

金黄色葡萄球菌细胞膜磷脂合成的研究进展

林均蕙^{1,2}, 邹宇晓¹, 王卫飞¹, 庞道睿^{*1}, 王弘^{*2}

1 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所 农业农村部功能食品重点实验室 广东省农产品加工重点实验室, 广东 广州 510610

2 华南农业大学食品学院, 广东 广州 510642

林均蕙, 邹宇晓, 王卫飞, 庞道睿, 王弘. 金黄色葡萄球菌细胞膜磷脂合成的研究进展[J]. 微生物学通报, 2023, 50(10): 4705-4718.

LIN Junhui, ZOU Yuxiao, WANG Weifei, PANG Daorui, WANG Hong. Research progress in the synthesis of cell membrane phospholipids in *Staphylococcus aureus*[J]. Microbiology China, 2023, 50(10): 4705-4718.

摘要:金黄色葡萄球菌引起的危害是目前我国微生物安全的重要问题之一。金黄色葡萄球菌通过脂肪酸生物合成磷脂酸(磷脂合成必需中间体)合成细胞膜磷脂以完成自身繁殖。因此,抑制菌体磷脂酸合成可有效防控金黄色葡萄球菌对环境及生物体造成危害。然而,金黄色葡萄球菌可经 II 型脂肪酸合成(type II fatty acid synthesis, FASII)通路和旁路两条途径合成磷脂酸,常规抑菌剂仅靶向抑制 FASII 通路,可能导致菌体在富含外源脂肪酸条件下出现“旁路逃逸”,形成防控漏洞。为此,本文系统总结金黄色葡萄球菌基于 FASII 通路和旁路合成细胞磷脂酸及磷脂酸向其他磷脂类物质转化的信号传导过程,讨论抑菌物质靶向抑制上述信号传导过程中可能的关键靶点,为新型抑菌剂开发提供理论指导。

关键词:金黄色葡萄球菌; II 型脂肪酸生物合成(FASII)通路; II 型脂肪酸生物合成(FASII)旁路; 抑菌靶点; 新型抑菌剂

资助项目: 国家自然科学基金(32201958); 广州市基础与应用基础研究项目(202201010670); 广东省农业科学院新兴学科团队建设项目(202119TD)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32201958), the Guangzhou Basic and Applied Basic Research Foundation (202201010670), and the Guangdong Academy of Agricultural Sciences Team Building of Emerging Discipline Program (202119TD).

*Corresponding authors. E-mail: PANG Daorui, daorui66@163.com; WANG Hong, gzwzhongd@163.com

Received: 2023-04-10; Accepted: 2023-06-26; Published online: 2023-08-11

Research progress in the synthesis of cell membrane phospholipids in *Staphylococcus aureus*

LIN Junhui^{1,2}, ZOU Yuxiao¹, WANG Weifei¹, PANG Daorui^{*1}, WANG Hong^{*2}

1 Key Laboratory of Functional Foods, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Guangdong Key Laboratory of Agricultural Products Processing, Sericultural & Agri-food Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510610, Guangdong, China

2 College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, Guangdong, China

Abstract: *Staphylococcus aureus* is a major contributor to the microbiological safety hazards in China. It uses fatty acids to synthesize phosphatidic acid (an essential intermediate in the synthesis of cell membrane phospholipids) for reproduction. Therefore, inhibiting the synthesis of phosphatidic acid can effectively control *S. aureus* and thus reduce the damage to the environment and organisms. However, *S. aureus* has the ability to synthesize phosphatidic acid via both the type II fatty acid synthesis (FASII) pathway and the FASII bypass. The common inhibitors against *S. aureus* only target the FASII pathway, which can result in the emergence of FASII bypass escape when the bacteria are exposed to high levels of exogenous fatty acids, creating a potential gap in the protection. This paper provides a comprehensive overview of the signaling processes of the FASII pathway and bypass for synthesizing phospholipid acid, as well as the conversion of phospholipid acid to other phospholipids in *S. aureus*. Furthermore, the key targets of the signaling processes that may be inhibited by antibacterial agents are discussed. This review may provide theoretical guidance for the development of new bacterial inhibitors.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; type II fatty acid synthesis (FASII) pathway; type II fatty acid synthesis (FASII) bypass; antibacterial targets; new bacterial inhibitors

自然界存在多种致病细菌^[1], 可经空气、水、食物和土壤等途径传播, 对人类、动物和昆虫等物种产生严重影响。其中, 金黄色葡萄球菌作为一种常见的致病菌, 可引发人体出现食物中毒、皮肤感染等症状, 甚至死亡^[2-5]。在兽医临床上, 金黄色葡萄球菌是引起牛乳房炎、兔源性呼吸性等疾病的主要因素之一^[6-7]。因此, 金黄色葡萄球菌受到重点关注。随着致病细菌对常规抑菌剂的耐受性逐渐增强, 金黄色葡萄球菌防控问题依然十分严峻^[8-10]。

近年来, 国内外学者针对细菌细胞生物合成的关键靶点开展抑菌物质筛选, 磷脂是菌体细胞

膜合成的重要原料, 对维持细胞结构完整性具有关键作用。Huang 等^[11]通过抑菌物质的协同作用抑制不同磷脂类物质的合成, 有效抑制菌体形成细胞膜磷脂双分子层, 从而阻止细菌正常生长繁殖。有研究发现脂肪酸是细菌合成细胞膜各种磷脂类物质的重要原料, 部分抑菌剂可靶向抑制 II 型脂肪酸合成(type II fatty acid synthesis, FASII)通路中关键酶, 通过抑制长链脂肪酸的合成达到抑菌效果^[12]。然而当外源脂肪酸含量较高时, 金黄色葡萄球菌可绕过 FASII 合成通路, 利用外源长链脂肪酸通过 FASII 旁路合成磷酸, 从而合成细胞膜磷脂^[13]。因此, 对于抑制

剂靶向 FASII 通路中长链脂肪酸合成的关键酶从而起到抑菌作用的有效性依然存疑。

本文聚焦 FASII 合成通路和旁路, 分析 FASII 合成通路和旁路以及脂肪酸合成磷脂途径信号传导过程的关键靶点, 并且研究抑制剂同时作用于 FASII 合成通路和旁路磷脂酸向其他磷脂类物质转化关键靶点的可能性, 以期为新型抑菌剂的筛选提供理论参考。

1 金黄色葡萄球菌以 FASII 途径合成磷脂酸

1.1 FASII 通路合成磷脂酸

FASII 合成途径是金黄色葡萄球菌体内唯一

一种细胞组装和细胞代谢合成饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的重要生物合成途径, 菌体可通过 FASII 通路以脂肪酸合成磷脂酸^[14](磷脂合成必需中间体^[15])。脂肪酸形成磷脂上的酰基链^[16], 因此, 菌体脂肪酸代谢最终可能会影响到菌体细胞膜磷脂的生物合成。目前, 国内外学者已将 FASII 通路作为开发抑菌物质的焦点。

FASII 通路由一系列单一基因编码的可溶性酶催化, 依次通过循环识别和催化由酰基载体蛋白 (acyl carrier protein, ACP) 共价携带的脂肪酸碳链底物来实现特定长度饱和脂肪酸碳链或不饱和脂肪酸碳链的合成和延长^[17], 并进一步以长链脂肪酸为原料合成磷脂酸(即为磷酸转酰过程)^[18](图 1)。

