细菌细胞被膜压力响应的研究进展

王楚晗1 袁琳1,2 吴昊1 乔建军1,3*

(¹天津大学化工学院系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072; ²天津农学院食品科学与生物工程学院, 天津 300384; ³天津大学化学化工协同创新中心合成生物学平台, 天津 300072)

摘要 细胞被膜是细菌监测外部环境变化并及时作出响应的第一道屏障,在面对温度、pH、 渗透压、金属离子、活性氧以及抗生素压力时,对细胞进行保护。细胞被膜压力响应可以感受细 胞被膜损伤,并通过调控转录以缓解压力,其中双组分系统和胞质外功能性o因子是主要的压力响 应系统。同时,越来越多的研究发现,非编码小RNA可与二者协同作用共同调节细胞被膜压力。由 于革兰氏阴性菌和阳性菌的被膜结构不同,各自的响应机制也有所差异。该文基于细胞被膜结构, 从革兰氏阴性菌和阳性菌两个方面详细介绍了细胞被膜压力响应及其最新研究进展,并展望了细 胞被膜压力响应的未来研究方向。

关键词 细菌;细胞被膜;细胞被膜压力响应;双组分系统;σ因子;小RNA

Research Advances of Cell Envelope Stress Response in Bacteria

WANG Chuhan¹, YUAN Lin^{1,2}, WU Hao¹, QIAO Jianjun^{1,3*}

(¹Key Laboratory of Systems Bioengineering of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ²College of Food Science and Bioengineering, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300384, China; ³Syn Bio Research Platform, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Cell envelope is the first barrier for bacteria to monitor the environmental changes and respond in time. It plays a role in protecting cells from the stresses of temperature, pH, osmotic pressure, metal ions, reactive oxygen, and antibiotics. CESR (cell envelope stress response) senses envelope damage and alters the transcription to mitigate stress. Two-component system and ECF (extra-cytoplasmic function) sigma factor are the main CESR. Moreover, more and more studies have found that non-coding small RNA can synergistically regulate CESR. However, due to the differences in envelope structures between Gram-negative and Gram-positive bacteria, the respective response mechanisms are also different. Here, according to the structures of the cell envelope, the advances in CESR from two aspects of Gram-negative and Gram-positive bacteria in detail are reviewed, as well as the research direction of CESR in the future is prospected.

Keywords bacteria; cell envelope; cell envelope stress responses; two-component system; sigma factor; small RNA

1 细胞被膜结构及功能

细胞被膜是隔绝胞质和胞外环境的结构,可以 监测细胞内外的压力并作出响应。细胞被膜的结构

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31770076)

URL: http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5323

在革兰氏阴性菌和阳性菌中有所不同。接下来分别 详细介绍革兰氏阴性菌和阳性菌的细胞被膜结构和 功能。

收稿日期: 2020-02-26 接受日期: 2020-03-27

国家自然科学基金(批准号: 31770076)资助的课题

^{*}通讯作者。Tel: 13920082231, E-mail: jianjunq@tju.edu.cn

Received: February 26, 2020 Accepted: March 27, 2020

^{*}Corresponding author. Tel: +86-13920082231, E-mail: jianjunq@tju.edu.cn



A: 革兰氏阴性菌细胞被膜结构。B: 革兰氏阳性菌细胞被膜结构。LPS: 脂多糖; OM: 外膜; IM: 内膜; OMP: 外膜蛋白。 A: the structure of Gram-negative cell envelope. B: the structure of Gram-positive cell envelope. LPS: lipopolysaccharide; OM: outer membrane; IM: inner membrane; OMP: outer membrane proteins.



在革兰氏阴性菌中,细胞被膜包括外膜(outer membrane, OM)、内膜(inner membrane, IM)和夹在 二者中间的周质空间(periplasmic, PP)^[1]。其中外膜 为双层小叶,内层小叶为普通的磷脂分子,外层小叶 是由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)构成的小叶 层,二者形成的不对称结构使外膜起到渗透屏障作 用^[2]。跨膜复合物(lipopolysaccharide transport, Lpt) 负责将脂多糖运送至膜外。在外膜上有两种蛋白, 一种是锚定在两层小叶之间的跨膜蛋白(outer membrane proteins, OMP),另一种是脂蛋白,其通过酰化 作用将跨膜蛋白锚定在双层小叶之间^[3]。肽聚糖是 在周质空间中形成的薄层网状聚合物,维持渗透压

和细胞形态的同时,使阴性菌面对环境刺激和毒性 具有一定的抵抗力^[4]。肽聚糖层和外膜是重要的承 重结构,可防止机械损伤和渗透压对细胞的损害^[5]。 内膜为对称的磷脂双分子层,可以作为选择性渗透 的屏障,是将细胞质与外部环境分隔开的最终屏障, 同时在能量、代谢、运输和信号传导中起着至关重 要的作用(图1A)^[6]。

革兰氏阳性菌的被膜与阴性菌有很大不同, 包括磷脂双分子层构成的细胞膜以及一层厚度为 30~100 nm的细胞壁^[7]。其坚韧且富有弹性,保护细 菌抵抗低渗环境,且负责维持细胞的固有形态^[8]。细 胞壁为脂磷壁酸(lipoteichoic acid)、壁磷壁酸(wall teichoic acid, WTA)和肽聚糖交联而成的网状结构。 肽聚糖为N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸经β-1,4糖 苷键交替间隔连接构成的多糖骨架,这个骨架再由 4个氨基酸组成的短肽连接构成多层的网状结构(图 1B), 迄今为止, 脂磷壁酸的确切功能未知, 其突变体 表现出明显的生长和生理缺陷, 而对其进行结构修 饰可提高细胞对阳离子抗菌肽的抗性^[9]; WTA是一 种阴离子糖聚合物, 它在细胞分裂和细菌耐药性等 方面起重要作用^[10], 且WTA的生物合成途径也已阐 明^[11]。

