

文章编号: 1004-0374(2012)04-0385-05

# 信号分子ppGpp与微生物环境适应性

卢文珺, 王金文, 徐俊\*

(上海交通大学生命科学技术学院微生物代谢国家重点实验室, 上海200240)

**摘要:** 微生物能感知环境胁迫信号, 通过触发严谨反应对生长速率进行调节, 并通过一系列代谢调控, 使细胞能在不利环境中生存。高度磷酸化的鸟苷四/五磷酸 ppGpp/pppGpp (文中以 ppGpp 统称) 作为信号分子对微生物生理具有广泛的调节作用, 至今仍是微生物学研究热点之一。ppGpp 对于微生物适应高温、高压等环境起到了积极的作用。综述了信号分子 ppGpp 合成降解机制及其调控微生物适应性方面的研究进展。

**关键词:** ppGpp; 严谨反应; 环境适应性

**中图分类号:** Q938.11; Q935 **文献标识码:** A

## Alarmone ppGpp and its role in the environmental adaptations of microorganisms

LU Wen-Jun, WANG Jin-Wen, XU Jun\*

(State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Science & Biotechnology  
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** When microorganism confronted with unfavorable environment, it can perceive the stress signal and start stringent response quickly to make bacteria more adaptive to all kinds of environment. The guanosine tetraphosphate ppGpp is the most celebrated alarmone to trigger the gene regulation for environmental adaptation according to its physiological status in prokaryote. ppGpp plays an active role especially in extreme environment adaptation, i.e. stress response to high temperature, high pressure et al. This paper reviews the mechanism of ppGpp regulation and the recent progress on the causal relationship between ppGpp and various environmental adaptations.

**Key words:** ppGpp; stringent response; environmental adaptation

高度磷酸化的鸟苷酸分子(包括鸟苷酸五磷酸及四磷酸, 简称 ppGpp) 是原核生物应对不同环境胁迫压力, 启动相关生理适应性基因表达调控的“报警”信号分子。作为调控信号分子的 ppGpp 具有作用广泛、时效显著、微量易分解的特点, 在其被认知的初期 ppGpp 是放射性自显影图上记录的“魔斑”。随着研究的深入, ppGpp 对细胞生理状态的全局性调控机制才渐为人知。

### 1 环境胁迫因子感知和信号分子ppGpp的调控机制

营养缺乏是微生物生理中最普遍的环境胁迫因子, ppGpp 介导的全局性调控对逆境生存起到了重要作用。在革兰氏阴性细菌中, *relA* 基因以及 *spoT*

基因参与了 ppGpp 的代谢; 在革兰氏阳性细菌中, 通常只有一类 *rel* 基因同时负责 ppGpp 的合成及分解。细菌在面临氨基酸饥饿时, 其核糖体中蛋白合成 A 位点上出现空载 tRNA, 此信号可被结合于核糖体 L11 蛋白的 RelA 蛋白所感知, RelA 催化 GTP 焦磷酸化, 合成信号分子 ppGpp; 已知胞内脂肪酸饥饿信号可通过酰基载体蛋白 ACP 与 TGS 区域的互作激发 SpoT 蛋白合成 ppGpp<sup>[1]</sup>。细菌胞质中的 SpoT 蛋白兼有分解及合成 ppGpp 的功能。SpoT 蛋白主要存在 4 个功能结构域, 其中 N 端负责 ppGpp

收稿日期: 2011-12-31; 修回日期: 2012-02-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(41076078)

