

DOI:10.13350/j.cjpb.240824

• 综述 •

## 葡萄球菌程序性细胞死亡研究进展\*

尚爽婕, 孙士正, 付斌, 李明珠, 武有聪\*

(大理大学基础医学院病原生物学综合实验室, 云南大理 671000)

**【摘要】** 程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是真核生物维持细胞结构、数量和功能稳定的一种生理性、主动性的自杀现象,其激活、表达及调控受一系列基因的影响。原核细胞中也存在 PCD 现象。葡萄球菌群体中部分菌体通过 PCD 或自溶释放胞外 DNA,有利于群体营养物质利用及细菌生物膜形成,以整体形式应对不利环境及宿主防御因素,进而引起持续性感染。近年来,以葡萄球菌 PCD 的形成过程及调控节点作为抗菌治疗潜在靶点的研究取得较大进展。本文就葡萄球菌 PCD 的发生机制及其生物学意义进行综述,为防治葡萄球菌引起的持续性感染提供理论依据。

**【关键词】** 葡萄球菌;程序性细胞死亡;生物膜;临床意义;综述

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0980-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.;19(8):980-984,989.]

**Progress on the programmed cell death in Staphylococcus**

SHANG Shuangjie, SUN Shizheng, FU Bin, LI Mingzhu, WU Youcong (Integrated Lab of Pathogenic Biology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

**【Abstract】** Programmed cell death (PCD) is a physiological and activesuicide phenomenon in eukaryotes to maintain the stability of cell structure, number and function, and its activation, expression and regulation are affected by a series of genes. The phenomenon of PCD also exists in the prokaryotic cells. Extracellular DNA (eDNA) is released through PCD or autolysis in *Staphylococci*, which is conducive to the utilization of nutrients and biofilm formation. *Staphylococci* usually cause persistent infections due to biofilm formation against the hostile environment and host immune defence. In recent years, research on the mechanism of PCD as a potential target for antimicrobial therapy has made great progress in *Staphylococcus*. We reviewed the mechanism of *Staphylococcal* PCD and its biological significance, thereby providing a theoretical basis for the prevention of persistent infections caused by *Staphylococcus*.

**【Keywords】** *Staphylococcus*; programmed cell death (PCD); biofilm; clinical significance; review

\*\*\*葡萄球菌属(*Staphylococcus*)是引起医院感染的主要病原菌之一,主要包括金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)。葡萄球菌为响应环境刺激而触发以导致细胞死亡的遗传程序称为葡萄球菌的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)<sup>[1]</sup>。PCD多在真核生物中被广泛研究。在真核生物中细胞死亡通常是指细胞生命现象的终结,引起细胞死亡的因素有很多,细胞死亡的现象也错综复杂。在生理和病理条件下,细胞可呈现出多种类型的死亡方式,包括细胞凋亡(apoptotic),细胞坏死(necrosis)和细胞自噬(autophagy),其中细胞坏死是因病理因素(如缺氧、营养缺陷、化学或生物因素等)导致的被动性死亡,自噬在一定程度上有利于细胞生长,只有凋亡是由基因控制的细胞遵循自身程序的生理性死亡。因此,凋亡被认为是PCD的唯一方式。

研究发现有多种途径诱导PCD,如线粒体诱导的细胞凋亡<sup>[2]</sup>,坏死样凋亡<sup>[3]</sup>,细胞自噬或受调节自噬<sup>[4]</sup>,细胞铁死亡<sup>[5]</sup>等。PCD对于多细胞生物的生理过程至关重要,如在胚胎发育、免疫耐受、炎症、癌症、细胞再生等<sup>[1]</sup>。多细胞生物中一部分细胞有控制性的主动死亡有利于维持整体的生长代谢。大肠埃希菌PCD与毒素-抗毒素(TA)系统机制有关,芽孢杆菌PCD与*skf*和*sdp*操纵子有关<sup>[6]</sup>。绿脓杆菌PCD与噬菌体介导的细胞死亡有关<sup>[7]</sup>。葡萄球菌是引起医院内感染的重要病

原菌,本文对葡萄球菌PCD的发生机制及其生物学意义进行综述,重点比较金黄色葡萄球菌与表皮葡萄球菌PCD的异同,为防控葡萄球菌引起的持续性感染奠定基础。

**1 葡萄球菌PCD的分子机制**

**1.1 MazEF毒素-抗毒素(TA)系统** 毒素-抗毒素系统(toxins-antitoxins, TA)位于细菌质粒或染色体上,是细菌程序性死亡研究最为广泛的机制,其由稳定的毒素和不稳定的抗毒素组成,其中抗毒素基因位于毒素基因的上游。根据抗毒素成分的不同,TA系统可以分为I型和II型。I型的抗毒素是未翻译的反义RNA分子,能够抑制毒素mRNA的翻译;II型的抗毒素是不稳定的蛋白质,可以与毒素结合。毒素作用于细菌,能够使细菌死亡,而抗毒素则是使毒素失活,两者在细菌体内处于一种动态平衡状态<sup>[1]</sup>。III型TA系统抗毒素为RNA,

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82060380, 81660346);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(No. 202305AC160038)。

