***Legionella pneumophila* pod okiem naukowców z SGGW**

**Naukowcy ze Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie wspólnie z naukowcami z University of Texas Southwestern Medical Center z Dallas w USA, odkryli ciekawy mechanizm biochemiczny działania jednego z białek efektorowych bakterii *Legionella pneumophila.* O odkryciu przeczytać można w prestiżowym czasopiśmie *Science*. Czy odkrycie naukowców przyczyni się do stworzenia leku na legionellozę, a ta wreszcie przestanie być chorobą nieuleczalną?**

Legionelloza jest zakaźną chorobą dróg oddechowych wywoływaną przez bakterie należące do rodzaju *Legionella*, głównie *Legionella pneumophila*. I nią właśnie zajął się zespół naukowców. Wyniki pracy opisali w czasopiśmie *Science* w artykule *Bacterial pseudokinase catalyzes protein polyglutamylation to inhibit the SidE-family ubiquitin ligases*. Głównym autorem publikacji jest dr **Vincent Tagliabracci** z University of Texas Southwestern Medical Center z Dallas w USA oraz jego doktorant **Miles Black**. Natomiast autorami reprezentującymi Polskę są dr hab. **Krzysztof Pawłowski** z Katedry Doświadczalnictwa i Bioinformatyki Wydziału Rolnictwa i Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie oraz jego doktorant **Marcin Gradowski**.

***Legionella pneumophila***

Bakteria z łatwością kolonizuje się m.in. w sieciach wodociągowych, urządzeniach klimatyzacyjnych, instalacjach kąpielowych czy zraszaczach ogrodowych. Zakażenie następuje poprzez wdychanie aerozolu wytworzonego z zainfekowanej wody lub poprzez zachłyśnięcie się nią. Ryzyko zakażenia od drugiego człowieka praktycznie nie istnieje, choć zarejestrowano taki przypadek w 2014 r. w Portugalii: pracownik obsługi technicznej systemów chłodniczych skarżył się na postępujące problemy z oddychaniem. Zanim jednak trafił do szpitala, w domu opiekowała się nim matka. Oboje zmarli, a w ich organizmach stwierdzono obecność *Legionelli pneumophila*. Legionelloza, choroba wywoływana przez te bakterie, przyjmuje przede wszystkim postać płucną. Zwana jest chorobą legionistów. Nazwa wiąże się z pierwszą zarejestrowaną epidemią, która miała miejsce w Filadelfii w 1976 r. podczas zjazdu amerykańskiej organizacji kombatanckiej *American Legion*. Wtedy zachorowało ponad 200 osób, z czego ponad 30 zmarło. Przeprowadzone dochodzenie wykazało, że przyczyną zdarzenia była *Legionella pneumophila*, która rozwinęła się w hotelowym systemie klimatyzacji.

Niestety, bakteria jest antybiotykooporna, a choroba przez nią wywoływana – nieuleczalna. W jednym na dziesięć przypadków kończy się śmiercią. Nikt jeszcze nie wynalazł na nią w stu procentach skutecznego leku.

Legionella pneumophila *jest patogenem, który wnika do ludzkiego makrofaga za pomocą białek efektorowych* – tłumaczy Marcin Gradowski. – *Białka efektorowe modyfikują środowisko komórki wpływając na procesy takie jak np. rearanżacja cytoszkieletu komórki, przyleganie komórki, procesy sygnałowe, transkrypcja, apoptoza czy procesy metaboliczne. Mogą wpływać bezpośrednio na dany proces lub pośrednio powodować jakiś skutek. Część białek efektorowych to enzymy np. kinazy, proteazy, fosfatazy, glikozylazy, acetylazy lub lipazy itd. Inne efektory to białka mimetyczne, udające białka gospodarza i pełniące podobne funkcje. Białka efektorowe, wnikając do komórki gospodarza, zachowują się niczym koń trojański, wyciszając system obronny gospodarza i sieją spustoszenie*.

**Białko efektorowe SidJ**

Marcin Gradowski poszukiwał u *Legionelli pneumophila* kinaz efektorowych – enzymów, które przyłączają grupę fosforanową (części ATP – adenozynotrójfosforanu) do innego białka. Takie przyłączenie zwykle prowadzi właśnie do zmiany aktywności biologicznej innego białka, zdolności do wiązania się z nim lub do przemieszczenia cząsteczki w obrębie komórki. I taka właśnie kinaza została odnaleziona!

