

Europe[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(12):1156-1157.

[19] Kallenberg CG, Rarok A, Stegeman CA. Genetics of ANCA-associated vasculitides[J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69(1):61-63.

[20] Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations; 2004[J]. *Tissue Antigens*, 2004, 64(6):631-649.

[21] Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(2):108-114.

[22] Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, et al. Association of HLADRB1 * 0901-DQB1 * 0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese[J]. *Genes Immunity*, 2006, 7(1):81-84.

[23] Luo H, Chen M, Yang R, et al. The association of HLA-DRB1 alleles with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese patients[J]. *Human Immunology*, 2011, 72(5):422-425.

[24] Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1):52-64.

[25] Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CG. Review article: The role of CD4(+) T cells in ANCA-associated vasculitis[J]. *Nephrology*, 2009, 14(1):26-32.

[26] 俞还瑾, 陈楠. ANCA 相关性小血管炎治疗与进展[J]. *中华医学*

会肾脏病学分会第六次全国学术会议, 2002:108-110.

[27] Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6):1955-1960.

[28] Pangnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26):2790-2803.

[29] De GK, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8):2461-2469.

[30] Cohen Tervaert JW. Rituximab in ANCA-associated vasculitis: a revolution[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(10):3077-3079.

[31] Kallenberg CG. Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, Where to Go[J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2010, 6 (Epub ahead of print).

[32] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7):2180-2188.

(收稿日期:2012-09-18)

• 综 述 •

微小 RNA 与乳腺癌的发病风险、诊断和治疗的关 系

钟山亮 综述, 赵建华[△] 审校

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院临床检验中心, 江苏南京 210009)

关键词: 乳腺肿瘤; 微小 RNA; 发病风险; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)03-0331-04

微小 RNA (microRNA 或 miRNA) 是真核生物中一类长度约 18~25 个核苷酸 (nucleotide, nt) 的内源性非编码单链小 RNA, 具有高度保守性、时序性和组织特异性。miRNA 的发现, 揭示了真核细胞中一种新的基因表达调控模式; 它主要通过靶基因 mRNA 3' 端非翻译区碱基互补配对的方式并根据互补程度的不同, 抑制靶基因的翻译或导致其降解, 实现对基因的转录后表达调控^[1]。目前, 已发现的人类成熟的 miRNA 基因有 1 921 个 (miRBase 序列数据库-Release 18.0), 具有调控超过 50% 蛋白编码基因的潜在能力。miRNA 参与了几乎所有的生物学过程, 包括细胞增殖、凋亡、分化、新陈代谢、信号传导以及肿瘤的形成、发展和转移等^[1-2]。现有的研究证明 miRNA 与肿瘤关系密切, 它既可以充当癌基因的作用下抑制癌基因的活性, 同时又可充当抑癌基因的作用改变原癌基因的活性, 最终影响肿瘤的发生、发展^[2]。

乳腺癌严重威胁女性健康, 其发生机制和癌细胞耐药机制非常复杂, 至今尚未完全阐明; miRNA 的表达调控可能起重要作用, 如 Tavazoie 等^[3] 研究发现 miRNA 能调控启动乳腺癌的基因表达。近年来已有不少学者对乳腺癌相关 miRNA 进行了研究, 为阐明乳腺癌的发生发展机制以及诊断和治疗方案提供了崭新的思路, 现将其综述如下。

1 miRNA 与乳腺癌的易感性

基因表达调控异常是肿瘤发生的主要原因。在过去的几年中, 一些研究调查了 miRNA 前体或成熟 miRNA 以及 miRNA 结合靶点的单核苷酸多态性 (SNP), 并证实其中一些 SNPs 通过干扰靶基因表达改变了乳腺癌的发病风险。2009 年, Hu 等^[4] 首次报道了 miRNA SNP 对乳腺癌发病风险的影响。该研究基于 1 009 例乳腺癌患者和 1 093 例健康对照, 分别对位于 mir-146a、pre-mir-149、mir-196a2 和 mir-499 中的 4 个 SNPs [rs2910164 (C>G)、rs2292832 (G>T)、rs11614913 (T>C) 和 rs3746444 (A>G)] 进行了检测, 结果显示, mir-196a2 (T>C) 和 pre-mir-499 (A>G) 变异基因型有更高的乳腺癌易感性。次年, Catucci 等^[5] 针对德国和意大利人群 (1 894 例乳腺癌患者和 2 760 例健康对照) 检测了其中 3 个 SNPs [rs2910164 (C>G)、rs2292832 (G>T) 和 rs11614913 (T>C)] 的分布, 但未能发现两组之间在基因型频率上的差异; 他们将这种相悖的结果归因于汉人和高加索人遗传背景的差异。最近, Zhang 等^[6] 进行的一项研究对上述的 rs2292832 和 rs11614913 以及另外 3 个 SNPs [pre-mir-27a rs895819 (A>G)、mir-605 rs2043556 (A>G) 和 mir-618 rs2682818 (C>A)] 进行了检测分析, 也没有发现任何 SNP 与乳腺癌发病风险的

