

细菌运动及趋化信号转导网络的研究

袁军华

(中国科学技术大学物理系,合肥微尺度物质科学国家实验室,安徽合肥 230026)

摘要:细菌运动是其生存及致病的关键条件,其动力来源于运动马达,并受各种信号转导系统的控制.大肠杆菌(*E. coli*)及相关的沙门氏菌(*Salmonella enterica*)被普遍用来研究细菌运动.它们游动的动力来源于鞭毛马达驱动鞭毛的转动,并受趋化信号转导系统调控.本文综述了关于细菌鞭毛马达及趋化信号转导系统近年来的研究进展,并展望未来需发展或深入探索的重点和方向.

关键词:细菌运动;细菌鞭毛马达;趋化运动信号转导系统;分子马达

中图分类号:Q937 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.0253-2778.2014.05.004

引用格式:YUAN Junhua. Bacterial motility and chemotaxis signaling network[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2014,44(5):382-388.

袁军华. 细菌运动及趋化信号转导网络的研究[J]. 中国科学技术大学学报, 2014,44(5):382-388.

Bacterial motility and chemotaxis signaling network

YUAN Junhua

(Department of Physics, Hefei National Laboratory for Physical Sciences at Microscale,
University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract: Bacterial motility is essential for their survival and virulence. It is powered by motility motors, controlled by signal transduction systems. *E. coli* and its relative *Salmonella enterica* have been commonly used for studies of bacterial motility. Their swimming motility is powered by rotation of flagella driven by the bacterial flagellar motor, and is controlled by the bacterial chemotaxis signaling network. This paper reviewed recent progress on studies of bacterial flagellar motor and chemotaxis signaling network, and presented perspectives on future directions.

Key words: bacterial motility; bacterial flagellar motor; chemotaxis signaling system; molecular motor

0 引言

细菌在地球上无处不在,其总质量超过地球上

所有动物植物质量总和.细胞运动作为生命的重要特征之一,对细胞的生存及环境感知、适应起至关重要的作用.以细菌为例,细菌运动给予细菌生存上的

收稿日期:2014-05-19;修回日期:2014-05-25

基金项目:国家自然科学基金(11374282),中国科学技术大学校创新团队基金(WK2030020023)资助.

作者简介:袁军华,中国科学技术大学物理系及合肥微尺度物质科学国家实验室教授.1993~1998年在中国科学技术大学近代物理系学习并获学士学位.1998~2005年在美国加州理工学院物理系学习并获博士学位.2006~2012年作为博士后在哈佛大学分子与细胞生物学系 Howard Berg 实验室从事细菌鞭毛马达及趋化信号转导系统的研究.2012年任中国科学技术大学物理系及合肥微尺度物质科学国家实验室教授,进一步从事微生物运动行为及环境感知的研究,同年入选中国科学院“百人计划”及中组部“青年千人计划”.研究成果发表于 Nature 及 PNAS 等国际期刊上. E-mail: jhyuan@ustc.edu.cn



优势,是细菌入侵寄主及致病的关键条件.对细菌运动行为及其调控机制的深入理解,将为新型抗生素药物的开发提供潜在的靶点,并为对抗微生物感染提供新思路.同时,细菌运动依赖马达蛋白提供动力,因而理解细菌运动及其马达运行机制,也为将来研制超灵敏的生物传感器、设计新型微纳自推进仿生器件奠定技术基础.

