

综述

大肠埃希菌氨基酸脱羧酶系统耐酸胁迫应答机制研究进展

彭玉倩^{1,2}, 黄颖¹, 杜昕颖², 向莹², 邱少富^{1,2}

(1. 郑州大学公共卫生学院, 河南 郑州 450001; 2. 中国人民解放军疾病预防控制中心, 北京 100071)

摘要: 食源性致病菌对低 pH 环境的抗性通常被认为是一个重要的致病决定因素, 它帮助细菌通过胃内, 并能以极低的感染剂量引起疾病。本文主要围绕大肠埃希菌的 3 种主要氨基酸脱羧酶系统(谷氨酸脱羧酶系统、精氨酸脱羧酶系统和赖氨酸脱羧酶系统)的耐酸胁迫应答机制的研究进展进行概述, 以更清晰地展示食源性致病菌的耐酸机制。

关键词: 大肠埃希菌; 谷氨酸脱羧酶系统; 精氨酸脱羧酶系统; 赖氨酸脱羧酶系统

中图分类号: R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2024)12-1394-07

DOI: 10.13590/j.cjfh.2024.12.013

**Research progress of acid stress response mechanism of amino acid decarboxylase system in
*Escherichia coli***

PENG Yuqian^{1,2}, HUANG Ying¹, DU Xinying², XIANG Ying², QIU Shaofu^{1,2}

(1. College of Public Health, Zhengzhou University, He'nan Zhengzhou 450001, China; 2. The Centre of Disease Control and Prevention of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100071, China)

Abstract: Resistance of foodborne pathogens to low pH environments is often considered one of important determinant of disease, which helps bacteria pass through the stomach and can cause illness at very low infective doses. The research progress of three major amino acid decarboxylase systems in *Escherichia coli*, namely glutamic acid decarboxylase system, arginine decarboxylase system and lysine decarboxylase system were summarized. The primary objective is to elucidate the acid-resistant mechanism of foodborne pathogens.

Key words: *Escherichia coli*; glutamate decarboxylase system; arginine decarboxylase system; lysine decarboxylase system

食品 pH 高低是制约微生物生长、影响食品腐败变质的重要因素之一。在自然界中, 部分食源性致病菌可在酸性土壤、发酵食品等各种生态位的酸胁迫环境下生存; 在感染过程中, 食源性致病菌会遇到一些潜在的致命威胁, 如胃的极低 pH、胆盐等。抵抗酸损伤对于依靠食物传播的病原菌是非常重要的, 因为在它们进入和定植于小肠和结肠之前必须经过胃酸这一强酸环境^[1-2]。

大肠埃希菌标准菌株 K-12 在实验室条件下能够在 pH 2~3 的条件下存活数小时, 可见这种生物具有抵御酸应激的强大能力^[3]。大肠埃希菌作

为模式微生物, 其耐酸机制的研究较为透彻, 沙门菌、单核细胞增生李斯特菌等的耐酸机制研究较少, 因此本文主要讨论大肠埃希菌的耐酸机制。大肠埃希菌通过 5 种可诱导的抗酸系统(Acid resistance, AR)来对抗酸性环境, 分别是氧化或葡萄糖抑制系统(AR1)、谷氨酸脱羧酶(Glutamate decarboxylase, Gad)系统(AR2)、精氨酸脱羧酶(Arginine decarboxylase, Adi)系统(AR3)、赖氨酸脱羧酶(Lysine decarboxylase, Cad)系统(AR4)和鸟氨酸脱羧酶(Ornithine decarboxylase, Orn)系统(AR5)。AR2~AR5 系统是氨基酸依赖性耐酸系统, 均依赖于特定的细胞外氨基酸, 由反转运蛋白和脱羧酶组成^[4]。近年来, 关于 AR2~AR4 的具体作用机制及其影响因素的研究取得了重大进展, 本研究主要围绕 3 种主要氨基酸脱羧酶系统(AR2~AR4)的耐酸机制及其影响因素展开综述(图 1), 为进一步预防大肠埃希菌等食源性致病菌的危害、提高食品的安全性提供理论依据。

收稿日期: 2024-01-04

基金项目: 国家自然科学基金(82202538、82173580)

