

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*  
55 (10) :1238 - 1244; 4 October 2015  
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q  
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn  
doi:10.13343/j.cnki.wsxb.20150216

## 葡萄球菌生物被膜的基因调控机制研究进展

乔瑞红, 谢鲲鹏, 谢明杰\*

辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁省生物技术与分子药物研发重点实验室, 辽宁 大连 116081

**摘要:** 细菌的耐药性问题是目前医学临床面临的严峻问题, 其中细菌生物被膜的形成是引起细菌持续性感染的主要致病机制之一。细菌生物被膜的形成过程十分复杂, 受多种因子和多基因的共同调控, 且不同的因子和基因在生物被膜形成的不同阶段所起的作用不同。本文重点对引起院内感染的主要致病菌葡萄球菌的生物被膜形成的基因调控机制, 以及药物抑制葡萄球菌生物被膜的研究现状进行综述, 旨在为解决医学临床中存在的细菌感染, 研制抗生物被膜药物和疫苗等提供参考。

**关键词:** 生物被膜, 金黄色葡萄球菌, 表皮葡萄球菌, 基因调控机制

**中图分类号:** Q 936      **文章编号:** 0001-6209 (2015) 10-1238-07

细菌的耐药性问题是目前医学临床面临的严峻问题, 由于耐药菌株的增多, 严重危害人类和畜禽的健康, 因此弄清耐药菌产生的机制, 对解决细菌耐药性问题有重要的意义。目前的研究表明, 生物被膜的形成是导致细菌耐药的主要原因之一<sup>[1]</sup>。细菌生物被膜 (bacterial biofilm, BF) 是细菌自身分泌的胞外基质相互粘连形成的, 有特定结构和功能的细胞群体。主要成分为胞外多糖, 如多糖细胞间黏附素 (polysaccharide intercellular adhesion, PIA)、蛋白质 (如生物被膜相关蛋白)、胞外 DNA (eDNA) 和脂质等。据报道, 大约 80% 的细菌性感染疾病的发生和发展都与 BF 的形成密切相关<sup>[2]</sup>, 因此关于 BF 形成过程中的分子调控机制和治疗策略, 是近年来国内外学者研究的热点。目前关于 BF 的形成机制方面的研究较多, 但对调控 BF 形成的相关基因的研究较少, 有些机制尚无定论, 其主要原因在于 BF 的形

成比较复杂, 是由多种因子和多基因共同调控的过程。有研究报道, 在金黄色葡萄球菌 BF 的形成过程中, 有 48 个基因被诱导表达, 84 个基因受到抑制<sup>[3]</sup>。本文以影响 BF 形成的相关因子和基因为主线, 重点阐述葡萄球菌 BF 形成的基因调控机制和药物抑制 BF 的研究现状, 旨在为解决葡萄球菌的耐药问题提供理论指导。

### 1 PIA 的形成及其基因调控机制

PIA 是葡萄球菌 BF 形成中的重要因子, 在 BF 形成的黏附和聚集阶段发挥重要作用。缺乏 PIA 的菌株之间的相互黏附能力大大下降, 无法形成正常的 BF<sup>[4]</sup>。PIA 的合成与 *ica* 操纵子的调控有关, 当 *ica* 发生突变时, PIA 的合成减少, BF 的形成能力也随之下降<sup>[5]</sup>。

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究一般项目 (L2013412); 大连市科技计划项目 (2013E13SF108)

