

**РАСПОЗНАВАНИЕ СИГНАЛОВ КВОРУМ-СЕНСИНГА БАКТЕРИЙ
G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА
ПРИ ВРОЖДЕННОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Лалетин В.С.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Красного
восстания, д.1.

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, 194100, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

e-mail: laletin.vs@yandex.ru

Резюме. Биопленки образуются при развитии большинства бактериальных инфекционных заболеваний. Образование биопленок регулируется системами бактериального кворум-сенсинга, позволяющим бактериям синхронно координировать экспрессию генов. Регуляторами кворум-сенсинга являются мобильные сигнальные молекулы межклеточного действия, синтезируемые бактериальными клетками. При достижении определенного порогового уровня концентрации сигнальных молекул происходит одновременная активация образования биопленок и факторов вирулентности всей популяцией бактериальных клеток. Химическая природа сигнальных молекул кворум-сенсинга бактерий разнообразна. Грамотрицательные бактерии используют в качестве сигналов низкомолекулярные вещества различной структуры, такие как ацил-гомосериновые лактоны и 2-алкил-4-хинолоны. Грамположительные бактерии секретируют преимущественно пептидные сигнальные молекулы. Сигналы кворум-сенсинга способны воспринимать не только бактериальные клетки, но и клетки других организмов, в том числе клетки организма человека. Исследования последних лет показали, что G-белок

сопряженные рецепторы T2R- и MRGPR-семейств играют ключевую роль в распознавании сигнальных молекул кворум-сенсинга. Эти рецепторы экспрессируются клетками человека, принимающими участие во врожденном иммунном ответе. Рецепторы первого семейства, T2R рецепторы горького вкуса, изначально обнаруженные в клетках 2 типа вкусовых луковиц, экспрессируются многими клетками, в том числе макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, естественными киллерами и эпителиальными клетками различной локализации. Представитель второго семейства, MRGPRX2 рецептор, экспрессируется тучными клетками, базофилами и эозинофилами. Активация этих рецепторов сигнальными молекулами кворум-сенсинга бактерий приводит к мобилизации внутриклеточного кальция и функциональному ответу клеток-мишеней. Описан ряд эффектов активации T2R рецепторов сигнальными молекулами кворум-сенсинга. Активация T2R рецепторов макрофагов сопровождается активацией NO-синтазы, образованием NO и активацией фагоцитоза. Активация T2R рецепторов нейтрофилов вызывает хемотаксис, фагоцитоз и экспрессию CD11b. Клетки ресничного эпителия дыхательных путей при активации T2R рецепторов отвечают ускорением мукоцилиарного клиренса, активацией NO-синтазы, образованием NO в бактерицидных концентрациях и элиминацией бактерий. Эпителиальные клетки десны при активации T2R рецепторов секретируют фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-6, -8 и β -дефензин-2. Активация MRGPRX2 рецептора сигнальными молекулами кворум-сенсинга сопровождается дегрануляцией тучных клеток с высвобождением фактора некроза опухоли- α , простагландина D2, образованием активных форм кислорода, подавлением роста бактерий и предотвращением образования биопленок. Таким образом, наряду с каноническими паттерн-распознающими рецепторами, активация G-белок сопряженных рецепторов сигнальными молекулами кворум-сенсинга бактерий, по-видимому, представляет один из универсальных механизмов распознавания патогенов ключевыми клетками врожденного иммунного ответа.

Ключевые слова: кворум-сенсинг; биопленки; сигнал-трансдукторные системы; G-белок сопряженные рецепторы; фагоцитоз; цитокины; макрофаги; нейтрофилы; эпителиальные клетки; тучные клетки

**RECOGNITION OF BACTERIAL QUORUM SENSING SIGNALS BY
G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS OF HUMAN CELLS
IN THE INNATE IMMUNE RESPONSE**

(REVIEW ARTICLE)

Laletin V.S.^{1,2}

¹*Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia,*

664003, Russian Federation, Irkutsk, st. Krasnogo vosstaniya 1

²*St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Russian Federation, St.*

Petersburg, Litovskaya str., 2

e-mail: laletin.vs@yandex.ru

Abstract. Biofilms are produced in the majority of bacterial infectious diseases. Biofilm formation is regulated by bacterial quorum sensing systems allowing bacteria to coordinate gene expression in synchrony. Quorum sensing is mediated by mobile intercellular signal molecules secreted by bacterial cells. After reaching a certain threshold levels of quorum sensing signals, bacterial population activates biofilm formation and production of virulence factors collectively. Quorum sensing signaling molecules are substances of the various chemical nature. Gram-negative bacteria use small signaling molecules, such as acyl-homoserine lactones and 2-alkyl-4-quinolones. Gram-positive bacteria use predominantly peptide signaling molecules. Quorum sensing signals can be detected not only by bacterial cells, but by cells of other organisms, as well as by cells of the human body. Recent studies have revealed that G-protein coupled receptors of T2R- and MRGPR-families play a key role in recognition of quorum sensing signaling molecules. These receptors are expressed by human cells participating in innate immune response. The first family receptors, T2R bitter taste receptors, initially found in taste buds, are

expressed by a number of cells, including macrophages, monocytes, neutrophils, natural killer cells and epithelial cells of different localizations. The representative of the second family, MRGPRX2 receptor, is expressed by mast cells, basophils and eosinophils. Activation of these receptors by quorum sensing signaling molecules mediates intracellular calcium mobilization and functional responses of the target cell. Several effects of T2R receptors activation by quorum sensing signaling molecules have been revealed. Activation of T2R receptors of macrophages mediates activation of NO-synthase, generation of NO and enhancement of phagocytosis. Activation of T2R receptors of neutrophils stimulates chemotaxis, phagocytosis and expression of CD11b. Activation of T2R receptors of airway ciliated epithelial cells increases mucociliary clearance, activates NO-synthase, generation of NO in bactericidal levels and elimination of bacteria. Activation of T2R receptors of gingival epithelial cells mediates secretion of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and -8, and β -defensin-2. Activation of MRGPRX2 by quorum sensing signaling molecules mediates degranulation of mast cells, release of tumor necrosis factor- α and prostaglandin D₂, generation of reactive oxygen species, inhibition of bacterial growth and prevention of biofilm formation. Thus, alongside the canonical pattern recognition receptors, activation of G-protein coupled receptors by bacterial quorum sensing signaling molecules appears to be one of the universal mechanisms of pathogen recognition by the key cells of the innate immune response.

Key words: quorum sensing; biofilms; signal-transduction system; G-protein coupled receptors; phagocytosis; cytokines; macrophages; neutrophils; epithelial cells; mast cells

Введение

80% инфекционных заболеваний сопряжено с образованием микроорганизмами биопленок [1, 2]. Считается, что заболевания, ассоциированные с образованием биопленок, в структуре заболеваемости и смертности превышают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания в совокупности [3].

В 1965 году Tomasz впервые описал механизм согласованного ответа на уровне популяции бактерий *Pneumococcus*, вызванного секретируемым химическим гормоноподобным сигнальным веществом [4]. В 1970 году для описания феномена синхронной люминисценции популяций бактерий без внешнего воздействия был предложен термин «аутоиндукция» [5]. Термин «кворум-сенсинг» был введен в 1994 году [6]. В настоящее время кворум-сенсинг определяют как способность бактерий при достижении определенного порогового уровня плотности популяции синхронно координировать экспрессию генов и функционировать как единое целое [3].

При достижении кворума популяция бактерий активирует экспрессию генов, контролируемых кворум-сенсингом [3]. Задачей бактерий является одновременный запуск всеми клетками популяции, во-первых, факторов вирулентности для успешной атаки на организм хозяина и, во-вторых, факторов образования биопленки для защиты собственной популяции от иммунной системы организма хозяина [2, 3]. Сигналом к запуску образования факторов вирулентности и биопленки является накопление молекул кворум-сенсинга, называемых аутоиндукторами. Сигнальные молекулы специфически связываются и активируют рецепторы самой клетки и рецепторы окружающих клеток [3]. Бактерии в биопленке способны координировать свои функции подобно клеткам многоклеточного организма, используя сигнальные молекулы в качестве ауто- и паракринных сигналов [3].

Образование биопленок позволяет бактериям колонизировать различные ткани организма хозяина. Биопленка защищает бактериальные клетки и от

иммунной системы хозяина, и от различных антибактериальных препаратов, что способствует развитию хронической инфекции [2]. Помимо физической труднодоступности для диффузии эндогенных антибактериальных веществ и антибиотиков, иногда при образовании биопленки бактерии индуцируют экспрессию ферментов, разрушающих или инактивирующих антибиотики [7]. Так, в биопленке, образуемой *Pseudomonas aeruginosa*, обнаружены β -лактамазы [8]. При этом доза антибиотика, необходимая для элиминации бактериальных клеток, после образования бактериальной пленки может увеличиваться тысячекратно по сравнению с дозой, необходимой для элиминации свободных бактерий [1].

Сигнал-трансдукторные системы кворум-сенсинга бактерий

Кворум-сенсинг позволяет бактериям определять плотность популяции бактериальных клеток собственного вида и других видов. Кроме того, исследования описывают двунаправленный поток информации в бактериальных системах кворум-сенсинга, при взаимодействии с организмами других царств, например, грибами, растениями и животными [9].

Системы кворум-сенсинга включают три компонента:

- внутриклеточный фермент, образующий – сигнальные молекулы;
- рецептор, активация которого приводит к индукции фермента, синтезирующего сигнальную молекулу (положительная обратная связь);
- механизм подавления синтеза сигнальной молекулы при достижении определенной её концентрации (отрицательная обратная связь) [2].

Критериями систем кворум-сенсинга являются мобильность сигнальных молекул, которые секретируются бактериальными клетками вовне, действуя как межклеточные регуляторы; способность системы кворум-сенсинга определять концентрацию сигнальных молекул; последующая регуляция транскрипции генов в ответ на восприятие сигнала [2].

