

细菌周期调控蛋白(cyclomodulins)调控宿主 细胞周期研究进展

陈书悦¹ 欧阳松应^{1,2} 关洪鑫^{1*}

(¹福建师范大学生命科学学院, 福州 350117; ²福建师范大学南方生物医学研究中心, 福州 350117)

摘要 细胞周期是真核细胞中普遍存在的受到高度调控的重要生命过程, 细胞的生长、分裂、遗传、增殖等重要历程都离不开细胞周期调控。在感染宿主的过程中, 细菌通过对宿主细胞周期的调控以帮助其入侵、定植、增殖并传播。细菌周期调控蛋白是细菌调控宿主细胞周期的主要工具, 包括细菌毒素或效应蛋白。该文总结了宿主不同细胞周期时期对细菌感染效率的影响, 并对经典细菌周期调控蛋白以及近期新报道的细菌周期调控蛋白的调控机制进行了综述。该文将为深入理解细菌周期调控蛋白在细菌感染宿主过程中的关键作用提供帮助。

关键词 细菌; 细胞周期; 周期调控蛋白

Research Advances in Host Cell Cycle Regulation by Cyclomodulins

CHEN Shuyue¹, OUYANG Songying^{1,2}, GUAN Hongxin^{1*}

(¹College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China;

²FJNU Biomedical Research Center of South, Fuzhou 350117, China)

Abstract Highly regulated cell cycles are generally found in eukaryotic cells and play a key role in controlling important life processes such as cell growth, division, genetic processes, cell proliferation, etc. During infection of a host, cell cycle regulation by the bacterium is critical for its invasion, colonization, replication, and spread. Bacterial cell cycle regulatory proteins, cyclomodulins, are primarily tools used by bacteria to regulate the host cell cycle, including bacterial toxins or effector proteins. This review summarizes the impact of the host cell cycle on bacterial infection and reviews the regulatory mechanisms of classical and recently reported cyclomodulins. This review will provide insight into the critical role of cyclomodulins in the process of bacterial infection of the host.

Keywords bacterial; cell cycle; cyclomodulins

细胞周期(cell cycle)是细胞从一次分裂完成到下一次分裂结束所经历的全过程, 包括G₁期(DNA合成前期)、S期(合成期)、G₂期(DNA合成后期)和M期(细胞分裂期)。细胞周期是生命活动中普遍存在的一个涉及细胞的生长和形态变化、染色体复制以及细胞分裂等重要事件的深度调控过程, 该过程由

一系列细胞周期相关调控蛋白调控并组成复杂精细的调控网络, 最终确保细胞周期相关事件正确、有序地进行。因此, 细胞周期对细胞的重要性不言而喻^[1]。病原体在感染宿主的过程中, 可以通过调控宿主细胞的多个关键的、保守的生命过程, 以促进自身的定植和复制, 细胞周期无疑是病原体调控的

收稿日期: 2024-06-20

接受日期: 2024-08-15

国家自然科学基金(批准号: 82225028、82172287)资助的课题

*通信作者。Tel: 0591-22868199, E-mail: guanhongxin@fjnu.edu.cn

Received: June 20, 2024

Accepted: August 15, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82225028, 82172287)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868199, E-mail: guanhongxin@fjnu.edu.cn

重点选择之一。病毒在感染期间通过调控宿主细胞周期并利用宿主资源进行复制就是一个普遍且经典的例子^[2-3], 例如SARS-CoV-2利用RNA依赖的RNA聚合酶nsp12(non-structural protein 12)劫持宿主细胞的细胞周期依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2), 并被CDK2磷酸化, 从而促进由nsp12、nsp7和nsp8组成的RNA依赖RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRP)复合物组装, 最终促进病毒RNA的高效合成^[4]。无独有偶, 细菌在进化过程中也获得了多种调控宿主细胞周期的策略, 以促进细菌的定植、复制和繁殖。细菌通常通过I型分泌系统(type I secretion system, T1SS)、II型分泌系统(type II secretion system, T2SS)或V型分泌系统(type V secretion system, T5SS)、外膜囊泡等跨外膜分泌毒素, 或通过III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)或IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)直接将毒素或效应蛋白注入宿主细胞, 最终利用这些毒素或者效应蛋白调控宿主细胞周期^[5]。2005年, OSWALD等^[5]将这一类具有调控宿主细胞周期能力的细菌毒素或效应蛋白正式命名为“cyclomodulins”, 即周期调控蛋白。此外, 细菌在感染宿主过程中, 宿主对自身细胞周期的调控也会对细菌的复制、繁殖等生命过程产生重要影响。总之, 细菌与真核宿主之间通过复杂的相互作用, 以及多种不同的方式调控宿主的细胞周期, 最终产生对自身有利的条件^[6-7]。

随着科研人员对细菌周期调控蛋白的持续研究, 不断有新的细菌周期调控蛋白被鉴定出来, 其作用机制也正在逐步被阐明。因此, 本文首先对宿主细胞周期以及其调控进行了介绍, 其次从宿主角度对宿主细胞周期对细菌感染效率的影响进行了总结, 最后从细菌角度对经典的以及最新的细菌周期调控蛋白进行了梳理, 从功能特性、靶向底物和作用机制等方面进行了综述。为后续深入理解细菌性周期调控蛋白在细菌感染过程中, 协助细菌定植、增殖并传播的关键作用提供帮助, 也为理解重要致病细菌周期调控蛋白的致病机理提供帮助, 并为寻找新的治疗靶点提供参考。

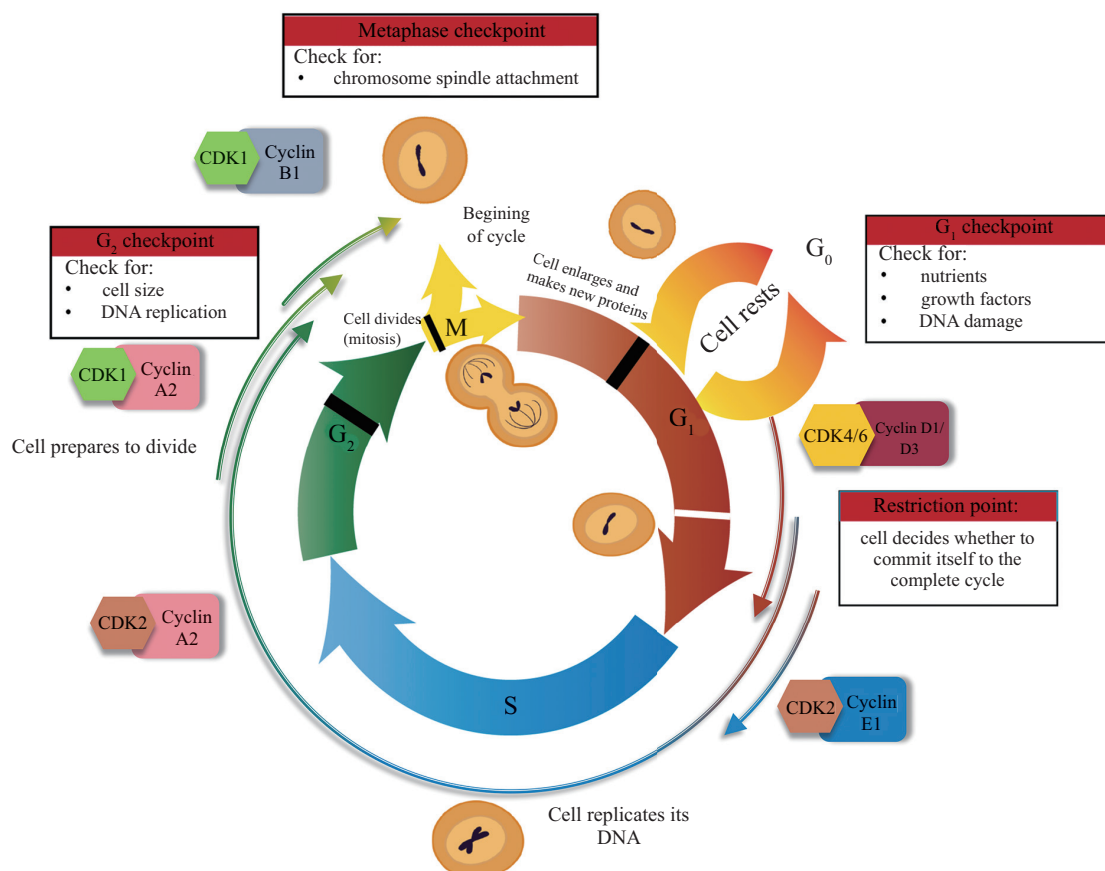
1 宿主细胞周期与调控

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)是细胞周期的主要推动力, 在不同的时期不同CDK的蛋白激酶活性被激活并磷酸化其特

