

**CZYNNIKI WIRULENCJI BAKTERII - BIAŁKOWE  
FOSFATAZY TYROZYNOWE - JAKO CEL  
TERAPEUTYCZNY W ODPOWIEDZI NA  
ROZWIJAJĄCĄ SIĘ ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ**

PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASES - FACTORS OF  
BACTERIAL VIRULENCE - AS A THERAPEUTIC  
TARGET IN RESPONSE TO INCREASING ANTIBIOTIC  
RESISTANCE

**Tomasz Kostrzewa, Joanna Styszko, Paulina  
Przychodzeń, Anna Kamm, Magdalena Górską-  
Ponikowska, Alicja Kuban-Jankowska\***

*Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Katedra Chemii Medycznej  
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk*

*\*e-mail: alicja.kuban-jankowska@gumed.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Problem antybiotykooporności
2. Czynniki wirulencji bakterii
3. Białkowe Fosfatazy Tyrozynowe (PTPs, ang. Protein Tyrosine Phosphatase)
  - 3.1. Mechanizm inaktywacji fosfataz przez utlenianie
4. Białkowe fosfatazy tyrozynowe jako czynniki wirulencji bakterii
  - 4.1. PtpA i PtpB z *Staphylococcus aureus* oraz *Mycobacterium tuberculosis*
  - 4.2. SptP z *Salmonella typhimurium*
  - 4.3. YopH z *Yersinia sp.*
  - 4.4. TpbA z *Pseudomonas aeruginosa*
5. Inhibicja białkowych fosfataz tyrozynowych jako nowa strategia terapeutyczna

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---

**Mgr Tomasz Kostrzewa** jest doktorantem studiów stacjonarnych Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w dziedzinie nauk medycznych. Ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego zdobywając tytuł licencjata w 2016 roku w specjalności analityka i diagnostyka chemiczna, a następnie magistra w specjalności chemia biomedyczna. Od 2015 roku aktywnie działa na rzecz Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W latach 2015-2018 pełnił funkcję Członka Zarządu Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego, zaś w 2018 roku został wybrany na Przewodniczącą Sekcji. Jego zainteresowania naukowe związane są z poszukiwaniem, syntezą oraz badaniami *in vitro* potencjalnych inhibitorów fosfataz tyrozynowych jako strategii terapeutycznej przeciwko nowotworom.



<https://orcid.org/0000-0002-6081-2049>

**Lek. Joanna Styszko** jest absolwentką kierunku lekarskiego na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Studia ukończyła w 2019 roku. Interesuje się hematologią, z którą wiąże swoją przyszłość zawodową.



<https://orcid.org/0000-0002-6007-4525>

**Mgr farm. Paulina Przychodeń** w 2017 roku ukończyła Farmację na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego broniąc pracy magisterskiej na temat medycyny regeneracyjnej zrealizowanej podczas stażu naukowego w Finlandii. Obecnie jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W swojej pracy zajmuje się 2-metoksyestradiolem w rozwoju neurodegeneracji oraz jego potencjałem przeciwnowotworowym.



<https://orcid.org/0000-0003-3875-2534>

**Mgr Anna Kamm** jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Specjalizuje się w badaniach nad molekularnymi mechanizmami działania kwasu ferulowego w modelach komórek nowotworowych.



<https://orcid.org/0000-0002-4560-7645>

**Dr hab. n. med. Magdalena Górską-Ponikowska** jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od 2014 roku. Posiada również status Wizytującego Naukowca na Uniwersytecie w Stuttgarcie (Stuttgart, Niemcy) od 2017 roku, oraz w Instytucie 'Istituto Euro Mediterraneo di Scienza' (Palermo, Włochy) od 2018 roku. Dr hab. Magdalena Górską-Ponikowska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (wówczas: Akademii Medycznej w Gdańsku) z 2009 roku. Dr hab. Magdalena Górską-Ponikowska jest stypendystką Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2017) oraz została nagrodzona 'Sopocką Muzą' w dziedzinie nauki (2017). Obszarami badawczymi dr hab. Magdaleny Górskiej-Ponikowskiej jest chemia medyczna, biochemia, biologia molekularna, onkologia oraz neurobiologia.



<https://orcid.org/0000-0002-7366-8429>

**Dr hab. n. med. Alicja Kuban-Jankowska** jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej oraz bierze udział w wielu projektach badawczych jako główny badacz lub współpracownik. Dr hab. Alicja Kuban-Jankowska jest absolwentką Wydziału Biologii, Geografii i Oceanografii Uniwersytetu Gdańskiego w zakresie Biologii Molekularnej (2007). W 2016 roku otrzymała Nagrodę dla młodych naukowców od Polskiej Akademii Nauk, oddział Gdańsk w kategorii Nauki Medyczne. Specjalizuje się w badaniach *in vitro* właściwościach hamujących związków i mechanizmach badań inaktywacji z analizą obliczeniową i chemiczną z wykorzystaniem białek rekombinowanych. Jej prace obejmują także modele komórkowe z analizą żywotności, proliferacji lub poziomu białka.



<https://orcid.org/0000-0003-3371-5013>

---

**ABSTRACT**

Microbial virulence is the ability of pathogen to penetrate, replicate, multiply and, as a consequence, damage the cells of the infected organism. In recent years, rapid progress in bacterial genome sequencing has led to the discovery and characterization of many new virulence factors. One of the many mechanisms of bacterial virulence is the activity of bacterial kinases and phosphatases. These enzymes phosphorylate and dephosphorylate various amino acid residues in proteins, most commonly serine, tyrosine and threonine. Reversible phosphorylation and dephosphorylation can control the activity of target proteins, either directly, by inducing conformational changes in proteins, or indirectly, by regulating protein-protein interactions. Due to the increasing antibiotic resistance, new substances that could be used to treat diseases caused by resistant bacterial strains are sought. One of the possibilities seems to be the inhibition of bacterial tyrosine phosphatases. Phosphorylation of proteins containing tyrosine residues is a key post-translational modification that controls the numerous cellular functions in bacteria. So far, many tyrosine phosphatases have been found to be responsible for the virulence of various bacterial strains. Many bacterial species use protein tyrosine phosphatases activity in host-pathogen interaction, by affecting signalling pathways and subsequent induction of the infection process. Many studies are devoted to the search for tyrosine phosphatases inhibitors in the context of possible support of the current antibacterial treatment. This article presents a review of reports on bacterial virulence factors - protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets.

