
微生物所揭示链球菌抗氧胁迫新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8819.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！

链球菌是革兰氏阳性、兼性厌氧细菌，它们主要栖息在人类口腔及上呼吸道，与人类健康密切相关。其中肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是机会致病菌，导致肺炎、脑膜炎等疾病；变形链球菌 (*S. mutans*) 是龋齿的主要致病菌；而口腔有益菌寡发酵链球菌 (*S. oligofermentans*) 则产生 H_2O_2 ，抑制变形链球菌的生长。链球菌的独特之处是不产生高效分解 H_2O_2 的触酶，因此有氧代谢时积累大量的 H_2O_2 。同时，它们也能耐受高浓度的 H_2O_2 ，提示它们具有独特的抗氧化机制。研究人员发现，链球菌生长时产生的内源性 H_2O_2 帮助它们抵抗高浓度的 H_2O_2 胁迫，而 H_2O_2 自诱导防御的分子机制尚不清楚。

3月17日，美国微生物学会期刊 *mSystems* 在线发表了中国科学院微生物研究所东秀珠课题组的最新研究成果 “Redox-regulated adaptation of *Streptococcus oligofermentans* to hydrogen peroxide stress”。该研究揭示了链球菌中独特的、 H_2O_2 敏感的半胱氨酸巯基所介导的 H_2O_2 自诱导防御的分子机制：过氧化物响应抑制蛋白 PerR 及锰转运抑制蛋白 MntR 的半胱氨酸感应胞内低浓度的 H_2O_2 ，并被氧化失活从而解除对所抑制的抗氧胁迫基因（巯基氧化还原及金属离子平衡蛋白）的表达，发挥抗氧化功能（如图）。先前的研究证明 $40\ \mu M H_2O_2$ 氧化锰转录调控蛋白 MntR 的半胱氨酸使之失活 (Chen et al., *J Biol Chem*, 2017)，本研究通过氧化还原蛋白质组学技术、Redox Western blotting、Cys点突变、免疫沉淀结合质谱分析，证实 $40\ \mu M H_2O_2$ 可氧化过氧化物响应抑制蛋白 PerR 的 Cys139 及 Cys142 残基。而 PerR 的半胱氨酸氧化导致其结构性锌离子丢失，使之可逆性失活，解除对其调控的巯基氧化还原 (*trx* 和 *tpx*) 及金属离子平衡等基因 (*dpr* 及 *mntABC*) 的抑制。该研究结果揭示链球菌为适应其胞内独特的高锰环境，PerR 蛋白利用半胱氨酸氧化感应 H_2O_2 ，并调控巯基氧化还原蛋白及金属离子平衡蛋白的表达，帮助触酶阴性的链球菌抵抗 H_2O_2 胁迫。

东秀珠课题组长期致力于链球菌抗氧胁迫的分子机制研究，最近发现链球菌利用碳代谢物抑制蛋白CcpA同时调控葡萄糖的优先利用及H₂O₂

产生。同时，CcpA还在转录后水平，通过调控转录通读而调控自然感受态的最适形成，使寡发酵链球菌摄取外界DNA从而增强对氧化损伤的修复，增加基因组稳定性而贡献抗氧胁迫（Wang et al., *Mol Microbiol* , 2019）。东秀珠团队还发现原核生物的膜整合蛋白-水通道蛋白在链球菌中与抗氧胁迫及致病性密切相关。水通道蛋白（Aquaporin, AQP）是广泛存在于三域生命的一类跨膜蛋白，协助水及其他小分子物质，如甘油、尿素等双向扩散。1998年Peter Agre首次发现人红细胞膜上的AQP协助水分子跨膜扩散，并因此而获得2003年的诺贝尔化学奖。真核生物的AQP协助转运H₂O₂

及NO等，发挥信号分子作用，调控细胞的凋亡以及疾病发生。而目前原核生物AQP的生理功能绝大部分未知。

东秀珠课题组首次表明寡发酵链

球菌的水通道蛋白AqpA协助H₂O₂双向渗透；重要的是，*aqpA*

基因缺失显著削弱了寡发酵链球菌高氧压力下的生长，并减弱其种内及种间竞争生存能力。因此AqpA特化为一个H₂O₂

转运蛋白，帮助触酶阴性的链球菌脱毒细胞内的H₂O₂，抵御氧化压力（Tonget al., *J Biol Chem*, 2019）。该课题组还发现肺炎链球菌的非典型甘油型水通道蛋白Pn-

