

磷酸转移酶系统影响细菌生物膜形成的研究进展

白纯清¹, 李雪萌^{1,2}, 郭震¹, 刘军^{1*} (1. 广东医科大学病原生物学实验室, 广东湛江 524023; 2. 湛江市人体微生态研究与临床转化重点实验室, 广东湛江 524023)

摘要: 细菌生物膜(BF)是细菌在物体表面形成的一种复杂三维结构,具有高度耐药性和环境适应性。BF的形成是细菌适应环境和导致持续感染的重要方式,其存在严重威胁人类健康。细菌磷酸转移酶系统(PTS)作为细菌糖类摄取和代谢糖类的关键系统,在细菌代谢和信号传导中发挥至关重要的作用,其通过独特的磷酸化级联反应,从而精确调控糖类的运输和代谢,进而影响细菌的生理状态和行为模式。该文就PTS关键组分在不同细菌中对其BF影响的研究进展作一综述。

关键词: 磷酸转移酶系统; 细菌; 生物膜; 糖代谢

中图分类号: Q 93

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0511-07

Advances in the study of the bacterial phosphotransferase system affecting bacterial biofilms by regulating sugar metabolism

BAI Chunqing¹, LI Xuemeng^{1,2}, GUO Zhen¹, LIU Jun^{1*} (1. Laboratory of Pathogen Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Zhanjiang Key Laboratory of Human Microecology and Clinical Translation Research, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Bacterial biofilm (BF) is a complex three-dimensional structure formed by bacteria on the surface of an object that is highly resistant to drugs and environmentally adapted. The formation of BF is an important way for bacteria to adapt to the environment and lead to persistent infections, and its presence poses a serious threat to human health. The bacterial phosphotransferase system (PTS), a key system for bacterial sugar uptake and metabolism of sugars, plays a crucial role in bacterial metabolism and signaling through a unique phosphorylation cascade reaction. PTS precisely regulating sugar transport and metabolism, which in turn affects bacterial physiological states and behavioral patterns. This article provides a review of the progress of research on the effects of key components of PTS on its BF in different bacteria.

Key words: phosphotransferase system; bacteria; biofilm; sugar metabolism

细菌生物膜(BF)是一种复杂的细菌群落,是由细菌镶嵌在自身产生的胞外聚合物基质中形成的特殊结构化细菌群落^[1]。细菌的致病机制较为复杂,其中BF的形成是其重要的致病因素之一。细菌形成BF后有助于细菌在宿主体内长久定植。BF中的细菌对抗生素和宿主免疫防御机制相较于浮游菌来说具有更强的抵抗力,可导致细菌难以清除,慢性感染难以治愈甚至反复感染,给临床治疗带来重大挑战^[2-3]。磷酸转移酶系统(PTS)广泛存在于细菌中,目前并未在动物或植物体内发现^[4]。PTS通过促进细菌对环境中糖类的摄

取和代谢,有助于细菌高效地摄取碳水化合物等关键营养成分,同时也为细菌提供了构建BF所需的能量和物质基础^[4]。随着对PTS的深入研究,发现PTS系统还具有调节细菌功能的作用,因此PTS有望成为治疗细菌BF感染的新靶点^[5]。本文就PTS关键组分在不同细菌中对其BF影响的研究进展作一综述,以期为干预BF相关感染提供理论依据。

1 BF和PTS概述

1.1 BF

在自然环境的条件下,超过90%的细菌是以BF的

收稿日期: 2024-08-18

基金项目: 国家自然科学基金(82301752),广东省自然科学基金(2018A0303070018),广东省医学科学技术研究基金项目(A2021207),广东省普通高校特色创新项目(2020KJSCX041)

作者简介: 白纯清,女,在读硕士研究生, E-mail: 2962772892@qq.com

通信作者: 刘军,男,硕士,副教授, E-mail: 52890254@qq.com

形式存在^[6]。BF的形成大致可分为以下几个阶段：初始黏附、稳定附着、成熟初期、成熟和分离扩散^[7]。研究表明众多微生物感染性疾病与细菌BF的形成有关，其中阴道炎、角膜炎、结膜炎和中耳炎是其中的典型代表，BF的形成将导致感染难以根治和迁延不愈^[5, 8]。研究表明，金黄色葡萄球菌(SA)、大肠杆菌(EC)、铜绿假单胞菌(PA)等常见病原菌可在医疗器械上形成BF，从而导致医疗器械功能受损，使得患者罹患细菌感染的风险增高，治疗难度增大，进一步加剧患者的经济和心理负担^[9-10]。BF一旦形成能显著提高细菌的耐药性^[11]。例如，副溶血性弧菌在形成BF后耐药性显著高于浮游态菌株，对氨基糖苷类抗生素的耐药性呈明显上升趋势^[9]。由于BF的特性给临床治疗造成极大困扰，因此针对BF感染的靶点治疗显得尤为重要^[12]。

