

# 病原菌逃避宿主细胞防御的策略

石洁<sup>1,2</sup> 王长军<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京军区军事医学研究所 江苏 南京 210002)

(2. 南京医科大学 基础医学院 江苏 南京 210029)

**摘要:** 病原菌对宿主致病是病原菌与宿主复杂相互作用的结果。病原菌与宿主相互作用可造成宿主在细胞、组织及器官不同水平的损伤。病原菌对宿主的致病性及毒力,一方面在于病原菌,另一方面在于宿主因素以及宿主与病原菌的相互作用。病原菌-宿主在细胞水平的相互作用是病原菌感染致病的重要环节。结合本课题组对猪链球菌的研究,从黏附与定殖、侵袭、逃避与扩散等方面概述病原菌逃避宿主细胞防御的机制。

**关键词:** 病原菌, 猪链球菌, 宿主细胞, 防御, 逃避

## Bacterial strategies for overcoming the defense of host cells

SHI Jie<sup>1,2</sup> WANG Chang-Jun<sup>1,2\*</sup>

(1. Institute of Military Medical Sciences, Nanjing Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

(2. School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** The complex interactions between pathogen and the host cause humans' or animals' diseases. The interactions can result in different levels of the host's damage in the cells, tissues and organs. On the one hand, the pathogenicity and virulence of pathogenic bacteria are depended on the pathogen; on the other hand, they are associated with host factors and the interactions between pathogen and the host. Combining *Streptococcus suis*, in the aspects of adhesion and colonization, invasion, evasion and spread, bacterial strategies for overcoming the defense of host cells were summarized.

**Keywords:** Pathogenic bacteria, *Streptococcus suis*, Host cells, Defense, Evasion

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 31170124, 30972638, 81071317, 81171527, 81172794); 江苏省自然科学基金重点项目(No. BK2010025, BK2010114, BK2010113, BK2011097)

\*通讯作者: Tel: 86-25-80867003; ✉: science2008@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-07-20; 接受日期: 2011-09-09

病原菌(*Pathogenic bacteria*)与宿主之间复杂的相互作用是疾病发生的基础。和其他高等生物有机体类似, 人体内有多种宿主防御机制控制微生物菌群的定殖, 从而能有效地预防微生物入侵性疾病; 而一些病原菌则具有突破宿主防御在体内定殖、突破防御屏障以及扩散繁殖的能力, 能在宿主体内持续存在或增殖从而有效感染宿主。这些病原菌在与宿主共进化过程中克服了宿主的防护屏障, 逃避宿主识别或抑制免疫激活。病原菌在吸附、入侵、引起宿主细胞和组织的损害、逃避宿主细胞防御机制及在宿主体内扩散等方面使用很多共同的策略。

## 1 病原菌在宿主表面的黏附与定殖

动物宿主可通过皮肤及黏膜组成的解剖学屏障抵御病原菌<sup>[1]</sup>, 多种机械力量如咳嗽、打喷嚏、体液分泌、蠕动等参与此过程, 如胃部的酸性环境、上呼吸道的纤毛运动等能有效地排除病原菌, 保证了黏膜表面的完整性; 其次, 黏膜除了作为机械屏障外, 易感黏膜表面包被有一系列可溶性的调理素因子, 如抗体可以结合并清除入侵病原菌; 此外, 宿主黏附表面优势定殖的正常微生物菌群也是有效地保护机制。一些类型的上皮细胞还具有感知有机体存在的内在能力并通过基因编码的不同受体家族(如TLRs)识别病原菌的保守元件(病原相关分子模式及细菌细胞壁的LPS, 肽聚糖, DNA等)产生特异性的免疫应答, 而立体屏障或修饰显露的病原相关分子模式也是逃避宿主细胞固有免疫应答最有效的策略。

黏附作用具有两面性: 一方面病原菌附着于宿主细胞表面后, 可以提高其逃避宿主防御的能力并促进定殖和播散; 另一方面病原菌附着于宿主免疫细胞将激活宿主免疫防御系统,