细菌的运动有多种形式,其中鞭毛(flagellum)驱动的细菌游动是最有代表性的一种^[1].带鞭毛的细菌在液体里的游动是通过固定在细胞膜上的转动马达(鞭毛马达)驱使鞭毛的转动来实现.鞭毛马达直径大约 45 nm,由 20 多种蛋白质组成,对输入响应极其灵敏.大肠杆菌(*E. coli*)及相关的沙门氏菌(*Salmonella enterica*)被普遍用来研究细菌游动,这是因为目前大家对其基因了解得很清楚,对其采用的分子生物学手段很成熟,方便制作各种变异菌株来进行研究.大肠杆菌在液体里的游动遵循不断交替的“直线运动-原地翻转”模式.这种模式是由每个细菌上的多个鞭毛马达的转动方向决定的.当细菌的所有鞭毛马达都逆时针(CCW)转动时,它们驱动的鞭毛丝形成螺旋状鞭毛束,不断旋转而推动细菌直线前行;当一个或几个马达改成顺时针(CW)转动时,它们驱动的鞭毛丝从鞭毛束中散开,使细菌原地翻转,从而改变下次直线前行的方向^[2].细菌正是通过这种交替“直线运动-原地翻转”的随机行走(random walk)来探索环境.细菌趋化运动信号转导系统探测环境中特定化学物质浓度,并通过调节细菌鞭毛马达的转向来实现有偏向性的随机行走,从而游向对其有利的环境,避开对其不利的环境.

细菌趋化信号转导系统的架构如图 1 所示.当受体蛋白(receptor)探测到化学物质时,将调节自己的活性,跟受体结合的蛋白激酶 CheA 的活性也随之改变,从而改变细菌内小信号蛋白 CheY 的磷酸化水平(CheA 将 CheY 磷酸化).磷酸化的 CheY(也即 CheY-P)和鞭毛马达底部控制转向改变的蛋

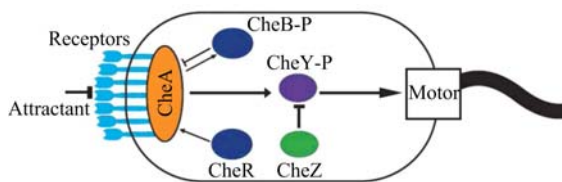


图 1 细菌趋化网络示意图

Fig. 1 Schematic of the bacterial chemotaxis signaling network

白 FliM 结合,提高马达顺时针转向的概率.另一种蛋白酶 CheZ 将 CheY-P 去磷酸化,大大降低 CheY-P 的寿命,从而加快这个系统的响应速度.在稳定状态下,CheY 被 CheA 磷酸化的速度与 CheY-P 被 CheZ 去磷酸化的速度相同,CheY-P 的浓度从而保持在一个稳定水平.受体蛋白的活性也受其甲基化水平控制,两种蛋白酶 CheR 和 CheB 能分别增加和降低受体蛋白的甲基化水平,同时 CheR 和 CheB 的活性又受受体蛋白和 CheA 的活性影响,这形成一个反馈网络.这个反馈网络使细菌趋化系统具有鲁棒的完全自适应性.

本文将介绍细菌(大肠杆菌及沙门氏菌)鞭毛马达及细菌趋化运动信号转导系统近年来的研究进展,并探讨该领域未来发展的重点和方向.

1 细菌鞭毛马达

细菌鞭毛马达镶嵌在细胞膜内,大约 45 nm 宽,其组装是个复杂有序的自组装过程^[3].马达动力来源于横跨细胞内膜的质子电化学势,利用这个能源来顺时针或逆时针转动,最大转速能达约 300 Hz.马达转动方向的改变受趋化信号转导系统调控.

马达结构示意图如图 2 所示.马达由大约 20 种蛋白质组成.这些蛋白的聚集体组成大的结构,比如杆(rod)和环状结构(rings),这个过程是个有序的自组装过程.马达的基体(basal body)首先被组装.基体由 4 个环状结构和 1 个杆组成,横跨细胞膜(包括外膜、细胞壁、内膜).其中 MS 环首先被组装,在此基础上,马达的其他部件从细胞内到外依次组装.基体的 C 环由 FliG, FliM, 和 FliN 3 种蛋白组