1.2 PTS

典型的PTS通常由通用组分酶I(EI)、组氨酸磷酸载体蛋白(HPr)和糖特异性的酶II(EII)复合物(EIIA、EIIB、EIIC和EIID)共同组成。除此之外，许多细菌还有一些特殊的PTS，如被认为与氮相关的PTS_{Ntr}，但该系统缺乏经典PTS中的EIIB和EIIC，因此这类PTS被认为是不完整的PTS。大多数细菌依靠磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)转化为丙酮酸时释放的磷酸基团作为供体在PTS中进行级联式磷酸化反应^[13]。其中，EI是PTS级联式磷酸化反应的起点，磷酸化的EI将磷酸基团转移至HPr，随后HPr将磷酸基团转移至EIIA，EIIA再将磷酸基团传递给EIIB，最终EIIB将其磷酸基团转移到跨膜结构域EIIC上^[14]。通过上述反应，细菌可以更高效地获取所需营养物质，从而适应环境变化和调节自身的代谢活动，以保障自己的生存和生长^[15]。

随着对PTS研究的持续推进，人们逐渐意识到，PTS不仅是细菌摄取碳水化合物的关键途径，而且其在细菌生理调节中同样扮演着至关重要的角色。例如，PTS关键组分可以参与维持细菌体内如铁和钾离子的稳态，调节耐药性，内毒素的形成和毒力，通过精细调控这些生理过程，确保细菌能在复杂的环境中生存和繁衍^[4, 16-18]。随着研究的不断深入，越来越多的成果表明，PTS与BF的形成关系密切^[19]。

2 PTS关键组分对BF的影响

2.1 EI

EI是PTS的第一个关键组分，由*ptsI*基因编码，在磷酸基团传递过程中发挥起始作用^[15]。PEP通过磷酸化EI，从而启动PTS。而EI的磷酸化状态决定了其

他的PTS组分的磷酸化状态，并在多个层面上对细菌的功能进行调控，从而影响BF的形成，可见EI在细菌代谢调节中起着核心作用^[20]。研究表明，蜡样芽孢杆菌(BC)的*ptsI*基因缺失后，敲除株的BF形成能力下降接近70.0%，表明*ptsI*基因对BC的BF形成至关重要^[21]。此外，禽类致病性大肠杆菌(APEC)的*ptsI*基因敲除后，与野生APEC菌株相比，敲除株BF形成能力显著降低，同时扫描电子显微镜显示，敲除株的BF结构明显稀疏于野生型菌株，提示*ptsI*基因的缺失可显著影响BF的形成能力和结构完整性^[22]。以上研究结果都不同程度地说明当细菌中EI的编码基因*ptsI*缺失时会对BF的形成产生负面影响。目前，鉴于EI在多种细菌中的广泛分布和保守性，EI有可能是抗BF感染的潜在靶标^[23]。

2.2 HPr

HPr约由90个氨基酸构成，由*ptsH*基因进行编码，通常存在两个磷酸化位点：一个保守的组氨酸残基(His-15)和一个可变位点[一般是丝氨酸残基(Ser-46)]^[24]。HPr接收来自EI的磷酸基团，并将其传递给EII复合体，从而实现碳水化合物的摄取和代谢调控。HPr除了对PTS有重要作用外，还与碳分解代谢物控制密切相关。其中，碳分解代谢物阻遏(CCR)是细菌中广泛存在，可协调中心代谢与可利用碳源的一种全局性调控机制。在革兰阳性菌中，分解代谢物调控蛋白A(CcpA)和HPr是构成CCR的主要介质。HPr作为CcpA的激活剂将糖代谢与CCR联系起来^[24-26]。研究表明，CcpA在SA的BF形成中发挥重要作用，在葡萄糖或其他快速代谢的碳源存在时，HPr通过其相应激酶HprKP在Ser-46残基位点上磷酸化，磷酸化后的HPr与CcpA形成复合体，进而调控SA的BF形成^[26]。也有学者发现，*ptsH*基因缺失的SA菌株突变株在聚苯乙烯材料表面和外周静脉导管上的BF形成能力和活菌数量均显著下降^[24]。*ptsH*基因缺失后，BC的BF形成能力也受到显著影响，这可能与HPr缺失会导致磷酸基团传递阻滞，EI的磷酸化形式增加，致使细菌对糖类的利用不足，最后导致细菌生理特性发生改变有关^[21]。总之，HPr是PTS的关键中间传递蛋白，可作为中间载体确保整个磷酸化级联反应的顺利进行，同时HPr又不仅是一个磷酸化传递中介，它还是一个多功能的代谢调节器，对细菌的生存、生长和环境适应具有重要意义^[27]。因此，HPr也可作为一个潜在的抗BF感染靶点。

