

变异链球菌次级代谢产物 Mutanobactin 的研究进展

夏江澜 程兴群 吴红崑

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院老年口腔科 成都 610041

[摘要] 龋病是在以细菌为主的多因素作用下,发生于牙体硬组织的慢性感染性疾病,变异链球菌被认为是人类龋病的主要病原体。Mutanobactin,变异链球菌的次级代谢产物,是一种非核糖体肽/聚酮杂交产物,由位于 TnSmu2 基因岛中的 *mub* 基因合成,主要有 Mutanobactin A、B、C、D 4 种类型,能够体外合成。变异链球菌 Mutanobactin 在抵抗细菌氧化应激、生态竞争及免疫调节等中发挥作用,产量受细菌内多种调控机制、外界环境及共生菌的影响。本文主要针对 Mutanobactin 的合成、生理学作用及相关调控机制等方面进行综述,旨在为变异链球菌致龋毒力的机制探索提供新思路,为口腔微生态调节及龋病防治提供新途径。

[关键词] 变异链球菌; 次级代谢产物; Mutanobactin; 龋病; 微生态平衡

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026204



本文链接

OSID 码

Research progress on the secondary metabolite Mutanobactin of *Streptococcus mutans*

Xia Jianglan, Cheng Xingqun, Wu Hongkun

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Geriatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82101002); Key Research and Development Program of Sichuan Province (2021YFSY0011)

Correspondence: Wu Hongkun, Email: 811120691@qq.com

[Abstract] Dental caries is a chronic infectious disease occurring in the hard tissue of teeth under the influence of bacteria. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) is considered the major etiological agent of dental caries in humans. Mutanobactin is one of the secondary metabolites of *S. mutans*. It is one of non-ribosomal peptide/polyketide hybrid products and is mainly synthesized by the *mub* gene located in the TnSmu2 gene island. Additionally, the major types of this product are Mutanobactin A, B, C, and D, which can be synthesized *in vitro*. The Mutanobactin of *S. mutans* plays an important role in physiological functions ranging from oxidative stress resistance and interspecies competition to immunoregulation. Moreover, its production is affected by various regulatory mechanisms *in vivo*, the external environment, and commensal bacteria. This work mainly reviews the synthesis, physiological role, and related regulatory mechanisms of Mutanobactin to provide a new horizon for elucidating the caries virulence of *S. mutans* and new methods for oral microecological regulation and management of caries.

[Key words] *Streptococcus mutans*; secondary metabolite; Mutanobactin; dental caries; microecological balance

[收稿日期] 2024-12-04; [修回日期] 2025-04-21

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目 (82101002); 四川省重点研发计划 (2021YFSY0011)

[作者简介] 夏江澜, 硕士, Email: 1421934487@qq.com

[通信作者] 吴红崑, 教授, 博士, Email: 811120691@qq.com

龋病是在以细菌为主的多因素作用下,发生于牙体硬组织的慢性感染性疾病,是全世界最普遍的非传染性疾病之一。“全球疾病负担研究”共涉及291种疾病和伤害,其中未经治疗的恒牙龋病流行率位居第一^[1]。龋病在世界范围内影响了31亿

人(44%),对患者的生活质量产生重大影响,给个人、家庭和社会带来高昂的花费^[2]。

龋病的发生和发展与牙菌斑生物膜的稳态相关,生物膜中微生物间的协同和拮抗作用在维持口腔微生态平衡方面发挥重要的作用^[3]。变异链球菌是人类龋齿的主要病原体,可以快速代谢多种碳水化合物产生酸并能抵抗低pH环境,抑制多种微生物的生长,产生包括细胞外多糖和细胞外DNA等的细胞外基质,同时基于葡萄糖基转移酶B、C和D及表面黏附素I/II等形成生物膜,从而抵抗口腔中不断变化的复杂环境应激^[4-5]。血链球菌和戈登链球菌是口腔生物膜的先驱定植共生菌,可通过产生H₂O₂抑制变异链球菌的生长^[3],两者的数量在龋齿患者中较低^[6]。

变异链球菌可通过分泌变链素抑制共生菌的生长,对于外界环境以及共生菌产生的H₂O₂也有独特的应对机制,尽管变异链球菌缺乏过氧化氢酶,但能够通过还原酶的合成、铁锰等金属离子的调控摄入、转录调节因子Spx、谷胱甘肽的胞外摄取及相关的信号传导系统等多种机制应对氧化应激^[7-8]。近年来发现变异链球菌产生的一些次级代谢产物也能够参与抵抗氧化应激,调控细菌多项生理功能^[4,9]。

次级代谢产物是指生物生长到一定阶段后通过次级代谢合成的小分子化合物,如抗生素、毒素、激素、色素等^[4]。细菌和真菌的次级代谢产物是新型生物活性化合物的丰富来源,具有潜在的药物应用价值,如抗生素、抗肿瘤药物或降胆固醇药物等,逐渐成为微生物代谢产物、微生态研究的重点^[10]。

变异链球菌次级代谢产物主要包括细菌素和聚酮(polyketide, PK)/非核糖体肽类(non-ribosomal peptide, NRP)^[11],前者又称变链素,后者主要有Mutanobactin、Mutanocyclin和Mutanofactin,分别由mub、muc和muf基因簇合成,其中Mutanobactin因在细菌生长过程中高度表达,参与抵抗氧化应激等重要生理功能引起了更多的关注^[12]。