异性底物使细胞周期时相转化以推动细胞周期周而复始的进行^[8]。CDKs活性的激活需要其与一种时相性表达的细胞周期蛋白(cyclins)结合形成复合物, 然后被CDK7-cyclin H-MAT1复合物, 即一种细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶(CDK activating kinase, CAK)将其Thr161位点磷酸化^[9]。CDKs的活性除了受cyclins和CAK的正向调控外, 还受细胞周期蛋白激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI)和Wee1蛋白激酶的负调控, 后者的负调控主要通过通过对CDKs的Thr14和Tyr15位点磷酸化来实现^[9]。如果将CDKs看作细胞周期的“引擎”, cyclins和CAK可以被认为是“油门”, CKI和Wee1则是“刹车”, 共同组成细胞周期的驱动装置^[10]。Cyclins对CDK的选择性不具有绝对特异性^[10], 可能的CDK-cyclin组合的数量非常高, 提示这些激酶调节细胞周期的复杂性和冗余性, 有些情况下它们可以相互替代^[9]。

根据每种CDKs调控的细胞周期阶段不同, 其大体分为两类。一类主要参与细胞周期时相转变的调控, 包括CDK1、CDK2、CDK4、CDK6等。Cyclin D-CDK4/CDK6参与调控G₁期的过程通过使底物视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, RB)磷酸化, 磷酸化后的RB与细胞周期相关转录因子E2F1/2/3(E2F transcription factor 1/2/3)解离, 解离后的E2F1/2/3转录活性被激活, 从而协同DP1/2促进cyclin E及进入S期所需的酶和蛋白质翻译, 进而保证G₁/S期转换^[11]。Cyclin E-CDK2和Cyclin A-CDK2参与调控S期通过催化RB磷酸化, 致使RB失去对E2F的抑制作用, 促进DNA复制相关基因转录和G₁/S期转换^[12], cyclin A-CDK2可通过磷酸化抑制RB, 促进E2F1/2/3和DP1/2复合物合成S期蛋白, 从而促进S期DNA合成^[13-14]。Cyclin A-CDK1和cyclin B-CDK1参与调控有丝分裂, cyclin A还会在G₂晚期和M早期与CDK1结合驱动细胞继续向M期推进, M期细胞表达cyclin B, cyclin B与CDK1结合形成激酶复合物, 这个复合物又称作成熟促进因子, 能够促进细胞成熟并启动细胞的有丝分裂^[15](图1)。另一类主要参与转录调控, 包括CDK3、CDK7、CDK8、CDK9和CDK10^[16]。

细胞周期的运转还受到细胞周期检查点的调控, 细胞周期检查点作为一种负反馈调节机制, 确保了细胞周期的稳定性和可重复性^[17]。根据细胞周期的时间顺序, 细胞周期检查点主要分为四大类: G₁检



细胞周期可以分为4个时相。G₁期(二倍体): DNA复制及蛋白质合成的准备期; S期(二到四倍体之间): DNA合成期; G₂期(四倍体): 有丝分裂准备期; 以及M期(四倍体): 有丝分裂期。整个细胞周期过程由不同的cyclin-CDK复合物所驱动, 并且在特定的位置受细胞周期检查点的精准调控, 以确保细胞周期的稳定性和可重复性(粗箭头代表了不同的细胞周期时相, 细箭头代表了不同cyclin的时相性表达情况)。

The cell cycle can be divided into four phases, G₁ (diploid): preparation for DNA replication and protein synthesis; S (diploid to tetraploid): DNA synthesis; G₂ (tetraploid): preparation for mitosis; and M (tetraploid): mitosis. To ensure the stability and repeatability of the cell cycle, the whole process of cell cycle is driven by different cyclin-CDK complex, and precisely regulated by cell cycle checkpoint at the specific point (thick arrow represents a different cell cycle phase, thin arrow indicates the expression of cyclin in different phases).

图1 真核细胞周期及其调控示意图

Fig.1 Schematic representation of the eukaryotic cell cycle and its regulation

查点, 在哺乳动物中称为限制点(restriction point, R point), 检查DNA是否损伤和细胞外环境是否适宜; S期检查点, 检查DNA复制是否完成; G₂期检查点, 检查DNA是否损伤和细胞体积是否足够大; 纺锤体组装检查点(spindle assembly checkpoint), 检查着丝点是否正确连接到纺锤体上。根据调控内容细胞周期检查点主要有三大类: DNA损伤检查点, 负责查看DNA有无损伤; DNA复制检查点(DNA replication checkpoint), 负责DNA复制的进度; 纺锤体组装检查点, 负责检查染色体是否正确分配^[18](图1)。细胞周期检查点在细胞周期正常运行过程中发挥着重要作用, 确保了细胞增殖过程中DNA的正常复制以及染色体的分配质量, 只有满足了细胞周期检查点的生长条件后, 细胞周期才能继续进行^[18]。

2 宿主细胞不同细胞周期对细菌感染的影响

细菌感染宿主的过程中会与宿主细胞之间发生复杂的相互调控, 这些调控过程涉及细菌与宿主细胞的相互作用; 细菌对宿主细胞内多种信号转导途径的激活或抑制; 细菌对宿主细胞细胞周期的调控; 细菌毒力因子, 如内毒素、外毒素和效应蛋白等对宿主细胞正常生理功能的干扰调控; 以及宿主细胞对细菌感染作出的反应, 如免疫防御等。这些相互作用是一个动态过程, 不仅影响了细菌的生存和增殖, 也决定了宿主细胞的反应和命运。宿主细胞周期的运转及调控作为宿主细胞一个贯穿一生的核心过程, 对细菌的感染有复杂且多维度的影响。

宿主细胞周期的调控涉及多个信号通路, 这些

信号通路不仅影响宿主细胞自身的周期进程,也可能影响细菌的感染。例如,在嗜肺军团菌感染的过程中,嗜肺军团菌通过其效应蛋白劫持宿主细胞的小鸟苷三磷酸酶(GTPase),进而调控内质网-高尔基体囊泡与LCV的融合,以促进包含嗜肺军团菌囊泡(*Legionella* containing vacuole, LCV)的形成和细菌的生长,这是嗜肺军团菌成功感染宿主细胞的关键机制之一^[19]。宿主细胞在S期会进行一系列的细胞周期调控确保DNA的正确复制,所以当宿主细胞处于S期时其膜运输机制会发生特定的变化,以支持DNA复制所需的物质运输和细胞器的重组,同时可能会破坏LCV的脂质膜,最终影响嗜肺军团菌的生长繁殖^[20]。