作者简介: 彭玉倩 女 在读研究生 研究方向为公共卫生

E-mail: 18755596303@163.com

通信作者: 邱少富 男 研究员 研究方向为公共卫生

E-mail: qiushf0613@hotmail.com

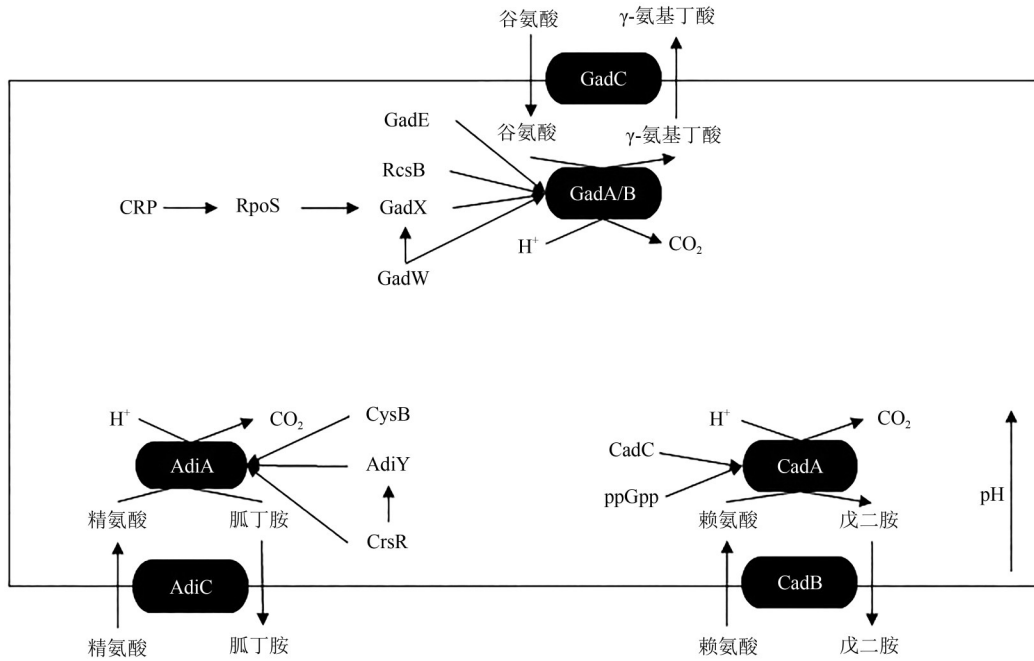


图1 大肠埃希菌3种主要的氨基酸脱羧酶系统耐酸系统

Figure 1 Three main amino acid decarboxylase system acid resistant system of *Escherichia coli*

1 氨基酸脱羧酶系统

1.1 谷氨酸脱羧酶系统

Gad 系统是分布最广泛的 AR 系统,AR2 在大肠埃希菌及其他细菌中起重要作用。Gad 系统的核心成分是两种谷氨酸脱羧酶(同工酶 GadA 和 GadB)与谷氨酸/γ-氨基丁酸逆向转运蛋白 GadC^[5-6]。GadA 和 GadB 酶活性的最佳 pH 为 3.7~3.8,表明这些酶在极端酸性条件下将完全活跃^[7]。

1.1.1 Gad 系统的作用机制

AR2 的耐酸性机制主要是 GadA 和 GadB 对谷氨酸进行脱羧,并通过 GadC 转运 γ-氨基丁酸(γ-amino butyric acid, GABA),从而导致细胞内质子丢失^[8]。GadA 和 GadB 可以在辅助因子 5'-磷酸吡哆醛的作用下将谷氨酸转化为 GABA, GABA 的酸性低于谷氨酸,能减轻细胞质的酸化,且在此过程中氨基酸脱羧酶会消耗一个质子并释放一个 CO₂,从而提高细胞内 pH 值,减少酸性环境中细胞活力的下降^[9-10]。

在大肠埃希菌中,Gad 系统依赖于 GadA 和 GadB 的细胞内活性,JUNG 和 KIM 等^[11]研究发现只发生 *gadA* 基因突变或 *gadB* 基因突变的菌株的谷氨酸脱羧酶活性只有野生型的一半,而 *gadA* 和 *gadB* 基因均发生突变的菌株则完全没有谷氨酸脱羧酶活性,并且野生型表现出比 *gadA* 基因突变体、*gadB* 基因突变体和 *gadA/gadB* 双基因突变体更高的耐酸性,表明 GadA 和 GadB 构成了整个谷氨酸脱羧酶活性。在中性 pH 环境中,GadB 仅位于细胞质中,而在酸性条件下,GadB 可被募集到膜上与 GadC 协同工作^[12]。

GadC 仅在酸性(pH<6.5)条件下转运 GABA/谷氨酸,在 AR2 中起着核心作用。在酸休克时,GadC 将胞外谷氨酸递送至酸激活的细胞内脱羧酶 GadA 和 GadB,该脱羧反应消耗一个质子形成 GABA 的 C-H 键,并排出脱羧产物 GABA^[13]。GadC 的转运活性随着 pH 值的增加而急剧下降,在 pH 5.0、5.5 和 6.0 下 15 s 后,Glu 的积累约为 pH 4.5 时的 67%、32% 和 8%,在 pH 6.5 或更高时检测不到^[14]。GadC 含有一个独特的 C 端片段,可以形成折叠结构域阻断底物与底物结合位点的结合,因此 C 端片段的位移是 GadC 转运活性的先决条件。MA 等^[14]的研究表明,野生型 GadC 在 pH 6.5 下 60 min 内几乎没有转运活性,但若 C 端片段缺失(GadC-ΔC)在 pH 为 6.5 时则会具有相当大的活性,这表明 GadC 的 C 端片段对 pH 依赖性的底物转运活性具有调节作用。

1.1.2 Gad 系统的调控机制

gadA 和 *gadBC* 基因受到复杂的调控网络的影响,涉及 GadW、GadX、RNA 聚合酶 σ 因子(RNA polymerase sigma factor, RpoS)、cAMP 受体蛋白(Cyclic AMP receptor protein, CPR)、RcsB 及吡啶等 20 多个调控因子的影响^[15-16]。GadW 与 GadX 都是转录调节因子 AraC/XylS 家族的成员,*gadX* 的下游是基因 *gadW*,彼此同源率为 42%^[17-18]。在任何 pH 值下,GadX 均可以激活 *gadA* 和 *gadBC* 的表达,但 GadW 在碱性和酸性 pH 下均可抑制 GadX 表达^[19-20]。然而,在没有 GadX 且 pH 为 8.0 的情况下,GadW 会直接激活 *gadA* 和 *gadBC* 基因^[21-22]。RpoS 是主要