\*\* **【通讯作者】** 武有聪, E-mail: wuyoucong@dali.edu.cn

**【作者简介】** 尚爽婕(1998-),女,河南三门峡人,在读硕士研究生。主要研究方向:细菌致病基因相关功能研究。E-mail: 1062795697@qq.com

而IV型、V型和VI型TA的抗毒素均是蛋白质。目前,已发现6种不同类型的TA系统,其中有3种在金黄色葡萄球菌的基因组中被鉴定。

葡萄球菌中存在TA系统介导葡萄球菌PCD。在金黄色葡萄球菌中发现了3种TA系统,分别是I型TA系统(*SprA1-SprA1AS*和*SprG-sprF*),II型TA系统(*MazEF/PemIK*,*YefM-YeoB*和*Omega-Epsilon-Zeta*)以及III型TA系统(*TenpIN*)<sup>[8]</sup>。其中,*MazEF/PemIK*系统是II型TA系统中最为广泛研究的,而对金黄色葡萄球菌*YefM-YeoB*<sup>[9]</sup>以及*Omega/Epsilon/Zeta*研究鲜有报道。*MazEF*系统是最常见的TA系统,在大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌染色体中均存在。它由毒素*MazF*和抗毒素*MazE*组成,其中*MazF*为稳定蛋白质,*MazE*为不稳定蛋白。与大肠埃希菌相比,金黄色葡萄球菌中*MazE*的半衰期短些。在敲除ClpP蛋白酶的菌株中,*MazE*水平保持稳定,而在敲除伴侣ClpC的菌株中,*MazE*水平缓慢下降,表明Clp-PA丝氨酸蛋白酶有助于降解*MazE*<sup>[10]</sup>,从而保证在抗毒素产生中断时毒素的激活。在环境胁迫应激情况下,金黄色葡萄球菌通过*sigB*操纵子编码sigma因子B及其调节因子,使细菌能够通过转录来快速响应环境胁迫变化。在金黄色葡萄球菌sigma因子和应激调节因子 $\sigma^B$ 的*sigB*位点发现*mazEF*位点的毒素成分*mazF*,并且在*mazF*的上游发现抗毒素*mazE*<sup>[11]</sup>,其共同编码一个毒素-抗毒素(TA)系统。*mazEF*与*sigB*位点基因(*rsbU*,*V*,*W*和*sigB*)的转录相互偶联,*mazEF-rsbUVW-sigB*操纵子拥有3个启动子,位于*mazEF*上游的启动子*P<sub>mazE</sub>*,位于*rsbU*和*rsbV*上游的启动子*P<sub>A</sub>*和*P<sub>B</sub>*,以及*sigB*下游转录终止子<sup>[11-12]</sup>,其中*mazEF*启动子是SigB系统完全激活所必需的。金黄色葡萄球菌*rsbV/rsbW*相互作用的调控因子为*rsbU*,通过去磷酸化*rsbV*来促进 $\sigma^B$ 与*rsbW*的分离。此外,*SarA*和SigB在金黄色葡萄球菌中调控*MazEF*系统,当受到环境和抗生素胁迫的刺激时,转录调控因子*SarA*直接激活*P<sub>mazE</sub>*的转录,而*P<sub>mazE</sub>*影响着SigB活性。与许多其他TA系统不同,*mazEF*启动子的调节并不是由其抗毒素*MazE*自动进行,而是受到SigB编码的 $\sigma^B$ 的负调控。游离毒素*MazF*可切割UACA位点的mRNA,并可被抗毒素蛋白*MazE*抑制<sup>[13-14]</sup>。*MazEF*的翻译产物最终产生一个TA系统,在该系统中,*MazF*毒素蛋白能够抑制细胞的RNA翻译,而抗毒素蛋白*MazE*则可逆转此过程。若抑制作用没有及时被逆转,*MazE*抗体蛋白则无法逆转处于下游RNA的转录表达,最终将导致细胞死亡<sup>[15-16]</sup>。

*SprA1-SprA1AS*是目前金黄色葡萄球菌中广泛表征的I型TA系统之一。毒素RNA(*SprA1*)产生细胞毒性肽*PepA1*,能够破坏宿主的细胞膜和红细胞。而抗毒素RNA(*SprA1AS*)能够通过与非重叠区域的相互作用抑制毒素合成<sup>[17-19]</sup>。*SprFG1*毒素-抗毒素系统与*SprA1-SprA1AS*相似,由一个毒素RNA产生2个不同长度的肽(*SprG1-short*,*SprG1-long*),*SprF1*抗毒素转录物的半衰期缩短了约12倍。*SprG1*表达抑制金黄色葡萄球菌生长,与细胞死亡相关,而*SprF1*通过RNA降解负调控*SprG1*<sup>[20-21]</sup>。*SprG1*编码的肽分泌成孔毒素,对人红细胞表现出更高的裂解活性<sup>[22]</sup>。金黄色葡萄球菌III型毒素-抗毒素系统*TenpIN*,抗毒素*TenpI*可被毒素*TenpN*加工