Keywords: antibiotic resistance, virulence factor, protein tyrosine phosphatases, PTPs inhibitors

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, czynniki wirulencji bakterii, białkowe fosfatazy tyrozynowe, inhibitory PTPs

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

NDM	– metalo- $\beta$ -laktamaza New Delhi (ang. <i>New Delhi Metallo-Beta-Lactamase</i> )
ATP	– adenozy-5'-trifosforan (ang. <i>Adenosine-5'- triphosphate</i> )
ESBL	– $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamases</i> )
FAK	– kinaza adhezyjna (ang. <i>Focal Adhesion Kinase</i> )
IC <sub>50</sub>	– stężenie inhibitora hamujące w 50% aktywność enzymów (ang. <i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i> )
LMW-PTPs	– białkowe fosfatazy tyrozynowe o małej masie cząsteczkowej (ang. <i>Low Molecular Weight Protein Tyrosine Phosphatases</i> )
MBL	– karbapenemazy (ang. <i>Metallo-Beta-Lactamases</i> )
MLS <sub>B</sub>	– oporność krzyżowa na makrolidy - linkozamidy - streptograminy B (ang. <i>Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B</i> )
MRSA	– gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus</i> )
PTKs	– białkowe fosfatazy tyrozynowe (ang. <i>Protein Tyrosine Phosphatases</i> )
PTPs	– białkowe kinazy tyrozynowe (ang. <i>Protein Tyrosine Kinases</i> )
rRNA	– rybosomalny kwas rybonukleinowy (ang. <i>Ribosomal Ribonucleic Acid</i> )
tRNA	– transportujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>Transfer Ribonucleic Acid</i> )
VRE	– enterokoki odporne na wankomycynę (ang. <i>Vancomycin-Resistant Enterococcus</i> )
VRSA	– <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na wankomycynę (ang. <i>Vancomycin-Resistant Staphylococcus Aureus</i> )

## WPROWADZENIE

Obecnie patogeny bakteryjne stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi na całym świecie. Zintensyfikowane badania nad patogenezą bakterii w ciągu ostatnich dziesięcioleci znacznie poszerzyły naszą wiedzę na temat mechanizmów procesów chorobowych na poziomie molekularnym, mimo to współczesna medycyna nie zawsze jest zdolna sobie poradzić ze wszystkimi przypadkami. Zwiększenie szczepów opornych na antybiotyki oraz pojawiających się i powracających czynników zakaźnych stało się coraz powszechniejsze i stanowi ogromne wyzwanie dla leczenia zakażeń powodowanych przez wysoce odporne szczepy bakteryjne [1].

Fosforylacja białek zawierających reszty tyrozyny jest kluczową modyfikacją potranslacyjną, która odpowiada za kontrolę licznych funkcji komórkowych w bakteriach. Wiele gatunków bakteryjnych wykorzystuje aktywność białkowej fosfatazy tyrozynowej w interakcji gospodarz-patogen, poprzez wpływ na szlaki sygnalizacyjne a następnie indukcję procesu zakażenia. Charakterystycznym zjawiskiem używanym przez niektóre zjadliwe szczepy bakteryjne jest wydzielanie czynników zjadliwości do wnętrza zainfekowanych komórek, które umożliwiają rozpoczęcie procesu infekcji. Te czynniki zjadliwości obejmują między innymi wytwarzane przez bakterie białkowe fosfatazy tyrozynowe, których aktywność jest niezbędna dla całkowitej zjadliwości bakteryjnej [2, 3].

W niniejszym artykule przedstawiono przegląd doniesień na temat bakteryjnych czynników wirulencji - białkowych fosfataz tyrozynowych, jako potencjalnych celów terapeutycznych.

### 1. PROBLEM ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Bakterie są przyczyną wielu chorób, od niegroźnych zakażeń skóry do zagrażającej życiu sepsie [4, 5]. W leczeniu stosuje się antybiotyki - szeroką grupę związków o zróżnicowanym mechanizmie działania. Poprzez nadmierne stosowanie antybiotyków w powszechnym leczeniu w ostatnich latach nasila się problem antybiotykooporności [6]. Bakterie w procesie ewolucji wykształcają mechanizmy blokujące lub omijające szlaki działania powszechnie stosowanych leków antibakteryjnych. Pojawiły się już szczepy bakterii odporne na wszystkie znane antybiotyki – np. *K. pneumoniae* New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) [7].

Tabela 1. Przykłady najczęściej występujących typów antybiotykooporności (na podstawie [8, 9])  
 Table 1. Examples of common types of antibiotic resistance (based on [8, 9])

TYP ANTYBIOTYKO-OPORNOŚCI	BAKTERIE	OPORNOŚĆ NA:	MECHANIZM
<b>MRSA</b> - gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> )	gronkowiec złocisty	wszystkie antybiotyki $\beta$ -laktamowe dostępne w Polsce	Wytwarzanie enzymu niszczącego antybiotyki - $\beta$ -laktamaz
<b>VRE</b> - enterokoki odporne na wankomycynę (ang. <i>Vancomycin-Resistant Enterococcus</i> )	enterokoki	Wankomycynę, część również na teikolpainę	Zmiana miejsca wiązania antybiotyku
<b>MLS<sub>B</sub></b> - oporność krzyżowa na makrolidy-linkozamidy-streptograminy B (ang. <i>Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B</i> )	Gronkowce i paciorkowce	makrolidy – linkozamidy – streptograminy B	Zmiana miejsca wiązania antybiotyku w wyniku metylacji adeniny na 23S rRNA podjednostki 50S rybosomu
<b>ESBL</b> - $\beta$ -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ang. <i>extended-spectrum beta-lactamases</i> )	pałeczki Gram-ujemne	Penicyliny i cefalosporyny bez inhibitorów oraz monobaktamy	Wytwarzanie enzymu niszczącego antybiotyki - $\beta$ -laktamaz o rozszerzonym spektrum
<b>MBL</b> - karbapenemazy (ang. <i>metallo-<math>\beta</math>-lactamases</i> )	pałeczki Gram-ujemne	wszystkie $\beta$ -laktamy oprócz monobaktamów	Wytwarzanie enzymu niszczącego antybiotyki - karbapenemazy

W związku z narastającą antybiotykoopornością poszukiwane są substancje o nowych punktach uchwytu, które mogłyby zostać wykorzystane w leczeniu chorób powodowanych przez odporne szczepy bakterii. Jedną z możliwości wydaje się być hamowanie bakteryjnych fosfataz tyrozynowych, będących czynnikami wirulencji bakterii.