关系;是否与病例数偏少(252 例乳腺癌患者和 248 例对照)有关,有待进一步研究。不过,4 项调查 mir-196a2(rs11614913, T>C)与乳腺癌发病风险关系的 meta 分析^[7-10]均支持该变异基因型的确增加了乳腺癌的易感性。

Smith 等^[11]调查了位于 mir-423 前体的 rs6505162(A>C) SNP 对乳腺癌易感性的影响。他们检测了 179 例高加索族乳腺癌患者及 174 例同族健康对照的基因型,结果表明等位基因 A 在实验组中的频率较对照组要高,基因型 AA 和 AC 在实验组中的出现频率高于对照组而基因型 CC 低于对照组;统计分析结果表明,与基因型 AA 相比,基因型 CC 降低了乳腺癌的发生风险($P=0.03$)。值得关注的是,rs6505162 只位于 mir-423 前体而不改变成熟 mir-423 的序列,所以该 SNP 不影响 mir-423 与靶基因的结合,尚不清楚其发挥作用的机制,作者认为它可能影响了 mir-423 的表达或加工处理过程。Yang 等^[12]检测了另外一个位于 miRNA 前体(pre-mir-27a)的 SNP rs895819(A>G),发现等位基因 G 降低了乳腺癌的发生风险($P=0.0287$, OR = 0.88)。不过,在 Catucci 等^[13]和 Zhang 等^[6]的研究中没有得到相似的结论。

另外,位于 miRNA 靶基因 3'非翻译区(3'UTR)的 SNP 也能通过改变靶基因与 miRNA 的结合而影响基因表达,从而与肿瘤易感性相关。Zhang 等^[14]研究发现 mir-367 的靶基因 RYR3(钙离子释放通道基因)3'UTR 的 rs1044129(A>G) SNP 与乳腺癌的发病风险相关,他们对 1 532 例乳腺癌患者和 1 605 例健康对照进行了 rs1044129 SNP 基因型检测,结果表明 G 等位基因型可以增加乳腺癌的发病风险($P=0.028$, OR = 1.26),进一步研究证实,mir-367 与 A 基因型的结合能力高于 G。Chen 等^[15]研究了乳腺癌干细胞相关 miRNA(let-7)与肿瘤恶性转化基因 LIN28 形成的 LIN28/let-7 双向负反馈调控环的基因变异在乳腺癌发生中的作用;揭示 LIN28 的 3'UTR SNP 参与了 LIN28/let-7 反馈环的生物学调控,调节 LIN28 和 let-7 的基因表达,为临床寻找乳腺癌高危女性提供了重要信息。

综上所述,虽然现在已有较多的研究证实了 miRNA 相关多态性在乳腺癌发生发展中的地位,不过仍有一些研究得出了不同的结论。这种现象可能与样本量大小、试验设计以及种族差异等有关,需要以不同的种族为背景开展大规模、多中心、标准化的病例对照性试验研究,以证实这些 SNP 在乳腺癌高危人群筛查或疾病风险预测中的重要性。

2 miRNA 与乳腺癌的诊断

目前尚无有效措施预防乳腺癌的发生,所以乳腺癌的早期诊断及治疗显得尤为重要,对提高癌症患者的生存期和降低死亡率具有重要意义。近年研究证实 miRNA 在不同肿瘤组织、细胞及患者体液中存在显著表达异常,而且在体液中可稳定存在,早期即会出现表达变化,因此检测循环中肿瘤细胞来源的 miRNA 将有可能成为癌症无创诊断的早期手段。

