

We wszystkich komórkach organizmów żywych zachodzi wiele przemian molekularnych, które są możliwe dzięki działaniu enzymów. Jednymi z podstawowych enzymów, zaangażowanych w większość procesów w komórce – takich jak synteza aminokwasów, sygnalizacja komórkowa, regulacja – są kinazy białkowe (KB). Przeprowadzają one reakcję chemiczną polegającą na przeniesieniu grupy fosforanowej z cząsteczki wysokoenergetycznej na cząsteczkę docelową. W ten sposób modyfikują ją i zmieniają jej aktywność np. aktywują inną KB. Proces ten jest nazywany fosforylacją. Zatem znajomość wszystkich KB danej komórki jest kluczowa dla zrozumienia jej funkcjonowania.

Nowe rodziny KB są wciąż odkrywane, szczególnie u bakterii, ale w niestandardowy sposób, z użyciem eksperckiej wiedzy, dokładnej częściowo ręcznej analizy wyników (co dają dodatkową kontrolę jakości) i narzędzi bioinformatycznych wykrywających dalekie podobieństwo do znanych rodzin białek. Nowe KB różnią się od znanych KB pod względem sekwencji aminokwasowej, ale mają w niej zachowane pewne ważne dla nich motywy, dzięki czemu możliwe jest ich wykrycie.

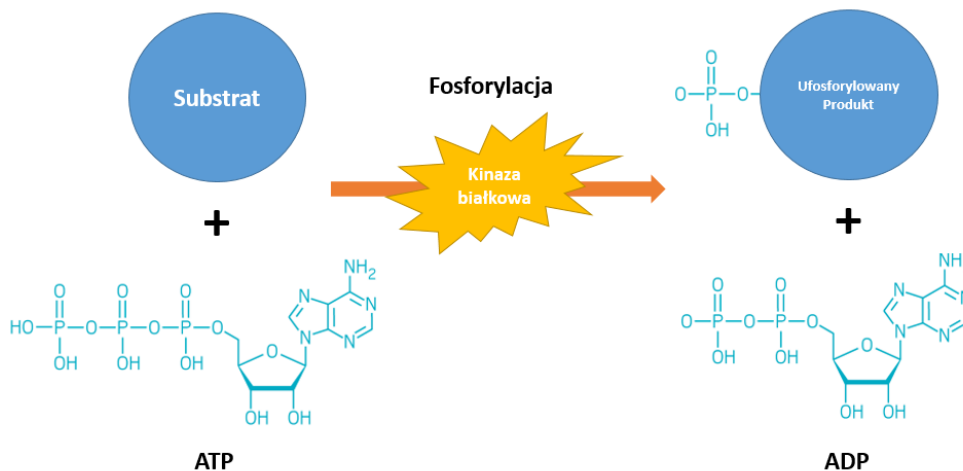
W ramach wstępnych badań znalazłem wiele nowych rodzin KB bakterii. Część z nich to efektorowe KB (EKB). Są to białka, dzięki którym bakterie manipulują procesami atakowanych organizmów, np. człowieka.

Jedna z nowych rodzin KB o nazwie HopBF1 należy do patogena roślin *Pseudomonas syringae* i powoduje umieranie komórek liści roślin.

Większość pozostałych odkrytych w ramach badań wstępnych KB pochodzi z groźnego patogenu człowieka – antybiotykoodpornych bakterii z rodzaju *Legionella*. Te bakterie mogą powodować śmiertelne zapalenie płuc. Wiele z tych KB jest obecnie badanych przez naszych współpracowników. Wśród nich znalazły się też pseudokinazy (PKB-y). Są to KB w których jedna lub więcej ważnych funkcjonalnie reszt aminokwasowych jest zmieniona. Wskutek takiej zmiany KB nie może pełnić swojej standardowej roli.

Jedna z takich PKB SidJ należąca do efektorów została przez nas i wsp. wnikliwie zbadana. PKB SidJ okazała się pełnić odmienną rolę enzymatyczną – funkcje glutamylazy – enzymu przyłączającego glutaminian (aminokwas) do cząsteczki docelowej. Jej rola polega na blokowaniu ważnego procesu dzięki któremu bakteria jest w stanie przetrwać wewnątrz ludzkich komórek. Te wyniki pokazują, jak bardzo KB i PKB-y mogą być dla nas ważne i zaskakujące, a poznanie wszystkich tych enzymów jest dla nas niezbędne np. by lepiej walczyć z patogenami. Wyniki wskazują również na to, że prawdopodobnie jest jeszcze wiele nieodkrytych rodzin KB i PKB. KB człowieka zostały już stosunkowo dobrze poznane, ale nie u bakterii związanych z ludzkim organizmem (w tym patogenów).

Dlatego głównym celem tego projektu jest bioinformatyczne wyszukiwanie nowych rodzin KB i PKB-y wśród białek mikrobiomu (MB) człowieka, czyli wśród ogółu mikroorganizmów występujących w danym siedlisku np. jelita, skóra, jama ustna. Wiadomo, że MB wpływa na zdrowie fizyczne człowieka, np. na działanie układu pokarmowego. Ponadto MB, jak się ostatnio okazało, mają bezpośredni wpływ również na psychikę. W tych mechanizmach sygnałowych odpowiedzialnych za te zależności mogą uczestniczyć KB. Następnym celem jest bioinformatyczna analiza nowych i znanych rodzin KB i PKB, katalogowanie i przewidzenie ich biologicznej roli. Będzie to ważny wstęp do dalszych badań doświadczalnych, a w dalszej perspektywie do zaprojektowania alternatywnego do antybiotykoterapii leczenia np. w postaci tworzenia blokerów przeciwko KB-yh patogenów człowieka. W konsekwencji powstanie ogólnodostępny katalog KB-yh MB-u człowieka w postaci serwisu internetowego.



**Schemat fosforylacji**