

文章编号: 1000-5862(2021)05-0493-10

## 微生物氮代谢调控研究进展

陈彪, 邹龙, 黄运红, 龙中儿\*

(江西师范大学生命科学学院, 南昌市鄱阳湖湿地微生物资源开发与利用重点实验室, 江西 南昌 330022)

**摘要:** 氮素是核酸及蛋白质的主要成分,也是构成生物体的必需元素,对微生物的生长发育、次生代谢以及信息交流等方面均有重要作用。为维持自身的生长发育,不同微生物进化出特有的代谢调控系统,以应对不断变化的氮素供应环境。目前所知的代谢调控方式主要有 GlnR、Ntr、sRNA 调控系统,但不同的调控系统之间区别甚大。该文综述了几种常见的氮代谢调控系统,以期深入了解并运用微生物的氮代谢调控机制提供参考。

**关键词:** 氮代谢; 调控; Ntr; GlnR; sRNA

**中图分类号:** Q 93 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2021.05.08

### 0 引言

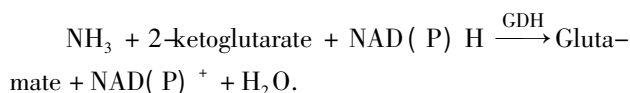
为维持自身的发育,微生物必须适应复杂而又多变的环境,时刻感应与自身生长发育有关的必要营养(如氮、碳、磷、微量元素、阴离子、阳离子)含量的变化。氮是微生物生长所必需的元素,也是生物大分子的重要组成部分<sup>[1]</sup>。在细胞中几乎所有的大分子(包括蛋白质、核酸和细胞壁成分)都含有氮<sup>[2]</sup>。因此,适时响应氮素限制对微生物的生存至关重要。微生物发展了复杂的系统,使它们能够感知内部和外部的氮水平,并相应地调整自身的新陈代谢,为自身提供最佳的氮供应,并在氮限制的条件下生存<sup>[1-2]</sup>,但不同物种间的氮代谢调控机制差异很大,其中常见的方式有3种,它们分别是通过全局性氮代谢调控系统 Ntr 调控氮代谢、全局性转录调控蛋白 GlnR 调控氮代谢和通过 sRNA 调节氮代谢途径关键酶活性调控氮代谢。

### 1 微生物氮代谢及其调控

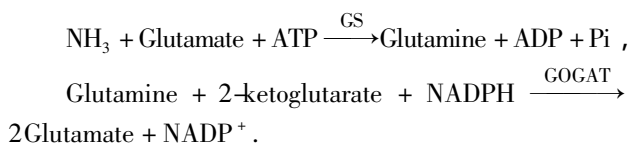
氮同化,即无机氮的吸收和并入细胞的新陈代谢过程,是大多数微生物生命活动的一个基本过程。不同氮源的同化会导致谷氨酸和谷氨酰胺2种氨基酸的合成,形成细胞内主要的氮供体。氮同化有2条

途径,它们分别由谷氨酸脱氢酶(GDH)和谷氨酰胺合成酶/谷氨酸合成酶(GS/GOGAT)系统催化合成。在高氮浓度下,依赖于NADPH的GDH催化铵和 $\alpha$ -酮戊二酸的反应生成谷氨酸。当氮素供应不足时,GS/GOGAT系统通过消耗ATP介导谷氨酰胺和谷氨酸的形成,谷氨酰胺合成酶(GS)将铵和谷氨酸同化为谷氨酰胺,然后谷氨酸合成酶(GOGAT)将谷氨酰胺和 $\alpha$ -酮戊二酸转化为2个谷氨酸。微生物氨/铵同化途径如下所示:

(i) 谷氨酸脱氢酶(GDH)同化途径为



(ii) 谷氨酰胺合成酶/谷氨酸合成酶(GS/GOGAT)同化途径为



铵往往是微生物中首选的无机氮源,它既可以通过铵转运体直接从环境中获取,也可以通过氨基酸脱氨产生。铵作为GS反应底物的另一条主要合成途径是硝酸还原酶和亚硝酸还原酶将硝酸盐通过亚硝酸盐还原成铵<sup>[3]</sup>。由于GS对氨的亲合力远高于GDH对氨的亲合力,因此,GS-GOGAT途径更适合于氮素限制的环境。相反,GDH只有在细胞内氨

收稿日期: 2021-04-02

基金项目: 国家自然科学基金(31960015),江西省自然科学基金(20192BAB204001)和江西省教育厅科学技术研究课题(GJJ170215)资助项目。

通信作者: 龙中儿(1970—),男,江西崇仁人,教授,博士,主要从事微生物学研究。E-mail: longzhong'er@163.com

浓度较高时才有活性<sup>[4-5]</sup>. 为了应对氮素供应的变化, 微生物进化出复杂的转录调控网络, 能够协调控制与氮代谢有关基因的表达. 由于谷氨酰胺是微生物氮代谢中的关键化合物, 因此 GS 的活性和合成受到严格调控, 以便在不同的营养条件下保持足够的谷氨酰胺水平以供其生长. 为了确保最佳的生长速率, 参与氮同化和分解代谢的基因的表达受到环境氮素有效性的精密调节<sup>[6]</sup>. 对微生物氮代谢调控的研究, 最早是从肠细菌开始<sup>[7]</sup>. 随着研究的深入, 研究者发现在微生物中存在许多调控方式, 也表明微生物氮代谢调控的丰富性与差异性.

## 2 Ntr 系统介导革兰氏阴性菌的氮代谢调控

微生物 Ntr 氮代谢调控系统最早是 20 世纪 70 年代在产气克雷伯菌中发现的<sup>[8-9]</sup>, 随着研究的不断深入, 发现该调控系统广泛存在于肠细菌、变形杆菌、固氮菌属、农杆菌等各种革兰氏阴性菌中<sup>[10]</sup>.

铵是肠道细菌的首选氮源. 在肠道细菌中, Ntr 系统主要由 *glnD* 基因编码的 UTase (尿苷转移酶/脱尿苷酰酶)、*glnB* 基因编码的  $P_{II}$  蛋白以及 1 个组氨酸激酶 NtrB 和 1 个应答调控蛋白 NtrC 组成的双组分系统组成, 协调 *glnA*、谷氨酸脱氢酶和几种参与含氮化合物分解代谢的基因产物及其自身 NtrBC 的表达 (见图 1). Ntr 系统还参与调节其他几种含氮化合物降解酶和运输系统的表达, 将这些化合物分解成铵并作为氮源进入氮代谢<sup>[7, 11-13]</sup>. 当细胞内氮源充足 (谷氨酰胺与  $\alpha$ -酮戊二酸的比率高) 时, UTase 酶催化  $P_{II}(UMP)_3$  脱尿苷形成  $P_{II}$ ,  $P_{II}$  蛋白激活 ATase, 催化 GS 腺苷化形成 GS-AMP, 抑制 GS 活性, 从而减少谷氨酰胺的合成, 同时  $P_{II}$  蛋白与 NtrB 催化磷酸化的 NtrC 脱磷酸化反应, 抑制 NtrC 调控相关基因的表达以响应细胞内高氮环境; 当细胞内氮源不足 (谷氨酰胺与  $\alpha$ -酮戊二酸的比率低) 时, UTase 酶催化  $P_{II}$  尿苷化形成  $P_{II}(UMP)_3$ ,  $P_{II}(UMP)_3$  激活腺苷转移酶催化 GS-AMP 脱腺苷, GS 酶活性升高, 谷氨酰胺被大量合成, 同时 NtrB 催化 NtrC 的磷酸化, 促进 NtrC 调控相关基因的表达以适应细胞内低氮环境<sup>[7, 10, 14-16]</sup>.

