

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.012

· 综述 ·

## 变异链球菌氧化应激调控机制的研究进展

宁佳<sup>1</sup>, 胡欣<sup>1</sup>, 程兴群<sup>2</sup>

1. 天津医科大学口腔医院综合科, 天津(300070); 2. 四川大学华西口腔医院老年口腔科 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 成都(610041)

**【摘要】** 龋病发生发展与牙菌斑生物膜微生态平衡密切相关。氧化应激是调控口腔微生物群落组成及结构的重要因素。变异链球菌与龋病的发生发展密切相关, 变异链球菌氧化应激耐受能力会影响其在牙菌斑生物膜中的竞争力。变异链球菌氧化应激调控机制包括合成还原酶、通过金属调节蛋白调控铁、锰等金属离子摄入、转录调节因子 Spx、从胞外摄取谷胱甘肽及相关的信号传导系统等。目前的研究焦点为变异链球菌如何通过氧化应激反应适应复杂的外环境及对口腔微生态的影响。通过针对关键信号通路设计靶向小分子化合物等途径, 抑制变异链球菌氧化应激能力, 削弱其毒力, 对于口腔微生态调节和龋病防治具有重要意义。

**【关键词】** 变异链球菌; 氧化应激; 过氧化氢; 口腔微生态; 龋病; 牙菌斑生物膜; 致龋机制

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)04-0295-06

**【引用著录格式】** 宁佳, 胡欣, 程兴群. 变异链球菌氧化应激调控机制的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(4): 295-300. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.012.

**Research progress on oxidative stress regulatory mechanisms in *Streptococcus mutans*** NING Jia<sup>1</sup>, HU Xin<sup>1</sup>, CHENG Xingqun<sup>2</sup>. 1. Department of General Dentistry, School & Hospital of Stomatology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Geriatric Dentistry, the State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Correspondence author: CHENG Xingqun, Email: chengxq2007@163.com, Tel: 86-18080158726

**【Abstract】** The oral microecological balance is closely associated with the development of dental caries. Oxidative stress is one of the important factors regulating the composition and structure of the oral microbial community. *Streptococcus mutans* is closely related to the occurrence and development of dental caries. The ability of *S. mutans* to withstand oxidative stress affects its survival competitiveness in biofilms. The oxidative stress regulatory mechanisms of *S. mutans* include the synthesis of reductase, the regulation of iron and manganese uptake by metalloregulatory proteins, transcription regulator Spx, extracellular uptake of glutathione and other related signal transduction systems. The current research focuses on how *S. mutans* adapts to a complex external environment through an oxidative stress response and its influence on oral microecology. We can design targeted small molecular compounds for key signaling pathways to inhibit oxidative stress and weaken the virulence of *S. mutans*, which is important for oral microecological modulation and dental caries prevention and treatment.

**【Key words】** *Streptococcus mutans*; oxidative stress; hydrogen peroxide; oral microecology; dental caries; dental plaque biofilm; cariogenic mechanism

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(4): 295-300.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

**【收稿日期】** 2022-01-30; **【修回日期】** 2022-05-17

**【基金项目】** 国家自然科学基金青年项目(82101002); 成都市技术创新研发项目(2021-YF05-01866-SN); 四川大学华西口腔医院探索与研发项目(RD-02-201908)

**【作者简介】** 宁佳, 主治医师, 硕士, Email: ningjia@tmu.edu.cn

**【通信作者】** 程兴群, 助理研究员, 博士, Email: chengxq2007@163.com, Tel: 86-18080158726



微信公众号

This study was supported by the grants from the National Natural Science Foundation (No. 82101002), Technology Innovation Research and Develop project of Chengdu (No. 2021-YF050-01866-SN), and Research and Develop Program, West China Hospital of Stomatology Sichuan University (No. RD-02-201908).

