Deciphering the ecophysiological interactions of oral bacterial pathogens with host glycome causing pulp/periapical and periodontal infections: A systematic review

Neda Yousefi Nojookambari[1], Malihe Naderi[2], Razie Askari[2], Somayeh Talebi[3], Mana Mohammadhosseini[4], Sahar Shabani[5], Sajjad Yazdansetad[2,*]

1- PhD of Medical Bacteriology, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- PhD of Microbiology, Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
3- PhD of Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4- MSc of Cellular and Molecular Biology, Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
5- MSc of Cellular and Molecular Biology, Dental Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Article Info

Article type:
Review Article

Article History:
Received: 21 Jan 2024
Accepted: 9 Jun 2024
Published: 12 Jun 2024

Corresponding Author:
Sajjad Yazdansetad

Infectious Diseases Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

(Email: sajjad.yazdansetad@gmail.com)

Abstract

Background and Aims: Oral bacteria play an important role in oral diseases, due to their high adaptability to different environmental areas of the mouth. In this article, an attempt was made to describe the molecular mechanisms involved in the physiological relationships of oral and dental environment bacteria and their pathogenic significance with molecular approaches.

Materials and Methods: The present systematic review was written based on the advanced and standard search of keywords including Oral bacteria, Biofilm, and Dental diseases in PubMed, Springer, Scopus, Medline, Google Scholar, Science Direct, and Web of Science databases. For this purpose, an advanced and systematic search of articles published from 1993 to 2023 was conducted to compile the present article.

Results: Bacteria in the oral cavity have nutritional adaptations that are important for living in pathogen-host relationships, including adapting to proteolytic living conditions, using the host's glycome as a nutritional interface. This includes the use of host-derived sialic acid and other glycosidases in oral bacteria. Some of these bacteria adhere to surfaces such as salivary, epithelial proteins, and glycans, which ultimately lead to biofilm formation. Bacteria living in the oral environment are constantly exposed to a wide range of stress-causing factors and oxidative stress in the biofilm.

Conclusion: Dental caries, pulp, periapical, and periodontitis diseases (including gingivitis) are among the most common bacterial diseases. Among them, tooth decay caused by the presence of Streptococcus mutans is the most common dental disease due to the production of acids from carbohydrate fermentation which is characterized by the demineralization of tooth structure.

Keywords: Dental Caries, Gingivitis, Glycoside hydrolases, Polysaccharides, Periodontitis, Bacterial infections

Cite this article as: Yousefi Nojookambari N, Naderi M, Askari R, Talebi S, Mohammadhosseini M, Shabani S, et al. Deciphering the ecophysiological interactions of oral bacterial pathogens with host glycome causing pulp/periapical and periodontal infections: A systematic review. J Dent Med-TUMS. 2024;37:6.

Copyright © 2024 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

رمزگشایی روابط اکوفیزیولوژیکی پاتوژن‌های باکتریایی دهان با گلیکوم میزبان در ایجاد عفونت پالپ/پری‌آپیکال و پریودنتیت: مطالعه مروری سیستماتیک

ندا یوسفی نوجوکامبری[۱]، ملیحه نادری[۲]، راضیه عسکری[۲]، سمیه طالبی[۳]، مانا محمدحسینی[۴]، سحر شعبانی[۵]، سجاد یزدان‌ستاد[۲،*]

۱- دکترای باکتری شناسی پزشکی، گروه آموزشی میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- دکترای میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
۳- دکترای میکروبیولوژی، گروه آموزشی میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فنآوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۴- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
۵- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: باکتری‌های دهانی با توجه به سازگاری بالا با مناطق مختلف محیطی دهان، نقش مهمی در بیماری‌های دهانی دارند. در این مقاله سعی شده است مکانیسم‌های مولکولی دخیل در روابط فیزیولوژی باکتری‌های محیط دهان و دندان و اهمیت بیماری‌زایی آن‌ها با رویکردهای مولکولی شرح داده شود.

روش بررسی: مطالعه مروری سیستماتیک حاضر، بر اساس جستجوی پیشرفته و استاندارد واژگان کلیدی شامل باکتری‌های دهانی، بیوفیلم، بیماری‌های دندان در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Springer، Scopus، Medline، Google Scholar، Science Direct و Web of Science نگارش گردید. برای این منظور، یک جستجو پیشرفته و منظم از مقالات منتشر شده از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۳ میلادی جهت گردآوری مقاله حاضر انجام گرفت.

یافته‌ها: باکتری‌ها در حفره دهان سازگاری‌های تغذیه‌ای دارند که برای زندگی در روابط پاتوژن- میزبان شامل سازگاری با شرایط زندگی پروتئولیتیک، استفاده از گلیکوم میزبان به عنوان یک رابط تغذیه‌ای که خود شامل استفاده از اسید سیالیک مشتق از میزبان و گلیکوزیدازهای دیگر در باکتری‌های دهانی می‌باشد حائز اهمیت است. برخی از این باکتری‌ها به سطوحی نظیر پروتئین‌های بزاق، اپی‌تلیال و گلیکان‌ها می‌چسبند، که در نهایت منجر به تشکیل بیوفیلم می‌شوند. باکتری‌های ساکن در محیط دهان به طور مداوم در معرض طیف وسیعی از عوامل تنش‌زا و تنش اکسیداتیو در بیوفیلم قرار می‌گیرند.

نتیجه گیری: پوسیدگی دندان، بیماری‌های پالپ، پری اپیکال و پریودنتیت (از جمله ژنژیویت) از شایع‌ترین بیماری‌های باکتریایی هستند و در این میان پوسیدگی دندان ناشی از حضور باکتری استرپتوکوکوس موتانس به‌عنوان شایع‌ترین بیماری دندانی به دلیل تولید اسیدهای حاصل از تخمیر کربوهیدرات تصفیه شده و با دمینرالیزاسیون ساختار دندان مشخص می‌شود.

کلید واژه‌ها: پوسیدگی دندان، التهاب لثه، گلیکوزید هیدرولاز، پلی ساکاریدها، پریودنتیت، عفونت‌های باکتریایی

اطلاعات مقاله

نوع مقاله:
مقاله مروری

دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۰
انتشار: ۱۴۰۳/۰۳/۲۳

نویسنده مسؤول:
سجاد یزدان‌ستاد

مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

(Email: sajjad.yazdansetad@gmail.com)

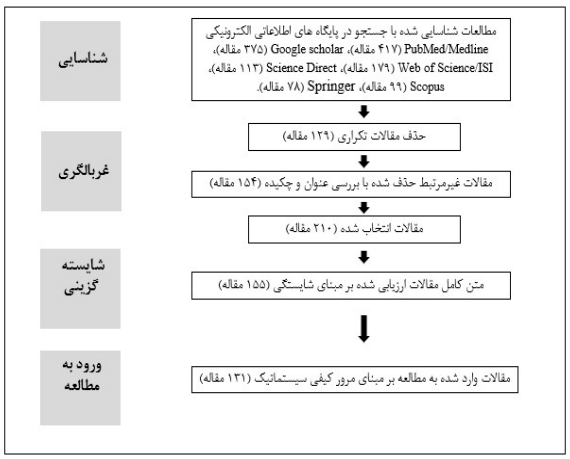
[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

مقدمه

باکتری‌ها در صورت زنده ماندن، تکامل یافتن و در برخی موارد با ایجاد عفونت، حفره دهان را با اختلالاتی مواجه می‌کنند. در این مقاله، ما بررسی می‌کنیم که چگونه باکتری‌های دهان و دندان، از جمله آن‌هایی که باعث ایجاد عفونت می‌شوند، فیزیولوژی و ویژگی‌هایشان را با این محیط سازگار کردند و با این شناخت می‌توان رویکردهای جدیدی را برای بهبود درمان ارائه داد. در ابتدا ویژگی‌های بالینی شرایط دهان و دندان، پوسیدگی دندان، عفونت‌های اندودنتیک، پالپ، پری‌آپیکال، بیماری‌های لثه (ژنژیویت) و پریودنتیت را توصیف می‌کنیم. تمرکز اصلی مطالعه بر چگونگی سازگاری عوامل باکتریایی ایجاد شده در محیط داخل دهان و نحوه زنده ماندن آن در این محیط و ایجاد بیماری است. یافته‌های جدید در سطح مولکولی توسط ابزارهای مولکولی پیشرفته در حیطه میکروبیولوژی دهان و دندان حاصل شده است. در این مقاله سعی شده است روابط اکولوژیکی و فیزیولوژیکی باکتری‌های محیط دهان و دندان با گلیکوم میزبان و مسیر بیماری زایی آن‌ها در ایجاد عفونت‌های پالپ، پری اپیکال، پریودنتیت و ژنژیویت با رویکرهای مولکولی شرح داده شود.

روش بررسی

مطالعه مروری حاضر بر اساس گایدلاین استاندارد مقالات مروری سیستماتیک (PRISMA) تدوین شد. استراتژی جستجو در این مطالعه بر مبنای استفاده از واژگان کلیدی پوسیدگی دندان، التهاب لثه، گلیکوزید هیدرولاز، پلی ساکاریدها، پریودنتیت، عفونت‌های باکتریایی و مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct، PubMed، Scopus، Springer، Medline، Google scholar و Web of Science (ISI) از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۱ میلادی و با جستجوی ترکیبی واژگان کلیدی با استفاده از عملگرهای منطقی (Logical operators) بود. همچنین، جهت افزایش دقت جستجو، منابع مطالعات مرتبط نیز مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از محدودسازی جستجو، مقالات غیر مرتبط و تکراری غربالگری شدند. آن دسته از مطالعاتی که بر اساس چک لیست ارزیابی کیفی، نمره حد نصاب را کسب نکرده بودند شامل چکیده مقالات ارائه شده در کنگره‌ها، مقالات نامرتبط با موضوع و فاقد اطلاعات کافی، مقالات گزارش مورد و نامه به سردبیر از مطالعه خارج شدند. در نهایت مقالاتی که بیشترین ارتباط موضوعی را با سؤال پژوهشی داشتند، غربالگری شده و بر اساس معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه مطابق شکل ۱ انتخاب شدند.



شکل ۱- فلوچارت انتخاب مقالات و معیارهای ورود و خروج

همه مقالات منتخب، داوری همتا شده و به زبان انگلیسی منتشر شده بودند. انتخاب مقالات بر اساس الگوی PICO (جمعیت، مداخله، مقایسه و نتایج) انجام گرفت.

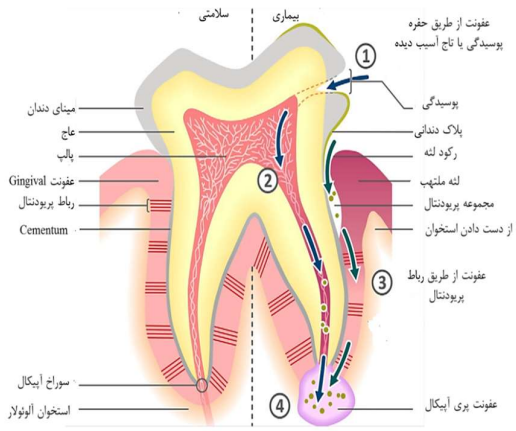
بازیابی مقالات و بررسی توسط دو پژوهشگر جداگانه و به صورت مستقل انجام شد. ابتدا عنوان و چکیده و سپس متن کامل بررسی شد و ویژگی‌های مقاله مورد بررسی استخراج شد. در مواقع عدم توافق، مقالات توسط جستجوگرها و بر اساس معیارهای واجد شرایط بحث و بررسی شدند. چنانچه تصمیمی گرفته نمی‌شد، جستجوگر سوم بر مبنای معیارهای مورد قبول اظهار نظر می‌نمود.

یافته‌ها

۱-۱- اکولوژی محیط اصلی دهان

در بدو تولد، محیط اصلی اکولوژیکی در دهان، سطوح اپی‌تلیال لب‌ها، لثه‌ها، کام و زبان، مخاطی بوده و بخشی از آن‌ها برای کنترل رشد جمعیت‌های باکتریایی مهم می‌باشند (شکل ۲). برآمدگی‌های کوچکی به نام پاپیلای زبانی در سطح مخاطی که دو سوم سطح قدامی زبان را می‌پوشاند وجود دارند که سطح گسترده‌ای از لب و کام را پوشانده و حفره‌های عمیق بین آن‌ها، فرصتی را برای ایجاد کلنی‌های میکروبی فراهم می‌کنند (۱). عامل دیگر، از بین رفتن دندان‌ها در سنین ۶ تا ۳۳ ماهگی است.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]



شکل ۲- تصویر شماتیک از ساختار دندان و دهان و جایگاه‌های احتمالی پوسیدگی و عفونت‌های پالپ/ پری‌آپیکال و پریودنتال

برخلاف اکثر سطوح مخاطی که گردش خون در آن‌ها موجب خارج کردن ارگانیسم‌های چسبنده به سطح دهان می‌شود، دندان‌ها سطوح پایداری برای اتصال میکروب هستند. همچنین، برخی دندان‌ها (آسیا) دارای حفره‌ها و شکاف‌های عمیقی بوده که در برابر جریان بزاق و ترشحات دیگر محافظت می‌شوند. از طرفی رشد دو دندان در مجاورت یکدیگر منجر به افزایش پلاک دندانی شده و در صورت خارج نشدن، التهاب موضعی بافت لثه را به دنبال دارد. این مسئله باعث ایجاد شکاف لثه و بافت‌های نرم می‌شود و این شکاف‌ها از نیروی فیزیکی اطراف دندان محافظت کرده و محصور شدن توسط جمعیتی از میکروارگانیسم‌ها، پریودنتیت تهاجمی و ریزش دندان را به دنبال دارند (۲،۳).

۲-۱- سطوح سخت خارجی دندان

دندان‌ها با توجه به رژیم‌های غذایی متفاوتی که دریافت می‌کنند دچار اختلالات محیطی نظیر تغییرات pH (که در پاسخ به تخمیر کربوهیدرات‌های رژیمی با باکتری‌های اسیدوژنیک مقیم صورت می‌گیرد) و نوسانات دمایی می‌شوند. با گذشت زمان، کلونیزاسیون بیشتر باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم پیچیده‌تری به نام پلاک دندانی صورت می‌گیرد (۴). علی‌رغم وجود سیستم‌های دفاعی متعدد حفره دهانی از جمله ترشحات غدد بزاقی، ایمونوگلوبین A، لیزوزیم، لاکتوفرین، هیستاتین، سیالوپراکسیداز، عوامل چسبنده مانند MG1 و gp340، پپتیدهای ضد میکروبی بتادفنسین، Hbd1-2 در غدد بزاقی و پپتید کاتلیسیدین، LL37 در بزاق، بیوفیلم‌های دهانی ایجاد می‌شوند (۵،۶).

۳-۱- ساختار داخلی دندان و جایگاه اکولوژیکی

۹۶ درصد مینای دندان، ماده معدنی کلسیم هیدروکسی فسفات است که قبل از رشد دندان توسط آملوبلاست‌ها ایجاد می‌شود. عاج که با استفاده از ادنتوبلاست‌ها ایجاد می‌شود، عملکرد آن محافظت از بافت‌ها بوده و از نظر انعطاف نسبت به استخوان متفاوت است. عاج حاوی کلاژن نوع I، هیدروکسی آپاتیت و یک سری توبول می‌باشد که در مرکز دندان به حفره پالپ متصل می‌شود. عملکرد حفره پالپ که از طریق کانال ریشه به پایین گسترش می‌یابد، حاوی عصب و خون است و پاسخ به درد و عوامل دفاعی میزبان را در برابر میکروارگانیسم‌های مهاجم را ایجاد می‌کند (۷).

۴-۱- اکولوژی زیر بافت لثه

به دلیل اینکه ناحیه زیرلثه در معرض مواد پروتئینی با غلظت پایین قرار دارد، باکتری‌ها برای استقرار در این منطقه باید از منابع تغذیه‌ای دیگر مانند گلیکوپروتئین‌های مشتق از میزبان موجود در سطح سلول‌های اپی‌تلیال و در مایع موجود در شیار لثه استفاده کنند (شکل ۲) (۸،۹). مایع شکاف لثه‌ای (Gingival crevicular fluid) غنی از پروتئین‌های پلاسما و مشتق از سرم مانند آلبومین، سروترانسفرین، ماکروگلوبولین و علاوه برآن کراتین و آکتین‌های مرتبط با تغییرات بالای اپی‌تلیال در این جایگاه‌های اکولوژیکی می‌باشد. در لثه سالم، pH مایع شکاف لثه‌ای در محدوده خنثی می‌باشد، در حالی که در لثه پریودنتال ملتهب، pH می‌تواند بین ۷ و ۹ باشد. از طرفی ارگانیسم‌ها با متابولیسم پروتئولیتیک خود بر pH محیط بیوفیلم پلاک تأثیر گذاشته و منجر به تولید آمونیاک، در نتیجه افزایش pH و مستعد کردن محیط برای رشد برخی گونه‌های بیماری‌زا می‌شوند. به عنوان مثال پاتوژن پریودنتال *Porphyromonas gingivalis* در pH حدود ۸-۷/۵ به طور بهینه رشد می‌کند (۱۰،۱۱).

۵-۱- عفونت اصلی حفره دهان

پوسیدگی دندان، بیماری‌های پالپ، پری اپیکال و پریودنتیت (از جمله ژنژیویت) از شایع‌ترین بیماری‌های باکتریایی هستند که بر انسان تأثیر می‌گذارند. همه این شرایط از طریق کلونیزاسیون میکروبی سطوح سخت دندان، برای تشکیل بیوفیلم به عنوان پلاک دندانی فراهم می‌شود. از تجزیه گلیکوپروتئین‌ها و پروتئین‌های بزاقی، تغذیه متقابل

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

بین گونه‌های ساکن و ترکیبات غذایی میزبان، جهت تغذیه بیوفیلم استفاده می شود. معمولاً نتیجه پوسیدگی مینا، تهاجم به عاج زیرین دندان و در نهایت عفونت پالپ دندان با خطر تشکیل آبسه دندان است. چنین تهاجم بافتی، مجموعه محیط‌های جدیدی را برای استقرار، بقا و تکثیر باکتری‌ها فراهم می‌کند (۱۲).

۶-۱- پوسیدگی: دخالت میکروبی و اتیولوژی

پوسیدگی دندان به عنوان شایع‌ترین بیماری دندانی به دلیل تولید اسیدهای حاصل از تخمیر کربوهیدرات خالص، در رژیم غذایی میزبان ایجاد شده و با دمینرالیزاسیون ساختار دندان مشخص می‌شود. مطالعات متعدد با استفاده از روش اندازه‌گیری pH در بدن نشان دادند که قند موجود در مواد غذایی در مدت ۳ دقیقه منجر به کاهش pH بیوفیلم از ۷ به ۴ می‌شود. اگرچه در مطالعات مختلف مجموعه متنوعی از باکتری‌ها به شروع و پیشرفت پوسیدگی دندانی کمک می‌کنند، اما هنوز هم *S. mutans* یکی از عوامل اصلی پوسیدگی محسوب می‌شود که قادر به تخمیر سریع قندهای غذایی است و باعث کاهش زیاد pH بیوفیلم‌های دهانی می‌شود که به شروع و پیشرفت پوسیدگی دندانی کمک می‌کنند (۱۳،۱۴). با کاهش pH، دو گونه *S. mutans* و *Lactobacillus rhamnosus* در محیط کشت غالب می‌شوند. این گونه‌ها اسیدوژن هستند اما با کمک تکنیک‌های کشت مناسب‌تر، مشخص شد که مخمرها، سایر استرپتوکوک‌های اسیدوژنیک، گونه‌های *Actinimyces*، *Propionibacterium* و *Bifidobacterium* در پوسیدگی دخیل هستند و معمولاً از تعداد جهش‌های *S. mutans* بیشتر هستند. با این حال، در مقایسه با Bifidobacteria، *S. mutans* قادر به تولید pH بسیار پایین‌تر و سریعتری نسبت به گلوکز می‌باشد. انتقال قند توسط باکتری‌های دهانی با وجود سه سیستم انتقال صورت می‌گیرد: سیستم فسفوانول پیروات فسفو ترانسفراز (PEP – PTS)، سیستم متابولیسم قند چندگانه (msm) و گلوکز پرمئاز (۱۵،۱۶).