\*通信作者: E-mail: xujunn@sjtu.edu.cn

降解 (HDC 区域) 和合成 (Rel-Spo 相似区域), C 端负责底物结合 (TGS 区域) 及调节降解和合成活性 (ACT 区域)。Vinella 等<sup>[2]</sup>的研究表明, 胞内的 Fe 浓度能影响 SpoT 蛋白分解及合成这两种酶活的平衡。ppGpp 主要在 DNA 复制水平和转录水平对基因进行调节。在营养缺乏等不利的生理条件下, ppGpp 能下调与蛋白质、稳定 RNA、磷脂、脂肪酸等的合成相关基因, 上调蛋白质降解、氨基酸合成、支链氨基酸转运及相关基因。通过对 *Thermus thermophilus* 的 RNA 聚合酶 (RNAP) 与 ppGpp 的共结晶的研究, 证实了 ppGpp 能结合于 RNAP 活性中心而行使其转录调控功能<sup>[3]</sup>。大多数情况下, ppGpp 对转录的调控依赖 DksA 蛋白的协同作用。DksA 蛋白是 RNA 聚合酶结合蛋白, ppGpp/DksA 在转录水平上对核糖体蛋白和 rRNA 的合成速率进行调节<sup>[4]</sup>。

研究表明, ppGpp 的浓度决定了受其调控的代谢途径的范围: 低浓度的 ppGpp 激活 Lrp 调控, 合成某些氨基酸, 是具有反馈效应的代谢适应性调节; 高浓度的 ppGpp 则通过激活转录因子 RpoS, 启动环境胁迫应激反应, 是具有前馈效应的全局适应性调节<sup>[5]</sup>(图 1)。这种调控机制能确保微生物只在自身代谢平衡体系不能补偿环境缺陷时才触发相应的适应机制, 包括运动性、群体感应、致病性、抗生素合成及生物膜形成等<sup>[5-6]</sup>。

## 2 ppGpp调控的不同环境适应性

### 2.1 ppGpp与生长速率调节

严谨反应是细菌适应逆境的重要机制之一, 当

细胞感知外界可利用氨基酸缺乏时, 能快速启动受 ppGpp 控制的生长速率调节机制。

大肠杆菌野生株细胞中 RNA/蛋白质及 RNA/DNA 的比率, 随着细胞生长速率的变化而不同。当细胞处于快速生长状态时其比率增大, 而当细胞处于慢速生长的培养基时, 由于生长速率较低, 其比值也处于较低水平。在 ppGpp<sup>0</sup>(ppGpp 合成缺陷型) 细胞中, RNA/蛋白质及 RNA/DNA 的比率在快速生长的细胞和慢速生长的细胞中几乎相同。而且, 在慢速生长的 ppGpp<sup>0</sup> 细胞中, RNA 含量增加, 说明 ppGpp<sup>0</sup> 细胞丧失生长速率调节功能。当细胞在营养丰富的环境中快速生长时, 细胞中各种代谢活动正常运行, 积累大量的 RNA; 而当营养缺乏时, ppGpp 调节引起严谨反应, 细胞停止了大部分代谢活动, 仅保留维持生存的必需代谢活动, RNA 含量下降。

严谨型 RNA 聚合酶突变是指 ppGpp<sup>0</sup> 细胞的 RNA 聚合酶发生突变, 从而使细胞恢复了 ppGpp 调控的表型。在严谨型的 RNA 聚合酶突变株中, 或者在增加了 ppGpp 含量的 ppGpp<sup>0</sup> 细胞中, 其生长速率调节功能均得到恢复<sup>[7]</sup>。

### 2.2 ppGpp与温度适应

通过对微生物生长温度适应性机制的研究, Graumann 和 Marahiel<sup>[8]</sup>认为微生物对不同温度的适应与核糖体及负载 tRNA 浓度有密切关系。核糖体相当于温度感受器, 当出现热激反应时, 翻译的速率瞬间超过了 tRNA 的供给速度, 引起核糖体 A 位出现空位, 此时 RelA 结合到核糖体上, 并由此引起 ppGpp 的合成, ppGpp 浓度升高; 相反, 当出现

