

亚铁与多硫协同诱发细菌铁死亡及抗菌应用

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11619.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院生物物理研究所/中科院纳米酶工程实验室高利增课题组等以*Nano-decocted ferrous polysulfide coordinates ferroptosis-like death in bacteria for anti-infection therapy*为题在 *Nano Today*

上发表研究论文称，他们发现亚铁与多硫协同诱发细菌发生铁死亡的机制并将该机制用于抗菌治疗。

铁死亡是一种铁依赖的氧化性细胞死亡，区别于传统的细胞凋亡、坏死和自噬，其特征是在铁或脂质氧化酶作用下催化细胞膜发生脂质过氧化，同时耗竭GSH；铁死亡也会导致线粒体变小，膜密度增高。目前发现铁死亡与神经系统疾病、肿瘤、心脏疾病等密切相关，研究铁死亡有助于深入认识这些疾病的发生发展机制并为药物研发提供指导。目前铁死亡研究主要集中在动物细胞和植物细胞等真核系统中，并受到精确的细胞通路调控，如GPX4, system XC-, p53等。但是原核系统，如细菌等缺少这些通路分子，因此目前尚未发现细菌等可产生铁死亡。

研究团队长期从事纳米酶的开发及其抗菌应用，聚焦铁基纳米酶的过氧化物酶活性模拟免疫抗菌机制，为克服细菌耐药性提供新的策略和治疗方法。2007年，研究人员首次发现氧化铁纳米酶具有类过氧化物酶活性，近年来又发现氧化铁纳米酶可以清除口腔细菌生物膜，杀死胞内沙门氏菌，最近又开发了硫化铁纳米酶并发现其具有高效的抗菌性能。研究人员最初利用纳米酶杀菌时主要是借助其过氧化物酶活性催化双氧水产生自由基来杀菌，但是实验过程中多次发现单独的氧化铁纳米酶（无双氧水）也具有一定的杀菌效果，通过提高ROS水平并导致细菌产生形变，尤其是硫化铁纳米酶，单独使用即可快速杀死多种细菌，但对这些现象背后的机制了解甚少。研究人员最初推测硫化铁纳米酶中释放多硫化氢来杀伤细菌，但单独的多硫化物分子杀伤效率有限。

在该研究中，研究人员阐明了上述铁基纳米酶（单独使用）杀伤细菌的生化机制，并提出细菌也会发生铁死亡。首先，研

究人员发现硫化铁纳米材料如四硫化三铁（ Fe_3S_4

）在水中会发生氧硫置换反应，释放出过硫化氢，进而释放大量的铁离子，形成了一个以亚铁和多硫化物为主的溶液体系。为便于抗菌性能测试，研究人员仿照中药汤剂炮制的思路，将硫化铁纳米材料水悬液利用高压灭菌和离心处理制备了一种纳米汤剂（nano-decoction），这种纳米汤剂能够在5分钟内杀死90%以上大肠杆菌和金黄色葡萄球菌，而抗生素如万古霉素需要24小时才能达到同等杀菌效果。进一步研究发现这种纳米汤剂破坏细菌完整性导致内容物外泄和DNA降解，可诱发细菌产生脂质过氧化，同时显著抑制细菌呼吸链中复合物I和II的活性，转录组分析表明多种代谢通路受到抑制。而且这一杀菌过程中GSH被氧化成GSSG造成谷胱甘肽耗竭。研究人员推测这种死亡方式具有典型的铁死亡特征。利用铁死亡抑制剂如Ferrostatin-1等发现其可以抑制纳米汤剂引发的细菌死亡，同时EDTA、ATP等具有螯合铁离子能力的分子也可以抑制这一过程

；生化实验验证纳米汤剂具有直接把GSH氧化为GSSG的反应活性，主要由多硫化物完成。基于上述特征，研究人员认为纳米汤剂中的亚铁和多硫化物协同诱发细菌发生铁死亡。需要强调的是，这种铁死亡也是依赖于亚铁（二价铁）而非三价铁，只能杀死细菌而对真菌没有效果，而且在水溶液环境中效果最佳，在培养基条件下由于螯合剂和GSH等存在会削弱其抗菌效果。