سیستم فسفوانول پیروات فسفو ترانسفراز (PEP – PTS)، به عنوان سیستم اولیه شامل فسفریلاسیون آنزیم سیتوپلاسمی I است که به نوبه خود پروتئین هیستیدین (HPr) را فسفریله می‌کند و سپس گروه فسفریل را به یک کمپلکس آنزیمی محدود به غشای قند خاص تبدیل می‌کند. قند به محض ورود به سلول با استفاده از فسفوانول پیروات به عنوان دهنده فسفر فسفریله می‌شود و وارد مسیر گلیکولیتیک می‌شود (۱۷). تجزیه و تحلیل توالی ژنوم *S. mutans* نشان می‌دهد که این باکتری توانایی انتقال و متابولیزه کردن طیف گسترده‌ای از قندها را دارد. بر خلاف شرایط pH پایین و غلظت‌های بالای شکر، که در طول چالش پوسیدگی‌زایی برای دندان شایع هستند، یک گلوکز پرمئاز وابسته به ATP وجود دارد که گلوکز را حمل می‌کند و متابولیسم را ادامه می‌دهد. انتقال‌دهنده سوخت و ساز متعدد قند یکی از اعضای ابر خانواده (ABC) است که شامل هشت ژن پیوسته است و با انتقال رافینوز، ملابیوز، استاکستوز، ایزومالتوز و ایزومالتوتریز به درون سلول درگیر هستند. ژن‌ها به صورت یک اپرون منفرد رونویسی شده و توسط ژن تنظیمی مثبت سیستم متابولیسم چندگانه قندی (msmR) کنترل می‌شوند. ژن‌های ساختاری شامل آلفا گالاکتوزیداز (αga)، پروتئین متصل به قند (msmE)، دو پروتئین غشایی (msmG, msmF)، ساکارز فسفریلاز (gtfA)، یک پروتئین متصل به ATP (msmK) و دکستران گلوکوزیداز (dexB) هستند. سیستم‌های مشابه در گونه‌های دیگر، مانند پروتئین اتصال دهنده رافینوز RafE در *S.pneumoniae* یافت شده‌اند که ۷۶٪ شباهت به MsmE از *S. mutans* را نشان می‌دهد. جزء ATPase از Msm با یک حمل کننده ABC دیگر، MalXFGK، که مالتوتریوز و مالتودکسترین را به خود اختصاص می‌دهد، مشترک است و این نشان می‌دهد که انتقال طیف وسیعی از قندها در این گونه‌ها از اهمیت اساسی برخوردار هستند (۲۰-۱۸). با این حال، سرطان زایی به تنهایی برای انتخاب تغییر در جمعیت بیوفیلم کافی نیست، زیرا بدون توانایی گونه‌های اسیدزا برای ادامه متابولیسم در pH پایین (تحمل اسیدی)، اثرات تولید اسید گذرا خواهد بود. *S. mutans* حفظ شیب pH را از طریق غشا با نزدیک نگه داشتن سیتوپلاسم در محدوده خنثی و کاهش pH محیط خارج سلولی را با افزایش انرژی از طریق افزایش فعالیت پروتون انتقال دهنده F1F0-ATPase به منظور انتقال H^+ از سلول انجام می‌دهد.

با این حال F1F0-ATPase در *S. mutans* نسبت به بسیاری از گونه‌ها، دارای pH بهینه کمتری است، در نتیجه تحمل pHهای کمتری را دارد و می‌تواند به عنوان سنتزکننده ATP در pH پایین و تحت شرایط مغذی پایین نیز عمل کند. بنابراین هم قادر به تحمل شرایط اسیدی است و هم ATP را برای رشد، تولید می‌کند. تحمل اسیدی سایر گونه‌های مرتبط با پوسیدگی (مثل Bifidobacteria) مشابه دو زیر واحد درون سلولی است، از F1F0-ATPase در شرایط اسیدی بیش از حد

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

تولید می‌شود و این احتمالا دلیل وجود Bifidobacteria همراه با *S. mutans* در ضایعات پوسیدگی است (۲۳-۲۱).

در حالی که F1F0-ATPase مزیت اکولوژیکی برای *S. mutans* و بیوفیلم‌هاست، سازگاری‌های ناشی از استرس اسیدی نظیر تغییر در بیان پروتئین‌ها در pH خنثی و pH، ۵ یا ۵/۵ نشان‌دهندهٔ تحمل اسید توسط این باکتری بود (۲۴). ژن‌های جهش‌یافته ilvE، که در تنش اسیدی تحریک شده بود و در تولید اسیدهای آمینه شاخه دار نقش دارند، مقاومت به اسید کمتری را نشان داده و در واکنش به pH پایین تنظیم می‌شوند. جهش در تعدادی از پروتئین‌های مقاومت در برابر استرس مانند clpP نشان داد که افزایش زمان منجر به کاهش pH ۵/۵ را در مقایسه با سویه وحشی می‌شود، در حالی که برخی دیگر نشان داده‌اند clpP مسئول تنظیم سطوح طیف وسیعی از ژن‌های مقاوم به استرس در *S. mutans* است. همچنین نقش اصلی ژن dgk که که آنزیم دی آسیل گلیسرول کیناز را رمز گذاری و در گردش چربی‌ها درگیر است در ایجاد مقاومت در برابر استرس اسیدی در *Escherichia coli* می‌باشد (۲۵،۲۶). نکته قابل توجه این است که هر دو جهش clpP و dgk از *S. mutans* شکل‌گیری بیوفیلم را در شرایط آزمایشگاهی کاهش می‌دهد. این مشاهدات نشان می‌دهد که توانایی تشکیل بیوفیلم نه تنها یک گام ضروری در شروع کلونیزه شدن دهان در نظر گرفته می‌شود، بلکه در پیشرفت پوسیدگی نیز مهم است. همچنین باید توجه داشت که مهار کننده‌های Dgk ممکن است به عنوان عوامل ضد فشار خون درنظر گرفته شوند (۲۹-۲۱،۲۷).

تشکیل بیوفیلم *S. mutans* ارتباط تنگاتنگی با بیان و پاسخ به تشخیص حد نصاب توسط محصولات ژن‌های comC، D و E یعنی (CSP — kompetent Stimulating Peptide) که برای تولید وابسته به تراکم سلول، از صلاحیت، کنترل ژنتیکی و کنترل چندین عامل ویرولانس دیگر از جمله تولید باکتریوسین مورد نیاز هستند، مرتبط است (۲۱). در نتیجه، این حقیقت وجود دارد که تداخل با سطح CSP توسط پروتئازهای تولید شده به وسیله استرپتوکوک‌ها، به ویژه *S. gordonii*، تحت شرایط نرمال مانع تشکیل بیوفیلم توسط *S. mutans* می‌شود، در نتیجه pH بیوفیلم به تدریج افزایش می‌یابد و تا زمانی که کربوهیدرات اضافی بیشتری تامین نشود، تقریباً به حالت خنثی باز می‌گردد. این فرآیند ناشی از ترکیبی از نفوذ اسید به دور از بیوفیلم، نفوذ در نمک‌های بافر بزاق و خنثی‌سازی اسید از طریق تولید قلیا در بیوفیلم است. تعدادی از استرپتوکوک‌ها دارای ژن‌های اوره آز و آرژینین دی امیناز هستند که آمونیاک، CO2 و آمین‌ها را تولید می‌کنند و تصور می‌شود که فعالیت آن‌ها در افزایش pH در بیوفیلم پلاک نقش دارد. *S. mutans* این ژن‌ها را ندارد ولی قادر به تولید قلیا از طریق یک سیستم آگماتین‌دی‌ایمیناز است که در صورتی می‌تواند عمل کند که pH داخل سلولی به طور قابل توجهی بالاتر از محیط خارجی حفظ شود (۳۲-۳۰).

کلونیزه شدن سطح دندان شامل فعل و انفعال بین طیفی از پروتئین‌های آدوزینس مثلا پروتئین‌های آنتی‌ژن (I/II) در حال تعامل با پروتئین‌های بزاقی جذب شده به سطح مینای دندان است (جدول ۱). با این حال، *S. mutans* توانایی سنتز طیف وسیعی از پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی از سوکروز توسط عمل تعدادی از گلیکوزیل ترانسفراز (Gtfs) را دارد که به بیوفیلم کمک می‌کند (۳۳،۳۴). *S. mutans* سه ژن Gtf را بیان می‌کند که نقش‌های متفاوتی دارند. GtfB یک گلوکان را سنتز می‌کند که بسیار منشعب و غیرقابل‌حل در آب است و اغلب موتانت نامیده می‌شود. GtfC مخلوطی از گلوکان‌های محلول و نامحلول سنتز می‌کند و GtfD گلوکان‌های محلول در آب را سنتز می‌کند. GtfC می‌تواند در داخل غشای بزاق جذب مینا شود، در حالی که GtfB به سطوح باکتریایی متصل می‌شود که چسبندگی بین باکتری‌ها را با محصولات GtfD که منبع گلوکز برای متابولیسم است گسترش می‌دهد و به‌عنوان یک پرایمر برای محصول GtfB عمل می‌کند. گلوکان‌ها توسط GtfC بر روی سطح دندان سنتز شدند و مکان‌هایی را برای کلونیزه کردن توسط میکروارگانیسم‌های دیگر فراهم کردند (۳۵،۳۶).

۷-۱- عفونت لثه و پری‌آپیکال

عفونت باکتریایی پالپ (که اغلب به‌عنوان عفونت کانال ریشه و یا ریشه شناخته می‌شود) می‌تواند منجر به درد دندان شود که با توجه به اندازه کوچک بافت درگیر که میانگین حجم آن ۲۰ میکرولیتر است، دردناک می‌باشد. سپس عفونت می‌تواند از پالپ به سمت بالای ریشه دندان پیش برود تا آبسه ایجاد شود و در بعضی موارد، عوارض سیستمیک ناشی از این موارد منجر به مرگ می‌شود. این عفونت‌ها اغلب با پوسیدگی دندانی همراه هستند. عفونت پالپ معمولاً از طریق توبول‌های عاجی که کانال‌های میکروسکوپی بوده و در طول پوسیدگی و یا ضربه، در معرض

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

جدول ۱- باکتری‌های دهانی، عوامل اتصال، مکانیسم اتصال و محل اتصال

ارگانیسم	عامل چسبنده	سازوکار	اهداف
Actinomyces oris	FimP, FimQ	فیمبریه نوع ۱، FimP-shaft, FimQ tip	پروتئین‌های پوستی غنی از پرولین
	FimA, FimB	فیمبریه نوع ۲، FimA-shaft, FimB- tip	آسیالوفوتوئین، استرپتوکوکسی، سلول‌های اپی‌تلیال از طریق Galβ1-3NAc یا GalNAcβ1-3Gal
	CafA	فیمبریه نوع ۲ پروتئین tip	استرپتوکوکسی
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	EmaA	انتقال‌دهندهٔ سه تایی (T5Css)، Oca	نوع ۱،۲،۳ و ۴ کلاژن
	Aae	انتقال‌دهندهٔ کلاسیک (T5aSS)	سلول‌های اپی‌تلیال
	Tad, Flp-1, Flp-2	پیلی نوع ۴، T5aSSیاT5aSS پیشنهاد می‌شود.	اتصال‌دهنده غیراختصاصی
	ApiA	انتقال‌دهندهٔ سه تایی T5cSS	سلول‌های اپی‌تلیال بوکال
Fusobacterium nucleatum	FomA	پورین، oMP	پپتید مشتق شده از استاترین
	FadA	پیلی	سلول‌های میزبانی، اندوتلیال کالدرین
	RadD	oMP؛ آرژنین وابسته	استرپتوکوکی
Porphyromonas gingivalis	Major fimbriae-FimA	پیلی طبقه‌بندی نشده	سلول‌های اپی‌تلیال،پروتئین‌های بزاقی، استرپتوکوکی
	Minor Fimbriae-MfaI	پیلی طبقه‌بندی نشده	سلول‌های اپی‌تلیال
Strptococcus gordonii	Hsa	توالی غنی از سرین	پلاکت‌ها از طریق گانگلیوزیدهای حاوی2-3 α یا 2-5 α متصل می‌شوند، فیبرونکتین‌ها
	CshA, CshB	فیبرهای تشکیل‌دهندهٔ خانواده Csh	فیبرونکتین، باکتری‌های دهانی، Candida
	SspA	AgI/II	gp340، پلاکت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال از طریق β-1 اینتگرین، Candida، Actinomyces، *P. gingivalis*
	SspB	AgI/II	gp340، پلاکت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال از طریق β-1 اینتگرین، Candida، Actinomyces، *P. gingivalis*
	CbdA	چسبنده‌های اتصالی کلاژن	کلاژن نوع یک
Streptococcus mitis	PblA, PblB	کدکنندهٔ فاژ: همولوگ پروتئین دمی فاژ	پلاکت‌ها از طریق 8-2 α
Streptococcus mutans	Cbm	MSCRAMM	کلاژن نوع یک
	Cnm	MSCRAMM	کلاژن نوع یک
	SpaP	AgI/II	gp340 و گلیکوپروتئین‌های بزاقی دیگر، PDLs از طریق اینتگرین‌های α5β1، نوع یک کلاژن، لامینین
	WapA	وابسته سوکروز	نوع یک کلاژن، فیبرونکتین
Streptococcus sanguinis	PilA, PilB, PilC	پیلی: عامل چسبنده -PilA PilB-اصلی اجزای PilCanchor	فیبرونکتین، سلول‌های انسانی، آمیلازهای بزاقی
Tannerella forsythia	S-layer: TfsA TfsB	سطح گلیکوزیله شده شبکه کریستالی دو پروتئین	استرپتوکوکسی، *P. gingivalis*، سلول‌های اپی‌تلیالی
	BspA	توالی غنی از سرین، OMP	سلول‌های اپی‌تلیالی، Fusobacteria
Tannerella denticola	Dentilisin	پروتئاز کیموتریپسین مانند	فیبرینوژن، *P. gingivalis* ، پیلی
	Msp	پروتئین غلاف خارجی، پورین	لامینین، فیبرونکتین، کراتین، کلاژن نوع یک، فیبرینوژن
	لیپوالیگوساکارید	آنالوگ لیپوپلی‌ساکارید	لامینین، فیبرونکتین، کلاژن نوع یک، *P. micros*, *S. salivarius*, S. *mutans*, S. *mitis*, *A. viscosus*
	FhbB	پروتئین اتصالی فاکتور H	فاکتور H و FHL-1
	LrrA	توالی غنی از لوسین، OMP	سلول‌های اپی‌تلیالی، *T. forsythia*

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

قرار می‌گیرند، اتفاق می‌افتد. تعداد لوله‌های عاجی در هر میلی‌متر مربع از ۱۵۰۰۰ عدد متفاوت است که در آن عاج تا ۴۵۰۰۰ در پالپ به مینا می‌پیوندد (۳۷).

۸-۱- عوامل میکروبی عفونت‌های پالپ دندان

پژوهش‌های انجام شده توسط مونسن، بانرجی، واتسون و واد نشان داد که پوسیدگی تحت عملکرد گونه غالب *Lactobacillus* از جمله *S. mutans*، *Rothia dentocariosa*، *Propionibacterium* spp.، رخ می‌دهد (۳۸). پژوهش میکروبی نشان دادند که پالپ آلوده حاوی ۱۸۰ جنس است که غالب‌ترین آن‌ها شاخه Bacteroidetes می‌باشند، در حالی که پژوهش‌های دیگر نشان داد که فیرمیکوت‌ها غالب هستند. در واقع، *P. gingivalis* که به شدت در تخریب پریودنتیت نقش دارد، در تعداد کمی از عفونت‌های کانال ریشه که به صورت مزمن یا بدون علائم است، و در صورت وجود علائم و علائم حاد عفونت پری آپیکال، تعداد گونه‌های *Porphyromonas* و *Prevotella* به طور چشمگیری افزایش می‌یابند (۳۹،۴۰). استرپتوکوک‌های دهان از طریق یک خانواده بزرگ از مولکول‌های چسبنده به نام خانواده آنتی‌ژن I/II به دیواره توبول‌های دندان می‌چسبند. توبول‌ها، واسطه اتصال به کلاژن نوع I هستند. با این حال، این اتصالات واسطه تجمع با ارگانیسم‌های دیگر، مانند گونه‌های *Porphyromonas* را فراهم می‌کنند (۳۸،۴۱).

به طور مشابه، نتایج پژوهش ناگاکا و کاواجا نشان داد که تهاجم به توبول‌های دندان توسط *L. casei* در زمانی که با *S. sobrinus* یا *A. naeslundii* کشت داده شود، به طور مشابهی با افزایش تدریجی، جمعیت پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند و یک مانع اولیه را در برابر پوسیدگی یا التهاب ایجاد می‌کنند. توبول‌های دندان با ترکیبی از ادنتوبلاست‌ها (یکی از سلول‌های بافت همبند که پوشش خارجی پولپ دندان را تشکیل می‌دهد) و مایعی به نام مایع دندانی، که ترکیب آن کاملا مشخص نبوده اما تا حدودی شبیه سرم است، پر شده‌اند. در قسمت‌های فوقانی عاج، در بعضی موارد ممکن است ترکیبات موجود در بزاق وجود داشته باشد. جریان مایعات درون توبول‌ها بر مهاجرت باکتری‌ها تأثیر می‌گذارد و مخلوط پروتئینی باعث رشد گونه‌های پروتئولیتیک، به ویژه در مناطق عاج می‌شود، در حالی که از نظر سطحی، گونه‌هایی که دارای خاصیت اسیدوژنی و نسبت به اسید مقاوم هستند، مانند *S. mutans* غالب می‌باشند (۴۲،۴۳). در واقع، این درجه بندی محیط در امتداد توبول‌ها، احتمالاً گونه‌هایی را نشان می‌دهد که در مکان‌های مختلف در عاج رشد می‌کنند. باکتروئیدهایی که تمایل به غالب بودن بر روی پالپ و عفونت‌های پری‌آپیکال دارند، متعلق به جنس *Prevotella* و *Porphyromonas* بوده و این موارد همراه با *Fusobacterium* و *Streptococcus* به عنوان پاتوژن‌های اصلی در این عفونت‌ها تصور می‌شوند. همچنین این باکتری‌ها در پریودنتیت (بیماری لثه) و ایمپلنت شایع هستند که باعث عدم موفقیت کاشت با استخوان می‌شوند (۴۴،۴۵).

۹-۱- بیماری لثه: التهاب لثه و پریودنتیت

بیماری لثه که شامل عفونت و التهاب‌های دهان در انسان است تا ۹۰٪ از جمعیت جهانی را تحت تأثیر قرار داده‌اند، در حالی که پریودنتیت، ۲۰٪ از افراد ۳۵ تا ۴۴ ساله سراسر جهان را تحت تأثیر و همچنین، ۴۷٪ از جمعیت ایالت متحده از یک نوع بیماری پریودنتال رنج می‌برند، این نشان می‌دهد که بیماری‌های لثه و پریودنتال یک مسئله مهم بهداشتی می‌باشد.

هر دو بخش لثه و پریودنتال از نظر میکروبیولوژیکی به عنوان عفونت‌های پلی میکروبی ناشی از عدم هم‌زیستی جمعیت‌ها تشخیص داده می‌شوند که با انتقال از فلورهای کاملاً سالم گرم مثبت به جمعیت غیر همزیست گرم منفی، افزایش می‌یابند (۴۶،۴۷). پریودنتیت یک بیماری پلی‌میکروبی چند عاملی و پیچیده است که در نهایت توسط باکتری‌های دهانی به عنوان بخشی از بیوفیلم پلاک بر روی ریشه دندان متراکم می‌شود. این بیوفیلم‌ها از باکتری‌ها در ترکیب با اجزای سازنده ماتریس بیوفیلمی مشتق شده از میزبان و باکتری‌ها (اگزوپلی ساکاریدها، پروتئین‌ها، غشای خارجی و DNA) تشکیل شده‌اند. پریودنتیت در ابتدایی ترین سطح، التهاب پریودنتیت یا بافت‌های حمایت کننده دندان را توصیف می‌کند که باعث از بین رفتن کلاژن، آسیب سلولی، از بین رفتن استخوان آلوئول می‌شود و می‌تواند منجر به ریزش دندان شود (۴۸،۴۹).

