

黄玉珠,彭仁. 细菌环二鸟苷酸介导的信号转导途径研究进展 [J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2023, 47(2): 176-182.
HUANG Yuzhu, PENG Ren. The advance in signaling pathway mediated by cyclic diguanosine monophosphate in bacteria [J]. Journal of Jiangxi Normal University(Natural Science), 2023, 47(2): 176-182.

文章编号: 1000-5862(2023)02-0176-07

细菌环二鸟苷酸介导的信号转导途径研究进展

黄玉珠, 彭仁*

(江西师范大学生命科学院, 江西 南昌 330022)

摘要:环二鸟苷酸(c-di-GMP)是在细菌中广泛存在的第二信使分子,它介导的信号转导途径涉及调控细菌的运动、致病性、生物膜形成、细胞周期进程和有机溶剂耐受性等多种重要功能.该文主要从c-di-GMP的合成与降解、c-di-GMP的效应子及c-di-GMP的生理作用3方面对c-di-GMP介导的信号转导途径进行总结,并对该信号转导途径的研究前景进行了展望.

关键词:环二鸟苷酸;效应子;信号转导途径

中图分类号:Q 935; Q 936 **文献标志码:**A **DOI:**10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2023.02.09

0 引言

第二信使是在细胞中的一类非蛋白类小分子,它们通过浓度变化对胞外信号与细胞表面受体的结合情况做出应答,并由此来调节胞内酶的活性或非酶蛋白的活性,从而在细胞信号转导途径中承担携带和放大信号的作用^[1].对于一些典型的第二信使(如cAMP、cGMP和(p)ppGpp等)人们对它们的生物学功进行了较为深入的研究^[2].然而关于环二核苷酸(CDN)等第二信使的研究却相对滞后.P. Ross等^[3]发现了第1个CDN,它对在*Komagataeibacter xylinus*中的纤维素合酶具有激活作用.后来鉴定该激活剂为环二鸟苷酸(c-di-GMP).现在c-di-GMP被认为是在细菌中普遍存在的第二信使,它具有调节细菌运动、致病性、生物膜形成、细胞周期进程等作用.c-di-GMP介导的信号转导途径具有2个基本特征:1)c-di-GMP的合成和降解受到2类酶的调控;2)c-di-GMP与相应的效应子结合,进而使效应子的构象发生改变,从而将信号向下游传递^[4].本文总结了环二鸟苷酸介导的信号转导途径,包括

参与c-di-GMP合成和分解的酶、能够响应c-di-GMP浓度变化的效应子以及c-di-GMP的生理功能,并对该信号转导途径的研究前景进行了展望.

1 环二鸟苷酸的合成与分解

环二鸟苷酸单体具有2重对称性,它是由2个GMP基团通过5'-3'大环进行连接.在细菌内,c-di-GMP浓度变化能够通过调控二鸟苷环化酶(DGC)和c-di-GMP特异性磷酸二酯酶(PDE)的活性来实现.由于DGC和PDE几乎存在于所有细菌中,因此它们是在细菌中2个最大的信号蛋白家族^[4].一般来说,DGC含有GGDEF保守结构域,然而PDE含有EAL保守结构域或HD-GYP保守结构域^[5].EAL结构域含有保守模体Glu-Ala-Leu;HD-GYP结构域含有保守模体Gly-Tyr-Pro.此外,一些DGC和PDE具有PAS、GAF、HAMP、REC等附加结构域.当细菌感知外界的信号分子时,这些附加结构域就能调节DGC和PDE的活性^[6].

c-di-GMP的合成过程是由DGC通过其2个GGDEF结构域协同催化完成的,这2个GGDEF结

收稿日期:2022-11-10

基金项目:国家自然科学基金(31960011,31560018)资助项目.