宿主细胞周期的调控过程也会影响细菌对抗生素的敏感性,并导致细菌耐药性的产生。例如,在沙门氏菌(*Salmonella*)感染宿主细胞的过程中,沙门氏菌会产生一种特殊的沙门氏菌空泡(*Salmonella*-containing vacuole, SCV),为其提供一种膜结合的屏障,SCV是沙门氏菌在细胞内生存和繁殖的场所,其形成和维持对沙门氏菌的生存至关重要,因为它可以保护细菌免受宿主细胞的免疫攻击,甚至可以增强细菌对抗外界压力的能力,包括抗生素耐药性,但是SCV的成熟与宿主细胞内的溶酶体运输密切相关,然而当宿主细胞被阻断在G₁期时,其溶酶体运输以及自噬失调,造成SCV的完整性及成熟严重受损^[21],会进一步导致沙门氏菌逃逸到细胞质中。有研究证明,当宿主细胞周期正常运行时,只有24.1%的沙门氏菌存在于细胞质中,其余存在于SCV的细菌难以被药物杀死,而在G₁期阻滞的细胞中,沙门氏菌逃逸到细胞质中,胞质细菌的比例显著增加(59.9%),耐药性也随之减弱^[22]。

宿主细胞周期的变化可能会影响免疫细胞的活性和功能,从而影响宿主对细菌感染的反应。例如,在宿主的免疫反应中,免疫细胞在受到抗原刺激后会经历一系列的分化和增殖的过程,这个过程与细胞周期的调控密切相关,它们被激活后会进入细胞周期的G₁期,随后进入S期进行DNA复制,最终进入G₂期准备细胞分裂。如果宿主细胞周期受到干扰,可能会影响这些免疫细胞的正常分化和增殖,从而减弱免疫反应,影响宿主对细菌感染的影响。

3 细菌周期调控蛋白的作用机制

调控宿主细胞周期已成为细菌致病机制中一

个反复出现的特征。在与宿主的共同进化过程中,细菌进化出干扰/调控真核宿主细胞周期的功能,该干扰/调控过程主要通过其周期调控蛋白执行。细菌周期调控蛋白主要包括细菌毒素和效应蛋白,根据它们调控宿主细胞周期的能力,可以将其分为两类:促进宿主细胞增殖的周期调控蛋白和抑制宿主细胞增殖的周期调控蛋白^[23](表1)。

3.1 促进宿主细胞增殖的周期调控蛋白

幽门螺旋杆菌分泌的细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene toxin, CagA)和空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)、多杀性人畜共患细菌巴氏杆菌分泌的多杀性巴氏杆菌毒素(*Pasteurella multocida* toxin, PMT)等,这些蛋白会导致细胞的正常代谢功能的紊乱,促进宿主细胞的异常增殖,进而在一定程度上影响细胞周期的进程(表1)^[24]。

3.1.1 CagA 幽门螺杆菌的感染与胃癌有密切的关系,其毒力因子包括:细胞毒素相关蛋白CagA、空泡毒素VacA和外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs)^[24]。这些蛋白在幽门螺杆菌的致癌过程中发挥关键作用,其中CagA蛋白具有双重致癌作用:激活促癌信号通路影响细胞增殖和凋亡,加剧基因组不稳定性^[25]。CagA蛋白的羧基端含有多个EPIYA基序,这些基序中的酪氨酸残基可以被宿主细胞内的Src家族激酶磷酸化,磷酸化后的CagA可以激活宿主的ERK/MAPK信号通路,并通过这一通路诱导 α -烯醇化酶的上调表达。 α -烯醇化酶(alpha-enolase, ENO1)是一种在糖酵解过程中起关键作用的酶,它能够将2-磷酸甘油酸(2-phosphoglycerate, 2PG)转化为磷酸烯醇丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP),ENO1可通过糖酵解过程为肿瘤细胞提供能量,帮助肿瘤细胞快速获得ATP支持其快速的细胞生长,ENO1还可能促进肿瘤细胞的侵袭和转移。CagA通过上调 α -烯醇化酶的表达使细胞周期失控从而促进肿瘤细胞的无限增殖^[26-28]。

另外,在宿主的细胞周期的G₁/S期和G₂/M期转换中,细胞周期调控转录因子FoxM1(forkhead box M1)发挥着关键作用,其表达与肿瘤的发生密切相关,而miR-370可以靶向FoxM1抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭。CagA不仅能够上调FoxM1的表达,同时还能抑制miR-370的表达,从而促进细胞增殖并发生癌变^[29]。此外,CagA还可以与E-钙黏蛋白(E-cadherin)/ β -连环蛋白(β -catenin)复合物相互作用。

表1 周期调控蛋白的主要特征

Table 1 Key features of cyclomodulins

周期调控蛋白 Cyclomodulins	物种 Species	类型 Types	促进或抑制增殖 Promote or inhibit proliferation	细胞周期阶段 Cell cycle phases
CagA (cytotoxin-associated gene a toxin)	<i>H. pylori</i>	Cytotoxin	Promot proliferation	-
VacA (vacuolating cytotoxin)	<i>H. pylori</i>	Pore-forming toxin	Promot proliferation	G ₁ /S
PMT (<i>Pasteurella multocida</i> toxin)	<i>P. multocida</i>	AB toxin	Promot proliferation	-
SpvB, PheA, Rck	<i>Salmonella</i>	Effectors	Inhibit proliferation	G ₂ /M, G ₁ /S, S
Lgt1-3, SidI, SidL	<i>Pneumophila</i>	Effectors	Inhibit proliferation	G ₁ /S
CIF (cycle inhibiting factor)	<i>E. coli</i> (EHEC)	Effector	Inhibit proliferation	G ₁ /S
	<i>Y. pseudotuberculosis</i>			G ₂ /M
	<i>Pseudomonas</i> sp.			
	<i>Enterobacter</i> sp.			
CDT (cytolethal distending toxin)	<i>Serratia</i> sp.	AB2 toxin	Inhibit proliferation	
	<i>E. coli</i>			G ₁ /S
	<i>H. hepaticus</i>			G ₂ /M
	<i>S. enterica</i> serovar			
LeTx (anthrax toxin)	<i>Typhimurium</i>	AB toxin	Inhibit proliferation	
	<i>B. anthracis</i>			G ₀ /G ₁
	<i>E. coli</i>			G ₂ /M
	<i>V. cholerae</i>			G ₁ /S
CTX (cholera toxin)	<i>V. cholerae</i>	AB5 toxin	Inhibit proliferation	G ₁ /S
PVL (Panton-valentine leukocidin)	<i>S. aureus</i>	Pore-forming toxin	Inhibit proliferation	G ₀ /G ₁
PSMs (phenol soluble modulins)	<i>S. aureus</i>	Pore-forming toxin	Inhibit proliferation	G ₂ /M
SubAB (subtilase cytotoxin)	<i>E. coli</i> (STEC)	AB5 toxin	Inhibit proliferation	G ₁ /S
Stx (Shiga toxin)	<i>S. dysenteriae</i>	AB5 toxin	Inhibit proliferation	G ₁ /S
	<i>E. coli</i> (STEC)			
ACT (adenylate cyclase toxin)	<i>B. pertussis</i>	AB5 toxin	Inhibit proliferation	G ₁ /S

-: 表示没有特定的细胞周期阶段。

-: indicates no specific cell cycle phases.

