

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*
53(7):641-647; 4 July 2013
ISSN 0001-6209; CN 11-1995/Q
<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>

胁迫诱导抗性基因转移导致细菌耐药的分子机制研究进展

孙东昌, 王兵, 竺利红

浙江省植物有害生物防控重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 浙江省农业科学院植物保护与微生物研究所, 杭州 310021

摘要:抗性基因转移是细菌形成耐药性的重要原因。近年来的研究表明胁迫因子可通过多种机制诱导抗性基因转移。DNA 损伤可导致细菌产生 SOS 应激反应, 进而诱导接合 DNA 介导的抗性基因转移。在一些缺乏 SOS 系统的细菌中, 抗生素胁迫可诱导细菌建立自然转化感受态。此外, 作者最近的研究表明普通胁迫应答因子 RpoS 调控一种由双链质粒 DNA 介导的固体基质表面的抗性基因转移方式。本文在总结 SOS 依赖和非依赖型胁迫因子诱导细菌接合和转化介导的 DNA 转移以及 RpoS 调控固体基质表面双链质粒 DNA 转移的基础上, 提出今后需重点研究胁迫因子如何激活关键调控蛋白以及这些调控蛋白如何影响 DNA 转移相关基因表达等关键问题。解决上述问题将为寻找合适的分子靶标用于防控抗性基因转移导致的细菌耐药奠定基础。

关键词:抗性基因转移, 胁迫, SOS 反应, 感受态, RpoS

中图分类号:Q935 **文献标识码:**A **文章编号:**0001-6209 (2013)07-0641-07

细菌耐药(尤其是多重耐药)日益严重的问题已成为全球关注的焦点。细菌多重耐药性形成主要存在两种机制, 即细菌自身基因发生的突变和外源抗性基因的获取^[1]。后者通常是细菌形成多重耐药性的主要原因^[2]。例如, 超级耐药菌耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的传播与可移动 DNA 元件的水平转移关系密切^[3]。近年来在世界多个国家和地区出现了一类携带 NDM-1 酶(New Delhi metallo-beta-lactamase 1)编码基因的超级耐药细菌, 它们可使含有 β -内酰胺环结构的所有抗生素失效; NDM-1 基因转移可导致普通细菌直接转变为多重耐药菌^[4-5]。

抗性基因转移主要通过细菌转化(transformation)和接合(conjugation)实现^[6]。在转化中, 细菌首先建立自然感受态(competence)^[7], 表达同 DNA 摄取和重组相关的蛋白。在接合过程中, 供体菌通过性伞毛将质粒 DNA 上携带的抗性基因转移至受体菌^[8]。噬菌体通过侵染细菌可将自身携带的抗性基因导入被侵染的宿主菌中^[9-11]。此外, 环境中细菌释放的类似病毒颗粒的基因转移因子(Gene Transfer Agent, GTA)也可能传递抗性基因^[12]。随后, 进入宿主菌的抗性基因通过整合到细菌基因组或者质粒 DNA 上稳定遗传, 从而实现宿主菌的基因型和表型的转变^[6]。近年来, 越来越多的证据表明胁迫因子

基金项目:国家自然科学基金(31100071); 浙江省自然科学基金(Y3110237); 中国博士后科学基金(2012M521199); 浙江省博士后科研项目(Bsh1202079); 浙江省农业科学院重点实验室开放课题前瞻性项目; 浙江省“重中之重学科建设”开放基金

作者简介:孙东昌(1982-), 男, 湖北广水人, 博士, 主要从事微生物遗传学和药学研究。Tel/Fax: +86-571-86404070; E-mail: sundongchang@yahoo.com

收稿日期:2012-12-04; **修回日期:**2013-01-11

(如抗生素、DNA 损伤)可诱导抗性基因转移。本文拟结合作者自己的研究工作,重点介绍胁迫诱导转化和接合介导的抗性基因转移的分子机制,为防控细菌耐药的问题提供思考方向。

