

非典型应答调控蛋白活性调控机制

彭晓静^{1*}, 季俊杰^{1*}, 张玉秀¹, 杨克迁², 张红梅¹, 朱卉¹

1 中国矿业大学(北京)化学与环境工程学院, 北京 100083

2 中国科学院微生物研究所 微生物资源前期开发国家重点实验室, 北京 100101

彭晓静, 季俊杰, 张玉秀, 等. 非典型应答调控蛋白活性调控机制. 生物工程学报, 2012, 28(5): 531-539.

Peng XJ, Ji JJ, Zhang YX, et al. Progress in the understanding of the function of atypical response regulators: a review. Chin J Biotech, 2012, 28(5): 531-539.

摘要: 双组分信号转导系统是生物中广泛存在的调控系统, 通常由组氨酸激酶和应答调控蛋白 (Response regulator, RR) 两个组分构成。典型的 RR 通过一个磷酸化机制调控活性。非典型应答调控蛋白在细菌中广泛存在, 并调控细菌的生长发育、抗生素合成、Fe 的转运等多种生理功能。以下主要综述目前研究比较清楚的非典型应答调控蛋白的结构和功能方面的进展, 并以链霉菌中杰多霉素生物合成途径中的非典型应答调控蛋白 JadR1 为例, 阐明调控蛋白活性调控的新机制。

关键词: 非典型应答调控蛋白, JadR1, 杰多霉素

Progress in the understanding of the function of atypical response regulators: a review

Xiaojing Peng^{1*}, Junjie Ji^{1*}, Yuxiu Zhang¹, Keqian Yang², Hongmei Zhang¹, and Hui Zhu¹

1 School of Chemical and Environmental Engineering, China University of Mining and Technology (Beijing), Beijing 100083, China;

2 State key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Two component system is a signal transduction system. It typically consists of a sensor histidine kinase and a cognate response regulator (RR) component. The activity of RR is regulated by a phosphorylation dependent mechanism. In

Received: November 25, 2011; **Accepted:** December 29, 2011

Supported by: National Major Special Project on New Varieties Cultivation for Transgenic Organisms (No. 2009ZX08009-130B), Undergraduate Innovative Experiment Program of China University of Mining & Technology (Beijing) (No. 110309z), Fundamental Research Funds for the Central University (No. 2010YH05).

Corresponding author: Yuxiu Zhang. Tel/Fax: +86-10-62331792; E-mail: zhangyuxiu@cumtb.edu.cn

Keqian Yang. Tel/Fax: +86-10-64807459; E-mail: yangkq@im.ac.cn

* These authors contributed equally to this study.

国家转基因生物新品种培育重大专项 (No. 2009ZX08009-130B), 中国矿业大学(北京)大学生创新性实验计划”项目 (No. 110309z), 中央高校基本科研业务费项目 (No. 2010YH05) 资助。

recent years, the existence of atypical response regulators (ARRs), which rely on a phosphorylation independent mechanism to regulate their activity, have been recognized. ARR are involved in the regulation of bacterial growth and development, antibiotic biosynthesis, iron transport, among others. Here we review the recent advances in the understanding of the structure and function of atypical response regulators, by using JadR1, a regulator in jadomycin biosynthesis in *Streptomyces*, as an example to elucidate the novel mechanism used by ARR to fine-tune its activity.

Keywords: atypical response regulator, JadR1, jadomycin

双组分信号转导系统 (Two component system, TCS) 是生物中非常保守的调控系统, 横贯三域生物, 通常由组氨酸激酶 (Histidine kinase, HK) 和应答调控蛋白 (Response regulator, RR) 两个组分构成。在细菌中, 已报道的基因组上几乎都发现了 TCS 的编码基因, 且其编码基因数量更是占据细菌基因总数的 1% 之多^[1]。TCS 涉及细菌调控的许多方面, 如代谢调控、磷酸吸收、厌氧/好氧生长以及复杂的发育应答等, 被认为是整个原核生物信号转导系统中最具代表性的调控模式。在典型的 TCS 中, 编码 HK 和 RR 的基因在基因组中毗邻^[1-3], HK 一般定位在细胞膜上, 而 RR 是胞内蛋白。外界信号首先通过结合 HK 膜外信号感受结构域 (Sensor domain) 改变 HK 的构象使其自磷酸化。磷酸化的 HK 将高能磷酸基团传递给 RR, 使 RR 磷酸化。而磷酸化使绝大多数 RR 从无活性的单体转变成有活性的二聚体, 并借助其输出结构域 (Output domain, 指 DNA-binding domain) 控制目标基因的转录, 从而调控一系列的细胞行为^[4]。在这个“短小精干”的系统中, RR 是最终的执行者, 作为磷酸化控制的开关, 连接外界环境信号刺激和细胞内的活动。