除此之外,它还与变异链球菌的生物膜形成有关,同时还有抑菌及免疫调节等作用^[4,9,13-14]。本文将从变异链球菌Mutanobactin的合成、生理学作用及相关调控机制等方面进行综述,旨在为深入研究变异链球菌在口腔微环境中的竞争机制提供新思路。

1 Mutanobactin的合成

Mutanobactin属于变异链球菌的次级代谢产物,是一种PK/NRP杂交产物。NRP常用的检测方法有:核磁共振波谱、液相色谱-串联质谱、Marfey法等^[15-16]。其生物合成过程与核糖体合成肽相比,因结合底物、修饰方式的多样性,表现出的结构更为多样。因为多种酶共同作用,PK/NRP杂合物更为复杂,其研究难度更大。Mutanobactin可在菌体内由功能基因合成,也可在体外合成,全面认识该次级代谢产物在体内体外的合成过程,可为其生理功能的研究及转化应用奠定基础。

1.1 生物合成

1.1.1 Mutanobactin生物合成相关基因 TnSmu2是在变异链球菌UA159中发现的最大基因岛(>57 kb),包含多个非核糖体肽合酶(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS)编码基因,其中有一组与色素合成相关的基因簇(SMU.1334-SMU.1349),负责编码NRPS、聚酮合成酶(polyketide synthetase, PKS)、辅助蛋白、转运蛋白及转录调节因子,共同参与Mutanobactin的生物合成^[4,9]。这一组基因簇最初被命名为smt操纵子,随后被命名为mub操纵子,以此反应其在合成Mutanobactin中的作用^[17]。研究^[9,18-19]发现,74株变异链球菌中有15%菌株存在TnSmu2基因岛,如UA140和MT4653等。有学者^[20]发现,菌株SA41、T4、21及其他菌株均为Mutanobactin的潜在生产者,其基因序列及位置均表现出菌种特异性。本研究将变异链球菌的部分mub基因与美国国家生物技术信息中心数据库中的基因进行基本局部序列比对搜索,并在此基础绘制系统进化发育树分析图,结果发现,Mutanobactin的编码基因未发现与其他菌属表现出较强的同源性,在变异链球菌中则分布较普遍(图1)。本文重点论述变异链球菌UA159菌株中Mutanobactin的合成和功能。

Mub基因簇的假定起始位点位于SMU.1349和SMU.1348之间的基因间区,SMU.1349转录方向与基因簇中的其他基因转录方向相反(图2)^[21]。SMU.1349(MubR)可能是主要转录激活因子,其编码的SMU.1349蛋白属于四环素阻遏蛋白(tetracycline repressor, TetR)家族,可特异性结合SMU.1348基因上游的启动子区域,从而激活与Mutanobactin合成相关基因的表达,但随着SMU.1349