$P_{II}$  可以作为细胞所处环境中氮含量的指示剂, 原生  $P_{II}$  表明细胞处于富氮状态, 而  $P_{II}$ -UMP 则标志细胞处于贫氮状态. 在大肠杆菌中存在 2 种由 *glnB* 与 *glnK* 所编码的  $P_{II}$  型蛋白,  $P_{II}$  蛋白和 GlnK 形成异 3 聚体, 在氮调节的级联反应中具有重要作用<sup>[14]</sup>.

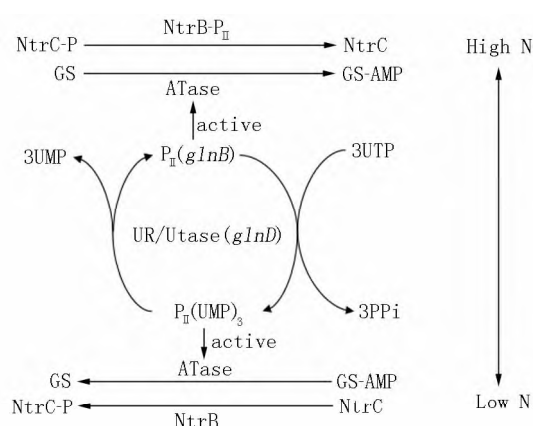


图 1 微生物 Ntr 调控系统对氮代谢的调控过程示意图

## 3 GlnR 介导革兰氏阳性菌的氮代谢调控

微生物的 GlnR 氮代谢调控系统首次在天蓝色链霉菌中被鉴定, 它能够使谷氨酰胺营养缺陷型恢复野生型生长状态<sup>[17]</sup>. GlnR 通常作为阻遏因子, 在过量氮条件下抑制基因转录<sup>[18]</sup>. 随着研究的深入, 发现 GlnR 是革兰氏阳性细菌氮代谢的全局转录调节因子, 并在结核分枝杆菌<sup>[19]</sup>、耻垢分枝杆菌<sup>[1-2, 20-22]</sup>、肺炎链球菌<sup>[23-24]</sup>、变形链球菌<sup>[25-27]</sup>、乳酸乳球菌<sup>[28]</sup>、多粘芽孢杆菌<sup>[29]</sup>中广泛存在, 但在不同菌株中 GlnR 代谢调控模式也有很大不同.

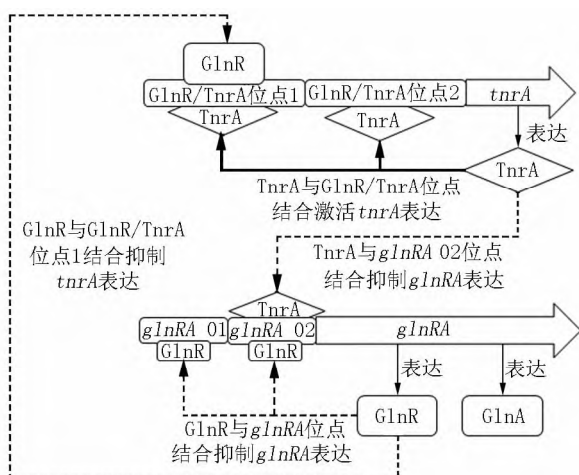
### 3.1 在枯草芽孢杆菌中 GlnR 介导的氮代谢调控

枯草芽孢杆菌是低 GC 含量的革兰氏阳性模式菌株, 在细胞中没有谷氨酸脱氢酶活性, 只能通过谷氨酰胺合成酶与谷氨酸合成酶途径进行氮同化调节<sup>[7]</sup>. 参与中枢氮代谢相关酶基因的转录主要由 GlnR、TnrA、GltC 和 Cody 这 4 个转录因子介导, 其中 GlnR、TnrA 和 GltC 专用于氮代谢, 而 Cody 主要在碳和氮代谢交叉调节上发挥核心作用<sup>[23, 30]</sup>.

GlnR 与 TnrA 蛋白都属于具有螺旋-转角-螺旋结构的 MerR 家族 DNA 结合蛋白, 它们的 N-末端 DNA 结合结构域高度类似, 能够识别相同的 DNA 序列 (5'-TGTNAN7TNACA-3') 并与具有相同序列的 DNA 位点 (GlnR/TnrA 位点) 结合, 它们具有灵活但结构完全不同的 C-末端, 并通过调节自身 C-末端的二聚化行使功能. 细菌通过调节 *glnR* 与 *tnrA* 的转录, 抑制或激活氮代谢调控相关基因的表达以响应环境氮含量的变化<sup>[7, 13-14, 18, 23, 27, 31-32]</sup>.

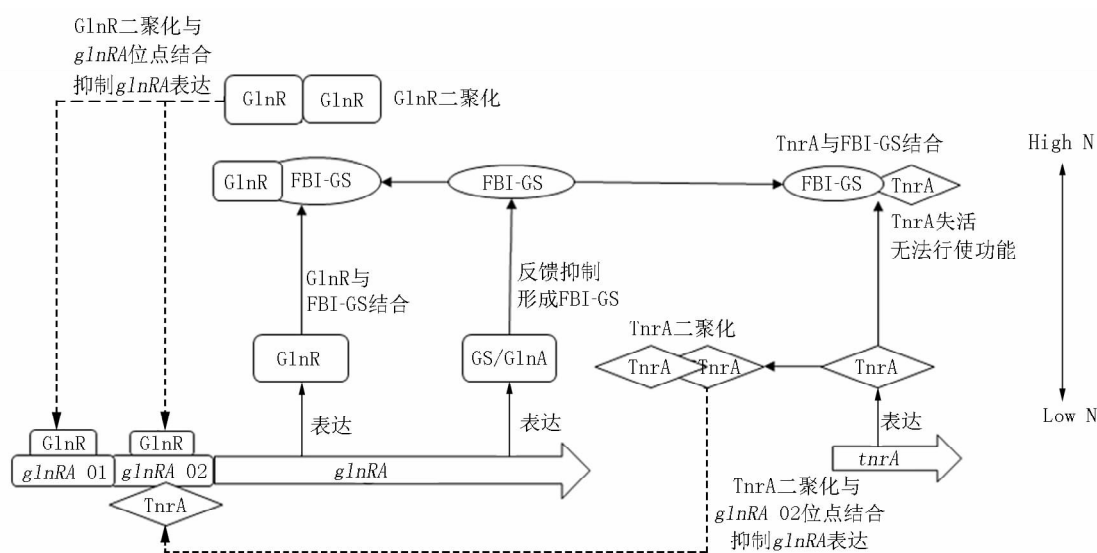
在细菌中编码 GlnR 和 GS 的基因构成 *glnRA* 双顺反子操纵子, 其结构及其转录调控过程如图 2 所示. 在 *glnRA* 操纵子的启动子区域含有 2 个 GlnR/TnrA 结合位点 (*glnRA* 01 和 *glnRA* 02), GlnR 和

TnrA 与 *glnRA* 启动子区域的 *glnRA* 01 和 *glnRA* 02 位点结合并行使抑制作用. *glnRA* 01 位于 *glnRA* 转录起始点上游 50 bp 处,该位点处于 -35 启动子元件的上游; *glnRA* 02 位于 *glnRA* 转录位点上游 26 bp 处,该位点与 *glnRA* 启动子的 -35 区重叠. GlnR 和 TnrA 都能识别 *glnRA* 启动子上游的 *glnRA* 02 位点,由于 *glnRA* 02 位点与 *glnRA* 启动子的 -35 区重叠,因此 GlnR 和 TnrA 很可能通过抑制 RNA 聚合酶与启动子序列的结合来抑制 *glnRA* 的转录,而 *glnRA* 启动子上游的 *glnRA* 01 位点仅参与 GlnR 介导的调控<sup>[6-7,33]</sup>.



