

Sigma B 在单核细胞增生李斯特菌耐受环境压力胁迫中的作用

张强,冯莹颖,周青春,罗勤*,张晓莉,秦龙娟

(华中师范大学生命科学学院,遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室,武汉 430079)

摘要 Sigma B (σ^B) 因子在单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 的压力应答和毒力调控中起着重要的作用。研究发现单核细胞增生李斯特菌的致病力与耐受环境条件的胁迫息息相关。在压力存在的情况下能启动一些基因的表达,以增强细菌对环境的耐受性,这些基因包括与耐受渗透压、酸碱环境、氧化、极端温度和宿主体内胆碱等环境压力相关的基因。本文综述了 σ^B 因子在上述几种环境压力胁迫中的作用,为深入了解该菌的生理特征、探讨食品的最佳生产和保藏条件、防止细菌的感染等方面提供新的理论依据。

关键词: 单核细胞增生李斯特菌; Sigma B 因子; 环境压力胁迫

中图分类号: Q935 **文献标识码**: A **文章编号**: 0001-6209(2009)10-1282-07

单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM) 是一种典型无芽胞细胞内寄生的革兰氏阳性食源性致病菌。它能在广泛的自然条件下生存,并能通过污染的食物进入人和动物体内,引起脑膜炎、败血症、流产和单核细胞增多等症状,被世界卫生组织列为仅次于大肠杆菌 O157、沙门氏菌、志贺氏菌后的第四大重要的食源性致病菌^[1]。

能够在千变万化的环境中生存和繁殖,是病原细菌侵染宿主、引发疾病的先决条件。LM 能在广泛的环境条件下生存是与其相应基因的表达密切相关的,而调控这些基因在快速变化环境条件下表达的一个重要机制就是通过 RNA 聚合酶全酶中的 σ^B 因子识别并结合到特定基因启动子上的结合位点,从而启动基因的转录来实现。在 LM 中, σ^B 因子能特异识别靶基因上的保守序列 (GTTT - N15 ~ 16 - GGGTAA, SigB 结合位点的保守序列。N 表示 ACTG 任意碱基),从而调控特定基因的表达^[2]。

σ^B 因子是 *sigB* 基因编码的产物,它是革兰氏阳性菌对环境胁迫产生应答反应的主要调控因子,存在于许多低 G + C 含量的革兰氏阳性食源性致病菌中,包括杆状细菌属 (*Bacillus*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 和李斯特菌属 (*Listeria*)^[3]。在 LM 中, σ^B 介导特定基因的表达,使其能在低 pH、氧化环境、乙醇、高渗透压、高温、低温和高胆汁酸盐等环境胁迫压力下生存^[4-5]。这些在环境胁迫下表达的依赖 σ^B 的基因中,有些参与细胞新陈代谢的调控,有些是与 LM 致病能力密切相关的毒力基因,它们对于 LM 在千变万化的环境中生存,进而侵入宿主,并在宿主中生存繁殖,最终引起宿主致病等方面起着重要的作用。

1 Sigma B 因子在环境压力胁迫中的作用

许多压力条件都能激活 σ^B 因子,然后在 σ^B 因

基金项目:国家自然科学基金(30500025);教育部留学回国人员科研启动基金;教育部 211 重点学科项目

* 通信作者。Tel: +86-27-67863314; Fax: +86-27-67861936; E-mail: qinluo@mail.ccnu.edu.cn

作者简介:张强(1984-),男,安徽安庆人,硕士研究生,研究方向为微生物分子生物学。E-mail: zhangqtony@yahoo.com.cn

收稿日期:2009-03-18;修回日期:2009-04-27

子的调控下启动一些相关基因的表达 , 而这些特定基因的表达又是 LM 抵抗某一特定的压力胁迫所必需的。为了了解 σ^B 因子在不同环境压力胁迫下的作用 , 一些研究小组主要从以下几个方面进行探索 :

(1) qRT-PCR、DNA 微阵列、双向电泳、Northern blot 等技术被用来研究依赖 σ^B 的基因的转录和表达情况。

表一总结了 LM 中一些已发表的受 σ^B 调控的基因 ,

这些基因与 LM 耐受低 pH、氧化环境、高渗透压、高温、低温等环境胁迫以及造成宿主感染密切相关 ;

(2) LM 的耐受性实验。比较野生株和 *sigB* 缺失株在不同环境胁迫下的生长情况 , 从而研究 σ^B 因子在不同压力下的作用 ;