促进吞噬和清除作用。因此病原菌形成了多种促进定殖的机制: ①通过干扰调理素作用以利于在宿主表面的定殖逃避上皮细胞防御的机制, 如 *Haemophilus influenzae* 可通过降解免疫球蛋白来防御调理素作用及 Fc 受体介导的吞噬作用等; ②分泌细胞毒素麻痹宿主防御及破坏宿主黏膜的完整性而促进定殖, 如 *Bordetella pertussis*; ③通过对病原相关分子模式的修饰或干扰细胞内信号通路及细胞转运破坏机体的微生物识别及宿主应答(如抗菌肽或趋化因子的分泌); ④微生物诱导的自摄取及逃避吞噬体, 且伴随细胞内识别的抑制或在修饰的内涵体内持续存活可以阻碍宿主防御机制的清除; ⑤条件致病菌生物被膜的形成及保护性细菌细胞外基质的产生可以遮蔽病原菌逃避敌对环境的破坏, 促进对机体表面机制的抵抗; ⑥一些病原菌可通过产生含多糖的抗吞噬表层来抑制免疫应答或吞噬作用以及通过表达细菌细胞表面配基(即黏附素), 多数病原菌黏附素在其临近细胞表面及抵抗排除机制中是必需的, 主要黏附素的缺失可显著减弱病原菌的致病性, 如 *Vibrio cholera* 的 TCP。

病原菌逃避黏膜表面的免疫识别, 抵抗上皮细胞的抗菌效应, 实现了病原菌致病的一个重要环节——在宿主表面的黏附与定殖。病原菌可通过可逆的非特异性聚集及吸附和(或)不可逆的受体-配体特异性结合方式诱导在宿主表面的黏附与定殖过程。不可逆黏附的分子基础便是细菌黏附素和宿主细胞表面受体, 病原菌多糖(细胞膜、细胞壁、荚膜成分, 如葡萄球菌和链球菌细胞壁磷壁酸、分枝杆菌荚膜多糖等可以被宿主的受体识别, 促进黏附)及蛋白(菌毛、非菌毛型)类黏附因子; 与多样性黏附因子相适应, 病原菌还形成了可多样化利用宿主细胞受体参与黏附作用, 已证实的有效黏附受

体包括跨膜蛋白、表面免疫球蛋白、糖脂类、糖蛋白、细胞外基质蛋白等<sup>[2]</sup>。菌毛是突出于细菌表面的丝状结构,一般由主要结构亚单位组成伸展的菌毛轴体,而辅助亚单位装配在菌毛顶端,轴体或基底部位发挥黏附作用。本课题组研究的革兰氏阳性菌 2 型猪链球菌 (*Streptococcus suis* serotype 2, *S. suis*2) 中国强毒株含有的菌毛附属结构在其黏附、定殖宿主特异性上皮细胞过程中起着重要作用。我们对国内强毒株 *S. suis*2 05ZYH33 全基因组注释分析,发现菌毛结构蛋白编码基因与转肽酶 Sortase(srt)基因成簇存在;本课题组已完成对菌毛簇上转肽酶突变株的构建及主要结构蛋白的克隆表达与免疫保护性研究,并进行了系列的生物学功能研究,转肽酶的缺失使得 *S. suis*2 对人类喉癌上皮细胞的粘附能力明显减弱,转肽酶的缺失后 *S. suis*2 的毒力下降提示菌毛结构可能是其重要的毒力因子,菌毛主要结构抗原具有良好的免疫保护作用,是理想的疫苗候选分子<sup>[3-7]</sup>。

## 2 病原菌对宿主细胞的入侵

入侵并穿越上皮组织可以为逃避表层的防御分子提供保障。在长期的病原菌/宿主共进化过程中,病原菌发展形成了多种有效的入侵机制。病原菌黏附于宿主细胞表面后可通过多种类型的分泌系统将效应蛋白分泌到细菌外或直接注入真核细胞中<sup>[8]</sup>。目前认为细菌的分泌系统有 I-VII 七种类型: I 型分泌系统属于一步分泌,可将细菌分泌性蛋白质直接从胞浆送至细胞表面<sup>[9]</sup>。II 型分泌系统是两步分泌,首先将前效应蛋白质穿过内膜送至周浆间隙,经加工后再跨外膜分泌到胞外,II 型分泌系统与 IV 型分泌系统在进化上有一定的关系<sup>[10]</sup>。III 分泌系统与 I 型分泌系统一样都是一步分泌,但机制

