

细菌中双组分系统信号网络模型研究进展

刘 雯^{1*}, 吴宇宁²

¹苏州健雄职业技术学院人工智能学院, 江苏 苏州

²福建江夏学院数理教研部, 福建 福州

收稿日期: 2025年10月17日; 录用日期: 2025年11月8日; 发布日期: 2025年11月14日

摘 要

本综述聚焦细菌双组分系统(Two-Component System, TCS)——作为细菌感知环境的核心信号转导机制, 该系统通过组氨酸激酶与响应调节蛋白的磷酸化级联反应调控多种生理过程。随着系统生物学与计算建模的发展, 研究者已通过构建模块化网络模型, 成功揭示了TCS在群体感应等过程中表现出的双稳态、振荡及陡涌响应等动态行为的产生机制。当前研究正从孤立通路分析转向整合多通路交叉调控的网络模型构建, 同时结合单细胞技术与合成生物学方法深化机制解析。未来, 通过与人工智能技术的深度融合, 这些模型将为系统阐明细菌环境适应性原理及开发新型抗菌策略提供关键的理论基础。

关键词

细菌, 双组分系统, 信号网络模型

Research Progress on Signaling Network Models of Bacterial Two-Component Systems

Wen Liu^{1*}, Yuning Wu²

¹School of Artificial Intelligence, Suzhou Chien-Shiung Institute of Technology, Suzhou Jiangsu

²Department of Mathematics and Physics, Fujian Jiangxia University, Fuzhou Fujian

Received: October 17, 2025; accepted: November 8, 2025; published: November 14, 2025

Abstract

This review focuses on the bacterial Two-Component System (TCS)—a core signal transduction

*通讯作者。

文章引用: 刘雯, 吴宇宁. 细菌中双组分系统信号网络模型研究进展[J]. 生物物理学, 2025, 13(5): 13-25.

DOI: 10.12677/biphy.2025.132002

mechanism that enables bacteria to sense their environment and regulates various physiological processes through a phosphorylation cascade involving histidine kinases and response regulators. With advances in systems biology and computational modeling, researchers have successfully uncovered the mechanisms underlying dynamic behaviors such as bistability, oscillations, and surge responses of TCS in processes like quorum sensing, through the construction of modular network models. Current research is shifting from isolated pathway analysis toward integrated network models that incorporate cross-regulatory interactions between multiple pathways, while leveraging single-cell technologies and synthetic biology approaches to deepen mechanistic understanding. In the future, the integration of these models with artificial intelligence will provide a critical theoretical foundation for systematically elucidating the principles of bacterial environmental adaptation and developing novel antibacterial strategies.

Keywords

Bacteria, Two-Component System, Signaling Network Models

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双组分系统是原核生物中广泛存在的一类信号转导机制,使其能够感知并响应外界环境变化。该系统通常由两个核心组分构成:组氨酸激酶(Histidine Kinase, HK)和响应调节蛋白(Response Regulator, RR)。当 HK 感知到特定环境刺激(如营养物质、渗透压、化学信号等)后,在 ATP 参与下发生自磷酸化,随后将磷酸基团转移至 RR 的天冬氨酸残基。磷酸化的 RR 通过调控基因转录、与 RNA 或蛋白质相互作用等方式,介导细胞在代谢、生长、致病性及抗药性等方面的适应性响应[1]-[4]。除典型结构外,该系统还存在如磷酸中继(Phosphorelay)在内的多种变体,通过多步磷酸化增强调控的精细性与整合能力[5]-[7]。

随着系统生物学与基因组学的发展,双组分系统的研究已从早期单个组分鉴定进入网络层面解析。自 1986 年 NRI/NRII 系统及“双组分”概念提出以来[8][9],科研人员陆续在多种细菌、古菌及少数真核生物中鉴定了大量 TCS 组分,并揭示其在信号跨膜传递、磷酸中继及反馈调节中的核心作用[10]-[16]。近年来,结合高通量测序、蛋白质组学与计算机建模,研究者开始系统绘制双组分信号网络的拓扑结构,揭示其动态调控规律及在复杂生理过程中的功能集成。本综述文章概述了现有的双组分信号网络数学模型,分析了系统中信号动态、稳健性及噪声响应机制[17]-[19],并进一步刻画了磷酸化动力学、双稳态切换及跨通路串扰等行为[20]-[23]。

尽管研究取得了显著进展,但当前对双组分信号网络的理解仍存在重要挑战:一方面,大多数模型仍建立在简化条件下,难以真实反映细胞内复杂环境及多信号整合场景;另一方面,对于非常规 TCS 变体(如多组分磷酸中继系统)及其在真核宿主中的调控机制认知尚浅;此外,信号网络在时序调控、噪声滤波及进化适应性等方面的设计原理仍有待系统阐明。因此,构建更贴近生理环境的理论模型,整合多维度数据进行系统分析,是进一步揭示双组分信号网络运作机制及开发相关干预策略的关键。

2. 大肠杆菌中的 EnvZ/OmpR 双组分模型

首先介绍的是双组分信号传导系统中最基础且最具代表性的一例模型——大肠杆菌中调控渗透压的 EnvZ/OmpR 系统。在该系统中,组氨酸激酶 EnvZ 具有双功能活性:既能够催化反应调节蛋白 OmpR 的

磷酸化, 又可使其去磷酸化。磷酸化的 OmpR (OmpR-P) 进而通过激活或抑制下游 *ompF* 与 *ompC* 基因的表达, 实现对渗透压的响应。基于前人研究, Eric Batchelor 和 Mark Goulian [24] 提出了一个描述 EnvZ 介导的 OmpR 磷酸化与去磷酸化循环的简化数学模型(如图 1 所示)。

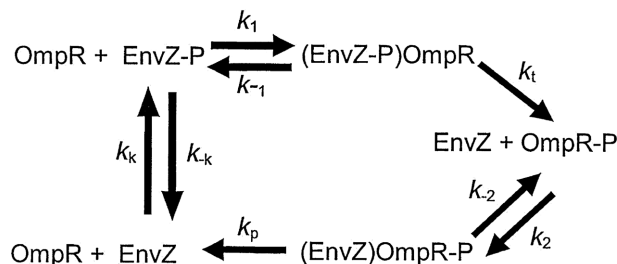


Figure 1. Model diagram of the EnvZ/OmpR two-component signal pathway [24]
图 1. EnvZ/OmpR 双组分信号通路模型图[24]

该模型由六个一阶常微分方程及两个约束方程构成, 描述了 EnvZ 的自激活、磷酸转移及其磷酸酶活性三个关键反应过程。稳态分析表明, 当 EnvZ 浓度显著低于 OmpR 总浓度时, OmpR-P 的稳态水平对 EnvZ 浓度变化不敏感。进一步理论推导发现, 在 OmpR 浓度足够高时, OmpR-P 稳态水平对 OmpR 自身浓度变化也表现出鲁棒性。

这些理论预测通过实验得到了验证。通过在大肠杆菌中调控 EnvZ 与 OmpR 的表达水平, 并利用双色荧光报告系统同步监测 OmpC 和 OmpF 的转录活性, 证实了这两个基因的转录水平在 EnvZ 和 OmpR 表达量发生广泛变化时仍保持稳定。实验结果与模型预测高度一致(如图 2 所示), 说明 EnvZ/OmpR 系统确实具备维持信号输出稳健性的内在调控机制。