پریودنتیت در لثه‌ها گسترش پیدا کرده و یک بیماری خفیف با التهاب لثه که اغلب با خونریزی گذرا همراه است را به وجود می‌آورد. همچنین شکاف لثه منجر به گسترگی پریودنتال غیر قابل برگشت می‌شود و یک رشد محافظت شده را برای افزایش بیشتر پلاک در لثه فراهم می‌کند. در حالی که التهاب لثه با تهاجم نوتروفیل‌ها تشخیص داده می‌شود،

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

بیماری پریودنتال با پاسخ پلاسموسیت‌ها، تغییر در پاسخ سلول T و تولید سیتوکین‌ها مشخص می‌گردد. همه این‌ها نه تنها بر روی برهمکنش‌های بیماری زای روی سلول‌های اپی‌تلیال، بلکه بر روی انواع دیگری از سلول‌ها مانند استئوبلاست‌ها تأثیر می‌گذارند. این عامل منجر به درگیر شدن میکروب‌ها در جریانات درون استخوانی و در نهایت جذب خالص میکروب‌ها در استخوآن‌ها می‌شود که از نظر رادیولوژی به عنوان تخریب دندآن‌ها بیان می‌شود (۵۰).

۱۰-۱- عوامل میکروبی بیماری‌های لثه‌ای و پریودنتیت

اولین مشاهدات ما در خصوص عامل میکروبی عفونت‌های پریودنتال از مطالعات بنیانگذار معروف، آنتونی‌لیووان است که نشان می‌دهد ارگانیسم‌هایی میله‌ای شکل *Campylobacter* دهانی (میله‌های بلند شبه‌سوزنی *Fusobacteria* و *Leptospira*) و کوکسی‌ها در پلاک دندان بیماران لثه‌ای وجود دارند. با این حال، آزمایشات کلاسیک توسط Löe و همکاران (۵۱) نشان داد که تغییرات میکروبیولوژیکی که در شروع التهاب لثه رخ می‌دهد، حاصل انتقال از باکتری‌های گرم مثبت و غیر متحرک به یک جمعیت متنوع‌تر گرم منفی بی‌هوازی و متحرک است. بسیاری از گونه‌های مشاهده شده به طور قابل توجهی در بیوفیلم پلاک بیماران مبتلا به التهاب لثه بودند. پژوهشات کلاسیک Socransky و همکاران (۵۲) براساس هیبریداسیون DNA-DNA شواهد زیادی در مورد التهابات لثه‌ای گزارش دادند، این پژوهش‌ها مجموعه‌های رنگی را گزارش دادند که مورد پذیرش گسترده پاتوژن‌های پریودنتال قرار گرفت، این مجموعه شامل مجموعه قرمز، *P. gingivalis*، *T. denticola* و T. forsythia؛ تمام بی‌هوازی‌های گرم مثبت که دارای طیف وسیعی از شدت بیماری زایی هستند. برخی شواهد حاکی از این است که *T. forsythia* مانند *P. gingivalis* پاسخ ایمنی را از طریق سلول‌های T القا می‌کند و کل جمعیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شواهد در حال گسترش مبنی بر وجود جمعیت‌های پلی‌میکروبی می‌تواند بر عملکرد و توسعه آن‌ها در روده تأثیر بگذارد و کنترل و تنظیم میکروفلورهای ساکن یا هدف قرار دادن پاتوژن‌های اصلی در بیماری ممکن است به کاهش بیماری کمک کند (۵۳،۵۴).

۱۱-۱- سازگاری‌های تغذیه‌ای برای زندگی در روابط پاتوژن- میزبان در حفره دهان

۱-۱۱-۱- سازگاری با شرایط زندگی پروتئولیتیک

در محیط لثه و پالپ دندان، باکتری‌هایی ساکن می‌باشند که توانایی تجزیه و استفاده از منابع غنی از پروتئین را دارند. از این رو، این توانایی برای شرایط زندگی پروتئولیتیک به عنوان یک کلید برای تعدادی از باکتری‌ها در این محیط در نظر گرفته می‌شود. در بسیاری از موارد توانایی برداشت پروتئین از سلول‌های انسانی، مانند گلبول قرمز، ارتباط نزدیکی با جذب هم/آهن دارد، در واقع، این یکی از ویژگی‌های اصلی خانواده‌های بی‌هوازی (*Porphyromonads*, *Prevotellae*) است (۵۵). این ترکیبات حاوی آهن در نهایت از هموگلوبین آزاد شده از گلبول‌های قرمز توسط گونه‌های *Porphyromonas* و *Prevotella* تحت عمل پروتئینازها، تولید می‌شوند و به طور خاص لیزین توسط *Porphyromonas* و PA توسط *Prevotella intermedia* در لثه ایجاد می‌شوند. در حالی که توجه زیادی به لثه‌ها به عنوان عوامل بیماری‌زایی با نقش در تخریب مکمل‌ها، سیتوکین‌ها، گیرنده‌های سلولی و پروتئین‌های ماتریکس در کنار تخریب سیگنال‌های بین‌سلولی و پروتئین‌های اسکلت سلولی متمرکز شده است، آن‌ها نیز عاملی برای کسب مواد مغذی از پاتوژن‌های پریودنتال به ویژه بی‌هوازی‌های *P. gingivalis* هستند که به نظر می‌رسد تغذیه‌شان از طریق تخریب پروتئین‌ها به الیگوپپتید و بیشتر به دی‌پپتید، گلوتامات، آسپارتات است (۵۶). تخریب اولیه پروتئین‌ها توسط *P. gingivalis* انجام می‌شود که این پروتئین‌ها را به عنوان گیرنده‌های تشخیصی مورد هدف قرار می‌دهند. سپس، الیگوپپتیدهای آزاد شده با عملکرد مجموعه‌ای از پپتیدازهای دی‌پپتید سطح سلولی (DPPIV, DPP, DPP11, DPP5) و پپتیداز پرولیل (PTP-A) به تری پپتید و دی پپتید تجزیه می‌شوند. نقش پروتئازهای دی پپتیدیل و لثه در تغذیه با جهش در این ژن‌ها نشان داده که در این صورت رشد کاهش می‌یابد و پپتیدهای باقی مانده برای درمان مورد هدف قرار می‌گیرند. تداخل آنزیم‌های DPP در رشد پروتئولیتیک منحصر به *Porphyromonas* نیست، با این حال، از آنجا که سویه‌های *P. endodontalis*، *P. intermedia* و *P. nigrescens* حاوی DPP آزها هستند، به نظر می‌رسد که در لثه وجود ندارند. یک نمونه بارز متاپروتئیناز لیزین است که توسط *T. forsythia* تولید می‌شود، از آنجا که مقاومت به مکمل‌ها را نشان می‌دهد و پپتیدهای ضد میکروبی انسان مانند LL37 و پروتئین‌های ماتریس مانند فیبرونکتین را مورد هدف قرار می‌دهد، نقش مهمی در بقا در حفره دهان دارد (۵۷). در حقیقت، *T. forsythia* مدت‌هاست با فعالیت شبه تریپسین

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

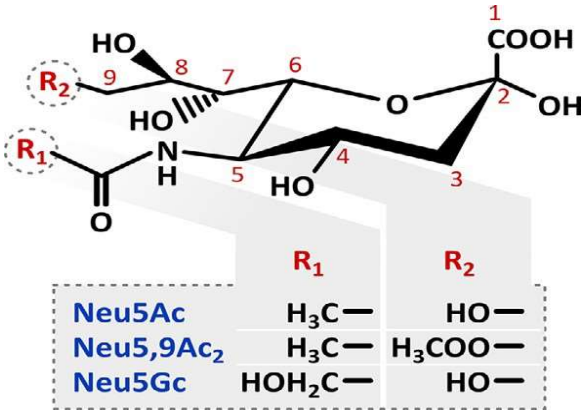
در ارتباط است، همچنین، با تولید یک پروتئاز، prtH، که به نظر می‌رسد نقش مهمی در بیماری‌زایی درون بدن دارد، هیچ مدرکی مبنی بر نقش تغذیه‌ای آن وجود ندارد. به نظر می‌رسد، موارد مشابهی در رابطه با پاتوژن‌های مجموعه قرمز، اسپروکت‌ها و *T. denticola* اعمال می‌شود. این ارگانیسم‌ها یک پروتئاز شبه کموتریپسین (CLTP) تولید می‌کنند که به تخریب پروتئین‌ها در سرم و ماتریس خارج سلولی کمک می‌کند، هم چنین به علائم بیماری پریودنتال کمک می‌کند و منجر به افزایش کلنی و مقاومت بدن می‌شود. در میان استرپتوکوک‌های هم زیست دهان، وجود پروتئین‌های تخریب کننده هموگلوبین اثبات شده است که ممکن است نقش مهمی در رقابت بین گونه‌ها نشان دهند در حالیکه پروتئازهای دیگری مانند کالیسین، در *S. gordonii* نقش مهمی در تشکیل بیوفیلم دارند. به طور کلی، تشخیص داده شده که پروتئازهای حفره دهان، نقش اساسی در فرآیندهای متعدد دارند و نه تنها به عنوان وسیله‌ای برای دستیابی به مواد مغذی میزبان بلکه به عنوان عامل کلنی‌سازی و تعیین‌کننده بیماری زا هستند (۵۸،۵۹).

۲-۱۱-۱- استفاده از گلیکوم میزبان به عنوان یک رابط تغذیه‌ای

زمانی که ویژگی‌های محیطی باکتری‌های دهانی در زمینه تغذیه در نظر گرفته می‌شوند، به راحتی می‌توان تصور کرد که قندهای رژیمی که آزادانه در دسترس قرار دارند، ممکن است مهم‌ترین منبع تغذیه‌ای مرتبط با باکتری‌های دهان باشند. با این وجود، قرار گرفتن در معرض قندهای رژیمی مانند گلوکز، ساکارز یا حتی لاکتوز اغلب ناپایدار بوده و منجر به رقابت باکتری‌های همزیست می‌شوند. یکی از منابع کربنی مشتق از قند برای اهداف تغذیه‌ای باکتری‌های دهانی، قندهای حاوی گلیکان است که بخش‌های گلیکان را در گلیکوپروتئین‌های انسان تشکیل می‌دهد و گاهی اوقات گلیکوکالیس یا گلیکوم میزبان نامیده می‌شود. پروتئین‌های غشای انسانی اغلب گلیکوزیله هستند، در حالی که ترشحات مخاطی مانند مخاط‌ها حاوی طیف وسیعی از پروتئین‌های محتوی گلیکان هستند که بزاق و سرم از این قاعده مستثنی نیستند (۶۰). به‌عنوان مثال، برخی از موسین‌های بزاقی با حجم ۸۵٪ گلیکان بسیار غلیظ هستند. این گلیکان‌ها به ترتیب به عنوان N یا O – گلیکوزید متصل به گروه‌های آسپاراژین یا سرین/ترئونین وجود دارند. گلیکان‌های متصل به O در گلیکوپروتئین‌ها و مخاط وجود دارند و توسط طیف وسیعی از گلیکان‌های اصلی که اغلب حاوی N – استیل گالاکتوزآمین هستند، به عنوان قند سرین/ترئونین وجود دارند و سپس به GalNAC، گالاکتوز یا GlcNAc متصل می‌شوند. انواع مختلفی از موسین‌ها به شکل ژل (MUC5B, MG1)، و موسین‌های کوچک (MUC7, MG2) در ترشحات مخاطی مانند بزاق وجود دارند. با این وجود، بسیاری از آن‌ها در غشای سلولی، انواعی از سلول‌های اپی‌تلیال و سایر سلول‌ها (از جمله نوتروفیل‌ها) نقش مهمی در چسبندگی سلول- سلول و پوشش بافتی دارند. این گلیکان‌ها با گلیکان‌های دیگر که حاوی اسید سیالیک و در بسیاری از موارد حاوی فروکتوز هستند، ترکیب می‌شوند و ساختارهای منشعبی را ایجاد می‌کنند. در مورد N – گلیکان‌ها، اولین قند نزدیک به آسپاراژین GlcNAc که قبل از منشعب شدن، به تعداد زیادی قند متصل می‌شود و نیز آنتی ژن‌های اختصاصی پروتئین و نوع سلولی، اضافه می‌شوند (۶۱).

۳-۱۱-۱- استفاده از اسید سیالیک مشتق از میزبان

در حفره دهان، گونه‌های متعددی از باکتری‌های بیماری‌زا توانایی برداشت این منبع غنی از کربن موجود در محیط انسان را دارند. رایج‌ترین شکل این قند ۹ کربنی که بخشی از خانواده گسترده اسید سیالیک است، Neu5AC می‌باشد، که یک گروه استیل در موقعیت کربن ۵ قرار دارد (شکل ۳).



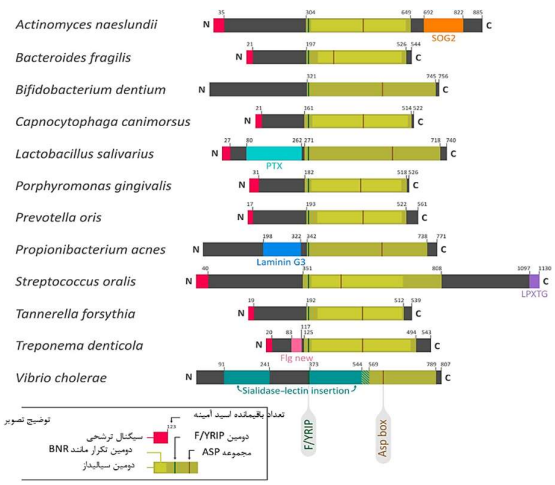
شکل ۳- تصویر شماتیکی نشان‌دهندهٔ اشکال اصلی اسید سیالیک موجود در حفره دهان. Neu5Ac حاوی یک گروه استیل در موقعیت کربن-۵ است، در حالی که Neu5, 9Ac دی استیله حاوی یک گروه استیل اضافی در کربن ۹ است. شکل غیر انسانی Neu5Gc، حاوی یک اتم O اضافی در گروه R1 است. آن‌ها با وجود تعدادی از موتیف‌های توالی اولیه محافظت شده مانند زنجیره آسپارتات (سرین/ترئونین-X-آسپارتات-X-گلایسین-X-ترئونین-تریپتوفان/فنول؛ X در آمینواسیدها وجود ندارد)، موتیف RIP و آرژنین محافظت شده، تکامل می‌یابند.

باکتری‌های دهان وسیله دستیابی به این قند را از طریق فعال سازی سیالیدازهای باکتریایی، گروهی از آنزیم‌هایی که از نظر تکاملی با

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

سیالیدازهای ویروسی و انسانی مرتبط هستند، به دست می‌آورند. به طور کلی، آنزیم‌های باکتریایی به عنوان خانواده GH33 هیدرولازهای گلیکوزیل طبقه‌بندی می‌شوند. در باکتری‌ها، دامنه‌های کاتالیزوری سیالیدازها از طریق استفاده از دامنه‌های شبه لکتین یا کربوهیدرات‌ها، به تغییرات ساختاری پروتئین‌ها کمک می‌کنند. یکی از نمونه‌های شایع این است که سیالیداز در ویبریو کلرا متشکل از دو دامنه شبه لکتین است که لیگاندهای سلولی را تعدیل می‌کند. داده‌های ساختاری سایر دامنه‌های شبه CBM40، خصوصا در سیالیدازهای کلستریدیال، NanJ را نشان داده‌اند. نقش سیالیدازها در زمینه اثرات متقابل انسان- باکتری به طور گسترده‌ای در پایانه‌های a-2,3 و a-2,6 گلیکوزیدیک بین سیالیک اسید و گالاکتوزهای موجود در گلوکوزامین نشان داده شده است (۶۲). از نظر حفره دهان، باکتری‌های ساکن در معرض مخاط‌های مشتق از بزاق مانند MG1 و MG2 قرار دارند و نشان داده شده که ترکیب غشای مخاط بزاق، مینای دندان را می‌پوشاند و منبع اصلی گلیکان در دهان، به صورت اسید سیالیک غنی است. آن دسته از باکتری‌هایی که با سطوح مخاطی در تماس هستند، نه تنها با مخاط بزاقی بلکه با پروتئین‌های غشایی اینتگرال بزاق از جمله اینتگرین، گیرنده‌های شبه Toll (TLR)، گیرنده‌های هورمونی (از جمله EGFR)، و گلیکواسفنگوزین‌های بزاقی مانند GM1 و GM3 که از طریق سرامیدها به لیپیدهای غشایی متصل هستند در تماس خواهند بود، به همین دلیل است که باکتری‌های ایجاد کننده کلنی در دهان دارای آنزیم‌های سیالورونیداز هستند (شکل ۴) (۶۳).

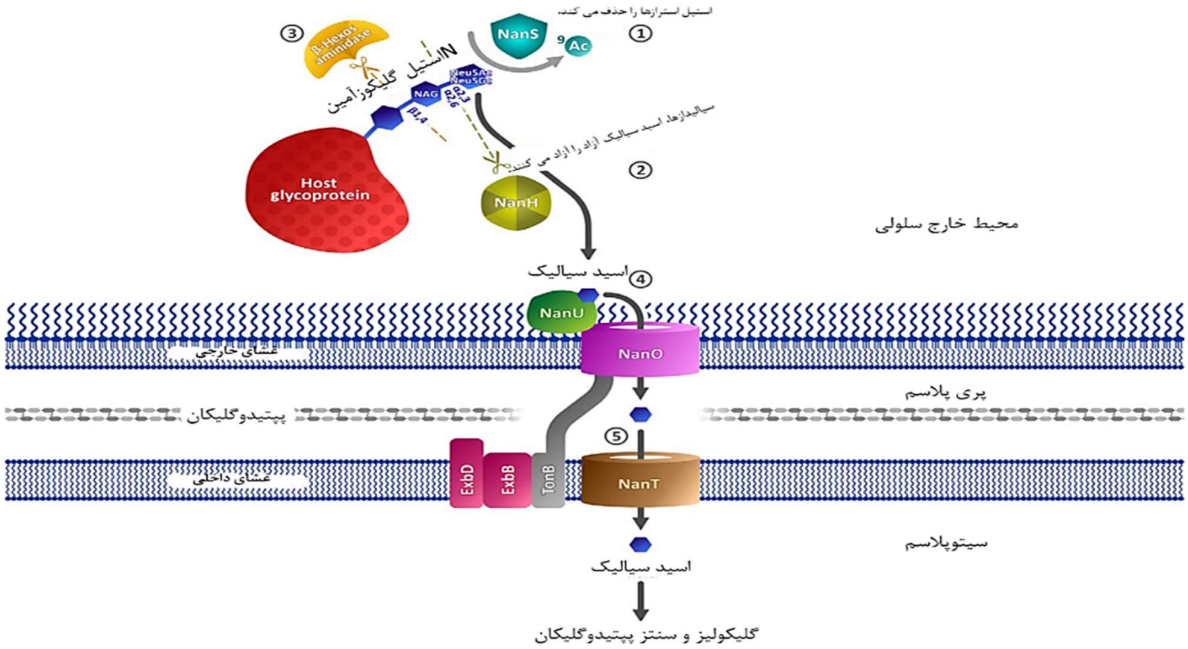
در سیستم جذب اسید سیالیک، *T. forsythia* دارای یک منبع انتقال، کاتابولیک و برداشت اسید سیالیک بزرگ در ژنوم خود است که نه تنها حاوی ژن سیالیداز nanH بلکه با یک β- هگزوزامینیداز همراه است که می‌تواند به خوبی قسمت‌های اصلی گلوکوزامین یا گالاکتوزامین را که در اثر عمل سیالیداز قرار دارند، شکاف دهد (همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است). *T. forsythia* شامل یک سیستم نقل و انتقال اسید سیالیک جدید است که با استفاده از مجموعه TonB-ExbB-ExbD منجر به انتقال اسید سیالیک از طریق غشای خارجی *T. forsythia* می‌شود. این امر با استفاده از جفت هومولوگ مربوط به سیستم نقل و انتقال خانواده SusCD به نام NanOU حاصل می‌شود، جایی که NanO یک مجموعه β از نوع غشایی است که در غشای خارجی قرار دارد و یک غشا Nan NanU با پروتئین اتصال اسید



شکل ۴- شکل شماتیک از دومین‌های مختلف و مناطق حفظ شده از نورآمینیدازهای باکتریایی به منظور ارزیابی و همتراز کردن به وسیله مناطق Y/FRIP آن‌ها. منابع سیالیدازها، همراه با شماره پیوست آن‌ها در داخل پرانتز به شرح زیر است: *Actinomyces* (NanH; *Bacteroides fragilis* NCTC 9343 ،(GenBank: EJN85732.1) *naeslundii* Howell 279 (GenBank: EFM 40399.1), *Bifidobacterium dentium* ATCC ،NCBI Ref: YP_211442.1) *Lactobacillus salivarius* ؛*Capnocytophaga canimorsus* Cc5 (GenBank: AEK22601.1) 27679 *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 (NCBI Ref: ،NIAS840 (GenBank: EGL97992.1) *Propionibacterium* ،*Prevotella oris* F0302 (GenBank: EFB32834.1) ،YP_001929724.1), *Streptococcus oralis* Uo5 (NanA; GenBank: ،*acnes* 266 (NanA; GenBank: AEE71914.1) *Treponema* ،*Tannerella forsythia* ATCC 43037 (GenBank: AEW22573.1) ،CBZ00210.1) *Vibrio cholerae* N16961 و *denticola* ATCC 35405 (TDE0471; NCBI Ref: NP_971085.1) (NanH; NCBI Ref: NP_231419.1). دومین‌های جانبی سیالیدازها که قبلا مشخص شده بود، در نمودار نشان داده شده است.