负责调控 *gadX* 表达的 σ 因子,其可以促进 *gadX* 的表达^[23]。CRP 是大肠埃希菌中 7 个全局调控因子之一,调节超过 490 个基因的表达,它可以通过抑制 RpoS 来抑制 *gadX*^[15,24]。RcsB 是 *gadA* 和 *gadBC* 转录的另一个重要调节因子,RcsB 和 GadE 存在协同作用以激活 *gadA* 转录,在 GadE 存在的情况下,较低浓度的 RcsB 可以刺激 *gadA* 和 *gadBC* 的表达,但较高浓度的 RcsB 会导致 *gad* 基因(包括 *gadA*、*gadB* 和 *gadE*)的普遍抑制,并降低耐酸性^[25]。吡啶是大肠埃希菌中的一种细胞外信号,已被证明可以调节细胞固定期氨基表达的摄取、合成或降解^[26-27]。HIRAKAWA 等^[28]通过实时定量逆转录聚合酶链反应分析表明,吡啶可以增强 *gadA*、*gadB* 和 *gadC* 基因的表达,但对其他耐酸系统表达没有影响。

1.2 精氨酸脱羧酶系统

Adi 系统由酸诱导的精氨酸脱羧酶 AdiA 和逆向转运蛋白 AdiC 组成^[29]。它使细菌能够克服胃肠道中的氧气限制^[30]。AR3 在厌氧条件下由低 pH 值诱导,且激活受细胞内 pH 值的影响。每个转运和脱羧循环都会消耗和排出一个胞内质子,从而有效增加细胞内 pH 值^[7,31]。AR3 转运蛋白活性在不同 pH 差距很大,pH 高于 4 时基本没有活性,当 pH 从 2.8 降至 2.5 时,活性水平提高 5 倍,表明转运蛋白在细胞外 pH 值极低时功能良好^[32-33]。

1.2.1 Adi 系统的作用机制

AR3 发挥作用需要精氨酸存在,可以在 pH 2.5 条件下保护细菌,由精氨酸脱羧酶 AdiA、精氨酸/胍丁胺转运蛋白 AdiC 和 AraC/XylS 样调节因子 AdiY 组成。遇到低细胞外 pH 时,AdiC 被激活并转运细胞外精氨酸。精氨酸一旦进入细胞质就会遇到酸活化的脱羧酶 AdiA(该酶在中性 pH 值下处于休眠状态,但当细胞质 pH 低于 6 时,该酶就会变得活跃),随后精氨酸被酸活化的精氨酸脱羧酶脱羧,该反应消耗一个质子,将精氨酸转化为胍丁胺^[34-35]。

adiA 基因突变会使得精氨酸依赖性耐酸系统无法发挥作用,但不会影响 AR2 和 AR4 这两个系统。GONG 等^[33]的研究显示 *adiC* 突变体和野生型菌株含有等量水平的 AdiA,表明 *adiA* 的表达或功能不受 AdiC 的影响。*adiA* 基因位于 *adiC* 的上游,这两个基因被 *adiY* 分开,但染色体 *adiY* 的突变对 *adiA/C* 的转录没有明显的影响。

AdiC 仅在酸性 pH 条件下被激活,可介导精氨酸内流与脱羧产物胍丁胺的外流,并在每次转运中有效地输出一个质子^[29,36]。在酸应激时,AdiC 将细胞外精氨酸输入细胞质,为精氨酸脱羧酶提供底物,精氨酸脱羧酶消耗一个细胞质子,在胍丁胺中

形成一个 C-H 键,然后 AdiC 将质子化的胍丁胺(Agmatine, Agm^{2+})排出细胞外。因此,AdiC 被视为脱羧驱动的质子外排泵,在强酸攻击期间持续抵消细胞内酸化,以防止细胞质的 pH 低于 5^[37]。胍丁胺外排速率在 pH 2.5 附近最大,高于该值急剧下降,在 pH 4.0 下则无法检测到^[32]。

胃环境中的 AdiC 可以在向外和向内开放的构象之间切换以导入细胞外精氨酸,并排出细胞内胍丁胺。在胃环境中,精氨酸(Arg)以两种羧基质子化形式存在 Arg^+ 和 Arg^{2+} ,大约有 50% 的精氨酸以羧基质子化 Arg^{2+} 的形式存在。 Arg^{2+} 与 Agm^{2+} 的交换对于耐酸性毫无用处,如果 AdiC 导入的精氨酸是 Arg^{2+} ,会抵消精氨酸脱羧的质子去除作用,这就要求 AdiC 专门选择 Arg^+ 进行转运^[29,38]。TSAI 和 MILLER 等^[37]的研究表明 AdiC 的细胞向外开放构象更倾向选择 Arg^+ 而不是 Arg^{2+} ,但 AdiC 的向内开放构象在 Arg^+ 和 Arg^{2+} 之间不表现出选择的倾向性,直接证明了 AdiC 可以通过选择向外开放的构象性将 Arg^+ 与胞内 Agm^{2+} 进行交换,从而使质子有效地排出。