(3) 毒理学实验。比较野生株和 *sigB* 缺失株在不同环境胁迫下侵入宿主细胞和动物模型 (如小鼠) 能力的差异 , 研究 σ^B 因子在 LM 致

表 1 受 σ^B 调控的与环境胁迫和毒力相关的基因及其作用

Table 1 Some stress response and virulence genes regulated by σ^B and the role of involved genes

Genes	The role of involved gene	SigB binding site
Genes involved in virulence		
<i>bilEAB</i>	Encoding the bile exclusion system ^[6]	GAAT-N16-GGCTAA
<i>bsh</i>	Encoding the bile salt hydrolase ^[7]	GTTT-N15-GGGTAC
<i>inlAB</i>	Encoding internalin A and internalin B ^[8]	GTCT-N15-GGCTAG
<i>prfA</i>	Involved in transcription of many virulence genes expression ^[11]	GTTA-N16-GGCTAT
Genes involved in general-stress response		
osmolarity		
<i>opuCABCD</i>	Encoding carnitine ATP-binding cassette (ABC) transport ^[9]	GTTT-N16-TTTAAG
<i>gbuA</i>	Encoding glycine betaine ABC transporter systems ^[10]	GTGA-N16-GCCTAG
<i>betL</i>	Encoding betaine transporter ^[9]	CTTT-N22-GTTTGA
acid		
<i>gadCB</i>	Encoding the glutamate decarboxylase and antitansporter ^[10]	GTTT-N16-GGGTAT
<i>gadD</i>	Encoding the glutamate decarboxylase ^[11]	TTTT-N14-CGGTAA
oxidation		
<i>lmo1433</i>	Encoding glutathion reductase ^[12]	GTTT-N16-GGGAAA
<i>lmo0669</i>	Encoding an oxidoreductase ^[10]	GTTT-N15-GGGAAAG
cold		
<i>ltr C</i>	Encoding low-temperature-requirement C protein ^[13]	GTTT-N16-GGGACT
<i>fri</i>	Encoding the ferritin ^[13]	GTTT-N15-TGGTAA
heat		
<i>clpC</i>	Encoding ClpC endopeptidase and chaperone ^[14]	GATT-N13-GGCTAT
<i>clpB</i>	Encoding ClpB , similar to endopeptidase Clp ATP-binding chain chain B ^[14]	GTTT-N16-GGGAAA
<i>clpP</i>	Encoding ClpP , an ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit ^[14]	GTAT-N15-GGGATA
<i>dnaKJ</i>	Encoding heat-shock protein DnaK and DnaJ ^[15]	GTTA-N15-GGTTAT

病力中的作用。

1.1 在细菌生长过程中 σ^B 因子的转录表达与活性的关系

Torsten Hain 等^[4]应用 qRT-PCR 和 immuno-blot (使用 σ^B 特异的多克隆抗体) 研究 LM 生长过程中 σ^B 因子的转录表达时发现 , 在 LM 生长到 3 ~ 4 h (指数生长期的中期和后期) 时 σ^B 因子大量表达 , 在生长到 8 h (稳定期的早期) 时 σ^B 因子的表达下降 , 而在生长到 16 h (稳定期的后期) 时 σ^B 因子表达量最低。然而也有研究发现 : 在 LM 进入到静止生长期

或有压力诱导的情况下 , 受 σ^B 因子调控的基因会被大量诱导表达。M. J. Kazmierczak 等^[16]利用严格受 σ^B 调控的 *gbuA* 和 *opuCA* 的表达情况来研究 σ^B 因子活性时发现 : 在 LM 生长的静止期 , *gbuA* 和 *opuCA* 两种基因的转录水平明显大于指数生长期 , 说明稳定期时 σ^B 因子的活性更高。以上两个实验的结论暗示 σ^B 因子在体内可能存在活性和非活性两种状态 , 当环境适宜时 , σ^B 因子转录表达后与抗 σ^B 因子结合 , 处于无活性状态 , 当受到压力刺激后 , σ^B 因子被激活 , 从而诱导依赖 σ^B 因子的基因表达^[17]。

1.2 σ^B 因子在耐受酸碱环境中的作用

为了引起人类食源性感染,LM 首先要耐受胃中酸性环境,接着又要适应肠道的碱性环境。许多研究证明,高和低的 pH 都能激发 σ^B 因子的活性,从而启动相关基因的表达,增强 LM 对酸碱的耐受能力。