典型的 RR 由保守的 N 端 REC 结构域 (Receiver domain) 以及 C 端多变的具有 DNA 结合能力的效应结构域 (Effector domain) 构成。

RR 的 REC 结构域是一个 β 折叠片包围 5 个 α 螺旋的 α/β 结构, β 折叠片有 5 个保守的氨基酸与该区域的磷酸化功能有关, 包括磷酸化位点 Asp57, 结合 Mg^{2+} 的 Asp12 和 Asp13, 与磷酸基团相互作用的 Lys109 以及一个在激活机制中起直接作用的 Thr87 (以典型 RR CheY 为例)。典型 RR 中, REC 具有由磷酸化控制的非活性和活性两种特定的构象状态, 非活性状态是单体 (个别为二聚体) 构象, 当 REC 结构域中的保守关键氨基酸 Asp57 接受来自 HK 的磷酸基团, RR 的构象发生变化, REC 结构域之间利用 $\alpha 4-\beta 5-\alpha 5$ 界面的相互作用形成有活性的同源二聚体, 通过构象变化调控效应结构域的 DNA 结合活性, 引发适应外界环境改变的基因表达, 从而执行一系列的下游功能^[5]。RR 的磷酸化最终决定该系统的信号输出, 因此磷酸化是典型 RR 的特征。

随着相关基因组序列的公布, 以及调控蛋白功能的深入研究, 人们逐渐发现和认识了一类特殊的 RR。这类 RR 并不含有整套保守的参与磷酸化功能的氨基酸, 并且在基因组中不与 HK 毗邻。2004 年, Hutchings 等将这类蛋白命名为非典型应答调控蛋白 (Atypical response regulator, ARR)^[6-7]。虽然 ARR 的序列和三维结构与典型 RR 极其相似, 但是到目前为止尚无一例 ARR 被证明可以接受磷酸基团, 其功能调控机理未知。这就暗示 ARR 可能存在替代磷酸化的调控机

制。本研究组和谭华荣研究组合作,在国际上率先报道了 ARR 结合小分子的调控机理,证明 ARR 调控代谢途径的终产物可以反馈调控 ARR 的活性^[8]。以下简要概述已经报道的 ARR 的结构、作用机理方面的研究进展,并以目前唯一阐明调控机理的 ARR,杰多霉素生物合成途径中的 JadR1 为例,剖析 ARR 在细菌调控过程中的作用机制。

1 非典型应答调控蛋白 (ARR)

与典型 RR 相似,ARR 也遍布三域生物。在细菌中,其往往与细胞的生长发育、次生代谢产物合成调控以及病原菌的毒力反应紧密相关。典型 RR 中磷酸化区域是控制其功能的关键要素^[1-3]。RR REC 结构域上 5 个关键氨基酸构成了接受磷酸基团的重要结构基础,如果这 5 个保守氨基酸中的 2 个被改变,RR 接受磷酸基团的能力就会丧失。ARR 的三维结构虽然和典型 RR 非常相似,但其 REC 结构域中缺少 5 个保守氨基酸中的 2 个或多个,而且 ARR 编码基因附近往往找不到相应的 HK 编码基因。由于 ARR 本身并不具备磷酸化的结构基础,推测 ARR 可能借助一套与磷酸化无关的调控机制调节自身活性,发挥其调控作用^[9-10]。目前,在结构、聚集状态及其与活性的关系方面研究的比较清楚的 ARR 主要有 HP1043、FrzS、NblR 等^[11-13],但对其可能的调控机制尚不清楚。

