

专论与综述

牙龈卟啉单胞菌铁/血红素摄取机制及利用的研究进展

刘璇^{1,2,3}, 钟雯婕^{*1,2,3}, 高翔^{*1,2,3}

1 重庆医科大学附属口腔医院, 重庆 401147

2 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆 401147

3 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147

刘璇, 钟雯婕, 高翔. 牙龈卟啉单胞菌铁/血红素摄取机制及利用的研究进展[J]. 微生物学通报, 2025, 52(6): 2457-2468.

LIU Xuan, ZHONG Wenjie, GAO Xiang. Progress in iron/heme uptake mechanism and utilization of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Microbiology China, 2025, 52(6): 2457-2468.

摘要: 牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)是一种革兰氏阴性专性厌氧菌, 是慢性牙周炎的关键病原体, 并且与多种疾病相关。牙龈卟啉单胞菌作为一种缺乏铁载体的卟啉不良菌, 主要以血红素的形式作为铁和原卟啉的来源。研究表明, 牙龈卟啉单胞菌以 Hmu 铁/血红素摄取途径为主的多种途径摄取铁/血红素, 并且在摄取铁/血红素后牙龈卟啉单胞菌可进一步通过利用铁/血红素增强其毒力。本文对牙龈卟啉单胞菌在铁/血红素摄取及利用方面的相关研究进行系统梳理, 为牙周炎防治新策略的开发奠定了基础。

关键词: 牙龈卟啉单胞菌; 牙周炎; 铁; 血红素

资助项目: 重庆市研究生科研创新项目(CYS23346); 重庆医科大学口腔医学院研究生科研创新项目(KQY202303)

This work was supported by the Chongqing Graduate Research Innovation Project (CYS23346) and the Graduate Research Innovation Project of Stomatological Hospital of Chongqing Medical University (KQY202303).

*Corresponding authors. E-mail: ZHONG Wenjie, wjzhong94@hospital.cqmu.edu.cn; GAO Xiang, xiangg@hospital.cqmu.edu.cn

Received: 2024-09-13; Accepted: 2024-11-22; Published online: 2024-12-19

Progress in iron/heme uptake mechanism and utilization of *Porphyromonas gingivalis*

LIU Xuan^{1,2,3}, ZHONG Wenjie^{*1,2,3}, GAO Xiang^{*1,2,3}

1 Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China

2 Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing 401147, China

3 Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China

Abstract: *Porphyromonas gingivalis* is a Gram-negative anaerobic bacterium that has been implicated as the key pathogen of chronic periodontitis. Moreover, this bacterium is associated with various systemic diseases. *P. gingivalis* appears to lack siderophore and is a porphyrin auxotroph bacterium requiring heme as a source of iron and protoporphyrin. Studies have revealed that iron/heme uptake of *P. gingivalis* occurs by multiple pathways, mainly the Hmu iron/heme uptake pathway. *P. gingivalis* can enhance its virulence by utilizing iron/heme after iron/heme uptake. This paper systematically reviews the studies on iron/heme uptake and utilization by *P. gingivalis* to lay a foundation for developing new prevention and treatment strategies for periodontal diseases.

Keywords: *Porphyromonas gingivalis*; periodontitis; iron; heme

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)是一种革兰氏阴性、杆状、专性厌氧菌,从蛋白质分解产物、血红素和维生素 K 中获取代谢能量供其生长^[1]。流行病学研究表明,牙龈卟啉单胞菌是慢性牙周炎发生发展的关键病原体^[2-3]。牙周炎是一种慢性炎症性疾病,往往会出现牙周袋的形成、牙周支持组织的丧失,甚至牙齿脱落。最新牙周炎病理观点认为牙周炎是由多种细菌导致的宿主免疫反应的主动颠覆,使病原体在牙周炎局部炎症环境中持续存在,并在全身部位诱发并发症^[4],牙龈卟啉单胞菌在这个过程中发挥了极为重要的作用。牙龈卟啉单胞菌主要在感染后期定殖于龈沟,并与其他主要病原菌在辅助病原菌作用下导致口腔内共生细菌的生态失调^[5]。在这个过程中产生一系列毒力因子(如脂多糖、牙龈蛋白酶、牙龈素)并与宿主相互作用,使宿主发生免疫炎症反应^[6]、菌群失调和宿主免疫炎症反应相互加强,最终

导致牙周炎的形成,所以在牙周炎的治疗中可以通过工程化材料抗菌进而达到抗炎和牙周组织重建的目的^[7]。课题组前期已设计出一种 Fe³⁺为主的近红外响应性光热材料^[8],有望通过光热疗法达到牙周炎抗菌免疫双调控的作用。此外牙龈卟啉单胞菌还与多种系统疾病相关,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[9]、心血管疾病^[10]、类风湿性关节炎等^[11-12]。

铁对几乎所有生命形式都是必不可少的,细菌病原体在宿主体内定殖和增殖并最终建立感染需具备完善的铁获取能力^[13]。研究表明,细菌获取铁常见的方式是通过产生铁载体这一代谢物^[13-14],从宿主环境中结合铁并将其运送至细菌^[15]。但牙龈卟啉单胞菌缺乏铁载体,并且是一种卟啉不良菌,需要以血红素作为铁和原卟啉 IX 的来源以存活并建立感染。由于血红素太大而无法通过细菌膜自由扩散,所以细菌发展出将血红素跨膜运输的机制。近年来,牙

牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素的摄取及利用途径引起了广泛的关注,其中多种细菌表面蛋白与牙龈卟啉单胞菌铁/血红素的摄取密切相关。

在本综述中,我们讨论了牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素的摄取途径(图 1)及牙龈卟啉单胞菌对铁/血红素的利用,同时还讨论了铁/血红素利用对牙龈卟啉单胞菌毒力的重要性和黑色菌落外观的形成,并回顾了该细菌中的铁和血红素反应基因调控机制。

1 牙龈卟啉单胞菌铁/血红素摄取的常见途径

在正常机体中铁大多以血红素的形式与血红蛋白、血红素结合蛋白和血清白蛋白结合,使得细菌铁的可用性极低^[16]。细菌为有效结合 Fe^{3+} 分泌了铁载体这一铁高亲和力铁螯合剂,革兰氏阴性菌通过特定的外膜(outer membrane, OM)受体摄取铁载体复合物,这一过程依靠胞