Sarita Raengpradub 等^[18]利用 LM 10403S 野生株和 *sigB* 缺失株研究 LM 对 pH 2.5 的胃液和无机酸(HCl)耐受实验时发现,在对数和指数生长期时,菌株对酸性条件都很敏感,存活率降低。其中,LM 10403S 野生株 log 值减少 2,*sigB* 缺失株 log 值减少了 5.5,表明 *sigB* 缺失株耐酸能力比野生型弱,说明 σ^B 因子对 LM 在酸性条件下的耐受具有重要的作用。 σ^B 因子促使 LM 耐受酸性环境的作用机制可能是 σ^B 因子能转录调控一些与耐受酸性环境相关基因的表达。例如编码谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)系统的一些基因转录表达被证明与 σ^B 的调控密切相关。这个系统除了 GAD 外还有 Glu γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)反向转运子。反向转运子将外源谷氨酸转运到 LM 细胞内,在 GAD 作用下脱羧生成 GABA,然后反向转运子再将 GABA 转运出细胞,在此过程中不可逆地消耗了 H^+ ,从而维持 LM 细胞内 pH 的恒定。LM 中 GAD 由 *gadA*、*gadB* 和 *gadD* 基因编码,反向转运子由 *gadC* 和 *gadE* 基因编码。在基因 *gadCB* 和 *gadD* 启动子上游分别具有 σ^B 的结合位点^[11]。Wemekamp-Kamphuis HH 等^[19]利用 RT-PCR 研究发现将野生株和 *sigB* 缺失株暴露到 pH 4.5 的酸性环境中 1 h 后发现:*sigB* 缺失株与野生株相比 *gadA* 的表达量几乎没有变化,而其余 *gad* 基因的表达都有所减少,暗示 σ^B 可能通过直接或间接的方式转录调控除 *gadA* 外的 *gad* 基因的表达来介导 LM 对酸性环境的耐受。

Efstathios S. Giotis 等^[20]应用 Northern blot 研究发现:将 LM 10403S 野生株在 pH 9.5 的环境中暴露 1 h,能大量诱导 *sigB* 基因的转录。同时,对比研究获得性耐受碱的 LM 10403S 野生株和其 *sigB* 缺失株与正常 LM 10403S 野生株和其 *sigB* 缺失株对强碱和高渗透压的耐受能力时发现:获得性耐受碱的 LM 10403S 野生株和其 *sigB* 缺失株均比正常 LM 10403S 野生株和其 *sigB* 缺失株对强碱(pH 12)的耐受力强,而获得性耐受碱的 LM 10403S 野生株耐受强碱(pH 12)和高渗透压(25% NaCl)的能力又比其 *sigB* 缺失株强。以上实验结果有力的证明了 σ^B 因子在耐受碱性环境中具有重要的作用,然其机制尚

不明确,有待进一步的研究。

1.3 σ^B 因子在耐受渗透压环境中的作用

LM 能够在高渗透压环境中生存,主要是其细胞内存在能够运输像甜菜碱(*N,N,N*-trimethylglycine)和肉碱(β -hydroxy- γ -*N*-trimethylaminobutyrate)等渗透保护剂的机制^[18]。在体内积累这些小分子物质(而不是自身合成)作为渗透保护剂是细菌在长期进化过程中对高渗环境的一种保护性反应。这些小分子物质可提高细胞的渗透势以抵抗外界的渗透压,减少失水,使细胞免受脱水的损伤,并且可以稳定细胞膜及细胞内超微结构,对细胞内大分子物质结构和功能也起到稳定和保护的作[21-22]。

