

**BIAŁKA BŁONY ZEWNĘTRZNEJ *FUSOBACTERIUM*
NUCLEATUM JAKO POTENCJALNY CZYNNIK
PROMOCJI NOWOTWORU JELITA GRUBEGO**

OUTER MEMBRANE PROTEINS OF *FUSOBACTERIUM*
NUCLEATUM AS A POTENTIAL FACTOR OF
COLORECTAL CANCER PROMOTION

**Monika K. Lesiów,* Katarzyna Krupa,*
Urszula K. Komarnicka, Paulina K. Walencik**

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*

**e-mail: monika.lesiow@chem.uni.wroc.pl, katarzyna.krupa@chem.uni.wroc.pl*

Pracę dedykujemy pamięci Pani Profesor Małgorzaty Jeżowskiej-Bojczuk

Abstract

Wprowadzenie

1. Charakterystyka *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*)
2. Związek pomiędzy rakiem jelita grubego (CRC) a *Fn*
3. Wybrane białka błony zewnętrznej *Fn*
 - 3.1. FadA
 - 3.2. Fap2
 - 3.3. FomA
 - 3.4. RadD
4. Kompleksy Cu(II)
 - 4.1. Peptydy jako potencjalne miejsca wiązania jonów Cu(II)
 - 4.2. Reaktywność peptydowych kompleksów Cu(II)
5. Reaktywne formy tlenu (RFT) i ich wpływ na struktury komórkowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Monika Katarzyna Lesiów w latach 2010–2015 studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego uzyskując w 2015 roku tytuł magistra. Obecnie doktorantka stacjonarnych studiów doktoranckich chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół chemii bionieorganicznej oraz medycznej.

Mgr Katarzyna Krupa w latach 2010–2015 studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego uzyskując w 2015 roku tytuł magistra. Obecnie doktorantka stacjonarnych studiów doktoranckich chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół biologicznej chemii nieorganicznej

Dr Urszula Katarzyna Komarnicka w roku 2016 obroniła pracę doktorską pt. „Nowe kompleksy miedzi(I) z diiminami i fosfinową pochodną sparfloksacyny: właściwości fizykochemiczne i biologiczne” otrzymując tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie pracuje na Wydziale Chemii UWr., gdzie przede wszystkim syntetyzuje nowe substancje o właściwościach cytotoksycznych. Ponadto zajmuje się badaniem selektywnego transportu cytostatyków do komórek nowotworowych oraz zagadnieniami związanymi z wyjaśnieniem procesów kancerogenezy jelita grubego. Jej zainteresowania naukowe skupiają się wokół chemii medycznej oraz bionieorganicznej.

Mgr Paulina Katarzyna Walencik jest doktorantką na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2012 roku ukończyła studia licencjackie wśród 5% najlepszych absolwentów UWr, a 2 lata później studia magisterskie w ramach Indywidualnego Programu Studiów na tej samej uczelni. Główny nurt jej zainteresowań badawczych stanowi chemia bionieorganiczna. Ważnym uzupełnieniem badań mgr Walencik jest analiza aktywności redoks związków kompleksowych oraz wpływ tej aktywności na wolnorodnikowe mechanizmy kancerogenezy oraz neurodegeneracji.

ABSTRACT

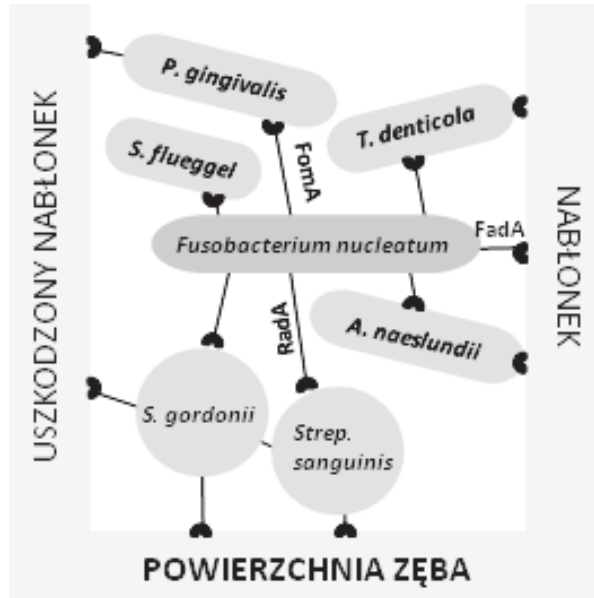
Fusobacterium nucleatum is a Gram-negative, anaerobic bacterium located in an oral cavity. This bacterium can migrate with blood to the different part of the human body *e.g* colon. The studies suggest participation of *Fn* in a colorectal cancer promotion, but a particular mechanism of this disease is still unclear. Colorectal cancer leads to million of new death cases each year. It is third in the worldwide in terms of mortality. The predictions for the coming years are not optimistic. The statistics encourage researchers to know the details of the mechanism of colorectal cancer. It is suggest, that outer membrane proteins of *Fn* are responsible for development of this disease. Transition metal ions such as Cu(I), Cu(II), Fe(II) can coordinate to proteins and generate free radicals by Fenton reaction. Reactive oxygen species (ROS) destroy important biological macromolecules such as DNA, proteins or lipids and cause different diseases. The paper presents characteristics of *Fn* and its outer membrane proteins, description of copper(II) complexes and their ability to ROS generation.