转录的进行, SMU.1349蛋白积累, 进一步驱动

SMU.1348转录, 同时抑制SMU.1349自身表达^[22]。

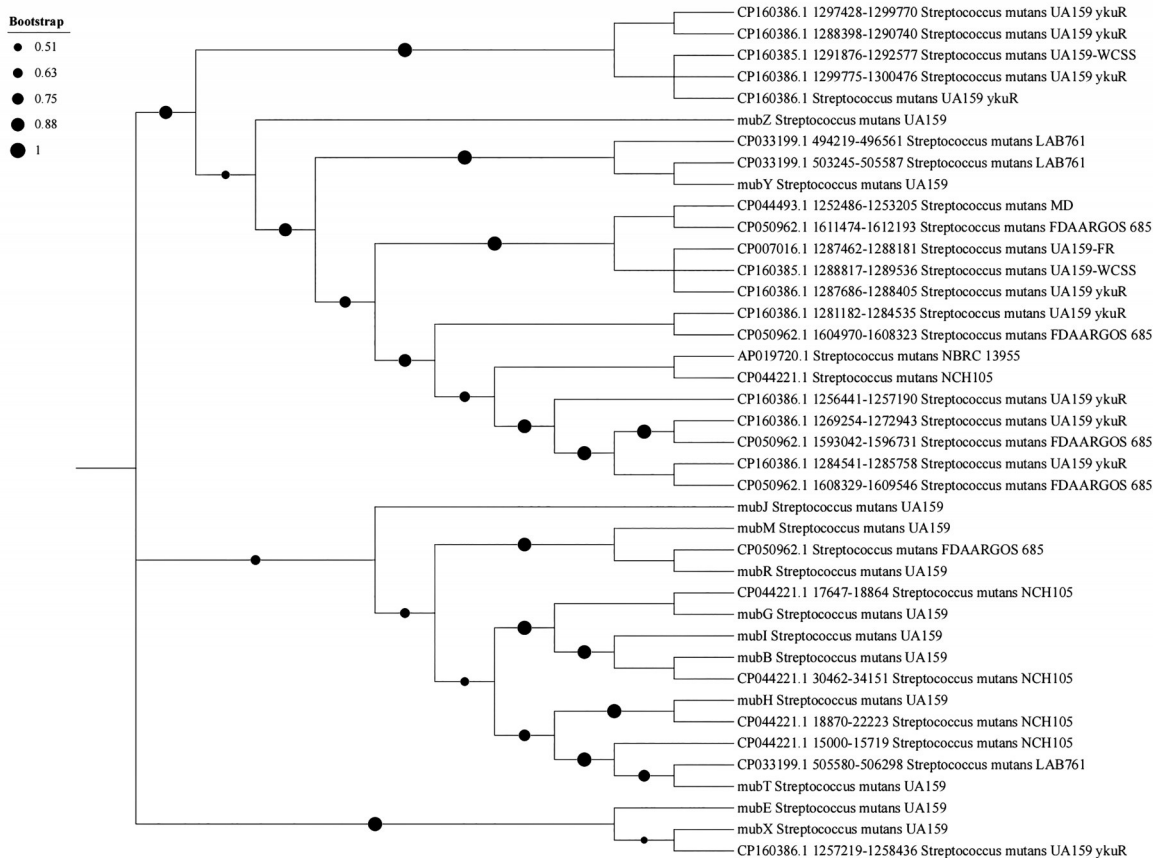


图 1 变异链球菌 UA159 mub 基因系统进化发育树分析

Fig 1 The phylogenetic analysis of the mub gene in *Streptococcus mutans* UA159

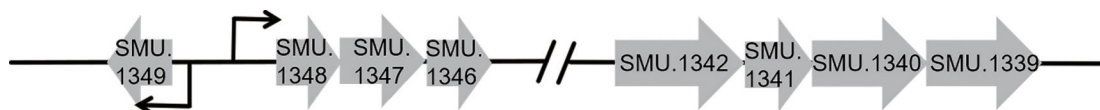


图 2 mub 基因转录方向示意图

Fig 2 Schematic diagram of the transcriptional direction of the mub gene

Mub基因簇中的不同基因可在生物合成中发挥相应作用(表1)。Wu等^[9]认为, SMU.1339c-SMU.1342c负责合成NRPS, SMU.1343c和SMU.1344c负责合成PKS, SMU.1335c可能编码烯酰-酰基载体蛋白还原酶, SMU.1336c可能编码丙二酰辅酶A(酰基载体蛋白)转酰基化酶。Lukenda^[23]发现, SMU.1334c可编码磷酸泛酰基转移酶, SMU.1345c编码与MycA同源的肽合成酶, 是一种脂肪酸-辅酶A连接酶, 可负责将癸酸掺入Mutanobactin A生物合成中, 但将其他脂肪酸掺入Mutanobactin中的能力尚且存疑。

PKS基因被发现主要参与Mutanobactin烷基尾部的生物合成^[23]。有研究^[24]推测, Mutanobactin支架中12个非肽衍生碳是由6个乙酸酯单元的头尾缩

合而生成, 过程中可有PKS基因的参与, 该产物的合成过程主要是在聚酮链上顺序添加L-Leu、L-Ala(后被外聚)、L-Pro、L-Val(或L-Ile)、L-Cys(或L-Aaba)和L-Gly, 接着在1,4-噻吩-5-酮环形成后完成环化。

1,4-噻吩-5-酮环可以通过C-24碳基的还原, 随后硫醇对仲醇或硫醇对C-24碳基的结合来形成^[25]。另外有研究^[23]认为, PKS基因利用中链脂肪酸, 尤其是反式-2-癸烯酸, 通过额外的乙酰辅酶A将其扩展, 接着将氨基酸单体连续添加到扩展的反式-2-癸烯酸部分, 来进行完整的脂肽组装。同时也有研究^[26]推测, Mutanobactin基因簇附近与脂肪酸生物合成基因高度同源的区域, 可能参与整合Mutanobactin A中延伸的碳氢化合物链。

表 1 变异链球菌 UA159 体内 NRPS/PKS 基因

Tab 1 The NRPS/PKS genes in *Streptococcus mutans* UA159

基因	推定的功能
SMU.1334C (<i>sfp</i>)	磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶
SMU.1335C (<i>fabK</i>)	烯酰(酰基载体蛋白)还原酶
SMU.1336C (<i>pksD</i>)	丙二酰辅酶A转酰酶
SMU.1337C	α/β -水解酶
SMU.1338C (<i>mefE</i>)	ABC转运蛋白, 大环内酯通透酶
SMU.1339C (<i>bacC<bacD></i>)	杆菌肽合成酶
SMU.1340C (<i>bacA 2</i>)	表面活性素合成酶(杆菌肽合成酶1)
SMU.1341C (<i>grs</i>)	短杆菌肽S合成酶2(短杆菌肽S合成酶)
SMU.1342C (<i>bac A</i>)	杆菌肽合成酶1
SMU.1343C (<i>pksC</i>)	杂合非核糖体肽合成酶/聚酮合成酶(聚酮合成酶)
SMU.1344C (<i>fabD</i>)	酰基载体蛋白S-丙二酰转移酶
SMU.1345C (<i>ituA</i>)	类似枯草芽孢杆菌中MycA的酰基辅酶A合成酶/连接酶
SMU.1346C (<i>bacT</i>)	II型硫酯酶
SMU.1347C (<i>yimbB<yilbB></i>)	ABC转运蛋白通透酶
SMU.1348C (<i>pasA<psaA></i>)	ATP依赖性ABC转运蛋白
SMU.1349	TetR家族转录调节因子