要复杂得多,该机制横跨细胞外膜和内膜,形成一个注射器状的结构与胞外相连,通过这种特殊分泌装置直接向宿主细胞内注入毒力因子,可激活宿主的信号转导途径,诱使宿主细胞骨架重构,引起细菌内吞进入细胞,包括非吞噬性细胞,所以 III 型分泌系统又被称为“细菌注射器”(Bacteria injectosome),很多植物、动植物病原菌利用此机制发挥其系统将效应蛋白质一步输送到靶细胞中去作用<sup>[9]</sup>。IV 型分泌系统在革兰阳性菌和革兰阴性菌中均有发现,它的分泌底物范围很广,可以分泌单个蛋白质、蛋白质复合物或者 DNA-蛋白质复合物,这点区别于其它几种分泌系统。V 型分泌系统包括自主转运蛋白系统(Auto transporter)和双伴侣分泌系统(Two-partner secretion system)。自主转运蛋白系统分泌的蛋白质具有多个功能域,它们首先作为前体蛋白通过 sec 依赖的途径被分泌穿过内膜,然后依靠自身的转位域(Translocator domain)、传递域(Passenger domain)将自己传输至外膜外,在整个跨膜转运过程中不需要能量和辅助因子参与,双伴侣蛋白系统则需要一个单独的转位蛋白(Translocator protein)介导效应蛋白的分泌<sup>[11]</sup>。VI 型分泌系统(Type VI secretion system, T6SS)是新发现的一种分泌系统<sup>[12-13]</sup>,广泛分布在革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌中,由结构蛋白、跨膜蛋白、分泌蛋白和一些辅助蛋白构成。T6SS 具有增强病原菌的环境适应性,介导病原菌对宿主细胞的致病性及其他一些功能。近年来研究发现,在众多放线菌和革兰阳性细菌中还存在 VII 型分泌系统。如 *Streptomyces coelicolor*<sup>[14]</sup>, *Mycobacterium tuberculosis*<sup>[15]</sup> 中 ESX-1 system, 被建议命名为 VII 型分泌系统,该系统分泌 ESX 蛋白,参与病原体与宿主相互作用,是重要的毒力因子,参与固有免疫的调节,可诱导 T 细胞介导较强的免疫应答,同时一些 ESX system

也是病原体体外生长所必需的。

近年来本课题组<sup>[16]</sup>发现, 05ZYH33 含有一个能够增强病原菌在特定生态龛中定殖、存活、传播的独特大片段 89K 毒力岛(Pathogenicity island, PAI), 其 5'端编码了一个 IV 型样分泌系统(Type IV-like secretion system, T4SS-like), 作为细胞接触依赖型的分泌系统, 它不仅介导 89K PAI 的水平转移, 通过细菌间接合作用, 传递抗性基因和毒力基因, 有利于细菌进化; 同时 T4SS-like 转运效应蛋白质分子到宿主细胞, 参与细菌致病; 此外, T4SS-like 转运效应分子到宿主靶细胞, 对于诱导宿主过度的炎症免疫应答有重要作用。例如, 百日咳杆菌通过 T4SS 介导百日咳毒素分泌, 引起细胞毒效应<sup>[17]</sup>; 幽门螺杆菌的 T4SS 参与 CagA 毒素的释放, 诱导上皮细胞 IL-8 分泌, 引起胃炎症性变化<sup>[18]</sup>; 嗜肺军团菌的 icm/dot 系统可向哺乳动物宿主输出一种毒素, 防止吞噬溶酶体的融合, 促进细菌在胞内存活增殖<sup>[19]</sup>; T4SS 还可以将细菌鞭毛蛋白及细胞壁肽聚糖等保守组分转运到宿主细胞并由胞内模式识别受体(Pattern-recognition receptors, PRRs)识别, 激活天然的免疫应答过程, 布氏杆菌 T4SS 在激发宿主产生过度的免疫炎症应答过程中起到重要作用<sup>[20]</sup>。研究发现高致病性 *S. suis*2 刺激机体产生过度炎症应答, 其 89K PAI 编码的 T4SS-like 系统很可能与该菌的致病机制有关。我们通过构建 T4SS-like 系统关键基因缺失敲除株一方面以 BALB/c 小鼠为实验动物模型, 检测到 T4SS-like 系统缺失的突变株对动物的致死性大大减弱, 并在动物水平上检测 T4SS-like 系统缺失的突变株刺激机体产生炎症因子水平能力大大降低, 同时对组织的病理切片观察发现, 相对于 05ZYH33 通过激活宿主产生过度免疫应答进而释放大量炎症介质突变株攻击小鼠脏组织未发现明显炎症细胞

浸润, 提示 T4SS-like 系统在 05ZYH33 的致病过程中扮演着重要的角色<sup>[21]</sup>。

### 3 病原菌抵抗宿主细胞的免疫防御实现体内的增殖扩散

病原菌附着、侵袭宿主免疫细胞将激活宿主免疫防御系统, 促进吞噬和清除作用。长期进化过程中病原菌可通过抑制树突状细胞的抗原递呈, 诱导树突状细胞的细胞凋亡, 抵御吞噬细胞的吞噬作用, 分解免疫球蛋白, 破坏宿主细胞的体液及细胞免疫反应<sup>[22]</sup>等多种机制破坏宿主的防御机制。病原菌也可通过激活炎症反应影响宿主免疫, 炎症细胞在体内流动为病原菌复制提供有利环境, 使其能引起更为严重的炎症反应, 从而感染更多的宿主细胞<sup>[22]</sup>。