\* 通信作者。Tel: +86-411-85827188; E-mail: xmj1222@sina.com

作者简介: 乔瑞红 (1988 -), 女, 山西吕梁人, 硕士研究生, 主要从事微生物生化研究。E-mail: 821243439@qq.com

收稿日期: 2015-05-08; 修回日期: 2015-07-02

*ica* 操纵子位于细菌染色体上, 包括串联存在的 *icaADBC* 四个功能基因。其中 *icaA* 在 *ica* 操纵子中的作用最为显著, 由其编码合成的 IcaA 蛋白具有 N-乙酰葡聚糖转移酶活性; IcaD 是 IcaA 的伴侣蛋白, 帮助 IcaA 合成的产物正确折叠; IcaC 是一种跨膜蛋白, 它可以进一步延长 IcaA 的合成产物; IcaB 的作用是介导 N-乙酰葡萄糖胺残基的去乙酰化<sup>[6]</sup>。已有的研究表明, *icaADBC* 的表达受 SarA、SarX、IcaR、 $\sigma^B$  等因子的调控。SarA 蛋白通过与 DNA 结合, 改变 DNA 的局部构型, 来激活或关闭基因的表达。在葡萄球菌中, SarA 属于全局调控因子, 它能直接或间接调控 120 多个相关基因的表达<sup>[7]</sup>。其中, Tormo 等<sup>[8]</sup>的研究表明, SarA 可与 *ica* 启动子序列结合, 通过上调 *ica* 基因的表达来促进 BF 的形成。在金黄色葡萄球菌中, SarX 的结构与作用机制与 SarA 相似。*icaR* 是 *ica* 操纵子的一个调节基因, 位于 *ica* 操纵子的上游, 其编码的 IcaR 蛋白对 *icaADBC* 的表达具有负调控作用。当 *icaR* 缺失, *icaADBC* 的表达量增加了 100 倍, PIA 的表达量增加了 10 倍<sup>[9]</sup>, Cue 等<sup>[10]</sup>证实了 *icaR* 的这种作用, SarX 能通过下调 *icaR* 的表达, 激活 *icaADBC* 的表达, 以促进金黄色葡萄球菌 BF 的形成。 $\sigma^B$  因子是菌体对环境胁迫产生应答反应的主要调控因子, 它对细菌耐药性的产生、BF 的形成、毒力及毒力相关基因的表达调控等方面具有重要作用。Cerca 等<sup>[11]</sup>的研究结果显示,  $\sigma^B$  因子可上调金黄色葡萄球菌的 *icaADBC* 的表达。Knobloch<sup>[12]</sup>的研究结果显示,  $\sigma^B$  因子也能上调表皮葡萄球菌 1457 和 8400 的 *icaADBC* 的表达, 促进其 BF 的形成。

鉴于 *ica* 能调控 PIA 的合成, 促进 BF 的形成, 近年来各国学者常以与 *ica* 相关的基因为靶点来研究药物对 BF 的抑制作用。如王晓红等<sup>[13]</sup>的研究结果也显示, 桃柞酚能抑制金黄色葡萄球菌 *icaA* 的表达量, 当药物浓度为 1/2 最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 时, 与对照组相比, 桃柞酚可使金黄色葡萄球菌 *icaA* 基因的表达量下降 1.8 倍, 与此同时, PIA 的含量也随之下降。Nuryastuti 等<sup>[14]</sup>的研究结果显示, 低浓度的肉桂油 (0.01%–0.05%) 对表皮葡萄球菌的 *icaA* 基因有诱导作用, 高浓度的肉桂油 (大于 0.5%) 则能显著地抑制表皮葡萄球菌的 *icaA* 基因的表达量。廖欣

等<sup>[15]</sup>用 1.875 mg/mL 的氨溴索作用表皮葡萄球菌 8 h 后, 发现菌体的  $\sigma^B$  mRNA 的表达量比对照组降低了 20% ( $P < 0.05$ ), *icaA* mRNA 的表达量降低了 26% ( $P < 0.05$ ), 认为氨溴索是通过降低  $\sigma^B$  mRNA 的表达, 进而下调 *icaA* 的基因表达量来抑制表皮葡萄球菌 BF 的形成。本实验室的研究结果证明, 很多中药 (如地榆、黄芩、秦皮和厚朴等) 对葡萄球菌 BF 的抑制作用, 也是通过抑制 *ica* 的表达量, 进而控制 PIA 的合成来实现的。其中的 Dot-Blot 实验结果显示, 药物抑制 PIA 的合成与药物的浓度呈正相关, 当黄芩素的浓度为 1/2 MIC (0.02 mg/mL) 时, 即可抑制金黄色葡萄球菌 PIA 合成。RT-PCR 结果显示, 当用 1MIC (0.04 mg/mL) 的黄芩素处理金黄色葡萄球菌 16 h 后, 与对照组相比, 其 *icaA* 的 mRNA 表达量降低了 62%。本实验室近期对药物抑制产膜能力强的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 41573 的研究结果显示, 和厚朴酚可抑制该菌 BF 的形成, 当 5  $\mu\text{g/mL}$  的和厚朴酚作用该菌 16 h 后, 与对照组相比, 其 *icaA* 的 mRNA 表达量降低了 95.1%, 表明 *ica* 在 BF 形成的过程中确实发挥着重要的作用 (待发表)。