龋病发病率高,分布广,对人类口腔和全身健康危害很大<sup>[1]</sup>。龋病发生发展与牙菌斑生物膜生态平衡密切相关,生物膜内菌种间竞争在维持口腔生态平衡中具有重要作用<sup>[2]</sup>。口腔是一个特殊的微生态境,牙菌斑生物膜可遭遇各种环境因素刺激<sup>[3]</sup>。其中,氧化应激(oxidative stress)是调控口腔微生物群落组成及结构的重要因素。氧化应激是指细胞内源性抗氧化系统不能有效清除堆积在体内的大量自由基,导致机体氧化和抗氧化系统失衡的状态,并通过激活一系列信号通路调控细胞代谢和功能,参与机体多种疾病病理性改变。牙齿表面、窝沟和牙周袋等不同生境中氧分压显著不同,由于细菌间相互作用,牙菌斑生物膜不同层面氧分压也明显不同。血链球菌和戈登链球菌等牙菌斑生物膜早期定植菌在糖代谢途径中可产生过氧化氢(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),抑制竞争菌生长,调控eDNA释放,是介导微生物间相互作用、调节牙菌斑微生态平衡的重要因子,在龋病发病中的作用不容忽视<sup>[3]</sup>。

变异链球菌(*Streptococcus mutans*)与龋病的发生发展密切相关。变异链球菌适应口腔内复杂多变的环境刺激,促使自身定植并在生物膜中占据优势地位,持续发挥毒力是其致龋的关键。面对进食、刷牙等人体生理活动变化带来的氧化应激,以及细菌源性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的胁迫作用,变异链球菌通过合成还原酶等多种途径进行对抗。致龋环境中变异链球菌氧化应激耐受性降低,外源性氧刺激可引起细菌DNA和蛋白质损失,抑制细菌生长和毒力因子表达,削弱其在复杂生物膜中的竞争能力<sup>[4]</sup>。

本文将对变异链球菌氧化应激调控机制进行综述,包括合成还原酶、通过金属调节蛋白调控铁锰等金属离子摄入、转录调节因子Spx、从胞外摄取谷胱甘肽及相关的信号传导系统等,为深入研究变异链球菌在口腔微环境中的致龋机制提供新思路。

## 1 合成还原酶

变异链球菌作为兼性厌氧菌,可通过合成各种还原酶,如超氧化物歧化酶(super oxidase dis-

mutase, SOD)、NADH氧化酶(Nox)抵御氧化应激。超氧化物歧化酶SOD可以促使超氧化物阴离子自由基(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)发生歧化反应,使其保持在较低水平,帮助变异链球菌免受O<sub>2</sub><sup>-</sup>毒害,从而在口腔有氧和无氧环境下都能良好生长。研究发现变异链球菌SOD突变株生长减慢,对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>耐受能力降低<sup>[5]</sup>。SOD基于基因水平的研究主要包含3种类型:CuZn-SOD、FeSOD、MnSOD,其中MnSOD数量最多。MnSOD是一种含锰的金属酶,能够催化超氧化物自由基转化为过氧化氢和氧气,这种功能对于防止变异链球菌氧中毒非常重要<sup>[6]</sup>。

由nox基因编码的NADH氧化酶Nox,是一种含黄素的氧化还原酶。变异链球菌通过Nox将O<sub>2</sub>还原为水,防止形成破坏性的活性氧(reactive oxygen species, ROS);另一方面可将NADH氧化为NAD<sup>+</sup>(一种碳循环代谢物)。因此Nox处于两个调节途径的交叉点,通过O<sub>2</sub>和NAD<sup>+</sup>分别调节全局转录因子Spx和氧化还原调节因子Rex的活性,对氧化应激条件下变异链球菌的生长至关重要<sup>[7]</sup>。Poole等<sup>[8]</sup>发现变异链球菌Nox-1与烷基过氧化氢还原酶(Alkyl hydroperoxide reductase, AhpC)同源,两者均是以半胱氨酸为基础的过氧化物酶系统,可将有机氢过氧化物(organic hydroperoxides)或H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>分别催化还原为醇或H<sub>2</sub>O,在变异链球菌应对体外和体内氧化应激压力中发挥保护作用。但敲除这两个酶的编码基因并不会显著影响变异链球菌的抗氧化应激能力,说明变异链球菌存在其它的抗氧化系统用以抵抗氧化应激。