#### 3.1 病原菌逃避吞噬细胞反应

病原菌侵袭宿主上皮细胞进入机体后, 首先遇到局部定殖的新浸润的专职吞噬细胞。吞噬细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞)是固有免疫应答重要的效应细胞, 可以快速吞噬细菌并警戒免疫系统防御危害。吞噬细胞表达的病原体固有识别受体可以识别并结合调理素作用下的病原菌。膜结合清道夫受体、外源凝集素、Fc 受体、补体受体及通过 TLRs 的信号协同活化细胞应答, 这可以诱导吞噬细胞的成熟、抗菌物质的活化、促炎症因子的分泌、吞噬作用以及病原菌的降解。非病原菌很容易被吞噬细胞摄取、吞入、杀死、消化, 降解物成为细胞营养。

病原菌进化出多种不同的抗吞噬策略, 逃避吞噬细胞的吞噬与降解, 并促进自身增殖及在机体组织内的传播<sup>[23]</sup>, 病原菌抗吞噬机制见示意图 1<sup>[1]</sup>。如链球菌、伤寒沙门氏菌能产生趋化抑制性物质, 抑制吞噬细胞趋化作用, 使吞

噬细胞不能与之接近;如荚膜、链球菌的 M 蛋白等具有抑制吞噬细胞摄取作用;病原菌还可抵御胞内杀伤作用,如沙门氏菌一些成分抑制溶酶体与吞噬小体的融合、李氏杆菌被吞噬后,很快从吞噬小体中逸出,直接进入细胞质、金黄色葡萄球菌则产生大量的过氧化氢酶,能中和吞噬细胞中的氧自由基;一些病原菌通过分泌外毒素或蛋白酶来破坏吞噬细胞的细胞膜,或诱导细胞凋亡,或直接杀死吞噬细胞,细胞凋亡可避免促炎症信号的释放,如 A 群链球菌能产生杀白细胞素,细菌被中性粒细胞吞入后,杀白细胞素可迅速发挥作用,将吞噬细胞先行杀死。病原菌并可以利用这些吞噬细胞避免免疫系统的识别与杀伤,形成再次感染和传播的储存库。

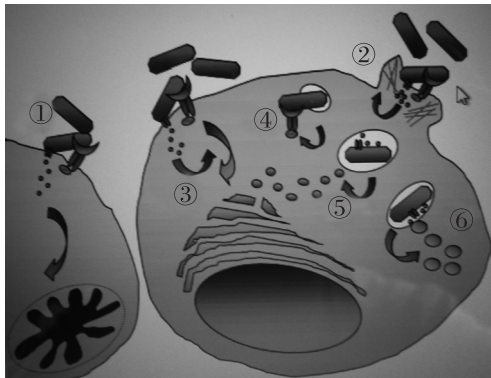


图 1 病原菌抗吞噬<sup>[1]</sup>

**Fig. 1 Bacterial defence against phagocytes<sup>[1]</sup>**

注: ①: 病原菌抵抗巨噬细胞吞噬的策略包括诱导程序性的细胞凋亡; ②: 抑制效应蛋白的摄入; ③: 效应蛋白同时可以下调其它宿主细胞核反应; ④: 病原菌可以逃避内涵体进入细胞质或干扰内涵体的运输; ⑤: 巨噬细胞的成熟; ⑥: 防御因子的亚细胞定位。

Note: ①: Bacterial defence against phagocyte engulfment include the induction of programmed cell death. ②: Inhibition of uptake by translocated effector proteins. ③: Effector proteins can also be used to down-regulate other host cell nuclear responses. ④-⑥: Should phagocytosis occur, bacteria can escape from the endosome into the host cytosol or interfere with endosomal trafficking as well as maturation of the phagosome and the subcellular localization of defense factor.