Keywords: *Fusobacteriumnucleatum*, outer membrane proteins, copper(II) complexes, reactive oxygen species

Słowa kluczowe: *Fusobacterium nucleatum*, białka błony zewnętrznej, kompleksy miedzi(II), reaktywne formy tlenu

WPROWADZENIE

Ponad 600 gatunków różnych bakterii występuje naturalnie w jamie ustnej [1]. Część z nich odgrywa patogenną rolę i odpowiada za powstawanie stanów zapalnych. Bakterie mogą koagregować ze sobą, tworząc biofilm, jednocześnie nasilając swoje negatywne działanie na organizm ludzki [2, 3]. *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) jest gatunkiem bakteryjnym powszechnie występującym w jamie ustnej. Ta Gram-ujemna, beztlenowa bakteria stanowi most między wczesnymi i późnymi kolonizatorami (Rys. 1) [1, 4].



Rysunek 1. Koagregacja *Fusobacterium nucleatum* z bakteriami jamy ustnej

Figure 1. *Fusobacterium nucleatum* coaggregation with different bacteria species in the oral cavity

Odgrywa kluczową rolę w kontaktach między mikroorganizmami. Dowiedziono, że oprócz chorób przyzębia, przyczynia się do przedwczesnych i martwych urodzeń, owrzodzeń skóry, chorób serca, syndromu Lemierera, choroby Alzheimera oraz raka jelita grubego (CRC) [4, 5]. Jest to możliwe, ze względu na przedostanie się tej bakterii wraz z krwią do różnych części organizmu, np. jelita [6].

Nowotwór jelita grubego przyczynia się do ponad miliona zgonów rocznie, co plasuje go na trzecim miejscu pod względem umieralności na świecie [7]. Prognozy na najbliższe lata nie są optymistyczne, co skłania do poznania szczegółowego mechanizmu powstawania tej choroby. Podejrzewa się udział białek adhezyjnych błony zewnętrznej bakterii, szczególnie FadA, w zapoczątkowaniu procesu nowotworzenia. Białko FadA wiążąc się do E-kadheryn gospodarza, powoduje uwalnianie β -katenin [5, 8]. *Fn* na swojej błonie zewnętrznej posiada także inne białka,

do których zalicza się: RadD [9], RadA [1], Fap2 [9], FomA [10] czy P1 [11]. Ze względu na zdolność białek do wiązania jonów metali przejściowych (Cu(I), Cu(II), Fe(II)) [12, 13], postuluje się ich udział w generowaniu wolnych rodników w reakcji Fentona [14–16].

Powstałe reaktywne formy tlenu (RFT) niszczą ważne makromolekuły biologiczne, takie jak DNA, białka czy lipidy, przyczyniając się do uszkodzeń materiału genetycznego, struktury białek czy peroksydacji lipidów [17]. Zaburzenie równowagi pomiędzy produkcją RFT, a działaniem przeciwutleniaczy może prowadzić do powstawania stresu oksydacyjnego, a ten z kolei do licznych stanów chorobowych [18]. Obecność białek na błonie zewnętrznej bakterii oraz dostarczanie do organizmu wraz z dietą jonów miedzi(II) [19] i żelaza(II) [20] może skutkować tworzeniem się kompleksów. Dodatkowo, obecność nadtlenu wodoru w niektórych obszarach jelita umożliwia bakterii generowanie wolnych rodników. Ten postulat stanowi nową ścieżkę badań w poznaniu mechanizmu raka jelita grubego.