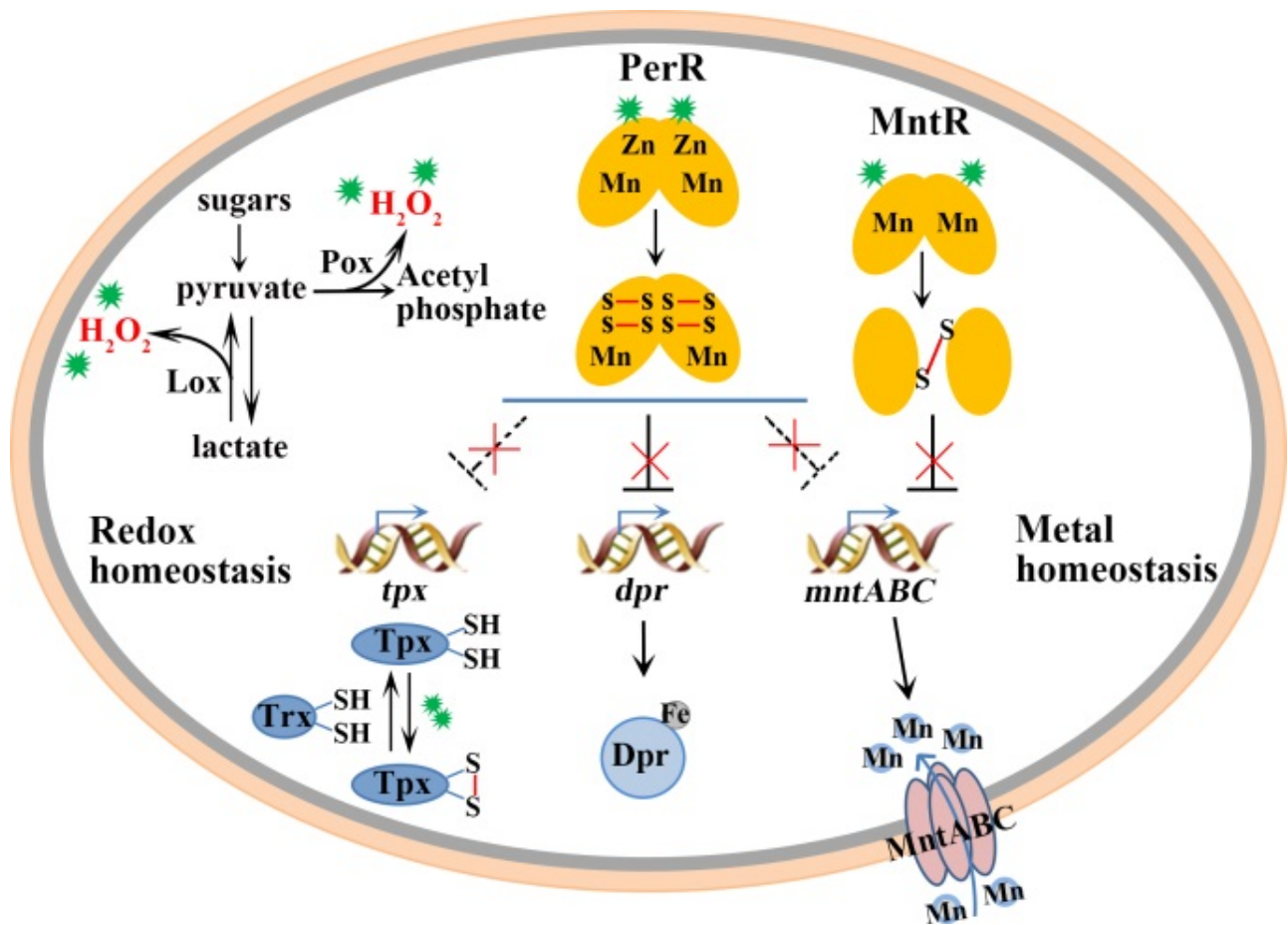
AqpC缺失显著影响肺炎链球菌的抗氧胁迫能力及致病性和毒力，其分子机制正在研究中。

以上所揭示的链球菌抗氧胁迫的新机制，不仅丰富了对原核生物抗氧胁迫的认识，同时对利用和控制链球菌提供了思路，尤其是低浓度H₂O₂介导的H₂O₂

免疫机制及水通道蛋白新的生理功能的认知，使得口腔有益菌更好地抑制龋齿致病菌，并可为致病链球菌，如肺炎链球菌的控制提供新的作用靶点。

东秀珠课题组副研究员佟卉春、博士生东雨竹、王新慧为论文的共同第一作者，东秀珠和佟卉春为论文的共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金的资助。

[论文链接](#)



微生物所揭示链球菌抗氧胁迫新机制

研究团队单位：微生物研究所

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