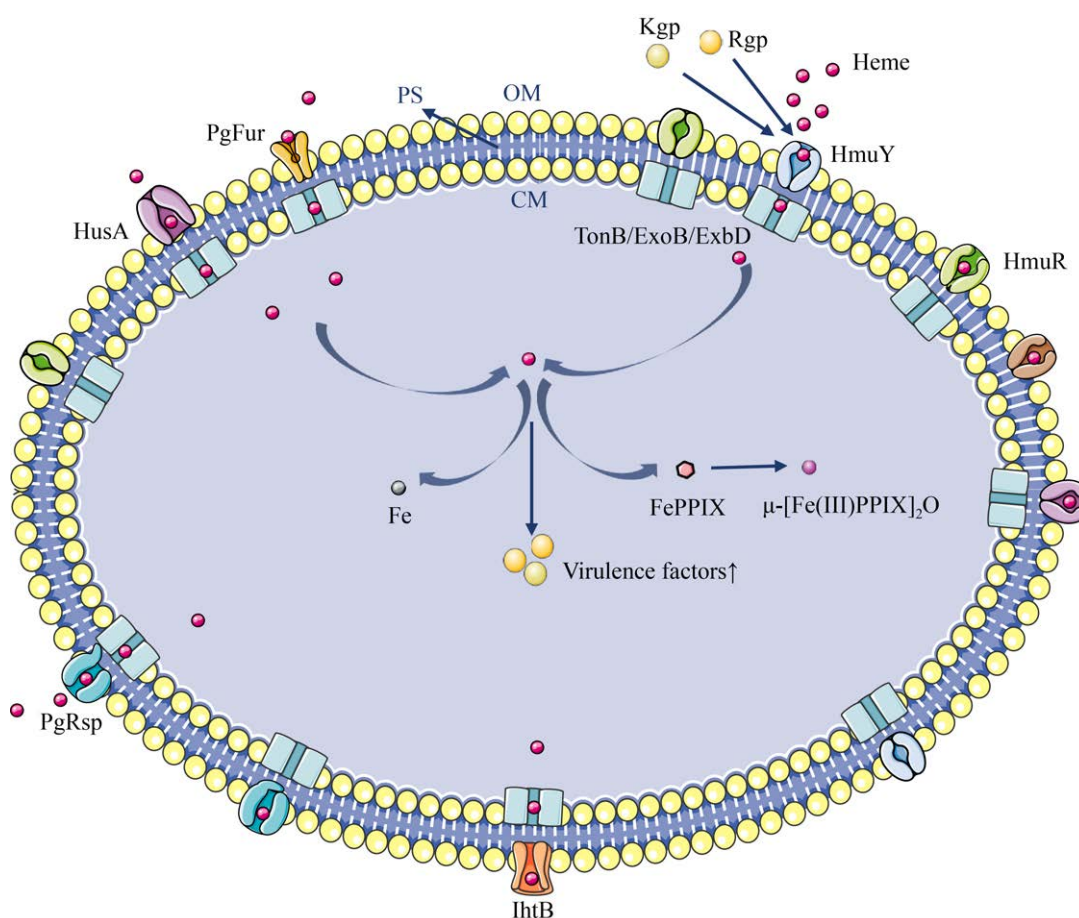


图 1 牙龈卟啉单胞菌铁/血红素摄取示意图 HusA: 血红素摄取系统蛋白 A; PgFur: 牙龈卟啉单胞菌铁摄取调节蛋白同源物; PS: 磷脂酰丝氨酸; OM: 外膜; CM: 细胞膜; Kgp: 赖氨酸-牙龈蛋白酶; Rgp: 精氨酸-牙龈蛋白酶; FePPIX: 铁原卟啉 IX; PgRsp: 牙龈卟啉单胞菌氧化还原感应蛋白; IhtB: 铁/血红素运输 B。

Figure 1 Schematic illustration of iron/heme uptake by *Porphyromonas gingivalis*. HusA: Haem uptake system protein A; PgFur: *Porphyromonas gingivalis* ferric uptake regulator homolog; PS: Phosphatidylserine; OM: Outer membrane; CM: Cell membrane; Kgp: Gingipain K; Rgp: Gingipain R; FePPIX: Iron protoporphyrin IX; PgRsp: *P. gingivalis* redox-sensing protein; IhtB: Iron/heme transport B.

质膜(cytoplasmic membrane, CM)电势驱动,并由能量传递系统 TonB-ExbB-ExbD 介导,革兰氏阳性菌缺乏 OM,主要通过结合蛋白依赖性 ABC 转运蛋白(ABC transporter)进行铁摄取^[17]。牙龈卟啉单胞菌缺乏铁载体, Anaya-Bergman 等^[18]使用全基因组微阵列比较了牙龈卟啉单胞菌基因在富铁和缺铁,以及血红素过量和缺乏条件下的基因表达水平,结果表明在缺铁条件下的牙龈卟啉单胞菌可以更有效地在宿主细胞中存活,并且血红素耗竭条件下与缺铁条件下编码铁摄取和代谢的基因存在重叠,但重叠有限,说明牙龈卟啉单胞菌进化出了完善的铁/血红素摄取系统。

1.1 Hmu 铁/血红素摄取途径

Hmu 摄取途径是最主要的铁/血红素摄取途径,主要由 *hmu* 操纵子编码,并可产生 HmuY (一种血红素结合血细胞样蛋白)、HmuR (一种通过外膜转运血红素的典型 TonB 依赖性受体)和 4 种功能未知的蛋白^[19]。

HmuY 是牙龈卟啉单胞菌外膜相关脂蛋白,其对牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素摄取至关重要。HmuY 的结构是一种四聚均聚物, HmuY 的结构见图 2, 其中每个单体都由 β -链状组成^[20-21]。血红素与 HmuY 的结合依赖于其中央疏水核心

的血红素结合腔,当血红素与 HmuY 结合后并不会对其结构产生明显影响。HmuY 蛋白的产生水平与铁/血红素水平密切相关,当细菌在高铁/血红素条件下生长时, HmuY 蛋白的产生水平较低,而当细菌在铁/血红素缺乏的条件下生长时, HmuY 蛋白的产生水平明显升高^[22-23]。HmuY 从宿主血红蛋白或共居细菌产生的血红素结合蛋白中分离血红素,并将其递送至 TonB 依赖性外膜受体(HmuR)^[24]。

牙龈卟啉单胞菌 HmuY 已经通过进化获得 2 个组氨酸残基,使其产生血红素口袋特性,并在口腔及其他生态位均能高效获得血红素^[24]。牙龈卟啉单胞菌在与其他菌种如戈氏链球菌(*Streptococcus gordonii*)共培养的过程中导致 HmuY 基因表达增加,这提示 HmuY 在牙龈卟啉单胞菌获取血红素并与其他细菌相互作用形成生物膜的过程中至关重要^[25]。另外,在宿主感染过程中,牙龈卟啉单胞菌主要是通过 HmuY 蛋白发挥作用,研究表明,纯化的 HmuY 蛋白可单独激活巨噬细胞反应,进而诱导受控的促炎反应,允许清除反应不足、细菌增殖和细胞内持久性,最终导致慢性牙周炎典型的组织破坏^[26]。牙龈卟啉单胞菌在牙周炎感染期间首先吞噬进入细胞内,进而通过内体到达溶酶体,最后激活适应性免疫反应并产生抗体^[17]。已经证明,在 HmuY 的主导作用下,牙龈卟啉单胞菌还可通过与其他具有 HmuY 样蛋白的细菌如拟杆菌(*Bacteroides* sp.)竞争性结合血红素,导致其毒力增强并可在肠道微生物组中引起生态失调^[27]。说明 HmuY 在感染的整个过程中均发挥了重要作用。