1. CHARAKTERYSTYKA *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM* (FN)

Fusobacterium nucleatum należy do rodziny *Bacteroidaceae* i jest Gram-ujemną, beztlenową bakterią, która wykazuje duży stopień tolerancji na warunki tlenowe [4, 5]. Bakteria ta jest zdolna do przetrwania w warunkach stresu oksydacyjnego nawet do 60 godzin [4]. Ten najbardziej rozpowszechniony w jamie ustnej gatunek bakterii można podzielić na pięć podgatunków: *animalis*, *fusiforme*, *nucleatum*, *polymorphum* i *vincentii*. Spośród wymienionych, to *nucleatum* najczęściej utożsamiany jest z procesami chorobotwórczymi [5]. *Fn* odgrywa istotną rolę w mikrosystemie jamy ustnej poprzez koagregację z wieloma gatunkami bakterii (np.: *Streptococcus sanguinis* czy *Porphyromonas gingivalis*). Stanowi pomost pomiędzy wczesnymi a późnymi kolonizatorami, zajmując centralne miejsce płytki nazębnej [21]. Tworzenie wiązań pomiędzy komórkami mikroorganizmów prowadzi do powstawania biofilmu bakteryjnego, którego konsekwencją jest wystąpienie stanu zapalnego [22].

Zdolność przylegania (adhezji) jest cechą charakterystyczną tej bakterii i główną przyczyną powstawania chorób przyzębia. *Fn* może jednak migrować wraz z krwią [23] do innych części ciała, wywołując również choroby związane z układem krwionośnym [24], oddechowym [25] i pokarmowym, w tym raka jelita grubego [26]. Podwyższony poziom tej bakterii w stosunku do zdrowej tkanki wykryto u pacjentów z gruczolakorakiem jelita grubego [27]. Wiele ośrodków badawczych potwierdziło te doniesienia, co w dużym stopniu sugeruje udział tej bakterii w rozwoju tego rodzaju raka.

2. ZWIĄZEK POMIĘDZY RAKIEM JELITA GRUBEGO (CRC) A *FN*

Dokładny mechanizm powstawania raka jelita grubego z udziałem *Fn* nie został do dziś poznany. Każdego roku z powodu tej choroby umiera milion osób na świecie, a w Stanach Zjednoczonych nowotwór ten plasuje się na drugim miejscu pod względem umieralności [28]. Poznanie i wyjaśnienie ścieżki rozwoju tej choroby okazuje się kluczowym aspektem dla ludzkiego zdrowia. W literaturze istnieje kilka potencjalnych propozycji mechanizmów nowotworzenia przez *Fn*, opisywanych przez badaczy z różnych ośrodków naukowych.

Jeden z nich przedstawił już w 2009 roku Nithianantham i współpracownicy [23]. Zasugerowali oni, że *Fusobacterium nucleatum* przytwierdza się do komórek nabłonkowych gospodarza za pomocą adhezyny FadA i inicjuje reakcje prozapalne. Oddziałując z E-kadherynami, aktywuje wydzielanie β -katenin zapoczątkowując proces namnażania się komórek nowotworowych [5, 23]. Dodatkowo, w 2012 roku dwa zespoły naukowe, prowadząc niezależne badania nad związkiem pomiędzy *Fn* a rakiem jelita grubego, wykazały nadekspresję tej bakterii w tkankach pacjentów z nowotworem [29, 30]. W 2013 roku Rubinstein wraz ze współpracownikami zasugerował istotną rolę białka FadA w mechanizmie powstawania tej choroby [31]. Z kolei najnowsze doniesienia literaturowe (Shang i Liu, 2018 r.) przedstawiają zaangażowanie białka Fap2 błony zewnętrznej *Fn* w proces nowotworzenia. Proteina, oddziałując z ludzkim hamującym receptorem TIGIT, powoduje śmierć komórkową limfocytów, a generując mikrośrodowisko immunosupresyjne, zapoczątkowuje kancerogenezę. Opisane powyżej mechanizmy wskazują na kluczowy udział białek błony zewnętrznej *Fn* w zapoczątkowaniu i rozwoju raka jelita grubego.

3. WYBRANE BIAŁKA BŁONY ZEWNĘTRZNEJ *FN*

Proces adhezji, czyli przylegania komórek do siebie, za który odpowiadają białka adhezyjne, jest istotny w wielu procesach, takich jak migracja, wzrost bakterii, dzielenie się struktur komórkowych czy patogenezą. Adhezja odgrywa ważną rolę w koagregacji mikroorganizmów oraz łączeniu się z komórkami gospodarza [32, 33]. *Fn* znajdując się w centrum płytki nazębnej odpowiada za interakcje z innymi gatunkami bakterii poprzez obecne na błonie zewnętrznej białka [34].