## 2 细胞表面蛋白及其基因调控机制

但目前有研究发现, 不含有 *ica* 操纵子的菌株也能形成 BF。如 O'Neill 等<sup>[16]</sup>的研究发现, 在能形成 BF 的 MRSA BH4、BH10 和 BH30 菌株中, *ica* 的突变不影响其 BF 的形成, 但利用蛋白酶 K 处理时, 却能使这些菌株的 BF 发生解聚。表明某些蛋白可参与 BF 的形成, 这些蛋白包括细胞外基质蛋白 (SpA)、纤连蛋白结合蛋白 (FnBP)、生物被膜相关蛋白 (Bap) 和聚集相关蛋白 (Aap) 等<sup>[17]</sup>。Merino 等<sup>[18]</sup>发现, 在 *ica* 缺失的金黄色葡萄球菌中, SpA 是金黄色葡萄球菌生物被膜形成的必须因素, 主要在 BF 形成的聚集阶段发挥作用。该蛋白由 *spa* 基因编码, *spa* 基因发生突变, 其形成 BF 的能力大大降低, 但在 *spa* 缺陷突变株中加入外源性 SpA, 则可以恢复该菌 BF 的形成能力。

Cucarella 等<sup>[19]</sup>的研究发现, 在 *ica* 操纵子缺乏的葡萄球菌中, Bap 蛋白与其 BF 的形成相关, 该蛋白主要在葡萄球菌 BF 形成的初始黏附中发挥作

用。该蛋白受 *sarA* 调控,所合成的 SarA 是 Bap 的活化剂,SarA 蛋白可特异性的与 *bap* 启动子结合激活 *bap* 的表达,一旦 *sarA* 受到抑制,细胞表面的 Bap 蛋白减少,BF 的形成受损<sup>[20]</sup>。贾蓓蓓等<sup>[21]</sup> 的研究结果与其一致。在不含有 *icaA* 基因的 MRSA 菌株中,*sarA* 的基因表达量很高。但用桂皮醛处理该菌株,与对照组相比, *sarA* 的表达量显著减少,与此同时,BF 的形成明显被抑制。前面提过,SarA 也能通过上调 *ica* 基因的表达,促进 BF 的形成,关于 *ica* 和 *bap* 与 BF 形成之间的关系,Cucarella 等从患乳腺炎的奶牛中分离出 *ica* 和 *bap* 均阳性的金黄色葡萄球菌和 *ica* 阳性,*bap* 阴性的金黄色葡萄球菌,实验结果显示,*ica* 和 *bap* 均阳性的金黄色葡萄球菌,其 BF 的形成能力很强,但 *ica* 阳性,*bap* 阴性的菌株却不能形成 BF。将 *ica* 和 *bap* 均阳性的菌株的 *ica* 基因删除,发现该突变株 BF 的形成并未受到影响,由此表明,非依赖 *ica* 的金黄色葡萄球菌 BF 的形成过程中,生物被膜相关蛋白 Bap 可以代替 PIA 介导 BF 的形成<sup>[19]</sup>。尽管目前临床上分离出的 *bap* 阳性的菌株较少,但分离到的 *bap* 阳性的菌株都能形成很强的 BF。

Houston 等<sup>[17]</sup> 的研究结果显示,MRSA BH1CC 的 BF 形成依赖于 FnBP,该蛋白主要在 BF 的聚集和成熟阶段发挥作用。因为 *fnb* 发生突变时,不影响 BF 的初始黏附,但会影响 BF 的聚集和成熟。Tang 等<sup>[22]</sup> 的研究结果显示,Aap 也参与表皮葡萄球菌 BF 的形成,该蛋白由 *aap* 基因编码,当该菌株同时携带 *ica* 和 *aap* 基因时,其 BF 的形成能力很强,但如果 *aap* 基因缺失时,其 BF 的形成能力明显下降。Patel 等<sup>[23]</sup> 将表皮葡萄球菌培养 12 至 24 h 后测定 *aap* 基因的表达量,发现随着培养时间的增加,该基因的表达量也大幅度增加,用扫描电子显微镜观察,该时间正处于 BF 形成过程中的聚集阶段,由此推测 *aap* 在 BF 形成的聚集阶段发挥作用。但目前关于细胞表面蛋白及其基因调控机制的研究较少,以细胞表面蛋白及其基因为靶点来抑制细菌 BF 形成的相关报道还不多,因此对于不含有 *ica* 操纵子却能形成 BF 的菌株,是否主要与细胞表面蛋白有关,还需要更多的研究加以证实。