В настоящее время описан широкий спектр веществ, являющихся сигнальными молекулами кворум-сенсинга, относящихся к различным классам

органических соединений. Классификация сигнальных молекул бактериального кворум-сенсинга включает две разнородные группы веществ. Первая группа включает малые сигнальные молекулы: ацил-гомосериновые лактоны (AHL, AI-1), 2-алкил-4-хинолоны (AQ), циклопептиды, фуранозил-боратные диэфиры (AI-2), адреналин- и норадреналин-подобные молекулы (AI-3), жирные кислоты и их производные, альфа-гидроксикетоны, гамма-бутиролактоны, альфа-пироны, диалкилрезорцинолы, циклогександионы. Вторая группа включает сигнальные олигопептиды, также называемые аутоиндуцирующими пептидами (AIP), например, пептиды с Гли-Гли мотивом (например, CSP-1, CSP-2, CSP-3), короткие гидрофобные пептиды (например, HSP2, HSP3), пептиды RNPP-семейства (например, CSF) [2].

Большинство грамотрицательных бактерий различных видов использует в качестве сигнальных молекул ацил-гомосериновые лактоны (также обозначаемые AI-1, Autoinducer-1) и 2-алкил-4-хинолоны (AQ) [6, 7, 9]. Грамположительные бактерии, как правило, секретируют различные сигнальные олигопептиды (AIP) [7]. Обе группы бактерий способны использовать в качестве сигналов кворум-сенсинга фуранозил-боратные диэфиры (AI-2) [9].

Один вид бактерий может одновременно использовать различные сигнальные молекулы. Так, *Pseudomonas aeruginosa* использует ацил-гомосериновые лактоны, такие как AHL-12 (N-(3-оксододеканойл)-L-гомосериновый лактон, также обозначаемый C12-HSL) и 3-охо-C12-HSL (3-оксо-N-C12-гомосериновый лактон), и хинолоны, такие как PQS (2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон, обычно обозначаемый как *Pseudomonas* quinolone signal) и HHQ (2-гептил-4-гидроксихинолон) [2, 7, 9].

Предложена классификация, подразделяющая системы бактериального кворум-сенсинга на две группы, использующие либо малые сигнальные молекулы, либо сигнальные олигопептиды. В свою очередь каждая из них

подразделяется на два типа в зависимости от локализации рецепторов либо на мембране клетки, либо внутриклеточно [2].

Сигнальные молекулы кворум-сенсинга активируют G-белок сопряженные рецепторы клеток человека

Развитие бактериальных биопленок сопряжено с образованием различных молекул, включая патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), которые привлекают и активируют клетки врожденного иммунитета [10, 11]. PAMP представлены различными патогенами, такими как белки и экзополисахариды, локализующиеся на поверхности бактериальной клетки [2]. PAMP распознаются паттерн-распознающими рецепторами, включающими Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLR), рецепторы лектина С-типа (C-type lectin receptors, CLR), RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLR) и AIM-2-подобные рецепторы (AIM-2-like receptors, ALR). Паттерн-распознающие рецепторы принимают участие во врожденном и приобретенном иммунных ответах [12].

Исследования показали, что наряду с каноническими паттерн-распознающими рецепторами в восприятии молекул бактериального происхождения принимают участие G-белок сопряженные рецепторы (G-protein coupled receptors, GPCR) [13]. В отличие от паттерн-распознающих рецепторов, GPCR рецепторы, по-видимому, специализируются на восприятии гормоноподобных мобильных сигналов бактериальной коммуникации. Этот вид сигнал-трансдукции является примером коммуникации между различными царствами живых организмов («interkingdom-signaling») [14, 15]. Существование двунаправленных потоков молекулярных сигналов между организмами различных царств привели к появлению таких новых терминов как микробная эндокринология [16] и сигналом [17].

Пептидные сигнальные молекулы, образуемые грамположительными бактериями, являются как гидрофильными, так и гидрофобными молекулами [2,

7, 9]. Большинство низкомолекулярных сигнальных молекул бактериального кворум-сенсинга, образуемых преимущественно грамотрицательными бактериями, представлено липофильными веществами, способными самостоятельно проходить через мембраны, как, например, ацил-гомосериновые лактоны [2, 9]. Несмотря на это, было показано, что действие различных сигнальных молекул связано с активацией G-белок сопряженных рецепторов, локализующихся на плазматической мембране клеток [10, 18-20].

Семейства G-белок сопряженных рецепторов, участвующих в распознавании сигнальных молекул кворум-сенсинга бактерий

Сигнальные молекулы бактериального кворум-сенсинга являются лигандами рецепторов человека T2R- и MRGPR-семейств, относящихся к суперсемейству G-белок сопряженных рецепторов [21, 22]. Отдельные изоформы рецепторов данных семейств экспрессируются клетками иммунной системы, в том числе, принимающими участие во врожденном иммунном ответе (рисунок). Активация рецепторов этих семейств сигнальными молекулами кворум-сенсинга сопровождается мобилизацией внутриклеточных ионов кальция с последующей активацией клеток-мишеней.

T2R-семейство G-белок сопряженных рецепторов

T2R-семейство рецепторов горького вкуса относится к классу А (родопсин-подобных) суперсемейства G-белок сопряженных рецепторов, который включает более 80% всех GPCR рецепторов человека [21]. Впервые представители T2R-семейства рецепторы были обнаружены в 2000 году в клетках 2 типа вкусовых луковиц, в связи с чем и получили свое название [23]. Семейство рецепторов горького вкуса человека (hT2R) представлено 25 типами рецепторов, лигандами которых являются тысячи горьких веществ различной структуры [21, 24].

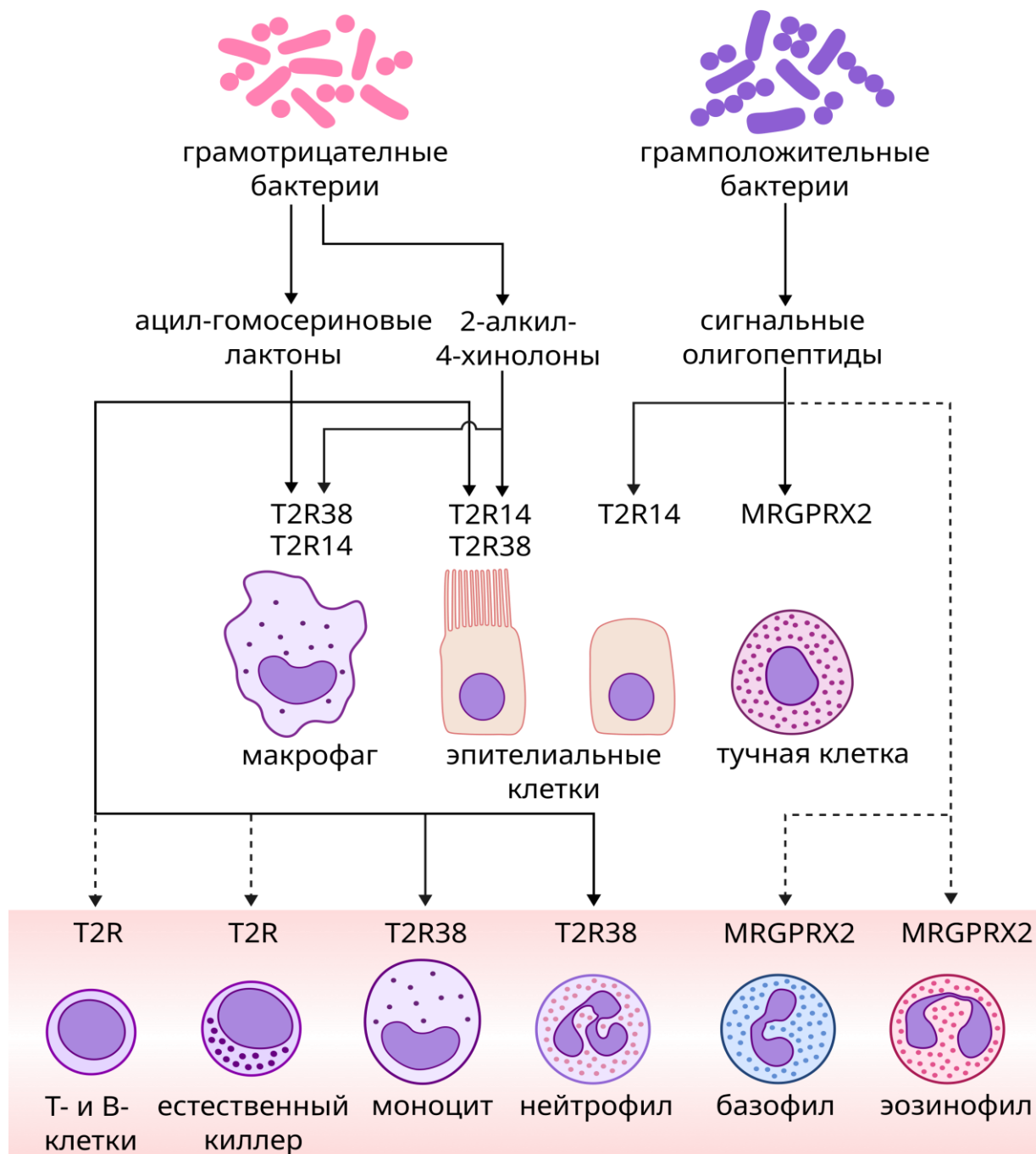


Рисунок. Активация G-белок сопряженных рецепторов клеток человека сигнальными молекулами кворум-сенсинга бактерий. Примечание: сплошными линиями показаны описанные эффекты активации, пунктирными — потенциально возможная активация экспрессируемых рецепторов данными лигандами, показанная в других клетках.

T2R рецепторы экспрессируются не только клетками ротовой полости, но и многими другими клетками организма, включая клетки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, семенников, яичников, сердца и головного мозга [25-28]. Была показана экспрессия T2R рецепторов эпителиальными клетками дыхательных путей [29, 30], эпителиальными клетками десны [31], клетками иммунной системы, такими как макрофаги [25], нейтрофилы [25, 32], моноциты [32, 33], естественные киллеры [33], Т- и В-лимфоциты периферической крови [32, 33].

