

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.05.004

• 基础研究 •

srtA 基因调节变异链球菌氧化耐受的机制研究

何远丽¹, 任彪¹, 陈璇¹, 邹玲²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041);
2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川 成都(610041)

【摘要】目的 探究 srtA 基因对变异链球菌氧化耐受能力的调节作用并初步探讨其机制。**方法** 通过氧化耐受实验, 对比变异链球菌 UA159 菌株及其 srtA 基因缺失株及回复株在浮游及生物膜状态下的氧化耐受能力差异; 用 Illumina HiSeq 4 000 测序平台对 UA159 菌株及其 srtA 基因缺失株在对数中期及稳定期的基因转录组测序, 比较其氧化耐受相关基因的转录表达差异, 进一步探讨 srtA 基因缺失后变异链球菌氧化耐受能力的变化与其基因转录组的内在联系; 并采用 qPCR 来验证相关基因表达水平的变化。**结果** srtA 基因缺失后变异链球菌在浮游状态、生物膜状态的氧化耐受能力均较 UA159 降低 ($P < 0.05$)。分析 33 个氧化耐受相关基因在转录组测序结果中的表达水平发现, 过氧化物合成与代谢相关酶类基因无明显变化, 但稳定期样本中双组份信号转导系统编码基因 lrgA、lrgB、lytT 表达下调 2.2 ~ 2.4 倍; qPCR 结果进一步表明对数中期、稳定期的浮游菌 lrgB、lytT 表达下调 11.01 ~ 53.51 倍, 且另一双组分系统编码基因 vicK 表达下调 6.57 ~ 10.88 倍 ($P < 0.001$)。**结论** srtA 基因缺失后, 变异链球菌过氧化物合成及代谢酶类编码基因表达水平不变, 但氧化耐受相关转录调节因子表达水平下降, 进而减弱变异链球菌的氧化耐受能力。

【关键词】 变异链球菌; 龋病; 生物膜; 分选酶 A; srtA 基因; 氧化应激; 氧化耐受; 活性氧; 转录组测序; 双组份信号转导系统

【中图分类号】 R780.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)05-0292-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 何远丽, 任彪, 陈璇, 等. srtA 基因调节变异链球菌氧化耐受的机制研究[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(5): 292-297.

Mechanism research of srtA gene on the oxidation tolerance of *Streptococcus mutans* HE Yuanli¹, REN Biao¹, CHEN Xuan¹, ZOU Ling². 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Corresponding author: ZOU Ling, Email: zouling@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85502415

【Abstract】Objective To investigate the effects of srtA on the oxidation tolerance of the *Streptococcus mutans* UA159 strain and to explore the potential mechanism. **Methods** The oxidation tolerance in the planktonic state and biofilm state were compared among UA159, the srtA-deleted strain and the complementary strain through oxidative tolerance experiments. The RNA-sequencing data from both the exponential and stationary phases of UA159 and the srtA-deleted strain were obtained by using the Illumina HiSeq 4 000 sequencing platform to determine the impact of srtA knockout on *S. mutans* genomic transcription. We compared the differences in the transcriptional expression of oxidative tolerance-related genes between the UA159 strain and the srtA gene deletion strain and further explored the intrinsic relationship between the changes in oxidative tolerance and the genetic transcriptome. qPCR was used to verify the chang-

【收稿日期】 2019-11-21; **【修回日期】** 2020-01-16

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81570974)

【作者简介】 何远丽, 住院医师, 硕士研究生在读, Email: 1104541231@qq.com

【通信作者】 邹玲, 副教授, 博士, Email: zouling@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85502415

es in the expression level of oxidation tolerance-related genes. **Results** The oxidation tolerance of the *srtA*-deleted strain decreased significantly in both the planktonic state and the biofilm state compared to that of UA159 ($P < 0.05$). A total of 33 oxidation tolerance-related genes were differentially expressed according to transcriptome sequencing. There was no significant change in the expression of peroxide synthesis- and metabolic-related enzyme genes, but in the stationary phase samples, the two-component signal transcription systems *lrgA*, *lrgB*, and *lytT* were significantly downregulated (2.2- to 2.4-fold) in the *srtA*-deleted strain. qPCR further confirmed that in both the exponential and stationary phases, *lrgB* and *lytT* expression in the planktonic state was reduced 11.01-53.51-fold, while the expression of the other two-component system-encoding gene *vicK* was reduced by 6.57-10.88-fold ($P < 0.001$). **Conclusion** *SrtA* gene deletion did not change the expression level of peroxide synthesis-related and metabolic enzyme-encoding genes but downregulated the expression of the associated transcription regulation factors to reduce the oxidation tolerance of *S. mutans*.