### 3 eDNA 的形成及其基因调控机制

eDNA 是生物被膜中一部分细菌通过程序性细

胞死亡(细胞凋亡)进而溶解释放出细胞外的 DNA,也是 BF 胞外基质中的重要成分之一。近年来的研究表明,eDNA 在葡萄球菌 BF 的形成中也发挥着重要作用。其作用机制是连接 PIA 和生物被膜相关蛋白等 BF 的成分,稳定 BF 的结构<sup>[24]</sup>。它最早是在铜绿假单胞菌的 BF 中发现的,当用 DNA 酶处理时,发现铜绿假单胞菌 BF 的形成能力降低,尤其在该菌 BF 形成的早期,用 DNA 酶处理时其降低效果更为显著<sup>[25]</sup>。后来的研究发现,eDNA 在其它致病细菌 BF 的形成过程中也发挥重要的作用,它在 BF 的初始黏附阶段起连接作用,在成熟 BF 中可维持和稳定 BF 的结构<sup>[26]</sup>。细菌细胞的死亡和溶解是 eDNA 释放的基础,其中 *cid*、*lrg* 和 *atl* 操纵子参与调控葡萄球菌的死亡、溶解以及 eDNA 的释放。

#### 3.1 *cid* 和 *lrg* 操纵子

*cid* 和 *lrg* 操纵子位于细菌的染色体上,它们分别编码一种类似于打孔素和抗打孔素的物质,并以相互制约的方式调节胞壁质水解酶的活性,控制细菌的程序性死亡和溶解。Rice<sup>[27]</sup> 等的研究结果表明,在细菌细胞中如果 *cid* 高表达,*lrg* 低表达则促进细胞死亡、溶解,释放的 eDNA 能促进 BF 的形成。

华德兴等<sup>[28]</sup> 用不同浓度的表儿茶素没食子酸酯(Ecg)和表没食子儿茶素没食子酸酯(Egcg)处理 MRSA 时,发现这两种药物能通过上调 *lrgA* 基因表达量,减少 eDNA 的释放来抑制 MRSA BF 的形成。王晓红等<sup>[13]</sup> 的研究结果显示,随着药物浓度的增加,桃柞酚则是通过降低 *cidA* 的表达,减少 eDNA 的释放来抑制 BF 的形成。本实验室的研究结果显示,1MIC (0.04 mg/mL) 的黄芩素处理金黄色葡萄球菌 16 h 后,与对照组相比,金黄色葡萄球菌 *cidA* 的 mRNA 表达量降低了 41%。用 5  $\mu$ g/mL 的和厚朴酚处理 MRSA41573 16 h 后,与对照组相比,*cidA* 的 mRNA 表达量降低了 95.2%。表明通过 *cidA* 调控 eDNA 的合成可以影响菌株 BF 的形成。

王荔<sup>[29]</sup> 等发现 *cidA* 和 *lrgA* 的表达具有一定的时限性,即表皮葡萄球菌培养至 4 h 时,*cidA* 的表达量达到高峰,而 *lrgA* 则在菌体培养至 6 h 时才达到高峰。并且 BF 的形成与该菌 *cid*/*lrg* mRNA 的比率有相关性,当所测定的 *cid*/*lrg* 的 mRNA 比率在 0.5 - 1.5 之间,该菌能形成 BF。当 *cid*/*lrg* mRNA 的比率远离 1 的区域时则不能形成 BF。由此推测,菌