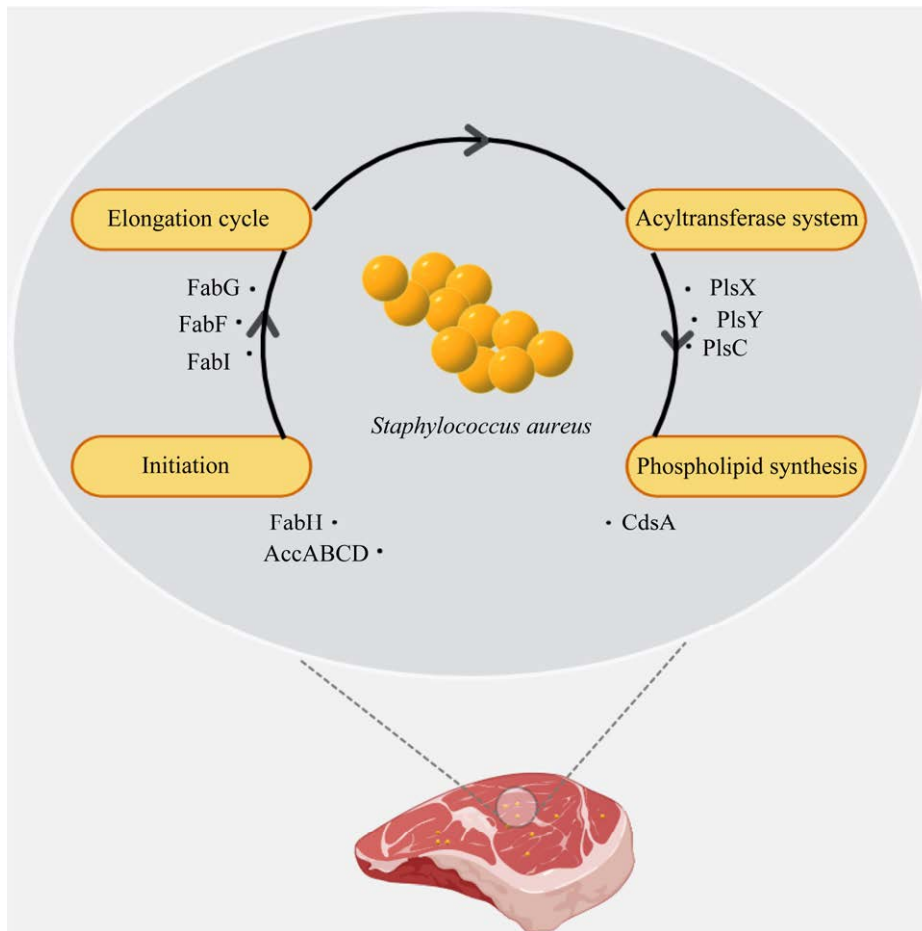


图 1 金黄色葡萄球菌磷脂合成过程及部分主要合成酶

Figure 1 Synthesis process and main synthetases of phospholipids in *Staphylococcus aureus*.

1.1.1 脂肪酸合成启动阶段

细菌脂肪酸合成对于大多数致病细菌必不可少,研究发现由于脂肪酸合成酶具有保守的离散结构,可催化脂肪酸合成途径中的相关反应^[16]。因此,近年来国内外学者将细菌脂肪酸合成过程中的关键酶作为抑菌的理想靶点。

金黄色葡萄球菌可通过 FASII 通路合成长链脂肪酸,如图 2A 所示,其中乙酰辅酶 A (acetyl-CoA) 作为脂肪酸的前体物质,在乙酰辅酶 A 羧化酶复合物 (acetyl-CoA carboxylase ABCD, AccABCD) 的作用下开启了整个脂肪酸合成过程^[18]。在 AccABCD 的催化下,乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A (malonyl-CoA),随后即在脂肪酸生物合成酶 D (fatty acid biosynthesis D, FabD) 的作用下转化为丙二酰-酰基载体蛋白 (malonyl-ACP)^[19]。另一种脂肪酸生物合成酶 H (fatty acid biosynthesis H, FabH) 通过催化乙酰辅酶 A 与丙二酰-酰基载体蛋白的克莱森缩合获得酰基-乙酰载体蛋白 (acetoacetyl-ACP)^[19]。

AccABCD 参与菌体脂肪酸合成途径中的第一个反应,可抑制复合物 AccABCD 催化的抑菌物质,使乙酰辅酶 A 不能继续转化成丙二酰辅酶 A,脂肪酸合成受阻,从而阻碍细菌细胞膜磷脂合成^[20-22]。抑菌剂 4-((2-氯-5-(苯基氨基甲酰基)苯基)磺酰氨基)苯甲酸酯已由研究证明具有抗菌活性,其抑菌机制是通过抑制催化乙酰辅酶 A 羧化酶复合物中的生物素羧化酶 AccB 和 AccC 起到有效的抑菌效果^[23]。由此可见,乙酰辅酶 A 羧化酶 Acc 可能是细菌脂肪酸合成启动反应的关键抑菌靶点之一。

丙二酰辅酶 A 和乙酰辅酶 A 分别经 FabD 和 FabH 作用转化成酰基-乙酰载体蛋白,该过程中所需要的 FabD 和 FabH 虽均属脂肪酸生物合成酶(表 1),但二者在脂肪酸合成启动阶段所起的作用大不相同。相关研究发现 FabD 化学靶向

性较差,需要大量抑制剂共同作用才可能引起一定的抑菌效果,其含量的减少对信号传导过程的影响相对较小^[14]。Oku 等^[24]研究结果提示芽孢杆菌中调控脂肪酸生物合成的 FabD 酶未必具有必要性,芽孢杆菌与金黄色葡萄球菌均属于革兰氏阳性菌,大部分细胞膜磷脂合成途径相似,所以金黄色葡萄球菌靶向抑制 FabD 靶点可能为非必要调控手段。然而,苯甲酰氨基苯甲酸已被开发为 FabD 抑制剂,这表明调控 FabD 靶点也能起到抑菌效果^[13],对于该靶点能否作为特定金黄色葡萄球菌 FASII 合成通路中的关键靶点还需进一步验证。由于 FabH 是脂肪酸合成启动阶段可能的关键酶之一,目前已报道在 FASII 合成通路中,抑制 FabH 可产生较好的抑菌效果^[24]。6-(2,6-二氯苄氧基)-3-(苯硫基)吡啶-2-羧酸等含羧基的吡啶类化合物作为 FabH 抑菌剂对肺炎链球菌的 IC_{50} 值为 $0.0016 \mu\text{m}$,抑制效用高,同时对金黄色葡萄球菌也起到强抑制作用^[25],还能抑制大肠杆菌和流感嗜血杆菌 FabH^[26]。此外,有研究表明金黄色葡萄球菌 FabH 的催化效果与酰基辅酶 A 结构有关,其中异丁酰基>己酰基>丁酰基>异戊基丙烯酰辅酶 A^[27],该发现可能有助于设计不同种类细菌的 FabH 有效抑制剂。因此, FabH 和 Acc 可能是脂肪酸合成的启动阶段的关键酶。

1.1.2 脂肪酸碳链的延长阶段

金黄色葡萄球菌的脂肪酸合成启动阶段生成酰基-乙酰载体蛋白后,菌体会启动脂肪酸碳链的延长过程(图 2A),不同的脂肪酸生物合成酶参与不同的反应(表 1)。酰基-乙酰载体蛋白 (acyl-ACP) 与脂肪酸生物合成酶 F (fatty acid biosynthesis F, FabF) 以及丙二酰-酰基载体蛋白共同反应,缩合成 β -酮酰基-乙酰载体蛋白 (β -ketoacyl-ACP), β -酮酰基-乙酰载体蛋白和酰基-乙酰载体蛋白经由脂肪酸生物合成酶 G (fatty