سیالیک با میل بالا است (شکل ۵) (۶۴). وجود یک ساختار تکراری تتراتیکوپپتید و همسانی آن با پروتئین‌های SusD، که اغلب بخشی از سیستم‌های بزرگ جمع آوری کربوهیدرات چند پروتئینی هستند، این فرضیه را ایجاد می‌کند که ممکن است یک کمپلکس پایدار یا گذرا با سیالیداز NanH و پتانسیل β- هگزوآمینیداز و سیالات-۹-O- استیل استراز مجاور آن تشکیل شود. نقش اسید سیالیک در *T. forsythia* کاملاً ثابت شده است، زیرا جهش‌ها در ژن سازنده بیوفیلم با بازده کمتری در سطوح گلیکوپروتئین هستند و در واقع قادر به رشد در لایه‌های رشد سیالیاته مانند موسین‌ها یا بزاق کل انسان نیستند، در حالی که چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد حتی بیوشیمی تیزیالیداز *T. forsythia* با محیط آن کاملاً سازگار است و شواهدی مبنی بر این که نه تنها سیالیداز نوترکیب بسیار پایدار و دارای یک pH بهینه است که خنثی‌تر از اکثر سیالیدازهای جدا شده تا به امروز با pH 7.5 است وجود دارد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد سیالیداز NanH در *T. forsythia* دارای یک دامنه N ترمینال گسترده

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]



شکل ۵- تصویر شماتیک نشان‌دهنده سیستم جذب و برداشت اسید سیالیک موجود در *Tannerella forsythia*. تصور بر آن است که یک سیالات-۹-O-استیل استراز فرضی (NanS)، گروه ۹-O-استیل را از سیالوگلیکوپروتئین‌های دی استیل شده حذف می‌کند (۱) ابتدا اسید سیالیک و بعد Neu5Ac (یا Gc) با عملکرد سیالیداز NanH آزاد می‌شود (۲). سپس، تعدادی از آنزیم‌های بتاهگزوآمینیداز ممکن است به قندهای زیرین حمله کنند (۳) ابتدا Neu5Ac با استفاده از NanU واقع شده در قسمت سطحی متصل می‌شود که Neu5Ac را از طریق ترانسپورتر وابسته به NanO TonB انتقال دهد (۴) تا بتواند از غشای خارجی قبل از پرمه آز NanT عبور کند (۵) در نهایت، Neu5Ac قبل از اینکه توسط مسیر کاتابولیک داخلی تحت تأثیر قرار بگیرد، از غشای داخلی عبور می‌کند.

است که ممکن است یک CBM جدید متصل به اسید سیالیک باشد (شکل ۴) (۶۳).

T. forsythia قادر است از اسید سیالیک برای رشد استفاده کند، اما تا سال ۲۰۱۰ ثابت شده بود که فقط می‌توان *T. forsythia* را در حضور مونومر N استیل دیواره سلول اسید مورامیک حفظ کرد. در شرایط invitro، اسید سیالیک به شکل مونومر آزاد یا به عنوان قند سیالوکونژوگه مانند سیالیلاکتوز یا به عنوان پیوند نهایی با گلیکوپروتئین‌ها می‌تواند به عنوان یک گزینه جایگزین مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، با توجه به اهمیت آشکار آن در مرحله چسبندگی تشکیل بیوفیلم، فعل و انفعالات سلولی، این احتمال وجود دارد که سیالیداز بتواند به تعدیل سیستم ایمنی کمک کند. درواقع رابطه *T. forsythia* با اسید سیالیک ممکن است نشان‌های از بیماری‌زایی باشد. توالی اخیر جداسازی شده غیرقابل کشت *Tannerella* BU063، که با بیماری لثه همراه است، فاقد جذب اسید سیالیک و اپرون سیالیداز است و همچنین ممکن است یک سیستم تولید NAM دست نخورده داشته باشد. این شواهد به ما ایده‌ای می‌دهد که اسید سیالیک به عنوان یک مولکول چسبنده و منبع تغذیه ای سازگاری بیماری زای تکاملی توسط *T. forsythia* برای کنار آمدن با محیطی است که در آن زندگی می‌کند (۶۵).

بهترین سیستم مورد مطالعه در رابطه با استفاده از اسید سیالیک به عنوان یک سوبسترا جهت رشد، سیستم *T. forsythia* است، اما در سال‌های اخیر خصوصیات فعالیت سیالیداز و اساس مولکولی آن در هر دو پاتوژن پریودنتال ردکامپلکس، *P. gingivalis* و *T. denticola* دیده شده است. مطالعات مولکولی فعالیت سیالیداز پاتوژن *P. gingivalis* با استفاده از فعالیت غیرمستقیم سیالیدازی سه ژن PG0352، PG0778 و PG1724 و توصیف جهش در این ژن‌ها که احتمالاً دارای فعالیت سیالیدازی هستند، انجام گرفت. با این حال، از این تعداد تنها ژن PG0352 دارای سیالیداز معمولی است و مانند *T. forsythia* NanH

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

دارای یک CBM جدید در انتهای N ترمینال خود می‌باشد، اما در سطح آمینواسید اولیه دارای هومولوژی قابل توجه نیست (CBM *T. forsythia* nanH) (شکل ۴). PG0352 نوترکیب علیه گلیکوپروتئین‌های انسانی فعالیت می‌کند، در حالی که جهش غیر فعال سازی کروموزومی این ژن باعث کاهش چسبندگی و حمله به سلول‌های اپی‌تلیال دهان شده و نیز تشکیل بیوفیلم و بیماری‌زایی را در مدل عفونت موش کاهش می‌دهد. علاوه بر این، جهش‌های کمبود PG0352، مورفولوژی تغییر یافته و کاهش کپسولاسیون را در مقایسه با سویه والدین، نشان می‌دهند. در مقابل *T. forsythia*، به نظر نمی‌رسد که *P. gingivalis* از اسید سیالیک به عنوان منبع غذایی به طور مستقیم استفاده کند، زیرا هیچ ژن همگن با ژن‌های مسیر کاتابولیک اسید سیالیک را ندارد. شاید *P. gingivalis* از Neu5Ac در کپسول خود استفاده کرده یا به Neu5Ac به عنوان پیش ماده برای سنتز سایر قندهای کپسول نیاز دارد. این جهش همچنین مقاومت به سرم انسانی را کاهش داد، که به دلیل تغییر در مورفولوژی کپسول می‌باشد، اگرچه سیالیداز همچنین می‌تواند به تغییر در پاسخ ایمنی کمک کند. از آنجا که *P. gingivalis* احتمالاً توانایی سنتز اسید سیالیک را ندارد، فعالیت سیالیداز احتمالاً در کسب اسید سیالیک خارجی حیاتی است، که ممکن است پس از آن روی سطح آن قرار گیرد (۶۶). چندین پروتئین گلیکوزیله شده در حال حاضر در *P. gingivalis* شناسایی شده‌اند در حالی که ژنژیپین‌های ترشح شده حاوی اسید سیالیک به عنوان بخشی از اتصال بزرگ اولیگوساکارید است. توضیح نهایی برای داشتن فعالیت سیالیداز این است که مانند گونه‌های دیگر *P. gingivalis*، اسید سیالیک را از پروتئین‌های انسان جدا می‌کنند تا حساسیت پروتئولیتیک آن‌ها را بهبود بخشند، ایده‌ای که با نقش سیالیداز در برخی از گونه‌های عمومی، جنس‌های گرم مثبت *Actinomyces*، *Corynebacterium* و *Propionibacterium*، که دارای فعالیت سیالیداز می‌باشند، sIgA انسان را دسیالیله می‌کنند و باعث می‌شوند که توسط ارگانیسم‌های حاوی پروتئازهای IgA یا در مورد *P. gingivalis*، ژینژیپین‌ها بیشتر به پروتئولیز حساس شوند. این داده‌ها همچنین ممکن است اشاره به عملکرد دیگر سیالیدازها در گونه‌هایی داشته باشد که به نظر نمی‌رسد حاوی جذب اسید سیالیک یا ژن‌های کاتابولیک هستند، به عنوان مثال، آزاد شدن اسید سیالیک، در معرض قرار گرفتن هر دو قندهای اساسی و تغییر ساختارهای پروتئین به منظور استفاده بیشتر از میکروبیوتای دهانی می‌شود (۶۹-۶۷).

۳-۱۱-۱- نقش گلیکوزیدازهای دیگر در باکتری‌های دهانی

علاوه بر سیالیک اسیدها، هزاران فعالیت گلیکوزیدازی روی سایر گروه‌های گلیکان موجود در حفرهٔ دهانی انسان نیز وجود دارد، که شامل خانواده‌ای گسترده و وسیعی از آنزیم‌های فعال روی گلوکزآمین، گالاکتوزآمین، گالاکتوزی هستند که معمولاً به صورت گلیکوکنژوگه‌هایی با پیوند بتا اند و اغلب هگزوآمینیداز نامیده می‌شوند. این آنزیم‌ها معمولاً در خانوادهٔ GH20 قرار می‌گیرند، اما همچنین اعضایی از GH3 و ۸۴ را نیز دارند (۶۳،۷۰). یک بررسی بیوانفورماتیکی روی CAZy به دنبال آنزیم‌های GH3, 20, 84 قلمدادی نشان داد که ژن‌های کاندید در *Streptococci*، *Aggregatibacter*، و اعضایی از جنس‌های *Capnocytophaga*، *Bifidobacterium*، *Treponema*، *Prevotella*، *Porphyromonas* و *Tannerella* دهانی وجود دارند. این لیست از ارگانیسم‌ها به خوبی با لیست مربوط به آن‌هایی که با سیالیک اسید مشخص شده، برهمکنش می‌کنند یا آن‌هایی که همگی کلونیزه‌کننده‌های دهانی کارآمد هستند، مشابه هستند (۷۱).

از بین این ارگانیسم‌ها، اولین ارگانیسم‌هایی که به طور دقیق بررسی شده استرپتوکوکوس‌های دهانی از جمله *S. oralis* می‌باشند، که توانایی آن‌ها در تجزیهٔ پی‌درپی و استفاده از قندهای موجود در گلیکان‌های آلفا-۱- گلیکوپروتئین انسانی، فعالیت‌های بتا- ان- گالاکتوزیداز و بتا- ان- استیل گلوکوزآمینیداز همراه با فعالیت ظاهری آلفا- فوکوزیداز و آلفا- مانوزیداز را نشان داد، که همهٔ آن‌ها منجر به رشد روی این سوبسترای گلیکوپروتئینی می‌شوند (۶۳). از بین سایر استرپتوکوکوس‌های دهانی، نشان داده شده ان- استیل- بتا- دی- گلوکوزآمینیداز GcnA مربوط به *S. gordonii* روی گالاکتوزآمین دارای پیوند بتا و همچنین گلوکزآمین عمل می‌کند، با این حال سویهٔ دارای جهش در این ژن کاهش توانایی رشد روی سوبستراهای گلیکوپروتئینی ندارد، که احتمالاً به دلیل وجود دو آنزیم قلمدادی GH20 دیگر در ژنوم آن است (۷۲). *T. forsythia* و *P. gingivalis* نمونه‌های مهمی هستند که سه تا چهار بتا- هگزوزآمینیداز پیش بینی شده تولید می‌کنند، که چند مورد از آن‌ها از نظر آنزیمی مشخص شده‌اند. با این حال، نقش آن‌ها در پاتوژنز کمتر درک شده، و تنها شواهد موجود درباره تأثیر این فعالیت بر صفات ویرولانس، مهار تشکیل بیوفیلم *T. forsythia* توسط مهار کننده

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

هگزوزآمینیداز PUGNAc است. یک نمونهٔ واضح از عملکرد یک بتا-هگزوزآمینیداز ترشحی باکتریایی دیسپرسین B، بتا- ان- گلوکوزآمینیداز GH20 مربوط به *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* است که نقش کلیدی در تغییر و دیسپرس بیوفیلم‌ها، از طریق تجزیهٔ پلیمرهای پلی ساکاریدی در ماتریکس بیوفیلم نه تنها *Aggregatibacter* بلکه همچنین گونه‌های دیگر از جمله *E.coli* و *Stapylococcus aureus* ایفا می‌کند (۷۳).

باکتری‌های دهانی مختلف توانایی هدف قرار دادن طیفی گسترده از قندها با گلیکوزیدازها را دارند، و در عین حال بسیاری از آن‌ها به صورت دقیق مطالعه نشده‌اند و یک دسته از آن‌ها که شامل انواع هدف قرار دهندهٔ بخش‌های فوکوز است، نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد. فوکوز بخش قابل توجهی از گلیکوم انسانی را می‌سازد، جزء اصلی آنتی‌ژن‌های گروه خونی A، B، O و آنتی‌ژن‌های لوئیس X و لوئیس A است، بنابراین در لایه‌های اپی‌تلیال و موسین‌ها در مقادیر قابل توجه وجود دارد. همچنین مشخص شده که فوکوز برای ایمنی ذاتی و اکتسابی اهمیت دارند و در سرطان‌های خاص، تغییر در اکسپوز سطحی آن دیده شده و تصور می‌شود که بیشتر تأثیرات به دلیل تغییر در فنوتیپ برهمکنش سلول- سلول رخ می‌دهد. مانند اسید سیالیک و قندهای هگزوز، باکتری‌های ساکن در انسان، اغلب آنزیم‌های ترشحی تولید می‌کنند که فوکوز دارای پیوند آلفا- ۱ و ۶/۳/۲ موجود در انسان را هدف قرار می‌دهند، و به عنوان GH29 گلیکوزیل هیدرولاز طبقه بندی می‌شوند. یک گروه از باکتری‌ها که از نظر توانایی آزاد سازی و استفاده از فوکوز متصل به خوبی شناخته شده اند، *Bacteroidetes* می‌باشند (۷۴،۷۵). بنابراین، فعالیت فوکوزیدازی در جوامع پریودنتال از جمله طیفی از گونه‌های *Tannerella*، *Porphyromonas* و *Prevotella* مشخص شده است. همچنین لازم به ذکر است که فوکوز می‌تواند یک مولکول چسبندگی مهم برای فیمبریای *P. gingivalis* نیز باشد و بخش کلیدی گروه‌های گلیکان موجود روی لایهٔ سطحی (لایه S) *Tannerella* و گونه‌های مرتبط *Bacteroidetes* می‌باشد. در حالی که به نظر می‌رسد که *T. forsythia* یک آنزیم فوکوزیداز تولید می‌کند، ژنوم آن حاوی همولوگ‌های آشکار ژن‌های کاتابولیسم فوکوز نیست، که این احتمال را مطرح می‌کند که این ارگانیسم فوکوز را به منظور ارائه آن روی پروتئین‌های سطح خود برداشت می‌کند. این مساله برخلاف مسیرهای کاتابولیک فوکوز قلمدادی موجود در گونه‌های *bifidobacteria* و *Fusobacterium* دهانی است که با استفاده از HOMD (Human Oral Microbiome Database) شناسایی شده‌اند. علاوه بر این، همانگونه که *Bacteroides thetaiotaomicron* باعث تحریک سلول‌های روده به ارائهٔ فوکوز بیشتر روی سطح خود در پاسخ به دستکاری باکتریایی میزبان می‌شود، آزاد شدن فوکوز آزاد توسط میکروبیوتای دهان نیز ممکن است بر رفتار سلول میزبان تأثیر بگذارد (۷۲،۷۶).

۱۲-۱- ترشح پروتئین در فضای دهانی

ترشح متعادل پروتئین‌ها در باکتری‌های محیطی و ساکن حفره دهان انسان، حیاتی است. این امر نه تنها برای ترشح فاکتورهای بیماری‌زایی پروتئینی (نوع ۱،۲،۳،۵،۷،۹) بلکه همچنین برای سیستم‌های ترشح پروتئین که در ساخت ساختارهای سطحی مانند پیلی و فیمبریه (نوع ۲،۴)، curli (نوع ۸) و تاژک (فلاژل نوع ۳) استفاده می‌شود، مهم است. از این ۹ سیستم ترشحی، شش مورد در باکتری‌های گرم منفی وجود دارد که چالش ترشح پروتئین عبور از دو غشا است، در حالی که در باکتری‌های گرم مثبت این چالش فقط توسط یک غشا ارائه می شود، اما در بعضی موارد عبور از دیواره‌های سلولی بیرونی آن دشوار است. از سیستم‌های گرم منفی، انواع ۱، ۳، ۴ و ۶ شناخته شده‌اند که پروتئین‌ها را از سیتوپلاسم مستقیماً به خارج سلول ترشح می‌کنند، در حالی که انتقال نوع ۲ به سیستم‌های وابسته به Sec یا Tat (Twin-arginine) برای عبور از غشای سیتوپلاسمی باکتری‌های گرم مثبت یا غشای داخلی به داخل پلاسمای باکتری‌های گرم منفی قبل از اینکه سیستم‌های دیگر ارسال به سطح خارجی یا محیط را تسهیل کنند، عمل می‌کنند. ترانسپینر نوع II یا سیستم انتقال خودکار نوع ۵ که به عبور از غشای خارجی کمک می‌کند، نمونه‌هایی از این ارسالات به غشای خارجی است (۶۹،۷۷).

در حالی که ترشح پروتئین برای استرپتوکوک‌های دهانی گرم مثبت بخوبی مطالعه نشده است، نمونه‌های قابل توجهی از سیستم ترشح پروتئین ویژه در این ارگانیسم‌ها وجود دارد که تحقیقات بیشتری را لازم می‌دانند. اولین مورد وجود سیستم ترشحی، ملزمات خاص است که به نظر می‌رسد به ترشح یک پروتئین سطحی بسیار گلیکوزیله شده اختصاص دارد و حدس بیماری‌زایی دهانی و قلبی اندوکاردیت پاتوژن *S. gordonii* به نام GspB (پروتئین سطح B *S. gordonii*) باشد را مطرح می‌کند. این سیستم شامل پروتئین‌های همولوگ SecA و SecY

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

است، اما برای ترشح کارآمد GspB به طیف وسیعی از پروتئین‌های جانبی (Asp) نیاز دارد که در طیف وسیعی از .Streptococcal spp وجود دارد (۷۸).

ترشح پروتئین از فاکتورهای خاص بیماری زا در غشای داخلی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و شامل سیستم ترشح نوع VII است و این یا نوع دیگری از آن در طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت وجود دارد. در ارتباط با این یافته، یک مطالعه اخیر ارزیابی عوامل حدت بالقوه *S. mutans* نشان داد که سیستم‌های ترشح بالقوه نوع ۷ با همولوگ‌های کلیدی پروتئین ترشح نوع ۷ ژن ES که در توالی ژن *S. oralis*، *S. mitis* و سویه‌های *S. intermedius* یافت می‌شود، این احتمال را می‌دهد که یک سیستم مهم ترشحی، فاکتور بیماری‌زا در استرپتوکوک‌های دهان باشد (۷۹).