LM 中存在运输这些物质的 3 种转运子:BetL、Gbu 和 OpuC,它们构成了 LM 中一套完整的甜菜碱和肉碱的运输系统^[9]。BetL 是甜菜碱的转运子,由 *betL* 基因编码,是 Na^+ 依赖的 II 型同相协同转运子家族成员。Gbu 由 *gbuABC* 操纵子基因编码,是一种依赖 ATP 的甜菜碱转运子,属于 ATP 结合性盒型转运蛋白家族(ATP-binding cassette, ABC 蛋白)成员,与枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)的 OpuA 和大肠杆菌(*Escherichia coli*)的 ProU 同源。Gbu 由 3 个蛋白亚基组成,其中 GbuA 为 ATP 酶, GbuB 为跨膜转运蛋白, GbuC 为底物结合蛋白。OpuC 由 *opuCABCD* 操纵子基因编码,是肉碱特异的 ABC 转运子,由底物结合蛋白和 ATP 酶组成^[21]。压力调节子 σ^B 因子之所以在 LM 对渗透压的耐受过程中具有重要的作用,是因为它能调控与这些运输体系有关的基因的表达。*sigB* 缺失后会使得 LM 细胞内的甜菜碱和肉碱的积累减少。研究发现在 *opuC* 启动子上以及 *gbuA* 的两个启动子中的一个 *gbuAP2* 存在 SigB 的结合位点^[9],而 *betL* 基因上游启动子部位存在非常类似 SigB 结合位点的序列(-10 区和 -35 区之间的碱基数不是通常的 15 或 16 个,而是 22 个。见表 1)。Mehmet Sevket Cetin 等^[23]发现 LM 野生株在含 3% 的 NaCl 的 BHI 培养基中 *opuC*、*gbuA* 和 *betL* 的表达量会增加。而且,野生株中 *gbuA* 和 *opuC* 的表达量远大于其 *sigB* 缺失株,但 *betL* 的表达量没有差异,表明 *gbuA* 和 *opuC* 这两个基因的转录表达是严格依赖 σ^B 因子的,而 *betL* 的转录可能需要其它的因子参与协同调控。进一步的实验研究发现 BetL 可能只在渗透压开始变化的初期起着积累甜菜碱的作用,而 Gbu 则在耐受渗透压的整个过程中都承担着积累甜菜碱的功能。

1.4 σ^B 因子在耐受低温环境中的作用

LM 能够在 $-1^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ 的环境下生存^[24]。研究发现 LM 在低温的环境中生存主要是通过以下几条途径来实现的:第一条应答途径是通过调整细胞膜的脂肪酸组成来调节细胞膜的流动性^[25];第二条跟 LM 耐受渗透压的机制一样,通过积累甜菜碱和肉碱等一些渗透保护剂和抗冷冻剂。LM 中的抗冷冻剂为一些小肽(oligopeptides)物质。在低温的环境下,小肽物质会被运输并积累到 LM 细胞内。在 LM 中小肽物质的积累是通过一种小肽通透酶(oligopeptide permease,由 *oppA* 基因编码)来实现的。研究报道 *oppA* 的缺失株不能在 5°C 生长^[26];第三条通过表达 CSPs(cold shock proteins)和 CAPs(cold acclimation protein)蛋白来实现^[27]。环境温度降低能诱导 CSPs 和 CAPs 蛋白的表达,如铁蛋白(Fri,由 *fri* 基因编码,Fri 在耐受 H_2O_2 环境以及对铁离子的吸收也有重要作用)和 ItrC(low-temperature requirement C protein,由 *ltrC* 基因编码)。在 *ltrC* 和 *fri* 的上游启动子中发现了 SigB 的结合位点,因此推测 σ^B 因子可能通过与启动子部位结合来调控这两个基因的表达,但 Fri 和 ItrC 耐受低温的具体作用还不清楚^[13,28]。对这些与 LM 耐受低温环境有关的基因研究发现^[13]:在 4°C 培养 30 min 后,野生株中 *opuCA*、*ltrC*、*fri* 和 *oppA* 的表达量与其在 37°C 培养时没有明显差异,但野生株中 *opuCA* 和 *ltrC* 的表达量远大于其 *sigB* 缺失株,进一步研究证明,在 4°C 分别培养 3、6、9 和 12 天后,野生株中 *ltrC* 的表达量大于 *sigB* 缺失株,而 *opuCA*、*fri* 和 *oppA* 的表达量却没有明显变化。暗示在 4°C 时,还存在其它的途径来调控 *opuCA*、*fri* 和 *oppA* 的表达。事实上,已有实验证明 σ^A 因子也能调控 *opuCA* 的表达(4°C , 生长时间远大于 30 min)。因此我们推测在低温的条件下,LM 的生存是通过依赖和不依赖 σ^B 因子的共同途径来实现的。

2 Sigma B 因子在 LM 毒力中的作用

σ^B 因子不仅在耐受环境压力胁迫中具有重要的作用,在 LM 的致病力中也有一定的作用。 σ^B 因子能调控一些毒力基因的表达,这些毒力基因的表达产物是 LM 在宿主胃肠道内生存、侵入宿主细胞及在细胞中生存繁殖所必需的。

