

DOI: 10.13376/j.cbls/20180602

文章编号: 1004-0374(2018)06-0673-07

## 细菌鞭毛在生理活动中的作用

李交昆<sup>1,2</sup>, 南美花<sup>1,2</sup>, 吴学玲<sup>1,2</sup>, 余润兰<sup>1,2</sup>, 曾伟民<sup>1,2\*</sup>

(1 中南大学资源加工与生物工程学院, 长沙 410083; 2 中南大学生物冶金教育部重点实验室, 长沙 410083)

**摘要:** 鞭毛是细菌主要的运动器官, 细菌通过鞭毛运动实现趋化性。随着研究的不断深入, 研究人员发现鞭毛具有很多其他功能。现综述细菌鞭毛在生理活动中的作用, 包括鞭毛介导的运动和趋化性, 鞭毛的致病性、抗原性与免疫原性, 以及鞭毛与冷适应机制的关系, 并结合实验室研究方向, 对细菌鞭毛相关的冷适应机制做出了展望。

**关键词:** 鞭毛; 生理活动; 冷适应机制

中图分类号: Q935; R378.1 文献标志码: A

## The functions of bacterial flagella in physiological activity

LI Jiao-Kun<sup>1,2</sup>, NAN Mei-Hua<sup>1,2</sup>, WU Xue-Ling<sup>1,2</sup>, YU Run-Lan<sup>1,2</sup>, ZENG Wei-Min<sup>1,2\*</sup>

(1 School of Minerals Processing and Bioengineering, Central South University, Changsha 410083, China;

2 Key Laboratory of Biometallurgy, Ministry of Education, Central South University, Changsha 410083, China)

**Abstract:** Flagella are the major motility organs of bacteria, and bacteria can achieve chemotaxis through flagella-mediated movement. However, as research continuous, many other functions of flagella have been discovered. This review summarizes the functions of bacterial flagella in physiological activity, including flagella-mediated motility and chemotaxis, flagella pathogenicity, antigenicity and immunogenicity, and the relationship between flagella and cold-adaptation mechanisms. Combined with our own research, prospects about the cold-adaptation mechanisms associated with bacterial flagella are proposed in this paper.

**Key words:** flagella; physiological activity; cold-adaptation

鞭毛是细菌主要的运动器官, 长度一般为 5~20  $\mu\text{m}$ , 直径约 20 nm, 细菌鞭毛具有端生鞭毛、周生鞭毛、侧生鞭毛等不同类型<sup>[1]</sup>。由于鞭毛直径较细, 肉眼观察不到, 需通过特殊染色才能在光学显微镜或电子显微镜下观察到<sup>[2]</sup>。鞭毛的结构精密而复杂, 以革兰氏阴性菌为例, 鞭毛结构如图 1 所示<sup>[3]</sup>, 主要由基体 (basal body)、钩型鞘 (hook)、鞭毛丝 (filament) 三大部分组成。其中鞭毛基体是鞭毛旋转的动力系统<sup>[4]</sup>, 由若干环状结构组成; 在革兰氏阴性菌中其由 L 环、P 环、S-M 环、C 环四个环组成, 而在革兰氏阳性菌中则由互相分离的 S 环和 M 环两个环组成。鞭毛丝发挥螺旋桨的作用, 细菌运动主要依赖这个结构<sup>[4]</sup>。钩型鞘是连接基体和鞭毛丝的部分, 具有协调两者的作用<sup>[3]</sup>。有些细菌的鞭毛结构除了上述三个组成部分外, 还包括包

裹在鞭毛丝外的鞭毛鞘结构, 如趋磁细菌 (magnetotactic bacterium)<sup>[5]</sup>。据推测, 鞭毛鞘可能具有保护鞭毛的作用<sup>[4]</sup>。虽然鞭毛结构非常复杂, 但是其组装过程高度有序、遵循逐级调控模式, 并且鞭毛调控和组装过程是相互耦合的<sup>[6]</sup>。细菌鞭毛最主要的功能是运动, 关于鞭毛的运动机理、能量来源等问题已经研究得较为清楚。目前关于鞭毛研究最多的是趋化性, 然而随着研究的不断深入, 发现鞭毛除了与运动和趋化性相关, 也能够参与自身的其他生理活动。本文综述了近年来研究发现的关于细菌鞭毛在生理

收稿日期: 2017-11-29; 修回日期: 2018-01-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31470230);

中南大学中央高校基本科研业务费专项(2017zzts368)