注:粗实线表示氮代谢调控因子激活作用,粗虚线表示氮代谢调控因子抑制作用.

图2 在枯草芽孢杆菌中氮代谢调控蛋白的转录调控



注:粗虚线表示氮代谢调控因子负调控作用.

图3 在枯草芽孢杆菌中 GS 途径的调控作用

GOGAT(谷氨酸合成酶)途径是枯草芽孢杆菌的第2条氮代谢途径,其调控过程如图4所示.谷氨酸合成酶由 *gltAB* 操纵子编码的 GltA 和 GltB 亚基组成. *gltAB* 操纵子的表达受到 LysR 型转录激活因子 GltC 和氮代谢全局调节蛋白 TnrA 的调控,并由

谷氨酰胺合成酶(GS)途径是枯草芽孢杆菌氮同化的第1条途径,其氮代谢调控过程如图3所示.在枯草芽孢杆菌中谷氨酰胺合成酶(GSI 类型酶的  $\alpha$ -亚类)的活性受到体内谷氨酰胺反馈抑制调节(Feedbackinhibited GS, FBI-GS). TnrA 和 GlnR 的活性也依赖于 GS 酶的直接作用.在氮限制条件下, GlnR 的 C-末端区域通过折叠形成一个自我抑制的螺旋结构,阻止 GlnR 二聚体的形成,进而抑制 GlnR 与 DNA 的结合;在氮充足的条件下, FBI-GS 通过与 GlnR 的自我抑制螺旋结构域短暂结合并发挥伴侣作用,改变 GlnR 的构象,解除 GlnR 自我抑制,使其从与 DNA 结合的抑制状态转变为活性状态,开启 GlnR 抑制.与此相反,在氮充足的条件下, FBI-GS 与 TnrA 羧基末端区域直接作用形成稳定的复合物并使其失活, TnrA 丧失与 DNA 的结合能力;在氮限制条件下, TnrA 从与 FBI-GS 形成的复合物中释放出来, TnrA 恢复活性并形成二聚体抑制 *glnA* 的表达.因此, GlnR 仅在氮过量条件下生长的细胞中表现出活性,而 TnrA 仅在氮限制条件下生长的细胞中表现出活性. FBI-GS 通过调节 GlnR 与 TnrA 这2种蛋白的活性,调控枯草芽孢杆菌 GS 酶的活性,最终调控微生物氮代谢过程<sup>[4,6,14,18,31,34-35]</sup>.

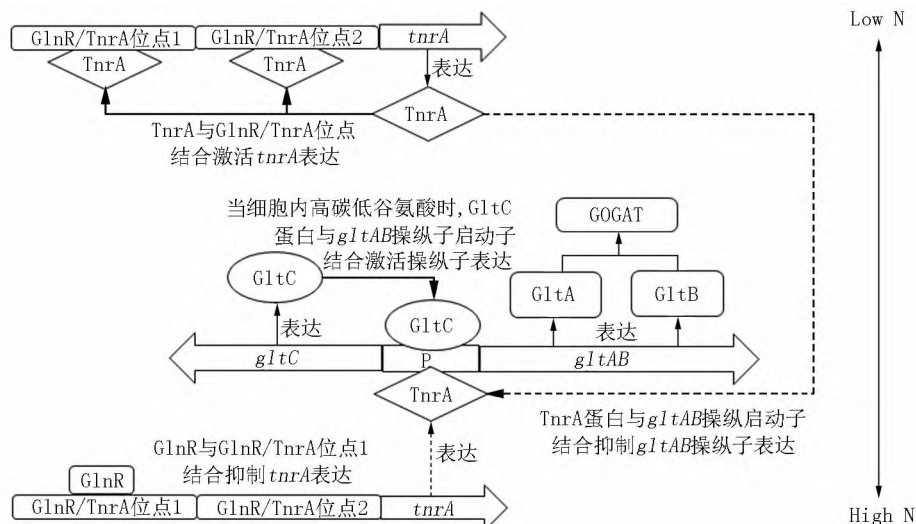
碳氮代谢的信号激活<sup>[36-38]</sup>.

GltC 由位于 *gltAB* 操纵子上游的 *gltC* 基因编码,并从与 *gltAB* 重叠的启动子差异转录而来<sup>[36,39]</sup>.在葡萄糖存在的情况下, GltC 激活 *gltAB* 操纵子的转录,以满足细胞为实现高速率生长而对谷氨酸需

求量的增加<sup>[40]</sup>. 相反地, 当细胞内没有葡萄糖和谷氨酸存在时, GltC 是不活跃的, 不能激活 *gltAB* 操纵子的表达. GltC 也通过感应细胞内  $\alpha$ -酮戊二酸的浓度对 *gltAB* 行使抑制作用<sup>[41-42]</sup>.

TnrA 对 *gltAB* 操纵子调控作用取决于细胞中谷氨酰胺或谷氨酸的可用性. 在过量的氮存在下, TnrA 被 GS 灭活, 因此不能抑制 *gltAB* 操纵子的转录; 在氮限制的条件下, TnrA 恢复活性抑制 *gltAB* 基因的转录. TnrA 在大多数情况下充当激活剂, 能够激活 *amtB-glnK* (氮转运)、*ureABC* (脲酶基因簇)、*nasBC* 和 *nasDEF* (硝酸盐和亚硝酸盐的利用) 及其自身基因的表达, 而在少数情况下, 它类似于 GlnR 作为抑制因子, 抑制 *gltAB* 和 *glnRA* 的表达; 在氮过量条件下, GlnR 抑制 *glnRA* 和 *ureABC* 等氮同化相

关的操纵子及基因. 但值得注意的是, GlnR 也能抑制 *tnrA*<sup>[7, 18, 27]</sup>. *tnrA* 基因的启动子上游有 2 个 GlnR/TnrA 结合位点, 其中 GlnR/TnrA 位点 1 是 TnrA 调节 *tnrA* 表达的结合位点, 由于 GlnR/TnrA 位点 1 位于 *tnrA* 启动子 -35 元件的上游, 因此与该位点结合的 TnrA 很可能通过与 RNA 聚合酶直接作用激活 *tnrA* 的转录. 相反地, 与该位点结合的 GlnR 抑制 *tnrA* 的转录. 通过 TnrA 与含有 GlnR/TnrA 位点 1 或位点 2 点突变的 DNA 片段凝胶阻滞实验结果表明: TnrA 与 GlnR/TnrA 位点 1 的结合比与 2 位点的结合更紧密. *tnrA* 基因的表达在 2 个不同的水平上受到调控: (i) 当氮素过量时, *tnrA* 基因的转录受到 GlnR 的抑制; (ii) 在氮素限制生长过程中, *tnrA* 基因的转录被 TnrA 激活<sup>[33]</sup>.



注: 粗实线表示氮代谢调控因子及其激活作用 粗虚线表示氮代谢调控因子及其抑制作用 细虚线表示基因表达的抑制作用.

