

ABSTRACT IN POLISH

Pomimo faktu, że regulacja replikacji DNA jest przedmiotem wielu badań, do tej pory nie wyjaśniono w jaki sposób replikacja DNA jest zatrzymywana gdy komórka napotka niesprzyjające warunki środowiskowe. W warunkach stresowych komórka uruchamia tzw. odpowiedź ścisłą (ang. stringent response), podczas której syntetyzowany jest (p)ppGpp (czterofosforan guanozyny lub pięciofosforan guanozyny), który pośrednio stymuluje syntezę nieorganicznego polifosforanu (PolyP). PolyP wiąże proteazę Lon, przez co stymuluje proteolizę białek rybosomalnych. Wykazano, że (p)ppGpp oddziałuje z primazą, powodując zahamowanie jej aktywności. Natomiast, nie wiadomo w jaki sposób inicjacja replikacji DNA jest hamowana w *Escherichia coli*.

Postawiłam hipotezę, że zatrzymanie inicjacji replikacji DNA jest spowodowane przez degradację inicjatorowego białka replikacyjnego, DnaA, które również jest regulatorem transkrypcji. Celem weryfikacji zaproponowanej hipotezy, zbadalam wewnątrzkomórkowy poziom DnaA, w warunkach w których komórka napotyka na niesprzyjające warunki środowiskowe. Zaobserwowałam spadek ilości DnaA, gdy komórka była poddana warunkom stresowym. W wyniku kolejnych eksperymentów prowadzonych *in vivo* oraz *in vitro*, wykazałam, że (i) proteaza Lon degradowuje DnaA w obecności PolyP celem zatrzymania inicjacji replikacji DNA, (ii) proteaza Lon w kompleksie z PolyP degradowuje DnaA-ADP a nie DnaA-ATP, (iii) poziom proteazy Lon wzrasta przejściowo w warunkach stresowych, (iv) DnaA wiąże się do swojego promotora podczas stresu.

Podsumowując, proponuję istnienie plejotropowego mechanizmu, nazwanego przeze mnie SIDDA (ang. Stress-Induced Degradation of DnaA), który powoduje zahamowanie inicjacji replikacji w *E. coli* warunkach stresowych. Ze względu na fakt, że DnaA pełni dwie funkcje, to selektywna proteoliza wybranej frakcji DnaA pozwala na zarówno zahamowanie inicjacji replikacji jak i zablokowanie syntezy DnaA *de novo*.