1.2.2 Aid 系统的调节机制

AR3 具有复杂的调控网络,受到 AdiY、CysB、CsiR、OmpC、OmpF、整合宿主因子(Integration host factor, IHF)和组蛋白样大肠埃希菌蛋白(Histone-like protein, HU)等多种调节因子的共同作用。AdiY 是转录调节因子 AraC/XylS 家族的成员,是精氨酸脱羧酶基因(*adiA*)的正调节因子,AdiY 可以充当细胞内 pH 传感器检测细胞质 pH 值的降低,在酸性 pH 和厌氧条件下,AdiY 可增加 *adiA* 的表达^[39-40]。CysB 是调节蛋白 LysR 家族的成员,CysB 与 AdiY 一起协同调控 *adiA*,增强 *adiA* 的表达;CsiR 可以抑制 *adiY* 和 *adiA* 的表达^[2,41]。外膜蛋白 OmpC 或 OmpF 突变体中 *adiA* 基因的表达水平降低,精氨酸转化为胍丁胺的能力降低^[42]。IHF 是一种异二聚体组蛋白样 DNA 结合蛋白,在酸性 pH 下,与野生型菌株相比,IHF 突变株显著降低了 *adiA* 的转录水平和赖氨酸/戊二胺反转运蛋白基因 *cadB* 的翻译水平。因此,IHF 诱导精氨酸和赖氨酸依赖性 AR 系统,即 AR3 和 AR4^[43-44]。HU 分别由 *hupA* 和 *hupB* 编码的 α 和 β 亚基组成,BI 等^[45]研究表明 $\text{HU}\alpha\beta$ 突变体可以在接近中性 pH 条件下生长,但不能在任何 pH 小于 5.0 的条件下生长,HU 可以调节 *adiA* 和 *adiC* 的表达,导致精氨酸依赖性 AR3 的诱导。

1.3 赖氨酸脱羧酶系统

Cad 系统在温和的酸性条件下(pH 5.8)工作效率最高^[16,46]。Cad 系统由赖氨酸脱羧酶 CadA、赖氨酸/尸胺逆向转运蛋白 CadB 和调节蛋白 CadC 组

成^[47]。Cad 系统的完全激活需要两种刺激—CadC 感知 pH 低于 6.8 和高浓度赖氨酸。且只有在赖氨酸浓度高于 0.5 mmol/L 时 Cad 系统才会被激活^[48]。在 pH 为 2.5 时,AR4 对大肠埃希菌的保护作用远弱于 AR2 对大肠埃希菌的保护作用,但 AR4 能够在 pH 为 3 时对沙门菌的防御中起关键作用^[46]。

1.3.1 Cad 系统的作用机制

Cad 系统的核心组件是 CadA 和 CadB^[49]。Cad 系统在赖氨酸存在下,在酸性条件下诱导 *cadBA* 操纵子,通过 *cadA* 编码的赖氨酸脱羧酶促进赖氨酸脱羧转化消耗质子生成碱性更强的戊二胺来减少酸应激,并通过 Cad 将细胞内戊二胺与细胞外赖氨酸进行交换,戊二胺的产生和排出以及质子的消耗有助于细胞外培养基的 pH 值增加和细胞生长^[50-51]。大肠埃希菌 *cadBA* 基因在转录水平上受外部 pH 值和赖氨酸调控,缺氧条件可导致 *cadBA* 的表达水平提高 10 倍以上,最大 *cadBA* 表达发生在 pH 5.7、赖氨酸过量 and 厌氧条件下^[52]。

1.3.2 Cad 系统的调节机制

AR4 系统主要受到 CadC 的调控。*cadC* 基因位于 *cadBA* 操纵子的上游,编码 58 kDa 的内膜蛋白^[53]。CadC 直接与 *cadBA* 启动子区域的 DNA 结合,调节 *cadA* 和 *cadB* 的表达^[46]。此外,AR4 还受鸟苷-四磷酸 ppGpp 和赖氨酸通透酶 (Lysine permease, LysP) 等的影响。ppGpp 是细菌重要代谢过程中相关基因的全局转录调节因子,ppGpp 分子与 CadA 共结晶,10 分子 ppGpp 可以与 CadA 十聚体结合,以抑制 CadA 的活性^[54-55]。LysP 属于氨基酸、多胺和有机超家族,TETSCH 等^[56]研究发现 CadC 对赖氨酸的亲合力低只能在高外部赖氨酸浓度下被激活,并且 CadC 活性与可用的赖氨酸浓度不成正比,因此 CadC 不是直接的赖氨酸传感器。CadC 和 LysP 之间可以通过膜结构域的相互作用来感知外部赖氨酸浓度,在没有赖氨酸的情况下,LysP 通过与 CadC 跨膜结构域的相互作用来抑制 CadC;在赖氨酸存在

的情况下,LysP 以某种方式失去了与 CadC 相互作用的能力,CadC 变得容易受到低 pH 值的激活,并诱导 *cadBA* 表达,故推测赖氨酸依赖性调节是由 CadC 和 LysP 的相互作用介导的^[50]。