体内 *cid* 和 *lrg* 的表达趋于平衡, 有利于 BF 的形成和稳定。

### 3.2 *atl* 操纵子

目前有研究表明, *cidA* 的变化趋势与 eDNA 的变化趋势并非完全一致, 表明除 *cidA* 和 *lrgA* 外, 还有其他基因参与 eDNA 的调控。Buttner 等<sup>[30]</sup> 认为, *atlE* 在表皮葡萄球菌 BF 的初始黏附阶段和稳定 BF 的结构方面起着重要的作用。Patel<sup>[23]</sup> 等的研究结果显示, 在表皮葡萄球菌 BF 的形成过程中, 当将菌体培养 48 h 后, 其菌体内 *atlE* 的表达量比初始菌体增加了 10 倍。当表皮葡萄球菌的 *atlE* 基因发生突变时, eDNA 的分泌量减少, 该菌的 BF 形成能力显著降低<sup>[31]</sup>。表明 *atl* 可通过编码合成 Atl (一种胞壁质水解酶), 降解菌体的细胞壁, 促进细胞自溶释放 eDNA。

此外, 目前的研究认为, 群体信号感应 (quorum sensing, QS) 系统也是致病菌生物被膜形成、毒力因子释放和发生耐药性的重要调控系统。有研究证明, *agr* 和 *luxS* 是葡萄球菌最重要的两个 QS 系统。已有的研究表明, *agr* 抑制生物被膜形成的作用机制, 与 *agr* 下调黏附蛋白的表达、上调  $\delta$  溶血素和蛋白酶的表达有关。Vuong 等<sup>[32]</sup> 在表皮葡萄球菌中, 发现 *agr* 突变, *atlE* 就会过量表达, 由此推测 *agr* 可通过下调 AtlE 蛋白的表达来抑制生物被膜的形成。 $\delta$  溶血素对生物被膜的稳定具有负面作用, 它可通过阻止葡萄球菌黏附到物体表面或促进生物被膜的播散来抑制生物被膜的形成<sup>[33]</sup>。Boles 等<sup>[34]</sup> 发现, *agr* 是通过上调胞外蛋白酶的表达, 促使成熟生物被膜的播散, 以降低生物被膜的形成。Periasamy<sup>[35]</sup> 等发现, 在金黄色葡萄球菌中, 酚溶调控蛋白 (phenol-soluble modulin, PSM) 是群体信号感应系统依赖的生物被膜结构和播散的关键效应分子。PSM 是具有两亲性螺旋结构的表面活性剂, 受 *agrA* 严格调控, 它可破坏生物被膜细胞外基质大分子间的非共价键力, 促进 BF 的传播和扩散<sup>[36-37]</sup>。彭宁宁等<sup>[38]</sup> 用 1.875 mg/L 的盐酸氨溴索作用表皮葡萄球菌 RP62A 菌株时, 与对照组相比, 其 *agr* mRNA 的表达量增加了 40% ( $P < 0.05$ ), 且氨溴索与万古霉素联用对该菌 BF 的抑制效果更为显著。但 Coelho 等<sup>[39]</sup> 的研究结果显示, 只有在 BF 形成能力弱的菌株中, *agr* 的表达增加可抑制其 BF 的形成。对于

BF 形成能力强的菌株, 敲除 *agr* 可使其形成 BF 的能力变弱, 即 *agr* 表达量的降低能抑制 BF 的形成。本实验室用于药物抑制 BF 形成的实验菌株 MRSA41573 为产 BF 能力强的菌株, 当用 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的和厚朴酚处理 MRSA41573 16 h 后, 该菌株 *agrA* 的 mRNA 表达量与对照组相比降低了 95.6%, 符合 Coelho 等的研究结论。但 *agr* 的调控网络比较复杂, 该基因除与 BF 的形成有关外, 还调节杀白细胞毒素、 $\alpha$  毒素等细胞毒素的合成<sup>[37]</sup>。

*luxS* 系统对 BF 的抑制作用效果与 *agr* 相似, 它是通过分泌 AI-2 来下调与 BF 形成相关的基因以抑制 BF 的形成。Yu 等<sup>[40]</sup> 的研究结果显示, *luxS* 基因缺失的菌株比野生型菌株形成 BF 能力强, 当向培养 *luxS* 突变株的培养基中加入 AI-2 前体化合物 DPD 时, 其 BF 形成能力可以恢复到与野生型菌株一致。他们还发现, 与野生型菌株相比, *luxS* 突变株中的 *icaR* 的表达量减少, 但 *icaA* 的表达量增加, 由此推测 *luxS* 分泌的 AI-2 能激活 *icaR*, 抑制 *icaA* 的转录, 进而抑制 BF 的形成。廖欣<sup>[15]</sup> 等的研究结果证明, 氨溴索确实能通过增加菌体 *luxS* 的表达量来抑制 BF 的形成。