图4 枯草芽孢杆菌的 GOGAT 途径及其调控

### 3.2 在天蓝色链霉菌中 GlnR 介导的氮代谢调控

作为革兰氏阳性高 GC 含量链霉菌属的模式菌株, 天蓝色链霉菌 (*Streptomyces Coelicolor*) 具有异常丰富的谷氨酰胺合成酶 (GS): 1 个原核生物 GSI- $\beta$  亚型酶 (由 *glnA* 编码)、3 个 GSI- $\alpha$  亚型酶 (分别由 *glnA2*、*glnA3*、*glnA4* 编码) 和 1 个真核生物型 GSII 酶 (由 *glnII* 编码), 并且在所有实验条件下, GSI 代表了谷氨酰胺合成酶的主要活性<sup>[13-14, 43]</sup>. 在天蓝色链霉菌中存在互不干预的 2 种调控 GS 活性的 OmpR 型调节蛋白<sup>[13-14]</sup>, 分别为 GlnR 和 GlnRII (见图 5).

GlnR 由 *glnR* 编码, 具有一个 C-末端螺旋-转角-螺旋 DNA 结合域<sup>[14, 44]</sup>, 能够调控包括编码氨吸收系统的 *amtB*、编码信号转导蛋白的 *glnK* 和 *glnD* 以及编码谷氨酰胺合成酶的 *glnA*、编码尿素酶亚基  $\gamma$  的尿素和编码亚硝酸盐还原酶的大亚基的 *nirB* 等至少 15 个与氮的吸收、代谢、调节以及功能未知的

蛋白编码基因的表达<sup>[2-3, 17, 43]</sup>. 由于 OmpR 蛋白是细菌双组分系统的典型反应调节因子, 因此推测 GlnR 被一种未知的组氨酸激酶磷酸化, 在各个靶基因启动子区域中的序列被分解成含有一个相对低结合亲和力和位点 (a 位点) 和较高的结合亲和力位点 (b 位点), GlnR 对相应的启动子进行多重微调调节, 以响应细胞中的氮状态, GlnK 和 GlnD 与铵转运蛋白 AmtB 的同源物一起编码在一个高度保守的基因簇中, 也反映了它们的翻译后相互作用, GlnR 在氮饥饿条件下充当三顺反子操纵子转录激活因子, 进一步证明 GlnR 控制转录的基因是 I 型谷氨酰胺合成酶编码基因 *glnA1* 和真核型 *glnII*, 以及编码亚硝酸盐还原酶亚单位的 *nirBD* 操纵子. 最近, 编码一种类似于周质硝酸还原酶前体蛋白的基因 (命名为 *nasA*), 被证明处于 GlnR 的正调控之下, 这也将该调控因子的作用扩展到了硝酸盐依赖的生长中. GlnR

也可以作为转录抑制剂,抑制 *gdhA*、尿素和其他各种未知功能的 ORF 的转录<sup>[14]</sup>。

GlnRII 由位于 *glnII* 下游 1 kb 的 *glnRII* 编码<sup>[43]</sup>, C-末端结构域与 GlnR 非常相似,除了丙氨酸和精氨酸 2 个氨基酸的位置相交外,2 者  $\alpha_3$  或 DNA 识别螺旋几乎相同。根据 Mizuno 和 Tanaka 对 OmpR 的  $\alpha$  螺旋轮的作图,这 2 个残基与特定的碱基非常接近,可能与结合特异性有关。有趣的是, GlnRII 有一个非典型的 N-受体结构域,使其不能以 OmpR 的方式被

磷酸化<sup>[13]</sup>, GlnRII 能够识别大多数与 GlnR 相同的启动子,包括 *glnA*、*amtB*、*glnK* 和 *glnD* 以及 II 型谷氨酰胺合成酶编码基因的启动子 *glnII*<sup>[2,13]</sup>,进而调控它们的表达。由于 GlnRII 的缺失不会诱导谷氨酰胺营养缺陷,因此该调节因子不是 GlnR 的功能同源物。相反地,在体外观察到 GlnRII 与 *glnII* 启动子的相互作用,再加上 *glnII* 和 *glnRII* 在遗传上的接近,这些都表明 GlnRII 可能在 *glnII* 调控中具有特殊的作用,但该蛋白的具体功能目前尚不清楚<sup>[2,13]</sup>。

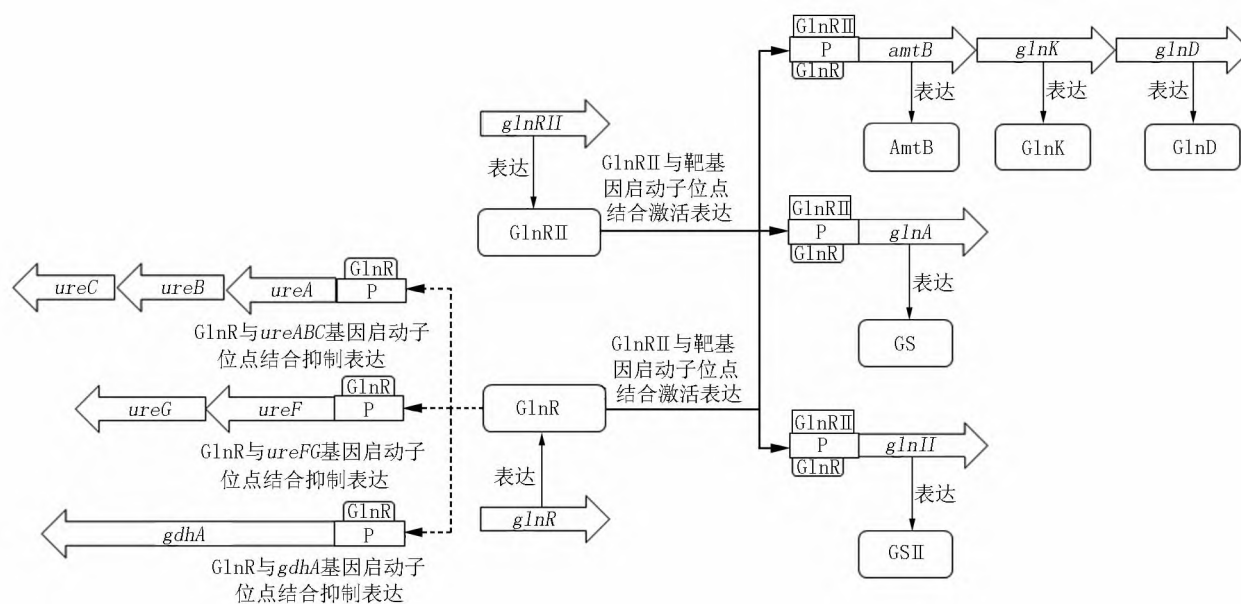


图5 天蓝色链霉菌的氮代谢调控网络

## 4 sRNA 介导的氮代谢调控

随着研究的逐渐深入,在微生物中除了上述 GlnR 与 Ntr 氮代谢调控系统外,研究者还发现直接或间接参与环境氮波动反应的 sRNA 调控。

sRNA 在真核生物、细菌、古生物等各个生命领域的许多细胞转录后调控中发挥重要作用。在真核生物中有不同种类的 sRNA,目前研究最深入的是 microRNA (MiRNAs)、小干扰 RNA (SiRNAs) 和 piwi 相互作用 RNA (PiRNAs),它们的长度约为 20 ~ 30 个核苷酸,参与发育、细胞活动等生理过程<sup>[45-47]</sup>。在古细菌和细菌中, sRNA 比真核小的非编码 RNA 长得多,后者的长度为 50 ~ 500 nt<sup>[48-51]</sup>。根据其靶标的位置, sRNA 被分为 2 组: 反式编码的 sRNA 和顺式编码的 sRNA<sup>[52]</sup>。反式编码的 sRNA 是在基因组基因间区内编码的 RNA,表现出稳定的 2 级结构,作用于基因组不同位置的靶序列。由于 sRNA 与靶序列之间的互补性并不完全,因此,它们需要 RNA 伴

