

金黄色葡萄球菌群体感应系统及毒力调控机制

张晨晨*, 田代印#

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月25日

摘要

辅助基因调控(*agr*)群体感应系统通过调控毒力因子及生物被膜形成等影响金黄色葡萄球菌毒力的表达。*agr*的信号传导主要依赖于自诱导信号肽(AIP)与AgrC结合后激活AgrA, 而后直接由AgrA或转录后调节因子RNAIII作用于下游靶基因调控金黄色葡萄球菌的毒力因子。本综述主要讲述了AIP与AgrC结合以及AgrA作用于下游靶基因的机制。讨论了*agr*阴性突变菌株感染对临床患者的影响, 还讨论了多种毒力调控基因与*agr*共同作用调节金葡菌毒力的复杂网络。

关键词

金黄色葡萄球菌, *agr*基因, 毒力调控系统

Quorum Sensing System and Virulence Regulation Mechanism of *Staphylococcus aureus*

Chenchen Zhang*, Daiyin Tian#

Department of Respiratory Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development, Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Diseases, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 25th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张晨晨, 田代印. 金黄色葡萄球菌群体感应系统及毒力调控机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 867-873.
DOI: 10.12677/acm.2025.152419

Abstract

Accessory gene regulator (*agr*) quorum sensing network affects the expression of *Staphylococcus aureus* virulence by regulating virulence factors and biofilm formation. The signal transduction of *agr* mainly depends on the activation of AgrA after the binding of AIP with AgrC, and then the direct action of AgrA or the post-transcriptional regulatory factor RNAIII on the downstream target gene to regulate the virulence factors of *Staphylococcus aureus*. This review mainly describes the mechanism of AIP binding to AgrC and AgrA acting on downstream target genes. The effects of *agr* negative mutant strains on clinical patients were discussed, and the complex network of virulence regulation genes and *agr* regulating *Staphylococcus aureus* was discussed.

Keywords

Staphylococcus aureus, *agr* Gene, Virulence Regulation System

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金黄色葡萄球菌是一种机会致病菌, 主要定植在人体鼻腔及皮肤上, 大多数情况下金葡菌定植在人体内并不致病, 但由于其大量的毒力因子及多重耐药属性, 在免疫力低下等特定情况下可能会引起极端的致病性[1]。金葡菌的毒力因子受到多种调控因子共同调节[2], 其中辅助基因调控(*agr*)是最早被发现的参与调控金黄色葡萄球菌毒力表达并影响其致病性的基因簇。在细菌达到一定密度后, *agr* 调控毒力相关基因的表达, 包括金葡菌的各种酶(如 *aur*、*sspA*、*sspB*、*lip*、*geh*)、毒素(如 *Hla*、*Hlb*、*Hld*、*Tst*、*Luk*)和表面蛋白相关基因[2] [3]。探究 *agr* 系统的作用机制及功能及其与其他调控因子的相互作用是研究金葡菌化学治疗靶点的关键。在这篇综述中, 我们概述了金葡菌 *agr* 系统复杂的分子机制, 讨论了 *agr* 突变对临床感染的影响, 梳理了金葡菌毒力调控因子的相互作用影响毒力表达的机制。

2. 金黄色葡萄球菌 *agr* 群体感应系统

金葡菌 *agr* 系统由四个蛋白(AgrBDCA)组成, 具有两个不同的转录单元, 其中 P2 通过调控 RNAII 进一步调控 AgrBDCA 的转录, P3 通过调控 RNAIII 调控各种毒力因子、酶及表面蛋白的转录[3] [4]。具体而言, 首先 AgrD 的 N 端会与膜蛋白 AgrB 结合, 通过 AgrB 的切割修饰形成由 AgrD N 端、一个 5 元大环以及一个外环尾部组成的结构被释放到细胞外, 再由膜蛋白 MroQ 切割 AgrD N 端, 最后形成由一个 5 元大环及拥有 2~4 个残基的外环尾部组成的成熟 AIP [5]。当细菌生长到指数后期时, AIP 激活 AgrC, 招募 AgrA 与其结合, 导致 AgrA 磷酸化。磷酸化的 AgrA 与 P2 结合, 形成了自诱导的正反馈回路; AgrA 还可与 P3 结合, 诱导 RNAIII 转录, 进而调控毒力因子表面蛋白及酶相关基因转录, 从而增强金葡菌的致病性[2]。根据 *agr* 系统基因序列、AIP 和与之结合的受体的不同, *agr* 可分为 4 个亚型, 不同亚型的 AIP 之间相互抑制, 也就是说 AIP-I 可以激活同组的 Agr-I, 但却是 AgrII、III、IV 的抑制剂[6] [7]。同时 I 型的 AgrB 可以识别 I 型和 III 型菌株的 AgrD, 但不能识别 II 型的 AgrD [8]。