## 4 结语

BF 是引起细菌持续性感染的常见致病机制, 但其形成过程复杂是多种因素综合作用的结果, 涉及定植、黏附、聚集、成熟和播散五个阶段的相关基因的调控, 它们形成一个复杂的调控网络共同参与 BF 的形成。但目前国内外对 BF 形成机制的基因调控方面的研究较少, 有些机制尚不十分清楚, 并且关于 BF 形成过程中各因子的相互关系, 作用的时空性等问题研究的也不多。目前, 尽管药物在防治由 BF 引起的葡萄球菌感染方面的研究取得了一定的进展, 但用于研究的天然药物的种类较少, 关于药物抑制葡萄球菌 BF 形成的作用机制研究尚不系统和深入, 因此今后有必要在这些方面进行进一步的研究。此外, 由于葡萄球菌是一个十分庞大的群体, 因此今后的研究也有必要将药物抑制 BF 形成的调控机制聚焦于特定类型的葡萄球菌, 这对研制和开发抗生物被膜的药物和疫苗, 有针对性的解决临床上由 BF 引起的葡萄球菌的感染性疾病具有重要的指导意义。

## 参考文献

- [1] Han SQ, Liu JH. Resistant mechanism and control measures of bacteria. *Practical Preventive Medicine*, 2010, 17(4): 831-832. (in Chinese)  
韩善桥, 刘瑾红. 细菌耐药的产生机制与控制措施. 实用预防医学, 2010, 17(4): 831-852.
- [2] Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annual Review of Microbiology*, 2003, 57: 677-701.
- [3] O' Gara JP. *Ica* and beyond: biofilm mechanisms and regulation in *staphylococcus epidermidis* and *staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*, 2007, 270(2): 179-188.
- [4] G ötz F. *Staphylococcus* and biofilms. *Molecular Microbiology*, 2002, 43(6): 1367-1378.
- [5] Cue D, Lei MG, Lee CY. Genetic regulation of the intercellular adhesion locus in *Staphylococci*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2012, 2: 38.
- [6] Brooks JL, Jefferson KK. Phase variation of poly-N-acetylglucosamine expression in *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog*, 2014, 10(7): e1004292.
- [7] Tsang LH, Gassat JE, Shaw LN, Beenken KE, Smeltzer MS. Factors contributing to the biofilm-deficient phenotype of *staphylococcus aureus sarA* mutants. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3361.
- [8] Tormo MA, Martí M, Valle J, Manna AC, Cheung AL, Lasa I, Penadés JR. SarA is an essential positive regulator of *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(7): 2348-2356.
- [9] Jefferson KK, Pier DB, Goldmann DA, Pier GB. The teicoplanin-associated locus regulator (TcaR) and the intercellular adhesion locus regulator (IcaR) are transcriptional inhibitors of the *ica* locus in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(8): 2449-2456.
- [10] Cue D, Lei MG, Lee CY. Activation of *sarX* by Rbf is required for biofilm formation and *icaADBC* expression in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 2013, 195(7): 1515-1524.
- [11] Cerca N, Brooks JL, Jefferson KK. Regulation of the intercellular adhesion locus regulator (*icaR*) by SarA,  $\sigma^B$ , and IcaR in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(19): 6530-6533.
- [12] Knobloch JKM, Jäger S, Horstkotte MA, Rohde H, Mack D. RsbU-dependent regulation of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation is mediated via the alternative sigma factor  $\sigma^B$  by repression of the negative regulator gene *icaR*. *Infection and Immunity*, 2004, 72(7): 3838-3848.
- [13] 王晓红. 桃柞酚对金黄色葡萄球菌生物膜形成的影响及其分子机制研究. 西北农林科技大学硕士学位论文, 2012.
- [14] Nuryastuti T, van der Mei HC, Busscher HJ, Irvati S, Aman AT, Krom BP. Effect of cinnamon oil on *icaA* expression and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(21): 6850-6855.
- [15] 廖欣. 氨溴素对表皮葡萄球菌生物膜胞间多糖粘附素及其调控基因作用的体外研究. 重庆医科大学硕士学位论文, 2013.
- [16] O' Neill E, Pozzi C, Houston P, Smyth D, Humphreys H, Robinson DA, O' Gara JP. Association between methicillin susceptibility and biofilm regulation in *staphylococcus aureus* isolates from device-related infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, 45(5): 1379-1388.
- [17] Houston P, Rowe SE, Pozzi C, Waters EM, O' Gara JP. Essential role for the major autolysin in the fibronectin-binding protein-mediated *Staphylococcus aureus* biofilm phenotype. *Infection and Immunity*, 2011, 79(3): 1153-1165.
- [18] Merino N, Toledo-Arana A, Vergara-Irigaray M, Valle J, Solano C, Calvo E, Lopez JA, Foster TJ, Penadés JR, Lasa I. Protein A-mediated multicellular behavior in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191(3): 832-843.
- [19] Cucarella C, Tormo M A, Úbeda C, Trotonda MP, Monzón M, Peris C, Amorena B, Lasa I, Penadés JR. Role of biofilm-associated protein Bap in the pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 2004, 72(4): 2177-2185.
- [20] Trotonda MP, Manna AC, Cheung AL, Lasa I, Penadés JR. SarA positively controls bap-dependent biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(16): 5790-5798.
- [21] 贾蓓蓓. 桂皮醛抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)生物膜形成的实验研究. 江苏大学硕士学位论文, 2011.
- [22] Tang Q, Yuan B, Huang YC, Guo FL, Lei YJ. Biofilm and role of *icaA*, *icaD*, and accumulation-associated protein in *Staphylococcus epidermidis* isolated in breast surgery. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2014, 28(2): 244-249.

