

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Paradontoza jest jedną z najczęściej występujących u ludzi chorób. Nieleczona ostra odmiana tej choroby prowadzić może nawet do utraty uzębienia. Co więcej, potwierdzono powiązanie występowania paradontozy z innymi schorzeniami, takimi jak zachłystowe zapalenie płuc, reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca, czy choroba Alzheimerera. Mimo, że w jamie ustnej człowieka żyją setki gatunków bakterii, najbardziej znaczącym dla rozwoju paradontozy jest patogen *Porphyromonas gingivalis*. Bakteria ta uzbrojona jest w cały arsenał różnych czynników wirulencji, z których jednak proteazy cysteinowe – gingipainy, są zdecydowanie najważniejsze. Gingipainy odpowiedzialne są za deregulację odpowiedzi immunologicznej gospodarza, degradację składników dopełniacza, czy też peptydów antybakteryjnych. Pomimo to mechanizm potranslacyjnych modyfikacji, sekrecji i aktywacji tych enzymów nie został jeszcze w pełni poznany, o czym najlepiej świadczą badania wstępne naszego projektu. Wyniki te po raz pierwszy pokazują, że potranslacyjna modyfikacja – fosforylacja – spełnia kluczową rolę w prawidłowej obróbce, sekrecji i aktywacji gingipain. Fosforylacja białek polega na przeniesieniu reszty fosforanowej przez specjalny rodzaj enzymów – kinazy, z ATP na takie reszty aminokwasowe białek, jak tyrozyna, treonina czy seryna. Postulujemy, że u *P. gingivalis* proces ten jest regulowany przez dwuskładnikowy system (TCS, ang. *two-component system*) składający się z dwóch białek: PorX i PorY. Pokazaliśmy, że delekcja genu *porX* skutkuje obniżeniem aktywności gingipain, a także znacząco hamuje zdolność bakterii do powodowania choroby u zainfekowanych myszy. Szczepy *P. gingivalis* zawierające mutacje zakonserwowanych reszt His, Asp i Thr zaangażowanych w przenoszenie grupy fosforanowej w obrębie składowych TCS zostały już przygotowane w naszym laboratorium. Zostaną one użyte do potwierdzenia udziału tych aminokwasów w transferze grupy fosforanowej z PorY na PorX, a następnie na gingipainy. Następnie wykorzystując metody biologii molekularnej przygotujemy szczepy bakteryjne *P. gingivalis* zawierające gingipainy ze zmutowanymi resztami tyrozynowymi uniemożliwiając przez to ich fosforylację. Analiza obróbki, wewnątrzkomórkowej lokalizacji i aktywności gingipain w tych szczepach potwierdzi bezpośrednio, że fosforylacja jest konieczna dla właściwego dojrzewania i sekrecji gingipain.

Uzyskane w tym projekcie wyniki pozwolą poznać nowy mechanizm bakteryjnej kontroli nad czynnikami wirulencji, którego przykładem jest fosforylacja. Szczegółowa wiedza na temat patogenezы *P. gingivalis* może pomóc znaleźć nowe terapie wykorzystujące hamowanie kaskady kinaza/fosfataza, a tym samym być kolejnym krokiem do leczenia paradontozy i chorób systemowych powiązanych z paradontozą.