【Key words】 *Streptococcus mutans*; dental caries; biofilm; Sortase A; *srtA* gene; oxidative stress; oxidation tolerance; reactive oxygen species; RNA-Seq; two-component signal transduction systems

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(5): 292-297.

变异链球菌是主要致龋菌,其耐受各种环境应激的能力是它在牙菌斑生物膜中的竞争优势之一^[1]。牙菌斑是一个复杂的微生态环境,菌斑中氧的含量水平约为大气中的10%,这些活性氧(reactive oxygen species, ROS)的累积会导致蛋白质、DNA、膜脂质损伤以及酶失活。为应对上述环境压力变化,变异链球菌通过调控网络系统如双组分信号转导系统(two-component signal transduction systems, TCSTS)、CcpA-依赖和非依赖的碳代谢阻遏(carbon catabolite repression, CCR)、群体感应信号机制(quorum-sensing, QS)增强其环境适应性,在牙菌斑波动性环境中良好生存并繁殖^[1]。研究表明,氧化应激会影响细菌的遗传转化以及与感受态相关的多重基因表达^[2]。而变异链球菌控制遗传转化的调控通路与许多毒力相关基因的表达相互影响。分选酶A(Sortase A, SrtA)是革兰阳性菌中的一类转肽酶,变异链球菌中的SrtA可对其底物蛋白SpaP、GbpC、DexA、FruA、WapA、WapE的LPXTG序列进行分选识别,将这些表面蛋白共价锚定于细胞壁上,在变异链球菌的黏附过程中起重要作用。既往研究发现其编码基因*srtA*缺失后细菌初始黏附率降低、生物膜结构松散、致龋能力减低^[3]。本课题组前期研究还发现*srtA*基因缺失影响变异链球菌细胞外多糖合成及耐酸能力,推测这些影响与*srtA*基因缺失后复杂的基因网络调控相关^[4-5],且变异链球菌*srtA*基因很有可能影响其氧化耐受能力。因此,本研究拟探索*srtA*对变异链球菌氧化耐受能力的影响,并通过转录组测序(RNA-sequence, RNA-seq)与实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR)来初步探讨其机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和材料

牛脑心浸液培养基(Oxoid, 英国);壮观霉素(Sigma, 美国);3%过氧化氢(Sigma, 美国);过氧化氢酶(Sigma, 美国);Nanodrop 分光光度计(Thermo Scientific, 美国);IlluminaHiseq 4 000 测序平台(上海美吉生物医药科技有限公司, 中国);Trizol 裂解液(Life Technologies, 美国);PrimeScript RT reagent Kit With gDNA Eraser (TaKaRa, 日本);TB Green™ Premix Ex Taq™ II (Tli RNase H Plus) (TaKaRa, 日本);LightCycler480 荧光定量PCR仪(Roche, 瑞士)。变异链球菌 UA159 (*Streptococcus mutans* UA159)由口腔疾病研究国家重点实验室提供,保存于-80℃。变异链球菌 UA159 菌株*srtA*基因缺失株及回复株由本课题组前期研究构建^[5-6]。

