

单核细胞增生李斯特菌抗氧化机制研究进展

马瑞琪¹, 孙晓东¹, 杨捷琳², 陈沁^{1*}, 钮冰¹

(1.上海大学生命科学学院, 上海 200444)(2.上海海关动植物与食品检验检疫技术中心, 上海 200135)

摘要: 单核细胞增生李斯特菌是一种常见的革兰氏阳性菌, 同时也是导致李斯特菌病的致病菌, 广泛分布于乳制品、肉制品、蔬菜和水果中, 严重威胁着人类健康。单增李斯特菌体内具有复杂的抗氧化系统, 一类是由超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶等酶类构成的酶促抗氧化系统。另一类是由硫氧还蛋白系统、谷氧还蛋白系统及其他小分子物质构成的非酶促抗氧化系统, 这使得单增李斯特菌对食品储存和运输过程中常用的杀菌消毒剂有较强的抵抗能力。文章综述了单增李斯特菌活性氧的主要来源, 及其在抗氧化应激过程中起关键作用的小分子、基因以及抗氧化系统的作用机制。以期开发更有效的食品保鲜技术和抗菌措施提供理论支持, 进一步提高食品安全水平并延长食品保质期。

关键词: 单增李斯特菌; 活性氧; 抗氧化机制

文章编号: 1673-9078(2026)5-376-383 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.5.0147

Advances in the Antioxidant Mechanism of *Listeria monocytogenes*

MA Ruiqi¹, SUN Xiaodong¹, YANG Jieli², CHEN Qin^{1*}, NIU Bing¹

(1.School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

(2.Shanghai Customs Animal, Plant and Food Inspection and Quarantine Technology Center, Shanghai, 200135, China)

Abstract: *Listeria monocytogenes* is a common Gram-positive bacterium and the causative agent of listeriosis. It is widely distributed in dairy products, meat products, vegetables, and fruits, posing a serious threat to human health. *L. monocytogenes* possesses a sophisticated antioxidant defense system composed of enzymatic and non-enzymatic components. The enzymatic antioxidant system includes catalytically active proteins such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. The non-enzymatic antioxidant system comprises the thioredoxin system, the glutaredoxin system, and other low-molecular-weight antioxidant molecules, enabling *L. monocytogenes* to exhibit strong resistance to bactericidal disinfectants commonly used during food storage and transportation. The main sources of reactive oxygen species in *L. monocytogenes* are provided, along with the roles of small molecules, genes, and antioxidant defense systems involved in oxidative stress resistance. The synthesis of current knowledge provides a theoretical basis for improving food preservation strategies and developing targeted antimicrobial interventions, thereby contributing to enhanced food safety and extended shelf-life of perishable foods.

Key words: *Listeria monocytogenes*; reactive oxygen species; antioxidant mechanisms

引文格式:

马瑞琪,孙晓东,杨捷琳,等.单核细胞增生李斯特菌抗氧化机制研究进展[J].现代食品科技,2026,42(5):376-383.

MA Ruiqi, SUN Xiaodong, YANG Jieli, et al. Advances in the antioxidant mechanism of *Listeria monocytogenes* [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(5): 376-383.

单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM), 简称单增李斯特菌, 是一种常见的革兰氏阳性菌、

同时也是导致李斯特菌病的致病菌, 其广泛分布于乳制品、肉制品、蔬菜和水果等食品中, 严重威胁着人类健康^[1,2]。在欧盟监测的人畜共患传染病中, 李斯特菌病是最严重的疾病之一, 多发于妊娠期女性、老年个体及免疫机能受损者等特定的高危人群^[3]。人体被感染后会引发严重的疾病, 包括败血症、脑膜炎、胃肠炎等, 致死率可达 20% 至 50%^[4]。

单增李斯特菌作为微需氧生物, 其生理代谢过程

收稿日期: 2025-02-10; 修回日期: 2025-04-09; 接受日期: 2025-04-15
基金项目: 国家重点研发计划项目 (SQ2024YFF0600182)
作者简介: 马瑞琪 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食源性致病菌相关研究, E-mail: ruiqima@shu.edu.cn
通讯作者: 陈沁 (1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 生化与分子生物学相关交叉领域的研究, E-mail: chenqincc@shu.edu.cn

需要氧气的参与,当氧气经过有氧呼吸电子传递链时会被还原成活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)^[5]。同时单增李斯特菌作为一种胞内寄生菌,当其入侵宿主后宿主细胞也会产生大量 ROS 来阻止自身被感染^[6]。多种来源的 ROS 是单增李斯特菌体内重要的调控因子,发挥着双重作用。一方面 ROS 可作为细菌体内的第一信使,协调生长、发育和代谢活动途径中的信号^[7,8]。另一方面超量的 ROS 又会对细胞膜、蛋白质和 DNA 等生物大分子造成严重的氧化损伤^[9]。因此,单增李斯特菌形成了包括硫氧还蛋白系统、谷氧还蛋白系统在内的多种抗氧化系统^[10]。该菌株还编码一系列重要的代谢酶,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等,这些系统与酶共同协作,保护细胞免受 ROS 的损害。单增李斯特菌这些复杂的抗氧化机制,使其能够抵抗多种环境压力,从而在食品链中持续存活并引起一系列人体疾病。深入研究单增李斯特菌的抗氧化机制不仅有助于揭示其在恶劣环境中生存的独特策略,还能开发更有效的食品保鲜技术和抗菌措施提供理论支持,进一步提高食品安全水平并延长食品保质期。