1 DNA 损伤诱导细菌应激反应 (SOS) 介导的抗性基因转移

在遭受紫外光照射或损伤 DNA 抗生素(如喹诺酮)的刺激时,细菌会启动一个称作 SOS 反应的可诱导修复系统。SOS 系统被激活时,RecA 蛋白与单链 DNA 结合形成 RecA-ssDNA 核酸蛋白复合物并诱导阻遏蛋白 LexA 自我降解,导致包括 RecA 在内的重组酶和聚合酶的表达,进而修复 DNA 损伤,提高细菌的生存能力^[13-14]。整合型接合元件(Integrative and Conjugative Elements, ICE)是一类存在于多种细菌基因组上的可自我转移的 DNA 元件,它能够从宿主基因组上剪切出来并通过细菌接合的方式整合到另一宿主的基因组上^[15]。研究表明,SOS 系统可诱导整合型接合元件的转移^[16]。绝大多数亚洲临床分离获得的霍乱弧菌中均存在一类称作 SXT 的 ICE^[17],它可编码氯霉素、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶和链霉素的抗性基因。通常 SXT 的转

录因子 SetC 和 SetD 因阻遏蛋白 SetR 抑制其编码基因无法表达^[18-19]。在 DNA 损伤诱导剂(如丝裂霉素 C)的作用下,霍乱弧菌 SOS 反应被激活,RecA 蛋白活化,阻遏蛋白 SetR 表达量降低,从而导致受 SetR 抑制的蛋白 SetC 和 SetD 表达水平提高;随后,SetC 和 SetD 自我激活其编码基因 *setC* 和 *setD* 表达并激活 *tra* 和 *int* 位点,从而促进接合 DNA 转移和 DNA 整合相关蛋白的合成^[20]。进入宿主菌的接合 DNA 可诱导相关整合酶的表达从而促进抗性基因整合到基因组上^[21],同时激活 SOS 系统以便于新宿主菌基因组上的 ICE 进一步向其它宿主菌转移^[8]。在 SOS 诱导的 ICE 接合转移中,活化的 RecA 抑制 SetR 的阻遏作用,从而提高转录因子 SetC 和 SetD 表达量^[20]。因此,阻遏蛋白 SetR 的去阻遏机制是 SOS 诱导 ICE 转移的关键问题。然而,在 RecA 活化时 SetR 去阻遏机制尚不明确。仍不清楚是否在接合 DNA 转移过程中 SetR 也能够像 LexA 一样感应 RecA-ssDNA,并通过自我剪切的方式降低其表达量,从而解除 *setC* 和 *setD* 操纵子的抑制。因此,笔者认为需进一步明确 SetR 是否通过感应 RecA-ssDNA 去除对 *setC* 和 *setD* 的阻遏作用以及 SetR 如何感应 DNA 损伤压力等关键问题。

