

金黄色葡萄球菌表面蛋白质 SdrE 的研究现状

张绍城¹, 汪德强², 罗 森³

(1. 绵阳市中心医院检验科, 绵阳 621000; 2. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016;
3. 重庆市渝北区人民医院检验科, 重庆 401120)

【摘要】金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S.aureus*)是常见致病菌,其表面蛋白质在感染宿主过程中发挥重要作用,其中 SdrE 蛋白质为其表面蛋白质之一,研究发现 SdrE 蛋白质的表达几乎不受环境因素(包括温度、金属离子)的影响,并且可能与 *S.aureus* 对甲氧西林的抵抗力有关,近年来发现 SdrE 蛋白质的磷酸化直接影响了 *S.aureus* 的毒性,同时,SdrE 蛋白质能够通过黏附补体调节因子 H 来逃避宿主免疫反应,并且还能够独立诱导血小板发生聚集,已经发现 SdrE 蛋白质能够在骨骼感染、关节感染以及骨髓炎中发挥重要作用。本文主要分析了 SdrE 蛋白质的生物学功能,为基于 SdrE 蛋白质的新的特异性抗菌药物的开发指明方向和提供理论基础。

【关键词】金黄色葡萄球菌;表面蛋白质 SdrE;生物学功能;抗菌药物

【中图分类号】R378.1⁺1

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-04-18

Surface protein SdrE from *Staphylococcus aureus*

Zhang Shaocheng¹, Wang Deqiang², Luo Miao³

(1. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital; 2. Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases Founded by Ministry of Education, Chongqing Medical University;
3. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Yubei District in Chongqing)

【Abstract】*Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) is a common pathogen and its surface proteins play an important role in the process of infected host. The SdrE protein, the expression of which is almost free from environmental factors (temperature, metal ions), is one of the *S.aureus* surface proteins and may associate with *S.aureus* resistance to methicillin. Recently, researchers have found that phosphorylation of SdrE directly affects the toxicity of *S.aureus*, and SdrE can evade the host immune response by adhesion complement regulatory factor H, as well as induce platelet aggregation independently. In addition, SdrE protein has been found to play a vital role in bone infections, joint infections and osteomyelitis. This review analyzed the biological functions of SdrE, and provided a theoretical basis for the development of new specific antibacterial agents.

【Key words】*Staphylococcus aureus*; surface protein SdrE; biological functions; antibiotic

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S.aureus*)是革兰阳性条件性致病菌,广泛分布在人和其他动物体内^[1-2],同时也是社区获得性感染性疾病和医院交叉感染性疾病的主要病原菌^[3-5]。世界上大约有 20%的人口为其永久性携带者,另有 60%的人口为其间歇性携带者^[1-2,4],栖于人的鼻咽部,以及腋窝、会阴、阴道、直肠等潮湿部位^[6-7]。主要引起皮肤及软

组织感染,同时也能导致菌血症、败血症、肺炎、骨髓炎、脑膜炎、心内膜炎等严重威胁人类生命健康的疾病^[8-10]。

随着抗生素在临床治疗中的大量使用,*S.aureus* 引起的 60% 的社区感染和 80% 的医院感染均出现严重的耐药性,其中又以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S.aureus*, MRSA)的出现较为典型^[11-12]。MRSA 能够产生一种 β 内酰胺酶,可以水解 β 内酰胺环类药物,对 β 内酰胺环类、大环内酯类以及氨基糖苷类药物均呈现出严重的耐药现象,临床上主要采用万古霉素对其引起的疾病进行控制和治疗^[8,12-13]。目前,由于 MRSA 引起的感染率和致死率逐年升高,已成为临床上较为严重的问题。MRSA 感染致死率已经远远超过 HIV 感染致死率^[6,11,13-14],更严重的是临床上已经有耐万古霉素金黄色葡萄球菌菌株出现的报道,这就预示着治疗 MRSA 现有的最后防线正在丧失^[12]。新的特异性抗菌药物和疫苗的

作者简介:张绍城,Email:zinssercheung@163.com,

研究方向:病原微生物重要蛋白结构与功能研究。

通信作者:罗 森,Email:luomiaodeemail@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:31240082);国家青年科学基金资助项目(编号:81301395);重庆市自然科学基金资助项目(编号:2011BB5124)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150918.1240.001.html
(2014-07-15)