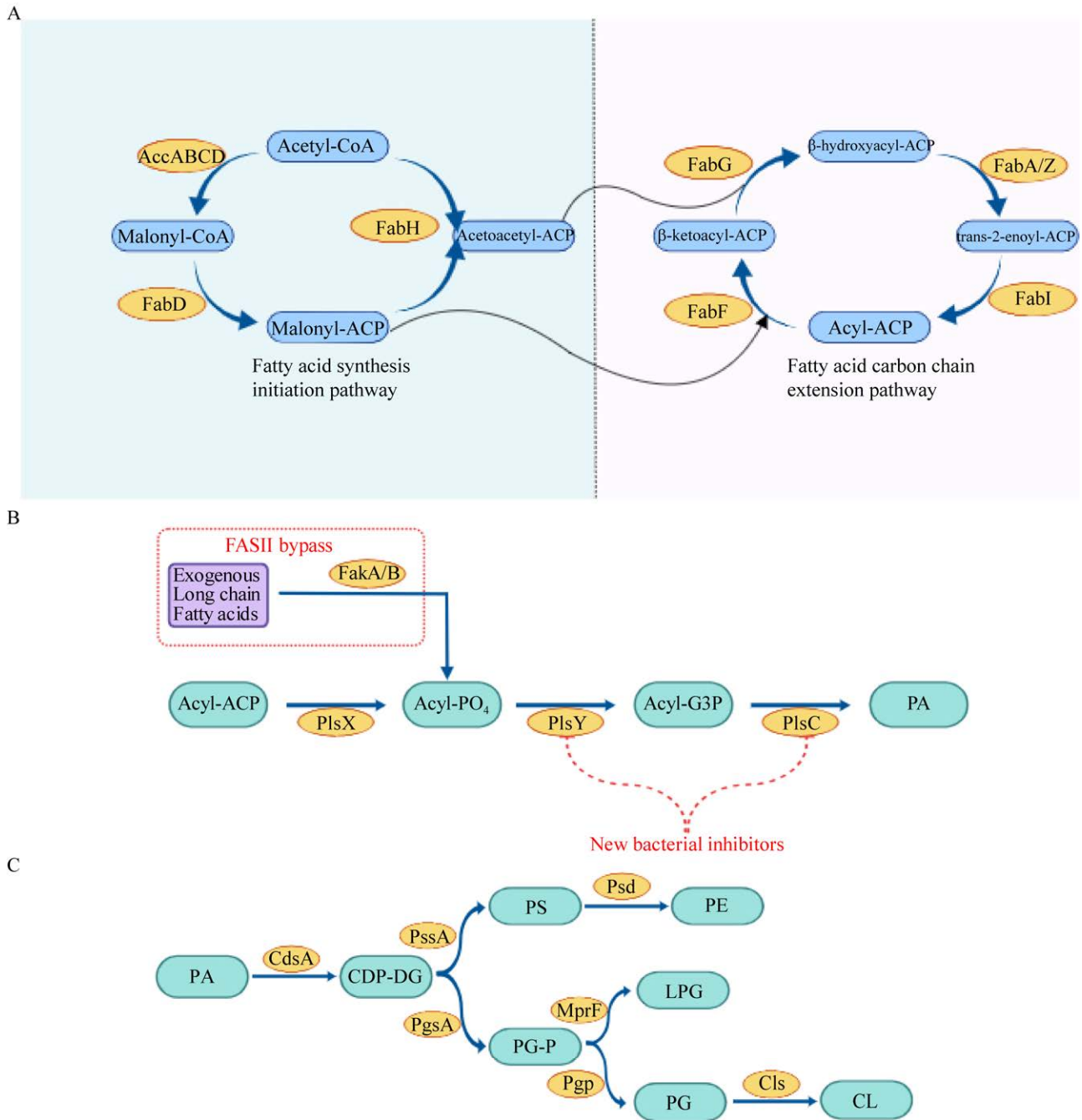


图 2 脂肪酸合成启动及碳链延长途径(A)、磷脂转酰途径(B)和磷脂酸合成细胞磷脂途径(C)的生物合成过程

Figure 2 Biosynthesis process of fatty acid synthesis initiation and carbon chain extension pathway (A), phospholipid transacyl pathway (B), and phosphatidic acid synthesis cellular phospholipid pathway (C).

acid biosynthesis G, FabG)还原成 β -羟酰基-乙酰载体蛋白(β -hydroxyacyl-ACP)^[19]。 β -羟酰基-乙酰载体蛋白在脂肪酸生物合成酶 Z (fatty acid

biosynthesis Z, FabZ)的作用下脱水形成反式-2-烯酰基-乙酰载体蛋白(trans-2-enoyl-ACP), 进一步被烯酰基-乙酰载体蛋白还原酶还原为酰基-

乙酰载体蛋白,使酰基链增加 2 个碳并开始新一轮碳链延长循环直至形成足够长度的长链脂肪酸,但碳链的长度不会超过 22 个^[28]。

在脂肪酸碳链延长过程中,首先起到催化作用的是 FabF,参与酰基-乙酰载体蛋白和丙二酰-乙酰载体蛋白缩合反应^[19]。Espeland 等^[29]研究发现, FabF 是催化 FASII 合成通路中的关键酶。目前已有靶向作用 FabF 的抑制剂面世,可作为新型抗菌剂来抑制金黄色葡萄球菌^[30-31]。

FabG 进一步参与 β -羟酰基-乙酰载体蛋白的还原反应,生成 β -羟酰基-乙酰载体蛋白^[18]。虽然 Yao 等^[15]认为抑制还原酶 FabG 对脂肪酸生物合成似乎无太大调控反应速度的作用,但是有不少研究发现了 FabG 抑制剂。例如,绿茶中的表皮儿茶素没食子酸(epipilocatechin gallate, EGCG)可以抑制大肠杆菌中的 FabG^[32]; 抗菌肽 tachypleisin 对大肠杆菌、鲍曼氏杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)有效,并表明其通过抑制 FabG 发挥抑菌作用^[33-34],也许表皮儿茶素没食子酸与抗菌肽对金黄色葡萄球菌 FabG 靶点也

可起到抑制菌体作用,但目前仍缺乏相关研究;高良姜乙醇提取物通过抑制 FabG 可破坏或阻碍金黄色葡萄球菌、 α -溶血性链球菌、 β -溶血性链球菌和肺炎链球菌细胞膜合成^[35]。因此, FabG 被认为是可能抑菌靶点之一。

在脂肪酸碳链延长过程中, β -羟酰基-乙酰载体蛋白进一步通过脱水反应生成反式-2-烯酰基-乙酰载体蛋白^[18]。该过程由脱水酶催化,其中该酶具有两种异构体,分别是 FabZ 和 FabA^[36]。FabZ 催化 β -羟酰基-乙酰载体蛋白脱水得到反式-2-烯酰基-乙酰载体蛋白,在 FASII 型细菌系统中普遍表达;而 FabA 在自然界中分布更有限,除了参与脱水反应外, FabA 还参与不饱和脂肪酸生物合成过程^[36]。研究表明 FabZ 存在于脂肪酸碳链延长过程,不是重要的关键酶^[36]。

烯酰-乙酰载体蛋白还原酶 I (fatty acid biosynthesis I, FabI) 催化反式-2-烯酰-乙酰载体蛋白还原为酰基-乙酰载体蛋白,这也是脂肪酸碳链延长过程的最后一个步骤^[37]。靶向抑制金黄色葡萄球菌 FabI 的抑制剂 AFN-1252 等产品现已投入实际生产使用^[38]。但同时也有研究发

表 1 金黄色葡萄球菌催化脂肪酸合成启动阶段和脂肪酸碳链延长阶段的酶及其催化作用

Table 1 Enzymes catalyzing the initiation phase of fatty acid synthesis and the lengthening phase of fatty acid carbon chain in *Staphylococcus aureus*

Classify	Type	Step	Reaction substrate	Reaction product	Whether it is a key enzyme
Carboxylase	AccABCD	Fatty acid synthesis initiation pathway	Acetyl-CoA	Malonyl-CoA	True
Acyltransferase	FabD	Fatty acid synthesis initiation pathway	Malonyl-CoA	Malonyl-ACP	False
Synthetase	FabH		Malonyl-ACP Acetyl-CoA	Acetoacetyl-ACP	True
Condensase	FabF	Fatty acid carbon chain extension pathway	Acetoacetyl-ACP	β -ketoacyl-ACP	True
Reductase	FabG		β -ketoacyl-ACP	β -hydroxyacyl-ACP	True
	FabI		Trans-2-enoyl-ACP	Acetoacetyl-ACP	True
Dehydratase	FabZ		β -hydroxyacyl-ACP	Trans-2-enoyl-ACP	False
	FabA				False