值得注意的是，EI和HPr作为PTS通用组分，虽

然目前研究已明确二者在BF形成中发挥显著作用,但其针对BF形成各阶段的具体作用机制目前暂未阐明,未来可通过采用基因敲除技术、高通量测序技术以及组学分析等先进方法,对EI和HPr在BF形成过程中各阶段的分子作用机制进行深入探究。

2.3 EII复合物

PTS中的蛋白组分通常彼此融合,从而形成由两个或多个结构域组成的多功能复合结构体^[9]。EII是一个位于细菌膜上具有糖特异性的复合体,EII组分在不同细菌中具有不同的糖特异性,例如EII^{Glc}专门介导葡萄糖的转运,EII^{Mtl}转运果糖-甘露醇,EII^{Man}转运甘露糖等。细菌通常包含许多不同的EII复合体,如在EC中至少包含20种不同的EII复合物。在大多数PTS体系中,EII复合物由2个可溶性蛋白/结构域(EIIA和EIIB)和1个膜结合蛋白/结构域(EIIC)组成,在以甘露糖作为转运底物时,还包含与膜结合的EIID^[28]。这种精细的分子组装确保PTS在糖类底物识别与转运过程中的高度特异性与效率。在糖类转运过程中,EIIA首先接收从HPr传递过来的磷酸基团,随后传递给EIIB。磷酸化的EIIB再将该基团递呈至与EIIC相结合的糖类,使其磷酸化后被转运至胞内进行代谢反应,而EIID则负责维持复合体的结构稳定性和功能完整性^[29]。作为PTS直接与糖相互作用的组分,不同类型的EII对特定糖类的亲和力和转运效率存在差异,这种差异会影响细菌的碳代谢状态,此外,EII组分的功能异常也会影响细菌对糖类的摄取和利用,进而影响BF的形成^[30]。EII复合物对BF影响的研究主要如下。

2.3.1 EIIA和EIIB

EIIA和EIIB在PTS中发挥着重要作用,不仅促进糖类的磷酸化和转运,还参与细菌的代谢调控和信号传递^[16]。在肺炎克雷伯菌(KP)中,研究人员将未表征的酶II复合物同源物KPN00353(EIIA同源物)和KPN00352(EIIB同源物)构建过表达菌株后发现,过表达菌株的BF形成能力明显强于野生株,这可能与EII复合物的同源物可通过正向调控荚膜多糖的产生从而影响KP的BF形成有关^[29]。EIIA^{Glc}是PTS的成分之一(葡萄糖特异性EIIA),随着对EIIA^{Glc}研究的进一步深入,研究人员发现EIIA^{Glc}可与磷酸二酯酶相互作用,从而调节菌体内环二鸟苷酸(一种重要的细菌第二信使)的浓度,进而影响细菌的多种生理行为,包括BF的形成和分散。该现象在霍乱弧菌(VC)及鼠伤寒沙门菌中均有报道,这表明EIIA^{Glc}参与了BF的形成及调控过程^[31-33]。EIIA^{Glc}还与转录激

活因子DctD₂相互作用。DctD₂是一种转录激活因子,属于细菌增强子结合蛋白家族的成员之一,可通过去磷酸化的DctD₂与去磷酸化EIIA^{Glc}相互作用,从而形成具有转录激活活性的复合体,进而激活胞外多糖基因簇的表达,最后促进BF的形成^[34]。EII^{Man}是变形链球菌(SM)中最重要的PTS复合物,该复合物EII^{Man}由EIIAB(*manL*基因编码)、EIIC(*manM*基因编码)和EIID(*manN*基因编码)组成^[35]。EII^{Man}复合物的磷酸化状态及其相关基因参与了糖类运输和调节相关基因的表达。研究表明,*manL*基因的缺失会影响参与碳水化合物转运和利用的代谢操纵子,进而影响SM的BF形成和稳定性^[35]。也有文献报道当*manL*基因缺失时,口腔链球菌在BF中的定植性和持久性受到影响^[36]。在VC中,甘露醇特异性PTS转运蛋白(EII^{Mtl})*mtlA*基因(编码EIIABC组分)可影响BF的形成^[37]。研究发现,在单增李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)中,EIIB可以调控BF形成相关基因的转录水平,EIIB的缺失可导致LM的BF形成能力下降^[38]。