\*通信作者: E-mail: zengweimin1024@sina.com

活动中发挥的作用。

## 1 鞭毛介导的运动和趋化性

细菌鞭毛能够介导游动 (swimming) 和涌动 (swarming) 两种运动方式。游动是指在溶液或浓度较低的介质中细菌个体的运动行为, 而涌动是指在较高浓度的介质中细菌群体的运动行为<sup>[1]</sup>。鞭毛运动的动力系统又称为鞭毛马达, 分为  $H^+$  驱动型和  $Na^+$  驱动型马达, 存在于鞭毛基体中<sup>[7]</sup>。其中,  $H^+$  驱动型马达用于大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 等细菌侧生鞭毛的旋转, 而  $Na^+$  驱动型马达用于弧菌极性鞭毛的旋转<sup>[7]</sup>。鞭毛马达分为定子 (rotor) 和转子 (motor) 两个部分<sup>[8]</sup>。定子构成马达中非旋转的部分,  $H^+$  驱动型马达的定子包括 Mot A 和 Mot B 两个跨膜蛋白, 而  $Na^+$  驱动型马达的定子包括 PomA 和 PomB 两个跨膜蛋白; 转子参与马达力矩的产生, 包括 C 环蛋白 FliG、FliM 和 FliN<sup>[7,9]</sup>。鞭毛旋转的能量来源并不是 ATP, 而是离子跨膜产生的离子推动力<sup>[8]</sup>。定子具有跨膜离子

通道,  $H^+$  或  $Na^+$  跨膜运输产生的膜内外电势差导致定子和转子相互作用产生鞭毛旋转的力矩, 从而推动细菌运动<sup>[10]</sup>。

细菌通过鞭毛运动来实现趋化性。趋化性是指细菌通过运动对不同梯度的环境因子做出方向性的应答, 从而趋向有利刺激, 躲避有害刺激<sup>[11]</sup>。细菌的趋化性有助于细菌自身的生存, 是细菌长期适应环境的结果。目前, 关于细菌趋化系统信号转导途径的研究已取得较大进展。以大肠杆菌 (*E. coli*) 为例, 细菌趋化系统的信号转导途径分为三部分<sup>[12]</sup>: (1) 膜受体甲基化趋化蛋白 (methyl-accepting chemotaxis proteins, MCPs) 感应外界环境; (2) 趋化系统将信号传递给鞭毛马达; (3) 对最初输入信号的适应。当膜受体未与诱导剂结合时, 组氨酸激酶 CheA 能够自我磷酸化, 并把磷酸基团传递给反应调节器 CheY<sup>[13-14]</sup>, 磷酸化的 CheY 能够与鞭毛马达中的 FliM、FliG、FliN 相互作用并使鞭毛顺时针旋转, 从而使细菌做翻滚运动<sup>[15]</sup>。反之, 当膜受体与诱导剂结合时, 未磷酸化的 CheY 不能与鞭毛马达相互作用, 这时鞭毛旋转方向从顺时针转向逆时针, 细

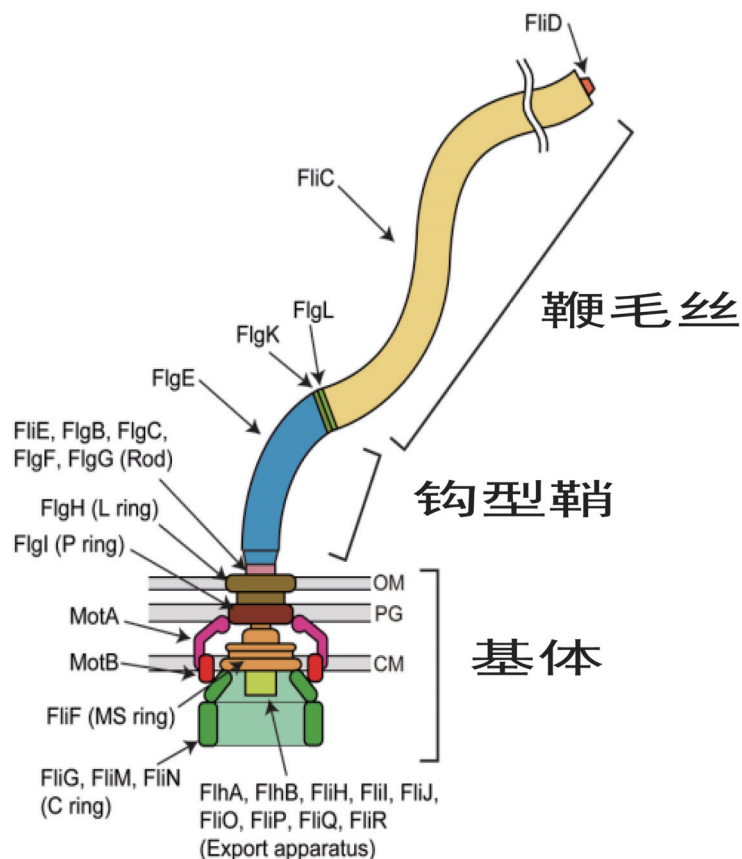


图1 细菌鞭毛结构示意图(改编自文献<sup>[3]</sup>)