T2R рецепторы сопряжены с G-белками G_i - и $G_{\text{gustducin}}$ -подсемейств [34-37]. Активация T2R рецептора приводит к диссоциации G-белка. G_{α} -субъединица, α -густдучин, активирует фосфодиэстеразу, которая снижает уровень второго посредника цАМФ, гидролизуя его [38]. $G_{\beta\gamma}$ -димер активирует фосфолипазу C изоформы β_2 , которая образует второй посредник инозитол-1,4,5-трифосфат, открывающий кальциевые каналы эндоплазматического ретикулума. Ионы кальция по градиенту концентрации перемещаются из эндоплазматического ретикулума в цитозоль [39]. Данный механизм характерен не только для клеток вкусовых луковиц. Так, показано, что инактивация G_{α} -субъединиц $G_{\text{gustducin}}$ - и G_i - белков коклюшным токсином подавляет фагоцитоз макрофагами, вызванный активацией T2R рецепторов [30].

Дальнейшие эффекты мобилизации кальция зависят от типов клеток. Так, в макрофагах и эпителиальных клетках дыхательных путей происходит активация эндотелиальной изоформы NO-синтазы (eNOS) [30]. Внутриклеточный кальций активирует eNOS различными путями: связываясь с кальмодулином, который непосредственно активирует eNOS, и активируя фосфорилирование eNOS различными киназами [30]. Образующийся оксид азота NO увеличивает в клетке уровень цГМФ, который активирует протеинкиназу G, что, например, в клетках ресничного эпителия сопровождается увеличением частоты биения ресничек [25, 40]. Кроме того,

при активации T2R рецепторов NO может образовываться и в бактерицидных концентрациях [41].

Полиморфизм гена *TAS2R38*, кодирующего рецептор T2R38, сопряжен со значительными отличиями в бактерицидной способности клеток верхних дыхательных путей, и коррелирует с инфекциями верхних дыхательных путей, вызываемыми грамотрицательными бактериями, у человека [42, 43]. Также, показано участие T2R рецепторов и активируемых ими сигнальных путей в патогенезе и течении хронического риносинусита [43] и кистозного фиброза [44].

MRGPR-семейство G-белок сопряженных рецепторов

MRGPR-семейство рецепторов (Mas-related G protein coupled receptors) относится к классу А суперсемейства G-белок сопряженных рецепторов [22]. Первый представитель семейства был открыт в 1986 году [45]. В настоящее время известно около 40 представителей семейства [22], которые экспрессируются преимущественно чувствительными, в том числе ноцицептивными, нейронами и некоторыми клетками иммунной системы [22, 46, 47]. У человека обнаружено восемь типов рецепторов: MRGPRD, MRGPRED, MRGPRF, MRGPRG и MRGPRX1-X4 [22, 47]. Выявлено множество полиморфизмов данных рецепторов у человека [22].

В 2006 году впервые было показано, что MRGPRX2 экспрессируется тучными клетками человека [47, 48]. MRGPRX2 конститутивно экспрессируется тучными клетками кожи [47, 49, 50], и в меньшей степени тучными клетками легких и кишечника [51, 52]. Считалось, что MRGPRX2 рецепторы специфичны для тучных клеток, но в 2020 году была описана экспрессия MRGPRX2 в эозинофилах и базофилах периферической крови [53]. Функция MRGPRX2 в этих клетках в настоящее время мало изучена [47]. Так, показано, что субстанция Р, агонист MRGPRX2 рецепторов, вызывает дегрануляцию тучных клеток с секрецией гистамина, но не вызывает функциональный ответ в базофилах [54].

MRGPRX2 рецептор сопряжен с G-белками G_i - и G_q -подсемейств [55]. В тучных клетках активация MRGPRX2 приводит к диссоциации олигомерных G_i - и G_q -белков, что сопровождается высвобождением $G_{\beta\gamma}$ -димера, который активирует перемещение фосфолипазы C изоформы β к плазматической мембране с последующей её активацией [56]. Активация MRGPRX2 рецептора сопровождается практически мгновенной мобилизацией внутриклеточного кальция и дегрануляцией тучных клеток с высвобождением медиаторов воспаления [57]. Инактивация G_α -субъединицы G_i -белка коклюшным токсином подавляет дегрануляцию тучных клеток, вызванную активацией MRGPRX2 рецептора [58]. Таким образом, активация G-белков двух подсемейств синергично приводит к дегрануляции тучных клеток [59].

Агонистами MRGPRX2 рецепторов являются вещества различной химической природы, преимущественно пептиды, включая эндогенные нейропептиды (такие как, опиоиды и субстанция P) и защитные пептиды [50, 54, 60, 61], экзогенные пептиды [61, 62] и катионные пептидэргические препараты [61, 63]. Также, MRGPRX2 рецепторы активируют препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу, опиаты, гормональные противоопухолевые препараты, различные антибиотики (такие как, фторхинолоны и ванкомицин) [51, 64, 65].

Большинство исследований функций MRGPRX2 рецепторов тучных клеток в настоящее время сфокусировалось на их роли в развитии гиперчувствительности немедленного типа. Было показано, что дегрануляция тучных клеток может происходить путем активации MRGPRX2 рецепторов независимо от FcεRI/IgE-зависимой активации [48]. Активация MRGPRX2 рецепторов сопровождается так называемой, IgE-независимой дегрануляцией тучных клеток, которая ранее называлась псевдоаллергической или анафилактоидной реакцией, и сопровождается болью, зудом, эритемой и воспалением [50, 51, 63]. MRGPRX2 рецепторы вовлечены в патогенез ряда заболеваний, включая хроническую крапивницу, розацеа, атопический

дерматит, контактный аллергический дерматит, мастоцитоз, аллергическую астму, язвенный колит, ревматоидный артрит [22, 50, 61]. MRGPR рецепторы рассматривают как терапевтическую мишень в лечении зуда, боли, аллергии и воспаления [22]. Разработан первый препарат, избирательно блокирующий MRGPRX2, для подавления локальных псевдоаллергических реакций и системных анафилактических симптомов [66].

Клетки человека, принимающие участие во врожденном иммунном ответе, распознают сигналы кворум-сенсинга бактерий путем активации G-белок сопряженных рецепторов

Возникновение гипотезы о раннем распознавании сигнальных молекул бактериального кворум-сенсинга как ключевом звене эффективной защиты организма хозяина от инфекций, сопряженных с образованием биопленок, связано с открытием в 2005 году активации фагоцитирующих клеток ацил-гомосериновым лактоном AHL-12, сигнальной молекулой *Pseudomonas aeruginosa* [67-69]. AHL-12 активировал фагоцитоз, хемотаксис и экспрессию молекул адгезии фагоцитами [67, 68, 70].

Исследования показали, что активация макрофагов и нейтрофилов AHL-12 происходит независимо от активации канонических паттерн-распознающих Toll-подобных рецепторов и опосредована активацией G-белок сопряженных рецепторов [13, 68, 70]. Рецепторы клеток человека, в том числе фагоцитов, распознающие сигнальные молекулы кворум-сенсинга, были неизвестны.

В 2010 году Tizzano и соавторы обнаружили, что потенциальным рецептором, распознающим AHL-12, является представитель рецепторов горького вкуса T2R38 [71]. В 2015 году Mauger и соавторы описали экспрессию T2R38 рецептора миелоидными клетками, в том числе нейтрофилами, моноцитами и в меньшей степени лимфоцитами периферической крови [10, 72]. И эта же группа исследователей продемонстрировала, что AHL-12 является лигандом T2R38 рецепторов миелоидных клеток [10].

Нейтрофилы

T2R38 рецепторы были обнаружены в нейтрофилах, макрофагах и гигантских многоядерных остеокластах в биоптатах костной ткани пациентов с остеомиелитом, вызванным бактериальной инфекцией [10]. Также, T2R38 рецепторы были обнаружены в клетках периферической крови человека, включая нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, а также в линиях миелоидных клеток HL-60 и U937 [10]. Кроме того, T2R38 экспрессируются CD34+ стволовыми клетками [10].

Было показано, что воздействие ANL-12 на нейтрофилы индуцирует хемотаксис нейтрофилов и миграцию через пористую мембрану, ускоряет фагоцитоз и активирует экспрессию CD11b [72]. Было показано, что данные эффекты опосредованы активацией T2R38 рецепторов, экспрессируемых нейтрофилами [72].

Цитофлуориметрия показала, что ANL-12 связывается с миелоидными клетками [10]. Данный эффект подавляется биологически неактивным гомосериновым лактоном (HSL) [10] и антителом к T2R38 рецепторам, sc-34294 [72]. Антитело к T2R38 рецепторам, подавляя взаимодействие ANL-12 с T2R38 рецептором, само вызывает активацию нейтрофилов, подобно ANL-12 [72]. Лазерная сканирующая микроскопия показала совпадение пространственного расположения ANL-12 и T2R38 рецепторов на нейтрофилах и миелоидных клетках линии U937 [10].

Более того, было показано, что T2R38 рецептор, помимо основного пути, активации G-белков, взаимодействует с белком IQGAP в активированных поляризованных нейтрофилах. Белок IQGAP1 является одним из ключевых регуляторов хемотаксиса, что согласуется с описанной активацией хемотаксиса при воздействии ANL-12 на нейтрофилы [10].

Макрофаги и моноциты

T2R38 рецепторы экспрессируются моноцитами периферической крови человека [10]. Дифференцировка моноцитов в макрофаги сопровождается

выраженным увеличением количества T2R38 рецепторов на плазматической мембране клеток [10]. Позже было показано, что макрофагами, дифференцированными из моноцитов, экспрессируются T2R рецепторы горького вкуса 1, 4, 5, 8, 10, 13, 14, 19, 38, 39 и 46 изоформ, в меньшей степени 16, 40 и 41 изоформ [25]. T2R38 рецепторы обнаружены в макрофагах биоптатов костной ткани пациентов с остеомиелитом [10].

Ранее было показано, что AHL-12 активирует фагоцитарную активность макрофагов [67]. Другой ацил-гомосериновый лактон, 3-охо-C12-HSL, секретируемый *Pseudomonas aeruginosa*, также активирует образование NO и фагоцитарную активность макрофагов человека [30]. Было выявлено, что эффекты активации макрофагов ацил-гомосериновыми лактонами и хинолонами бактерий связаны с активацией T2R рецепторов экспрессируемых макрофагами [19, 25, 30, 44]. Известно, что ацил-гомосериновые лактоны являются агонистами T2R38, T2R10 и T2R14 рецепторов [25, 42, 73, 74]. Хинолон PQS активирует T2R38, T2R4 и T2R16 рецепторы, хинолон HHQ активирует T2R14 рецепторы [20].

