

Proton Motive Force Disruptors Block Bacterial Competence and Horizontal Gene Transfer

Arnau Domenech, Ana Rita Brochado, Vicky Sender, Karina Hentrich, Birgitta Henriques-Normark, Athanasios Typas, Jan-Willem Veening
Cell Host & Microbe 27, 544–555, April 8, 2020

Speaker: ZI-YU YANG (楊子豫)

Time: 3:10~16:00, NOV. 18, 2020

Commentator: Dr. Wei-Chen Lin(林威辰 副教授)

Place: Room 601

Abstract:

肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)是革蘭氏陽性、兼性厭氧的球形細菌，這種細菌不僅是人類上呼吸道共生菌群的一部分，還是多種嚴重感染的病原體，例如肺炎，腦膜炎和支氣管炎等。值得關注的是，肺炎鏈球菌具有獲得多重耐藥性和毒力因子的能力，這種能力是由 PMF(proton motive force)所賦予的，稱為 Competence，並可能導致水平的基因轉移。該能力主要歸因於轉化，其中涉及外源性 DNA 的吸收和同化。這導致了新的基因型，並且是基因組可塑性的重要機制。另外，用於治療肺炎鏈球菌的幾種抗生素能夠促進 Competence 的發展。肺炎鏈球菌 Competence 的機制是 PMF 維持膜穩態和與膜相關的步驟，例如 ComAB 的活性，有活性的 ComAB 可以切割並輸出 ComC 編碼的 Competence Stimulating Peptide(CSP)。然後，CSP 透過 ComD 來刺激 ComE 的磷酸化，磷酸化的 ComE 可以刺激 ComAB 和 ComCDE 的表達，產生一個正向反饋環，並誘導 ComX 編碼的 SigX 的表達，SigX 能夠負責轉化的活化。作者在此篇研究中尋找被稱為 COM-blocker 的抑制性化合物，可以通過防止轉化來減少抗藥性的發展和毒力因子的擴散。COM blocker 的作用是破壞質子動力勢(PMF)，從而阻止 ComAB 輸出足夠的 Competence Stimulating Peptide(CSP)來引起正向反饋。缺乏反饋會導致 ComAB 和 ComCDE 操縱子的表達降低，導致 Competence 的喪失。總之，COM blocker 可能是保留現有藥物並最小化耐藥性影響的候選藥物。

References:

1. Croucher, N.J., Harris, et al. (2011). Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science* 331,430–434.
2. Ragheb, M.N., Thomason, M.K., Hsu, C., Nugent, P, et al. (2019). Inhibiting the Evolution of Antibiotic Resistance. *Mol. Cell* 73, 157–165.