1.2 菌株培养

变异链球菌 UA159、变异链球菌 UA159 菌株*srtA*基因缺失株(Δ *srtA*)及回复株(Δ *srtA*comp)各菌株分别接种于牛脑心浸液(brain heart infusion broth, BHI)培养基,于37℃、5%CO₂培养条件下过夜复苏后,划线接种于BHI固体培养基,培养48 h后4℃储存备用。其中, Δ *srtA*comp接种于含有浓度为1 000 μg/mL壮观霉素的BHI培养基,余同上。细菌经菌落形态学、细胞形态学鉴定为变异链球菌。将UA159、 Δ *srtA*、 Δ *srtA*comp单菌落过夜培养,1:20稀释于BHI中培养3 h后,调整菌液600 nm光密度为0.5,即为“对数中期细菌”。将1:20稀释后细菌培养至24 h,即为“稳定期细菌”。将对数中期菌液继续1:20稀释于含有1%蔗糖的BHI培养基中,分别加入24孔板,培养24 h以产生稳定

期生物膜。

1.3 浮游菌氧化耐受

将 UA159 及 Δ srtA、 Δ srtAcomp 菌株培养至对数中期,离心收菌、去上清,等体积 1 mL 无菌磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)(pH = 7.0)重悬,振荡混匀,再次离心、去上清。将 3% 过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)用无菌 PBS 缓冲液稀释至 0.05% 终浓度^[7]。然后向各管中分别加入等体积含 0.05% H_2O_2 的无菌 PBS 缓冲液重悬细菌团块,于 37 °C、5% CO_2 培养条件下分别培养 0、15、30、60 min 后,加入 5 mg/mL H_2O_2 酶终止反应^[8],震荡混匀,用无菌 PBS 进行浓度梯度稀释,每样取 10 μ L 于 BHI 琼脂平板点样,37 °C、5% CO_2 条件下培养 2 d 后菌落计数,计算各样本存活率的对数转换结果并绘制其随时间变化折线图,比较其统计学差异。

1.4 生物膜氧化耐受

培养 UA159 及 Δ srtA、 Δ srtAcomp 菌株至稳定期生物膜状态,吸弃上清液,无菌 PBS 缓冲液润洗孔板底部生物膜 3 次,将每菌种 6 平行孔分为 A、B 组(各 3 孔)。各菌 A 组每孔即刻加入 2 mL PBS 缓冲液,各菌 B 组每孔即刻加入 2 mL 含 0.05% H_2O_2 的无菌 PBS 缓冲液后于 37 °C、5% CO_2 条件下培养 60 min。A 组即刻刮取生物膜,为“无刺激组”;B 组培养 60 min 后刮取生物膜,为“刺激组”。震荡混匀,5 000 rpm 离心 10 min,去上清、PBS 重悬,再次离心、重悬;震荡混匀,从各组各孔中分别吸取 100 μ L 菌液用无菌 PBS 进行浓度梯度稀释,取合适稀释倍数的菌液 100 μ L 涂布于 BHI 琼脂平板,37 °C、5% CO_2 条件下培养 4 d 后菌落计数,计算各样本 CFU/mL 的对数转换结果并比较其统计学差异。

1.5 RNA-seq 与数据分析

将 UA159 和 Δ srtA 对数中期组、稳定期组菌液培养至预定生长时间后,提取样本总 RNA。使用 Nanodrop 分光光度仪检测所得样本 RNA 的纯度及浓度,琼脂糖凝胶电泳分析 RNA 质量。本实验 RNA-Seq 检测及原始数据质控均委托上海美吉生物医药科技有限公司完成, RNA 建库、富集,采用 Illumina HiSeq 4 000 测序平台行 2 × 150 bp 测序。参考 Gene Ontology 数据库及 KEGG 数据库对测序所得同源基因转录本进行功能注释。使用软件 RSEM 以 FPKM 为单位计算样本中各基因表达量。以显著性 FDR < 0.05, 变化倍数(fold change, FC)绝对值 ≥ 2 为筛选标准,计算对数中期及稳定期

Δ srtA 相对 UA159 的基因差异表达状况,差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)若在 Δ srtA 样本中表达量高于 UA159 样本,则为表达上调基因,反之则为表达下调基因。

通过文献查阅,本实验筛选了与变异链球菌氧化耐受相关的转录调控系统和编码细胞内 H_2O_2 合成酶、代谢解毒酶类等相关基因共 33 个,其中 TCSTS 基因 17 个、 H_2O_2 合成酶编码基因 3 个、 H_2O_2 代谢酶编码基因 8 个以及其他^[9]对氧化耐受有潜在影响的基因与调控子 5 个。分别分析这 33 个基因在对数中期及稳定期各样本中的转录水平。