开发就显得尤为重要^[15]。

病原菌感染宿主的过程主要分为 2 个阶段:细菌定植和毒素释放^[8,16]。其中,细菌定植为该过程中的第一步,也是最关键的一步。*S.aureus* 能够表达 MSCRAMMs,可以特异性识别并黏附宿主细胞外基质成分,包括纤维蛋白、纤维蛋白原以及胶原蛋白等,在 *S.aureus* 感染宿主过程中发挥重要作用^[8],但其具体感染机制尚未被解释。Sdr 蛋白质为 *S.aureus* MSCRAMMs 成员,该家族主要包括 C、D、E 3 个蛋白质^[8,10,16],它们拥有相对保守的结构域,但其功能作用却存在较大差异^[17-18]。其中,SdrE 蛋白质能够通过黏附补体调节因子 H 来逃避宿主免疫反应^[19],并且还能够独立诱导血小板发生聚集^[20],已经发现 SdrE 蛋白质在骨骼等感染中发挥主要作用^[10]。

1 SdrE 蛋白质的氨基酸序列组成

Sdr 蛋白质是由 Josefsson 等人于 1998 年研究发现的新的 MSCRAMMs 成员,其能够使 *S.aureus* 黏附在宿主细胞表面^[17-18,21]。该家族主要包括 C、D、E 3 个蛋白质,且拥有相对保守的结构域:N 端为 1 个大约由 40 个氨基酸组成的分泌信号肽(S 区);紧接着是 500 个氨基酸左右的配体结合区(A 区),该区包含 1 个保守序列 TYTFTDYVD;A 区后面分别是 2、3、5 个重复的 B 区(每 1 个 B 区由 110~113 个氨基酸组成),B 区内含有 1 个保守的 Ca²⁺黏附 EF-hand 环;然后是 C 端的 R 区(含有 132~170 个天冬氨酸和丝氨酸重复序列);接下来是一个含有细胞壁锚定序列 LPXTG 的跨细胞壁区(W 区),通常情况下,细胞壁锚定序列 LPXTG 存在于真核生物的蛋白质中^[18,22];最后是一个疏水的跨膜区(M 区)。

SdrE 蛋白质是 Sdr 家族蛋白质中的重要组成成员,拥有 Sdr 家族蛋白质共同的保守序列,但是,与其他 2 个 Sdr 家族蛋白质成员相比又存在一定区别,主要体现在各区的长度上(图 1)^[17-18,21,23]。首先,SdrE 蛋白质大约含有 3.5k bp 个碱基;而 SdrC 和 SdrD 分别含有约 2.8k bp 和 3.9k bp 个碱基。其次,SdrE 蛋白质的 A 区由 554 个氨基酸组成;而 SdrC 和 SdrD 的 A 区则分别由 445 和 516 个氨基酸组成。再次,SdrE 蛋白质只含有 3 个重复的 B 区,而 SdrC 和 sdrD 却分别含有 2 和 5 个重复的 B 区。最后,3 个成员之间的 R 区长度也不一样,SdrE 蛋白质的 R 区由 166 个氨基酸组成,而 SdrC 和 SdrD 的 R 区分别由 170 和 132 个氨基酸组成。

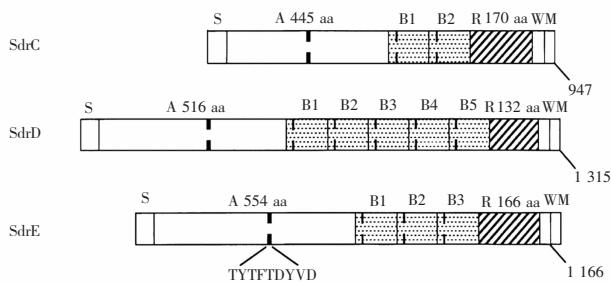


图 1 Sdr 家族蛋白质结构示意图^[17]

Fig.1 Structural organization of Sdr proteins

2 SdrE 蛋白质的功能

2.1 基于氨基酸序列的功能介绍

SdrE 蛋白质作为生物大分子物质,其结构与功能之间存在密切联系。S 区为分泌信号肽,其具体功能尚未见报道;A 区为配体结合区,在 Sdr 蛋白质成员之间仅存在 20%~30%的同源性,提示 Sdr 蛋白质成员可以结合不同的配体,其功能上就存在一定差异^[18,23-24],目前,仅报道了 SdrE 蛋白质的特异性配体^[19];B 区可以通过与 Ca²⁺的结合来维持其结构的稳定性,同时在 A 区和 *S.aureus* 细胞表面之间充当隔离区,体内实验表明 SdrE 蛋白质的 B 区还可以保护其不被胰蛋白酶消化^[18,25];R 区以及 M 区的功能尚未见报道;W 区由于含有细胞壁锚定序列 LPXTG^[22],有益于 SdrE 蛋白质对宿主细胞的锚定。