2 细胞被膜压力及细菌感知环境压力途径

细胞被膜是细菌抵御外部环境威胁的第一道 重要的防御屏障,其负责监测胞内外各种压力并作 出反应。广义上讲,对细胞被膜功能造成影响以及 破坏被膜完整性的压力都可称为细胞被膜压力(cell envelope stress, CES),包括细胞在生长过程中受到的 温度、pH、渗透压、金属离子、有毒小分子、活性 氧、抗生素等影响。温度过低会抑制被膜的合成和 蛋白质的折叠效率,过高则会导致合成速度过快从 而增加细胞的工作负荷^[14]。pH的改变会引起蛋白质 构型改变,导致错误折叠从而影响酶促反应进行[15]。 渗透压的变化会使细胞迅速吸水或失水,水通量的 变化会导致细胞体积、细胞质膜张力和细胞形态发 生变化[16]。活性氧的存在会破坏被膜蛋白的二硫键, 导致其结构的不稳定从而对细胞被膜造成损伤[17]。 铜或锌会通过抑制膜上关键酶的表达而产生细胞毒 性[18]。同时,一些抗生素也会直接[19]或间接[20]破坏 细胞被膜。

由于细胞被膜对维持细胞的动态平衡发挥非

常重要的作用,当细菌受到这些压力时,被膜会产生 多种响应来维持平衡,保护自身免受损伤。通常情 况下细胞被膜压力是突然且短暂的,这就要求细胞 迅速做出反应。在细菌中,每个细胞被膜压力响应 (cell envelope stress response, CESR)都是由传感器蛋 白感知外界环境胁迫,通过信号级联反应引起基因 表达的变化,最终调节自身代谢来抵抗压力。双组 分系统(two component system, TCS)和胞质外功能 性(extra-cytoplasmic function, ECF) σ因子为主要的 响应系统[21-22]。双组分系统是细菌中最常见的信号 转导系统,通常由膜上响应外界信号的组氨酸激酶 (histidine kinase, HK)和产生调控反应的反应调节蛋 白(response regulator, RR)组成^[23]。外界信号作用于 HK使其发生自磷酸化,随即转移磷酸基团至RR上 进而产生一系列调节反应,抵御外界胁迫[23]。σ因子 是一种依赖于DNA的RNA聚合酶可解离亚基,可通 过影响RNA聚合酶与DNA启动子区的结合调控基 因转录。细菌中存在多种不同的σ因子,其中,ECFσ 因子是σ⁷⁰家族中的一员,主要负责响应环境及胞内 信号,开启特异基因表达以对抗外界压力[24]。

3 CESR

革兰氏阴性和阳性菌抵抗压力的方式相似,但由于被膜结构的不同,应对的具体方式有所不同。

3.1 革兰氏阴性菌的CESR

革兰氏阴性菌的CESR包括双组分系统响应、 ECF σ因子响应和sRNA的调节作用3个方面。三者 协同作用共同维持细胞的稳态,构成复杂的调控网 络。

3.1.1 双组分系统在CESR中的作用 双组分系统 通过感受外界环境变化调节细胞自身代谢以维持生存,适用于响应多种刺激。革兰氏阴性菌中常见的 双组分系统有CpxAR、RcsCB和BaeSR。

CpxAR系统由膜上的组氨酸激酶CpxA和胞质 反应调节蛋白CpxR组成,可对pH和渗透压等变化做 出响应^[25]。在受到外界压力刺激时,CpxA中组氨酸 残基上发生自磷酸化,接着转移磷酸基团至CpxR中 的天冬氨酸残基上,被激活的CpxR会调节100多个 下游基因表达来减轻被膜压力(图2A)^[26-27]。CpxA同 时具有激酶和磷酸酶活性,使其能够快速控制CpxR 磷酸化程度。在没有诱导的情况下,CpxA磷酸酶会 使CpxR维持在去磷酸化和非活性状态,从而适度地 应对外界环境变化^[28]。值得注意的是, CpxAR系统 的诱导条件是错误折叠的内膜和周质蛋白, 而对于 错误折叠的跨膜蛋白, CpxAR则不会作出响应, 这也 表明了CpxAR在负责保护内膜完整性方面的特异性 响应^[29]。此外, CpxAR有两种辅助的调节蛋白, 负调 节蛋白CpxP和正调节蛋白NlpE。NlpE是一种外膜脂 蛋白, 当细胞受铜离子胁迫时, 铜离子会阻止内膜脂 蛋白的酰化, 过多脂蛋白的堆积会激活NlpE, 最终导 致NlpE N-端结构域激活CpxAR系统^[30]; CpxP蛋白分 布在周质中, 可形成表面带有大电荷的二聚体并与 CpxA相互作用, 在没有蛋白质错误折叠的情况下, 抑 制CpxAR被膜应激反应的发生, 完成负反馈调节^[31]。

近期研究发现,病原性大肠杆菌(Escherichia coli)中, cpxR的敲除会使其在侵染和存活方面产生 重大缺陷,而激活的CpxR会直接结合到VI型分泌系 统中的hcp2B启动子区,并成功感染健康的细胞^[32]。 CpxA和CpxR的敲除也会导致大肠杆菌有氧电子传 递链的活性降低,同时NADH脱氢酶I的表达也有 助于CpxAR系统的激活^[28]。此外, CpxAR还会增加 肽聚糖修饰蛋白、外排作用相关基因的表达,表明 CpxAR也有利于维持被膜稳定以及有毒物质的排 出^[6,33]。CpxAR还和盐的耐受性相关,在霍乱弧菌 (Vibrio cholerae)中敲除或激活CpxAR系统会使菌株 的耐盐性降低或升高^[34]。更重要的是, CpxAR可对 多种类型的抗生素产生抗性,在大肠杆菌K12中过 表达CpxAR系统可以增强其对喹诺酮类和氨基糖苷 类抗生素的抗性^[35]。CpxAR系统还参与介导细胞死 亡的调控机制,用没食子酸酯处理细胞会导致CpxP 的增加进而抑制CpxAR双组分系统,同时增加活性 氧的产生,最终导致细胞死亡^[36]。