菌做直线运动, 从而趋向诱导剂存在的地方<sup>[11]</sup>。对最初输入信号的适应通过甲基转移酶 CheR 和甲基酯酶 CheB 的甲基化和去甲基化来完成<sup>[12]</sup>。值得一提的是, 趋磁细菌的运动行为是由鞭毛和外界磁场共同介导的, 所以, 趋磁细菌能够沿着地球磁场线游动<sup>[16]</sup>。但 Zhang 等<sup>[17]</sup>发现, 趋磁细菌 MO-1 在游动过程中遇到障碍物时能够逆着磁场游动以避开障碍物。趋磁细菌在磁场环境中特殊的趋化行为引起了研究人员极大的兴趣, 但目前对于趋磁细菌的这种特性了解相对较少, 相关研究还在继续。

## 2 鞭毛的致病性

许多研究表明, 鞭毛还与致病性相关。Yang 等<sup>[18]</sup>发现, 与野生型相比, 迟钝爱德华菌 (*Edwardsiella tarda*) 鞭毛丝基因突变体的致病能力明显下降, 表明鞭毛丝参与了迟钝爱德华菌的致病过程。Ye 等<sup>[19]</sup>对阪崎肠杆菌 (*Cronobacter sakazakii*) 的比较转录组学数据进行分析后发现, 相对于减毒菌株 L3101, 鞭毛相关基因在高毒力菌株 G362 中具有更高的转录水平, 表明鞭毛可能与毒力因子相关。此外, 在幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 对胃肠黏膜的定植<sup>[20]</sup>、鼠伤寒沙门氏菌 (*S. typhimurium*) 对肠道的定植和黏附<sup>[21]</sup>、霍乱弧菌 (*V. cholerae*) 对肠黏膜的定植感染<sup>[22]</sup>以及铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 引起的感染<sup>[23]</sup>中, 细菌的运动性也发挥了重要作用。研究人员将鞭毛能够参与细菌致病的主要原因归纳为以下两点: (1) 细菌鞭毛在一定程度上能够促进生物膜的形成; (2) 细菌鞭毛分泌系统能够分泌一些毒力相关的蛋白<sup>[24]</sup>。下面将详细介绍鞭毛与生物膜以及蛋白分泌的相关性。

### 2.1 鞭毛与生物膜的相关性

生物膜也称为生物被膜, 是指附着于有生命或无生命物体表面的被细菌胞外大分子包裹的有组织的细菌群体。因此, 生物膜是微生物的聚集体, 能够帮助微生物相互协作, 是微生物在自然界中最主要的生存方式<sup>[25]</sup>。细菌生物膜的形成不仅能够提高细菌在宿主的存活率, 而且还能提高细菌的耐药性, 据统计 80% 以上的细菌感染都是由细菌生物膜引起的<sup>[26]</sup>。研究表明, 生物膜的形成与细菌鞭毛相关, 如胡萝卜软腐欧文氏菌 (*Erwinia carotovora*) *fliC* 基因突变体和 *motA* 基因突变体在一种非生物材料聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 表面的生物膜形成能力减弱<sup>[27]</sup>, 而阪崎肠杆菌 (*C. sakazakii*) 鞭毛基因 *fliA*、*fliC*、*fliD*、*FlgE* 在生物膜的形成过程中也具

有重要作用<sup>[28-29]</sup>。O'Toole 和 Kolter<sup>[30]</sup>曾提出铜绿假单胞菌在 PVC 表面生物膜的形成模型。该模型认为, 在生物膜的形成过程中鞭毛可能具有以下几种作用: (1) 鞭毛的趋化性使细菌能够感知固体表面的营养物质, 从而游向固体表面; (2) 细菌通过鞭毛运动克服细菌与固体表面的静电斥力作用, 从而附着在固体表面; (3) 在膜的生长期, 鞭毛运动能够帮助细菌在表面扩散, 促进膜的延伸和不断加厚。这种模型还适用于其他多种不同的细菌和不同的环境<sup>[31]</sup>。