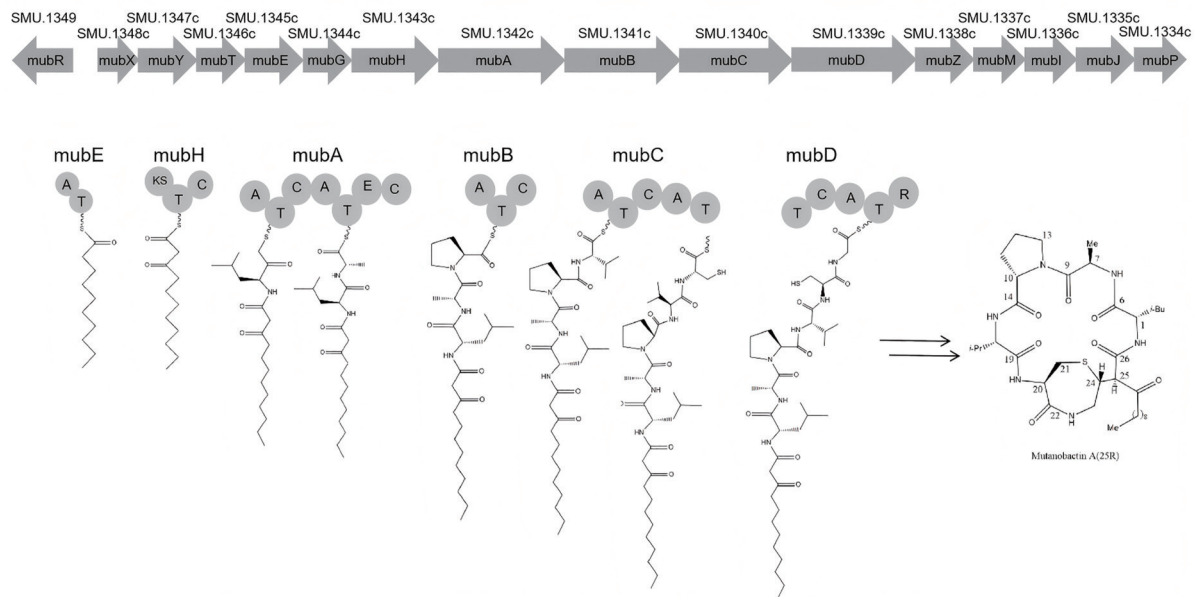
注: “<>”中表示不同文献中不一致的说明。

此外有研究^[13]提出, Mutanobactin的生物合成是自癸酸加载到MubE (SMU.1345c)的酰基载体

蛋白结构域而启动。在mubE-mubD模块催化的依次延伸后(图3), 形成一个肽基载体蛋白连接的 β -酮-十二烷基六肽基链。进一步的研究^[27]提出MubD (SMU.1338c)参与链卸载和C-C链形成, 其C末端还原酶结构域以活性醛的形式释放线性六肽, 进而可触发顺序的C-C大环化, C-S键形成和C-C键的断裂, 可参与大环、噁吩类和半缩醛的化学合成。这些级联非酶反应是NRPS装配线无法解释Mutanobactin结构多样性的原因。

1.1.2 Mutanobactin生物合成调控机制 尽管Mutanobactin的合成调控机制尚未完全阐明, 但研究已指出多种影响其产量的因素, 包括调节因子(表2)、外部环境及细菌的群体感应信号等。

Wang等^[28]发现, 产生错义突变的DNA片段SMU1517 (G195R)对于解除变异链球菌FtsH的缺乏致死有至关重要的作用, 该基因可编码VicR, 解除致死的主要机制为突变菌株VicR^{G195R}中大部分的Mutanobactin生物合成基因簇表达下调, 据此推测FtsH可通过降解堆积的Mutanobactin以发挥重要作用, 与其合成相关的酶复合体可能是FtsH的靶点。



结构域缩写: A, 腺苷酸化; C, 缩合; E, 差向异构化; KS, 酮合酶; R, 还原; T, 硫醇化。

图 3 Mutanobactin A 合成示意图

Fig 3 Schematic diagram of the biosynthesis of Mutanobactin A

Biswas等^[22]发现, VicR可与SMU_1348特异性结合, 促进TnSmu2中基因的表达, 同时可能通过直接将结合的组蛋白样蛋白(histone-like protein, HLP)从启动子上置换的方式, 解除HLP对基因

表达的抑制, 转录激活子SMU.1349进一步结合到启动子上, 招募RNA聚合酶从而达到促进基因表达的作用。VicK缺陷突变体显示TnSmu2中的几个基因(SMU.1334、SMU.1335、SMU.1336、

SMU.1341、SMU.1342、SMU.1344) 显著下调, 进一步研究发现, vicK的缺失能抑制上述基因的

表达, 这表明VicRK在调节Mutanobactin的合成中发挥重要作用^[23,29]。

表 2 Mutanobactin 生物合成调控

Tab 2 Regulation of Mutanobactin biosynthesis

调节因子	推定的主要作用
FtsH	降解堆积的 Mutanobactin
VicR	解除 HLP 对基因表达的抑制, 促进基因表达
VicK	促进合成基因表达 (SMU.1334、SMU.1335、SMU.1336、SMU.1341、SMU.1342、SMU.1344)
SMU.833 蛋白	促进合成相关蛋白表达 (SMU.1342、SMU.1340、SMU.1341)
TreR	促进合成相关蛋白表达 (SMU.1342、SMU.1344c、SMU.1340、SMU.1341s、SMU.1345c、SMU.1339、SMU.1336)
XIP	促进合成相关基因表达 (SMU.1335c-1340)
c-di-AMP	促进合成相关基因表达 (SMU.1334、SMU.1335c、SMU.1336、SMU.1337c)
ClpP	ΔclpP 突变株表现出 mubR 表达上调, SMU.1339-SMU.1348 显著下调