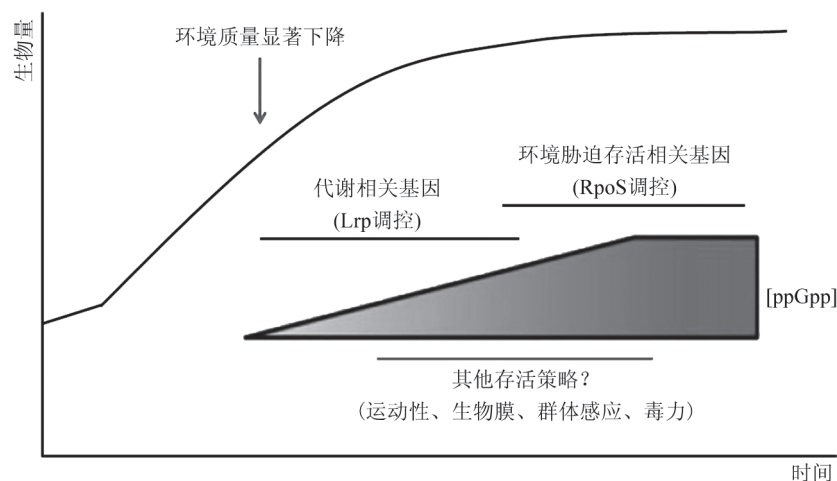


图1 环境胁迫显著程度与细菌生理功能的时序性适应机制<sup>[5]</sup>

冷激反应时, 翻译的速率瞬间降低, 引起 tRNA 浓度升高, 导致 ppGpp 含量下降。

Yang 和 Ishiguro<sup>[9]</sup> 研究了 ppGpp 与大肠杆菌温度适应性的关系, 发现大肠杆菌 *relA* 突变株在 42°C 非致死温度下耐受性降低, 在此基础上进一步构建了 *relA* 和 *spoT* 基因双突变株, 发现其温度耐受性进一步降低, 这直接说明了大肠杆菌温度敏感性与细胞内 ppGpp 含量的关系, 暗示了 ppGpp 在大肠杆菌温度适应性调节上的重要意义。

对 *Streptococcus thermophilus* 菌株热激反应的研究中, 研究者构建了 *deoD* 中断突变株。取对数期的野生株和突变株进行热激, 然后分析 ppGpp 含量的变化, 结果表明, 野生株在热激时 ppGpp 浓度为热激前的 3 倍, 而突变株中 ppGpp 的含量几乎没有变化。由于 *deoD* 基因是嘌呤代谢途径中的关键酶, 因此 *deoD* 中断株中, ppGpp 的本底水平较高, 导致突变株一直处于应对热激反应的状态中, 所以突变株在热激反应时更容易存活, 而由此也导致了突变株不能在冷激条件下生长<sup>[10]</sup>。

### 2.3 ppGpp与细菌运动性

鞭毛是细菌的运动部件, 其合成需要消耗大量的能量和原料, 通过鞭毛实现的运动与细菌对营养源的趋化性相关。在发生严谨反应时, ppGpp 会调控鞭毛的合成。Magnusson 等<sup>[11]</sup> 研究结果表明, *RelA* 和 *SpoT* 双突变株 ( $\Delta relA \Delta spoT$ ) 缺乏鞭毛, 几乎丧失了运动能力; *DksA* 突变株 ( $\Delta dksA$ ) 运动能力也减弱, 说明 *DksA/ppGpp* 正调控鞭毛系统的表达。Lemke 等<sup>[12]</sup> 系统地研究了 *DksA/ppGpp* 对大肠杆菌三级鞭毛系统的调控, 发现 *DksA/ppGpp* 直接抑制 I、II 级鞭毛系统的合成, 而间接的抑制 III 级鞭毛系统的合成。

### 2.4 ppGpp与细菌的毒力和耐药性

ppGpp 对生物膜形成、致病菌的侵染力和细胞毒力等多个方面都有影响。致病菌体内 ppGpp 的合成能增加其侵染力和致病性, 提高其竞争能力, 有利于其存活和对生存环境的适应。研究表明, 在霍乱弧菌、沙门氏菌、结核杆菌、空肠曲杆菌、土拉弗氏菌等中均发现 ppGpp 参与控制其毒力和感染力<sup>[13-16]</sup>。对霍乱弧菌的致病性研究表明, *relA* 基因与其毒力有明显相关性。当霍乱弧菌感染宿主时, 发现菌体内含有高浓度 ppGpp, 同时毒力因子也处于高浓度中。而 *relA* 基因缺失突变株, 丧失了产生毒力因子的能力, 说明 *relA* 的确与其致病性有关<sup>[13]</sup>。空肠曲杆菌是人类病原菌, 在其感染肠道上皮细胞