RcsCB是一种较为复杂的系统,主要由双组分 系统RcsCB和磷酸转移酶RcsD 3个核心蛋白组成。 当未受到胁迫时,内膜蛋白IgaA(intracellular growth attenuator A)会与组氨酸激酶RcsC或磷酸转移酶 RcsD相互作用,防止RcsB磷酸化从而抑制RcsCB 的激活。当外膜受到压力,例如脂多糖缺陷时^[37], RcsCB系统的另一个具有跨膜结构的传感器RcsF收 到信号并减轻IgaA对RcsC的抑制,从而促进RcsC磷 酸化RcsD进而激活RcsB进行转录调控(图2B)^[38]。此 外,RcsCB系统还受另一个调节因子RcsA调控,该 蛋白在37 °C时会与RcsB形成异源二聚体,通过增加 与下游基因启动子的亲和力促进转录^[39]。大肠杆菌 K92菌株中,低温及氧化条件下缺失RcsA会使该菌 株在生物及非生物表面附着的能力和被膜形成的能 力大大减弱^[40]。研究人员还发现,RcsCB系统可识别 作用于肽聚糖层的抗生素(如头孢磺啶、阿地西林), 而对于非靶向肽聚糖的抗生素(如莫匹罗星、诺氟沙 星)RcsCB系统调节子的表达基本不受影响^[19,41]。

BaeSR双组分系统是大肠杆菌中一种典型的应 对毒力分子入侵的双组分系统, 当毒性分子, 例如乙 醇、吲哚、氯化镍等,进入周质空间[42],组氨酸激酶 传感器BaeS被激活,使反应调节蛋白BaeR磷酸化,进 而上调周质伴侣蛋白、外排泵和一些功能未知的 蛋白质的表达(图2C)。BaeSR系统对金属离子的入 侵也有很好的防御作用,在高锌离子浓度下,外排系 统基因mdtCD的缺失会导致菌体生长速率下降[42]。 BaeSR除了能增强金属耐药性外,对抗生素同样有 抑制作用。BaeSR系统可通过诱导AcrD和MdtABC 药物外排系统,增加沙门氏菌(Salmonella)的多重耐 药性^[43]。在肠道沙门菌(S. enterica)中,通过在BaeR 中插入转座子发现, 菌株对β-内酰胺类抗生素头孢 曲松的耐药性降低了4倍以上[44]。在鲍曼不动杆菌 (Acinetobacter baumannii)中, BaeSR可以通过调控 2个运输系统AdeIJK和MacAB-TolC来应对单宁酸 和替加环素等药物的作用[45]。此外,在大肠杆菌 O157:H7中, 缺失BaeSR系统会导致细胞对食品防腐 剂异硫氰酸烯丙酯的抗性降低为野生型的一半[46]。 3.1.2 ECF σ因子响应外界压力的变化 ECF σ因 子o^E广泛存在于多种肠杆菌中^[47]。在大肠杆菌中, o^E

系统可识别外膜功能障碍,通过激活参与构成外膜 的脂多糖、磷脂和外膜蛋白的合成、运输或组装等 相关基因表达来维持或修复外膜完整性[48-49]。在该 系统中, RseA为一种内膜蛋白, 其胞质结构域可直接 结合并抑制o^{E[50]}。非应激条件下, RseA会将o^E固定 在质膜上[51]。周质中存在的未折叠跨膜蛋白是激活 σ^ε的信号,应激发生后,未折叠的跨膜蛋白与内膜丝 氨酸蛋白酶DegS结合,对RseA进行第一次切割,消 除其周质结构域引起的空间位阻,之后RseP在跨膜 结构域内对RseA进行第二次切割,从而促进了o^E和 RseA的可溶片段向细胞质的释放并与RNA聚合酶结 合激活其调节子(图3)^[51]。同时, σ^ε响应还存在一种 负反馈调节机制,周质蛋白RseB通过与RseA结合会 阻止被激活的DegS裂解RseA^[52]。除了未折叠的跨膜 蛋白,周质中截断的LPS的积累也是激活σ^ε的信号。 截断的LPS无法通过Lpt转运到膜外,导致其在周质 中大量的堆积,过多截断的LPS会取代ResB在RseA 上的位置从而阻断RseB的抑制作用,但LPS被截断的 具体原因仍然未知^[53]。最近有研究发现, σ^E和Rcs系 统共同参与了CESR,同时激活的σ^E和Rcs系统能够减 少鞭毛合成基因fhDC、fiAC的表达量,降低细胞膜 的流动性从而帮助被膜的修复^[54]。

3.1.3 sRNA在CESR中的调节作用 小RNA(small RNA, sRNA)是一种长度为50~300 nt的非编码RNA, 一般通过与目标mRNA碱基互补配对来影响其翻译 和/或稳定性, 在细胞应对外界环境变化中发挥重要 作用。在革兰氏阴性菌中, sRNA需要分子伴侣的参



A: CpxAR响应; B: RcsCB响应; C: BaeSR响应。

A: CpxAR response; B: RcsCB response; C: BaeSR response.

图2 革兰氏阴性菌中的TCS响应机制(根据参考文献[12]修改) Fig.2 The mechanism of TCS response in Gram-negative bacteria (modified from reference [12])



与^[55], 它们与双组分系统和o因子协同作用, 共同维持细胞的稳定。

MicA和RybB是受σ^E系统正调控的2个sRNA, 其中,sRNA MicA可抑制*ompA*和*lamB*的表达,sRNA RybB可抑制*ompC*和*ompX*的表达,这些基因表达量 的降低可以减少跨膜蛋白OmpB、OmpF的合成从而 抵抗外界环境的压力^[56]。此外,敲除sRNA ryhB基因 的突变体在左氧氟沙星等多种抗生素及低pH、高热 压力方面均存在明显缺陷^[57]。

sRNAOmrA、OmrB和MicF与双组分系统CpxAR 协同作用抑制外膜蛋白的表达。OmrA和OmrB负调 控多个外膜蛋白基因,包括*cirA*(colicin receptor A)、 *fecA*(ferric citrate transporter A)、*fepA*(ferric enterobactin receptor protein A)和*ompT*的表达, sRNA MicF则负 调控孔蛋白OmpF的表达^[58]。此外, sRNA还有调节 信号传导的作用, sRNA MicF会选择性地控制CpxAR 双组分系统下游基因的表达量, MicF将CpxAR双组 分系统下游的不依赖于CpxR调节的基因维持在较低 水平,而只受CpxR调节的基因则不受影响^[59]。

sRNA RprA与双组分系统Rcs有一定的联系。 转录因子CsgD(curli-specific gene D)可以促进卷曲 菌毛的生成,过多的卷曲菌毛会导致细胞流动性增 加,而sRNA RprA受Rcs系统的诱导,可降低转录因 子CsgD的表达,当细胞被膜受到损害时使细胞关闭 卷曲菌毛的大量产生和分泌,有利于被膜的修复^[60]。 此外, sRNA OmrAB也可被渗透压相关双组份系统 EnvZ/OmpR激活,进而调控CsgD mRNA转录^[61]。

