

DOI:10.13350/j.cjpb.230908

• 论著 •

## 幽门螺杆菌形态变化超微结构分析\*

张泽惠,张慧芳,肖瑶,张炳华,张建中,肖迪\*\*

(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室,北京 102206)

**【摘要】** 目的 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在不利的生长环境下会由螺旋杆状转变为球形,简称为球形变,球形状态下的Hp通常是存活但不可培养的(VBNC)。当环境适宜时球形变又回复为螺旋杆状。目前对于Hp球形变及其回复的完整形态变化过程尚不清楚,转变机制亦未被完全揭示。本研究以两株Hp标准菌株(SS1和26695)为对象,从形态及超微结构层面揭示Hp的球形变及回复过程。方法 利用透射电子显微镜负染和超薄切片技术捕捉Hp在球形变及回复过程中不同时间点的形态和超微结构变化,并对大视野下球形体和螺旋体计数,分析对比球形转变及回复实验中Hp形态变化的速度。结果 Hp SS1与26695菌株形态相似,但SS1有更多鞭毛表达。当Hp发生形态转变时,螺旋杆状的Hp会缩短长度并折叠为“U型”,细胞内膜与外膜分离,周质空间加大;细菌内部结构发生重塑,进而缩紧成球形,球形体的体积通常小于其螺旋杆状形态时的体积。Hp的两种标准菌株在次优生长状态下,SS1球形化的速度和比例均大于26695,回复为螺旋杆状的速度却慢于26695。结论 Hp的形态较为灵活,在球形转化时会出现“U”形的中间过度状态,不同菌株的球形变和最佳生长状态时间差异很大,在形态转换期间Hp内外膜分离,形态不规则,体外和体内试验中均应考虑菌株状态对结果可能造成的影响。

**【关键词】** 幽门螺杆菌;体外培养;球形变;透射电子显微镜

**【中图分类号】** R378.91

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)09-1034-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Sep;18(9):1034-1038.]

**Ultrastructural analysis of *Helicobacter pylori* morphological transformation**

ZHANG Zehui, ZHANG Huifang, XIAO Yao, ZHANG Binghua, ZHANG Jianzhong, XIAO Di (National Key Laboratory of Infectious Disease Traceability, Early warning and Intelligent Decision, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

**【Abstract】** **Objective** *Helicobacter pylori* (Hp) is able to conduct morphological transformation from spiral to coccoid form under adverse growth conditions. This procedure is reversible, the coccoid Hp could resuscitate to spiral state in decent environment. However, there is few published data about the process of Hp morphological transformation, and its mechanism has not been fully understood. To reveal the morphological process of Hp coccoid conversion and its resuscitation via two Hp standard strains (SS1 and 26695). **Methods** The ultrastructural changes of Hp in different time points during morphological transformation were captured by transmission electron microscope and ultrathin sectioning. Besides the spheroid and helicoid in each time points were counted under the large field of vision, and the speed of morphological changes was analyzed. **Results** Hp SS1 showed similar morphology with 26695 despite more flagella expression. The spiral Hp initiated coccoid conversion by a "U-shaped" state, the inner membrane and outer membrane of cell wall separated and created a large periplasmic space; the internal structure of bacteria remolded, and then compressed into spheroid. The size of coccoid Hp is smaller than spiral shape. The speed of SS1 transferring its shape to coccoid form was faster than 26695, while resuscitate to helicoid was slower than 26695. **Conclusion** Hp undergoes coccoid conversion via "U-shape" intermediate state. The culture time of optimal state or coccoid formation for different Hp strains vary greatly. The potential influence of Hp morphological state should be considered in both in vitro and in vivo experiments.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*, in vitro culture, coccoid form, transmission electron microscope, morphological transformation

\*\*\*幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种微需氧、螺旋杆状的革兰阴性菌,能够定植于胃粘膜,可导致胃炎、胃癌、胃溃疡及相关淋巴组织淋巴瘤等多种胃肠道疾病<sup>[1-3]</sup>。为适应环境变化, Hp具有形态转变能力。在自然状态下, Hp呈现螺旋杆状,在次优环境条件下(生长环境中氧浓度、温度或pH值变化、延长