现,单一错义突变可造成 FabI 抑制剂 AFN-1252 产生耐药性^[39-40]。由此可知 FabI 可以作为 FASII 合成通路中的抑菌靶点^[41],但针对 FabI 突变的耐药菌,其抑制效果可能有限。在以往研究中,学者们发现通过调控 Fab 酶可抑制金黄色葡萄球菌菌体生长, Pang 等^[13]基于金黄色葡萄球菌 FASII 通路进一步检测到抑菌物质可通过作用于 Fab 酶抑制细胞脂肪酸代谢过程实现抑菌目的。因此,靶向抑制 FASII 合成通路脂肪酸碳链延长过程中关键靶点可能有 FabG、FabF 和 FabI。

1.1.3 磷酸转酰阶段

脂肪酸碳链经延长过程延长至适当长度的酰基-乙酰载体蛋白,成为酰基转移酶的底物,进入磷酸转酰阶段进一步合成磷脂酸(图 2B)^[15,42]。磷脂酸是细菌中所有磷脂的前体,而磷脂又是组成细菌细胞膜的重要组成部分,所以磷脂酸的合成对于金黄色葡萄球菌生长和繁殖起到重要作用^[14]。细菌磷脂酸合成中的酶通常是膜结合蛋白^[15]。磷脂酸转酰过程的第 1 个步骤是酰基-乙酰载体蛋白在磷酸转酰酶 X (phosphoryl acetyltransferase X, PlsX)的作用下形成酰基磷脂酸盐,而后经磷酸转酰酶 Y (phosphoryl acetyltransferase Y, PlsY)催化产生溶血磷脂酸再由磷酸转酰酶 C (phosphoryl acetyltransferase C, PlsC)催化生成磷脂酸 (phosphatidic acid, PA)^[43]。

磷酸转酰酶 PlsX 仅在细菌中被发现,且对于协调膜合成和细胞分裂很重要^[44],PlsX 催化酰基-乙酰载体蛋白转化成酰基-磷脂酸盐 (acyl-PO₄)的过程是一个可逆反应,研究表明 PlsX 直接与磷脂双分子层结合,将 PlsX 与膜分离会导致磷脂合成受到严重阻碍^[45]。由此可见 PlsX 是磷脂转酰过程中一个必需的磷脂转酰酶^[46]。PlsY 与 PlsX 不同,属于另一类蛋白质家

族,PlsY 催化脂肪酸从酰基-磷酸盐转化为酰基-甘油-3-磷酸盐(acyl-glycerol-3-phosphate);酰基-氨基磺酸盐作为 PlsY 抑制剂对于金黄色葡萄球菌具有抑制效果,尤其是苯基(8-苯基辛酰基)氨基磺酸盐抑菌效果最佳,其抑制金黄色葡萄球菌磷脂的生物合成,导致长链脂肪酸和酰基-乙酰载体蛋白中间体的累积;PlsX/PlsY 酰基转移酶系统在细菌中分布较广,而部分革兰氏阴性菌则以 PlsB 发挥类似于 PlsX/PlsY 的作用,催化生成溶血磷脂酸^[47]。酰基转移酶 PlsC 则广泛存在于革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌,其可进一步催化溶血磷脂酸合成磷脂酸^[48],然而目前针对 PlsC 的抑制剂还鲜有报道,因此对于靶向抑制 PlsC 的抑制剂开发还需继续深入探究。

综上所述,PlsX、PlsY 和 PlsC 可能是金黄色葡萄球菌 FASII 合成通路中调控磷脂转酰系统的关键酶。

1.2 FASII 旁路合成磷脂酸

目前常规抑菌剂通过靶向作用 FASII 合成通路中关键酶,使得细菌无法完成脂肪酸生物合成,不能合成足量的细胞膜磷脂,从而导致菌体细胞膜合成受阻。然而在富含外源脂肪酸时,FASII 抑制剂对细菌的作用效果下降甚至无效^[49]。Parsons 等^[50]发现,当存在常规 FASII 通路抑制剂的情况下,金黄色葡萄球菌在富含外源脂肪酸的环境中仍可从其他途径合成磷脂酸,进而合成细胞膜磷脂。FASII 旁路的存在使金黄色葡萄球菌可绕开长链脂肪酸合成过程,利用外源性脂肪酸从旁路合成磷脂酸,进一步合成细菌细胞膜合成所需的多种磷脂类物质,导致“旁路逃逸”的出现^[13,49-50]。

在外源性脂肪酸含量较高时,金黄色葡萄球菌等多种细菌均可利用外源性长链脂肪酸补偿 FASII 通路封闭带来的影响,进一步以外源长链

脂肪酸为原料, 通过脂肪酸激酶 Fak 合成酰基-磷脂酸盐(图 2B), 酰基-磷脂酸盐经 PlsY 催化转化成酰基-甘油-3-磷酸酯, 而后在 PlsC 的作用下合成磷脂酸, 从而保障了细菌细胞膜磷脂的生物合成^[49-50]。FASII 合成通路和 FASII 旁路在合成酰基磷脂酸盐的生物合成过程虽不相同, 但无论采用自身合成的脂肪酸还是外源性脂肪酸都可生成酰基-磷脂酸盐。

外源长链脂肪酸通过脂肪酸激酶系(fatty acid kinase, Fak)在金黄色葡萄球菌中转化为酰基-磷脂酸盐^[51-52]。Fak 由 2 种蛋白质亚基 FakA^[53-54]和 FakB 组成, 其能够通过外源脂肪酸磷酸化, 使脂肪酸激酶 FakA 渗入细胞膜中^[55]发挥作用, 而 FakB 包含 FakB1 和 FakB2, FakB1 多结合饱和脂肪酸(C14:0-C17:0)^[56]以及 FakB2 多结合不饱和脂肪酸(如油酸 C18:1)^[57]。截至目前, 关于 FASII 旁路中 Fak 的结构研究仅针对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌等少数细菌^[58], 在革兰氏阴性菌是否存在尚不明确。由于 C14:0、C16:0、C18:1 和 C18:2 等脂肪酸在人体、其他动物体内及多种食品原料中广泛存在, 仅靶向 FASII 合成通路抑菌剂的作用效果可能存在一定的局限性, 而同时作用于 FASII 通路和旁路关键靶点的抑菌剂可能对金黄色葡萄球菌等细胞磷脂类合成具有更显著的抑制作用。

如图 2B 所示, 如果针对 FASII 合成通路和 FASII 旁路共有磷脂转酰酶 PlsY 和 PlsC 筛选抑菌剂, 这可能既达到抑制 FASII 合成通路目的, 也可实现 FASII 合成旁路抑制, 进而封控磷脂酸的合成, 达到更稳定的抑菌效果。