1.1 HP1043

HP1043 (HP-RR) 是幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 中 *hp1043* 编码的一个细胞生长必需的调控蛋白,调控自身和 *tlpB* 基因的转

录^[12,14-15]。HP-RR 周围未发现 HK,是一个孤儿 RR。与典型 RR 中 OmpR/PhoB 家族序列比对显示,HP-RR 缺失磷酸转移所需的、位于酸性口袋的保守序列和磷酸化位点。HP-RR 与启动子序列的结合不依赖于磷酸化^[10]。

NMR 和 X-ray 数据表明,HP-RR 是对称的二聚体,分子拓扑结构类似于典型 RR OmpR/PhoB 家族的二聚体构象。两个 HP-RR 单体的 REC 结构域利用 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面形成紧密的二聚体,效应结构域通过一个复杂的连接子与 REC 结构域相连接。二聚体中 REC 结构域的三维结构类似于磷酸化后活化的 ArcA、PhoB 的 REC 结构域,且定点突变表明 HP-RR 的单体也有活性^[15]。因此该二聚体构象就是 HP-RR 在体内的活性构象。HP-RR 的活化不依赖于磷酸化,不需要保守的磷酸化位点,是一个 ARR。最近研究表明,HP-RR 的表达同时受转录后和翻译后修饰水平的调控,但是具体调控的机理还不清楚^[15]。

1.2 FrzS

frzS 位于操纵子 *frzA-F* 的上游,其编码的蛋白 FrzS 是细胞群集移动系统中的一个新元件,调控应答调控蛋白 RomR 的定位^[16]。FrzS 在细胞极与极之间转移,在决定细胞群集移动方向的一极累积^[17-18]。FrzS 的 REC 结构域缺失典型 RR 中传递磷酸化信号和接受磷酸基团的保守氨基酸。NMR 实验表明,其不结合 Mg^{2+} 和磷酸基团类似物 $Mg^{2+} \cdot BeF_3$ 。由此推测 FrzS 是一个 ARR。

在晶体中 FrzS 通过 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面相互作用形成四聚体和六聚体。定点突变结果表明,FrzS 的 REC 结构域行使功能依赖 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面的识

别作用而非磷酸化,这进一步证明了 FrzS 是一个 ARR。推测在应答调控过程中,FrzS 利用 $\alpha 4\text{-}\beta 5\text{-}\alpha 5$ 界面改变蛋白构象,从而应答响应外界信号^[11]。

1.3 NblR

NblR 是蓝细菌细长聚球藻 *Synechococcus elongatus* PCC 7942 在强光胁迫时藻胆蛋白的降解及营养缺乏时应答响应过程中一个必需的蛋白,但其调控的目标基因不详。在 NblR 的 REC 结构域中, Ser 和 Met 分别取代典型 RR 中的 Asp13 和 Thr87。虽然 NblR 有典型 RR 保守的磷酸化位点 Asp57,但在体外实验中没有发现 NblR 被乙酰磷酸磷酸化。而且, NblR 的 Asp57 突变株 D57A 的转录水平与野生型的相当,表型、抵抗外界环境胁迫的能力无明显差异^[13]。因此, NblR 是一个 ARR。

NblR 的三维结构与 FrzS 和 HP1043 的晶体结构相似,具有 OmpR/PhoB 家族保守的参与信号传递的 $\alpha 4\text{-}\beta 5\text{-}\alpha 5$ 界面。凝胶过滤色谱分析和酵母双杂交实验表明,无论在体外还是体内, NblR 都为单体状态。因此 NblR 可能与 OmpR/PhoB 家族成员一样利用 $\alpha 4\text{-}\beta 5\text{-}\alpha 5$ 界面形成有活性的二聚体^[13],但其可能采用磷酸化以外的方式控制其活性二聚体和无活性的单体状态的转换。对 NblR 具体的构象以及构象与调控活性之间的关系还需要进一步深入的研究。

1.4 AmiR

AmiR 是一个结合 RNA 的转录激活调控蛋白。AmiR 和 AmiC 组成受酰胺调控的转录反终止系统^[19-21],共同调控铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* PAC1 的脂肪酰胺酶的