\* **【基金项目】** 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所横向课题(No. 2019HX020)。

\*\* **【通讯作者】** 肖迪, E-mail: xiaodi@icdc.cn

**【作者简介】** 张泽惠(1993-),女,河北人,硕士研究生,研究实习员,主要研究病原微生物的显微成像技术。  
E-mail: zhangzehui@icdc.cn

培养时间、暴露于抗生素或质子泵抑制剂中等)会发生从螺旋体到球形体的形态转变<sup>[4-5]</sup>。球形状态下的Hp通常是存活但不可培养的,即VBNC状态,这种状态的Hp无法在常规培养基上形成菌落,但细菌依然保持其代谢活性和毒性<sup>[6-8]</sup>,并具备再次恢复到螺旋体形态的能力<sup>[9-10]</sup>。球形体Hp对药物具有更高的耐受性<sup>[11-12]</sup>,已被证明能够逃避人体免疫反应<sup>[13]</sup>,并导致相关疾病治疗失败<sup>[14]</sup>。Hp的球形体形态与疾病治疗息息相关,但鲜有关于球形体的转变过程和机制的报道。实验研究中往往默认Hp为螺旋杆状,而忽视了Hp形态转变能力对结果的影响。本实验以常见的Hp SS1和26695两种标准菌株为研究对象,探讨Hp形态转变全过程及不同Hp菌株形态转变能力的差异,为Hp研究实验菌株的选择和培养提供依据。

## 材料与方 法

### 1 材 料

**1.1 菌株** Hp标准菌株SS1和26695由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所保存。

**1.2 主要试剂和仪器** 2%醋酸铀溶液,1%硝酸铅溶液,1%磷钨酸溶液,2.5%戊二醛溶液,2%饿酸溶液和200目碳方华膜铜网均购自中镜科仪公司;0.1 mol/L PBS缓冲液购自北京索莱宝公司;无水丙酮溶液购自北京化工;EPON 812树脂购自美国EMS公司。透射电子显微镜HT-7700购自日本日立公司。

### 2 方 法

**2.1 Hp球形体培养及回复性试验** 分别将Hp标准菌株SS1和26695接种于哥伦比亚血平板(CM0331,OXOID),置37℃、5% O<sub>2</sub>、10% CO<sub>2</sub>微需氧条件下培养。采用镜检、尿素酶、氧化酶、过氧化氢酶活性试验及质谱分析对Hp菌株进行确认。分别在培养后24、48、72、96、120、144 h取样,通过延长培养时间促进球形体的形态转变。在回复性试验中,取连续培养120 h的Hp菌落重新接种于新鲜培养基中,分别在培养24、48、72、96、120 h取样。

**2.2 负染色** 采用负染色法加强细菌在电子显微镜下的反差效果。用接种环挑取微量菌落于50 μL PBS液滴中,将碳方华膜铜网漂浮于液滴上,静置5 min;用滤纸吸干铜网上的菌液,在超纯水中快速漂洗2次;待铜网处于半干半湿状态时,放入8 μL染液(1%硝酸铅溶液或1%磷钨酸溶液)液滴中静置1 min,吸干染液并放于样品盒中保存。

**2.3 超薄切片制备** 挑取细菌菌落重悬于2.5%戊二醛溶液中,室温静置2 h;离心,弃去上清,用0.1 mol/L PBS缓冲液重悬并离心冲洗细菌3次,置于2%饿酸溶液避光浸泡1 h;使用4℃预冷的30%、

50%、70%、80%、90%、95%、100%丙酮溶液进行梯度脱水,每个梯度浓度静置10 min;用无水丙酮和EPON 812树脂制成1:1混合液浸透样品,通风橱过夜,次日用纯树脂浸透3遍后包埋。使用超薄切片机(Leica UC7)进行超薄切片,切片厚度为70 nm。切片采用2%醋酸铀和1%柠檬酸铅溶液双染色,在室温下2%醋酸铀避光浸泡切片铜网25 min,1%柠檬酸铅浸泡铜网5 min。