然而, 有关研究表明, 在有些细菌中鞭毛运动与生物膜的形成呈负相关, 如李斯特细菌 (*Listeria monocytogene*) 的运动能力受到抑制时, 其生物膜的形成能力反而增加<sup>[32]</sup>; 类鼻疽杆菌 (*Burkholderia pseudomallei*) 中胞内第二信使环二鸟苷酸 (c-di-GMP) 能够抑制鞭毛的合成和鞭毛介导的运动, 却能够对生物膜的形成起促进作用<sup>[33]</sup>。值得一提的是, 许多不具有鞭毛的细菌也能够形成生物膜, 表明鞭毛在没有运动能力的细菌的生物膜形成过程中不发挥作用<sup>[34]</sup>。综上所述, 细菌鞭毛与生物膜的关系不是简单的正比或反比的关系, 这是非常具有争议的热点研究问题, 需要具体情况具体讨论。但可以肯定的是, 鞭毛在一些细菌中能够在一定程度上促进生物膜的形成过程, 两者之间的关系值得继续深入研究。

### 2.2 鞭毛与蛋白分泌的相关性

以革兰氏阴性菌为例, 细菌的分泌系统分为 I ~ IX 共 9 个类型, 其中细菌 III 型分泌系统 (type III secretion system, T3SS) 与鞭毛 T3SS 同源, 两者具有相似的结构<sup>[35-36]</sup>。鞭毛 T3SS 存在于鞭毛结构的内膜部分, 鞭毛结构蛋白在核糖体中生成后通过鞭毛 T3SS 输出到胞外, 再组装成鞭毛结构<sup>[6]</sup>。鞭毛 T3SS 由 6 个膜内蛋白 (FliO、FliP、FliQ、FliR、FlhA、FlhB) 和 3 个胞质溶胶内蛋白 (FliI、FliH、FliJ) 组成<sup>[37]</sup>。研究表明, 鞭毛 T3SS 也能够分泌鞭毛蛋白以外的其他蛋白。例如, 反  $\sigma^{28}$  因子 FlgM 是第一个被发现的能够通过鞭毛 T3SS 输出的非鞭毛结构蛋白<sup>[38]</sup>。FlgM 与鞭毛的转录调控有关, 当  $\sigma^{28}$  与 FlgM 共同存在于细胞质内时,  $\sigma^{28}$  被抑制, 不能调控鞭毛丝和趋化相关基因的表达; 当 FlgM 通过鞭毛 T3SS 输出后,  $\sigma^{28}$  的抑制被解除, 这时鞭毛丝和趋化相关基因开始表达<sup>[1]</sup>。此外, 鞭毛 T3SS 还能够分泌毒力因子。Konkel 等<sup>[24]</sup>发现, 当鞭毛 T3SS 的结构元件缺失时, 弯曲杆菌侵袭抗原相关蛋白 (campylobacter invasion antigens, Cia) 无法

分泌到细胞外,从而丧失了对机体的侵袭能力,证明Cia蛋白是通过鞭毛T3SS分泌到胞外的。另外,小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)和苏芸金芽胞杆菌(*Bacillus thuringiensis*)中的一些毒力因子(如毒力有关的磷脂酶)的输出也依赖于鞭毛T3SS<sup>[39-40]</sup>。

