

细菌 II 型毒素-抗毒素系统活性的调控

孙瑞¹ 宁德刚^{2*}

(1. 江苏大学环境学院 江苏 镇江 212013)

(2. 中国科学院水生生物研究所 湖北 武汉 420072)

摘要: 细菌毒素-抗毒素系统(Toxin-antitoxin system, TA)由稳定的毒素和不稳定的抗毒素构成,几乎存在于所有细菌中。已证明染色体编码的 II 型 TA 系统作为胁迫反应因子,通过毒素作用于不同的细胞靶点来调控重要的细胞活动过程,使细菌适应不同的环境胁迫。因此,毒素活性的调控是 II 型 TA 系统介导细菌适应性胁迫反应的关键。本文总结了 II 型 TA 系统毒素活性调控机制的研究进展,并介绍了作者近年来对模式蓝藻 *Synechocystis* sp. PCC6803 中 II 型 TA 毒素活性调控的研究结果。

关键词: 细菌, 毒素-抗毒素系统, 毒素活性, 调控

Regulation of activity of II-type toxin-antitoxin systems in bacteria

SUN Rui¹ NING De-Gang^{2*}

(1. School of the Environmental, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China)

(2. Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, Hubei 420072, China)

Abstract: Bacterial toxin-antitoxin (TA) systems are formed by a stable toxin and its cognate labile antitoxin, and exist almost in all bacteria. Recently, the chromosome-encoded II-type TA systems have been demonstrated to function as stress-response elements and help bacteria acclimate to different environmental stresses through the action of toxins to various cellular targets. Therefore, the modulation of toxin activities is crucial to II-type TA systems triggering bacterial response to environmental stresses. In this review, we describe the regulation mechanisms of II-type TA system activity, and briefly introduce our recent studies on the regulation of the II-type TA systems in the model cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC6803.

Keywords: Bacteria, Toxin-antitoxin system, Toxin activity, Regulation

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 31471185); Collaborative Innovation Project of Huaian City (No. HAC2014022)

*Corresponding author: Tel: 86-517-83801980; E-mail: ningdegang@ihb.ac.cn

Received: January 10, 2016; Accepted: March 30, 2016; Published online (www.cnki.net): March 30, 2016
基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31471185); 淮安市协同创新项目(No. HAC2014022)

*通讯作者: Tel: 86-517-83801980; E-mail: ningdegang@ihb.ac.cn

收稿日期: 2016-01-10; 接受日期: 2016-03-30; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2016-03-30

细菌毒素-抗毒素系统(Toxin-antitoxin system, TA)由稳定的毒素和不稳定的抗毒素构成。最初发现细菌质粒编码的 TA 系统作为沉溺系统,通过细胞分裂后死亡的机制维持质粒的稳定性^[1]。随着细菌基因组大规模测序,发现 TA 系统基因也广泛存在于染色体上。根据抗毒素的性质及其对毒素活性调控方式,TA 系统分为 5 种类型^[2]。其中,II-TA 系统(以下称为 II-TA 系统)的毒素和抗毒素均为蛋白质^[2-3]。由于细菌染色体上的 II-TA 系统基因受不同胁迫因子诱导表达,游离的毒素抑制细胞生长,所以 II-TA 系统被视为胁迫反应因子,通过毒素调控细胞重要的生理活动控制细胞的生长速度或死亡,使细菌适应环境胁迫^[2,4]。近年来,II-TA 系统组分的生化活性和作用机制、毒素活性调控以及生理功能等方面的研究取得了重大进展。由于 II-TA 系统毒素在细菌胁迫反应中的重要作用,本文重点总结了毒素活性调控机制的研究进展。

1 II-TA 系统组分

II-TA 系统毒素具有不同的生化活性,通过作用于特定的细胞靶标,调控 DNA 复制、mRNA 转录、蛋白质翻译、细胞壁合成以及 ATP 的合成等重要生命过程^[2]。多数 II-TA 系统毒素(如 RelE、MazF、YafQ、HigB、HicA 和 MqsR)是位点特异的核酸内切酶,通过降解 RNA 抑制蛋白质的合成^[2,4]。但有些 TA 毒素作用于细胞其他过程。譬如,ParE 和 SocB 等干扰 DNA 复制^[2,5-6],Zeta (PezT) 等通过抑制肽聚糖合成酶活性而抑制细胞壁合成^[2,7],HipA 和 Doc 通过磷酸化 EF-Tu 抑制蛋白质合成^[2,8]。