## 2. CZYNNIKI WIRULENCJI BAKTERII

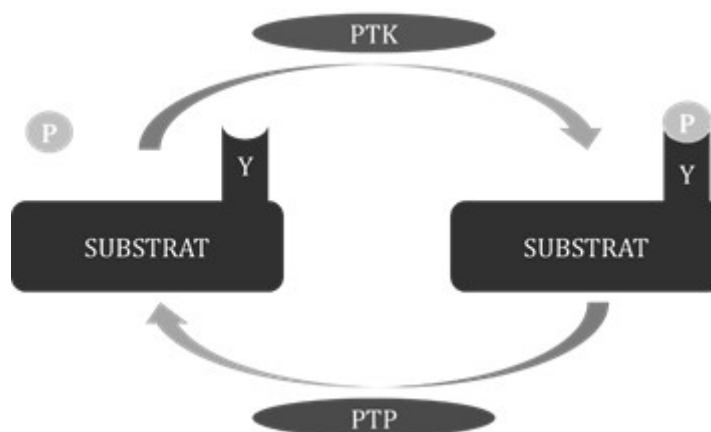
Wirulencja drobnoustrojów jest zdolnością do wniknięcia patogenu, jego replikacji, namnażania, a w konsekwencji uszkodzenia tkanek zainfekowanego organizmu [10]. Determinantami wirulencji patogenu są dowolne jego cechy genetyczne, biochemiczne lub strukturalne, które umożliwiają mu wywołanie choroby u gospodarza. W ostatnich latach szybki postęp w sekwencjonowaniu genomowym bakterii doprowadził do odkrycia i scharakteryzowania wielu nowych czynników wirulencji. Niektóre ze zidentyfikowanych czynników wirulencji pomagają bakterii adaptować się fizjologicznie i metabolicznie w nieprzyjnym środowisku, jeszcze inne są wydzielane i przeprowadzają szereg modulacji biologicznych i immunologicznych [11].

Odpowiedzialne za zjadliwość szczepu są cząsteczki o charakterze wydzielniczym, zlokalizowane w błonie komórkowej bądź w cytozolu. Czynniki wydzielnicze są ważnymi składnikami, które umożliwiają bakteriom zneutralizować efekt wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Czynniki wirulencji związane z błoną wspomagają adhezję bakterii oraz wnikanie w głąb zainfekowanej komórki. Czynniki cytozolowe natomiast ułatwiają bakterii szybką adaptację w organizmie gospodarza - zmiany metaboliczne, fizjologiczne i morfologiczne [12]. Zjadliwość drobnoustrojów determinowana jest przez wydzielane białka, takie jak toksyny białkowe i enzymy, a także struktury związane z powierzchnią komórki, w tym polisacharydy, lipopolisacharydy i białka błony zewnętrznej, które bezpośrednio przyczyniają się do procesów chorobowych. Wiele genów kodujących cechy wirulencji jest również pośrednio zaangażowanych w patogenezę [1].

Jednym z wielu mechanizmów wirulencji bakterii jest aktywność kinaz i fosfataz bakteryjnych. Podobnie jak w komórkach eukariotycznych, w bakteriach stwierdzono bardzo zróżnicowane rodziny enzymatyczne o tego rodzaju aktywności. Enzymy te fosforylują i defosforylują różne reszty aminokwasowe w białkach, najczęściej serynę (Ser), treoninę (Thr), tyrozynę (Tyr), histydynę (His) i argininę (Arg). Fosforylacja tych specyficznych aminokwasów w białkach jest niezbędnym składnikiem wielu szlaków przekazywania sygnałów. W takich ścieżkach, oprócz kinaz białkowych i fosfataz, istotną rolę odgrywają również fosfoproteiny, które wychwytyują inne białka regulatorowe. Odwracalna fosforylacja i defosforylacja może kontrolować aktywność białek docelowych, albo bezpośrednio, przez indukowanie zmian konformacyjnych w białkach, albo pośrednio, przez regulację oddziaływań białko-białko [13].

### 3. BIAŁKOWE FOSFATAZY TYROZYNOWE (PTPs, ANG. PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASES)

Fosforylacja tyrozyny jest kluczowym mechanizmem w licznych funkcjach komórkowych w komórkach eukariotycznych, jednakże w bakteriach ta modyfikacja białka była w dużej mierze ignorowana do połowy lat 90-tych. Kinazy białkowe wykorzystują ATP jako donor fosforanu i fosforylują białka wyłącznie na serynie, treoninie lub tyrozynie. Fosforylacja jest enzymatycznie odwracalną modyfikacją, w której grupy fosforanowe są usuwane przez fosfatazy białkowe. Pierwszy rozstrzygający dowód fosforylacji reszt tyrozyny w białkach bakteryjnych nastąpił zaledwie dwadzieścia lat temu. Od tego czasu w różnych bakteriach zidentyfikowano wiele kinaz i fosfataz tyrozynowych wykazujących nieoczekiwane cechy [14].



Rysunek 1. Schemat skoordynowanej fosforylacji białek zawierających reszty tyrozynowe za pomocą kinazy tyrozynowej (PTK) i defosforylacji białek zawierających reszty tyrozynowe za pomocą fosfatazy tyrozynowej (PTP)

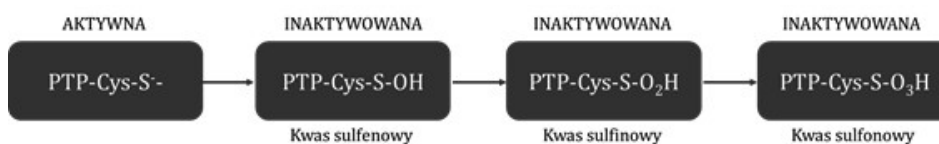
Figure 1. Scheme of coordinated phosphorylation of proteins containing tyrosine residues with tyrosine kinase (PTK) and dephosphorylation of tyrosine-containing proteins with tyrosine phosphatase (PTP)

Białkowe fosfatazy tyrozynowe występujące w bakteriach należą do dwóch głównych rodzin enzymów [15]. Pierwsza rodzina obejmuje klasyczne fosfatazy tyrozynowe wykazujące podobieństwo do eukariotycznych, oraz podwójnie specyficzne fosfatazy, które oprócz fosfotyrozyny mogą defosforylować białka zawierające reszty seryny i/lub treoniny. Druga rodzina dotyczy małych enzymów kwasowych, określanych jako białkowe fosfatazy tyrozynowe o niskiej masie cząsteczkowej, które występują zarówno w organizmach eukariotycznych, jak i prokariotycznych [16].



### 3.1. MECHANIZM INAKTYWACJI FOSFATAZ PRZEZ UTLENIANIE

Inaktywacja PTPs poprzez utlenienie katalitycznej reszty cysteiny do kwasu sulfenowego oraz aktywacja PTPs poprzez redukcję tej formy do anionu tiolanowego, jest charakterystycznym mechanizmem regulacji białkowych fosfataz tyrozynowych.