1.2 Hus 铁/血红素摄取途径

血红素摄取系统蛋白 A (haem uptake system protein A, HusA)是牙龈卟啉单胞菌第 1 个被表征的血载体样蛋白。HusA 结构由 9 个 α 螺旋组成,排列成 4 个螺旋转螺旋图案,还有 1 个额外的 C 端螺旋,它们共同形成 1 个凹面和 1 个凸面的右手超螺旋排列^[28](图 3)。HusA 的血红

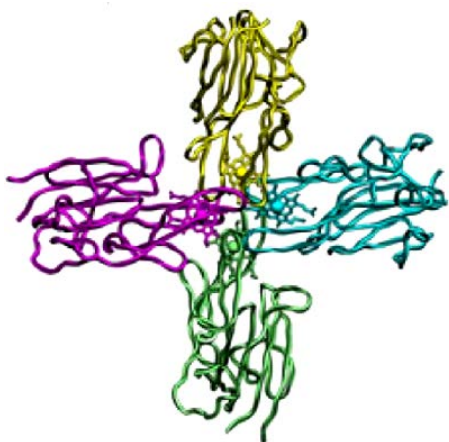


图 2 holo-HmuY 的四聚体四元排列^[21]

Figure 2 Tetrameric quaternary arrangement of holo-HmuY^[21].

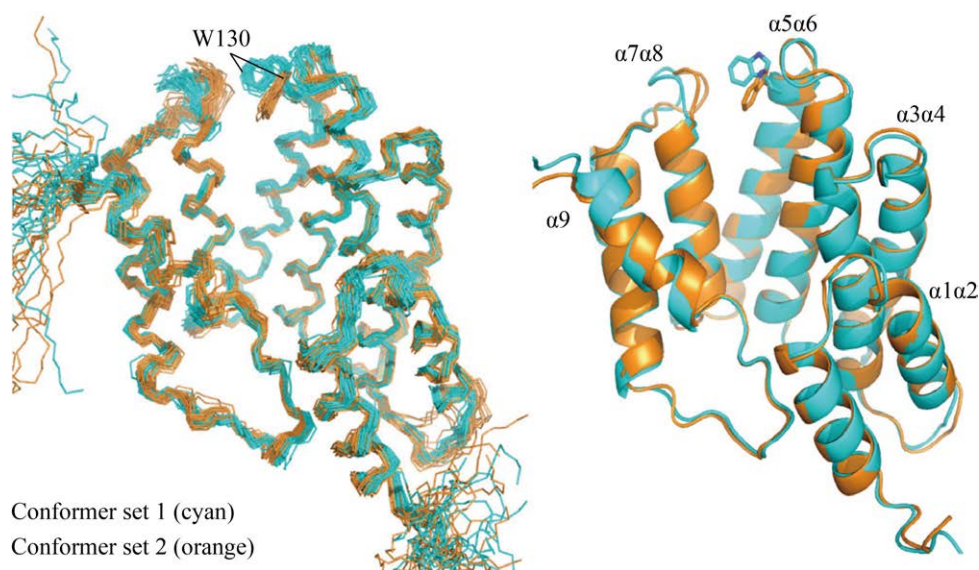


图3 HusA 的螺旋转螺旋结构^[28]

Figure 3 The helix-turn-helix motifs structure of HusA^[28].

素结合模式不同于 Hum 血红素摄取系统,在未结合血红素前,HusA 以单体形式存在,而与血红素结合后会发生二聚化^[29]。并且,HusA 与血红素的结合力比 HmuY 高 1 000 倍以上^[30]。同时,HusA 与包括非生物卟啉 IX (deuteroporphyrin IX, DPIX)等多种卟啉结合,并且与其他卟啉结构的结合亲和力明显高于血红素,进一步说明 HusA 特异性结合的决定性因素是卟啉结构而不是铁^[28]。尽管牙龈卟啉单胞菌具有多种铁/血红素摄取系统,并且在其中 HusA 并不作为主要的摄取模式,但是在血红素缺乏的情况下细菌的生存和生长对 HusA 表达具有关键的依赖性。

1.3 牙龈蛋白酶摄取途径

牙龈蛋白酶是由牙龈卟啉单胞菌释放的一种重要的毒力因子,包括精氨酸-牙龈蛋白酶 (gingipain R, Rgp)和赖氨酸-牙龈蛋白酶 (gingipain K, Kgp)。牙龈蛋白酶与牙龈卟啉单胞菌的多种致病机制相关,包括参与其他细菌的积累、上皮细胞黏附、宿主蛋白的水解以及干扰宿主免疫以促进免疫刺激或免疫逃避^[31]。由于机体游离血红素较少,细菌无法直接利用被

宿主蛋白结合的血红素,Rgp 和 Kgp 可通过降解宿主蛋白(主要为血红蛋白)并进一步通过血红素结合蛋白及 Hmu 血红素摄取系统摄取血红素^[32],并且有人提出 Kgp 和 HmuR 共同发挥作用,通过血红细胞样系统从血红蛋白中转运血红蛋白。研究表明,人类致病菌株大肠杆菌 (*Escherichia coli*)通过细胞外血红蛋白蛋白酶 (hemoglobin protease, Hbp)结合血红素和血红蛋白,而牙龈卟啉单胞菌 Kgp 和大肠杆菌 Hbp 的结合方式相似^[33]。此外,牙龈蛋白酶也可通过调节可溶性 HusA 蛋白的可利用性对血红素摄取过程产生影响^[34]。最近研究表明,烟酰胺 (nicotinamide, NAM)这一水溶性维生素 B3 的酰胺形式可通过负调控牙龈蛋白酶的功能,对牙龈卟啉单胞菌血红素摄取能力产生影响,但结果表明,牙龈蛋白酶活性下调会略微增加牙龈卟啉单胞菌与血红素的结合^[35]。此外,有研究表明,槲皮素可在亚最小抑菌浓度下抑制牙龈蛋白酶形成的同时,抑制牙龈卟啉单胞菌的溶血和凝血活性^[36]。这说明 Rgp/Kgp 在铁/血红素摄取中的辅助作用,并且这种辅助作用在一定情况下是可替代的,但在 Rgp/Kgp 缺乏情况下