3.2 革兰氏阳性菌的CESR

革兰氏阳性菌细胞被膜响应方式和阴性菌类 似,但具体方式存在明显差异,目前研究较透彻的为 双组分系统响应和ECF σ因子响应,下面将做进一步 详细介绍。

3.2.1 双组分系统在CESR中的作用 革兰氏阳性 菌中,与细胞被膜压力响应相关的典型双组分系统 为LiaRS、BceRS、YvcPQ和YxdJK。LiaSR系统的 同源蛋白在厚壁菌门中较为常见,并在CESR中起重 要作用。研究发现,该系统由HK LiaS、RR LiaR和 抑制蛋白LiaF共同构成三组分系统LiaFSR^[62]。在杆 菌肽胁迫条件下,LiaFSR信号转导系统具有诱导参 与膜蛋白、肽聚糖生物合成相关基因转录的作用^[62]。 与革兰氏阴性菌的双组分系统类似,当细胞被膜受 到外界压力时,LiaS负责接收信号并传递给LiaR,激 活的LiaR促进下游基因的表达(图4A)。在非应激条 件下,LiaF是LiaS的抑制剂,当被膜受刺激时,LiaS含 量增加,克服LiaF的抑制,激活下游基因的表达^[63]。 此调控机制在细胞受到抗生素、碱、分泌物和有 机溶剂等压力时发挥重要作用^[63-64]。枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)中,基因表达和蛋白质组学分析的 结果表明,*liaIH*为受LiaR调控的操纵子,在非激活 条件下,LiaI位于与细胞膜运动相关的关键位置,而 LiaH则分散在胞质内;当受到应激时,两种蛋白都 大量表达并共同结合到细胞被膜的许多特殊的位点 中,阻止抗生素与被膜的接触从而提高细胞的抗生 素抗性^[65-66]。在变形链球菌(*Streptococcus mutans*)中, LiaR通过调节编码热休克反应的关键调节因子HrcA 帮助菌株抵抗热压力,而突变的LiaR会导致其无法 结合下游基因的启动子区,从而导致细胞死亡^[67]。

BceRS、YvcPQ和YxdJK这三种双组分系统都与ABC转运蛋白合作共同发挥作用,三者作用机制相似^[68-69]。以BceRS为例(图4B),BceA和BceB是2个ABC转运蛋白,应对外界胁迫时,BceS激活BceR使BceAB的表达量升高,从而使膜上BceAB转运蛋白将杆菌肽外排出去^[70]。同时,BceAB转运蛋白也可以直接感知杆菌肽并通过BceSR使得自身基因*bceAB*表达量上调^[71]。YvcPQ与BceRS系统机制类似,在苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)中,杆菌肽诱导HKYvcP激活RR YvaQ后提高了yvcRS的转录量。YvcRS包括两种ABC转运蛋白,其中YvcS又分为ABC转运通透酶YvcS1和YvcS2,二者都有助于菌株释放杆菌肽^[72]。缺失*yvcPQ*或*yvcS1S2*操纵子都会使细胞对杆菌肽更敏感^[72]。目前,对YxdJK-YxdLM系统的研究

较少,有报道称,抗菌肽LL-37是YxdJK双组分系统特定的强活化剂^[73]。

3.2.2 ECF σ因子在CESR中的作用 枯草芽孢杆 菌基因组编码7个典型的ECF σ因子,多数可以与负 调控的抗σ因子共表达,其中至少有3个与细胞被膜 压力响应有关,分别是o^w、o^x和o^{m[74]}。o^w与抗o因 子RsiW共转录^[75], 主要防止被膜通透化, 其直接调 控基因包括青霉素结合蛋白、ABC转运蛋白等,在 抵抗细菌产生的羊毛硫抗生素和其他抗生素中起着 关键作用^[76-77]。σ^w通过调节信号肽肽酶(SppA), 噬 菌体休克蛋白(PspA和YvlC, PspC同系物)和亚碲酸 盐抗性相关蛋白(YceGHI)来促进乳链菌肽抗性[78]。 σ^w可通过调节FosB介导对磷霉素和杆菌肽的耐药 性[79]。此外, 解淀粉芽孢杆菌(Bacillus amyloliquefaciens) FZB42中, o^w可下调fabHa的表达量, 使膜中直 链脂肪酸的比例增加,同时上调fabF,使脂肪酸生物 合成的起始和延伸缩合酶增加,提高平均脂肪酸链 的长度,以减少膜流动性,在对抵抗去污剂和其他芽 孢杆菌产生的抗菌化合物中发挥重要作用[80]。

σ^x有维持细胞被膜总电荷稳定的作用,与抗σ 因子RsiX共转录^[75]。σ^x调控2个操纵子*dltABCDE*和 *pss*。*dlt*操纵子负责*D*-丙氨酰磷壁酸的形成,该过程 可减少细胞表面的负电荷,从而提高细胞对阳离子 抗菌肽的抵抗能力^[81]。*pss*操纵子对细胞表面电荷 具有补充作用,该操纵子负责合成不带电的磷脂酰 乙醇胺,此过程可减少膜中带负电荷脂质的比例而 减少细菌表面的净负电荷^[81]。



A: LiaRS响应; B: BceRS响应。

A: LiaRS response; B: BceRS response.

