



细菌双组分系统应答调控蛋白调控策略的多样性

李雷¹, 卫科科², 姜卫红^{1*}, 芦银华^{1*}

1. 中国科学院上海植物生理生态研究所, 中国科学院合成生物学重点实验室, 上海 200032;

2. 复旦大学药学院, 上海 201203

* 联系人, E-mail: yhlu@sibs.ac.cn; whjiang@sibs.ac.cn

收稿日期: 2017-03-07; 接受日期: 2017-04-23; 网络版发表日期: 2017-05-12

国家自然科学基金(批准号: 31421061, 31370081, 31570072)资助



摘要 双组分系统(TCS)是细菌感应并响应外界复杂环境最为重要的信号传导系统,一般由组氨酸激酶(HK)与应答调控蛋白(RR)构成,激酶与调控蛋白之间通过磷酸化进行信号传递.作为信号传导通路的终端,RR通常由N端高度保守的信号响应结构域(REC)和C端可变的效应结构域组成.RR的效应模块通常为DNA结合结构域.在典型的TCS信号通路中,RR磷酸化后DNA结合能力会显著增强,并形成同源二聚体参与下游靶基因的转录调控.随着研究的深入,发现RR的调控模式其实更为复杂、多样,主要表现在以下3个方面:(i)含DNA结合结构域的RR存在非典型的调控机制,如磷酸化会使RR的DNA结合能力明显降低或丧失,以及不同RR之间可形成异源二聚体;(ii)RR的效应模块除了是DNA结合结构域,还可能是RNA或蛋白质结合结构域,甚至是酶催化结构域;(iii)有些RR仅含REC结构域.本文对RR介导的不同调控模式进行了系统介绍,以展现TCS在感应外界信号后响应策略的多样性及灵活性.

关键词 信号传导, 双组分系统, 应答调控蛋白, 磷酸化, 效应结构域

为了适应复杂多变的生存环境,细菌必须迅速感应并响应外界的环境信号.在此过程中,双组分系统(two-component system, TCS)扮演着主导的角色^[1-3].TCS几乎存在于所有基因组已测序的细菌中,数量从几十到一百多不等.事实上,除了后口动物外,TCS在生命的进化中也十分保守,广泛分布于细菌、古菌、植物和低等的真核生物中^[4].典型的TCS包括组氨酸激酶(histidine kinase, HK)与应答调控蛋白

(response regulator, RR).HK一般为跨膜蛋白,主要由3个功能结构域组成,即位于胞外的信号感受域(sensor domain)、二聚体化及磷酸转移结构域(dimerization and histidine phosphotransfer, DHp)、催化与ATP结合结构域(catalytic and ATP binding, CA).RR位于胞质内,一般由位于N端的信号响应结构域(receiver domain, REC)和C端效应结构域(effector domain, ED)组成(图1)^[5].大多数RR的效应结构域是DNA结合结构域.在外界环

引用格式: 李雷, 卫科科, 姜卫红, 等. 细菌双组分系统应答调控蛋白调控策略的多样性. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 462-469

Li L, Wei K K, Jiang W H, et al. Diversity of regulatory strategies for two-component system response regulators in bacteria. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 462-469, doi: 10.1360/N052017-00044

境信号的刺激下, HK的DHp结构域中保守的组氨酸位点发生自磷酸化, 然后将其磷酸基团转移至配对RR的REC结构域中的天冬氨酸位点, 引起蛋白构象的改变. 磷酸化RR的DNA结合能力显著提高, 从而激活或抑制下游靶基因的转录^[6]. 此外, 在双组分系统中, 除了一步磷转移信号传导模式外(磷酸基团从HK直接传递给RR), 还存在一种级联的磷转移模式(phosphorelay). Phosphorelay过程除涉及典型的RR, 一般还包括杂合的组氨酸激酶(hybrid histidine kinase)、孤立的组氨酸磷转移单元(histidine phosphotransfer domain, HPT)或(和)单一的REC结构域, 信号传递过程一般遵循His-Asp-His-Asp路径(图1)^[7,8]. 作为双组分系统信号转导途径的终端, RR的活性受到磷酸化水平的严格控制.

2007年, Gao等人^[9]对9000多个RR的输出单元(即C端效应结构域)进行生物信息分析发现, 除了65%为DNA结合结构域外, 其中最多的是单一结构域的RR(仅含REC结构域, 14%), 其次是酶催化结构域(11%), 最后是蛋白质结合与RNA结合结构域(分别为2%和1%). RR多样的效应结构域预示着TCS复杂多变的信号输出机制. 那么它们具体是怎么发挥功能的? 又有什么重要的生理学意义? 本文就含DNA结合结构域的RR存在的非典型作用机制、含其他类型效应结构域的RR调控策略的最新进展进行综述, 以揭示细菌RR调控模式的多样性与复杂性.