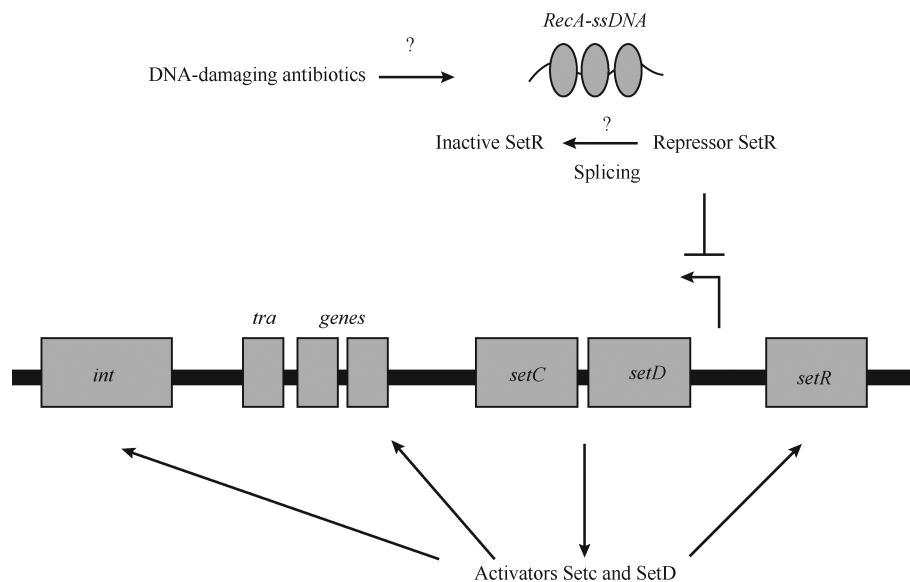


图 1. 细菌接合介导的 SOS 依赖型 DNA 损伤诱导抗性基因转移

Figure 1. SOS-dependent DNA damage induced resistance gene transfer mediated by bacterial conjugation (adapted from the reference^[20]).

2 抗生素胁迫诱导细菌自然转化介导的抗性基因转移

大多数细菌可通过 SOS 系统应对外界压力, 尤其是 DNA 损伤对细胞造成的生存压力。然而, 自然界仍存在一部分缺乏 SOS 系统的细菌。在遭受 DNA 损伤胁迫时, 其中一些细菌可通过建立自然转化感受态, 表达一套由类似二型分泌系统 (T2SS) 组分蛋白组成的 DNA 摄取装置获取外源 DNA, 从而增强其遗传多样性抵御外界压力^[22]。有关这套保守的 DNA 摄取装置介绍的内容请参阅作者之前的综述^[23]。例如, 革兰阳性菌 (G+) 肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 缺乏 SOS 修复系统^[24], 在受到损伤 DNA 的抗生素胁迫 (如丝裂霉素 C) 下建立自然转化感受态, 其晚期感受态基因 *ssbB* (其产物可结合通过自然转化进入的单链 DNA) 和 *recA* (其产物可催化 DNA 同源重组) 被激活, 导致细菌获得摄取并整合外源 DNA 的能力^[25]。类似的现象也存在于革兰阴性菌 (G-) 中。在 G- 致病菌嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 中, 丝裂霉素 C、DNA 合成抑制剂羟基脲或喹诺酮类抗生素诺氟沙星 (可抑制 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV) 诱导细胞周质中与转

化 DNA 相结合的蛋白 ComEA 表达, 从而促进细菌摄取外源 DNA^[26-27]。此外, 在通过非保守的 DNA 摄取装置获取外源 DNA 的细菌中, 抗生素也可诱导抗性基因转移。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 采用一套类似四型分泌系统 (Type IV Secretion System, T4SS) 的 DNA 摄取装置获取外源 DNA^[28-30], 虽然这套 DNA 摄取装置和多数细菌 (如 *S. pneumoniae* 和 *L. pneumophila*) 中存在的保守 DNA 摄取装置不同, 但是在干扰 DNA 合成的抗生素环丙沙星的诱导下, 该 DNA 摄取装置的多个组分蛋白的编码基因被激活, 导致 *H. pylori* 自然转化水平增高^[31]。因此, DNA 合成抑制剂可通过多种机制促进细菌自然转化介导的抗性基因转移。在缺乏 SOS 系统的细菌中, DNA 损伤抗生素或紫外线损伤对细菌自然转化感受态的诱导作用与 RecA 无关^[26-27], 因此 DNA 损伤胁迫应该通过不同于 SOS 的机制诱导细菌摄取外源 DNA。但是, 这些新的诱导抗性基因转移的机制尚不明确。或许存在类似细菌 SOS 应激反应的机制参与调控细菌感受态的建立。笔者认为鉴定抗生素诱导的导致 DNA 摄取相关基因表达增强的因子及其合成机制是阐明抗生素胁迫诱导自然转化介导的抗性基因转移的关键。

