

空肠弯曲杆菌毒力与 TCS 和调节因子的研究进展

余小融¹ 王佳琪¹ 谭诗谕¹ 宾晓芸^{2,3} 王长丽^{2,3} (通讯作者)

1. 右江民族医学院临床医学院, 广西 百色 533000

2. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000

3. 广西少数民族人类学研究重点实验室, 广西 百色 533000

摘要: 空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 是主要导致细菌性腹泻的病原菌。了解导致空肠弯曲杆菌体内双组分信号转导系统 (Two-component systems, TCS) 对外界环境变化做出适应性反应的过程和毒力因素有助于诊断与防治空肠弯曲杆菌感染。有报道表明: 双组分信号转导系统, 即双组分系统 (TCS) 与无明显同源组氨酸激酶 (HK) 的单一调节因子 (RR) 是细菌适应周围复杂环境和发挥毒力作用的重要调控因子。TCS 影响细菌的运动 (FlgSR)、定植 (DccRS)、营养获取 (PhosSR 和 BumSR) 和应激反应 (RacRS)。单一调节因子参与胆汁抵抗 (CbrR) 和氧化应激反应 (CosR)。目前关于空肠弯曲杆菌 TCS 鲜有报道。该文主要详述空肠弯曲杆菌的种类、功能, 以及单一调控因子对该菌毒力、生存的影响调节机制。重点围绕空肠弯曲杆菌体内 TCS 间的信号交流以及与其单一调控因子关系进行探讨, 以期进一步探索该菌体内 TCS 的未知机理, 为该菌的诊断与防治提供新的见解。

关键词: 空肠弯曲杆菌; 双组分信号转导系统; 毒力; 致病机制; 定植

Research progress on virulence, TCS and regulatory factors of *Campylobacter jejuni*

Yu Xiaorong¹ Wang Jiaqi¹ Tang Shiyu¹ Bing Xiaoyun^{2,3} Wang Changli^{2,3} (Corresponding author)

1. School of Clinical Medical Sciences, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Baise 533000

2. School of Basic Medical Sciences, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Baise 533000

3. Key Laboratory of Anthropological Research on Ethnic Minorities in Guangxi Universities, Guangxi Baise 533000

Abstract: *Campylobacter jejuni* is one of the major aetiologies of bacterial diarrhea. Understanding the adaptive response process and virulence factors leading to the external environmental changes of the two-component signal transduction system in *Campylobacter jejuni* is helpful for the diagnosis and prevention of *Campylobacter jejuni* infection. It has been reported that two-component system and single regulatory factor (RR) with no obvious homology histidine kinase (HK), known as two-component signal transduction system (TCS), are very important regulatory factors for bacteria to adapt to the complex environment and play a virulent role. TCS can affect bacterial movement (FlgSR), colonization (DccRS), nutrition acquisition (PhosSR and BumSR) and stress response (RacRS). Single regulatory factors such as CosR and CbrR are involved in the regulation of anti-bile and oxidative stress. However, the available literature on *C. jejuni* is limited. This paper will describe the type and function of *Campylobacter jejuni*, and the mechanism of the effect of single regulatory factor on the virulence and survival of the strain in detail. This paper focuses on the signal communication between TCS in *Campylobacter jejuni* and its relationship with its single regulatory factor, in order to further explore the unknown mechanism of TCS in this strain, and

provide new insights for the diagnosis and prevention of the bacteria.

Keywords: Campylobacter jejuni; Two-component signal transduction system (TCS); Virulence; Pathogenic mechanism; Colonization

0 引言

双组分信号转导系统 (Two-component systems, TCS) 在非致病性大肠杆菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*) 中首次被发现^[1], 是细菌适应周围复杂多变环境的重要机制^[2]。TCS 存在于大多数细菌的体内, 细菌体内 TCS 数量的多样性, 限制了人们对 TCS 系统的研究^[1, 2], 但有关 TCS 在细菌感知环境信号及其与细菌致病性关系的研究仍有大量报道^[3]。典型的双组分系统主要包括两个部分: 组氨酸激酶 (Histidine kinase, HK) 和介导下游反应的反应调节蛋白 (Response regulator, RR)^[2]。根据组成结构和磷酸基团传递过程的不同, 可将双组分系统大致分为简单 TCS、杂合 TCS 和复杂 TCS (见图 1)^[4]。简单 TCS 由简单 HK 和 RR 组成, 其磷酸基团传递过程为: 组氨酸—天冬氨酸; 杂合 TCS 和复杂 TCS 均由杂合 HK 和 RR 组成, 但后者多出含有 HK 的游离磷酸转移结构 (histidine-containing phosphotransfer domain, Hpt), 其磷酸基团传递过程均为: 组氨酸—天冬氨酸—组氨酸—天冬氨酸。当外界环境如营养水平、渗透压、pH、氧化还原状态或膜压力变化, HK 依据感受的环境刺激发生构象改变, 在 ATP 的供能下, HK 上的 His 位点自磷酸化, 随后 RR 上的 Asp 位点磷酸化, 并与 DNA 或其他信号蛋白发生相互作用调节下游的信号转导, 最终调节有关基因的表达和控制细胞的行为^[1, 5]。无刺激的情况下, HK 可以作为磷酸酶 (去磷酸化) 调控其同源 RR^[1, 6]。