## 2 调控金属离子摄入

细菌金属调节蛋白是维持细菌胞内金属离子稳定状态的“监视器”,对变异链球菌生理活性和致病性至关重要。铁(Fe)和锰(Mn)等金属离子是细菌细胞内重要的辅酶因子,过多的Fe离子在细菌中积累会发生芬顿反应产生有毒的羟基自由基,导致细胞活性降低或死亡。与Fe离子不同,Mn不会促进芬顿反应发生,由于其是超氧化物歧化酶的辅助因子,可以将有害的羟基自由基转化为无害的副产物,从而在细菌抵御氧化应激的过

程中发挥关键作用<sup>[9]</sup>。

Dpr是Dps家族成员dpr基因的编码产物,是一种铁结合蛋白。与SOD不同的是,Dpr不与氧和活性氧发生反应,而是通过隔绝铁离子,阻止铁和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>相互作用产生有毒羟基自由基,达到抑制芬顿化学反应,保护机体免受氧化损伤。细胞间游离铁离子浓度的严格调控是细菌在有氧条件下生存的重要因素。Ganguly等<sup>[10]</sup>研究发现,Dpr通过调节细胞内游离铁离子浓度使细菌获得耐氧性,在机体抵抗氧化应激反应中起主要调控作用。smu995-smu998基因编码铁转运蛋白操纵子,在dpr突变株中进一步敲除smu995基因或整个smu995-smu998基因操纵子,可完全逆转dpr基因失活导致的氧化应激敏感表型;敲除亚铁离子转运系统(ferrous iron transport system, FeoABC)编码基因不能逆转dpr突变株的表型,结合smu995-smu998、feoABC和sloABC突变株表型,提示这3个系统在铁转运中可能存在相互作用,也提示变异链球菌可能存在额外的铁摄入系统<sup>[11]</sup>。

SloR是变异链球菌25 kDa金属调节蛋白,属于DtxR金属调节剂家族。SloR可结合于sloABC、sloR、comDE、ropA和spaP基因启动子区域,调控变异链球菌氧化应激反应。Crepps等<sup>[11]</sup>进一步研究发现,SloR无法直接与sod或tpx启动子区域结合;SloR调控sloABC操纵子表达,促进细菌摄入Mn<sup>2+</sup>以抵御氧胁迫;与野生株和sloC基因突变株相比,变异链球菌sloR基因突变株中sod、tpx和sloC基因表达上调,提示缺乏SloR时氧化应激对变异链球菌的影响更加显著。

PerR作为18 kDa Fur家族的一员,编码与过氧化物耐受相关的转录抑制因子,具有金属依赖性。变异链球菌PerR可感知并响应氧化应激,负调节dpr基因表达,perR基因突变株对氧化应激耐受能力增强<sup>[12]</sup>。Ruxin等发现变异链球菌暴露于H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>时PerR蛋白表达上调,通过直接结合于Fur蛋白或者sloR基因操纵子上PerR同源序列而抑制SloR转录,敲除perR基因,变异链球菌对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>耐受能力提高,同时敲除sloR和perR基因,细菌tpx和dpr抗氧化基因显著上调<sup>[13]</sup>。以上结果提示PerR和SloR蛋白在变异链球菌氧化应激反应中存在相互作用,共同发挥重要调控功能。

### 3 转录调节因子Spx

转录调节因子Spx是厚壁菌应激反应的主要

调节因子。spx基因首次在枯草芽孢杆菌中被发现,随后被发现普遍存在于低GC革兰阳性细菌中。SpxA1和SpxA2是变异链球菌氧化应激反应的重要调节因子,其中SpxA1起主导作用。两者主要通过激活dpr、nox、sodA和tpx基因等氧化应激反应基因的表达来参与调控细菌氧化应激反应<sup>[14]</sup>。变异链球菌spxA1基因突变株在与产过氧化氢的口腔链球菌共培养生物膜中竞争能力下降,在大鼠牙齿上定植能力受损,致龋毒力降低<sup>[15]</sup>。SpxA1和SpxA2蛋白质序列比对显示两者C端存在差异,SpxA1含有异常数量的酸性残基。SpxA1的转录受到金属调节因子PerR和SloR的共同抑制,而SpxA2的转录主要依赖于包膜应力调节因子(envelope stress regulator) LiaFSR。作为LiaR调控子的一部分,SpxA2在包膜压力条件下对变异链球菌的生长至关重要。此外,氧化还原传感(redox sensing)对于SpxA1依赖的氧化应激反应的激活非常重要,对于SpxA2介导的包膜应激反应是不可或缺的<sup>[16]</sup>。