3.1. FadA

Białko FadA występuje w dwóch formach: dojrzałej – mFadA jest wydzielany na zewnątrz błony komórkowej, oraz zakotwiczonej, która znajduje się po wewnętrznej stronie błony propeptyd pre-FadA. Pod względem strukturalnym, mFadA tworzy długie, cienkie filamenty połączone w układzie „głowa do ogona”. Poszczególne filamenty stabilizowane są przez oddziaływania hydrofobowe pomiędzy resztami

leucyłowymi. Zdolność tego białka do pobudzania wzrostu komórek nowotworowych jest zależna od obecności aktywnego kompleksu FadAc, na który składa się połączony m-FadA i pre-FadA [1, 35].

3.2. Fap2

Białko zewnętrznej błony komórkowej Fap2, zaliczane do autotransporterów typu Va, odpowiada za interakcję *F. nucleatum* z *P. gingivalis*. Adhezyna ta przyjmuje strukturę β -baryłki, a ze względu na obecność wielu miejsc aktywnych, odpowiedzialna jest za interakcje międzykomórkowe oraz tworzenie biofilmu [36]. Fap2 jest również zaangażowane w hemaglutynację erytrocytów, oddziaływanie z ludzkimi komórkami TIGIT oraz wywoływanie apoptozy [37].

3.3. FomA

Należące do rodziny Gram-ujemnych białek porynowych, główne białko błony zewnętrznej FomA odpowiedzialne jest za agregację *Fusobacterium nucleatum* z gatunkiem *Streptococcus*. Łączenie się FomA z *Porphyromonas gingivalis* skutkuje wzrostem biofilmu, co odgrywa kluczową rolę w chorobach przyzębia [1]. Białko FomA składa się z siedmiu wyekspozowanych na zewnątrz błony komórkowej pętli bogatych w reszty aminokwasowe, które są zdolne do koordynacji jonów metali. Białko porynowe występuje w postaci trimeru, natomiast jego monomer przyjmuje strukturę β -baryłki [38]. Działając jako poryna, tworzy kanał umożliwiający transport niskocząsteczkowych związków [39].

3.4. RadD

Białko RadD zaliczane jest do rodziny autotransporterów typu Va. Adhezyna ta odpowiada za łączenie się *Fn* z wieloma gatunkami bakterii Gram-dodatnich, zwłaszcza z gatunku *Streptococcus* (*S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. oralis*), które są wczesnymi kolonizatorami płytki nazębnej [9]. Duży rozmiar domeny białka i obecność wielu miejsc aktywnych pozwala również na liczne interakcje z komórkami gospodarza. Proteina RadD odgrywa także istotną rolę w wywoływaniu apoptozy białek oraz śmierci komórek Jurkata [36].

4. KOMPLEKSY Cu(II)

Interakcja jonów metali z biomolekułami jest jedną z najczęściej badanych dziedzin z zakresu biochemii nieorganicznej. Wiele jonów metali odgrywa istotną rolę w procesach biologicznych, np. poprzez kontrolowanie reakcji katalitycznych

[13]. Ze względu na istotną rolę w białkach, enzymach i potencjalnie synergistyczny efekt z lekami, miedź jest jednym z najważniejszych biometali. Kompleksy jonów miedzi(II) z ligandami, takimi jak leki, bardzo często wykazują wzmożone działanie w porównaniu do samych leków. Dodatkowo, miedziowe kompleksy wykazują właściwości przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe, przeciwgrzybiczne i przeciwutleniające [40]. Wolne jony miedzi(II) są toksyczne nawet w bardzo niskich stężeniach. Dlatego też ich transport w układach biologicznych jest możliwy tylko w formie kompleksu, gdzie białka i peptydy są najczęstszymi ligandami dla jonów miedzi(II) [41].

4.1. PEPTYDY JAKO POTENCJALNE MIEJSCA WIĄZANIA JONÓW Cu(II)

Peptydy zawierające wiele potencjalnych atomów donorowych stają się bardzo efektywnymi i specyficznymi ligandami dla jonów metali poprzez możliwość tworzenia kompleksów o różnej geometrii i konformacji [12, 42]. Jony miedzi(II) mogą być wiązane przez atom azotu *N*-terminalnej grupy aminowej oraz atom tlenu *C*-końcowej grupy karboksylowej. Dodatkowo w wiązaniu tym mogą uczestniczyć: azot z pierścienia imidazolowego reszty histydylowej, siarka z łańcucha bocznego reszty cysteiny lub metioniny, a także tlen karboksylowy z łańcucha bocznego kwasu asparaginowego bądź glutaminowego, azot reszty aminowej łańcucha bocznego lizyny oraz tlen fenolowy reszty tyrozylowej [42]. Jon miedzi oraz inne jony metali są również zdolne do wymuszenia deprotonacji azotów amidowych z wiązania peptydowego, co dodatkowo zwiększa gamę dostępnych atomów donorowych.