PrfA 是 LM 中迄今为止公认的唯一具有调节绝大多数毒力基因转录表达的调控因子。它能调控 LM 中与胞内感染生活周期有关的毒力基因的表达,

如 LM 毒力岛 1(LIPI-1)。LIPI-1 包括 *hly*、*plcA*、*plcB*、*mpl*、*actA* 和编码 PrfA 蛋白的 *prfA* 基因簇组成^[11]。研究发现,PrfA 在某种程度上也受 σ^B 因子的调控,*prfA* 上游的两个启动子中的 P2 启动子上存在一套完整的 σ^B 的保守序列(GTTA-N16-GGGTAT),该启动子的转录严格依赖 σ^B ^[11],暗示 σ^B 因子有可能通过影响 *prfA* 的转录而间接调控毒力基因的表达^[17]。但是 *prfA*P2 缺失株对几内亚猪(guinea pig)胃肠道的侵染能力没有下降^[29],而缺失 *sigB* 的突变株侵入小鼠模型的能力降低,细菌迁徙到鼠肝和脾中的数量减少^[17],表明 σ^B 因子调控 *prfA* 的转录似乎只发生在 LM 侵染宿主细胞的特定阶段或只在特定的宿主细胞产生。

通过微阵列技术揭示出一些受 σ^B 因子调控的毒力基因。在这些基因的启动子上游同时存在 SigB 和 PrfA 的结合位点。如编码胆碱水解酶的 *bsh* 基因和编码胆碱清除系统的 *bileAB* 操纵子。*bsh* 和 *bile* 的编码产物能促使 LM 耐受高浓度的胆汁酸盐,以利于 LM 在宿主肠道内生存^[29-30]。 σ^B 因子也调控 LM 中一些内化素蛋白家族(internalins)基因的表达,如 *inlAB* 操纵子,它的启动子上游也有 SigB 结合位点。*inlA* 的表达也受 PrfA 的调控,它的 *inlAP3* 启动子部位存在 PrfA 的结合序列^[31]。*inlAB* 编码的 InlA 和 InlB 是 LM 侵入宿主非吞噬细胞所必需的^[8]。SigB 和 PrfA 在调控以上这些毒力基因表达中存在着十分复杂的相互作用关系,尚待进一步研究阐明。

3 LM 中与环境胁迫有关的其他调节因子

在 LM 中与压力胁迫有关的调节因子除了 σ^B 外还有负调节子 HrcA 和 CtsR 等。HrcA 负调控 *dnaK* (*hrcA-grpE-dnaK-dnaJ-lmo1471-lmo1470*) 和 *groESL* (*groES-groEL*) 操纵子的表达。研究发现 *dnaK* 基因的缺失使 LM 对高温(37°C 以上)的耐受能力降低;而暴露到高温下时 *groESL* (编码一种分子伴侣蛋白 GroESL)的转录会增加;同时,*hrcA* 缺失株对高温的耐受力比其野生株有一定程度地提高,暗示 HrcA 可能通过负调控 *dnaK* 和 *groESL* 的转录参与 LM 对高温的耐受^[15]。在 LM 中,HrcA 也负调控与抗氧化有关的基因 *lmo0669* 的表达,缺失 *hrcA* 也增加了 LM 对 H_2O_2 的耐受力^[15]。另外一个负调节子 CtsR 通过负调控 *clp* 基因的表达来调控 LM 对高温环境的耐受^[14]。*clp* 基因包括 *clpB*、*clpC*、*clpE* 和 *clpP* 这 4 个基因,其编码产物 Clp 蛋白具有肽链

内切酶(endopeptidase)和分子伴侣的作用 ,能促使 LM 耐受高温胁迫^[14]。

研究发现 HrcA、CtsR 和 σ^B 因子之间存在着一定程度的协同关系 ,这些联系在调控 LM 耐受不同的压力胁迫中具有重要的作用^[15]。例如 *hrcA* 和 *dnaKJ* 上游启动子上存在 SigB 的结合位点 ,因此 σ^B 因子能够结合到这些位点直接调控 *hrcA* 和 *dnaKJ* 的转录。同时 ,由于调控 CtsR 活性的 *mscA-mscB-clpC* 操纵子中的 *mscA* 基因上游存在 SigB 的结合位点^[14] ,并且在另两个 *clp* 基因(*clpP* 和 *clpB*)启动子上也存在 SigB 因子的结合位点 ,因此推测 σ^B 因子可借助调控 *mscA-mscB-clpC* 操纵子的表达 ,使其表达