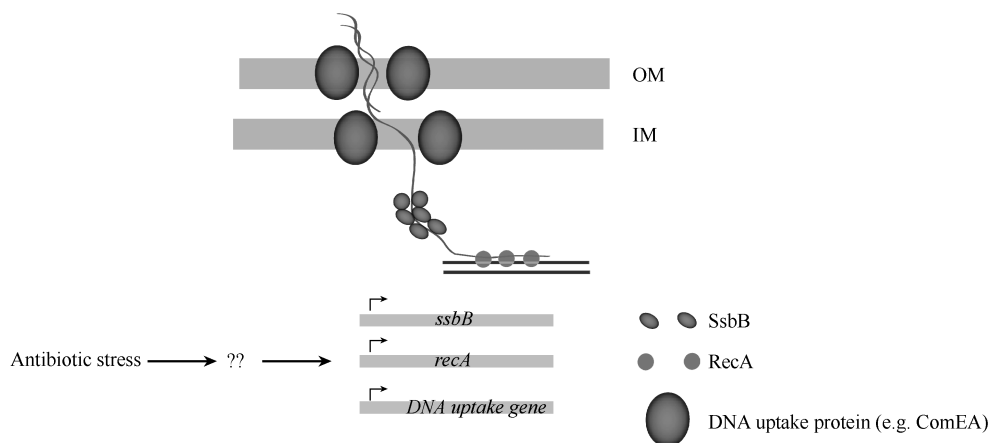


图 2. 细菌自然转化介导的 SOS 非依赖型抗生素诱导抗性基因转移

Figure 2. SOS-independent antibiotic induced resistance gene transfer mediated by natural bacterial transformation (OM; Outer Membrane, IM; Inner Membrane).

除干扰 DNA 合成的抗生素外, 一些影响蛋白质合成的抗生素也可促进抗性基因转移。例如, 蛋白合成抑制剂卡那霉素和链霉素能够激活 *S. pneumoniae* 建立感受态^[25, 32], 脂蛋白抑制剂双环霉素可促进 *L. pneumophila* 建立感受态^[26]。然而, 我

们既不清楚蛋白合成抑制如何诱导感受态基因的表达, 也不清楚为何某些蛋白抑制剂可诱导细菌感受态建立而另外一些蛋白抑制剂却无此作用。据推测, 蛋白合成抑制剂类抗生素可导致 *S. pneumoniae* 中蛋白合成的错误率异常增高, 使得与感受态形成相

关蛋白表达量稳定或提高,从而导致细菌摄取外源基因的能力增强^[32]。

3 普通胁迫应答因子 RpoS 调控的质粒转化介导的抗性基因转移

作者在前期的研究工作中建立了一套新的 DNA 转移体系^[33],并揭示经非接合型质粒 DNA 的介导抗性基因可通过一条不同于经典 DNA 摄取装置的新途径进入细菌^[34]。普通胁迫应答因子 RpoS 是细菌应对外界胁迫(例如酸碱、氧化等)的主要调节因子,广泛存在于 β 、 γ 和 δ 变形杆菌纲中^[35-36]。RpoS 可选择性地同相关启动子结合,调控该启动子下游基因的转录^[37]。作者最近的研究表明 RpoS 可调控这种新的抗性基因转移方式。大肠杆菌在丰富培养基中生长至 $OD_{600} = 1.0 - 2.0$ 时,RpoS 的编码基因失活可导致抗性基因转移频率降低 3 倍左右;在 *rpoS* 突变株中回补该基因可提高抗性基因转移

频率 10 倍左右;RpoS 识别启动子区的关键氨基酸(第 173 位赖氨酸)发生突变时,抗性基因转移的频率降低至 *rpoS* 失活时的水平^[38]。因此,RpoS 很可能通过影响相关基因的表达调控抗性基因转移。通过检测氧化物和转化体系中酸碱度对抗性基因转移的影响,笔者发现这些胁迫因子单独发生改变时抗性基因转移频率没有受到显著的影响,或许 RpoS 诱导的抗性基因转移是多个胁迫因子所共同造成结果^[38]。目前,RpoS 调控抗性基因转移的靶标基因尚不明确,也不清楚哪些胁迫因子诱发 RpoS 调控抗性基因转移以及这些胁迫因子如何将压力信号传递至 RpoS 蛋白。因此,笔者认为今后的研究需鉴定与 DNA 跨膜转移或质粒进入宿主菌后重构直接相关的基因,并确定这些基因和 RpoS 以及胁迫因子和 RpoS 表达之间的联系,从而明确 RpoS 如何介导胁迫因子调控抗性基因转移的机制。此外,RpoS 广泛存在于 β 、 γ 和 δ 变形杆菌纲中,因此仍有待探索 RpoS 调控抗性基因转移是否具备普遍性。