Obecność przynajmniej trzech aminokwasów w sekwencji peptydowej pozwala na wypełnienie sfery koordynacyjnej wokół jonów miedzi(II) w pozycji ekwatorialnej i utworzenie kompleksów o geometrii płaskiego kwadratu. Tworzenie stabilnych chelatowych pierścieni pięcio- i sześcioczłonowych wpływa na trwałość powstających kompleksów [43, 44]. Peptydowe kompleksy miedzi(II), w których występuje czteroazotowy model koordynacyjny, są najstabilniejszymi i najtrwałszymi tworzonymi kompleksami [42].

4.2. REAKTYWNOŚĆ PEPTYDOWYCH KOMPLEKSÓW Cu(II)

Koordynacja jonów miedzi(II) z peptydami jest szeroko opisana w literaturze. Wskazuje to na istotną rolę takich układów w przebiegu licznych procesów zachodzących w ludzkim organizmie. Kompleksy miedzi(II) z peptydami mogą uczestniczyć w reakcji Fentona i w obecności H_2O_2 generować rodnik hydroksylowy (Rys. 2) [45].



Rysunek 2. Reakcja Fentona dla kompleksów miedzi(II)
Figure 2. Fenton reaction for copper(II) complexes

Postuluje się udział powstającego rodnika i innych RFT w procesach chorobotwórczych. Szereg badań skupia się na wyjaśnieniu mechanizmu chorób neurodegeneracyjnych, w które zaangażowane są białka. Jony miedzi(II) przyczyniają się do agregacji β -amyloidu i tworzenia oligomerów, które formują blaszki starcze. Następuje generowanie RFT, które uszkadzają neurony i prowadzą do choroby Alzheimera [46, 47]. Z kolei α -synukleina przyczynia się do innej choroby neurodegeneracyjnej (choroby Parkinsona), poprzez wiązanie jonów miedzi(II) i tworzenie nadtlenu wodoru [48]. Wykazano także zdolność uczestnictwa peptydu TESHHK pochodzącego z C-terminalnego fragmentu histonu H2A w procesie tworzenia anionorodnika ponadtlenkowego po związaniu jonów miedzi(II) [49]. Opisane w literaturze liczne przykłady peptydowych kompleksów Cu(II), posiadających zdolności tworzenia wolnych rodników, mogą mieć duże znaczenie w poznaniu i zrozumieniu podstaw wielu chorób.

Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują na udział kompleksów miedzi(II) z fragmentami głównego białka błony zewnętrznej FomA w generowaniu RFT i ich potencjalnym wpływie na raka jelita grubego. *Fusobacterium nucleatum* migrując z jamy ustnej do jelita grubego koordynuje dostarczane do organizmu wraz z dietą jony miedzi(II). W obecności endogennego nadtlenu wodoru białka powierzchniowe bakterii mogą uczestniczyć w reakcji Fentona i generować RFT. Udowodniono, że dwa fragmenty białka FomA: peptyd Ac-KGHGNG-NH₂ i Ac-PTVHNE-NH₂ wiążą jony miedzi(II) i tworzą stabilne kompleksy w roztworze wodnym. W pH jelita grubego oba peptydy tworzyły trójazotowy model koordynacyjny {N_{im}, 2N⁻} z jonem metalu. Dodatkowo kompleksy te w obecności nadtlenu wodoru, kwasu askorbinowego i ich mieszaniny generowały rodnik hydroksylowy, tlen singletowy oraz prawdopodobnie rodnik peroksyłowy.

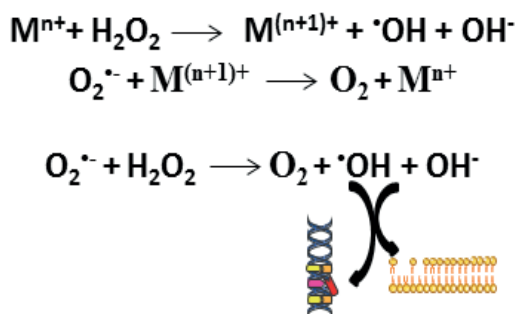
Powstające RFT niszczyły plazmidowe DNA poprzez jedno i dwuniciowe cięcia podwójnej helisy DNA. Uszkodzenia DNA mogą prowadzić do zaburzenia jego funkcjonowania, a w dalszym etapie skutkować np. zapoczątkowaniem procesu kancerogenezy. Ponadto badania wstępne, przeprowadzone na mysiej linii komórkowej raka jelita grubego, potwierdziły zdolność obu kompleksów do stymulowania komórki do tworzenia RFT i stresu oksydacyjnego, w porównaniu do komórek nietraktowanych związkami. Badania wskazują na związek pomiędzy białkami *Fusobacterium nucleatum* i ich kompleksami, a procesem nowotworzenia w jelicie grubym. Białka błony zewnętrznej *Fn* mogą więc przyczynić się do wyjaśnienia niepozanego dokładnie mechanizmu raka jelita grubego z udziałem tej bakterii [50].