3. 金黄色葡萄球菌 AgrC 和 AgrA 双组分调节系统

AgrC 属于组氨酸蛋白激酶家族, 由膜相关的传感器结构域、胞质组氨酸激酶(HK)模块和连接这两个

元件的信号螺旋(s-螺旋)连接区域组成[9]。n 端传感器结构域是胞外 AIP 结合位点, 其编码基因区域与 AgrD 和部分 AgrB 一起位于 *agr* 高度可变区, 表明该区域与 AgrD、AgrB 共同进化[9]。由于金黄色葡萄球菌对环境竞争的适应性变化, AIP 的结构可以随着 AgrB、AgrC 的变化而发生代偿性改变, 来保持自身诱导的活性[9]。AgrC 胞外结构域包含 3 个细胞外环, 使用拓扑预测模型对 AgrC-I 和 AgrC-IV 的 3 个细胞外环进行预测发现, AgrC-I 和 AgrC-IV 环 1 和环 2 的氨基酸变异与 AIP-I 和 AIP-IV 的氨基酸变异相互对应, 表明 AgrC 细胞外环 1 和环 2 是 AIP 识别的主要位点[10]。AgrC 与 AIP 结合后, AgrC 发生 s-螺旋的逆时针旋转从而“解锁”CA 结构域, 使其能够结合 ATP, 促进 AgrA 磷酸化[11]。磷酸化的 AgrA 与 P2 和 P3 之间约 115bp 的重复序列结合[12]。一般认为 P2、P3 启动子的激活严格依赖于 AgrA。而在金黄色葡萄球菌的体内外感染研究中发现, RNAII 的转录先于 RNAIII 的转录[13] [14]。当细菌密度达到阈值后, RNAII 转录稳定增加, 随后 RNAIII 转录出现快速增加。Morfeldt 等人[15]的研究表明, AgrA 通过减少 P2、P3 启动子间隔长度激活转录。P2 和 P3 启动子的间隔区大约有 18 和 20 个核苷酸, 将 P3 启动子间隔区缩短 3 个核苷酸可以使 RNAIII 转录显著升高[15]。一般认为, 如果 AgrA 缺陷, P2、P3 不能与 RNA 聚合酶结合, 导致其下游的一系列转录无法完成。然而, Xiong 及 Novick 等人[16]提出 P2 及 P3 启动子可以在非依赖于 AgrA 的情况下调控其下游基因转录。这可能是因为 P2 启动子在还没有与 AgrA 结合的情况下仍可以调控转录微量的 AgrA 及 AgrC, 反过来低水平的 AgrA 也可以激活 P2 及 P3 启动子[15]。除了激活 P2、P3 启动子调控下游毒力因子的转录外, AgrA 可以直接调控酚可溶性调控蛋白基因(*psmA* 和 *psm β*)的转录[14]。