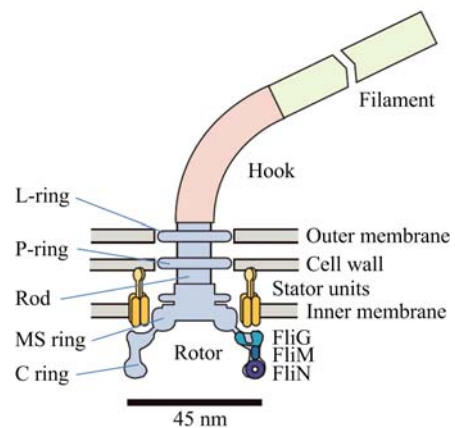


图 2 马达结构示意图

Fig. 2 Schematic of the bacterial flagellar motor

成,其中包含 26 个 FliG 单元,以及约 34 个 FliM/FliN 单元. 每个马达有几个独立的定子单元 (stator),每个定子的一端与坚硬的细胞壁结合,另一端与 C 环的 FliG 作用,产生推动马达转动的力矩. 定子的组装发生在基体组装之后,它们能与马达结合或从马达脱离(即使马达正在转动),引起马达转速的变化. 其余的组成鞭毛钩(hook)和鞭毛丝(filament)的蛋白通过杆/鞭毛钩/鞭毛丝的内部的通道以扩散的形式运出. 鞭毛钩大约 55 nm 长,是杆和鞭毛丝之间的柔性耦合部件. 鞭毛丝大约 10 μm 长.

定子蛋白(MotA 和 MotB)与 C 环蛋白 FliG 相互作用而产生力矩. 每个定子由 4 个 MotA 和 2 个 MotB 组成,形成两个跨膜的质子通道^[4-5]. 当每个通道的胞质端的 Asp-32 质子化和去质子化时,定子产生构象变化,从而通过 MotA 与 FliG 之间的静电作用,施加力于 C 环的边缘^[6]. 每个马达的定子的数目能多至 11 个^[7]. 马达的行为在不同负载下很不一样. 在高负载(低转速)下,马达工作近热力学平衡态^[1],此时质子流或构象改变的速率不是限制性因素,马达在不同温度或将液体环境中的 H_2O 替换成 D_2O 的情况下,转速不变. 然而,在低负载(高转速)下,马达工作在远离平衡态,这些速率将是限制因素,马达在更低温度或在 D_2O 中转速将更慢^[8-9].

由于实验手段的限制,过去对细菌鞭毛马达行为的研究集中在中高负载范围,这限制了对马达动力学性质的进一步探索. 近年来我们发明了一个技术,能用来系统研究马达在极低负载下的行为. 我们将 60 nm 直径的金球标记在马达的鞭毛钩上(我们采用鞭毛丝基因被敲除的细菌,因为鞭毛丝对马达来说也是不小的负载),并发展了基于棱镜全内反射的激光暗场装置来跟踪金球的运动,这个技术很鲁棒并具有很高的时间和空间分辨率^[10-12].

利用此技术,我们进行了零负载下的马达复活实验. 马达复活实验可研究马达转速与马达内定子数目的关系. 带变异 motA 基因的细胞其马达是静止的,通过从质粒上表达野生 MotA,此静止马达能被复活从而转动. 我们发现,在零负载下,马达转速从零一步就跃升到最大转速(约 300 Hz),说明零负载下马达的转速与马达内定子数目无关. 这表明马达内定子的作用不互相干扰,而且每个定子的占空比接近 100%^[10]. 这项研究带动了新的鞭毛马达理论模型的提出^[13-14]. 我们还研究了马达零负载转速

跟温度和溶剂同位素的关系,此研究显示了与 Eyring 过渡态理论相一致的很高的活化焓,这意味着质子通道的某个基本步骤可能是马达零负载转速的限制因素^[15].

2003 年一项实验发现,鞭毛马达的转向改变的性质不仅取决于细胞内 CheY-P 浓度,也与负载有关^[16]. 这个发现揭示了细菌力感应的一个可能机制. 此实验集中于高负载区域. 我们利用前面的技术研究了马达从零到中等负载下转向改变与负载的关系^[12]. 在此研究中,我们发现这个关系在高负载与低负载下完全不一样. 我们在 Ising-type 模型的基础上提出:定子与 C 环的相互作用将降低每个 FliM 转向改变的能垒,这个相互作用跟负载紧密相关,从而每个 FliM 试探改变转向的试探频率与负载有关,这成功地解释了我们观测到的在低负载下马达转向改变与负载的关系. 在我们模型的基础上,最近有研究组提出新模型解释了整个负载范围内马达转向改变与负载的关系^[17].