1 李斯特菌与活性氧

1.1 活性氧的来源及种类

活性氧是指在生物体内具有高反应活性的含氧化合物,主要分为以下两类,第一类是自由基,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\cdot OH$)、过氧自由基($ROO\cdot$)和烷氧自由基($RO\cdot$),这些自由基的特点是含有一个或多个未成对的电子。第二类是不含未成对电子的非自由基,具体包括单线态氧(1O_2)、过氧化氢(Hydrogen Peroxide, H_2O_2)、有机过氧化物($ROOH$)和臭氧(O^3)^[7,11]。

单增李斯特菌可通过有氧呼吸产生内源性 ROS,有氧呼吸是单增李斯特菌在有氧条件下通过电子传递链生成 ATP 的过程^[12]。电子传递链工作时,电子由 NADH 或 $FADH_2$ 传递至终末电子受体一氧分子(O_2),在这一过程中存在部分电子泄漏的现象,这种泄漏会导致氧分子被单电子还原,形成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)^[13]。这些超氧阴离子会被超氧化物歧化酶歧化成 H_2O_2 ^[14],后者又可以通过 Fenton 反应产生对细胞损害更为严重的羟基自由基($\cdot OH$)^[15,16]。

当单增李斯特菌与氧化剂、抗生素接触或承受外界压力时,胞内也会产生大量 ROS,这些 ROS 的生成主要是细菌细胞响应环境压力的结果^[17]。当单增李斯特菌暴露于氧化剂如 H_2O_2 、氯气或有机过氧化物时,这些氧化剂会直接与细菌的细胞膜、细胞质或 DNA

等分子相互作用,生成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、 H_2O_2 和羟基自由基($\cdot OH$)等多种 ROS^[18,19]。除氧化剂外,常用于杀菌的多种抗生素也可以通过阻止细菌的电子传递链^[20]、改变细胞膜的电势差^[21]、催化 Fenton 反应^[22]等方式增加 ROS 的生成。

单增李斯特菌作为一种食源性致病菌,当其入侵宿主细胞时,宿主细胞会通过一系列免疫反应产生 ROS 以抵抗细菌的入侵。吴淑燕等^[23]研究发现单增李斯特菌进入宿主细胞后,可激活胞内 Toll 样受体和 NOD 样受体,通过下游信号通路活化 NADPH 氧化酶,促进 ROS 生成。

1.2 过量活性氧对李斯特菌的损伤

1.2.1 细胞膜脂质过氧化

过量的 ROS 在细菌细胞内积累时,会引发一系列复杂的生物学反应,其中细胞膜脂质过氧化是最为显著且最具破坏性的过程之一。细胞膜主要由磷脂双分子层构成,其中含有大量饱和和脂肪酸,这些脂肪酸具有较高的氧化性易于与 ROS 反应^[24]。特别是羟基自由基($\cdot OH$)、超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和 H_2O_2 等常见的 ROS,他们能氧化细胞膜脂质分子的脂肪酸双键,形成脂质过氧化物^[25]。这些过氧化的产物不仅会直接破坏脂质本身的结构,还会进一步产生丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、4-羟基-2-脱氧庚烯醛(4-Hydroxy-2-Deoxyheptenal, 4-HNE)等有毒化合物^[26]。Padilla 等^[27]通过分析嗜热链球菌氧化应激条件下 *UspA* 基因及 *DhaT* 基因表达量的变化,发现脂质过氧化产物丙二醛不仅是潜在的 DNA 损伤剂,它还可通过与蛋白质、DNA 等生物大分子相互作用引起细菌细胞的损伤,严重时会导致细菌的死亡。Millet 等^[28]揭示脂质过氧化产物 4-HNE 通过与蛋白质或 DNA 中伯胺形成交联干扰宿主的抗真菌防御,还可诱导巨噬细胞发生铁死亡、凋亡和焦亡,导致细胞死亡。以上结果表明,过量 ROS 引发的脂质过氧化反应对细菌及其与宿主的相互作用具有深远的影响。这些氧化产物不仅会破坏细菌细胞膜的完整性,导致细胞功能障碍,还通过改变细菌的代谢状态和基因表达,影响其生长和繁殖能力。

1.2.2 DNA 损伤与基因表达破坏

DNA 作为遗传物质,对单增李斯特菌的生存和繁殖至关重要,过量的 ROS 会破坏细胞内氧化还原平衡,进而引起 DNA 损伤。宁厚齐^[29]通过研究大豆球蛋白抗菌多肽(Glycinin Antimicrobial Peptides, GAP)抑制单增李斯特菌的机制,发现 GAP 处理引起的胞

内 ROS 增加能够显著诱导单增李斯特菌 DNA 的损伤, 导致 DNA 降解。Hahm 等^[30]的研究表明过量的 ROS 还会攻击 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基产生 8- 羟基脱氧鸟苷, 这一脱氧鸟苷的存在会导致 DNA 复制过程中的错配, 进而增加突变的风险。过量的 ROS 还会影响 DNA 修复机制, Azzouz 等^[31]证实 ROS 通过氧化 DNA 启动 DNA 修复途径介导染色质的缩合, 从而诱导中性粒细胞的炎性死亡, 这表明 ROS 不仅能直接损伤 DNA, 还可通过触发修复机制间接影响细胞功能。此外, ROS 过量时会改变胞内信号转导通路, 影响转录因子的活性和基因表达的调控, 例如 ROS 可以激活一些氧化应激反应相关的转录因子如 NF- κ B 和 AP-1, 改变细胞的基因表达模式, 从而影响细胞周期、凋亡以及细胞代谢等生理过程^[32]。