侣的存在来促进核苷酸结合<sup>[53]</sup>。相反地,顺式编码的 sRNA 起源于开放阅读框架 (ORF) 的无义链,该 ORF 通常对应于 sRNA 靶点,因此靶点与顺式编码的 sRNA 完全互补。此外,在古生物中还发现了其他类型的 sRNA,如参与核糖体 RNA 修饰的小核仁 RNA (SnoRNAs)<sup>[54]</sup>、参与 CRISPR/Cas 原核生物免疫系统的 crRNAs<sup>[55]</sup> 和来自转移 RNA 的 TRFs。目前已经描述了许多 sRNA 的作用机制,其中大多数 sRNA 影响 mRNA 的翻译或其稳定性<sup>[49]</sup>。因此,这些 sRNA 可能参与了新陈代谢、应激反应、毒力等过程的转录后调控<sup>[56]</sup>。

### 4.1 间接参与氮代谢的 sRNA

生物信息学在筛选铜绿假单胞菌 PAO1  $\sigma$ 54 依赖的启动子时,在 *nas* 操纵子 *nirB* 基因前发现 1 个氮依赖型的顺式作用调节 RNA 元件——硝酸盐同化先导 A-NalA<sup>[57-58]</sup>。H. Rediers 等<sup>[59]</sup> 利用生物化学和遗传学的方法详细研究了在铜绿假单胞菌中的硝酸盐同化操纵子 *nas* 和顺式作用调节 RNA 元件 NalA,发现在 *nalA* 启动子序列中存在  $\sigma$ 54 和氮反应调

节因子 NtrC 的结合位点,并通过 *nalA* 启动子与 *lacZ* 基因的融合转录实验证实了  $\sigma 54$  缺失株的 *nalA* 启动子活性很低,而在野生型中表达增加.在不同氮源条件下的 *nalA* 启动子融合实验结果表明:在铵或谷氨酰胺存在的情况下,*nalA* 启动子的活性非常低,而在有硝酸盐、亚硝酸盐或谷氨酸盐的生长条件下 *nalA* 启动子的活性很高,这些结果清楚地表明 *nalA* 转录受  $\sigma 54$  和 NtrC 依赖的启动子控制.

N. Wenner 等<sup>[60]</sup>利用生物信息学方法在基因区间内寻找 RpoN( $\sigma 54$ )的一致结合序列时,在铜绿假单胞菌 PAO1 中鉴定了第 2 个高度保守地依赖于氮的 sRNA,并将其命名为 NrsZ.在 *rpoN* 或 *ntrC* 缺失株的总 RNA 中没有检测到相应的 *nrsZ* 转录序列,而在 *ntrC* 或 *rpoN* 回复突变株中发现铜绿假单胞菌 PAO1 恢复 NrsZ 的野生型转录功能,证实该 sRNA 以 *rpoN* 和 *ntrC* 依赖的方式转录<sup>[60]</sup>.NrsZ 的第 1 个茎环是一个保守的基序,该基序能够与 *rhIA* mRNA 的核糖体结合位点(RBS)上游结合.通过野生型和 *nrsZ* 缺失株在不同生长条件下 *rhIA* 启动子活性的表达分析表明:以硝酸盐为氮源,在细胞密度增加的情况下,野生型的 *rhIA* 表达量较高,而在没有 NrsZ 的情况下 *rhIA* 的表达被完全抑制.因此推测 NrsZ 的生理作用可能是增强其环境适应能力或在氮限制条件下定植于真核生物宿主,以防止氮饥饿<sup>[60]</sup>.

sRNA-CyaR 受全局调控大肠杆菌分解代谢抑制因子 Crp 的直接控制 *nadE* 编码一种必需的 NAD 合成酶,它是利用氮催化 NAD 合成的最后一步, CyaR 直接抑制 *nadE* 的翻译调控氮的代谢<sup>[61]</sup>.

GcvB 是在沙门氏菌中被广泛研究的一种 sRNA,脉冲表达实验和 RNA 序列分析表明 GcvB 在转录后水平控制参与氨基酸代谢的基因.通过 GcvB 序列中高度保守的富含 C/A 的单链区域与几个 ABC 转运蛋白的 5'非翻译区(5'UTR)相互作用阻断核糖体的结合而抑制翻译起始,最终改变氨基酸对氮的吸收,调控氮的代谢<sup>[62-63]</sup>.

NarP-NarX 调控系统介导在无氧呼吸过程中硝酸盐/亚硝酸盐反应性转录调控,在氮限制生长的 *narP* 缺失株中 *SdsN* 表达水平上调,这表明存在负反馈回路.此外, *SdsN* 抑制参与氧化氮化合物代谢的基因<sup>[64]</sup>.

#### 4.2 直接参与氮代谢的 sRNA

除了间接影响氮代谢的 sRNA 外,最近还发现了 3 个直接参与调节氮代谢的 sRNA,这 3 个反式作用的 sRNA 都受到全局氮调节因子的直接转录控

制,并通过掩盖核糖体结合位点而影响氮代谢相关物质(谷氨酰胺合成酶、固氮酶和  $P_{II}$  型蛋白)的表达,从而抑制翻译起始或稳定各自的靶 mRNA<sup>[65]</sup>.

第 1 个被确定直接参与氮代谢并具有功能特征的 sRNA 是聚囊藻 6803 的 sRNA-NsiR4. NtcA 是蓝藻氮同化的整体转录调节因子,已经证实 NtcA 与 *nsiR4* 启动子结合, NtcA 的结合位点处于聚囊藻 6803 中 *nsiR4* 转录起始位点上游 35~48 nt 的一个激活位置, NtcA 的活性由代谢物  $\alpha$ -酮戊二酸调节<sup>[66-67]</sup>.在氮充足的情况下,  $\alpha$ -酮戊二酸水平较低,因此 NtcA 不活跃,对 *nsiR4* 启动子的结合力较低,这与在氮缺乏时 *nsiR4* 转录高度上调是一致的. *gifA* 基因编码 GS 失活因子,并且受到 NtcA 直接负调控,通过生物信息学以及从 *nsiR4* 过度表达、缺失、回复突变株中分离得到的 RNA 所进行的微阵列实验转录组结果发现:在氮缺乏时 *gifA* 的转录下调,而 *nsiR4* 染色体缺失株的 *gif* mRNA 水平升高都证明 *gifA* 是 NsiR4 的靶点<sup>[68-69]</sup>,并且直接参与氮代谢调控.

在施氏假单胞菌 A1501 中的 NfiS 是第 2 个被发现直接参与氮代谢的 sRNA,它通过水平基因转移调控 *nif* 操纵子<sup>[70-71]</sup>,从而固定氮. NfiS 是  $\sigma 54$  依赖性转录的,且受 NtrC/NifA 调控级联的直接控制,在氮耗尽或山梨醇胁迫下高诱导<sup>[72]</sup>.通过 *nfiS* 基因敲除实验发现固氮酶活性显著降低,而过表达则使固氮酶活性提高 150%,这些都表明 NfiS 在固氮调控中起着重要作用.在 NfiS 过表达突变株中发现 *nif* 和相关基因编码的蛋白表达水平受到正影响,而在相应的缺失株中 *nif* 和相关基因编码的蛋白表达水平受到负影响.通过微型热泳实验也证实 NfiS 直接靶向 *nifK*<sup>[72]</sup>.