通信作者:彭仁(1972—),男,江西丰城人,教授,博士,博士生导师,主要从事酶学和微生物生理生化研究. E-mail: renpeng@jxnu.edu.cn

构域以反平行的方式排列,在每个结构域上结合1个GTP分子.DGC的催化机制有2种不同的类型:1)在第1种催化机制中,在DGC中的接受子结构域进行磷酸化,随后DGC发生二聚体化,促使GGDEF结构域活化,从而使得2个处于反平行位置的GTP分子能够形成2个磷酸二酯键.如在*P. aeruginosa*中的WspR属于第1种催化机制^[7].2)在第2种催化机制中,DGC的活化依赖金属离子.如在*E. coli*中的DgcZ属于第2种催化机制.DgcZ含有1个催化的GGDEF结构域,该结构域与N-末端的锌结合结构域连接.当锌离子存在时,DgcZ的GGDEF结构域虽然彼此相对,但并不处于活性构象状态.而当无锌离子存在时,DgcZ通过GGDEF结构域的重新定位得以激活,使得2个GTP分子之间形成磷酸二酯键^[8].然而,在*R. ruber* SD3中的DGC既不含有磷酸化位点的N端接受子结构域,也不含有锌结合结构域,因此它的催化机制可能不同于上述2种类型^[9].

c-di-GMP的分解是通过c-di-GMP特异性的PDE催化实现的.PDE在结构和机制上与DGC完全不同.当存在Mg²⁺或Mn²⁺的情况下,含有EAL结构域的PDE可将c-di-GMP水解得到线性5'-磷酸鸟苷-(3'-5')-鸟苷二核苷酸(pGpG)^[5].含有EAL结构域的PDE一般只有在作为二聚体时才具有活性^[10],该二聚体通过类似蚌壳的打开和闭合的机制来调节酶活性^[11].另一个催化c-di-GMP分解的是包含保守HD-GYP结构域的c-di-GMP特异性磷酸

二酯酶家族,该酶属于HD磷酸水解酶的一个分支,与含有EAL结构域的PDE不同,该酶通过1步反应水解c-di-GMP得到2分子GMP^[12].晶体结构分析研究表明一个新的三核铁结合位点参与了催化作用^[13].一些细菌由于缺乏含HD-GYP结构域的PDE,因此pGpG由寡核糖核酸酶Om催化生成GMP,它可以水解长度为2~5个核苷酸的寡聚体,是参与降解pGpG的主要酶^[14].

在细菌中,DGC和PDE具有丰富的多样性.如在*P. aeruginosa*基因组中,具有GGDEF、EAL、GGDEF/EAL和HD-GYP结构域的蛋白质分别有18、5、16和3个^[15].在*E. coli*中,与c-di-GMP代谢相关的蛋白有29个^[16].在笔者筛选到的*R. ruber* SD3基因组中,含有GGDEF结构域的蛋白质有2个^[17].这暗示细菌在维持c-di-GMP稳态的同时,需要精巧的机制来避免在c-di-GMP信号转导系统中产生有害的串扰^[6].

2 c-di-GMP 效应子

c-di-GMP通路调节的细菌表型依赖于能与c-di-GMP结合的效应子及其下游靶点.在细菌内发现了许多c-di-GMP结合的效应子,根据其结构特征和功能,人们将它们划分为核糖开关、别构转录因子、含有Pilz结构域的蛋白、具有ATP酶或组氨酸激酶活性的蛋白、含有退化的GGDEF和EAL结构域的蛋白等类型(见图1)^[4].