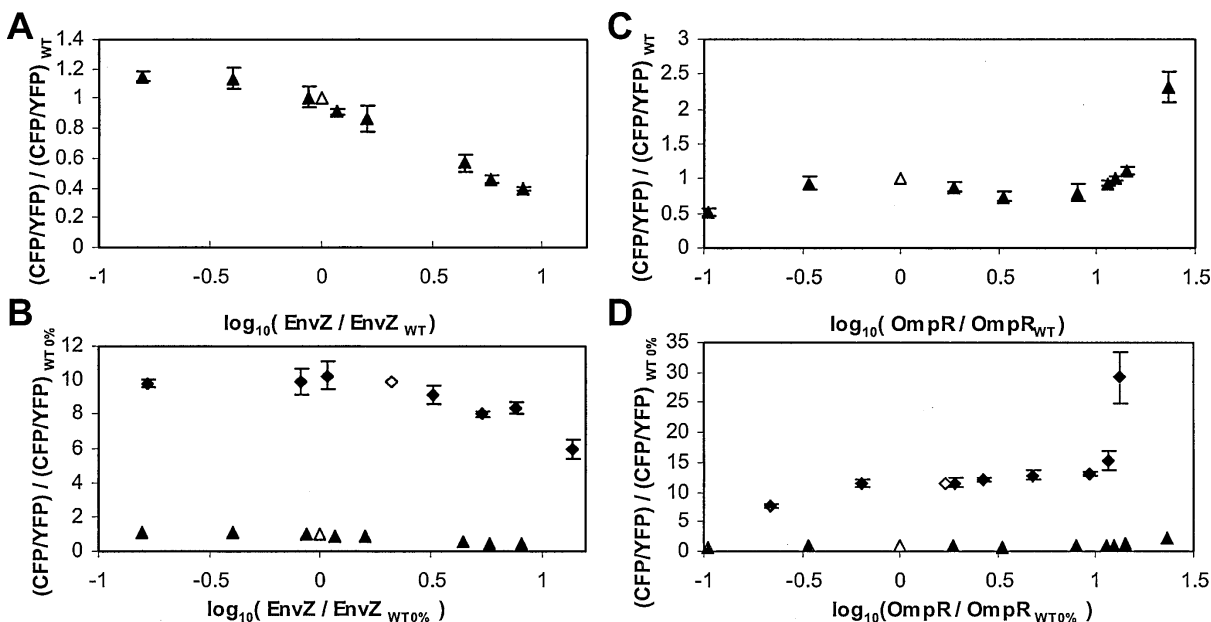


Figure 2. Expression of genes in *Escherichia coli* as a function of EnvZ and OmpR concentrations [24]

图 2. 大肠杆菌中基因的表达随 EnvZ 和 OmpR 浓度的变化[24]

该研究通过理论建模与实验验证相结合, 揭示了 EnvZ/OmpR 双组分系统对蛋白浓度波动的鲁棒性。模型将复杂的磷酸化 - 去磷酸化循环简化为六个常微分方程, 通过数学抽象捕捉到系统核心动力学特征,

使模型具备清晰的物理解释力与可验证性。研究虽清晰阐释了系统的稳健机制, 但其忽略了细胞内环境异质性、能量波动及其他通路干扰, 过度理想化反应条件, 在推广至真实细胞环境时需保持审慎。

3. 肺炎链球菌中的 ComDE 双组分模型

在针对肺炎链球菌遗传转化能力的研究中, 研究者观察到该能力在诱导后短时间内即被下调, 呈现出典型的“陡涌响应”(transient pulse)现象[25] [26]。为阐释这一调控机制, Diana Karlsson 团队[27]建立了相应的数学模型。该模型聚焦于由群体感应调控的 ComABCDE 通路[28]-[32], 其中 ComD 与 ComE 构成该双组分系统的组氨酸激酶与响应调节蛋白。被激活的 ComE 可结合于 ComAB、ComCDE 及 ComX 基因的特异启动子区域, 进而促进其转录表达。此外, 能力刺激肽(CSP)作为 ComDE 系统的外源信号分子[33] [34], 可经由 ComAB 蛋白加工至其前体 Pre-CSP 而产生(如图 3 所示)。

为研究群体感应机制, 研究者首先基于纯种细菌、mRNA 近似稳态及通过 CSP 的浓度来反映细胞的密度等假设, 构建了一个仅包含 HK、CSP 与 HK 的合成物(即激活的 HK)、RR 和磷酸化的 RR 这几个核心组分的初始模型。由于细胞外 CSP 的浓度与细胞的密度是成正比的, 可以将初始模型扩展成包括 CSP 合成的模型, 这个模型将细胞信号转导的微观机制与种群的宏观数量联系了起来。此外, 在 ComABCDE 信号通路中, 还存在一种由磷酸化 ComE 调控表达的 ComX 蛋白[32]。该蛋白可激活多个与遗传转化能力相关的操纵子[35]-[38], 从而在群体感应与细胞能力建立之间建立联系[39]-[41]。为进一步完善模型, 研究者引入一个假设的抑制子作为系统的终止机制。该抑制子受 ComX 激活, 同时抑制 ComCDE 和 ComX 基因的表达, 由此形成一个负反馈回路。

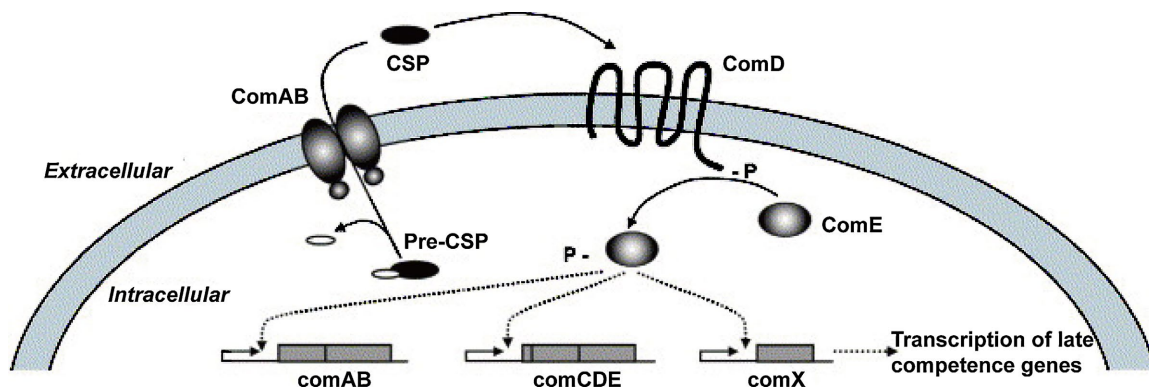


Figure 3. Regulatory mechanism of the ComABCDE pathway [27]

图 3. ComABCDE 通路的调控机制[27]

最终版的模型在不同的参数组下会呈现出连续振荡(如图 4 所示)和阻尼振荡(如图 5 所示)两种动力学模式, 在图 4(A)和图 5(A)中, 虚线表示了模型中抑制子的总量随时间的变化情况, 而实线则表示 ComE-P 的总量随时间的变化。这两种模式[25] [26]都得到了实验的支持, 表明在模型中引入抑制子来终止响应是合理的。从图 5 中可以看出, 模型中的阻尼振荡即为实验中发现的陡涌响应。因此, 该团队猜测在 ComDE 系统中, 陡涌响应是由一个抑制子产生的, 该抑制子既能被 ComX 蛋白所激活, 同时又会抑制 ComCDE 和 ComX 基因的表达, 从而形成一个负反馈回路。