E-cadherin是一种介导细胞间黏附的跨膜蛋白, 其与β-catenin形成的复合体是细胞间黏附分子的重要组成部分, 在抑制肿瘤的侵袭转移过程中发挥着极其重要的作用。CagA与E-cadherin的结合会导致β-catenin从细胞间隙中脱离, 进入细胞质, 从而破坏细胞间的黏附连接, 并进一步进入细胞核与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)结合形成异二聚体, 激活下游的癌基因及有丝分裂原基因的转录, 如原癌基因*c-myc*(MYC proto-oncogene)、*cyclin D*、尾型同源盒转录因子1(caudal type homeobox1, *CDX1*)等, 这些基因的异常表达可能会导致细胞异常增殖的发生, 进而促进癌症的形成^[30]。

3.1.2 VacA VacA也是幽门螺杆菌的主要毒力因子之一^[31], 它有AB毒素的特征, 但其亚基A的酶活性被成孔活性取代^[33,35]。在宿主细胞中糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3β)参与了Wnt/β-catenin信号通路调控、细胞生长发育、细胞周期循环以及细胞凋亡^[32,37]。在感染过程中, VacA通

过其C-端的CagA多聚化(CagA multimerization, CM)基序与胃黏膜上皮细胞内的细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)相互作用, 这一相互作用激活了下游的磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路, 导致了Akt的磷酸化及激活和其底物GSK3β的磷酸化及抑制^[34]。在Wnt信号通路中GSK-3β的主要功能是磷酸化β-catenin导致其降解, 从而调节β-catenin的细胞内含量、定位和功能, 当GSK-3β被磷酸化后会失去活性, 导致β-catenin在细胞质中的积累并进入细胞核^[33], 在细胞核中β-catenin可以激活*cyclin D1*的转录, 促进细胞周期的进行。VacA通过间接调控*cyclin D1*的过表达促进细胞的异常增殖, 最终影响宿主的细胞周期^[31,36]。

3.1.3 PMT 在宿主细胞中, 有一类能与鸟苷二磷酸结合并具有GTP水解酶活性的信号转导蛋白叫鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide binding protein, G蛋白), 其异常激活或过表达可以促进肿瘤的发生和

发展,当G蛋白的 α 亚基与GTP结合时,它处于激活状态,能够传递信号,引发一系列下游的细胞响应,包括细胞增殖、分化及凋亡^[38]。PMT是多杀性人畜共患细菌巴氏杆菌分泌的一种毒素蛋白,它通过其脱酰胺酶活性作用于多种异源三聚体G蛋白(包括G α q、G α 13和G α i家族蛋白) α 亚基的一个保守谷氨酰胺残基^[39-40],这个残基对于GTP水解至关重要,PMT将G蛋白锁定在活性状态^[41,44],经典的G蛋白信号通路被触发并导致宿主增殖和分化的激活,从而促进细胞周期的进行。此外,PMT还可以上调细胞周期重要调控蛋白包括c-myc、cyclin D1、cyclin E1、p21、PCNA(proliferating cell nuclear antigen)和Rb的表达水平,最终共同促进细胞周期的进行^[42-45]。

3.2 抑制宿主细胞增殖的周期调控蛋白

除了能够促进细胞增殖的周期调控蛋白以外,还有抑制宿主细胞增殖的周期调控蛋白,这些毒素和效应蛋白能够劫持宿主细胞的细胞周期来促进细菌的感染和生存,它们通过调控细胞周期的关键蛋白,如周期蛋白和细胞周期依赖性激酶,来阻碍细胞周期的正常运行,从而起到阻止细胞正常分裂和增殖的作用。目前已报道的部分效应蛋白和毒素蛋白包括:沙门氏菌分泌的效应蛋白SpvB、PheA和Rck,嗜肺军团菌分泌的效应蛋白Lgt1-3、SidI和SidL,以及毒素蛋白主要包括肠出血性大肠杆菌(*enterohemorrhagic Escherichia coli*, EHEC)和肠致病性大肠杆菌(*enteropathogenic Escherichia coli*, EPEC)分泌的周期抑制因子(cycle inhibiting factor, CIF),大肠杆菌等细菌分泌的细胞致死膨胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT),炭疽芽孢杆菌分泌的炭疽毒素(anthrax toxin, LeTx),肠外致病性大肠杆菌分泌的细胞毒性坏死因子1(cytotoxic necrotizing factor 1, CNF1),霍乱弧菌分泌的霍乱毒素(cholera toxin, CTX),金黄色葡萄球菌分泌的杀白细胞素(panton-valentine leukocidin, PVL),葡萄球菌所分泌的酚溶调节肽(phenol soluble modulins, PSMs)及产志贺毒素大肠杆菌(shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC)分泌的枯草杆菌毒素(subtilase cytotoxin, SubAB)和志贺毒素(Shiga toxins, Stxs)及百日咳杆菌分泌的腺苷酸环化酶毒素(adenylate cyclase toxin, ACT)。

3.2.1 SpvB、PheA、Rck 沙门氏菌T3SS分泌的效应蛋白SpvB可以引起感染的宿主细胞G₂/M期细胞周期

的阻滞。SpvB对细胞周期进程的影响与肌动蛋白解聚活性有关^[85],它对肌动蛋白的ADP-核糖基化,导致肌动蛋白无法正常聚合,从而破坏了细胞骨架的结构和功能。细胞骨架在细胞有丝分裂过程中发挥着至关重要的作用,细胞骨架的破坏最终阻滞了宿主细胞G₂/M期的转变,影响了细胞周期的进程^[85]。沙门氏菌另外一种效应蛋白PheA也能够影响宿主细胞周期。它具有与E2F7(E2F transcription factor 7)相似的DNA结合域。E2F7是一种非典型的E2F家族转录因子,它在细胞周期的调控中起到重要作用,E2F7进入细胞核后,通过与经典的E2F靶基因启动子结合,发挥转录抑制作用并调节细胞周期的进程。在细胞周期的G₁/S转换中E2F7的作用尤为显著,它可以直接抑制编码DNA复制的相关基因表达,并终止S期的基因表达程序^[86]。而PheA通过模拟宿主细胞E2F7的功能抑制G₁/S基因的转录,阻滞了G₁/S的转变^[87]。沙门氏菌可以通过Rck与细胞质膜表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)相互作用触发细菌的内吞^[88-89]。此外,EGFR还可以激活MAPK通路,使ERK(MAPK家族成员)进入细胞核并调控与细胞周期进程相关基因的转录,从而推动细胞进入S期。Rck可以劫持EGFR并伴随着宿主DNA双链断裂和DNA损伤反应的激活,在一定程度上共同导致宿主细胞S期的阻滞^[90]。

3.2.2 Lgt1-3、SidI、SidL 一些嗜肺军团菌效应蛋白也参与了宿主细胞周期调控,包括Lgt1-3、SidI、SidL,其中葡萄糖基转移酶家族Lgt1-3能够特异性糖基化延伸因子eEF1A(eukaryotic elongation factor 1A),降低宿主细胞蛋白质合成的效率^[91];SidI能够结合eEF1A和eEF1B γ (eukaryotic elongation factor 1B gamma)来抑制蛋白质合成。五个效应蛋白的敲除菌株感染细胞与野生型感染细胞相比,敲除菌株的感染细胞蛋白质翻译效率增加,所以它们都被认为是军团菌影响宿主细胞蛋白质合成的重要因素之一,通过影响整个宿主细胞的蛋白水平的表达,进而影响cyclin D1的表达水平,从而起到阻滞宿主细胞G₁期到S期转变的作用^[92]。