### 3.2 病原菌逃避宿主的体液免疫

病原菌成功逃避吞噬细胞的杀伤后,通过血液或淋巴组织在宿主体内形成全身性的播散,除了耐受有限的生长因素(如营养必需的铁离子等)还面临机体的体液防御。由肝脏分泌具有调理素作用的可溶因子(如 C 反应蛋白 CRP、甘露糖结合凝素 MBL)通过补体途径发挥作用,CRP、MBL 可以与补体激活经典途径中的 C1q 结合,作为抗体非依赖性补体激活的选择性识别分子。补体介导的吞噬杀伤作用是机体免疫应答一个重要的组成部分。补体的关键组分血清蛋白 C3,可黏附于自体细胞和微生物细胞上,并在 C3 转化酶的作用下水解,经由一系列的酶促反应后生成攻膜复合物,最终导致靶细胞被溶解或吞噬。但由于所有的自体细胞都表达 CD46 和 CD55 等基因产物,它们能抑制 C3 转化酶的形成,因此,补体激活级联反应可在微生物表面发生。在病原体入侵宿主的初始阶段,补体系统主要经由旁路途径被激活<sup>[24]</sup>。

病原菌还可通过抗原伪装或抗原变异、分泌蛋白酶降解免疫球蛋白、LPS 及荚膜逃避补体及抑制抗体产生等方式抵御体液免疫。抗原加工递呈作为抗菌免疫的一个重要特征,病原菌通过干扰抗原递呈过程防御病原菌适应性体液免疫应答的激活,不同于病毒感染,多种 T 细胞(CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 及非传统的 T 细胞)参与了抗菌感染。研究指出 *Bacteroides fragilis*、*Streptococcus pneumoniae* 等病原菌荚膜结构的两性多糖成分能递呈 MHC-II 类分子给 CD4<sup>+</sup>T 细胞,且这些病原菌引起的脓肿与 T 细胞相关,两性多糖经活性氮和氧中间体加工后降解为低分子量的组分作为 T 细胞抗原决定基<sup>[25]</sup>。例如 *S. enterica Typhimurium* 中,与病原菌毒力及其在巨噬细胞中存活相关的 *phoP-phoQ* 调控基因座影响着巨噬细胞的抗原加工递呈,尽管

*S. enterica* 存在在巨噬细胞的吞噬体内, 仍受到 CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞的双重控制, 研究指出是通过 Cross-priming 获得<sup>[26]</sup>。此外, *M. tuberculosis*<sup>[27]</sup>也可通过一些策略来抑制抗原的递呈及 T 细胞的活化: 抑制巨噬细胞的成熟、将 MHC-II 等 T 细胞激活所必需的分子与分枝杆菌的抗原相隔离; 分枝杆菌也可以下调 MHC-II 和 CD1 的表面表达并通过 MHC-II 类分子干扰抗原递呈, 在静息巨噬细胞中 MHC-II 的表达量较低, INF- $\gamma$  是 MHC-II 的潜在诱导剂, 分枝杆菌可以抑制 INF- $\gamma$  应答基因的转录, 通过干扰 INF- $\gamma$  信号通路抑制 MHC-II 类分子的表达, 这为抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞对病原菌的应答提供了可能。

一些病原菌通过干扰特异性免疫系统的效应 T、B 细胞的功能来发挥作用<sup>[1]</sup>, 如 *H. pylori* Cag 毒力岛编码基因诱导 T 细胞 FasL 的表达并介导程序性死亡; *Y. pseudotuberculosis* 的 YopH 通过阻断 T 细胞受体组分的酪氨酸磷酸化事件抑制抗原特异性 T 细胞的活化及 IL-2 的产生; *Neisseria gonorrhoeae* 可利用宿主的受体信号传导机制以调节机体免疫, 其干扰固有及适应性免疫, 逃避宿主防御所运用的策略有待进一步研究。

### 3.3 病原菌干扰细胞因子的分泌

机体的固有免疫系统是早期控制病原菌复制的关键, 可成功根除病原菌。机体的适应性免疫可清除感染并建立带有记忆效应的特异性免疫。适应性免疫的激活通过细胞因子的分泌、抗原加工递呈以及效应细胞的增殖分化。由效应 T 细胞(如具有溶细胞活性的 CD8<sup>+</sup>T 细胞能杀伤胞内菌)分泌的细胞因子以及 B 细胞分泌的抗体均可以控制病原菌感染。感知病原菌产物的宿主细胞产生的促炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8、IL-12)是感染引起固有及适应性免疫应答的关键。这些细胞因子在增强吞噬细胞

杀菌能力、募集固有免疫细胞到感染部位、诱导树突状细胞成熟和直接激发对入侵病原菌的特异性免疫应答等方面起作用。一些病原菌通过调节细胞因子机制改变宿主继发的免疫应答。