### 4 谷胱甘肽途径

变异链球菌从细胞外环境摄入谷胱甘肽(glutathione, GSH)在其抵御氧化应激和调控相关蛋白功能中也具有重要作用。变异链球菌谷胱甘肽还原酶基因gor缺陷株可以在有氧条件下生长,但在2 mmol/L二酰胺存在环境中停止生长,相反野生型菌株的生长不受影响,谷胱甘肽还原酶活性增加了2.2倍;此外,野生型菌株中的谷胱甘肽还原酶活性水平在暴露于空气后上调了3.6倍,提示谷胱甘肽还原酶参与保护变异链球菌免受氧化应激胁迫<sup>[17]</sup>。变异链球菌谷胱甘肽双功能合成酶编码基因gshAB基因编码具有谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶功能域的蛋白质,在变异链球菌氧化应激与产H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>细菌竞争中发挥重要作用。变异链球菌gshAB基因缺陷株较野生株对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>更加敏感,与血链球菌共培养竞争能力显著降低。变异链球菌的谷胱甘肽转运蛋白GshT和半胱氨酸ABC输入蛋白TcyBC,从细胞外摄入的谷胱甘肽在防止细菌氧化损伤和调节蛋白质功能方面是至关重要的<sup>[18]</sup>。

近期研究发现蛋白质S-谷胱甘肽化在变异链球菌氧化应激中发挥重要作用,这种翻译后修饰途径可以防止氧化应激条件下蛋白质半胱氨酸残基过度氧化导致的蛋白水解。硫氧还蛋白样蛋白

Tlp(thioredoxin-like protein)Cys41 残基的谷胱甘肽化在变异链球菌抵御氧化应激、与血链球菌和戈登链球菌竞争中发挥重要作用;大鼠龋病模型发现S-谷胱甘肽化丧失会降低变异链球菌的致龋性<sup>[19]</sup>。

## 5 氧应激反应相关信号传导系统

### 5.1 双组分信号转导系统

双组分信号转导系统(two-component signal transduction systems, TCS)广泛存在于原核和真核细胞内,主要由膜相关组氨酸蛋白激酶(histidine kinase, HK)和响应调节蛋白(response regulator, RR)构成。HK感受到外界环境信号后,促使RR磷酸化,调节靶基因的表达,从而应对外界环境刺激<sup>[20]</sup>。目前已知14个TCSs,包括ComDE、VicRK、GlaRH、LiaSR、LytST、Cid/Lrg等,其中LytST、Cid/Lrg和VicRK系统对于调控变异链球菌氧化应激反应至关重要。

LytST包括传感器激酶LytS和反应调节器LytT,参与LrgAB蛋白表达调控。LrgAB蛋白的表达与细菌氧化应激耐受性和菌种间竞争密切相关,变异链球菌lrgAB/lytST基因缺失株在氧应激条件下生长速度显著降低,lrgAB基因缺失株对氧敏感,与产H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的戈登链球菌竞争能力降低,外源性加入丙酮酸,可有效恢复细菌对氧的耐受能力<sup>[21]</sup>。Ahn等<sup>[22]</sup>发现丙酮酸在变异链球菌生长过程中作为代谢产物被排出菌体外,当主要碳源耗尽时会通过LrgAB蛋白将丙酮酸重新摄入细胞内。这种对于丙酮酸的重复利用受到葡萄糖浓度和稳定生长期lrgAB水平的严格调控,而外源性或细菌源性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>影响lrgAB基因的表达。以上研究提示TCS LytST控制LrgAB蛋白的表达,LrgAB蛋白调控丙酮酸摄入,丙酮酸可以作为外源性氧化应激的缓冲剂,使细胞保持氧化还原平衡,维持细胞稳态。