已陆续发现部分 miRNA 表达量或表达谱在乳腺癌诊断中起关键作用。Heneghan 等^[16]调查了乳腺癌患者循环 miRNA 的表达水平与健康人群的差异,结果发现乳腺癌患者($n=83$)mir-195 和 let-7a 的表达水平明显高于健康对照($n=44$, $P<0.001$ 和 $P<0.001$),两种 miRNAs 的检测敏感性和特异性分别为 85.5%和 100%、77.6%和 100%;随后,他们对 29 例术后患者进行跟踪评估,发现治疗后循环 mir-195 和 let-7a 的表达水平明显下降,对疗效监测具有一定的指导价值。不过,要成为肿瘤标志物,这些循环 miRNA 还必须具备良好的肿瘤特

异性。随后,Heneghan 等^[17]又检测了 30 例结肠癌、20 例前列腺癌、20 例肾细胞癌和 10 例黑色素瘤患者的血样,并在对照组中相应增加了男性的比例,结果表明乳腺癌患者 mir-195 的表达与对照组(其他类型的肿瘤患者和健康人群)之间存在着明显差异($P<0.001$),其检测敏感性和特异性分别为 88%和 91%。Rabinowits 等^[18]进一步证明肿瘤患者循环 miRNA 与其肿瘤组织 miRNA 存在明显的关联,特异性的循环 miRNA 可作为替代指标,用于肿瘤的诊断和治疗。其他如循环 mir-21^[19-20]、mir-214^[20]、mir-299-5p^[21]、mir-411^[21] 和 mir-181a^[22] 也被报道对乳腺癌患者具有较好的诊断特异性。

虽然较多的研究证实血清或血浆 miRNA 在诊断乳腺癌中敏感性和特异性较高,但只有少量的研究评价了 miRNA 区分乳腺癌与其他肿瘤或疾病的能力。许多 miRNAs 不仅在乳腺癌中会发生变化,在其他一些恶性肿瘤或良性病变中也会有异常表达,如何排除这些非特异性干扰并高效准确地检出 miRNA 的特征性变化尚有待进一步研究和循证评估。

3 miRNA 与乳腺癌的治疗

3.1 治疗反应性预测

化疗是乳腺癌治疗的重要手段之一,然而大部分患者在初次治疗或多次治疗后会产生药物耐药现象。更重要的是,化疗药物的不良反应不会因为耐药的产生而降低,这不仅增加了患者的经济负担还给患者造成了心理和生理上的多重伤害。遗憾的是,目前尚无有效的手段精确分辨治疗有效和无效的患者。近期研究发现 miRNA 参与了多药耐药的形成过程,它很有希望成为新一代预测患者治疗反应的标志物。

Zhao 等^[23]研究评价了 93 例接受过新辅助化疗的乳腺癌患者对化疗的反应性,发现高表达 mir-221 的患者对化疗的总反应率差于低表达患者;mir-221 的表达水平与激素受体状态呈负相关。虽然雌激素受体阴性的乳腺癌患者预示着预后不良,不过 Toyama 等^[24]发现 mir-210 是揭示预后不良的独立因素,miRNA 的表达水平可以作为判断患者是否需要辅助化疗的标志物。Wang 等^[25]研究发现循环 mir-125b 的表达水平与乳腺癌患者的化疗反应性相关,高表达 mir-125b 的乳腺癌患者对化疗的反应性不佳,并且增殖细胞的比例相对较高而凋亡细胞则较低。体外试验证实,下调/上调乳腺癌细胞 mir-125b 会增加/降低乳腺癌细胞对化疗的敏感性。

多数研究在调查 miRNA 与耐药的相关性时通常都是通过体外诱导耐药细胞株后比较敏感株和耐药株 miRNA 表达谱的差异来鉴别耐药相关 miRNA。由于体内外环境差异等因素,这些 miRNAs 在体内能否真实地反映患者的治疗反应性,还需要针对大批量临床病例开展实验研究和应用评价。此外,癌组织样本获取的繁琐性、侵袭性以及组织异质性等部分限制了 miRNA 在该领域中的应用,因此调查循环 miRNA 与患者治疗反应性的关系可能是未来的发展趋势。

3.2 靶向治疗的靶标

近年来,规范化综合治疗策略的实施使得乳腺癌患者的生存期和生活质量均得到了明显改善,但总生存率仍不理想。靶向治疗是一项十分有前景的治疗手段。寻找新的治疗靶点,正是目前研究的热点。miRNA 的发现及其乳腺癌相关靶基因的确定,揭示了其在乳腺癌发生、发展和转移中的调控作用,为寻找乳腺癌靶向治疗的新靶点提供了重要方向。