4. *agr* 阴性突变

尽管在动物实验中已经证实, *agr* 阴性突变的金黄色葡萄球菌会发生毒力减弱的改变。但临床数据表明, *agr* 阴性突变体通常出现在严重感染的患者中, 并且具有更强的适应性, 导致持续的感染或更差的预后[17]。在健康个体中 *agr* 阴性突变体在鼻腔中的定植较少。通过对 105 例鼻腔定植金黄色葡萄球菌的基因突变分析发现, *agr* 阴性突变菌株在感染者的鼻腔中富集, 而在未感染者的鼻腔中不富集, 表明其存在宿主选择压力[18]。*agr* 功能障碍会导致金黄色葡萄球菌对抗生素敏感性降低。Jiang S 等[19]分离了 2015~2017 年中国临床患者的 MRSA 菌株, 分析了菌株对达托霉素的敏感性和异源耐药性, 发现了一种 AgrA 功能缺失突变(p.I238K), 该突变体导致特定 MRSA 谱系对达托霉素的敏感性降低。*agr* 功能障碍菌株会释放中和抗生素的磷脂[20]。与野生型菌株相比, *agr* 功能障碍菌株出现抗药性的频率显著增加, 有数据表明约 58% 的万古霉素中介菌株中出现 *agr* 功能障碍[20]。*agr* 功能障碍突变体的克隆传播在医院环境中具有潜在的优势。一项研究收集了金黄色葡萄球菌菌血症患者的 639 株分离株, 发现了具有 *agr* 功能障碍的特定克隆, ST5-SCCmec II 型 *agr* II 组和 ST239-SCCmec III 型 *agr* I 组, 主要在医院中传播。而在社区相关的 MRSA 或甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌中, 无论社区或医院获得性感染, 均未观察到 *agr* 功能障碍菌株的克隆传播[21] [22]。一项关于金黄色葡萄球菌血源性感染的回顾性研究发现, *agr* 功能障碍与金黄色葡萄球菌菌血症重症患者 30 天高死亡率之间存在独立相关性[23]。这可能是由于在宿主-病原体-药物三位一体的影响下, 首先, 已知万古霉素对 *agr* 功能障碍菌株的杀菌活性降低; 且 *agr* 功能障碍菌株易形成生物被膜, 干扰巨噬细胞的激活; 分泌蛋白因子, 积极抑制巨噬细胞吞噬和诱导细胞死亡, 干扰免疫; 导致血小板天然宿主防御阳离子肽的杀伤减弱; 导致更长的菌血症持续时间, 这些因素均导致了 *agr* 功能障碍菌株感染者死亡率增加[23] [24]。与野生型菌株相比, *agr* 功能障碍菌株更容易在细胞内存活。这可能是由于 *agr* 活性降低, 酚可溶性调控蛋白、溶血素和其他毒力因子表达下降, 诱导细胞死亡减少导致[25]。*agr* 阴性突变菌株在宿主体内存在的策略可能是为了逃避免疫攻击, 其既不产生也不响应 AIP, 潜伏在宿主体内, 等待环境适宜后再恢复为 *agr* 功能正常的菌株, 以达到持续感染的目的[26]。临

床 MRSA 菌血症感染患者由于严重感染通常更依赖于抗生素的有效治疗, 而由于较长时间的抗生素选择压力作用, MRSA 菌株在此过程中就容易发生 *agr* 阴性突变, 从而选择性地避免免疫系统及药物的攻击, 延长感染时间。所以 *agr* 阴性突变更容易在临床患者中导致更严重的不良后果。而动物实验与临床感染数据产生的差异的原因在于, 在动物实验中, 往往是在有限观察时间内进行的 *agr* 阴性突变体与野生型菌株的毒力比较, 可能无法有效持续地观察对比更长时间的感染变化过程, 即 *agr* 阴性突变只是 MRSA 面对严峻的生存环境下采用的暂时性躲避策略, 虽然表现出毒力减低的改变, 但其藏匿在患者体内, 导致菌血症时间延长, 从而导致了患者更差的预后。因此我们推测, 在临床复杂环境中, *agr* 阴性突变菌株通过降低其毒力以逃避宿主的免疫攻击, 降低抗生素敏感性, 从而达到在体内长期生存的目的; 在适宜的环境中其又可以重新恢复为毒力正常的菌株, 以加重疾病以及引起死亡率的增加。

5. 多种毒力调节基因与 *agr* 系统共同调节金葡菌毒力

除了 *agr* 基因外, *sar* 家族成员 *sarA*、*sarR*、*srrAB*、*svrA* 等都可以与 *agr* 基因一起共同作用, 调节金葡菌毒力[27]。这可能会在 *agr* 阴性突变的情况下对细菌毒力调节起到一定的补偿作用, 从而影响感染患者的临床结局。*sarA* 可以通过调控 *agr* 直接或间接地增强 α 、 β 和 δ 毒素的表达, 还可以促进纤维连接蛋白和纤维蛋白原结合蛋白以及毒素的合成, 同时抑制蛋白 A 和蛋白酶的表达[28]。*sarA* 是一种二聚体的翼状螺旋结构, 由 3 个启动子 P1、P2、P3 共同调控[29][30]。它可以直接与靶基因的启动子结合, 也可以通过下游调控因子(*agr*)来调控靶基因的转录[31]。*sar* 可以与 AgrA 共同作用于 P2P3 启动子的间隔区域从而激活下游转录[27], 反过来 *sarA* 作为一种 DNA 结合蛋白, 还可以激活 *agr* 和毒力因子基因的转录[32]。*sarA* 的同系物 *sarU*、*sarS* 也会影响 *agr* 的调控[28]。*sarU* 是 *agr* 表达的激活剂, 使得 *agr* 启动子可以在 *agr* 缺失突变体中被激活[28]。还有 *sarS* 可以与 *agr* P3、*hla* 和丝氨酸蛋白酶启动子结合, 从而调控包括 *agr* 及其下游调控基因在内的细菌毒力因子表达[33][34]。同时 Kaito 等人[35]发现 *sarZ* 恢复了 *hla* 表达缺陷的金黄色葡萄球菌突变体的溶血活性。表明 *sarZ* 的下游基因还可能参与了金黄色葡萄球菌溶血毒素的表达。