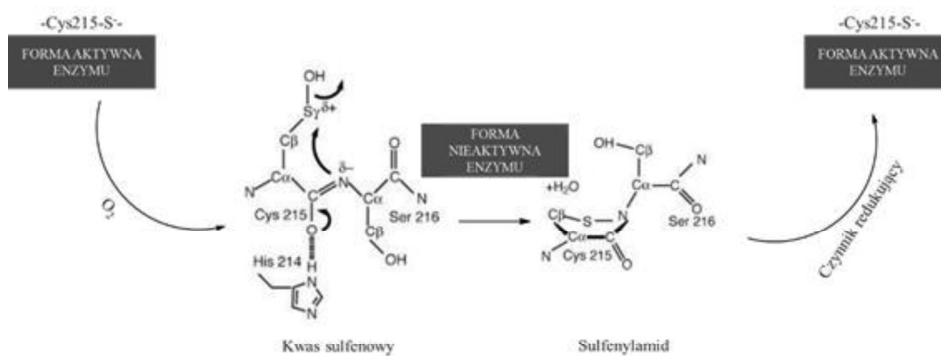


Rysunek 2. Inaktywacja fosfatazy tyrozynowej może nastąpić poprzez utlenienie katalitycznej reszty cysteiny do kwasu sulfenowego, kwasu sulfinowego lub kwasu sulfonowego (na podstawie [17])

Figure 2. Tyrosine phosphatase inactivation can be accomplished by oxidation of the catalytic cysteine residue to sulfenic acid, sulfinic acid or sulphonic acid (based on [17])

Katalityczna reszta cysteiny w centrum katalitycznym PTPs występuje w postaci anionu tiolanowego, zaś wrażliwość na utlenienie uwarunkowana jest jej niskim pKa (~5,4). Utlenienie katalitycznej cysteiny hamuje zdolność enzymu do defosforylacji substratu, obejmujące przeniesienie grupy fosforanowej z substratu do katalitycznej cysteiny. W zależności od stopnia utlenienia, reszta cysteiny w centrum aktywnym może przekształcić się w postać kwasu sulfenowego (SOH), sulfinowego (SO<sub>2</sub>H) lub sulfonowego (SO<sub>3</sub>H) [18] (rysunek 2). Nieaktywna utleniona forma katalitycznej reszty cysteiny (kwas sulfenowy) może powrócić do aktywnej formy zredukowanej przekształcając kwas sulfenowy do produktu przejściowego - sulfenylamidu. Bliska lokalizacja histydyny i reszty cysteiny w białku powoduje polaryzację wiązania amidowego, umożliwiające atak nukleofilowy atomu azotu w reszcie seryny na atom siarki utlenionej formy reszty cysteiny. Prowadzi to do kondensacji i utworzenia kowalencyjnego wiązania pomiędzy atomami siarki i azotu. Sulfenylamid można następnie zredukować do postaci aktywnej anionu tiolanowego [19] (rysunek 3).

Utlenienie reszty cysteiny do kwasu sulfinowego oraz sulfonowego jest najczęściej procesem nieodwracalnym. Z tego powodu powstający sulfenylamid indukuje zmiany konformacyjne w centrum katalitycznym enzymu, chroniąc resztę cysteiny przed nieodwracalną inaktywacją, a także ułatwiając aktywację enzymu przez działanie biologicznych czynników redukujących takich jak tioredoksyna czy glutation [20].



Rysunek 3. Mechanizm utleniania i redukcji katalitycznej reszty cysteiny oraz powstanie produktu przejściowego sulfenylamidu (na podstawie [17])

Figure 3. Mechanism of oxidation and catalytic reduction of the cysteine residue and formation of the intermediate product - sulfenylamide (based on [17])

#### 4. BIAŁKOWE FOSFATAZY TYROZYNOWE JAKO CZYNNIKI WIRULENCJI BAKTERII

Przystosowanie bakterii w różnych warunkach środowiskowych jest fundamentalnym zagadnieniem fizjologii bakterii. Przetrwanie mikroorganizmów w środowisku zależy od ich zdolności do szybkiego reagowania i dostosowywania się do stale zmieniających warunków. Adaptacja komórek bakteryjnych jest zapewniona przez ich zdolność wykrywania i przekazywania sygnałów zewnętrznych oraz wewnętrznych. Kinazy białkowe i ich pokrewne fosfatazy, które uczestniczą w transdukcji sygnału przez katalizowanie odwracalnej fosforylacji białek, odgrywają istotną rolę w odbieraniu bodźców zewnętrznych. Fosforylacja jest prawdopodobnie najbardziej rozpowszechnioną i najlepiej scharakteryzowaną modyfikacją potranslacyjną, a jej funkcje biologiczne są dobrze udokumentowane [21].

Dotychczas odkryto wiele fosfataz tyrozynowych, które odpowiedzialne są za zjadliwość różnych szczepów bakteryjnych. Przykłady przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 2), natomiast bardziej szczegółowy opis niektórych najniebezpieczniejszych bakterii, które charakteryzuje antybiotykooporność lub też leczenie powodowanego przez nie zakażenia jest wysoce problematyczne, zostały opisane w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 2. Wybrane fosfatazy różnych klas (PTPs) wraz z odpowiadającymi im kinazami (PTKs) oraz ich funkcja w wirulencji szczepu bakteryjnego (na podstawie [14, 16])

Table 2. Selected phosphatases of various classes (PTPs) with corresponding kinases (PTKs) and their function with bacteria virulence (based on [14, 16])

BAKTERIA	PTKs	PTPs	FUNKCJA
<b>FOSFATAZY KLASYCZNE</b>			
<i>Salmonella typhi</i>	-	StpA	Niszczanie cytoszkieletu komórki gospodarza
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	SptP	Niszczanie cytoszkieletu komórki gospodarza
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	YopH	Udział w procesie infekcji komórki gospodarza
<b>FOSFATAZY PODWÓJNIE SPECYFICZNE</b>			
<i>Anabaena sp. strain</i>	-	PTP	-
<i>Nostoc commune</i>	-	IphP	-
<b>FOSFATAZY O NISKIEJ MASIE CZĄSTECZKOWEJ (LMW-PTPs)</b>			
<i>Escherichia coli</i>	Wzc	Wzb	Produkcja otoczki polisacharydowej i kwasu kolaninowego
	Etk	Etp	Reakcja białek szoku termicznego
<i>Acinetobacter sp.</i>	Ptk	Ptp	Produkcja emulsanu
<i>Erwinia amylovora</i>	AmsA	AmsI	Produkcja amyloworanu
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yco6	Yor5	Produkcja otoczki polisacharydowej
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	TpbA	Tworzenie biofilmu, wiązanie transferyny

<i>Pseudomonas solanacearum</i>	EpsB	EpsP	Produkcja egzopolisacharydu I
<i>Staphylococcus aureus</i>	CapB2	PtpA, PtpB	Produkcja otoczki polisacharydowej
<i>Bacillus subtilis</i>	PtkA	YfkJ, Yw1E	Produkcja kwasu teichuronowego
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	PtpA, PtpB	Udział w procesie infekcji komórki gospodarza
<i>Streptomyces coelicolor</i>	-	PtpA	Produkcja wtórnych metabolitów
<b>FOSFATAZY KWASOWE</b>			
<i>Coxiella burnetii</i>	-	91K	Hamowanie oksydazy NADPH neutrofilii
<b>FOSFATAZY INNEGO TYPU</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	CapB2	CapC1	Produkcja otoczki polisacharydowej
<i>Streptococcus thermophilus</i>	EpsD	EpsB	Biosynteza egzopolisacharydu
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CpsD	CpsB	Wydłużanie łańcucha polisacharydowego
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CpsD	CpsB	Produkcja otoczki polisacharydowej
<i>Bacillus subtilis</i>	PtkA	PtpZ	Produkcja kwasu teichuronowego
	YwqD	YwqE	Biosynteza egzopolisacharydu

#### **4.1. PtpA i PtpB Z *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ORAZ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

*Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) to Gram-dodatnia bakteria, która może powszechnie występować na skórze i śluzówkach jamy nosa u człowieka zwykle nie wywołując żadnych objawów [22]. *S. aureus* może jednak powodować

szeroki wachlarz dolegliwości, od zakażeń skóry i tkanek miękkich, przez zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku, do sepsy [23]. Istnieje również coraz większa grupa szczepów gronkowca złocistego, która wytworzyła oporność na dostępne, silne antybiotyki – MRSA odporne na  $\beta$ -laktamy, makrolidy i fluorochinolony [24], oraz VRSA – odporne na wankomycynę [25].