Cid/Lrg系统在变异链球菌响应外界环境刺激中发挥重要调控作用。该系统与细菌代谢通路密切相关,在不同的生长阶段、不同葡萄糖浓度和氧浓度状态下,cid和lrg呈现不同的表达模式,并受CepA和VicKR双组分信号系统调控<sup>[23]</sup>。氧应激状态下,lrgAB基因显著上调;cidB突变株和lrgAB突变株在转录组水平上的变化具有相似性,TnSMU2基因岛、CRISPR-Cas系统、ABC转运蛋白、感受态、细菌素、葡萄糖基转移酶、蛋白质合成、三羧酸循环、碳水化合物代谢相关的各种基因表达发

生显著变化,提示Cid/Lrg系统在变异链球菌响应氧应激中发挥重要调控功能<sup>[23]</sup>。近期一项研究发现cid和lrg启动子区域具有饥饿胁迫调节蛋白CodY结合位点,凝胶迁移滞后实验和启动子报告基因实验提示CodY直接介导cid和lrg操纵子表达;过表达CodY对lrgAB表达无显著影响,但是CodY缺失影响lytST基因过表达菌株中lrgAB表达,提示CodY在LytST介导的lrgAB基因表达调控中扮演重要角色。此外,CodY与CepA蛋白共同影响细菌对丙酮酸的摄入和利用,从而促使细菌更好的应对外界环境变化和体内代谢水平变化<sup>[24]</sup>。

VicRK双组分信号系统参与调控变异链球菌氧化应激反应。VicR为细胞质内RR,VicK为HK,细胞外环境刺激信号由VicK的N末端输入域感受后,细胞质信号域内约200个保守组氨酸残基发生自磷酸化,磷酸基团由VicK传递给同源的VicR上特异的天冬氨酸残基,激活DNA结合蛋白与相应的靶基因结合,上调或下调基因表达产物<sup>[25]</sup>。敲除vicK基因后,突变株对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>更加敏感。VicK可在Mn离子存在的条件下对非同源应激调节反应调节蛋白GcrR(non-cognate stress regulatory response regulator)进行转磷酸化(transphosphorylate),VicR与GcrR共转录;Mn离子参与SloR介导的金属调控作用,sloR基因突变株中vicRK基因显著下调,提示VicRK与GcrR相互作用在细菌应对外界氧应激等环境压力中具有重要作用<sup>[26]</sup>。此外,VicRK系统还能通过调控基因表达,影响变异链球菌细胞外多糖合成、生物膜形成等重要毒力作用,对变异链球菌致龋性具有重要调控作用<sup>[26]</sup>。

### 5.2 杂合非核糖体多肽合成酶-聚酮合成酶系统

杂合非核糖体多肽合成酶-聚酮合成酶系统(hybrid nonribosomal peptide synthetase - polyketide synthasesystem, PKS-NRPS)是具有模块结构的多功能巨型酶,介导合成许多重要的微生物次级代谢产物,如红霉素、青霉素等。该系统在7种乳酸乳球菌和25种致龋变异链球菌中展现出相似的基因、模块和结构组成<sup>[27]</sup>。变异链球菌拥有多个NRPS-PKS生物合成基因簇,如mub基因簇合成mutanobactin,muc基因簇合成mutanocyclin,muf基因簇合成mutanofactin,参与调控细菌氧应激、菌种间竞争和生物膜形成等多项生理活动<sup>[28]</sup>。

变异链球菌UA159 TnSmu2基因岛,又称mub基因簇,由TetR家族转录因子SMU\_1349(MubR)转录激活。变异链球菌拥有其它口腔细菌中不存

在的 *mub* 基因簇,可合成 *mutanobactin* 抵御氧刺激。*mub* 缺失菌株对氧和  $H_2O_2$  敏感,与产  $H_2O_2$  细菌共培养其竞争能力下降,在有氧环境中的生物膜形成能力降低<sup>[29]</sup>。变异链球菌 *cidB* 突变体具有粗糙型和光滑型两种菌落形态,光滑型突变体对氧化应激耐受能力更强;转录组测序发现光滑型突变体具有 *TnSmu2* 基因岛,提示该基因岛存在有利于变异链球菌抵御氧胁迫<sup>[29]</sup>。*SMU\_833* 的缺失导致细胞外 DNA 依赖性细菌聚集,该突变株更容易受到氧化应激的影响,与产  $H_2O_2$  的口腔链球菌共培养竞争力降低;定量蛋白质组学分析显示,*SMU\_833* 缺陷株会导致产 *mutanobactin* 的基因簇编码的 10 种蛋白质显著下调。与 *SMU\_833* 突变株相似,*mutanobactin* 基因簇的缺失使突变体对产  $H_2O_2$  链球菌的竞争能力降低,提示杂合 NRPS-PKS 系统编码的次级代谢产物 *mutanobactin* 在变异链球菌氧化应激反应中具有重要作用<sup>[30]</sup>。

