

细菌群体感应信号对宿主免疫调节机制的研究进展

邓欣怡 曾振宇 李晓岚

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 李晓岚, Email: lixiaolan@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 群体感应(QS)是细菌通过感知特定群体感应信号分子(QSSM)的浓度阈值,以调节菌群基因表达,改变细菌及菌群行为的系统。这种调节机制在细菌与宿主的相互作用中也发挥重要作用。细菌释放QSSM被宿主感知,启动相关信号通路,激活或抑制基因表达。目前研究显示,宿主细胞的细胞膜、细胞质、细胞器和细胞核等参与QSSM刺激的多种信号通路,介导宿主的相关免疫应答。本文将对QSSM的分类、作用宿主的途径以及作用结果的研究进展进行综述。

【关键词】 细菌; 宿主; 群体感应; 免疫调节

基金项目: 2022年国家级大学生创新训练计划项目(202210762); 2023年大学生创新训练计划项目(202310778)

引用著录格式: 邓欣怡, 曾振宇, 李晓岚. 细菌群体感应信号对宿主免疫调节机制的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(2): 140-147.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.013

Research progress on bacterial quorum sensing signal on host immune regulation mechanism

Deng Xinyi, Zeng Zhenyu, Li Xiaolan

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Li Xiaolan, Email: lixiaolan@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Quorum sensing (QS) is a system that bacteria can regulate the gene expression and change the behavior of microbiome by sensing the concentration threshold of specific quorum sensing signal molecules (QSSMs). This regulatory mechanism also plays an important role in the interaction between bacteria and host. The release of QSSMs by bacteria is sensed by the host, which initiates relevant signaling pathways to activate or inhibit gene expression. Current researches have shown that various structures of the host cells, including the cell membrane, cytoplasm, organelles and nucleus are involved in multiple signaling pathways irritated by QSSMs, and mediate relevant host immune responses. In this article, the classification of QSSMs, the research progress of the pathway and effects on hosts were reviewed.

【Key words】 Bacteria; Host; Quorum sensing; Immunomodulation

Fund programs: 2022 National College Students' innovation training program (202210762); 2023 College Students' innovation training program (202310778)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.013

微生物几乎分布在身体的各个角落。皮肤、口腔、胃肠道和泌尿道等处含有超千亿级数量的细菌^[1],且种类丰富,如口腔内细菌就有760多种^[2]。人体微生物彼此之间形成了复杂的关系网络,既有竞争也有合作。其中,群体感应(quorum sensing, QS)机制是细菌通过感知分泌群体感应信号分子(quorum sensing signal molecule, QSSM)^[3]的浓度,监测细菌数量变化与种属密度,交换细胞内或细胞间信号,调节自身基因表达,包括毒力、生物膜形成和生物发光等,协调菌群行为^[4-5],是细菌间重要的交流方式之一。

近年来大量研究证实, QSSM不仅促进细菌种内或种间的通讯,也介导细菌-宿主的交流。QSSM可通过某些通路和机制作用于宿主,参与宿主免疫调节,而宿主也可通过QSSM“窃听”细菌活动,及时调整宿主细胞功能状态。QSSM似这一博弈中的双面间谍,当细菌与机体处于“军事对垒”状态时,明确QSSM作用于宿主的机制可以为对抗严重细菌感染,以及与细菌相关的肿瘤疾病提供新的治疗思路。

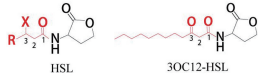
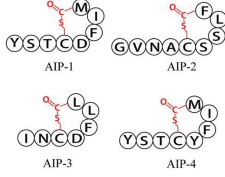
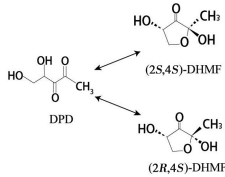
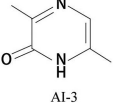
一、群体感应信号分子分类

QSSM又被称为自诱导物(autoinducer, AI),目前研究可分为4类(表1):(1)介导革兰阴性菌(G⁻菌)种内交流自诱导物1(autoinducer-1, AI-1),最常见N-酰基高丝氨酸内酯家族(acylhomoserine lactone, AHL)^[3],例如12个碳的衍生物N-(3-氧代十二烷酰基)-L-高丝氨酸内酯[N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone, 3OC12-HSL]等;(2)介导革兰阳性菌(G⁺菌)种内交流的自体诱导肽(autoinducing peptide, AIP)^[6];(3)介导G⁺菌和G⁻菌种间交流的自诱导物2(autoinducer-2, AI-2)^[7-8];(4)介导真核生物、原核生物的跨界信号分子自诱导物3(autoinducer-3, AI-3)^[9],在肠出血性大肠埃希菌的信号分子中被发现,因其与肾上腺素/去甲肾上腺素在宿主和细菌的相互作用中有替代效应而独立分类。

二、群体感应信号分子作用于宿主的方式和途径

目前, QSSM作用于宿主细胞的方式和途径包括细胞膜途径、细胞质途径、细胞器途径和细胞核途径等信号通路,

表1 细菌群体感应信号分子(QSSM)的分类

QSSM	来源	结构式	结构特点	分泌方式
AI-1	G ⁻ 菌 eg.铜绿假单胞菌		AHL之间的主要差异是N侧链的长度、3-碳位置的取代基以及侧链中不饱和键的数量	自由扩散
AIP	G ⁻ 菌 eg.金黄色葡萄球菌		7~9个残基组成的短肽,由C末端的羧酸和距离C末端4个氨基酸的半胱氨酸残基形成功能硫酯键,与短N末端共同构成	膜通道蛋白
AI-2	G ⁻ 菌/G ⁻ 菌 eg.哈氏弧菌		不稳定前体 DPD 重排成的不同结构的分子	自由扩散
AI-3	肠出血性大肠埃希菌		-	-