荚膜多糖(Capsular polysaccharide, CPS)是 *S. suis*2 目前唯一确认的关键毒力因子, 它由 5 个单糖成分组成, 位于末端的唾液酸成分被认为是 *S. suis*2 的一个重要毒力因子, 大部分微生物缺乏唾液酸的表达, 但某些病原菌进化产生了有效利用唾液酸的机制<sup>[28]</sup>。唾液酸不仅介导 *S. suis*2 对宿主细胞的黏附, 唾液酸残基还可通过结合血清蛋白 H 因子抑制旁途径中 C3 转化酶的生成, 导致补体旁途径的活化抑制和 C3 的沉积。荚膜的唾液酸成分有利于病原菌抵抗补体介导的吞噬杀伤作用。05ZYH333 菌体表面一层疏松的荚膜结构, 厚度约 75 nm-110 nm, 其全基因组注释中可见 CPS 合成基因簇, 并检测了其基因排列方式及基因序列。该区域在 *S. suis*2 中保守存在, 是其特异性血清型的基因决定区。我们成功构建荚膜合成基因 *cps2B*, 唾液酸合成相关基因 *neuB*, *neuC* 缺失突变株<sup>[29-30]</sup>后, 通过透射电镜、动物实验、细菌粘附和侵袭实验、巨噬细胞杀伤实验, 信号通路分子活性测定等系统的研究荚膜唾液酸缺失后对 *S. suis*2 黏附、侵袭和致病力的影响, 初步解析荚膜唾液酸参与 *S. suis*2 逃避宿主固有免疫防御系统的机制。课题组<sup>[27,31]</sup>从动物水平及细胞水平检测发现 05ZYH33 可刺激产生的高水平的炎性介质, 提示炎症因子的过度释放和激活可能是其强致病性的重要原因。

病原菌粘附、入侵宿主后, 逃避宿主细胞免疫的防御并通过激活信号传导通路、改变细胞骨架结构、诱导细胞凋亡及破坏宿主细胞等实现增殖与扩散的目的。细胞骨架不仅在维持细

胞形态、承受外力、保持细胞内部结构的有序性方面起重要作用,还是细胞正常运动和生理活动的重要结构。病原菌常通过影响宿主细胞的细胞骨架,以之作为攻击靶标。特别是胞内菌,常以细胞骨架成分作为“跳板”入侵宿主细胞。其中细胞骨架的微丝结构在病原菌入侵细胞中的作用研究最为广泛,一些病原菌的毒力因子通过调节微丝组装过程<sup>[22]</sup>。信号传导在正常细胞生长、分化和死亡中发挥重要作用,研究病原菌对宿主细胞信号通路的影响可以深化病原菌-宿主细胞作用方式和机制的认识同时也为解析真核细胞内的复杂信号传导提供了较好的研究模型。*S. suis*2 可通过分泌一些胞外蛋白如透明质酸<sup>[32]</sup>、神经氨酸酶作用于组织基质或细胞膜,造成其损伤,增加其通透性,以易化其在体内扩散。*S. suis*2 可影响入侵细胞的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号途径,NF- $\kappa$ B 作为体内多种细胞的核转录因子,调节着多种靶基因(如细胞因子、化学趋化因子、生长因子、黏附分子及参与免疫识别的受体和抗原递呈蛋白)的表达,病原菌如 *S. flexneri*<sup>[23]</sup>、*Yersinia* spp.都能分泌影响 NF- $\kappa$ B 途径的毒力因子。目前,研究已证实荚膜是 *S. suis*2 重要的毒力因子,可赋予细菌抵御宿主巨噬细胞吞噬和杀伤的能力,但荚膜抑制宿主巨噬细胞杀伤信号通路的机制尚不明确,如经典吞噬信号通路 PI-3K/Akt/PKC $\alpha$  的作用不明;已证实 *S. suis*2 可诱导人单核细胞产生 CD14 依赖的细胞因子和趋化因子的分泌<sup>[34]</sup>,但荚膜唾液酸对 *S. suis*2-宿主相互作用(尤其是致病性)的影响,以及对单核-巨噬细胞表面模式识别受体(如 TLR2、TLR4 和 CD14 分子)介导的免疫识别和防御效应的影响尚未明确。

## 4 展望

猪链球菌在长期进化过程中也形成了多种

破坏宿主细胞关键结构、突破和逃避宿主防御机制的策略,系统解析其与宿主细胞的相互作用,研究其逃避宿主细胞防御在体内定殖、侵袭和扩散机制以及猪链球菌入侵机体后,如何通过激活信号传导通路、改变细胞骨架结构、诱导细胞凋亡及破坏宿主细胞等实现增殖与扩散的仍是本课题组待进一步研究的重要内容。鉴于猪链球菌的强致病性严重影响了公共卫生安全,其逃避宿主防御系统的致病机理亟待深入的系统研究。