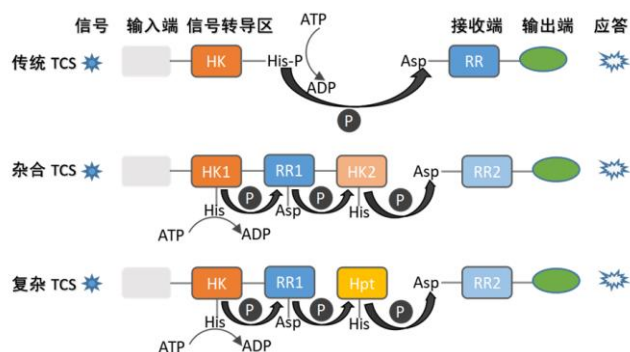


图 1 三种类型 TCS 组成及其信号转导模式^[4]

交互作用是指不同通路间的信号交流, 即使阻断或消除信号, 也不会影响其他通路内的信号转导, 而是会保留

下完整的两条不同通路^[7]。TCS 及其调控的细菌生命活动如新陈代谢、运动、毒力、生物膜形成^[4]、耐药和耐受性等, 可以帮助细菌宿主内外的各种环境, 是细菌致病的重要毒力因子^[2, 3]。构成 TCS 的蛋白质序列具有高度保守性, 结构具有相似性, 因此, 研究者推测不同种类 TCS 间也存在通路间的信号交流和整合^[7]。交互作用会影响单通路内信号转导的稳定性, 降低细菌环境适应力和致病力^[6]。不过, 也有研究表明, 非同源 RR 和 TCS 蛋白的时间和空间差异可分别影响同源信号的传导和交叉路的信号交流, 干扰通路间的交互作用^[6, 7]。

TCS 是药物开发的关键因素, 其功能的停止会同时影响靶向通路的上游和下游。选择性 TCS 抑制剂可减轻细菌毒力和耐药性的负担, 且不会导致宿主细胞的直接死亡^[2]。TCS 抑制剂通过阻断和抑制信号转导的不同环节来发挥抗菌作用, 其环节包括信号诱导、HK 自磷酸化、RR 磷酸化^[2]。

弯曲杆菌属是引起全世界人类胃肠炎的主要致病菌属^[8]。*C. jejuni* 缺乏调节细菌毒力的 III 型分泌系统 (T3SS)。不过, 它拥有由多重反应调节因子 (RR) 和组氨酸激酶 (HKs) 组成的 TCS, 能使它具备较强的生物膜形成能力^[4, 8], 其可保证它的毒力和它在恶劣环境下的生存。研究表明, 缺乏 TCS 基因的空肠弯曲杆菌突变体在定植或致病性方面存在缺陷^[8-10]。例如, 表型分析和电子显微镜显示, DccRS^[9]和 FlgSR^[11]缺失突变菌株分别在运动、定植和炎症潜能方面呈显著降低现象。空肠弯曲杆菌基因组可编码几种不同功能的同源 TCS 和无明显 HK 配对的单一调控因子, 其中 TCS 包括调控鞭毛蛋白 (Flagellin, Fla) 调节子的 FlgSR^[11, 12], 参与鸡定植的 DccRS^[9], 调节磷酸盐获取的 PhosSR^[3], 以及参与鸡定植和生物膜形成的 CprRS^[8]。最近的研究发现一种新的 TCS, 称为 BumSR, 是丁酸盐的间接传感器, 有助于空肠弯曲杆菌在各种宿主体内的定植^[13]。单一调控因子包括参与胆汁抵抗的 CbrR^[14]和控制氧化应激反应及有毒物质排出的 CosR^[15, 16], Zhang^[17]等人首次揭示了 CosR 的 DNA 结合机制: CosR 通过长距离构象耦合及二级结构重排, 以顺式方式结合 *cmeABC* 启动子区的 21 bp DNA 序列, 从而调控氧化应激防御酶系和多药外排泵 *CmeABC* 的表达。然而, CosR 的上游信号识别机制及其与 TCS 的交互作用尚不清晰, 有待进一步研究。

系统了解导致空肠弯曲杆菌体内双组分信号转导系统对外界环境变化做出适应性反应的过程和毒力因素有助于诊断与防治空肠弯曲杆菌感染。因此, 该文将详述空肠弯曲杆菌的种类、功能, 以及单一调控因子对该菌毒力、生存的影响调节机制。重点围绕空肠弯曲杆菌体内 TCS 间的信号交流以及与其单一调控因子关系进行探讨, 以期进一步探索该菌体内 TCS 的未知机理, 为该菌的诊断与防治提供新的见解。