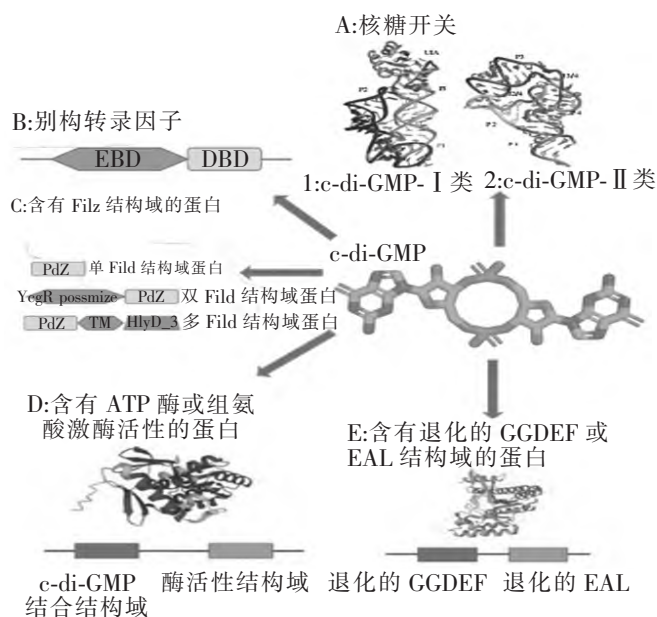


图1 各种不同的c-di-GMP效应子

核糖开关一般由适配体区和表达平台区构成,它位于信使 RNA 的 5'非翻译区.当核糖开关的适配体区结合了 c-di-GMP 时,能导致表达平台区的构象产生变化,从而调节下游基因的表达^[18].N. Sudarshan 等^[19]发现在一些细菌中存在高度保守的 GEMM 适配体,它们位于 DGC 和 PDE 以及受 c-di-GMP 调控的基因的上游.大多数 GEMM 适配体属于 1 型或 2 型,且 1 型和 2 型结构类似.在 *V. cholerae* 中存在 2 个属于 1 型的 GEMM 适配体,其中一个位于 *gbpA* 基因的上游,另一个位于 *tfoX* 同源基因的上游.

别构转录因子具有感知小分子的结合域(EBD)和特定 DNA 操纵子序列相互作用的 DNA 结合域(DBD)^[20].小分子与 EBD 的结合会导致别构转录因子的构象发生变化,改变 DBD 对 DNA 的亲合力,从而通过激活或抑制启动子来调节基因表达以应对环境刺激^[21].在 *S. venezuelae* 中,c-di-GMP 4 聚体能够通过 C-末端结构域将转录因子 BldD 的 2 个亚基连接,从而形成二聚体蛋白.然后,c-di-GMP 和 BldD 形成的复合物关闭了在营养生长过程中孢子生成基因的表达^[22].

含有 Pilz 结构域的蛋白是涉及细菌信号转导的一类大家族.作为一类结合 c-di-GMP 的蛋白,该蛋白的 Pilz 结构域具有保守的序列模体 RXXXR 和 D/NXSXXG.该模体能够结合 c-di-GMP^[23].在 *P. aeruginosa* 中,鞭毛的旋转由 MotAB 和 MotCD 这 2 种不同的复合体控制.其中,MotAB 无助于细菌的 swarming 运动,而 MotCD 能促进细菌的 swarming 运动.含有 Pilz 结构域的蛋白 FlgZ 能够直接与 MotC 作用,但不能与 MotA 作用,且 FlgZ 与 MotC 的作用依赖于 c-di-GMP^[24].

有研究还发现 c-di-GMP 效应子具有 ATP 酶或组氨酸激酶活性.如在霍乱弧菌中,MshE 是一种 c-di-GMP 效应子,它具有 ATP 酶活性,并且参与甘露糖敏感性血凝素菌毛的组装^[25].新月柄杆菌是一种具有不对称分裂周期的细菌,它利用 c-di-GMP 浓度的波动来驱动其细胞周期.在新月柄杆菌中,c-di-GMP 能够与细胞周期激酶 A(CckA)直接结合,抑制激酶活性,并激活磷酸酶活性^[26].

在 *P. fluorescens* Pf0-1 中,LapD 是一种 c-di-GMP 效应子,它含有退化的 DGC 和 PDE 结构域,但不具有 DGC 和 PDE 活性.当 c-di-GMP 与 LapD 退化的 EAL 结构域结合后,LapD 的 HAMP 结构域采取一种新构象,该构象能够活化输出信号^[27].此外,还有一种 c-di-GMP 效应子不具备上述任何功能和

结构特征.笔者发现在赤红球菌 SD3 中存在一种新型 c-di-GMP 效应子,它与 c-di-GMP 的解离常数为 $(127.00 \pm 1.03) \mu\text{M}$.生物信息学分析表明该效应子为核糖体蛋白 L22^[28].