马达的力矩-转速曲线是其关键特征之一. 过去对此曲线的测量仅限于逆时针转向的马达,并认为顺时针与逆时针转向是对称的,有着相同的力矩和速度,故顺时针转向的力矩-转速曲线应与逆时针方向相同. 我们最近同时测量了马达在顺时针和逆时针转向时的力矩-转速曲线,发现了令人惊讶的明显非对称性^[18]:逆时针转向下,随转速增加,力矩刚开始基本保持不变,经过一个临界速度后,力矩随转速的增加急剧下降;而在顺时针转向下,随转速的增加,力矩基本线性下降,见图 3. 这种非对称性与细菌运动模式的非对称性紧密相关:马达逆时针转向

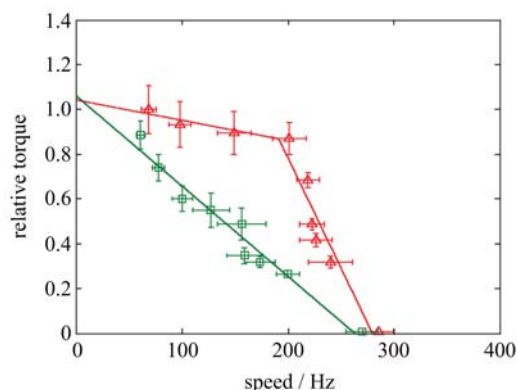


图 3 马达逆时针转向(红三角)和顺时针转向(绿方块)的力矩-转速曲线^[18]

Fig. 3 Torque-speed curves for counter-clockwise rotation (red triangles) and clockwise rotation (green squares)^[18]

对应细菌直线运动,顺时针转向对应细菌原地翻转.直线运动时,越高的游动速度(对应越大的马达转速)对细菌的生存越有利,故马达逆时针的力矩-转速曲线随转速的增加尽可能维持最大力矩,当转速超过特定临界值时(此临界值接近马达驱动野生鞭毛丝时的转速),力矩才随转速的增加急剧下降.而对于原地翻转来说,高的马达转速是不必要的,故马达顺时针的力矩-转速曲线采取了自然的线性下降方式.因此,这种非对称性揭示了马达逆时针转向下的力矩-转速曲线在进化上的优化.

宏观意义上的马达通常是一个稳固、部件不变的结构,类似的,微观的马达也常被认为其构成是静态的.然而,最近的实验表明鞭毛马达的构成是动态的.首先,定子在不地随机地与马达结合或脱离.以往的马达复活实验间接地证明了这一点.最近的单分子荧光标记定子实验直接证明了这点^[19].而荧光蛋白标记C环蛋白FliM的实验表明C环的构成也是动态的:FliM蛋白也在不停地与马达结合或脱离^[20].我们最近的实验揭示了马达C环动态构成在生物学上的意义:马达自身具有适应性,当细菌内CheY-P浓度降低时,C环FliM蛋白数增加,马达对CheY-P的感应更灵敏,这使得细菌趋化信号转导系统输入(受体蛋白组)和输出(鞭毛马达)之间的耦合具有很强的鲁棒性^[21].鞭毛马达作为分子机器的这种适应性重组机制可能具有普遍性,在其他分子机器中也有类似现象.鞭毛马达的定子构成的动态性也是一种适应性重组:最近的实验表明,马达定子的稳定性跟外界负载相关,当负载增加时,定子跟马达的结合更稳定,马达的定子数目增加,从而能产生更大的力矩^[22-23].

2 细菌趋化信号转导系统

生命科学(尤其是系统生物学)的核心问题之一是理解细胞如何探测外界物理及化学环境的改变并作出响应.这通常是由细胞内各种信号转导系统完成的.控制细菌运动的趋化信号转导系统由于其系统架构的简洁性,以及其探测外界环境时展现的高灵敏度、宽动态范围、鲁棒的完美适应性,被引为信号系统的一个经典范例^[24-26],对它的研究和理解有助于理解其他更复杂的信号系统.