1.6 氧化耐受相关基因的 qPCR 验证

将 UA159 和 Δ srtA 对数中期菌液 1:20 稀释于含有 1% 蔗糖的 BHI 培养基中,分别培养至对数中期、稳定期后,离心收菌,提取细菌总 RNA,然后使用 PrimeScript RT reagent Kit With gDNA Eraser 逆转录为 cDNA。选用 16S rRNA^[10]作为内参引物,选用 RNA-seq 结果中 FDR < 0.05、|FC| ≥ 2 的 DEGs 作为目的基因。本研究所用引物序列见表 1,其中 lrgB、lytT 引物序列参考 Ahn 等^[11]的研究设计,其余引物序列使用 Primer 3 Plus 设计。根据 TB Green™ Premix Ex Taq™ II (Tli RNase H Plus)说明书加样,各基因引物设置不含 cDNA 的阴性对照。通过 LightCycler 480 II System 程序上机扩增,获得各目的基因及内参基因的 CT(cycle threshold)值。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对目的基因的相对表达水平进行计算分析,得到各目的基因差异表达情况。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

Primers	Sequences (5'-3')
vicK-F	CACTTTACGCATTCGTTTTGCC
vicK-R	CGTTCTTCTTTTTCCTGTTCGGTC
lrgB-F	GGCAAAAGGATTGGGAAGTATG
lrgB-R	TGGAACGGCAAAGGCAATGG
lytT-F	CATCCTCCACTTGTCTCTTTGC
lytT-R	CACACGCCCTGCTCAAAAG
16S rRNA-F	AGCGTTGTCCGGATTTATTG
16S rRNA-R	CTACGCATTTACCGCTACA

1.7 统计学分析

数据分析均用 SPSS 17.0 软件完成。用 Levene's test 对样本进行方差齐性检验,若样本方差齐,则进行两独立样本 t 检验或单因素方差分析,若样本方差不齐,则进行 Kruskal-wallis 非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *srtA* 基因缺失株影响浮游状态变异链球菌氧化耐受能力

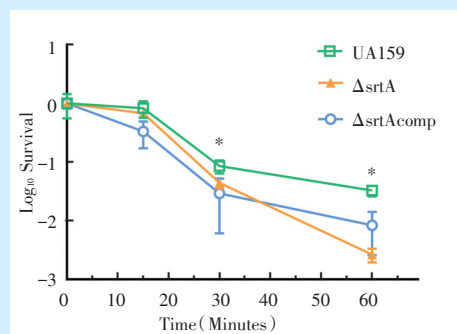
H_2O_2 刺激 UA159 和 $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 菌株浮游菌 0、15、30、60 min 后 3 菌种平板生存率的对数转换结果随时间变化情况如图 1 所示,可见 UA159 和 $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 菌株的存活率随氧化刺激时间增加而降低。 $\Delta srtA$ 在 H_2O_2 刺激 15 min 时存活率无明显变化 ($P > 0.05$); 在 H_2O_2 刺激 30、60 min 后, $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 存活率低于 UA159 ($P < 0.05$)。

2.2 *srtA* 基因缺失株生物膜状态耐氧化能力下降

生物膜状态各菌株受 H_2O_2 刺激前后的菌落计数结果如图 2 所示, *srtA* 基因缺失后稳定期生物膜状态变异链球菌氧化耐受能力下降 ($P < 0.05$)。在无刺激组, UA159 和 $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 菌落计数结果分别为 2.38×10^6 、 1.28×10^6 、 8.00×10^6 , 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在刺激组, $\Delta srtA$ 在过氧化氢刺激 1 h 后被完全杀灭, 低于此时 UA159 及 $\Delta srtAcomp$ 组的活菌菌落计数 ($P < 0.05$), 此时 $\Delta srtAcomp$ 组活菌菌落计数也低于 UA159 ($P < 0.05$)。