1 空肠弯曲杆菌 TCS 和单一调控因子概述

1.1 空肠弯曲杆菌双组分信号传导系统

1.1.1 空肠弯曲杆菌的 FlgSR 与运动

空肠弯曲杆菌的运动依赖于单极或双极上的鞭毛。鞭毛主要由鞭毛钩-基体复合物 (HBB) 和胞外的鞭毛丝两部分组成^[11]。鞭毛丝由两个高度同源蛋白 FlaA (主要鞭毛蛋白) 和 FlaB (次要鞭毛蛋白) 组成, 其对应基因由 FlgSR 双组分系统通过不同的 σ 因子控制^[11]。鞭毛及其介导的运动是空肠弯曲杆菌定植人和动物肠道的重要毒力因素, 参与空肠弯曲杆菌致病过程中的运动、趋化、入侵、定植和生存等过程^[11]。空肠弯曲杆菌的鞭毛组装是一个涉及多基因的、复杂的和高度调控的过程^[11]。尽管细菌鞭毛器的结构具有同源性, 但 ϵ -变形菌门的鞭毛已被证明与其他细菌的鞭毛不同, 所涉及的分子机制也不明晰^[11]。此外, 空肠弯曲杆菌缺乏像 *E. coli* 鞭毛生物合成蛋白 DC (Flagellar biosynthesis protein DC, FlhDC) 那样的全局调控子, 这一程度影响了对鞭毛合成和调控机制的了解^[11]。

空肠弯曲杆菌鞭毛基因被分为 I 类、II 类和 III 类基因三组^[19], 分别受 3 个 σ 因子 ($\sigma 70$ -RpoD 编码、 $\sigma 54$ -RpoN 编码和 $\sigma 28$ -FlaA 编码) 调控^[11]。I 类基因编码 $\sigma 70$ 因子依赖的基因, 包括鞭毛输出系统 (Flagellar export apparatus, FEA) 及其组件 (FlhA、FlhB、FliF、FliO、FliP、FliQ 和 FliR)、FlgSR TCS、 $\sigma 54$ 和 $\sigma 28$ 因子^[11]。II 类基因参与 HBB 组装相关基因和 FlaB 的转录, III 类基因与 FlaA 和其他次要鞭毛蛋白的转录有关^[11]。

空肠弯曲杆菌缺乏典型的 III 型分泌系统——许多革兰氏阴性致病菌最关键的致病因子, 但该菌可以利用 FEA 分泌非鞭毛蛋白来调节细菌毒力, 发挥着 T3SS 的功能。因此, FEA 又被称为鞭毛 III 型分泌系统 (fT3SS)。fT3SS 产生信号诱导组氨酸激酶 FlgS 的自身磷酸化并产生效应蛋白, 介导细菌毒力^[11, 12, 19]。其详细过程是, I 类基因编

码并完成 FEA 的组装, fT3SS 产生信号刺激 FlgSR TCS 的形成, 即磷酸化的组氨酸激酶 FlgS 通过转移磷酸基团激活反应调节蛋白 FlgR, 随后 FlgR 与 $\sigma 54$ 因子协同作用并启动 II 类基因的表达与转录, 完成 HBB 的组装^[11, 12, 19]。当鞭毛钩、基体杆依次组装完成后, 对 $\sigma 28$ 起抑制作用的 FlgM 被分泌至细胞外, 随后 III 类基因 (FlaA、FlaG 和 FliD 等) 开始表达并生成鞭毛丝, 至此完成鞭毛的组装 (图 2)^[18, 20]。FlgR/FlgS 系统参与空肠弯曲杆菌定殖的早期阶段, 但不参与在鸡盲肠中的持续定植^[11]。

FlhF, 被鉴定的假定 GTP 酶, 位于 fT3SS 的最上游, 可与 FEA-FlgSR 通路构成平行但最终汇合的调控路线, 且以独立的 GTP 酶水解活性促进鞭毛组装的完成, 是新发现影响极鞭毛细菌中鞭毛定位和组装的关键调控因子^[18, 20]。Balaban^[18]等人提到, FlhF 不是 fT3SS 蛋白转录和合成所必需的, 并表明在 FlhF 突变体中缺乏 fT3SS 的形成。近来的研究表明, FlhF 可作为转录因子直接结合特定鞭毛基因 ($\sigma 70$ 、 $\sigma 28$ 、FlgS) 启动子, 间接促进 II 类基因的转录^[18]。FlhG 是 FlgSR 系统激活的重要调控因子 (图 2)。鞭毛调控网络的复杂性, 介导细菌运动基因的多样性, 意味着对 FlgSR TCS 的完整阐明需要更进一步的研究。

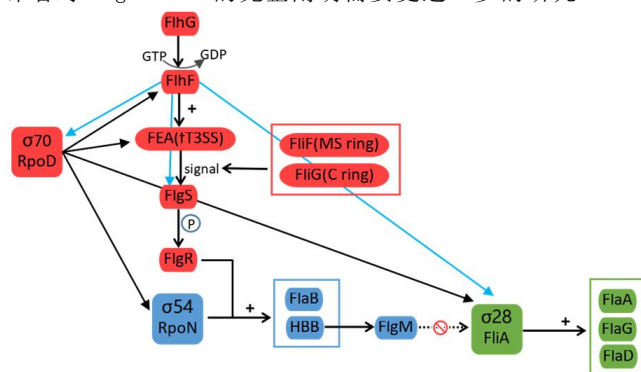


图 2 空肠弯曲杆菌的鞭毛生物合成过程^[18]