1 含DNA结合结构域的RR的非典型调控机制

通常, RR在磷酸化后会被激活, 进而发挥转录调控的功能^[10]. 然而, 含有DNA结合结构域的RR, 在非

磷酸化状态下也可能处于激活模式. 例如, 希瓦氏菌(*Shewanella oneidensis*)一氧化氮信号转导通路的主效调控因子HonC, 会在非磷酸化状态下形成同源四聚体, 抑制下游靶基因的转录^[11]. 此外, 对于不依赖磷酸化的非典型RR, 通常以同源二聚体形式存在, 控制目标基因的表达^[12,13]. 然而最近研究发现, 无论是典型或非典型RR之间, 均可形成异源二聚体^[14,15].

1.1 磷酸化导致RR与DNA解离

在希瓦氏菌一氧化氮信号转导通路中, 包含1个组氨酸激酶HnoK和3个应答调控蛋白HnoB, HnoC及HnoD, 它们协同调控了细菌生物膜的形成^[16]. 通常情况下, 磷酸化会促进RR二聚化或多聚化, 进而提高DNA结合力^[17]. 然而, Plate和Marletta^[11]发现, HnoC在接受来自激酶HnoK的磷酸基团后, 其DNA结合能力反而减弱, 从而解除了它对下游靶基因的抑制作用. 分子筛层析(size-exclusion chromatography, SEC)结果显示, 非磷酸化的HnoC可以形成同源四聚体, 而磷酸化却导致四聚体的解离(图2A). 这一现象的发现进一步拓展了人们对于RR活性表现形式的认知.

1.2 不同RR之间形成异源二聚体

孤立的非典型应答调控蛋白BldM在链霉菌(*Streptomyces*)气生菌丝发育中扮演着十分重要的角色^[18]. 2014年, Al-Bassam等人^[14]通过高通量、高密度的ChIP-seq实验发现, BldM的调节子(regulon)中包括两类基因. I型基因(group I)仅由BldM调控, 但II型基因(group II)的表达却同时受到另一个参与孢子发育的非典型RR WhiI的控制. 细菌双杂交与Pull-down实验显示, BldM与WhiI形成异源二聚体, 协同参与了II型基因的转录调控(图2B). 这种不同调控蛋白间的相互作用将信号在基因转录水平进行整合, 扩展了细菌处理信号的方式. 事实上, 典型的RR之间也可能形成异源二聚体. 如NarL与DevR参与调控了结核分枝杆菌的亚硝酸代谢途径, 它们拥有超过30个共同的靶基因. 有趣的是, 体外凝胶阻滞结果显示, 无论是磷酸化还是非磷酸化状态下的NarL, 仅在DevR的存在下才能结合*narK2*等基因的启动子, 暗示两者之间可能以异源多聚体的形式参与调控靶基因的表达^[15].

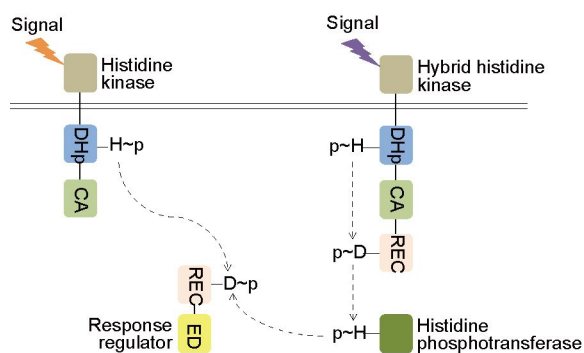


图1 典型的双组分信号转导系统(A)与Phosphorelay模式(B)(网络版彩图)