5. REAKTYWNE FORMY TLENU (RFT) I ICH WPŁYW NA STRUKTURY KOMÓRKOWE

Reaktywne formy tlenu, takie jak rodnik hydroksylowy ([•]OH), anionorodnik ponadtlenkowy (O₂⁻), tlen singletowy (¹O₂), nadtlenuk wodoru (H₂O₂), rodnik peroksyłowy (ROO[•]), alkoksylowy (RO[•]) są naturalnie produkowane w trakcie

metabolizmu tlenowego komórki. Endogenne RFT powstają w takich organelach komórkowych, jak mitochondrium czy peroksysomy. Do egzogennych czynników sprzyjających ich powstawaniu można natomiast zaliczyć palenie papierosów, spożywanie alkoholu oraz zanieczyszczenia środowiska [51]. Wolne rodniki, które zaliczane są do RFT, mogą również powstawać w reakcji Fentona czy Habera-Weissa. Reakcja ta przebiega pomiędzy jonami metali przejściowych (Cu(I), Cu(II), Fe(II)) lub ich kompleksami, w obecności nadtlenku wodoru (Rys. 3). W trakcie tej reakcji generowany jest wysoce reaktywny rodnik hydroksylowy, który może reagować z każdą otaczającą go cząsteczką [45].

W zdrowym organizmie istnieje równowaga pomiędzy produkcją RFT, a niwelującymi ich działanie przeciwutleniaczami. Zaburzenie tego stanu (nadmiar RFT nad przeciwutleniaczami) skutkuje wystąpieniem stresu oksydacyjnego. Nadmiar RFT w organizmie przyczynia się do niszczenia ważnych biologicznie makromolekuł (białka, lipidy, kwasy nukleinowe), co może prowadzić do zmiany struktury białek, peroksydacji lipidów oraz cięcia podwójnej helisy DNA. Nieprawidłowe funkcjonowanie struktur komórkowych wpływa na pojawienie się stanu chorobowego w ludzkim organizmie [51, 52].



Rysunek 3. Reakcja Fentona i sumaryczna reakcja Habera-Weissa dla jonów metali przejściowych (M-metal)
Figure 3. Fenton reaction and summary Haber-Weiss reaction for transition metal ions (M-metal)

Choroba Alzheimer, Creutzfeldta-Jakoba, Parkinsona, cukrzyca, miażdżycza czy choroby nowotworowe, to tylko niektóre z licznych chorób będące wynikiem działania stresu oksydacyjnego [53]. Jak udowodniono, oddziaływanie białek błony zewnętrznej *Fusobacterium nucleatum* z jonami miedzi(II) i ich zdolność do produkowania wolnych rodników w obecności utleniaczy może być jedną z dróg prowadzącą do powstawania raka jelita grubego. Określenie zależności pomiędzy tworzeniem RFT przez peptydowe kompleksy miedzi(II), a ich uczestnictwem w wywoływaniu stanu patologicznego stanowi kluczowy aspekt w zapobieganiu licznym chorobom. Daje to szansę na odkrycie nowych leków blokujących powstawanie lub działanie RFT.