SMU.833蛋白与合成Mutanobactin的酶复合体存在一定联系。SMU.833蛋白缺失与Mutanobactin缺乏的变异菌株均表现出与细胞外DNA (environmental DNA, eDNA) 增加有关的细胞聚集, 有助于突变体在酸性环境中生存。敲除SMU.833基因, 则会下调Mutanobactin合成相关蛋白的表达, 如SMU.1342、SMU.1340及SMU.1341^[30]。ΔtreR菌株中源自Mutanobactin生物合成基因簇的蛋白质 (SMU.1342、SMU.1344c、SMU.1340、SMU.1341s、SMU.1345c、SMU.1339、SMU.1336) 表达下调, 说明TreR可促进变异链球菌中Mutanobactin的生成^[31]。ΔSMcomS菌株在comX诱导肽XIP (com X-inducing peptide, XIP) 的刺激下, Mutanobactin合成相关基因 (SMU.1335c-1340) 均上调, 表明

其合成可能与comRS信号系统相关, 可基于比较XIP影响下野生型与ΔSMcomS菌株基因表达的区别做进一步探究^[32]。在ΔcdaA突变体中可观察到TnS-smu2基因 (SMU.1334、SMU.1335c、SMU.1336、SMU.1337c) 显著下调, 说明环二腺苷酸 (cyclic diadenosine monophosphate, c-di-AMP) 也参与调控Mutanobactin的生物合成^[33]。ΔclpP突变株中mub基因簇的转录激活因子mubR表达上调, 相关基因 (SMU.1339-SMU.1348) 表达显著下调^[17]。以上研究表明, VicRK、FtsH、ClpP、SMU-833、TreR、comRS、c-di-AMP等均可参与调控Mutanobactin的表达 (图4), 但具体的分子机制仍待进一步阐明。

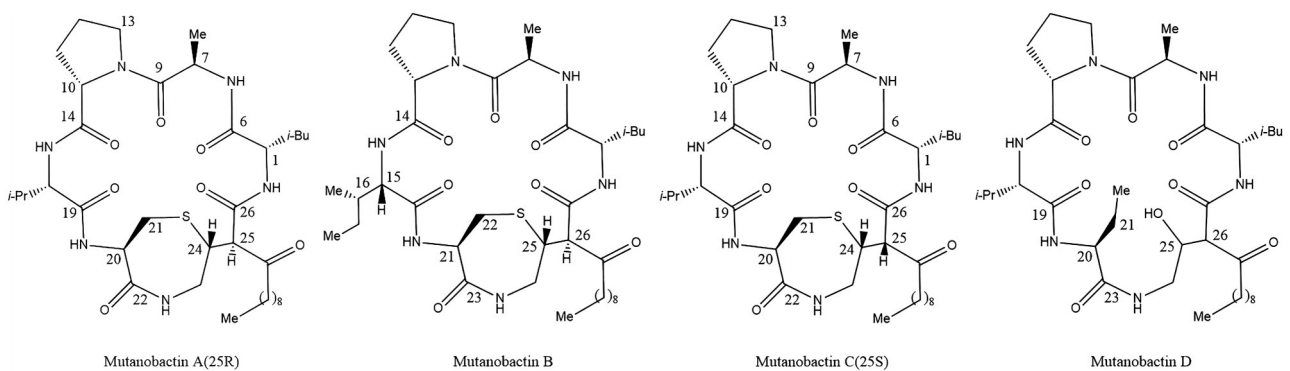


图 4 Mutanobactin A、B、C、D 的化学结构

Fig 4 The chemical structures of Mutanobactin A, B, C, and D

与干酪乳酸杆菌共同培养的变异链球菌, 较单物种培养表现出Mutanobactin合成基因簇的上调 (SMU.1339、SMU.1340、SMU.1342、SMU.1346), 与此同时, 与氧化应激相关的基因sodA、nox1及tpx也会上调^[34]。但共培养中的变异链球菌对于氧化应激的抵抗能力下降, 这可能与共培养中干酪

乳酸杆菌产生的H₂O₂增多有关。在与白色念珠菌共同培养的双菌种生物膜中, 群体感应信号也强烈诱导了变异链球菌Mutanobactin的合成^[26]。将氨基葡萄糖作为主要碳源共培养变异链球菌与戈登链球菌, Chen等^[35]发现, 变异链球菌编码合成Mutanobactin的酶复合体基因上调, 可能与戈登

链球菌产生的 H_2O_2 及氨基葡萄糖影响丙酮酸代谢相关。这些结果表明, 不仅变异链球菌内部调节因子可以调控Mutanobactin的表达, 共培养的细菌及培养的外部环境也能够影响其表达, 进一步阐明相关机制有助于针对靶点调控Mutanobactin的产量。

1.2 化学合成

由于实验室环境难以模拟次级代谢产物产生的多样且不断变化的环境条件, 天然产物的产量较低、化学性质不稳定, 难以分离和纯化, 体外合成可以有效研究Mutanobactin的生物活性及化学结构, 从而有助于研究化学与人类口腔微生物组生物学之间的联系。作为脂肽, Mutanobactin A、B、C、D的主要区别可能是酰基尾部或大环肽核心上有所不同, 从而导致明显可测量的生物活性差异^[36]。

Mutanobactin A (图4A) 分子式为 $C_{36}H_{60}N_6O_7S$, 由3个不同的亚结构(片段A-C)形成其主干, 其中片段C中包含1,4-噻吩-5-酮环, Mutanobactin C (图4C) 对应的分子式为 $C_{36}H_{60}N_6O_7SNa$ ^[26]。Mutanobactin C是Mutanobactin A的非对映异构体, 在C-26处的构型不同, 1,4-噻吩-5-酮环在Mutanobactin C中相对于Mutanobactin A大约旋转了 180° ^[37]。有研究^[38]将利用天冬氨酸合成的片段与利用L-丝氨酸合成的片段烷基化、分子内酰胺化, 而后使用液相多肽合成法, 进而合成开链前体, 通过银介导环化合成Mutanobactin A及Mutanobactin C。