2.3 *srtA* 基因缺失影响转录组中氧化耐受相关基因的表达水平

在对数中期 $\Delta srtA$ 样本中, 有 31 个氧化耐受相关基因呈现出转录水平改变的趋势 (图 3a), 其中, 有 15 个基因趋于上调, 16 个基因趋于下调, 但其



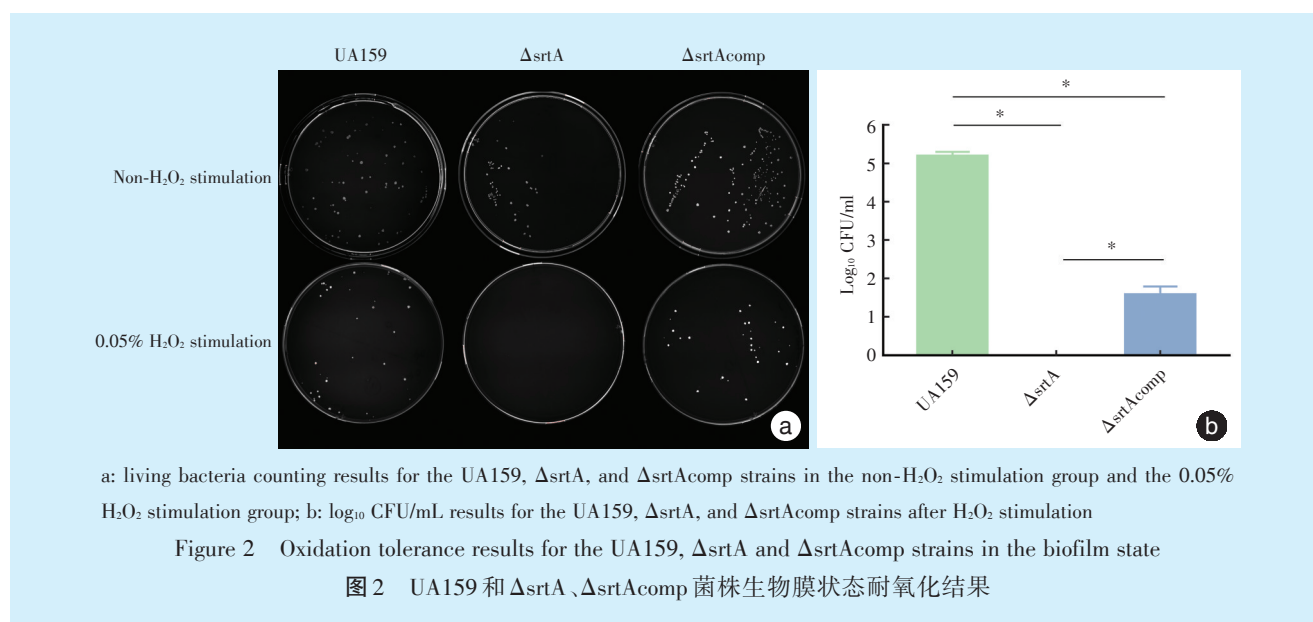
*: the $\Delta srtA$ group survival rate was lower than that of the UA159 group ($P < 0.05$), and the survival rate of the $\Delta srtAcomp$ group was also lower than that of the UA159 group ($P < 0.05$)

Figure 1 Oxidation tolerance results for the UA159, $\Delta srtA$ and $\Delta srtAcomp$ strains in the planktonic state

图1 UA159 和 $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 菌株浮游状态耐氧化结果

FC 均低于本次筛选阈值, 故对数中期样本中未见细胞氧化耐受相关基因差异表达。

在稳定期 $\Delta srtA$ 样本中 (图 3b), 双组份信号转导系统编码基因 *lrgA*、*lrgB*、*lytT* 表达显著下调 (2.2 ~ 2.4 倍), *comC* 表达显著上调 (2.1 倍)。其余 14 个基因趋于上调, 15 个基因趋于下调, 但其基因表达水平波动范围在本次分析阈值以下。



a: living bacteria counting results for the UA159, $\Delta srtA$, and $\Delta srtAcomp$ strains in the non- H_2O_2 stimulation group and the 0.05% H_2O_2 stimulation group; b: $\log_{10}$ CFU/mL results for the UA159, $\Delta srtA$, and $\Delta srtAcomp$ strains after H_2O_2 stimulation