*W swojej pracy wykorzystuję niestandardowe podejścia. Stosuję niestandardowe narzędzia bioinformatyczne, które wraz z wiedzą na dany temat pozwalają mi zauważyć podobieństwo ewolucyjne białek na granicy wykrywalności. Dzięki temu jestem w stanie znaleźć nowe rodziny białek, co czyni moją pracę unikalną. Jedno z białek Legionelli* *okazało się białkiem o bardzo odległym podobieństwie do kinazy* – wyjaśnia. – *Zdecydowaliśmy z dr. hab. Krzysztofem Pawłowskim – moim promotorem – że przekażemy odkrycie naszym współpracownikom, grupie badawczej dr. Vincenta Tagliabracciego. Badania wykazały, że zaobserwowana kinaza wiąże cząstkę ATP (podobnie jak robią to kinazy), ale potem doczepia do białka zamiast fosforanu resztę AMP (adenozynomonofosforanu), czyli ampyluje. Okazało się także, że ampylacja jest etapem pośrednim w procesie glutamylacji, czyli przełączenia glutaminianu do centrum aktywnego innego enzymu bakteryjnego, SidE. Odkryte białko okazało się zatem być tzw. pseudokinazą, czyli białkiem mającym zachowaną strukturę kinazy, ale nie posiadającym funkcji kinazy.*

Kiedy bakteria *Legionella pneumophila* trafia do wnętrza organizmu człowieka, wypuszcza swoje efektory (w tym białka SidJ oraz SidE) pomagające jej żyć i przeprogramowywać komórki gospodarza:

*Należy zaznaczyć, że SidE to rodzina białek efektorowych – ligaz, które przeprowadzają bakteryjną ubikwitynację. Ubikwitynacja jest procesem przyłączenia ubikwityny do białka. Występuje ona powszechnie wśród eukariontów i ma ona wiele funkcji, m.in. degradację białek. Eukariotyczny typ ubikwitynacji nie występuję u bakterii, u nich odkryto inny typ tego procesu. To znaczy, że między białkiem ubikwitynowanym a ubikwityną tworzony jest dodatkowo specjalny mostek , którego enzymy eukariotyczne (deubikwitynazy, mające antagonistyczne działanie do ubikwitynaz) nie są w stanie rozerwać* – tłumaczy M. Gradowski. – *Ubikwitynazy eukariotyczne dają etykietki białkom do degradacji, w tym efektorom bakterii. Bakteria tego nie chce, dlatego ubikwitynuje (bakteryjnie) białka eukariotyczne i zakłóca ten proces. Oprócz tego zmniejsza pulę wolnej ubikwityny w komórce gospodarza (przyłącza ją nierozerwalnie dla eukariontów do cząstek wody). Dzięki temu chroni swoje efektory. Ubikwitynacja bakteryjna to toksyczny proces dla eukariotycznej zainfekowanej komórki. Niekontrolowany prowadziłby do śmierci komórki gospodarza przez wyłączenie większości jego białek, a co z tym idzie procesów komórki. A bakteria chce przecież żyć, czerpiąc korzyści z gospodarza. I ma na to sposób – białko SidJ. SidJ reguluje działanie ligaz SidE poprzez blokowanie ich aktywności. SidJ działa tylko w obrębie komórki infekowanej dzięki temu, że wiąże białko występujące tylko u eukariontów – kalmodulinę. Po związaniu kalmoduliny SidJ jest aktywowane. W ten sposób bakteria „chroni” się przed jego działaniem*.

**Koniec z legionellozą?**

Odkryty mechanizm działania białka efektorowego SidJ, które reguluje (blokuje) inne białko efektorowe bakterii SidE, daje nadzieję na wynalezienie leku na nieuleczalną chorobę – legionellozę.

*Wykorzystanie blokowania białek SidE to świetny pomysł, ponieważ w odpowiedzi na to działanie białka bakterii będą degradowane i bakteria nie będzie mogła rozmnażać się w komórkach gospodarza. Jeżeli udałoby się stworzyć specyficzne białko (sztuczny bloker) dla SidE, które działa jak SidJ, to bylibyśmy w stanie zatrzymać proces infekcji. Albo nawet aplikować SidJ sztucznie, od razu po wykryciu infekcji* – podsumowuje Marcin Gradowski.

Materiał opracowała: Anita Kruk, Biuro Promocji

Konsultacja merytoryczna: mgr Marcin Gradowski, doktorant w Katedrze Doświadczalnictwa i Bioinformatyki Wydziału Rolnictwa i Biologii SGGW