1.2.3 蛋白质失活与变性

过量的 ROS 还会导致细菌体内蛋白质失活和变性。当 ROS 过量时, 细胞内的易氧化的氨基酸残基发生氧化反应, 蛋白质三级结构改变进而影响其正常生理功能^[33]。例如硫醇基团的氧化可导致二硫键的断裂, 进而破坏蛋白质的空间结构, 使其失去催化活性或调控功能。此外, ROS 还可以通过氧化反应引起蛋白质聚集, 形成不溶性聚集体, 这些聚集体可能干扰细胞的正常生理过程^[34]。蛋白质变性和失活不仅影响细菌的代谢和生长, 还可能导致其对外界环境适应能力降低, 增加细菌对抗生素和宿主免疫反应的敏感性, 黄璐璐等^[35]的研究表明当环境中存在抗生素时, 细菌会通过调节自身代谢来恢复对药物的敏感性, 但当蛋白质变性或失活时, 这种调节机制可能受到干扰, 使得细菌对抗生素的敏感性增加。

2 李斯特菌的抗氧化机制

单增李斯特菌在受到过量 ROS 攻击时, 能够通过一系列抗氧化机制来应对氧化应激, 其中酶促、非酶促抗氧化机制与其他机制共同作用能够有效地中和或清除细胞内的 ROS, 维持细胞的稳定性和生存能力。

2.1 酶促抗氧化机制

在单增李斯特菌的酶促抗氧化机制中, ROS 解毒系统起着至关重要的作用, 它能够帮助细胞应对和清除代谢过程或环境压力产生的 ROS。该系统包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等^[36]。

超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 作为关键酶, 能够催化超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$) 转化为 H_2O_2 , 从而降低超氧阴离子在细胞内的积累。Suo 等^[37]通过构建单增李斯特菌 SOD 基因缺失突变株, 发现在生物

膜形成过程中超氧化物歧化酶能够有效应对因缺乏抗氧化防御而产生的 ROS, 这表明 SOD 在单增李斯特菌抗氧化防御系统中发挥着重要作用。该团队进一步的研究^[38]显示单增李斯特菌 SOD 基因缺失不仅削弱了菌体的抗氧化能力, 还显著影响 *kat*、*fri*、*PerR*、*SigB* 和 *RecA* 等抗性基因的表达水平, 这些抗性基因在菌体应对氧化应激时与 SOD 共同构成了一个复杂的抗氧化防御系统。

过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 能够进一步将超氧化物歧化酶作用后产生的 H_2O_2 分解为水和氧气, 以减少 H_2O_2 的毒性, 提高单增李斯特菌对氧化应激的抵抗能力, Seixas 等^[39]2024 年底的研究表明, 过氧化氢酶在单增李斯特菌抵抗巨噬细胞等免疫细胞产生的 ROS 中起关键作用, 同时研究者们还发现了一种新型正调节因子 Hfq, 该调节因子可通过控制过氧化氢酶的表达来影响细菌对氧化应激的抵抗能力。

如图 1 所示, 谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase, Gpx) 则通过还原型谷胱甘肽的参与将 H_2O_2 及其他有机过氧化物还原为水或醇, 防止这些物质对细胞造成氧化损伤。这一过程主要依赖谷胱甘肽作电子供体, 当细胞内存在过量 ROS 时谷胱甘肽被氧化为氧化型谷胱甘肽 (GSSG), 随后 GSSG 被谷胱甘肽过氧化物酶再生为还原型谷胱甘肽, 以维持细胞内氧化还原的平衡^[40]。这些酶的协调作用使得单增李斯特菌能够在氧化应激环境中高效清除 ROS, 保护细胞免受氧化损伤。此外, 这些抗氧化酶不仅参与对内源性 ROS 的清除, 还对外源性氧化剂如 H_2O_2 、氯化氢等具有一定的抗性, 使得单增李斯特菌能够适应不同的环境条件, 尤其在食品加工过程中面对氧化压力时展现出较强的生存优势。

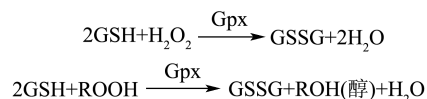


图 1 Gpx 还原有机过氧化物原理

Fig.1 Principle of reduction of organic peroxides by GPX

2.2 非酶促抗氧化机制

2.2.1 硫氧还蛋白系统

单增李斯特菌的硫氧还蛋白系统在清除 ROS、维持胞内氧化还原平衡过程中发挥着重要作用。该系统由硫氧还蛋白 (Thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶 (Thiodoxin Reductase, TrxR) 以及电子供体 NADPH 组成^[41]。硫氧还蛋白是 Trx 系统的核心, 于 1964 年首次在大肠杆菌中被发现, 它含有一个保守的 Cys-X-X-Cys (CXXC) 结构域, 其中的半胱氨酸残基在还原反

应中发挥重要作用,能够还原氧化型的抗氧化酶,维持细胞的氧化还原平衡^[42,43]。硫氧还蛋白还原酶则负责利用 NADPH 提供的电子将氧化型硫氧还蛋白还原为活性形式。

硫氧还蛋白系统清除 ROS 的原理如图 2 所示,硫氧还蛋白 CXXC 结构域中氨基末端的半胱氨酸 (Cys) 在生理条件下通常以硫醇形式存在, Cys 通过攻击被氧化的底物 ($\text{Substrate}_{\text{ox}}$) 启动还原反应进而形成一个混合二硫化物中间体^[42]。这一反应触发了第二个半胱氨酸残基的脱质子化,脱质子化的半胱氨酸先与活性位点残基的主链酰胺形成氢键,随后再参与对混合二硫化物中间体的亲核攻击,释放出氧化型的硫氧还蛋白 (Trx) 和一个带有巯基的还原型底物 ($\text{Substrate}_{\text{red}}$)^[41]。最后由依赖于 NADPH 的硫氧还蛋白还原酶通过还原反应将氧化型 Trx (Trx-S_2) 转化为还原型 Trx (Trx-SH) 再生硫氧还蛋白中的还原型 CXXC 基序^[44]。