از نظر عوامل بیماری‌زای ترشحی و سموم، احتمالاً دو نمونه مطالعه شده، لکوتوکسین (LtxA) پاتوژن مواد غذایی *A. actinomycetemcomitans* است، که یکی از گونه‌های موثر در پریودنتیت تهاجمی و T9SS است که اخیراً کشف شده و مربوط به ترشح ژن‌ها در *P. gingivalis* است. LtxA عضوی از خانواده سموم اندوکسین باکتریایی در RT سموم (RTX) است و به عنوان لیزر سلول‌های سفید خون در طی فرآیند عفونت شناخته می‌شود، و اخیراً نشان داده شده است که گلبول‌های قرمز را لیز می‌کند. شواهد اخیر نیاز به باقی‌مانده‌های اسید سیالیک به عنوان مولکول‌های تشخیص پروتئین LtxA برای اتصال به گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید خون و ایجاد تخریب سلول را نشان داده است. بیوژنز و ترشح پروتئین به خودی خود توسط اپرون ltx تعیین می‌شود، ltxCABD تعیین شده پروتئین‌های LtxB و LtxD با همسانی بالا با پروتئین‌های HlyA و HlyD در ترشح سم α- همولیزین در *E. coli* را تولید می‌کند (۸۰،۸۱). پروتئین سم LtxA با اسید چرب زنجیره کوتاه توسط LtxC قبل از انتقال از طریق غشای داخلی از طریق LtxB، یک ATPase درون سلولی و خارج شدن از سلول از طریق کانالی که احتمالاً توسط TolC تشکیل می‌شود، آسیله می‌شود. مانند پروتئین غشای خارجی (OMP، TdeA و LtxD)، که در فضای اطراف پلاسمایی تشکیل شده توسط این دو پروتئین عبور می‌کند. حذف این ژن‌ها جهشی ایجاد می‌کند که قادر به تشکیل این مجموعه ترشحی نوع I نمی‌شود و نمی‌تواند LtxA را ترشح کند، در نتیجه قسمت عمده‌ای از بیماری‌زایی خود را از دست می‌دهد. سایر عوامل بیماری‌زا که باعث پاتوژنز *A. actinomycetemcomitans* می‌شوند، شامل عوامل چسبندگی مختلف، به عنوان مثال EmaA، یک پروتئین چسبنده ماتریکس خارج سلولی و عوامل چسبنده سلول اپی‌تلیالی، ApiA و Aae می‌باشد. این عوامل چسبنده، سیستم ترشحی انتقال دهنده‌های داخلی نوع 5a (Aae) و نوع 5c (EmaA, ApiA) را استفاده می‌کنند که شامل دومین β C- ترمینال در غشای خارجی (5a) یا ترایمر تشکیل دهنده β است (5c) و به غشای خارجی با یک زیر واحد توسط مونومرهای تکی از عوامل چسبنده به غشاء خارجی وارد می‌شود تا امکان ارائه سطحی دومین‌های انتقالی N ترمینال را فراهم کند که در مورد EmaA به کلاژن متصل می‌شود و برای Aa عملکردهای بیماری‌زای آن را واسطه گری می‌کند (۸۱،۸۲).

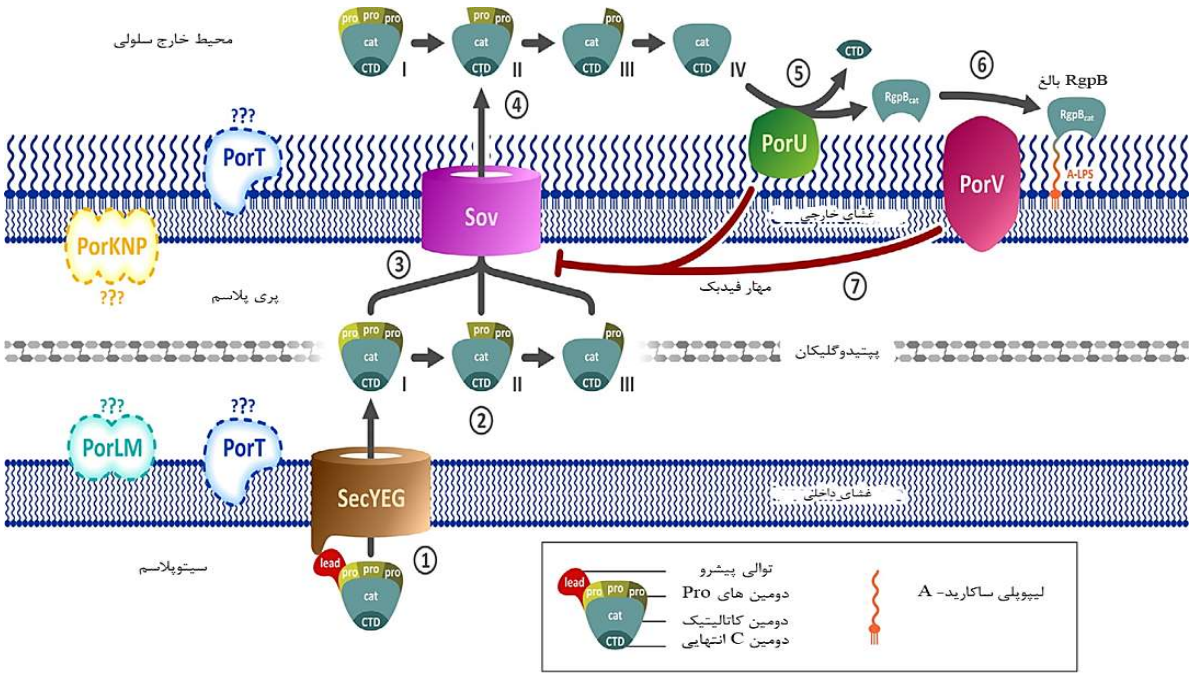
باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی دهانی *Bacteroidetes*، موجودات اصلی در عفونت‌های مختلف دهانی هستند. برای ایجاد این عفونت‌ها و در واقع کلونیزه شدن در حفره دهان، جای تعجب نیست که آن‌ها از چندین پروتئین ترشحی و مشخص شده در سطح استفاده می‌کنند. به طور غیرمعمول، بسیاری از این‌ها پروتئین‌های بزرگ گلیکوزیله، از جمله فاکتورهای بیماری زای ژینژیپین اصلی پاتوژن پریودنتال *P. gingivalis* هستند. از مطالعات اخیر به نظر می‌رسد که در شاخه *Bacteroidetes*، یک سیستم ترشحی جدید به عنوان سیستم ترشح Por (PorSS) شناخته شده که اکنون نوع IX نام دارد (یا T9SS) نه تنها برای هدایت پروتئین‌ها به سطح سلول، بلکه برای اتصال آن‌ها از طریق یک تغییر جدید کاربرد دارند. حضور T9SS برای اولین بار بیش از یک دهه پیش، از طریق کار در آزمایشگاه اریک رینولدز، کسی که تغییرات گسترده کربوهیدرات را برای ژینژیپین مرتبط با غشا مشاهده کرده بود، که در RgpB با وزن مولکولی بالایی از پروتئین واکنش به آنتی بادی mAb-1B5 را نشان داد، و لیپوپلی‌ساکارید A (واحدهای تکراری مانان منشعب شده فسفریله شده و متصل به یک هسته لیپیدی A) را تشخیص داد. علاوه بر این، این اصلاح همراه با شناسایی حضور یک دامنه CTD (C terminal domain) محافظت شده رایج در طیف وسیعی از پروتئین‌های ترشح شده است، و حاکی از آن است که وجود سیستم ترشح پروتئین نه تنها در انتقال پروتئین‌ها از طریق غشا، بلکه در اتصال پروتئین‌ها به سطح سلول نیز نقش دارد (۷۹،۸۱،۸۳).

از آن زمان دومین‌های CTD مشابهی در تمام پروتئین‌های ترشح

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

شده از طریق سیستم T9SS یافت شده است، طول آن ۸۰ آمینو اسید و با پنج موتیف مجزا A-E است. از این ویژگی‌ها، ویژگی‌های بسیار محافظت شده‌ای در سه موتیف (D،B و E) وجود دارد که در گونه‌های مختلف شاخه Bacteroidetes مانند *P. Gingivalis*، *T. forsythia* و *Cytophaga hutchinsonii*، وجود دارد. با استفاده از پایگاه داده‌های توالی‌های پروتئینی، تعداد فعلی پروتئین‌های احتمالی حاوی CTD در حدود ۶۸۲ پروتئین یافت می‌شود که در یک توزیع گسترده گونه‌ای از ۸۷ گونه Bacteroidetes با طیف‌های مختلف اکولوژی از باکتری‌های خاک (به عنوان مثال *C. hutchinsonii*) برای میزبانی از میکروب‌های موجود در روده (*B. fragilis* و *P. distasonis*) و حفره دهان (*P. gingivalis*، *T. forsythia* و *P. intermedia*) یافت می‌شود (۶۹). با این حال، با روشن شدن بیشتر تعداد ژنوم‌های باکتریایی، این تعداد احتمالاً بیشتر خواهد کرد. در این میان، احتمالاً حدود ۳۴ پروتئین از ژنوم *P. gingivalis* و ۳۷ پروتئین از ژنوم *T. forsythia* برای ترشح از طریق T9SS هدف قرار می‌گیرند. یکی از اولین پروتئین‌های T9SS که شناسایی شد، PorT بود که مشخص شد مسئول انتقال پروتئین‌ها از طریق غشای خارجی با جهش‌های ΔporT است که منجر به تجمع لثه‌ها و هماگلوتینین HagA در پری پلاسم می‌شود. تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای ژنوم توسط Sato و همکاران، ۱۱ پروتئین اضافی از جمله Sov و PG0027 را که در ترشح ژنژپین نقش دارند، شناسایی کرد و منجر به شناسایی مشارکت آن‌ها در سیستم T9SS شد. شش مورد از این ژن‌ها، PorK، PorL، PorM، PorN، PorW و Sov مربوط به پروتئین‌های تحرک انعطاف پذیر موجود در باکتری خاک *F. johnsoniae* است که نشان دهنده ارتباط بین سیستم ترشح پروتئین و پروتئین‌های حرکتی می‌باشد (۸۴).

بر اساس شواهد جمع‌آوری شده، می‌توان توالی وقایع در سیستم T9SS را با استفاده از نمونه ترشح آرژنین ژنیپائین RgpB، به شرح زیر خلاصه کرد (شکل ۶).



شکل ۶- خلاصه ای از استفاده ژینژیپان RgpB به عنوان یک مدل. پس از ترشح RgpB از غشای داخلی، توالی اصلی آن حذف و در پری‌پلاسم پردازش می‌شود. در حالی که porT کلید اصلی فرایند ترشح است. فرض شده که نقش مهمی در بلوغ پروتئین CDT دارد، زیرا در غشای داخلی و خارجی یافت شده است. این رویدادها با انتقال از طریق غشای خارجی انجام می‌شود که شامل پروتئین پورین SOV است. این ایزوفرم‌ها پردازش می‌شوند و CDT آن‌ها قبل از اتصال به لیپوپلی‌ساکارید A از طریق porV حذف می‌شود. همچنین شواهدی وجود دارد که اختلال در ترشح CDT یا ترکیب لیپوپلی‌ساکارید باعث مهار بازخورد در کل سیستم می‌شود. سایر پروتئین‌های T9SS به روشی نامشخص در این روند دخیل هستند.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

اول، به نظر می‌رسد که به طور مشترک با چندین سیستم ترشحی گرم منفی، ترشح پروتئین از طریق غشای داخلی از طریق سیستم ثانویه اتفاق می افتد، همان‌طور که با حضور سیگنال‌های وابسته به N ترمینال وابسته به ژینژیاپین‌ها و سایر پروتئین‌های CTD تا به امروز پیش بینی می‌شود. در توافق با این حذف نتایج CTD در تجمع پروتئین در پری پلاسم نشان می‌دهد که آن‌ها قادر به عبور ازغشای داخلی به طور مستقل از T9SS هستند و T9SS فقط برای ترشح در سراسر غشا خارجی لازم است. هنگامی که در پری پلاسم قرار گرفت، سوبستراهای پروتئینی ممکن است به شکل میانی نگه داشته شوند، هرچند که یا آن‌ها کاملاً تا شده یا توسط یک چپرون خاص برای حوزه‌های CTD محافظت شده‌اند یا یک مکانیسم کلی پلاسمایی که در این مرحله مشخص نیست (۸۵،۸۶). به عنوان مثال، ممکن است سوبسترای T9SS با PorT درگیر شود، پروتئینی که تصور می‌شود در سطح پلاسمایی غشای داخلی یا در غشای خارجی قرار دارد و عملکرد آن کاملاً مشخص نیست، اما فرض می‌شود که در بلوغ پروتئین CTD نقش داشته باشد. در پری پلاسم، RgpB همچنین با حذف پرودومین‌های ains به فرم‌های بالغ خود پردازش می‌شود و همچنین فرض می‌شود که ژینژیاپین‌ها، قبل از انتقال از طریق غشای خارجی به وسیله مکانیزمی که پروتئین Sov را درگیر می‌کند، گلیکوزیله می‌شوند. در سطح سلول، PorV (به عنوان lptO شناخته می‌شود)، لیپید A لیپوپلی‌ساکارید (که توسط PorR سنتز می‌شود) را داستیله می‌کند، در حالی که به طور موازیPorU، CTD پپتیداز خاص (PG0027) CTD را از پروتئین ترشح شده جدا می‌کند، که احتمالاً در فرآیندی قابل درک با لیپو پلی‌ساکارید A است، اما ممکن است با فعل و انفعال این دو پروتئین همراه باشد. ترکیب پروتئین‌های CTD متصل به لیپو پلی ساکارید A، یک لایه سطحی متراکم از الکترون (EDSL) ایجاد می‌کند که در جهش‌های فاقد اجزای T9SS وجود ندارد، یا اگر پروتئین‌های CTD برای ساخت EDSL مانند ژینژیاپین‌ها پیشنهاد می‌شوند، حذف می‌شوند. دانش در مورد مکانیزم عملکرد این سیستم پیچیده برای ترشح و اتصال سوبستراها به لیپو پلی ساکارید هنوز در مراحل ابتدایی است، از جمله این واقعیت که به نظر می‌رسد اصلاح به عوامل مستقل از توالی بستگی دارد و به نظر می‌رسد برخی از سوبستراها اصلاح نشده یا به لیپو پلی ساکارید A متصل نشده‌اند (به عنوان مثال، PorV)، نشان می‌دهد که ممکن است سطح‌های مختلفی از سوبسترا وجود داشته باشد. علاوه بر این، مشاهده اینکه انسداد سنتز لیپوپلی‌ساکارید A یا ترشح CTD از نظر ژنتیکی سیستم دیگر را مهار می‌کند، پیشنهاد می‌شود یک بازخورد نزدیک بین سیستم‌هایی باشد که تاکنون روشن نشده‌اند (۸۷-۸۵).

آنچه روشن است، این است که سیستم T9SS در بیماری‌زایی باکتری‌های دهان مانند *P. ginvivalis* و *T. forsythia* بسیار مهم است، زیرا عوامل مختلف بیماری‌زایی از طریق سیستم T9SS ترشح می‌شود. همانطور که قبلاً ذکر شد، ژنژیپین‌ها (RgpA، RgpB و Kgp) همه از طریق T9SS و در کنار پروتئین‌های آگلوتینین (HAs) ترشح می‌شوند. این پروتئین‌ها با هم، به عنوان یک کمپلکس جذب آهن عمل می‌کنند و HA به سلول‌های قرمز خون متصل می‌شود که اجازه می‌دهد ژنژیپین‌ها پروتئین‌های سطحی را هضم کند و هموگلوبین را آزاد می‌کند. هضم بیشتر آهن را آزاد می‌کند و نیز مواد غذایی دیگر برای رشد *P. ginvivalis* موردنیاز است. آهن زیادی ممکن است بر روی سطح دایمرهای μ- oxo ذخیره شده باشد، که منجر به ایجاد رنگدانه‌های سیاه می‌شود که در سویه وحشی *P. ginvivalis* مشاهده می‌شود. ژنژیپین‌ها برای جنبه‌های دیگر بیماری زایی *P. ginvivalis* همان طور که منجر به غیرفعال سازی سیستم‌های پاسخ میزبان می‌شوند ضروری هستند، مانند سایتوکاین‌ها که منجر به کسب ترکیبات غذایی دیگر می‌شود (۸۸).

علاوه بر ژینژیپین‌ها انواع دیگری از پروتئین‌ها مانند BspA و پروتئین لایه سطحی *T. forsythia* شامل TfsA و TfsB به T9SS وابسته هستند. پروتئین‌های TfsB ساختار کریستالی را بر روی سطح *T. forsythia* ایجاد می‌کنند که با تشکیل یک پوشش محافظ، چسبندگی سلول و دستکاری سیستم ایمنی بدن را تسهیل می کنند. لایه سطحی *T. forsythia* منحصر بفرد است و از دو گلیکوپروتئین با وزن بالای مولکولی تشکیل شده و حاوی CTD می‌باشد، که به دلیل حضور یک گلیکان پیچیده شامل منونوزامین، فوکوز و اسید شبه آمینی جرم مولکولی نظری آن‌ها بسیار کمتر از جرم تخمین زده شده آن‌ها توسط SDS– PAGE است. احتمالا ترشح این دو پروتئین که عمدتاً لایه سطحی را می‌سازند به سیستم ترشح CTD وابسته است. باکتری‌های روده مثل *B. fragilis* دارای پروتئین‌های لایه سطحی با گلیکوزیلاسیون گسترده می‌باشند و گلیکان‌های آن در ابتدا به فرم داخل سلولی در پری‌پلاسم اضافه شده و سپس به خارج سلول ترشح می‌شوند. یک جهش می‌تواند باعث نقص در ژن wecC و تغییر گلیکان پروتئین‌های لایه سطحی *T. forsythia* نماید (۸۹،۹۰).

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

به نظر می‌رسد که سیستم T9SS می‌تواند پروتئین‌های بسیار گلیکوزیله را ترشح نماید. برای مثال، علاوه بر پروتئین‌های لایه S *T. forsythia* و لثه *P. gingivalis* با طیف وسیعی از قندها اصلاح شده است، نه همه اینها با سیستم لیپوپلی‌ساکارید A یا سیستم T9SS، یعنی فوکوز، رامنوز، اسید سیالیک و N–استیل گلوکوزآمین همراه است و بسیار جالب می‌شود که T9SS همه این تغییرات را مدیریت می‌کند. همچنین سؤالی مطرح می‌شود که چرا باکتری‌ها از سیستم T9SS برای دو هدف مجزا، ساخت سیستم حرکتی عملکردی در *Flavobacterium* spp. و ترشح فاکتورهای ویروسی اتصال به سطح در پاتوژن‌های انسانی استفاده می‌کنند. یک پاسخ ممکن است این باشد که تکامل، این سیستم‌ها را برای هر دو هدف به طور مشترک انتخاب کرده‌است، به همان صورتی که سیستم فلاژل باکتری از یک سیستم ترشحی تخصصی نوع ۳ برای جمع‌آوری فلاژل خود استفاده می‌کند، در حالی که سیستم ترشح نوع ۳ بسیار مشابه نیز برای تزریق پروتئین‌های سمی به انسان و میزبان گیاهی باکتری‌ها استفاده می‌شود. همچنین نقش کمی برای سیستم ترشح نوع ۳ در ترشح فاکتورهای ویرولانس باکتری‌های دهانی وجود دارد (۸۹،۹۱).

۱۳-۱- عوامل چسبنده سطحی به‌عنوان فاکتورهای کلونیزاسیون باکتری‌های دهانی

کلونیزه شدن باکتری‌های دهانی توسط عوامل چسبنده بر سطوح مخاطی میزبان رخ می‌دهد که این تعامل از طریق فعل و انفعالات با گیرنده‌های انواع سلول‌های انسانی به ویژه سلول‌های اپیتلیال ایجاد می‌شود. ماهیت این مولکول‌های چسبنده با عوامل غیراختصاصی مانند لیپیدها، کربوهیدرات‌های کوچک‌تر و DNA خارج سلولی متفاوت است که برای تسهیل چسبندگی میکروبی در برخی شرایط به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی که به سطوح خارجی میکروبی، مانند آبگریزی و بار خالص اعطا می‌کنند، عمل می‌کند. در مقابل، عوامل چسبنده پروتئینی تمایل دارند اتصال را از طریق فعل و انفعالات خاص با سطوح میزبان پوشیده شده، پروتئین‌های ماتریکس یا گیرنده‌های سلولی تسهیل کنند. بنابراین این حالت‌های اتصال نه تنها برای تشکیل بیوفیلم پلاک بلکه برای مراحل اولیه فعل و انفعال با سلول‌های اپی‌تلیال که مرحله اول در رویدادهایی مانند تهاجم سلولی و پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند که همچنین برای چگونگی زنده ماندن و رشد باکتری‌های دهانی در محیط دهانی، کلیدی هستند (۹۲).