处理<sup>[8]</sup>。

除了金黄色葡萄球菌外,表皮葡萄球菌同样存在TA系统,例如存在最为广泛的*MazEF*系统,然而,目前尚未报道表皮葡萄球菌PCD是否与*MazEF*系统有关,因此需要进一步的研究以探索这一领域。

**1.2 CidA-LrgA 穿孔素-抑穿孔素系统** 操纵子*cid/lrg*是调节葡萄球菌细胞死亡和裂解的分子控制原件,是其PCD的关键系统,其编码蛋白的分子结构类似于噬菌体S蛋白<sup>[23]</sup>。在金黄色葡萄球菌中,介导细胞死亡的分子成分部分由LysR型转录调节因子*cidR*<sup>[24]</sup>调控,包括一组膜结合蛋白*CidA*和*CidB*。当细胞膜电位降低时,*LytSR*双组分调控系统感知膜电位降低,促进下游*lrgAB*转录与表达,同时,*CidR*蛋白能够促进*cidABC*和*lrgAB*的表达以应对碳水化合物代谢改变。此外,转录本*cidBC*的表达受到sigma因子 $\sigma^B$ 的正调控<sup>[25]</sup>。

*cidA*和*lrgA*基因编码同源疏水蛋白,分别编码类似于噬菌体编码的holin和antiholin蛋白<sup>[26-27]</sup>。*CidA*(含半胱氨酸)是完整的膜蛋白,它通过寡聚化作用在细菌生物膜上形成大面积的蛋白聚合体(死亡之筏,death raft)<sup>[28]</sup>,多个死亡之筏形成跨膜孔道(holin),使膜去极化并且激活胞壁质水解酶,从而导致细菌胞壁中的肽聚糖结构溶解,最终诱导细菌裂解死亡<sup>[29]</sup>。而*LrgA*则与*CidA*作用相反,它主要通过干扰*CidA*的去极化作用来抑制*CidA*的活性<sup>[30]</sup>。因此,*CidA/LrgA*系统(holin-antiholin system)被认为是细菌PCD的机制之一。*CidR*通过调控丙酮酸氧化酶(*CidC*)和 $\alpha$ -乙酰乳酸合酶/脱羧酶(*AlsSD*),并且直接影响中枢代谢和细胞衰老的多种生理信号协调它们的表达<sup>[31]</sup>。

*Groicher*等<sup>[32]</sup>研究发现,敲除*lrgAB*后金黄色葡萄球菌胞壁质水解酶活性增加,降低了对青霉素的耐受性。而*Rice*等<sup>[30]</sup>发现金黄色葡萄球菌*cidA*敲除突变株胞壁质水解酶活性较野生株显著降低,降低了细胞裂解,增加了对青霉素、利福平和万古霉素的耐受性。通过对*cidA*和*lrgA*的生化和分子特征分析,结果发现*cidA*和*lrgA*基因编码类似于噬菌体编码的穿孔素和抑孔素样蛋白,在生物膜形成过程中起着控制细胞死亡和裂解的作用<sup>[33-34]</sup>。基此说明*CidA-LrgA*系统是金黄色葡萄球菌PCD的调节元件。金黄色葡萄球菌的PCD取决于*CidA*和*LrgA*蛋白比例,即随着*CidA/LrgA*比值增高,死菌数增加,eDNA释放增加,细胞间基质成分增多,越有利于营造生物膜形成的优良环境。除此之外,*CidR*依赖性丙酮酸氧化酶(*CidC*)和 $\alpha$ -乙酰乳酸合酶/脱羧酶(*AlsSD*)“碳溢流”途径有助于葡萄球菌细胞死亡。研究表明,*CidC*活性产生的醋酸酯通过依赖于细胞内酸化和呼吸抑制的机制促进细胞死亡,而*AlsSD*活性通过将碳通量转向中性而非酸性副产物并在此过程中消耗细胞内质子,有效地对抗*CidC*作用<sup>[31,35]</sup>。葡萄球菌细胞死亡的生理特征类似于真核细胞的PCD(凋亡),其中细胞死亡与呼吸功能障碍、ROS产生增加和DNA损伤有关。

*Wu*等<sup>[36]</sup>研究发现,敲除*vraSR*后表皮葡萄球菌浮游菌的自溶增强,生物膜内死细菌数增多,抵抗作用于细胞壁的抗生素和SDS压力显著降低,并在透射电镜观察到*vraSR*突变株细胞壁变薄且呈断裂带状。转录组测序(RNA-Seq)及qRT-PCR显示*vraSR*突变株中*cidA*转录水平显著上调,*lrgAB*转录水平显著下调。进一步发现,*cidA*和*lrgAB*启动子区有反

应调节蛋白 VraR 的结合基序 [TGA(X)<sub>n</sub> TCA, n=1-3], 磷酸化的 VraR 能与 *cidA*、*lrgA* 启动子区结合。上述结果提示, CidA-LrgAB 为双组分系统 VraSR 的下游效应基因, VraSR 通过 CidA-LrgAB 系统调控表皮葡萄球菌 PCD, 进而影响其细胞壁的通透性和对环境压力的耐受性。另外, 双组分系统 LytSR 也能通过 CidA-LrgAB 系统调控胞壁质水解酶活性, 进而影响表皮葡萄球菌的 PCD<sup>[37]</sup>。