诱导表达。AmiR 是第一个有结合 RNA 晶体结构报道的 RR。AmiR 的 N 端与典型 RR 的 REC 结构域有很高的相似性,但是缺失典型 RR 中保守的 5 个氨基酸。而且 AmiR 的活性受 AmiC 的构象变化调节而非磷酸化调节^[22]。在没有小分子诱导物时,2 个 AmiR 利用连接其 N 端和 C 端结构域的 α 螺旋间的 coiled-coil 相互作用形成二聚体,2 个 AmiC 分子结合在 AmiR 二聚体的 2 个 N 端 REC 结构域构成“top surface”,形成不对称的复合物 AmiC-AmiR。该复合物中,AmiR 活性被抑制,不能结合 RNA,使得脂肪酰胺酶操纵子上游的转录产物、100 bp 左右的 mRNA 可以形成稳定的茎环结构,导致酰胺酶操纵子的组成型转录在启动子的下游提前终止。当酰胺诱导物存在时,AmiC 结合小分子诱导物,改变自身构象,释放复合物中的 AmiR。AmiR 形成识别特异序列的多聚体,C 端结构域结合新合成的 mRNA,阻止其形成茎环结构,从而防止转录提前结束^[22]。因此,AmiR 是一个 ARR。但是,AmiR 多聚体的化学性质、结构以及与特定 RNA 序列相互作用的结构基础还有待进一步研究。

通过对 HP1043、FrzS、NblR 等 ARR 的研究,现在对 ARR 的结构、聚集状态及其与活性的关系有一定的了解,但是具体的调控机制还不清楚。体外实验表明这些 ARR 不能被磷酸化,但是目前仍未见其机制研究的报道。ARR 在链霉菌中也广泛存在,NCBI 已发布至少 13 个链霉菌属次级代谢合成基因簇编码 ARR 的基因。JadR1 是目前链霉菌中调控功能和机制研究的比较清楚的 ARR,其功能分析将有助于我们理解 ARR 活性调控机理及其作用机制。

2 JadR1

杰多霉素是委内瑞拉链霉菌 *Streptomyces venezuelae* ISP5230 产生的一类角萜环芳香聚酮次级代谢产物。杰多霉素的合成需要营养压力和乙醇、热激或噬菌体感染等环境压力的刺激，是链霉菌属中唯一一例被报道在环境压力胁迫下产生的抗生素^[23]，暗示其合成受到复杂的调控。序列分析表明，杰多霉素合成基因簇包含 *jadR2*、*R1*、*R**、*W1*、*W2* 和 *W3* 6 个直接或间接参与杰多霉素生物合成基因表达调控的基因，其中 *JadR1* 是杰多霉素生物合成必不可少的调控子^[24]。

jadR1 位于杰多霉素合成基因簇中的第一个结构基因 *jadJ* 的上游，与 *jadJ* 转录方向相同。其全长 702 bp，编码一个含 233 个氨基酸的蛋白，氨基酸序列比对表明其属于最大的 RR 家族——OmpR 家族，其 C 端含有结合 DNA 的 winged HTH (Helix-turn-helix) 结构域，N 端包含 RR 的特征结构域，REC 结构域。序列比对表明，

JadR1 虽然具有推测的磷酸化位点 Asp57，但是结合 Mg^{2+} 的两个 Asp 分别被 Glu 和 Ser 取代。以 OmpR 为阳性对照，进行体外磷酸化实验，相同条件下 *JadR1* 不可以被 25 mmol/L 的氨基磷酸酯磷酸化。因此，*JadR1* 应该是一个 ARR。

JadR1 是杰多霉素合成结构基因转录的调控子^[25]，它能激活 *jadJ* 等基因的转录，同时也能抑制自身转录。*jadR1* 受位于其上游的 *jadR2* 产物调控。*jadR2* 编码的蛋白 *JadR2* 抑制杰多霉素的合成。委内瑞拉链霉菌的 *jadR2* 失活突变株可以在无乙醇刺激的条件合成杰多霉素。凝胶阻滞 (Electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 实验证明，*JadR2* 可以特异性地结合于 *jadR1* 的启动子区域。*JadR2* 可能通过阻碍 RNA 聚合酶结合于 *jadR1* 的启动子区域，阻止 *jadR1* 的转录，从而间接抑制杰多霉素的合成。杰多霉素 B (Jadomycin B, JdB) 或 A (Jadomycin A, JdA) 可以与 *JadR2* 结合，使其从 *jadR1* 启动子区释放，从而解除对 *jadR1* 转录的抑制^[26]。