红色: I 类及其编码基因, 蓝色: II 类及其编码基因, 青色: III 类及其编码基因。

蓝线: 结合, 虚线: 抑制, +: 促进。注: 本图引自文献 18, 并由作者重新绘制。

1.1.2 空肠弯曲杆菌的 DccRS 与鸡的定植

空肠弯曲杆菌的 DccRS TCS (cj1223c-cj1222c), 可以促进空肠弯曲杆菌在鸡的定植力, 上调数个编码周质或膜蛋白的基因表达^[9]。DccRS 及其靶基因可能对各种细菌病原体的定植起重要作用, 因为曾在其他弯曲杆菌和幽门螺旋杆菌中发现未经表征的 DccRS 的同源物^[9]。DccR 基因可以有效促进空肠弯曲杆菌在体内环境的生长、存活和定植, 但对该菌在体外环境的培

养无明显促进作用,因为 DccR 缺失突变株在相同体外生长条件下的生长和存活与野生株无显著差异^[9]。DccRS 基因参与空肠弯曲杆菌的宿主适应阶段,但不参与其在宿主环境中的非基础生存阶段^[9]。该结论在小鼠和雏鸡模型中同样适用,该研究发现 DccRS 调节子的 2 个基因 (cj0200c、cj1356c) 可被直接结合并调控其启动子区域,在定植中有重要意义,但不影响体外生长^[9]。

MacKichan 等人^[9]用 81-176 野生株和同基因 Δ dccS 和 Δ dccR 突变株 (缺失突变) 分别接种免疫活性受限菌群 (I-LF) C3H 小鼠,三天和七天后收集小鼠粪便和盲肠组织进行分析。发现 81-176 的 Δ dccS 突变株水平比 Δ dccR 高出 100 倍,表明菌株即使缺乏 dccS,基础 dccR 蛋白依然可以被激活并磷酸化,一定程度提高该菌的定植潜能^[9]。接种 Δ dccR 突变株的严重联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠研究报告,该小鼠外观正常,但组织炎症水平显著降低,这进一步证实 DccR 与空肠弯曲杆菌定植能力之间的相关性^[9]。DccRS 还可诱导菌群有限小鼠的严重联合免疫缺陷 (SCID)。人类感染模型的转录组学^[23]研究进一步证实,空肠弯曲杆菌在人体内定植过程中,多个与胆汁感应、鞭毛修饰及宿主细胞侵袭相关的调控基因 (包括 DccR 等) 表达上调,凸显了 TCS 及调节因子在人体感染中的重要性。但 DccRS TCS 的诱导信号尚未确定。

1.1.3 空肠弯曲杆菌的 PhosSR 和磷酸盐获取

PhosSR 可调控磷酸盐代谢通路上的碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatases, phoA)、磷酸盐转运系统 pstSCAB 和其他相关基因的转录,进而调节空肠弯曲杆菌细胞内的无机磷酸盐 (inorganic phosphate, Pi) 浓度^[3]。Pi 参与细胞的多种功能,例如转导信号或产生 ATP。PhosSR 调节细菌体内 Pi 的动态平衡^[3]。细菌使用 phoA 水解外源性磷酸酯形成 Pi^[22], Pi 在多聚磷酸激酶 1 (polyphosphate kinase 1, ppk1) 的介导下合成多聚磷酸 (Polyphosphate, Poly P)。因此,PhoA 对 Poly P 的合成代谢有着重要作用^[22]。多聚磷酸盐是细菌体内无机磷酸盐的贮存形式,可间接调节细菌对刺激和毒力的反应^[22]。据报道,空肠弯曲杆菌拥有 Poly P 代谢所需的所有基因^[24]。当细胞内缺无机磷酸盐时,PhoSR TCS 可上调由 cj0145 编码的碱性磷酸酶^[3],进而调节细菌体内无机磷酸盐的浓度。Kumar 等人^[22]提出的模型可以解释 PhosR 的功能:“当细胞体内的无机磷酸盐到达一定浓度时,可以激活 PhoS,随后 PhoS 和 PhoR 相互作用使细胞可以在 phoA 和 pstSCAB 的帮助下从外界获取无机磷酸盐并合成多聚磷酸盐,从而维持空肠弯曲杆菌体内的磷酸盐平衡 (图 3)。

空肠弯曲杆菌 phoA 可被双精氨酸转运 (Tat) 分泌系统运输至细胞周质内利用外源性磷酸酯作为底物生成 Poly P^[24]。

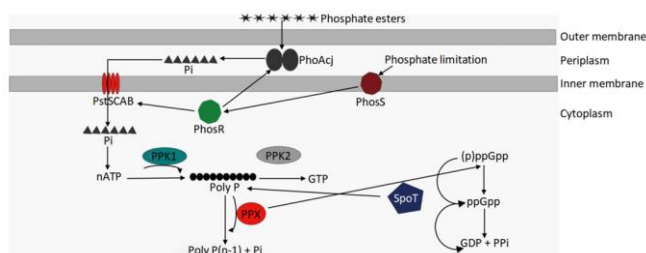


图 3 空肠弯曲杆菌的 PhosS-PhosR 和 Poly P 的代谢过程^[22]

PhosSR 是一种特殊 TCS^[3], 因为 (1) 它可以激活和调控响应 Pi 水平下降的 3 个不同操纵子上的 12 个基因——cj0145 (phoA)、cj0613-cj0616 (pstSCAB) 和 cj0727-cj0733; (2) 它缺乏细菌磷酸盐调控系统具备的典型特征和同源序列。对野生菌株和 PhosR 突变菌株的 RNA 序列分析表明, PhosR 不仅激活 pstSCAB 操纵子的表达,还调控 ugpA、ugpB 及编码碱性磷酸酶的 Cj0917 等基因的转录^[3]。

