

Białka są podstawowym elementem, który buduje wszystkie organizmy żywe. Ulegają modyfikacjom np. przyłączeniu różnych cząsteczek. Białka uczestniczą niemal we wszystkich reakcjach zachodzących w organizmie, ponieważ enzymy – katalizatory, czyli „przyspieszacze” zachodzących reakcji – najczęściej są białkami. Zwiększenie efektywności zachodzenia przemian chemicznych wspomaganých przez enzymy często jest ogromne – naturalne katalizatory potrafią skrócić czas reakcji z kilku lat do kilkunastu sekund. Większość enzymów jest bardzo „wybredna” – odpowiadają tylko za jeden rodzaj reakcji chemicznej, w którą zaangażowane są konkretne elementy – substraty.

Jedną z najbardziej interesujących rodzin enzymów są ADP-rybozylotransferazy (ART). Przyłączają one ADP-rybozę do kwasów nukleinowych (DNA, RNA), innych białek, a także różnych małych cząsteczek. Dzięki temu modyfikują ich działanie albo wpływają na procesy, w których uczestniczą. ART uczestniczą zarówno w procesach fizjologicznych komórki i organizmu, jak i w rozwoju stanów patologicznych. Bardzo interesującą cechą ADP-rybozylotransferaz jest ogromna różnorodność ich sekwencji aminokwasowej przy jednoczesnym zachowaniu stałej struktury (kształtu) białka. Można to porównać do pocztówek z wakacji – wszystkie wyglądają tak samo, ale niosą różną treść pozdrowień. Jest to jednak główną przyczyną problemów z prawidłową identyfikacją nowych ART jedynie na podstawie podobieństwa sekwencji.

ART uczestniczą zarówno w procesach fizjologicznych komórki i organizmu, jak i w rozwoju stanów patologicznych. ADP-rybozylacja u bakterii działa jako mechanizm obronny przeciwko wirusom, innym gatunkom bakteryjnym i cząsteczkom przeciwdrobnoustrojowym np. antybiotekom. U bakterii chorobotwórczych (np. cholery, krztuśca, wąglika) ADP-rybozylacja pozwala zmodyfikować ścieżki sygnałowe gospodarza w taki sposób, aby jego środowisko stało się dla bakterii jak najkorzystniejsze. ART uczestniczą również w rozwoju wielu chorób u ludzi m. in. cukrzycy i nowotworów układu pokarmowego.

Dotychczas odkryłam metodami bioinformatycznymi dwie nowe rodziny wirusowych enzymów ART. Korzystałam przy tym wyłącznie z metod badających podobieństwo sekwencji aminokwasowej. Nowe rodziny są bardzo ciekawe – jedna z nich występuje niemal wyłącznie w grupie wirusów charakteryzujących się ogromnymi, jak na wirusowe możliwości, genomami i rozmiarami porównywalnymi z bakteriami. Druga z nich często występuje u wirusów atakujących stawonogi. Te wstępne wyniki, uzyskane przy okazji innych badań sugerują, że prawdopodobnie jest jeszcze wiele nieodkrytych rodzin ART, które mogą okazać się kluczowe np. w patogenezie chorób wirusowych.

Projekt przewiduje poszukiwanie nowych ART u wirusów przy wykorzystaniu najnowszych i najbardziej wydajnych metod modelowania struktur białkowych, działających w oparciu o metody sztucznej inteligencji (AI). Otrzymane modele struktur będą porównywane z bazą danych zawierającą eksperymentalnie zweryfikowane struktury białek. Następnie przeprowadzone zostaną szczegółowe badania sekwencji i struktury nowych ART, a także zaproponowane zostaną pełnione przez nie funkcje. Dodatkowym celem projektu jest opisanie i skatalogowanie wirusowych ADP-rybozylotransferaz i udostępnienie wyników w formie ogólnodostępnej bazy danych, co niewątpliwie pobudzi i ułatwi badania nad nieznanymi jeszcze szlakami i mechanizmami obejmującymi ADP-rybozylację u wirusów.