注:QSSM为群体感应信号分子;HSL为高丝氨酸内酯;3OC12-HSL为N-(3-氧代十二烷酰基)-L-高丝氨酸内酯;AIP为自体诱导肽;AI-1为自诱导物1;AI-2为自诱导物2;DPD为4,5-二羟基-2,3-戊二酮;AI-3为自诱导物3。

这些途径并不完全独立,可能通过并联或串联的形式存在以形成完整的信号网络。其中,以AHL为代表的AI-1研究最为广泛。下面将分别阐述AI-1、AIP、AI-2、AI-3参与的宿主免疫调节模式(图1)。

1. AI-1:包括细胞膜途径、细胞质途径、细胞器途径和细胞核途径。

(1)细胞膜途径:①病原体相关模式识别受体:Kravchenko等^[10]将3OC12-HSL作用于巨噬细胞,结果发现该类细胞病原体相关模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)依赖性信号传导的两种标志物p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)被磷酸化,猜测3OC12-HSL与G⁻菌的致病物质脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)类似,结构中可能隐藏病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)相关的保守序列,能够被巨噬细胞捕捉和识别。同时,3OC12-HSL可降低LPS诱导的NF- κ B通路蛋白的表达和磷酸化,以及延后p38 MAPK磷酸化的时间^[11],即3OC12-HSL可减弱LPS诱导宿主细胞的先天性免疫作用^[12]。该团队进一步证实,PRR相关经典Toll样受体(toll-like receptor, TLR)信号通路中MyD88、TRIF、TLR2、TLR4、Nod1和Nod2对于3OC12-HSL介导的信号传导是不必要的,推测3OC12-HSL可能是作为一类新的PAMP,并且其作用独立于经典的PRR介导机制之外。②G蛋白偶联受体:宿主细胞的G蛋白偶联受体——苦味受体(bitter taste receptor, T2R)可介导宿主细胞对QSSM的识别。Jaggupilli等^[13]分析G⁻菌分泌的AHL(C4-HSL、C8-HSL、3OC12-HSL)和喹诺酮类(HHQ、NHQ)在内的QSSM,通

过结构-功能方法发现AHL可作用于气道宿主细胞,通过不同的结合模式,激活多种T2R,其中C8-HSL、3OC12-HSL可激活T2R4、T2R14、T2R20, C4-HSL只能激活T2R14。然而,HHQ、NHQ无法激活以上4种T2R中任何一种。另一研究也显示,存在于气道纤毛上皮细胞的T2R可识别多种QSSM,通过磷脂酶C信号通路诱导Ca²⁺动员、增加一氧化氮及升高环磷酸鸟苷等,促进纤毛摆动,清除附着于气道上的细菌^[14]。③膜扰动:Song等^[15]发现细胞膜存在独立于受体之外的QSSM识别机制,研究显示G⁻菌分泌的AHL中的3OC12-HSL及其结构类似物3OC10-HSL、3OC14-HSL具有较强的脂溶性,可以插入宿主细胞膜,激活后续信号通路。即真核细胞膜中独特的有序脂质结构域可在HSL存在下溶解,将肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)强制排出到膜的无序区,在无配体的条件下自发三聚化,激活caspase-8-caspase3凋亡通路,促进免疫细胞凋亡,抑制免疫反应。相比之下,C6-HSL、C8-HSL、3OC8-HSL、C10-HSL和C14-HSL未观察到明显的膜富集现象及凋亡现象。在此处TNFR1介导的凋亡激活方式是以细胞膜微观特殊序列的结构改变为基础,不受配体肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的调节,在应用TNF- α 抑制剂后对结果几乎没有影响。该发现提示可能存在一种前所未有的真核细胞感知微生物代谢产物的机制。

(2)细胞质途径:Moura-Alves等^[16]研究发现,铜绿假单胞菌的QSSM可被宿主细胞质内的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)定性和定量识别,其中吩嗪类(如1-HP)激活AhR,而高丝氨酸内酯类(如3OC12-HSL)和喹诺酮类(如HHQ)竞争性抑制AhR的活性,通过拮抗AhR激活