产物以调控 CtsR 活性的方式或通过调控 *clpP* 和 *clpB* 基因的转录而直接参与 LM 耐受高温的胁迫作用^[14]。

4 σ^B 因子与 LM 中其它调节子之间的调控网络

综上所述 , σ^B 因子在 LM 耐受环境胁迫和毒力方面都起着重要的作用 ,同时 σ^B 因子与 ,毒力基因主要转录调控蛋白 PrfA ,以及 HrcA 和 CtsR 等压力应答调节因子之间存在的千丝万缕的关系紧密相关的。图 1 总结了 σ^B 因子、PrfA、HrcA 和 CtsR 的部分调控网络图。

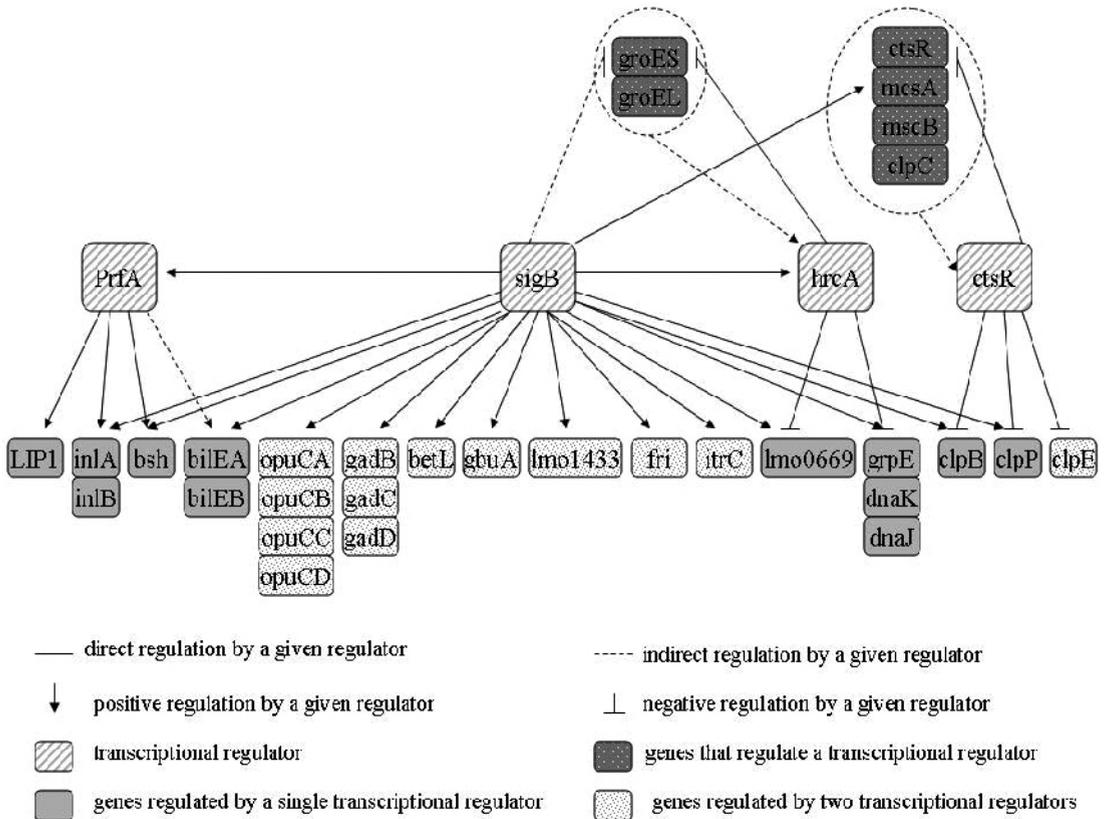


图 1 σ^B 因子、PrfA、HrcA 和 CtsR 的调控网络图

Fig.1 σ^B , PrfA , HrcA and CtsR interaction network in *L. monocytogenes* .

5 展望

σ^B 是包括 LM 在内的一些革兰氏阳性食源性致病菌的主要压力应答调控因子。它对这些致病菌在宿主体内多变的生存具有重要作用 ,因此 ,对 σ^B 因子深入研究的成果不仅可用于食品生产和贮藏过程中的一些关键环节 ,让这些环节中压力应答不实现或被抑制 ,从而在保证食品原始风味的同时 ,最大限度地降低致病菌的生存 ;而且 ,借助现代

的基因组及后基因组知识 ,精确了解 σ^B 的作用机理 ,有助于提高食品安全、预防和治疗食源性疾病。

参考文献

[1] 罗勤,张晓莉,李兵,等. 单核细胞增生李斯特菌 PrfA 蛋白转录调控毒力基因表达的分子机制. 微生物学通报(*Microbiology*) ,2008 ,35(2) : 275 - 280 .