3 c-di-GMP 的生理功能

3.1 c-di-GMP 在细菌生物被膜形成中的作用

c-di-GMP 在细菌生物被膜形成中发挥重要作用.一般来说,低浓度的 c-di-GMP 与单个细胞的运动性有关,而随着 c-di-GMP 浓度的增加会促进细菌表面附着和生物膜的形成.对于 *P. aeruginosa* 来说,胞外基质的产生和生物被膜的形成与 Pel 和 Psl 表面多糖以及 CdrA 表面蛋白相关.当 c-di-GMP 与 FleQ 效应蛋白结合后,能够激活 *pel* 和 *psl* 操纵子以及 *cdrA* 基因的转录^[29].此外,为了增强生物被膜的形成,c-di-GMP 能够与 HapZ 发生相互作用,从而通过 SagS 组氨酸激酶来改变信号转导通路^[30].同样,*V. cholerae* 利用 c-di-GMP 介导的信号转导途径来调节生物被膜的形成^[31].在 *V. cholerae* 中存在许多 c-di-GMP 结合蛋白,包括 PlzC、PlzD 和 PlzE 等含有 Pilz 结构域的蛋白,VpsT、VpsR 和 FlrA 等转录因子以及甘露糖敏感型血凝素外排 ATP 酶(MshE).提高 c-di-GMP 的浓度能够促进弧菌多糖的产生和 *msh* 操纵子的表达,并能抑制鞭毛组成基因的表达.弧菌多糖和甘露糖敏感型血凝素能够增强生物被膜的形成^[32].

K. pneumoniae 是一种机会致病菌,它与急性肺炎、尿路感染和伤口感染有关.在 *K. pneumoniae* 中,甘露糖抵抗性血凝素对于生物被膜的形成极为重要.转录因子 MrkH 能够激活甘露糖抵抗性血凝素的表达,同时转录因子 MrkH 又会受到 c-di-GMP 的调控.c-di-GMP 能够与在 MrkH 中的 Pilz C 结构域模体 1 和模体 2(RxxxR 和 D/NxSxxG)结合.此外,它还与 MrkH 的 N 端结构域的另一模体结合.这使得转录因子和 c-di-GMP 的复合体形成更紧密的结构,从而有助于其与复合体相应的 DNA 结合^[33].一些红球菌能使二苯并噻吩脱硫,减少化石燃料燃烧带来的污染.在 *R. erythropolis* 中,过表达 *AdrA* 二鸟苷酸环化酶基因能够提高 c-di-GMP 的浓度,从而促进生物被膜的形成.与浮游状态相比,在 *R. erythropolis* 形成被膜后能显著提高二苯并噻吩脱硫的能力^[34].

3.2 c-di-GMP 在细菌毒性中的作用

一般来说,细菌发挥毒性涉及到宿主细胞粘附、毒力因子的分泌、细胞毒性、入侵、抗氧化应激和宿主免疫反应的调节等多个方面.因此,c-di-GMP 调控的基因包括真正的毒性基因、定殖基因、免疫系统逃避基因、毒性加工基因、毒性分泌基因、毒性管家基因,以及上述基因的调控基因等^[35].在 *C. difficile* 中,TcdA 和 TcdB 是 2 个毒蛋白.SigD 作为一个转录因子,能够提高 σ 因子的转录水平,从而提高 *tcdA* 和 *tcdB* 基因的转录.当 c-di-GMP 结合 SigD 后,就能抑制 TcdA 和 TcdB 毒蛋白的产生^[36].此外,SigD 的失活还会导致 103 个基因的表达发生变化,这些基因编码的蛋白包括鞭毛蛋白、趋化蛋白和胶原结合蛋白等^[37].在 *B. thailandensis* 中,PdcA、PdcB 和 PdcC 蛋白能够调控胞内 c-di-GMP 的浓度,其中 PdcA 是一种二鸟苷酸环化酶,磷酸化的 PdcC 能够抑制 PdcA 的活性,然而 PdcB 能够使 PdcC 去磷酸化,从而影响 PdcA 的功能.该 c-di-GMP 信号级联系统通过改变 T3SS 效应蛋白的分泌来调控 *B. thailandensis* 的毒性^[38].在 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 中,群体感应分子 AI-2 和牛磺胆酸盐、牛磺熊去氧胆酸钠等胆盐能通过二鸟苷酸环化酶 YeaJ 和 YedQ 来提高胞内 c-di-GMP 的浓度.当 c-di-GMP 的浓度提高后,由 c-di-GMP 结合的 T3SS 分子伴侣 SicA 更多,因此使结合 InvF、SipB 和 SipC 的 SicA 相应减少了,这将下调 *sopB*、*sopE2*、*sicA*、*sipB* 和 *sipC* 等 T3SS 相关基因的转录,从而使 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 的毒性发生变化^[39].一些大肠杆菌是致病菌,会导致肠胃炎、脑膜炎和尿路感染等疾病,这些大肠杆菌利用肠毒素、T3SS 效应蛋白和粘附素等毒性因子导致机体感染^[40].在引起尿路感染的 *E. coli* CFT073 中,YciR 是一种依赖于 HupB 的磷酸二酯酶,能够降解 c-di-GMP.低浓度的 c-di-GMP 会抑制 NF- κ B 磷酸化,从而降低宿主的促炎反应.因此,YciR 被认为是该病原菌的一个毒性因子^[41].