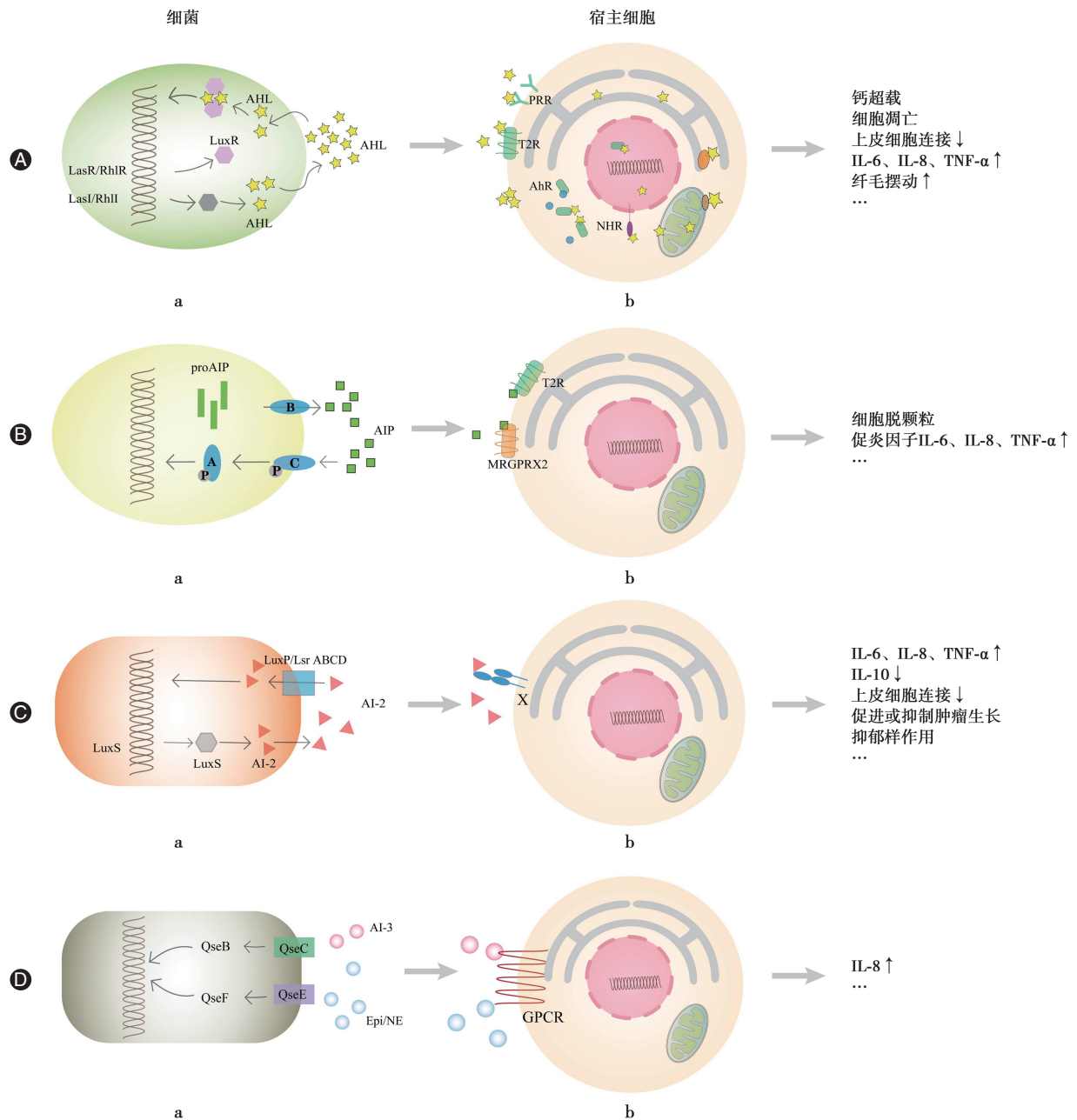


图1 细菌群体感应信号分子(QSSM)对宿主免疫的调节方式和作用结果 A:G⁻菌(a.铜绿假单胞菌)合成的AHL通过自由扩散出入细胞,可作用于宿主细胞(b.上皮细胞、成纤维细胞、单核-巨噬细胞、中性粒细胞、免疫细胞等)的细胞膜(结合于膜上受体PRR或T2R,或直接插入细胞膜脂质中)、细胞质、细胞器(包括线粒体和内质网)及细胞核内的相应靶点,经由不同信号通路启动细胞凋亡程序、激活免疫应答或其他作用;B:G⁺菌(a.致龋性变形链球菌、肺炎链球菌)合成AIP,通过ABC转运系统分泌出胞外,作用于宿主细胞(b.肥大细胞、牙龈上皮细胞等)膜上的G蛋白偶联受体MRGPRX2或T2R,促进宿主细胞脱颗粒、分泌促炎因子等;C:G⁻菌/G⁻菌(a.哈氏弧菌),分泌AI-2,作用于宿主细胞(b.肠上皮细胞、牙龈角质形成细胞等)的靶点未知,破坏上皮细胞间连接、分泌细胞因子、促进或抑制肿瘤生长和介导抑郁样作用等;D:细菌(a.肠出血性大肠埃希菌)产生的AI-3可能与肾上腺素/去甲肾上腺素有类似的靶点,即细胞(b.单核细胞)膜上某种G蛋白偶联受体,促进IL-8分泌等。

因子,抑制典型的AhR信号通路,且反应强度都与剂量相关。AhR在免疫调节方面发挥重要作用。一方面,可调节解毒酶、细胞因子和趋化因子等基因的表达,诱导炎症反应、招募免疫细胞,杀灭细菌等;另一方面,也能抑制免疫应答,减少不必要的免疫反应对机体的损伤^[17],从而让宿主根据威胁的严重程度在感染的特定阶段调动最适当的防御机制。此

外,水生致病菌可产生一类化学结构为 α -羟基酮(α -hydroxyketones, AHK)的QSSM^[18],如嗜肺军团菌自诱导物1(*Legionella* autoinducer-1, LAI-1)与霍乱自诱导物1(*cholera* autoinducer-1, CAI-1)。嗜肺军团菌被巨噬细胞吞噬后形成吞噬泡(*Legionella*-containing vacuole, LCV),募集内质网与高尔基体间转运的囊泡,进行自我复制和繁殖,最终裂解细

胞。Simon等^[19]研究揭示,嗜肺军团菌在LCV中产生的LAI-1通过涉及宿主因子支架蛋白IQGAP1、小GTP酶Cdc42和Cdc42激活剂ARHGEF9的信号通路调节微管组装和肌动蛋白细胞骨架,表现为剂量依赖性地抑制细胞的趋化迁移,增加病原体侵入宿主细胞的可能性。