- [23] Patel JD, Colton E, Ebert M, Anderson JM. Gene expression during *S. epidermidis* biofilm formation on biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2012, 100 (11) : 2863-2869.
- [24] 周学东, 施文元. 微生物生物膜与感染. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [25] Harmsen H, Lappann M, Knöchel S, Molin S. Role of extracellular DNA during biofilm formation by *Listeria monocytogenes*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 76 (7) : 2271-2279.
- [26] Das T, Sehar S, Koop L, Wong YK, Ahmed S, Siddiqui KS, Manefield M. Influence of calcium in extracellular DNA mediated bacterial aggregation and biofilm formation. *PLoS One*, 2014, 9 (3) : e91935.
- [27] Rice KC, Bayles KW. Molecular control of bacterial death and lysis. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 2008, 72 (1) : 85-109.
- [28] Hua DX, Peng Q, Huang YC, Yao F, Qian YS. The mechanism of synergistic antibacterial action between Ecg/Ecg and  $\beta$ -lactam antibiotics against MRSA. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2010, 10 (2) : 123-126. (in Chinese)  
华德兴, 彭青, 黄源春, 姚芬, 钱元恕. Ecg/Ecg 与  $\beta$  内酰胺类抗生素对 MRSA 的协同抗菌机制研究. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10 (2) : 123-126.
- [29] 王荔. Cid/Lrg 调节系统对表皮葡萄球菌临床株生物被膜形成的调控机制的研究. 天津医科大学博士学位论文, 2012.
- [30] Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 5: 14.
- [31] Ou YZ, Zhu YL, Chen JM, Qin ZQ, Jiang J, Yang XM, Zhai D. The mechanism of *Staphylococcus epidermidis* AtlE protein mediating primary attachment of biofilm formation. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2006, 33 (5) : 569-573. (in Chinese)  
欧元祝, 朱于莉, 陈洁敏, 秦智强, 江娟, 杨晓梅, 翟涂. 表皮葡萄球菌 AtlE 蛋白介导生物膜起始黏附的相关机制. *复旦学报(医学版)*, 2006, 33 (5) : 569-573.
- [32] Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M. Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188 (5) : 706-718.
- [33] McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, Gallagher L, O'Neill E, O' Gara JP. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 5: 1.
- [34] Boles BR, Horswill AR. Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog*, 2008, 4 (4) : e1000052.
- [35] Periasamy S, Joo HS, Duong AC, Bach THL, Tan VY, Chatterjee SS, Cheung GYC, Otto M. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109 (4) : 1281-1286.
- [36] Li S, Huang H, Rao XC, Chen W, Wang ZQ, Hu XM. Phenol-soluble modulins: novel virulence-associated peptides of staphylococci. *Future Microbiology*, 2014, 9 (2) : 203-216.
- [37] Le KY, Dastgheyb S, Ho TV, Otto M. Molecular determinants of staphylococcal biofilm dispersal and structuring. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2014, 4: 167.
- [38] 彭宁宁. 氨溴索联合万古霉素对表皮葡萄球菌生物膜的杀灭作用及调控系统影响. 重庆医科大学硕士学位论文, 2013.
- [39] Coelho LR, Souza RR, Ferreira FA, Guimarães MA, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AMS. Agr RNAIII divergently regulates glucose-induced biofilm formation in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microbiology*, 2008, 154 (11) : 3480-3490.
- [40] Yu D, Zhao LP, Xue T, Sun BL. *Staphylococcus aureus* autoinducer-2 quorum sensing decreases biofilm formation in an *icaR*-dependent manner. *BMC Microbiology*, 2012, 12: 288.