3.3 c-di-GMP 在调控细菌细胞周期中的作用

c-di-GMP 能够作为调控细胞生命周期的重要第二信使分子.在 *C. crescentus* 中,每个生命周期进行不对称分裂,产生 2 个具有不同特征的子细胞.其中一个为游动细胞,另一个为柄细胞.游动细胞具有鞭毛、菌毛和趋化器,能够处于运动状态,但是 DNA 复制处于抑制状态.当游动细胞变为柄细胞

时,鞭毛、菌毛消失,取而代之的是出现柄和固着器,同时 DNA 复制活跃起来^[42].最近研究表明 c-di-GMP 对于 *C. crescentus* 细胞极性和生命周期非常重要.其中 c-di-GMP 的浓度随着细胞周期发生波动,在游动细胞中,c-di-GMP 浓度低;在柄细胞中,c-di-GMP 浓度高.缺少 c-di-GMP 会导致 *C. crescentus* 的生长和形态产生严重障碍,然而过高浓度的 c-di-GMP 会干扰噬菌体敏感性和菌体密度^[43].此外,C. Lori 等^[26]指出:在 G1-S 转换期间,c-di-GMP 浓度的升高会使 CckA 的功能发生变化,由激酶活性变为磷酸酶活性,从而启动复制和推动细胞周期进程.*M. xanthus* 是一种用来研究细菌群体行为的模式生物.在 *M. xanthus* 中,CdbA 是一种 DNA 结合蛋白,同时它也能结合 c-di-GMP,该蛋白能在多个位点结合 *M. xanthus* 的基因组.当 CdbA 缺失时,会影响染色体组装和分裂,从而阻止细胞分裂.此外,若在 CdbA 结合 c-di-GMP 重要区域的氨基酸残基位点发生替换后,CdbA 突变体就不能再结合 c-di-GMP 和 DNA,从而失去生物学功能^[44].为了设计一个简单的遗传系统来驱动细菌的不对称细菌分裂和分化,N. V. Mushnikov 等^[45]在 *E. coli* 中构建了与 c-di-GMP 浓度有关的遗传回路,该遗传回路涉及一个支架蛋白 PopZ,它在不对称细菌分裂时处于细胞极,并且能够降解 c-di-GMP,通过小分子物质和光来调节 PopZ 的合成,从而控制 *E. coli* 进行不对称分裂产生 2 种不同类型 *E. coli* 细胞的数量,2 种不同类型细胞分别含有高浓度和低浓度的 c-di-GMP.不同浓度的 c-di-GMP 导致蛋白复合物和基因表达的差异,进而产生迥异的细胞行为和生物合成活性.

3.4 c-di-GMP 在细菌有机溶剂耐受性中的作用

细菌有机溶剂耐受性对于生物法生产一些大宗化学品、全细胞生物催化和一些环境污染物的生物修复都具有重要的意义.笔者发现:在 *R. ruber* SD3 中的 c-di-GMP 效应子(CEP)-核糖体蛋白 L22 与 *R. ruber* SD3 的有机溶剂耐受性紧密关联.在甲苯和苯酚胁迫下,在 *R. ruber* SD3 中 CEP1 的 mRNA 水平分别增加了 63.29 倍和 71.18 倍.此外,笔者利用穿梭质粒 pNV18 构建了 *R. ruber* SD3 工程菌,在 *R. ruber* SD3 工程菌中,*cep1* 基因的表达量比野生株提高了 11.74 倍.