*Mycobacterium tuberculosis* (prątek gruźlicy), czyli czynnik etiologiczny gruźlicy, to kwasochłonna bakteria, oporna na wiele czynników środowiskowych takich jak: wysuszenie, wysoka i niska temperatura, wysokie i niskie pH. Gruźlicę możemy podzielić na postać płucną i pozapłucną. Najczęstsza – płucna objawia się głównie długotrwałym kaszlem. Pozapłucna postać dotyka głównie osoby z obniżoną odpornością i dotyczy opłucnej, węzłów chłonnych, kości czy układu moczowego [26]. Leczenie opiera się na łącznie 6-miesięcznej terapii łączącej 4 leki z różnych grup (izoniazyd, ryfampicyna, pyrazynamid i etambutol). Również w przypadku prątka gruźlicy występują przypadki trudnych do leczenia szczepów opornych na ryfampicynę, wymagające wydłużonej oraz zintensyfikowanej terapii [27, 28].

Bakterie *Staphylococcus aureus* oraz *Mycobacterium tuberculosis* wytwarzają dwie niskocząsteczkowe fosfatazy tyrozynowe PtpA i PtpB. Badania krystalograficzne wykazały podobieństwo sekwencji PtpA i PtpB z rodziną PTPs o niskiej masie cząsteczkowej (LMW-PTPs, ang. *Low Molecular Weight Protein Tyrosine Phosphatases*), jednakże różni je topologia. Przede wszystkim motyw *P-loop* w miejscu aktywnym znajduje się w domenie *N*-końcowej białka, w przeciwieństwie do tyrozynowych fosfataz klasycznych oraz o podwójnej swoistości, w których pętla ta znajduje się w środku sekwencji. Różnica ta sugeruje, że LMW-PTPs ewoluowały oddzielnie od PTPs klasycznych i o podwójnej swoistości [29, 30].

#### 4.2. SptP Z *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

*Salmonella typhimurium* należy do Gram-ujemnych pałeczek z rodziny *Salmonella*. Jest jednym z czynników etiologicznych salmonellozy [31]. Choroba objawia się różnie nasilonym nieżytem żołądkowo-jelitowym. Zazwyczaj ustępuje samoistnie, nie wymaga leczenia przyczynowego, jedynie objawowego. Antybiotykoterapię opartą na fluorochinolonach lub makrolidach stosuje się tylko w ciężkim przebiegu lub zakażeniu pozajelitowym [32].

*Salmonella typhimurium* poprzez oddziaływanie z komórkami gospodarza prowadzi do stymulacji szlaków sygnalizacyjnych, prowadząc do wywołania różnych odpowiedzi komórkowych, w tym rearanżacji cytoszkieletu, wytwarzania cytokin oraz, w niektórych typach komórek, zaprogramowanej śmierci komórki lub apoptozy. Ta interakcja jest w dużej mierze zależna od funkcji białek,

zlokalizowanych w pozycji 63 chromosomu *Salmonelli*. Ten typ systemu wydzielania białek zidentyfikowano w wielu bakteriach Gram-ujemnych patogennych dla zwierząt i roślin, które mają wspólną zdolność do angażowania komórek gospodarza w złożone interakcje. Ogólnie przyjmuje się, że główną funkcją tego mechanizmu jest translokacja do komórki gospodarza białek bakteryjnych, które mogą następnie stymulować lub zakłócać szlaki przekazywania sygnałów przez komórkę gospodarza [21, 33].

Fosfataza SptP została zidentyfikowana jako białko efektorowe w *Salmonella typhimurium*. SptP ma modułową organizację strukturalną, która może odzwierciedlać obecność różnych domen efektorowych. SptP jest rozmieszczona w domenach modułowych. N-koniec wykazuje podobieństwo sekwencji z dwiema innymi toksynami bakteryjnymi wydzielanymi przez funkcjonalnie homologiczne układy wydzielnicze typu III, *Yersinia* YopE i *Pseudomonas* ExoS. Domena C-końcowa wykazuje natomiast podobieństwo do fosfatazy YopH. Prawdopodobną rolą SptP w zakażeniu *Salmonellą* jest zmiana fizjologii komórek, reorganizacja cytoszkieletu, wniknięcie oraz przeżycie w tkankach gospodarza [34-36].

#### 4.3. YopH Z *YERSINIA SP.*

Rodzaj *Yersinia* zawiera trzy gatunki bakterii patogennych dla ludzi. *Yersinia pestis* jest czynnikiem etiologicznym dżumy. Zakażenie *Yersinia pseudotuberculosis* najczęściej objawia się zapaleniem węzłów chłonnych kregzkowych. *Yersinia enterocolitica*, która jest odpowiedzialna za szereg zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zapalenia węzłów chłonnych [37].

*Yersinia sp.* wykorzystuje układ wydzielniczy typu III do translokacji efektorów wirulencji w głąb komórki gospodarza. Podczas infekcji *Yersinia* przemieszcza efekторы wirulencji Yop do komórki gospodarza, co prowadzi do zahamowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [38-40].

Jednym z efektorów białek błony zewnętrznej *Yersinii sp.* jest wysoce aktywna białkowa fosfataza tyrozynowa YopH, która jest niezbędnym czynnikiem wirulencji bakterii. YopH powoduje deregulację funkcji komórkowych gospodarza oraz blokuje fagocytozę. Ponadto YopH poprzez defosforylację kinazy adhezyjnej (FAK, ang. *Focal Adhesion Kinase*) zapobiega adhezji komórek gospodarza i hamuje produkcję reaktywnych form tlenu przez makrofagi. Centrum katalityczne YopH zawiera sekwencję aminokwasową wykazującą podobieństwo do eukariotycznej białkowej fosfatazy tyrozynowej. W miejscu aktywnym znajduje się reszta cysteiny, która jest niezbędna dla katalizy i aktywności enzymatycznej [40].