时, 检测到其 *spoT* 基因上调, 而且该基因与其毒力因子共转录。ppGpp 介导的严谨反应对于该菌在高氧浓度下存活及对利福平的抗性具有重要作用<sup>[15]</sup>。此外, ppGpp 还对 *Listeria monocytogenes* 感染宿主时生物膜的形成起到了关键作用<sup>[17]</sup>。

对 ppGpp 提高细菌抗药性的机制尚不清楚, 可能的原因是 RNAP 是许多抗生素的结合位点, 而 ppGpp 与 RNAP 的结合会对抗生素与 RNAP 的结合产生竞争抑制<sup>[18]</sup>。研究致病菌中 ppGpp 的调控机制将对致病菌的防治起到一定作用。

### 2.5 ppGpp与微生物群体感应

病原性微生物、共生生物以及黏细菌等, 在其生活过程中不仅要面对外界营养缺乏等生存压力, 其与宿主之间的相互关系以及多细胞结构的形成在其生存过程中也显得至关重要。

*Pseudomonas aeruginosa* 是人类致病菌, 其复杂的群体感应系统以及  $\sigma$  因子 RpoS 的表达对许多细胞密度感应依赖性的毒力因子的表达分泌具有重要作用。van Delden 等<sup>[19]</sup> 发现其群体感应与 *relA* 基因的表达有关, *relA* 的过量表达使 *rpoS* 表达上升。通过构建 *relA* 基因删除突变株, Erickson 等<sup>[20]</sup> 也发现 *P. aeruginosa* 对黑腹果蝇的侵染能力降低。

对于营共生生活的根瘤菌 (*Rhizobium etli*), 当氮源缺乏时倾向于形成多细胞的结瘤结构以增加其固氮能力, *R. etli* 中存在与细菌 *relA-spoT* 基因同源的 *rsh* 基因。*rsh* 基因的缺失导致 *R. etli* 无法形成结瘤结构, 其固氮能力也显著下降。这充分说明了 ppGpp 在根瘤菌群体生活中的作用。在 *R. etli* 中发现很多受 ppGpp 调控的靶基因及非编码小 RNA, 其中包括与热激和氧胁迫适应性相关的基因<sup>[21]</sup>。

## 3 ppGpp与极端环境适应性

微生物广泛分布于自然环境中, 一直以来, 人类对微生物在极端酸碱、极端温度、极端压力等环境下的生存机制不甚了解。对极端环境适应性和严谨反应关系的研究将有助于我们更深刻地理解其适应性机制, 并将对揭示生物起源的奥秘, 认识地球生态系统的形成及极端微生物资源的开发利用等方面产生重大影响。

Thompson 等<sup>[22]</sup> 的研究表明, 氨基酸缺乏及 pH 改变等能诱导胃中的幽门螺旋杆菌合成 ppGpp, 这有力地说明了 ppGpp 在极酸环境中作为信号分子调节毒力基因的表达。深部生物圈中最重要的土杆菌在金属元素循环中有重要的意义, 硫还原土杆菌



中 Rel 蛋白可以合成和降解 ppGpp, 在乙酸盐和氮素缺乏及暴露于氧气条件下, 都可以带来 ppGpp 积累; 而 *rel* 基因中断, 则丧失 Fe(III) 还原能力。芯片和 RT-PCR 结果表明, 在静止生长期, *rel* 突变造成蛋白质合成相关基因表达上调, 而与严谨反应相关及 Fe(III) 还原等电子传递相关的基因表达则下调<sup>[23]</sup>。Fe(II) 是细胞生长必需的离子, 控制其摄入的基因是 *fur* 基因, Fe<sup>2+</sup>-Fur 共同抑制铁离子代谢相关的基因。当环境中铁离子浓度变低时, 引起 ppGpp 积累, ppGpp 调控 *fur* 基因的表达, 加速细胞从环境中摄入所需的铁离子<sup>[2]</sup>。早在 1980 年, Ingrid 等就已经开始研究嗜热栖热菌中 ppGpp 的调控作用, 之后 Kasai 等<sup>[24]</sup> 发现该菌存在与核糖体结合的 RelA 蛋白, 具有合成 ppGpp 的能力但其累积量较低, 可能暗示了极端微生物严谨反应调控机制与普通微生物的差异。此外, ppGpp 水平的上升能诱导多磷酸盐 polyP 的积累, 而 Seufferheld 等<sup>[25]</sup> 认为 polyP 能作为“调节器”, 在微生物极端环境的适应性等方面起到重要作用。