2 磷脂酸合成各种细胞膜磷脂

细菌合成磷脂酸后, 进一步将磷脂酸转化为细胞所需的各种磷脂类物质(图 2C)。磷脂酸经胞苷二磷酸-甘油二酯合酶 A (cytidine

diphosphatediacylglycerol synthase A, CdsA)的催化作用生成胞苷二磷酸-甘油二酯(cytidinediphosphate- Diacylglycerol, CDP-DG); CDP-DG 可作为磷脂酰甘油合成酶 A (phosphatidylglycerol synthase A, PgsA)和磷脂酰丝氨酸合成酶(phosphatidylserine synthase, PssA)的底物, 以合成磷脂酰甘油磷酸酯(phosphatidylglycerol phosphate, PG-P)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)^[15]。PG-P 在不同酶的作用下以 3 种不同的路径转化为多种磷脂类物质: (1) PG-P 可以与多肽抗性因子(multiple peptide resistance factor, MprF)合成赖氨酸磷脂酰甘油(lysyl-phosphatidylglycerol, LPG); (2) 可以与磷脂酰甘油磷酸酶(phosphatidylglycerophosphatase, PGP)反应合成磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG); (3) 在心磷脂合酶(cardiolipin synthase, Cls)作用下参与心磷脂(cardiolipin, CL)的生成^[15]。PS 可以与磷脂酰丝氨酸脱羧酶(phosphatidylserine, Psd)反应生成磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)^[15]。上述 PG、CL 等多种磷脂成分共同参与金黄色葡萄球菌细胞磷脂结构的组成。Pang 等^[59]发现肉桂醛可抑制金黄色葡萄球菌 PG 合成的基因和蛋白的表达, 从而抑制菌体细胞 PG 的合成, 破坏菌体细胞膜完整性, 使菌体无法完成生长繁殖。在不同类型的细胞中, 细胞膜磷脂的组成有所差异, 如大肠杆菌细胞膜磷脂由 80% PE、5%-25% PG 和 5%-10% CL 组成^[60], 此外还可能含有 PS 等磷脂。菌体细胞膜磷脂的组成及含量不是恒定的, 取决于细胞所暴露的环境条件^[61], 例如细胞进入静止期时 CL 含量增加^[62]。由于菌体细胞膜各种磷脂的组成及含量可在一定范围内变化, 因此, 靶向抑制 PA 合成或靶向抑制 PA 向其他磷脂类物质的转化显得尤为重要。

从上述生物合成过程来看, CdsA 是原核生

物中主要磷脂合成的重要膜内酶^[63], 可催化 PA 合成 CDP-DG, CDP-DG 进一步被转化合成其他种类细胞膜磷脂的成分^[64], 可见 CdsA 在细胞磷脂合成过程中具有重要作用。研究发现 CdsA 突变引起功能丧失直接影响细胞膜磷脂酸以及磷脂的含量^[65], 导致 PA 积累并抑制 PG 和 CL 的生成^[42]。CdsA 抑制剂可以通过作用于磷脂酸的进一步转化起到抑菌效果, 但是目前还未发现能够靶向作用于 CdsA 的抑菌剂, 因此, 针对 CdsA 抑制剂的研发有望封控磷脂酸进一步向多种细胞磷脂转化的生物合成过程, 起到相对稳定的抑菌效果。

基于 FASII 合成通路及 FASII 旁路的生物合成过程的分析不难发现, 同时作用于 FASII 合成

通路和 FASII 旁路 PA 合成及调控 PA 向其他磷脂类物质转化的关键靶点 PlsY、PlsC 和 CdsA 的抑菌剂可能对金黄色葡萄球菌细胞磷脂类合成更具有稳定的抑制作用(图 3)。

3 新型抑菌剂的应用前景

田璐等^[66]曾对 2000–2019 年所搜集到的资料进行总结发现, 市场生鲜肉中金黄色葡萄球菌的检出率为 10.81%, 位居前列; 皮炎湿疹患者皮损部位金黄色葡萄球菌检出率为 31.11%^[67]; 乳房炎牛的奶样中金黄色检出率为 14.55%^[68]; 研究人员对 0–6 岁健康儿童上呼吸道中定殖菌进行试验, 金黄色葡萄球菌总检出率为 5.9%^[69]。

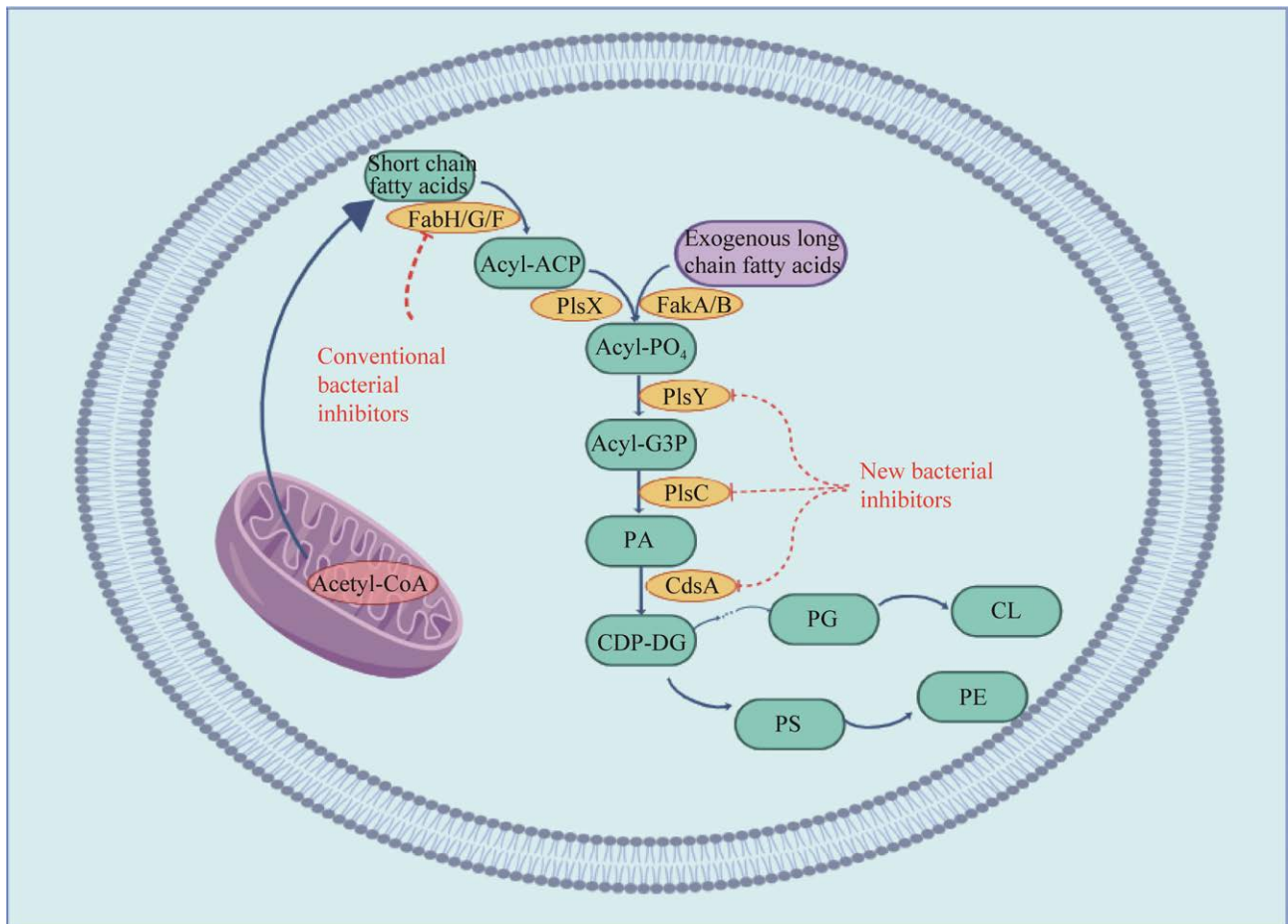


图 3 常规抑菌剂及新型抑菌剂作用靶点示意图

Figure 3 Schematic diagram of the target on conventional inhibitors and new inhibitors.