1.4 其他氨基酸依赖型耐酸系统

AR5 也是通过发生脱羧作用消耗细胞内的质子来发挥作用。大肠埃希菌中 AR5 的主要活动发生在轻度酸性胁迫和高鸟氨酸水平下,其由诱导型鸟氨酸脱羧酶 SpeF 和鸟氨酸/腐胺逆向转运蛋白 PotE 组成。SpeF 通过脱羧反应将鸟氨酸转化为腐胺和 CO₂,并消耗一个 H⁺,PotE 将细胞内腐胺与细胞外鸟氨酸进行交换^[57]。

谷氨酰胺依赖型耐酸系统是施一公^[58]教授等发现的一个新型大肠埃希菌氨基酸依赖型耐酸系统。它与 AR2 系统共享 GadC 被重命名为 AR2_Q,由大肠埃希菌中的谷氨酰胺酶 YbaS 和氨基酸反转运蛋白 GadC 组成,仅在 pH 6.0 或更低时才能正常工作。值得注意的是,与谷氨酸相比,谷氨酰胺在各种食物来源和人体中更容易以游离形式获得。该系统依赖于谷氨酰胺,谷氨酰胺被酸活化的谷氨酰胺酶 YbaS 转化为谷氨酸,同时释放气态氨,游离氨中和质子,导致酸性环境下的细胞内 pH 值升高^[59-60]。这一耐酸系统可以确保大肠埃希菌在含有丰富的谷氨酰胺的极酸性食品中生存。

2 氨基酸脱羧酶系统间相互作用

AR 系统承受极端酸胁迫 (pH<3.0) 的效率为 AR2>AR3>AR4,由于不同 AR 系统的活性重叠,大肠埃希菌可以产生强烈的酸胁迫反应^[7]。不同氨基酸脱羧酶系统的最适 pH 有所区别,如表 1 所示。有的氨基酸脱羧酶系统之间还存在相互作用,如 AR3 和 AR4。AR4 中的 CadC 既能作为信号传感器,又可作为转录调节因子,响应低 pH 值和赖氨酸信号;还可以负向调节 AR3 系统,抑制 *adiA* 的表达,但它对 AR2 系统的表达没有影响^[61]。

表 1 大肠埃希菌 3 种主要的氨基酸脱羧酶系统耐酸系统

Table 1 Acid resistance system of three main amino acid decarboxylase system in *Escherichia coli*

耐酸系统	作用时期	研究发现	调控因子	参考文献
AR2	生长期,稳定期	GadA 和 GadB 酶活性的最佳 pH 为 3.7~3.8, GadC 仅在酸性 (pH<6.5) 条件下转运 GABA/谷氨酸	GadW, GadX 等	[2,7,14]
AR3	生长期,稳定期	AdiA 的最佳酶活性 pH 在 4.9~5.2 之间, pH 为 2.5 时 AidC 精氨酸/胍丁胺的转运活性最大	AdiY, CysB 等	[7,32-33]
AR4	稳定期	CadA 在 pH 5.7 的活性最大,在 pH 为 2.5 时提供的保护很少或根本没有	CadC, ppGpp 等	[2,16]

此外,有些调节因子对多个耐酸系统都具有调节作用,如重组蛋白样类核结构蛋白 (Histone-like nucleoid structuring, H-NS)。它是一种 DNA 结合蛋白,在大肠埃希菌的基因调控和类核结构中起核心

作用^[62]。它能直接抑制 *gadA* 和 *gadX* 的转录,通过控制细胞内 GadX 的表达水平间接影响整个 Gad 系统的表达^[15,63]。H-NS 对 Cad 系统具有负调节作用,H-NS 在非诱导条件下可以与 *cadBA* 启动子区域内

的四个潜在结合位点结合并形成阻遏蛋白复合物,从而抑制 *cadBA* 的表达^[2,64]。

3 展望

食源性致病菌对低 pH 值环境的抗性通常被认为是一个重要的致病性决定因素,因为它能够帮助大肠埃希菌通过胃内极酸环境,并能以极低的感染剂量引起疾病^[65]。各类微生物都有其最适宜的 pH 值范围,食品的 PH 值可影响食源性细菌的生长,深入了解细菌的抗酸系统,对感染生物学、微生物组和食品学研究具有重要意义。氨基酸依耐性耐酸系统保护大肠埃希菌免受不同环境中不同的酸胁迫条件,现有研究表明通过敲除关键蛋白可以降低大肠埃希菌在酸性条件下的生存能力,但大多数研究多局限于分子机制上,缺少关于降低食源性致病菌对低 pH 环境的耐受性等的实际应用研究。不同食源性致病菌之间的耐酸能力存在差异,如鼠伤寒沙门菌具有非常活跃的精氨酸脱羧酶系统,但无法和大肠埃希菌一样在 pH 为 2.5 的实验室酸环境中生存,显然这些系统比现在所认识到的复杂得多^[16,66]。目前关于氨基酸脱羧酶系统协同作用的研究较少,后续需要更多关注不同耐酸系统之间是如何通过协同作用从而高效发挥其功能的。