Было продемонстрировано, что активация T2R рецепторов макрофагов человека ацил-гомосериновым лактоном 3-охо-C12-HSL и хинолонами PQS и HHQ, приводит к мобилизации кальция и снижению концентрации цАМФ [25]. Нокдаун T2R14 малыми интерферирующими РНК подавляет мобилизацию кальция, вызванную HHQ [25]. Активация T2R сопровождается высвобождением G_{α} -субъединиц G_i - и $G_{gustducin}$ -белков, которые снижают уровень цАМФ, ингибируя аденилилциклазу и активируя фосфодиэстеразу, соответственно [25]. Было показано, что активация T2R рецепторов макрофагов 3-охо-C12-HSL и PQS снижает уровень цАМФ в клетке [25]. Данный эффект подавляется коклюшным токсином, инактивирующим G_{α} -субъединицу G_i - и $G_{gustducin}$ -белков [25]. Активность протеинкиназы A в макрофагах снижается при воздействии PQS [25].

Макрофаги человека экспрессируют эндотелиальную и нейрональную изоформы NO-синтазы (eNOS и nNOS) [25]. PQS и HHQ повышают в макрофагах человека флуоресценцию индикатора NO и других активных форм азота (RNS) [25]. PQS, HHQ и 3-охо-C12-HSL активируют в макрофагах образование цГМФ, данные эффекты подавляются ингибитором NO-синтазы l-NAME (l-NG-nitroarginine methyl ester), коклюшным токсином и истощением запасов кальция клетки [25]. Активация образования цГМФ, вызванная HHQ, подавляется нокдауном как T2R14, так и eNOS и nNOS изоформ NO-синтазы малыми интерферирующими РНК [25].

Агонисты T2R рецепторов, в том числе HHQ, при инкубации макрофагов с *E. coli* активируют мобилизацию кальция, образование NO и значительно повышают фагоцитарную активность макрофагов [25]. Нокдаун T2R14 и eNOS/nNOS подавляет активацию фагоцитоза, индуцированную HHQ [25].

Таким образом, изучение механизма активации макрофагов сигнальными молекулами кворум-сенсинга выявило последовательную активацию G-белка, его диссоциацию на G_{α} -субъединицу и $G_{\beta\gamma}$ -димер, активацию фосфолипазы C, мобилизацию внутриклеточного кальция, активацию eNOS и iNOS, образование NO, повышение концентрации цГМФ, активацию протеинкиназы G и активацию фагоцитоза [19, 25, 30, 44]. Кроме того, снижение концентрации цАМФ при активации T2R рецепторов, также вносит вклад в активацию фагоцитоза, так как цАМФ подавляет фагоцитарную активность макрофагов [25, 75].

Эпителиальные клетки наряду с макрофагами играют ключевую роль в раннем врожденном иммунном ответе [20, 25, 30]. Активация T2R рецепторов эпителиальных клеток дыхательных путей также сопровождается генерацией NO, который, проникая через плазматическую мембрану, влияет на окружающие клетки [20, 25]. Исследование комбинированной культуры эпителиальных клеток и макрофагов показало, что NO, образованный

эпителиальными клетками H441 линии, активирует фагоцитарную активность макрофагов [25].

Эпителиальные клетки

Впервые экспрессия T2R рецепторов в эпителиальных клетках дыхательных путей была показана в 2009 году [76]. Клетки эпителия дыхательных путей экспрессируют различные изоформы рецепторов горького вкуса, такие как T2R4, T2R14, T2R16, T2R38, T2R43 и T2R46 [20, 25, 30, 40, 43, 76-80]. Клетки ресничного эпителия экспрессируют практически все указанные изоформы рецепторов, которые локализуются в ресничках эпителиальных клеток [76]. Изоформы T2R рецепторов избирательно локализуются в отдельных участках реснички [76].

Позже обнаружили, что T2R рецепторы эпителиальных клеток дыхательных путей активируются сигнальными молекулами бактериального происхождения и запускают врожденный иммунный ответ. Изначально было показано, что сигнальная молекула *Pseudomonas aeruginosa* AHL-12 является лигандом T2R38 рецепторов эпителиальных клеток [42, 71]. Также было выявлено, что молекулы кворум-сенсинга грамположительной бактерии *Bacillus cereus* образуют агонисты T2R рецепторов, которые активируют фосфолипазу C изоформы β -2, образование NO и увеличивают частоту биения ресничек эпителия дыхательных путей [78].

В настоящее время известно, что T2R рецепторы эпителиальных клеток ресничного эпителия дыхательных путей активируются различными ацил-гомосериновыми лактонами (AHL-12 и 3-охо-C12-HSL) и хинолонами (PQS и HHQ) секретируемыми грамотрицательными бактериями, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [20, 30, 71]. Было показано, что увеличение частоты биения ресничек в ответ на разведенную среду *Pseudomonas aeruginosa* опосредовано активацией T2R38 рецепторов ацил-гомосериновыми лактонами [42]. Среда штамма *Pseudomonas aeruginosa* PAO-JP2, не способного

синтезировать ацил-гомосериновые лактоны, вызывала минимальное увеличение частоты биения ресничек [30].

PQS и HHQ вызывают мобилизацию внутриклеточного кальция в эпителиальных клетках дыхательных путей [20]. Ингибиторы $G_{\beta\gamma}$ -димера и рецептора инозитол-1,4,5-трифосфата подавляют эффект мобилизации кальция, вызванный PQS [20]. PQS и HHQ снижают концентрацию цАМФ в эпителиальных клетках дыхательных путей [20]. Коклюшный токсин и ингибитор фосфодиэстеразы подавляют снижение цАМФ, вызванное PQS и HHQ [20]. Также было показано, что оба хинолона PQS и HHQ активируют образование NO эпителиальными клетками дыхательных путей, что сопряжено с активацией T2R рецепторов [20]. Ингибитор NO-синтазы L-NAME подавлял активацию синтеза NO хинолонами [20]. Было показано, что увеличение частоты биения ресничек эпителия при активации T2R14 опосредовано образованием NO [30].

В настоящее время механизм функционального ответа клеток ресничного эпителия дыхательных путей объясняют следующим образом: активация T2R рецепторов клеток ресничного эпителия приводит к активации G-белка, его диссоциации, активации фосфолипазы C, образованию инозитол-1,4,5-трифосфата, мобилизации внутриклеточного кальция, активации NO-синтазы, образованию NO. Активация синтеза NO приводит к активации гуанилилциклазы, которая образует цГМФ, активирующий протеинкиназу G, которая фосфорилирует белки ресничек, что приводит к увеличению частоты биения ресничек и ускоряет мукоцилиарный клиренс [20, 30, 40, 41, 44, 71, 76].

Кроме сигнальной функции NO, образуемый при активации T2R рецепторов ресничного эпителия дыхательных путей, генерируется в бактерицидных концентрациях, напрямую элиминируя бактериальные клетки [20, 41, 44]. Так, показано, что бактерицидное действие культуры эпителиальных клеток дыхательных путей связано с генерацией NO в высоких бактерицидных концентрациях при активации T2R38 рецепторов ацил-

гомосериновыми лактонами [42]. Инкубация *Pseudomonas aeruginosa* с эпителиальными клетками дыхательных путей приводит к гибели бактерий и этот эффект опосредован активацией T2R38 рецепторов [30]. Культуры эпителиальных клеток, экспрессирующие нефункциональный тип T2R38 рецептора, не способны элиминировать бактерий [30].

Было показано, что эпителиальные клетки десны экспрессируют T2R14 рецепторы, лигандами которых являются олигопептидные сигнальные молекулы CSP (competence stimulating peptides) грамположительной бактерии *Streptococcus mutans* [81]. Секретируемый *Streptococcus mutans* пептид CSP-1, воздействуя на эпителиальные клетки десны, повышает внутриклеточный уровень Ca^{2+} и образование клетками фактора некроза опухолей α (TNF- α), интерлейкина-8 (IL-8) и интерлейкина-6 (IL-6) [81, 82]. Нокдаун T2R14 подавляет данные эффекты [81]. Воздействие CSP-1 на эпителиальные клетки десны привлекает дифференцированные иммунные клетки линии HL-60. Нокдаун T2R14 или блокада рецептора антагонистом 6-метоксифлавоном подавляет данный эффект [81]. Инфицирование эпителиальных клеток десны грамположительным *Staphylococcus aureus* индуцирует T2R14-зависимую секрецию клетками десны антибактериального пептида β -дефензина-2 человека (hBD-2) [82].

Тучные клетки

Функции тучных клеток связывают с развитием аллергических реакций, сопровождающихся дегрануляцией и высвобождением ряда молекул, таких как гистамин, TNF- α , цитокины (включая хемокины), эйкозаноиды, факторы роста и протеазы [49, 83, 61]. В настоящее время все большее значение придают роли тучных клеток в развитии врожденного иммунного ответа [83, 84]. Тучные клетки являются дозорными клетками иммунной системы [49, 83]. Способность тучных клеток выполнять защитные функции обусловлена наличием рецепторов, способных распознавать бактериальные молекулы, и локализацией

во входных воротах бактериальной инфекции - кожных покровах и слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [83].

В 2006 году было обнаружено, что тучные клетки человека экспрессируют GPCR рецепторы MRGPR-семейства [48]. Также, было показано, что тучные клетки человека способны распознавать широкий спектр катионных веществ благодаря наличию MRGPRX2 рецептора [85]. Тучные клетки мышей экспрессируют *Mrgprb2*, ортлог MRGPRX2 человека [85]. Эти рецепторы отвечают за развитие псевдоаллергических реакций [85].

В 2019 году Pundir и соавторы описали активацию MRGPRX2 рецептора пептидными сигнальными молекулами кворум-сенсинга бактерий [18]. Поиск агонистов MRGPRX2 рецептора проводился на линии клеток HEK293, экспрессирующих MRGPRX2 и *Mrgprb2* рецепторы. Выявленными агонистами оказались олигопептидные сигнальные молекулы кворум-сенсинга грамположительных бактерий: CSP-1 *Streptococcus pneumoniae*, Entf-метаболит *Enterococcus faecium* и Streptin-1 *Streptococcus pyogenes* [18].