1.1.4 空肠弯曲杆菌的 CprRS TCS 和生物膜形成及鸡的定植

生物膜是细菌对特定刺激做出反应后被自我产生的胞外多糖 (EPS) 包裹,并附着在生物或非生物表面由细菌菌落构成的保护膜^[7, 11, 19]。CprRS 由空肠弯曲杆菌基因组中的保守序列 Cj1226c (HK) 和 Cj1227c (RR) 编码^[25],可参与细菌的生物膜形成、定植、渗透压耐受和致病^[7]。CprRS 可能在空肠弯曲杆菌细胞膜的调节中发挥作用,因为其基因组位于 htrA 和 peb 基因附近^[25]。CprRS 可在无 CprS 的情况下被 CprR 上游的启动子激活和表达,但当 TCS 需要高于最低水平的表达时,CprRS 的激活和表达需要 CprS 和 CprR 的共同参与^[26]。研究表明,CprS 缺失可增强细菌的运动性 (FlaA 表达)、蛋白质分泌和生物膜形成^[7],降低 sodB、rrc 和 luxS 基因的表达^[26]。虽然 CprS 并不十分重要,但 CprR 是细菌调节细胞膜相关基因 (htrA 和 peb4) 维持细菌内环境稳态的重要因子^[25]。一项野生菌株和 CprS 缺失突变菌株的对比实验显示,突变菌株中存在多种失调蛋白,侧面反映了 CprRS 在空肠弯曲杆菌生物学中发挥的众多作用^[7]。综上,CprRS 对于细菌生物膜形成、定植和压力耐受等必需因子的表达至关重要。

1.1.5 空肠弯曲杆菌的 RacRS TCS 和生理代谢

RacRS 是最早在空肠弯曲杆菌中发现的 TCS 之一,可以影响空肠弯曲杆菌的细胞增殖、持续运动和鸡的定植,促进该菌对热休克相关压力的应激反应^[10, 27]。RacRS 是控制热休克蛋白在 37℃ 和 42℃ 差异表达所必需的 TCS^[27]。除

了促进空肠弯曲杆菌在鸡的稳定定植和调节谷氨酸盐平衡外，RacRS 还调节体内温度依赖性信号通路，促进细菌在 42℃ 以上热环境的生长，在细胞的增殖和分裂中发挥重要作用^[10, 27]。RacRS 突变株在 44℃ 时的生长缺陷，证实了其对空肠弯曲杆菌在高温环境适应力的影响^[10, 13]。据报道，RacR 能抑制热休克蛋白 dnaJ 基因的表达，并且该突变株不能在含有 0.8%NaCl 的 MHB 培养基中生长^[10]。不过需要注意的是，关于 RacRS TCS 功能的详细机制及其所涉及基因至今仍未有系统性的研究报道。

1.1.6 空肠弯曲杆菌的 BumSR 和定植与转录

BumSR 可帮助空肠弯曲杆菌区分宿主体内不同的肠道区域，检测定植肠道内的丁酸盐浓度，调节空肠弯曲杆菌的转录与定植^[13]。然而，BumSR 检测丁酸盐的详细机制曾长期不明。与空肠弯曲杆菌不同，其他肠道致病菌是利用 TCS 检测宿主体内肠道微生物菌群释放的各种短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFA），如醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐等，调节细菌毒力^[13]。BumSR 基因组序列为 Cjj81176_1484 (HK) 和 Cjj81176_1483 (RR)，可抑制细菌新陈代谢、铁/血红素获取和呼吸等相关基因的表达^[28]。BumS 在体外培养中缺乏同源可配对的 HK，当细菌处在缺乏丁酸盐的环境，BumS 表现出类似于磷酸酶的作用——使 BumR 去磷酸化^[13, 26]。随后，科学家们发现 BumR (RR) 可以以磷酸化或非磷酸化两种不同形式发挥作用^[28]。在由丁酸盐上调的基因里存在编码营养物质获取、能量生成和定植因子的基因^[13]。BumR 对丁酸盐的反应有利于致病菌在宿主体内对其他肠道微生物的竞争性抑制，成功定植宿主肠道，导致人类感染^[13]。

最新研究^[29]首次阐明了这一机制：细菌 BumR 在体内所利用的天然磷酸供体——乙酰磷酸（AcP）和氨甲酰磷酸（CP），其作为碳源供 C. jejuni 优先使用通过代谢途径产生的。通过生成并利用 AcP 和 CP 作为 BumR 的真正磷

酸供体，BumR 能够整合多种信号输入以完成信号传导过程（图 4）^[29]。肠道微生物群产生的代谢物可以为 BumR 提供调节其磷酸酶活性的信号，并帮助其确定空肠弯曲杆菌在宿主肠道中的具体位置；同时，AcP 和 CP 本身也能直接影响磷酸化的 BumR (P-BumR) 的含量及其活性，从而反映肠道环境中可供细菌利用的碳源的丰富程度^[29]。该研究揭示了细菌如何通过这两类关键成分，战略性地集成来自不同来源的信息，以实现最佳的信号传导效果^[29]。