由此可知,EIIA和EIIB在BF的形成中发挥着重要作用,EIIA和EIIB可通过多种机制参与BF的形成和调控,这些机制可能在不同细菌中有所差异,但均强调了在细菌BF形成过程中的重要性。

2.3.2 EIIC

EIIC是膜结合蛋白,参与糖类的跨膜转运过程,是整个转运过程中的关键组成部分,研究其结构和功能对于理解PTS影响细菌BF具有重要意义^[39]。*frwC*基因是编码KP中假定果糖磷酸转移酶系统的特异性EIIC,当编码基因*frwC*缺失时,*frwC*基因缺失株的BF形成能力明显强于野生株BF,即*frwC*为负调控KP的BF形成^[40]。值得注意的是,*celB*基因在KP中是编码负责转运纤维二糖的特异性亚基EIIC,将该基因敲除后,敲除株的BF形成能力低于野生株^[41]。在VC中*manP*是编码甘露糖特异性PTS^{Man}的基因(属于PTS中EIIC组分),研究表明添加游离甘露糖可以抑制该菌BF的形成,当*manP*基因受损时游离甘露糖对BF形成的抑制被逆转,这一现象表明*manP*在甘露糖介导的BF形成中发挥着抑制作用^[42]。Kong等^[6]研究发现,编码麦芽糖转运亚基EIICB的*malX*基因可能参与了克罗诺杆菌的BF形成。通过基因敲除实验发现,*malX*基因缺失能显著降低此菌的BF形成能力,转录组学也证实*malX*基因可通过调控纤维素合成相关基因的表达,从而促进该菌BF的形成^[6]。

由此可见,EIIC作为PTS中与膜结合的组分,可通过参与糖类的跨膜转运而影响细菌BF的形成。

EIIC在不同细菌中可能对BF形成具有正向或负向的调控作用,这些发现将有助于深入理解BF的形成机制并将EIIC作为抗感染的靶点进行研究。

2.3.3 EIID 并非所有的细菌PTS都包含EIID,它只在某些特定糖类的转运中存在,例如甘露糖转运PTS中会存在EIID^[21, 42]。其主要功能是维持整个膜上转运复合体的结构稳定性,确保转运过程的顺利进行^[13, 39]。在某类细菌中,如肠球菌中的EIID可能在细菌与宿主的相互作用中起到关键作用,从而影响细菌的BF形成,但具体功能可能因系统和细菌种类的不同而有所差异^[17]。

2.4 其他PTS

除了上述普遍存在于大多数细菌中的典型PTS,还存在着一些特殊的PTS,例如氮PTS(PTS^{Nr})。PTS^{Nr}与糖特异性PTS不同的是,该途径被认为与氮相关^[43]。经典的PTS和PTS^{Nr}并非各自独立运作,两者之间存在显著的分子层面的相互作用,共同构成细菌代谢调控的复杂网络。PTS^{Nr}与糖类磷酸转移系统类似,该系统包括EI同源物(EI^{Nr})、HPr同源物(NPr)和一个EIIA同源物(EIIA^{Nr}),这3种组分共同构成PTS^{Nr},它们分别由*ptsP*、*ptsO*和*ptsN*编码。但由于该系统缺乏具有底物特异性的EIIB以及与膜结合的EIIC,因此它并不直接参与碳水化合物的转运和磷酸化,其主要功能是参与调节细菌功能^[12, 44]。这一类不完整的PTS在多种微生物中是普遍存在的,且以独立于系统发育的形式分布。PTS^{Nr}作为一类特殊的PTS在细菌中执行多种调控功能,这些功能不局限于氮代谢和毒力表达范畴,还可对BF的形成造成影响^[4, 43]。Pan等^[45-46]研究发现,EI^{Nr}对PA的BF的形成极其重要,当编码EIIA^{Nr}的*ptsN*基因缺失时,PA的BF形成将会增强,说明*ptsN*可以抑制PA的BF形成。在荧光假单胞菌中也可观察到*ptsP*基因突变将影响BF的形成^[47]。VC具有2个EIIA^{Nr}蛋白(EIIA^{Nr1}和EIIA^{Nr2}),当其中1个蛋白失活时将会导致编码VC的BF形成所需蛋白的VPS(Vibrio polysaccharide)操纵子表达升高,这意味着EIIA^{Nr}对VC的BF形成同样起着抑制作用^[48]。