PODZIĘKOWANIE

Praca wykonana w ramach grantu NCN 2014/13/B/ST5/04359

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.H. Nobbs, H.F. Jenkinson, N.S. Jakobovics, *J. Dent. Res.*, 2011, **90**, 1271.
- [2] M.M.A. Mohammed, V. Kucharowa-Pettersen, A.H. Nerland, H.G. Wiker, V. Bakken, *Anaerobe*, 2017, **44**, 133.
- [3] X. He, W. Hu, Ch. W. Kaplan, L. Guo, W. Shi, R. Lux, *Microb. Ecol.*, 2012, **63**, 532.
- [4] V.L. Silva, C.G. Diniz, D.C. Cara, S.G. Santos, J.R. Nicoli, M.A.R. Carvalho, L.M. Farias, *Microb. Pathog.*, 2005, **39**, 131.
- [5] Y.W. Han, *Curr Opin Microbiol.*, 2015, **23**, 141.
- [6] J. Chhibber-Goel, V. Singhal, D. Bhowmik, R. Vivek, N. Parakh, B. Bhargava, A. Sharma, *Biofilms Microbiomes*, 2017, **7**, 1.
- [7] A. Bhandari, M. Woodhouse, S. Gupta, *J. Investig. Med.*, 2017, **65**, 311.
- [8] E. Yusuf, I. Wybo, D. Pierard, *Anaerobe*, 2016, **39**, 1.
- [9] Ch. W. Kaplan, X. Ma, A. Paranjpe, A. Jewett, R. Lux, S. Kinder-Haake, W. Shi, *Infect. Immun.*, 2010, **78**, 4773.
- [10] C.L. Pocsanschi, H.J. Apell, P. Puntervoll, B. Høgh, H.B. Jensen, W. Welte, J.H. Kleinschmidt, *J. Mol. Biol.*, 2006, **355**, 548.
- [11] S.E. Karpathy, X. Qin, J. Gioia, H. Jiang, Y. Liu, J.F. Petrosino, S. Yerrapragada, G.E. Fox, S. Kinder-Haake, G.M. Weinstick, S.K. Highlander, *PLoS One*, 2007, **8**, 1.
- [12] H. Kozłowski, W. Bal, M. Dyba, T. Kowalik-Jankowska, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, **184**, 319.
- [13] L. Rulišek, J. Vondrášek, *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **71**, 115.
- [14] P. Kaczmarek, M. Jeżowska-Bojczuk, K. Gatner, W. Bal, *Dalton Trans.*, 2005, **11**, 1985.
- [15] A. Ząbek-Adamska, R. Drożdż, J. W. Naskalski, *Acta Biochim. Pol.*, 2013, **60**, 565.
- [16] C. Cheignon, M. Jones, E. Atrián-Blasco, I. Kieffer, P. Faller, F. Collin, Ch. Hureau, *Chem Sci.*, 2017, **8**, 5107.
- [17] L.A. Rowe, N. Degtyareva, P.W. Doetsch, *Free Radic. Biol. Med.*, 2008, **45**, 1167.
- [18] J.E. Klaunig, Z. Wang, X. Pu, S. Zhou, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2011, **254**, 86.
- [19] M. Bost, S. Houdart, M. Oberli, E. Kalonji, J.F. Huneau, I. Margaritis, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2016, **35**, 107.
- [20] N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi, *J. Res. Med. Sci.*, 2014, **19**, 164.
- [21] P.S. Zilm, A.H. Rogers, *Anaerobe*, 2007, **13**, 146.
- [22] A.M. Edwards, T.J. Grossman, J.D. Rudney, *Infect Immun*, 2006, **74**, 654.
- [23] S. Nithianantham, M. Xu, M. Yamada, A. Ikegami, M. Shoham, Y.W. Han, *J. Biol. Chem.*, 2009, **284**, 3865.
- [24] S.J. Leishman, H.L. Do, P.J. Ford, *J. Oral. Microbiol.*, 2010, **2**, 1.
- [25] K. Nagaoka, K. Yanagihara, Y. Harada, K. Yamada, Y. Migiyama, Y. Morinaga, H. Hasegawa, K. Izumikawa, H. Kakeya, M. Nishimura, S. Kohno, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, **57**, 1844.
- [26] A.D. Kostic, E. Chun, L. Robertson, J.N. Glickman, C.A. Gallini, M. Michaud, T.E. Clancy, D.C. Chung, P. Lochhead, G.L. Hold, E.M. El-Omar, D. Brenner, Ch. S. Fuchs, M. Meyerson, W.S. Garrett, *Cell Host Microbe.*, 2014, **14**, 207.