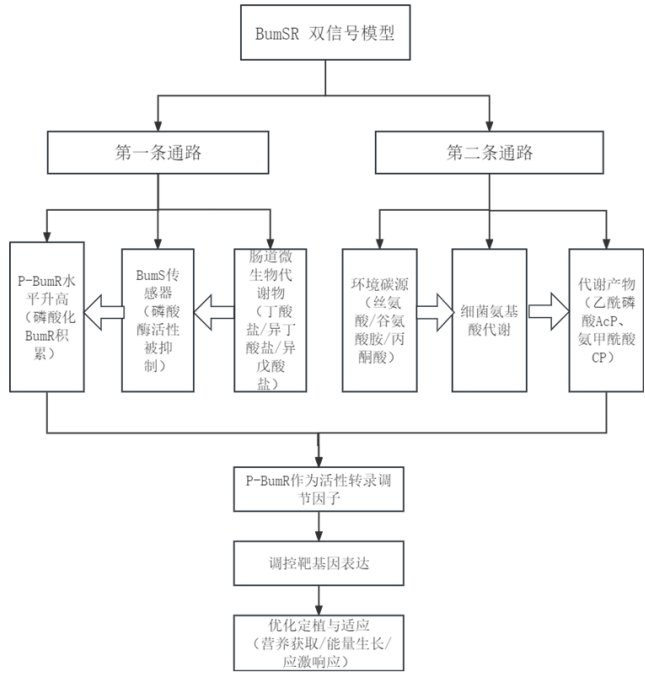


图 4 BumSR 双信号模型传导通路

进一步研究^[30]表明，与丁酸盐不同，异丁酸盐和异戊酸盐在体外能够直接抑制 BumS 对 P-BumR 的去磷酸化活性，表明这两种支链短链脂肪酸是 BumS 的直接调控信号。异丁酸盐和异戊酸盐会降低 BumS 的热稳定性，并诱导其蛋白质结构发生改变，这些变化解释了为什么它们能抑制该酶的活性^[30]。此外，通过定点突变实验，研究者鉴定了 BumS 感应结构域中负责识别异丁酸盐、异戊酸盐及丁酸盐

表 1 空肠弯曲杆菌体内 6 种 TCS 的详细信息

TCS 名	基因名	序列号	结构	作用	诱导信号
FlgSR ^[11, 12, 19]	flgS	Cj0793	HK	鞭毛运动调节子	FlhF/鞭毛输出装置 (FEA)
	figR	Cj1024	RR		
DccRS ^[9]	dccS	Cj1222c	HK	鸡肠道定植调节子	未知（可能代谢产物）
	dccR	Cj1223c	RR		
PhosSR ^[3]	phosS	Cj0889	HK	调控磷酸盐调节子	磷酸盐水平
	phosR	Cj0890	RR		
CprRS ^[7, 25]	cprS	Cj1226c	HK	包膜相关基因调节子	环境变化（未知）
	cprR	Cj1227c	RR		
RacRS ^[10, 27]	racS	Cj1262	HK	生理代谢及热应激反应调节子	未知
	racR	Cj1261	RR		
BumRS ^[13, 25, 28]	bumS	Cjj1484	HK	转录与定植相关调节子	外源性丁酸盐水平
	bumR	Cjj1483	RR		

的特定氨基酸残基(图5)^[30]。这些残基的突变不仅削弱了BumS对这些代谢物的响应能力,还显著降低了空肠弯曲杆菌在宿主(如雏鸡)体内的定植水平^[30]。此研究揭示了这种非典型的传感器磷酸酶如何感知多种肠道代谢物,以及这些代谢物如何通过调控BumSR信号通路来影响空肠弯曲杆菌的宿主定植过程^[30]。

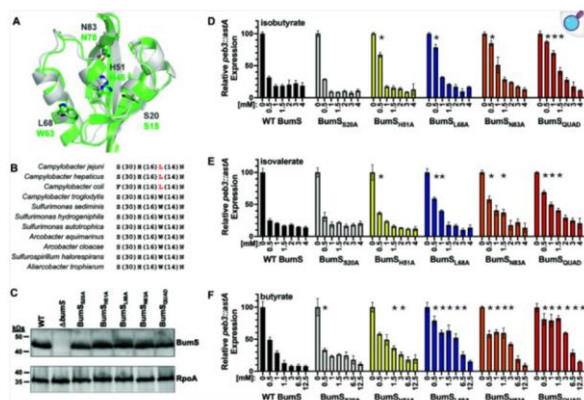


图5 BumS 感应结构域关键氨基酸残基的鉴定^[30]

综上,BumSR可以减少细菌在非宿主环境下的定植因素,但在人类胃肠道的感染中却起着非常重要的作用^[28]。

1.2 单一调节子

除了上述所阐述的6种TCS,空肠弯曲杆菌还配备了CbrR和CosR两种单一调控子,分别参与胆汁抵抗和氧化应激反应^[14, 16]。

1.2.1 空肠弯曲杆菌的CbrR、胆汁抵抗和鸡的定植

CbrR,由cj0643基因编码的孤立反应调节蛋白(RR)^[14]。RR在多种胆汁盐的抵抗中有显著影响, Δ CbrR突变体对脱氧胆酸盐、胆酸盐、鹅脱氧胆酸盐和牛磺胆酸盐的敏感性均明显提高^[14]。鸡定植实验表明,CbrR突变体的定植能力较野生型菌株显著降低,提示胆汁抵抗能力与空肠弯曲杆菌在禽类宿主中的定植成功密切相关^[14]。