Tavazoie 等^[3]研究发现多数原发性乳腺癌复发的患者 mir-126 和 mir-335 表达缺失;这两种 miRNAs 可以抑制乳腺癌的转移和侵袭性。Png 等^[26]的研究确认了上述结果,他们

发现最具有侵袭性和转移性的人类乳腺癌细胞缺失了 3 种关键的 miRNAs(mir-335, mir-126 和 mir-206);一旦恢复人类乳腺癌培养细胞或小鼠模型中这些分子的正常表达水平,将能极大地降低癌细胞扩散到肺部和骨部的能力;而且他们还从一个乳腺癌患者体内提取了转移细胞的样品,证实这些细胞丧失了上述培养细胞实验中发现的 3 种 miRNAs。Valastyan 等^[27]利用 miRNA 海绵技术(microRNA sponge)体外实验证实 mir-31 虽然不能抑制肿瘤细胞的增殖但是可以降低其运动性和侵袭力;随后,他们将过表达 mir-31 的肿瘤细胞和对照细胞分别注射至小鼠的乳房脂肪垫,结果发现前者虽然增加了原发性肿瘤的体积,却明显降低了癌细胞的肺部转移。Ma 等^[28]将反义 mir-10b 转染至 4T1 鼠乳腺癌肿瘤细胞,发现其运动性和侵袭力下降了 65%~70%;接着他们又通过干扰 RNA(siRNA)技术敲除其靶基因 Hoxd10,发现转染了反义 mir-10b 的 4T1 细胞又恢复了运动性和侵袭力,进一步动物模型实验也获得了相似结果。从而说明,这些 miRNAs 可通过干扰癌侵袭或转移相关靶基因的表达,来阻止肿瘤的扩散转移,这将为设计抑制乳腺癌转移的药物提供了新的细胞靶标。

目前已经鉴别出了很多与乳腺癌发生或耐药相关的 miRNA,这些 miRNA 都有可能成为治疗乳腺癌的有效靶点。首个以 miRNA 为靶标的药物 Miravirsen 已经进入 II a 期临床试验阶段,该药是一种 β-D-氧-锁核酸修饰的硫代反义寡核苷酸,靶标是肝特异性 miR-122。前期非临床研究表明 Miravirsen 具有抗所有 HCV(丙肝病毒)基因型的活性,并且可以持久地抑制 HCV 病毒血症,而不会出现病毒耐药;I 期临床试验显示, Miravirsen 具有安全性好、耐受性高的特点,无剂量限制性毒性。现阶段利用 miRNA 直接治疗尚有几个问题亟待解决,包括脱靶效应和缺乏特异性,这可能会产生较大的不良反应。在用于临床之前,尚需要有更好的方法来克服这些障碍,并需要有大规模的临床试验来验证此类抗癌治疗方法的效果,期待不久的将来 miRNA 能够在临床上发挥它的治疗用途、造福肿瘤患者。

4 展 望

miRNA 参与了肿瘤发生、发展和转移的全过程,因此阻断和遏制具有癌基因功能的 miRNA 或恢复具有抑癌基因功能的 miRNA 成为了预防和治疗肿瘤的一种新手段。目前认为一种 miRNA 能够潜在调控多个基因的表达或蛋白的合成,影响包括细胞分子信号通路在内的多个生物学过程,这使得以 miRNA 为靶点的治疗复杂但具有很高的效率。深入研究 miRNA 在乳腺癌发生发展、疗效预测和靶向治疗中的作用,必会为乳腺癌的防治开启新的篇章。

参考文献

[1] He L, Hannon G J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(7): 522-531.
 [2] Esquela-Kerscher A, Slack F J. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-269.
 [3] Tavazoie S F, Alarcon C, Oskarsson T, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis[J]. Nature, 2008, 451(7175): 147-152.
 [4] Hu Z, Liang J, Wang Z, et al. Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women[J]. Hum Mutat, 2009, 30(1): 79-84.
 [5] Catucci I, Yang R, Verderio P, et al. Evaluation of SNPs in miR-146a, miR196a2 and miR-499 as low-penetrance alleles in German