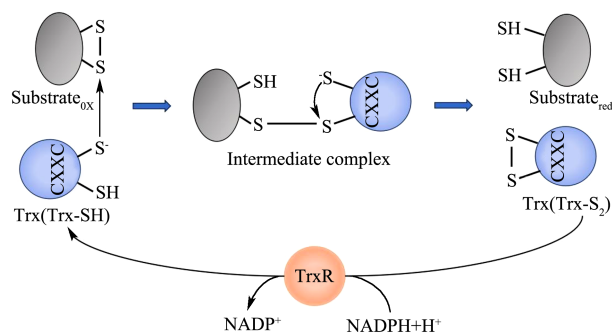


图 2 硫氧还蛋白系统 ROS 清除机理

Fig.2 Mechanism of ROS scavenging by the thioredoxin system

在单增李斯特菌中,硫氧还蛋白 (TrxA) 由基因 *lmo1233* 编码,通过 CXXC 基序中的关键氨基酸 Cys28、Cys31 维持其还原酶活性。作为细菌 Trx 系统的关键酶,硫氧还蛋白 TrxA 的缺失不仅会导致细菌对氧化环境的适应性降低,还会显著降低单增李斯特菌的致病性。Cheng 等^[45]通过调控转录因子 SigH 控制单增李斯特菌 TrxA 的缺失或组成型过表达,证实了 TrxA 不仅负责细菌对硫醇特异性氧化应激的抵抗,保护细菌免受氧化损伤,还能调节毒力基因表达相关的正调控因子 PrfA,进而影响单增李斯特菌的毒力;该团队进一步的研究^[46]证实硫氧还蛋白家族成员如 YjbH (也被认为是 DsbA 样蛋白 Lmo0964) 是通过解除氧化应激转录因子 SpxA1 的阻遏作用来应对环境中超量的 ROS,进而增强其抗氧化应激的能力。综上所述,单增李斯特菌的硫氧还蛋白系统不仅在维持氧化还原平衡方面发挥着重要的作用,还能通过调节细菌毒力基因的表达直接影响细菌致病性。该系统中的关键酶

硫氧还蛋白及其家族成员,通过调节氧化应激反应以及转录因子 SpxA1 相互作用,显著提升了单增李斯特菌对不利环境条件的适应能力。

2.2.2 谷氧还蛋白系统

谷氧还蛋白系统 (GSH-Grx) 是单增李斯特菌体内重要的非酶促抗氧化系统,由谷胱甘肽 (GSH)、谷氧还蛋白 (Glutaredoxin, Grx)、谷胱甘肽还原酶 (Gor) 以及 NADPH 组成。谷氧还蛋白 (Grx) 作为该系统的核心,活性位点含有半胱氨酸残基对,这些半胱氨酸残基能够通过可逆的氧化还原反应来传递电子,不同类型的谷氧还蛋白在结构和功能上可能会有所差异,但都围绕这个核心的氧化还原活性位点发挥作用^[47]。谷氧还蛋白作为硫氧还蛋白家族的成员之一,主要通过谷胱甘肽 (GSH) 结合进行氧化还原反应。谷胱甘肽在单增李斯特菌体内存在还原型 (GSH) 和氧化型 (GSSG) 两种形式,其硫醇基团 (-SH) 能够与自由基的未共享电子结合从而降低 ROS 自由基的数量^[48,49]。

谷氧还蛋白系统清除 ROS 的原理如图 3 所示,当细胞受到过量 ROS 刺激蛋白质或其他生物分子的巯基被氧化成二硫键时,谷氧还蛋白可识别并与这些氧化态底物结合,通过还原自身活性中心的二硫键将底物分子的巯基复原。然后氧化态的谷氧还蛋白 Grx (Grx-S_2) 与还原型谷胱甘肽结合,进一步生成氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 和还原型谷氧还蛋白 Grx (Grx-SH),实现谷氧还蛋白的循环利用。而谷胱甘肽还原酶 (Gor) 则以 NADPH 为电子供体,将 GSSG 还原为 GSH,新生成的 GSH 又可继续参与谷氧还蛋白的还原反应,构成完整的氧化还原循环,不断清除细胞内的 ROS 维持氧化还原平衡^[41,50,51]。

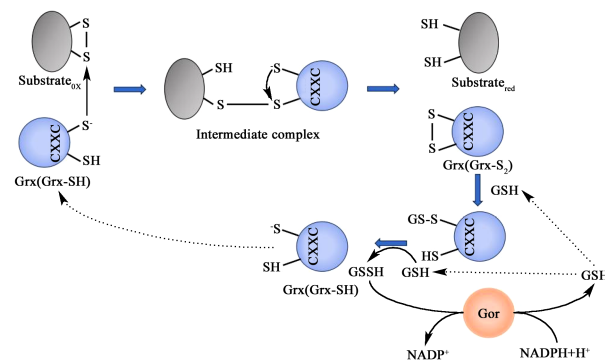


图 3 谷氧还蛋白系统 ROS 清除机理

Fig.3 Mechanism of ROS scavenging by the glutamexin system

单增李斯特菌面临宿主吞噬细胞产生的 ROS 时,谷氧还蛋白 (Grx) 系统能够通过还原蛋白质的二硫键维持蛋白质活性,保证细胞内代谢关键酶的正常功

能。冯雪^[52]的研究表明当奥奈达希瓦氏菌缺失 Trx 系统的关键酶硫氧还蛋白时,细菌可以通过 Grx 系统抵抗 ROS 的攻击^[53]。但 Sun 等^[54]通过构建单增李斯特菌谷胱甘肽蛋白基因 (*lmo2344*) 缺失菌株,发现当细菌缺少谷胱甘肽蛋白时反而对铜、镉和二酰胺等氧化剂的耐受性增强,分析产生这些反常影响的原因可能是在氧化条件下转录因子 PerR 因缺乏 Grx 而不可逆失活,使得 PerR 调控的氧化应激反应基因去抑制,从而导致丙酮酸氧化酶、细胞色素氧化酶和谷胱甘肽还原酶等表达上调,增强了细菌对超量 ROS 的抵抗能力。