典型的 II-TA 系统抗毒素由 N-末端的 DNA 结合结构域和 C-末端的毒素结合结构域构成。抗毒素通过其毒素结合结构域与同源的毒素蛋白相互作用形成 TA 复合物,抑制毒素活性^[2,4]。抗毒素 DNA 结合结构域包括 Helix-Turn-Helix (HTH), Ribbon-Helix-Helix (RHH), AbrB 和 Phd/YefM,与 TA 基因启动子调控序列特异结合,介导抗毒素或 TA 复合物反馈调控 II-TA 系统的表达^[2-3]。抗毒素可被依赖 ATP 的蛋白酶 Lon 和 ClpP 降解^[4]。因此,

抗毒素实际上是通过蛋白酶对其丰度的控制,在蛋白水平上和转录水平上调控 II-TA 系统的活性。

2 II-TA 系统活性的自我调控

2.1 II-TA 系统活性在蛋白水平上的调控

抗毒素通过其毒素结合结构域与毒素相互作用,形成 TA 复合物中和毒素活性。相互作用的抗毒素和毒素中氨基酸残基以疏水作用和电荷作用介导 TA 复合物的形成,以电荷作用决定抗毒素与毒素结合的特异性^[2]。有些抗毒素具有相似的毒素结合结构域,但各自特异结合的毒素结构却并不相同或相似^[9-10];有些毒素结构相似,但其各自的抗毒素的中和结构域折叠却并不相同^[11]。因此,抗毒素的结构决定毒素被中和的机制。很多抗毒素通过直接结合毒素活性位点中和毒素活性^[2]。这类抗毒素的 C-末端都有一个对依赖 ATP 蛋白酶高度敏感的无序非结构区。它们在与同源毒素结合时,非结构区由无序转变为有序的结构,因此降低抗毒素对蛋白酶的敏感性^[12-13]。譬如,游离的抗毒素 CcdA 的无序结构与 CcdB-螺旋酶复合物中 CcdB 结合,利用类似拉链机制使 CcdB 与旋转酶解离^[14]。CcdA 与 CcdB 形成复合物时,其 C-末端形成有序折叠并导致 CcdB 不能与 DNA 旋转酶结合而失活^[14]。少数 II-TA 系统(如 MqsAR、HipBA、Phd-Doc 和 ω - ξ 等)抗毒素 C-末端具有稳定的二级结构甚至四级结构^[2]。这些抗毒素与其同源毒素相互作用诱导毒素构象变化,导致毒素不能与底物结合而失活^[2]。

抗毒素与毒素不仅能形成复合物抑制毒素活性,复合物中的毒素也能被释放激活。Christensen 等利用 IPTG 诱导 P_{lac} 启动子控制 *relBE* 操纵子表达,抗毒素 RelB 水平远高于毒素 RelE,因此细胞翻译过程不会受到抑制。当从培养物中去除 IPTG 并以氨基酸饥饿诱导蛋白酶 Lon 表达时,蛋白翻译受到严重抑制,提示复合物中的 RelE 释放后其毒性被激活^[15]。体外研究发现,Lon 不仅能降解游离的 RelB,也能降解复合物中的 RelB。RelE 有两个亲和力不同的 RelB 结合位点,可形成 RelB₂-RelE

和 RelB₂·RelE₂ 复合体。RelB 在低亲和力结合位点与 RelE 结合处存在空隙,因此 Lon 可以进入复合体降解 RelB 释放 RelE^[15]。我们利用大肠杆菌选择性表达系统对蓝藻模式种 *Synechocystis* PCC6803 的 II-TA 系统 RelNE 和 VapBC10 活性调控研究证明,蓝藻蛋白酶 Lon 和 ClpXP2 也能通过降解 TA 复合体中的抗毒素,激活毒素的细胞毒性^[16-17]。因此,细菌通过依赖 ATP 的蛋白酶控制抗毒素水平来调控 TA 系统毒素活性。