(3)细胞器途径:①内质网途径:Shiner等^[20]证实AHL中的3OC12-HSL能特异性地促进小鼠胚胎成纤维细胞分泌炎症因子,发挥免疫调节作用。该团队进一步发现,在阻断内质网Ca²⁺通道和用磷脂酶C(phospholipase C, PLC)抑制剂处理,由3OC12-HSL诱导的胞质Ca²⁺浓度升高不明显,且凋亡细胞比例下降。结合PLC为内质网钙库释放Ca²⁺进入细胞质的重要效应酶,推测3OC12-HSL对成纤维细胞的作用靶点在PLC上游。Schwarzer等^[21]研究也证实,用内质网Ca²⁺转运抑制剂毒胡萝卜素预处理细胞10 min,可减少由3OC12-HSL引起的与细胞内Ca²⁺信号传导有关的气道上皮细胞凋亡。②线粒体途径:Jacobi等^[22]用7种不同的AHL做T淋巴细胞/单核细胞凋亡诱导实验,结果显示只有铜绿假单胞菌产生的3OC12-HSL能快速诱导细胞凋亡,且伴随线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$)下降或消失;在高表达Bel-2家族(专门阻断线粒体凋亡途径的蛋白)的永生化T细胞系Jurkat细胞中却未观察到明显的细胞凋亡,推测铜绿假单胞菌分泌的3OC12-HSL能通过线粒体途径诱导T淋巴细胞/单核细胞凋亡。但该研究尚无证实3OC12-HSL是通过激活经典的线粒体途径,还是有其他独立的信号通路介导细胞凋亡。

Singh等^[23]的研究聚焦于内质网-线粒体-Ca²⁺信号通路,发现3OC12-HSL导致中性粒细胞凋亡的原因与线粒体的改变有关。3OC12-HSL通过内质网途径促进胞质中Ca²⁺浓度升高, Ca²⁺经线粒体膜上钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进入线粒体导致线粒体钙超载,进而诱导线粒体磷脂酰丝氨酸暴露、 $\Delta\Psi_m$ 去极化、线粒体通透性转换孔形成和线粒体活性氧生成,而关键结构MCU的抑制显著降低了细胞的凋亡。

除此之外,Josephson等^[24]研究铜绿假单胞菌3OC12-HSL对小鼠胚胎成纤维细胞和人肠道上皮细胞线粒体的作用改变,证实其可改变细胞内线粒体动力学和超微结构、干扰线粒体呼吸和能量代谢、降低线粒体膜电位,以及在分子层面上上调或下调不同功能群的线粒体蛋白。但是,该研究未发现3OC12-HSL介导的细胞凋亡,这也许提示了另一条与线粒体相关的信号通路。

(4)细胞核途径:QSSM是否可以作用于宿主细胞核? Jahoor等^[25]根据既往研究^[26-27]提出猜测,AHL中的3OC12-HSL可以穿过细胞膜,作用于细胞核改变基因表达,并通过实验证实3OC12-HSL可作为细胞核中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)的拮抗剂。PPAR γ 为转录调节因子核激素受体(nuclear hormone receptor, NHR)超家族的一类,可直接与炎症相关的转录因子结合,抑制其转录活性^[28],实验发现3OC12-HSL可占据其与核转录因子的结合位点,以剂量依

性方式抑制PPAR γ 对炎症因子的转录抑制现象,即促进大量炎症因子的表达。此外,Griffin等^[29]发现肺囊性纤维化患者细胞中PPAR γ 基因表达在合并铜绿假单胞菌感染者中较低,炎症反应较重,与该团队前期研究发现的PPAR γ 激动剂罗格列酮可与3OC12-HSL竞争,减轻肺水肿等炎症损伤的结果一致^[30]。

2. AIP: Pundir等^[31]报道来自G⁺菌分泌的AIP,如肺炎链球菌的能力刺激肽(competence stimulating peptide-1, CSP-1)可被小鼠肥大细胞的特异性G蛋白偶联受体Mrgprb2及其人类同源物MRGPRX2识别。CSP-1激活Mrgprb2/MRGPRX2,触发肥大细胞脱颗粒,释放抗炎介质抑制细菌生长及生物膜形成。在Medapati等^[32]的实验中,口腔致龋性变异链球菌分泌CSP-1,与牙龈上皮细胞膜G蛋白偶联受体T2R相互作用,启动T2R14-G $\beta\gamma$ -PLC β -IP₃-Ca²⁺信号通路,诱导Ca²⁺动员,促进白细胞介素(IL)-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的转录与翻译,吸引中性粒细胞等免疫细胞迁移,激活宿主先天性免疫反应。

3. AI-2: Ji等^[33]在小鼠坏死性结肠炎模型中发现,添加外源性AI-2可改变肠道菌群的种类和比例,在一定程度上逆转菌群紊乱;同时,AI-2组IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子减少,IL-10等抗炎因子增加,与TLR4/NF- κ B表达下降一致。然而,暂无研究说明AI-2是否可以通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路减少坏死性结肠炎的炎症反应。AI-2还可促进宿主细胞分泌血清淀粉样蛋白1(serum amyloid A1, SAA1)和SAA2,增加小鼠中Th17细胞的致抑郁作用^[34]; AI-2的前体4,5-二羟基-2,3-戊二酮(4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione, DPD)及其类似物能促进牙龈上皮细胞表达闭合蛋白,收紧细胞间紧密连接,增加上皮细胞的完整性^[35],或作用于牙龈角质形成细胞,拮抗中间普氏杆菌激活的牙龈角质形成细胞IL-6、IL-8等细胞因子的应答^[36],但是DPD/AI-2作用于宿主细胞的靶点仍未监测到。