铁/血红素的替代性摄取机制仍有待探究。

1.4 其他参与铁/血红素摄取的相关蛋白

铁/血红素在牙龈卟啉单胞菌中的摄取机制尚未完全阐明,但是一些牙龈卟啉单胞菌相关蛋白已经进行了表征,并对其潜在功能进行了探索。由铁/血红素运输(iron heme transport, Iht)相关蛋白介导的通路也是铁/血红素摄取的一种通路,但这种通路在血红素摄取中的具体机制研究较少。其主要由 TonB 依赖性外膜受体、脂蛋白、周质结合蛋白、通透酶和细胞质 ATP 结合蛋白组成^[37]。其中脂蛋白具有外膜血红素结合蛋白的作用^[38]。

还有一种蛋白质是牙龈卟啉单胞菌氧化还原感应蛋白(*P. gingivalis* redox-sensing protein, PgRsp)^[39],它是一种依赖于铁/血红素的具有自动调节功能基因编码的蛋白质。PgRsp 调节牙龈卟啉单胞菌毒力因子的表达并可与血红素结合,还可影响牙龈卟啉单胞菌对 H₂O₂ 的耐受力。

PgFur 是一种牙龈卟啉单胞菌的铁摄取调节剂(ferric uptake regulator, Fur)同源物^[40],Fur 属于 FUR 超家族,包括多种金属调节剂,主要响应低铁环境,在低铁条件下具有较高铁结合活性^[41]。同时 Fur 还可结合血红素,并对细菌毒力及氧化应激相关基因表达进行控制。在菌株 ATCC 33277 中构建 PgFur 缺陷型菌株 TO16,发现较正常菌株对氧化应激更敏感,表现出 Kgp 和 Rgp 牙龈蛋白酶产生的变化,并产生更多的 HmuY 蛋白^[42],有助于提高铁/血红素的利用效率。

2 牙龈卟啉单胞菌铁/血红素的利用

对大肠杆菌等主要通过铁载体等结合铁进而利用铁的细菌而言,在铁载体-铁螯合物进入细菌内后需要释放铁进而用于细菌代谢。铁载体对于亚铁离子的结合能力较弱,所以主要通过还原反应的方式释放铁^[43]。牙龈卟啉单胞菌的血红素结合方式以外膜蛋白结合为主,传统

机体血红素降解依赖于一些血红素还原酶,如血红素加氧酶 1 (heme oxygenase, HO-1)^[44]。在白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)中,HO-1 活性位点在血红素结合时重新排列,暗示了可能的铁释放机制^[43]。牙龈卟啉单胞菌血红素转运机制尚未完全阐明,但是在牙龈卟啉单胞菌摄取血红素后,血红素就会发生降解,并进一步作用于细胞代谢。

2.1 增强细菌毒力

牙龈卟啉单胞菌具有多种毒力因子,如牙龈蛋白酶、脂多糖、血凝素等,而这些毒力因子与牙龈卟啉单胞菌的致病性及牙周炎的发生发展关系密切^[45]。血红素可对牙龈卟啉单胞菌的存活与毒力相关基因的表达产生影响。

牙龈卟啉单胞菌以血红素、铁(III)和原卟啉 IX 氯化物作为主要铁来源,它们是牙龈卟啉单胞菌生长的重要辅助因子^[46]。铁/血红素与牙龈卟啉单胞菌重要的毒力因子关系密切,在高浓度血红素(与牙龈出血相当)条件下培养的细菌多种毒力表达簇上调^[18],包括一系列水解酶(牙龈蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶等)。在血红素过量条件下,牙龈卟啉单胞菌会产生更多的如丙酸盐和丁酸盐等毒性代谢物。当将在血红素过量条件下培养的细菌应用于小鼠时,小鼠死亡率呈现剂量依赖性,并引起广泛感染^[22]。McKee 等^[22]发现,在血红素限制下生长的细菌分泌的外膜囊泡(outer membrane vesicle, OMV)很多,而在血红素过量条件下生长的细菌 OMV 很少。Veith 等^[47]通过无标记定量的蛋白质组学方法对在不同血红素条件下采用化学恒温器连续培养的牙龈卟啉单胞菌的 OMV 进行分析,在血红素限制条件下,参与血红素获得的蛋白在 OMV 上上调,如 HmuY、HmuR 和 HusA;而在血红素过量条件下主要为胞质蛋白或周质蛋白富集于 OMV,其中二肽基氨肽酶 IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPPIV)可作为毒力因子促进牙周炎及其他全身疾病的进展^[48]。

研究表明,在氯化血红素充足的情况下,

牙龈卟啉单胞菌会上调 *fimA* 基因的转录活性, 促进细菌菌毛的增长^[22]。牙龈卟啉单胞菌的菌毛能够直接黏附于牙周组织, 并通过与菌斑生物膜中的其他细菌发生共聚作用来增加菌斑内细菌的种类和数量; 这种共聚作用不仅增强了细菌的致病性, 还促进了菌斑生物膜的形成和稳定^[49]; 此外, 牙龈卟啉单胞菌的荚膜和脂多糖等成分在铁和血红素的影响下可能发生结构变化, 从而逃避宿主的免疫防御机制。

2.2 牙龈卟啉单胞菌的色素沉着

牙龈卟啉单胞菌在血琼脂培养基上培养时, 会出现黑色色素沉着, 表现为黑色菌落外观。而这种色素并不是细菌产生的黑色素, 而是细菌表面及细菌内血红素转化的含有铁原卟啉 IX (iron protoporphyrin IX, FePPIX) 的色素^[50]。FePPIX 主要以 μ -氧代二聚体的形式存在^[51], 除此之外也存在少量单体 FePPIX 的形式。 μ -氧代二聚体又被称为 μ -氧代二肟或 μ -氧代低聚物, 它是一种通过单个氧原子以反磁共价连接的方式与 2 个 Fe(III) 血红素连接所得。已经通过红外、Mössbauer 光谱、磁化率测量及紫外-可见分光光度法等对 μ -氧代二聚体进行了表征; 另外, Fe(III)PPIX 似乎并不是自发形成 μ -氧代二聚体, 在纯水溶液中, Fe(III)PPIX 以 π - π 二聚体、HO-、HO-Fe(III)PPIX 以及包含以上物质的二聚体的形式存在^[52-53]。但当向 Fe(III)PPIX 的高 pH 值水溶液中加入水溶性非质子溶剂(如二甲亚砜或丙酮)或高盐浓度时可诱导 μ -氧代二聚体^[54]。