近年来对细菌趋化系统的研究积累了丰富的定量数据,基于这些数据的定量模型也相继被提出.进而这一系统的许多有代表性的系统特性相继被发

现,其中包括高灵敏度^[27-29]、宽动态范围^[29-30]、鲁棒的完全适应性^[25,31-32]以及输出端自身的适应性^[21].关于细菌趋化系统的定量模型,可参见最近的一篇非常全面的综述文章^[33].最近对细菌趋化系统鲁棒性的研究进一步发现此系统对温度的鲁棒性^[34].

Tu等^[35]在对细菌趋化系统的理论研究中,提出了一个忽略分子细节的粗化的平均场普适模型,很好地从系统水平上解释了趋化系统对随时间变化的外界刺激信号的响应.他们用3个变量来描述趋化系统及外界环境:外界特定化学物质的浓度 L ,系统(受体蛋白和激酶CheA结合体)的活性 a (已归一化,范围从0到1),以及受体蛋白的甲基化水平 m .由于化学物质绑定受体蛋白以及CheA活性响应的时量级远小于受体蛋白的甲基化水平变化的时量级,这3个变量的动力学性质可用以下方程组描述:

$$a = G(L, m),$$

$$dm/dt = F(a, L, m).$$

其中, a 与 L 和 m 的函数关系 G 能用基于Ising Model极限的MWC model很好地描述,相关参数也已被实验测定^[26,36-37].而趋化系统完全适应性的关键是受体蛋白甲基化水平的改变速率只与系统的活性 a 有关,与受体蛋白甲基化水平 m 和外界化学物质浓度 L 无关,所以 F 只是 a 的函数.这个 $F(a)$ 完整地描述了细菌趋化运动的适应性过程的负反馈特征,对理解这个过程的动力学性质至关重要.随后Shimizu等^[38]通过观测趋化系统对随时间指数递增的输入(即 L)的响应,测量了受体蛋白甲基化水平的改变速率与系统活性的关系曲线 $F(a)$.出人意料的是,这个曲线在活性约0.75处有个明显的突然斜率变化,代表高活性下去甲基化速率的急剧增加,见图4.我们最近提出了一个简捷普适的新方法,用阶跃响应来测量这个曲线^[39]. L 的阶跃变化极容易实现,且测量一次阶跃响应就能得到整个曲线,所以此办法实现上极为容易,而且实验时间上节省了1~2个数量级,非常适合于系统地研究生物网络的适应性.

生命体系通过各种信号系统,比如说细菌趋化系统,能适应外界环境的变化,但这种适应性的速度和精确度需要消耗能量.最近的一项研究发现了细菌趋化系统中系统适应的速度和精确度与能量消耗的关系^[40].

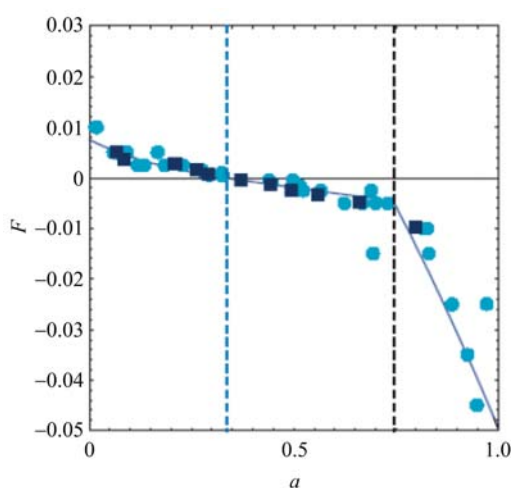


图 4 实验测量的受体蛋白甲基化水平的改变速率与系统活性的关系 $F(a)$ ^[38]

Fig. 4 The relationship between receptor methylation/demethylation rate and receptor activity measured by experiments^[38]