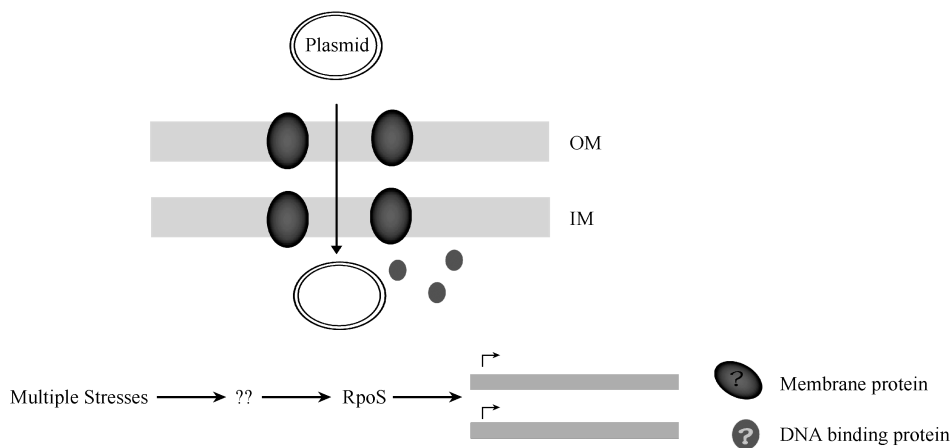


图 3. 胁迫应答因子 RpoS 调控的双链质粒 DNA 介导的抗性基因转移

Figure 3. Double-stranded plasmid DNA mediated resistance gene transfer regulated by the stress response regulator RpoS.

4 展望

通过获取外源 DNA 实现抗性基因转移是细菌应对环境压力的策略之一。现有证据表明胁迫诱导的抗性基因转移至少存在如下三种机制:DNA 损伤诱导 SOS 系统激发的 ICE 接合转移、抗生素(DNA 损伤或蛋白合成抑制剂)和紫外线诱导的细菌自然转化和 RpoS 介导的抗性质粒转移。抗性基因转移

机制的研究不仅为我们合理使用抗生素药物提供理论基础,还为防控细菌耐药性提供了良好的分子靶标。抗生素(尤其是 DNA 损伤类抗生素)的使用会加速抗性基因转移,因此减少和限制使用抗生素有助于延长多重耐药菌形成时间,提高抗生素的有效使用周期。胁迫因子调控抗性基因转移的关键因子是防控细菌耐药形成的良好靶标^[39];以 RecA 为靶标筛选其阻遏分子将有助于阻遏 SOS 依赖的 ICE 接合转移^[40];以 RpoS 为靶标筛选其拮抗分子将为