该模型通过引入 mRNA 准稳态、CSP 浓度反映群体密度及一个受 ComX 激活且能抑制 ComCDE 与 ComX 表达的“假设抑制子”构成负反馈回路等关键假设, 成功阐释了肺炎链球菌群体感应系统中遗传转化能力的“陡涌响应”现象。其优势在于将细胞信号传导与群体动态相整合, 重现了实验中观察到的连续振荡和阻尼振荡行为。然而, 模型高度依赖尚未验证的抑制子作为响应终止机制, 其分子实体尚不

明确, 会影响其生物学普适性和预测可靠性。该研究为理解群体感应的动态调控提供了有价值的理论框架, 但实际应用仍待更进一步的实验证实和机制探索。

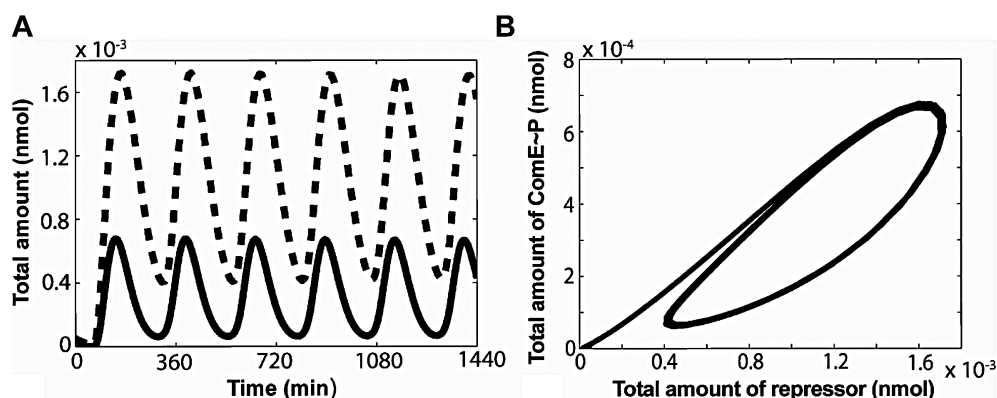


Figure 4. Sustained oscillations in the ComDE system [27]

图 4. ComDE 系统的连续振荡[27]

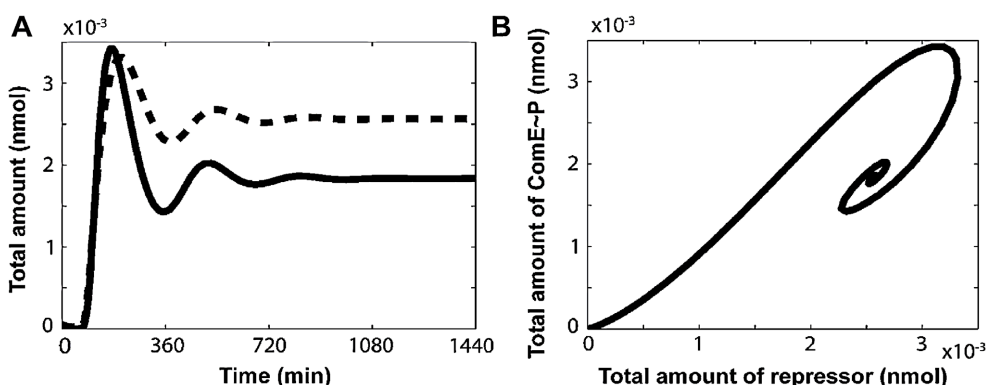


Figure 5. Damped oscillations in the ComDE system [27]

图 5. ComDE 系统的阻尼振荡[27]

4. 包含正反馈回路的 PhoP/PhoQ 双组分模型

Alexander Y. Mitrophanov 团队[42]在第 2 节典型 EnvZ/OmpR 双组分信号模型的基础上, 引入模块化思路, 构建了一个包含正反馈回路的双组分系统模型(如图 6 所示)。该模型中的正反馈机制表现为: 组氨酸激酶(HK)通过自磷酸化及磷酸转移激活反应调节蛋白(RR), 而活化的 RR 可结合 DNA, 进一步促进 HK 与 RR 的合成[42]-[44]。

模型由两个核心模块构成: 磷酸化模块与自动调节模块。磷酸化模块负责描述 HK 的自磷酸化、磷酸基团向 RR 的转移以及磷酸化 RR 的去磷酸化过程, 其输入为信号强度与 HK、RR 的总浓度, 输出为磷酸化 RR 的浓度。自动调节模块则反映 HK 和 RR 总浓度对磷酸化 RR 浓度的依赖关系, 该模块中, 组成型与自调节型启动子共同调控同一操纵子中的 HK 和 RR 基因表达, 同时考虑蛋白降解对二者浓度的影响。

图 7 展示了在不同自调节启动子强度((A) 8, (B) 20, (C) 45, (D) 80)下, 系统对低(蓝线)与高(红线)强度刺激响应, 其中实线表示存在正反馈, 虚线表示无正反馈。结果显示, 当 RR 的组成型启动子较弱时, 正反馈在低刺激和高刺激下均显著影响 RR-P 的稳态输出水平; 而当组成型启动子足够强时, 正反馈对稳态输出的影响可忽略不计。该分析揭示了启动子强度与刺激强度在调控系统稳态输出中的协同作用。

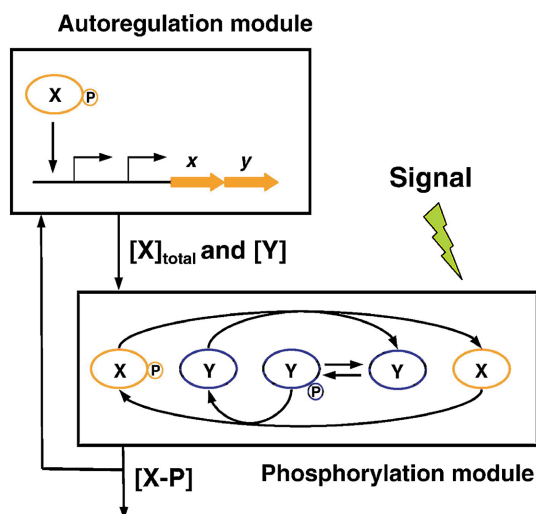


Figure 6. Modular model of two-component signal transduction with a positive feedback loop [42]

图 6. 包含正反馈回路的双组分信号模块化模型[42]