۱۴-۱- اتصال به بافت‌های سخت

در سطح دندان، مینا یا هیدروکسی آپاتیت به سرعت با گلیکوپروتئین بزاقی پوشش داده می‌شود که اتصال گونه‌های کلونی ساز اولیه را ممکن می‌سازد، که در میان آن‌ها *S. gordonii*، *S. sanguinis* از بقیه مهم‌ترند. *Streptococcus* همچنین سطوح بافت نرم، از جمله پریودنشیوم، اپیتلیوم زبانی و باکال را کلونیزه می‌کنند. S. gordonii با استفاده از Hsa، SspA و SspB در هنگام چسبندگی به گلوله‌ها (جدول ۱)، با استفاده از پیلی *S. sanguinis* که متشکل از سه جزء PilA، PilB و PilC (جدول ۱) است و نشان داده شده است آمیلاز بزاق را به هم وصل می‌کند (۹۲).

S. mutans از یک همولوگ پروتئینی از پروتئین‌های SspA و SspB *S. gordonii* به نام SpaP (که به آن Pac نیز گفته می‌شود) (جدول ۱) برای اتصال گلیکوپروتئین‌های بزاقی استفاده می‌کند و می‌تواند آن را به سطح دندان متصل کند. این پروتئین‌ها همگی متعلق به خانواده Ag I/II از عوامل چسبنده موجود در اغلب *Streptococcus* دهانی هستند و در اتصال به SAG نقش مهمی دارند، که شامل یک کمپلکس پروتئین الیگومری بزرگ متشکل از گلیکوپروتئین gp IgA 340 ترشحی و پروتئین‌های دیگر می‌باشد. براساس آنالیز توالی ساختار اولیه Ag I/II دارای شش منطقه مشخصی می‌باشد: اول، یک توالی سیگنال پپتیدی قابل شکافت وابسته به Sec متشکل از ۳۸ اسید آمینه که ترشح را هدایت می کند، و به دنبال آن یک ناحیه N– ترمینال شامل دامنه تکرار غنی از آلانین (- A) که بعد از آن یک بخش مداخله‌ای حاوی یک منطقه متغیر وجود دارد، و یک سری تکرارهای پشت سر هم غنی از پرولین (P1-3) و به دنبال آن سه ناحیه C ترمینال کروی (C1-3) که به توالی‌های پوشاننده دیواره و غشایی ختم می‌شوند، به طوری که در انتهای پروتئین دور از سلول دامنه غنی از پرولین (- P) با دومین A به طور نزدیکی برای تشکیل یک ساختار رشته‌ای پیچیده تعامل می‌کند. رویکردهای مبتنی بر ساختار، شباهت‌های بین دومین‌های V عوامل چسبنده SpaP *S. mutans* و SspB *S. gordonii* و چین‌های شبهه لکتین را نشان داده همچنین عملکردهای احتمالی اتصالات کربوهیدرات را پیشنهاد می‌دهند. در واقع، عامل چسبنده Hsa در *S. gordonii* اسید سیالیک سلولی را به هم

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

می‌چسباند. در انتهای Cترمینال پروتئین، دومین C و یک مهار کننده دیواره سلولی (CWA) قرار دارد که حاوی موتیف اسید آمینه LP - X - TG است که برای اتصال به دیواره سلول از طریق فعالیت آنزیم سورتاز مورد نیاز است. دامنه C نیز مسئول اتصال لیگاند است، برای مثال، دومین SspB C فیمبریه کوچک (Mfa) P را متصل می‌کند. حفاظت ساختاری این دومین از پروتئین‌های AgI/II بین SspB و SpaP از *S. mutans* و عامل چسبنده AspA از *S. pyogenes* وجود دارد، اما همچنین با پروتئین‌های کلاژن اتصال مانند Cna از *S. aureus* وجود دارد و این نشان دهنده شکل گیری دامنه تکامل یافته برای تعامل پروتئین– پروتئین است. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که این ساختارهای رشته‌ای توسط پیوند کووالانسی به شکل پیوند سه تایی ایزوپتاید، پایدار می‌شوند. یکی دیگر از کلونیزه کننده‌های مهم سطوح میزبان گونه‌های *Actinomyces* هستند که برای استفاده از پیلی نوع ۱ و نوع ۲ برای انواع عوامل چسبنده شناخته شده‌اند. اینها به ترتیب توسط خوشه‌های ژنی (fimQ-fimP-srtC1) و (fimB - fimasrt C) کدگذاری می‌شوند و کلید اتصال به سطوح پوشیده شده با بزاق می‌باشند. فیمبریه نوع ۱ واسط اتصال *Actinomyces oris* (قبلاً *A. naeslundii*) به پروتئین‌های غنی از پرولین (PRPs) و استیدرین یافت‌شده در غشای بزاق هستند (۹۳).

۱-۱۴- پیوندهای بین باکتری‌ها

علاوه بر اهمیت عوامل چسبنده و برهمکنش با سطوح میزبانی، مشخص شده است که برهمکنش با غشاهای دیگر جوامع میکروبی دهانی برای تشکیل بیوفیلم با مکانیسم‌های مختلف شامل کروم سنسینگ بسیار کلیدی است (۹۴).

علاوه بر عامل چسبنده SspB، Streptococci نیز دارای عوامل چسبنده دیگری هستند که قادر به اتصال میکروب‌ها هستند. برای مثال *S. gordonii* از دو پروتئین تشکیل دهنده فیبریل مجزا، متشکل از CshA پلیمریزه شده یا CshB که در کنار SspB کار می‌کنند (جدول ۱) برای واسطه گری اتصال به مجموعه متنوعی از میکروارگانیزم‌ها شامل *A. oris* و *Candida albicans* استفاده می‌کنند. به نظر می‌رسد حوزه‌های تعامل پروتئین انسانی و باکتریایی از هم مجزا باشند و این نشان می‌دهد که موجودات زنده می‌توانند در صورت لزوم هر دو را به طور همزمان متصل کنند. *Actinomyces* نیز قادر به میانجیگری اتصال به گونه‌های دیگر از طریق فیمبریه نوع ۲ است، که از پروتئین فیمبرال شفت FimA و پروتئین tip، FimB یا فاکتور تراکمی A (CafA) تشکیل شده است. فیمبریه‌های نوع ۲ به موتیف‌های دی ساکاریدی، GalNacβ1-3Gal و GalNacβ1-3GalNac از طریق پروتئین tip، CafA متصل می‌شوند. این موتیف‌های دی ساکاریدی در رسپتور پلی‌ساکاریدی Streptococci مانند *S. oralis*، به صورت بخشی از فاکتورهای میزبانی هستند که به *Actinomyces* اجازه می‌دهد که با *S. oralis* ترکیب شود (۹۷–۹۵).

در حالی که کلونیزه شده‌های اولیه اغلب عوامل چسبنده خود را در ماتریکس انسانی و پروتئین‌های بزاق هدف قرار می‌دهند، بسیاری از کلونیزه شده‌ها از آنتی‌ژن‌های سطحی و اجزای ماتریکس بیوفیلم باکتری‌های دیگر به عنوان سطوح بالقوه برای اتصال استفاده می‌کنند، فرآیندی که شامل تشکیل مجموعه پاتوژنی است. از کلونیزه شده‌های متوسط، پاتوژن‌های پریودنتال *Fusobacterium nucleatum* و *A. actinomycetemcomitan* دارای تحقیقات گسترده با *F. nucleatum* است که از جمله ارگانیسم‌هایی هستند که به دلیل ماهیت اتصالی‌شان در تشکیل پلاک بیوفیلم دخالت دارند. *F. nucleatum* از پنج زیرگونه مجزا شامل: *F. nucleatum* subsp. nucleatum (*F. nucleatum* nucleatum) و *F. nucleatum* زیرگونه polymorphum و سایر زیرگونه‌ها تشکیل شده است. عامل چسبنده *F. nucleatum* nucleatum به منظور اطمینان به عوامل چسبنده وابسته به لاکتوز در طول وابستگی با مجموعه گونه‌های باکتری‌های گرم منفی دهانی (و همچنین سلول‌های میزبانی) نشان داده شده‌اند. روش‌های دستیابی به غشا و آنالیز DNA ریبوزومی 16S برای برجسته کردن توانایی *F. nucleatum* nucleatum برای اتصال به تعدادی از گونه‌های متفاوت غنی شده از بزاق، شامل *Gemella*، *Granulicatella*، *Neisseria* و گونه‌های *Peptostreptococcus* و همچنین ارگانیسم‌های طبقه‌بندی نشده غیر قابل کشت استفاده شده است. تصور می‌شود که OMP FomA واسطه اتصال به بسیاری از این ارگانیسم‌هاست، اهمیت FomA در طی ادغام در جامعه باکتریایی و در بیماری بیشتر در پژوهش‌های واکسینه FomA تایید شده است؛ جایی که آنتی بادی‌های تولید شده علیه FomA منجر به کاهش تجمع باکتری‌ها و تشکیل آبسه در مدل موش می‌شود. همچنین نشان داده شده که FomA به پپتید مشتق از استاترین، یک جز از غشا (و در نتیجه

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

ماتریس بیوفیلم دهانی) متصل می‌شود و مکانیسم دیگری فراهم می‌کند که FomA ادغام *Fusobacterium* را در میکروب‌های دهانی امکان پذیر می‌کند (۹۹-۹۷).

برخلاف *Fusobacterium nucleatum*، *F. nucleatum* subsp. polymorphum از مکانیسم حساس به آرژنین برای تجمع استفاده می‌کنند: سنجش تخریب مبنی بر آرژنین و طیف سنجی جرمی که به طور بالقوه مسئول اتصال *F. nucleatum* به کلنی‌های اولیه گرم مثبت هستند. جهش در یکی از این باکتری‌ها نشان داد که OMP RadD تا حد زیادی مسئول تجمع استرپتوکوک‌های مختلف است. بنابراین، RadD را می‌توان عاملی در چسبندگی اولیه و ادغام *F. nucleatum* subsp. polymorphum در میکروب‌های دهان دانست. *F. nucleatum* از طریق Al2 به مسیرهای حساس پاسخ می‌دهد که این منجر به ایجاد بیوفیلم گونه‌های مختلف *F. nucleatum*، *P. gingivalis* و *T. forsythia* در آزمایشگاه می‌شود. با توجه به ماهیت *F. nucleatum* به عنوان یک ارگانیسم بیماری‌زا، که سایر عوامل بیماری‌زا را قادر به ایجاد کلنی پریودنتیت می‌کند، و توانایی کاهش بیوفیلم یک چشم انداز جالب برای درمان بیماری پریودنتال است (۹۷-۱۰۰).

یکی دیگر از اعضای شایع بیوفیلم دهان *A. actinomyces* است که با استفاده از پیلیFlp، یک پلی مراز پروتئین‌های Flp-1 و Flp-2، بخشی از اپرون tad، به میکروب‌های دهان می‌چسبد. این پیلی در چسبندگی به کلنی‌های اولیه بسیار مهم هست، اما به عنوان عوامل چسبنده غیراختصاصی محسوب می‌شوند (۱۰۱).

کلنی‌های ثانویه غالبا با حالت شدید بیماری در ارتباط هستند، که از پاتوژن‌های پریودنتال *T. forsythia*، *P. gingivalis* و *T. denticola* همراه با مجموعه قرمز تشکیل شده است. هر سه این ارگانیسم‌ها می‌توانند به کلنی‌های اولیه متصل شوند که چسبندگی آن‌ها را به میکروب‌های دهان تسهیل می‌کند. این ارگانیسم‌ها از طریق تعدادی از فرایندهای واسطه چسبندگی به اجزای غشای سلولی میزبان، قادر به تعامل با میزبان می‌باشند. *P. gingivalis* دارای دو پیلی می‌باشد؛ ماژور و مینور، که بلند و کوتاه نامیده می‌شوند و به ترتیب از زیر واحدهای FimA و MfaI تشکیل شده‌اند. پیلی ماژور برای اتصالات مهم است. پروتئین‌های بزاقی، سلول‌های اپی‌تلیال و GAPDH سطحی استرپتوک را بهم دیگر می‌چسبانند. پیلی مینور برای چسبندگی باکتری‌ها بسیار مهم است، زیرا از تعامل با عوامل چسبندگی SSPB Agl/ll در اتصال به *S. gordonii* نقش دارند. Mfa1 پلیمری بخشی از ساختار پیلی مینور است؛ با این حال، پروتئین‌های دیگری با Mfa1 در ارتباط هستند. پروتئین سوم، Mfa3، نشان داده شده که در پیلی مینور و در طول تشکیل بیوفیلم مهم هستند، با جهش‌های Δmfa3، ΔfimA فنوتیپ مشابه بیوفیلم جهش‌های Δmfa1، ΔfimA را نشان می‌دهند (۱۰۱،۱۰۲).

T.forsythia هیچ ارتباطی با زواید TEM یا پیلی‌ها ندارد. با این حال، آنتی‌ژن سطحی ماژور و عوامل چسبنده BspA را دارد که در تجمع با *F. nucleatum*، *T. denticola* و *P. gingivalis*، اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال دهان و هم چنین تعدیل سیستم ایمنی بدن، نقش دارد. BSPA از چهار دومین تشکیل شده است: پایانه N، تکرارهای غنی از لوسین (LRRs)، دامنه‌های شبه Ig باکتریایی و CTD. در زمینه چسبندگی بین گونه‌ای، جهش‌های *T. forsythia* با نقص در BspA، کاهش دو برابری در تجمع با *F. nucleatum* نشان می‌دهند، اما کاهش قابل توجهی در تشکیل بیوفیلم را نشان نمی‌دهند (۱۰۳). LLRهای BspA به gp340 می‌چسبند، در واقع، LLR نه تنها بخشی از SAG است بلکه بخشی از ماتریس بیوفیلم را تشکیل می‌دهد. همچنین، BspA در هنگام عفونت با گونه‌های *T.forsythia* در سلول‌های اپی‌تلیال نقش دارد. جهش‌های BspA در *T. forsythia* منجر به کاهش چسبندگی و در صورت وجود *P. gingivalis* باعث کاهش تهاجم به سلول‌های اپی‌تلیال دهانی می‌شوند. با این حال، برخلاف پژوهشات مربوط به تجمع با *F. nucleatum*، هیچ پژوهشی کاهش تجمع جهش‌های BspA را با *P. gingivalis* نشان نداده است. روی هم رفته، این پژوهش‌ها به مکانیسمی اشاره دارند که توسط *T. forsythia* با *Fusobacterium* تجمع می‌یابد و امکان ایجاد کلنی‌های اولیه را فراهم می‌کند (۱۰۴،۱۰۵).

در میان باکتری‌های مجموعه قرمز، کمترین اطلاعات به دست آمده مربوط به *T. forsythia* است. با این وجود، پروتئین‌های غشایی ماژوری که اخیرا در *T. forsythia* تشخیص داده شده‌اند، در تشکیل بیوفیلم و چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال میزبان نقش دارند. جهش حذف tde 2508 در *T. denticola* به طور چشمگیری تشکیل بیوفیلم را افزایش می‌دهد، و این نشان می‌دهد با این که هیچ مکانیسم بالقوه‌ای در این زمینه شناخته نشده است TDE2508 در تنظیم این فرآیند نقش

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

مهمی دارد (۱۰۶). پروتئین‌های سطحی دیگری که ممکن است در تعاملات بین باکتریایی *T. denticola* نقش داشته باشد شامل LrrrA می‌باشد که یک پروتئین LRR مرتبط با سطح است که بر تعامل با سلول‌های انسانی تأثیر می‌گذارد و واسطه تعامل با پاتوژن‌های پریودنتال است. همچنین به نظر می‌رسد که *T. denticola* از طریق تعامل با پروتئاز شبه کیموتریپسین (CTLP)، که به عنوان دنتیلیسین شناخته شده، توانایی تعامل با پیلی *P. gingivalis* را دارد (۱۰۷).

۱۵-۱- اتصال به سطوح سلول‌های میزبان

کلنی‌های اولیه ممکن است به دلیل غشای بزاقی به بافت‌های نرم متصل شوند و دارای عوامل چسبنده هستند که به طور مستقیم واسطه اتصال به سطوح سلول میزبان هستند. پیلی *S. gordonii* یکی از عوامل چسبنده است که نه تنها آمیلاز بزاقی، بلکه به فیبرونکتین که در فرم محلول به صورت اینتگرین سلولی (a5B1) وجود دارد و در تعامل با پاتوژن – میزبان منجر به چسبندگی می‌شود، متصل می‌شود. در واقع، سویه‌های جهش‌یافته با نقص در پیلی تقریباً کاهش دو برابری در چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال دهانی را نشان می‌دهند (۱۰۸). علاوه بر این، چسبنده‌های cshA و cshB در *S. gordonii* به فیبرونکتین متصل می‌شوند، و با توجه به اینکه *S. sanguinis* دارای ژن‌های هومولوگ schA و cshB است، این امر نشان می‌دهد که در سویه‌های با نقص در پیلی، چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال کاملاً از بین نمی‌رود (۱۰۸،۱۰۹). هدف گیری فیبرونکتین توسط عوامل چسبنده Hsa در *S.gordonii* انجام می‌شود که در آن از طریق گروه‌های گلیکان اسید سیالیک فیبرونکتین، به آن متصل می‌شوند. این هدف‌گیری گلیکان‌ها توسط کلنی‌های اولیه اکتینومیسس انجام می‌شود که به موتیف‌های دی ساکاریدی GalNacB1-3Gal و GalNacB1-3GalNac متصل می‌شوند و با حذف پایانه‌های باقی مانده اسید سیالیک در بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اپی‌تلیال و ایمنی در معرض هدف قرار می‌گیرند (۱۱۰،۱۱۱).

مطابق با نقش چسبنده‌ای پیلی/تاژک، *P. gingivalis* از طریق چسبنده‌های ماژور خود، پیلی ماژور FimA، اینتگرین متصل به فیبرونکتین a5B1 را برای اتصال و تهاجم سلول‌های اپی‌تلیال دهان و استئوکلاست‌ها هدف قرار می‌دهد. این تعاملات و تهاجمات به سلول، از نظر بیماری و به طور بالقوه به عنوان وسیله‌ای برای دفع سیستم ایمنی و تداوم در حفره دهان هستند که یک فرایند اصلی در بیماری زایی پریودنتال در نظر گرفته می‌شود. پروتئین‌های fimC و fimD امکان اتصال مستقیم *P.gingivalis* به فیبرونکتین را می‌دهند (۱۱۲). اهمیت پیلی با این واقعیت نشان داده می‌شود که سویه‌های *P. gingivalis* دارای انواع مختلفی از ژن‌های fimA هستند. براساس تنوع ژن‌های fimA، پیلی ماژور به شش نوع، انواع I-V و Ib طبقه بندی شده‌اند. سویه‌هایی که پیلی نوع II را بیان می‌کنند، در مقایسه با سویه‌هایی که انواع دیگری را بیان می‌کنند با پریودنتیت شدیدتری همراه هستند و نشان داده شده که در حین عفونت سلول‌های میزبان، چسبندگی و تهاجم بیشتری دارند (۱۱۳). در بیماران سالم پریودونتی که از نظر کلنی‌های *P. gingivalis* مثبت بودند، پیلی نوع I بیشترین شیوع را داشت، این نشان می‌دهد که تنوع در پیلی ماژور بر نتایج ایجاد کلنی *P. gingivalis* تأثیر می‌گذارد. علاوه بر پیلی ماژور، *P. gingivalis* دارای یک پیلی مینور (mfa) است که ممکن است در چسبندگی سلول میزبان نقش داشته باشد و توانایی تهاجم سلولی سلول‌های اپی‌تلیال دهان را کاهش دهد (۱۱۴).