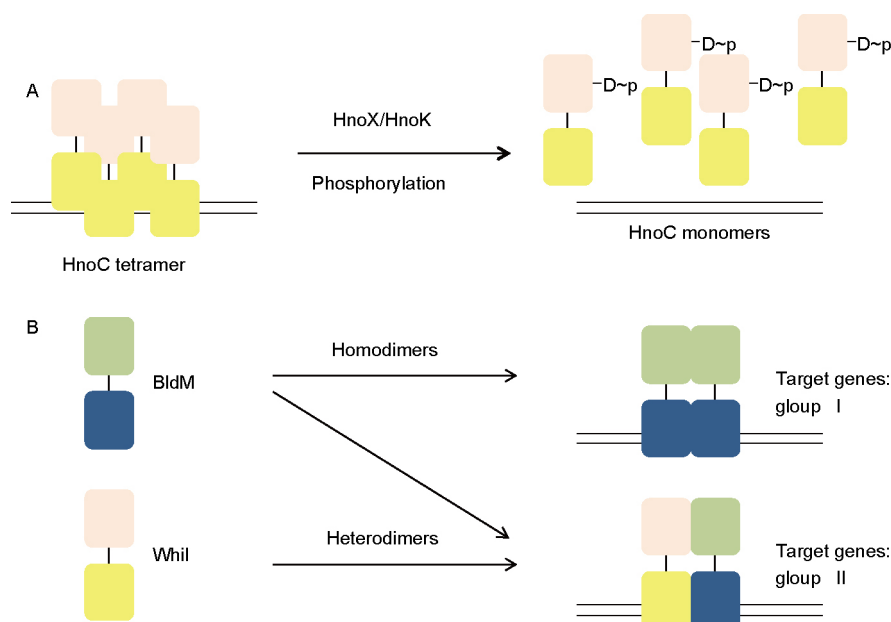


图2 含DNA结合结构域的RR非典型的调控机制

A: 非磷酸化的HnC形成四聚体, 激活下游基因的转录, 而当受到上游激酶HnoX/HnoK磷酸化后, 四聚体解离, 其DNA结合能力减弱甚至丧失, 从而解除对靶基因的转录抑制效应; B: 非典型应答调控蛋白BidM与Whil形成异源二聚体, 控制特定基因(group II)的转录

2 仅含REC结构域的RR

单一结构域的RR(single domain response regulators, SD-RRs)可作为一个信号传递的介质, 参与双组分系统Phosphorelay过程^[8]。事实上, SD-RRs在信号传导途径中具有另一种不同的调控功能——通过结合其他蛋白, 如鞭毛运动马达蛋白、组氨酸激酶或蛋白酶等将信号向下传递^[19]。以蛋白相互作用形式进行信号传递的SD-RRs, 可以被看作是一种分子转换开关, 采用不同的调控方式控制结合蛋白的活性。例如, 大肠杆菌(*Escherichia coli*)中的CheY通过直接抑制鞭毛运动马达蛋白FliM的活性, 来改变细菌的运动方式^[20]; 月柄杆菌(*Caulobacter crescentus*)中DivK通过别构效应激活上游激酶DivJ与PleD的自磷酸化活性, 进而控制细胞分裂与分化过程^[21], 而CpdR在去磷酸化后可以招募蛋白酶ClpXP至柄端细胞极(stalked cell pole), 充当一种空间调控子(spatial regulator)(图3)^[22]。

2.1 CheY参与细菌趋化运动

大肠杆菌趋化蛋白CheY是第一个被鉴定的SD-RR, 其同源蛋白广泛分布于多种细菌中^[23-25]。当趋化感应复合体(包括趋化受体蛋白MCP、胞质内组氨酸激酶

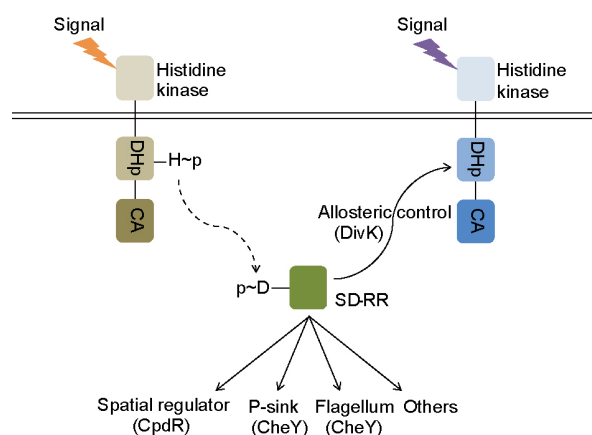


图3 单一结构域应答调控蛋白(SD-RRs)的不同作用机制

CheA以及结构蛋白CheW)感应到环境中化学物质(如氨基酸)的浓度变化时, 会促使激酶CheA的自磷酸化, 然后激活CheY。磷酸化的CheY直接结合控制鞭毛运动的马达蛋白FliM, 使细菌的运动从逆时针转向顺时针方向^[20]。在苜蓿根瘤菌(*Rhizobium meliloti*)中, 含有两个类似的CheY蛋白(CheY1与CheY2), 它们不仅可以直接作用于FliM, 而且CheY1也能调节CheY2的活性——通过竞争CheA传递的磷酸基团, CheY1可间接