Mutanobactin B (图4B) 对应的分子式为 $C_{37}H_{62}N_6O_7SNa$, 与Mutanobactin A相比, 两者只相差一个氨基酸, Mutanobactin A中的L-缬氨酸被Mutanobactin B中的L-异亮氨酸取代^[38], Mutanobactin B平面结构的其他部分相对于化合物Mutanobactin A均保持不变^[26]。

Mutanobactin D (图4D) 通常在分离产物中数量是最低的, 可能与其生物活性较强有关, 分子式为 $C_{37}H_{64}N_6O_8Na$ ^[26]。Mutanobactin A~C中存在的源自半胱氨酸和甘氨酸残基环化的1,4-噻吩-5-酮环, 并不存在于Mutanobactin D中。有研究^[14]采用固相法合成肽(12步)和液相法合成肽(9步)相结合的方法, 体外成功合成了Mutanobactin D。在此基础上的进一步研究^[37]开创了基于固相肽合成的Mutanobactin A、B、D的短合成路线, 该合成在固相上进行, 共12步完成, 总收率为4%~9%, 只有一个纯化步骤, 能够更好地促进Mutanobactin

及其衍生物的获取。

2 Mutanobactin的生理学作用

Mutanobactin除与色素相关, 还能发挥多种生理学作用, 如抵抗氧化应激、参与菌种间竞争及免疫调节等。

2.1 抵抗氧化应激

Mutanobactin有助于变异链球菌抵抗氧化应激。在正常环境下培养变异链球菌时, *mub*基因的表达遵循生长曲线, 在对数晚期/稳定期早期达到峰值表达水平, 稳定期早期后, 表达水平显著下降, 表明Mutanobactin在维持变异链球菌正常生理活动中发挥重要的作用。

研究^[9,26]发现, 变异链球菌UA159中*mub*基因簇的缺失, 会导致其在有氧条件下生长速率和稳定期细菌丰度降低, 不利于有氧条件下形成成熟生物膜, 同时影响与产 H_2O_2 的细菌共培养时的竞争力。目前尚未有研究揭示其中的具体机制, 有研究发现 Δmub 突变体导致DNA依赖的细胞聚集体形成, 表明Mutanobactin的缺失可能会影响DNA释放和细胞聚集, 也有多项研究发现多种因子可与Mutanobactin生产轴有交叉作用, 以此为基础做进一步研究有助于揭示其抗氧化的重要机制^[28-35]。

2.2 参与菌种间竞争

白色念珠菌菌丝形成对其生物膜形成和致病性有重要作用。有研究发现, 变异链球菌培养4 h后, 其上清液能够抑制白色念珠菌胚管的形成, 这表明变异链球菌在生长早期分泌群体感应分子与抑制白色念珠菌的形态转变相关。研究^[26]发现, 产生Mutanobactin的变异链球菌菌株, 在厌氧条件下作为优势菌群与白色念珠菌稀释共培养时, 可抑制后者菌丝的形成, 但并不影响白色念珠菌的总生物量及细胞分裂, 而与 Δmub 变异株共培养的白色念珠菌则能够转变为菌丝生长模式, 这明确了抑制作用与Mutanobactin之间的联系。而在使用胎牛血清共培养两者时, 白色念珠菌并没有表现出菌丝抑制形态, 可能与该条件下变异链球菌分泌产物受到影响有关^[26]。使用稀释后的Mutanobactin A (以二甲基亚砜配制的化合物2 μL , 浓度为5 mg/mL) 处理有氧环境下培养的白色念珠菌时, 菌株也表现出明显的菌丝抑制形态, 其余3种Mutanobactin也表现出此种生物活性, 其中Mutano-

bactin D对白色念珠菌生物膜形成的抑制作用最明显，Mutanobactin A及B抑制作用较弱，Mutanobactin C几乎无抑制作用，这可能与其酰胺构型有关^[24,28,37]。鉴于Mutanamide抑制菌丝形成的能力与Mutanobactin A和B基本相同，同时在立体结构分析的基础上，有研究提出这些分子的功能部分是酰基尾部^[13,37]。对于结构与活性进行更详细的研究，可以更深层次地揭露Mutanobactin抑菌作用的机制。有研究^[14]发现，Mutanobactin D可减少3种白色念珠菌菌株（ATCC 90028、101和SC5314）菌丝长度；与此同时，能够下调菌株101种致病基因的转录，如细胞伸长率1（extent of cell elongation 1, ECE1）和分泌型天冬氨酸氨基转移酶（secreted aspartic, SAP2）。

Mutanobactin D对于其他细菌也有抑制作用，如口腔放线菌、口腔链球菌SK248、血链球菌、戈登链球菌、致病韦氏杆菌，但这种抑制作用主要表现为菌种细胞数量的减少，因共生链球菌的存在有利于维持口腔生物膜的稳态，Mutanobactin D对于共生链球菌的抑制作用，可引发生物膜稳态失衡，进而导致龋病等病理变化的出现。Mutanobactin D对具核梭杆菌则表现出促进生长的作用，关于Mutanobactin D促进变异链球菌和具核梭杆菌协同生长的作用及机制还需要进一步深入研究^[14]。此外，Mutanobactin表现出对肠球菌（包括耐万古霉素肠球菌）及金黄色葡萄球菌浮游细菌生长和生物膜形成的抑制作用，这可能是通过破坏细胞膜抑制粪肠球菌，同时可以杀灭成熟生物膜中的细菌，主要起作用的基因是mubD。其中，粪肠球菌毒力因子明胶酶可介导其对UA159抑制的敏感性。