and Italian familial breast cancer cases[J]. Hum Mutat, 2010, 31(1): E1052-1057.
 [6] Zhang M, Jin M, Yu Y, et al. Associations of miRNA polymorphisms and female physiological characteristics with breast cancer risk in Chinese population[J]. Eur J Cancer Care(Engl), 2012, 21(2): 274-280.
 [7] Xu W, Xu J, Liu S, et al. Effects of common polymorphisms rs11614913 in miR-196a2 and rs2910164 in miR-146a on cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e20471.
 [8] Chu H, Wang M, Shi D, et al. Hsa-miR-196a2 Rs11614913 polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from 15 case-control studies[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e18108.
 [9] Wang F, Ma YL, Zhang P, et al. A genetic variant in microRNA-196a2 is associated with increased cancer risk: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(1): 269-275.
 [10] Tian T, Xu Y, Dai J, et al. Functional polymorphisms in two pre-microRNAs and cancer risk: a meta-analysis[J]. Int J Mol Epidemiol Genet, 2010, 1(4): 358-366.
 [11] Smith R A, Jedlinski D J, Gabrovská P N, et al. A genetic variant located in miR-423 is associated with reduced breast cancer risk[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2012, 9(3): 115-118.
 [12] Yang R, Schlehe B, Hemminki K, et al. A genetic variant in the pre-miR-27a oncogene is associated with a reduced familial breast cancer risk[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(3): 693-702.
 [13] Catucci I, Verderio P, Pizzamiglio S, et al. The SNP rs895819 in miR-27a is not associated with familial breast cancer risk in Italians[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(2): 805-807.
 [14] Zhang L, Liu Y, Song F, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3' UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3(RYR3) affects breast cancer risk and calcification[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(33): 13653-13658.
 [15] Chen AX, Yu KD, Fan L, et al. Germline genetic variants disturbing the Let-7/LIN28 double-negative feedback loop alter breast cancer susceptibility[J]. PLoS Genet, 2011, 7(9): e1002259.
 [16] Heneghan H M, Miller N, Lowery A J, et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer[J]. Ann Surg, 2010, 251(3): 499-505.
 [17] Heneghan H M, Miller N, Kelly R, et al. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease[J]. Oncologist, 2010, 15(7): 673-682.
 [18] Rabinowits G, Gerceel-Taylor C, Day J M, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(1): 42-46.
 [19] Asaga S, Kuo C, Nguyen T, et al. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer[J]. Clin Chem, 2011, 57(1): 84-91.
 [20] Schwarzenbach H, Milde-Langosch K, Steinbach B, et al. Diagnostic potential of PTEN-targeting miR-214 in the blood of breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 10(2): 367-369.
 [21] Tjensvoll K, Svendsen K N, Reuben J M, et al. miRNA expression profiling for identification of potential breast cancer biomarkers[J]. Biomarkers, 2012, 17(5): 463-470.
 [22] Guo L J, Zhang Q Y. Decreased serum miR-181a is a potential new tool for breast cancer screening[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(3): 680-686.
 [23] Zhao R, Wu J, Jia W, et al. Plasma miR-221 as a predictive bio-

marker for chemoresistance in breast cancer patients who previously received neoadjuvant chemotherapy[J]. *Onkologie*, 2011, 34(12):675-680.

[24] Toyama T, Kondo N, Endo Y, et al. High expression of microRNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(4):256-263.

[25] Wang H, Tan G, Dong L, et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34210.

[26] Png KJ, Halberg N, Yoshida M, et al. A microRNA regulon that

mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells [J]. *Nature*, 2012, 481(7380):190-194.

[27] Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis[J]. *Cell*, 2009, 137(6):1032-1046.

[28] Ma L, Reinhardt F, Pan E, et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(4):341-347.

(收稿日期:2012-10-18)

• 综 述 •

微生物群体感应系统的研究进展

杜艳芬¹综述, 廖 璞²审校

(1. 泸州医学院临床检验诊断学专业, 四川泸州 646000; 2. 重庆市第三人民医院检验科, 重庆 400014)

关键词: 群体感应; 信号分子; 淬灭; 酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)03-0334-03