参考文献

- [1] VAN ELSAS J D, SEMENOV A V, COSTA R, et al. Survival of *Escherichia coli* in the environment: Fundamental and public health aspects[J]. The ISME Journal, 2011, 5(2): 173-183.
- [2] SCHWARZ J, SCHUMACHER K, BRAMEYER S, et al. Bacterial battle against acidity[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2022, 46(6): fuac037.
- [3] SMALL P, BLANKENHORN D, WELTY D, et al. Acid and base resistance in *Escherichia coli* and *Shigella flexneri*: Role of *rpoS* and growth pH[J]. Journal of Bacteriology, 1994, 176(6): 1729-1737.
- [4] XU Y, ZHAO Z, TONG W H, et al. An acid-tolerance response system protecting exponentially growing *Escherichia coli*[J]. Nature Communications, 2020, 11: 1496.
- [5] CAPITANI G, DE BIASE D, AURIZI C, et al. Crystal structure and functional analysis of *Escherichia coli* glutamate decarboxylase[J]. The EMBO Journal, 2003, 22(16): 4027-4037.
- [6] SARASA S B, MAHENDRAN R, MUTHUSAMY G, et al. A brief review on the non-protein amino acid, gamma-amino butyric acid (GABA): Its production and role in microbes[J]. Current Microbiology, 2020, 77(4): 534-544.
- [7] KANJEE U, HOURY W A. Mechanisms of acid resistance in *Escherichia coli*[J]. Annual Review of Microbiology, 2013, 67: 65-81.
- [8] CHATTOPADHYAY M K, TABOR H. Polyamines are critical for the induction of the glutamate decarboxylase-dependent acid resistance system in *Escherichia coli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(47): 33559-33570.
- [9] HAM S, BHATIA S K, GURAV R, et al. Gamma aminobutyric acid (GABA) production in *Escherichia coli* with pyridoxal kinase (*pdxY*) based regeneration system[J]. Enzyme and Microbial Technology, 2022, 155: 109994.
- [10] CASTANIE-CORNET M P, FOSTER J W. *Escherichia coli* acid resistance: CAMP receptor protein and a 20 bp cis-acting sequence control pH and stationary phase expression of the *gadA* and *gadBC* glutamate decarboxylase genes[J]. Microbiology, 2001, 147(Pt 3): 709-715.
- [11] JUNG I L, KIM I G. Polyamines and glutamate decarboxylase-based acid resistance in *Escherichia coli* [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(25): 22846-22852.
- [12] FEEHILY C, KARATZAS K A G. Role of glutamate metabolism in bacterial responses towards acid and other stresses[J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(1): 11-24.
- [13] TSAI M F, MCCARTHY P, MILLER C. Substrate selectivity in glutamate-dependent acid resistance in enteric bacteria [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(15): 5898-5902.
- [14] MA D, LU P L, YAN C Y, et al. Structure and mechanism of a glutamate - GABA antiporter[J]. Nature, 2012, 483: 632-636.
- [15] GIANGROSSI M, ZATTONI S, TRAMONTI A, et al. Antagonistic role of H-NS and GadX in the regulation of the glutamate decarboxylase-dependent acid resistance system in *Escherichia coli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(22): 21498-21505.
- [16] FOSTER J W. *Escherichia coli* acid resistance: Tales of an amateur acidophile[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2: 898-907.
- [17] HOMMAIS F, KRIN E, LAURENT-WINTER C, et al. Large-scale monitoring of pleiotropic regulation of gene expression by the prokaryotic nucleoid-associated protein, H-NS[J]. Molecular Microbiology, 2001, 40(1): 20-36.
- [18] SHIN S, CASTANIE-CORNET M P, FOSTER J W, et al. An activator of glutamate decarboxylase genes regulates the expression of enteropathogenic *Escherichia coli* virulence genes through control of the plasmid-encoded regulator, Per[J]. Molecular Microbiology, 2001, 41(5): 1133-1150.
- [19] MA Z, RICHARD H, TUCKER D L, et al. Collaborative regulation of *Escherichia coli* glutamate-dependent acid resistance by two AraC-like regulators, GadX and GadW (YhiW) [J]. Journal of Bacteriology, 2002, 184(24): 7001-7012.
- [20] TUCKER D L, TUCKER N, MA Z, et al. Genes of the GadX-GadW regulon in *Escherichia coli* [J]. Journal of Bacteriology, 2003, 185(10): 3190-3201.
- [21] SAYED A K, ODOM C, FOSTER J W. The *Escherichia coli* AraC-family regulators GadX and GadW activate *gadE*, the central activator of glutamate-dependent acid resistance [J]. Microbiology, 2007, 153(P8): 2584-2592.
- [22] MA Z, RICHARD H, FOSTER J W. pH-Dependent modulation of cyclic AMP levels and GadW-dependent repression of RpoS affect synthesis of the GadX regulator and *Escherichia coli* acid