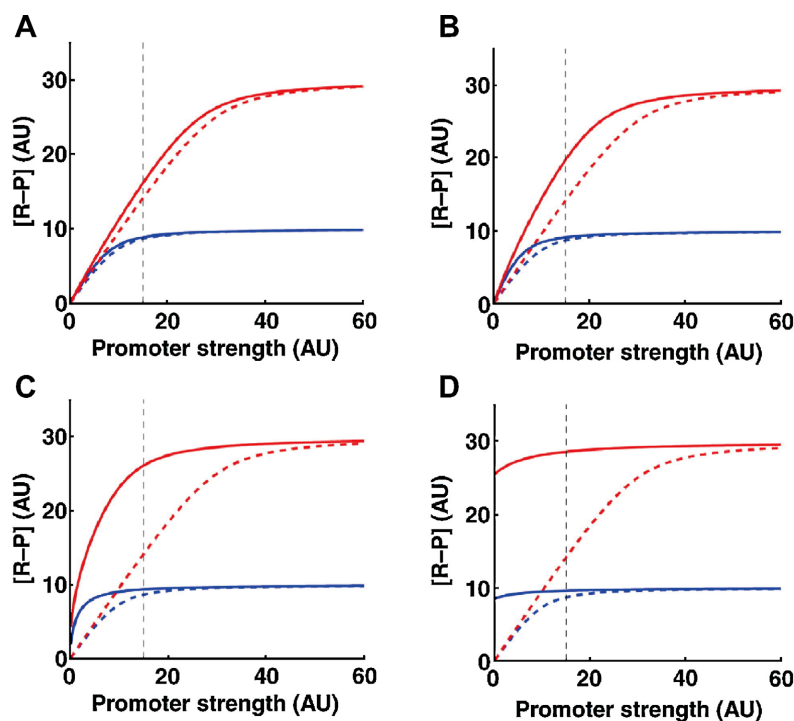


Figure 7. Positive feedback loop impacts the steady-state output levels of two-component models [42]

图 7. 正反馈回路影响双组分模型的稳态输出水平[42]

该模型通过引入模块化设计与正反馈机制拓展了经典双组分系统理论，即本综述中介绍的大肠杆菌中的 EnvZ/OmpR 双组分模型。其核心假设为，磷酸化 RR 可直接作用于基因，促进 HK 与 RR 的合成，且系统由独立的磷酸化模块和基因调控模块构成，其中基因的表达受组成型和自调节启动子共同调控。这一设计有效揭示了正反馈在信号响应中的作用，阐明了启动子强度与信号刺激如何协同调控系统输出。然而，模型对模块的划分过于简单，可能忽略了实际生物网络的复杂性。因此，尽管模型为理解正反馈在信号动态中的作用提供了机制性见解，其生物普适性与预测能力仍待更多实验验证与复杂性的纳入。

5. 包含 ADP 负调控的 PhoP/PhoQ 双组分模型

在大多数双组分系统中, 组氨酸激酶(HK)是一种具有双功能活性的酶[43][45]-[48], 既能以激酶形态促进其同源反应调节蛋白(RR)的磷酸化[49], 也可在 ADP 的刺激下表现出磷酸酶活性, 催化 RR-P 的去磷酸化[50]-[52]。Won-Sik Yeo 等人[53]通过体内外实验证实, ATP 与 ADP 可竞争性结合 HK 的同一核苷酸结合位点。当 ADP 与该位点结合时, 不仅能增强 HK 的磷酸酶活性, 还会阻碍其与 ATP 的结合, 从而抑制其激酶功能。

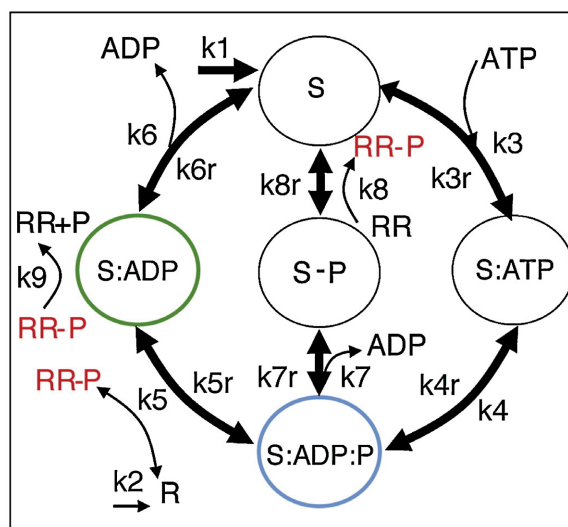


Figure 8. Two-component signal model involving the negative feedback of ADP [53]
图 8. 包含 ADP 负调控的双组分信号模型[53]

基于上述发现, 该研究团队[53]提出了一个包含 ADP 负调控机制的双组分信号转导模型(如图 8 所示)。在该模型中, HK (S)可与 ATP 结合, 通过自激酶和磷酸转移酶活性促使 RR 磷酸化; 同时, 内源或外源 ADP 也可与 HK 结合, 激活其磷酸酶功能, 催化 RR-P 的去磷酸化。研究采用质量作用定律及遗传算法确定了模型结构与参数。

参数敏感性分析结果显示(如图 9 所示), 对 RR-P 浓度影响最显著的参数包括: HK 的生成速率常数、磷酸基团从 HK 转移至 RR 的速率常数、ADP 从 HK 上解离的速率常数以及 HK 的磷酸酶活性。其中, ADP 的解离速率常数是调控 RR-P 产生“陡涌响应”的关键参数。该研究从理论与实验两方面共同论证了在 PhoP/PhoQ 系统中, HK 与 ADP 的结合亲和力是形成陡涌响应的核心条件。

该模型通过引入 ADP 竞争性结合机制阐明了 PhoP/PhoQ 双组分系统中陡涌响应的产生。其核心为 ADP 与 ATP 竞争 HK 同一结合位点, 且 ADP 结合既能激活磷酸酶活性, 同时又会抑制其激酶功能。这一机制从分子层面解释了信号脉冲的动态调控, 并通过参数分析识别出 ADP 解离速率为关键调控因子。然而, 模型将 HK 和 RR 的生成简化为两个生成速率常数, 过度简化了实际核苷酸调控网络; 对单一结合位点的假设也未能充分考虑 HK 构象变化的复杂性, 其普适性仍需进一步实验验证。

6. 包含 P-PhoP 促进抑制两条通路的 PhoP/PhoQ 双组分模型

双组分系统的陡涌响应已在多种细菌中得到实验证实, 该响应可显著影响细菌的活性、毒力以及耐药性等表型。基于已有生物学证据, 该研究构建了一个更为完善的 PhoP/PhoQ 双组分系统信号网络模型(如图 10 所示)[54]。该模型首先复现了文献[43]中的实验流程, 并运用模拟退火算法对参数进行拟合,

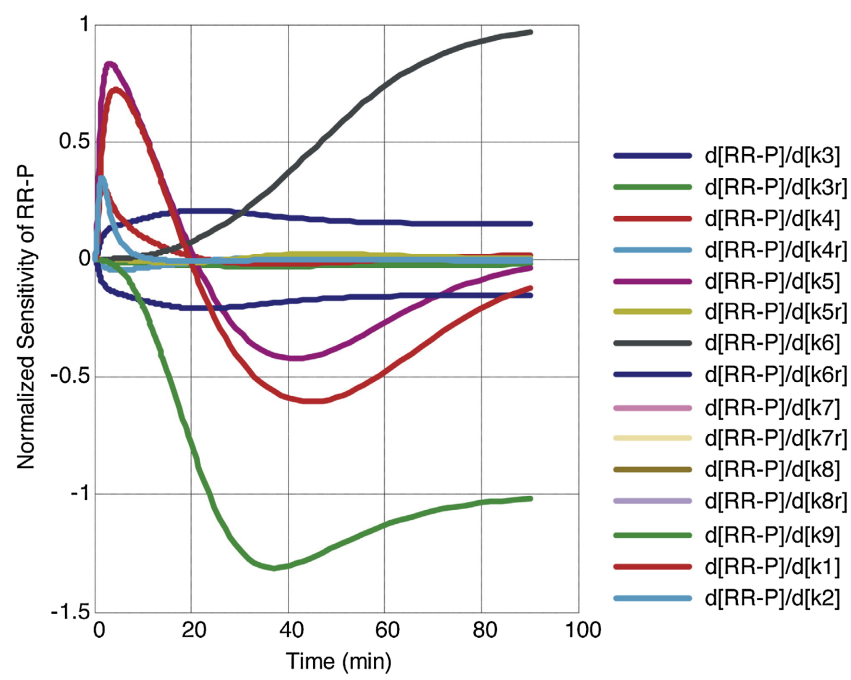


Figure 9. Sensitivity of the RR-P concentration to each parameter in the model [53]
图 9. RR-P 的浓度对模型中各参数的敏感性[53]