在体积分数为 0.55% 的正己烷和质量分数为

0.08%的苯酚胁迫下,*R. ruber* SD3 工程菌比野生株生长更为旺盛^[28]。

4 结论与展望

c-di-GMP 是在细菌中广泛存在和通用的一种信号分子。目前已经解析了参与该分子合成和降解的酶,并且确定了一些特定的效应子及其所调控的生理功能。最近的研究表明 DGC 和 PDE 还通过与其效应分子直接相互作用参与下游信号级联,从而以另一种方式调控细菌生命活动。在这种超分子复合物中,这些蛋白质不仅可以调节 c-di-GMP 的合成和降解,还可以作为“c-di-GMP 传感器”来调节互作蛋白的功能^[46]。此外,c-di-GMP 信号转导途径与磷酸化网络^[26]和群体感应^[47]等其他调控途径有机整合,并且 c-di-GMP 与 cGMP、cAMP 和四磷酸鸟苷(ppGpp)等其他小信号分子存在交叉对话^[48]。这体现了 c-di-GMP 介导的信号转导途径调控细菌生命活动的复杂性。

尽管人们在 c-di-GMP 研究领域取得了进展,但仍有一些重要的科学问题有待进一步解决。如除了调控细菌的运动、致病性、生物膜形成、细胞周期进程和有机溶剂耐受性等外,这些复杂的 c-di-GMP 信号转导途径还控制哪些重要的细胞活动?控制 c-di-GMP 信号转导途径外界输入信号是什么?这些信号如何与 c-di-GMP 信号联系?基于 c-di-GMP 的信号转导途径是如何与群体感应途径、磷酸化级联等其他信号通路协调一致?这些科学问题的解决依赖于人们对在各种不同细菌中 c-di-GMP 信号转导途径更广泛深入地研究,同时一些生物化学和生物信息学新方法、新工具的使用也能推进人们对这些科学问题的理解。由于该信号系统通路多样,所涉及的 c-di-GMP 效应子和下游蛋白数量众多,不同细菌间又存在不小的差异,因此不同 c-di-GMP 信号机制的阐明仍有许多困难要攻克。

5 参考文献

- [1] PURCELL E B. Second messenger signaling in *Clostridioides difficile* [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2022, 65:138-144.
- [2] HENGGE R, HÄUSSLER S, PRUTEANU M, et al. Recent

advances and current trends in nucleotide second messenger signaling in bacteria [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2019, 431(5):908-927.

- [3] ROSS P, WEINHOUSE H, ALONI Y, et al. Regulation of cellulose synthesis in *Acetobacter xylinum* by cyclic diguanylic acid [J]. *Nature*, 1987, 325(6101):279-281.
- [4] JENAL U, REINDERS A, LORI C. Cyclic di-GMP; second messenger extraordinaire [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(5):271-284.
- [5] 程寿廷,王芳芳,钱韦. 鉴定 cyclic di-GMP 效应蛋白:高通量筛选策略与实验验证方法 [J]. *生物工程学报*, 2017, 33(9):1376-1389.
- [6] SESHASAYEE A S, FRASER G M, LUSCOMBE N M. Comparative genomics of cyclic-di-GMP signalling in bacteria: post-translational regulation and catalytic activity [J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(18):5970-5981.
- [7] DE N, PIRRUCCELLO M, KRASTEVA P V, et al. Phosphorylation-independent regulation of the diguanylate cyclase WspR [J]. *PLoS Biology*, 2008, 6(3):e67.
- [8] ZÄHRINGER F, LACANNA E, JENAL U, et al. Structure and signaling mechanism of a zinc-sensory diguanylate cyclase [J]. *Structure*, 2013, 21(7):1149-1157.
- [9] 匡素芳,彭仁. 赤红球菌二鸟苷酸环化酶基因的克隆、信息学分析和转录变化研究 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3):1128-1136.
- [10] BARENDT T R, HARTMANN E, GRIESE J J, et al. Structure and mechanism of a bacterial light-regulated cyclic nucleotide phosphodiesterase [J]. *Nature*, 2009, 459(7249):1015-1018.
- [11] WINKLER A, UDVARHELYI A, HARTMANN E, et al. Characterization of elements involved in allosteric light regulation of phosphodiesterase activity by comparison of different functional BlrP1 states [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(4):853-868.
- [12] CHRISTEN M, CHRISTEN B, FOLCHER M, et al. Identification and characterization of a cyclic di-GMP-specific phosphodiesterase and its allosteric control by GTP [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(35):30829-30837.
- [13] BELLINI D, CALY D L, MCCARTHY Y, et al. Crystal structure of an HD-GYP domain cyclic-di-GMP phosphodiesterase reveals an enzyme with a novel trinuclear catalytic iron centre [J]. *Molecular Microbiology*, 2014, 91(1):26-38.
- [14] COHEN D, MECHOLD U, NEVENZAL H, et al. Oligoribo-