30年前,科学家对细菌趋化系统的输出端(也即同一细菌上的多个鞭毛马达)之间的相关性开始了研究.他们对细胞体延长了的变异细菌上两个马达之间的相关性进行了研究,发现这个相关性很微弱^[41-42].最近一个研究组用更高时空分辨的技术对原生态细菌(正常细胞长度)上两个马达之间的相关性做了研究^[43],发现了很高的相关性(约50%).这种相关性一般认为是由于同一细菌上的马达感应相同的体内CheY-P信号而引起的.这个信号由于趋化网络的缓慢自适应特性,即使在未受刺激的细菌里也以10~30s的特征时间变化^[44-45].然而,最近的模型计算表明,仅由CheY-P的起伏不可能带来如此幅度和相关时间的相关性,还有马达之间其他直接相关的机制在起作用^[46].虽然这种直接机制还未清楚,但理论模型表明,由CheY-P信号起伏引起的马达相关性能改善细菌的趋化响应^[47].

3 研究展望

尽管过去二三十年对细菌鞭毛马达及趋化信号转导系统的研究已取得了许多进展,但这里面还有大量问题有待研究.

马达本身的适应性是新发现的一个关键特性,但这种适应性的分子机制详情并不清楚.马达的C环是如何动态变化以容纳动态变化的FliM数目?由于C环蛋白及定子蛋白均为膜蛋白,结晶有难度,故这些蛋白的完整结构还需进一步研究,以了解

适应性的分子机制及马达转向改变的分子机制.马达定子与马达的动态结合与脱离的机制仍未清楚,此动态过程的详细动力学特征也需做进一步观测.

马达顺时针转向的概率(对应细菌原地翻转的概率)与细菌内CheY-P浓度的关系曲线是马达的输入-输出关系曲线,是细菌趋化响应高灵敏性的关键因素.近年来有初步实验表明,这个曲线受一些其他因素影响,比如温度、溶液pH值、负载等.这些因素具体怎样影响这个关系曲线?需进一步系统测量在不同温度、pH值、负载下这个关系曲线.这也与细菌的温度感应、酸碱度感应及力感应直接相关.

同一细菌上多个马达之间的相关性能改善细菌的趋化响应,但这种相关性的机制仍是个未解之谜.最近实验观测的高相关性是否只是由于标记马达的乳胶小球之间的流体力学耦合?细菌游动时成束鞭毛之间的力学耦合能带来多大的相关性?能否直接测量细菌内CheY-P浓度起伏的幅度及时间特征?这些问题需大量实验去阐明.

细菌趋化系统中,受体蛋白甲基化水平的改变速率与系统活性的关系曲线 $F(a)$ 的急剧非线性,揭示了高活性下受体蛋白的去甲基化速率的急剧增加.但这种急剧非线性的机制是什么?这至今仍未清楚.过去对此曲线的测量都是用一群细菌的响应来测量的,而不同细菌的响应不是完全一样的,从而不同细菌的 $F(a)$ 不完全相同,所以实际上过去测得的 $F(a)$ 是对一群细菌的平均曲线.这种平均当 $F(a)$ 是线性的时候不带来误差,但是当其为非线性的时候(就像 $a=0.75$ 处的突然斜率变化),由于每个细菌的转变点的活性不一定都准确在0.75,这种平均会产生很大的平抚效果,所以单个细菌的实际曲线 $F(a)$ 在 $a=0.75$ 处的斜率变化比目前的测量结果应该更急剧.这个急剧变化更难被解释,其机制将会更引人兴趣.

新的成像技术,如单细菌荧光共振能量转移技术和超分辨技术,以及新的马达标记技术的进一步发展及应用于本领域的研究,将给本领域带来新的启示.

参考文献(References)

- [1] Berg H C. The rotary motor of bacterial flagella [J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72:19-54.