另外, 除 *sar* 家族及 *agr* 基因外还有一种调控因子参与了金葡菌毒力的调控。一项关于 CF 患者痰中 RNAIII 表达的研究表明[36], 金黄色葡萄球菌细菌密度与 RNAIII 的体内表达并无直接关系, 发现 *hla* 的转录与 RNAIII 不直接相关, 这表明可能有其他调节因子参与调节 *hla* 转录。另一项体内 *agr* 的研究也表明, *agr* 对金黄色葡萄球菌毒力因子的调控似乎不是必须的, 该研究观察到在具有中毒休克综合征表现的动物体内的 RNAIII 的表达被明显抑制, *agr* 位点的破坏对体内毒力因子的表达几乎不受影响[37]。从而发现了另外一种独立于 *agr* 和 *sar* 的调控因子 *sae*。它能够上调 *hla*、*hly* 及 DNA 酶、凝固酶和蛋白 A 的转录[38][39]。有研究证明 *agr* 和 *sarA* 的缺失突变不影响 *hla* 的表达, 相反体内 *sae* 缺失时 *hla* 的表达下调, 提出体内 *hla* 受 *sae* 调控, 而不受 *agr* 和 *sarA* 调控[40]。还有其他基因也影响金葡菌毒力因子调控, 例如 *rot* 能够上调 α -毒素表达[41]。这些调控因子既可以与 *agr* 基因协同作用, 又可以独立于 *agr* 基因调控细菌毒力, 细菌毒力的表达不会只被一种基因掌握全局, 而是受到多种毒力调节基因共同调控, 这些毒力调节基因的存在共同组成了金黄色葡萄球菌错综复杂的调控网络。这可能也是金葡菌突变株临床感染结果不如预期的原因所在。

6. 讨论

金黄色葡萄球菌 *agr* 系统在调节细菌毒力中发挥重要的作用, 通过 AgrBDCA 四个蛋白相互协同调节的一系列反应, 诱导下游基因转录, 从而影响各种毒力基因的表达。*agr* 基因高度可变区的存在, AIP 多种亚型之间的竞争抑制, 都表现出 AgrBDCA 进化过程中的相互协同关系。尽管关于 AgrC 与 AIP 结

合位点的研究信息相对较少, MroQ 切割形成 AIP 的作用机制也尚未完全了解清楚, 但关于最为复杂的 AgrCA 双组分系统结合的作用机制的研究已经取得了相当大的进展。通常认为 AgrCA 双组分调节系统是 Agr 系统功能作用的关键所在, 但有研究证明 P2 及 P3 启动子可以在非依赖 AgrA 的情况下转录。动物实验表明 *agr* 功能障碍会导致细菌毒力降低, 但除 *agr* 系统外, 还有许多毒力调节基因共同调节细菌毒力, 可能会在 *agr* 阴性突变的情况下对细菌毒力调节起到一定的补偿作用。包括 *agr* 阴性突变体在临床患者体内会引起抗生素敏感性降低、持续的感染、较高的死亡率等负面影响。这些结果提醒我们尽管在动物实验中鉴定了 *agr* 系统对于细菌毒力影响的关键性作用, 但临床的复杂环境及细菌本身复杂的调节网络, 均可能会影响金黄色葡萄球菌感染的临床结局。

基金项目

重庆市自然科学基金面上项目: CSTB2022NSCQ-MSX0822, 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划: W0063。