常规金黄色葡萄球菌 FASII 合成通路抑制剂多是靶向长链脂肪酸的合成,在外源脂肪酸相对缺乏的情况下可起到抑菌效果。然而,生鲜肉、乳品和人体等均富含外源性脂肪酸类物质,在适宜的生长环境下, FASII 旁路的存在可能导致常规抑菌物质对金黄色葡萄球菌的抑制效果有限。以常规 FASII 抑菌剂三氯生为例, Morvan 等^[70]发现金黄色葡萄球菌抑菌剂三氯生可抑制 FASII 通路上长链脂肪酸的合成。由于 FASII 旁路的存在,在富含外源性脂肪酸的环境下金黄色葡萄球菌可以绕过长链脂肪酸的生物合成,以外源长链脂肪酸合成磷脂酸从而出现“旁路逃逸”,从而无法较好地抑制细菌的生长繁殖,对人体具有潜在的健康风险。由于目前关于 FASII 合成通路和 FASII 旁路磷脂酸合成,以及调控其向其他磷脂类物质转化过程的共同靶点 PlsY、PlsC 和 CdsA 抑制剂的研究较为缺乏,因此,同时抑制关键靶点的抑制剂可能具有更好的实际应用意义。

4 结论

FASII 合成通路中 Acc、FabH、FabF、FabG、FabI、PlsX、PlsY 和 PlsC 可能是调控脂肪酸合成阶段以及磷脂转酰阶段起抑菌作用的关键靶点(图 3),而外源性脂肪酸含量较高时,部分细菌可利用外源性长链脂肪酸补偿 FASII 通路封闭带来的影响,以 FASII 旁路合成磷脂酸进而合成细胞膜磷脂。因此,选择同时作用于 FASII 合成通路和 FASII 旁路 PA 合成及调控 PA 向其他磷脂类物质转化的关键靶点 PlsY、PlsC 和 CdsA 的抑制剂,可能对细菌细胞磷脂类合成具有更稳定的抑制作用(图 3)。目前仅在金黄色葡萄球菌等少数革兰氏阳性致病菌中发现了 FASII 旁路的存在,而部分革兰氏阴性菌也可能具备适应以外源脂肪酸合成磷脂酸的能力,针对 FASII 旁路的研究还有待进一步深入。

本文基于 FASII 合成通路和 FASII 旁路以及磷脂酸进一步合成细胞膜磷脂的生物合成过程,针对可能存在“旁路逃逸”的实际情况,提出针对 FASII 合成通路和 FASII 旁路以及细胞膜磷脂酸转化途径共同靶点抑菌剂的研发建议,有望为新型抑菌剂的开发与应用提供理论参考。

REFERENCES

- [1] 李亚菲,李伟,陈林,曾振灵. 动物源金黄色葡萄球菌的流行特点及耐药机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(9): 894-899.
LI YF, LI W, CHEN L, ZENG ZL. Research progress on epidemic characteristics and drug resistance mechanism of animal-derived *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2022, 47(9): 894-899 (in Chinese).
- [2] LAM MD JC, STOCKES MD W. The golden grapes of wrath-*Staphylococcus aureus* bacteremia: a clinical review[J]. The American Journal of Medicine, 2023, 136(1): 19-26.
- [3] 李晓凤,秦宇龙,刘姜汝,武薇薇,朱俊杰,吴瑜凡,申进玲,董庆利,王翔. 即食果蔬中食源性致病菌风险评估的研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(18): 322-328, 336.
LI XF, QIN YL, LIU JR, WU WW, ZHU JJ, WU YF, SHEN JL, DONG QL, WANG X. Research progress in risk assessment of foodborne pathogens in ready-to-eat fruits and vegetables[J]. Food and Fermentation Industries, 2022, 48(18): 322-328, 336 (in Chinese).
- [4] 张东来,董庆利. 食源性致病微生物风险管理与控制[J]. 食品科学, 2016, 37(17): 281-288.
ZHANG DL, DONG QL. Risk management and control of foodborne pathogens[J]. Food Science, 2016, 37(17): 281-288 (in Chinese).
- [5] 柯为. 一种致病“超级菌”金黄色葡萄球菌正在威胁患者的生命[J]. 微生物学通报, 2008, 35(4): 549.
KE W. A disease-causing *Staphylococcus aureus* called superbug is threatening the lives of patients[J]. Microbiology China, 2008, 35(4): 549 (in Chinese).
- [6] BIANCHI RM, SCHWERTZ CI, de CECCO BS, PANZIERA W, de LORENZO C, HECK LC, SNEL GGM, LOPES BC, da SILVA FS, PAVARINI SP, DRIEMEIER D. Pathological and microbiological characterization of mastitis in dairy cows[J]. Tropical Animal Health and Production, 2019, 51(7): 2057-2066.

- [7] 杨雲清. 山东部分地区家兔呼吸道金黄色葡萄球菌的分离鉴定及耐药性分析[D]. 泰安: 山东农业大学硕士学位论文, 2022.
YANG YQ. Isolation, identification and drug resistance detection of *Staphylococcus aureus* from rabbits in some areas of Shan dong province[D]. Taian: Shandong Agricultural University, 2022 (in Chinese).
- [8] 容冬丽, 吴清平, 吴诗, 张菊梅, 徐明芳. 我国部分地区即食食品和蔬菜中金黄色葡萄球菌污染分布及耐药和基因分型情况[J]. 微生物学报, 2018, 58(2): 314-323.
RONG DL, WU QP, WU S, ZHANG JM, XU MF. Prevalence, antimicrobial susceptibility, and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* from retail ready-to-eat foods and vegetables in some regions of China[J]. Acta microbiologica Sinica, 2018, 58(2): 314-323 (in Chinese).
- [9] 赵勇, 李欢, 张昭寰, 刘海泉, 潘迎捷. 食源性致病菌耐药机制研究进展[J]. 生物加工过程, 2018, 16(2): 1-10.
ZHAO Y, LI H, ZHANG ZH, LIU HQ, PAN YJ. Progress in studying antimicrobial resistance of foodborne pathogenic bacteria[J]. Chinese Journal of Bioprocess Engineering, 2018, 16(2): 1-10 (in Chinese).
- [10] 刘茜, 秦祥, 刘丹丹, 王佳明, 王菊花, 方富贵, 潘玲, 王勇, 周杰. 禽源多重耐药金黄色葡萄球菌耐药基因检测及分子分型[J]. 微生物学通报, 2018, 45(7): 1500-1507.
LIU Q, QIN X, LIU DD, WANG JM, WANG JH, FANG FG, PAN L, WANG Y, ZHOU J. Resistance genetic testing and molecular typing of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry[J]. Microbiology China, 2018, 45(7): 1500-1507 (in Chinese).
- [11] HUANG ZX, PANG DR, LIAO ST, ZOU YX, ZHOU PF, LI EN, WANG WF. Synergistic effects of cinnamaldehyde and cinnamic acid in cinnamon essential oil against *S. pullorum*[J]. Industrial Crops and Products, 2021, 162: 113296.
- [12] FRANK MW, WHALEY SG, ROCK CO. Branched-chain amino acid metabolism controls membrane phospholipid structure in *Staphylococcus aureus*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2021, 297(5): 101255.
- [13] MORVAN C, HALPERN D, KÉNIANIAN G, PATHANIA A, ANBA-MONDOLONI J, LAMBERET G, GRUSS A, GLOUX K. The *Staphylococcus aureus* FASII bypass escape route from FASII inhibitors[J]. Biochimie, 2017, 141: 40-46.
- [14] PANG DR, LIAO ST, WANG WF, MU LX, LI EN, SHEN WZ, LIU F, ZOU YX. Destruction of the cell membrane and inhibition of cell phosphatidic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus*: an explanation for the antibacterial mechanism of morusin[J]. Food & Function, 2019, 10(10): 6438-6446.
- [15] YAO JW, ROCK CO. Phosphatidic acid synthesis in bacteria[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 2013, 1831(3): 495-502.
- [16] YAO JW, ROCK CO. Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 2017, 1862(11): 1300-1309.
- [17] ZHOU JS, ZHANG L, ZHANG L. Advances on mechanism and drug discovery of type-II fatty acid biosynthesis pathway[J]. Acta Chimica Sinica, 2020, 78(12): 1383.
- [18] PARSONS JB, FRANK MW, JACKSON P, SUBRAMANIAN C, ROCK CO. Incorporation of extracellular fatty acids by a fatty acid kinase-dependent pathway in *Staphylococcus aureus*[J]. Molecular Microbiology, 2014, 92(2): 234-245.
- [19] PARSONS JB, ROCK CO. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery?[J]. Current Opinion in Microbiology, 2011, 14(5): 544-549.
- [20] ABDEL-HAMID AM, CRONAN JE. Coordinate expression of the acetyl coenzyme A carboxylase genes, *accB* and *accC*, is necessary for normal regulation of biotin synthesis in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(2): 369-376.
- [21] CRONAN Jr JE, WALDROP GL. Multi-subunit acetyl-CoA carboxylases[J]. Progress in Lipid Research, 2002, 41(5): 407-435.
- [22] KAKU M, ISHIDAIRA M, SATOH S, OZAKI M, KOHARI D, CHOHNAN S. Fatty acid production by enhanced malonyl-CoA supply in *Escherichia coli*[J]. Current Microbiology, 2022, 79(9): 269.
- [23] CRAFT MK, WALDROP GL. Mechanism of biotin carboxylase inhibition by ethyl 4-[[2-chloro-5-(phenylcarbamoyl)phenyl]sulphonylamino]benzoate[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2022, 37(1): 100-108.
- [24] OKU H, FUTAMORI N, MASUDA K, SHIMABUKURO Y, OMINE T, IWASAKI H. Biosynthesis of branched-chain fatty acid in *Bacilli*: FabD (malonyl-CoA: ACP transacylase) is not essential for *in Vitro* biosynthesis of branched-chain fatty acids[J].

- Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2003, 67(10): 2106-2114.
- [25] KHANDEKAR SS, GENTRY DR, van ALLER GS, WARREN P, XIANG H, SILVERMAN C, DOYLE ML, CHAMBERS PA, KONSTANTINIDIS AK, BRANDT M, DAINES RA, LONSDALE JT. Identification, substrate specificity, and inhibition of the *Streptococcus pneumoniae* β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH)[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(32): 30024-30030.
- [26] ZHOU Y, LIANG YQ, WANG XY, CHANG HY, HU SP, SUN J. Design, synthesis and antibacterial activities of novel amide derivatives bearing dioxxygenated rings as potential β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) inhibitors[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2022, 70(8): 544-549.
- [27] QIU XY, CHOUDHRY AE, JANSON CA, GROOMS M, DAINES RA, LONSDALE JT, KHANDEKAR SS. Crystal structure and substrate specificity of the β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) from *Staphylococcus aureus*[J]. Protein Science, 2005, 14(8): 2087-2094.
- [28] ROCK CO, JACKOWSKI S. Forty years of bacterial fatty acid synthesis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 292(5): 1155-1166.
- [29] ESPELAND LO, GEORGIOU C, KLEIN R, BHUKYA H, HAUG BE, UNDERHAUG J, MAINKAR PS, BRENN R. An experimental toolbox for structure-based hit discovery for *P. aeruginosa* FabF, a promising target for antibiotics[J]. ChemMedChem, 2021, 16(17): 2715-2726.
- [30] SOARES da COSTA TP, NANSON JD, FORWOOD JK. Structural characterisation of the fatty acid biosynthesis enzyme FabF from the pathogen *Listeria monocytogenes*[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 39277.
- [31] MA JC, DENG LT, TONG WH, ZHU L, WANG HH. Identification and function reasearch of five 3-ketoacyl-ACP synthase homologues[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2014, 41(9): 887-895.
- [32] LI BH, ZHANG R, DU YT, SUN YH, TIAN WX. Inactivation mechanism of the β -ketoacyl-[acyl carrier protein]reductase of bacterial type-II fatty acid synthase by epigallocatechin gallate[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2006, 84(5): 755-762.
- [33] LIU CB, QI JL, SHAN B, MA YB. Tachyplesin causes membrane instability that kills multidrug-resistant bacteria by inhibiting the 3-ketoacyl carrier protein reductase FabG[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 825.
- [34] VELLA P, RUDRARAJU RS, LUNDBÄCK T, AXELSSON H, ALMQVIST H, VALLIN M, SCHNEIDER G, SCHNELL R. A FabG inhibitor targeting an allosteric binding site inhibits several orthologs from Gram-negative ESKAPE pathogens[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2021, 30: 115898.
- [35] HUANG H, WU D, TIAN WX, MA XF, WU XD. Antimicrobial effect by extracts of rhizome of *Alpinia officinarum*Hance may relate to its inhibition of β -ketoacyl-ACP reductase[J]. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2008, 23(3): 362-368.
- [36] KIMBER MS, MARTIN F, LU YJ, HOUSTON S, VEDADI M, DHARAMSI A, FIEBIG KM, SCHMID M, ROCK CO. The structure of (3R)-hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase (FabZ) from *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(50): 52593-52602.
- [37] HOPF FSM, ROTH CD, de SOUZA EV, GALINA L, CZECZOT AM, MACHADO P, BASSO LA, BIZARRO CV. Bacterial enoyl-reductases: the ever-growing list of fabs, their mechanisms and inhibition[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 891610.
- [38] YAO JW, MAXWELL JB, ROCK CO. Resistance to AFN-1252 arises from missense mutations in *Staphylococcus aureus* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI)[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(51): 36261-36271.
- [39] YU KH, ZHANG YZ, XU WY, ZHANG XC, XU Y, SUN Y, ZHOU TL, CAO JM. Hyper-expression of the efflux pump gene *adeB* was found in *Acinetobacter baumannii* with decreased triclosan susceptibility[J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020, 22: 367-373.
- [40] KÉNANIAN G, MORVAN C, WECKEL A, PATHANIA A, ANBA-MONDOLONI J, HALPERN D, GAILLARD M, SOLGADI A, DUPONT L, HENRY C, POYART C, FOUET A, LAMBERET G, GLOUX K, GRUSS A. Permissive fatty acid incorporation promotes staphylococcal adaptation to FASII antibiotics in host environments[J]. Cell Reports, 2019, 29(12): 3974-3982.e4.
- [41] MATTHEUS W, MASSCHELEIN J, GAO LJ, HERDEWIJN P, LANDUYT B, VOLCKAERT G, LAVIGNE R. The kalimantacin/batumin biosynthesis operon encodes a self-resistance isoform of the FabI bacterial target[J]. Chemistry & Biology, 2010, 17(10): 1067-1071.
- [42] SUTTERLIN HA, ZHANG SS, SILHAVY TJ.