### 5.3 环二腺嘌呤核苷酸信号系统

课题组前期研究发现环二腺嘌呤核苷酸 (cyclic diadenosine monophosphate, c-di-AMP) 也参与调控变异链球菌氧化应激反应<sup>[31]</sup>。c-di-AMP 是 2008 年发现的一种细菌第二信使分子。由 ATP 或 ADP 经腺苷酸环化酶 (diadenylate cyclase, CdaA) 催化合成,经磷酸二酯酶 (Phosphodiesterase, PDE) 分解为 pApA 或 AMP。c-di-AMP 参与调控细菌多项生理活动,而且能够被宿主识别并诱导免疫应答,成为细菌性感染药物和疫苗研究的新靶点<sup>[32]</sup>。研究发现 c-di-AMP 通过与受体蛋白 KtrA、CpaA、KdpD 等结合,调控细菌钾离子运输,利于细菌适应外界高渗或低渗环境;c-di-AMP 参与调控细菌应答冷热刺激、酸应激和氧化应激能力,提示 c-di-AMP 在细菌应答环境胁迫方面具有重要调控作用<sup>[33]</sup>。在变异链球菌中,c-di-AMP 调控细胞壁稳定性,通过与 CabPA/VicR 复合体相互作用调控 *gtfs* 表达影响细胞外多糖合成和生物膜形成,并参与调控细菌氧化应激反应<sup>[32]</sup>。敲除 c-di-AMP 合成酶基因 *cdaA*,突变株对氧敏感,与血链球菌共培养,其竞争能力显著减弱,加入过氧化氢酶后,竞争能力得到恢复。 $\Delta$  *cdaA* 全基因组测序结果显示 *mub* 基因簇多个基因显著下调,与变异链球菌响应氧化应激密切相关的 *sod*、*nox-1*、*dprA* 等基因表达量无明显变化,提示 c-di-AMP 信号系统参与调控变异链球菌氧化应激反应<sup>[31]</sup>。

## 6 小结与展望

变异链球菌通过合成还原酶、调控金属离子

和谷胱甘肽摄入,通过双组分信号转导系统、c-di-AMP 等信号系统调控作用等多种途径进行对抗。外源性氧刺激或细菌源性  $H_2O_2$  可抑制变异链球菌生长、调控产酸和细胞外多糖合成等毒力基因表达,降低其致龋能力。对变异链球菌氧化应激调控作用的进一步认识,可通过针对关键信号通路设计靶向小分子化合物等途径,抑制其氧化应激功能,削弱毒力,从而控制龋病发生发展。