综上所述,PTS^{Nr}能影响细菌BF的形成和维持,研究其在BF形成中的具体作用有助于开发能够破坏细菌BF并增强其他抗菌药物渗透性的药物,对临床诊治由BF导致的感染具有重大意义。

3 PTS抑制剂对BF感染的影响

在细菌中,BF的形成受到遗传、生理和环境等因

素综合调控,是一个复杂的动态过程,深入理解这些调控因素对于揭示BF形成机制、预防和治疗BF相关感染至关重要。鉴于PTS在代谢中的核心作用以及复杂的调控作用,它被认为是代谢工程干预中的1个靶点,例如可以通过特异性抑制PTS活性进而破坏细菌的BF,从而增强抗生素的杀菌效果^[49]。因此,研究PTS对BF的影响可为细菌BF引发的感染治疗提供新策略。

目前以PTS为靶点的抑制剂及化合物的研究尚处于初级阶段。有研究表明木豆素二苯乙烯酸可抑制肠球菌PTS的EII,阻断其对碳水化合物转运和能量代谢,从而发挥抗菌效果^[50];α-酮戊二酸可与EI结合导致其结构和动力学发生变化,影响EI的活性^[20];异硫氰酸酯可调节LM的PTS相关基因的表达,发挥抗菌作用^[51]。Li等^[52]明确报道丁香酚(EUG)对PTS有抑制作用且能破坏细菌BF形成。EUG是一种主要从丁香油中提取的具有生物活性的酚类芳香族化合物,已被世界卫生组织列为安全、非诱变性的物质(虽被列为3类致癌物,但目前尚无充分科学证据评估其对人体的致癌风险),它不仅展示出广谱的抗菌活性,还具备抗炎、抗氧化、抗毒素、抑制BF生长等多种特性^[53]。EUG已被证明能够干扰VP、EC和白念珠菌的BF形成^[54-55],破坏耐碳青霉烯类肺炎克雷白杆菌BF的结构^[56],抑制SA的EI磷酸化水平进而破坏BF的完整性^[52]。即使EUG已被证实可通过PTS对BF的形成造成影响,但其对BF各个阶段的影响是否存在异同目前暂未阐明,尚需进一步探讨。

尽管PTS在细菌中对碳水化合物转运和磷酸化过程中普遍遵循着相似的机制,但PTS在不同微生物间的调节作用却表现出多样性,因此,将PTS作为抗感染靶点将面临普适性不足的情况,针对某一细菌有效的抗菌策略可能对其他细菌无效,从而增加研发药物的难度^[18]。针对目前PTS抑制剂的研究现状,需要通过多学科合作,聚焦深入分析PTS在不同细菌中的保守性和功能多样性,探寻PTS与细菌生理过程之间的相互作用以发现新靶点,同时可运用系统生物学和计算模型等开发和测试新型PTS抑制剂,以及利用基因编辑技术等手段对其在临床前和临床研究中的抗感染潜力和安全性进行评估,以期开发出新的有效的PTS抑制剂提供参考依据。

4 小结和展望

综上所述,PTS介导的调控机制精确而复杂,其

对细菌BF的形成具有显著作用。目前的研究主要集中在PTS对BF形成的总体影响上,而对于PTS如何精确调控BF形成各阶段的具体分子机制、其具体组分之间的协同作用,以及除了通过糖类代谢以外,PTS还可能通过哪些其他途径影响BF形成,仍有待进一步深入探讨研究。未来可以利用先进的分子生物学技术,如基因编辑技术,对相关基因进行精确地敲除或者过表达,系统评估该基因对BF形成各阶段的影响,深入探索其潜在的分子机制。与此同时,还可以借助生物信息学工具,结合生物学、数学、计算机科学等多学科知识对PTS及其相关基因、蛋白网络进行深入分析,以揭示其组分之间的协同作用模式。全面揭示PTS在BF形成中的作用,可为探索PTS作为抗感染靶点的可行性和开发有效PTS抑制剂提供理论依据,进而为临床治疗BF导致的感染提供更有效的治疗策略。

参考文献:

- [1] SONG Y, SUN M, MU G, et al. Exopolysaccharide produced by *Lactiplantibacillus plantarum* Y12 exhibits inhibitory effect on the *Shigella flexneri* genes expression related to biofilm formation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 5): 127048.
- [2] YIN W, ZHANG Z, SHUAI X, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) inhibits cross-kingdom biofilm formation of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0157822.
- [3] PAROLIN C, CROATTI V, GIORDANI B, et al. Vaginal *Lactobacillus* impair *Candida* dimorphic switching and biofilm formation[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(10): 2091.
- [4] XU T, TAO X, HE H, et al. Functional and structural diversification of incomplete phosphotransferase system in cellulose-degrading clostridia[J]. *ISME J*, 2023, 17(6): 823-835.
- [5] 党娟娟. fruA 基因对伤寒沙门菌的 AI-2 内化及毒力调节的初步研究[D]. 镜江: 江苏大学, 2023.
- [6] KONG X, LI C, SUN X, et al. The maltose transporter subunit IICB of the phosphotransferase system: an important factor for biofilm formation of *Cronobacter*[J]. *Int J Food Microbiol*, 2022, 370: 109517.
- [7] SAUER K, STOODLEY P, GOERES D M, et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(10): 608-620.
- [8] BONINCONTRO G, SCUDERI S A, MARINO A, et al. Synergistic effect of plant compounds in combination with conventional antimicrobials against biofilm of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida* spp[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(11): 1531.
- [9] 陶倩. 副溶血性弧菌生物被膜耐药机制的初步研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2023.
- [10] RYAN M, JAMES Q, FRASER B, et al. An effective laser surface treatment method to reduce biofilm coverage of multiple bacterial species associated with medical device infection[J]. *Surf Coat Technol*, 2023, 453: 129092.
- [11] LI Z, DING Z, LIU Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of biofilm formation in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 2613-2624.
- [12] KALIA V C, PATEL S K S, LEE J K. Bacterial biofilm inhibitors: an overview[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115389.
- [13] 毛俏俏. 杀鱼爱德华氏菌磷酸烯醇式丙酮酸磷酸转移酶系统调控毒力的机制[D]. 上海: 华东理工大学, 2023.
- [14] GAO H, WANG H, QIN Q, et al. Transcriptional regulation of the mannitol phosphotransferase system operon by the ferric uptake regulator (Fur) in *Vibrio cholerae* EI Tor serogroup O1[J]. *Res Microbiol*, 2021, 172(4-5): 103848.
- [15] MIN H, SEOK Y. Phosphotransferase system sugars immediately induce mutations of Cra in an *Escherichia coli* ptsH mutant[J]. *Environ Microbiol*, 2022, 24(11): 5425-5436.
- [16] JECKELMANN J M, ERNI B. Transporters of glucose and other carbohydrates in bacteria[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1129-1153.
- [17] JECKELMANN J M, ERNI B. The mannose phosphotransferase system (Man-PTS) - Mannose transporter and receptor for bacteriocins and bacteriophages[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(11): 183412.
- [18] YOON C K, LEE S H, ZHANG J, et al. HPr prevents FruR-mediated facilitation of RNA polymerase binding to the fru promoter in *Vibrio cholerae*[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(11): 5432-5448.
- [19] MIKI S, FUKAMACHI H, ITSUMI M, et al. The *Klebsiella* mannose phosphotransferase system promotes proliferation and the production of extracellular polymeric substances from mannose, facilitating adaptation to the host environment[J]. *J Oral Biosci*, 2024, 66(1): 119-125.
- [20] NGUYEN T T, VENDITTI V. An allosteric pocket for inhibition of bacterial Enzyme I identified by NMR-based fragment screening[J]. *J Struct Biol X*, 2020, 4: 100034.
- [21] GAO T, DING M, YANG C H, et al. The phosphotransferase system gene ptsH plays an important role in MnSOD production, biofilm formation, swarming motility, and root colonization in *Bacillus cereus* 905[J]. *Res Microbiol*, 2019, 170(2): 86-96.
- [22] WU X, LV X, LU J, et al. The role of the ptsI gene on AI-2 internalization and pathogenesis of avian pathogenic *Escheri-*