2.3 免疫调节

Zvanych等^[13]采用RAW264.7巨噬细胞系进行免疫调节能力检测时发现，Mutanobactin B可明显上调白细胞介素（interleukin, IL）-6、12等促炎细胞因子，而单核细胞趋化蛋白-1、重组人粒巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- α 则表现出一定程度的下调。Mutanobactin A的免疫调节特性却不甚明显。Lukenda^[23]在采用树突状细胞检测过程中发现，Mutanobactin A和C均可诱导高水平的IL-12，并且随时间推进略有增加，同时诱导适度水平的IL-10、IL-6。这些数据表明Mutanobactin能够与人类宿主进行交流互动，但需要进一步的研究来了解如何调节口腔免

疫反应，以及诱导的免疫反应对口腔微生态的影响。

3 总结与展望

变异链球菌的次级代谢产物Mutanobactin是人类口腔微生物群中得到广泛研究的化合物家族之一，负责编码合成的基因是位于变异链球菌TnSmu2基因岛中的mub基因簇，基因簇的序列和位置具有菌种特异性^[9,20]。Mutanobactin的生物合成是通过NRPS/PKS混合流水线途径进行，主要过程自将癸酸装载到MubE启动模块上启动，而后经历模块催化依次延伸^[21-22]。其合成调控的具体机制目前尚未阐明，但有多项研究发现多种蛋白或信号通路参与调控mub基因簇的表达和Mutanobactin合成，除此之外，共生菌及外部培养环境也能产生相应的影响^[28-35]。由于实验室环境很难模拟次级代谢产物产生的多样且不断变化的环境条件，天然产物的产量较低、化学性质不稳定，难以分离和纯化^[12]，关于变异链球菌Mutanobactin的研究存在一定的局限性。对此许多学者成功进行了体外合成，一定程度上攻克了分离纯化的困难，推动深入认识和了解Mutanobactin的生物学功能^[37-38]。其生理学作用主要包括抵抗氧化应激、参与菌种间竞争及进行免疫调节，表明该产物不仅参与微生物间的互动交流，还能够与人类宿主间相互作用，但其中的具体机制尚未完全阐明^[9,13-14,23-24,26,28,37]。

基于现阶段合成技术、质谱学、基因学及生物信息学工具开发等方面的进步，利用生物学工具进行内源性基因簇的激活、异源宿主中基因簇重建表达，以及通过体外和动物实验，未来研究需要进一步阐明Mutanobactin的生物合成调控机制，特别是在不同环境条件下的调控网络，以及其与其他细菌代谢途径的交叉作用，构建包含Mutanobactin合成途径的合成微生物体系，可以在受控条件下研究其生态功能和调控机制。同时进一步探索Mutanobactin在口腔微生态平衡中的作用，以及其在龋病防治中的潜在应用，为开发新的防治策略提供理论基础，从而为药物开发和临床应用提供可能。通过合成生物学和微生物组学的交叉研究，不仅增进对Mutanobactin的认识，也能拓展到其他次级代谢产物，促进微生物资源的利用和创新药物的开发。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Pitts NB, Mayne C. Making cavities history: a global policy consensus for achieving a dental cavity-free future[J]. JDR Clin Trans Res, 2021, 6(3): 264-267.
- [2] Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression[J]. J Dent Res, 2015, 94(5): 650-658.
- [3] Kreth J, Merritt J, Shi WY, et al. Competition and coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm[J]. J Bacteriol, 2005, 187(21): 7193-7203.
- [4] Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, et al. The biology of *Streptococcus mutans*[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(1): GPP3-0051-2018.
- [5] Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, et al. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(4): 499-515.
- [6] Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries[J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(Suppl 18): S23-S38.
- [7] Cheng X, Xu X, Zhou X, et al. Oxidative stress response: a critical factor affecting the ecological competitiveness of *Streptococcus mutans*[J]. J Oral Microbiol, 2024, 16(1): 2292539.
- [8] 宁佳, 胡欣, 程兴群. 变异链球菌氧化应激调控机制的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(4): 295-300.
- Ning J, Hu X, Cheng XQ. Research progress on oxidative stress regulatory mechanisms in *Streptococcus mutans*[J]. J Prev Treatment Stomatol Dis, 2023, 31(4): 295-300.
- [9] Wu C, Cichewicz R, Li Y, et al. Genomic island TnSmu2 of *Streptococcus mutans* harbors a nonribosomal peptide synthetase-polyketide synthase gene cluster responsible for the biosynthesis of pigments involved in oxygen and H₂O₂ tolerance[J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76(17): 5815-5826.
- [10] Medema MH, Blin K, Cimermancic P, et al. anti-SMASH: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(Web Server issue): W339-W346.
- [11] 谢周杰, 张昭, 刘力伟, 等. 变形链球菌中的次级代谢产物及其在口腔生物被膜中的生态功能[J]. 生物工程学报, 2017, 33(9): 1547-1554.
- Xie ZJ, Zhang Z, Liu LW, et al. Secondary metabolites from *Streptococcus mutans* and their ecological roles in dental biofilm[J]. Chin J Biotech, 2017, 33(9): 1547-1554.
- [12] 张梦碟, 程兴群, 徐欣. 变异链球菌聚酮/非核糖体肽类次级代谢产物研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 685-691.
- Zhang MD, Cheng XQ, Xu X. Latest findings on polyketides/non-ribosomal peptides that are secondary metabolites of *Streptococcus mutans*[J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2023, 54(3): 685-691.
- [13] Zvanych R, Lukenda N, Li X, et al. Systems biosynthesis of secondary metabolic pathways within the oral human microbiome member *Streptococcus mutans*[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(1): 97-104.
- [14] Pultar F, Hansen ME, Wolfrum S, et al. Mutanobactin D from the human microbiome: total synthesis, configurational assignment, and biological evaluation[J]. J Am Chem Soc, 2021, 143(27): 10389-10402.
- [15] Li Y, Tan J, Wang Q, et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2020, 113(1): 197-204.
- [16] Li Y, Liu L, Zhang G, et al. Potashchelins, a suite of lipid siderophores bearing both L-threo and L-erythro beta-hydroxyaspartic acids, acquired from the potash-salt-ore-derived extremophile *Halomonas* sp. MG34[J]. Front Chem, 2020, 8: 197.
- [17] Chatteraj P, Banerjee A, Biswas S, et al. ClpP of *Streptococcus mutans* differentially regulates expression of genomic islands, mutacin production, and antibiotic tolerance[J]. J Bacteriol, 2010, 192(5): 1312-1323.
- [18] Waterhouse JC, Russell RRB. Dispensable genes and foreign DNA in *Streptococcus mutans*[J]. Mi-