2.2.3 非酶类抗氧化剂

谷胱甘肽是单增李斯特菌体内重要的非酶类抗氧化剂,通常以还原态 (GSH) 存在,它能够直接与 H_2O_2 、有机过氧化物等 ROS 反应,被氧化为谷胱甘肽二硫化物 (GSSG)^[55]。Chen 等^[56]通过构建单增李斯特菌谷胱甘肽合成酶基因缺失菌株,发现细菌在暴露于二酰胺和铜离子应激时的生长能力会显著降低,同时在巨噬细胞和小鼠器官中的入侵和增殖效率会被削弱,这表明谷胱甘肽对于单增李斯特菌抗氧化应激过程的顺利进行不可或缺。

谷胱甘肽还原型和氧化型之间的比值 (GSH/GSSG 比值) 被认为是细胞内氧化还原状态的重要指标。在单增李斯特菌中,细胞通过调节这一比值来响应环境中变化的 ROS,较高的 GSH/GSSG 比值通常意味着细胞处于较低的氧化应激状态,这种状态有利于细菌的生长、繁殖和致病^[57];当细胞暴露于较强的 ROS 中则 GSH/GSSG 比值较低,这反映出胞内处于非氧化还原平衡状态^[58]。研究发现,单增李斯特菌能够通过调节这一比值,精确控制其抗氧化过程,从而更好地适应宿主内外环境中的氧化压力^[59]。

单增李斯特菌体内的维生素也具有抗氧化作用。维生素 C 是一种水溶性抗氧化剂,能够通过提供电子还原 ROS,保护细胞内的生物大分子免受氧化损伤^[60];维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂,主要存在于细胞膜中,能够捕捉脂质过氧化过程中产生的自由基,终止脂质过氧化链式反应,保护细胞膜的完整性^[61];维生素 B12 在单增李斯特菌抗氧化应激过程中能够作为辅酶参与特定代谢途径的关键酶反应,Zeng 等^[62]的研究表明,维生素 B12 在厌氧条件下能够刺激单增李斯特菌利用鼠李糖,激活相关代谢途径,使特定的蛋白含量上调,从而增强细菌在厌氧环境中的生存能力。此外,一些矿物质如硒、锌等也参与了抗氧化过程。硒是谷胱甘肽过氧化物酶的重要组成部分,能够增强该酶的活性提高细胞的抗氧化能力;锌则可以通过维

持抗氧化酶的结构稳定性和活性,间接参与抗氧化防御机制,保护细菌免受过量 ROS 的侵害^[63]。

2.3 其他抗氧化机制

2.3.1 转录调控

单增李斯特菌在面临超量的 ROS 时,会启动一系列转录调控机制来增强其抗氧化能力。一些转录因子如 PerR、OhrR、SigmaB (SigB) 等能够感知细胞内氧化还原状态的变化,当胞内 ROS 水平升高时,这些转录因子活性会发生改变进而调控一系列抗氧化基因的表达。

Rea 等^[64]的研究表明在非应激条件下 PerR 作为主要的转录抑制因子发挥作用,它能抑制编码过氧化氢酶的基因 *kat* 的表达;当细胞内 H_2O_2 水平增加时,PerR 会被氧化发生不可逆的构象变化,这一过程使得 PerR 对 *kat* 基因的转录抑制作用解除,过氧化氢酶的表达上调。通过这种方式,PerR 帮助维持细胞内过氧化氢酶活性的平衡,确保在没有氧化应激时过氧化氢酶的表达不会过度,使细菌能够有效应对环境中 H_2O_2 水平的变化。MarR 家族的转录抑制因子 OhrR 能够调控过氧化物酶 OhrA 的表达,过氧化物酶能够将易产生自由基的有机氢过氧化物 (Organic Hydroperoxide, OOH) 还原为相应的醇类,以防对细胞内大分子造成损伤^[65]。当胞内 OOH 含量增高时,转录因子 OhrR 经 S- 硫醇化从 DNA 上解离下来使过氧化物酶的转录不再受抑制,缓解 OOH 给细胞带来的压力。此外,转录因子 SigB 也能够帮助单增李斯特菌抵御氧化应激带来的危害,Ferreira 等^[66]发现缺失 SigB 转录因子的单增李斯特菌菌株对 $13.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 枯烯氢过氧化物敏感性比野生型菌株高 100 倍,这表明 SigB 有助于增强单增李斯特菌在氧化胁迫下的生存能力,是其抗氧化胁迫机制的重要组成部分。但 Boura 等^[67]却发现在 H_2O_2 存在的情况下,SigB 的存在对处于稳定期的单增李斯特菌细胞是有害的,这一明显的悖论表明还需要进一步的研究来阐明 SigB 参与细菌氧化应激反应的具体机制。