参考文献

- [1] Cheung, G.Y.C., Bae, J.S. and Otto, M. (2021) Pathogenicity and Virulence of staphylococcus Aureus. *Virulence*, **12**, 547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>
- [2] Janzon, L. and Arvidson, S. (1990) The Role of the Delta-Lysin Gene (*hld*) in the Regulation of Virulence Genes by the Accessory Gene Regulator (*agr*) in Staphylococcus Aureus. *The EMBO Journal*, **9**, 1391-1399. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb08254.x>
- [3] Novick, R.P. and Geisinger, E. (2008) Quorum Sensing in Staphylococci. *Annual Review of Genetics*, **42**, 541-564. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091640>
- [4] Arvidson, S. and Tegmark, K. (2001) Regulation of Virulence Determinants in Staphylococcus Aureus. *International Journal of Medical Microbiology*, **291**, 159-170. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00112>
- [5] Thoendel, M. and Horswill, A.R. (2009) Identification of *Staphylococcus aureus* AgrD Residues Required for Autoinducing Peptide Biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 21828-21838. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.031757>
- [6] MDowell, P., Affas, Z., Reynolds, C., Holden, M.T.G., Wood, S.J., Saint, S., *et al.* (2001) Structure, Activity and Evolution of the Group I Thiolactone Peptide Quorum-Sensing System of *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, **41**, 503-512. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02539.x>
- [7] Ji, G., Beavis, R. and Novick, R.P. (1997) Bacterial Interference Caused by Autoinducing Peptide Variants. *Science*, **276**, 2027-2030. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2027>
- [8] Zhang, L. and Ji, G. (2004) Identification of a Staphylococcal AgrB Segment(s) Responsible for Group-Specific Processing of AgrD by Gene Swapping. *Journal of Bacteriology*, **186**, 6706-6713. <https://doi.org/10.1128/jb.186.20.6706-6713.2004>
- [9] Dufour, P., Jarraud, S., Vandenesch, F., Greenland, T., Novick, R.P., Bes, M., *et al.* (2002) High Genetic Variability of the *agr* Locus in staphylococcus Species. *Journal of Bacteriology*, **184**, 1180-1186. <https://doi.org/10.1128/jb.184.4.1180-1186.2002>
- [10] Jensen, R.O., Winzer, K., Clarke, S.R., Chan, W.C. and Williams, P. (2008) Differential Recognition of *Staphylococcus aureus* Quorum-Sensing Signals Depends on Both Extracellular Loops 1 and 2 of the Transmembrane Sensor AgrC. *Journal of Molecular Biology*, **381**, 300-309. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.06.018>
- [11] Ji, G., Pei, W., Zhang, L., Qiu, R., Lin, J., Benito, Y., *et al.* (2005) staphylococcus Intermedius Produces a Functional *agr* Autoinducing Peptide Containing a Cyclic Lactone. *Journal of Bacteriology*, **187**, 3139-3150. <https://doi.org/10.1128/jb.187.9.3139-3150.2005>
- [12] Reynolds, J. and Wigneshweraraj, S. (2011) Molecular Insights into the Control of Transcription Initiation at the Staphylococcus Aureus *agr* Operon. *Journal of Molecular Biology*, **412**, 862-881. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2011.06.018>
- [13] Novick, R.P., Projan, S.J., Kornblum, J., Ross, H.F., Ji, G., Kreiswirth, B., *et al.* (1995) The *agr* P2 Operon: An Auto-catalytic Sensory Transduction System in *Staphylococcus aureus*. *Molecular and General Genetics*, **248**, 446-458. <https://doi.org/10.1007/bf02191645>
- [14] Queck, S.Y., Jameson-Lee, M., Villaruz, A.E., Bach, T.L., Khan, B.A., Sturdevant, D.E., *et al.* (2008) RNAIII-Independent