图4 Lia和Bce TCS响应机制(根据参考文献[13]修改) Fig.4 The mechanisms of Lia and Bce TCS response (modified from reference [13])

细菌种类	响应方式	响应压力的类型或响应的功能
Bacteria categories	Response modes	Types of stress response or functions of response
Gram-negative	TCS CpxAR	pH, osmotic pressure ^[26] ; misfolded transmembrane protein ^[29] ; copper ions ^[31] ; in- festation ^[33] ; electron transfer ^[29] ; efflux ^[7,34] ; apoptosis ^[37]
	TCS RcsCB	LPS defect ^[38-40] ; heat, oxidation ^[41]
	TCS BaeSR	Ethanol, indole, nickel chloride ^[42] ; zinc ions ^[42] ; Tannin and Tigecycline ^[46] ; efflux ^[87]
	$\sigma^{\rm E}$	Unfolded transmembrane protein ^[52] ; LPS fragments ^[54] ; cell envelope integrity ^[55]
	sRNAs	Regulate with Cpx, Rcs and σ^{E} in pH, pressure, heat, antibiotics and integrity of cell $envelope^{[57:62]}$
Gram-positive	TCS LiaRS TCS BceRS,TCS YvcPQ, TCS YxdJK	Bacitracin ^[63] ; pH, antibiotics, organic solvents ^[64-65] ; oxidative stress ^[67] ; heat ^[68] Bacitracin ^[71,73-74] ; lantibiotic ^[88]
	$\sigma^{\scriptscriptstyle W}$	Bantibiotics, nisin, detergent ^[80] ; heat, ethanol, salt stress ^[89]
	σ^{X}	Neutralize negative charge on cell envelope ^[81] ; aztreonam, cefuroxime ^[90] ; cationic antimicrobial peptide ^[91] ; cell surface homeostasis ^[91]
	σ^{M}	Heat, ethanol, peroxide, bacitracin, stearic acid ^[83] ; salt, ethanol, acid, superoxide; cell wall homeostasis ^[92]

表1	细菌细胞被膜压力响应方式及功能
Table 1	Modes and functions of CESR of bacteria

σ^м可调节细胞壁合成,对细胞抵抗作用于细胞 壁的抗生素具有重要作用。与其共转录的抗σ因子 YhdL和YhdK可与o^M形成复合物,抑制o^M活性,缺 失yhdL会导致o^M调节子的失控表达和细胞死亡^[82]。 sigM-yhdLK操纵子可受酸性pH、热、乙醇、过氧 化物胁迫和细胞壁抗生素(例如杆菌肽、万古霉素 或磷霉素)的诱导,在菌株对数生长期的早期到中期 表达量最大,有利于细胞对压力的抵抗^[83]。σ^м还可 调控脂磷壁酸合酶ltaSa,阻止Nisin接触脂质II和膜, 从而产生抗药性^[84]。通过基因插入使σ^M失活后,细 胞的形态发生异常,在含盐培养基生长期间细胞会 自发膨胀并裂解^[85]。在β-内酰胺类物质存在下, σ^M 使细胞生长过渡状态的调控因子Abh表达增加,其 激活转录调控因子SlrR,从而抑制几种自溶素的转 录^[86]。此外, Abh会诱导生物膜的形成, 以提高对抗 菌剂的抵抗能力[86]。

4 总结与展望

细菌的细胞被膜压力响应在细胞生长时发挥 重要作用,本文旨在对细菌细胞被膜压力响应进行 概述。在面对胞内或胞外各种胁迫的影响时,双组 分系统和ECF σ因子会迅速识别并作出应答,调控下 游基因表达。同时,sRNA在其中起着调节及纽带作 用,将双组分系统和ECF σ因子的响应联系起来,形 成整体的调控网络。我们从革兰氏阴性菌和革兰氏 阳性菌两种细菌类型出发,总结了二者的细胞被膜 压力响应类型,响应的具体压力及其他功能(表1)。

细菌细胞被膜压力响应的研究对现代工业生 产和医药应用产生积极影响,例如工业生产菌株发 酵过程中会面临温度和pH等压力,该研究为提高工 业生产菌株的耐受能力奠定了基础;随着细菌耐药 性的不断提高,寻找新的药物靶点成为亟待解决的 问题,对细胞被膜压力响应的深入研究为寻找致病 菌新的药物靶点提供了丰富的理论支持。虽然在这 方面的研究已经取得了长足的进步,但还有一些问 题有待更深层次的探索。例如,除双组分系统等目 前已知的响应系统外,是否有一些未知系统或未知 功能蛋白参与其中; σ^ε的激活条件除了未折叠蛋白 和截断的LPS是否还有其他因素,且o^E在转录延伸方 面的具体作用尚未解析清楚; 革兰氏阳性菌中参与 细胞被膜响应的sRNA及调节机制, 双组分系统、σ 因子和sRNA三者如何协同作用构成复杂的调控网 络也未阐明。随着研究的深入,我们相信还会有更 多的新发现,针对细胞被膜压力响应机制的研究也 将进入一个崭新的时期。

参考文献 (References)

- MAY K L, GRABOWICZ M. The bacterial outer membrane is an evolving antibiotic barrier [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(36): 8852-4.
- [2] OKUDA S, SHERMAN D J, SILHAVY T J, et al. Lipopolysaccharide transport and assembly at the outer membrane: the PEZ model [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14: 337-45.
- [3] RICCI D P, SILHAVY T J. The Bam machine: a molecular coo-

per [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1818: 1067-84.