4. AI-3: 肠出血性大肠埃希菌分泌一种与AI-2不同的QSSM,称为AI-3。AI-3作用于细菌相应受体自身组氨酸激酶(histidine kinase, HK)大肠杆菌密度感应调节子C(quorum sensing *Escherichia coli* regulator C, QseC)^[9],启动双组分系统(two component system, TCS), QseC进一步将信息传递给反应调控蛋白(response regulator, RR)大肠杆菌密度感应调节子B(quorum sensing *Escherichia coli* regulator B, QseB),参与调控鞭毛等基因的表达。据报道,真核生物肾上腺素/去甲肾上腺素可以替代AI-3的效应^[37],激活肠出血性大肠埃希菌鞭毛基因的表达,研究证实其作用于细菌的位点同样为QseC或为与其高度同源的激酶大肠杆菌密度感应调节子E(quorum sensing *Escherichia coli* regulator E, QseE),并且这种效应可通过应用肾上腺素拮抗剂阻断,这提示大肠埃希菌分泌的AI-3与哺乳动物产生的肾上腺素、去甲肾上腺素有交叉作用^[38-39],合理推测AI-3与肾上腺素在结构基础上可能具有一定的相似性,可以认为AI-3激活哺乳动物上的肾上腺素能受体,该假说需进一步研究证实。

三、群体感应信号分子对宿主免疫系统调控和疾病的相关性

免疫调节和细胞凋亡是 QSSM 作用于宿主的两大结果,然而,不同的靶向位点可引起不同的细胞反应,在不同的条件和背景下上调^[40-42]或下调^[12, 43-44]宿主免疫。由于 QSSM 的作用具有浓度依赖性和时间依赖性,提示完全相反的结果可能是 QSSM 的浓度和感染时间差异下的表现。

1. 免疫调节:在细菌生物膜形成早期,铜绿假单胞菌分泌的 3OC12-HSL 可趋化诱导中性粒细胞^[42, 45],上调黏附蛋白 CD11b/CD18 和免疫球蛋白受体 CD16 和 CD64^[42],还能增强其摄取吞噬细菌的能力。宿主可能通过这种免疫应答控制细菌感染和早期生物膜的形成。另有研究显示,3OC12-HSL 诱导成纤维细胞、上皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等多种细胞合成和释放促炎因子,如 IL-1、IL-6 和 IL-8^[46],趋化因子如巨噬细胞炎症蛋白 2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)、MIP-1b 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),在一定程度上可趋化诱导大量免疫细胞,激活机体对微生物的反应。与此相反,3OC12-HSL 被发现可以抑制肥大细胞脱颗粒或抑制 LPS 诱导的细胞因子释放产生免疫抑制效应^[12]; AI-2 可能可以通过上调细胞因子合成途径的负调节因子启动炎症反应相关负反馈调节,在感染后期降低促炎因子如 IL-8 的浓度^[47]。

口内致龋性变异链球菌、CSP-1 与牙龈上皮细胞间的交互^[32]可表现为促进多种 IL-6、IL-8 等多种炎症因子分泌,吸引免疫细胞迁移,启动先天性免疫反应,是引发牙龈炎的机制之一。气道纤毛上皮细胞 T2R 基因的突变或缺失^[14],降低了 T2R 识别多种 QSSM 的能力,导致机体无法通过增加纤毛摆动清除细菌,慢性鼻-鼻窦炎等气道炎症性疾病的发病率提高。

QSSM 除了能与机体正常生理细胞建立联系之外,还被发现与机体肿瘤细胞直接或间接交流。肠道微生物具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*, *F.n*) 被认为与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 相关^[48]。Wu 等^[49]发现, CRC 患者中 AI-2 含量高于健康者,用 *F.n* 分泌的 AI-2 于体外处理巨噬细胞后, TNFSF9/ TRAF1/p-AKT/IL-1 β 信号通路被激活, M1 型巨噬细胞的标志物表达升高,诱导 M1 极化,且增加细胞迁移能力。该研究观察到,高表达 TNFSF9 和 IL-1 β 患者比低表达患者的生存率高,结合 M1 在肿瘤免疫中发挥促炎和抗肿瘤作用^[50],进一步可以说明, AI-2 通过前述信号通路极化和趋化巨噬细胞,发挥抗肿瘤效应。另一研究也显示了这种抗肿瘤效应^[51]。然而,在 Wu 等^[52]的后续研究中, *F.n* 分泌的 AI-2 促进胰腺腺癌环境下巨噬细胞高表达 TNFSF9/ TRAF1/IL-1 β , 诱导 M1 极化,但是这类患者生存率却较低,这提示 AI-2 在肿瘤微环境中的免疫作用很复杂,不能简单理解为抑制或促进肿瘤生长。

2. 细胞凋亡:细菌 QSSM 引起宿主细胞凋亡机制复杂,可诱导包括成纤维细胞、上皮细胞^[20]、巨噬细胞^[53]、中性粒细胞^[53]和淋巴细胞^[20, 22]等多种细胞在内的细胞凋亡。上皮细

胞和成纤维细胞凋亡,且破坏上皮间的紧密连接、桥粒和间隙连接^[35],损伤机体免疫的第一道防线;而巨噬细胞和淋巴细胞等细胞凋亡,也导致机体免疫的第二、三道防线遭受破坏,三道防线的损伤可给微生物提供了免疫逃逸和入侵的机会。