2.2 SdrE 蛋白质诱导血小板发生聚集

SdrE 蛋白质为 *S.aureus* 的表面蛋白质,可以独立诱导血小板发生聚集反应^[20],引起感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)^[20,26]。在血液中,SdrE 蛋白质可以活化血浆蛋白质,从而激活该血浆蛋白质与存在于血小板表面的相应受体蛋白质发生反应,最终通过该途径的活化诱导血小板发生聚集反应。尽管 SdrE 蛋白质介导的血小板聚集反应的强烈程度远远低于 *S.aureus* 另外 2 个表面蛋白质:ClfA 和 ClfB。但是其在心脏瓣膜感染和 IE 等疾病中所起到的作用是不容忽视的。目前,尚不清楚 SdrE 蛋白质在诱导血小板发生聚集反应过程中活化的血浆蛋白质及其受体蛋白质为哪一种蛋白质,但是,血浆蛋白质肯定参与了这一反应,并且发挥了桥接蛋白质作用^[20]。

2.3 SdrE 蛋白质黏附补体调节因子 H

近年来,有学者指出,*S.aureus* 可以通过其表面蛋白质 SdrE 黏附人体血浆中的补体调节因子 H,从而在宿主体内产生免疫逃逸^[5,19]。研究发现,SdrE 蛋白质与人血浆中补体调节因子 H 结合后,不仅不会引起补体调节因子 H 的功能改变,更不能使其失活,而是更有利于补体调节因子 H 在与 B 因子竞争性结合 C3 酶,加速了 C3 转化酶的衰退,使补体旁途径不被激活,以此来逃脱宿主免疫防御系统的监视,引起相应的感染性疾病。

2.4 其他生物学功能

尽管 SdrE 蛋白质的具体分子功能尚不清楚,但是很多研究表明,SdrE 蛋白质的表达可能与 *S.aureus* 对甲氧西林的抵抗力有关^[23],并且,SdrE 蛋白质的磷酸化直接影响了 *S.aureus* 的毒性^[27]。同时,SdrE 蛋白质的表达,几乎不受环境因素(包括温度、金属离子)的影响,能够在骨骼感染、关节感染以及骨髓炎中发挥重要作用^[8,10,27]。

3 SdrE 蛋白质的疫苗开发

抗生素在临床治疗中的广泛使用,给病原菌提供了一个外部选择压力,使病原菌基因组不断的发生突变,最终导致对抗生素有抵抗能力的病原菌的出现。因此,新的特异性疫苗和抗生素的开发研制就显得日益重要^[15]。

SdrE 蛋白质作为 *S.aureus* 的毒力因子^[3,9,28],可以作为新

的特异性疫苗和抗菌药物的作用靶标,对公众健康安全有着重要意义。Stranger-Jones 等人^[12]在小鼠体内的研究表明,SdrE 蛋白质可以有效刺激体内特异性抗体的产生,从而保护小鼠在致死剂量的 *S.aureus* 侵入时也能够存活;并且,SdrE 蛋白质在所有候选蛋白质中所起到的保护作用最强^[12,25]。说明 SdrE 蛋白质有望成为新一代特异性抗菌疫苗。

4 总结与展望

SdrE 蛋白质为 *S.aureus* 表面蛋白质的重要成员,在 *S.aureus* 感染宿主过程中发挥多种重要功能。尽管目前已经发现 SdrE 蛋白质的特异性配体为人补体调节因子 H,但具体的结合位点尚不清楚;而且,该补体因子 H 是否为 SdrE 蛋白质在诱导血小板发生聚集反应中激活的血浆蛋白质还有待进一步研究。而且目前有关基于 *S.aureus* 表面蛋白质(ClfA、SdrG、IsdB)的疫苗开发尝试均未通过临床三期试验^[29]。因此,基于 SdrE 蛋白质的特异性抗菌药物的开发将优于疫苗的开发。如果能够解析出 SdrE 蛋白质的三维结构,那么将极大地促进其相关功能研究,有助于深入理解 *S.aureus* 的致病机理,对新的特异性抗菌药物的研发和临床治疗 *S.aureus* 感染相关疾病具有重要的理论意义和巨大的应用前景。

参考文献

[1] Karaolis DK, Rashid MH, Chythanya R, et al. *c-di-GMP* (3'-5'-cyclic diguanylic acid) inhibits *Staphylococcus aureus* cell-cell interactions and biofilm formation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(3): 1029-1038.

[2] McCarthy AJ, Lindsay JA. Genetic variation in *Staphylococcus aureus* surface and immune evasion genes is lineage associated; implications for vaccine design and host-pathogen interactions[J]. *BMC Microbiol*, 2010(10): 173.

[3] Peacock SJ, Moore CE, Justice A, et al. Virulent combinations of adhesion and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(9): 4987-4996.