**1.3 细胞壁水解酶系统** 细菌胞壁质水解酶是指能够导致细菌自溶的主要效应蛋白, 专门切割细菌细胞壁的结构成分。在细菌细胞壁合成, 肽聚糖循环和周转, 细胞分裂和自溶过程中子细胞的分离, 抗生素耐受性, 生物被膜形成等生物功能方面发挥着重要的作用<sup>[38-40]</sup>。细菌在自身水解酶的作用下伴随着细胞的消解, 并释放细胞内物质的过程称为细菌的自溶现象。当细胞壁水解酶的表达和活性不受基因的控制时, 就会导致细胞壁损伤, 最终诱导细胞死亡。

金黄色葡萄球菌暴露于抗生素(如青霉素和万古霉素)时出现一种自主的自溶是细菌 PCD 的一种表现<sup>[41]</sup>。此外, 金黄色葡萄球菌双组分调控系统 LytSR 影响胞壁质水解酶的活性, 并在青霉素和 Triton X-100 存在时负调控自溶<sup>[42]</sup>。Brunskill 等<sup>[42]</sup>研究发现, 敲除 *lytS* 基因后, *lytS* 突变株表现出自发裂解、Triton x-100 诱导裂解以及胞壁质水解酶活性的改变, 同时导致 *lrgA* 和 *lrgB* 基因的操纵子表达缺失。*lytSR* 位点位于 *lrgA* 和 *lrgB* 基因的双子操纵子的上游, 当细胞膜电位下降时, 金黄色葡萄球菌感应调节因子 LytSR 被激活, *lytSR* 在转录水平上调节胞壁质水解酶基因的表达<sup>[42]</sup>, 并且促进下游 *lrgAB* 的表达。*LrgAB* 编码假设 antiholin 系统, 与其同源的 holin (*CidAB*) 相互作用并阻止细胞裂解<sup>[43]</sup>。在应激条件下(如青霉素的存在), *CidAB* 可能使 PMF 崩溃, 允许自溶素进入其底物, 解除活性, 导致细胞裂解<sup>[43]</sup>。这种裂解现象是一种 PCD 的调节现象。除此之外, 毒力调节因子 *Agr* 和 *Sar* 也会影响自溶和胞壁质水解酶的活性, 编码 *agr* 基因的突变导致细胞自溶率降低, 而 *sar* 基因的突变导致细胞自溶率增加<sup>[44]</sup>。

目前, 已发现了多个金黄色葡萄球菌胞壁质水解酶的相关合成基因, 如 *atlA*, *lytM* 以及 *lytN*。最常见的是 *atl* 基因, 它能够编码金黄色葡萄球菌肽聚糖水解酶, 具有酰胺酶和氨基葡萄糖苷酶结构域, *atl* 基因产物参与了金黄色葡萄球菌的分裂过程<sup>[38]</sup>。*Atl* 蛋白经过蛋白酶水解的作用可以产生两种具有催化活性的蛋白, 一种是酰胺酶(AM), 另一种是氨基葡萄糖苷酶(GL), 这两种蛋白参与了生物膜的形成和发展过程<sup>[39]</sup>。在金黄色葡萄球菌自溶缺陷菌株(Lyt-)中发现残留的自溶酶 *LytM*, 它是金黄色葡萄球菌的一种主要的自溶素, *LytM* 是 Zn<sup>2+</sup> 依赖性的甘氨酸-甘氨酸内肽酶, 可水解五甘氨酸间肽跨桥<sup>[45-46]</sup>。而 *LytN* 是一种肽聚糖水解酶, 其能够促进了肽聚糖的分离以及影响细菌的生长<sup>[47]</sup>。

## 2 葡萄球菌 PCD 与生物膜密切相关

细菌生物膜是指细菌通过表面蛋白粘附于细菌表面, 并在自身胞外聚合物(Extracellular polymeric substance, EPS)组成的基质中形成具有空间组织的菌群。葡萄球菌生物膜主要通过初始粘附、不可逆粘附、微菌落形成、成熟和脱落而形成的<sup>[48]</sup>, 其形成能力强并且致病性高, 是导致人体感染的主要致病因素。生物膜胞外基质赋予细菌群落的保护性屏障使得细