铜绿假单胞菌是伴有广泛骨破坏的牙周病或慢性根尖周病中检出的重要微生物。研究显示,铜绿假单胞菌分泌的 AHL 可诱导小鼠前成骨细胞的成骨细胞分化和凋亡调节失衡^[54]。AHL 对成骨细胞凋亡的诱导与 Ca²⁺ 在细胞内的时空变化相关,且这种失衡状态依赖于 AHL 的剂量。结果显示,高浓度的 AHL (50 μ mol/L) 促进线粒体依赖性细胞凋亡和负调节成骨标志物基因表达,抑制成骨细胞分化,推测是牙周或根尖周慢性炎症急性进展,牙槽骨破坏的可能原因;然而,低浓度 AHL (30 μ mol/L) 促进成骨细胞分化与细胞凋亡,这种平衡可能为牙周炎症慢性演变的重要原因之一。

某些 QSSM 通过促进肿瘤细胞凋亡参与肿瘤免疫。这种促凋亡作用在前列腺腺癌^[55]、霍奇金淋巴瘤^[56]及乳腺癌^[57]等细胞中尤为明显。在口腔环境中,铜绿假单胞菌分泌的 AHL 对口腔内牙龈癌 Ca9-22 细胞和舌癌 SAS 细胞不仅表现出明显的促凋亡能力,还有显著的辐射增敏活性^[58]。在 AHL 处理后, Ca9-22 细胞和 SAS 细胞的生长明显受到抑制;行 X 射线照射处理,细胞增殖活性的抑制程度更重。除此之外,对肿瘤细胞的凋亡作用也在真菌群体感应信号分子与宿主的交互中出现。研究表明,白色念珠菌分泌的 QSSM 法尼醇 (Farnesol) 通过内在和外在的凋亡信号通路在体外显著抑制口腔鳞状细胞癌的细胞增殖并促进细胞凋亡^[59]。以上发现为未来 QSSM 抗肿瘤药物的研制提供新的方向。

四、群体感应信号分子研究未来展望

越来越多的研究证实, QSSM 在宿主-微生物共生中发挥重要作用,参与了致病菌群引起的宿主急性或慢性感染,并可以影响免疫肿瘤微环境。研究者们提出利用各种 QSSM 抑制剂以及干扰病原菌 QS 系统的药物进行疾病靶向治疗,或是筛选可靠的疾病预防和随访的 QSSM 生物标志物。目前,关于菌群 QS 参与宿主生理和病理学改变的作用机制研究大多局限于体外细胞培养实验和少数的动物实验,对不同 QSSM 如何作用于宿主细胞,尤其下游的信号通路机制仍未完全明确。因此,深入研究到多角度制定预防治疗 QS 相关细菌传染性疾病的这一过程还需要时间去摸索和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li Q, Ren Y, Fu X. Inter-kingdom signaling between gut microbiota and their host [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (12): 2383-2389. DOI: 10.1007/s00018-019-03076-7.
- [2] Mark Welch JL, Ramirez-Puebla ST, Borisy GG. Oral microbiome geography: Micron-scale habitat and niche [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28 (2): 160-168. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.009.