[4] Corrigan RM, Miajlovic H, Foster TJ. Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells[J]. *BMC Microbiol*, 2009(9): 22.

[5] Sharp JA, Cunnion KM. Disruption of the alternative pathway convertase occurs at the staphylococcal surface via the acquisition of factor H by *Staphylococcus aureus*[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(4): 683-690.

[6] Hammer ND, Skaar EP. Molecular mechanisms of *Staphylococcus aureus* iron acquisition[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2011(65): 129-147.

[7] Dreisbach A, van Dijk JM, Buist G. The cell surface proteome of *Staphylococcus aureus*[J]. *Proteomics*, 2011, 11(15): 3154-3168.

[8] Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Vaca-Paniagua F, et al. Implementation of a novel in vitro model of infection of reconstituted human epithelium for expression of virulence genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheter-related infections in Mexico[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014, 13(1): 6.

[9] Yu FY, Li TJ, Huang XY, et al. Virulence gene profiling and molecular characterization of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(4): 363-368.

[10] Sitkiewicz I, Babiak I, Hryniewicz W. Characterization of transcription within sdr region of *Staphylococcus aureus*[J]. *Antonie Van Leeuwen-*

hoek, 2011, 99(2): 409-416.

[11] Li M, Du X, Villaruz AE, et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant[J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 816-819.

[12] Stranger-Jones YK, Bae T, Schneewind O. Vaccine assembly from surface proteins of *Staphylococcus aureus*[J]. *PNAS*, 2006, 103(45): 16942-16947.

[13] Miller LS, Cho JS. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 505-518.

[14] Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(s5): 344-349.

[15] Amer FA, El-Beheidy EM, Mohtady HA. New targets for antibacterial agents[J]. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 2008, 3(3): 46-57.

[16] Zhang L, Xiang H, Gao J, et al. Purification, characterization and crystallization of the adhesive domain of SdrD from *Staphylococcus aureus*[J]. *Protein Expr Purif*, 2010, 69(2): 204-208.

[17] Josefsson E, McCrean KW, Ni Eidhin D, et al. Three new members of the serine-aspartate repeat protein multigene family of *Staphylococcus aureus*[J]. *Microbiology*, 1998, 144(Pt 12): 3387-3395.

[18] Wang X, Ge J, Liu B, et al. Structures of SdrD from *Staphylococcus aureus* reveal the molecular mechanism of how the cell surface receptors recognize their ligands [J]. *Protein Cell*, 2013, 4(4): 277-285.

[19] Sharp JA, Echague CG, Hair PS, et al. *Staphylococcus aureus* surface protein SdrE binds complement regulator factor H as an immune evasion tactic[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e38407.

[20] OBrien L, Kerrigan SW, Kaw G, et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*; roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A[J]. *Mol Microbiol*, 2002, 44(4): 1033-1044.

[21] Ponnuraj K, Bowden MG, Davis S, et al. A "dock, lock, and latch" structural model for a staphylococcal adhesin binding to fibrinogen[J]. *Cell*, 2003, 115(2): 217-228.

[22] Roche FM, Massey R, Peacock SJ, et al. Characterization of novel LPXTG-containing proteins of *Staphylococcus aureus* identified from genome sequences[J]. *Microbiology*, 2003, 149(Pt 3): 643-654.

[23] Sabat A, Melles DC, Martirosian G, et al. Distribution of the serine-aspartate repeat protein-encoding sdr genes among nasal carriage and invasive *Staphylococcus aureus* strains[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(3): 1135-1138.

[24] Tung HS, Guss B, Hellman U, et al. A bone sialoprotein-binding protein from *Staphylococcus aureus*; a member of the staphylococcal Sdr family[J]. *Biochem J*, 2000, 345(Pt 3): 611-619.

[25] Becherelli M, Prachi P, Viciani E, et al. Protective activity of the CnaBE3 domain conserved among *Staphylococcus aureus* Sdr proteins [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74718.

[26] Veloso TR, Chaouch A, Roger T, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus* adhesins and platelet aggregation in early endocarditis[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(3): 697-703.

[27] Burnside K, Lembo A, de Los Reyes M, et al. Regulation of hemolysin expression and virulence of *Staphylococcus aureus* by a serine/threonine kinase and phosphatase[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11071.

[28] Soliman RS, Phillips G, Whitty P, et al. Distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spa types isolated from health-care workers and patients in a Scottish university teaching hospital[J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58(Pt 9): 1190-1195.

[29] Broker BM, van Belkum A. Immune proteomics of *Staphylococcus aureus*[J]. *Proteomics*, 2011, 11(15): 3221-3231.

(责任编辑:唐宗顺)