1.2.2 空肠弯曲杆菌的CosR、氧化应激反应

CosR,由cj0355c基因编码的孤立反应调节蛋白(RR),其氨基酸序列与幽门螺旋杆菌体内参与细胞活性调节的孤

立转录调节蛋白hsrA(hp1043)高度相似^[15, 16]。有研究证实,CosR参与空肠弯曲杆菌对氧化应激反应的调节^[15, 16],CosR对空肠弯曲杆菌氧化应激防御的调控主要通过直接结合并激活perR基因的转录实现^[16]。电泳迁移率变动分析和DNase I足迹分析表明,CosR可直接结合于perR启动子区域,其结合位点与PerR盒重叠^[16]。CosR水平的下降会抑制编码超氧化物歧化酶sodB基因的表达,最终导致空肠弯曲杆菌对超氧化应激反应的敏感性增加^[16]。总而言之,CosR与其他基因共同作用参与空肠弯曲杆菌对氧化应激反应的调节。

空肠弯曲杆菌体内TCS数量众多,所涉及相关机制复杂。从编码反应调节蛋白(cj1024)和组氨酸激酶(cj0793)基因的发现,到其伴侣基因直至完整TCS的发现。截止目前,在空肠弯曲杆菌体内共发现6类完整TCS^[13, 28]。随着研究的不断深入,未来越来越多完整的TCS将会被发现。构建相关基因缺失突变体模型,进一步研究其同源TCS的功能和特征是目前科学家们需要解决的问题。TCS受协调各种信号转导系统的总控制系统调控^[4]。TCS的信号诱导、交流及其有关基因的研究文献有限,仍需要进一步研究以全面阐述空肠弯曲杆菌体内TCS与其相关毒力之间的联系。

2 结论

TCS通过整合内外环境输入的刺激,从而对空肠弯曲杆菌的致病力和毒力起着重要作用。空肠弯曲杆菌体内TCS分别介导该菌的运动、定殖性、营养获取和应激反应。但其详细的调控机制不完全清楚。除了TCS,空肠弯曲杆菌还具有CbrR和CosR孤立反应调节蛋白,分别调节胆汁抵抗和氧化应激反应。各TCS间的信号交流及其信号诱导也未全部阐明。此外,调控通路所涉及基因的种类繁多,其调控机制的复杂性也需要特别的关注。对TCS的全面阐明将有助于空肠弯曲杆菌感染的防治和相关抗菌药物的研发。基于细菌TCS的复杂性,建立合适的基因缺失突变体模型和活体动物胃肠道模型,对于揭示TCS的功能、TCS间的信号交流和相互作用机制都有着重要作用。

参考文献:

- [1]GAO R, STOCK AM. Biological insights from structures of two-component proteins[J]. Annu Rev Microbiol, 2009, 63:133-154.
- [2]HIRAKAWA H, KURUSHIMA J, HASHIMOTO Y, et al. Progress Overview of Bacterial Two-Component Regulatory Systems as Potential Targets for Antimicrobial Chemotherapy[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(10).
- [3]WOSTEN MM, PARKER CT, VAN MOURIK A, et al. The Campylobacter jejuni PhosS/PhosR operon represents a non-classical