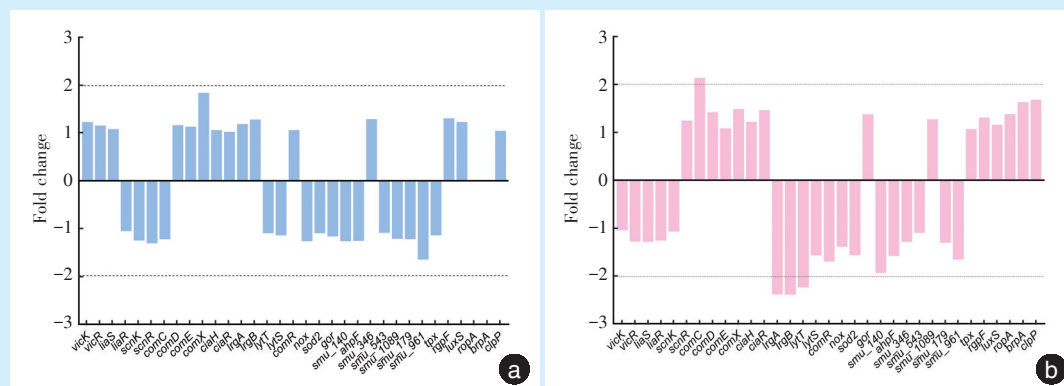
Figure 2 Oxidation tolerance results for the UA159, $\Delta srtA$ and $\Delta srtAcomp$ strains in the biofilm state

图2 UA159 和 $\Delta srtA$ 、 $\Delta srtAcomp$ 菌株生物膜状态耐氧化结果

2.4 *srtA* 基因缺失降低 TSCTS 相关基因的表达水平

将上述转录结果中差异表达的 TSCTS 编码基

因 *lrgB*、*lytT* 以及既往研究^[1, 12]显示与氧化耐受显著相关的 *vicK* 通过 qPCR 验证其差异表达情况。结果显示, $\Delta srtA$ 菌株的 *lytT*、*lrgB*、*vicK* 基因在对数

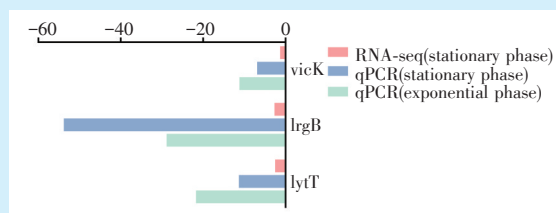


Dotted lines indicate the fold change; a: exponential phase; b: stationary phase

Figure 3 Differential expression levels of oxidation tolerance-related genes in the exponential and stationary phase samples upon srtA deletion

图3 srtA 基因缺失后氧化耐受相关基因在对数中期及稳定期的差异表达水平

中期、稳定期的表达水平均较 UA159 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。如图 4 所示, $\Delta srtA$ 菌株的 *vicK* 在对数中期、稳定期分别下调 10.88、6.57 倍, *lrgB* 下调 28.57、53.51 倍, *lytT* 下调 21.41、11.01 倍, 其差异表达趋势与稳定期 RNA-Seq 结果一致。

Figure 4 Differential expression of TSCTS-related genes according to the $\Delta srtA$ strain RNA-seq and qPCR profiles图4 $\Delta srtA$ 菌株的 TSCTS 相关基因在 RNA-seq 与 qPCR 中的差异表达水平

3 讨论

变异链球菌形成了复杂的调控网络, 使之能够更好地耐受氧化压力, 也为其应对口腔牙菌斑复杂微生态环境中大量的 ROS, 如 H_2O_2 等提供了优势。变异链球菌的 H_2O_2 合成酶相对缺乏, 但其拥有 NADH 氧化酶 Nox 和烷基氢过氧化物酶 (alkylhydroperoxidase, AhpF); Nox 和 AhpF 的胞内呼吸作用能够将 NADH 氧化为 NAD^+ 、将氧还原为 H_2O 或 H_2O_2 [13]。本研究发现 *srtA* 基因缺失后, 对数中期及稳定期变异链球菌样本中, *nox*、*ahpF* 和推定的 AhpF 编码基因 *smu_961* 表达水平平均略有下调,