2.2 II-TA 系统活性在转录水平上的调控

最初利用传统的 *lacZ* 融合技术分析 II-TA 系统的转录调控,发现 TA 操纵子的启动子具有很高的转录活性,游离的抗毒素抑制 TA 操纵子转录,毒素能增强这种抑制作用。因此,在正常生长条件下抗毒素与毒素共表达,游离的抗毒素或 TA 复合体与启动子调控序列结合,反馈抑制 TA 操纵子的转录,TA 系统的活性受到抑制;在特异胁迫条件下抗毒素被蛋白酶降解,TA 操纵子转录抑制被解除,TA 系统毒素被激活。

事实上,II-TA 系统活性在转录水平上的调控更精准、复杂。在研究大肠杆菌氨基酸饥饿条件下 RelBE 系统调控细胞生长时发现,饥饿诱导开始后 RelB 水平迅速下降,但很快能部分恢复并达到诱导前水平的 50%,提示可能还有其他因素参与 *relBE* 操纵子表达调控^[15,18]。RelB 在反馈调控 *relBE* 操纵子转录时,RelB 二聚体通过 N-末端 RHH 结构域与启动子中两对串联的反向重复序列构成的调控序列(*relO*)结合^[11,19]。在利用无细胞毒性但能与 RelB 形成复合体的 RelE_M 研究 *relBE* 的转录调控时发现,诱导 RelE_M 过表达导致 *relBE* 转录产物急剧增加^[18],提示 RelB 和 RelE_M 的比率控制 RelB 或 RelB·RelE_M 复合体与 *relBE* 调控位点 *relO* 的结合。进一步研究发现,两种形式的 RelB·RelE 复合体与 *relO* 结合的亲和力不同:RelB₂·RelE 与 *relO* 的亲和力强,RelB₂·RelE₂ 与 *relO* 亲和力较弱。当 RelB/RelE 大于 1 时,形成 RelB₂·RelE 复合体与 *relO* 紧密结合抑制启动子转录。当 RelB/RelE 小于 1 时,RelE

中低亲和位点空出,形成不能与 *relO* 结合的 RelB₂·RelE₂ 复合体,*relBE* 启动子的转录抑制被解除,合成产物使细胞 RelB 水平升高。这种通过 II-TA 系统组分比例反馈调控 TA 操纵子转录的模式被称为“条件协作”(Conditional cooperativity)机制^[18]。随后发现这种机制也存在于其他 II-TA 系统中^[14,20-22]。细菌可能利用这种调控机制,迅速消除正常条件下意外过量表达毒素导致细胞生长抑制或死亡,也可能控制细菌持留态细胞(Persistent cell)的形成和复苏^[23]。

3 II-TA 系统之间的交互调控

细菌通常有多个不同家族的 II-TA 系统。在一些胁迫条件下,有的 II-TA 系统被同时激活,如氨基酸饥饿激活大肠杆菌 TA 毒素 RelE 和 MazF^[15,24]。在细菌持留态细胞中,有些 TA 操纵子的转录同时被激活^[25-26]。这些现象提示,细菌中不同 II-TA 系统之间可能通过交互调控形成复杂的调控网络。

3.1 II-TA 系统在蛋白水平上的交互调控

结核分枝杆菌(*Mycobacteria tuberculosis* H37Rv)染色体编码的 3 个具有活性的同源 II-TA 系统 RelBE、RelFG 和 RelJK 中,抗毒素分别与各自同源毒素相互作用形成复合体外,抗毒素 RelB 和 RelF 还能与其他两个异源的毒素相互作用形成复合体^[27]。但异源毒素和抗毒素的交互作用形成复合体的作用效果不同:RelB 能中和 RelG 的细胞毒性作用,RelF 和 RelB 能提高 RelE 和 RelK 的细胞毒性^[27]。不仅如此,*M. tuberculosis* 中不同家族 II 型 TA 系统组分之间也存在相互作用。VapBC 家族 TA 系统的抗毒素 VapB24 与 MazEF 家族的毒素 MazF3 相互作用并中和毒素活性^[28]。*Synechocystis* PCC6803 染色体编码至少 34 个具有活性的 II-TA 系统。我们利用酵母双杂交技术和亲和捕捉技术研究了 *Synechocystis* TA 系统组分之间的关系,发现 VapBC10 与 VapBC12 系统的抗毒素之间以及抗毒素与毒素之间存在交互作用。但进一步分析发现,这两个系统