- resistance[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(23): 6852-6859.
- [23] TRAMONTI A, VISCA P, DE CANIO M, et al. Functional characterization and regulation of *gadX*, a gene encoding an AraC/XylS-like transcriptional activator of the *Escherichia coli* glutamic acid decarboxylase system[J]. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184(10): 2603-2613.
- [24] GENG H F, JIANG R R. cAMP receptor protein (CRP)-mediated resistance/tolerance in bacteria: Mechanism and utilization in biotechnology [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(11): 4533-4543.
- [25] CASTANIÉ-CORNET M P, CAM K, BASTIAT B, et al. Acid stress response in *Escherichia coli*: Mechanism of regulation of *gadA* transcription by RcsB and GadE[J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(11): 3546-3554.
- [26] DOMKA J, LEE J, WOOD T K. YliH (BssR) and YceP (BssS) regulate *Escherichia coli* K-12 biofilm formation by influencing cell signaling [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(4): 2449-2459.
- [27] WANG D, DING X, RATHER P N. Indole can act as an extracellular signal in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2001, 183(14): 4210-4216.
- [28] HIRAKAWA H, HAYASHI-NISHINO M, YAMAGUCHI A, et al. Indole enhances acid resistance in *Escherichia coli*[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2010, 49(3): 90-94.
- [29] FANG Y L, KOLMAKOVA-PARTENSKY L, MILLER C. A bacterial arginine-agsmatine exchange transporter involved in extreme acid resistance [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(1): 176-182.
- [30] NÜSE B, HOLLAND T, RAUH M, et al. L-arginine metabolism as pivotal interface of mutual host-microbe interactions in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2222961.
- [31] RICHARD H, FOSTER J W. *Escherichia coli* glutamate- and arginine-dependent acid resistance systems increase internal pH and reverse transmembrane potential[J]. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(18): 6032-6041.
- [32] IYER R, WILLIAMS C, MILLER C. Arginine-agsmatine antiporter in extreme acid resistance in *Escherichia coli* [J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(22): 6556-6561.
- [33] GONG S M, RICHARD H, FOSTER J W. YjdE (AdiC) is the arginine: Agmatine antiporter essential for arginine-dependent acid resistance in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(15): 4402-4409.
- [34] WANG S, YAN R H, ZHANG X, et al. Molecular mechanism of pH-dependent substrate transport by an arginine-agsmatine antiporter[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(35): 12734-12739.
- [35] KANJEE U, GUTSCHE I, RAMACHANDRAN S, et al. The enzymatic activities of the *Escherichia coli* basic aliphatic amino acid decarboxylases exhibit a pH zone of inhibition[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(43): 9388-9398.
- [36] KOWALCZYK L, RATERA M, PALADINO A, et al. Molecular basis of substrate-induced permeation by an amino acid antiporter [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(10): 3935-3940.
- [37] TSAI M F, MILLER C. Substrate selectivity in arginine-dependent acid resistance in enteric bacteria[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(15): 5893-5897.
- [38] FANG Y L, JAYARAM H, SHANE T, et al. Structure of a prokaryotic virtual proton pump at 3.2 Å resolution[J]. *Nature*, 2009, 460: 1040-1043.
- [39] STIM-HERNDON K P, FLORES T M, BENNETT G N. Molecular characterization of *adiY*, a regulatory gene which affects expression of the biodegradative acid-induced arginine decarboxylase gene (*adiA*) of *Escherichia coli*[J]. *Microbiology*, 1996, 142 (Pt 5): 1311-1320.
- [40] BRAMEYER S, SCHUMACHER K, KUPPERMANN S, et al. Division of labor and collective functionality in *Escherichia coli* under acid stress[J]. *Communications Biology*, 2022, 5: 327.
- [41] AQUINO P, HONDA B, JAINI S, et al. Coordinated regulation of acid resistance in *Escherichia coli*[J]. *BMC Systems Biology*, 2017, 11(1): 1.
- [42] BEKHIT A, FUKAMACHI T, SAITO H, et al. The role of OmpC and OmpF in acidic resistance in *Escherichia coli* [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2011, 34(3): 330-334.
- [43] BI H K, ZHANG C Y. Integration host factor is required for the induction of acid resistance in *Escherichia coli* [J]. *Current Microbiology*, 2014, 69(2): 218-224.
- [44] PRIETO A I, KAHRAMANOGLU C, ALI R M, et al. Genomic analysis of DNA binding and gene regulation by homologous nucleoid-associated proteins IHF and HU in *Escherichia coli* K12 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(8): 3524-3537.
- [45] BI H K, SUN L L, FUKAMACHI T, et al. HU participates in expression of a specific set of genes required for growth and survival at acidic pH in *Escherichia coli*[J]. *Current Microbiology*, 2009, 58(5): 443-448.
- [46] MOREAU P L. The lysine decarboxylase CadA protects *Escherichia coli* starved of phosphate against fermentation acids[J]. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(6): 2249-2261.
- [47] LIU S M, QI H S. Molecular engineering and immobilization of lysine decarboxylase for synthesis of 1, 5-diaminopentane: A review [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2022, 38(12): 4403-4419.
- [48] FRITZ G, KOLLER C, BURDACK K, et al. Induction kinetics of a conditional pH stress response system in *Escherichia coli* [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2009, 393(2): 272-286.
- [49] LINDNER E, WHITE S H. Topology, dimerization, and stability of the single-span membrane protein CadC[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(16): 2942-2957.
- [50] RAUSCHMEIER M, SCHÜPPEL V, TETSCH L, et al. New insights into the interplay between the lysine transporter LysP and the pH sensor CadC in *Escherichia coli* [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(1): 215-229.
- [51] MA W C, CAO W J, ZHANG H, et al. Enhanced cadaverine production from l-lysine using recombinant *Escherichia coli* co-overexpressing CadA and CadB[J]. *Biotechnology Letters*, 2015, 37(4): 799-806.