2.3.2 代谢调控

单增李斯特菌通过调整细胞内的代谢途径,为抗氧化防御提供必要的物质和能量。Ogunleye 等^[68]通过对比单增李斯特菌分解代谢物控制蛋白 CcpC 缺失菌株 (ΔCcpC) 与野生型 F2365 菌株中磷酸转移酶系统 (PTS) 基因数量的差异,证明了 ΔccpC 细胞在氧化应激时可能通过采用替代的糖摄取系统和下调糖摄取来节省能量,用于更关键的 ROS 防御机制。此外,

在氧化应激条件下单增李斯特菌的碳代谢途径也会发生显著变化,其中磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway, PPP)通量增加,产生的大量NADPH为抗氧化酶提供还原力,从而增强了细菌对ROS的清除能力^[69]。Li等^[70]通过敲除PPP途径中的关键酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)基因,证明该酶通过促进NADPH的生成,对细胞抵抗氧化胁迫至关重要。除磷酸戊糖途径外,胞内有氧氧化的最终代谢通路三羧酸循环(TCA循环)也会进行适应性调整,部分中间产物可能被分流用于合成抗氧化相关的物质或参与其他应激响应途径^[71]。例如,TCA循环产生的琥珀酸等代谢物可能参与调控细胞内的氧化还原信号通路,影响抗氧化基因的表达,并且细胞会根据氧化应激的程度对TCA循环的通量进行精细调控,确保在维持基本能量代谢的基础上最大程度地支持抗氧化防御机制的运行^[72]。

3 总结与展望

单增李斯特菌作为一种食源性致病菌,其抗氧化机制在细菌适应环境压力过程中发挥着至关重要的作用。当前研究表明单增李斯特菌可通过硫氧还蛋白系统、谷氧还蛋白系统、ROS解毒系统等有效清除由宿主免疫反应产生的ROS并维持其正常的生长和致病性。此外,细菌还在转录与代谢水平上精细调控这些机制中酶的表达,这使其能在宿主肠道、血液等氧化环境中生存而难以被清除。

单增李斯特菌硫氧还蛋白系统相关研究显示,硫氧还蛋白家族成员不仅可以帮助细菌抵抗氧化应激带来的损伤,还对单增李斯特菌的致病性有显著影响。该家族中不同的成员(如Lmo1903、Grx、YjbH)对单增李斯特菌毒力的影响存在明显差异,有时甚至表现出截然相反的作用。这暗示着不同硫氧还蛋白家族成员在细菌感染过程中可能扮演着不同的角色,并且通过复杂的相互作用网络来精细调控细菌的致病过程,而这些蛋白间具体的作用机制还有待进一步研究。

此外,在单增李斯特菌通过转录调控的方式抵御氧化应激的过程中,转录因子SigB在不同条件下对细菌抗氧化能力具有矛盾的作用效果。比如在次氯酸钠的胁迫下,SigB基因缺失株的ROS水平增长率显著高于野生株,说明SigB在该条件下具有帮助细菌抵御ROS的功能。然而当细菌处于H₂O₂胁迫时,SigB的存在反而会抑制稳定期单增李斯特菌细胞的生长。这一矛盾的现象表明SigB在不同氧化应激条件下的调控机制具有多样性。这种多样性可能是由于不同氧化应激源的化学性质和反应机制的差异,导致SigB在应对

不同氧化物质时激活了不同的下游基因表达程序,从而产生了矛盾的抗氧化作用,而这些复杂的下游基因激活机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] HUA Z, ZHU M J. Comprehensive strategies for controlling *Listeria monocytogenes* biofilms on food-contact surfaces [J]. Comprehensive Reviews In Food Science and Food Safety, 2024, 23: e13348.
- [2] YANG Y, KONG X, NIU B, et al. Differences in biofilm formation of *Listeria monocytogenes* and their effects on virulence and drug resistance of different strains [J]. Foods, 2024, 13: 1076.
- [3] The European Union One Health 2023 Zoonoses report [J]. Efsa Journal, 2024, 22: e9106.
- [4] DISSON O, MOURA A, LECUIT M. Making sense of the biodiversity and virulence of *Listeria monocytogenes* [J]. Trends in Microbiology, 2021, 29: 811-822.
- [5] NOLFI-DONEGAN D, BRAGANZA A, SHIVA S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement [J]. Redox Biology, 2020, 37: 101674.
- [6] 张钰.谷胱甘肽过氧化物酶在单增李斯特菌抗氧化应激中的作用机制研究[D].荆州:长江大学,2023.
- [7] BORISOV V B, SILETSKY S A, NASTASI M R, et al. ROS defense systems and terminal oxidases in bacteria [J]. Antioxidants-Basel, 2021, 10(6): 839.
- [8] PELÁEZ-VICO M, FICHMAN Y, ZANDALINAS S I, et al. ROS are universal cell-to-cell stress signals [J]. Current Opinion in Plant Biology, 2024, 79: 102540.
- [9] AVERILL-BATES D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review [J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2024, 1871: 119573.
- [10] BEGAS P, LIEDGENS L, MOSELER A, et al. Glutaredoxin catalysis requires two distinct glutathione interaction sites [J]. Nature Communication, 2017, 8: 14835.
- [11] MOURENZA Á, GIL J A, MATEOS L M, et al. Oxidative stress-generating antimicrobials, a novel strategy to overcome antibacterial resistance [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9: 361.
- [12] KOHLER A, BARRIENTOS A, FONTANESI F, et al. The functional significance of mitochondrial respiratory chain supercomplexes [J]. Embo Reports, 2023, 24: e57092.
- [13] CHANDEL N S. Mitochondria [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2021, 13: a040543.
- [14] SUDHARSAN M, PRASAD N R, SARAVANAN R. Bacterial redox response factors in the management of environmental oxidative stress [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2023, 39(1): 1-21.
- [15] SI MR, WANG JB, XIAO X, et al. Ohr protects against organic hydroperoxide induced oxidative stress [J]. Public Library of Science One, 2015, 10(6): e0131634.
- [16] 张玲娜,董丽,廖红梅.细菌响应过量活性氧的存活策略及相关研究进展[J].微生物学通报,2021,48:1249-1259.
- [17] KOHANSKI M A, DWYER D J, HAYETE B, et al. A common

- mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics [J]. Cell, 2007, 130: 797-810.
- [18] SANTOS A L, GOMES N C, HENRIQUES I, et al. Contribution of reactive oxygen species to UV-B-induced damage in bacteria [J]. Journal of Photochemistry and Photobiology Biology, 2012, 117: 40-46.
- [19] SUBRAMANIAN M, GOSWAMI M, CHAKRABORTY S, et al. Resveratrol induced inhibition of *Escherichia coli* proceeds via membrane oxidation and independent of diffusible reactive oxygen species generation [J]. Redox Biology, 2014, 2: 865-872.
- [20] O'REILLY M, YOUNG L, KIRKWOOD N K, et al. Gentamicin affects the bioenergetics of isolated mitochondria and collapses the mitochondrial membrane potential in cochlear sensory hair cells [J]. Frontiers in Cell and Developmental Neuroscience, 2019, 13: 416.
- [21] 孙玉良. 抗菌肽与生物膜相互作用机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [22] DWYER D J, KOHANSKI M A, COLLINS J J. Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance [J]. Current Opinion in Microbiology, 2009, 12: 482-489.
- [23] 吴淑燕, 张超, 陈国薇, 等. 单增李斯特菌入侵宿主分子机理研究进展[J]. 食品科学, 2014, 35: 290-294.
- [24] SAKURAGI T, NAGATA S. Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2023, 24: 576-596.
- [25] AYALA A, MUÑOZ M F, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2014: 360438.
- [26] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. Archives of Toxicology, 2023, 97: 1439-1451.
- [27] PADILLA P, ANDRADE M J, PEÑA F J, et al. Molecular mechanisms of the disturbance caused by malondialdehyde on probiotic PL503 [J]. Microbial Biotechnology, 2022, 15: 668-682.
- [28] MILLET N, SOLIS N V, AGUILAR D, et al. IL-23 signaling prevents ferroptosis-driven renal immunopathology during candidiasis [J]. Nature Communications, 2022, 13: 5545.
- [29] 宁厚齐. 大豆球蛋白抗菌多肽对单增李斯特氏菌及金黄色葡萄球菌的抑制作用[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2019.
- [30] HAHM J Y, PARK J, JANG E S, CHI S W. 8-Oxoguanine: from oxidative damage to epigenetic and epitranscriptional modification [J]. Experimental and Molecular Medicine, 2022, 54: 1626-1642.
- [31] AZZOUZ D, KHAN M A, PALANIYAR N. ROS induces NETosis by oxidizing DNA and initiating DNA repair [J]. Cell Death Discovery, 2021, 7: 113.
- [32] STORZ P. Reactive oxygen species in tumor progression [J]. Frontiers in Bioscience, 2005, 10: 1881-1896.
- [33] KOYAMA H, KAMOGASHIRA T, YAMASOBA T. Heavy metal exposure: molecular pathways, clinical implications, and protective strategies [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(1): 76.
- [34] JUAN C A, PÉREZDELALASTRA J M, PLOU F J, et al. The Chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4642.
- [35] 黄璐璐, 谷宇锋, 吴翠蓉, 等. 细菌的应激反应和生理代谢与耐药性及其控制策略[J]. 生物工程学报, 2020, 36: 2287-2297.
- [36] WIKTORCZYK-KAPISCHKE N, SKOWRON K, GRUDLEWSKA-BUDA K, et al. Adaptive response of *Listeria monocytogenes* to the stress factors in the food processing environment [J]. Front Microbiology, 2021, 12: 710085.
- [37] SUO Y, HUANG Y, LIU Y, et al. The expression of superoxide dismutase (SOD) and a putative ABC transporter permease is inversely correlated during biofilm formation in *Listeria monocytogenes* 4b G [J]. Plos One, 2012, 7: e48467.
- [38] SUO Y J, LIU Y H, ZHOU X J, et al. Impact of sod on the expression of stress-related genes in 4b G with/without paraquat treatment [J]. Journal Food Science, 2014, 79: M1745-M1749.
- [39] SEIXAS A F, SILVA A F Q, SOUSA J P, et al. The RNA chaperone Hfq is a novel regulator of catalase expression and hydrogen peroxide-induced oxidative stress response in *Listeria monocytogenes* EGD-e [J]. Free Radic Biology Medicine, 2024, 227: 103-116.
- [40] HANDY D E, LOSCALZO J. Redox regulation of mitochondrial function [J]. Antioxidants Redox Signal, 2012, 16: 1323-1367.
- [41] EZRATY B, GENNARIS A, BARRAS F, et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria [J]. Nature Reviews Microbiology, 2017, 15: 385-396.
- [42] COLLET J F, MESSENS J. Structure, function, and mechanism of Thioredoxin proteins [J]. Antioxidants Redox Signal, 2010, 13: 1205-1216.
- [43] LAURENT T C, MOORE E C, REICHARD P. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleotides. iv. isolation and characterization of thioredoxin, the hydrogen donor from *Escherichia coli* b [J]. Journal of Biological Chemistry, 1964, 239: 3436-3444.
- [44] MCCARVER A C, LESSNER D J. Molecular characterization of the thioredoxin system from *Methanosarcina acetivorans* [J]. Febs Journal, 2014, 281: 4598-4611.
- [45] CHENG C Y, DONG Z M, HAN X, et al. Thioredoxin A is essential for motility and contributes to host infection of via redox interactions [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2017, 7: 287.
- [46] CHENG C Y, HAN X, XU J L, et al. YjBh mediates the oxidative stress response and infection by regulating SpxA1 and the phosphoenolpyruvate-carbohydrate phosphotransferase system (PTS) in *Listeria monocytogenes* [J]. Gut Microbes, 2021, 13: 1-19.
- [47] MESECKE N, SPANG A, DEPONTE M, et al. A novel group of glutaredoxins in the -Golgi critical for oxidative stress resistance [J]. Molecular Biology of the Cell, 2008, 19: 2673-2680.
- [48] MAHER P, LEWERENZ J, LOZANO C, et al. A novel approach to enhancing cellular glutathione levels [J]. Journal of Neurochemistry, 2008, 107: 690-700.
- [49] MASELLA R, DI BENEDETTO R, VARì R, et al. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2005, 16: 577-586.
- [50] HASEENA H P, DIWAKAR L, RAVINDRANATH V. Protein