菌能够抵御环境胁迫压力。

研究发现生物膜形成和发展与细菌 PCD 具有密切的关联<sup>[7, 26]</sup>, 细菌死亡和裂解是生物膜内细菌细胞分化和发育以及细菌向环境扩散的重要机制。如在饥饿状态下, 生物膜内的部分细胞会自动分解, 为剩余的细菌提供营养, 使它们能够在新的地方定居。细胞死亡后, 死亡细菌的一个亚群裂解并释放基因组 DNA(Extracellular DNA, eDNA), eDNA 在细胞间粘附和生物膜稳定性中发挥重要作用。细菌依靠生物膜作为一个群体而存在, 在生物膜中细菌群落也可以被认为是一种多细胞生物。作为以生物膜形式存在的细菌群体, 在营养不足的情况下, 个别细菌死亡可能会释放生物大分子物质来增加整个群体的物质来源。细菌 PCD 会导致自身 DNA、RNA、蛋白质成分的释放来维持其他饥饿细菌的生存。在生物膜中, 细菌可以通过裂解来释放营养物质同时降低种群密度, 增加每个细胞对营养的利用率<sup>[49]</sup>。PCD 具备在生物膜内形成了水通道, 能够将营养物质或废物运输到细胞内部深处或从细胞中运输出来<sup>[50]</sup>; 释放 eDNA 和营养物质, 从而维持生物膜的结构和生长, eDNA 是生物被膜形成的重要组成成分, 贯穿了整个生物膜形成过程, 作为 eDNA 释放的手段之一, PCD 的激活势必存在于生物被膜形成过程中; 当细菌需要逃离结构时, 允许细胞从生物膜基质中扩散<sup>[51]</sup>。多项研究证实了细胞死亡和裂解与生物膜的形成密切相关<sup>[52]</sup>。

目前已发现存在于金黄色葡萄球菌中的双组分系统有 17 种, 其中部分系统已经被证实可以通过调控葡萄球菌的存活来影响生物膜的形成。Patel 等<sup>[23]</sup>研究发现 LytSR 双组分系统可以被阳离子抗菌肽 CAPs 导致的细菌细胞膜电位减低而激活, LytSR 双组分系统中的 LytS 受体发生磷酸化, 激活相应反应蛋白 LytR, LytR 与下游靶基因 *lrgAB* 的相应启动子区域结合, 使 *lrgAB* 基因上调, 最终抑制细菌程序性死亡和自溶酶活性, 减少了胞外 DNA 的分泌和生物膜的合成。

## 3 PCD 在葡萄球菌群体中的作用及抗菌治疗中的意义

**3.1 PCD 是一种“利他行为”** 葡萄球菌 PCD 是一种多细胞行为, 对整个细胞群体来说是有利的。葡萄球菌中的 PCD 就是一种合作的形式, 一种利他的行为, 即牺牲群体中的一些细胞从而使群体中的其他细胞受益<sup>[53]</sup>。例如在营养缺乏的情况下, 通过部分细菌个体的死亡从而为其他细菌提供食物使其幸存并维持物种, 或者为多细胞生物实现其他有益的功能, 例如消除不需要或受损的细胞<sup>[43]</sup>。在环境刺激的情况下, 细菌种群似乎像一个多细胞的有机体, 其中一个亚种群死亡, 从而允许细菌种群作为一个整体生存。

此外, MazEF 介导的细胞死亡能够消除携带基因组缺陷和突变的细胞从而维持种群的基因组稳定性和连续性<sup>[15, 54]</sup>。MazEF 介导的死亡可以作为一种防御机制来防止噬菌体的传播<sup>[55]</sup>。细菌部分细胞激活 PCD 还能够抵御外界环境。Olwal 等<sup>[56]</sup>发现表皮葡萄球菌在亚致死加热和氧化应激条件下能诱导生物膜释放 eDNA 从而提高细胞耐受性。在抗生素致死的条件下, 金黄色葡萄球菌能够激活 *CidA* 介导的 PCD 或自溶素 *AtlA* 来释放 eDNA, 促进生物被膜的形成从而抵御环境压力<sup>[57-58]</sup>。

**3.2 PCD 可作为抗菌治疗的靶点** 近年来随着抗生素的过度使用, 抗生素的有效性降低, 多重耐药性在葡萄球菌中传播十

分广泛。因此需要开发新的抗生素和治疗策略,以更好地利用现有抗生素。研究发现细菌的PCD可作为杀菌策略的潜在靶点。根据PCD的原理提出策略,通过激活PCD效应蛋白,从而达到杀菌的效果和抑制PCD效应蛋白的同时结合特定的杀菌环境条件,以加强杀菌的效果<sup>[53]</sup>。

PCD与细菌生物膜的形成以及细菌存活率密切相关。VraSR通过CidA-LrgAB调控表皮葡萄球菌PCD,敲除VraSR后再使用抗生素作用,在控制生物膜形成同时可有效杀灭残存的细菌团块,提示以VraSR-CidA-LrgAB途径为靶点的治疗是控制表皮葡萄球菌感染的有效方案。因此,利用葡萄球菌PCD来清除葡萄球菌生物膜引起的感染在临床上具有重要意义。

此外,通过抑制种群中PCD能够防止个别个体实施利他性行为,从而阻止群体增殖。群感系统是细菌基于种群密度下分泌的群感因子来进行相互沟通的一种合作行动机制,在动物模型中通过抑制细菌的群感系统从而使得秀丽隐杆线虫免受细菌的杀害,说明阻断细菌的利他性行为(群感系统)结合杀菌环境条件(动物体内免疫)能有效降低细菌的活性及其毒性<sup>[59]</sup>。PCD能够使动物有效地消除受损或多余的细胞,同时保留代谢资源并避免免疫反应。