- [4] TYPAS A, BANZHAF M, GROSS C A, et al. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology [J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 10(2): 123-36.
- [5] ROJAS E R, BILLINGS G, ODERMATT P D, et al. The outer membrane is an essential load-bearing element in Gram-negative bacteria [J]. Nature, 2018, 559(7715): 617-21.
- [6] GUEST R L, WANG J, WONG J L, et al. A bacterial stress response regulates respiratory protein complexes to control envelope stress adaptation [J]. J Bacteriol, 2017, 199(20): e00153-17.
- [7] GRAY A N, EGAN A J, VAN'T VEER I L, et al. Coordination of peptidoglycan synthesis and outer membrane constriction during *Escherichia coli* cell division [J]. Elife, 2015, 7: 4.
- [8] VOLLMER W, BLANOT D, DE PEDRO M A. Peptidoglycan structure and architecture [J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(2): 149-67.
- [9] PERCY M G, GRÜNDLING A. Lipoteichoic acid synthesis and function in gram-positive bacteria [J]. Annu Rev Microbiol, 2014, 68: 81-100.
- [10] BROWN S, SANTA MARIA J P, WALKER S. Wall teichoic acids of Gram-positive bacteria [J]. Annu Rev Microbiol, 2013, 67: 313-36.
- [11] CAVENEY N A, LI F K, STRYNADKA N C. Enzyme structures of the bacterial peptidoglycan and wall teichoic acid biogenesis pathways [J]. Curr Opin Struct Biol, 2018, 53: 45-58.
- [12] MITCHELL A M, SILHAVY T J. Envelope stress responses: balancing damage repair and toxicity [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(7): 417-28.
- [13] JORDAN S, HUTCHINGS M I, MASCHER T. Cell envelope stress response in Gram-positive bacteria [J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(1): 107-46.
- [14] KONOVALOVA A, SCHWALM J A, SILHAVY T. A suppressor mutation that creates a faster and more robust σE envelope stress response [J]. J Bacteriol, 2016, 198(17): 2345-51.
- [15] RAIVIO T L. Everything old is new again: an update on current research on the Cpx envelope stress response [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(8): 1529-41.
- [16] WOOD J M. Bacterial responses to osmotic challenges [J]. J Gen Physiol, 2015, 145(5): 381-8.
- [17] ARTS I S, GENNARIS A, COLLET J F. Reducing systems protecting the bacterial cell envelope from oxidative damage [J]. FEBS Lett, 2015, 589(14): 1559-68.
- [18] WANG D, FIERKE C A. The BaeSR regulon is involved in defense against zinc toxicity in *E. coli* [J]. Metallomics, 2013, 5(4): 372-83.
- [19] LAUBACHER M E, ADES S E. The Rcs phosphorelay is a cell envelope stress response activated by peptidoglycan stress and contributes to intrinsic antibiotic resistance [J]. J Bacteriol, 2008, 190(6): 2065-74.
- [20] FARRIS C, SANOWAR S, BADER M W, et al. Antimicrobial peptides activate the Rcs regulon through the outer membrane lipoprotein RcsF [J]. J Bacteriol, 2010, 192(19): 4894-903.
- [21] RADECK J, FRITZ G, MASCHER T. The cell envelope stress response of *Bacillus subtilis*: from static signaling devices to dynamic regulatory network [J]. Curr Genet, 2017, 63(1): 79-90.
- [22] LI Z, JIANG B, ZHANG X, et al. The role of bacterial cell envelope structures in acid stress resistance in *E. coli* [J]. Appl

Microbiol Biotechnol, 2020, 104(7): 2911-21.

- [23] CASINO P, RUBIO V, MARINA A. Structural insight into partner specificity and phosphoryl transfer in two-component signal transduction [J]. Cell, 2009, 139(2): 325-36.
- [24] FANG C, LI L, SHEN L, et al. Structures and mechanism of transcription initiation by bacterial ECF factors [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(13): 7094-104.
- [25] XU L, ZHOU X, HE X. Cpx two-component regulatory system in gram-negative bacteria: a review [J]. Acta Microbiol Sinica, 2014, 54(3): 269-75.
- [26] ACOSTA N, PUKATZKI S, RAIVIO T L. The Vibrio cholerae Cpx envelope stress response senses and mediates adaptation to low iron [J]. J Bacteriol, 2015, 197(2): 262-76.
- [27] YUN S, LEE E G, KIM S Y, et al. The CpxRA two-component system is involved in the maintenance of the integrity of the cell envelope in the rumen bacterium *Mannheimia succiniciproducens* [J]. Curr Microbiol, 2015, 70(1): 103-9.
- [28] RAIVIO T L, LEBLANC S K, PRICE N L. The Escherichia coli Cpx envelope stress response regulates genes of diverse function that impact antibiotic resistance and membrane integrity [J]. J Bacteriol, 2013, 195(12): 2755-67.
- [29] RAIVIO T L, SILHAVY T J. The σE and Cpx regulatory pathways: overlapping but distinct envelope stress responses [J]. Curr Opin Microbiol, 1999, 2: 159-65.
- [30] SIMPSON B W, TRENT M S. Emerging roles for NlpE as a sensor for lipoprotein maturation and transport to the outer membrane in *Escherichia coli* [J]. mBio, 2019, 10(3): e01302-19.
- [31] TSCHAUNER K, HÖRNSCHEMEYER P, MÜLLER V S, et al. Dynamic interaction between the CpxA sensor kinase and the periplasmic accessory protein CpxP mediates signal recognition in *E. coli* [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107383.
- [32] YI Z, WANG D, XIN S, et al. The CpxR regulates type VI secretion system 2 expression and facilitates the interbacterial competition activity and virulence of avian pathogenic *Escherichia coli* [J]. Vet Res, 2019, 50(1): 40.
- [33] LÓPEZ C, CHECA S K, SONCINI F C. CpxR/CpxA controls scsABCD transcription to counteract copper and oxidative stress in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium [J]. J Bacteriol, 2018, 200(16): e00126-18.
- [34] TAYLOR D L, BINA X R, SLAMTI L, et al. Reciprocal regulation of resistance-nodulation-division efflux systems and the Cpx two-component system in *Vibrio cholerae* [J]. Infect Immun, 2014, 82(7): 2980-91.
- [35] HIRAKAWA H, NISHINO K, HIRATA T, et al. Comprehensive studies of drug resistance mediated by overexpression of response regulators of two-component signal transduction systems in *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2003, 185(6): 1851-6.
- [36] NIE T, ZHANG C, HUANG A, et al. Epigallocatechin gallatemediated cell death is triggered by accumulation of reactive oxygen species induced via the Cpx two-component system in *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 246.
- [37] KONOVALOVA A, MITCHELL A M, SILHAVY T J. A lipoprotein/β-barrel complex monitors lipopolysaccharide integrity transducing information across the outer membrane [J]. Elife, 2016, 5: e15276.
- [38] HUSSEIN N A, CHO S H, LALOUX G, et al. Distinct domains of *Escherichia coli* IgaA connect envelope stress sensing and

down-regulation of the Rcs phosphorelay across subcellular compartments [J]. PLoS Genet, 2018, 14(5): e1007398.