**2.4 图像获取** 使用日立H-7700透射式电子显微镜观察并获取图像,加速电压为80 KV,聚光镜光阑调节至200 μm,物镜光阑调节至50 μm。观察时先使用1 500倍视野观察整体形态,再调节至20 000~80 000高倍视野观察具体超微结构。采用GATAN 832侧插CCD摄取图像。

## 结 果

### 1 Hp形态

分别使用1%醋酸铀和1%磷钨酸对Hp进行负染色后观察其形态,结果如图1。Hp长2~4 μm,宽0.5~1 μm。SS1菌株单极多见2~6根鞭毛,鞭毛长2~3 μm,粗约45 nm。26695鞭毛表达量较少,菌体及背景鲜见鞭毛结构。经醋酸铀和磷钨酸染色后的Hp其形态无明显区别,只是磷钨酸在细菌膜结构以及鞭毛上的着色略逊于醋酸铀,故后续实验采用1%醋酸铀溶液进行染色。

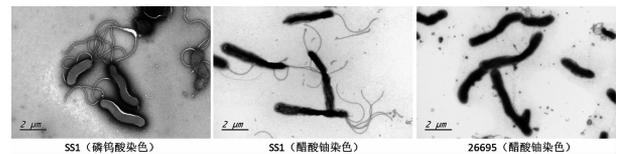
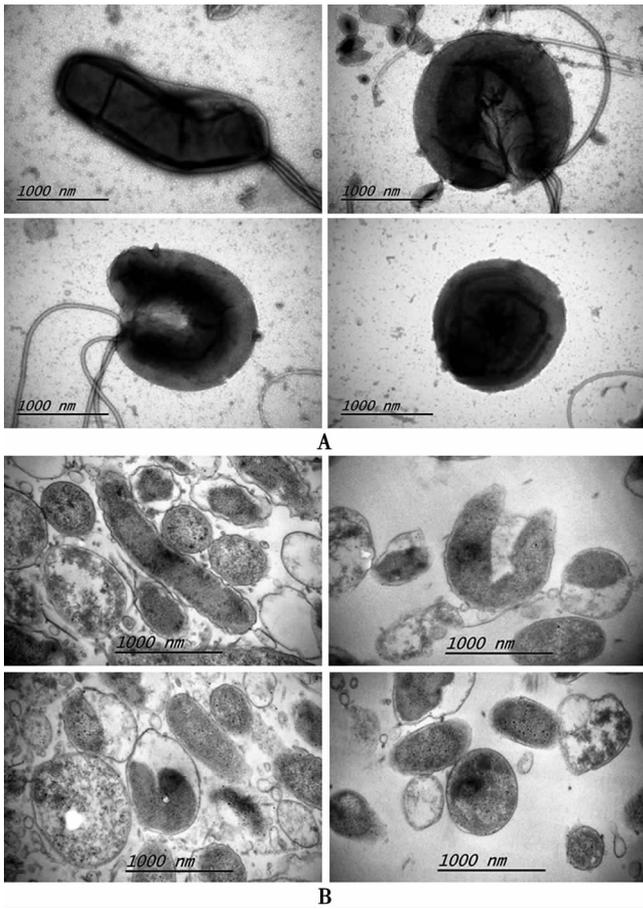


图1 Hp的基本形态结构  
Fig. 1 The morphology of *H. pylori* by negative staining

### 2 Hp形态转变期间的超微结构

对不同培养时间点的SS1取样并进行超薄切片制备,得到不同形态Hp的超微结构图像,结果如图2。可见Hp随培养时长的延长,细菌形态逐渐从杆状变为“U形”,并且细菌的内部结构也在形态变化过程中逐渐收紧,细胞内膜与外膜分离,周质空间加大,细菌细胞壁与细胞内膜分离,内部结构发生重塑,最终形成膜结构紧实、直径0.8~1.5 μm的球形体。大多数Hp变成球形体后鞭毛会完全脱落,但依然有部分球形体保留2~4根鞭毛结构。此外,球形Hp依保留细胞壁、细胞膜和细胞质等结构,但球形体的细胞壁结构细节不同可能会导致宿主免疫系统对细菌识别能力下降。当培养时间超过96 h后,部分球形体会出现膜结构破裂、胞质溢出的情况。