在转录水平和蛋白水平上活性调控模式并不相同: VapB10 具有反馈激活 *vapBC10* 操纵子转录的作用^[17], VapB12 及 VapB12-VapC12 复合体对 *vapBC12* 操纵子没有反馈调控作用(待发表); ClpXP 蛋白酶能降解 VapB10 激活 VapBC10^[17], 但 VapB12 能被 Lon 或 ClpXP 蛋白酶降解(待发表)。这些结果提示, *Synechocystis* 可能存在由 VapBC10 和 VapBC12 共同参与、抗毒素介导交互调控的途径控制细胞适应某种特异的环境胁迫。

3.2 II-TA 系统毒素介导的交互激活

有报道发现一个 TA 毒素能激活其他 II-TA 系统的表达和毒素活性^[29-32]。肠道菌沙门氏菌和志贺氏菌的 VapC 毒素异源表达能激活毒素 YoeB^[29]。在大肠杆菌中, HipA 激活后诱导 *mqsRA* 操纵子表达^[30], MqsR 过表达诱导 *relBE* 操纵子表达^[31], Doc 毒素的表达激活 RelE^[32]。还有研究发现一种毒素能激活多个 II-TA 系统活性: 诱导表达 MazF 能激活毒素 MqsR、HicA 和 HipA, RelE 的表达诱导 *mqsRA*、*mazEF*、*dinJ-yafQ*、*hicAB*、*yefM-yoeB* 和 *prlF-yhaV* TA 系统操纵子的转录, 并且这种激活作用不依赖于 Lon、ClpP 和 HslV 蛋白酶^[33]。进一步研究发现, 诱导表达的毒素能选择性降解 TA 基因 mRNA 的抗毒素编码区, 而积累毒素编码区。积累的片段能翻译成相应的毒素蛋白, 由此导致细胞中 T/A 比例升高, TA 操纵子转录被激活, 细胞生长被抑制^[33]。研究者提出, TA 毒素对 II-TA 系统组分 mRNA 的差异降解, 导致 TA 系统转录激活和毒素不平衡的表达, 由此构成 II-TA 系统正反馈调控途径^[32]。结合不同胁迫条件下多个 II-TA 系统转录被同时激活的现象^[24,26], II-TA 系统通过正反馈调控机制交互激活可能是一种普遍现象, 并与细菌群体生长异质性有关^[33]。

4 其他细胞因子对 II-TA 系统组分活性的调控作用

作为胁迫反应因子的 II-TA 系统被激活后, 通过调控细胞重要活动过程控制细菌生长速度或死亡。同样, 细胞活动过程中非 TA 组分也可能调控 II-TA

系统活性, 使毒素的调控作用更加精准。*M. tuberculosis* 中类-SecB 伴侣蛋白 Rv1957 基因与 HigBA 系统基因位于同一操纵子中^[34]。研究发现 Rv1957 与抗毒素相互作用, 并保护抗毒素不被蛋白酶降解^[34]。抗毒素 HigB 只有与 Rv1957 同时存在时才能完全抑制毒素 HigA 的毒性。*M. tuberculosis* 类-SecB 伴侣蛋白可能具有与其他革兰氏阴性细菌同源蛋白类似的功能, 能将细胞质内积累的质膜外前体蛋白或合成的特异胁迫相关质膜外蛋白有效靶向 Sec 易位子(Translocon), 并运输到细胞质膜外。在胁迫条件下, 大量增加的 Rv1957 作用对象可能与抗毒素竞争结合 Rv1957, 导致游离的抗毒素降解, 毒素被激活。因此, 类-SecB 伴侣蛋白 Rv1957 很有可能通过控制 HigA 抗毒素水平调控 HigBA 系统活性^[34]。我们研究发现 *Synechocystis* 中有些 TA 系统具有非典型的活性调控模式: 抗毒素或抗毒素-毒素复合体对 TA 操纵子转录的正反馈调控作用, 以及毒素和抗毒素不能直接相互作用形成复合体(待发表)。这些 TA 系统调控模式提示, 宿主细胞中可能有其他细胞因子参与控制这些非典型调控模式的 TA 系统活性。我们对这些非典型调控模式 TA 系统组分与非 TA 系统组分蛋白相互作用的研究发现, 这类 TA 系统的毒素或抗毒素与一些已知或未知功能的蛋白存在特异的相互作用。譬如, Mnt/Hepn1 系统 Hepn1 与热激伴侣蛋白 DnaJ 相互作用(待发表)。毒素和抗毒素与其他已知或未知功能的细胞因子相互作用, 进一步提示 II-型 TA 系统存在非常复杂的活性调控机制。TA 组分与已知功能蛋白的相互作用表明它们之间的生理功能相关, 这将为揭示蓝藻 II-TA 系统生理功能和作用机制提供有价值的线索。