总之,探讨病原菌与宿主细胞相互作用的机制不仅有利于确定病原菌的毒力相关基因及功能、阐明宿主的抵抗策略(揭示其应答线索和调节机制),且可为疾病诊断、预后和防治等临床实践提供理论基础。但由于病原菌与宿主间相互作用的复杂性,关于病原菌粘附结构-功能相关性、相关信号通路、病原菌干扰固有和特异性免疫及逃避宿主防御策略等方面的认识仍不完全,有待进一步探讨。研究发现如果再考虑宿主正常微生物菌群、病原微生物与高等生命有机体之间的相互影响将会更加复杂,宿主应该如何辨别对病原体和共栖体的不同应答?相互作用过程中,宿主的不均一性(个体差异、基因多态性以及环境的不同等)也是必须考虑的一个重要因素。研究病原菌与宿主相互作用这方面的认识还面临较多未解决的问题,相信随着科技的发展、研究手段的进步,并伴随免疫学、微生物学、传染性疾病预防和细胞生物学等多学科的研究发展,病原菌逃避宿主细胞防御策略能够得到诠释。对病原菌与宿主免疫相互关系的进一步认识,将为感染性疾病的预防和治疗提供指导。

## 参考文献

[1] Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, et al. Bacterial

- strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses[J]. *Nature Immunology*, 2002, 3(11): 1033–1040.
- [2] Kline KA, Fälker S, Dahlberg S, et al. Bacterial adhesins in host-microbe interactions[J]. *Cell Host & Microbe*, 2009, 5(6): 580–592.
- [3] Wang CJ, Li M, Feng YJ, et al. The involvement of sortase A in high virulence of STSS-causing *Streptococcus suis* serotype 2[J]. *Archives of Microbiology*, 2009, 191(1): 23–33.
- [4] 陈红娜, 廖辉, 王长军, 等. 猪链球菌 2 型分选酶 *srtBCD* 基因敲除株的构建及其生物学特性分析[J]. *微生物学报*, 2011, 51(3): 386–392
- [5] 陈红娜, 王长军, 潘秀珍, 等. 猪链球菌 2 型 *srtF* 基因敲除突变株的构建及其毒力[J]. *微生物学通报*, 2010, 37(12): 1786–1792.
- [6] 陈红娜, 王长军, 秦跃红, 等. 猪链球菌 2 型 *srtBCD* 菌毛岛 SSU2099 基因的克隆表达与免疫学特性[J]. *微生物学通报*, 2010, 37(6): 861–865.
- [7] 秦跃红, 王长军, 陈红娜, 等. 猪链球菌 2 型菌毛骨架蛋白编码基因 SSU2101 敲除突变株的构建及其生物学功能[J]. *微生物学通报*, 2010, 37(8): 1176–1181.
- [8] Galán JE, Wolf-Watz H. Protein delivery into eukaryotic cells by type III secretion machines[J]. *Nature*, 2006, 444(71119): 567–573.
- [9] Craig L, Li JL. Type IV pili: paradoxes in form and function[J]. *Current Opinion of Structural Biology*, 2008, 18(2): 267–277.
- [10] Ehsani S, Rodrigues CD, Enninga J. Turning on the spotlight-using light to monitor and characterize bacterial effector secretion and translocation[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2009, 12(1): 24–30.
- [11] Gillespie JJ, Brayton KA, Williams KP, et al. Phylogenomics reveals a diverse Rickettsiales type IV secretion system[J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78(5): 1809–1823
- [12] 李俊, 俞盈, 王豪举. 细菌 VI 型分泌系统的研究进展[J]. *微生物学报*, 2011, 51(3): 291–296.
- [13] Filloux A, Hachani A, Bleves S. The bacterial type VI secretion machine: yet another player for protein transport across membranes[J]. *Microbiology*, 2008, 154(6): 1570–1583.
- [14] Akpe San Roman S, Facey PD, Fernandez-Martinez L, et al. A heterodimer of EsxA and EsxB is involved in sporulation and is secreted by a type VII secretion system in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Microbiology*, 2010, 156(6): 1719–1729.
- [15] Simeone, R, Bottai, D, Brosch, R. ESX/type VII secretion systems and their role in host-pathogen interaction[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2009, 12(1): 4–10.
- [16] Li M, Shen XD, Yan JH, et al. GI-type T4SS-mediated horizontal transfer of the 89K pathogenicity island in epidemic *Streptococcus suis* 2[J]. *Molecular Microbiology*, 2011, 79(6): 1670–1683.
- [17] Verma A, Cheung AM, Burns DL. Stabilization of the pertussis toxin secretion apparatus by the C terminus of Pt1D[J]. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(21): 7285–7290.
- [18] Oldani A, Cormont M, Hofman V, et al. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells[J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(10): e1000603.
- [19] Al-Khodor S, Price CT, Habyarimana F, et al. A Dot/Icm-translocated ankyrin protein of *Legionella pneumophila* is required for intracellular proliferation within human macrophages and protozoa[J]. *Molecular Microbiology*, 2008, 70(4): 908–923.
- [20] Roux CM, Rolán HG, Santos RL, et al. *Brucella* requires a functional Type IV secretion system to elicit innate immune responses in mice[J]. *Cellular Microbiology*, 2007, 9(7): 1851–1869.
- [21] Zhao Y, Liu GK, Li S, et al. Role of a type IV-like secretion system of *Streptococcus suis* 2 in the development of streptococcal toxic shock syndrome[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, 204(2): 274–281.
- [22] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens[J]. *Cell*, 2006, 124(4): 767–782.