胞内 ppGpp 的浓度对菌株适应高压环境起到了调节作用。对低温嗜压菌 *Photobacterium profundum* 的研究表明, SpoT 同源蛋白 PBPR0189 中断的突变株对冷和压力变得敏感。进一步的研究表明, 由于 *spoT* 基因负责 ppGpp 的合成和降解, 而缺失 *spoT* 基因的调控, 导致 PBPR0189 突变株即使在营养丰富的条件下也积累较高浓度的 ppGpp, 较高水平的 ppGpp 调节 *P. profundum* 菌株压力感受基因 *toxR*, 引起了 ToxR 的表达, 因此, PBPR0189 突变株对压力比较敏感<sup>[26]</sup>。

希瓦氏属 (*Shewanella*) 是海洋环境中重要的微生物类群, 本课题组从太平洋深海沉积物中分离获得 *Shewanella pizotolerans* WP3 菌株, 对其研究揭示了该菌具有受高压低温环境调控的双鞭毛系统、细胞膜脂肪酸组成及受低温诱导表达的丝状噬菌体<sup>[27-28]</sup> 等多元化适应机制。常规的实验室培养条件, 对源自深海适应寡营养、嗜冷、耐压的 WP3 菌株可能是高度胁迫的环境。前期研究表明, WP3 菌株能合成较高水平的信号分子 ppGpp, 暗示了该菌株中存在灵敏的严谨反应机制。而严谨反应与厌氧呼吸、双鞭毛系统之间的关系值得进一步研究。

#### 4 相关研究进展

一般认为在革兰氏阴性细菌中有两类同源的 ppGpp 合成酶 RelA 以及 SpoT, 而在阳性细菌中只

有一类 RelA/SpoT 蛋白参与了 ppGpp 的代谢。随着研究的不断深入, 发现了其他一些 RelA/SpoT 同源基因。Nanamiya 等<sup>[29]</sup> 在 *Bacillus subtilis* 中鉴定出两个新的 ppGpp 合成酶基因: *yibM* 和 *ywaC*, 并将其命名为小信号分子合成酶 (small alarmone synthetases, SASs)。实验证明, YibM 和 YwaC 在氨基酸营养胁迫引起的严谨反应中不参与 ppGpp 的合成, 但 YwaC 却参与了细胞在碱胁迫条件下 ppGpp 的合成, 且 SAS 总是与 RSH 共同作用<sup>[30]</sup>。Das 等<sup>[31]</sup> 则在霍乱弧菌 *V. Cholerae* 中找到新的合成酶基因 *relV*, 由于 *relV* 的存在, *relA* 和 *spoT* 双突变的霍乱弧菌在氨基酸饥饿和葡萄糖饥饿等情况下, 仍能合成 ppGpp。此外, 植物处于受损、热激、高盐、过酸、重金属、干燥和紫外辐射等胁迫环境时, 其叶绿体中会产生 ppGpp; Sun 等<sup>[32]</sup> 在多细胞动物中也发现了 SpoT 同源蛋白 Mesh1, Mesh1 突变 ( $\Delta mesh1$ ) 的果蝇生长迟缓, 抗饥饿能力差。不断发现的 *relA/spoT* 基因及其同源基因将为阐明 ppGpp 信号系统的进化分析提供良好的素材。