#### 4.4. TpbA Z *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

*Pseudomonas aeruginosa* jest bakterią, która wykazuje dużą różnorodność metaboliczną. Występuje w wielu siedliskach biotycznych i abiotycznych, w tym w wodzie, glebie i różnych organizmach. U człowieka odpowiedzialna jest za oportunistyczne infekcje. Jest przyczyną często groźnych zakażeń u osób z obniżoną z różnych powodów odpornością, chorych na mukowiscydozę oraz wentylowanych mechanicznie [41]. Najczęściej powoduje zakażenia układu oddechowego, ucha środkowego (tzw. ucho pływaka), układu moczowego (zwłaszcza w trakcie długotrwałego cewnikowania). *P. aeruginosa* jest oporny na większość antybiotyków, szczepy szpitalne często są wrażliwe tylko na bardzo silne antybiotyki – aztreonam i kolistynę [37].

Wszechstronność tej bakterii jest związana z dużą liczbą białek regulatorowych w jego genomie. Ze względu na barierę przepuszczalności błon, *Pseudomonas aeruginosa* uzyskuje wysoki poziom lekooporności, co sprawia, że leczenie pacjentów zakażonych tym patogenem jest niezwykle trudne. Krytyczne cechy, które przyczyniają się do patogenności *Pseudomonas aeruginosa*, obejmują wytwarzanie wielu czynników wirulencji, tworzenie biofilmów i oporność na antybiotyki [42, 43].

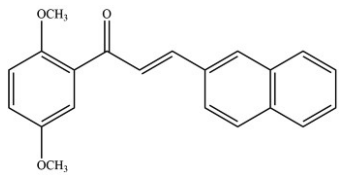
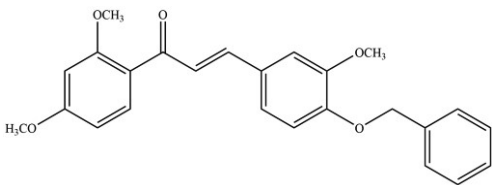
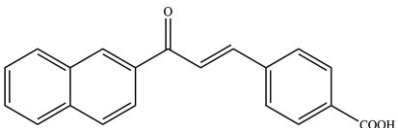
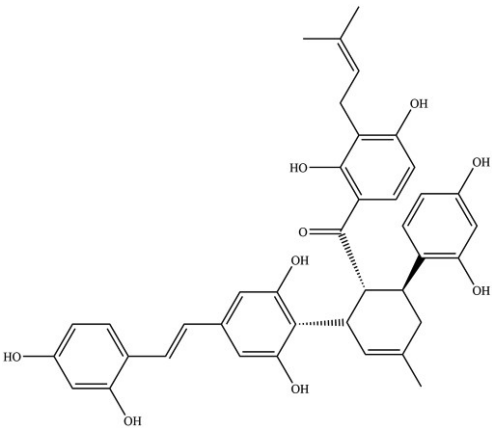
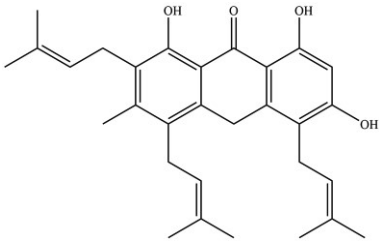
Fosfataza TpbA jest podwójnie specyficzną fosfatazą tyrozynową o wysoce zachowanej sekwencji aminokwasowej wśród pozostałych patogenów bakteryjnych. TpbA jest odpowiedzialna za regulowanie tworzenia biofilmu przez oportunistyczną *Pseudomonas aeruginosa*, który przyczynia się do zwiększonej patogenności bakterii [43]. Ponadto fosfataza TpbA wiąże na swojej powierzchni transferynę i bierze udział w pozyskiwaniu żelaza niezbędnego dla funkcjonowania bakterii [44].

### 5. INHIBICJA BIAŁKOWYCH FOSFATAZ TYROZYNOWYCH JAKO NOWA STRATEGIA TERAPEUTYCZNA

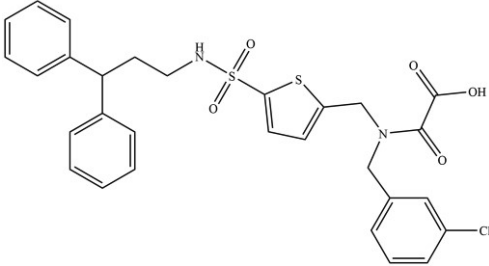
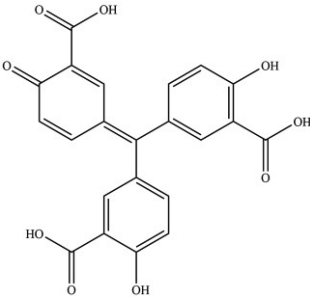
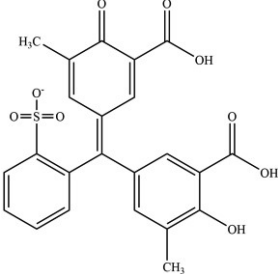
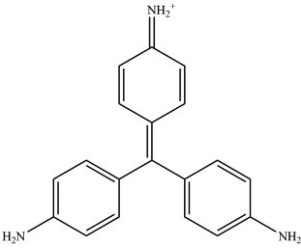
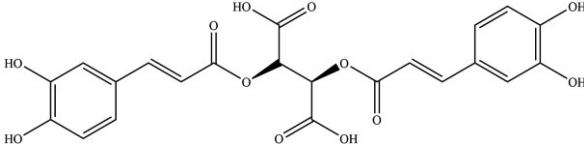
Z uwagi na wielokrotnie wspomniany już problem antybiotykooporności, obecnie poszukuje się nowych sposobów walki z trudnymi w leczeniu bakteriami. Wiele badań poświęconych jest poszukiwaniom inhibitorów czynników wirulencji - fosfataz tyrozynowych, które poprzez ich regulację, mogłyby się stać ciekawą możliwością wspomagającą dotychczasowe leczenie.

Dzięki dotychczas przeprowadzonym badaniom udało się już zaprojektować kilka inhibitorów o wysokiej aktywności wobec fosfataz tyrozynowych (tabela 3). Poszukiwanie nowych związków, które okazałyby się skuteczne wobec czynników wirulencji bakterii stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny oraz mogłoby być skuteczną alternatywą dla dotychczas stosowanych antybiotyków.