5 II-TA 系统活性调控研究的未来

综上所述, 毒素是 II-型 TA 系统实现其生理功能的效应因子。II-TA 系统一方面通过自我调控机制控制毒素活性, 另一方面通过不同 TA 系统组分之间交互调控, 以及其他细胞因子对毒素活性的调控, 形成控制细菌生长和休眠的复杂调控网络, 使

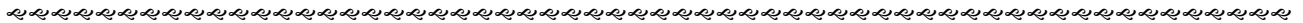
细胞适应各种不同的环境胁迫。但最近研究发现,有些 II-TA 系统也能通过抗毒素调控其他蛋白的表达或活性,控制细胞重要的生理活动^[35-36]。因此,这些抗毒素也具有 II-TA 系统效应因子的作用。并且,我们最近的研究发现,*Synechocystis* 中有些非 TA 系统组分蛋白与抗毒素组分之间存在相互作用。如抗毒素 VapB14 与糖原磷酸化酶(Glycogen phosphorylase)、VapB15 与多聚腺嘌呤聚合酶(polyA polymerase)相互作用(待发表)。因此,II-TA 系统组分之间,以及它们与其他细胞因子之间的调控关系和调控机制,将是 TA 系统活性调控未来研究的重点之一。

细菌 II-TA 系统的研究主要集中在大肠杆菌及少数几种病原细菌中。蓝藻是最古细菌类群之一,大约出现于 30–35 亿年前,对地球有氧环境的形成、物种的进化和物质循环及能量流动有重要贡献。此外,蓝藻在长期进化过程中形成独特的环境适应能力,使其获得极强的生态竞争优势。生物信息学技术研究发现蓝藻染色体上存在大量的 II-TA 系统^[37]。譬如,蓝藻水华优势种 *Microcystis aeruginosa* NIES-843 染色体编码至少 113 个公认的 II-TA 系统,是迄今发现 II-TA 系统数量最多的细菌^[37]。作为胁迫反应因子的 II-TA 系统的大量存在,可能与蓝藻独特的环境适应能力有关。因此,对蓝藻 II-TA 系统功能和活性调控的研究,不仅对揭示蓝藻因独特环境适应能力而获得生态竞争优势的机制具有重要理论意义,同时也为人工调控 TA 毒素活性、抑制细胞生长来控制蓝藻水华发生提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Yarmolinsky MB. Programmed cell death in bacterial populations[J]. *Science*, 1995, 267(5199): 836-837
- [2] Schuster CF, Bertram R. Toxin-antitoxin systems are ubiquitous and versatile modulators of prokaryotic cell fate[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2013, 340(2): 73-85
- [3] Goeders N, van Melderen L. Toxin-antitoxin systems as multilevel interaction systems[J]. *Toxins*, 2014, 6(1): 304-324
- [4] Rucker A, Meinhart A. Type II toxin: antitoxin systems. More than small selfish entities?[J]. *Current Genetics*, 2015. DOI: 10.1007/s00294-015-0541-7
- [5] Aakre CD, Phung TN, Huang D, et al. A bacterial toxin inhibits DNA replication elongation through a direct interaction with the β sliding clamp[J]. *Molecular Cell*, 2013, 52(5): 617-628
- [6] Harms A, Stanger FV, Scheu PD, et al. Adenylation of Gyrase and Topo IV by FicT toxins disrupts bacterial DNA topology[J]. *Cell Reports*, 2015, 12(9): 1497-1507
- [7] Tabone M, Ayora S, Alonso JC. Toxin ζ reversible induces dormancy and reduces the UDP-N-acetylglucosamine pool as one of the protective responses to cope with stress[J]. *Toxins*, 2014, 6(9): 2787-2803
- [8] Castro-Roa D, Garcia-Pino A, de Gieter S, et al. The Fic protein Doc uses an inverted substrate to phosphorylate and inactivate EF-Tu[J]. *Nature Chemical Biology*, 2013, 9(12): 811-817
- [9] Kamada K, Hanaoka F, Burley SK. Crystal structure of the MazE/MazF complex: molecular bases of antidote-toxin recognition[J]. *Molecular Cell*, 2003, 11(4): 875-884
- [10] Li GY, Zhang YL, Inouye M, et al. Inhibitory mechanism of *Escherichia coli* RelE-RelB toxin-antitoxin module involves a helix displacement near an mRNA interferase active site[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(21): 14628-14636
- [11] Arbing MA, Handelman SK, Kuzin AP, et al. Crystal structures of Phd-Doc, HigA, and YeeU establish multiple evolutionary links between microbial growth-regulating toxin-antitoxin systems[J]. *Structure*, 2010, 18(8): 996-1010