降低CheY2的磷酸化水平^[25]。

2.2 DivK作为组氨酸激酶活性的别构调节子

组氨酸激酶DivJ与PleC差异调控了月柄杆菌不对称的细胞分裂与分化过程,与它们配对的应答调控蛋白分别是SD-RR型的DivK与典型的PleD^[26]。2008年,Paul等人^[21]发现,从DivJ到DivK信息传递的过程可以发生逆流,即DivK可反过来别构激活DivJ的活性。同时,磷酸化的DivK还可屏蔽PleC的磷酸酶活性(许多组氨酸激酶不仅具有激酶活性,而且还具有磷酸酶活性,将已发生自身磷酸化的激酶去磷酸化),进而促进PleC的自磷酸化,使整个信号传导途径处于一种正反馈放大的模式。在这种模式下,两对双组分系统共用的下游信号输出端——调控蛋白PleD的磷酸化水平迅速增加,促使细胞快速、稳健地进入柄端生长阶段^[27]。

2.3 CpdR作为空间调节子招募蛋白酶ClpXP至柄端细胞极

在月柄杆菌中,应答调控蛋白CtrA为细胞周期主效调控蛋白,控制着细胞周期与发育过程。当细胞从G₁期进入S期时,CtrA会聚集在柄端细胞极,并被聚集在此处的蛋白酶ClpXP所降解,从而使细胞进入分裂阶段^[28,29]。在这一阶段,ClpXP的聚集是CtrA蛋白降解所必需的,其中SD-RR类蛋白CpdR发挥了关键作用。研究显示,在细胞进入S期时,CpdR去磷酸化而失活,进而结合ClpXP并将其牵引至柄端细胞极降解CtrA。而在细胞早期,CpdR则处于磷酸化状态,不能结合ClpXP,从而避免蛋白酶的聚集以及CtrA的降解。因此,CpdR发挥着一种空间调节子的作用^[22]。有趣的是,进一步研究还发现,作为激酶的别构调节子DivK可以影响CpdR的磷酸化水平,与苜蓿根瘤菌中CheY1间接调控CheY2的活性有些类似^[30]。

3 含蛋白结合结构域的RR

3.1 CheV: 作为 Connector 连接趋化受体与激酶CheA

在细菌趋化运动中,除了上文所讲的CheY,还涉及另一个应答调控蛋白CheV。从结构上讲,CheV包括了N端的REC结构域与C端的CheW-like蛋白结合结构

域。在枯草芽孢杆菌中,CheV通过连接趋化受体(MCP)与激酶CheA,三者形成一个信号感知复合物,共同参与信号的感应^[31]。不过,CheV在其他细菌中是否以Connector的角色发挥作用还有待进一步解析。有趣的是,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)中含有3个CheV蛋白(V1,V2和V3),但它们却具有不一样的作用机制。CheV1与CheV2稳定CheA的自磷酸化过程,而CheV3却抑制CheA的活性。CheV1~3的协同作用可以保证CheA的磷酸化处于正常水平,从而形成顺畅的信号传导通路^[32]。

3.2 RssB: 作为 Adaptor 促使全局压力响应 σ 因子RpoS被蛋白酶降解

大肠杆菌全局压力响应 σ 因子RpoS会在营养丰富的条件下或指数生长期被蛋白酶ClpXP降解。有趣的是,降解过程的发生需要一个Adaptor蛋白RssB^[33]。RssB磷酸化(磷酸供体为小分子磷酸,如乙酰磷酸)后,会募集RpoS并将其传递给ClpXP,这与上述SD-RR类蛋白CpdR募集ClpXP正好相反^[22]。有趣的是,RssB的活性可以反过来被Anti-adaptor因子所抑制,从而避免RpoS的降解^[34-36]。Anti-adaptor因子主要包括IraP,IraD和IraM,这些蛋白会在不同的环境下被激活,如胞内低的磷浓度下产生IraP^[37]、氧化应激时表达IraD^[35,38],以及低的镁离子浓度下另一双组分系统PhoP/phoQ激活IraM的表达^[38]。这些Anti-adaptor蛋白将细菌营养条件或所受到的压力状态传递给RssB,从而间接控制RpoS的蛋白水平(图4A)。

3.3 PhyR: 作为 Anti-anti- σ 因子的RR

在 α -变形菌门(α -proteobacteria)中,普遍存在一个参与压力应激的应答调控蛋白PhyR。PhyR的C端信号输出模块较为独特,是一个 σ -like(SL)的效应结构域(含有 σ 因子的区域2和4,即 σ 2和 σ 4)。Herrou等人^[39]发现,当细菌生活在具有压力的环境中,PhyR会被磷酸化。激活的PhyR可作为一个Anti-anti- σ 因子,拮抗相邻基因编码的Anti- σ 因子NepR的活性,从而解除NepR对 σ^T 活性的抑制。游离的 σ^T 会招募RNA聚合酶,启动参与压力应激基因的表达。结构解析发现,当PhyR的REC结构域被磷酸化后,会促进SL结构域中的 σ 因子区域2与区域4的分离,形成更加灵活的loop结构与NepR结合(图4B)。