更有趣的是，这一纳米汤剂能够抑制存在于巨噬细胞内的金黄色葡萄球菌及其耐药株（MRSA），但对宿主细胞没有毒害作用。实验表明纳米汤剂中的亚铁和多硫分子都可以进入巨噬细胞内，但只是抑制细菌，并没有引发细胞发生铁死亡，研究人员推测这种差别是由于细菌抗氧化系统简单，更容易被杀死，而细胞等真核系统具有丰富的抗氧化系统和高水平GSH，因此能够承受纳米汤剂的刺激。动物实验表明静脉注射纳米汤剂能够显著降低血液内浮游和胞内存在的金黄色葡萄球菌，延长败血症的生存期；更为重要的是，针对感染金黄色葡萄球菌引发肺炎的小鼠，纳米汤剂具有与万古霉素相当的治疗效果（图1）。

研究人员认为该项工作提出了一种新抗菌机制，即细菌能够通过铁死亡方式进行杀伤。结合前期发现氧化铁纳米酶引发病毒脂质氧化死亡的机制，研究人员提出细菌和病毒都会发生铁死亡，尽管缺乏相关信号通路调控机制，但是均可通过该种途径开发新型抗菌/抗病毒药物。此外，这种铁死亡杀菌方式有可能是多种无机纳米抗菌材料所共有的一种杀菌机制，可为抗菌材料开发提供指导。

该工作由生物物理所和扬州大学合作完成，高利增为本文通讯作者。该研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目的资助。

[论文链接](#)

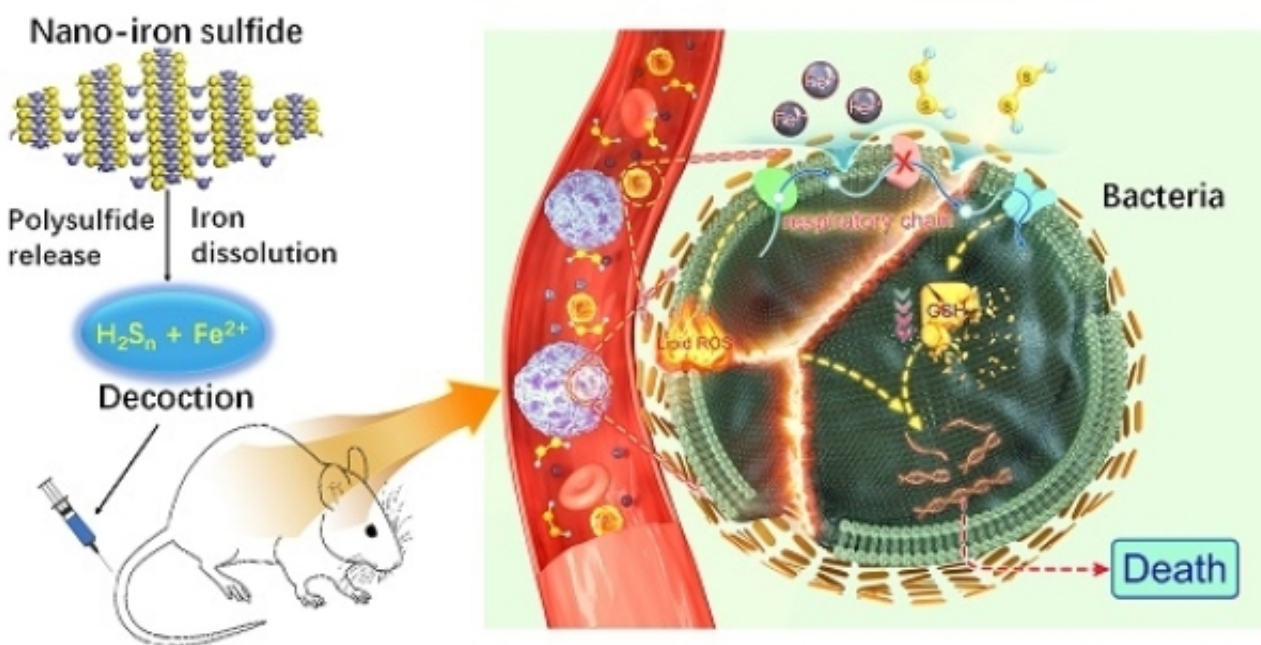


图1. 亚铁与多硫协同诱发细菌铁死亡及抗菌治疗

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发