- [12] Li GY, Zhang YL, Inouye M, et al. Structural mechanism of transcriptional autorepression of the *Escherichia coli* RelB/RelE antitoxin/toxin module[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2008, 380(1): 107-119
- [13] Oberer M, Zangger K, Gruber K, et al. The solution structure of ParD, the antidote of the ParDE toxin-antitoxin module, provides the structural basis for DNA and toxin binding[J]. *Protein Science*, 2007, 16(8): 1676-1688
- [14] de Jonge N, Garcia-Pino A, Buts L, et al. Rejuvenation of CcdB-poisoned gyrase by an intrinsically disordered protein domain[J]. *Molecular Cell*, 2009, 35(2): 154-163
- [15] Christensen SK, Mikkelsen M, Pedersen K, et al. RelE, a global inhibitor of translation, is activated during nutritional stress[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(25): 14328-14333
- [16] Ning DG, Ye S, Liu B, et al. The proteolytic activation of the *relNEs* (*ssr1114/slr0664*) toxin-antitoxin system by both proteases Lons and ClpP2s/Xs of *Synechocystis* sp. PCC 6803[J]. *Current Microbiology*, 2011, 63(5): 496-502
- [17] Ning DG, Liu SB, Xu WD, et al. Transcriptional and proteolytic regulation of the toxin-antitoxin locus *vapBC10* (*ssr2962/slr1767*) on the Chromosome of *Synechocystis* sp. PCC 6803[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e80716
- [18] Overgaard M, Borch J, Jørgensen MG, et al. Messenger RNA interferase RelE controls *relBE* transcription by conditional cooperativity[J]. *Molecular Microbiology*, 2008, 69(4): 841-857
- [19] Overgaard M, Borch J, Gerdes K. RelB and RelE of *Escherichia coli* form a tight complex that represses transcription via the ribbon-helix-helix motif in RelB[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2009, 394(2): 183-196
- [20] Garcia-Pino A, Balasubramanian S, Wyns L, et al. Allosteric and intrinsic disorder mediate transcription regulation by conditional cooperativity[J]. *Cell*, 2010, 142(1): 101-111
- [21] Winther KS, Gerdes K. Regulation of enteric *vapBC* transcription: induction by VapC toxin dimer-breaking[J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(10): 4347-4357
- [22] Cataudella I, Trusina A, Sneppen K, et al. Conditional cooperativity in toxin-antitoxin regulation prevents random toxin activation and promotes fast translational recovery[J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(14): 6424-6434
- [23] Afif H, Allali N, Couturier M, et al. The ratio between CcdA and CcdB modulates the transcriptional repression of the *ccd* poison-antidote system[J]. *Molecular Microbiology*, 2001, 41(1): 73-82
- [24] Christensen SK, Pedersen K, Hansen FG, et al. Toxin-antitoxin loci as stress-response-elements: ChpAK/MazF and ChpBK cleave translated RNAs and are counteracted by tmRNA[J].

