταβολισμός λιπαρών οξέων με μικρή αλυσίδα μέσω της ρύθμισης του οπερονίου *atoDAEB*, η χημειόταξη, η κινητικότητα, η προσαρμογή έναντι αλλαγών των συνθηκών του περιβάλλοντος, η βιοσύνθεση του πολυ-(R)-3-υδροξυβουτυρικού οξέος (cPHB), η απόκριση έναντι εκκρίσεων από τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως επίσης και διαδικασιών που επηρεάζουν αντίσταση σε αντιβιοτικά, εγκαθιδρύοντας τον ομοιοστατικό του ρόλο στη βακτηριακή φυσιολογία. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, διευκρινίσθηκε περαιτέρω ο μηχανισμός μετάδοσης σήματος από το AtoSC, μέσω της μελέτης των επιπρόσθετων αλληλεπιδράσεων των συστατικών του και των ρυθμιστικών ρόλων της N-τελικής ρυθμιστικής περιοχής του AtoC σε συνδυασμό με τους επαγωγείς του, προς τη ρύθμιση των καθοδικών του στόχων όπως το οπερόνιο *atoDAEB* και η βιοσύνθεση του cPHB καθώς και με την ταυτοποίηση επιπρόσθετων σημάτων επαγωγής που αναγνωρίζονται κατά τη διαδικασία μετάδοσης του σήματος. Λαμβάνοντας υπόψιν το ρόλο του συστήματος ως ρυθμιστή κλειδί σε διαδικασίες παθογένειας και συμβίωσης σε συνδυασμό με την έκφραση του συστήματος AtoSC σε παθογενή στελέχη *E. coli*, ταυτοποιήθηκαν τρεις παρεμπόδιστες της μετάδοσης σήματος μέσω του AtoSC (Closantel, RWJ-49815 και TNP-ATP). Παρεμποδίζουν την αυτοφωσφορυλίωση της κινάσης AtoS και τη φωσφομεταφορά από την κινάση στο ρυθμιστή απόκρισης AtoC. Οι συνέπειες αυτής της παρεμπόδισης στις φυσιολογικές διαδικασίες που ελέγχονται από το σύστημα, προτείνουν το σύστημα AtoSC ως στόχο προς το σχεδιασμό αντιβακτηριακών παραγόντων. Το σύστημα AtoSC ρυθμίζει τη βιοσύνθεση και την υποκυτταρική κατανομή του cPHB, μέσω του οπερονίου *atoDAEB* κατά την επαγωγή του από τους εγκαθιδρυμένους επαγωγείς του. Επιπλέον, μπορεί να ρυθμίσει το cPHB και μέσω επιπρόσθετων διαδικασιών, ένας μηχανισμός που αποδίδεται στα συστατικά του ξεχωριστά απουσία ή παρουσία των επαγωγέων με αποδοτικότερο το AtoC. Δίκτυο

αλληλεπιδράσεων μεταξύ της β-οξειδωσης και της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων στο οποίο συμμετέχει το σύστημα AtoSC ρυθμίζει τη βιοσύνθεση του cPHB στην *E. coli*. Το AtoSC ρυθμίζει θετικά τη βιοσύνθεση και τη συσσώρευση των αποθηκευτικών πολυϋδροξυαλκανοϊκών οξέων, PHB και P(3HB-co-3HV), σε ανασυνδυασμένα *phaCAB*⁺ *E. coli*, που εκφράζουν εξωχρωμοσωμικά τα ένζυμα PhaCAB από τα *Alcaligenes eutrophus*. Το επαγόμενο-ακετοξικού AtoSC βελτιστοποιεί την παραγωγή των βιοπολυμερών ποσοτικά, σε ποσοστό κυτταρικής περιεκτικότητας σε πολυμερές, αλλά και ποιοτικά, όπως επίσης αυξάνει την ενσωμάτωση του μονομερούς HV στο συμπολυμερές P(3HB-co-3HV). Το σύστημα AtoSC ρυθμίζει τη βιοσύνθεση των PHB και P(3HB-co-3HV), μέσω του οπερονίου *atoDAEB* αλλά και μέσω επιπρόσθετων διαδικασιών, ένας μηχανισμός που αποδίδεται στα συστατικά του ξεχωριστά απουσία ή παρουσία των επαγωγέων με αποδοτικότερο το AtoC. Δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ της β-οξειδωσης και της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων στο οποίο συμμετέχει το σύστημα AtoSC ρυθμίζει τη βιοσύνθεση των πολυϋδροξυαλκανοϊκών οξέων σε ανασυνδυασμένα *phaCAB*⁺ *E. coli*.