- crobiology, 2006, 152(Pt 6): 1777-1788.
- [19] Waterhouse JC, Swan DC, Russell RR. Comparative genome hybridization of *Streptococcus mutans* strains[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2007, 22(2): 103-110.
- [20] Konanov DN, Krivonos DV, Ilina EN, et al. BioCAT: search for biosynthetic gene clusters producing nonribosomal peptides with known structure[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 1218-1226.
- [21] Chatteraj P, Mohapatra SS, Rao JL, et al. Regulation of transcription by SMU.1349, a TetR family regulator, in *Streptococcus mutans*[J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(23): 6605-6613.
- [22] Biswas I, Mohapatra SS. CovR alleviates transcriptional silencing by a nucleoid-associated histone-like protein in *Streptococcus mutans*[J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(8): 2050-2061.
- [23] Lukenda N. Exploring the role of nonribosomal peptides in the human microbiome through the oral commensal *Streptococcus mutans*, the probiotic *Lactobacillus plantarum*, and Crohn's disease associated *Faecalibacterium prausnitzii*[D]. Ontario: McMaster University, 2012.
- [24] Wang X, Du L, You J, et al. Fungal biofilm inhibitors from a human oral microbiome-derived bacterium[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 2044-2050.
- [25] Wang X. Activation of fungal silent biosynthetic pathways by epigenetic modification[D]. Norman: University of Oklahoma, 2011.
- [26] Joyner PM, Liu J, Zhang Z, et al. Mutanobactin A from the human oral pathogen *Streptococcus mutans* is a cross-kingdom regulator of the yeast-mycelium transition[J]. *Org Biomol Chem*, 2010, 8: 5486-5489.
- [27] Wang M, Xie Z, Tang S, et al. Reductase of mutanobactin synthetase triggers sequential C-C macrocyclization, C-S bond formation, and C-C bond cleavage[J]. *Org Lett*, 2020, 22(3): 960-964.
- [28] Wang YQ, Cao W, Merritt J, et al. Characterization of FtsH essentiality in *Streptococcus mutans* via genetic suppression[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 659220.
- [29] Senadheera DB, Cordova M, Ayala EA, et al. Regulation of bacteriocin production and cell death by the VicRK signaling system in *Streptococcus mutans* [J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(6): 1307-1316.
- [30] Rainey K, Wilson L, Barnes S, et al. Quantitative proteomics uncovers the interaction between a virulence factor and mutanobactin synthetases in *Streptococcus mutans*[J]. *mSphere*, 2019, 4(5): e0042919.
- [31] Tinder EL, Faustoferri RC, Buckley AA, et al. Analysis of the *Streptococcus mutans* proteome during acid and oxidative stress reveals modules of protein coexpression and an expanded role for the TreR transcriptional regulator[J]. *mSystems*, 2022, 7(2): e0127221.
- [32] Wenderska IB, Latos A, Pruitt B, et al. Transcriptional profiling of the oral pathogen *Streptococcus mutans* in response to competence signaling peptide XIP[J]. *mSystems*, 2017, 2(1): e00102-e00116.
- [33] Cheng X, Zheng X, Zhou X, et al. Regulation of oxidative response and extracellular polysaccharide synthesis by a diadenylate cyclase in *Streptococcus mutans*[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(3): 904-922.
- [34] Wen ZT, Liao S, Bitoun JP, et al. *Streptococcus mutans* displays altered stress responses while enhancing biofilm formation by *Lactobacillus casei* in mixed-species consortium[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 524.
- [35] Chen L, Walker AR, Burne RA, et al. Amino sugars reshape interactions between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus gordonii*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 87(1): e01459-e01420.
- [36] Bonmatin JM, Laprévotte O, Peypoux F. Diversity among microbial cyclic lipopeptides: iturins and surfactins. Activity-structure relationships to design new bioactive agents[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2003, 6(6): 541-556.
- [37] Hansen ME, Yasmin SO, Wolfrum S, et al. Total synthesis of Mutanobactins A, B from the human microbiome: macrocyclization and thiazepanone assembly in a single step[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(28): e202203051.
- [38] Kravina A. Total synthesis of epicolactone and synthetic studies on Mutanobactins A and C[D]. Zürich: Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 2018.