Далее было показано, что все три пептида вызывают дегрануляцию тучных клеток человека и мышей, при этом наиболее выраженный эффект наблюдается при действии CSP-1 [18]. В *Mrgprb2* дефицитных тучных клетках мышей дегрануляция не наблюдается. В тучных клетках человека линии LAD2 (Laboratory of Allergic Disease), экспрессирующих MRGPRX2 рецепторы, сигнальные молекулы кворум-сенсинга вызывают дозозависимое высвобождение β -гексаминидазы. Эффект подавляется при нокдауне MRGPRX2 рецепторов малыми интерферирующими РНК [18].

Активация тучных клеток пептидом CSP-1 была подтверждена в эксперименте *in vivo* внутрикожным введением CSP-1 с последующей дегрануляцией тучных клеток [18].

В исследовании способности тучных клеток подавлять рост бактерий использовали тучные клетки человека линии LAD2, а также перитонеальные тучные клетки мышей. Инкубация *Streptococcus pneumoniae* штамма D39,

секретирующего сигнальные молекулы CSP-1 и CSP-2, с тучными клетками LAD2 линии или перитонеальными тучными клетками показала значительное снижение роста бактериальных клеток. Тогда как, LAD2-X2kd тучные клетки с нокаутом MRGPRX2 не подавляли роста бактериальных клеток [18]. Кроме того, LAD2 клетки подавляли образование биопленок *Streptococcus pneumoniae*, в то время как эффект подавления образования биопленок клетками LAD2-X2kd был выражен в значительно меньшей степени [18]. Тучные клетки не оказывали влияния на нокаутные мутантные бактерии штамма D39, не синтезирующие пептидные CSP-сигнальные молекулы-кворум сенсинга [18].

Таким образом, было показано, что сигнальная молекула кворум-сенсинга *Streptococcus pneumoniae* CSP-1 активирует MRGPRX2 рецепторы человека, активируя дегрануляцию тучных клеток, что подавляет рост бактериальных клеток и предотвращает образование биопленок [18].

Заключение

Бактерии взаимодействуют при помощи сигнал-трансдукторных систем кворум-сенсинга, что позволяет им синхронно координировать коллективное поведение популяции и приспосабливаться к условиям среды, в том числе колонизировать ткани хозяина и защищаться от его иммунной системы, образуя биопленки. Исследования последних лет показали, что клетки человека способны следить за потоком информации между бактериальными клетками, определяя плотность популяции бактериальных клеток и угрозу развития биопленки с последующим развитием инфекционного процесса. Одним из ключевых механизмов распознавания сигналов бактериального кворум-сенсинга является активация мембранных G-белок сопряженных рецепторов класса А (родопсин-подобных рецепторов) T2R- и MRGPR-семейств. Все ключевые клетки, принимающие участие во врожденном иммунном ответе экспрессируют G-белок сопряженные рецепторы, лигандами которых являются сигнальные молекулы кворум-сенсинга. В настоящее время эффекты активации GPCR рецепторов некоторых клеток врожденного иммунитета сигналами

кворум-сенсинга либо мало изучены, либо не изучены совсем. Так, в литературе не описаны эффекты активации T2R рецепторов естественных клеток киллеров, MRGPRX2 рецепторов базофилов и эозинофилов.

Тем не менее, уже выявлен ряд эффектов активации бактериальными сигнальными молекулами G-белок сопряженных рецепторов ключевых клеток, принимающих участие во врожденном иммунном ответе – макрофагов, нейтрофилов, эпителиальных клеток и тучных клеток. Данные эффекты включают активацию фагоцитоза, активацию хемотаксиса и миграции клеток иммунной системы, активацию мукоцилиарного клиренса, индукцию экспрессии молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, хемокинов, секрецию антибактериальных пептидов, генерацию активных форм кислорода и азота, подавление роста и элиминацию бактерий, предотвращение образования биопленки. Если ранее, впервые обнаруженный механизм активации G-белок сопряженных рецепторов сингальной молекулой *Pseudomonas aeruginosa* AHL-12, описывали как исключение из общего правила распознавания патогенов бактерий каноническими паттерн-распознающими рецепторами [13]. То, имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать универсальность механизма распознавания мобильных гормоноподобных сигналов кворум-сенсинга бактерий G-белок сопряженными рецепторами клеток человека, в том числе рецепторами клеток, участвующих во врожденном иммунном ответе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalia V.C., ed. *Quorum Sensing vs Quorum Quenching: A Battle with No End in Sight*. New Delhi: Springer India; 2015. doi:10.1007/978-81-322-1982-8.
2. Rai V.R., Bai J.A., eds. *Trends in quorum-sensing and Quorum Quenching*. New York: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2020.
3. Balaban N., ed. *Control of Biofilm Infections by Signal Manipulation*. Berlin: Springer-Verlag; 2008. doi:10.1007/978-3-540-73853-4.

4. Tomasz A. Control of the competent state in *Pneumococcus* by a hormone-like cell product: an example for a new type of regulatory mechanism in bacteria. *Nature*. 1965; 208(5006):155-9. doi: 10.1038/208155a0.
5. Nealson K. H., Platt T., Hastings J. W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J Bacteriol*. 1970; 104(1):313-22. doi:10.1128/jb.104.1.313-322.1970.
6. Fuqua W.C., Winans S.C. A LuxR-LuxI type regulatory system activates *Agrobacterium* Ti plasmid conjugal transfer in the presence of a plant tumor metabolite. *J Bacteriol*. 1994; 176(10):2796-806. doi:10.1128/jb.176.10.2796-2806.1994.
7. Tommonaro G. ed. *Quorum Sensing. Molecular Mechanism and Biotechnological Application*. London: Elsevier Inc; 2019.
8. Heydari S., Eftekhari F. Biofilm Formation and β -Lactamase Production in Burn Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 8(3):e15514. doi:10.5812/jjm.15514.
9. Dhiman S.S., ed. *Quorum Sensing: Microbial Rules of Life*. Washington, DC: American Chemical Society; 2020.
10. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells. *Pathog Dis*. 2016; 74(3):ftw004. doi:10.1093/femspd/ftw004.
11. Hänsch G.M. Host Defence against Bacterial Biofilms: “Mission Impossible”? *ISRN Immunology*. 2012; 2012,853123:1-17. doi:10.5402/2012/853123.
12. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E. *Genomics of Pattern Recognition Receptors. Applications in Oncology and Cardiovascular Diseases*. Basel: Springer; 2013. doi:10.1007/978-3-0348-0688-6.
13. Kravchenko V.V., Kaufmann G.F., Mathison JC et al. N-(3-oxo-acyl)homoserine lactones signal cell activation through a mechanism distinct from the canonical pathogen-associated molecular pattern recognition receptor pathways. *J Biol Chem*. 2006; 281(39):28822-30. doi:10.1074/jbc.M606613200.

14. Pacheco A.R., Sperandio V. Inter-kingdom signaling: chemical language between bacteria and host. *Curr Opin Microbiol.* 2009; 12(2):192-198. doi:10.1016/j.mib.2009.01.006.
15. Karavolos M.H., Khan C.M. Multidirectional chemical signalling between Mammalian hosts, resident microbiota, and invasive pathogens: neuroendocrine hormone-induced changes in bacterial gene expression. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817:241-53. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_11.
16. Yong V.F.L., Soh M.M., Jaggi T.K., Mac Aogáin M., Chotirmall S.H. The Microbial Endocrinology of *Pseudomonas aeruginosa*: Inflammatory and Immune Perspectives. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2018; 66(5):329-339. doi:10.1007/s00005-018-0510-1.
17. Liu S., Feng X., Zhang H., Li P., et al. Decoding bacterial communication: Intracellular signal transduction, quorum sensing, and cross-kingdom interactions. *Microbiol Res.* 2025; 292:127995. doi:10.1016/j.micres.2024.127995.
18. Pundir P., Liu R., Vasavda C., Serhan N., et al. A Connective Tissue Mast-Cell-Specific Receptor Detects Bacterial Quorum-Sensing Molecules and Mediates Antibacterial Immunity. *Cell Host Microbe.* 2019; 26(1):114-122.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.06.003.
19. Kouakou Y.I., Lee R.J. Interkingdom Detection of Bacterial Quorum-Sensing Molecules by Mammalian Taste Receptors. *Microorganisms.* 2023; 11(5):1295. doi:10.3390/microorganisms11051295.
20. Freund J.R., Mansfield C.J., Doghramji L.J. Adappa N.D., et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by *Pseudomonas aeruginosa* quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2018; 293(25):9824-9840. doi:10.1074/jbc.RA117.001005.
21. Xue A.Y., Di Pizio A., Levit A., Yarnitzky T., et al. Independent Evolution of Strychnine Recognition by Bitter Taste Receptor Subtypes. *Front Mol Biosci.* 2018; 5:9. doi:10.3389/fmolb.2018.00009.

22. Cao C., Roth B.L. The structure, function, and pharmacology of MRGPRs. *Trends Pharmacol Sci.* 2023; 44(4):237-251. doi:10.1016/j.tips.2023.02.002.
23. Adler E., Hoon M. A., Mueller K. L., Chandrashekar J., et al. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell.* 2000; 100:693–702. doi:10.1016/S0092-8674(00)80705-9.
24. Miller Z.A., Carey R.M., Lee R.J. A deadly taste: linking bitter taste receptors and apoptosis. *Apoptosis.* 2025; 30(3-4):674-692. doi:10.1007/s10495-025-02091-3.
25. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78(1):271-286. doi:10.1007/s00018-020-03494-y.
26. Bloxham C.J., Hulme K.D., Fierro F., Fercher C., et al. Cardiac human bitter taste receptors contain naturally occurring variants that alter function. *Biochem Pharmacol.* 2024; 219:115932. doi:10.1016/j.bcp.2023.115932.
27. Xu J., Cao J., Iguchi N., Riethmacher D., et al. Functional characterization of bitter-taste receptors expressed in mammalian testis. *Mol Hum Reprod.* 2013; 19(1):17-28. doi:10.1093/molehr/gas040.
28. Voigt A., Hübner S., Döring L., Perlach N., et al. Cre-Mediated Recombination in Tas2r131 Cells-A Unique Way to Explore Bitter Taste Receptor Function Inside and Outside of the Taste System. *Chem Senses.* 2015; 40(9):627-639. doi:10.1093/chemse/bjv049.
29. Singh N., Cunningham R.H., Bhagirath A., Vaishampayan A., et al. Bitter taste receptor T2R14-Gai coupling mediates innate immune responses to microbial quorum sensing molecules in cystic fibrosis. *iScience.* 2024; 27(12):111286. doi:10.1016/j.isci.2024.111286.
30. Carey R.M., Hariri B.M., Adappa N.D., Palmer J.N., et al. HSP90 Modulates T2R Bitter Taste Receptor Nitric Oxide Production and Innate Immune Responses in Human Airway Epithelial Cells and Macrophages. *Cells.* 2022; 11(9):1478. doi:10.3390/cells11091478.