但差异无统计学意义, 提示 *srtA* 基因缺失并未对变异链球菌的胞内呼吸作用造成显著影响。

变异链球菌基因组编码了众多不同的脱氢酶和过氧化物酶, 如谷胱甘肽氧化还原酶 [14] (glutathione oxidoreductase, Gor)、硫醇过氧化物酶, 以及超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, Sod) 等来分解代谢胞内 ROS。sod、gor 和硫醇过氧化物酶编码基因 *tpx* 在 $\Delta srtA$ 对数中期略有下调, 其它 NADH 脱氢酶的编码基因 *smu_346*、*smu_543*、*smu_1089*、*smu_179* 等转录水平变化也不显著, 提示 *srtA* 基因缺失没有对胞内 ROS 代谢解毒酶类造成直接影响。

变异链球菌典型的调控系统 TCSTS 和 CCR 以及群体感应机制 QS 等可以增强变异链球菌的环境适应性 [1], 有文献报道 ScnRK 系统、LiaRS 系统对酸刺激及氧化耐受等有明显的调控作用 [15], CiaRH、ComCDE、ComRS 等也可影响其 H_2O_2 耐受性 [16]。但本研究结果显示, *srtA* 基因缺失后, 对数中期及稳定期变异链球菌样本中 *liaRS*、*scnRK*、*comX* 略有下调, *ciaRH*、*comR*、*comDE* 略有上调, 但差异无统计学意义; TCSTS 基因 *comC* 在稳定期显著上调 2.1 倍。据研究显示, *comC* 编码产物为 QS 通路中 ComDE 的信号肽的前体肽, *comC* 基因对压力敏感且能够调控变异链球菌内众多基因的表达 [15-16]。推测 *comC* 在 $\Delta srtA$ 稳定期中表达上调可能是因为该信号肽对 H_2O_2 刺激压力的响应, 从而将该刺激信号传入细菌整体的调控网络, 以便细菌做出相应的调控。

双组分系统 LytST 与细菌细胞壁代谢相关 [14], LrgAB 的表达对复杂和不利的的环境信号高度敏感,

与氧化耐受性、热应激、抗生素耐药等毒力因素相关^[17],另外,LrgAB据推测与噬菌体 holin 蛋白有相似性^[18],在适应环境压力时能调节诱导亚群细胞死亡、裂解,从而有利于整个群体的生存。本研究中 lrgA、lrgB、lytT 在 Δ srtA 稳定期的表达水平显著下调 2.2 ~ 2.4 倍,进一步 qPCR 验证 lrgB、lytT 下调 11.01 ~ 53.51 倍。说明 srtA 基因缺失影响了变异链球菌以 lrgAB、lytST 为主的调控网络,从而将信号整合到细胞整体水平;同时 lrgAB 的下调也反应出 Δ srtA 对自身诱导死亡、裂解的负向调控,但作用较弱,故而 Δ srtA 氧化耐受性仍下降。

此外,据报道 VicRK 系统对氧化应激也有着明显的调控作用^[12],能够显著影响变异链球菌的 H₂O₂ 耐受能力。虽然本研究中在对数中期及稳定期 Δ srtA 的 vicRK 变化水平均不显著,但基于既往大量研究对 VicRK 系统对氧化应激调控作用的肯定,本次实验选取了 vicK (smu_1516) 基因进行 qPCR 实验。结果表明 Δ srtA 菌株的 vicK 在对数中期、稳定期分别下调 10.88 与 6.57 倍,提示 vicK 的差异表达在 srtA 基因缺失株的氧化耐受能力降低中发挥着一定的调控作用;与上述 lrgAB、lytST 的差异表达信号传递模式相似,这可能与信号整合到细胞调控网络有关。