3.2.3 CIF CIF是EHEC和EPEC感染过程中的一个关键因子,它能够干扰宿主细胞的周期,特别是在G₁/S转换阶段,从而促进EPEC和EHEC在宿主内的定植^[46]。在感染过程中,CIF利用其脱酰胺酶活性使NEDD8(neural precursor cell expressed developmen-

tally down-regulated protein 8)脱酰胺化^[49], NEDD8的脱酰胺化破坏了NEDD8与其靶蛋白Cullin的结合,使Cullin-RING E3泛素连接酶(cullin-RING E3 ligases, CRLs)失活。CRLs是一类E3泛素连接酶,参与了蛋白质泛素化过程,降解泛素化标记的蛋白,在感染过程中,CIF导致的CRLs失活抑制了泛素依赖性降解途径,导致了CRLs底物(包括细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子CKIs(p21Cip1、p27Kip1和p57Kip2)的积累,CKIs抑制CDKs的活性,CDKs(CDK1/2/4/6)在细胞周期转换中起着重要作用,CDKs活性的抑制导致细胞周期停滞^[50]。因此,CIFs通过干扰CRL的活性,使得细胞周期的正常调控受到破坏,从而导致细胞周期的停滞^[47-48]。

3.2.4 CDT 多种革兰氏阴性菌如大肠杆菌、幽门螺杆菌、放线菌等分泌的CDT将宿主DNA作为作用靶点,诱导DNA双链断裂,阻断宿主细胞的细胞周期^[51-52]。CDT由三种蛋白质CDTa、CDTb和CDTc组成,三种蛋白质在单一操纵子中编码,其工作原理类似于AB₂毒素。CDTb扮演着活性“A”亚基的角色,CDTa-CDTc复合物则扮演“B”亚基或结合元件的角色,CDTb与CDTa-CDTc结合并内化进入细胞内部^[53]。CDTb通过其核酸酶活性破坏宿主细胞的DNA,引发DNA损伤反应,导致真核生物在G₂/M过渡阶段细胞周期停滞,来实现对宿主细胞的毒性作用^[40,52]。在该过程中ATM(ataxia telangiectasia-mutated)激酶可以磷酸化细胞周期检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHK1)、细胞周期检查点激酶2(checkpoint kinase 2, CHK2)以及肿瘤抑制蛋白p53。其中,CHK2进一步磷酸化细胞周期调节因子,如细胞分裂周期25A(cell division cycle 25A, Cdc25A)磷酸酶和细胞分裂周期25C(cell division cycle 25C, Cdc25C)磷酸酶^[54]。磷酸化的Cdc25C被隔离在细胞质中,不能激活CDK1/cyclin B复合物,最终导致细胞周期的G₂/M期转变延迟^[55]。p53被磷酸化激活后能够激活p21的转录,p21可与一系列cyclin-CDK复合物结合,抑制其蛋白激酶活性,导致磷酸化视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)蛋白堆积并进一步阻止E2F1活化,最终导致G₁期阻滞。此外,p53还可以调控其他3个下游基因细胞周期蛋白B1基因(CCNB1)、生长阻滞与DNA损伤基因(growth arrest and DNA damage 45, GADD45)和细胞周期蛋白D1基因(CCND1)的转录,导致G₂/M期的阻滞^[55]。

3.2.5 LeTx(anthrax toxin) 炭疽芽孢杆菌分泌的AB型毒素LeTx由B亚基即保护性抗原(protective antigen, PA),以及两种A亚基,水肿因子(edema factor, EF)和致死因子(lethal factor, LF)组成。PA与EF形成水肿毒素(edema toxin, ET)可以引起宿主细胞水肿;PA与LF形成致死毒素(lethal toxin, LT)可以引起宿主细胞死亡^[62]。在宿主细胞中,MAPK/ERK通路的信号传递是一个三级传递过程,由MAPK、MAPK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase 1, MEK1/MAP2K1/MAPKK1)以及MAPK激酶的激酶(MEKK或MKKK)参与完成。ERK是MAPK家族的一员,活化的ERK可以磷酸化一些核内的转录因子如c-fos、c-Jun、Elk-1、c-myc和ATF2(activating transcription factor 2)等来直接参与细胞增殖与分化的调控,还可以磷酸化如微管相关蛋白(microtubule-associated proteins, MAPs)等细胞质内的细胞骨架成分,参与细胞形态的调节及细胞骨架的重分布。LF作为一种金属蛋白酶,能够切割MEK1的N-terminal proline-rich区域,这个区域涉及到MEK1与底物的相互作用,LF的切割破坏了MEK1与其下游靶蛋白的结合,导致了MAPK/ERK通路被抑制,信号传递中断^[63]。LeTx还可以引起cyclin D1、cyclin D2和CHK1的表达量减少,最终共同导致细胞周期阻滞在G₀/G₁期^[64]。

3.2.6 CNF1(cytotoxic necrotizing factor 1) 肠外致病性大肠杆菌分泌的CNF1是一种AB型毒素家族,能够激活小GTP酶蛋白家族(包括Rho、Rac和Cdc42)^[82]。这些调节蛋白作为分子开关,在GTP结合的活性状态和GDP结合的非活性状态之间转变,并在细胞骨架重组和细胞信号转导以及细胞周期调控中发挥关键作用。在感染过程中,CNF1通过去酰胺化修饰特定谷氨酰胺残基(Rho中的63位谷氨酰胺或Rac和Cdc42中的61位谷氨酰胺),从而将G蛋白永久锁定在活性状态G₂期,影响细胞骨架的重组,进而影响cyclin B1的入核。当cyclin B1被固定在细胞质中时,其无法与细胞核内的CDK1结合,从而导致宿主细胞在积累无法进入M期,导致细胞周期停滞在G₂/M转换阶段,阻止细胞进入有丝分裂,影响细胞周期进程^[83-84]。

3.2.7 CTX(cholera toxin) 霍乱弧菌分泌的霍乱毒素是AB₅毒素家族的一员,由负责与细胞表面受体结合的五聚体B亚基(CTB)和A亚基(CTA)组成^[65]。CTB亚基与肠细胞上的神经节苷脂GM1结合后触发

CTX内吞作用^[66]。在宿主细胞内,CTA1裂解后具有ADP核糖基转移酶活性,能够将ADP的一个磷酸基团转移到G蛋白的G α 亚基(Gas)上,使G蛋白长期激活。当Gas亚基被激活后,它会与G $\beta\gamma$ 亚基分离,并移动到邻近的 $\beta\gamma$ 腺苷酸环化酶部位,以激活腺苷酸环化酶,刺激腺苷酸环化酶产生cAMP,cAMP会抑制转录因子c-myc的mRNA表达,进而抑制cyclin D1的表达并且阻止p21Cip1和p27Kip1被蛋白酶体降解,最终共同导致细胞阻滞在G₁期^[67]。

3.2.8 PVL(panton-valentine leukocidin) 金黄色葡萄球菌菌株分泌的PVL是一种双组分成孔毒素,由LukS-PV蛋白和LukF-PV蛋白组成^[72]。在宿主细胞中,组蛋白的乙酰化有利于DNA与组蛋白八聚体的解离,核小体结构变得松弛使各种转录因子和协同转录因子能与DNA结合位点特异性结合,激活基因的转录,去乙酰化则发挥相反的作用。PVL通过下调组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)^[73]的表达,使核小体变得松弛,利于一些特定基因的表达,包括*Rb*、*P53*、肿瘤抑制基因*APC*、肿瘤转移抑制基因*nm23*,进而导致细胞周期的停滞^[75]。此外在感染过程中,PVL还会增加p21Cip1表达水平,同时降低CDK2、cyclin D1和cyclin A2表达水平^[74,76],导致细胞周期阻滞^[77]。