深海中栖居着种类繁多的微生物, 在全球物质循环等过程中扮演着重要的角色。对微生物适应深海高压、高/低温、高盐、厌氧和高毒等各种极端环境的机制展开研究, 对于了解地球生命起源及其进化具有重要意义。极端微生物对环境的适应是否采取了不同于 ppGpp 的调控策略, 有待于我们不断的探索和研究。

从 1969 年被发现至今, 对 ppGpp 的研究仍是方兴未艾, 虽然已证实 ppGpp 通过结合 RNAP 来行使其调控功能, 但在代谢过程、信号通路等很多方面还需要更深入的研究。由于 ppGpp 作为信号分子具有含量微小、易于分解的特点, 发展新的淬灭方法、提取步骤将有助于对其进行准确的定量检测。此外, 应用已有的微生物信号转导数据库等生物信息学工具<sup>[33]</sup>, 综合分析基因组、转录组、代谢组等新技术获得的全局性试验数据, 进一步完善 ppGpp 代谢调控网络, 将有助于从系统生物学角度深入微生物的环境适应性机理。

#### [参 考 文 献]

- [1] Battesti A, Bouveret E. Acyl carrier protein/SpoT interaction, the switch linking SpoT-dependent stress response to fatty acid metabolism. *Mol Microbiol*, 2006, 62 (4):1048-63
- [2] Vinella D, Albrecht C, Cashel M, et al. Iron limitation induces SpoT-dependent accumulation of ppGpp in