A 负染色处理 B 超薄切片。  
图 2 Hp 球形体转化过程的超微结构  
Fig. 2 *H. pylori* ultrastructure during coccoid transformation by negative staining and ultrathin sectioning

### 3 Hp 球形变及回复性试验

Hp 标准菌株 SS1 和 26695 在连续培养中,随着培养时间的延长,营养不足且代谢物质堆积,均出现一定程度上的形态转变(图 3)。SS1 和 26695 在传代培养 48 h 后为最佳状态,杆状比例高,菌体形态饱满,外膜囊泡代谢旺盛;培养 72 h 后部分菌株由螺旋杆状细菌弯曲成“U”形,并进一步团成球形体形态;培养 96 h 后,球形 Hp 比例大幅度上升。SS1 在培养 120 h 后视野内几乎全部为球形,部分细菌死亡,菌体破裂,大量球形细菌形态不规则,鞭毛脱落。26695 在培养 120 h 后依然有一定比例菌体保持杆状形态。

此外,2 个 Hp 标准菌株的体积均随着其生长状态发生变化。在生长环境良好、细菌代谢旺盛时,螺旋杆状的细菌长度通常在 3~4 μm。当营养开始不足、生长环境变差时,螺旋杆状细菌长度缩短在 1~3 μm。而球形体 Hp 直径多为 1 μm 左右。这种体积和表面积的增加降低了 Hp 的营养消耗,并使 Hp 尽可能少的与环境中的不利生长因素接触,减少暴露于免疫系统的风险。

统计不同时间点球形体和螺杆菌的数量比例,得

到 2 个标准菌株球形体形态转变的差异曲线,结果如图 4。SS1 与 26695 菌株的形态学变化高度相似却又不同,SS1 转化为球形的速度和程度均高于 26695。培养 5 d 后,98% 的 SS1 呈球形体状态,而 26695 仅 59% 的菌体呈球形。

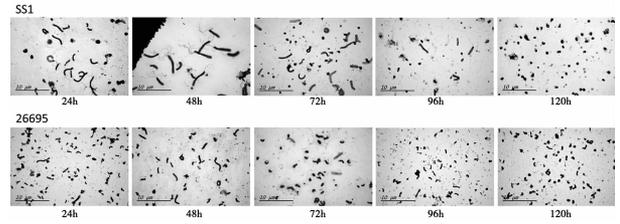


图 3 SS1(A) 和 26695(B) 连续培养 5 天的球形体转变情况  
Fig. 3 The coccoid transformation of SS1(A) and 26695(B) in 5-day continuous culture

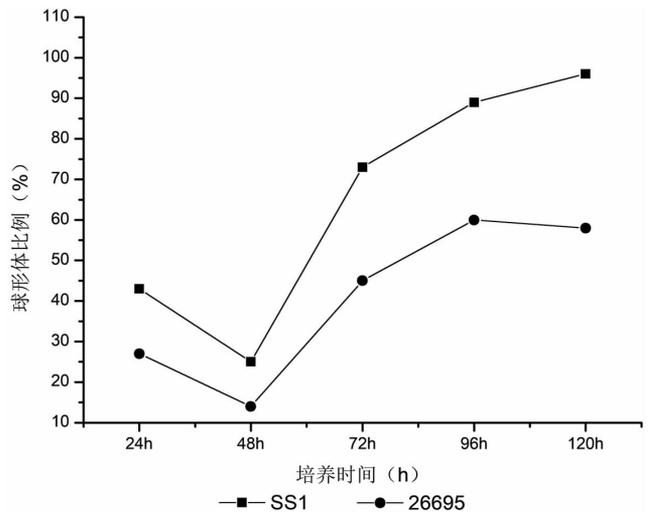


图 4 SS1 和 26695 菌株球形体转化速度曲线  
Fig. 4 Speed curve of coccoid transformation in SS1 and 26695 cultivation