3.2.9 PSMs(phenol soluble modulins) PSMs是一类由大多数葡萄球菌,特别是致病性的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌产生的两亲性小肽,具有表面活性剂及成孔毒素的特性,可以增加细菌的毒力和传播能力^[78]。宿主的染色质结构和核小体定位由组蛋白控制,每个核小体由两个相同的亚基组成,每个亚基含有四个组蛋白:H2A、H2B、H3和H4,磷酸化发生在所有核心组蛋白上,并且对每一个核心组蛋白都有不同的作用,组蛋白H3在10位和28位丝氨酸上的磷酸化参与了染色质致密化以及有丝分裂过程中染色质结构和功能的调节。葡萄球菌感染过程中,PSMs会导致未磷酸化组蛋白H3的积累,影响有丝分裂进程,并且下调CDK1、细胞分裂周期因子2(cell division cycle 2, Cdc2)表达^[80],最终共同导致宿主细胞G₂/M延迟转变^[79,81]。

3.2.10 SubAB(subtilase cytotoxin) SubAB属于AB5毒素家族,与志贺毒素一起由STEC分泌^[56]。SubAB的五个B亚基与宿主细胞受体结合,而A亚基具有酶活性用来产生细胞毒性^[57]。SubAB进入宿主细胞之

后被运送到内质网,并在内质网中切割伴侣蛋白免疫球蛋白结合蛋白(the immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP),触发内质网应激反应,扰乱蛋白质的正常折叠和组装,导致蛋白质合成受到抑制,其中cyclin D1表达水平的下调,导致CDK4/CDK6无法被激活,最终导致细胞周期被阻滞在G₁期^[58-59]。

3.2.11 Stxs(shiga toxins) 一些大肠埃希菌分泌的重要毒力因子Stx是由A和B两个亚基组成的,B亚基负责与宿主细胞表面的特定受体结合,使毒素进入细胞内部,A亚基具有N-糖苷酶活性,能够切断核糖体28S rRNA 3'端腺苷酸^[60]。在宿主细胞中,G₁期向S期过渡由cyclin D1与CDK4/CDK6形成的复合物共同调控,该复合物可以磷酸化Rb使其不能结合到转录因子E2F上,从而上调cyclin E1的表达,使细胞度过R点,不可逆地进入S期。当Stxs进入宿主细胞后,其A亚基以非磷酸化的方式特异性地切断核糖体28S rRNA 3'端腺苷酸,抑制细胞的蛋白质合成,导致cyclin D表达水平的下降,cyclin D依赖性激酶CDK4/CDK6无法被激活,最终导致细胞周期停滞在G₁/S转换阶段^[61]。

3.2.12 ACT(adenylate cyclase toxin) 百日咳杆菌分泌的ACT属于AB5毒素家族^[68]。ACT进入宿主细胞质后通过其腺苷酸环化酶活性催化细胞内ATP转化为cAMP^[69],导致cAMP表达水平超过宿主细胞的生理水平。cAMP能够降低c-myc的mRNA水平、降低cyclin D蛋白表达水平以及升高p21Cip1和p27Kip1蛋白水平,从而导致宿主细胞的G₁期阻滞^[70-71]。

4 总结与展望

细胞周期是真核细胞中的一个关键过程,它控制着细胞的生长、分裂、遗传和增殖。细菌感染宿主时,宿主细胞周期的调控能够影响细菌感染效率,细菌通过分泌毒素或效应蛋白等周期调控蛋白来影响宿主细胞周期,从而为其生存和传播创造条件。这些蛋白可以促进或抑制宿主细胞周期的各个阶段,导致细胞周期的紊乱,进而影响宿主的正常生理功能。此外,周期调控蛋白除了能够调控宿主的细胞周期外,还会对宿主的其他生理活动造成影响,例如有些周期调控蛋白能够通过影响细胞骨架的组装,进而影响细胞的迁移;有些促癌的周期调控蛋白具有促进细胞周期进程并抑制细胞凋亡的作用;还有一些周期调控蛋白会导致细胞周期停滞,从而影

响细胞的能量代谢和蛋白质合成等代谢活动。细菌周期调控蛋白的调控具有复杂性和多样性, 本文对目前报道的细菌周期调控蛋白进行了梳理总结, 将为深入理解细菌感染宿主细胞过程中, 细菌与宿主的相互作用, 以及细菌通过周期调控蛋白调控宿主细胞周期的机理和细菌的致病机制提供帮助, 这也将有助于我们更深刻地认识细菌感染过程中其复杂的生存策略, 为制定针对周期调控蛋白的治疗方案和开发新型抗菌药物提供理论基础。

参考文献 (References)

- [1] 傅雄飞, 黄雄亮, 夏霖. 细胞周期同步化方法在细菌细胞周期研究中的应用[J]. 集成技术(FU X F, HUANG X L, XIA L. Application of cell cycle synchronization method in bacterial cell cycle research [J]. Integrative Technology), 2021, 10(5): 57-66.
- [2] FAN Y, SANYAL S, BRUZZONE R. Breaking bad: how viruses subvert the cell cycle [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 396.
- [3] DAI X, HAKIZIMANA O, ZHANG X, et al. Orchestrated efforts on host network hijacking: processes governing virus replication [J]. Virulence, 2020, 11(1): 183-98.
- [4] GUO S, LEI X, CHANG Y, et al. SARS-CoV-2 hijacks cellular kinase CDK2 to promote viral RNA synthesis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 400.
- [5] OSWALD E, NOUGAYRÈDE J P, TAIEB F, et al. Bacterial toxins that modulate host cell-cycle progression [J]. Curr Opin Microbiol, 2005, 8(1): 83-91.
- [6] EL-AOUAR FILHO R A, NICOLAS A, DE PAULA CASTRO T L, et al. Heterogeneous family of cyclomodulins: smart weapons that allow bacteria to hijack the eukaryotic cell cycle and promote infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 208.
- [7] NOUGAYRÈDE J P, TAIEB F, DE RYCKE J, et al. Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle [J]. Trends Microbiol, 2005, 13(3): 103-10.
- [8] 郑楠, 徐扬. 细胞周期蛋白依赖性激酶2的功能及其抑制剂的研究[J]. 中国细胞生物学学报(ZHENG N, XU Y. Study on the function and inhibitor of cyclin-dependent kinase 2 [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 2021, 43(4): 815-27.
- [9] QUANDT E, RIBEIRO M P C, CLOTET J. Atypical cyclins: the extended family portrait [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(2): 231-42.
- [10] 吴家睿. 细胞周期的驱动及其调控[J]. 科学通报(WU J R. The driving and regulation of cell cycle [J]. Chinese Science Bulletin), 2002(11): 805-11.
- [11] RUBIN S M, SAGE J, SKOTHEIM J M. Integrating old and new paradigms of G₁/S control [J]. Mol Cell, 2020, 80(2): 183-92.
- [12] CHUNG M, LIU C, YANG H W, et al. Transient hysteresis in CDK4/6 activity underlies passage of the restriction point in G₁ [J]. Mol Cell, 2019, 76(4): 562-73, e564.
- [13] XU M, SHEPPARD K A, PENG C Y, et al. Cyclin A/CDK2 binds directly to E2F-1 and inhibits the DNA-binding activity of E2F-1/DP-1 by phosphorylation [J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(12): 8420-31.
- [14] SILVA CASCALES H, BURDOVA K, MIDDLETON A, et al. Cyclin A2 localises in the cytoplasm at the S/G₂ transition to activate PLK1 [J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(3): e202000980.
- [15] 孙琦, 杨晓虹, 董雷, 等. 细胞周期检查点激酶1抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学杂志(SUN Q, YANG X H, DONG L, et al. Research progress of cell cycle checkpoint kinase 1 inhibitors [J]. Chinese Journal of Pharmacy), 2013, 48(22): 1902-7.
- [16] 周燕, 刘巧, 安盼盼, 等. CDK7抑制剂THZ1对乳腺癌细胞增殖与凋亡的作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究(ZHOU Y, LIU Q, AN P P, et al. Effects of CDK7 inhibitor THZ1 on proliferation and apoptosis of breast cancer cells and its mechanism [J]. Cancer Prevention and Treatment), 2017, 44(6): 371-6.
- [17] 吕吉宁, 左嘉客. 细胞周期的检查点调控机制[J]. 细胞生物学杂志(LÜ J N, ZUO J K. The mechanism of checkpoint regulation of cell cycle [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 1994(4): 145-50.
- [18] UZBEKOV R, PRIGENT C. A journey through time on the discovery of cell cycle regulation [J]. Cells, 2022, 11(4): 704.
- [19] FINSEL I, HILBI H. Formation of a pathogen vacuole according to *Legionella pneumophila*: how to kill one bird with many stones [J]. Cell Microbiol, 2015, 17(7): 935-50.
- [20] STEINER B, WEBER S, HILBI H. Formation of the *Legionella*-containing vacuole: phosphoinositide conversion, GTPase modulation and ER dynamics [J]. Int J Med Microbiol, 2018, 308(1): 49-57.
- [21] LISOWSKI C, DIAS J, COSTA S, et al. Dysregulated endolysosomal trafficking in cells arrested in the G₁ phase of the host cell cycle impairs *Salmonella* vacuolar replication [J]. Autophagy, 2022, 18(8): 1785-800.
- [22] AGUILAR C, MANO M, EULALIO A. microRNAs at the host-bacteria interface: host defense or bacterial offense [J]. Trends Microbiol, 2019, 27(3): 206-18.
- [23] EL-AOUAR FILHO R A, NICOLAS A, DE PAULA CASTRO T L, et al. Heterogeneous family of cyclomodulins: smart weapons that allow bacteria to hijack the eukaryotic cell cycle and promote infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 208.
- [24] ESPINOZA J L, MATSUMOTO A, TANAKA H, et al. Gastric microbiota: an emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies [J]. Cancer Lett, 2018, 414: 147-52.
- [25] HATAKEYAMA M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis [J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3): 306-16.
- [26] MALEKI KAKELAR H, BARZEGARI A, DEHGHANI J, et al. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* in cancer development and impacts of vaccination [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(1): 23-36.
- [27] 陈帅印. 幽门螺杆菌CagA蛋白调控 α -烯醇酶表达的机制[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [28] ALMAGUEL F A, SANCHEZ T W, ORTIZ-HERNANDEZ G L, et al. Alpha-enolase: emerging tumor-associated antigen, cancer biomarker, and oncotherapeutic target [J]. Front Genet, 2020, 11: 614726.
- [29] 冯一民. 1. FoxM1在幽门螺杆菌相关胃癌中的作用及其机制 2. miR-146a在吗啡诱导细胞凋亡中的作用及其机制[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [30] FRANCO A T, ISRAEL D A, WASHINGTON M K, et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori* [J].

- Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(30): 10646-51.
- [31] DIEHL J A. Cycling to cancer with cyclin D1 [J]. Cancer Biol Ther, 2002, 1(3): 226-31.
- [32] JUNAID M, LINN A K, JAVADI M B, et al. Vacuolating cytotoxin A (VacA): a multi-talented pore-forming toxin from *Helicobacter pylori* [J]. Toxicon, 2016, 118: 27-35.
- [33] BOQUET P, RICCI V. Intoxication strategy of *Helicobacter pylori* VacA toxin [J]. Trends Microbiol, 2012, 20(4): 165-74.
- [34] NAKAYAMA M, HISATSUNE J, YAMASAKI E, et al. *Helicobacter pylori* VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Biol Chem, 2009, 284(3): 1612-9.
- [35] FOEGEDING N J, CASTON R R, MCCLAIN M S, et al. An overview of helicobacter pylori VacA toxin biology [J]. Toxins, 2016, 8(6): 173.
- [36] MOYAT M, VELIN D. Use of VacA as a vaccine antigen [J]. Toxins, 2016, 8(6): 181.
- [37] MANENTE L, PERNA A, BUOMMINO E, et al. The *Helicobacter pylori*'s protein VacA has direct effects on the regulation of cell cycle and apoptosis in gastric epithelial cells [J]. J Cell Physiol, 2008, 214(3): 582-7.
- [38] 杨一帆, 胡卓睿, 刘鹤, 等. G蛋白调节剂的研究进展 [J]. 药学报 (YANG Y F, HU Z R, LIU H, et al. Research progress of G protein modulators [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences), 2022, 57(10): 2921-31.
- [39] WILKIE I W, HARPER M, BOYCE J D, et al. *Pasteurella multocida*: diseases and pathogenesis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2012, 361: 1-22.
- [40] BROTHERS M C, HO M, MAHARJAN R, et al. Membrane interaction of *Pasteurella multocida* toxin involves sphingomyelin [J]. FEBS J, 2011, 278(23): 4633-48.
- [41] REPELLA T L, HO M, CHONG T P, et al. Arf6-dependent intracellular trafficking of *Pasteurella multocida* toxin and pH-dependent translocation from late endosomes [J]. Toxins, 2011, 3(3): 218-41.
- [42] ORTH J H, FESTER I, SIEGERT P, et al. Substrate specificity of *Pasteurella multocida* toxin for α subunits of heterotrimeric G proteins [J]. FASEB J, 2013, 27(2): 832-42.
- [43] KUBATZKY K F, KLOOS B, HILDEBRAND D. Signaling cascades of *Pasteurella multocida* toxin in immune evasion [J]. Toxins, 2013, 5(9): 1664-81.
- [44] ORTH J H, AKTORIES K. *Pasteurella multocida* toxin activates various heterotrimeric G proteins by deamidation [J]. Toxins, 2010, 2(2): 205-14.
- [45] WILSON B A, AMINOVA L R, PONFERRADA V G, et al. Differential modulation and subsequent blockade of mitogenic signaling and cell cycle progression by *Pasteurella multocida* toxin [J]. Infect Immun, 2000, 68(8): 4531-8.
- [46] SAMBA-LOUAKA A, TAIEB F, NOUGAYRÈDE J P, et al. Cif type III effector protein: a smart hijacker of the host cell cycle [J]. Future Microbiol, 2009, 4(7): 867-77.
- [47] HSU Y, JUBELIN G, TAIEB F, et al. Structure of the cyclomodulin Cif from pathogenic *Escherichia coli* [J]. J Mol Biol, 2008, 384(2): 465-77.
- [48] JUBELIN G, CHAVEZ C V, TAIEB F, et al. Cycle inhibiting factors (CIFs) are a growing family of functional cyclomodulins present in invertebrate and mammal bacterial pathogens [J]. PLoS One, 2009, 4(3): e4855.
- [49] JUBELIN G, TAIEB F, DUDA D M, et al. Pathogenic bacteria target NEDD8-conjugated cullins to hijack host-cell signaling pathways [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(9): e1001128.
- [50] MCCORMACK R M, LYAPICHEV K, OLSSON M L, et al. Enteric pathogens deploy cell cycle inhibiting factors to block the bactericidal activity of Perforin-2 [J]. eLife, 2015, 4: e06505.
- [51] TAIEB F, PETIT C, NOUGAYRÈDE J P, et al. The enterobacterial genotoxins: cytolethal distending toxin and colibactin [J]. EcoSal Plus, 2016, doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0008-2016.
- [52] GRASSO F, FRISAN T. Bacterial genotoxins: merging the DNA damage response into infection biology [J]. Biomolecules, 2015, 5(3): 1762-82.
- [53] GUERRA L, TETER K, LILLEY B N, et al. Cellular internalization of cytolethal distending toxin: a new end to a known pathway [J]. Cell Microbiol, 2005, 7(7): 921-34.
- [54] BEZINE E, VIGNARD J, MIREY G. The cytolethal distending toxin effects on mammalian cells: a DNA damage perspective [J]. Cells, 2014, 3(2): 592-615.
- [55] 秦丽莉, 樊飞跃, 詹启敏. Cyclin B1在细胞周期调控及肿瘤发生发展中的作用[J]. 医学研究杂志(QIN L L, FAN F Y, ZHAN Q M. The role of cyclin B1 in cell cycle regulation and tumor development [J]. Journal of Medical Research), 2008, (1): 8-10.
- [56] PATON A W, PATON J C. *Escherichia coli* subtilase cytotoxin [J]. Toxins, 2010, 2(2): 215-28.
- [57] PATON A W, SRIMANOTE P, TALBOT U M, et al. A new family of potent AB₅ cytotoxins produced by shiga toxigenic *Escherichia coli* [J]. J Exp Med, 2004, 200(1): 35-46.
- [58] LE NOURS J, PATON A W, BYRES E, et al. Structural basis of subtilase cytotoxin SubAB assembly [J]. J Biol Chem, 2013, 288(38): 27505-16.
- [59] MÁRQUEZ L B, VELÁZQUEZ N, REPETTO H A, et al. Effects of *Escherichia coli* subtilase cytotoxin and shiga toxin 2 on primary cultures of human renal tubular epithelial cells [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87022.
- [60] MENGE C. Molecular biology of *Escherichia Coli* shiga toxins' effects on mammalian cells [J]. Toxins, 2020, 12(5): 345.
- [61] KRÜGER A, LUCCHESI P M. Shiga toxins and stx phages: highly diverse entities [J]. Microbiology, 2015, 161(3): 451-62.
- [62] SCOBIE H M, RAINEY G J, BRADLEY K A, et al. Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an anthrax toxin receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(9): 5170-4.
- [63] HA S D, NG D, PELECH S L, et al. Critical role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in recovery from anthrax lethal toxin-induced cell cycle arrest and MEK cleavage in macrophages [J]. J Biol Chem, 2007, 282(50): 36230-9.
- [64] LI Y, YIN W, WANG X, et al. Cholera toxin induces malignant glioma cell differentiation via the PKA/CREB pathway [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(33): 13438-43.
- [65] KUMAR B V, MALIK S, GRANDHI P, et al. Anthrax lethal factor inhibitors as potential countermeasure of the infection [J]. Curr Top Med Chem, 2014, 14(17): 1977-89.
- [66] NICHOLS J M, MAIELLARO I, ABI-JAOUDE J, et al. "Store-operated" cAMP signaling contributes to Ca²⁺-activated Cl⁻ secretion in T84 colonic cells [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(8): G670-G9.