- [3] Xiao Y, Zou H, Li J, et al. Impact of quorum sensing signaling molecules in gram - negative bacteria on host cells: Current understanding and future perspectives [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1):2039048. DOI:10.1080/19490976.2022.2039048.
- [4] Başkan C, Sırken B, Tüfekci EF, et al. Presence of quorum sensing system, virulence genes, biofilm formation and relationship among them and class I integron in carbapenem-resistant clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates [J]. Arch Microbiol, 2022, 204(8):464. DOI:10.1007/s00203-022-03061-y.
- [5] Song S, Wood TK. The primary physiological roles of autoinducer 2 in *Escherichia coli* are chemotaxis and biofilm formation [J]. Microorganisms, 2021, 9(2):386. DOI:10.3390/microorganisms9020386
- [6] Vasquez JK, Tal-Gan Y, Cornilescu G, et al. Simplified AIP- II peptidomimetics are potent inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC quorum sensing receptors [J]. ChemBiochem, 2017, 18(4):413-423. DOI:10.1002/cbic.201600516.
- [7] Ma R, Qiu S, Jiang Q, et al. AI-2 quorum sensing negatively regulates rbf expression and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Med Microbiol, 2017, 307(4/5):257-267. DOI:10.1016/j.ijmm.2017.03.003.
- [8] Torres-Cerna CE, Morales JA, Hernandez-Vargas EA. Modeling quorum sensing dynamics and interference on *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2019, 10:1835. DOI:10.3389/fmicb.2019.01835.
- [9] Parker CT, Russell R, Njoroge JW, et al. Genetic and mechanistic analyses of the periplasmic domain of the enterohemorrhagic *Escherichia coli* QseC histidine sensor kinase [J]. J Bacteriol, 2017, 199(8):e00861-16. DOI:10.1128/JB.00861-16.
- [10] Kravchenko VV, Kaufmann GF, Mathison JC, et al. N-(3-oxo-acyl) homoserine lactones signal cell activation through a mechanism distinct from the canonical pathogen - associated molecular pattern recognition receptor pathways [J]. J Biol Chem, 2006, 281(39):28822-28830. DOI:10.1074/jbc.M606613200.
- [11] Kravchenko VV, Kaufmann GF, Mathison JC, et al. Modulation of gene expression via disruption of NF-kappaB signaling by a bacterial small molecule [J]. Science, 2008, 321(5886):259-263. DOI:10.1126/science.1156499.
- [12] Khambati I, Han S, Pijnenburg D, et al. The bacterial quorum-sensing molecule, N-3-oxo-dodecanoyl-L-homoserine lactone, inhibits mediator release and chemotaxis of murine mast cells [J]. Inflamm Res, 2017, 66(3):259-268. DOI:10.1007/s00011-016-1013-3.
- [13] Jaggupilli A, Singh N, de Jesus VC, et al. Characterization of the binding sites for bacterial acyl homoserine lactones (AHLs) on human bitter taste receptors (T2Rs) [J]. ACS Infect Dis, 2018, 4(7):1146-1156. DOI:10.1021/acinfed.8b00094.
- [14] McMahon DB, Kuek LE, Johnson ME, et al. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non - ciliated airway epithelial cells [J]. Cell Calcium, 2022, 101:102499. DOI:10.1016/j.ceca.2021.102499.
- [15] Song D, Meng J, Cheng J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing metabolite induces host immune cell death through cell surface lipid domain dissolution [J]. Nat Microbiol, 2019, 4(1):97-111. DOI:10.1038/s41564-018-0290-8.
- [16] Moura-Alves P, Puyskens A, Stinn A, et al. Host monitoring of quorum sensing during *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. Science, 2019, 366(6472):aaw1629. DOI:10.1126/science.aaw1629.
- [17] Neavin DR, Liu D, Ray B, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in immune and inflammatory diseases [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12):3851. DOI:10.3390/ijms19123851.
- [18] Tladen A, Hilbi H. α -hydroxyketone synthesis and sensing by legionella and vibrio [J]. Sensors (Basel), 2012, 12(3):2899-2919. DOI:10.3390/s120302899.
- [19] Simon S, Schell U, Heuer N, et al. Inter-kingdom signaling by the legionella quorum sensing molecule LAI-1 modulates cell migration through an IQGAP1 - Cdc42 - ARHGEF9 - dependent pathway [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(12):e1005307. DOI:10.1371/journal.ppat.1005307.
- [20] Shiner EK, Terentyev D, Bryan A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer modulates host cell responses through calcium signalling [J]. Cell Microbiol, 2006, 8(10):1601-1610. DOI:10.1111/j.1462-5822.2006.00734.x.
- [21] Schwarzer C, Ravishanker B, Patanwala M, et al. Thapsigargin blocks *Pseudomonas aeruginosa* homoserine lactone - induced apoptosis in airway epithelia [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 306(9):C844-C855. DOI:10.1152/ajpcell.00002.2014.
- [22] Jacobi CA, Schiffner F, Henkel M, et al. Effects of bacterial N-acetyl homoserine lactones on human Jurkat T lymphocytes - OddDHL induces apoptosis via the mitochondrial pathway [J]. Int J Med Microbiol, 2009, 299(7):509-519. DOI:10.1016/j.ijmm.2009.03.005.
- [23] Singh PK, Yadav VK, Kalia M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxo-dodecanoyl)-L-homoserine lactone triggers mitochondrial dysfunction and apoptosis in neutrophils through calcium signaling [J]. Med Microbiol Immunol, 2019, 208(6):855-868. DOI:10.1007/s00430-019-00631-8.
- [24] Josephson H, Ntzouni M, Skoglund C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone impacts mitochondrial networks morphology, energetics, and proteome in host cells [J]. Front Microbiol, 2020, 11:1069. DOI:10.3389/fmicb.2020.01069.
- [25] Jahoor A, Patel R, Bryan A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors mediate host cell proinflammatory responses to *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer [J]. J Bacteriol, 2008, 190(13):4408-4415. DOI:10.1128/JB.01444-07.
- [26] Williams SC, Patterson EK, Carty NL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer enters and functions in mammalian cells [J]. J Bacteriol, 2004, 186(8):2281-2287. DOI:10.1128/