长时间培养的球形体 Hp 重新接种于新鲜培养基后,两标准株菌体形态在 1~3d 内先回复为螺旋杆状,后经长时间连续培养再次转变为球形体。SS1 在回复培养 24 h 后开始有杆状 Hp 出现,72 h 后达到最佳状态,部分已死亡的球形体在后续培养中无法生长。26695 的回复速度快于 SS1,在回复培养 24 h 后大部分菌体恢复为螺旋杆状,且在继续培养中再次出现球形体的转变(图 5)。

两标准菌株的球形体回复情况存在较大差异(图 6)。传代培养的 SS1 在接种 48 h 后达到最佳状态,而球形体回复到最佳状态则需 72 h,较高的营养需求和受损细胞壁更复杂的修复可能是造成这种时间差的原因。与 26695 相比,SS1 在球形转化和回复中有较为积极的环境适应能力,而 26695 对环境的变化更有惰性,更倾向于保持螺旋杆状的形态。

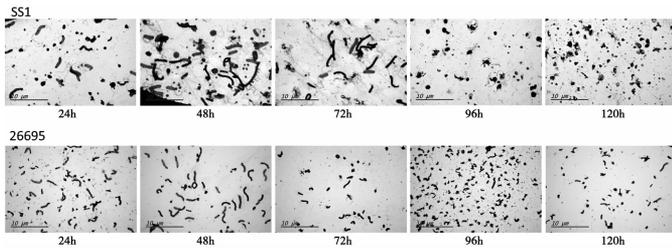


图5 SS1(A)和26695(B)回复培养5d的形态变化情况  
Fig. 5 The morphological resuscitation of SS1(A) and 26695(B) in 5-day continuous culture

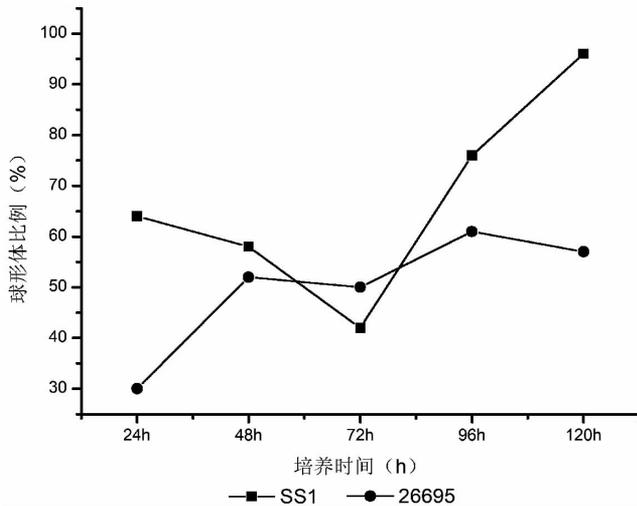


图6 Hp SS1和26695菌株球形转化速度曲线  
Fig. 6 Speed curve of morphological resuscitation in SS1 and 26695 cultivation

## 讨论

细菌适应性的形态转变并不特定存在于Hp,大肠埃希菌、霍乱弧菌、空肠弯曲杆菌等也有这样的能力<sup>[15-17]</sup>。研究发现,Hp形态的适应性变化与其致病能力密切相关<sup>[18]</sup>,具有更高毒力的Hp菌株在暴露于不利的环境条件下会在更短的时间内完成球形体转变。Hp细胞体积在不利环境下会缩小,与*vacA*、*cagA*和*babA*等毒力基因有正相关性<sup>[19]</sup>。Hp具有基因型的高度异质性<sup>[20]</sup>,不同临床病人分离的Hp表现出丰富的遗传多样性,如*vacA*等位基因和*cag*致病性岛等处的基因呈现差异<sup>[21-24]</sup>,在不同地区传播的主要Hp菌株在基因组结构方面也有所不同<sup>[25]</sup>。Hp基因组的多样性使得选择合适的模型菌株用于Hp感染机制的研究、疫苗研发及动物实验尤为重要。

本研究发现在Hp培养过程中的各个时期均存在球形体以及球形转化现象,在此期间细菌内膜与外膜分离而形成较大的周质空间,这种内外膜分离的状态致使很多即将变成球形的螺旋杆状Hp在光学显微镜下看似完好,而在电镜下细胞壁则呈现出凹凸不平的形态,这种不稳定、不平整的细胞壁可能会导致细菌难以