首次古细菌中报道的 sRNA<sub>154</sub> 是第 3 个被发现直接参与氮代谢调控的 sRNA,它通过影响转录物的稳定性来调节 *nif* 启动子特异性激活剂 NrpA、固氮酶和 2 个 GSs 的表达.通过构建 sRNA<sub>154</sub> 的染色体缺失株,并在固氮生长条件下比较了在野生型和 sRNA<sub>154</sub> 缺失株中潜在靶 mRNA 的转录水平,发现在 sRNA<sub>154</sub> 缺失株中编码 GSI、PII 型蛋白 GlnK1、固氮酶亚单位 *nifH*、*nif* 操纵子转录激活子和 *nrpA* 基因转录水平同时下调.在没有 sRNA<sub>154</sub> 的情况下, *nrpA*、*nifH* 和 *glnA1* 的转录稳定性高度降低,而 *glnA2* mRNA 的表达水平随着时间的推移略有增加,这表明 sRNA<sub>154</sub> 对 *glnA2* 的表达有负面影响.凝胶阻滞实验也证明 sRNA<sub>154</sub> 与 *glnA1*、*glnA2* 和 *nrpA*-mRNAs 之

间存在直接相互作用,而与 *nifH* 之间没有相互作用<sup>[73]</sup>。

## 5 展望

氮代谢调控是微生物对环境氮源变化的一种适应性机制。随着对微生物氮代谢调控研究的不断深入,人们发现氮代谢往往还与碳代谢、脂质代谢、磷及氨基酸等生物分子的代谢之间存在交叉调控<sup>[32, 43, 74-76]</sup>,氮代谢相关调控因子也与微生物氧化还原感应<sup>[21]</sup>、短链脂肪酸同化<sup>[20]</sup>、抗生素次级代谢产物合成<sup>[77-78]</sup>、生物固氮<sup>[18, 34]</sup>等途径的转录调控相关,表现出更为复杂的功能。然而,受当前研究手段的限制,微生物氮代谢的很多机制仍不是很清晰,如代谢调控通路的作用位点、交叉调控的相互作用机理、氮代谢调控系统所存在的范围以及不同微生物虽存在同一调控系统但其具有内部结构的统一性等,这些都是科研工作者今后亟待解决的问题。随着分子生物学和现代生物信息学等相关学科的快速发展,以及高通量技术、基因芯片等更多前沿研究方法与手段的使用,为人们更深入了解微生物氮代谢协同调控机制、丰富微生物的代谢调控网络提供了可能。

## 6 参考文献

- [1] Jenkins V A, Barton R, Robertson B D, et al. Genome wide analysis of the complete GlnR nitrogen-response regulon in *Mycobacterium smegmatis* [J]. *Bmc Genomics*, 2013, 14(1): 301.
- [2] Amon J, Braeu T, Grimrath A, et al. Nitrogen control in *Mycobacterium smegmatis*: nitrogen-dependent expression of ammonium transport and assimilation proteins depends on the OmpR-type regulator GlnR [J]. *Journal of Bacteriology* 2008, 190(21): 7108-7116.
- [3] Tiffert Y, Supra P, Wurm R, et al. The *Streptomyces coelicolor* GlnR regulon: identification of new GlnR targets and evidence for a central role of GlnR in nitrogen metabolism in actinomycetes [J]. *Molecular Microbiology*, 2008, 67(4): 861-880.
- [4] Gunka K, Commichau F M. Control of glutamate homeostasis in *Bacillus subtilis*: a complex interplay between ammonium assimilation, glutamate biosynthesis and degradation [J]. *Molecular Microbiology* 2012, 85(2): 213-224.
- [5] Tiffert Y, Franz-Wachtel M, Fladerer C, et al. Proteomic analysis of the GlnR-mediated response to nitrogen limitation in *Streptomyces coelicolor* M145 [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2011, 89(4): 1149-1159.
- [6] Fisher S H, Wray L V Jr. *Bacillus subtilis* glutamine synthetase regulates its own synthesis by acting as a chaperone to stabilize GlnR-DNA complexes [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008, 105(3): 1014-1019.
- [7] Fisher S H. Regulation of nitrogen metabolism in *Bacillus subtilis*: vive la difference [J]. *Molecular Microbiology*, 1999, 32(2): 223-232.
- [8] Prival M J, Brenchley J E, Magasanik B. Glutamine synthetase and the regulation of histidase formation in *Klebsiella aerogenes* [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1973, 248(12): 4334-4344.
- [9] Prival M J, Magasanik B. Resistance to catabolite repression of histidase and proline oxidase during nitrogen-limited growth of *Klebsiella aerogenes* [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1971, 246(20): 6288-6296.
- [10] Merrick M J, Edwards R A. Nitrogen control in bacteria [J]. *Microbiological Reviews*, 1995, 59(4): 604-622.
- [11] Wray L V Jr, Atkinson M R, Fisher S H. Identification and cloning of the *glnR* locus, which is required for transcription of the *glnA* gene in *Streptomyces coelicolor* A3(2) [J]. *Journal of Bacteriology*, 1991, 173(22): 7351-7360.
- [12] McFarland N, McCarter L, Artz S, et al. Nitrogen regulatory locus "glnR" of enteric bacteria is composed of cistrons *ntrB* and *ntrC*: identification of their protein products [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1981, 78(4): 2135-2139.
- [13] Fink D, Weisschuh N, Reuther J, et al. Two transcriptional regulators GlnR and GlnRII are involved in regulation of nitrogen metabolism in *Streptomyces coelicolor* A3(2) [J]. *Molecular Microbiology* 2002, 46(2): 331-347.
- [14] Amon J, Titgemeyer F, Burkovski A. Common patterns—unique features: nitrogen metabolism and regulation in Gram-positive bacteria [J]. *Fems Microbiology Reviews*, 2010, 34(4): 588-605.
- [15] Kukol J C, Pedrosa F O, de Souza G A, et al. Proteomic and metabolomic analysis of *Azospirillum brasilense* *ntrC* mutant under high and low nitrogen conditions [J]. *Journal of Proteome Research* 2020, 19(1): 92-105.
- [16] 李琴, 燕永亮, 苏磊, 等. 一般氮代谢调控蛋白 NtrC 的研究进展 [J]. *中国农业科技导报* 2013, 15(3): 113-122.
- [17] Pullan S T, Chandra G, Bibb M J, et al. Genome-wide analysis of the role of GlnR in *Streptomyces venezuelae* provides new insights into global nitrogen regulation in actinomycetes [J]. *BMC Genomics* 2011, 12(1): 175.
- [18] Wang Tianshu, Zhao Xiyun, Shi Haowen, et al. Positive