Tabela 3. Struktury inhibitorów białkowych fosfatyz tyrozynowych występujących w bakteriach  
 Table 3. Structure of protein tyrosine phosphatase inhibitors found in bacteria

STRUKTURA INHIBITORA	FOSFATAZA	IC <sub>50</sub>	ŹRÓDŁO
	PtpA	8.4 ± 0.9 μM	[45]
	PtpA	15.0 ± 4.0 μM	[46]
	PtpB	12.0 ± 2.0 μM	[46]
	PtpB	1.9 ± 0.5 μM	[47]
	PtpB	5.4 ± 0.6 μM	[47]



	<p><b>PtpB</b></p>	<p>440 ± 50 nM</p>	<p>[48]</p>
	<p><b>YopH</b></p>	<p>10 ± 2.0 nM</p>	<p>[49]</p>
	<p><b>YopH</b></p>	<p>59.5 ± 6.2 μM</p>	<p>[50]</p>
	<p><b>YopH</b></p>	<p>79.1 ± 9.7 μM</p>	<p>[50]</p>
	<p><b>YopH</b></p>	<p>250 μM</p>	<p>[40]</p>

## UWAGI KOŃCOWE

W odpowiedzi na problem mutacji szczepów bakteryjnych, poprzez który wykształcany jest mechanizm oporności na dotychczas stosowane leki, kluczowym aspektem aktualnie prowadzonych badań jest poszukiwanie nowych metod terapii. Fosforylacja białek zawierających reszty tyrozynowe wydaje się być kluczowym narzędziem w regulacji funkcji komórkowych oraz procesów fizjologicznych zarówno u komórek eukariotycznych jak i prokariotycznych. W ostatnich latach poczyniono imponujące postępy w identyfikacji kinaz białkowych i fosfataz białkowych, które są czynnikami wirulencji bakteryjnej. Dzięki poznany mechanizmom możliwe jest zaprojektowanie silnych inhibitorów, potencjalnych leków, które poprzez oddziaływanie z miejscami aktywnymi fosfataz tyrozynowych, mogą stanowić zarówno sposób leczenia podstawowego jak i uzupełniającego. Pozostaje jeszcze wiele ważnych pytań dotyczących, w szczególności, natury efektorów, które włączają i wyłączają odpowiednie sieci, oraz kaskady reakcji zachodzących w całym procesie fosforylacji/defosforylacji. Istnieje również luka pomiędzy rosnącą liczbą zidentyfikowanych kinaz białkowo-tyrozynowych i fosfataz a ilością zaprojektowanych lub zidentyfikowanych potencjalnych inhibitorów. Poszukiwanie zatem nowych związków hamujących fosfatazy tyrozynowe wydaje się, że może zaowocować powstaniem nowych strategii terapeutycznych, dzięki którym walka ze szczepami opornymi na antybiotykoterapię oraz bakteriami trudnymi w leczeniu przyniosłoby pozytywny rezultat.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Chen, J. Yang, J. Yu, Z. Yao, L. Sun, Y. Shen, Q. Jin, VFDB: a reference database for bacterial virulence factors. *Nucleic Acids Res.*, 2004, **33**, D325.
- [2] S.E. Whitmore, R.J. Lamont, Tyrosine phosphorylation and bacterial virulence. *Int. J. Oral Sci.*, 2012, **4**, 1.
- [3] P. Heneberg, Finding the smoking gun: protein tyrosine phosphatases as tools and targets of unicellular microorganisms and viruses. *Curr. Med. Chem.*, 2012, **19**, 1530.
- [4] Y. Dong, S-Y. Jiang, Q. Zhou, Y. Cao, Group B Streptococcus causes severe sepsis in term neonates: 8 years experience of a major Chinese neonatal unit. *World J Pediatr.* 2017, **13**(4), 314.
- [5] H. Hartman-Adams, C. Banvard, G. Juckett, Impetigo: Diagnosis and Treatment, *Am Fam Physician.* 2014, **90**(4), 229.
- [6] M. Ferri, E. Ranucci, P. Romagnoli, V. Giaccone, Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017, **57**(13), 2857.
- [7] T. Ozorowski, Klebsiella pneumoniae New Delhi – era postantybiotykowa w Polsce. [online], *Medycyna Praktyczna*, 2018, **6**, 105, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <https://infekcje.mp.pl/publicystyka/188550,klebsiella-pneumoniae-new-delhierapostantybiotykowa-wpolsce-cz-1.html>
- [8] M. Bulanda, Wielooporność drobnoustrojów a skuteczność leczenia zakażeń. O opornych bakteriach dla nie całkiem opornych chirurgów - strona 2. [online], *Medycyna Praktyczna*, 2016, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <https://www.mp.pl/chirurgia/leczenie-ran/145380,wieloopornosc-drobnoustrojow-a-skuteczność-leczenia-zakazen,1>

- [9] R. Korbut, *Farmakologia*, PZWL, Warszawa, 2012.
- [10] A.S. Cross, What is a virulence factor? *Crit. Care*. 2008, **12**, 197.
- [11] T.M. Wassenaar, W. Gaastra, Bacterial virulence: can we draw the line? *FEMS Microbiol. Lett.* 2001, **201**, 1.
- [12] A.K. Sharma, N. Dhasmana, N. Dubey, N. Kumar, A. Gangwal, M. Gupta, Y. Singh, Bacterial Virulence Factors: Secreted for Survival. *Indian J. Microbiol.* 2017, **57**, 1.
- [13] M. Janczarek, J.M. Vinardell, P. Lipa, M. Karaś, Hanks-Type Serine/Threonine Protein Kinases and Phosphatases in Bacteria: Roles in Signaling and Adaptation to Various Environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, **19(10)**, 2872.
- [14] C. Grangeasse, A.J. Cozzone, J. Deutscher, I. Mijakovic, Tyrosine phosphorylation: an emerging regulatory device of bacterial physiology. *Trends Biochem. Sci.* 2007, **32**, 86.
- [15] L. Shi, M. Potts, P.J. Kennelly, The serine, threonine, and/or tyrosine-specific protein kinases and protein phosphatases of prokaryotic organisms: a family portrait. *FEMS Microbiol. Rev.* 1998, **22**, 229.
- [16] A.J. Cozzone, C. Grangeasse, P. Doublet, B. Duclos, Protein phosphorylation on tyrosine in bacteria. *Arch. Microbiol.* 2004, **181**, 171.
- [17] T. Kostrzewa, J. Styszko, M. Gorska-Ponikowska, T. Sledzinski, A. Kuban-Jankowska, Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase PTP1B With Anticancer Potential. *Anticancer Res.* 2019, **39**, 3379.
- [18] P. Chiarugi, P. Cirri, Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. *Trends Biochem. Sci.* 2003, **28**, 509.
- [19] C. Persson, T. Sjöblom, A. Groen, Preferential oxidation of the second phosphatase domain of receptor-like PTP- $\alpha$  revealed by an antibody against oxidized protein tyrosine phosphatases. *PNAS*. 2004, **101**, 1886.
- [20] A. Salmeen, J.N. Andersen, M.P. Myers, T-C. Meng, J.A. Hinks, N.K. Tonks, D. Barford, Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B involves a sulphenyl-amide intermediate. *Nature*. 2003, **423**, 769.
- [21] J.E. Galán, Molecular genetic bases of Salmonella entry into host cells. *Mol. Microbiol.* 1996, **20**, 263.
- [22] J. Mehraj, W. Witte, M.K. Akmatov, F. Layer, G. Werner, G. Krause, Epidemiology of Staphylococcus aureus Nasal Carriage Patterns in the Community. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016, **398**, 55.
- [23] A. Jenkins, B.A. Diep, T.T. Mai, V. NH, P. Warrenner, J. Suzich, C.K. Stover, B.R. Sellman, Differential expression and roles of Staphylococcus aureus virulence determinants during colonization and disease. *MBio.* 2015, **6(1)**, e02272-14.
- [24] A.D. Khosravi, A. Jenabi, E.A. Montazeri, Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017, **33(12)**, 587.
- [25] W.A. McGuinness, N. Malachowa, F.R. DeLeo, Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. *Yale J Biol Med.* 2017, **90(2)**, 269.
- [26] M. Korzeniewska-Kosela, Gruzlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2018 roku, Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc, Warszawa, 2019.
- [27] M. Korzeniewska-Kosela, Postępowanie w gruźlicy: podsumowanie wytycznych European Centre for Disease Prevention and Control i European Respiratory Society 2017 oraz World Health Organization 2018. [online], *Medycyna Praktyczna*. 2018, 11, 42, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykulywytyczne/inne/198944,postepowanie-w-gruzlicy-wytyczne-2018>