μ -氧代二聚体可通过 2 种形式由血红素形成。首先来自血红蛋白(hemoglobin, Hb), 在牙周炎症状态下, 牙龈出血导致龈沟中 Hb 增多, 牙龈卟啉单胞菌利用 Hb 获取血红素, 致使其毒力增强, 导致牙周炎的进一步发展^[55], 龈沟液中的 Hb 是牙龈卟啉单胞菌的主要血红素来源。来自 Hb 的 Fe(II) 血红素可通过与氧分子或其他含氧物质反应, 然而在牙周袋这一接近厌氧的环境中, 氧分压较低, 只有接近 1/4 的 Fe(II) 血红素

可反应生成 μ -氧代二聚体^[56]。此外, μ -氧代二聚体还可以由血红素分子 [Fe(III)PPIX.OH] 通过反应直接生成。研究表明, RgpA 和 RgpB 对 μ -氧代二聚体的形成是必需的, 当二者其一或同时缺失时均无法产生 μ -氧代二聚体^[57]。

此外, FePPIX 还具有过氧化氢酶(catalase, CAT)活性, μ -氧代二聚体可将 H_2O_2 降解为 H_2O 和 O_2 ^[58]。牙龈卟啉单胞菌可通过利用 μ -氧代二聚体的 CAT 活性使 H_2O_2 失活, 并同时为细菌提供营养, 并且对于在细菌表层具有 μ -氧代二聚体的牙龈卟啉单胞菌而言, 其对 H_2O_2 的耐受性更强^[59]。牙龈卟啉单胞菌已被证明具有超氧化物歧化酶活性, 但研究表明, 过氧化氢酶在抑制中性粒细胞失活方面较超氧化物歧化酶更为有效, 所以, μ -氧代二聚体或许可以通过 H_2O_2 失活来帮助牙龈卟啉单胞菌在中性粒细胞发作期间的存活^[59]。

2.3 铁/血红素在牙龈卟啉单胞菌感染中的作用

牙龈卟啉单胞菌作为慢性牙周炎主要致病菌, 在牙周炎的发生发展中具有重要作用。牙龈卟啉单胞菌通过细菌黏附和宿主细胞侵袭进而在宿主细胞与组织传播, 最终破坏宿主免疫监视与防御功能, 导致慢性牙周炎的形成。牙龈卟啉单胞菌是多种生物膜的组成成分, 可以侵袭进入牙龈上皮细胞与免疫细胞并在上皮细胞内复制^[60]。而在这一过程中铁/血红素发挥了重要作用, 铁/血红素摄取使细菌分泌大量毒力因子, 侵入牙周组织并逃避宿主免疫防御。在这个过程中宿主会通过分泌脂质运载蛋白 2 (lipocalin-2, Lcn2) 与细菌展开铁的“争夺战”^[61], 当 Lcn2 结合铁减少了铁的来源, 细菌又会上调铁载体的生物合成和铁运输途径, 一些病原体如大肠杆菌可分泌出糖基化肠杆菌素减少与 Lcn2 的结合, 达到争夺铁的目的。HmuY 在血红素受限环境可有效结合血红素并介导巨噬细胞感染^[23]。

牙龈卟啉单胞菌的 OMV 与 DNA 在除口腔

外的其他部位也可检测到,这提示牙龈卟啉单胞菌不仅与口腔局部炎症相关,同时也与全身炎症性疾病相关^[48]。AD 是一种神经退行性疾病,与牙周炎相似,AD 也是一种与炎症相关的多因素疾病^[62]。研究发现,在牙龈卟啉单胞菌感染小鼠中会更容易出现 AD 特征性淀粉样蛋白 β 肽(endogenous amyloid- β , A β)沉积,导致认知障碍加剧^[63]。并且 AD 的发生发展与牙周炎息息相关^[64],在 AD 患者尸检中也分离出了牙龈卟啉单胞菌^[65],说明牙龈卟啉单胞菌可以加剧 AD 的病理进展。此外,也已有充足的证据证明牙龈卟啉单胞菌也与其他炎症性疾病,如溃疡性结肠炎^[66]、糖尿病、动脉粥样硬化、心血管疾病等息息相关,所以,针对牙龈卟啉单胞菌的治疗在治疗牙周炎的同时有望减缓与其相关的全身性炎症疾病。

3 参与牙龈卟啉单胞菌铁/血红素调控相关基因

牙龈卟啉单胞菌铁/血红素的摄取及利用与多种基因相关,其中 IX 型分泌系统(type IX secretion system, T9SS)相关基因是拟杆菌门(*Bacteroidota*)特有的基因,牙龈卟啉单胞菌可利用 T9SS 将其重要的毒力因子(如牙龈蛋白酶)运输至外膜并与血红素的积累密切相关^[67]。Scott 等^[68]对牙龈卟啉单胞菌 ATCC 33277 中 T9SS 反应调节因子 PGN_0753 调节子的成分进行了鉴定,结果表明,牙龈卟啉单胞菌在血红素限制条件下激活了 PGN_0753,并抑制了 *rgpA*、*kgp*、*hagA*、*hagB* 和 *hagC* 等基因的表达。PorX/PorY 系统是牙龈卟啉单胞菌的一个双组分调控系统(two-component systems, TCS),可调控多种基因的转录。PorX/PorY 系统可编码 T9SS 的基因^[69],而当 Por X 位点突变时会发生类似于 T9SS 破坏的方式导致未加工的牙龈蛋白酶前体蛋白积累,进而导致细菌培养物中 Rgp 和 Kgp 活性降低,也可出现牙龈卟啉单胞菌的无色素的表型^[70]。细菌铁/血红素的调控与环境中的

铁/血红素浓度紧密相关,在血红素缺乏的情况下可诱导 TCS,进一步增加牙龈卟啉单胞菌的毒力与增殖黏附性能;并且当牙龈卟啉单胞菌缺乏 T9SS 的基因时,细菌无法利用血红素产生 μ -氧代二聚体,所以在血琼脂平板上表现出缺乏黑色素的沉着^[70]。

此外,Al-Qutub 等^[71]发现,牙龈卟啉单胞菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)显示出大量的脂质 A 结构异质性,发现血红素浓度是脂质 A 结构改变的主要原因。PG1625 是基因共转录操纵子的一部分,可编码 TonB 样转运蛋白结构相似的通道,其突变导致牙龈卟啉单胞菌 LPS 结构的改变,并且与血红素浓度相关^[18]。Zou 等^[72]发现了另外一个基因 *trkA*, *trkA* 是牙龈卟啉单胞菌 W83 中钾吸收系统 *trk* 的调节亚基,它可能作为血红素获取过程中的调节剂;在 *trkA* 基因缺失的情况下,血凝和溶血活性减弱,转录组学分析显示, *trkA* 基因可以控制包括血红素摄取系统的调节因子 *cdhR* 等转录因子的表达。这表明 *trkA* 基因可影响血红素获取过程的基本步骤,但具体是通过何种机制影响仍不得而知。