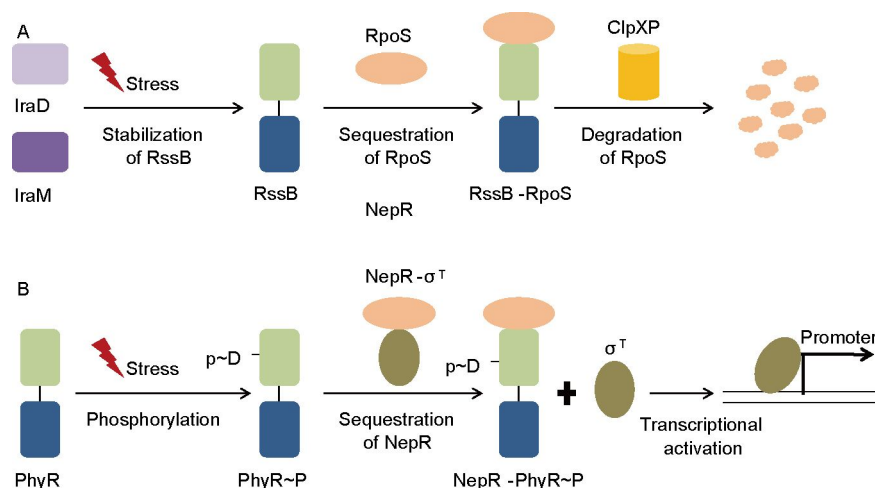


图4 含有蛋白质结合结构域的RR的作用机制(网络版彩图)

A: RssB作为Adaptor促使RpoS被蛋白酶ClpXP降解,而自身活性受到Anti-adaptor如IraD与IraM的调节; B: PhyR作为Anti-anti- σ 因子,结合Anti- σ 因子NepR,间接响应外界压力信号

4 含有酶催化结构域的RR

在RR信号输出模块中,还有一类是酶催化结构域,此类RR占应答调控蛋白总数的11%^[12]。这些酶催化结构域主要包括甲基酯酶、二鸟苷酸环化酶、c-di-GMP磷酸二酯酶以及蛋白磷酸酶等,通过催化不同生物化学反应,从而响应外界环境信号的变化^[13]。例如,CheB与CheR作为细菌趋化信号转导途径中的一部分,拥有类似的N端REC结构域,但前者C端为甲基酯酶,而后者为甲基转移酶结构域。CheB与CheR协同调控了趋化受体的甲基化水平,并同时影响受体与激酶CheA的膜定位,最终部分决定了细菌CheA的磷酸化状态^[40]。CheB的结构解析显示,非磷酸化状态下的CheB的REC结构域阻碍了底物靠近酶的活性位点,而磷酸化后构象发生变化,结构域发生重排,底物进入甲基酯酶的空间阻碍被消除,进而发挥趋化受体的甲基化修饰功能^[41]。

5 含有RNA结合结构域的RR

通常,含有RNA结合结构域的RR属于ANTAR(AmiR and NasR transcriptional anti-termination regulators)类蛋白,即RNA结合结构域为ANTAR类抗转录终止模块^[42]。其中机制解析最清楚的是来源于粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、调控乙醇胺利用的EutV^[43]。2012年,Ramesh等人^[44]以EutV为例,详细解析了ANTAR蛋白如何发挥抗转录终止的功能。他们

发现二聚化的EutV通过结合乙醇胺利用途径的4个基因5' UTR终止子双茎环发卡结构,从而稳定抗终止子的形成,发挥抗转录终止活性。基于协方差的生物信息学模型,利用已有的ANTAR结合种子序列,作者还预测了在不同细菌中ANTAR蛋白的靶序列,发现大部分主要是氮代谢相关基因。2014年,*Science*同期刊发了两篇文章,在粪肠球菌与致病菌单核李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)中报道了一种由EutV, sRNA以及核酸开关(riboswitch)共同参与的新颖信号传导机制。作者发现EutV介导的转录调控受到sRNA Rli55的抑制,Rli55通过招募EutV,进而削弱其对下游靶基因的转录激活能力。有趣的是,该sRNA的转录又受到一个结合维生素B12的核酸开关的调控^[45,46]。