- [28] K. Cohen, G. Maartens, A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2019, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1648429>
- [29] C. Vega, S. Chou, K. Engel, M.E. Harrell, L. Rajagopal, C. Grundner, Structure and Substrate Recognition of the *Staphylococcus aureus* Protein Tyrosine Phosphatase PtpA. *J. Mol. Biol.* 2011, **413**, 24.
- [30] S. Mukherjee, R. Dhar, A.K. Das, Analyzing the catalytic mechanism of protein tyrosine phosphatase PtpB from *Staphylococcus aureus* through site-directed mutagenesis. *Int. J. Biol. Macromol.* 2009, **45**, 463.
- [31] World Health Organization, Salmonella (non typhoidal), 2013, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <http://web.archive.org/web/20160403203406/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>
- [32] A. Klochko, Salmonella Infection (Salmonellosis) Treatment & Management, 2018, [dostęp 25.07.2019], Dostępny w Internecie: <https://emedicine.medscape.com/article/228174-treatment>
- [33] J.E. Galán, J.B. Bliska, Cross-talk between bacterial pathogens and their host cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1996, **12**, 221.
- [34] Y. Fu, J.E. Galan, The Salmonella typhimurium tyrosine phosphatase SptP is translocated into host cells and disrupts the actin cytoskeleton. *Mol. Microbiol.* 1998, **27**, 359.
- [35] C.E. Stebbins, J.E. Galán, Modulation of host signaling by a bacterial mimic: structure of the Salmonella effector SptP bound to Rac1. *Mol. Cell.* 2000, **6**, 1449.
- [36] K. Kaniga, J. Uralil, J.B. Bliska, J.E. Galán, A secreted protein tyrosine phosphatase with modular effector domains in the bacterial pathogen Salmonella typhimurium. *Mol. Microbiol.* 1996, **21**, 633.
- [37] P. Heczko, Mikrobiologia lekarska, PZWL, Warszawa, 2014.
- [38] M. Achtman, G. Morelli, P. Zhu, T. Wirth, I. Diehl, B. Kusecek, A.J. Vogler, D.M. Wagner, C. J. Allender, W.R. Easterday, V. Chenal-Francisque, P. Worsham, N.R. Thomson, J. Parkhill, L. E. Lindler, E. Carniel, P. Keim, Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004, **101**, 17837.
- [39] J.E. Trosky, A.D.B. Liverman, K. Orth, *Yersinia* outer proteins: Yops. *Cell. Microbiol.* 2008, **10**, 557.
- [40] A. Kuban-Jankowska, K.K. Sahu, M. Gorska, J.A. Tuszynski, M. Wozniak, Chicoric acid binds to two sites and decreases the activity of the YopH bacterial virulence factor. *Oncotarget*, 2016, **7**, 2229.
- [41] M.F. Moradali, S. Ghods, B.H. Rehm, *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence, *Front Cell Infect Microbiol.* 2017, **7**, 39.
- [42] K.A. Coggan, M.C. Wolfgang, Global regulatory pathways and cross-talk control *pseudomonas aeruginosa* environmental lifestyle and virulence phenotype. *Curr Issues Mol Biol.* 2012, **14(2)**, 47.
- [43] K. Xu, S. Li, W. Yang, K. Li, Y. Bai, Y. Xu, J. Jin, Y. Wang, M. Bartlam, Structural and Biochemical Analysis of Tyrosine Phosphatase Related to Biofilm Formation A (TpbA) from the Opportunistic Pathogen *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *PLoS One*, 2015, **10**, 1.
- [44] J.M. Noto, C.N. Cornelissen, Identification of TbpA Residues Required for Transferrin-Iron Utilization by *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect. Immun.* 2008, **76**, 1960.
- [45] A. Mascarello, L.D. Chiaradia, J. Vernal, A. Villarino, R.V.C. Guido, P. Perizzolo, V. Poirier, D. Wong, P.G.A. Martins, R.J. Nunes, R.A. Yunes, A.D. Andricopulo, Y. Av-Gay, H. Hernán, Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: Kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, **18**, 3783.

- [46] L.D. Chiaradia, P.G.A. Martins, M.N.S. Cordeiro, R.V.C. Guido, G. Ecco, A.D. Andricopulo, R. A. Yunes, J. Vernal, R.J. Nunes, H. Terenzi, Synthesis, Biological Evaluation, And Molecular Modeling of Chalcone Derivatives As Potent Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatases (PtpA and PtpB). *J. Med. Chem.* 2012, **55**(1), 390.
- [47] A. Mascarello, M. Mori, L. D. Chiaradia-Delatorre, A. C. O. Menegatti, F. D. Monache, F. Ferrari, R. A. Yunes, R. J. Nunes, H. Terenzi, B. Botta, M. Botta, Discovery of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase B (PtpB) Inhibitors from Natural Products. *PLoS One*, 2013, **8**, 1.
- [48] C. Grundner, D. Perrin, R. Hooft van Huijsduijnen, D. Swinnen, J. Gonzalez, C.L. Gee, T.N. Wells, T. Alber, Structural Basis for Selective Inhibition of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase PtpB. *Structure*. 2007, **15**(4), 499.
- [49] F. Liang, Z. Huang, S-Y. Lee, J. Liang, M.I. Ivanov, A. Alonso, J.B. Bliska, D.S. Lawrence, T. Mustelin, Z-Y. Zhang, Aurintricarboxylic acid blocks in vitro and in vivo activity of YopH, an essential virulent factor of Yersinia pestis, the agent of plague. *J. Biol. Chem.* 2003, **278**, 41734.
- [50] A. Kuban-Jankowska, K.K. Sahu, M. Gorska, P. Niedzialkowski, J.A. Tuszyński, T. Ossowski, M. Wozniak, Aurintricarboxylic acid structure modifications lead to reduction of inhibitory properties against virulence factor YopH and higher cytotoxicity. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2016, **32**, 163.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 lipca 2019 r.