- Target Gene Control by the *agr* Quorum-Sensing System: Insight into the Evolution of Virulence Regulation in *Staphylococcus Aureus*. *Molecular Cell*, **32**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.08.005>
- [15] Morfeldt, E., Taylor, D., von Gabain, A. and Arvidson, S. (1995) Activation of Alpha-Toxin Translation in *Staphylococcus Aureus* by the Trans-Encoded Antisense RNA, RNAIII. *The EMBO Journal*, **14**, 4569-4577. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00136.x>
 - [16] Xiong, Y., Van Wamel, W., Nast, C.C., Yeaman, M.R., Cheung, A.L. and Bayer, A.S. (2002) Activation and Transcriptional Interaction between *agr* RNAII and RNAIII in *Staphylococcus aureus* *in Vitro* and in an Experimental Endocarditis Model. *The Journal of Infectious Diseases*, **186**, 668-677. <https://doi.org/10.1086/342046>
 - [17] Sloan, T.J., Murray, E., Yokoyama, M., Massey, R.C., Chan, W.C., Bonev, B.B., *et al.* (2019) Timing Is Everything: Impact of Naturally Occurring *staphylococcus Aureus* AgrC Cytoplasmic Domain Adaptive Mutations on Autoinduction. *Journal of Bacteriology*, **201**, e00409-19. <https://doi.org/10.1128/jb.00409-19>
 - [18] Young, B.C., Wu, C., Gordon, N.C., Cole, K., Price, J.R., Liu, E., *et al.* (2017) Severe Infections Emerge from Commensal Bacteria by Adaptive Evolution. *E Life*, **6**, e30637. <https://doi.org/10.7554/elife.30637>
 - [19] Yang, X., Dong, F., Qian, S., Wang, L., Liu, Y., Yao, K., *et al.* (2019) Accessory Gene Regulator (*agr*) Dysfunction Was Unusual in *Staphylococcus Aureus* Isolated from Chinese Children. *BMC Microbiology*, **19**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1465-z>
 - [20] Jiang, S., Chen, M., Zhang, J., Ba, X., Zhang, H., Hong, Y., *et al.* (2023) Profiling Daptomycin Resistance among Diverse Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Lineages in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e0056323. <https://doi.org/10.1128/aac.00563-23>
 - [21] Chong, Y.P., Kim, E.S., Park, S., Park, K., Kim, T., Kim, M., *et al.* (2013) Accessory Gene Regulator (*agr*) Dysfunction in *Staphylococcus aureus* Bloodstream Isolates from South Korean Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**, 1509-1512. <https://doi.org/10.1128/aac.01260-12>
 - [22] Cameron, D.R., Howden, B.P. and Peleg, A.Y. (2011) The Interface between Antibiotic Resistance and Virulence in *Staphylococcus aureus* and Its Impact Upon Clinical Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, **53**, 576-582. <https://doi.org/10.1093/cid/cir473>
 - [23] Schweizer, M.L., Furuno, J.P., Sakoulas, G., Johnson, J.K., Harris, A.D., Shardell, M.D., *et al.* (2011) Increased Mortality with Accessory Gene Regulator (*agr*) Dysfunction in *Staphylococcus aureus* among Bacteremic Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**, 1082-1087. <https://doi.org/10.1128/aac.00918-10>
 - [24] Scherr, T.D., Hanke, M.L., Huang, O., James, D.B.A., Horswill, A.R., Bayles, K.W., *et al.* (2015) *Staphylococcus aureus* Biofilms Induce Macrophage Dysfunction through Leukocidin AB and Alpha-Toxin. *mBio*, **6**, e01021-15. <https://doi.org/10.1128/mbio.01021-15>
 - [25] Häffner, N., Bär, J., Dengler Haunreiter, V., Mairpady Shambat, S., Seidl, K., Crosby, H.A., *et al.* (2020) Intracellular Environment and *agr* System Affect Colony Size Heterogeneity of *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 01415. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01415>
 - [26] Gor, V., Takemura, A.J., Nishitani, M., Higashide, M., Medrano Romero, V., Ohniwa, R.L., *et al.* (2019) Finding of *agr* Phase Variants in *Staphylococcus aureus*. *mBio*, **10**, e00796-19. <https://doi.org/10.1128/mbio.00796-19>
 - [27] Morfeldt, E., Tegmark, K. and Arvidson, S. (1996) Transcriptional Control of the *agr*-Dependent Virulence Gene Regulator, RNAIII, in *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, **21**, 1227-1237. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1996.751447.x>
 - [28] Cheung, A.L., Bayer, A.S., Zhang, G., Gresham, H. and Xiong, Y. (2004) Regulation of Virulence Determinants *in Vitro* and *in Vivo* in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **40**, 1-9. [https://doi.org/10.1016/s0928-8244\(03\)00309-2](https://doi.org/10.1016/s0928-8244(03)00309-2)
 - [29] Bayer, M.G., Heinrichs, J.H. and Cheung, A.L. (1996) The Molecular Architecture of the *Sar* Locus in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, **178**, 4563-4570. <https://doi.org/10.1128/jb.178.15.4563-4570.1996>
 - [30] Liu, Y., Manna, A.C., Pan, C., Kriksunov, I.A., Thiel, D.J., Cheung, A.L., *et al.* (2006) Structural and Function Analyses of the Global Regulatory Protein *Sara* from *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 2392-2397. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510439103>
 - [31] Roberts, C., Anderson, K.L., Murphy, E., Projan, S.J., Mounts, W., Hurlburt, B., *et al.* (2006) Characterizing the Effect of *Staphylococcus Aureus* virulence Factor Regulator, *Sara*, on Log-Phase mRNA Half-Lives. *Journal of Bacteriology*, **188**, 2593-2603. <https://doi.org/10.1128/jb.188.7.2593-2603.2006>
 - [32] Chan, P.F., Foster, S.J., Ingham, E. and Clements, M.O. (1998) The *Staphylococcus aureus* Alternative Sigma Factor Σ b Controls the Environmental Stress Response but Not Starvation Survival or Pathogenicity in a Mouse Abscess Model. *Journal of Bacteriology*, **180**, 6082-6089. <https://doi.org/10.1128/jb.180.23.6082-6089.1998>
 - [33] Tegmark, K., Karlsson, A. and Arvidson, S. (2000) Identification and Characterization of *Sarh1*, a New Global Regulator of Virulence Gene Expression in *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, **37**, 398-409.