- [52] KUPER C, JUNG K. CadC-mediated activation of the cadBA promoter in *Escherichia coli* [J]. Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 2005, 10(1): 26-39.
- [53] BRAMEYER S, RÖSCH T C, EL ANDARI J, et al. DNA-binding directs the localization of a membrane-integrated receptor of the ToxR family [J]. Communications Biology, 2019, 2: 4.
- [54] WU J, XIE J P. Magic spot: (p) ppGpp [J]. Journal of Cellular Physiology, 2009, 220(2): 297-302.
- [55] KANJEE U, GUTSCHE I, ALEXOPOULOS E, et al. Linkage between the bacterial acid stress and stringent responses: The structure of the inducible lysine decarboxylase [J]. The EMBO Journal, 2011, 30(5): 931-944.
- [56] TETSCH L, KOLLER C, HANEBURGER I, et al. The membrane-integrated transcriptional activator CadC of *Escherichia coli* senses lysine indirectly via the interaction with the lysine permease LysP [J]. Molecular Microbiology, 2008, 67(3): 570-583.
- [57] HERRERO DEL VALLE A, SEIP B, CERVERA-MARZAL I, et al. Ornithine capture by a translating ribosome controls bacterial polyamine synthesis [J]. Nature Microbiology, 2020, 5: 554-561.
- [58] LU P L, MA D, CHEN Y L, et al. L-glutamine provides acid resistance for *Escherichia coli* through enzymatic release of ammonia [J]. Cell Research, 2013, 23(5): 635-644.
- [59] LUND P, TRAMONTI A, DE BIASE D. Coping with low pH: molecular strategies in neutrophilic bacteria [J]. FEMS Microbiology Reviews, 2014, 38(6): 1091-1125.
- [60] PENNACCHIETTI E, D'ALONZO C, FREDDI L, et al. The glutaminase-dependent acid resistance system: Qualitative and quantitative assays and analysis of its distribution in enteric bacteria [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 2869.
- [61] CASALINO M, PROSEDA G, BARBAGALLO M, et al. Interference of the CadC regulator in the arginine-dependent acid resistance system of *Shigella* and enteroinvasive *E. coli* [J]. International Journal of Medical Microbiology: IJMM, 2010, 300(5): 289-295.
- [62] EROL I, JEONG K C, BAUMLER D J, et al. H-NS controls metabolism and stress tolerance in *Escherichia coli* O157: H7 that influence mouse passage [J]. BMC Microbiology, 2006, 6: 72.
- [63] RAFIEI N, CORDOVA M, NAVARRE W W, et al. Growth phase-dependent chromosome condensation and heat-stable nucleoid-structuring protein redistribution in *Escherichia coli* under osmotic stress [J]. Journal of Bacteriology, 2019, 201(23): e00469-e00419.
- [64] BUCHNER S, SCHLUNDT A, LASSAK J, et al. Structural and functional analysis of the signal-transducing linker in the pH-responsive one-component system CadC of *Escherichia coli* [J]. Journal of Molecular Biology, 2015, 427(15): 2548-2561.
- [65] DE BIASE D, LUND P A. The *Escherichia coli* acid stress response and its significance for pathogenesis [J]. Advances in Applied Microbiology, 2015, 92: 49-88.
- [66] JANG J, HUR H G, SADOWSKY M J, et al. Environmental *Escherichia coli*: Ecology and public health implications-A review [J]. Journal of Applied Microbiology, 2017, 123(3): 570-581.

(上接第1332页)

李黎(中华预防医学会)

李凤琴(国家食品安全风险评估中心)

李业鹏(国家食品安全风险评估中心)

李国梁(陕西科技大学食品与生物工程学院)

李静娜(武汉市疾病预防控制中心)

杨方(福州海关技术中心)

杨钧(青海省卫生健康委员会卫生监督所)

杨大进(国家食品安全风险评估中心)

杨小蓉(四川省疾病预防控制中心)

杨杏芬(南方医科大学公共卫生学院)

肖荣(首都医科大学公共卫生学院)

吴永宁(国家食品安全风险评估中心)

何更生(复旦大学公共卫生学院)

何来英(国家食品安全风险评估中心)

何洁仪(广州市疾病预防控制中心)

黄薇(深圳市疾病预防控制中心)

黄锁义(右江民族医学院药学院)

常凤启(河北省疾病预防控制中心)

崔生辉(中国食品药品检定研究院)

章宇(浙江大学生物工程与食品学院)

章荣华(浙江省疾病预防控制中心)

梁进军(湖南省疾病预防控制中心)

程树军(广州海关技术中心)

傅武胜(福建省疾病预防控制中心)

谢剑炜(军事科学院军事医学研究院)

赖卫华(南昌大学食品学院)

裴晓方(四川大学华西公共卫生学院)

廖兴广(河南省疾病预防控制中心)

熊丽蓓(上海市疾病预防控制中心)

樊永祥(国家食品安全风险评估中心)