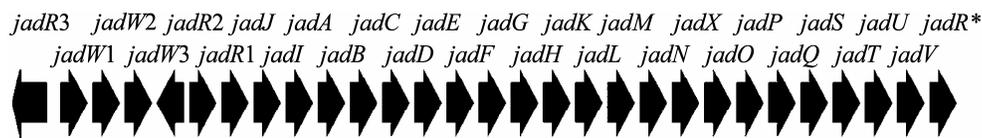


图 1 杰多霉素合成基因簇

Fig.1 Organizational map of jadomycin gene cluster.

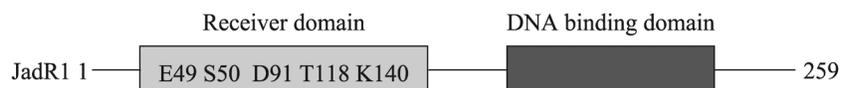


图 2 *JadR1* 的结构域和保守氨基酸残基位置示意图

Fig.2 The domain organization of *JadR1*. The amino acids corresponding to the conserved residues of typical RRs are marked.

EMSA 实验和表面等离子共振 (Surface plasmon resonance, SPR) 实验表明 JadR1 可以结合 *jadR1* 和 *jadJ* 的启动子区域 (P_{jadR1} 和 P_{jadJ})。因此, JadR1 通过与 *jadJ* 及其自身启动子区域的特异性结合来调控杰多霉素的合成。在前期工作中, 王琳淇等通过 S1 mapping 和 DNase I footprinting 实验进一步确定了 JadR1 结合于 *jadR1* 的上游非编码区-4 到-112 区域。JadR1 在低浓度时结合于 *jadR1* 中结合位点较上游的区域, 在高浓度时与整个启动子区域结合, 阻止启动子区域结合 RNA 聚合酶, 从而实现对自身的负调控。JadR1 结合于 *jadJ* 的上游非编码区-27 到-137, 与其同源蛋白 Aur1P 相似, 暗示 JadR1 很可能通过招募 sigma 因子对 *jadJ* 行使激活功能^[8]。

王琳淇等实验证明 JdB 影响 JadR1 与 P_{jadR1} 和 P_{jadJ} 的结合, 低浓度的 JdB 可以使 JadR1 在 *jadJ* 启动子区域上的结合更紧密; 随着 JdB 浓度的增大, JadR1 从 *jadJ* 启动子区域完全脱离。这说明低浓度 JdB 增强了 JadR1 对 *jadJ* 的激活, 而高浓度 JdB 使 JadR1 丧失了对 *jadJ* 的激活功能。而对于 *jadR1* 启动子, 低浓度 JdB 加入反应体系以后即可使得 JadR1 从其上游非编码区-4 到-60 区脱离, 随着 JdB 浓度的增大 JadR1 从其本身启动子上完全脱离。EMSA 实验和 SPR 分析表明, JdB 对 JadR1 DNA 结合能力的影响是高度特异的, 并且对之前的 DNase I footprinting 实验结果进行分析也发现, 高浓度的发酵产物萃取物并没有在 JadR1 的靶基因启动子区域形成新的空斑区, 暗示 JdB 可能通过直接结合 JadR1 来调节 JadR1 的功能。JadR1 是第一例被证明调控功能受到其调控代谢途径终产物调控的 ARR。不仅如此, JadR1 的活性还受到其参与合成的中间产

物 2,3-dehydro-UWM6、dehydrorabelomycin 和 JdA 的调控, 表明委内瑞拉链霉菌可能存在一种阶段式的自调控机制: 在感受到环境中的特异信号之后, 短时间内胞内相对积累的是合成的中间产物, 这些中间产物可以强烈的诱导杰多霉素合成基因簇的转录, 从而导致大量合成终产物 JdB, 当 JdB 积累到一定程度时, 它又作为一种自调控子精密调控反馈抑制自身的合成^[8]。这种调控机制的阐明对改造抗生素的调控机制, 提高产量有指导意义。