以正常与外界相互作用。另外,过大的内外膜间隙也会破坏锚定于细胞膜上的鞭毛基体结构,从而导致大量螺旋杆状和球状Hp鞭毛脱落。

从形态学的角度分析,Hp SS1和26695作为实验室常用标准菌株,在形态转变上高度相似,但细节不同。这两者在鞭毛表达上存在较大差异。Hp的鞭毛通常被认为在协助运动和胃黏膜定植中起重要作用<sup>[26]</sup>,也有研究表明Hp鞭毛只影响初次定植,且运动性差的细菌可以在无竞争、高剂量下成功定植<sup>[20]</sup>。这意味着有丰富鞭毛表达量的SS1更适合作为Hp模型菌用于动物定植实验,而26695对环境(如药物)的改变更为迟钝,适用于对维持Hp状态稳定有需求的实验。

Hp的形态转变是一个多因素、多步骤的过程,不同分离来源、不同生长时期的Hp在形态结构上均有差异,这种差异会对采用Hp菌株进行的体外或体内实验结果有直接影响,因此筛选合适的实验菌株并确定每株菌的最佳培养时间后再进行相关实验至关重要。

## 【参考文献】

- [1] Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5191-5204.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5):646-664.
- [3] 王克霞,陈琳. 用噬菌体展示技术筛选幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白基因结合蛋白的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(7): 487-489.
- [4] Loke M F, Ng C G, Vilashni Y, et al. Understanding the dimorphic lifestyles of human gastric pathogen *Helicobacter pylori* using the SWATH-based proteomics approach[J]. Sci Rep, 2016, 6:26784.
- [5] Sarem M, Corti R. Role of *Helicobacter pylori* coccoid forms in infection and recrudescence[J]. Gastroenterol Hepatol, 2016, 39(1):28-35.
- [6] Colwell R R, Brayton P, Herrington D, et al. Viable but non-culturable *Vibrio cholerae* O1 revert to a cultivable state in the human intestine[J]. World J Microbiol Biotechnol, 1996, 12(1):28-31.
- [7] Mazaheri Assadi M, Chamanrokh P, Whitehouse CA, et al. Methods for detecting the environmental coccoid form of *Helicobacter pylori*[J]. Front Public Health, 2015, 3:147.
- [8] Thandavarayan R, Amit G, Pazhani GP, et al. Current perspectives on viable but non-culturable (VBNC) pathogenic bacteria [J]. Front Public Health, 2014, 2:103.
- [9] Su X, Chen X, Hu J. Exploring the potential environmental functions of viable but non-culturable bacteria[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2013, 29(12):2213-2218.
- [10] 曾浩,郭刚,毛旭虎,等. 幽门螺杆菌球形体复原原形的实验研究

- [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(5): 6.
- [11] Krzyek P, Grande R. Transformation of *Helicobacter pylori* into coccoid forms as a challenge for research determining activity of antimicrobial substances[J]. Pathogens, 2020, 9(3): 184.
- [12] 曾浩, 郭刚, 毛旭虎, 等. 幽门螺杆菌适应性球形变异相关蛋白的筛选及鉴定[J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(4): 251-254, 封4.
- [13] Chaput C, Ecobichon C, Cayet N, et al. Role of AmiA in the morphological transition of *Helicobacter pylori* and in immune escape[J]. PLoS Pathogens, 2006, 2(9): e97.
- [14] Figura N, Moretti E, Vaglio L, et al. Factors modulating the outcome of treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. New Microbiol, 2012, 35(3): 335-340.
- [15] Krogfelt KA, Poulsen LK, Molin S. Identification of coccoid *Escherichia coli* BJ4 cells in the large intestine of streptomycin-treated mice[J]. Infect Immun, 1993, 61(12): 5029-5034.
- [16] Chaiyanan S, Grim C, Maugel T, et al. Ultrastructure of coccoid viable but non-culturable *Vibrio cholerae* [J]. Environ Microbiol, 2007, 9(2): 393-402.
- [17] Ghaffar NM, Connerton PL, Connerton IF. Filamentation of campylobacter in broth cultures[J]. Front Microbiol, 2015, 6: 657.
- [18] Salama N R. Cell morphology as a virulence determinant; lessons from *Helicobacter pylori* [J]. Curr Opin Microbiol, 2020, 54: 11-17.
- [19] Krzyek P, Biernat M M, Gociniak G. Intensive formation of coccoid forms as a feature strongly associated with highly pathogenic *Helicobacter pylori* strains [J]. Folia Microbiol (Praha), 2019, 64(3): 273-281.
- [20] Guo BP, Mekalanos JJ. Rapid genetic analysis of *Helicobacter pylori* gastric mucosal colonization in suckling mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(12): 8354-9.
- [21] van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori* vacA [J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(9): 2597-603.
- [22] Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease [J]. J Clin Invest, 2001, 107(7): 767-773.
- [23] Salama, Nina, Guillemin, et al. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(26): 14668-14673.
- [24] 刘炯, 许国铭, 李兆申, 等. *cag* 致病岛在中国人感染幽门螺杆菌中的结构特征及分类价值 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(8): 469-472.
- [25] Yamaoka Y, Saribasak H, Salih B A, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(4): 1648-1651.
- [26] Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. Curr Microbiol, 2017, 74(7): 863-869.