防控非接合型质粒 DNA 介导的抗性基因转移提供候选药物^[38]。

参考文献

- [1] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74:417-433.
- [2] Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annual Review of Biochemistry*, 2009, 78:119-146.
- [3] Kriegeskorte A, Peters G. Horizontal gene transfer boosts MRSA spreading. *Nature Medicine*, 2012, 18:662-663.
- [4] Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53:5046-5054.
- [5] Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, 16: 1699-1701.
- [6] Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3:711-721.
- [7] Claverys JP, Prudhomme M, Martin B. Induction of competence regulons as a general response to stress in gram-positive bacteria. *Annual Reviews of Microbiology*, 2006, 60:451-475.
- [8] Baharoglu Z, Bikard D, Mazel D. Conjugative DNA transfer induces the bacterial SOS response and promotes antibiotic resistance development through integron activation. *PLoS Genetics*, 2010, 6:e1001165.
- [9] Schaeffler S. Bacteriophage-mediated acquisition of antibiotic resistance by *Staphylococcus aureus* type 88. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1982, 21:460-467.
- [10] Colomer-Lluch M, Imamovic L, Jofre J, Muniesa M. Bacteriophages carrying antibiotic resistance genes in fecal waste from cattle, pigs, and poultry. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:4908-4911.
- [11] Colomer-Lluch M, Jofre J, Muniesa M. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of environmental samples. *PLoS One*, 2011, 6:e17549.
- [12] Cai HY. Gene transfer agent—a novel and widespread occurrence mechanism of gene exchange in ocean-A review. *Acta Microbiologica Sinica*, 2012, 52(1):12-21. (in Chinese)
- 蔡海元. 基因转移因子——一类在海洋中广泛存在的介导水平基因转移的新型生物因子. *微生物学报*, 2012, 52(1):12-21.
- [13] Michel B. After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprises us. *PLoS Biology*, 2005, 3:e255.
- [14] Patel M, Jiang Q, Woodgate R, Cox MM, Goodman MF. A new model for SOS-induced mutagenesis: how RecA protein activates DNA polymerase V? *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, 45:171-184.
- [15] Bi D, Xu Z, Harrison EM, Tai C, Wei Y, He X, Jia S, Deng Z, Rajakumar K, Ou HY. ICEberg: a web-based resource for integrative and conjugative elements found in Bacteria. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40:D621-626.
- [16] Hastings PJ, Rosenberg SM, Slack A. Antibiotic-induced lateral transfer of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 2004, 12:401-404.
- [17] Yu N, Wang D, Kan B, Bi Z. Research advances of the integrative and conjugative element SXT in *Vibrio cholerae*. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2009, 25(2): 460-464. (in Chinese)
- 于礼, 王多春, 阚飙, 毕振强. 霍乱弧菌中 SXT 整合性接合元件研究进展. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(2):460-464.
- [18] Beaver JW, Hochhut B, Waldor MK. Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae*. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184:4259-4269.
- [19] Beaver JW, Waldor MK. Identification of operators and promoters that control SXT conjugative transfer. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186:5945-5949.
- [20] Beaver JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*, 2004, 427:72-74.
- [21] Guerin E, Cambray G, Sanchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, Da Re S, Gonzalez-Zorn B, Barbe J, Ploy MC, Mazel D. The SOS response controls integron recombination. *Science*, 2009, 324:1034.
- [22] Chen I, Dubnau D. DNA uptake during bacterial transformation. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2: 241-249.
- [23] Sun DC, Zhang YM, Shi YF. Advances in the molecular mechanism of natural bacterial transformation—A review. *Acta Microbiologica Sinica*, 2012, 52(1): 6-11. (in Chinese)