4 结论与展望

近年来,研究者对于牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素摄取取得了较大的进展。现在研究大多集中于牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素摄取对其毒力的影响以及如何进一步与其他多种病原微生物共同作用形成生物膜,以及牙龈卟啉单胞菌在如炎症性肠病、阿尔茨海默病等全身性疾病中的铁/血红素摄取及利用策略。

牙龈卟啉单胞菌对于铁/血红素的摄取的过程首先起始于牙龈卟啉单胞菌对红细胞的黏附,当牙龈卟啉单胞菌细胞利用血凝素黏附于红细胞后,蛋白酶发挥消化作用使红细胞释放血红蛋白。释放的血红蛋白被细胞捕获后产生血红素。而血红素则是作为牙龈卟啉单胞菌的主要铁/血红素来源,通过血红素/血红蛋白受体

(如 HmuR 等)转运至细菌内。多余的血红素以 μ -氧代二聚体的形式储存在细胞表面,导致黑色色素沉着。

对于牙龈卟啉单胞菌的铁/血红素的摄取及利用的了解能够让我们对于其毒力机制有一个更加深入的认识,并且有助于探索针对性的诊断治疗方式。然而,有关于细菌在摄取血红素后血红素在细菌内的运输、储存和加工(释放铁)的机制尚不完全清楚。现阶段基于牙龈卟啉单胞菌对于血红素的依赖性设计出了基于金属卟啉的衍生物靶向细胞血红素摄取途径^[73],展现出了卟啉衍生物的抗微生物感染的潜力,所以基于牙龈卟啉单胞菌铁/血红素的更加深入的机制探索,并在此基础上设计出消除或干扰铁/血红素系统的抑制剂,或使用外膜受体作为药物递送系统的抗菌剂可能是未来对于牙周炎及牙龈卟啉单胞菌相关疾病治疗最重要的前景之一。

作者贡献声明

刘璇:确定研究主题,全面完成文章文献收集以及文章撰写修改;钟雯婕:对全文进行格式统一与逻辑梳理,确保文章结构严谨、条理清晰;高翔:对内容进行重点审查与修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明绝无任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

REFERENCES

- [1] REYES L. *Porphyromonas gingivalis*[J]. Trends in Microbiology, 2021, 29(4): 376-377.
- [2] MANOIL D, PARGA A, BOSTANCI N, BELIBASAKIS GN. Microbial diagnostics in periodontal diseases[J]. Periodontology 2000, 2024, 95(1): 176-193.
- [3] DENG ZL, SZAFRANSKI SP, JAREK M, BHUJU S, WAGNER-DÖBLER I. Dysbiosis in chronic periodontitis: key microbial players and interactions with the human host[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 3703.
- [4] ABDULKAREEM AA, AL-TAWHEEL FB, AL-SHARQI AJB, GUL SS, SHA A, CHAPPLE ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis[J]. Journal of Oral Microbiology, 2023, 15(1): 2197779.
- [5] HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nature Reviews Immunology, 2014, 15(1): 30-44.
- [6] JIAO YZ, HASEGAWA M, INOHARA N. Emerging roles of immunostimulatory oral bacteria in periodontitis development[J]. Trends in Microbiology, 2014, 22(3): 157-163.
- [7] CHEN PY, ZHANG CW, HE P, PAN SY, ZHONG WJ, WANG Y, XIAO QY, WANG XY, YU WL, HE ZM, GAO X, SONG JL. A biomimetic smart nanoplateform as “inflammation scavenger” for regenerative therapy of periodontal tissue[J]. International Journal of Nanomedicine, 2022, 17: 5165-5186.
- [8] 高翔, 王玥, 余文亮, 宋锦璘. 一种载近红外响应性复合胆红素纳米颗粒的牙周微针及其制备方法: CN116492286A[P]. 2023-07-28.
- [9] GAO X, WANG Y, YU WL, SONG JL. Periodontal microneedle loaded with near-infrared responsive composite bilirubin nanoparticles and preparation method of periodontal microneedle: CN116492286A[P]. 2023-07-28 (in Chinese).
- [9] PLACHOKOVA AS, GJALTEMA J, HAGENS ERC, HASHEMI Z, KNÜPPE TBA, KOOTSTRA TJM, VISSER A, BLOEM BR. Periodontitis: a plausible modifiable risk factor for neurodegenerative diseases? a comprehensive review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(8): 4504.
- [10] EL KHOLY K, GENCO RJ, van DYKE TE. Oral infections and cardiovascular disease[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2015, 26(6): 315-321.
- [11] KONKEL JE, O'BOYLE C, KRISHNAN S. Distal consequences of oral inflammation[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1403.
- [12] MEI F, XIE MR, HUANG XF, LONG YL, LU XF, WANG XL, CHEN LL. *Porphyromonas gingivalis* and its systemic impact: current status[J]. Pathogens, 2020, 9(11): 944.
- [13] LEWIS JP. Metal uptake in host-pathogen interactions: role of iron in *Porphyromonas gingivalis* interactions with host organisms[J]. Periodontology 2000, 2010, 52(1): 94-116.
- [14] JI C, JUÁREZ-HERNÁNDEZ RE, MILLER MJ. Exploiting bacterial iron acquisition: siderophore conjugates[J]. Future Medicinal Chemistry, 2012, 4(3): 297-313.
- [15] KHASHEII B, MAHMOODI P, MOHAMMADZADEH A. Siderophores: importance in bacterial pathogenesis and applications in medicine and industry[J]. Microbiological Research, 2021, 250: 126790.
- [16] MIYAMOTO K. New drug discovery targeting iron in bacterial infectious diseases[J]. Yakugaku Zasshi, 2024, 144(6): 633-641.
- [17] KÖSTER W. ABC transporter-mediated uptake of iron, siderophores, heme and vitamin B₁₂[J]. Research in Microbiology, 2001, 152(3/4): 291-301.
- [18] ANAYA-BERGMAN C, ROSATO A, LEWIS JP. Iron- and heme-dependent gene expression of *Porphyromonas*