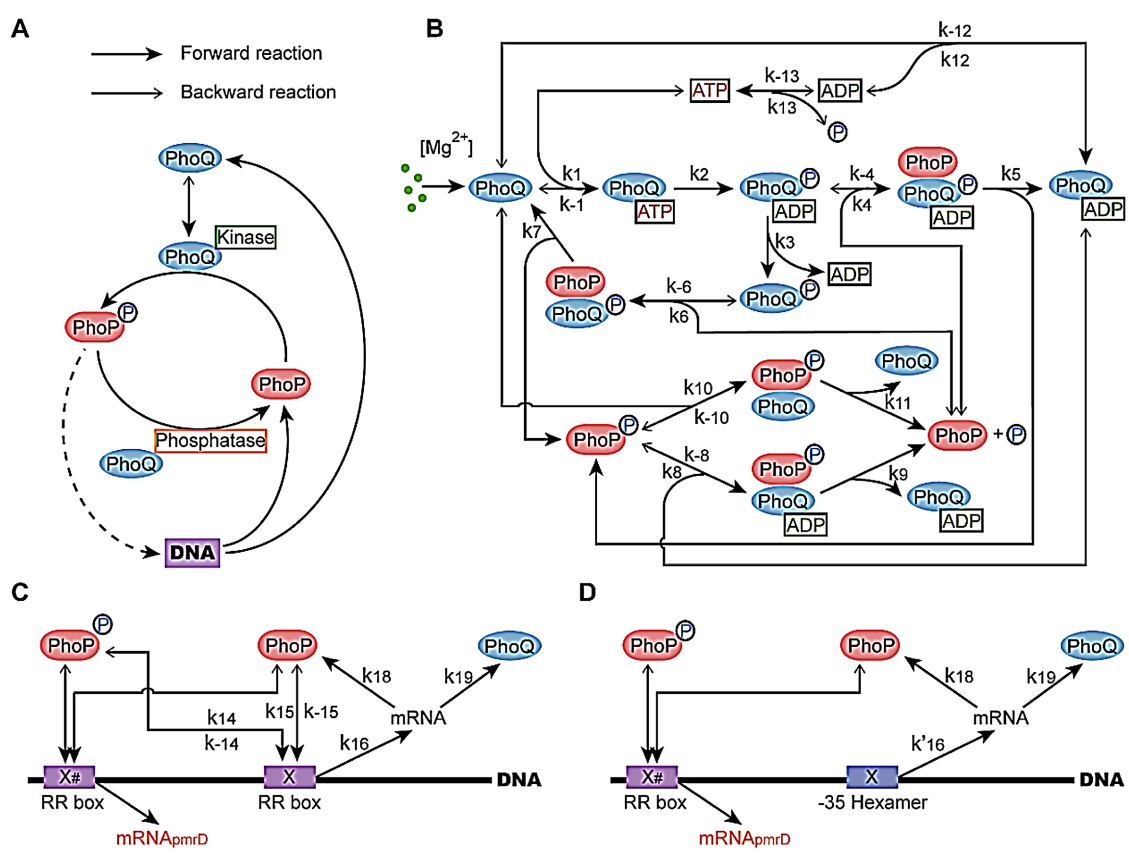


Figure 10. Diagrams of the TCS PhoP/PhoQ signal network model [54]
图 10. 双组分系统 PhoP/PhoQ 信号网络模型图[54]

模拟结果在定量层面与实验数据高度吻合, 验证了模型的可靠性。此外, 模型还从定性角度成功再现了另一研究[53]中的关键实验现象, 进一步支持了其合理性。

在已验证模型的基础上, 研究进一步探讨了双组分系统产生陡涌响应的内在机制, 并开展了系统的动力学分析。野生型模型的陡涌响应可分为三个阶段: 应激响应期、基因反馈期与去磷酸化期, 其主要信号通路分别如图 11~13 所示。其中, 前两个阶段促使 P-PhoP 水平上升, 形成脉冲的增强阶段; 而去磷酸化阶段则导致其下降, 构成脉冲的消退阶段。相比之下, 缺失基因反馈回路的突变型模型仅呈现缓慢上升并最终趋于稳态的动态特征。

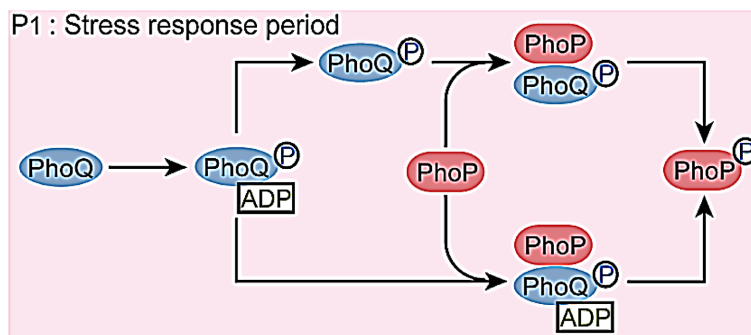


Figure 11. Primary signal pathway in stage P1 (stress response period) [54]

图 11. P1 (应激响应期)阶段主要信号通路[54]

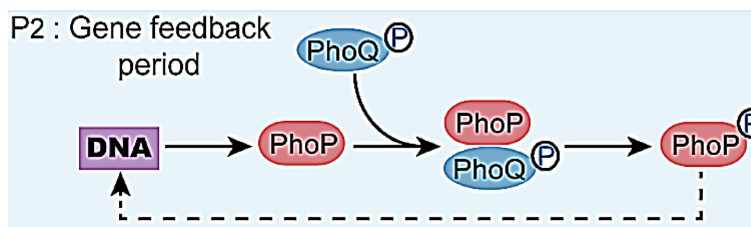


Figure 12. Primary signal pathway in stage P2 (gene feedback period) [54]

图 12. P2 (基因反馈期)阶段主要信号通路[54]

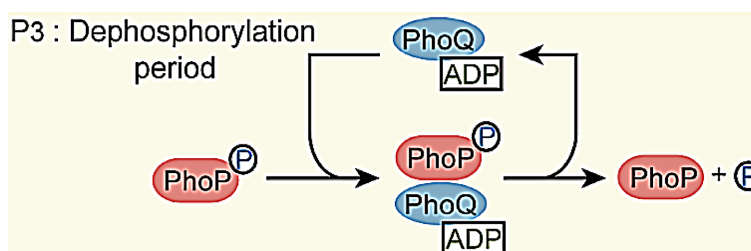


Figure 13. Primary signal pathway in stage P3 (dephosphorylation period) [54]