- [2] Turner L, Ryu W S, Berg H C. Real-time imaging of fluorescent flagellar filaments[J]. *J Bacteriol*, 2000, 182(10): 2 793-2 801.
- [3] Chevance F F V, Hughes K T. Coordinating assembly of a bacterial macromolecular machine [J]. *Nature Rev Microbiol*, 2008, 6:455-465.
- [4] Sato K, Homma M. Functional reconstitution of the Na⁺-driven polar flagellar motor component of *Vibrio alginolyticus* [J]. *J Bio Chem*, 2000, 275: 5 718-5 722.
- [5] Braun T F, Al-Mawsawi L Q, Kojima S, et al. Arrangement of core membrane segments in the MotA/MotB proton-channel complex of *Escherichia coli* [J]. *Biochemistry*, 2004, 43:35-45.
- [6] Kojima S, Blair D F. Conformational change in the stator of the bacterial flagellar motor [J]. *Biochemistry*, 2001, 40:13 041-13 050.
- [7] Reid S W, Leake M C, Chandler J H, et al. The maximum number of torque-generating units in the flagellar motor of *Escherichia coli* is at least 11 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:8 066-8 071.
- [8] Chen X, Berg H C. Torque-speed relationship of the flagellar rotary motor of *Escherichia coli* [J]. *Biophys J*, 2000, 78:1 036-1 041.
- [9] Chen X, Berg H C. Solvent-isotope and pH effects on flagellar rotation in *Escherichia coli* [J]. *Biophys J*, 2000, 78:2 280-2 284.
- [10] Yuan J, Berg H C. Resurrection of the flagellar motor near zero load [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:1 182-1 185.
- [11] Yuan J, Berg H C. Following the behavior of the flagellar rotary motor near zero load [J]. *Exp Mech*, 2010, 50:1 263-1 265.
- [12] Yuan J, Fahrner K A, Berg H C. Switching of the bacterial flagellar motor near zero load [J]. *J Mol Biol*, 2009, 390:394-400.
- [13] Bai F, Lo C, Berry R M, et al. Model studies of the dynamics of bacterial flagellar motors [J]. *Biophys J*, 2009, 96:3 154-3 167.
- [14] Meacci G, Tu Y. Dynamics of the bacterial flagellar motor with multiple stators [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:3 746-3 751.
- [15] Yuan J, Berg H C. Thermal and solvent-isotope effects on the flagellar rotary motor near zero load [J]. *Biophys J*, 2010, 98:2 121-2 126.
- [16] Fahrner K A, Ryu W S. Bacterial flagellar switching under load [J]. *Nature*, 2003, 423:938.
- [17] Bai F, Minamino T, Wu Z, et al. Coupling between switching regulation and torque generation in bacterial flagellar motor [J]. *Phys Rev Lett*, 2012, 108:178105.
- [18] Yuan J, Fahrner K A, Turner L, et al. Asymmetry in the clockwise and counter-clockwise rotation of the bacterial flagellar motor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:12 846-12 949.
- [19] Leake M C, Chandler J H, Wadhams G H, et al. Stoichiometry and turnover in single, functioning membrane protein complexes [J]. *Nature*, 2006, 443: 355-358.
- [20] Delalez N J, Wadhams G H, Rosser G, et al. Signal-dependent turnover of the bacterial flagellar switch protein FliM [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:11 347-11 351.
- [21] Yuan J, Branch R W, Hosu B G, et al. Adaptation at the output of the chemotaxis signaling pathway [J]. *Nature*, 2012, 484:233-236.
- [22] Lele P P, Hosu B G, Berg H C. Dynamics of mechanosensing in the bacterial flagellar motor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:11 839-11 844.
- [23] Tipping M J, Nicolas J D, Lim R, et al. Load-dependent assembly of the bacterial flagellar motor [J]. *mBio*, 2013, 4:00551-13.
- [24] Hazelbauer G, Falke J J, Parkinson J S. Bacterial chemoreceptors: High-performance signaling in networked arrays [J]. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33: 9-19.
- [25] Kollmann M, Lovdok L, Bartholome K, et al. Design principles of a bacterial signalling network [J]. *Nature*, 2005, 438:504-507.
- [26] Sourjik V, Berg H C. Functional interactions between receptors in bacterial chemotaxis [J]. *Nature*, 2004, 428:437-441.
- [27] Segall J E, Block S M, Berg H C. Temporal comparisons in bacterial chemotaxis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83:8 987-8 991.
- [28] Duke T A J, Bray D. Heightened sensitivity of a lattice of membrane receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:10 104-10 108.
- [29] Sourjik V, Berg H C. Receptor sensitivity in bacterial chemotaxis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 123-127.
- [30] Mello B A, Tu Y. Effects of adaptation in maintaining high sensitivity over a wide range of backgrounds for *Escherichia coli* chemotaxis [J]. *Biophys J*, 2007, 92: 2 329-2 337.
- [31] Alon U, Surette M G, Barkai N, et al. Robustness in bacterial chemotaxis [J]. *Nature*, 1999, 397: 168-171.
- [32] Hansen C H, Endres R G, Wingreen N S. Chemotaxis in *Escherichia coli*: A molecular model for robust