- and negative regulation of transferred *nif* genes mediated by indigenous GlnR in Gram-positive *Paenibacillus polymyxa* [J]. Plos Genetics 2018 ,14( 9) : 1-24.
- [19] Malm S ,Tiffert Y ,Micklinghoff J ,et al. The roles of the nitrate reductase NarGHJI ,the nitrite reductase NirBD and the response regulator GlnR in nitrate assimilation of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Microbiology-Sgm ,2009 ,155( 4) : 1332-1339.
- [20] Liu Xinxin ,Shen Mengjia ,Liu Weibing ,et al. GlnR-mediated regulation of short-chain fatty acid assimilation in *Mycobacterium smegmatis* [J]. Frontiers in Microbiology ,2018 9: 1311.
- [21] You Di ,Xu Ying ,Yin Bincheng ,et al. Nitrogen regulator GlnR controls redox sensing and lipids anabolism by directly activating the whiB3 in *Mycobacterium smegmatis* [J]. Frontiers in Microbiology 2019 ,10: 74.
- [22] Rakovitsky N ,Baroz M ,Goldberg K ,et al. The unexpected essentiality of *glnA2* in *Mycobacterium smegmatis* is salvaged by overexpression of the global nitrogen regulator *glnR* but not by *L-*, *D-* or *iso*-glutamine [J]. Frontiers in Microbiology 2018 9: 2143.
- [23] Kloosterman T G ,Hendriksen W T ,Bijlsma J J E ,et al. Regulation of glutamine and glutamate metabolism by GlnR and GlnA in *Streptococcus pneumoniae* [J]. Journal of Biological Chemistry 2006 281( 35) : 25097-25109.
- [24] Motib A S ,Al-Bayati F A Y ,Manzoor I ,et al. TprA/PhrA quorum sensing system has a major effect on pneumococcal survival in respiratory tract and blood and its activity is controlled by CcpA and GlnR [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2019 9: 326.
- [25] Chen Y Y M ,Chen Y Y ,Hung J L ,et al. The GlnR regulation in *Streptococcus mutans* is differentially regulated by GlnR and PmrA [J]. Plos One 2016 ,11( 7) : 1-17.
- [26] Chen Peimin ,Chen Y Y M ,Yu S L ,et al. Role of GlnR in acid-mediated repression of genes encoding proteins involved in glutamine and glutamate metabolism in *Streptococcus mutans* [J]. Applied and Environmental Microbiology 2010 ,76( 8) : 2478-2486.
- [27] Castellen P ,Rego F G M ,Portugal M E G ,et al. The *Streptococcus mutans* GlnR protein exhibits an increased affinity for the *glnRA* operon promoter when bound to GlnK [J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research ,2011 44( 12) : 1202-1208.
- [28] Larsen R ,Kloosterman T G ,Kok J ,et al. GlnR-mediated regulation of nitrogen metabolism in *Lactococcus lactis* [J]. Journal of Bacteriology 2006 ,188( 13) : 4978-4982.
- [29] Wang Tianshu ,Zhao Xiyun ,Shi Haowen ,et al. Positive and negative regulation of transferred *nif* genes mediated by indigenous GlnR in gram-positive *Paenibacillus polymyxa* [J]. Plos Genetics 2018 ,14( 9) : 1-24.
- [30] Kormelink T G ,Koenders E ,Hagemeyer Y ,et al. Comparative genome analysis of central nitrogen metabolism and its control by GlnR in the class *Bacilli* [J]. BMC Genomics 2012 ,13: 191.
- [31] Wray L V Jr ,Fisher S H. *Bacillus subtilis* GlnR contains an autoinhibitory C-terminal domain required for the interaction with glutamine synthetase [J]. Molecular Microbiology 2008 68( 2) : 277-285.
- [32] Wray L V Jr ,Ferson A E ,Fisher S H. Expression of the *Bacillus subtilis ureABC* operon is controlled by multiple regulatory factors including CodY ,GlnR ,TnrA and Spo0H [J]. Journal of Bacteriology 1997 ,179( 17) : 5494-5501.
- [33] Zalieckas J M ,Wray L V ,Fisher S H. Cross-regulation of the *Bacillus subtilis glnRA* and *tnrA* genes provides evidence for DNA binding site discrimination by GlnR and TnrA [J]. Journal of Bacteriology 2006 ,188( 7) : 2578-2585.
- [34] Fernandes G D C ,Hauf K ,Sant'anna F H ,et al. Glutamine synthetase stabilizes the binding of GlnR to nitrogen fixation gene operators [J]. Febs Journal 2017 284( 6) : 903-918.
- [35] Schreier H J ,Brown S W ,Hirschi K D ,et al. Regulation of *Bacillus subtilis* glutamine synthetase gene expression by the product of the *glnR* gene [J]. Journal of Molecular Biology 1989 210( 1) : 51-63.
- [36] Bohannon D E ,Sonenshein A L. Positive regulation of glutamate biosynthesis in *Bacillus subtilis* [J]. Journal of Bacteriology 1989 ,171( 9) : 4718-4727.
- [37] Belitsky B R ,Sonenshein A L. Modulation of activity of *Bacillus subtilis* regulatory proteins GltC and TnrA by glutamate dehydrogenase [J]. Journal of Bacteriology 2004 ,186( 11) : 3399-3407.
- [38] Schell M A. Molecular biology of the LysR family of transcriptional regulators [J]. Annual Review of Microbiology 1993 47( 1) : 597-626.
- [39] Belitsky B R ,Janssen P J ,Sonenshein A L. Sites required for GltC-dependent regulation of *Bacillus subtilis* glutamate synthase expression [J]. Journal of Bacteriology 1995 ,177( 19) : 5686-5695.
- [40] Wacker I ,Ludwig H ,Reif I ,et al. The regulatory link between carbon and nitrogen metabolism in *Bacillus subtilis*: regulation of the *gltAB* operon by the catabolite control protein CcpA [J]. Microbiology-Sgm ,2003 ,149( 10) : 3001-3009.
- [41] Belitsky B R ,Kim H J ,Sonenshein A L. CcpA-dependent regulation of *Bacillus subtilis* glutamate dehydrogenase gene expression [J]. Journal of Bacteriology ,2004 ,186( 11) : 3392-3398.