综上所述,srtA 基因缺失后,变异链球菌过氧化物合成及代谢酶类编码基因表达水平不变,但氧化耐受相关转录调节因子表达水平下降,进而减弱变异链球菌的氧化耐受能力,但具体的作用机制仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] Smith EG, Spatafora GA. Gene regulation in *S. mutans*: complex control in a complex environment [J]. J Dent Res, 2012, 91(2): 133-141.
- [2] Salvadori G, Junges R, Morrison DA, et al. Competence in *Streptococcus pneumoniae* and close commensal relatives: mechanisms and implications [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9(1): 94.
- [3] Abraham WR. Going beyond the control of quorum-sensing to combat biofilm infections [J]. Antibiotics (Basel), 2016, 5(1). DOI: 10.3390/antibiotics5010003.
- [4] Song Y, He J, Wang RK, et al. Effect of srtA on interspecies adherence of oral bacteria [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(1): 160-166.
- [5] Chen X, Liu C, Peng X, et al. Sortase A-mediated modification of the *Streptococcus mutans* transcriptome and virulence traits [J]. Mol Oral Microbiol, 2019, 34(5): 219-233.
- [6] 陈璇, 刘海霞, 彭显, 等. 利用框内缺失法构建变异链球菌 srtA 基因缺失株[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(6): 588-592.
- [7] Chen X, Liu HX, Peng X, et al. Construction of srtA deletion mutant of *Streptococcus mutans* by an in-frame deletion system [J]. West Chin J Stomatol, 2017, 35(6): 588-592.
- [8] Kovacs CJ, Faustoferri RC, Quivey RG. RgpF is required for maintenance of stress tolerance and virulence in *Streptococcus mutans* [J]. J Bacteriol, 2017, 199(24): e0049717.
- [9] Cheng X, Xu X, Chen J, et al. Effects of simulated microgravity on *Streptococcus mutans* physiology and biofilm structure [J]. FEMS Microbiol Lett, 2014, 359(1): 94-101.
- [10] 张茹, 雷蕾, 杨英明. rnc 基因调节变异链球菌环境耐受性及其机制研究 [J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(8): 504-507.
- [11] Zhang R, Lei L, Yang YM. Regulation mechanism of rnc gene on *Streptococcus mutans* environmental tolerance and its mechanism [J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 26(8): 504-507.
- [12] Zheng X, Zhang K, Zhou X, et al. Involvement of gshAB in the interspecies competition within oral biofilm [J]. J Dent Res, 2013, 92(9): 819-824.
- [13] Ahn SJ, Qu MD, Robert E, et al. Identification of the *Streptococcus mutans* LytST two-component regulon reveals its contribution to oxidative stress tolerance [J]. BMC Microbiol, 2012, 12(1): 187.
- [14] Zhuang PL, Yu LX, Liao JK, et al. Relationship between the genetic polymorphisms of vicR and vicK *Streptococcus mutans* genes and early childhood caries in two-year-old children [J]. BMC oral health, 2018, 18(1): 39.
- [15] Senadheera MD, Lee AW, Hung DC, et al. The *Streptococcus mutans* vicX gene product modulates gtfB/C expression, biofilm formation, genetic competence, and oxidative stress tolerance [J]. J Bacteriol, 2007, 189(4): 1451-1458.
- [16] Ajdic D, McShan WM, McLaughlin RE, et al. Genome sequence of *Streptococcus mutans* UA159, a cariogenic dental pathogen [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(22): 14434-14439.
- [17] Perry JA, Levesque CM, Suntharalingam P, et al. Involvement of *Streptococcus mutans* regulator RR11 in oxidative stress response during biofilm growth and in the development of genetic competence [J]. Lett Appl Microbiol, 2008, 47(5): 439-444.
- [18] Shanker E, Federle MJ. Quorum sensing regulation of competence and bacteriocins in *Streptococcus pneumoniae* and *mutans* [J]. Genes (Basel), 2017, 8(1). DOI: 10.3390/genes8010015.
- [19] Ahn SJ, Gu T, Koh J, et al. Remodeling of the *Streptococcus mutans* proteome in response to LrgAB and external stresses [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14063.
- [20] Bayles KW. Bacterial programmed cell death: making sense of a paradox [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(1): 63-69.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号