- nuclease is a central feature of cyclic diguanylate signaling in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(36):11359-11364.
- [15] VALENTINI M, FILLOUX A. Biofilms and cyclic di-GMP (c-di-GMP) signaling: lessons from *Pseudomonas aeruginosa* and other bacteria [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(24):12547-12555.
- [16] SARENKO O, KLAUCK G, WILKE F M, et al. More than enzymes that make or break cyclic di-GMP-local signaling in the interactome of GGDEF/EAL domain proteins of *Escherichia coli* [J]. mBio, 2017, 8(5):e01639-17.
- [17] KUANG Sufang, YUAN Yuan, WU Zhonghao, et al. Expression, purification and characterization of diguanylate cyclase from *Rhodococcus ruber* [J]. Protein Expression and Purification, 2019, 163:105441.
- [18] 李新风, 陈芳, 肖金凤, 等. 环二鸟苷单磷酸核糖开关的结构与功能 [J]. 生物工程学报, 2017, 33(9):1357-1368.
- [19] SUDARSAN N, LEE E R, WEINBERG Z, et al. Riboswitches in eubacteria sense the second messenger cyclic di-GMP [J]. Science, 2008, 321(5887):411-413.
- [20] LLIBIS V, DELÉPINE B, FAULON J L. Sensing new chemicals with bacterial transcription factors [J]. Current Opinion in Microbiology, 2016, 33:105-112.
- [21] CAO Jianqian, YAO Yongpeng, FAN Keqiang, et al. Harnessing a previously unidentified capability of bacterial allosteric transcription factors for sensing diverse small molecules in vitro [J]. Science Advances, 2018, 4(11):eaau4602.
- [22] TSCHOWRI N, SCHUMACHER M A, SCHLIMPERT S, et al. Tetrameric c-di-GMP mediates effective transcription factor dimerization to control *Streptomyces* development [J]. Cell, 2014, 158(5):1136-1147.
- [23] CHEANG Q W, XIN Lingyu, CHEA R Y F, et al. Emerging paradigms for PilZ domain-mediated c-di-GMP signaling [J]. Biochemical Society Transactions, 2019, 47(1):381-388.
- [24] BAKER A E, DIEPOLD A, KUCHMA S L, et al. PilZ Domain protein FlgZ mediates cyclic di-GMP-dependent swarming motility control in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Journal of Bacteriology, 2016, 198(13):1837-1846.
- [25] ROELOFS K G, JONES C J, HELMAN S R, et al. Systematic identification of cyclic-di-GMP binding proteins in *Vibrio cholerae* reveals a novel class of cyclic-di-GMP-binding ATPases associated with type II secretion systems [J]. PLoS Pathogens, 2015, 11(10):e1005232.
- [26] LORI C, OZAKI S, STEINER S, et al. Cyclic di-GMP acts as a cell cycle oscillator to drive chromosome replication [J]. Nature, 2015, 523(7559):236-239.
- [27] NEWELL P D, MONDS R D, O'TOOLE G A. LapD is a bis-(3',5')-cyclic dimeric GMP-binding protein that regulates surface attachment by *Pseudomonas fluorescens* Pf0-1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(9):3461-3466.
- [28] YUAN Yuan, ZHANG Fan, AI Lei, et al. Insight into the role of a novel c-di-GMP effector protein in *Rhodococcus ruber* [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022, 608:177-182.
- [29] LEE V T, MATEWISH J M, KESSLER J L, et al. A cyclic-di-GMP receptor required for bacterial exopolysaccharide production [J]. Molecular Microbiology, 2007, 65:1474-1484.
- [30] XU Linghui, VENKATARAMANI P, DING Yichen, et al. A cyclic di-GMP-binding adaptor protein interacts with histidine kinase to regulate twocomponent signaling [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291:16112-16123.
- [31] BEYHAN S, TISCHLER A D, CAMILLI A, et al. Transcriptome and phenotypic responses of *Vibrio cholerae* to increased cyclic di-GMP level [J]. Journal of Bacteriology, 2006, 188:3600-3613.
- [32] YILDIZ F H, VISICK K L. *Vibrio* biofilms: so much the same yet so different [J]. Trends in Microbiology, 2009, 17:109-118.
- [33] SCHUMACHER M A, ZENG Wenjie. Structures of the activator of *K. pneumoniae* biofilm formation, MrkH, indicates PilZ domains involved in c-di-GMP and DNA binding [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(36):10067-10072.
- [34] DORADO-MORALES P, MARTINEZ I, RIVERO-BUCETA V, et al. Elevated c-di-GMP levels promote biofilm formation and biodesulfurization capacity of *Rhodococcus erythropolis* [J]. Microbial Biotechnology, 2021, 14(3):923-937.
- [35] VALENTINI M, FILLOUX A. Multiple roles of c-di-GMP signaling in bacterial pathogenesis [J]. Annual Review of Microbiology, 2019, 73:387-406.
- [36] MCKEE R W, MANGALEA M R, PURCELL E B, et al. The second messenger cyclic Di-GMP regulates *clostridium*