### 3 鞭毛的抗原性与免疫原性

吕冰和万康林<sup>[41]</sup>曾对中国莱姆病螺旋体(*Borrelia garinii*)鞭毛蛋白中央区进行克隆表达,并证实鞭毛蛋白具有抗原性。鞭毛丝结构是鞭毛最主要的组成部分,鞭毛丝蛋白FliC是目前为止研究最多的鞭毛蛋白。对细菌鞭毛丝蛋白FliC的结构分析发现,鞭毛丝蛋白有D<sub>0</sub>、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>四个功能区域<sup>[42]</sup>。其中,D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>是鞭毛丝的外部结构,由β折叠连接,其氨基酸序列是高度可变的;而D<sub>0</sub>和D<sub>1</sub>是鞭毛丝的内部结构,由N端和C端高度保守的α螺旋构成<sup>[43]</sup>。鞭毛丝的高度可变区决定了鞭毛抗原的多样性,可以根据鞭毛抗原的种类对细菌进行血清型鉴定<sup>[44]</sup>。而鞭毛丝的保守区域能够被一种Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)跨膜蛋白TLR5特异性识别,引起促炎性反应,从而使机体获得先天免疫应答<sup>[45]</sup>。可见,鞭毛不仅具有抗原性,也具有免疫原性。研究表明,鞭毛丝蛋白保守区的丢失会导致鞭毛蛋白失去免疫原性,而可变区的丢失或破坏并不影响鞭毛蛋白的免疫原活性,证实了跨膜蛋白TLR5作用的靶位点存在于鞭毛丝蛋白的保守区域<sup>[46]</sup>。除了鞭毛丝蛋白FliC外,其他的鞭毛蛋白也具有抗原性和免疫原性。例如,幽门螺杆菌(*H. pylori*)的极性鞭毛丝蛋白FlaA也具有抗原和免疫原表位,因此FlaA可用于设计针对幽门螺杆菌的特异性诊断试剂盒和重组疫苗的研发和生产<sup>[47]</sup>。此外,在鱼体内将迟钝爱德华菌(*E. tarda*)的鞭毛钩蛋白FlgD与细胞因子进行重组,也能够激发免疫应答<sup>[48]</sup>。据此,Beck等<sup>[49]</sup>推测,FlgD可能是TLR5的配体或者与TLR5途径密切相关。

鞭毛蛋白不仅自身具有免疫原性,也能够增强外源免疫活性<sup>[45]</sup>。根据这一特点,鞭毛蛋白已被应用于多种免疫佐剂的研究中。免疫佐剂是指一类与抗原同时注射或预先注入体内后,能够增强机体对该抗原的免疫应答的物质<sup>[50]</sup>。例如,在禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)疫苗的研制中,鞭毛蛋白作为免疫佐剂能够发挥重要的作用;Chang等<sup>[51]</sup>将鞭毛丝蛋白FliC与已灭活的禽流感病毒融合后,

通过鼻内注射、肌肉注射两种方式使SPF(special pathogen free)鸡产生免疫反应,结果发现注射与鞭毛蛋白融合的AIV疫苗后产生的IgA和IgG抗体水平显著高于单独注射AIV疫苗后产生的抗体水平。此外,鞭毛蛋白也用于针对人体的免疫佐剂的研究中。Taylor等<sup>[52]</sup>将H1N1流感病毒与鞭毛丝蛋白FliC融合,选取不同年龄段的人群注射融合疫苗使他们发生免疫;研究结果显示,以鞭毛蛋白作为免疫佐剂的融合蛋白能够克服疫苗在年长者体内免疫原性弱的缺点,因此能够作为预防H1N1流感病毒的新型候选疫苗。2015年和2017年的研究表明,除了鞭毛丝蛋白FliC外,鞭毛钩蛋白FlgD和FlgE也能作为良好的候选免疫佐剂<sup>[49, 53]</sup>。鞭毛蛋白作为候选的免疫佐剂具有低剂量发挥作用、鞭毛抗原不会对人体造成损伤等优点<sup>[54]</sup>,因此具有广阔的应用前景。

### 4 鞭毛与冷适应机制的相关性

冰川、永久冻土、深海等极端环境占据了地球表面的大部分区域,地球圈80%都在5℃以下<sup>[55]</sup>。生存在这些低温环境中的微生物在漫长的进化过程中形成了自身独特的耐冷机制来抵抗低温环境。大量研究表明,细菌的耐冷机制主要与细胞膜的流动性、冷激蛋白、嗜冷酶等因素相关<sup>[56]</sup>。根据相关文献报道,耐冷机制还与细菌鞭毛相关。李斯特细菌(*L. monocytogene*)是一种能够在低温下生长的耐冷微生物,其鞭毛是低温依赖型的鞭毛<sup>[57]</sup>。Mattila等<sup>[57]</sup>发现,与野生型相比,李斯特细菌鞭毛基因突变体在低温下的生长能力严重减弱,表明鞭毛在李斯特细菌的耐冷机制中具有重要作用。随后,Kamp等<sup>[58]</sup>证实,GmaR作为一种重要的转录调控蛋白能够在转录水平上调李斯特细菌鞭毛基因的表达,研究结果显示这种转录调控过程也是温度依赖型的。对转录调控蛋白GmaR进一步的研究表明,GmaR的构象能够随着温度的变化而变化<sup>[58]</sup>。此外,深海细菌的冷适应机制也与鞭毛相关。Wang等<sup>[59]</sup>通过全基因组测序发现,一种深海细菌*Shewanella piezotolerans*具有极生鞭毛和侧生鞭毛两套鞭毛系统,其中极生鞭毛相关基因在高压下上调,侧生鞭毛相关基因则在低温下上调;据此推测,侧生鞭毛系统可能对深海细菌在低温下的生存至关重要。除此之外,该团队的最新研究表明,一种拟核相关DNA结合蛋白H-NS(histone-like nucleoid structuring protein)能够参与低温下深海细菌侧生鞭毛相关基