#### 4 小结

葡萄球菌PCD与TA系统、CidA-LrgA系统及细胞壁水解酶关系密切(图1)。金黄色葡萄球菌有3种TA系统调控PCD,其中MazEF系统通过与sigB位点基因共转录介导金黄色葡萄球菌PCD;表皮葡萄球菌MazEF系统与PCD的关系尚不清楚。葡萄球菌PCD是生物膜形成、发育成熟以及细菌向外扩散的重要机制,对细菌种群的正常维持至关重要,通过了解葡萄球菌PCD的机制,以及PCD导致的种群变化和动态维持,以揭示PCD在葡萄球菌持续性感染控制中的潜在价值。

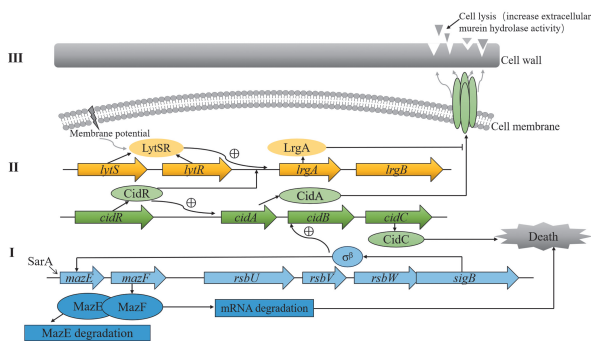


图1 葡萄球菌PCD分子机制  
Fig. 1 Mechanisms involved in *Staphylococcal* PCD

#### 【参考文献】

[1] 季建军,邱景富,杨瑞馥. 细菌的细胞程序性死亡中毒素-抗毒素系统的研究进展 [J]. 军事医学科学院院刊,2006,5(2):184-187.  
[2] Jeong SY,Seol DW. The role of mitochondria in apoptosis [J]. BMB Rep,2008,41(1):11-22.  
[3] Pasparakis M,Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. Nature,2015,517(7534):311-320.  
[4] Liu Y,Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy [J]. Cell Death Differ,2015,22(3):367-376.  
[5] Xie Y,Hou W,Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. Cell Death Differ,2016,23(3):369-379.

[6] Engelberg-Kulka H, Amitai S, Kolodkin-Gal I, et al. Bacterial programmed cell death and multicellular behavior in bacteria [J]. PLoS Genet,2006,2(10):e135.  
[7] Webb JS, Thompson LS, James S, et al. Cell death in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development [J]. J Bacteriol,2003,185(15):4585-4592.  
[8] Schuster CF, Bertram R. Toxin-antitoxin systems of *Staphylococcus aureus* [J]. Toxins (Basel),2016,8(5).  
[9] Qi X, Brothers KM, Ma D, et al. The *Staphylococcus aureus* toxin-antitoxin system YefM-YoeB is associated with antibiotic tolerance and extracellular dependent biofilm formation [J]. J Bone Joi Infect,2021,6(7):241-253.  
[10] Donegan NP, Thompson ET, Fu Z, et al. Proteolytic regulation of toxin-antitoxin systems by ClpPC in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol,2010,192(5):1416-1422.  
[11] Donegan NP, Cheung AL. Regulation of the mazEF toxin-antitoxin module in *Staphylococcus aureus* and its impact on sigB expression [J]. J Bacteriol,2009,191(8):2795-2805.  
[12] Senn MM, Giachino P, Homerova D, et al. Molecular analysis and organization of the sigmaB operon in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol,2005,187(23):8006-8019.  
[13] van Rensburg JJ, Hergenrother PJ. Detection of endogenous MazF enzymatic activity in *Staphylococcus aureus* [J]. Anal Biochem,2013,443(1):81-87.  
[14] Zhu L, Inoue K, Yoshizumi S, et al. *Staphylococcus aureus* MazF specifically cleaves a pentad sequence, UACAU, which is unusually abundant in the mRNA for pathogenic adhesive factor SraP [J]. J Bacteriol,2009,191(10):3248-3255.  
[15] Engelberg-Kulka H, Hazan R, Amitai S. mazEF: a chromosomal toxin-antitoxin module that triggers programmed cell death in bacteria [J]. J Cell Sci,2005,118(Pt 19):4327-4332.  
[16] Lee H, Lee DG. Programmed cell death in bacterial community: mechanisms of action, causes and consequences [J]. J Microb Biot,2019,29(7):1014-1021.  
[17] Sayed N, Nonin-Lecomte S, Rety S, et al. Functional and structural insights of a *Staphylococcus aureus* apoptotic-like membrane peptide from a toxin-antitoxin module [J]. J Biol Chem,2012,287(52):43454-43463.  
[18] Sayed N, Jousselin A, Felden B. A cis-antisense RNA acts in trans in *Staphylococcus aureus* to control translation of a human cytolytic peptide [J]. Nat Struct Mol Biol,2011,19(1):105-112.  
[19] Pinel-Marie ML, Brielle R, Riffaud C, et al. RNA antitoxin SprF1 binds ribosomes to attenuate translation and promote persister cell formation in *Staphylococcus aureus* [J]. Nature Microbiology,2021,6(2):209-220.  
[20] Wen J, Fozo EM. sRNA antitoxins: more than one way to repress a toxin [J]. Toxins (Basel),2014,6(8):2310-2335.  
[21] Brantl S, Jahn N. sRNAs in bacterial type I and type III toxin-antitoxin systems [J]. FEMS Microbiol Rev,2015,39(3):413-427.  
[22] Pinel-Marie ML, Brielle R, Felden B. Dual toxic-peptide-coding *Staphylococcus aureus* RNA under antisense regulation targets host cells and bacterial rivals unequally [J]. Cell Rep,2014,7(2):424-435.