- [23] Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action[J]. Annual Review of Immunology, 2002, 20: 825–852.
- [24] 何维, 高晓明, 曹雪涛, 等. 医学免疫学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 86–101.
- [25] Cobb BA, Wang Q, Tzianabos AO, et al. Polysaccharide processing and presentation by the MHCII pathway[J]. Cell, 2004, 117(5): 677–687.
- [26] Kaufmann SH, Schaible UE, et al. Antigen presentation and recognition in bacterial infections[J]. Current Opinion in Immunology, 2005, 17(1): 79–87.
- [27] Ullrich HJ, Beatty WL, Russell DG. Interaction of Mycobacterium avium-containing phagosomes with the antigen presentation pathway[J]. Journal of Immunol, 2000, 165(11): 6073–6080.
- [28] Severi E, Hood DW, Thomas GH. Sialic acid utilization by bacterial pathogens[J]. Microbiology, 2007, 153(9): 2817–2822.
- [29] 董瑞萍, 王长军, 程功, 等. 猪链球菌 2 型唾液酸合成酶 *neuB* 基因敲除突变株的构建及其生物学特性[J]. 微生物学通报, 2009, 36(2): 238–244.
- [30] 胡丹, 王长军, 潘秀珍, 等. 猪链球菌 2 型荚膜缺失株生物学特性及其免疫保护性[J]. 微生物学通报, 2011, 38(1): 85–90.
- [31] Ye CY, Zheng H, Zhang J, et al. Clinical, experimental, and genomic differences between intermediately pathogenic, highly pathogenic, and epidemic *Streptococcus suis*[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2009, 199(1): 97–107.
- [32] Baums CG, Valentin-Weigand P. Surface-associated and secreted factors of *Streptococcus suis* in epidemiology, pathogenesis and vaccine development[J]. Animal Health Research Reviews, 2009, 10(1): 65–83.
- [33] Kim DW, Lenzen G, Page AL, et al. The *Shigella flexneri* effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes[J]. Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America, 2005, 102(39): 14046–14051.
- [34] Segura M, Vadeboncoeur N, Gottschalk M. CD14-dependent and -independent cytokine and chemokine production by human THP-1 monocytes stimulated by *Streptococcus suis* capsular type 2[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2002, 127(2): 243–254.

## 稿件书写规范

### 论文中计量单位的表示方法

为执行国务院发布的《关于在我国统一实行法定计量单位的命令》的规定, 计量单位和单位符号按国家技术监督局发布的《量和单位》GB3100-3102-93 执行。单位符号均用英文小写(正体), 不允许随便对单位符号进行修饰。现将本刊常用计量单位和符号介绍如下, 希望作者参照执行。

时间: 日用 d; 小时用 h; 分钟用 min; 秒用 s 等表示。

溶液浓度: 用 mol/L, 不用 M (克分子浓度)和 N(当量浓度)等非许用单位表示。

旋转速度: 用 r/min, 不用 rpm。

蒸汽压力: 用 Pa 或 kPa、MPa 表示。

光密度: 用 OD (斜体)表示。

生物大分子的分子量: 蛋白质用 D 或 kD, 核酸用 bp 或 kb 表示。

图表中数值的物理量和单位: 物理量符号采用斜体, 单位用正体并用括号括起, 例如:  $t$  (h) (表示时间, 单位是小时)。带数值的计量单位: 计量单位不能省略, 跟数字之间加一空格(%除外), 例如: 20 cm×0.3 cm, 不能写成 20×0.3 cm; 3 °C–5 °C 不可写成 3–5 °C; 3%–6%不可写成 3–6%等。