3 讨论与展望

研究表明典型 RR 的 REC 结构域中 5 个关键保守的氨基酸是其接受磷酸基团的结构基础。但是, 对 HP1043、FrzS 等 ARR 的研究发现, ARR 缺失或只有部分磷酸化及其相关位点, 使其不被磷酸化, 这就暗示 ARR 可能采用不依赖于磷酸化的机制进行活性调节。

JadR1 是一个 OmpR 家族的 ARR, 缺失典型 RR 中结合 Mg^{2+} 的两个氨基酸, 不可以被磷酸化, 采用非磷酸化的机制调控杰多霉素的合成。我们前期实验证明 JadR1 是通过小分子配体介导的机制来实现其调控功能的。低浓度的 JdB 存在时, JadR1 从自身启动子区脱离; 同时, JadR2 也结合 JdB, 从 *jadR1* 启动子区脱离, 终止对 *jadR1* 转录的抑制, *jadR1* 大量转录。大量的 JadR1 和低浓度 JdB 一起使得 *jadJ* 的转录激活得到增强, JdB 开始大量合成。随着 JdB 浓度的逐步提高, JadR1 开始逐渐从 *jadJ* 启动子上脱离, 从而终止对 *jadJ* 的激活, 实现对 JdB 合成的精密调控。通过小分子配体介导来实现调控功能可能是典型磷酸化的一种替代方式。

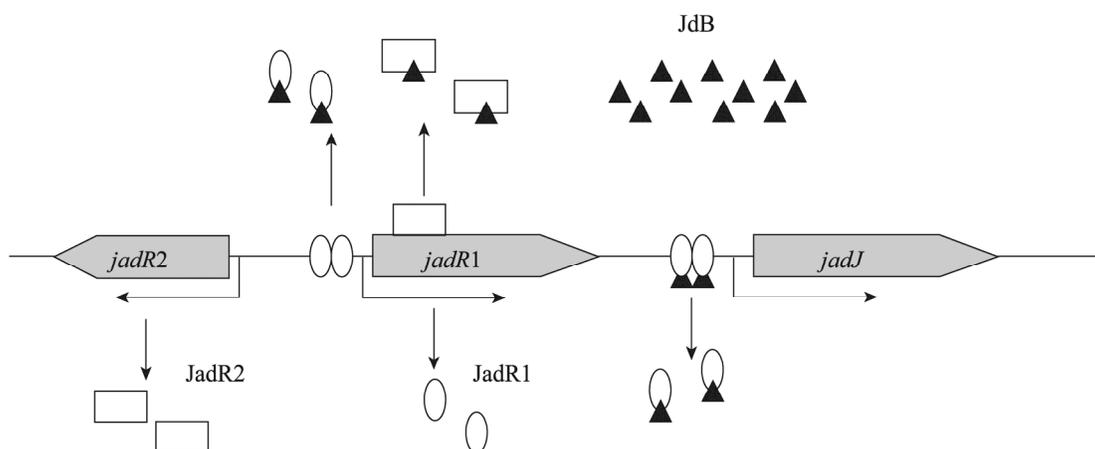


图3 JadR1 应答调控模式图

Fig. 3 A model of JadR1 mediated regulation of gene expression.

尽管已有充分的实验证据证明 JadR1 可与 JdB 结合, 但 JdB 对 JadR1 聚集状态的影响以及 JadR1 调控机制的结构基础还不清楚。典型 RR 的非活性状态是单体 (个别的是二聚体) 构象, 当接受磷酸基团被磷酸化后, RR 的构象发生变化, 在 REC 结构域之间利用 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面形成有活性的二聚体构象, 然后在此构象状态下行使不同的调控功能。通过对 HP1043、FrzS 等 ARR 的研究发现, ARR 可能采用一些新的构象, 例如活性与非活性构象均为单体, 单体和二聚体构象均有活性等不同于典型 RR 的构象。但是, ARR 形成二聚体时, 与典型 RR 的机理很相似, 都是利用 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面。通过与同源蛋白序列比对分析, 推测 JadR1 可能也通过 $\alpha 4$ - $\beta 5$ - $\alpha 5$ 界面形成二聚体, 但是具体构象与活性的关系还需要实验的验证。