- [42] Commichau F M ,Herzberg C ,Tripal P ,et al. A regulatory protein-protein interaction governs glutamate biosynthesis in *Bacillus subtilis*: the glutamate dehydrogenase RocG moonlights in controlling the transcription factor GltC [J]. *Molecular Microbiology* 2007 65( 3) : 642-654.
- [43] Rodriguez-Garcia A ,Sola-Landa A ,Apel K ,et al. Phosphate control over nitrogen metabolism in *Streptomyces coelicolor*: direct and indirect negative control of *glnR* , *glnA* *glnII* and *amtB* expression by the response regulator PhoP [J]. *Nucleic Acids Research* 2009 37( 10) : 3230-3242.
- [44] Kenney L J. Structure/function relationships in OmpR and other winged-helix transcription factors [J]. *Current Opinion in Microbiology* 2002 5( 2) : 135-141.
- [45] Liu Qinghua ,Paroo Z. Biochemical principles of small RNA pathways [J]. *Annual Review of Biochemistry* , 2010 79: 295-319.
- [46] Choudhuri S. Lesser known relatives of miRNA [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* , 2009 388( 2) : 177-180.
- [47] Chu C-Y ,Rana T M. Small RNAs: regulators and guardians of the genome [J]. *Journal of Cellular Physiology* , 2007 213( 2) : 412-419.
- [48] Michaux C ,Hartke A ,Martini C ,et al. Involvement of *Enterococcus faecalis* small RNAs in stress response and virulence [J]. *Infection and Immunity* ,2014 ,82( 9) : 3599-3611.
- [49] Storz G ,Vogel J ,Wassarman K M. Regulation by small RNAs in Bacteria: expanding frontiers [J]. *Molecular Cell* 2011 43( 6) : 880-891.
- [50] Babski J ,Maier L-K ,Heyer R ,et al. Small regulatory RNAs in *Archaea* [J]. *Rna Biology* ,2014 ,11( 5) : 484-493.
- [51] Durand S ,Tomasini A ,Braun F ,et al. sRNA and mRNA turnover in gram-positive bacteria [J]. *Fems Microbiology Reviews* 2015 39( 3) : 316-330.
- [52] Gottesman S ,Storz G. Bacterial small RNA regulators: versatile roles and rapidly evolving variations [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* ,2011 ,3( 12) : a003798.
- [53] Moll I ,Leitsch D ,Steinhauser T ,et al. RNA chaperone activity of the Sm-like Hfq protein [J]. *Embo Reports* , 2003 4( 3) : 284-289.
- [54] Muller S ,Leclerc F ,Behm-Ansmant I ,et al. Combined *in silico* and experimental identification of the *Pyrococcus abyssi* H/ACA sRNAs and their target sites in ribosomal RNAs [J]. *Nucleic Acids Research* 2008 36( 8) : 2459-2475.
- [55] Phok K ,Moisan A ,Rinaldi D ,et al. Identification of CRISPR and riboswitch related RNAs among novel non-coding RNAs of the euryarchaeon *Pyrococcus abyssi* [J]. *Bmc Genomics* 2011 12: 312.
- [56] Paya G ,Bautista V ,Camacho M ,et al. Small RNAs of *Haloferax mediterranei*: identification and potential involvement in nitrogen metabolism [J]. *Genes* ,2018 , 9( 2) : 83.
- [57] Livny J ,Brencic A ,Lory S ,et al. Identification of 17 *Pseudomonas aeruginosa* sRNAs and prediction of sRNA-encoding genes in 10 diverse pathogens using the bioinformatic tool sRNAPredict2 [J]. *Nucleic Acids Research* , 2006 34( 12) : 3484-3493.
- [58] Romeo A ,Sonnleitner E ,Sorger-Domenigg T ,et al. Transcriptional regulation of nitrate assimilation in *Pseudomonas aeruginosa* occurs via transcriptional antitermination within the *nirBD*-PA1779-cobA operon [J]. *Microbiology-Sgm* 2012 158( 6) : 1543-1552.
- [59] Rediers H ,Vanderleyden J ,de Mot R. *Azotobacter vinelandii*: a *Pseudomonas* in disguise? [J]. *Microbiology-Sgm* , 2004 150( 5) : 1117-1119.
- [60] Wenner N ,Maes A ,Cotado-Sampayo M ,et al. NrsZ: a novel processed ,nitrogen-dependent ,small non-coding RNA that regulates *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 virulence [J]. *Environmental Microbiology* ,2014 ,16( 4) : 1053-1068.
- [61] de Lay N ,Gottesman S. The Crp-activated small noncoding regulatory RNA CyaR ( RyeE) links nutritional status to group behavior [J]. *Journal of Bacteriology* , 2009 , 191( 2) : 461-476.
- [62] Sharma C M ,Darfeuille F ,Plantinga T H ,et al. Small RNA regulates multiple ABC transporter mRNAs by targeting C/A-rich elements inside and upstream of ribosome-binding sites [J]. *Genes and Development* ,2007 ,21( 21) : 2804-2817.
- [63] Sharma C M ,Papenfert K ,Pernitzsch S R ,et al. Pervasive post-transcriptional control of genes involved in amino acid metabolism by the Hfq-dependent GcvB small RNA [J]. *Molecular Microbiology* 2011 81( 5) : 1144-1165.
- [64] Stewart V. Dual interacting two-component regulatory systems mediate nitrate- and nitrite-regulated gene expression in *Escherichia coli* [J]. *Research in Microbiology* ,1994 , 145( 5/6) : 450-454.
- [65] Prasse D ,Schmitz R A. Small RNAs involved in regulation of nitrogen metabolism [M]. *John Wiley and Sons ,Ltd* , 2018.
- [66] Muro-Pastor M I ,Reyes J C ,Florenco F J. Ammonium assimilation in *cyanobacteria* [J]. *Photosynthesis Research* , 2005 83( 2) : 135-150.
- [67] Golden J W ,Yoon H S. Heterocyst development in *Ana-*

- baena [J]. Current Opinion in Microbiology 2003 6(6): 557-563.
- [68] Klaehn S, Schaal C, Georg J, et al. The sRNA NsiR4 is involved in nitrogen assimilation control in *cyanobacteria* by targeting glutamine synthetase inactivating factor IF7 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2015 112(45): 6243-6252.
- [69] Kopf M, Klaehn S, Pade N, et al. Comparative genome analysis of the closely related *Synechocystis* strains PCC 6714 and PCC 6803 [J]. DNA Research 2014 21(3): 255-266.
- [70] Bentzon-Tilia M, Severin I, Hansen L H, et al. Genomics and ecophysiology of heterotrophic nitrogen-fixing bacteria isolated from estuarine surface water [J]. Mbio, 2015, 6(4): 915-929.
- [71] Yan Yongliang, Yang Jian, Dou Yuetan, et al. Nitrogen fixation island and rhizosphere competence traits in the genome of root-associated *Pseudomonas stutzeri* A1501 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2008 105(21): 7564-7569.
- [72] Zhan Yuhua, Yan Yongliang, Deng Zhiping, et al. The novel regulatory ncRNA NfiS optimizes nitrogen fixation via base pairing with the nitrogenase gene *nifK* mRNA in *Pseudomonas stutzeri* A1501 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016 113(30): 4348-4356.
- [73] Prasse D, Foerstner K U, Jaeger D, et al. sRNA(154) a newly identified regulator of nitrogen fixation in *Methanobrevibacterium smithii* strain Go1 [J]. Rna Biology, 2017, 14(11): 1544-1558.
- [74] Xu Ya, Ye Bangce. GlnR and PhoP regulate beta-glucosidases involved in cellulose digestion in response to nitrogen and phosphate availability [J]. Microbiology-Sgm, 2018 164(5): 779-789.
- [75] Wang Rui, Mast Y, Wang Jin, et al. Identification of two-component system AfsQ1/Q2 regulon and its cross-regulation with GlnR in *Streptomyces coelicolor* [J]. Molecular Microbiology 2013 87(1): 30-48.
- [76] Urem M, Swiatek-Polatynska M A, Rigali S, et al. Inter-twining nutrient-sensory networks and the control of antibiotic production in *Streptomyces* [J]. Molecular Microbiology 2016 102(2): 183-195.
- [77] Liu Xinqiang, Liu Yuanyuan, Lei Chao, et al. GlnR dominates rifamycin biosynthesis by activating the rif cluster genes transcription both directly and indirectly in *Amycolatopsis mediterranei* [J]. Frontiers in Microbiology 2020, 11: 319.
- [78] He Juanmei, Zhu Hong, Zheng Guosong, et al. Direct involvement of the master nitrogen metabolism regulator GlnR in antibiotic biosynthesis in *Streptomyces* [J]. Journal of Biological Chemistry 2016 291(51): 26443-26454.

## The Research Progress on the Regulation of Microbial Nitrogen Metabolism

CHEN Biao, ZOU Long, HUANG Yunhong, LONG Zhong'er\*

(College of Life Science, Nanchang Key Laboratory of Microbial Resources Exploitation and Utilization from Poyang Lake Wetland, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

**Abstract:** Nitrogen is not only the main component of nucleic acid and protein, but also an essential element in the composition of organisms, which plays an important role in the growth and development of microorganisms, secondary metabolism and information exchange. In order to maintain their own growth and development, different microorganisms have evolved unique metabolic regulation systems to cope with the changing nitrogen supply environment. At present, the main known metabolic regulation systems are GlnR, Ntr and sRNA regulation systems, but there are great differences between different regulation systems. The several common nitrogen metabolism regulation systems are reviewed in order to provide reference for in-depth understanding and application of microbial nitrogen metabolism regulation mechanism.

**Key words:** nitrogen metabolism; regulation; Ntr; GlnR; sRNA

(责任编辑: 刘显亮)