- Journal of Molecular Biology, 2003, 332(4): 809-819
- [25] Keren I, Shah D, Spoering A, et al. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(24): 8172-8180
- [26] Shah D, Zhang ZG, Khodursky AB, et al. Persisters: a distinct physiological state of *E. coli*[J]. BMC Microbiology, 2006, 6(1): 53
- [27] Yang M, Gao CH, Wang Y, et al. Characterization of the interaction and cross-regulation of three *Mycobacterium tuberculosis* RelBE modules[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10672
- [28] Zhu L, Sharp JD, Kobayashi H, et al. Noncognate *Mycobacterium tuberculosis* toxin-antitoxins can physically and functionally interact[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(51): 39732-39738
- [29] Winther KS, Gerdes K. Ectopic production of VapCs from *Enterobacteria* inhibits translation and *trans*-activates YoeB mRNA interferase[J]. Molecular Microbiology, 2009, 72(4): 918-930
- [30] Kasari V, Kurg K, Margus T, et al. The *Escherichia coli* *mqsR* and *ygiT* genes encode a new toxin-antitoxin pair[J]. Journal of Bacteriology, 2010, 192(11): 2908-2919
- [31] Kim Y, Wang XX, Zhang XS, et al. *Escherichia coli* toxin/antitoxin pair MqsR/MqsA regulate toxin CspD[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(5): 1105-1121
- [32] Garcia-Pino A, Christensen-Dalsgaard M, Wyns L, et al. Doc of prophage P1 is inhibited by its antitoxin partner Phd through fold complementation[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(45): 30821-30827
- [33] Kasari V, Mets T, Tenson T, et al. Transcriptional cross-activation between toxin-antitoxin systems of *Escherichia coli*[J]. BMC Microbiology, 2013, 13(1): 45
- [34] Bordes P, Cirinesi AM, Ummels R, et al. SecB-like chaperone controls a toxin-antitoxin stress-responsive system in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(20): 8438-8443
- [35] Soo VWC, Wood TK. Antitoxin MqsA represses curli formation through the master biofilm regulator CsgD[J]. Scientific Reports, 2013, 3: 3186
- [36] Hu Y, Benedik MJ, Wood TK. Antitoxin DinJ influences the general stress response through transcript stabilizer CspE[J]. Environmental Microbiology, 2012, 14(3): 669-679
- [37] Leplae R, Geeraerts D, Hallez R, et al. Diversity of bacterial type II toxin-antitoxin systems: a comprehensive search and functional analysis of novel families[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(13): 5513-5525



稿件书写规范

专论与综述论文的撰写要点

专论与综述是本刊重要栏目之一, 主要反映国内外微生物学及相关领域学科研究最新成果和进展, 其内容要求新颖丰富, 观点明确, 论述恰当, 应包含作者自己的工作内容和见解。因此, 作者在动笔之前必须明确选题, 一般原则上应选择理论和实践中具有重要意义的学科专题进行论述。围绕专题所涉及的各个方面, 在综合分析和评价已有资料基础上提出其演变规律和趋势, 即掌握其内在的精髓, 深入到专题研究的本质, 论述其发展前景。作者通过回顾、观察和展望, 提出合乎逻辑并具有启迪性的看法和建议。另外, 作者也可以采用以汇集文献资料为主的写作方法, 辅以注释, 客观而有少量评述, 使读者对该专题的过去、现在和将来有一个全面、足够的认识。

需要特别说明的是: (1) 本刊要求作者投稿时在正文前写上主要作者的简介, 并指出自己的工作(已发表的文章)在综述中的体现, 同时请在稿件中用不同颜色标出来。(2) 在专论与综述中引用的文献应该主要是近 5 年国内外正式发表的研究论文, 引用文献数量不限。