- 孙东昌,张衍梅,施跃峰. 细菌自然转化的分子机制研究进展. *微生物学报*, 2012, 52(1):6-11.
- [24] Gasc AM, Sicard N, Claverys JP, Sicard AM. Lack of SOS repair in *Streptococcus pneumoniae*. *Mutation Research*, 1980, 70:157-165.
- [25] Prudhomme M, Attaiech L, Sanchez G, Martin B, Claverys JP. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science*, 2006, 313:89-92.
- [26] Charpentier X, Kay E, Schneider D, Shuman HA. Antibiotics and UV radiation induce competence for natural transformation in *Legionella pneumophila*. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193:1114-1121.
- [27] Charpentier X, Polard P, Claverys JP. Induction of competence for genetic transformation by antibiotics: convergent evolution of stress responses in distant bacterial species lacking SOS? *Current Opinions in Microbiology*, 2012, 15:570-576.
- [28] Hofreuter D, Odenbreit S, Henke G, Haas R. Natural competence for DNA transformation in *Helicobacter pylori*: identification and genetic characterization of the *comB* locus. *Molecular Microbiology*, 1998, 28:1027-1038.
- [29] Hofreuter D, Odenbreit S, Haas R. Natural transformation competence in *Helicobacter pylori* is mediated by the basic components of a type IV secretion system. *Molecular Microbiology*, 2001, 41:379-391.
- [30] Alvarez-Martinez CE, Christie PJ. Biological diversity of prokaryotic type IV secretion systems. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2009, 73:775-808.
- [31] Dorer MS, Fero J, Salama NR. DNA damage triggers genetic exchange in *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathogens*, 2010, 6:e1001026.
- [32] Stevens KE, Chang D, Zwack EE, Seibert ME. Competence in *Streptococcus pneumoniae* is regulated by the rate of ribosomal decoding errors. *mBio*, 2011, 2(5):e00071-11.
- [33] Sun D, Zhang Y, Mei Y, Jiang H, Xie Z, Liu H, Chen X, Shen P. *Escherichia coli* is naturally transformable in a novel transformation system. *FEMS Microbiology Letters*, 2006, 265:249-255.
- [34] Sun D, Zhang X, Wang L, Prudhomme M, Xie Z, Martin B, Claverys JP. Transforming DNA uptake gene orthologs do not mediate spontaneous plasmid transformation in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191:713-719.
- [35] Dong T, Schellhorn HE. Role of RpoS in virulence of pathogens. *Infection and Immunity*, 2010, 78:887-897.
- [36] Battesti A, Majdalani N, Gottesman S. The RpoS-mediated general stress response in *Escherichia coli*. *Annual Reviews in Microbiology*, 2011, 65:189-213.
- [37] Becker G, Hengge-Aronis R. What makes an *Escherichia coli* promoter sigmaS dependent? Role of the -13/-14 nucleotide promoter positions and region 2.5 of sigma S. *Molecular Microbiology*, 2001, 39:1153-1165.
- [38] Zhang Y, Shi C, Yu J, Ren J, Sun D. RpoS regulates a novel type of plasmid DNA transfer in *Escherichia coli*. *PLoS One*, 2012, 7:e33514.
- [39] Poole K. Stress responses as determinants of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Trends in Microbiology*, 2012, 20:227-234.
- [40] Lee AM, Ross CT, Zeng BB, Singleton SF. A molecular target for suppression of the evolution of antibiotic resistance: inhibition of the *Escherichia coli* RecA protein by N(6)-(1-naphthyl)-ADP. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48:5408-5411.

Advances in molecular mechanisms of bacterial resistance caused by stress-induced transfer of resistance genes—A review

Dongchang Sun^{*}, Bing Wang, Lihong Zhu

State Key Laboratory Breeding Base for Zhejiang Sustainable Pest and Disease Control, Institute of Plant Protection and Microbiology, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China

Abstract: The transfer of resistance gene is one of the most important causes of bacterial resistance. Recent studies reveal that stresses induce the transfer of antibiotic resistance gene through multiple mechanisms. DNA damage stresses trigger bacterial SOS response and induce the transfer of resistance gene mediated by conjugative DNA. Antibiotic stresses induce natural bacterial competence for transformation in some bacteria which lack the SOS system. In addition, our latest studies show that the general stress response regulator RpoS regulates a novel type of resistance gene transfer which is mediated by double-stranded plasmid DNA and occurs exclusively on the solid surface. In this review, we summarized recent advances in SOS dependent and independent stress-induced DNA transfer which is mediated by conjugation and transformation respectively, and the transfer of double-stranded plasmid DNA on the solid surface which is regulated by RpoS. We propose that future work should address how stresses activate the key regulators and how these regulators control the expression of gene transfer related genes. Answers to the above questions would pave the way for searching for candidate targets for controlling bacterial resistance resulted from the transfer of antibiotic genes.

Keywords: resistance gene transfer, stress, SOS response, competence, RpoS

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31100071), by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Y3110237), by the China Postdoctoral Science Foundation (2012M521199), by the Zhejiang Postdoctoral Grant (Bsh1202079), by the Foresight Program from the Open Foundation of Key Laboratory in Zhejiang Academy of Agricultural Sciences and by the Zhejiang Open Foundation of the Most Important Subjects

^{*} Corresponding author. Tel/Fax: +86-571-86404070; E-mail: sundongchang@yahoo.com

Received: 4 December 2012/Revised: 11 January 2013