- [39] WALL E, MAJDALANI N, GOTTESMAN S. The complex Rcs regulatory cascade [J]. Annu Rev Microbiol, 2018, 72: 111-39.
- [40] NAVASA N, FERRERO M Á, RODRÍGUEZ-APARICIO L B, et al. The role of RcsA in the adaptation and survival of *Escherichia coli* K92 [J]. FEMS Microbiol Lett, 2019, 366(8): fnz082.
- [41] JEONG K S, XIE Y, HIASA H, et al. Analysis of pleiotropic transcriptional profiles: a case study of DNA gyrase inhibition [J]. PLoS Genet, 2006, 2(9): 1464-76.
- [42] LEBLANC S K, OATES C W, RAIVIO T L. Characterization of the induction and cellular role of the BaeSR two-component envelope stress response of *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2011, 193(13): 3367-75.
- [43] NISHINO K, NIKAIDO E, YAMAGUCHI A. Regulation of multidrug efflux systems involved in multidrug and metal resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. J Bacteriol, 2007, 189(24): 9066-75.
- [44] HU W S, LI P C, CHENG C Y. Correlation between ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and expression of outer membrane proteins OmpW and Ail/OmpX-like protein, which are regulated by BaeR of a two-component system [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(9): 3955-8.
- [45] LIN M F, LIN Y Y, LAN C Y. The role of the two-component system BaeSR in disposing chemicals through regulating transporter systems in *Acinetobacter baumannii* [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132843.
- [46] CORDEIRO R P, KRAUSE D O, DORIA J H, et al. Role of the BaeSR two-component regulatory system in resistance of *Escherichia coli* O157:H7 to allyl isothiocyanate [J]. Food Microbiol, 2014, 42: 136-41.
- [47] NICOLOFF H, GOPALKRISHNAN S, ADES S E. Appropriate regulation of the σE-dependent envelope stress response is necessary to maintain cell envelope integrity and stationaryphase survival in *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2017, 199(12): e00089-17.
- [48] GRABOWICZ M, SILHAVY T J. Envelope stress responses: an interconnected safety net [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(3): 232-42.
- [49] WALSH N P, ALBA B M, BOSE B, et al. OMP peptide signals initiate the envelope stress response by activating DegS protease via relief of inhibition mediated by its PDZ domain [J]. Cell, 2003, 113: 61-71.
- [50] MECSAS J, ROUVIERE P E, ERICKSON J W, et al. The activity of sigma E, an *Escherichia coli* heat-inducible sigma-factor, is modulated by expression of outer membrane proteins [J]. Genes Dev, 1993, 7: 2618-28.
- [51] AKIYAMA K, MIZUNO S, HIZUKURI Y, et al. Roles of the membrane-reentrant β-hairpin-like loop of RseP protease in selective substrate cleavage [J]. Elife, 2015, 4: e08928.
- [52] CHABA R, ALBA B M, GUO M S, et al. Signal integration by DegS and RseB governs the σE-mediated envelope stress response in *Escherichia coli* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(5): 2106-11.
- [53] LIMA S, GUO M S, CHABA R, et al. Dual molecular signals mediate the bacterial response to outer-membrane stress [J]. Science, 2013, 340: 837-41.

- [54] HUANG W C, LIN C Y, HASHIMOTO M, et al. The role of the bacterial protease Prc in the uropathogenesis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 14.
- [55] DE LAY N, SCHU D J, GOTTESMAN S. Bacterial small RNAbased negative regulation: Hfq and its accomplices [J]. J Biol Chem, 2013, 288(12): 7996-8003.
- [56] COORNAERT A, LU A, MANDIN P, et al. MicA sRNA links the PhoP regulon to cell envelope stress [J]. Mol Microbiol, 2010, 76(2): 467-79.
- [57] ZHANG S, LIU S, WU N, et al. Small non-coding RNA RyhB mediates persistence to multiple antibiotics and stresses in uropathogenic *Escherichia coli* by reducing cellular metabolism [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 136.
- [58] GUILLIER M, GOTTESMAN S. The 5' end of two redundant sRNAs is involved in the regulation of multiple targets, including their own regulator [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 6781-94.
- [59] VOGT S L, EVANS A D, GUEST R L, et al. The Cpx envelope stress response regulates and is regulated by small noncoding RNAs [J]. J Bacteriol, 2014, 196(24): 4229-38.
- [60] MIKA F, HENGGE R. Small RNAs in the control of RpoS, CsgD, and biofilm architecture of *Escherichia coli* [J]. RNA Biol, 2014, 11(5): 494-507.
- [61] ANDREASSEN P R, PETTERSEN J S, SZCZERBA M, et al. sRNA-dependent control of curli biosynthesis in *Escherichia* coli McaS directs endonucleolytic cleavage of csgD mRNA [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(13): 6746-60.
- [62] SUNTHARALINGAM P, SENADHEERA M D, MAIR R W, et al. The LiaFSR system regulates the cell envelope stress response in *Streptococcus mutans* [J]. J Bacteriol, 2009, 191(9): 2973-84.
- [63] SCHRECKE K, JORDAN S, MASCHER T. Stoichiometry and perturbation studies of the LiaFSR system of *Bacillus subtilis* [J]. Mol Microbiol, 2013, 87(4): 769-88.
- [64] BUTCHER B G, LIN Y P, HELMANN J D. The yydFGHIJ operon of Bacillus subtilis encodes a peptide that induces the LiaRS two-component system [J]. J Bacteriol, 2007, 189(23): 8616-25.
- [65] DOMÍNGUEZ-ESCOBAR J, WOLF D, FRITZ G, et al. Subcellular localization, interactions and dynamics of the phage-shock protein-like Lia response in *Bacillus subtilis* [J]. Mol Microbiol, 2014, 92(4): 716-32.
- [66] WOLF D, KALAMORZ F, WECKE T, et al. In-depth profiling of the LiaR response of *Bacillus subtilis* [J]. J Bacteriol, 2010, 192(18): 4680-93.
- [67] SHANKAR M, MOHAPATRA S S, BISWAS S, et al. Gene regulation by the LiaSR two-component system in *Streptococcus mutans* [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128083.
- [68] MASCHER T, MARGULIS N G, WANG T, et al. Cell wall stress responses in *Bacillus subtilis*: the regulatory network of the bacitracin stimulon [J]. Mol Microbiol, 2003, 50: 1591-604.
- [69] JOSEPH P, GUISEPPI A, SOROKIN A, et al. Characterization of the *Bacillus subtilis* YxdJ response regulator as the inducer of expression for the cognate ABC transporter YxdLM [J]. Microbiology, 2004, 150: 2609-17.
- [70] DINTNER S, HEERMANN R, FANG C, et al. A sensory complex consisting of an ATP-binding cassette transporter and a twocomponent regulatory system controls Bacitracin resistance in *Bacillus subtilis* [J]. J Biol Chem, 2014, 289(40): 27899-910.