因的转录调控<sup>[60]</sup>。值得一提的是, 本课题组 Peng 等<sup>[61]</sup>发现一株低温浸矿细菌 *Acidithiobacillus ferrivorans* YL15 在低温下具有很强的运动性, 并且通过转录组学分析发现, 低温下 *A. ferrivorans* YL15 趋化相关基因和鞭毛相关基因具有很高的转录水平; 据此推测, 鞭毛可能在 *A. ferrivorans* YL15 的冷适应机制中具有重要作用。鞭毛相关的耐冷机制是近几年才兴起的研究热点, 目前相关报道较少。鞭毛在低温环境下的作用值得进一步深入研究。

## 5 展望

以往的研究表明, 细菌鞭毛只是一个与趋化性相关的运动器官, 但随着研究的不断深入, 人们发现鞭毛除了具有运动性和趋化性以外, 还具有多种生理功能, 其作为候选免疫佐剂在医学领域具有广阔的应用前景。但许多问题仍需进一步阐明, 例如: 鞭毛与生物膜的关系为什么存在个体差异性, 鞭毛作为候选免疫佐剂是否还有其他副作用, 鞭毛在耐冷机制中的具体作用等。基于上述低温浸矿细菌 *A. ferrivorans* YL15 中存在的现象, 本课题组更为关注的是鞭毛与耐冷机制的关系。*A. ferrivorans* YL15 鞭毛相关的耐冷机制需进一步的实验验证, 如通过透射电镜确定细菌鞭毛是否为低温依赖型, 鞭毛相关基因敲除是否影响细菌在低温下的生长等。另外, 本课题组猜测 *A. ferrivorans* YL15 在低温下运动能力更强或许与人们在感受到寒冷时会通过爬山、跑步等运动产生更多热量来抵抗寒冷类似, 因此相关冷适应机制的生物学意义也需要进一步阐明。探究低温浸矿细菌的耐冷机制有助于对低温环境下微生物资源的开发与利用, 具有潜在的研究意义。

### [参 考 文 献]

- [1] 曾县平. 细菌鞭毛系统的研究进展. 安徽农业科学, 2012, 40: 13215-7
- [2] 李任峰, 何启盖, 周锐, 等. 细菌鞭毛研究概况及进展. 微生物学通报, 2005, 32: 124-7
- [3] Morimoto YV, Minamino T. Structure and function of the bi-directional bacterial flagellar motor. *Biomolecules*, 2014, 4: 217-34
- [4] 张维佳, 李颖, Wu LF. 细菌鞭毛推进器复杂的蛋白组成和精致的空间结构. 科学通报, 2014, 59: 1912-8
- [5] Ruan J, Kato T, Santini CL, et al. Architecture of a flagellar apparatus in the fast-swimming magnetotactic bacterium MO-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 20643-8
- [6] Chevance FF, Hughes KT. Coordinating assembly of a bacterial macromolecular machine. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6: 455-65
- [7] Zhu S, Kojima S, Homma M. Structure, gene regulation and environmental response of flagella in *Vibrio*. *Front Microbiol*, 2013, 4: 410
- [8] 邓国宏, 徐启旺. 细菌鞭毛马达——一种卓越的分子机器. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27: 612-5
- [9] Meacci G, Lan G, Tu Y. Dynamics of the bacterial flagellar motor: the effects of stator compliance, back steps, temperature, and rotational asymmetry. *Biophys J*, 2011, 100: 1986-95
- [10] 崔俊文. 鞭毛细菌游动机理及其模型研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2007: 9-11
- [11] 李茹, 陈鹏. 细菌趋化性的信号传导及调节机制研究进展. 生物技术通报, 2011: 54-7
- [12] 杨姗姗, 马丽, 孙柏欣, 等. 细菌趋化性研究进展. 中国农学通报, 2015, 31: 121-7
- [13] Hess JF, Oosawa K, Kaplan N, et al. Phosphorylation of three proteins in the signaling pathway of bacterial chemotaxis. *Cell*, 1988, 53: 79-87
- [14] Borkovich KA, Kaplan N, Hess JF, et al. Transmembrane signal transduction in bacterial chemotaxis involves ligand-dependent activation of phosphate group transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 1208-12
- [15] Harshey RM, Partridge JD. Shelter in a swarm. *J Mol Biol*, 2015, 427: 3683-94
- [16] 江淼, 马胜伟, 吴洽儿. 趋磁细菌研究进展. 生物学杂志, 2017, 34: 93-7
- [17] Zhang SD, Petersen N, Zhang WJ, et al. Swimming behaviour and magnetotaxis function of the marine bacterium strain MO-1. *Environ Microbiol Rep*, 2014, 6: 14-20
- [18] Yang H, Xu T, Fossheim LE, et al. FliC, a flagellin protein, is essential for the growth and virulence of fish pathogen *Edwardsiella tarda*. *PLoS One*, 2012, 7: e45070
- [19] Ye Y, Zhang X, Zhang M, et al. Potential factors involved in virulence of *Cronobacter sakazakii* isolates by comparative transcriptome analysis. *J Dairy Sci*, 2017: 100: 8826-37
- [20] Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*, 2017, 74: 863-9
- [21] Marchetti M, Sirard JC, Sansonetti P, et al. Interaction of pathogenic bacteria with rabbit appendix M cells: bacterial motility is a key feature *in vivo*. *Microbes Infect*, 2004, 6: 521-8
- [22] Krukoni ES, Dirita VJ. From motility to virulence: sensing and responding to environmental signals in *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6: 186-90
- [23] Arora SK, Neely AN, Blair B, et al. Role of motility and flagellin glycosylation in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections. *Infect Immun*, 2005, 73: 4395-8
- [24] Konkel ME, Klena JD, Riveraamill V, et al. Secretion of virulence proteins from *Campylobacter jejuni* is dependent on a functional flagellar export apparatus. *J Bacteriol*, 2004, 186: 3296-303
- [25] McDougald D, Rice SA, Barraud N, et al. Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences

- for biofilm dispersal. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10: 39-50
- [26] Attila C, Ueda A, Wood TK. PA2663 (PpyR) increases biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 through the *psl* operon and stimulates virulence and quorum-sensing phenotypes. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 78: 293-307
- [27] Hossain MM, Tsuyumu S. Flagella-mediated motility is required for biofilm formation by *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*. *J Gen Plant Pathol*, 2006, 72: 34-9
- [28] Gao JX, Li P, Du XJ, et al. A negative regulator of cellulose biosynthesis, *bcsR*, affects biofilm formation, and adhesion/invasion ability of *Cronobacter sakazakii*. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1839
- [29] Ye Y, Jiao R, Gao J, et al. Proteins involved in responses to biofilm and planktonic modes in *Cronobacter sakazakii*. *LWT-Food Sci Technol*, 2016, 65: 1093-9
- [30] O'Toole G, Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol*, 1998, 30: 295-304
- [31] 丁莉莎, 王瑶. 鞭毛介导的运动性与细菌生物膜的相互关系. *微生物学报*, 2009, 49: 417-22
- [32] Todhanakasem T, Young GM. Loss of flagellum-based motility by *Listeria monocytogenes* results in formation of hyperbiofilms. *J Bacteriol*, 2008, 190: 6030-4
- [33] Lee HS, Gu F, Shi MC, et al. CdpA is a *Burkholderia pseudomallei* cyclic di-GMP phosphodiesterase involved in autoaggregation, flagellum synthesis, motility, biofilm formation, cell invasion, and cytotoxicity. *Infect Immun*, 2010, 78: 1832-40
- [34] Sinharay S, Ali A. Mutation in *flrA* and *mshA* genes of *Vibrio cholerae* inversely involved in *vps*-independent biofilm driving bacterium toward nutrients in lake water. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1770
- [35] 余乐正, 柳凤娟, 鄢南南, 等. 革兰阴性菌分泌系统及其分泌产物研究进展. *动物医学进展*, 2017, 38: 80-4
- [36] Deng W, Marshall NC, Rowland JL, et al. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15: 323-37
- [37] Erhardt M, Namba K, Hughes KT. Bacterial nanomachines: the flagellum and type III injectisome. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2: a000299
- [38] Hughes KT, Gillen KL, Semon MJ, et al. Sensing structural intermediates in bacterial flagellar assembly by export of a negative regulator. *Science*, 1993, 262: 1277-80
- [39] Young GM, Schmiel DH, Miller VL. A new pathway for the secretion of virulence factors by bacteria: the flagellar export apparatus functions as a protein-secretion system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 6456-61
- [40] Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, et al. Requirement of *flhA* for swarming differentiation, flagellin export, and secretion of virulence-associated proteins in *Bacillus thuringiensis*. *J Bacteriol*, 2002, 184: 6424-33
- [41] 吕冰, 万康林. 中国莱姆病螺旋体鞭毛蛋白中央区的基因克隆和表达. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24: 611-4
- [42] Terashima H, Kojima S, Homma M. Flagellar motility in bacteria structure and function of flagellar motor. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2008, 270: 39-85