- [67] SANCHEZ J, HOLMGREN J. Cholera toxin: a foe & a friend [J]. Indian J Med Res, 2011, 133(2): 153-63.
- [68] MELVIN J A, SCHELLER E V, MILLER J F, et al. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges [J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(4): 274-88.
- [69] CARBONETTI N H. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools [J]. Future Microbiol, 2010, 5(3): 455-69.
- [70] GRAY M C, HEWLETT E L. Cell cycle arrest induced by the bacterial adenylate cyclase toxins from *Bacillus anthracis* and *Bordetella pertussis* [J]. Cell Microbiol, 2011, 13(1): 123-34.
- [71] MONTALTO F I, DE AMICIS F. Cyclin D1 in cancer: a molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. Cells, 2020, 9(12): 2648.
- [72] MCCLURE J A, CONLY J M, LAU V, et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the staphylococcal virulence marker Pantone-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin-susceptible from -resistant staphylococci [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 1141-4.
- [73] 汪自然. 金黄色葡萄球菌杀白细胞素S组分通过下调HDAC2抑制肝癌细胞增殖, 诱导其凋亡、周期阻滞的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [74] 李仲颖, 牛朝诗. 去乙酰化酶抑制剂HDACs抗胶质瘤研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志(LI Z Y, NIU C S. Research progress of deacetylase inhibitors in anti-glioma [J]. International Journal of Neurology and Neurosurgery), 2014, 41(2): 178-81.
- [75] MCCLURE J J, LI X, CHOU C J. Advances and challenges of HDAC inhibitors in cancer therapeutics [J]. Adv Cancer Res, 2018, 138: 183-211.
- [76] QIANG Y, MA F, WANG Z, et al. LukS-PV induces cell cycle arrest and apoptosis through p38/ERK MAPK signaling pathway in NSCLC cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(4): 846-52.
- [77] LIM S, KALDIS P. CDKs, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation [J]. Development, 2013, 140(15): 3079-93.
- [78] DEPLANCHE M, ALEKSEEVA L, SEMENOVSKAYA K, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins impair interleukin expression in bovine mammary epithelial cells [J]. Infect Immun, 2016, 84(6): 1682-92.
- [79] 姜秋. 金黄色葡萄球菌PSMs的调控机制解析及毒性因子的筛选[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2018.
- [80] DEPLANCHE M, FILHO R A, ALEKSEEVA L, et al. Phenol-soluble modulin α induces G₂/M phase transition delay in eukaryotic HeLa cells [J]. FASEB J, 2015, 29(5): 1950-9.
- [81] ARELLANO M, MORENO S. Regulation of CDK/cyclin complexes during the cell cycle [J]. Int J Biochem Cell Biol, 1997, 29(4): 559-73.
- [82] KNUST Z, SCHMIDT G. Cytotoxic necrotizing factors (CNFs): a growing toxin family [J]. Toxins, 2010, 2(1): 116-27.
- [83] LEMONNIER M, LANDRAUD L, LEMICHEZ E. Rho GTPase-activating bacterial toxins: from bacterial virulence regulation to eukaryotic cell biology [J]. FEMS Microbiol Rev, 2007, 31(5): 515-34.
- [84] FALZANO L, FILIPPINI P, TRAVAGLIONE S, et al. *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor 1 blocks cell cycle G₂/M transition in uroepithelial cells [J]. Infect Immun, 2006, 74(7): 3765-72.
- [85] MAUDET C, MANO M, SUNKAVALLI U, et al. Functional high-throughput screening identifies the miR-15 microRNA family as cellular restriction factors for *Salmonella* infection [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4718.
- [86] CHOKSI S P, BYRNES L E, KONJIKUSIC M J, et al. An alternative cell cycle coordinates multiciliated cell differentiation [J]. Nature, 2024, 630(8015): 214-21.
- [87] NA H N, YOO Y H, YOON C N, et al. Unbiased proteomic profiling strategy for discovery of bacterial effector proteins reveals that *Salmonella* protein PheA is a host cell cycle regulator [J]. Chem Biol, 2015, 22(4): 453-9.
- [88] MAMBU J, VIRLOGEUX-PAYANT I, HOLBERT S, et al. An updated view on the Rck invasin of *Salmonella*: still much to discover [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 500.
- [89] MAMBU J, BARILLEAU E, FRAGNET-TRAPP L, et al. Rck of *Salmonella* typhimurium delays the host cell cycle to facilitate bacterial invasion [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 586934.
- [90] CIRILLO D M, HEFFERNAN E J, WU L, et al. Identification of a domain in Rck, a product of the *Salmonella* typhimurium virulence plasmid, required for both serum resistance and cell invasion [J]. Infect Immun, 1996, 64(6): 2019-23.
- [91] BELYI Y, LEVANOVA N, SCHROEDER G N. Glycosylating effectors of *Legionella pneumophila*: finding the sweet spots for host cell subversion [J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 255.
- [92] SOL A, LIPO E, DE JESÚS-DÍAZ D A, et al. *Legionella pneumophila* translocated translation inhibitors are required for bacterial-induced host cell cycle arrest [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(8): 3221-8.