- JB.186.8.2281-2287.2004.
- [27] Smith RS, Fedyk ER, Springer TA, et al. IL-8 production in human lung fibroblasts and epithelial cells activated by the *Pseudomonas* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone is transcriptionally regulated by NF- κ B and activator protein-2[J]. *J Immunol*, 2001, 167(1):366-374. DOI: 10.4049/jimmunol.167.1.366.
- [28] Toobian D, Ghosh P, Katkar GD. Parsing the role of PPARs in macrophage processes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 783780. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783780.
- [29] Griffin PE, Roddam LF, Belessis YC, et al. Expression of PPAR γ and paraoxonase 2 correlated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e42241. DOI: 10.1371/journal.pone.0042241.
- [30] Cooley MA, Whittall C, Rolph MS. *Pseudomonas* signal molecule 3-oxo-C12-homoserine lactone interferes with binding of rosiglitazone to human PPAR γ [J]. *Microbes Infect*, 2010, 12(3):231-237. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.12.009.
- [31] Pundir P, Liu R, Vasavda C, et al. A connective tissue mast-cell-specific receptor detects bacterial quorum-sensing molecules and mediates antibacterial immunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(1):114-122.e1-e8. DOI: 10.1016/j.chom.2019.06.003.
- [32] Medapati MR, Singh N, Bhagirath AY, et al. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2021, 35(3): e21375. DOI: 10.1096/fj.202000208R.
- [33] Ji YC, Sun Q, Fu CY, et al. Exogenous autoinducer-2 rescues intestinal dysbiosis and intestinal inflammation in a neonatal mouse necrotizing enterocolitis model [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:694395. DOI: 10.3389/fcimb.2021.694395.
- [34] Medina - Rodriguez EM, Madorma D, O'connor G, et al. Identification of a signaling mechanism by which the microbiome regulates Th17 cell-mediated depressive-like behaviors in mice [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(10):974-990. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19090960.
- [35] Elmanfi S, Ma X, Sintim HO, et al. Quorum-sensing molecule dihydroxy-2,3-pentanedione and its analogs as regulators of epithelial integrity [J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(3):414-421. DOI: 10.1111/jre.12528.
- [36] Fteita D, Könönen E, Gürsoy M, et al. Quorum sensing molecules regulate epithelial cytokine response and biofilm-related virulence of three *Prevotella* species [J]. *Anaerobe*, 2018, 54:128-135. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.09.001.
- [37] Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, et al. Bacteria - host communication: The language of hormones [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(15):8951-8956. DOI: 10.1073/pnas.1537100100.
- [38] Lustrì BC, Sperandio V, Moreira CG. Bacterial Chat: Intestinal metabolites and signals in host-microbiota-pathogen interactions [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(12): e00476-17. DOI: 10.1128/IAI.00476-17.
- [39] Barrasso K, Watve S, Simpson CA, et al. Dual-function quorum-sensing systems in bacterial pathogens and symbionts [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1008934. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008934.
- [40] Bao L, Yu J, Zhong H, et al. Expression of toll-like receptors in T lymphocytes stimulated with N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Appl Immunol*, 2017, 125(6):553-557. DOI: 10.1111/apm.12690.
- [41] Vikström E, Magnusson KE, Pivoriunas A. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone stimulates phagocytic activity in human macrophages through the p38 MAPK pathway [J]. *Microbes Infect*, 2005, 7(15): 1512-1518. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.05.012.
- [42] Wagner C, Zimmermann S, Brenner-Weiss G, et al. The quorum-sensing molecule N-3-oxododecanoyl homoserine lactone (3OC12-HSL) enhances the host defence by activating human polymorphonuclear neutrophils (PMN) [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 387(2):481-487. DOI: 10.1007/s00216-006-0698-5.
- [43] Shin J, Ahn SH, Kim SH, et al. N-3-oxododecanoyl homoserine lactone exacerbates endothelial cell death by inducing receptor-interacting protein kinase 1-dependent apoptosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(4): C644-C653. DOI: 10.1152/ajpcell.00094.2021.
- [44] Tao S, Xiong Y, Han D, et al. N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone disrupts intestinal epithelial barrier through triggering apoptosis and collapsing extracellular matrix and tight junction [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5771-5784. DOI: 10.1002/jcp.30261.
- [45] Zimmermann S, Wagner C, Müller W, et al. Induction of neutrophil chemotaxis by the quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone [J]. *Infect Immun*, 2006, 74(10):5687-5692. DOI: 10.1128/IAI.01940-05.
- [46] Guo J, Yoshida K, Ikegame M, et al. Quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone: An all-rounder in mammalian cell modification [J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(1):16-29. DOI: 10.1016/j.job.2020.01.001.
- [47] Zargar A, Quan DN, Carter KK, et al. Bacterial secretions of nonpathogenic *Escherichia coli* elicit inflammatory pathways: A closer investigation of interkingdom signaling [J]. *mBio*, 2015, 6(2):e00025. DOI: 10.1128/mBio.00025-15.
- [48] Sears CL. The who, where and how of fusobacteria and colon cancer [J]. *Elife*, 2018, 7:e28434. DOI: 10.7554/eLife.28434.
- [49] Wu J, Li K, Peng W, et al. Autoinducer-2 of *Fusobacterium nucleatum* promotes macrophage M1 polarization via TNFSF9/IL-1 β signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105724. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105724.
- [50] den Brems NY, Eftimie R. The re-polarisation of M2 and M1 macrophages and its role on cancer outcomes [J]. *J Theor Biol*, 2016, 390:23-39. DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.10.034.

- [51] Li Q, Peng W, Wu J, et al. Autoinducer-2 of gut microbiota, a potential novel marker for human colorectal cancer, is associated with the activation of TNFSF9 signaling in macrophages [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(10): e1626192. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1626192.
- [52] Wu J, Wang Y, Jiang Z. Immune induction identified by TMT proteomics analysis in *Fusobacterium nucleatum* autoinducer-2 treated macrophages [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2020, 17(2): 175-185. DOI: 10.1080/14789450.2020.1738223.
- [53] Tateda K, Ishii Y, Horikawa M, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone accelerates apoptosis in macrophages and neutrophils [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(10): 5785-5793. DOI: 10.1128/IAI.71.10.5785-5793.2003.
- [54] Guo J, Wang Z, Weng Y, et al. N-(3-oxododecanoyl)-homoserine lactone regulates osteoblast apoptosis and differentiation by mediating intracellular calcium [J]. *Cell Signal*, 2020, 75: 109740. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109740.
- [55] Kumar SR, Bryan JN, Eaton AM, et al. Differential modulation of transcription factors and cytoskeletal proteins in prostate carcinoma cells by a bacterial lactone [J]. *Biomed Res Int*, 2018: 6430504. DOI: 10.1155/2018/6430504.
- [56] Nandakumar N, Dandela R, Gopas J, et al. Quorum sensing modulators exhibit cytotoxicity in Hodgkin's lymphoma cells and interfere with NF- κ B signaling [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(13): 2967-2973. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.05.012.
- [57] Balhouse BN, Patterson L, Schmelz EM, et al. N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone interactions in the breast tumor microenvironment: Implications for breast cancer viability and proliferation *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180372. DOI: 10.1371/journal.pone.0180372.
- [58] Chai H, Hazawa M, Shirai N, et al. Functional properties of synthetic N-acyl-L-homoserine lactone analogs of quorum-sensing gram-negative bacteria on the growth of human oral squamous carcinoma cells [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(1): 157-163. DOI: 10.1007/s10637-010-9544-x.
- [59] Scheper MA, Shirtliff ME, Meiller TF, et al. Farnesol, a fungal quorum-sensing molecule triggers apoptosis in human oral squamous carcinoma cells [J]. *Neoplasia*, 2008, 10(9): 954-963. DOI: 10.1593/neo.08444.

(收稿日期:2022-11-25)

(本文编辑:王嫚)