- [43] Ramos HC, Rumbo M, Sirard JC. Bacterial flagellins: mediators of pathogenicity and host immune responses in mucosa. *Trends Microbiol*, 2004, 12: 509-17
- [44] 张雪寒, 何孔旺, 赵攀登, 等. 肠出血性大肠杆菌O157:H7鞭毛可变区基因片段的克隆、表达与免疫原性. *江苏农业学报*, 2011, 27: 1021-5
- [45] 郭志燕, 周明旭, 段强德, 等. 细菌鞭毛的致病性及其免疫学应用的研究进展. *微生物学报*, 2014, 54: 251-60
- [46] Eavespyles TD, Wong HR, Odoms K, et al. *Salmonella* flagellin-dependent proinflammatory responses are localized to the conserved amino and carboxyl regions of the protein. *J Immunol*, 2001, 167: 7009-16
- [47] Zarei M, Mosayebi G, Khansarinejad B, et al. Antigenic and immunogenic evaluation of *Helicobacter pylori* FlaA epitopes. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20: 920-6
- [48] Meng Z, Wu H, Li X, et al. *Edwardsiella tarda* flagellar protein FlgD: a protective immunogen against edwardsiellosis. *Vaccine*, 2012, 30: 3849-56
- [49] Beck BR, Lee SH, Kim D, et al. A *Lactococcus lactis* BFE920 feed vaccine expressing a fusion protein composed of the OmpA and FlgD antigens from *Edwardsiella tarda* was significantly better at protecting olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) from edwardsiellosis is than single antigen vaccines. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 68: 19-28
- [50] 张小飞, 杨倩. 黏膜免疫佐剂的研究进展. *免疫学杂志*, 2004, 20: 62-5
- [51] Chaung HC, Cheng LT, Hung LH, et al. *Salmonella* flagellin enhances mucosal immunity of avian influenza vaccine in chickens. *Vet Microbiol*, 2012, 157: 69-77
- [52] Taylor DN, Treanor JJ, Sheldon EA, et al. Development of VAX128, a recombinant hemagglutinin (HA) influenza-flagellin fusion vaccine with improved safety and immune response. *Vaccine*, 2012, 30: 5761-9
- [53] Wang Y, Shen Y, Yuan Q, et al. Flagellar hook protein FlgE initiates a proinflammatory response via mixed pathways (MPF2P.762). *J Immunol*, 2015, 194: 63.21
- [54] Mizel SB, Bates JT. Flagellin as an adjuvant: cellular mechanisms and potential. *J Immunol*, 2010, 185: 5677-82
- [55] 陈秀兰, 高培基. 适冷微生物及其适冷机制研究进展. *中国生物工程杂志*, 2003, 23: 86-90
- [56] D'Amico S, Collins T, Marx JC, et al. Psychrophilic microorganisms: challenges for life. *EMBO Rep*, 2006, 7: 385-9
- [57] Mattila M, Lindström M, Somervuo P, et al. Role of *flhA* and *motA* in growth of *Listeria monocytogenes* at low temperatures. *Int J Food Microbiol*, 2011, 148: 177-83
- [58] Kamp HD, Higgins DE. A protein thermometer controls temperature-dependent transcription of flagellar motility genes in *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002153
- [59] Wang F, Wang J, Jian H, et al. Environmental adaptation: Genomic analysis of the piezotolerant and psychrotolerant deep-sea iron reducing bacterium *Shewanella piezotolerans*

- WP3. PLoS One, 2008, 136: e1937
- [60] Jian H, Xu G, Wang F, et al. Characterization of the regulatory function of the H-NS protein in the benthic bacterium *Shewanella piezotolerans* WP3 under cold conditions. FEMS Microbiol Lett, 2017, 364: fnx021
- [61] Peng T, Ma L, Feng X, et al. Genomic and transcriptomic analyses reveal adaptation mechanisms of an *Acidithiobacillus ferrivorans* strain YL15 to alpine acid mine drainage. PLoS One, 2017, 12: e0178008