استفاده از عوامل چسبنده سطحی از نوع تاژک یک عامل رایج در باکتری‌های دهان است، در حالی که وجود آن در سطح باکتری پریودنتالی *F. nucleatum* اثبات نشده اما این باکتری یک عامل چسبنده FadA تولید می‌کند که در آزمایشگاه، پروتئین‌هایی با رشته‌های طویل را ایجاد می‌کند. عامل چسبنده FadA نه تنها در تعامل با سلول‌های اپی‌تلیال دهان انسان است، بلکه با سلول‌های اندوتلیال و جفت هم تعامل دارد. در واقع، این تعامل با چسبندگی به کادهرین‌های سلولی تعریف می‌شود که از طریق سست شدن اتصالات بین سلولی باعث افزایش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال می‌شود، هم چنین، تصور می‌شود که باعث ایجاد سرطان روده بزرگ در انسان می‌شود (۱۱۵،۱۱۶).

همانند *F. nucleatum*، *A. actinomyces* می‌تواند از طریق عوامل چسبنده سطحی به سلول‌های اپی‌تلیال متصل شود، در این رابطه پروتئین Aae نقش محرک را دارد. در حال حاضر، گیرنده میزبانی برای Aae ناشناخته است، اگر این عوامل چسبنده می‌توانند به سلول‌های باکال و هم چنین فیبروبلاست‌های لثه متصل شوند، اما به سلول‌های اپی‌تلیال گردن رحم، حلق، کام، زبان و ریه‌ها متصل نمی‌شود (۱۱۷). این عامل ممکن است حاکی از یک گیرنده باشد که فقط در پریودنتیم (و سلول‌های باکال) بیان می‌شود. در واقع بافت و ویژگی‌های Aae

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

میزبان این پروتئین را به عنوان یک سازگاری خاص و احتمالاً یک هدف درمانی برجسته می‌کند، و در واقع یک مطالعه پیشین نشان داد که بخش‌هایی از پروتئین که با سلول‌های انسانی تعامل دارند می‌توانند برای طراحی پپتیدهای مسدودکننده با پتانسیل درمانی استفاده شوند. همچنین، *A. actinomyces* دارای عامل چسبنده سطحی دیگری به نام EmaA است، که کلاژن (نوع IV) را به عنوان بخشی از پروتئین پیلی به سطح خود متصل می‌کند. ساختار و عملکرد EmaA، به گلیکوزیلاسیون آن‌ها از طریق مسیرهای مشترک با بیوسنتز و چسبندگی گلیکان لیپوپلی‌ساکارید مربوط می‌شود (۱۱۸).

اخیراً، اتصال گلیکان‌ها به پروتئین‌های سطحی باکتریایی مورد توجه قرار گرفته است، اما نشان داده شده است که برای عملکرد پروتئین‌های سطحی تاژک با لایه‌های S بسیار گسترده و حیاتی است. بنابراین تعجب‌آور نیست که پروتئین‌های لایه S گلیکوزیله شده (TfsAB) در *T. forsythia* نقش مهمی در چسبندگی به سلول‌های میزبان و همچنین تعدیل سیستم ایمنی دارند. سویه‌های جهش‌یافته فاقد یک یا هر دو پروتئین Tfs کاهش چسبندگی یا تهاجم سلول‌های اپی‌تلیال را نشان دادند (۱۱۹). علاوه بر این، جهش‌های نقص در لایه S در مقایسه با نوع وحشی، کاهش هموگلوتیناسیون را نشان می‌دهند. با توجه به اینکه خونریزی در بخش‌های پریودنتال رخ می‌دهد، پیوستن به گلبول‌های قرمز می‌تواند مکانیسم مفیدی برای چسبندگی *T. forsythia* باشد. هماگلوتیناسیون توسط *T. forsythia* به سیالیلاکتوز حساس است، سیالوگلیکان‌ها در چسبندگی *T. forsythia* مهم هستند. علاوه بر اتصال سلول میزبان، جهش‌های نقص لایه S در *T. forsythia*، کاهش تجمع با کلنی‌های اولیه *S. sanguis* را نشان می‌دهد که نقش آن در تعاملات بین باکتریایی است (۱۱۸،۱۱۲۰). بسیاری از باکتری‌های دهانی، از جمله *S. mutans* از طریق cnm و cbm کلاژن را هدف قرار می‌دهند، در حالی که cbdA در *S. gordonii* عملکرد مشابهی را انجام می‌دهند. پروتئین سطحی اصلی پورین (Msp) پاتوژن پریودنتال *T. denticola*، طیف وسیعی از پروتئین‌های ماتریس خارج سلولی انسان از جمله کلاژن I، لامینین و فیبرینوژن را متصل می‌کند (۱۲۱). با این حال، Msp تنها عامل سطحی *T.forsythai* با نقش چسبندگی به سطح میزبان نیست. پروتئین LrrA در تعاملات بین گونه‌ها نقش دارد، در حالی که کاهش تحرک سویه IrrA از بین رفتن نفوذ بافت را نشان دهد. نقش دوگانه چسبندگی میزبانی و تعاملات بین باکتریایی توسط دنتیلیسین *T. denticola* نشان داد، که نه تنها واسطه تعاملات *P. gingivalis* بلکه واسطه تعاملات فیبرینوژن در کنار FhbB است که ممکن است در ایجاد کلنی نقش داشته باشد. همچنین قابل ذکر است که FhbB پروتئین I شبه H و عامل H را که ممکن است واسطه کلنی سازی یا دفع سیستم ایمنی از طریق مکانیسم‌های ناشناخته باشند را به هم متصل کند (۱۲۲).

۱۶-۱- انتقال پاسخ‌های تنش زا در ایجاد کلنی و عفونت توسط باکتری‌های دهانی

باکتری‌های ساکن در محیط دهان به طور مداوم در معرض طیف وسیعی از عوامل تنش زا شامل چالش‌های فیزیکی، مانند نوسانات دما، pH و تنش اکسیداتیو حاصل از منابع برون زا مانند سلول‌های التهابی و تولید رادیکال‌های درون زا که باعث آسیب به آنزیم‌های حساس به اکسیژن و DNA در بیوفیلم می‌شوند قرار می‌گیرند. علاوه بر این، ارگانیسم‌های دهان در معرض نوسانات مواد مغذی و عناصر کمیاب مانند فلزات هستند که کلید عملکرد صحیح زنجیره‌های تنفسی و بسیاری از فرایندهای کاتالیزوری می‌باشند. برای باکتری‌های بی‌هوازی و هوازی ساکن در حفره دهان، تولید و مقاومت در برابر رادیکال‌های آزاد مانند سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل یک چالش اساسی است. این ارگانیسم‌ها، درست مانند سایر باکتری‌ها، مکانیسم‌های مقاومت در برابر تنش اکسیداتیو که منشا آن می‌تواند بیوفیلم پلاک باشد را به عنوان یک سازگاری با زندگی در محیط دهان ایجاد کرده‌اند (۱۲۳). به عنوان مثال، *S. sanguinis* کومنسال دهانی برای تولید پراکسید هیدروژن در بیوفیلم به خوبی شناخته شده است. ارگانیسم‌هایی مانند *S. mutans* نیز در سلامت و هم چنین محیط‌های پوسیدگی زا وجود دارند. ارگانیسم‌هایی که در کنار تولیدکننده‌های پراکسید هیدروژن زندگی می‌کنند، استراتژی‌های مقاومت را در بیوفیلم دهانی تکامل می‌دهند. در همین راستا، یک پژوهش اخیرا گلوتاتیون سنتتاز، GshAB، را تشخیص داده که در مقاومت *S. mutans* در برابر پراکسید و رقابت با *S. sanguinis*، نقش دارد (۱۲۴). شواهد دیگری از اهمیت این مکانیزم‌های رقابت در برابر تنش اکسیداتیو نشان می‌دهد که بیان ژن تنش زا در سنجش رقابت میکروبی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، *S. mutans* دارای مسیرهای سم زدایی اکسیژن و پراکسید فعال به شکل سوپراکسید دیسموتاز (sod) و آلکیل هیدروپراکسیداز (ahpCF)

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

است، در حالی که دارای سیستم سم زدایی آهن (dpr) است که به عنوان عامل مقاومت در برابر تنش اکسیداتیو شناخته شده، تحت کنترل تعدادی از مسیرهای رونویسی پاسخ دهنده به تنش و تحت تأثیر سطوح اکسیداز NADH و مکانیسم‌های حد نصاب Luxs قرار دارند (۱۲۵).

اهمیت این نوع مسیر سم زدایی کننده با چندین مسیر مقاومت به تنش اکسیداتیو که در بیوفیلم گونه‌های بیماری‌زا مانند *P. gingivalis*، *T. forsythia* و *F. nucleatum* تنظیم می‌شوند. در میان عوامل بیماری‌زای بی‌هوازی، سیستم تنظیمی و حساس OyR در گروه‌های مختلفی باشد، و اهمیت آن در مقاومت به تنش اکسیداتیو با توانایی آن در تشکیل بیوفیلم ارتباط دارد. یکی از نتایج عمده قرار گرفتن مداوم در معرض تنش اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد، آسیب به DNA است (۱۲۶).

رایج‌ترین مکانیسم ترمیم، سیستم BER (Base excision repair) است که وظیفه آن حذف باز جهش زا 8-oxo -۷، ۸ – دی هیدروکسی گوانین (8-oxo-G) است که معمولاً توسط رادیکال‌های آزاد داخل سلولی ایجاد می‌شوند. سیستم BER در *S. mutans* به عنوان واسطه ترمیم DNA عمل می‌کند و حذف این سیستم باعث افزایش جهش در *S. mutans* و آسیب DNA آن می‌شود، اما بالعکس به نظر می‌رسد که در کوتاه مدت، توانایی آن را در برابر مقاومت نسبت به عوامل تنش زای محیطی بهبود می‌دهد، به این معنی که این ارگانیسم بین ثبات ژنتیکی و جهش زایی رابطه برقرار می‌کند تا امکان واکنش به تغییرات زیستگاهی را فراهم کند (۱۲۷).

با این حال، سیستم BER تنها روش ترمیم ضایعات 8-oxo-G نیست و اخیرا یک سیستم غیر معمول ترمیمی در *P. gingivalis* کشف شده است. در این سیستم غیر معمول یک پروتئین PG1037 که به باز جهش زای 8-oxo-g متصل است، به عنوان بخشی از یک اپران ترمیمی DNA عمل می‌کند. نکته قابل توجه این است که PG1037 یک ژن اساسی در *P. gingivalis* است و حذف ژن PG1037 منجر به ایجاد سویه‌های مستعد آسیب به DNA می‌شود. بسیاری از باکتری‌ها از مواد مغذی و عناصر به عنوان کوفاکتورهای آنزیمی یا به عنوان اجزای اصلی زنجیره‌های تنفسی استفاده می‌کنند. این مسئله با این واقعیت که آهن آزاد سلولی (Fe^{2+}) یک مولد شناخته شده رادیکال‌های آزاد است، پیچیده‌تر می‌شود. در *P. gingivalis*، آهن با استفاده از روش‌های متعددی مانند پروتئازهای ژنژیپین، سیستم متصل به هِم و سیستم جذب آهن شبه FeOB که برای دستیابی به منگنز نقش مهمی دارد، به مقاومت در برابر تنش اکسیداتیو کمک می‌کند. سطح بیان سیستم FeOB در زیر گونه‌های *P. gingivalis* متفاوت است، که در جذب آهن یا مقاومت سویه در داخل سلول‌های انسانی نقش دارد. در واقع، تنها نشانگر استاندارد بیولوژیکی تنش زا، هورمون کورتیزول است که سطح آن در هنگام اندازه گیری در بزاق افزایش می‌یابد. کورتیزول بر رشد انواع پاتوژن شهای پریودنتال تأثیر می‌گذارد، در حالی که به نظر می‌رسد هورمون‌های دیگر مانند آدرنالین بیان عوامل بیماری‌زا را افزایش می‌دهند (۱۲۸،۱۲۹).

نتیجه گیری

عوامل مهم بیماری‌زایی مانند پروتئاز جدید کاریلیزین *T. forsythia* یا عوامل چسبنده استرپتوکوکی، امکان طراحی ترکیبات بازدارنده یا پپتیدهایی را می‌دهد که ممکن است داروهای جدیدی تولید شود که یا در کلنی سازی نقش داشته و یا از آسیب سلولی جلوگیری کنند. همچنین می توان به طراحی پپتیدهای کوچکی که برای جلوگیری از ترشح *E.coli* انتروهموراژیک نوع ۳ (EHEC) طراحی شده‌اند یا غربالگری مهارکننده‌های کتابخانه ژنومی پرداخت که ممکن است مانع ترشح ژنژیپین‌ها و سایر عوامل بیماری زا شوند (۱۳۰،۱۳۱). به نظر می‌رسد، هدف قرار دادن تعامل باکتری‌های دهانی با گلیکوم میزبان یک نقطه امیدوار کننده برای تولید داروهای ضد میکروبی جدید باشد. علاوه بر این، افزایش سطح دانش در زمینه مولکولی میکروب‌های میزبان و تعاملات موجود در آن با سلامتی و همچنین بیماری، فرصتی را برای دستکاری ترکیبات میکروب دهانی به منظور حفظ سلامتی دهان فراهم می‌کند. بنابراین می‌توان انتظار داشت که طی چند سال آینده بینش مولکولی در این زمینه، راه‌های جدیدی را برای درمان بیماری‌های دهانی فراهم کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل طرح مصوب پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان با کد اخلاق IR.GOUMS.REC.1401.391 است. نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان در حمایت از پژوهش حاضر قدردانی می‌نمایند.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

References

1- Auerbacher M, Gebetsberger L, Kaisarly D, Schmidmaier R, Hickel R, Drey M. Oral health in patients with neurodegenerative and cerebrovascular disease: a retrospective study. Disabil Rehabil. 2023;45:14,2316-24.

2- Kistler JO, Booth V, Bradshaw DJ, Wade WG. Bacterial Community Development in Experimental Gingivitis. Glogauer M, editor. PLoS One. 2013;8(8):e71227.

3- Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. Br Dent J. 2016;221(10):657-66.

4- Oppenheim FG, Salih E, Siqueira WL, Zhang W, Helmerhorst, EJ. Salivary Proteome and Its Genetic Polymorphisms. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:22-50.

5- Murakami Y, Masuda T, Imai M, Iwami J, Nakamura H, Noguchi T, et al. Analysis of Major Virulence Factors in Porphyromonas gingivalis under Various Culture Temperatures Using Specific Antibodies. Microbiol Immunol. 2004;48(8):561-9.

6- Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M, et al. Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, β-defensins and LL37, produced by human epithelial cells. J Antimicrob Chemother. 2005;55(6):888-96.

7- Beaudet A, Dumoncel J, Thackeray JF, Bruxelles L, Duployer B, Tenailleau C, et al. Upper third molar internal structural organization and semicircular canal morphology in Plio-Pleistocene South African cercopithecoids. J Hum Evol. 2016; 95:104-20.

8- Baliban RC, Sakellari D, Li Z, DiMaggio PA, Garcia BA, Floudas CA. Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples. J Clin Periodontol. 2012;39(3):203-12.

9- Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. J Clin Periodontol. 2013;40(10):955-61.

10- Zilm PS, Mira A, Bagley CJ, Rogers AH. Effect of alkaline growth pH on the expression of cell envelope proteins in Fusobacterium nucleatum. Microbiology. 2010;156(6):1783-94.

11- Takahashi N. Acid-neutralizing activity during amino acid fermentation by Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia and Fusobacterium nucleatum. Oral Microbiol Immunol. 2003;18(2):109-13.

12- Burne RA, Zeng L, Ahn SJ, Palmer SR, Liu Y, Lefebure T, et al. Progress Dissecting the Oral Microbiome in Caries and Health. Adv Dent Res. 2012;24(2):77-80.

13- Jauhar MM, Syaifie PH, Arda AG, Ramadhan D, Nugroho DW, Kaswati NMN, et al. Evaluation of propolis activity as sucrose-dependent and sucrose-independent Streptococcus mutans inhibitors to treat dental caries using an in-silico approach. J Appl Pharm Sci. 2023;13(03):071-080.

14- Krzyściak W, Papież M, Jurczak A, Kościelniak D, Vyhouskaya P, Zagórska-Świeży K, et al. Relationship between Pyruvate Kinase Activity and Cariogenic Biofilm Formation in Streptococcus mutans Biotypes in Caries Patients. Front Microbiol. 2017;8:856.

15- Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, et al. Molecular Analysis of Bacterial Species Associated with Childhood Caries. J Clin Microbiol. 2002;40(3):1001-9.

16- Becker DJ, Lowe JB. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. Glycobiology. 2003;13(7):41R-53R.

17- Nakajo K, Takahashi N, Beighton D. Resistance to Acidic Environments of Caries-Associated Bacteria: Bifidobacterium dentium and Bifidobacterium longum. Caries Res. 2010;44(5):431-7.

18- Cornejo OE, Lefébure T, Pavinski Bitar PD, Lang P, Richards VP, Eilertson K, et al. Evolutionary and Population Genomics of the Cavity Causing Bacteria Streptococcus mutans. Mol Biol Evol. 2013;30(4):881-93.

19- Beighton D. The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process. Community Dent Oral Epidemiol. 2005;33(4):248-55.

20- Kaur R, Gilbert SC, Sheehy EC, Beighton D. Salivary levels of Bifidobacteria in caries-free and caries-active children. Int J Paediatr Dent. 2013;23:32-8.

21- Moye ZD, Zeng L, Burne RA. Fueling the caries process: carbohydrate metabolism and gene regulation by Streptococcus mutans. J Oral Microbiol. 2014;6:24878.

22- Webb AJ, Homer KA, Hosie AHF. Two Closely Related ABC Transporters in Streptococcus mutans Are Involved in Disaccharide and/or Oligosaccharide Uptake. J Bacteriol. 2008;190:168-78.

23- Lemos JA, Burne RA. A model of efficiency: stress tolerance by Streptococcus mutans. Microbiology. 2008;154:3247-55.

24- Kajfasz JK, Rivera-Ramos I, Abranches J, Martinez AR, Rosalen PL, Derr AM, et al. Two Spx Proteins Modulate Stress Tolerance, Survival, and Virulence in Streptococcus mutans. J Bacteriol. 2010;192:2546-56.

25- Zhang JS, Chu C-H, Yu OY. Oral Microbiome and Dental Caries Development. Dent J. 2022;10:184.

26- Liu J, Guo L, Liu J, Zhang J, Zeng H, Ning Y, et al. Identification of an Efflux Transporter LmrB Regulating Stress Response and Extracellular Polysaccharide Synthesis in Streptococcus mutans. Front Microbiol. 2017;8:1-12.

27- Esberg A, Sheng N, Mårell L, Claesson R, Persson K, Borén T, et al. Streptococcus Mutans Adhesin Biotypes that Match and Predict Individual Caries Development. EBioMedicine. 2017; 24:205-15.

28- Santos HS de B, Do T, Parolo CCF, Poloni J de F, Maltz M, Arthur RA, et al. Streptococcus mutans Gene Expression and Functional Profile in Root Caries: An RNA-Seq Study. Caries Res. 2022;56:116-28.

29- Topouzelis N, Tsaousoglou P, Pisoka V, Zouloumis L. Dilaceration of maxillary central incisor: a literature review. Dent Traumatol. 2010;26:427-33.

30- Sasaki Y, Nogami E, Maeda M, Nakanishi-Matsui M, Iwamoto-Kihara A. A unique F-type H+-ATPase from Streptococcus mutans: An active H+ pump at acidic pH. Biochem Biophys Res Commun. 2014;443:677-82.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

31- Zhang M, Yu W, Zhou S, Zhang B, Lo ECM, Xu X, et al. In vitro Antibacterial Activity of an FDA-Approved H+-ATPase Inhibitor, Bedaquiline, Against Streptococcus mutans in Acidic Milieus. Front Microbiol. 2021;12:1-11.

32- Sato Y, Okamoto-Shibayama K, Azuma T. Glucose-PTS Involvement in Maltose Metabolism by Streptococcus mutans. Bull Tokyo Dent Coll. 2015;56:93-103.

33- Kianoush N, Adler CJ, Nguyen K-AT, Browne GV, Simonian M, Hunter N. Bacterial Profile of Dentine Caries and the Impact of pH on Bacterial Population Diversity. Burne RA, editor. PLoS One. 2014;9:e92940.

34- Santiago B, MacGilvray M, Faustoferri RC, Quivey RG. The branched-chain amino acid aminotransferase encoded by ilvE is involved in acid tolerance in Streptococcus mutans. J Bacteriol. 2012;194:2010-9.