31. Singh N., Ulmer B., Medapati M.R., Zhang C., et al. Bitter Taste Receptor T2R14 and Autophagy Flux in Gingival Epithelial Cells. *Cells*. 2024; 13(6):531. doi:10.3390/cells13060531.
32. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., et al. Human T2R38 Bitter Taste Receptor Expression in Resting and Activated Lymphocytes. *Front Immunol*. 2018; 9:2949. doi:10.3389/fimmu.2018.02949.
33. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J Leukoc Biol*. 2015; 97(3):533-545. doi:10.1189/jlb.2A0714-331RR.
34. Chandrashekar J., Mueller K.L., Hoon M.A., Adler E., et al. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*. 2000; 100(6):703-711. doi:10.1016/s0092-8674(00)80706-0.
35. Ueda T., Ugawa S., Yamamura H., Imaizumi Y., et al. Functional interaction between T2R taste receptors and G-protein alpha subunits expressed in taste receptor cells. *J Neurosci*. 2003; 23(19):7376-7380. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-19-07376.2003.
36. Ozeck M., Brust P., Xu H., Servant G. Receptors for bitter, sweet and umami taste couple to inhibitory G protein signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2004; 489(3):139-149. doi:10.1016/j.ejphar.2004.03.004.
37. Kim D., Woo J.A., Geffken E., An, S.S., et al. Coupling of Airway Smooth Muscle Bitter Taste Receptors to Intracellular Signaling and Relaxation Is via G(α 1,2,3). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017; 56(6):762-771. doi:10.1165/rcmb.2016-0373OC.
38. Wong G.T., Gannon K.S., Margolskee R.F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*. 1996; 381(6585):796-800. doi:10.1038/381796a0.
39. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The Complex Journey of the Calcium Regulation Downstream of TAS2R Activation. *Cells*. 2022; 11(22):3638. doi:10.3390/cells11223638.

40. Carey R.M., Lee R.J. Taste Receptors in Upper Airway Innate Immunity. *Nutrients*. 2019; 11(9):2017. doi:10.3390/nu11092017.
41. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., et al. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells. *Cell Calcium*. 2022; 101:102499. doi:10.1016/j.ceca.2021.102499.
42. Lee R.J., Xiong G., Kofonow J.M., Chen B., et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*. 2012; 122(11):4145-4159. doi:10.1172/JCI64240.
43. Lee R.J., Cohen N.A. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15(1):14-20. doi:10.1097/ACI.0000000000000120.
44. Carey R.M., Palmer J.N., Adappa N.D., Lee R.J. Loss of CFTR function is associated with reduced bitter taste receptor-stimulated nitric oxide innate immune responses in nasal epithelial cells and macrophages. *Front Immunol*. 2023; 14:1096242. doi:10.3389/fimmu.2023.1096242.
45. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., et al. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*. 1986; 45(5):711-719. doi:10.1016/0092-8674(86)90785-3.
46. Dong X., Han S., Zylka M.J., Simon M.I., et al. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell*. 2001; 106(5):619-632. doi:10.1016/s0092-8674(01)00483-4.
47. Roy S., Chompunud Na Ayudhya C., Thapaliya M., Deepak V., et al. Multifaceted MRGPRX2: New insight into the role of mast cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(2):293-308. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.049.
48. Tatemoto K., Nozaki Y., Tsuda R., Konno S., et al. Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 349(4):1322-1328. doi:10.1016/j.bbrc.2006.08.177.

49. Dwyer D.F., Barrett N.A., Austen K.F. Immunological Genome Project C. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. *Nat Immunol.* 2016; 17(7):878-887. doi:10.1038/ni.3445.
50. Baldo B.A. MRGPRX2, drug pseudoallergies, inflammatory diseases, mechanisms and distinguishing MRGPRX2- and IgE/FcεRI-mediated events. *Br J Clin Pharmacol.* 2023; 89(11):3232-3246. doi:10.1111/bcp.15845.
51. Kolkhir P., Ali H., Babina M., Ebo D., et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151(2):410-412. doi:10.1016/j.jaci.2022.09.004.
52. Plum T., Wang X., Rettel M., Krijgsveld J., et al. Human Mast Cell Proteome Reveals Unique Lineage, Putative Functions, and Structural Basis for Cell Ablation. *Immunity.* 2020; 52(2):404-416.e5. doi:10.1016/j.immuni.2020.01.012.
53. Wedi B., Gehring M., Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy.* 2020; 75(9):2229-2242. doi:10.1111/all.14213.
54. Macphee C.H., Dong X., Peng Q., Paone D.V., et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Front Immunol.* 2024; 15:1433982. doi:10.3389/fimmu.2024.1433982.
55. Cao C., Kang H.J., Singh I., Chen H., et al. Structure, function and pharmacology of human itch GPCRs. *Nature.* 2021; 600(7887):170-175. doi:10.1038/s41586-021-04126-6.
56. Falzone M.E., MacKinnon R. Gβγ activates PIP2 hydrolysis by recruiting and orienting PLCβ on the membrane surface. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023; 120(20):e2301121120. doi:10.1073/pnas.2301121120.
57. Subramanian H., Gupta K., Guo Q., Price R., et al. Mas-related gene X2 (MrgX2) is a novel G protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J Biol Chem.* 2011; 286(52):44739-44749. doi:10.1074/jbc.M111.277152.

58. Mascarenhas N.L., Wang Z., Chang Y.L., Di Nardo A. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(4):972-975. doi:10.1016/j.jid.2016.10.046.
59. Chompunud Na Ayudhya C., Roy S., Alkanfari I., Ganguly A., et al. Identification of Gain and Loss of Function Missense Variants in MRGPRX2's Transmembrane and Intracellular Domains for Mast Cell Activation by Substance P. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21):5247. doi:10.3390/ijms20215247.
60. Quan P.L., Sabaté-Brescó M., Guo Y., Martín M., et al. The Multifaceted Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member X2 in Allergic Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9):4421. doi:10.3390/ijms22094421.
61. Corbière A., Loste A., Gaudenzio N. MRGPRX2 sensing of cationic compounds - A bridge between nociception and skin diseases? *Exp Dermatol.* 2021; 30(2):193-200. doi:10.1111/exd.14222.
62. Duraisamy K., Singh K., Kumar M., Lefranc B., et al. P17 induces chemotaxis and differentiation of monocytes via MRGPRX2-mediated mast cell-line activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(1):275-291. doi:10.1016/j.jaci.2021.04.040.
63. Grimes J., Desai S., Charter N.W., Lodge J., et al. MrgX2 is a promiscuous receptor for basic peptides causing mast cell pseudo-allergic and anaphylactoid reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019; 7(6):e00547. doi:10.1002/prp2.547.
64. Gao J., Su X., Zhang Y., Ma X., et al. Mast cell activation induced by tamoxifen citrate via MRGPRX2 plays a potential adverse role in breast cancer treatment. *Biochem Pharmacol.* 2025; 233:116760. doi:10.1016/j.bcp.2025.116760.
65. Liu R., Wang J., Zhao T., Cao J., et al. Relationship between MRGPRX2 and pethidine hydrochloride- or fentanyl citrate-induced LAD2 cell degranulation. *J Pharm Pharmacol.* 2018; 70(12):1596-1605. doi:10.1111/jphp.13009.
66. Al Hamwi G., Alnouri M.W., Verdonck S., Leonczak P., et al. Subnanomolar MAS-related G protein-coupled receptor-X2/B2 antagonists with efficacy in human mast cells and disease models. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10(1):128. doi:10.1038/s41392-025-02209-8.

67. Vikström E., Magnusson K.E., Pivoriunas A. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone stimulates phagocytic activity in human macrophages through the p38 MAPK pathway. *Microbes Infect.* 2005; 7:1512–1518. doi:10.1016/j.micinf.2005.05.012.
68. Zimmermann S., Wagner C., Muller W., Brenner-Weiss G., et al. Induction of neutrophil chemotaxis by the quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Infect Immun.* 2006; 74:5687–5692. doi:10.1128/IAI.01940-05.
69. Wagner C., Zimmermann S., Brenner-Weiss G., Hug F., et al. The quorum-sensing molecule N-3-oxododecanoyl homoserine lactone (3OC12-HSL) enhances the host defence by activating human polymorphonuclear neutrophils (PMN). *Anal Bioanal Chem.* 2007; 387:481–487. doi:10.1007/s00216-006-0698-5.
70. Karlsson T., Musse F., Magnusson K.E., Vikström E. N-Acylhomoserine lactones are potent neutrophil chemoattractants that act via calcium mobilization and actin remodeling. *J Leukoc Biol.* 2012; 91(1):15-26. doi:10.1189/jlb.0111034.
71. Tizzano M., Gulbransen B.D., Vandenbeuch A., Clapp T.R., et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(7):3210-3215. doi:10.1073/pnas.0911934107.
72. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Human Neutrophils Express the Bitter Receptor T2R38 as Sensor for the Quorum Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6, 369. doi:10.3389/fimmu.2015.00369.
73. Lossow K., Hubner S., Roudnitzky N., Slack J.P., et al. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J Biol Chem.* 2016; 291:15358–15377. doi:10.1074/jbc.M116.718544.
74. Jaggupilli A., Singh N., Jesus V.C., Duan K., et al. Characterization of the Binding Sites for Bacterial Acyl Homoserine Lactones (AHLs) on Human Bitter Taste Receptors (T2Rs). *ACS Infect Dis.* 2018; 4(7):1146-1156. doi:10.1021/acsinfecdis.8b00094.