群体感应(quorum sensing, QS)是微生物间通过分泌、释放一些特定的信号分子,并感知其浓度变化,来监测菌群密度、调控菌群生理功能,从而适应周围环境的一种信号交流机制^[1],又称“细胞与细胞的交流”或“自诱导(autoinduce)”。在其调节过程中所产生的信号分子又称为自诱导素(autoinducer, AI)。早在 1965 年 Alexander 等就在肺炎链球菌 DNA 吸收机制中发现了第一个群体感应因子,这是一种由肺炎球菌分泌的多肽分子,能通过诱发相应蛋白的表达,促进外源 DNA 通过细胞壁进入细菌细胞内^[2]。随后,Nealson 等首先报道了海洋细菌费氏弧菌(*P. fischeri*)的生物发光现象是由群体感应所调控,该发光现象与细菌群体密度呈正相关^[3]。后来,越来越多的研究发现,群体感应系统广泛存在于各种微生物群体中。现在国内外已有许多关于群体感应的研究报告,本文将对微生物群体感应系统信号分子、调节机制和群体感应淬灭酶作一综述。

1 群体感应信号分子及其机制

1.1 革兰阴性菌“语言交流”机制 革兰阴性菌中,有超过 70 种的细菌利用酰基高丝氨酸内酯(N-acyl-homoserine lactones, acyl-HSL 或 AHL)作为胞间交流的信号分子。AHL 是一类具有相同高丝氨酸内酯环和不同酰胺侧链的分子,酰胺链中的碳原子数(从 4~18 个,多为偶数,奇数中只有 7)和 β -位点化学修饰(氢、羟基、羰基)的不同决定了 AHL 的特异性^[4]。LuxI 是 AHL 的合成酶蛋白,以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)和不同的酰基-酰基载体蛋白(acyl-ACP)为底物催化合成差异 AHL。AHL 能够自由通过细胞膜分泌到胞外,当胞外 AHL 浓度达到临界值时,与受体蛋白 LuxR 特异性的结合,正是这种强特异性保证了细菌种内细胞间的通讯^[5]。LuxR 与 AHL 结合形成的复合物激活特定基因的表达,产生相应表型特征。研究表明,有超过 50 种的革兰阴性菌都是利用这种 LuxI/LuxR 型系统进行细胞间的交流,如:铜绿假单胞菌的 LasI/

LasR 和 RhlI/RhlR 系统;根瘤土壤杆菌的 TraI/R 系统;胡萝卜软腐欧文氏菌(*Erwinia carotovora*)拥有的 ExpI/R 和 CarI/R 系统等等。

另外,除了 LuxI/LuxR 型群体感应系统外,有些革兰阴性菌中还存在其他类型的群体感应系统,如铜绿假单胞菌中存在另外一套由 2-heptyl-3-hydroxy-4(1H)-quinolone(PQS)介导的群体感应系统,能调节该菌毒力因子产生,还能与以上两套系统相互联系共同发挥调节功能^[6]。最新研究发现,铜绿假单胞菌中还存在一种 QS 的辅助系统 GacS/GacA,且已证明其在促进生物膜形成、毒力因子产生中发挥着重要作用^[7]。

1.2 革兰阳性菌寡肽分子和群体感应 革兰阳性菌中用于种内特异性交流的信号分子是寡肽或称自体诱导肽(autoinducing peptide, AIP)。大多数的寡肽分子都是经过前体肽加工、修饰(加入内酯、硫代内酯环、羊毛硫氨酸或异戊二烯基等)后形成,其氨基酸残基在 5~17 个间变化。与 AHL 不同, AIP 不能自由通过细胞膜,需要 ABC 载体或其他膜通道蛋白将其转出胞外; AIP 的感应和识别是由双组分信号传导系统(TCS)完成^[8]。如在肺炎链球菌中, comC 基因编码合成的 AIP 分子不能自由进出细胞膜,需要在 comAB 基因帮助下将其转出胞外。当胞外 AIP 浓度达到阈值水平时,首先与细胞膜上 TCS 的受体蛋白 comD 结合,通过磷酸化途径将信号传递给效应器 ComE,最终完成信号传递和基因表达调控^[9]。相似的群体感应系统在其他革兰阳性菌中也有发现,如芽孢杆菌属和葡萄球菌属。

革兰阳性菌的 AIP 分子似乎具有双重功能,如金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)所产生的环化肽分子 AgrD1 除了能促进本种属细菌的群体感应功能外,还具有抑制其他同类菌属群体感应系统的作用^[10]。除了 AIP 分子外,革兰阳性菌中,还存在其他一些特殊的信号分子,如链霉菌(*Streptomyces*)中调控抗菌素合成的 γ -丁酸内酯;黄色粘球菌(*Myxococcus xanthus*)中对