[2] Kazmierczak MJ , Wiedmann M , Boor KJ . Alternative Sigma factor and their roles in bacterial virulence . *Microbiology and Molecular Biology Reviews* , 2005 , 69(4) : 527 - 543 .

- [3] Abram F, Su WL, Wiedmann M, et al. Proteomic analyses of a *Listeria monocytogenes* mutant lacking Sigma B identify new components of the Sigma B regulon and highlight a role for Sigma B in the utilization of glycerol. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(3): 594 – 604.
- [4] Hain T, Hossain H, Chatterjee SS, et al. Temporal transcriptomic analysis of the *Listeria monocytogenes* EGD-e Sigma B regulon. *BMC Microbiology*, 2008, 8: 20.
- [5] Begley M, Sleator RD, Gahan CG, et al. Contribution of three bile-associated loci, *bsh*, *pva*, and *btlB*, to gastrointestinal persistence and bile tolerance of *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*, 2005, 73(2): 894 – 904.
- [6] Sleator RD, Wemekamp-Kamphuis HH, Gahan CG, et al. A PrfA-regulated bile exclusion system (BiE) is a novel virulence factor in *Listeria monocytogenes*. *Molecular Microbiology*, 2005, 55(4): 1183 – 1195.
- [7] Rauch M, Luo Q, Müller-Altröck S, et al. SigB-dependent in vitro transcription of *prfA* and some newly identified genes of *Listeria monocytogenes* whose expression is affected by PrfA in vivo. *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(2): 800 – 804.
- [8] McGann P, Wiedmann M, Boor KJ. The alternative Sigma factor Sigma B and the virulence gene regulator PrfA both regulate transcription of *Listeria monocytogenes* internalins. *Applied Environmental Microbiology*, 2007, 73(9): 2919 – 2930.
- [9] Okada Y, Makino S, Okada N, et al. Identification and analysis of the osmotolerance associated genes in *Listeria monocytogenes*. *Food Additive and Contaminants*, 2008, 25(9): 1089 – 1094.
- [10] Sue D, Fink D, Wiedmann M, et al. SigmaB-dependent gene induction and expression in *Listeria monocytogenes* during osmotic and acid stress conditions simulating the intestinal environment. *Microbiology*, 2004, 150(11): 3843 – 3855.
- [11] Chaturongkul S, Raengpradub S, Wiedmann M, et al. Modulation of stress and virulence in *Listeria monocytogenes*. *Trends in Microbiology*, 2008, 16(8): 388 – 396.
- [12] Kazmierczak MJ, Mithoe SC, Boor KJ, et al. *Listeria monocytogenes* Sigma B regulates stress response and virulence functions. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(19): 5722 – 5734.
- [13] Chan YC, Boor KJ, Wiedmann M. SigmaB-dependent and Sigma B-independent mechanisms contribute to transcription of *Listeria monocytogenes* cold stress genes during cold shock and cold growth. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(19): 6019 – 6029.
- [14] Hu Y, Raengpradub S, Schwab U, et al. Phenotypic and transcriptomic analyses demonstrate interactions between the transcriptional regulators CtsR and Sigma B in *Listeria monocytogenes*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(24): 7967 – 7980.
- [15] Hu Y, Oliver HF, Raengpradub S, et al. Transcriptomic and phenotypic analysis suggest a network between the transcriptional regulators HrcA and Sigma B in *Listeria monocytogenes*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(24): 7981 – 7991.
- [16] Kazmierczak MJ, Wiedmann M, Boor KJ. Contributions of *Listeria monocytogenes* Sigma B and PrfA to expression of virulence and stress response genes during extra- and intracellular growth. *Microbiology*, 2006, 152(6): 1827 – 1838.
- [17] 冯莹颖, 张晓莉, 罗勤, 等. Sigma B 因子活性的调节及其在几种革兰氏阳性食源性致病菌中的作用. *微生物学报 (Acta Microbiologica sinica)*, 2008, 48(6): 839 – 843.
- [18] Raengpradub S, Wiedmann M, Boor KJ. Comparative analysis of the Sigma B-dependent stress responses in *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua* strains exposed to selected stress conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(1): 158 – 171.
- [19] Wemekamp-Kamphuis HH, Wouters JA, de Leeuw PP, et al. Identification of Sigma factor Sigma B-controlled genes and their impact on acid stress, high hydrostatic pressure, and freeze survival in *Listeria monocytogenes* EGD-e. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(6): 3457 – 3466.
- [20] Giotis ES, Julotok M, Wilkinson BJ, et al. Role of Sigma B factor in the alkaline tolerance response of *Listeria monocytogenes* 10403S and cross-protection against subsequent ethanol and osmotic stress. *Journal of Food Protection*, 2008, 71(7): 1481 – 1485.
- [21] Dreux N, Albagnac C, Sleator RD, et al. Glycine betaine improves *Listeria monocytogenes* tolerance to desiccation on parsley leaves independent of the osmolyte transporters BetL, Gbu and OpuC. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 104(4): 1221 – 1227.
- [22] Smiddy M, Sleator RD, Patterson MF, et al. Role for compatible solutes glycine betaine and L-carnitine in listerial barotolerance. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(12): 7555 – 7557.
- [23] Cetin MS, Zhang C, Hutkins RW, et al. Regulation of transcription of compatible solute transporters by the general stress Sigma factor, Sigma B, in *Listeria monocytogenes*. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(3): 794 – 802.