图 13. P3 (去磷酸化期)阶段主要信号通路[54]

通过对模型参数进行动力学分析, 可以发现与 P-PhoP 相关的调控通路可分为促进与抑制两类。促进通路形成正反馈回路, 作为 P-PhoP 的持续“源”; 而抑制通路则作为“漏流”, 竞争消耗 P-PhoQ-ADP 组分, 从而削弱 P-PhoP 的积累(如图 14 所示)。此外, 研究还揭示基因调控通路中的参数对陡涌响应具有双相调控作用: 随着参数值增大, 脉冲峰值 H 呈现先升后降的趋势。该现象源于 PhoP 与 PhoQ 蛋白同时参与 P-PhoP 的促进与抑制通路, 两者间的竞争关系最终导致脉冲强度的非单调变化。

该模型通过整合前文提到的正负反馈回路, 并通过融入基因调控网络, 构建了能够定量模拟 PhoP/PhoQ 系统陡涌响应的动态网络。模型采用模拟退火算法进行参数拟合, 使模拟结果与多个实验数据高度吻合, 并成功解析了脉冲响应的三阶段机制。通过研究 P-PhoP 的促进与抑制两条通路, 揭示了基因反馈回路对脉冲强度的双相调控规律。然而, 模型中仍未能充分考虑细胞内其他潜在调控因子的影响, 尽管该研究为理解双组分系统的动态调控提供了重要的机制性见解, 其预测能力在更复杂的生理环境中仍需进一步验证。

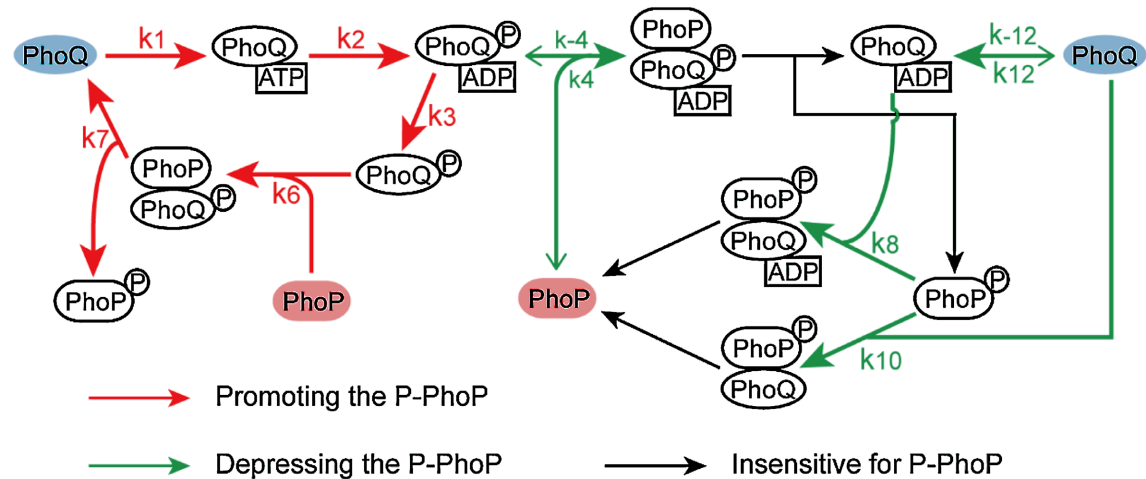


Figure 14. Signaling pathway diagram related to PhoP/PhoQ function [54]
图 14. P-PhoP 功能相关的信号通路图[54]

7. 总结与展望

信号网络建模是揭示生物系统动态特性与调控规律的关键手段, 本综述文章聚焦于细菌中的双组分系统, 综述了该领域代表性信号网络模型的研究进展。通过剖析群体感应系统、PhoP/PhoQ 系统等典型案例, 我们深入探讨了如何利用数学模型, 从模块化构建、反馈回路设计以及多组分相互作用等角度, 定量解析双组分系统的核心动力学行为。这些模型成功地揭示了诸如双稳态迟滞、振荡响应以及“陡涌响应”等多种动态现象的内在生成机制, 清晰地阐明了蛋白质活性调控、基因表达反馈及信号分子竞争(如 ATP/ADP)等在系统行为塑造中的决定性作用。表 1 对所介绍的模型进行了横向对比。

Table 1. Representative signaling network models of two-component systems in bacteria
表 1. 细菌中双组分系统代表性信号网络模型

模型名称	核心机制	关键假设	模型优势	主要局限性
EnvZ/OmpR 模型	双功能酶(激酶/磷酸酶)循环	EnvZ 浓度远低于 OmpR; 系统处于稳态	通过数学抽象揭示系统鲁棒性; 理论预测得到实验验证	忽略细胞异质性、能量波动及其他通路干扰, 过度理想化
ComDE 模型	群体感应与假设的抑制子构成负反馈	mRNA 准稳态; CSP 浓度反映细胞密度; 存在一个未经验证的抑制子	将微观信号传导与宏观群体动态整合, 成功模拟陡涌响应	核心终止机制(抑制子)缺乏实验证据, 生物学实在性存疑
模块化正反馈模型	正反馈: 磷酸化 RR 促进 HK/RR 合成	系统可模块化为磷酸化与基因调控; HK 与 RR 共表达	清晰揭示正反馈及启动子强度在信号响应中的协同作用	模块划分和共表达假设可能简化了实际的复杂调控网络

续表

ADP 竞争调控模型	ADP 与 ATP 竞争性结合 HK,抑制激酶并激活磷酸酶	ADP 与 ATP 共享同一结合位点; HK 简化为两种结合状态	从分子机制解释陡涌响应;参数分析识别出 ADP 解离速率为关键因子	对 HK 结合状态的简化可能无法反映构象变化的复杂性
完善网络模型	促进与抑制通路并存,形成正负反馈网络	模型结构已涵盖产生陡涌响应的核心通路	定量拟合多组实验数据;系统解析脉冲三阶段及双相调控机制	对参数拟合依赖性强,未考虑所有潜在调控因子,普适性待验证

展望未来,该领域研究仍面临诸多挑战并蕴藏着新的机遇。首先,现有模型多为针对特定通路的“孤岛”式研究,发展能够整合多个双组分系统及其交叉调控(Crosstalk)的更复杂网络模型,将是模拟细菌适应性决策的必然趋势。其次,随着单细胞测量技术与时空成像技术的发展,构建能够反映群体异质性和空间分布特征的模型将成为下一个前沿。此外,将模型预测与合成生物学工具相结合,通过“构建与验证”的策略,不仅能深化我们对生命规律的理解,还有助于设计可控的细菌传感与响应系统。最终,这些不断进化的模型将与人工智能深度融合,成为破译复杂细菌行为密码、指导新型抗菌策略开发的强大引擎。

基金项目

本研究由苏州健雄职业技术学院博士启动资金(2024 年)、2023 年福建省教育厅中青年教师教育科研项目 JAT231068、2025 年福建省自然科学基金项目面上项目 2025J011107 提供资助。

参考文献

[1] Fol, M., Chauhan, A., Nair, N.K., Maloney, E., Moomey, M., Jagannath, C., *et al.* (2006) Modulation of *Mycobacterium tuberculosis* Proliferation by MtrA, an Essential Two-Component Response Regulator. *Molecular Microbiology*, **60**, 643-657. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05137.x>