- phosphate-sensitive two-component system[J]. *Mol Microbiol*, 2006, 62(1):278-291.
- [4]LIU C, SUN D, ZHU J, et al. Two-Component Signal Transduction Systems: A Major Strategy for Connecting Input Stimuli to Biofilm Formation[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:3279.
- [5]HUYNH TN, STEWART V. Negative control in two-component signal transduction by transmitter phosphatase activity[J]. *Mol Microbiol*, 2011, 82(2):275-286.
- [6]ROWLAND MA, DEEDS EJ. Crosstalk and the evolution of specificity in two-component signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(15):5550-5555.
- [7]AGRAWAL R, SAHOO BK, SAINI DK. Cross-talk and specificity in two-component signal transduction pathways[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11:685-697.
- [8]SVENSSON SL, DAVIS LM, MACKICHAN JK, et al. The CprS sensor kinase of the zoonotic pathogen *Campylobacter jejuni* influences biofilm formation and is required for optimal chick colonization[J]. *Mol Microbiol*, 2009, 71(1):253-272.
- [9]MACKICHAN JK, GAYNOR EC, CHANG C, et al. The *Campylobacter jejuni* dccRS two-component system is required for optimal in vivo colonization but is dispensable for in vitro growth[J]. *Mol Microbiol*, 2004, 54(5):1269-1286.
- [10]APEL D, ELLERMEIER J, PRYJMA M, et al. Characterization of *Campylobacter jejuni* RacRS reveals roles in the heat shock response, motility, and maintenance of cell length homogeneity[J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(9):2342-2354.
- [11]Wösten MM, Wagenaar JA, van Putten JP. The FlgS/FlgR two-component signal transduction system regulates the fla regulon in *Campylobacter jejuni*. *J Biol Chem*. 2004 Apr 16;279(16):16214-22.
- [12]JOSLIN SN, HENDRIXSON DR. Activation of the *Campylobacter jejuni* FlgSR two-component The *Campylobacter jejuni* PhosS/PhosR operon represents a non-classical phosphate-sensitive two-component system[J]. *Mol Microbiol*, system is linked to the flagellar export apparatus[J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(8):2656-2667.
- [13]GOODMAN KN, POWERS MJ, CROFTS AA, et al. *Campylobacter jejuni* BumSR directs a response to butyrate via sensor phosphatase activity to impact transcription and colonization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(21):11715-11726.
- [14]RAPHAEL BH, PEREIRA S, FLOM GA, et al. The *Campylobacter jejuni* response regulator, CbrR, modulates sodium deoxycholate resistance and chicken colonization[J]. *J Bacteriol*, 2005, 187(11):3662-3670.
- [15]GARENAUX A, GUILLOU S, ERMEL G, et al. Role of the Cj1371 periplasmic protein and the Cj0355c two-component regulator in the *Campylobacter jejuni* NCTC 11168 response to oxidative stress caused by paraquat[J]. *Res Microbiol*, 2008, 159(9-10):718-726.
- [16]PARK M, HWANG S, RYU S, et al. CosR Regulation of perR Transcription for the Control of Oxidative Stress Defense in *Campylobacter jejuni*[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6).
- [17]Zhang Z, Yan Y, Pang J, Dai L, Zhang Q, Yu EW. Structural basis of DNA recognition of the *Campylobacter jejuni* CosR regulator. *mBio*. 2024 Mar 13;15(3):e0343023.
- [18]LI X, REN F, CAI G, et al. Investigating the Role of FlhF Identifies Novel Interactions With Genes Involved in Flagellar Synthesis in *Campylobacter jejuni*[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:460.
- [19]BALABAN M, JOSLIN SN, HENDRIXSON DR. FlhF and its GTPase activity are required for distinct processes in flagellar gene regulation and biosynthesis in *Campylobacter jejuni*[J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(21):6602-6611.
- [20]REN F, LEI T, SONG Z, et al. Could FlhF be a key element that controls *Campylobacter jejuni* flagella biosynthesis in the initial assembly stage?[J]. *Microbiol Res*, 2018, 207:240-248.
- [21]BURNHAM PM, HENDRIXSON DR. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(9):551-565.
- [22]KUMAR A, GANGAIAH D, TORRELLES JB, et al. Polyphosphate and associated enzymes as global regulators of stress response and virulence in *Campylobacter jejuni*[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(33):7402-7414.

- [23]CROFTS AA, POLY FM, EWING CP, et al. *Campylobacter jejuni* transcriptional and genetic adaptation during human infection[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(4):494-502.
- [24] VAN MOURIK A, BLEUMINK-PLUYM NMC, VAN DIJK L, et al. Functional analysis of a *Campylobacter jejuni* alkaline phosphatase secreted via the Tat export machinery[J]. *Microbiology (Reading)*, 2008, 154(Pt 2):584-592.
- [25]SVENSSON SL, HUYNH S, PARKER CT, et al. The *Campylobacter jejuni* CprRS two-component regulatory system regulates aspects of the cell envelope[J]. *Mol Microbiol*, 2015, 96(1):189-209.
- [26]ELMI A, NASHER F, DORRELL N, et al. Revisiting *Campylobacter jejuni* Virulence and Fitness Factors: Role in Sensing, Adapting, and Competing[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:607704.
- [27] BRAS AM, CHATTERJEE S, WREN BW, et al. A novel *Campylobacter jejuni* two-component regulatory system important for temperature-dependent growth and colonization[J]. *J Bacteriol*, 1999, 181(10):3298-3302.
- [28] LUETHY PM, HUYNH S, PARKER CT, et al. Analysis of the activity and regulon of the two-component regulatory system composed by Cjj81176_1484 and Cjj81176_1483 of *Campylobacter jejuni*[J]. *J Bacteriol*, 2015, 197(9):1592-1605.
- [29] Ruiz N, Hendrixson DR. A *Campylobacter jejuni* sensor phosphatase-driven two-component system integrates metabolic phosphodonors as cues in signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025 Sep 30;122(39):e2512446122.
- [30] Ruiz N, Xing J, Zhulin IB, Brautigam CA, Hendrixson DR. The *Campylobacter jejuni* BumS sensor phosphatase detects the branched short-chain fatty acids isobutyrate and isovalerate as direct cues for signal transduction. *mBio*. 2025 Feb 5;16(2):e0327824.

作者简介：余小融(2005—)，汉族，女，广西浦北，大学本科在读，右江民族医学院，无，研究方向：临床医学专业。

通讯作者：王长丽(1991—)，女，广西南宁市，讲师，硕士研究生学历，微生物资源挖掘与利用。

基金项目：国家级大学生创新训练计划项目资助(202510599020；202510599004)；自治区级大学生创新训练计划项目资助(S202510599082；S202510599046；S202510599050；S202510599100)；百色市科学研究与技术开发计划项目(百科20250320)。