75. Peters-Golden M. Putting on the brakes: cyclic AMP as a multipronged controller of macrophage function. *Sci Signal*. 2009; 2(75):pe37. doi:10.1126/scisignal.275pe37.
76. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., et al. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*. 2009; 325(5944):1131-1134. doi:10.1126/science.1173869.
77. Cohen N.A. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017; 127(1):44-51. doi:10.1002/lary.26198.
78. Carey R.M., Workman A.D., Yan C.H., Chen B., et al. Sinonasal T2R-mediated nitric oxide production in response to *Bacillus cereus*. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31(4):211-215. doi:10.2500/ajra.2017.31.4453.
79. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. Neuropeptide Y Reduces Nasal Epithelial T2R Bitter Taste Receptor-Stimulated Nitric Oxide Production. *Nutrients*. 2021; 13(10):3392. doi: 10.3390/nu13103392.
80. Hariri B.M., McMahon D.B., Chen B., Freund J.R., et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: Anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *J Biol Chem*. 2017; 292(20):8484-8497. doi:10.1074/jbc.M116.771949.
81. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., et al. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells. *FASEB J*. 2021; 35(3):e21375. doi:10.1096/fj.202000208R.
82. Medapati M.R., Bhagirath A.Y., Singh N., Schroth R.J., et al. Bitter Taste Receptor T2R14 Modulates Gram-Positive Bacterial Internalization and Survival in Gingival Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18):9920. doi:10.3390/ijms22189920.

83. Kawakami T., Kasakura K. Mast Cell Eavesdropping on Bacterial Communications. *Cell Host Microbe*. 2019; 26(1):3-5. doi:10.1016/j.chom.2019.06.006.
84. Chompunud Na Ayudhya C., Roy S., Thapaliya M., Ali H. Roles of a Mast Cell-Specific Receptor MRGPRX2 in Host Defense and Inflammation. *J Dent Res*. 2020; 99(8):882-890. doi:10.1177/0022034520919107.
85. McNeil B.D., Pundir P., Meeker S., Han L., et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015; 519(7542):237-241. doi:10.1038/nature14022.

REFERENCES

1. Kalia V.C., ed. *Quorum Sensing vs Quorum Quenching: A Battle with No End in Sight*. New Delhi: Springer India; 2015. doi:10.1007/978-81-322-1982-8.
2. Rai V.R., Bai J.A., eds. *Trends in quorum-sensing and Quorum Quenching*. New York: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2020.
3. Balaban N., ed. *Control of Biofilm Infections by Signal Manipulation*. Berlin: Springer-Verlag; 2008. doi:10.1007/978-3-540-73853-4.
4. Tomasz A. Control of the competent state in *Pneumococcus* by a hormone-like cell product: an example for a new type of regulatory mechanism in bacteria. *Nature*. 1965; 208(5006):155-9. doi: 10.1038/208155a0.
5. Nealson K. H., Platt T., Hastings J. W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J Bacteriol*. 1970; 104(1):313-22. doi:10.1128/jb.104.1.313-322.1970.
6. Fuqua W.C., Winans S.C. A LuxR-LuxI type regulatory system activates *Agrobacterium* Ti plasmid conjugal transfer in the presence of a plant tumor metabolite. *J Bacteriol*. 1994; 176(10):2796-806. doi:10.1128/jb.176.10.2796-2806.1994.
7. Tommonaro G. ed. *Quorum Sensing. Molecular Mechanism and Biotechnological Application*. London: Elsevier Inc; 2019.

8. Heydari S., Eftekhari F. Biofilm Formation and β -Lactamase Production in Burn Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 8(3):e15514. doi:10.5812/jjm.15514.
9. Dhiman S.S., ed. *Quorum Sensing: Microbial Rules of Life*. Washington, DC: American Chemical Society; 2020.
10. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells. *Pathog Dis*. 2016; 74(3):ftw004. doi:10.1093/femspd/ftw004.
11. Hänsch G.M. Host Defence against Bacterial Biofilms: “Mission Impossible”? *ISRN Immunology*. 2012; 2012,853123:1-17. doi:10.5402/2012/853123.
12. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E. *Genomics of Pattern Recognition Receptors. Applications in Oncology and Cardiovascular Diseases*. Basel: Springer; 2013. doi:10.1007/978-3-0348-0688-6.
13. Kravchenko V.V., Kaufmann G.F., Mathison JC et al. N-(3-oxo-acyl)homoserine lactones signal cell activation through a mechanism distinct from the canonical pathogen-associated molecular pattern recognition receptor pathways. *J Biol Chem*. 2006; 281(39):28822-30. doi:10.1074/jbc.M606613200.
14. Pacheco A.R., Sperandio V. Inter-kingdom signaling: chemical language between bacteria and host. *Curr Opin Microbiol*. 2009; 12(2):192-198. doi:10.1016/j.mib.2009.01.006.
15. Karavolos M.H., Khan C.M. Multidirectional chemical signalling between Mammalian hosts, resident microbiota, and invasive pathogens: neuroendocrine hormone-induced changes in bacterial gene expression. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817:241-53. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_11.
16. Yong V.F.L., Soh M.M., Jaggi T.K., Mac Aogáin M., Chotirmall S.H. The Microbial Endocrinology of *Pseudomonas aeruginosa*: Inflammatory and Immune Perspectives. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018; 66(5):329-339. doi:10.1007/s00005-018-0510-1.

17. Liu S., Feng X., Zhang H., Li P., et al. Decoding bacterial communication: Intracellular signal transduction, quorum sensing, and cross-kingdom interactions. *Microbiol Res.* 2025; 292:127995. doi:10.1016/j.micres.2024.127995.
18. Pundir P., Liu R., Vasavda C., Serhan N., et al. A Connective Tissue Mast-Cell-Specific Receptor Detects Bacterial Quorum-Sensing Molecules and Mediates Antibacterial Immunity. *Cell Host Microbe.* 2019; 26(1):114-122.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.06.003.
19. Kouakou Y.I., Lee R.J. Interkingdom Detection of Bacterial Quorum-Sensing Molecules by Mammalian Taste Receptors. *Microorganisms.* 2023; 11(5):1295. doi:10.3390/microorganisms11051295.
20. Freund J.R., Mansfield C.J., Doghramji L.J. Adappa N.D., et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by *Pseudomonas aeruginosa* quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2018; 293(25):9824-9840. doi:10.1074/jbc.RA117.001005.
21. Xue A.Y., Di Pizio A., Levit A., Yarnitzky T., et al. Independent Evolution of Strychnine Recognition by Bitter Taste Receptor Subtypes. *Front Mol Biosci.* 2018; 5:9. doi:10.3389/fmolb.2018.00009.
22. Cao C., Roth B.L. The structure, function, and pharmacology of MRGPRs. *Trends Pharmacol Sci.* 2023; 44(4):237-251. doi:10.1016/j.tips.2023.02.002.
23. Adler E., Hoon M. A., Mueller K. L., Chandrashekar J., et al. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell.* 2000; 100:693–702. doi:10.1016/S0092-8674(00)80705-9.
24. Miller Z.A., Carey R.M., Lee R.J. A deadly taste: linking bitter taste receptors and apoptosis. *Apoptosis.* 2025; 30(3-4):674-692. doi:10.1007/s10495-025-02091-3.
25. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78(1):271-286. doi:10.1007/s00018-020-03494-y.

26. Bloxham C.J., Hulme K.D., Fierro F., Fercher C., et al. Cardiac human bitter taste receptors contain naturally occurring variants that alter function. *Biochem Pharmacol.* 2024; 219:115932. doi:10.1016/j.bcp.2023.115932.
27. Xu J., Cao J., Iguchi N., Riethmacher D., et al. Functional characterization of bitter-taste receptors expressed in mammalian testis. *Mol Hum Reprod.* 2013; 19(1):17-28. doi:10.1093/molehr/gas040.
28. Voigt A., Hübner S., Döring L., Perlach N., et al. Cre-Mediated Recombination in Tas2r131 Cells-A Unique Way to Explore Bitter Taste Receptor Function Inside and Outside of the Taste System. *Chem Senses.* 2015; 40(9):627-639. doi:10.1093/chemse/bjv049.
29. Singh N., Cunnington R.H., Bhagirath A., Vaishampayan A., et al. Bitter taste receptor T2R14-Gαi coupling mediates innate immune responses to microbial quorum sensing molecules in cystic fibrosis. *iScience.* 2024; 27(12):111286. doi:10.1016/j.isci.2024.111286.
30. Carey R.M., Hariri B.M., Adappa N.D., Palmer J.N., et al. HSP90 Modulates T2R Bitter Taste Receptor Nitric Oxide Production and Innate Immune Responses in Human Airway Epithelial Cells and Macrophages. *Cells.* 2022; 11(9):1478. doi:10.3390/cells11091478.
31. Singh N., Ulmer B., Medapati M.R., Zhang C., et al. Bitter Taste Receptor T2R14 and Autophagy Flux in Gingival Epithelial Cells. *Cells.* 2024; 13(6):531. doi:10.3390/cells13060531.
32. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., et al. Human T2R38 Bitter Taste Receptor Expression in Resting and Activated Lymphocytes. *Front Immunol.* 2018; 9:2949. doi:10.3389/fimmu.2018.02949.
33. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J Leukoc Biol.* 2015; 97(3):533-545. doi:10.1189/jlb.2A0714-331RR.