# Progress in gene regulation mechanisms of *Staphylococcus* biofilm development – A review

Ruihong Qiao, Kunpeng Xie, Mingjie Xie\*

College of Life Science, Liaoning Normal University, Key Laboratory of Biotechnology and Drug of Liaoning Province, Dalian 116081, Liaoning Province, China

**Abstract:** Bacterial resistance is a threat to public health. Bacterial biofilm formation is one of the main reasons for persistent infection caused by bacteria. Biofilm development is a complex process that involves many factors and genes which play various roles in all stages of the biofilm formation. This review focuses on the gene regulatory mechanisms relate to the biofilm formation of *Staphylococcus*, the most common pathogen that causes nosocomial infection, as well as the latest developments of pharmacological anti-biofilm therapies. We also address new strategy to treat bacterial infection and the development of drugs and vaccines against biofilm resistance.

**Keywords:** biofilm, *S. aureus*, *S. epidermidis*, genes regulation mechanism

(本文责编:张晓丽)

Supported by the Liaoning Provincial Department of Education science general project (L2013412) and by the Dalian Science and Technology Project (2013E13SF108)

\* Corresponding author. Tel: +86-411-85827188; E-mail: xmj1222@sina.com

Received: 8 May 2015/Revised: 2 July 2015

## 新书推介

### 红树林微生物天然产物化学研究

徐静编著;科学出版社化学分社;2015;页码:429;定价:128

**内容简介:**红树林微生物是一个寻找天然活性物质的巨大宝库,其独特的生境必然会造成独特而丰富的微生物类群。《红树林微生物天然产物化学研究》一书对红树林微生物及其代谢产物进行了全面介绍,描述化合物超过 850 个,其中新化合物 480 多个,生物活性产物 270 余个,系统地阐述了国内外红树林微生物来源天然产物化学研究的发展现状和研究成果。对红树林微生物新概念、新思路和新方法以及结构特征与药理学功能进行了重点介绍,以期揭示本领域的研究热点及存在的问题,展示了本领域的研究内容和前沿动态。该书以红树林微生物代谢产物的化学结构类型为主线,按照天然产物的微生物生源作了精心调整和梳理。第一章,放线菌;第二章,细菌;第三章,真菌;第四章,重点介绍了如何利用各种现代实验方法和光谱、波谱等结构鉴定技术,并就其中某些重点和难点问题作了深入浅出的论述,使本书不仅具有理论指导意义,而且具有可操作性。附录兼具“手册”价值,包括生物来源、化合物名称、生物活性、参考文献索引等,便于读者检索查阅,是一本系统介绍这一领域研究成果的著作,具有较高的学术性、前沿性和实用性,可供从事红树林微生物天然产物化学研究的科研人员、研究生和相关读者参考,也可作为天然产物化学和有机波谱解析课程教学的辅助教材使用。



订购方式 1: 网上各大书店有售。

订购方式 2: 科学出版社订购。联系人:霍志国;联系电话:010-64001053;联系地址:北京市东城区东黄城根北街 16 号,邮编:100717