- Escherichia coli*. Mol Microbiol, 2005, 56 (4): 958-70
- [3] Artsimovitch I, Patlan V, Sekine S, et al. Structural basis for transcription regulation by alarmone ppGpp. Cell, 2004, 117 (3): 299-310
- [4] Lemke JJ, Sanchez-Vazquez P, Burgos HL, et al. Direct regulation of *Escherichia coli* ribosomal protein promoters by the transcription factors ppGpp and DksA. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (14): 5712-7
- [5] Balsalobre C. Concentration matters!! ppGpp, from a whispering to a strident alarmone. Mol Microbiol, 2011, 79 (4): 827-9
- [6] Traxler MF, Zacharia VM, Marquardt S, et al. Discretely calibrated regulatory loops controlled by ppGpp partition gene induction across the 'feast to famine' gradient in *Escherichia coli*. Mol Microbiol, 2011, 79 (4): 830-45
- [7] Potrykus K, Murphy H, Philippe N, et al. ppGpp is the major source of growth rate control in *E. coli*. Environ Microbiol, 2011, 13 (3): 563-75
- [8] Graumann P, Marahiel MA. Some like it cold: response of microorganisms to cold shock. Arch Microbiol, 1996, 166 (5): 293-300
- [9] Yang X, Ishiguro EE. Temperature-sensitive growth and decreased thermotolerance associated with *relA* mutations in *Escherichia coli*. J Bacteriol, 2003, 185 (19):5765-71
- [10] Varcamonti M, Graziano MR, Pezzopane R, et al. Impaired temperature stress response of a *Streptococcus thermo-philus deoD* mutant. Appl Environ Microbiol, 2003, 69 (2): 1287-9
- [11] Magnusson LU, Gummesson B, Joksimovic P, et al. Identical, independent, and opposing roles of ppGpp and DksA in *Escherichia coli*. J Bacteriol, 2007, 189 (14): 5193-202
- [12] Lemke JJ, Durfee T, Gourse RL. DksA and ppGpp directly regulate transcription of the *Escherichia coli* flagellar cascade. Mol Microbiol, 2009, 74 (6): 1368-79
- [13] Pal RR, Das B, Dasgupta S, et al. Genetic components of stringent response in *Vibrio cholerae*. Indian J Med Res, 2011, 133 (2): 212-7
- [14] Song M, Kim HJ, Ryu S, et al. ppGpp-mediated stationary phase induction of the genes encoded by horizontally acquired pathogenicity islands and *cob/pdu* locus in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. J Microbiol, 2010, 48 (1): 89-95
- [15] Gaynor EC, Wells DH, MacKichan JK, et al. The *Campylobacter jejuni* stringent response controls specific stress survival and virulence-associated phenotypes. Mol Microbiol, 2005, 56 (1): 8-27
- [16] Dai S, Mohapatra NP, Schlesinger LS, et al. Regulation of *Francisella tularensis* virulence. Front Microbiol, 2010, 1: 144
- [17] Taylor CM, Beresford M, Epton HA, et al. *Listeria monocytogenes relA* and *hpt* mutants are impaired in surface-attached growth and virulence. J Bacteriol, 2002, 184 (3): 621-8
- [18] Wu J, Long Q, Xie J. (p)ppGpp and drug resistance. J Cell Physiol, 2010, 224 (2): 300-4
- [19] van Delden C, Comte R, Bally AM. Stringent response activates quorum sensing and modulates cell density-dependent gene expression in *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol, 2001, 183 (18): 5376-84
- [20] Erickson DL, Lines JL, Pesci EC, et al. *Pseudomonas aeruginosa relA* contributes to virulence in *Drosophila melanogaster*. Infect Immun, 2004, 72 (10): 5638-45
- [21] Vercruyse M, Fauvart M, Jans A, et al. Stress response regulators identified through genome-wide transcriptome analysis of the (p)ppGpp-dependent response in *Rhizobium etli*. Genome Biol, 2011, 12 (2): R17
- [22] Thompson LJ, Merrell DS, Neilan BA, et al. Gene expression profiling of *Helicobacter pylori* reveals a growth-phase-dependent switch in virulence gene expression. Infect Immun, 2003, 71 (5): 2643-55
- [23] DiDonato LN, Sullivan SA, Methe BA, et al. Role of RelGsu in stress response and Fe(III) reduction in *Geobacter sulfurreducens*. J Bacteriol, 2006, 188 (24): 8469-78
- [24] Kasai K, Nishizawa T, Takahashi K, et al. Physiological analysis of the stringent response elicited in an extreme thermophilic bacterium, *Thermus thermophilus*. J Bacteriol, 2006, 188 (20): 7111-22
- [25] Seufferheld MJ, Alvarez HM, Farias ME. Role of polyphosphates in microbial adaptation to extreme environments. Appl Environ Microbiol, 2008, 74 (19): 5867-74
- [26] Lauro FM, Tran K, Vezzi A, et al. Large-scale transposon mutagenesis of *Photobacterium profundum* SS9 reveals new genetic loci important for growth at low temperature and high pressure. J Bacteriol, 2008, 190 (5): 1699-709
- [27] Wang F, Li Q, Xiao X. A novel filamentous phage from the deep-sea bacterium *Shewanella piezotolerans* WP3 is induced at low temperature. J Bacteriol, 2007, 189 (19): 7151-3
- [28] Wang F, Xiao X, Ou HY, et al. Role and regulation of fatty acid biosynthesis in the response of *Shewanella piezotolerans* WP3 to different temperatures and pressures. J Bacteriol, 2009, 191 (8): 2574-84
- [29] Nanamiya H, Kasai K, Nozawa A, et al. Identification and functional analysis of novel (p)ppGpp synthetase genes in *Bacillus subtilis*. Mol Microbiol, 2008, 67 (2): 291-304
- [30] Tozawa Y, Nomura Y. Signalling by the global regulatory molecule ppGpp in bacteria and chloroplasts of land plants. Plant Biol : Stuttg, 2011, 13 (5): 699-709
- [31] Das B, Pal RR, Bag S, et al. Stringent response in *Vibrio cholerae*: genetic analysis of *spoT* gene function and identification of a novel (p)ppGpp synthetase gene. Mol Microbiol, 2009, 72 (2): 380-98
- [32] Sun D, Lee G, Lee JH, et al. A metazoan ortholog of SpoT hydrolyzes ppGpp and functions in starvation responses. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17 (10): 1188-94
- [33] Ulrich LE, Zhulin IB. The MiST2 database: a comprehensive genomics resource on microbial signal transduction. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (suppl 1): D401-7