- chia coli[J]. *Microb Pathog*, 2017, 113: 321-329.
- [23] CARREÓN-RODRÍGUEZ O E, GOSSET G, ESCALANTE A, et al. Glucose transport in *Escherichia coli*: from basics to transport engineering[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(6): 1588.
- [24] PÄTZOLD L, BRAUSCH A C, BIELEFELD E L, et al. Impact of the histidine-containing phosphocarrier protein HPr on carbon metabolism and virulence in *Staphylococcus aureus*[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 466.
- [25] BIDART G N, GHARABLI H, WELNER D H. Functional characterization of the phosphotransferase system in *Parageobacillus thermoglucosidasius*[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7131.
- [26] BULOCK L L, AHN J, SHINDE D, et al. Interplay of CodY and CcpA in regulating central metabolism and biofilm formation in *Staphylococcus aureus*[J]. *J Bacteriol*, 2022, 204(7): e0061721.
- [27] SUN Y, LI J, YANG Y, et al. The role of ptsH in stress adaptation and virulence in *Cronobacter sakazakii* BAA-894[J]. *Foods*, 2022, 11(17): 2680.
- [28] PANJAITAN N S D, HORNG Y T, CHIEN C C, et al. The PTS components in *Klebsiella pneumoniae* affect bacterial capsular polysaccharide production and macrophage phagocytosis resistance[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 335.
- [29] HORNG Y T, PANJAITAN N S D, TSAI Y J, et al. The role of EII complex in the bacterial responses to the glucose-survey in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *PLOS ONE*, 2023, 18(8): e0289759.
- [30] ABOULWAF A M, ZHANG Z, SAIER M H. Protein-protein interactions in the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli*: influence of the overexpression of diverse transporter-encoding genes on the activities of PTS sugar uptake systems[J]. *Microb Physiol*, 2020, 30(1-6): 36-49.
- [31] HEO K, PARK Y H, LEE K A, et al. Sugar-mediated regulation of a c-di-GMP phosphodiesterase in *Vibrio cholerae*[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5358.
- [32] BAEK J, YOON H. Cyclic di-GMP modulates a metabolic flux for carbon utilization in *Salmonella enterica* serovar typhimurium[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e03685-22.
- [33] TESCHLER J K, NADELL C D, DRESCHER K, et al. Mechanisms underlying *Vibrio cholerae* biofilm formation and dispersion[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2022, 76(1): 503-532.
- [34] KANG S, LEE K H. Transition of Dephospho-DctD to the transcriptionally active state via interaction with Dephospho-IIA^{Glc}[J]. *mBio*, 2022, 13(2): e03839-21.
- [35] ZHENG T, JING M, GONG T, et al. Regulatory mechanisms of exopolysaccharide synthesis and biofilm formation in *Streptococcus mutans*[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2225257.
- [36] ZENG L, WALKER A R, BURNE R A, et al. Glucose phosphotransferase system modulates pyruvate metabolism, bacterial fitness, and microbial ecology in oral streptococci[J]. *J Bacteriol*, 2023, 205(1): e00352-22.
- [37] ZHANG M G, LIU J M. Transcription of *cis* antisense small RNA MtlS in *Vibrio cholerae* is regulated by transcription of its target gene, *mtlA*[J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(14): e00178-19.
- [38] LIU C, QIAN R X, SHI W D, et al. EIIB mutation reduces the pathogenicity of *Listeria monocytogenes* by negatively regulating biofilm formation ability, infective capacity, and virulence gene expression[J]. *Vet Sci*, 2024, 11(7): 301.
- [39] JECKELMANN J M, ERNI B. Carbohydrate transport by group translocation: the bacterial phosphoenolpyruvate: sugar phosphotransferase system[J]. *Subcell Biochem*, 2019, 92: 223-274.
- [40] LIN D, FAN J, WANG J, et al. The fructose-specific phosphotransferase system of *Klebsiella pneumoniae* is regulated by global regulator CRP and linked to virulence and growth[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(8): e00340-18.
- [41] LI Y, NI M. Regulation of biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1238482.
- [42] LEE H Y, YOON C K, CHO Y J, et al. A mannose-sensing AraC-type transcriptional activator regulates cell-cell aggregation of *Vibrio cholerae*[J]. *Npj Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 65.
- [43] GRAVINA F, DEGAUT F L, GERHARDT E C M, et al. The protein-protein interaction network of the *Escherichia coli* EIIA^{Ntr} regulatory protein reveals a role in cell motility and metabolic control[J]. *Res Microbiol*, 2021, 172(7-8): 103882.
- [44] SÁNCHEZ-CAÑIZARES C, PRELL J, PINI F, et al. Global control of bacterial nitrogen and carbon metabolism by a PTSNtr-regulated switch[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(19): 10234-10245.
- [45] PAN S, ERDMANN M, TERRELL J, et al. A putative lipase affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix production[J]. *Mosphere*, 2023, 8(5): e0037423.
- [46] UNDERHILL S A M, PAN S, ERDMANN M, et al. PtsN in *Pseudomonas aeruginosa* is phosphorylated by redundant upstream proteins and impacts virulence-related genes[J]. *J Bacteriol*, 2023, 205(5): e00453-22.
- [47] GODINO A, PRÍNCIPE A, FISCHER S. A ptsP deficiency in PGPR *Pseudomonas fluorescens* SF39a affects bacteriocin production and bacterial fitness in the wheat rhizosphere[J]. *Res Microbiol*, 2016, 167(3): 178-189.
- [48] WASEEM M, WILLIAMS J Q L, THANGAVEL A, et al.