[2] Dietz, P., Gerlach, G. and Beier, D. (2002) Identification of Target Genes Regulated by the Two-Component System HP166-HP165 of *Helicobacter pylori*. *Journal of Bacteriology*, **184**, 350-362. <https://doi.org/10.1128/jb.184.2.350-362.2002>

[3] Miller, S.I., Kukral, A.M. and Mekalanos, J.J. (1989) A Two-Component Regulatory System (phoP phoQ) Controls *Salmonella typhimurium* Virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **86**, 5054-5058. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.13.5054>

[4] Stock, A.M., Robinson, V.L. and Goudreau, P.N. (2000) Two-Component Signal Transduction. *Annual Review of Biochemistry*, **69**, 183-215. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.183>

[5] Groisman, E.A. (2016) Feedback Control of Two-Component Regulatory Systems. *Annual Review of Microbiology*, **70**, 103-124. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095331>

[6] Gao, R. and Stock, A.M. (2009) Biological Insights from Structures of Two-Component Proteins. *Annual Review of Microbiology*, **63**, 133-154. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073214>

[7] Groisman, E.A., Duprey, A. and Choi, J. (2021) How the PhoP/PhoQ System Controls Virulence and Mg²⁺ Homeostasis: Lessons in Signal Transduction, Pathogenesis, Physiology, and Evolution. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **85**, e0017620. <https://doi.org/10.1128/mmb.00176-20>

[8] Ninfa, A.J. and Magasanik, B. (1986) Covalent Modification of the glnG Product, NRI, by the glnL Product, NRII, Regulates the Transcription of the glnALG Operon in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **83**, 5909-5913. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.16.5909>

[9] Nixon, B.T., Ronson, C.W. and Ausubel, F.M. (1986) Two-Component Regulatory Systems Responsive to Environmental Stimuli Share Strongly Conserved Domains with the Nitrogen Assimilation Regulatory Genes ntrB and ntrC. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **83**, 7850-7854. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7850>

[10] Appleby, J.L., Parkinson, J.S. and Bourret, R.B. (1996) Signal Transduction via the Multi-Step Phosphorelay: Not Necessarily a Road Less Traveled. *Cell*, **86**, 845-848. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80158-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80158-0)

[11] 邱全胜. 双组分系统——细胞识别渗透胁迫信号的感应器[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000(6): 593-596.

[12] Mizuno, T. (1997) Compilation of All Genes Encoding Two-Component Phosphotransfer Signal Transducers in the Genome

- of *Escherichia coli*. *DNA Research*, **4**, 161-168. <https://doi.org/10.1093/dnares/4.2.161>
- [13] Maeda, T., Wurgler-Murphy, S.M. and Saito, H. (1994) A Two-Component System That Regulates an Osmosensing MAP Kinase Cascade in Yeast. *Nature*, **369**, 242-245. <https://doi.org/10.1038/369242a0>
 - [14] Zeinert, R., Zhou, F., Franco, P., Zöller, J., Madni, Z. K., Lessen, H. and Matthies, D. (2025) P-Type ATPase Magnesium Transporter MgtA Acts as a Dimer. *Nature Structural & Molecular Biology*, **32**, 1633-1643.
 - [15] Chang, C., Kwok, S.F., Bleecker, A.B. and Meyerowitz, E.M. (1993) Arabidopsis Ethylene-Response Gene *etr1*: Similarity of Product to Two-Component Regulators. *Science*, **262**, 539-544. <https://doi.org/10.1126/science.8211181>
 - [16] Galcheva-Gargova, Z., Dérjard, B., Wu, I. and Davis, R.J. (1994) An Osmosensing Signal Transduction Pathway in Mammalian Cells. *Science*, **265**, 806-808. <https://doi.org/10.1126/science.8047888>
 - [17] Li, X., Wu, Y., Gao, X., Cai, M. and Shuai, J. (2018) Wave Failure at Strong Coupling in Intracellular Ca^{2+} Signaling System with Clustered Channels. *Physical Review E*, **97**, Article ID: 012406. <https://doi.org/10.1103/physreve.97.012406>
 - [18] Qi, H., Li, L. and Shuai, J. (2015) Optimal Microdomain Crosstalk between Endoplasmic Reticulum and Mitochondria for Ca^{2+} Oscillations. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 7984. <https://doi.org/10.1038/srep07984>
 - [19] Li, X., Zhong, C., Yin, Z., Qi, H., Xu, F., He, Q., *et al.* (2020) Data-Driven Modeling Identifies TIRAP-Independent MyD88 Activation Complex and Myddosome Assembly Strategy in LPS/TLR4 Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3061. <https://doi.org/10.3390/ijms21093061>
 - [20] Wang, C., Guttridge, D.C., Mayo, M.W. and Baldwin, A.S. (1999) NF- κ B Induces Expression of the Bcl-2 Homologue A1/Bfl-1 to Preferentially Suppress Chemotherapy-Induced Apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 5923-5929. <https://doi.org/10.1128/mcb.19.9.5923>
 - [21] Stites, E.C., Trampont, P.C., Ma, Z. and Ravichandran, K.S. (2007) Network Analysis of Oncogenic Ras Activation in Cancer. *Science*, **318**, 463-467. <https://doi.org/10.1126/science.1144642>
 - [22] Steinway, S.N., Zaňudo, J.G.T., Ding, W., Rountree, C.B., Feith, D.J., Loughran, T.P., *et al.* (2014) Network Modeling of TGF β Signaling in Hepatocellular Carcinoma Epithelial-to-Mesenchymal Transition Reveals Joint Sonic Hedgehog and Wnt Pathway Activation. *Cancer Research*, **74**, 5963-5977. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0225>
 - [23] Pujana, M.A., Han, J.J., Starita, L.M., Stevens, K.N., Tewari, M., Ahn, J.S., *et al.* (2007) Network Modeling Links Breast Cancer Susceptibility and Centrosome Dysfunction. *Nature Genetics*, **39**, 1338-1349. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.2>
 - [24] Batchelor, E. and Goulian, M. (2003) Robustness and the Cycle of Phosphorylation and Dephosphorylation in a Two-Component Regulatory System. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 691-696. <https://doi.org/10.1073/pnas.0234782100>
 - [25] Chen, J. and Morrison, D.A. (1987) Modulation of Competence for Genetic Transformation in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiology*, **133**, 1959-1967. <https://doi.org/10.1099/00221287-133-7-1959>
 - [26] Morrison, D.A. (1997) Streptococcal Competence for Genetic Transformation: Regulation by Peptide Pheromones. *Microbial Drug Resistance*, **3**, 27-37. <https://doi.org/10.1089/mdr.1997.3.27>
 - [27] Karlsson, D., Karlsson, S., Gustafsson, E., Normark, B.H. and Nilsson, P. (2007) Modeling the Regulation of the Competence-Evoking Quorum Sensing Network in *Streptococcus pneumoniae*. *Biosystems*, **90**, 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.08.005>
 - [28] Coffey, T.J., Dowson, C.G., Daniels, M., Zhou, J., Martin, C., Spratt, B.G., *et al.* (1991) Horizontal Transfer of Multiple Penicillin-Binding Protein Genes, and Capsular Biosynthetic Genes, in Natural Populations of *Streptococcus pneumoniae*. *Molecular Microbiology*, **5**, 2255-2260. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1991.tb02155.x>
 - [29] Coffey, T.J., Enright, M.C., Daniels, M., Morona, J.K., Morona, R., Hryniewicz, W., *et al.* (1998) Recombinational Exchanges at the Capsular Polysaccharide Biosynthetic Locus Lead to Frequent Serotype Changes among Natural Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Molecular Microbiology*, **27**, 73-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00658.x>
 - [30] Hollingshead, S.K., Becker, R. and Briles, D.E. (2000) Diversity of Pspa: Mosaic Genes and Evidence for Past Recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*, **68**, 5889-5900. <https://doi.org/10.1128/iai.68.10.5889-5900.2000>
 - [31] Roncarati, D., Vannini, A. and Scarlato, V. (2025) Temperature Sensing and Virulence Regulation in Pathogenic Bacteria. *Trends in Microbiology*, **33**, 66-79. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.07.009>
 - [32] Ween, O., Gaustad, P. and Håvarstein, L.S. (1999) Identification of DNA Binding Sites for ComE, a Key Regulator of Natural Competence in *Streptococcus pneumoniae*. *Molecular Microbiology*, **33**, 817-827. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01528.x>
 - [33] Håvarstein, L.S., Coomaraswamy, G. and Morrison, D.A. (1995) An Unmodified Heptadecapeptide Pheromone Induces Competence for Genetic Transformation in *Streptococcus pneumoniae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **92**, 11140-11144. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.11140>
 - [34] Pestova, E.V., Håvarstein, L.S. and Morrison, D.A. (1996) Regulation of Competence for Genetic Transformation in