- [23] Patel K, Golemi-Kotra D. Signaling mechanism by the *Staphylococcus aureus* two-component system LytSR: role of acetyl phosphate in bypassing the cell membrane electrical potential sensor LytS [J]. *Fl1000Res*, 2015, 4:79.
- [24] Yang SJ, Dunman PM, Projan SJ, et al. Characterization of the *Staphylococcus aureus* CidR regulon; elucidation of a novel role for acetoin metabolism in cell death and lysis [J]. *Mol Microbiol*, 2006, 60(2):458-468.
- [25] Rice KC, Patton T, Yang SJ, et al. Transcription of the *Staphylococcus aureus* cid and lrg murein hydrolase regulators is affected by sigma factor B [J]. *J Bacteriol*, 2004, 186(10):3029-3037.
- [26] Rice KC, Mann EE, Endres JL, et al. The cidA murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(19):8113-8118.
- [27] Endres JL, Chaudhari SS, Zhang X, et al. The *Staphylococcus aureus* cidA and LrgA Proteins are functional holins involved in the transport of By-Products of carbohydrate metabolism [J]. *mBio*, 2021, 13(1):e0282721.
- [28] 史一博, 孙建和.  $\lambda$ 噬菌体穿孔素(holin)蛋白触发裂菌的分子机制[J]. *微生物学报*, 2012, 52(2):141-145.
- [29] Dhar S, Kumari H, Balasubramanian D, et al. Cell-wall recycling and synthesis in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* - their role in the development of resistance [J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(1):1-21.
- [30] Rice KC, Firek BA, Nelson JB, et al. The *Staphylococcus aureus* cidAB operon; evaluation of its role in regulation of murein hydrolase activity and penicillin tolerance [J]. *J Bacteriol*, 2003, 185(8):2635-2643.
- [31] DeLeo FR, Thomas VC, Sadykov MR, et al. A central role for Carbon-Overflow pathways in the modulation of bacterial cell death [J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(6):353-357.
- [32] Groicher KH, Firek BA, Fujimoto DF, et al. The *Staphylococcus aureus* lrgAB operon modulates murein hydrolase activity and penicillin tolerance [J]. *J Bacteriol*, 2000, 182(7):1794-1801.
- [33] Ranjit DK, Endres JL, Bayles KW. *Staphylococcus aureus* CidA and LrgA proteins exhibit holin-like properties [J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(10):2468-2476.
- [34] Bayles KW. The biological role of death and lysis in biofilm development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(9):721-726.
- [35] Yang SJ, Rice KC, Brown RJ, et al. A LysR-type regulator, CidR, is required for induction of the *Staphylococcus aureus* cidABC operon [J]. *J Bacteriol*, 2005, 187(17):5893-5900.
- [36] Wu Y, Meng Y, Qian L, et al. The vancomycin resistance-associated regulatory system vrasr modulates biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* in an ica-dependent manner [J]. *mSphere*, 2021, 6(5):e0064121.
- [37] Sharma-Kuinkel BK, Mann EE, Ahn JS, et al. The *Staphylococcus aureus* LytSR two-component regulatory system affects biofilm formation [J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(15):4767-4775.
- [38] Takahashi J, Komatsuzawa H, Yamada S, et al. Molecular characterization of an atl null mutant of *Staphylococcus aureus* [J]. *Microbiol Immunol*, 2002, 46(9):601-612.
- [39] Bose JL, Lehman MK, Fey PD, et al. Contribution of the *Staphylococcus aureus* Atl AM and GL murein hydrolase activities in cell division, autolysis, and biofilm formation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e42244.
- [40] Vollmer W, Joris B, Charlier P, et al. Bacterial peptidoglycan (murein) hydrolases [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2008, 32(2):259-286.
- [41] Lewis K. Programmed death in bacteria [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 64(3):503-514.
- [42] Brunskill EW, Bayles KW. Identification and molecular characterization of a putative regulatory locus that affects autolysis in *Staphylococcus aureus* [J]. *J Bacteriol*, 1996, 178(3):611-618.
- [43] Rice KC, Bayles KW. Death's toolbox; examining the molecular components of bacterial programmed cell death [J]. *Mol Microbiol*, 2003, 50(3):729-738.
- [44] Fujimoto DF, Bayles KW. Opposing roles of the *Staphylococcus aureus* virulence regulators, Agr and Sar, in Triton X-100- and penicillin-induced autolysis [J]. *J Bacteriol*, 1998, 180(14):3724-3726.
- [45] Odintsov SG, Sabala I, Marcyjaniak M, et al. Latent LytM at 1.3 Å resolution [J]. *J Mol Biol*, 2004, 335(3):775-785.
- [46] Tossavainen H, Pitkanen I, Antenucci L, et al. Chemical shift assignments of the catalytic domain of *Staphylococcus aureus* LytM [J]. *Biomol NMR Assign*, 2023, 42(3):255-258.
- [47] Frankel MB, Hendrickx APA, Missiakas DM, et al. LytN, a murein hydrolase in the cross-wall compartment of *Staphylococcus aureus*, is involved in proper bacterial growth and envelope assembly [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37):32593-32605.
- [48] Abebe GM. The role of bacterial biofilm in antibiotic resistance and food contamination [J]. *Inter J Microb*, 2020, 2020:1705814.
- [49] Peeters SH, de Jonge MI. For the greater good; Programmed cell death in bacterial communities [J]. *Microbiol Res*, 2018, 207:161-169.
- [50] Hu MX, Zhang X, Li EL, et al. Recent advancements in toxin and antitoxin systems involved in bacterial programmed cell death [J]. *Inter J Microb*, 2010, 2010:781430.
- [51] Kim Y, Wang X, Ma Q, et al. Toxin-antitoxin systems in *Escherichia coli* influence biofilm formation through YjgK (TabA) and fimbriae [J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(4):1258-1267.
- [52] Mai-Prochnow A, Evans F, Dalisay-Saludes D, et al. Biofilm development and cell death in the marine bacterium *Pseudoalteromonas tunicata* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(6):3232-3238.
- [53] Tanouchi Y, Lee AJ, Meredith H, et al. Programmed cell death in bacteria and implications for antibiotic therapy [J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21(6):265-270.
- [54] Engelberg-Kulka H, Sat B, Reches M, et al. Bacterial programmed cell death systems as targets for antibiotics [J]. *Trends Microbiol*, 2004, 12(2):66-71.