**【Author contributions】** Ning J wrote the article. Hu X and Cheng XQ revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, et al. Terminology of dental caries and dental caries management: consensus report of a workshop organized by ORCA and cariology research group of IADR[J]. *Caries Res*, 2020, 54(1):7-14. doi: 10.1159/000503309.
- [2] 霍媛媛, 韩轩, 李雨庆, 等. 龋病相关微生物群落结构与功能的多组学研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 23(6): 195-199. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.011. Huo YY, Han X, Li YQ, et al. A multiomics approach to study the associations between microbial communities and functions and dental caries[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 23(6): 195-199. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.011.
- [3] Cheng X, Redanz S, Treerat P, et al. Magnesium-dependent promotion of  $H_2O_2$  production increases ecological competitiveness of oral commensal streptococci[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(7): 847-854. doi: 10.1177/0022034520912181.
- [4] Liu Y, Palmer SR, Chang H, et al. Differential oxidative stress tolerance of *Streptococcus mutans* isolates affects competition in an ecological mixed-species biofilm model[J]. *Environ Microbiol Rep*, 2018, 10(1): 12-22. doi: 10.1111/1758-2229.12600.
- [5] Kono Y, Tamura M, Cueno ME, et al. S-PRG filler eluate induces oxidative stress in oral microorganism: suppression of growth and pathogenicity, and possible clinical application[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(7): 816. doi:10.3390/antibiotics10070816.
- [6] Lalaouna D, Baude J, Wu Z, et al. RsaC sRNA modulates the oxidative stress response of *Staphylococcus aureus* during manganese starvation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(18): 9871-9887. doi: 10.1093/nar/gkz728.
- [7] Baker J L, Derr A M, Karupaiyah K, et al. *Streptococcus mutans* NADH oxidase lies at the intersection of overlapping regulons controlled by oxygen and  $NAD^+$  levels[J]. *J Bacteriol*, 2014, 196(12): 2166-2177. doi: 10.1128/JB.01542-14.
- [8] Poole LB, Higuchi M, Shimada M, et al. *Streptococcus mutans*  $H_2O_2$ -forming NADH oxidase is an alkyl hydroperoxide reductase protein[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28(1): 108-120. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00218-x.
- [9] Kajfasz JK, Katrak C, Ganguly T, et al. Manganese uptake, mediated by SloABC and MntH, is essential for the fitness of *Streptococ-*