- Streptococcus pneumoniae* by an Auto-Induced Peptide Pheromone and a Two-Component Regulatory System. *Molecular Microbiology*, **21**, 853-862. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1996.501417.x>
- [35] Peterson, S.N., Sung, C.K., Cline, R., Desai, B.V., Snesrud, E.C., Luo, P., *et al.* (2003) Identification of Competence Pheromone Responsive Genes in *Streptococcus pneumoniae* by Use of DNA Microarrays. *Molecular Microbiology*, **51**, 1051-1070. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03907.x>
- [36] Campbell, E.A., Choi, S.Y. and Masure, H.R. (1998) A Competence Regulon in *Streptococcus pneumoniae* Revealed by Genomic Analysis. *Molecular Microbiology*, **27**, 929-939. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00737.x>
- [37] Lee, M.S. and Morrison, D.A. (1999) Identification of a New Regulator in *Streptococcus pneumoniae* Linking Quorum Sensing to Competence for Genetic Transformation. *Journal of Bacteriology*, **181**, 5004-5016. <https://doi.org/10.1128/jb.181.16.5004-5016.1999>
- [38] Luo, P. and Morrison, D.A. (2003) Transient Association of an Alternative Sigma Factor, Comx, with RNA Polymerase during the Period of Competence for Genetic Transformation in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Bacteriology*, **185**, 349-358. <https://doi.org/10.1128/jb.185.1.349-358.2003>
- [39] Martin, B., Garcia, P., Castanié, M. and Claverys, J. (1995) The *reca* Gene of *Streptococcus pneumoniae* Is Part of a Competence-Induced Operon and Controls Lysogenic Induction. *Molecular Microbiology*, **15**, 367-379. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02250.x>
- [40] Pestova, E.V. and Morrison, D.A. (1998) Isolation and Characterization of Three *Streptococcus pneumoniae* Transformation-Specific Loci by Use of a *lacZ* Reporter Insertion Vector. *Journal of Bacteriology*, **180**, 2701-2710. <https://doi.org/10.1128/jb.180.10.2701-2710.1998>
- [41] Luo, P., Li, H. and Morrison, D.A. (2003) ComX Is a Unique Link between Multiple Quorum Sensing Outputs and Competence in *Streptococcus pneumoniae*. *Molecular Microbiology*, **50**, 623-633. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03714.x>
- [42] Mitrophanov, A.Y., Hadley, T.J. and Groisman, E.A. (2010) Positive Autoregulation Shapes Response Timing and Intensity in Two-Component Signal Transduction Systems. *Journal of Molecular Biology*, **401**, 671-680. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.06.051>
- [43] Shin, D., Lee, E., Huang, H. and Groisman, E.A. (2006) A Positive Feedback Loop Promotes Transcription Surge That Jump-Starts Salmonella Virulence Circuit. *Science*, **314**, 1607-1609. <https://doi.org/10.1126/science.1134930>
- [44] Ray, J.C.J. and Igoshin, O.A. (2010) Adaptable Functionality of Transcriptional Feedback in Bacterial Two-Component Systems. *PLOS Computational Biology*, **6**, e1000676. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000676>
- [45] Yang, Y. and Inouye, M. (1991) Intermolecular Complementation between Two Defective Mutant Signal-Transducing Receptors of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **88**, 11057-11061. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11057>
- [46] Hsing, W., Russo, F.D., Bernd, K.K. and Silhavy, T.J. (1998) Mutations That Alter the Kinase and Phosphatase Activities of the Two-Component Sensor EnvZ. *Journal of Bacteriology*, **180**, 4538-4546. <https://doi.org/10.1128/jb.180.17.4538-4546.1998>
- [47] Yang, Y. and Inouye, M. (1993) Requirement of Both Kinase and Phosphatase Activities of an *Escherichia coli* Receptor (Taz1) for Ligand-Dependent Signal Transduction. *Journal of Molecular Biology*, **231**, 335-342. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1286>
- [48] Kato, A. and Groisman, E.A. (2004) Connecting Two-Component Regulatory Systems by a Protein That Protects a Response Regulator from Dephosphorylation by Its Cognate Sensor. *Genes & Development*, **18**, 2302-2313. <https://doi.org/10.1101/gad.1230804>
- [49] Dutta, R., Qin, L. and Inouye, M. (1999) Histidine Kinases: Diversity of Domain Organization. *Molecular Microbiology*, **34**, 633-640. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01646.x>
- [50] Sanowar, S. and Le Moual, H. (2005) Functional Reconstitution of the *Salmonella typhimurium* PhoQ Histidine Kinase Sensor in Proteoliposomes. *Biochemical Journal*, **390**, 769-776. <https://doi.org/10.1042/bj20050060>
- [51] Zhu, Y. and Inouye, M. (2002) The Role of the G2 Box, a Conserved Motif in the Histidine Kinase Superfamily, in Modulating the Function of EnvZ. *Molecular Microbiology*, **45**, 653-663. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03061.x>
- [52] Zhu, Y., Qin, L., Yoshida, T. and Inouye, M. (2000) Phosphatase Activity of Histidine Kinase EnvZ without Kinase Catalytic Domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 7808-7813. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.14.7808>
- [53] Yeo, W., Zwir, I., Huang, H.V., Shin, D., Kato, A. and Groisman, E.A. (2012) Intrinsic Negative Feedback Governs Activation Surge in Two-Component Regulatory Systems. *Molecular Cell*, **45**, 409-421. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.12.027>
- [54] Liu, W., Li, X., Qi, H., Wu, Y., Qu, J., Yin, Z., *et al.* (2021) Biphasic Regulation of Transcriptional Surge Generated by the Gene Feedback Loop in a Two-Component System. *Bioinformatics*, **37**, 2682-2690. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab138>