根据 DNA 结合结构域的不同, 链霉菌次级代谢合成基因簇中的 ARR 分为 OmpR 和 NarL 两个家族。JadR1 是最早被研究的 OmpR 家族的 ARR^[24]。OmpR 家族 ARR 氨基酸序列较为保守,

并且其编码基因全部定位在角蕈环类抗生素或含有角蕈环类抗生素母核相似结构的次级代谢产物合成基因簇中, 说明它们很可能来源于同一个祖先, 并且暗示它们可能执行相似的功能。NarL 家族 ARR 氨基酸序列不保守, 其中 RedZ 是最早被研究的 NarL 家族的 ARR^[27]。在天蓝色链霉菌 *Streptomyces coelicolor* A3 (2) 中, RedZ 被认为通过激活途径特异性调控子 RedD 对十一烷基灵菌红素 (Undecylprodigiosin, Red) 的生物合成行使正调控^[28]。RedZ 不包含典型 RR 中保守的 Asp, 暗示 RedZ 很可能不具备接受磷酸基团的能力。王琳淇等^[8]的实验表明 RedZ 的激活功能同样会被其调控的终产物十一烷基灵菌红素所终止, 同时也说明 Red 对其自身的产生也存在着自调控的作用。因此, 这种次级代谢终产物通过影响其合成过程中的途径特异性调控子来精细调控自身合成的方式可能是普遍存在的, 不只局限于一类抗生素、一类调节蛋白, 也不只适用于链霉菌, 这就为一些商业化的重要的次级代谢产物产量的提高指出了新的方向。

REFERENCES

- [1] West AH, Stock AM. Histidine kinases and response regulator proteins in two-component signaling systems. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26(6): 369–376.
- [2] Gao R, Mack TR, Stock AM. Bacterial response regulators: versatile regulatory strategies from common domains. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(5): 225–234.
- [3] Skerker JM, Perchuk BS, Siryaporn A, et al. Rewiring the specificity of two-component signal transduction systems. *Cell*, 2008, 133(6): 1043–1054.
- [4] Makarova KS, Koonin EV, Haselkorn R, et al. Cyanobacterial response regulator PatA contains a conserved N-terminal domain (PATAN) with an alpha-helical insertion. *Bioinformatics*, 2006, 22(11): 1297–1301.
- [5] Stock JB, Stock AM, Mottonen JM. Signal transduction in bacteria. *Nature*, 1990, 344(6265): 395–400.
- [6] Hutchings MI. Unusual two-component signal transduction pathways in the actinobacteria. *Adv Appl Microbiol*, 2007, 61: 1–26.
- [7] Hutchings MI, Hoskisson PA, Chandra G, et al. Sensing and responding to diverse extracellular signals? Analysis of the sensor kinases and response regulators of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Microbiology*, 2004, 150(Pt 9): 2795–2806.
- [8] Wang LQ, Tian XY, Wang J, et al. Autoregulation of antibiotic biosynthesis by binding of the end product to an atypical response regulator. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106(21): 8617–8622.
- [9] Pflock M, Bathon M, Schär J, et al. The orphan response regulator HP1021 of *Helicobacter pylori* regulates transcription of a gene cluster presumably involved in acetone metabolism. *J Bacteriol*, 2007, 189(6): 2339–2349.
- [10] Schär J, Sickmann A, Beier D. Phosphorylation-independent activity of atypical response regulators of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol*, 2005, 187(9): 3100–3109.
- [11] Fraser JS, Merlie JP Jr, Echols N, et al. An atypical receiver domain controls the dynamic polar localization of the *Myxococcus xanthus* social motility protein FrzS. *Mol Microbiol*, 2007, 65(2): 319–332.
- [12] Hong E, Lee HM, Ko H, et al. Structure of an atypical orphan response regulator protein supports a new phosphorylation-independent regulatory mechanism. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20667–20675.
- [13] Ruiz D, Salinas P, Lopez-Redondo ML, et al. Phosphorylation-independent activation of the atypical response regulator NblR. *Microbiology*, 2008, 154(Pt 10): 3002–3015.
- [14] Delany I, Spohn G, Rappuoli R, et al. Growth phase-dependent regulation of target gene promoters for binding of the essential orphan response regulator HP1043 of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol*, 2002, 184(17): 4800–4810.
- [15] Müller S, Pflock M, Schär J, et al. Regulation of expression of atypical orphan response regulators of *Helicobacter pylori*. *Microbiol Res*, 2007, 162(1): 1–14.
- [16] Leonardy S, Freymark G, Hebener S, et al. Coupling of protein localization and cell movements by a dynamically localized response regulator in *Myxococcus xanthus*. *EMBO J*, 2007, 26(21): 4433–4444.
- [17] Mignot T, Merlie JP Jr, Zusman DR. Regulated pole-to-pole oscillations of a bacterial gliding motility protein. *Science*, 2005, 310(5749): 855–857.
- [18] Mignot T, Merlie JP Jr, Zusman DR. Two localization motifs mediate polar residence of FrzS during cell movement and reversals of *Myxococcus xanthus*. *Mol Microbiol*, 2007, 65(2): 363–372.
- [19] Drew R, Lowe N. Positive control of *Pseudomonas aeruginosa* amidase synthesis is mediated by a transcription anti-termination mechanism. *J Gen Microbiol*, 1989, 135(4): 817–823.
- [20] Wilson SA, Wachira SJ, Drew RE, et al.