34. Chandrashekar J., Mueller K.L., Hoon M.A., Adler E., et al. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*. 2000; 100(6):703-711. doi:10.1016/s0092-8674(00)80706-0.
35. Ueda T., Ugawa S., Yamamura H., Imaizumi Y., et al. Functional interaction between T2R taste receptors and G-protein alpha subunits expressed in taste receptor cells. *J Neurosci*. 2003; 23(19):7376-7380. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-19-07376.2003.
36. Ozeck M., Brust P., Xu H., Servant G. Receptors for bitter, sweet and umami taste couple to inhibitory G protein signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2004; 489(3):139-149. doi:10.1016/j.ejphar.2004.03.004.
37. Kim D., Woo J.A., Geffken E., An, S.S., et al. Coupling of Airway Smooth Muscle Bitter Taste Receptors to Intracellular Signaling and Relaxation Is via G(α 1,2,3). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017; 56(6):762-771. doi:10.1165/rcmb.2016-0373OC.
38. Wong G.T., Gannon K.S., Margolskee R.F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*. 1996; 381(6585):796-800. doi:10.1038/381796a0.
39. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The Complex Journey of the Calcium Regulation Downstream of TAS2R Activation. *Cells*. 2022; 11(22):3638. doi:10.3390/cells11223638.
40. Carey R.M., Lee R.J. Taste Receptors in Upper Airway Innate Immunity. *Nutrients*. 2019; 11(9):2017. doi:10.3390/nu11092017.
41. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., et al. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells. *Cell Calcium*. 2022; 101:102499. doi:10.1016/j.ceca.2021.102499.
42. Lee R.J., Xiong G., Kofonow J.M., Chen B., et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*. 2012; 122(11):4145-4159. doi:10.1172/JCI64240.

43. Lee R.J., Cohen N.A. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15(1):14-20. doi:10.1097/ACI.0000000000000120.
44. Carey R.M., Palmer J.N., Adappa N.D., Lee R.J. Loss of CFTR function is associated with reduced bitter taste receptor-stimulated nitric oxide innate immune responses in nasal epithelial cells and macrophages. *Front Immunol.* 2023; 14:1096242. doi:10.3389/fimmu.2023.1096242.
45. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., et al. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell.* 1986; 45(5):711-719. doi:10.1016/0092-8674(86)90785-3.
46. Dong X., Han S., Zylka M.J., Simon M.I., et al. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell.* 2001; 106(5):619-632. doi:10.1016/s0092-8674(01)00483-4.
47. Roy S., Chompunud Na Ayudhya C., Thapaliya M., Deepak V., et al. Multifaceted MRGPRX2: New insight into the role of mast cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148(2):293-308. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.049.
48. Tatemoto K., Nozaki Y., Tsuda R., Konno S., et al. Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 349(4):1322-1328. doi:10.1016/j.bbrc.2006.08.177.
49. Dwyer D.F., Barrett N.A., Austen K.F. Immunological Genome Project C. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. *Nat Immunol.* 2016; 17(7):878-887. doi:10.1038/ni.3445.
50. Baldo B.A. MRGPRX2, drug pseudoallergies, inflammatory diseases, mechanisms and distinguishing MRGPRX2- and IgE/FcεRI-mediated events. *Br J Clin Pharmacol.* 2023; 89(11):3232-3246. doi:10.1111/bcp.15845.
51. Kolkhir P., Ali H., Babina M., Ebo D., et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151(2):410-412. doi:10.1016/j.jaci.2022.09.004.

52. Plum T., Wang X., Rettel M., Krijgsveld J., et al. Human Mast Cell Proteome Reveals Unique Lineage, Putative Functions, and Structural Basis for Cell Ablation. *Immunity*. 2020; 52(2):404-416.e5. doi:10.1016/j.immuni.2020.01.012.
53. Wedi B., Gehring M., Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy*. 2020; 75(9):2229-2242. doi:10.1111/all.14213.
54. Macphee C.H., Dong X., Peng Q., Paone D.V., et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Front Immunol*. 2024; 15:1433982. doi:10.3389/fimmu.2024.1433982.
55. Cao C., Kang H.J., Singh I., Chen H., et al. Structure, function and pharmacology of human itch GPCRs. *Nature*. 2021; 600(7887):170-175. doi:10.1038/s41586-021-04126-6.
56. Falzone M.E., MacKinnon R. Gβγ activates PIP2 hydrolysis by recruiting and orienting PLCβ on the membrane surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023; 120(20):e2301121120. doi:10.1073/pnas.2301121120.
57. Subramanian H., Gupta K., Guo Q., Price R., et al. Mas-related gene X2 (MrgX2) is a novel G protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J Biol Chem*. 2011; 286(52):44739-44749. doi:10.1074/jbc.M111.277152.
58. Mascarenhas N.L., Wang Z., Chang Y.L., Di Nardo A. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(4):972-975. doi:10.1016/j.jid.2016.10.046.
59. Chompunud Na Ayudhya C., Roy S., Alkanfari I., Ganguly A., et al. Identification of Gain and Loss of Function Missense Variants in MRGPRX2's Transmembrane and Intracellular Domains for Mast Cell Activation by Substance P. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(21):5247. doi:10.3390/ijms20215247.
60. Quan P.L., Sabaté-Brescó M., Guo Y., Martín M., et al. The Multifaceted Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member X2 in Allergic Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9):4421. doi:10.3390/ijms22094421.

61. Corbière A., Loste A., Gaudenzio N. MRGPRX2 sensing of cationic compounds - A bridge between nociception and skin diseases? *Exp Dermatol.* 2021; 30(2):193-200. doi:10.1111/exd.14222.
62. Duraisamy K., Singh K., Kumar M., Lefranc B., et al. P17 induces chemotaxis and differentiation of monocytes via MRGPRX2-mediated mast cell-line activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(1):275-291. doi:10.1016/j.jaci.2021.04.040.
63. Grimes J., Desai S., Charter N.W., Lodge J., et al. MrgX2 is a promiscuous receptor for basic peptides causing mast cell pseudo-allergic and anaphylactoid reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2019; 7(6):e00547. doi:10.1002/prp2.547.
64. Gao J., Su X., Zhang Y., Ma X., et al. Mast cell activation induced by tamoxifen citrate via MRGPRX2 plays a potential adverse role in breast cancer treatment. *Biochem Pharmacol.* 2025; 233:116760. doi:10.1016/j.bcp.2025.116760.
65. Liu R., Wang J., Zhao T., Cao J., et al. Relationship between MRGPRX2 and pethidine hydrochloride- or fentanyl citrate-induced LAD2 cell degranulation. *J Pharm Pharmacol.* 2018; 70(12):1596-1605. doi:10.1111/jphp.13009.
66. Al Hamwi G., Alnouri M.W., Verdonck S., Leonczak P., et al. Subnanomolar MAS-related G protein-coupled receptor-X2/B2 antagonists with efficacy in human mast cells and disease models. *Signal Transduct Target Ther.* 2025; 10(1):128. doi:10.1038/s41392-025-02209-8.
67. Vikström E., Magnusson K.E., Pivoriunas A. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone stimulates phagocytic activity in human macrophages through the p38 MAPK pathway. *Microbes Infect.* 2005; 7:1512–1518. doi:10.1016/j.micinf.2005.05.012.
68. Zimmermann S., Wagner C., Muller W., Brenner-Weiss G., et al. Induction of neutrophil chemotaxis by the quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Infect Immun.* 2006; 74:5687–5692. doi:10.1128/IAI.01940-05.
69. Wagner C., Zimmermann S., Brenner-Weiss G., Hug F., et al. The quorum-sensing molecule N-3-oxododecanoyl homoserine lactone (3OC12-HSL) enhances the host

- defence by activating human polymorphonuclear neutrophils (PMN). *Anal Bioanal Chem.* 2007; 387:481–487. doi:10.1007/s00216-006-0698-5.
70. Karlsson T., Musse F., Magnusson K.E., Vikström E. N-Acylhomoserine lactones are potent neutrophil chemoattractants that act via calcium mobilization and actin remodeling. *J Leukoc Biol.* 2012; 91(1):15-26. doi:10.1189/jlb.0111034.
71. Tizzano M., Gulbransen B.D., Vandenbeuch A., Clapp T.R., et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(7):3210-3215. doi:10.1073/pnas.0911934107.
72. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Human Neutrophils Express the Bitter Receptor T2R38 as Sensor for the Quorum Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6, 369. doi:10.3389/fimmu.2015.00369.
73. Lossow K., Hubner S., Roudnitzky N., Slack J.P., et al. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J Biol Chem.* 2016; 291:15358–15377. doi:10.1074/jbc.M116.718544.
74. Jaggupilli A., Singh N., Jesus V.C., Duan K., et al. Characterization of the Binding Sites for Bacterial Acyl Homoserine Lactones (AHLs) on Human Bitter Taste Receptors (T2Rs). *ACS Infect Dis.* 2018; 4(7):1146-1156. doi: 10.1021/acsinfecdis.8b00094.
75. Peters-Golden M. Putting on the brakes: cyclic AMP as a multipronged controller of macrophage function. *Sci Signal.* 2009; 2(75):pe37. doi: 10.1126/scisignal.275pe37.
76. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., et al. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science.* 2009; 325(5944):1131-1134. doi:10.1126/science.1173869.
77. Cohen N.A. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017; 127(1):44-51. doi:10.1002/lary.26198.

78. Carey R.M., Workman A.D., Yan C.H., Chen B., et al. Sinonasal T2R-mediated nitric oxide production in response to *Bacillus cereus*. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31(4):211-215. doi:10.2500/ajra.2017.31.4453.
79. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. Neuropeptide Y Reduces Nasal Epithelial T2R Bitter Taste Receptor-Stimulated Nitric Oxide Production. *Nutrients*. 2021; 13(10):3392. doi: 10.3390/nu13103392.
80. Hariri B.M., McMahon D.B., Chen B., Freund J.R., et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: Anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor. *J Biol Chem*. 2017; 292(20):8484-8497. doi:10.1074/jbc.M116.771949.
81. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., et al. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells. *FASEB J*. 2021; 35(3):e21375. doi:10.1096/fj.202000208R.
82. Medapati M.R., Bhagirath A.Y., Singh N., Schroth R.J., et al. Bitter Taste Receptor T2R14 Modulates Gram-Positive Bacterial Internalization and Survival in Gingival Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18):9920. doi:10.3390/ijms22189920.
83. Kawakami T., Kasakura K. Mast Cell Eavesdropping on Bacterial Communications. *Cell Host Microbe*. 2019; 26(1):3-5. doi:10.1016/j.chom.2019.06.006.
84. Chompunud Na Ayudhya C., Roy S., Thapaliya M., Ali H. Roles of a Mast Cell-Specific Receptor MRGPRX2 in Host Defense and Inflammation. *J Dent Res*. 2020; 99(8):882-890. doi:10.1177/0022034520919107.
85. McNeil B.D., Pundir P., Meeker S., Han L., et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015; 519(7542):237-241. doi:10.1038/nature14022.