- glutathionylation and Glutaredoxin: role in neurodegenerative diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 2334.
- [51] GALLOGLY M M, MIEYAL J J. Mechanisms of reversible protein glutathionylation in redox signaling and oxidative stress [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7: 381-391.
- [52] 冯雪.奥奈达希瓦氏菌氧化应激反应中Trx和AhpC的作用机制研究[D].杭州:浙江大学,2022.
- [53] RITZ D, BECKWITH J. Roles of thiol-redox pathways in bacteria [J]. *Annual Review of Microbiology*, 2001, 55: 21-48.
- [54] SUN J, HANG Y, HAN Y, et al. Deletion of glutaredoxin promotes oxidative tolerance and intracellular infection in *Listeria monocytogenes* [J]. *Virulence*, 2019, 10: 910-924.
- [55] LI S R, ZENG C M, PENG X M, et al. Benzopyrone-mediated quinolones as potential multitargeting antibacterial agents [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 262: 115878.
- [56] CHEN M, ZHANG J, XIA J, et al. *Listeria monocytogenes* GshF contributes to oxidative stress tolerance via regulation of the phosphoenolpyruvate-carbohydrate phosphotransferase system [J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11: e0236523.
- [57] ZIEGLER A K, JENSEN J K, JIMÉNEZ-GALLARDO L, et al. Dietary fatty acids modulate oxidative stress response to air pollution but not to infection [J]. *Frontiers in Physiology*, 2024, 15: 1391806.
- [58] BONTOR K, GABRYEL B. Sulodexide increases Glutathione synthesis and causes pro-reducing shift in glutathione-redox state in HUVECs exposed to oxygen-glucose deprivation: implication for protection of endothelium against ischemic injury [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5465.
- [59] ROBERTS R A, LASKIN D L, SMITH C V, et al. Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease [J]. *Toxicol Science*, 2009, 112: 4-16.
- [60] DUARTE T L, LUNEC J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C [J]. *Free Radical Research*, 2005, 39: 671-686.
- [61] MIYAZAWA T, BURDEOS G C, ITAYA M, et al. Vitamin E: regulatory redox interactions [J]. *iubmb Life*, 2019, 71: 430-441.
- [62] ZENG Z, WIJNANDS L M, BOEREN S, et al. Impact of vitamin B(12) on rhamnose metabolism, stress defense and *in-vitro* virulence of *Listeria monocytogenes* [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2024, 410: 110486.
- [63] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer [J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2018, 80: 50-64.
- [64] REA R, HILL C, GAHAN C G. *Listeria monocytogenes* PerR mutants display a small-colony phenotype, increased sensitivity to hydrogen peroxide, and significantly reduced murine virulence [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71: 8314-8322.
- [65] RUHLAND B R, RENIERE M L. Sense and sensor ability: redox-responsive regulators in *Listeria monocytogenes* [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2019, 47: 20-25.
- [66] FERREIRA A, O'BYRNE C P, BOOR K J. Role of sigma (B) in heat, ethanol, acid, and oxidative stress resistance and during carbon starvation in *Listeria monocytogenes* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67: 4454-4457.
- [67] BOURA M, KEATING C, ROYET K, et al. Loss of SigB in *Listeria monocytogenes* strains EGD-e and 10403S confers hyperresistance to hydrogen Peroxide in stationary phase under Aerobic conditions [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82: 4584-4591.
- [68] OGUNLEYE S C, ISLAM S, CHOWDHURY Q, et al. Catabolite control protein C contributes to virulence and hydrogen peroxide-induced oxidative stress responses in *Listeria monocytogenes* [J]. *Front Microbiology*, 2024, 15: 1403694.
- [69] CHAKRABORTY S, BALAN M, SABARWAL A, et al. Metabolic reprogramming in renal cancer: Events of a metabolic diseases [J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2021, 1876: 188559.
- [70] LI X, CAI Q, YU T, et al. ZmG6PDH1 in glucose-6-phosphate dehydrogenase family enhances cold stress tolerance in maize [J]. *Front Plant Science*, 2023, 14: 1116237.
- [71] SHIAU J P, CHUANG Y T, CHENG Y B, et al. Impacts of oxidative stress and PI3K/AKT/mTOR on metabolism and the future direction of investigating fucoidan-modulated metabolism [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 911.
- [72] MULLEN A R, DEBERARDINIS R J. Genetically-defined metabolic reprogramming in cancer [J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2012, 23: 552-559.