- gingivalis*[J]. Molecular Oral Microbiology, 2015, 30(1): 39-61.
- [19] SMALLEY JW, OLCZAK T. Heme acquisition mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*: strategies used in a polymicrobial community in a heme-limited host environment[J]. Molecular Oral Microbiology, 2017, 32(1): 1-23.
- [20] WANDERSMAN C, DELEPELAIRE P. Haemophore functions revisited[J]. Molecular Microbiology, 2012, 85(4): 618-631.
- [21] WÓJTOWICZ H, GUEVARA T, TALLANT C, OLCZAK M, SROKA A, POTEMPA J, SOLÀ M, OLCZAK T, GOMIS-RÜTH FX. Unique structure and stability of HmuY, a novel heme-binding protein of *Porphyromonas gingivalis*[J]. PLoS Pathogens, 2009, 5(5): e1000419.
- [22] McKEE AS, McDERMID AS, BASKERVILLE A, DOWSETT AB, ELLWOOD DC, MARSH PD. Effect of hemin on the physiology and virulence of *Bacteroides gingivalis* W50[J]. Infection and Immunity, 1986, 52(2): 349-355.
- [23] OLCZAK T, SOSICKA P, OLCZAK M. HmuY is an important virulence factor for *Porphyromonas gingivalis* growth in the heme-limited host environment and infection of macrophages[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 467(4): 748-753.
- [24] KOSNO J, SIEMIŃSKA K, OLCZAK T. Unique properties of heme binding of the *Porphyromonas gingivalis* HmuY hemophore-like protein result from the evolutionary adaptation of the protein structure[J]. Molecules, 2022, 27(5): 1703.
- [25] ŚLĘZAK P, ŚMIGA M, SMALLEY JW, SIEMIŃSKA K, OLCZAK T. *Porphyromonas gingivalis* HmuY and *Streptococcus gordonii* GAPDH: novel heme acquisition strategy in the oral microbiome[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 4150.
- [26] GMITEREK A, KŁOPOT A, WÓJTOWICZ H, TRINDADE SC, OLCZAK M, OLCZAK T. Immune response of macrophages induced by *Porphyromonas gingivalis* requires HmuY protein[J]. Immunobiology, 2016, 221(12): 1382-1394.
- [27] SIEMIŃSKA K, CIERPISZ P, ŚMIGA M, OLCZAK T. *Porphyromonas gingivalis* HmuY and *Bacteroides vulgatus* bv1: a novel competitive heme acquisition strategy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2237.
- [28] GAO JL, KWAN AH, YAMMINE A, ZHOU XY, TREWHELLA J, HUGGRASS BM, COLLINS DAT, HORNE J, YE P, HARTY D, NGUYEN KA, GELL DA, HUNTER N. Structural properties of a haemophore facilitate targeted elimination of the pathogen *Porphyromonas gingivalis*[J]. Nature Communications, 2018, 9: 4097.
- [29] GAO JL, NGUYEN KA, HUNTER N. Characterization of a hemophore-like protein from *Porphyromonas gingivalis*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(51): 40028-40038.
- [30] ZAINAL-ABIDIN Z, VEITH PD, DASHPER SG, ZHU Y, CATMULL DV, CHEN YY, HERYANTO DC, CHEN DN, PYKE JS, TAN K, MITCHELL HL, REYNOLDS EC. Differential proteomic analysis of a polymicrobial biofilm[J]. Journal of Proteome Research, 2012, 11(9): 4449-4464.
- [31] LUNAR SILVA I, CASCALES E. Molecular strategies underlying *Porphyromonas gingivalis* virulence[J]. Journal of Molecular Biology, 2021, 433(7): 166836.
- [32] ŚMIGA M, ŚLĘZAK P, WAGNER M, OLCZAK T. Interplay between *Porphyromonas gingivalis* hemophore-like protein HmuY and kgp/RgpA gingipains plays a superior role in heme supply[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(2): e0459322.
- [33] OTTO BR, van DOOREN SJ, NUIJENS JH, LUIRINK J, OUDEGA B. Characterization of a hemoglobin protease secreted by the pathogenic *Escherichia coli* strain EB1[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1998, 188(6): 1091-1103.
- [34] BIELECKI M, ANTONYUK S, STRANGE RW, SIEMIŃSKA K, SMALLEY JW, MACKIEWICZ P, ŚMIGA M, COWAN M, CAPPER MJ, ŚLĘZAK P, OLCZAK M, OLCZAK T. *Prevotella intermedia* produces two proteins homologous to *Porphyromonas gingivalis* HmuY but with different heme coordination mode[J]. Biochemical Journal, 2020, 477(2): 381-405.
- [35] LEI ZX, MA QZ, TU YT, QIU Y, GONG T, LIN YW, ZHOU XD, LI YQ. Nicotinamide employs a starvation strategy against *Porphyromonas gingivalis* virulence by inhibiting the heme uptake system and gingipain activities[J]. Molecular Oral Microbiology, 2024, 39(5): 321-333.
- [36] HE ZY, ZHANG X, SONG ZC, LI L, CHANG HS, LI SL, ZHOU W. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 18313.
- [37] YUKITAKE H, NAITO M, SATO K, SHOJI M, OHARA N, YOSHIMURA M, SAKAI E, NAKAYAMA K. Effects of non-iron metalloporphyrins on growth and gene expression of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Microbiology and Immunology, 2011, 55(3): 141-153.
- [38] DASHPER SG, HENDTLASS A, SLAKESKI N, JACKSON C, CROSS KJ, BROWNFIELD L, HAMILTON R, BARR I, REYNOLDS EC. Characterization of a novel outer membrane hemin-binding protein of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Journal of Bacteriology, 2000, 182(22): 6456-6462.
- [39] ŚMIGA M, OLCZAK T. PgRsp is a novel redox-sensing transcription regulator essential for *Porphyromonas gingivalis* virulence[J]. Microorganisms, 2019, 7(12): 623.
- [40] ŚMIGA M, BIELECKI M, OLCZAK M, OLCZAK T. *Porphyromonas gingivalis* PgFur is a member of a novel fur subfamily with non-canonical function[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 233.