- [27] J. Abed, J.E.M. Emgård, G. Zamir, M. Faroja, G. Almogy, A. Grenov, A. Sol, R. Naor, E. Pikarsky, K.A. Atlan, A. Mellul, S. Chaushu, A.L. Manson, A.M. Earl, N. Ou, C.A. Brennan, W.S. Garrett, G. Bachrach, *Cell Host Microbe.*, 2016, **20**, 215.
- [28] R.L. Siegel, K.D. Miller, S.A. Fedewa, D.J. Ahnen, R.G.S. Meester, A. Barzi, A. Jemal, *Ca. Cancer. J. Clin.*, 2017, **67**, 177.
- [29] A.D. Kostic, D. Gevers, Ch.S. Pedomallu, M. Michaud, F. Duke, A.M. Earl, A. Ojesina, J. Jung, A.J. Bass, J. Taberero, J. Baselga, Ch. Liu, R.A. Shivdasani, S. Ogino, B.W. Birren, C. Huttenhower, W.S. Garrett, M. Meyerson, *Genome Res.*, 2012, **22**, 292.
- [30] M. Castellarin, R.L. Warren, J.D. Freeman, L. Dreolini, M. Krzywinski, J. Strauss, R. Barnes, P. Watson, E. Allen-Vercoc, R.A. Moore, R.A. Holt, *Genome Res.*, 2012, **22**, 299.
- [31] M.R. Rubinstein, X. Wang, W. Liu, Y. Hao, G. Cai, Y.W. Han, *Cell. Host. Microbe.*, 2013, **14**, 195.
- [32] A.R. Horwitz, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2012, **13**, 805.
- [33] C. Choithia, E.Y. Jones, *Annu. Rev. Biochem.*, 1997, **66**, 823.
- [34] P.E. Kolenbrander, R.N. Andersen, D.S. Blehert, P.G. Eglund, J.S. Foster, R.J. Palmer, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2002, **66**, 486.
- [35] N. Ohtani, *Semin. Immunopathol.*, 2015, **37**, 65.
- [36] B.P. Lima, W. Shi, R. Lux, *Microbiologyopen*, 2016, **6**, 1.
- [37] Ch. Gur, Y. Ibrahim, B. Isaacson, R. Yamin, J. Abed, M. Gamliel, J. Enk, Y. Bar-On, N. Stanietzky-Kaynan, S. Copenhagen-Glazer, N. Shussman, G. Almogy, A. Cuapio, E. Hofer, D. Mevorach, A. Tabib, R. Ortenberg, G. Markel, K. Mikli, S. Jonjic, C. A. Brennan, W. S. Garrett, G. Bachrach, O. Mandelboim, *Immunity*, 2015, **42**, 344.
- [38] H. Kleivdal, P. Puntervoll, H.B. Jensen, *Microbiology*, 2001, **147**, 1059.
- [39] S.K. Haake, X. Wang, *Arch. Oral. Biol.*, 1997, **42**, 19.
- [40] Ch. Tolia, A.N. Papadopoulos, C.P. Raptopoulou, V. Psycharis, C. Garino, L. Salassa, G. Psomas, *J. Inorg. Biochem.*, 2013, **123**, 53.
- [41] A. Matera, J. Brasuń, M. Cebrat, J. Świątek-Kozłowska, *Polyhedron*, 2008, **27**, 1539.
- [42] J. Nagaj, K. Stokowa-Sołtys, I. Zawisza, M. Jeżowska-Bojczuk, A. Bonna, W. Bał, *J. Inorg. Biochem.*, 2013, **119**, 859.
- [43] R.R. Khoury, G.J. Sutton, D. Ebrahimi, D.B. Hibbert, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 1278.
- [44] J. Brasuń, H. Czapor, A. Matera-Witkiewicz, A. Kotynia, A. Sochacka, M. Cebrat, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 6518.
- [45] K. Jomova, M. Valko, *Toxicol.*, 2011, **283**, 65.
- [46] T. Kowalik-Jankowska, M. Ruta-Dolejsz, K. Wiśniewska, L. Łankiewicz, *J. Inorg. Biochem.*, 2002, **92**, 1.
- [47] P. Faller, *Chem. Bio. Chem.*, 2009, **10**, 2837.
- [48] Ch. Wang, L. Liu, L. Zhang, Y. Peng, F. Zhou, *Biochem.*, 2010, **49**, 8134.
- [49] M. Mylonas, G. Malandrinos, J. Plakatouras, N. Hadjiliadis, K.S. Kasprzak, A. Krężel, W. Bał, *Chem. Res. Toxicol.*, 2001, **14**, 1177.
- [50] M.K. Lesiów, U.K. Komarnicka, K. Stokowa-Sołtys, K. Rolka, A. Łęgowska, N. Ptaszyńska, R. Wiczorek, A. Kyzioł, M. Jeżowska-Bojczuk, *Dalton Trans.*, 2018, (in press).
- [51] S. Prasad, S.C. Gupta, A.K. Tyagi, *Cancer Lett.*, 2017, **387**, 95.
- [52] S.Y. Kim, O. J. Kwon, J. Park, *Biochimie.*, 2001, **83**, 437.
- [53] A. Szwed, K. Miłowska, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2012, **66**, 187.

* Katarzyna Krupa i Monika K. Lesiów w równym stopniu przyczyniły się do opracowania tej publikacji i powinny być uważane za pierwszych autorów.