- [24] Severino P , Dussurget O , Vêncio RZ , et al. Comparative transcriptome analysis of *Listeria monocytogenes* strains of the two major lineages reveals differences in virulence , cell wall , and stress response. *Applied and Environmental Microbiology* . 2007 , 73(19) : 6078 – 6088 .
- [25] Badaoui Najjar M , Chikindas M , Montville TJ. Changes in *Listeria monocytogenes* membrane fluidity in response to temperature stress. *Applied and Environmental Microbiology* , 2007 , 73(20) : 6429 – 6435 .
- [26] Wemekamp-Kamphuis HH , Sleator RD , Wouters JA , et al. Molecular and physiological analysis of the role of osmolyte transporters BetL , Gbu , and OpuC in growth of *Listeria monocytogenes* at low temperatures. *Applied and Environmental Microbiology* , 2004 , 70(5) : 2912 – 2918 .
- [27] Wemekamp-Kamphuis HH , Wouters JA , de Leeuw PP , et al. Identification of Sigma factor Sigma B-controlled genes and their impact on acid stress , high hydrostatic pressure , and freeze survival in *Listeria monocytogenes* EGD-e. *Applied and Environmental Microbiology* , 2004 , 70(6) : 3457 – 3466 .
- [28] Fiorini F , Stefanini S , Valenti P , et al. Transcription of the *Listeria monocytogenes* *fri* gene is growth-phase dependent and is repressed directly by Fur , the ferric uptake regulator. *Gene* , 2008 , 41(1) : 113 – 121 .
- [29] Garner MR , Njaa BL , Wiedmann M , et al. Sigma B contributes to *Listeria monocytogenes* gastrointestinal infection but not to systemic spread in the guinea pig infection model. *Infection and Immunity* , 2006 , 74(2) : 876 – 886 .
- [30] Sleator RD , Wemekamp-Kamphuis HH , Gahan CG , et al. A PrfA-regulated bile exclusion system (BilE) is a novel virulence factor in *Listeria monocytogenes* . *Molecular Microbiology* , 2005 , 55(4) : 1183 – 1195 .
- [31] Luo Q , Zhou QC , Deng LF , et al. Some essential elements on the *inlC* promoter for PrfA-dependent regulation in *Listeria monocytogenes* . *Acta Microbiologica Sinica* , 2007 , 47(1) : 22 – 28 .

Contribution of Sigma B to environmental stress tolerance in *Listeria monocytogenes* - A review

Qiang Zhang , Yingying Feng , Qingchun Zhou , Qin Luo* , Xiaoli Zhang , Longjuan Qin

(Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology , College of Life Science , Central China Normal University , Wuhan 430079 , China)

Abstract : The alternative sigma factor Sigma B plays important roles in both virulence and stress tolerance in *Listeria monocytogenes* . It is now clear that there is a strong link between the virulence potential of *Listeria monocytogenes* and its ability to tolerate stress. Several studies have identified genes that play important roles in stress tolerance and virulence. For example , genes involved in osmotic stress tolerance , acid and alkaline tolerance , oxidative stress tolerance , extreme temperature tolerance , and bile salt tolerance have all been implicated in the virulence of *L. monocytogenes* . We reviewed the role of Sigma B in several environmental stress conditions to understand the physical character of this microorganism , to discuss the best preservation conditions of food , and to prevent bacterial infection.

Keywords : *Listeria monocytogenes* ; Sigma B ; environmental stress

(本文责编 :王晋芳)