- Accumulation of phosphatidic acid increases vancomycin resistance in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2014, 196(18): 3214-3220.
- [43] IM Y, LI H, BINKOWSKI TA, HOLZLE D, JOACHIMIAK A. Crystal structure of fatty acid/phospholipid synthesis protein PlsX from *Enterococcus faecalis*[J]. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2009, 10(2): 157-163.
- [44] TAKADA H, FUKUSHIMA-TANAKA S, MORITA M, KASAHARA Y, WATANABE S, CHIBAZAKURA T, HARA H, MATSUMOTO K, YOSHIKAWA H. An essential enzyme for phospholipid synthesis associates with the *Bacillus subtilis* divisome[J]. *Molecular Microbiology*, 2014, 91(2): 242-255.
- [45] SASTRE DE, PULSCHEN AA, BASSO LGM, BENITES PARIENTE JS, MARQUES NETTO CGC, MACHINANDIARENA F, ALBANESI D, NAVARRO MVAS, de MENDOZA D, GUEIROS-FILHO FJ. The phosphatidic acid pathway enzyme PlsX plays both catalytic and channeling roles in bacterial phospholipid synthesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(7): 2148-2159.
- [46] SASTRE DE, BASSO LGM, TRASTOY B, CIFUENTE JO, CONTRERAS X, GUEIROS-FILHO F, de MENDOZA D, NAVARRO MVAS, GUERIN ME. Membrane fluidity adjusts the insertion of the transacylase PlsX to regulate phospholipid biosynthesis in Gram-positive bacteria[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(7): 2136-2147.
- [47] YOSHIMURA M, OSHIMA T, OGASAWARA N. Involvement of the YneS/YgiH and PlsX proteins in phospholipid biosynthesis in both *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli*[J]. *BMC Microbiology*, 2007, 7: 69.
- [48] CRONAN JE. A new pathway of exogenous fatty acid incorporation proceeds by a classical phosphoryl transfer reaction[J]. *Molecular Microbiology*, 2014, 92(2): 217-221.
- [49] PATHANIA A, ANBA-MONDOLONI J, GOMINET M, HALPERN D, DAIROU J, DUPONT L, LAMBERET G, TRIEU-CUOT P, GLOUX K, GRUSS A. (p)ppGpp/GTP and malonyl-CoA modulate *Staphylococcus aureus* adaptation to FASII antibiotics and provide a basis for synergistic Bi-therapy[J]. *mBio*, 2021, 12(1): e03193-20.
- [50] PARSONS JB, FRANK MW, ELEVELD MJ, SCHALKWIJK J, BROUSSARD TC, de JONGE MI, ROCK CO. A thioesterase bypasses the requirement for exogenous fatty acids in the plsX deletion of *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Molecular Microbiology*, 2015, 96(1): 28-41.
- [51] PARSONS JB, BROUSSARD TC, BOSE JL, ROSCH JW, JACKSON P, SUBRAMANIAN C, ROCK CO. Identification of a two-component fatty acid kinase responsible for host fatty acid incorporation by *Staphylococcus aureus*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(29): 10532-10537.
- [52] RIDDER MJ, DALY SM, TRIPLETT KD, SEAWELL NA, HALL PR, BOSE JL. *Staphylococcus aureus* fatty acid kinase FakA modulates pathogenesis during skin infection via proteases[J]. *Infection and Immunity*, 2020, 88(8): e00163-20.
- [53] GULLETT JM, CUYPERS MG, FRANK MW, WHITE SW, ROCK CO. A fatty acid-binding protein of *Streptococcus pneumoniae* facilitates the acquisition of host polyunsaturated fatty acids[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(44): 16416-16428.
- [54] SUBRAMANIAN C, CUYPERS MG, RADKA CD, WHITE SW, ROCK CO. Domain architecture and catalysis of the *Staphylococcus aureus* fatty acid kinase[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(6): 101993.
- [55] DEMARS Z, BOSE JL. Redirection of metabolism in response to fatty acid kinase in *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2018, 200(19): e00345-18.
- [56] CUYPERS MG, SUBRAMANIAN C, GULLETT JM, FRANK MW, WHITE SW, ROCK CO. Acyl-chain selectivity and physiological roles of *Staphylococcus aureus* fatty acid-binding proteins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(1): 38-49.
- [57] BROUSSARD TC, MILLER DJ, JACKSON P, NOURSE A, WHITE SW, ROCK CO. Biochemical roles for conserved residues in the bacterial fatty acid-binding protein family[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(12): 6292-6303.
- [58] SHI Y, ZANG N, LOU NJ, XU YC, SUN JD, HUANG M, ZHANG HM, LU HJ, ZHOU C, FENG YJ. Structure and mechanism for streptococcal fatty acid kinase (Fak) system dedicated to host fatty acid scavenging[J]. *Science Advances*, 2022, 8(35): eabq3944.
- [59] PANG DR, HUANG ZX, LI Q, WANG EP, LIAO ST, LI EN, ZOU YX, WANG WF. Antibacterial mechanism of cinnamaldehyde: modulation of biosynthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylglycerol in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(45): 13628-13636.
- [60] 谢玲玲, 宁婷婷, 卞光凯, 高丁, 刘天罡. 探索大肠杆

- 菌细胞膜合成过程中脂肪酸的掺入模式[J]. 微生物学报, 2017, 57(5): 769-781.
- XIE LL, NING TT, BIAN GK, GAO D, LIU TG. Fatty acid insertion mechanism during membrane synthesis in *Escherichia coli*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2017, 57(5): 769-781 (in Chinese).
- [61] SOHLENKAMP C, GEIGER O. Bacterial membrane lipids: diversity in structures and pathways[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2016, 40(1): 133-159.
- [62] ROWLETT VW, MALLAMPALLI VKPS, KARLSTAEDT A, DOWHAN W, TAEGTMEYER H, MARGOLIN W, VITRAC H. Impact of membrane phospholipid alterations in *Escherichia coli* on cellular function and bacterial stress adaptation[J]. Journal of Bacteriology, 2017, 199(13): e00849-16.
- [63] QIAO S, LUO QS, ZHAO Y, ZHANG XC, HUANG YH. Structural basis for lipopolysaccharide insertion in the bacterial outer membrane[J]. Nature, 2014, 511(7507): 108-111.
- [64] TRAN TT, MISHRA NN, SEEPERSAUD R, DIAZ L, RIOS R, DINH AQ, GARCIA-de-la-MARIA C, RYBAK MJ, MIRO JM, SHELBURNE SA, SULLAM PM, BAYER AS, ARIAS CA. Mutations in *cdsA* and *pgsA* correlate with daptomycin resistance in *Streptococcus mitis* and *S. oralis*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(2): e01531-18.
- [65] MISHRA NN, TRAN TT, SEEPERSAUD R, GARCIA-DE-LA-MARIA C, FAULL K, YOON A, PROCTOR R, MIRO JM, RYBAK MJ, BAYER AS, ARIAS CA, SULLAM PM. Perturbations of phosphatidate cytidyltransferase (*CdsA*) mediate daptomycin resistance in *Streptococcus mitis/oralis* by a novel mechanism[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2017, 61(4): e02435-16.
- [66] 田璐, 张宁, 段保宁, 杨玉增, 赵志强, 杨威, 王华健, 李杰峰. 我国市场生鲜畜禽肉微生物污染情况分析: 基于中国知网数据库[J]. 山东畜牧兽医, 2022, 43(1): 36-41, 44.
- TIAN L, ZHANG N, DUAN BN, YANG YZ, ZHAO ZQ, YANG W, WANG HJ, LI J. Analysis of microbial contamination of fresh livestock and poultry in Chinese markets: based on CNKI database[J]. Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 2022, 43(1): 36-41, 44 (in Chinese).
- [67] 李椅云, 李平, 曹文苓, 梁景耀, 颜景兰, 高爱莉, 邵蕾. 皮炎湿疹患者皮肤常见细菌及真菌的检测及临床意义[J]. 中国医学创新, 2023, 20(13): 156-160.
- LI YY, LI P, CAO WL, LIANG JY, YAN JL, GAO AL, SHAO L. Detection and clinical significance of common bacteria and fungi on the skin of patients with dermatitis and eczema[J]. Medical Innovation of China, 2023, 20(13): 156-160 (in Chinese).
- [68] 阚秋琪, 刘康军, 孙莹慧, 李建基, 崔璐莹, 孟霞, 朱国强, 王亨. 奶牛乳房炎病原菌金黄色葡萄球菌的分离鉴定及耐药性分析[J]. 中国奶牛, 2019(6): 33-35.
- KAN QQ, LIU KJ, SUN YH, LI JJ, CUI LY, MENG X, ZHU GQ, WANG H. Identification and analysis of drug resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis[J]. China Dairy Cattle, 2019(6): 33-35 (in Chinese).
- [69] 董芑芑. 1 000 例 0-6 岁健康儿童上呼吸道定植菌研究[D]. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2020.
- DONG PP. Study on colonization of upper respiratory tract bacteria in 1 000 healthy children aged 0-6 years[D]. Zhengzhou: Master's Thesis of Zhengzhou University, 2020 (in Chinese).
- [70] MORVAN C, HALPERN D, KÉNANIAN G, HAYS C, ANBA-MONDOLONI J, BRINSTER S, KENNEDY S, TRIEU-CUOT P, POYART C, LAMBERET G, GLOUX K, GRUSS A. Environmental fatty acids enable emergence of infectious *Staphylococcus aureus* resistant to FASII-targeted antimicrobials[J]. Nature Communications, 2016, 7: 12944.