- [45] Verma P, Tiwari M, Tiwari V. Potentiate the activity of current antibiotics by naringin dihydrochalcone targeting the AdeABC efflux pump of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 217:592-605.
- [46] Sawant AR, Pagal S, Amar AK, et al. Coexistence of blaNDM-1, blaOXA-51, blaOXA-23, and armA in conjunction with novel mutations detected in RND efflux pump regulators in tigecycline resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Pathog Dis, 2022, 80(1):ftac020.
- [47] Dargahi Z, Hamad AA, Sheikh AF, et al. The biofilm formation and antibiotic resistance of bacterial profile from endotracheal tube of patients admitted to intensive care unit in southwest of Iran[J]. PLoS One, 2022, 17(11):e0277329.
- [48] Zhang C, Yang Z, Hou B. Diverse bacterial profile in extraradicular biofilms and periradicular lesions associated with persistent apical periodontitis[J]. Int Endod J, 2021, 54(9):1425-1433.
- [49] Khoshnood S, Sadeghifard N, Mahdian N, et al. Antimicrobial resistance and biofilm formation capacity among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with burns and ventilator-associated pneumonia[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(1):e24814.
- [50] Shenkutie AM, Zhang J, Yao M, et al. Effects of sub-minimum inhibitory concentrations of imipenem and colistin on expression of biofilm-specific antibiotic resistance and virulence genes in *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 1894[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12705.
- [51] Rezania N, Rahmati P, Noorbakhsh F, et al. Investigation the effects of silver nanoparticles and gold nanoparticles on expression of bap and csu genes in biofilm formation of *Acinetobacter baumannii*[J]. Iran J Microbiol, 2022, 14(4):510-517.
- [52] Yamabe K, Arakawa Y, Shoji M, et al. Direct anti-biofilm effects of macrolides on *Acinetobacter baumannii*; comprehensive and comparative demonstration by a simple assay using microtiter plate combined with peg-lid[J]. Biomed Res, 2020, 41(6):259-268.

【收稿日期】 2024-03-04 【修回日期】 2024-05-30

(上接 984 页)

- [55] Hazan R, Engelberg-Kulka H. *Escherichia coli* mazEF-mediated cell death as a defense mechanism that inhibits the spread of phage P1 [J]. Mol Genet Genom MGG, 2004, 272(2):227-234.
- [56] Olwal CO, Ang'ienda PO, Onyango DM, et al. Susceptibility patterns and the role of extracellular DNA in *Staphylococcus epidermidis* biofilm resistance to physico-chemical stress exposure [J]. BMC Microbiology, 2018, 18(1).
- [57] Hsu CY, Lin MH, Chen CC, et al. Vancomycin promotes the bacterial autolysis, release of extracellular DNA, and biofilm formation in vancomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* [J]. FEMS Immun Med Microb, 2011, 63(2):236-247.
- [58] Kaplan JB, Izano EA, Gopal P, et al. Low levels of beta-lactam antibiotics induce extracellular DNA release and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* [J]. mBio, 2012, 3(4):e00198-00112.
- [59] Swem LR, Swem DL, O'Loughlin CT, et al. A quorum-sensing antagonist targets both membrane-bound and cytoplasmic receptors and controls bacterial pathogenicity [J]. Molecular Cell, 2009, 35(2):143-153.

【收稿日期】 2024-01-14 【修回日期】 2024-04-01