35-Shibata Y, Kawada-Matsuo M, Shirai Y, Saito N, Li D, Yamashita Y. Streptococcus mutans diacylglycerol kinase homologue: a potential target for anti-caries chemotherapy. J Med Microbiol. 2011;60:625-30.

36- Rice KC, Turner ME, Carney OV., Gu T, Ahn SJ. Modification of the Streptococcus mutans transcriptome by LrgAB and environmental stressors. Microb Genomics. 2017;3:1-17.

37- Yamashita Y, Shibat Y. Acid Stress Survival Mechanisms of the Cariogenic Bacterium Streptococcus mutans. In: Relevant Perspectives in Global Environmental Change. InTech; 2011.

38- Munson MA, Banerjee A, Watson TF, Wade WG. Molecular analysis of the microflora associated with dental caries. J Clin Microbiol. 2004;42:3023-9.

39- Nyvad B, Crielaard W, Mira A, Takahashi N, Beighton D. Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective. Caries Res. 2013;47:89-102.

40- Siqueira JF, Rôças IN. Diversity of Endodontic Microbiota Revisited. J Dent Res. 2009;88:969-81.

41- Li L, Hsiao WWL, Nandakumar R, Barbuto SM, Mongodin EF, Paster BJ, et al. Analyzing Endodontic Infections by Deep Coverage Pyrosequencing. J Dent Res. 2010;89:980-4.

42- Nagaoka S, Liu H-J, Minemoto K, Kawagoe M. Microbial induction of dentinal caries in human teeth in vitro. J Endod. 1995;21:546-51.

43- Chen X, Daliri EB-M, Kim N, Kim J-R, Yoo D, Oh D-H. Microbial Etiology and Prevention of Dental Caries: Exploiting Natural Products to Inhibit Cariogenic Biofilms. Pathogens. 2020;9:569.

44- Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. Int Endod J. 2022;55:512-30.

45- Hsiao WWL, Li KL, Liu Z, Jones C, Fraser-Liggett CM, Fouad AF. Microbial transformation from normal oral microbiota to acute endodontic infections. BMC Genomics. 2012; 13:345.

46- González-Ramírez J, Serafín-Higuera N, Concepción Silva Mancilla M, Martínez-Coronilla G, Famanía-Bustamante J, Laura López López A. Use of Biomarkers for the Diagnosis of Periodontitis. In: Periodontal Disease - Diagnostic and Adjunctive Non-Surgical Considerations. Intech Open; 2020.

47- Abusleme L, Hoare A, Hong B, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. Periodontol. 2000 2021;86:57-78.

48- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366:1809-20.

49- Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. Dent Clin North Am. 2019;63:69-81.

50- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:17038.

51- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol. 1965;36:177-87.

52- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998;25:134-44.

53- Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. Biomedicines. 2022;10:2659.

54- Celik D, Kantarci A. Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. Pathogens. 2021;10(10):1280.

55- Galimanas V, Hall MW, Singh N, Lynch MDJ, Goldberg M, Tenenbaum H, et al. Bacterial community composition of chronic periodontitis and novel oral sampling sites for detecting disease indicators. Microbiome. 2014;2:32.

56- Byrne DP, Potempa J, Olczak T, Smalley JW. Evidence of mutualism between two periodontal pathogens: co-operative haem acquisition by the HmuY haemophore of Porphyromonas gingivalis and the cysteine protease interpain A (InpA) of Prevotella intermedia. Mol Oral Microbiol. 2013;28:219-29.

57- Manji F, Dahlen G, Fejerskov O. Caries and Periodontitis: Contesting the Conventional Wisdom on Their Aetiology. Caries Res. 2018; 52:548-64.

58- Ohara-Nemoto Y, Rouf SMA, Naito M, Yanase A, Tetsuo F, Ono T, et al. Identification and Characterization of Prokaryotic Dipeptidyl-peptidase 5 from Porphyromonas gingivalis. J Biol Chem. 2014; 289:5436-48.

59- Nishimata H, Ohara-Nemoto Y, Baba TT, Hoshino T, Fujiwara T, Shimoyama Y, et al. Identification of Dipeptidyl-Peptidase (DPP)5 and DPP7 in Porphyromonas endodontalis, Distinct from Those in Porphyromonas gingivalis. Ahmed SA, editor. PLoS One. 2014;9:e114221.

60- Karacali S. Cell Surface Sialylated N-Glycan Alterations during Development. Eur J Biol. 2017;76:79-88.

61- Cross BW, Ruhl S. Glycan recognition at the saliva-oral microbiome interface. Cell Immunol. 2018;333:19-33.

62- Buschiazzo A, Alzari PM. Structural insights into sialic acid enzymology. Curr Opin Chem Biol. 2008;12:565-72.

63- Lombard V, Golaconda Ramulu H, Drula E, Coutinho PM, Henrissat B. The carbohydrate-active enzymes database (CAZy) in 2013. Nucleic Acids Res. 2014;42(D1):D490-5.

64- Lewis AL, Lewis WG. Host sialoglycans and bacterial sialidases: a mucosal perspective. Cell Microbiol. 2012;14:1174-82.

65- Phansopa C, Roy S, Rafferty JB, Douglas CWI, Pandhal J,

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

Wright PC, et al. Structural and functional characterization of NanU, a novel high-affinity sialic acid-inducible binding protein of oral and gut-dwelling Bacteroidetes species. Biochem J. 2014;458:499-511.

66- Jungnickel J, Brämer C, Bronzlik P, Lipokatic-Takacs E, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, et al. Level and localization of polysialic acid is critical for early peripheral nerve regeneration. Mol Cell Neurosci. 2009;40:374-81.

67- Afshari FT, Kappagantula S, Fawcett JW. Extrinsic and intrinsic factors controlling axonal regeneration after spinal cord injury. Expert Rev Mol Med. 2009;11:e37.

68- Olsen I, Potempa J. Strategies for the inhibition of gingipains for the potential treatment of periodontitis and associated systemic diseases. J Oral Microbiol. 2014;6:24800.

69- Curtis MA, Aduse Opoku J, Rangarajan M, Gallagher A, Sterne JAC, Reid CR, et al. Attenuation of the Virulence of Porphyromonas gingivalis by Using a Specific Synthetic Kgp Protease Inhibitor. Infect Immun. 2002;70:6968-75.

70- Slámová K, Bojarová P, Petrásková L, Křen V. β-N-Acetylhexosaminidase: What's in a name…? Biotechnol Adv. 2010;28:682-93.

71- Byers H. Sequential deglycosylation and utilization of the N-linked, complex- type glycans of human alpha1-acid glycoprotein mediates growth of Streptococcus oralis. Glycobiology. 1999;9:469-79.

72- Sojar HT, Smith DF. Porphyromonas gingivalis fimbriae carbohydrate specificity assessment by glycomics. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;66:83-7.

73- Coyne MJ, Fletcher CM, Chatzidaki-Livanis M, Posch G, Schaffer C, Comstock LE. Phylum-wide general protein O-glycosylation system of the Bacteroidetes. Mol Microbiol. 2013;88:772-83.

74- Sojar HT, Sharma A, Genco RJ. Porphyromonas gingivalis fimbriae binds to neoglycoproteins: evidence for a lectin-like interaction. Biochimie .2004;86:245-9.

75- Davies JR, Kad T, Neilands J, Kinnby B, Prgomet Z, Bengtsson T, et al. Polymicrobial synergy stimulates Porphyromonas gingivalis survival and gingipain expression in a multi-species subgingival community. BMC Oral Health. 2021;21:639.

76- Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W-H, et al. The Human Oral Microbiome. J Bacteriol 2010;192:5002-17.

77- Tseng T-T, Tyler BM, Setubal JC. Protein secretion systems in bacterial-host associations, and their description in the Gene Ontology. BMC Microbiol. 2009;9(S1):S2.

78- Schneewind O, Missiakas DM. Protein secretion and surface display in Gram-positive bacteria. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2012;367:1123-39.

79- Yue G, Kaplan JB, Furgang D, Mansfield KG, Fine DH. A Second Aggregatibacter actinomycetemcomitans Autotransporter Adhesin Exhibits Specificity for Buccal Epithelial Cells in Humans and Old-World Primates. Infect Immun. 2007;75:4440-8.

80- Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, et al. The Biology of Streptococcus mutans. Microbiol Spectr. 2019;7.

81- Palmer SR, Miller JH, Abranches J, Zeng L, Lefebure T, Richards VP, et al. Phenotypic Heterogeneity of Genomically-Diverse Isolates of Streptococcus mutans. Biswas I, editor. PLoS One. 2013;8:e61358.

82- Munksgaard PS, Skals M, Reinholdt J, Poulsen K, Jensen MR, Yang C, et al. Sialic Acid Residues Are Essential for Cell Lysis Mediated by Leukotoxin from Aggregatibacter actinomycetemcomitans. Blanke SR, editor. Infect Immun. 2014;82:2219-28.

83- Ruiz T, Lenox C, Radermacher M, Mintz KP. Novel Surface Structures Are Associated with the Adhesion of Actinobacillus actinomycetemcomitans to Collagen. Infect Immun. 2006;74:6163-70.

84- Sato K, Naito M, Yukitake H, Hirakawa H, Shoji M, McBride MJ, et al. A protein secretion system linked to bacteroidete gliding motility and pathogenesis. Proc Natl Acad Sci. 2010;107:276-81.

85- Veith PD, Nor Muhammad NA, Dashper SG, Likić VA, Gorasia DG, Chen D, et al. Protein Substrates of a Novel Secretion System Are Numerous in the Bacteroidetes Phylum and Have in Common a Cleavable C-Terminal Secretion Signal, Extensive Post-Translational Modification, and Cell-Surface Attachment. J Proteome Res. 2013;12:4449-61.

86- Nguyen K-A, Travis J, Potempa J. Does the Importance of the C-Terminal Residues in the Maturation of RgpB from Porphyromonas gingivalis Reveal a Novel Mechanism for Protein Export in a Subgroup of Gram-Negative Bacteria? J Bacteriol. 2007;189:833-43.

87- Shoji M, Sato K, Yukitake H, Kondo Y, Narita Y, Kadowaki T, et al. Por Secretion System-Dependent Secretion and Glycosylation of Porphyromonas gingivalis Hemin-Binding Protein 35. Adler B, editor. PLoS One. 2011;6:e21372.

88- Takii R, Kadowaki T, Baba A, Tsukuba T, Yamamoto K. A Functional Virulence Complex Composed of Gingipains, Adhesins, and Lipopolysaccharide Shows High Affinity to Host Cells and Matrix Proteins and Escapes Recognition by Host Immune Systems. Infect Immun. 2005;73:883-93.

89- Chen YY, Peng B, Yang Q, Glew MD, Veith PD, Cross KJ, et al. The outer membrane protein LptO is essential for the O-deacylation of LPS and the co-ordinated secretion and attachment of A-LPS and CTD proteins in Porphyromonas gingivalis. Mol Microbiol. 2011;79:1380-401.

90- Zhou XY, Gao JL, Hunter N, Potempa J, Nguyen K-A. Sequence-independent processing site of the C-terminal domain (CTD) influences maturation of the RgpB protease from Porphyromonas gingivalis. Mol Microbiol. 2013;89:903-17.

91- Glew MD, Veith PD, Peng B, Chen YY, Gorasia DG, Yang Q, et al. PG0026 Is the C-terminal Signal Peptidase of a Novel Secretion System of Porphyromonas gingivalis. J Biol Chem. 2012;287:24605-17.

92-. Liao S, Klein MI, Heim KP, Fan Y, Bitoun JP, Ahn S-J, et al. Streptococcus mutans Extracellular DNA Is Upregulated during Growth in Biofilms, Actively Released via Membrane Vesicles, and Influenced by Components of the Protein Secretion Machinery. J Bacteriol. 2014;196:2355-66.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

93- Sterzenbach T, Helbig R, Hannig C, Hannig M. Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications. Clin Oral Investig. 2020;24:4237-60.

94- Jakubovics NS. Talk of the town: interspecies communication in oral biofilms. Mol Oral Microbiol. 2010;25:4-14.

95- Holmes AR, McNab R, Jenkinson HF. Candida albicans binding to the oral bacterium Streptococcus gordonii involves multiple adhesin-receptor interactions. Infect Immun. 1996;64:4680-5.

96- McNab R, Jenkinson HF, Loach DM, Tannock GW. Cell-surface-associated polypeptides CshA and CshB of high molecular mass are colonization determinants in the oral bacterium Streptococcus gordonii. Mol Microbiol. 1994;14:743-54.

97- Silverman RJ, Nobbs AH, Vickerman MM, Barbour ME, Jenkinson HF. Interaction of Candida albicans Cell Wall Als3 Protein with Streptococcus gordonii SspB Adhesin Promotes Development of Mixed-Species Communities. Infect Immun. 2010;78:4644-52.

98- Wang R, He X, Hu W, Lux R, Li J, Zhou X, et al. Analysis of interspecies adherence of oral bacteria using a membrane binding assay coupled with polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis profiling. Int J Oral Sci. 2011;3:90-7.

99- Reardon-Robinson ME, Wu C, Mishra A, Chang C, Bier N, Das A, et al. Pilus hijacking by a bacterial coaggregation factor critical for oral biofilm development. Proc Natl Acad Sci. 2014;111:3835-40.

100- Jang YJ, Choi YJ, Lee SH, Jun HK, Choi BK. Autoinducer 2 of Fusobacterium nucleatum as a target molecule to inhibit biofilm formation of periodontopathogens. Arch Oral Biol 2013;58:17-27.

101- Clock SA, Planet PJ, Perez BA, Figurski DH. Outer Membrane Components of the Tad (Tight Adherence) Secreton of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. J Bacteriol. .2008;190:980-90.

102- Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Mixed Red-Complex Bacterial Infection in Periodontitis. Int J Dent .2013;2013:1-6.

103- Myneni SR, Settem RP, Sojar HT, Malone JP, Loimaranta V, Nakajima T, et al. Identification of a unique TLR2-interacting peptide motif in a microbial leucine-rich repeat protein. Biochem Biophys Res Commun. 2012;423:577-82.

104- Loimaranta V, Hytönen J, Pulliainen AT, Sharma A, Tenovuo J, Strömberg N, et al. Leucine-rich Repeats of Bacterial Surface Proteins Serve as Common Pattern Recognition Motifs of Human Scavenger Receptor gp340. J Biol Chem. 2009; 284:18614-23.

105- Vega-Chin A, Silva de la Fuente S, Gómez-Fernández A, Ortiz-Acuña L, Mora-González A, Rodríguez-Masís R, et al. Gingival State and Presence of Red Complex Bacteria in 12-Year-Old Schoolchildren. Odovtos - Int J Dent Sci. 2022;24:161-75.

106- Abiko Y, Nagano K, Yoshida Y, Yoshimura F. Major Membrane Protein TDE2508 Regulates Adhesive Potency in Treponema denticola. Kreth J, editor. PLoS One. 2014;9:e89051.

107- Zijnge V, van Leeuwen MBM, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, et al. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth. Bereswill S, editor. PLoS One. 2010;5:e9321.

108- Okahashi N, Nakata M, Sakurai A, Terao Y, Hoshino T, Yamaguchi M, et al. Pili of oral Streptococcus sanguinis bind to fibronectin and contribute to cell adhesion. Biochem Biophys Res Commun. 2010;391:1192-6.

109- Okahashi N, Nakata M, Terao Y, Isoda R, Sakurai A, Sumitomo T, et al. Pili of oral Streptococcus sanguinis bind to salivary amylase and promote the biofilm formation. Microb Pathog. 2011;50:148-54.

110- Jakubovics NS, Brittan JL, Dutton LC, Jenkinson HF. Multiple adhesin proteins on the cell surface of Streptococcus gordonii are involved in adhesion to human fibronectin. Microbiology. 2009;155:3572-80.

111- Back CR, Sztukowska MN, Till M, Lamont RJ, Jenkinson HF, Nobbs AH, et al. The Streptococcus gordonii Adhesin CshA Protein Binds Host Fibronectin via a Catch-Clamp Mechanism. J Biol Chem. 2017;292:1538-49.

112- Zhang W, Ju J, Rigney T, Tribble G. Integrin α5β1-fimbriae binding and actin rearrangement are essential for Porphyromonas gingivalis invasion of osteoblasts and subsequent activation of the JNK pathway. BMC Microbiol. 2013;13:5.

113- Pierce DL, Nishiyama S, Liang S, Wang M, Triantafilou M, Triantafilou K, et al. Host Adhesive Activities and Virulence of Novel Fimbrial Proteins of Porphyromonas gingivalis. Infect Immun. 2009;77:3294-301.

114- Murakami Y, Machino M, Fujisawa S. Porphyromonas gingivalis Fimbria-Induced Expression of Inflammatory Cytokines and Cyclooxygenase-2 in Mouse Macrophages and Its Inhibition by the Bioactive Compounds Fibronectin and Melatonin. ISRN Dent. 2012;2012:1-7.

115- Témoin S, Wu KL, Wu V, Shoham M, Han YW. Signal peptide of FadA adhesin from Fusobacterium nucleatum plays a novel structural role by modulating the filament's length and width. FEBS Lett. 2012;586:1-6.

116- Nithianantham S, Xu M, Yamada M, Ikegami A, Shoham M, Han YW. Crystal Structure of FadA Adhesin from Fusobacterium nucleatum Reveals a Novel Oligomerization Motif, the Leucine Chain. J Biol Chem. 2009;284:3865-72.

117- Fine DH, Velliyagounder K, Furgang D, Kaplan JB. The Actinobacillus actinomycetemcomitans Autotransporter Adhesin Aae Exhibits Specificity for Buccal Epithelial Cells from Humans and Old-World Primates. Infect Immun. 2005;73:1947-53.

118- Tang G, Ruiz T, Mintz KP. O-Polysaccharide Glycosylation Is Required for Stability and Function of the Collagen Adhesin EmaA of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. Bliska JB, editor. Infect Immun. 2012;80:2868-77.

119- Settem RP, Honma K, Nakajima T, Phansopa C, Roy S, Stafford GP, et al. A bacterial glycan core linked to surface (S)-layer proteins modulates host immunity through Th17 suppression. Mucosal Immunol. 2013;6:415-26.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]

120- Settem RP, Honma K, Stafford GP, Sharma A. Protein-linked glycans in periodontal bacteria: prevalence and role at the immune interface. Front Microbiol. 2013;4:1-6.

121- Nakano K, Nomura R, Taniguchi N, Lapirattanakul J, Kojima A, Naka S, et al. Molecular characterization of Streptococcus mutans strains containing the cnm gene encoding a collagen-binding adhesin. Arch Oral Biol. 2010;55:34-9.

122- Nomura R, Nakano K, Naka S, Nemoto H, Masuda K, Lapirattanakul J, et al. Identification and characterization of a collagen-binding protein, Cbm, in Streptococcus mutans. Mol Oral Microbiol. 2012;27(4):308-23.

123- Zheng X, Zhang K, Zhou X, Liu C, Li M, Li Y, et al. Involvement of gshAB in the Interspecies Competition within Oral Biofilm. J Dent Res. 2013;92:819-24.

124- Zhang T, Ding Y, Li T, Wan Y, Li W, Chen H, et al. A Fur-like protein PerR regulates two oxidative stress response related operons dpr and metQIN in Streptococcus suis. BMC Microbiol. 2012;12:85.

125- Hendrickson EL, Wang T, Dickinson BC, Whitmore SE, Wright CJ, Lamont RJ, et al. Proteomics of Streptococcus gordonii within a model developing oral microbial community. BMC Microbiol. 2012;12:211.

126- Henry LG, Aruni W, Sandberg L, Fletcher HM. Protective Role of the PG1036-PG1037-PG1038 Operon in Oxidative Stress in Porphyromonas gingivalis W83. Yilmaz Ö, editor. PLoS One. 2013;8:e69645.

127- Boles BR, Singh PK. Endogenous oxidative stress produces diversity and adaptability in biofilm communities. Proc Natl Acad Sci. 2008;105:12503-8.

128- Gonzalez K, Faustoferri RC, Quivey Jr RG. Role of DNA base excision repair in the mutability and virulence of Streptococcus mutans. Mol Microbiol. 2012;85:361-77.

129- Kuramitsu HK. Virulence Factors of Mutans Streptococci: Role of Molecular Genetics. Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4:159-76.

130- Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch S V., Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. Periodontol 2000. 2021;87:107-31.

131- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2018;16:745-59.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2024-11-27]