- precise adaptation [J]. PLoS Comput Biol, 2008, 4: e1; doi: 10.1371/journal.pcbi.0040001.
- [33] Tu Y. Quantitative modeling of bacterial chemotaxis: Signal amplification and accurate adaptation [J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42:337-359.
- [34] Oleksiuk O, Jakovljevic V, Vladimirov N, et al. Thermal robustness of signaling in bacterial chemotaxis [J]. Cell, 2011, 145:312-321.
- [35] Tu Y, Shimizu T S, Berg H C. Modeling the chemotactic response of *Escherichia coli* to time-varying stimuli [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:14 855-14 860.
- [36] Mello B A, Tu Y. An allosteric model for heterogeneous receptor complexes: Understanding bacterial chemotaxis responses to multiple stimuli [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:17 354-17 359.
- [37] Keymer J E, Endres R G, Skoge M, et al. Chemosensing in *Escherichia coli*: Two regimes of two-state receptors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:1 786-1 791.
- [38] Shimizu T S, Tu Y, Berg H C. A modular gradient-sensing network for chemotaxis in *Escherichia coli* revealed by responses to time-varying stimuli [J]. Mol Syst Biol, 2010, 6: 382; doi: 10.1038/msb.2010.37.
- [39] Yuan J, Berg H C. Characterization of the adaptation module of the signaling network in bacterial chemotaxis by measurement of step responses [J]. Biophys J, 2012, 103: L31-L33; doi: 10.1016/j.bpj.2012.08.019.
- [40] Lan G, Sartori P, Neumann S, et al. The energy-speed-accuracy trade-off in sensory adaptation [J]. Nature Phys, 2012, 8:422-428.
- [41] Macnab R M, Han D P. Asynchronous switching of flagellar motors on a single bacterial cell [J]. Cell, 1983, 32:109-117.
- [42] Ishihara A, Segall J E, Block S M, et al. Coordination of flagella on filamentous cells of *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 1983, 155:228-237.
- [43] Terasawa S, Fukuoka H, Inoue Y, et al. Coordinated reversal of flagellar motors on a single *Escherichia coli* cell [J]. Biophys J, 2011, 100:2 193-2 200.
- [44] Korobkova E A, Emonet T E, Park H, et al. Hidden stochastic nature of a single bacterial motor [J]. Phys Rev Lett, 2006, 96: 058105; doi: 10.1103/PhysRevLett.96.058105.
- [45] Tu Y, Grinstein G. How white noise generates power-law switching in bacterial flagellar motors [J]. Phys Rev Lett, 2005, 94: 208101; doi: 10.1103/PhysRevLett.94.208101.
- [46] Hu B, Tu Y. Coordinated switching of bacterial flagellar motors: Evidence for direct motor-motor coupling? [J]. Phys Rev Lett, 2013, 110:158703; doi: 10.1103/PhysRevLett.110.158703.
- [47] Sneddon M W, Pontius W, Emonet T. Stochastic coordination of multiple actuators reduces latency and improves chemotactic response in bacteria [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109:805-810.