然而,以EutV为代表的结合RNA双发卡茎环结构的模式,可能并不是ANTAR类蛋白唯一的抗转录终止机制。原因有两点:(i)在铁还原地杆菌(*Geobacter sulfurreducens*)中的含有ANTAR结构域的GnfR蛋白,其靶基因*nifH*上的结合序列并不满足双发卡结构^[47];(ii)在上述作者预测的结果中,几乎全部高GC含量的革兰氏阳性菌中的ANTAR类应答调控蛋白,均没有靶点命中,这也暗示可能存在不同的RNA结合模式^[44]。在结核分枝杆菌中,含有ANTAR结构域的调控蛋白PdtaR参与了细菌生长^[48],虽然结构得到解析,但其配对激酶PdtaS感应信号与PdtaR作用靶点并不清楚^[49]。本实验室^[50]最近也在始旋链霉菌(*Streptomyces*

pristinaespiralis)中鉴定了一组PdtSR的同源蛋白, 敲除后对生长与原始霉素合成有很大影响. 因此解析这对双组分系统的作用靶点、响应信号以及可能不同的抗转录终止机制, 将对ANTAR类应答调控蛋白参与细菌代谢调控有更全面、系统的认识.

6 总结与展望

应答调控蛋白作为细菌主要的信号蛋白家族, 包括保守的信号接收结构域与高度可变的效应结构域. 当应答调控蛋白磷酸化后, REC结构域中的 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 截面通常会发生较为保守的构象变化^[9,17]. 由于效应模

块的不一样, REC单元结构的改变对整个调控蛋白功能的影响存在着不同的方式, 如促使调控蛋白形成多聚体(EutV)^[44]、暴露酶的活性位点(CheB)^[41,51]、促进SL结构域更加松散以结合anti- σ 因子NepR(PhyR)^[39]等.

即使效应模块同为DNA结构域, 磷酸化也可能导致不同调控蛋白多聚体的形成或解离, 从而增加或降低DNA的结合力. 应答调控蛋白通过结合DNA, RNA或其他类型蛋白发挥调控功能, 扩展了双组分系统信号响应的方式^[10]. 这些多样的调控策略, 也满足了不同信号转导途径独特的调控需求, 如月柄杆菌中CpdR作为空间调节子参与蛋白酶ClpXP的柄端定位^[22].

参考文献

- 1 Stock A M, Robinson V L, Goudreau P N. Two-component signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 183–215
- 2 Krell T, Lacal J, Busch A, et al. Bacterial sensor kinases: diversity in the recognition of environmental signals. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64: 539–559
- 3 Capra E J, Laub M T. Evolution of two-component signal transduction systems. *Annu Rev Microbiol*, 2012, 66: 325–347
- 4 Cock P J A, Whitworth D E. Evolution of prokaryotic two-component system signaling pathways: gene fusions and fissions. *Mol Biol Evol*, 2007, 24: 2355–2357
- 5 Gao R, Stock A M. Biological insights from structures of two-component proteins. *Annu Rev Microbiol*, 2009, 63: 133–154
- 6 Casino P, Rubio V, Marina A. The mechanism of signal transduction by two-component systems. *Curr Opin Struct Biol*, 2010, 20: 763–771
- 7 Jung K, Fried L, Behr S, et al. Histidine kinases and response regulators in networks. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15: 118–124
- 8 Hoch J A. Two-component and phosphorelay signal transduction. *Curr Opin Microbiol*, 2000, 3: 165–170
- 9 Gao R, Mack T R, Stock A M. Bacterial response regulators: versatile regulatory strategies from common domains. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32: 225–234
- 10 Galperin M Y. Diversity of structure and function of response regulator output domains. *Curr Opin Microbiol*, 2010, 13: 150–159
- 11 Plate L, Marletta M A. Phosphorylation-dependent derepression by the response regulator HnoC in the *Shewanella oneidensis* nitric oxide signaling network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E4648–E4657
- 12 Hickey J M, Weldon L, Hefty P S. The atypical OmpR/PhoB response regulator ChxR from *Chlamydia trachomatis* forms homodimers *in vivo* and binds a direct repeat of nucleotide sequences. *J Bacteriol*, 2011, 193: 389–398
- 13 Hickey J M, Lovell S, Battaile K P, et al. The atypical response regulator protein ChxR has structural characteristics and dimer interface interactions that are unique within the OmpR/PhoB subfamily. *J Biol Chem*, 2011, 286: 32606–32616
- 14 Al-Bassam M M, Bibb M J, Bush M J, et al. Response regulator heterodimer formation controls a key stage in *Streptomyces* development. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004554
- 15 Malhotra V, Agrawal R, Duncan T R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* response regulators, DevR and NarL, interact *in vivo* and co-regulate gene expression during aerobic nitrate metabolism. *J Biol Chem*, 2015, 290: 8294–8309
- 16 Plate L, Marletta M A. Nitric oxide modulates bacterial biofilm formation through a multicomponent cyclic-di-GMP Signaling network. *Mol Cell*, 2012, 46: 449–460
- 17 Gao R, Stock A M. Molecular strategies for phosphorylation-mediated regulation of response regulator activity. *Curr Opin Microbiol*, 2010, 13: 160–167
- 18 Molle V, Buttner M J. Different alleles of the response regulator gene *bldM* arrest *Streptomyces coelicolor* development at distinct stages. *Mol Microbiol*, 2002, 36: 1265–1278
- 19 Jenal U, Galperin M Y. Single domain response regulators: molecular switches with emerging roles in cell organization and dynamics. *Curr Opin Microbiol*, 2009, 12: 152–160
- 20 Toker A S, Macnab R M. Distinct regions of bacterial flagellar switch protein FliM interact with FliG, FliN and CheY. *J Mol Biol*, 1997, 273:

