

Choroby przyzębne zaliczane są do najbardziej powszechnych chorób infekcyjnych człowieka na całym świecie, mających wpływ nie tylko na stan jamy ustnej, ale także na ogólny stan zdrowia. Są one inicjowane przez zmiany flory bakteryjnej jamy ustnej, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, niszczenia tkanek utrzymujących zębny i cząsto do utraty zębów. Biorąc pod uwagę znaczenie chorób przyzębnych w rozwoju schorzeń układujących, takich jak cukrzyca, mukowiscydoza, reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca, a także nasilając się oporność na stosowane antybiotyki oraz wzrastające koszty leczenia, charakterystyka podstawowych mechanizmów bakteryjnej wirulencji wykorzystywanych przez patogeny jamy ustnej należy do ważnych aspektów nauk medycznych oraz ochrony zdrowia. W przewlekłych chorobach przyzębnych dominuje tzw. „czerwony kompleks” zawierający bakterie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola*, a także bakterie należące do tzw.

„pomarańczowego kompleksu” (m.in. *Prevotella intermedia*), których ilość znacząco wzrasta i odpowiada za zmiany kliniczne. Główny czynnik etiologiczny przewlekłych chorób przyzębnych, bakteria *P. gingivalis*, wymaga gwałtownego i hemu, które pobiera ze środowiska gospodarza za pomocą m.in. nowego, scharakteryzowanego przez nasz zespół systemu zawierającego białko wiążące hem (HmuY), a także enzymy rozkładające białka (gingipainy). W celu przyswajania hemu bakteria *P. gingivalis* wykorzystuje nowy mechanizm polegający na niszczeniu białek oraz utlenianiu hemoglobiny przy udziale enzymów proteolitycznych oraz wychwytywaniu hemu z hemoglobiny przy udziale białek hemoforowych, takich jak białko HmuY. Jednakże oddziaływania zachodzące między patogenami jamy ustnej w procesie przyswajania hemu i wytwarzaniu czynników zjadliwych, czyli wirulencji są słabo poznane. Celem tego projektu jest kontynuacja badań prowadzonych nad białkiem HmuY z bakterii *P. gingivalis* oraz zainicjowanie szczegółowych badań nad podobnymi białkami, czyli homologami białka HmuY z innych patogenów jamy ustnej, na przykładzie bakterii *P. intermedia* i *T. forsythia*. Nasza hipoteza zakłada, że w środowisku gospodarza homologi białka HmuY produkowane przez inne bakterie biorą udział w przyswajaniu hemu. Co więcej, białko HmuY bakterii *P. gingivalis* może wykorzystywać mechanizmy innych bakterii do przyswajania hemu i nasilenia własnej wirulencji. Proponujemy podjąć badania na poziomie cząsteczkowym oraz komórkowym, które powinny doprowadzić do poznania szczegółowej struktury tych białek, funkcji pełnionej w przyswajaniu hemu w środowisku wielobakteryjnego konsorcjum oraz udziału tych białek w efektywnej infekcji komórek układu odpornościowego, czyli makrofagów, przez bakterie *P. gingivalis*. Białko HmuY bakterii *P. gingivalis* zostało do tej pory dość dobrze scharakteryzowane, ale jego homologi z innych patogenów jamy ustnej nie były do tej pory badane. Nasze ostatnie badania wykazały, że inne bakterie (m.in. *P. intermedia* lub *Pseudomonas aeruginosa*) mogą wspomagać wzrost i wirulencję bakterii *P. gingivalis* poprzez promowanie utleniania oksyhemoglobiny uwolnionej z krwinek czerwonych, co ułatwia wychwytywanie hemu przez białka o właściwościach hemoforowych, m.in. białko HmuY. Zakładamy, że homologi białka HmuY z innych bakterii biorą udział w przyswajaniu hemu, ale co ważniejsze, proponujemy też, według której inne bakterie dostarczają hem dla białka HmuY z bakterii *P. gingivalis*. Taki proces może prowadzić do zwiększonej wirulencji bakterii *P. gingivalis*, a tym samym umocni ich kluczową rolę w rozwoju przewlekłych chorób przyzębnych. Podejrzewamy także, że białka HmuY mogą odgrywać istotną rolę w atakowaniu komórek gospodarza, co dodatkowo nasila wirulencję bakterii *P. gingivalis*. Potwierdzenie hipotezy udziału homologów białka HmuY w przyswajaniu hemu zostanie przeprowadzone poprzez analizę wiązania hemu oraz rozwinięcie struktury przestrzennej białek. Analiza inwazyjności bakterii *P. gingivalis* wobec makrofagów i ich wewnątrzkomórkowego przeżywania powinna doprowadzić do określenia funkcji białek HmuY w procesie infekcji. Analiza aktywności genów w makrofagach może przyczynić się do sprecyzowania funkcji pełnionej przez białko rozpoznające sygnały przekazywane przez bakterie *P. gingivalis* i białka HmuY, czyli receptor TLR7. Uzyskane wyniki będą interesujące nie tylko z punktu widzenia badań podstawowych i znacząco poszerzą wiedzę na temat mechanizmów pozyskiwania hemu przez patogeny jamy ustnej oraz mechanizmów ich wirulencji, ale także dostarczą informacji dla badaczy poszukujących nowych celów do opracowania nowej generacji metod antybakteryjnych, stosowanych w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych chorób przyzębnych. Wydaje się także, że będą one istotne nie tylko z punktu widzenia wyjaśnienia podstaw chorób przyzębnych, ale także innych chorób infekcyjnych człowieka o wielobakteryjnym podłożu.