- Antitermination of amidase expression in *Pseudomonas aeruginosa* is controlled by a novel cytoplasmic amide-binding protein. *EMBO J*, 1993, 12(9): 3637–3642.
- [21] Wilson SA, Wachira SJM, Norman RA, et al. Transcription antitermination regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* amidase operon. *EMBO J*, 1996, 15(21): 5907–5916.
- [22] O'Hara BP, Norman RA, Wan PTC, et al. Crystal structure and induction mechanism of AmiC-AmiR: a ligand-regulated transcription antitermination complex. *EMBO J*, 1999, 18(19): 5175–5186.
- [23] Doull JL, Ayer SW, Singh AK, et al. Production of a novel polyketide antibiotic, jadomycin B, by *Streptomyces venezuelae* following heat shock. *J Antibiot*, 1993, 46(5): 869–871.
- [24] Yang KQ, Han L, He JY, et al. A repressor-response regulator gene pair controlling jadomycin B production in *Streptomyces venezuelae* ISP5230. *Gene*, 2001, 279(2): 165–173.
- [25] Yang KQ, Han L, Vining LC. Regulation of jadomycin B production in *Streptomyces venezuelae* ISP5230: involvement of a repressor gene, jadR2. *J Bacteriol*, 1995, 177(21): 6111–6117.
- [26] Xu GM, Wang J, Wang LQ, et al. "Pseudo" gamma-butyrolactone receptors respond to antibiotic signals to coordinate antibiotics biosynthesis. *J Biol Chem*, 285(35): 27440–27448.
- [27] White J, Bibb M. bldA dependence of undecylprodigiosin production in *Streptomyces coelicolor* A3(2) involves a pathway-specific regulatory cascade. *J Bacteriol*, 1997, 179(3): 627–633.
- [28] Guthrie EP, Flaxman CS, White J, et al. A response-regulator-like activator of antibiotic synthesis from *Streptomyces coelicolor* A3(2) with an amino-terminal domain that lacks a phosphorylation pocket. *Microbiology*, 1998, 144 (Pt 3): 727–738.



《生物工程学报》创刊以来全部论文数据库上网

为提高期刊的显示度,加强对历史文档的整理、保护和利用,更好地为科研人员提供信息服务,《生物工程学报》对1985年创刊以来的全部论文进行了数字化制作,建成了回溯文档全文数据库。检索或浏览我刊已发表的论文请从我刊首页(<http://journals.im.ac.cn/cjbcn>)“过刊检索”进入,可以按照题目、关键词、年卷期、作者、单位等信息检索,欢迎浏览下载。