【收稿日期】 2023-03-29 【修回日期】 2023-06-13

(上接 1033 页)

- [7] Yahashiri A, Kaus GM, Popham DL, et al. Comparative study of bacterial SPOR domains identifies functionally important differences in glycan binding affinity [J]. J Bacteriol, 2022, 204(9): e00252-22.
- [8] Gerding MA, Liu B, Hale CA, et al. Self-enhanced accumulation of FtsN at division sites and roles for other proteins with a SPOR domain (DamX, DedD, and RlpA) in *Escherichia coli* cell constriction [J]. J Bacteriol, 2009, 191(24): 7383-7401.
- [9] Arends SJR, Williams K, Scott RJ, et al. Discovery and characterization of three new *Escherichia coli* septal ring proteins that contain a SPOR domain; DamX, DedD, and RlpA [J]. J Bacteriol, 2010, 192(1): 242-255.
- [10] Sharaf S, Hijazi K. Modulatory mechanisms of pathogenicity in *Porphyromonas gingivalis* and other periodontal pathobionts [J]. Microorganisms, 2022, 11(1): 15.
- [11] 刘珊. 抗牙龈卟啉单胞菌感染治疗的新型药物研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(4): 191-192.
- [12] Zhao XD, Liu JB, Zhang C, et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates ulcerative colitis via *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase [J]. Internat J Oral Sci, 2021, 13(3): 311-322.
- [13] Liu S, Butler CA, Ayton S, et al. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Crit Rev Microbiol, 2023, 1(4): 1-11.
- [14] Lunar SI, Cascales E. Molecular Strategies Underlying *Porphyromonas gingivalis* Virulence [J]. Mol Biol, 2021, 433(7): 166836.
- [15] Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, et al. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(5): 517-524.
- [16] Xie MR, Tang QM, Nie JM, et al. BMAL1-downregulation aggravates *Porphyromonas Gingivalis*-Induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress [J]. Circulation Res, 2020, 126(6): 15-29.
- [17] 姚佳倩, 吴月波, 胡婷婷, 等. 赤藓糖醇喷砂辅助治疗慢性牙周炎临床效果及对牙龈卟啉单胞菌的影响 [J]. 实用口腔医学杂志, 2022, 38(5): 623-627.
- [18] Smith TJ, Foster SJ. Characterization of the involvement of two compensatory autolysins in mother cell lysis during sporulation of *Bacillus subtilis* 168 [J]. J Bacteriol, 1995, 177: 3855-3862.
- [19] Alcorlo M, Dik David A, De Benedetti S, et al. Structural basis of denuded glycan recognition by SPOR domains in bacterial cell division [J]. Nat Communicat, 2019, 10(1): 55-67.
- [20] Pazos M, Peters K, Boes A, et al. SPOR proteins are required for functionality of class A penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* [J]. mBio, 2020, 11(6): e02796-20.

【收稿日期】 2023-04-23 【修回日期】 2023-07-08