- cus mutans*[J]. mSphere, 2020, 5(1): e00764 - 19. doi:10.1128/mSphere.00764-19.
- [10] Ganguly T, Kajfasz JK, Miller JH, et al. Disruption of a novel iron transport system reverses oxidative stress phenotypes of a *dpr* mutant strain of *Streptococcus mutans*[J]. J Bacteriol, 2018, 200(14): e00062-18. doi: 10.1128/JB.00062-18.
- [11] Crepps SC, Fields EE, Galan D, et al. The SloR metalloregulator is involved in the *Streptococcus mutans* oxidative stress response [J]. Mol Oral Microbiol, 2016, 31(6): 526-539. doi: 10.1111/omi.12147.
- [12] Kajfasz JK, Zuber P, Ganguly T, et al. Increased oxidative stress tolerance of a spontaneously occurring *perR* gene mutation in *Streptococcus mutans* UA159[J]. J Bacteriol, 2021, 203(8): e00535-20. doi: 10.1128/JB.00535-20.
- [13] Ruxin TR, Schwartzman JA, Davidowitz CR, et al. Regulatory involvement of the PerR and SloR metalloregulators in the oxidative stress response[J]. J Bacteriol, 2021, 203(11): e00678 - 20. doi: 10.1128/JB.00678-20.
- [14] Baker JL, Saputo S, Faustoferri RC, et al. *Streptococcus mutans* SpxA2 relays the signal of cell envelope stress from LiaR to effectors that maintain cell wall and membrane homeostasis[J]. Mol Oral Microbiol, 2020, 35(3): 118-128. doi:10.1111/omi.12282.
- [15] Galvão LC, Rosalen PL, Rivera-Ramos I, et al. Inactivation of the *spxA1* or *spxA2* gene of *Streptococcus mutans* decreases virulence in the rat caries model[J]. Mol Oral Microbiol, 2017, 32(2): 142-153. doi: 10.1111/omi.12160.
- [16] Ganguly T, Kajfasz JK, Abranches J, et al. Regulatory circuits controlling Spx levels in *Streptococcus mutans*[J]. Mol Microbiol, 2020, 114(1): 109-26. doi: 10.1111/mmi.14499.
- [17] Nilsson M, Jakobsen TH, Givskov M, et al. Oxidative stress response plays a role in antibiotic tolerance of *Streptococcus mutans* biofilms[J]. Microbiology (Reading), 2019, 165(3): 334-342. doi: 10.1099/mic.0.000773.
- [18] Vergauwen B, Verstraete K, Senadheera DB, et al. Molecular and structural basis of glutathione import in Gram-positive bacteria via GshT and the cystine ABC importer TcyBC of *Streptococcus mutans* [J]. Mol Microbiol, 2013, 89(2): 288-303. doi: 10.1111/mmi.12274.
- [19] Li Z, Zhang C, Li C, et al. S-glutathionylation proteome profiling reveals a crucial role of a thioredoxin-like protein in interspecies competition and cariogenicity of *Streptococcus mutans*[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(7): e1008774. doi: 10.1371/journal.ppat.1008774.
- [20] Castillo Pedraza MC, Rosalen PL, de Castilho ARF, et al. Inactivation of *Streptococcus mutans* genes *lytST* and *dltAD* impairs its pathogenicity in vivo[J]. J Oral Microbiol, 2019, 11(1): 1607505. doi: 10.1080/20002297.2019.1607505.
- [21] Ahn SJ, Hull W, Desai S, et al. Understanding LrgAB regulation of *Streptococcus mutans* metabolism[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 2119. doi: 10.3389/fmicb.2020.02119.
- [22] Ahn SJ, Deep K, Turner ME, et al. Characterization of LrgAB as a stationary phase-specific pyruvate uptake system in *Streptococcus mutans*[J]. BMC Microbiol, 2019, 19(1): 223. doi: 10.1186/s12866-019-1600-x.
- [23] Kim HM, Waters A, Turner ME, et al. Regulation of *cid* and *lrg* expression by CcpA in *Streptococcus mutans*[J]. Microbiology (Reading), 2019, 165(1): 113-123. doi: 10.1099/mic.0.000744.
- [24] Ahn SJ, Kim HM, Desai S, et al. Regulation of *cid* and *lrg* expression by CodY in *Streptococcus mutans*[J]. MicrobiologyOpen, 2020, 9(7): e1040. doi: 10.1002/mbo3.1040.
- [25] Lei L, Long L, Yang X, et al. The VicRK two-component system regulates *Streptococcus mutans* virulence[J]. Curr Issues Mol Biol, 2019, 32: 167-200. doi: 10.21775/cimb.032.167.
- [26] Downey JS, Mashburn-Warren L, Ayala A, et al. *In vitro* manganese - dependent cross - talk between *Streptococcus mutans* VicK and GcrR: implications for overlapping stress response pathways [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115975. doi: 10.1371/journal.pone.0115975.
- [27] Khayatt BI, Van Noort V, Siezen RJ. The genome of the plant-associated lactic acid bacterium *Lactococcus lactis* KF147 harbors a hybrid NRPS-PKS system conserved in strains of the dental cariogenic *Streptococcus mutans*[J]. Curr Microbiol, 2020, 77(1): 136-145. doi: 10.1007/s00284-019-01799-1.
- [28] Li ZR, Sun J, Du Y, et al. Mutanofactin promotes adhesion and biofilm formation of cariogenic *Streptococcus mutans*[J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(5): 576-584. doi: 10.1038/s41589-021-00745-2.
- [29] Turner ME, Huynh K, Carney OV, et al. Genomic instability of TnSMU2 contributes to *Streptococcus mutans* biofilm development and competence in a *cidB* mutant[J]. Microbiologyopen, 2019, 8(12): e934. doi:10.1002/mbo3.934.
- [30] Rainey K, Wilson L, Barnes S, et al. Quantitative proteomics uncovers the interaction between a virulence factor and mutanobactin synthetases in *Streptococcus mutans*[J]. mSphere, 2019, 4(5): e00429-19. doi: 10.1128/mSphere.00429-19.
- [31] Cheng X, Zheng X, Zhou X, et al. Regulation of oxidative response and extracellular polysaccharide synthesis by a diadenylate cyclase in *Streptococcus mutans*[J]. Environ Microbiol, 2016, 18(3): 904-922. doi: 10.1111/1462-2920.13123.
- [32] He J, Yin W, Galperin MY, et al. Cyclic di-AMP, a second messenger of primary importance: tertiary structures and binding mechanisms[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(6): 2807-2829. doi: 10.1093/nar/gkaa112.
- [33] Zarrella T M, Bai G. The many roles of the bacterial second messenger cyclic di-AMP in adapting to stress cues[J]. J Bacteriol, 2020, 203(1): e00348-20. doi: 10.1128/JB.00348-20.

(编辑 周春华)



官网