- <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02003.x>
- [34] Cheung, A.L., Schmidt, K., Bateman, B. and Manna, A.C. (2001) Sars, a Sara Homolog Repressible by agr, Is an Activator of Protein A Synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, **69**, 2448-2455. <https://doi.org/10.1128/iai.69.4.2448-2455.2001>
- [35] Kaito, C., Morishita, D., Matsumoto, Y., Kurokawa, K. and Sekimizu, K. (2006) Novel DNA Binding Protein SarZ Contributes to Virulence in *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology*, **62**, 1601-1617. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05480.x>
- [36] Goerke, C., Campana, S., Bayer, M.G., Döring, G., Botzenhart, K. and Wolz, C. (2000) Direct Quantitative Transcript Analysis of the agr Regulon of *Staphylococcus aureus* during Human Infection in Comparison to the Expression Profile *in Vitro*. *Infection and Immunity*, **68**, 1304-1311. <https://doi.org/10.1128/iai.68.3.1304-1311.2000>
- [37] Yarwood, J.M., McCormick, J.K., Paustian, M.L., Kapur, V. and Schlievert, P.M. (2002) Repression of the *Staphylococcus aureus* Accessory Gene Regulator in Serum and *in Vivo*. *Journal of Bacteriology*, **184**, 1095-1101. <https://doi.org/10.1128/jb.184.4.1095-1101.2002>
- [38] Giraudo, A.T., Raspanti, C.G., Calzolari, A. and Nagel, R. (1994) Characterization of a Tn551-Mutant of *Staphylococcus aureus* Defective in the Production of Several Exoproteins. *Canadian Journal of Microbiology*, **40**, 677-681. <https://doi.org/10.1139/m94-107>
- [39] Giraudo, A.T., Cheung, A.L. and Nagel, R. (1997) The Sae Locus of *Staphylococcus aureus* Controls Exoprotein Synthesis at the Transcriptional Level. *Archives of Microbiology*, **168**, 53-58. <https://doi.org/10.1007/s002030050469>
- [40] Goerke, C., Fluckiger, U., Steinhuber, A., Zimmerli, W. and Wolz, C. (2001) Impact of the Regulatory Loci agr, sara and sae of *Staphylococcus aureus* on the Induction of α -Toxin during Device-Related Infection Resolved by Direct Quantitative Transcript Analysis. *Molecular Microbiology*, **40**, 1439-1447. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02494.x>
- [41] McNamara, P.J., Milligan-Monroe, K.C., Khalili, S. and Proctor, R.A. (2000) Identification, Cloning, and Initial Characterization of Rot, a Locus Encoding a Regulator of Virulence Factor Expression in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, **182**, 3197-3203. <https://doi.org/10.1128/jb.182.11.3197-3203.2000>