- 623–634
- 21 Paul R, Jaeger T, Abel S, et al. Allosteric regulation of histidine kinases by their cognate response regulator determines cell fate. *Cell*, 2008, 133: 452–461
- 22 Iniesta A A, McGrath P T, Reisenauer A, et al. A phospho-signaling pathway controls the localization and activity of a protease complex critical for bacterial cell cycle progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10935–10940
- 23 Porter S L, Wadhams G H, Martin A C, et al. The CheYs of *Rhodobacter sphaeroides*. *J Biol Chem*, 2006, 281: 32694–32704
- 24 Foynes S, Dorrell N, Ward S J, et al. *Helicobacter pylori* possesses two CheY response regulators and a histidine kinase sensor, CheA, which are essential for chemotaxis and colonization of the gastric mucosa. *Infect Immun*, 2000, 68: 2016–2023
- 25 Sourjik V, Schmitt R. Phosphotransfer between CheA, CheY1, and CheY2 in the chemotaxis signal transduction chain of *Rhizobium meliloti*. *Biochem*, 1998, 37: 2327–2335
- 26 Radhakrishnan S K, Thanbichler M, Viollier P H. The dynamic interplay between a cell fate determinant and a lysozyme homolog drives the asymmetric division cycle of *Caulobacter crescentus*. *Genes Dev*, 2008, 22: 212–225
- 27 Trajtenberg F, Albanesi D, Ruéto N, et al. Allosteric activation of bacterial response regulators: the role of the cognate histidine kinase beyond phosphorylation. *MBio*, 2014, 5: e02105-14
- 28 McGrath P T, Iniesta A A, Ryan K R, et al. A dynamically localized protease complex and a polar specificity factor control a cell cycle master regulator. *Cell*, 2006, 124: 535–547
- 29 Ryan K R, Huntwork S, Shapiro L. Recruitment of a cytoplasmic response regulator to the cell pole is linked to its cell cycle-regulated proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 7415–7420
- 30 Biondi E G, Reisinger S J, Skerker J M, et al. Regulation of the bacterial cell cycle by an integrated genetic circuit. *Nature*, 2006, 444: 899–904
- 31 Karatan E, Saulmon M M, Bunn M W, et al. Phosphorylation of the response regulator CheV is required for adaptation to attractants during *Bacillus subtilis* chemotaxis. *J Biol Chem*, 2001, 276: 43618–43626
- 32 Alexander R P, Lowenthal A C, Harshey R M, et al. CheV: CheW-like coupling proteins at the core of the chemotaxis signaling network. *Trends Microbiol*, 2010, 18: 494–503
- 33 Bouché S, Klauck E, Fischer D, et al. Regulation of RssB-dependent proteolysis in *Escherichia coli*: a role for acetyl phosphate in a response regulator-controlled process. *Mol Microbiol*, 1998, 27: 787–795
- 34 Battesti A, Hoskins J R, Tong S, et al. Anti-adaptors provide multiple modes for regulation of the RssB adaptor protein. *Genes Dev*, 2013, 27: 2722–2735
- 35 Hengge-Aronis R. Signal transduction and regulatory mechanisms involved in control of the sigmaS (RpoS) subunit of RNA polymerase. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2002, 66: 373–395
- 36 Mitrophanov A Y, Groisman E A. Signal integration in bacterial two-component regulatory systems. *Genes Dev*, 2008, 22: 2601–2611
- 37 Bougdour A, Wickner S, Gottesman S. Modulating RssB activity: IraP, a novel regulator of sigma(S) stability in *Escherichia coli*. *Genes Dev*, 2006, 20: 884–897
- 38 Bougdour A, Cuning C, Baptiste P J, et al. Multiple pathways for regulation of sigmaS (RpoS) stability in *Escherichia coli* via the action of multiple anti-adaptors. *Mol Microbiol*, 2008, 68: 298–313
- 39 Herrou J, Foreman R, Fiebig A, et al. A structural model of anti-anti-sigma inhibition by a two-component receiver domain: the PhyR stress response regulator. *Mol Microbiol*, 2010, 78: 290–304
- 40 Banno S, Shiomi D, Homma M, et al. Targeting of the chemotaxis methyltransferase/deamidase CheB to the polar receptor-kinase cluster in an *Escherichia coli* cell. *Mol Microbiol*, 2004, 53: 1051–1063
- 41 Djordjevic S, Goudreau P N, Xu Q, et al. Structural basis for methyltransferase CheB regulation by a phosphorylation-activated domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 1381–1386
- 42 Shu C J, Zhulin I B. ANTAR: an RNA-binding domain in transcription antitermination regulatory proteins. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27: 3–5
- 43 Fox K A, Ramesh A, Stearns J E, et al. Multiple posttranscriptional regulatory mechanisms partner to control ethanolamine utilization in *Enterococcus faecalis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4435–4440
- 44 Ramesh A, DebRoy S, Goodson J R, et al. The mechanism for RNA recognition by ANTAR regulators of gene expression. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002666
- 45 Mellin J R, Koutero M, Dar D, et al. Sequestration of a two-component response regulator by a riboswitch-regulated noncoding RNA. *Science*, 2014, 345: 940–943
- 46 DebRoy S, Gebbie M, Ramesh A, et al. A riboswitch-containing sRNA controls gene expression by sequestration of a response regulator. *Science*, 2014, 345: 937–940