- [71] FRITZ G, DINTNER S, TREICHEL N S, et al. A new way of sensing: need-based activation of antibiotic resistance by a fluxsensing mechanism [J]. mBio, 2015, 6(4): e00975.
- [72] ZHANG S, LI X, WANG X, et al. The two-component signal transduction system YvcPQ regulates the bacterial resistance to bacitracin in *Bacillus thuringiensis* [J]. Arch Microbiol, 2016, 198(8): 773-84.
- [73] DAVIS M C, SMITH L K, MACLELLAN S R. The atypical twosubunit σ factor from Bacillus subtilis is regulated by an integral membrane protein and acid stress [J]. Microbiology, 2016, 162(2): 398-407.
- [74] PIETIÄINEN M, GARDEMEISTER M, MECKLIN M, et al. Cationic antimicrobial peptides elicit a complex stress response in Bacillus subtilis that involves ECF-type sigma factors and two-component signal transduction systems [J]. Microbiology, 2005, 151(5): 1577-92.
- [75] YOSHIMURA M, ASAI K, SADAIE Y, et al. Interaction of *Bacillus subtilis* extracytoplasmic function (ECF) sigma factors with the N-terminal regions of their potential anti-sigma factors [J]. Microbiology, 2004, 150(3): 591-9.
- [76] BARBOSA J, CAETANO T, MENDO S. Class I and class II lanthipeptides produced by *Bacillus* spp [J]. J Nat Prod, 2015, 78(11): 2850-66.
- [77] HELMANN J D. Deciphering a complex genetic regulatory network: the *Bacillus subtilis* σW protein and intrinsic resistance to antimicrobial compounds [J]. Sci Prog, 2006, 89: 243-66.
- [78] KINGSTON A W, LIAO X, HELMANN J D. Contributions of the sigma (W), sigma (M) and sigma (X) regulons to the lantibiotic resistome of *Bacillus subtilis* [J]. Mol Microbiol, 2013, 90(3): 502-18.
- [79] CAO M, BERNAT B A, WANG Z, et al. FosB, a cysteine-dependent fosfomycin resistance protein under the control of sigma (W), an extracytoplasmic-function sigma factor in *Bacillus subtilis* [J]. J Bacteriol, 2001, 183(7): 2380-3.
- [80] SCHOLZ R, VATER J, BUDIHARJO A, et al. Amylocyclicin, a novel circular bacteriocin produced by *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42 [J]. J Bacteriol, 2014, 196(10): 1842-52.
- [81] ZHAO H, SACHLA A J, HELMANN J D. Mutations of the Bacillus subtilis YidC1 (SpoIIIJ) insertase alleviate stress associated with σM-dependent membrane protein overproduction [J]. PLoS Genet, 2019, 15(10): e1008263.

- [82] THEDIECK K, HAIN T, MOHAMED W, et al. The MprF protein is required for lysinylation of phospholipids in listerial membranes and confers resistance to cationic antimicrobial peptides (CAMPs) on *Listeria* monocytogenes [J]. Mol Microbiol, 2006, 62(5): 1325-39.
- [83] VEGA N M, GORE J. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications [J]. Curr Opin Microbiol, 2014, 21: 28-34.
- [84] KINGSTON A W, SUBRAMANIAN C, ROCK C O, et al. A σWdependent stress response in *Bacillus subtilis* that reduces membrane fluidity [J]. Mol Microbiol, 2011, 81(1): 69-79.
- [85] HORSBURGH M J, MOIR A. σM, an ECF RNA polymerase sigma factor of Bacillus subtilis 168, is essential for growth and survival in high concentrations of salt [J]. Mol Microbiol, 1999, 32(1): 41-50.
- [86] RUKMANA A, MORIMOTO T, TAKAHASHI H, et al. Assessment of transcriptional responses of *Bacillus subtilis* cells to the antibiotic enduracidin, which interferes with cell wall synthesis, using a high-density tiling chip [J]. Genes Genet Syst, 2009, 84(4): 253-67.
- [87] SRINIVASAN V B, VAIDYANATHAN V, RAJAMOHAN G. AbuO, a TolC-like outer membrane protein of *Acinetobacter bau-mannii*, is involved in antimicrobial and oxidative stress resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(2): 1236-45.
- [88] CLEMENS R, ZASCHKE-KRIESCHE J, KHOSA S, et al. Insight into two ABC transporter families involved in lantibiotic resistance [J]. Front Mol Biosci, 2018, 4: 91.
- [89] ZWEERS J C, NICOLAS P, WIEGERT T, et al. Definition of the sigma (W) regulon of *Bacillus subtilis* in the absence of stress [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48471.
- [90] LUO Y, ASAI K, SADAIE Y, et al. Transcriptomic and phenotypic characterization of a *Bacillus subtilis* strain without extracytoplasmic function sigma Factors [J]. J Bacteriol, 2010, 192(21): 5736-45.
- [91] HELMANN J D. The extracytoplasmic function (ECF) sigma factors [J]. Adv Microb Physiol, 2002, 46: 47-110.
- [92] THACKRAY P D, MOIR A. SigM, an extracytoplasmic function σ factor of Bacillus subtilis, is activated in response to cell wall antibiotics, ethanol, heat, acid, and superoxide stress [J]. J Bacteriol, 2003, 185(12): 3491-8.