- [41] CIURASZKIEWICZ J, ŚMIGA M, MACKIEWICZ P, GMITEREK A, BIELECKI M, OLCZAK M, OLCZAK T. Fur homolog regulates *Porphyromonas gingivalis* virulence under low-iron/heme conditions through a complex regulatory network[J]. Molecular Oral Microbiology, 2014, 29(6): 333-353.
- [42] ŚMIGA M, STĘPIEŃ P, OLCZAK M, OLCZAK T. PgFur participates differentially in expression of virulence factors in more virulent A7436 and less virulent ATCC 33277 *Porphyromonas gingivalis* strains[J]. BMC Microbiology, 2019, 19(1): 127.
- [43] FONTECAVE M, COVÈS J, PIERRE JL. Ferric reductases or flavin reductases?[J]. Biometals, 1994, 7(1): 3-8.
- [44] DUTT S, HAMZA I, BARTNIKAS TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism[J]. Annual Review of Nutrition, 2022, 42: 311-335.
- [45] NADAF R, KUMBAR VM, GHAGANE S. Unravelling the intricacies of *Porphyromonas gingivalis*: virulence factors, lifecycle dynamics and phytochemical interventions for periodontal disease management[J]. APMIS, 2024, 132(9): 611-624.
- [46] COSTEIRA R, ADUSE-OPOKU J, VERNON JJ, RODRIGUEZ-ALGARRA F, JOSEPH S, DEVINE DA, MARSH PD, RAKYAN V, CURTIS MA, BELL JT. Hemin availability induces coordinated DNA methylation and gene expression changes in *Porphyromonas gingivalis*[J]. mSystems, 2023, 8(4): e0119322.
- [47] VEITH PD, LUONG C, TAN KH, DASHPER SG, REYNOLDS EC. Outer membrane vesicle proteome of *Porphyromonas gingivalis* is differentially modulated relative to the outer membrane in response to heme availability[J]. Journal of Proteome Research, 2018, 17(7): 2377-2389.
- [48] KUMAGAI Y, YAGISHITA H, YAJIMA A, OKAMOTO T, KONISHI K. Molecular mechanism for connective tissue destruction by dipeptidyl aminopeptidase IV produced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*[J]. Infection and Immunity, 2005, 73(5): 2655-2664.
- [49] BUTLER CA, DASHPER SG, ZHANG LY, SEERS CA, MITCHELL HL, CATMULL DV, GLEW MD, HEATH JE, TAN Y, KHAN HSG, REYNOLDS EC. The *Porphyromonas gingivalis* ferric uptake regulator orthologue binds hemin and regulates hemin-responsive biofilm development[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111168.
- [50] SCHWABACHER H, LUCAS DR, RIMINGTON C. Bacterium melaninogenicum: a misnomer[J]. Journal of General Microbiology, 1947, 1(2): 109-120.
- [51] SMALLEY JW, SILVER J, MARSH PJ, BIRSS AJ. The periodontopathogen *Porphyromonas gingivalis* binds iron protoporphyrin IX in the μ -oxo dimeric form: an oxidative buffer and possible pathogenic mechanism[J]. Biochemical Journal, 1998, 331(Pt 3): 681-685.
- [52] de VILLIERS KA, KASCHULA CH, EGAN TJ, MARQUES HM. Speciation and structure of ferriprotoporphyrin IX in aqueous solution: spectroscopic and diffusion measurements demonstrate dimerization, but not μ -oxo dimer formation[J]. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2007, 12(1): 101-117.
- [53] CRESPO MP, TILLEY L, KLONIS N. Solution behavior of hematin under acidic conditions and implications for its interactions with chloroquine[J]. Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2010, 15(7): 1009-1022.
- [54] ASHER C, de VILLIERS KA, EGAN TJ. Speciation of ferriprotoporphyrin IX in aqueous and mixed aqueous solution is controlled by solvent identity, pH, and salt concentration[J]. Inorganic Chemistry, 2009, 48(16): 7994-8003.
- [55] OHYA M, CUENO ME, TAMURA M, OCHIAI K. Varying hemin concentrations affect *Porphyromonas gingivalis* strains differently[J]. Microbial Pathogenesis, 2016, 94: 54-59.
- [56] METTRAUX GR, GUSBERTI FA, GRAF H. Oxygen tension (PO₂) in untreated human periodontal pockets[J]. Journal of Periodontology, 1984, 55(9): 516-521.
- [57] CUENO ME, TAMURA M, OHYA M, OCHIAI K. Similar physiological effects in *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 under hemin-excess and hemin-limited concentrations are putatively associated to different hydrogen peroxide function[J]. Anaerobe, 2014, 28: 178-181.
- [58] JONES P, ROBSON T, BROWN SB. The catalase activity of ferrihaems[J]. Biochemical Journal, 1973, 135(2): 353-359.
- [59] SMALLEY JW, BIRSS AJ, SILVER J. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* harnesses the chemistry of the μ -oxo bishaem of iron protoporphyrin IX to protect against hydrogen peroxide[J]. FEMS Microbiology Letters, 2000, 183(1): 159-164.
- [60] LAMONT RJ, CHAN A, BELTON CM, IZUTSU KT, VASEL D, WEINBERG A. *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells[J]. Infection and Immunity, 1995, 63(10): 3878-3885.
- [61] WILSON BR, BOGDAN AR, MIYAZAWA M, HASHIMOTO K, TSUJI Y. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential[J]. Trends in Molecular Medicine, 2016, 22(12): 1077-1090.
- [62] LIU SX, BUTLER CA, AYTON S, REYNOLDS EC, DASHPER SG. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2024, 50(2): 127-137.
- [63] ISHIDA N, ISHIHARA Y, ISHIDA K, TADA H, FUNAKI-KATO Y, HAGIWARA M, FERDOUS T, ABDULLAH M, MITANI A, MICHIKAWA M, MATSUSHITA K. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice[J]. NPJ Aging and Mechanisms of Disease, 2017, 3: 15.
- [64] WU Z, NAKANISHI H. Connection between

- periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2014, 126(1): 8-13.
- [65] POOLE S, SINGHRAO SK, KESAVALU L, CURTIS MA, CREAN S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 36(4): 665-677.
- [66] ZHAO XD, LIU JB, ZHANG C, YU N, LU Z, ZHANG SW, LI YC, LI Q, LIU JC, LIU DJ, PAN YP. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates ulcerative colitis via *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase[J]. *International Journal of Oral Science*, 2021, 13: 31.
- [67] GORASIA DG, VEITH PD, REYNOLDS EC. The type IX secretion system: advances in structure, function and organisation[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(8): 1173.
- [68] SCOTT JC, KLEIN BA, DURAN-PINEDO A, HU L, DUNCAN MJ. A two-component system regulates heme acquisition in *Porphyromonas gingivalis*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73351.
- [69] YANG DZ, JIANG CZ, NING B, KONG W, SHI YX. The PorX/PorY system is a virulence factor of *Porphyromonas gingivalis* and mediates the activation of the type IX secretion system[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2021, 296: 100574.
- [70] CHO T, NAGAO JI, IMAYOSHI R, KAMINISHI H, AOYAMA T, NAKAYAMA H. Quorum sensing and morphological regulation in the pathogenic fungus *Candida albicans*[J]. *Journal of Oral Biosciences*, 2010, 52(3): 233-239.
- [71] AL-QUTUB MN, BRAHAM PH, KARIMI-NASER LM, LIU XY, GENCO CA, DARVEAU RP. Heme-dependent modulation of the lipid A structure of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide[J]. *Infection and Immunity*, 2006, 74(8): 4474-4485.
- [72] ZOU RJ, ZHAO L, SHEN DN, WU YF. TrkA serves as a virulence modulator in *Porphyromonas gingivalis* by maintaining heme acquisition and pathogenesis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 1012316.
- [73] TANG Y, QI YD, CHEN Y, WANG YQ, ZHANG C, SUN YX, HUANG C, ZHANG XZ. Erythrocyte-mimicking nanovesicle targeting *Porphyromonas gingivalis* for periodontitis[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(32): 21077-21090.