- A structural analog of ralfuranones and flavipesins promotes biofilm formation by *Vibrio cholerae*[J]. *Plos One*, 2019, 14(4): e0215273.
- [49] ZENG J, HONG Y, ZHAO N, et al. A broadly applicable, stress-mediated bacterial death pathway regulated by the phosphotransferase system (PTS) and the cAMP-Crp cascade[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(23): e2118566119.
- [50] TAN S, HUA X, XUE Z, et al. Cajanin stilbene acid inhibited vancomycin-resistant *Enterococcus* by inhibiting phosphotransferase system[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 473.
- [51] GAN R Y, YANG H. Editorial: discovery of novel plant-derived compounds with antibacterial actions against antibiotic-resistant bacteria, volume II[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1027679.
- [52] LI H, LI C, SHI C, et al. Phosphoproteomics analysis reveals the anti-bacterial and anti-virulence mechanism of eugenol against *Staphylococcus aureus* and its application in meat products[J]. *Int J Food Microbiol*, 2024, 414: 110621.
- [53] HUI Q, AMMETER E, LIU S, et al. Eugenol attenuates inflammatory response and enhances barrier function during lipopolysaccharide-induced inflammation in the porcine intestinal epithelial cells[J]. *J Anim Sci*, 2020, 98(8): skaa245.
- [54] ASHRAFUDOULLA M, MIZAN M F R, HA A J W, et al. Antibacterial and antibiofilm mechanism of eugenol against antibiotic resistance *Vibrio parahaemolyticus*[J]. *Food Microbiol*, 2020, 91: 103500.
- [55] JAFRI H, BANERJEE G, KHAN M S A, et al. Synergistic interaction of eugenol and antimicrobial drugs in eradication of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 185.
- [56] QIAN W D, SUN Z H, WANG T, et al. Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its effect on biofilms[J]. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103924.

(责任编辑: 李 晓)

~~~~~  
(上接第 510 页)

- [34] FLAYEH K A. Spermidine oxidase activity in serum of normal and schizophrenic subjects[J]. *Clin Chem*, 1988, 34(2): 401-403.
- [35] SZILÁGYI A K. Studies on arginase activity in the cerebrospinal fluid[J]. *J Neurol Sci*, 1973, 18(2): 143-154.
- [36] KNOX L T, JING Y, BAWAZIER-EDGEcombe J, et al. Effects of withdrawal from repeated phencyclidine administration on behavioural function and brain arginine metabolism in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 153: 45-59.
- [37] YANIK M, VURAL H, KOCYIGIT A, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia?[J]. *Neuropsychobiology*, 2003, 47(2): 61-65.
- [38] KAUPPINEN R A, ALHONEN L I. Transgenic animals as models in the study of the neurobiological role of polyamines[J]. *Prog Neurobiol*, 1995, 47(6): 545-563.
- [39] PIETROPAOLI S, LEONETTI A, CERVETTO C, et al. Glutamate excitotoxicity linked to spermine oxidase overexpression[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9): 7259-7270.
- [40] SHAH P, PLITMAN E, IWATA Y, et al. Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia: Implications for glutamate-mediated excitotoxicity[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 124: 151-158.
- [41] ZHANG J, JING Y, ZHANG H, et al. Effects of maternal immune activation on brain arginine metabolism of postnatal day 2 rat offspring[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 431-441.
- [42] THYME S B, PIEPER L M, LI E H, et al. Phenotypic landscape of schizophrenia-associated genes defines candidates and their shared functions[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 478-491.
- [43] UZBAY T, KAYIR H, GOKTALAY G, et al. Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(6): 923-929.
- [44] PÅLSSON E, FEJGIN K, WASS C, et al. Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1-3): 212-216.
- [45] KNOX L T, JING Y, COLLIE N D, et al. Effects of acute phencyclidine administration on arginine metabolism in the hippocampus and prefrontal cortex in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 195-205.
- [46] SUN L, YANG J, QIN Y, et al. Discovery and antitumor evaluation of novel inhibitors of spermine oxidase[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 1140-1151.
- [47] DUNSTON T T, KHOMUTOV M A, GABELLI S B, et al. Identification of a novel substrate-derived spermine oxidase inhibitor[J]. *Acta Naturae*, 2020, 12(3): 140-144.

(责任编辑: 林加西)