- 47 Ueki T, Lovley D R. Novel regulatory cascades controlling expression of nitrogen-fixation genes in *Geobacter sulfurreducens*. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 7485–7499
- 48 Morth J P, Gosmann S, Nowak E, et al. A novel two-component system found in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEBS Lett*, 2005, 579: 4145–4148
- 49 Preu J, Panjikar S, Morth P, et al. The sensor region of the ubiquitous cytosolic sensor kinase, PtdaS, contains PAS and GAF domain sensing modules. *J Struct Biol*, 2012, 177: 498–505
- 50 Wang W, Tian J, Li L, et al. Identification of two novel regulatory genes involved in pristinamycin biosynthesis and elucidation of the mechanism for AtrA-p-mediated regulation in *Streptomyces pristinaespiralis*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99: 7151–7164
- 51 Hughes C A, Mandell J G, Anand G S, et al. Phosphorylation causes subtle changes in solvent accessibility at the interdomain interface of methyltransferase CheB. *J Mol Biol*, 2001, 307: 967–976

Diversity of regulatory strategies for two-component system response regulators in bacteria

LI Lei¹, WEI KeKe², JIANG WeiHong¹ & LU YinHua¹

¹ CAS Key Laboratory of Synthetic Biology, Institute of Plant Physiology and Ecology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Science(CAS), Shanghai 200032, China;

² School of pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

Two-component systems (TCS), composing of a histidine kinase (HK) and a cognate response regulator (RR), are the most important signal transduction devices employed by bacteria to sense and response to a variety of environmental cues. Upon receiving a physical or chemical signal, the sensor HK is activated and then phosphorylates its cognate RR. As the terminal of TCS signal transduction system, RR typically consists of a highly-conserved N-terminal receiver domain (REC) and a variable C-terminal effector domain (ED). In the typical TCS, phosphorylated RRs with the enhanced DNA-binding ability, could directly regulate transcriptional levels of the target genes in the form of homodimers. However, the regulatory strategies of RRs are actually more complex and diverse. First, phosphorylation of RRs sometimes induces their detachment from the target DNA, and different RRs also could form heterodimers. Then, except for the DNA-binding domain, the effector module also could be the RNA-binding, protein-binding or catalytic domain. Finally, some RRs only consist of single receiver domains. In this review, we present the recent advances in the different regulatory strategies of RRs, which expands our knowledge on the complexity and flexibility of response action for TCS signal transduction system.

signal transduction, two-component system, response regulator, phosphorylation, effector domain

doi: [10.1360/N052017-00044](https://doi.org/10.1360/N052017-00044)