- difficile* toxin production by controlling expression of *sigD* [J]. Journal of Bacteriology, 2013, 195:5174-5185.
- [37] EL MEOUCHE I, PELTIER J, MONOT M, et al. Characterization of the SigD regulon of *C. difficile* and its positive control of toxin production through the regulation of *tdcR* [J]. PLoS One, 2013, 8: e83748.
- [38] WANG Zhuo, XIE Xiaorong, SHANG Daohan, et al. A c-di-GMP signaling cascade controls motility, biofilm formation, and virulence in *Burkholderia thailandensis* [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2022, 88 (7): e0252921.
- [39] LI Shuyu, SUN Hengxi, LI Jianghan, et al. Autoinducer-2 and bile salts induce c-di-GMP synthesis to repress the T3SS via a T3SS chaperone [J]. Nature Communication, 2022, 13(1): 6684.
- [40] CROXEN M A, FINLAY B B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity [J]. Nature Reviews Microbiology, 2009, 8(1): 26-38.
- [41] ZHANG Si, WANG Jingting, FAN Yu, et al. YciR, a specific 3'-phosphodiesterase, plays a role in the pathogenesis of uropathogenic *Escherichia coli* CFT073 [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 910906.
- [42] SPRECHER K S, HUG I, NESPER J, et al. Cohesive properties of the *Caulobacter crescentus* holdfast adhesin are regulated by a novel c-di-GMP effector protein [J]. mBio, 2017, 8(2): e00294.
- [43] ABEL S, BUCHER T, NICOLLIER M, et al. Bi-modal distribution of the second messenger c-di-GMP controls cell fate and asymmetry during the caulobacter cell cycle [J]. PLoS Genetics, 2013, 9(9): e1003744.
- [44] SKOTNICKA D, STEINCHEN W, SZADKOWSKI D, et al. CdbA is a DNA-binding protein and c-di-GMP receptor important for nucleoid organization and segregation in *Myxococcus xanthus* [J]. Nature Communication, 2020, 11(1): 1791.
- [45] MUSHNIKOV N V, FOMICHEVA A, GOMELSKY M, et al. Inducible asymmetric cell division and cell differentiation in a bacterium [J]. Nature Chemical Biology, 2019, 15(9): 925-931.
- [46] HENGGE R. High-specificity local and global c-di-GMP signaling [J]. Trends in Microbiology, 2021, 29(11): 993-1003.
- [47] SRIVASTAVA D, WATERS C M. A tangled web: regulatory connections between quorum sensing and cyclic Di-GMP [J]. Journal of Bacteriology, 2012, 194(17): 4485-4493.
- [48] KALIA D, MEREY G, NAKAYAMA S, et al. Nucleotide, c-di-GMP, c-di-AMP, cGMP, cAMP, (p) ppGpp signaling in bacteria and implications in pathogenesis [J]. Chemical Society Reviews, 2013, 42(1): 305-341.

The Advance in Signaling Pathway Mediated by Cyclic Diguanosine Monophosphate in Bacteria

HUANG Yuzhu, PENG Ren*

(College of Life Science, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

Abstract: Cyclic diguanosine monophosphate (c-di-GMP) is one of second messengers, which is widely existed in bacteria. The signaling pathway mediated by c-di-GMP is involved in the regulation of various important functions in bacteria including motility, virulence, biofilm formation, cell cycle and organic solvents tolerance. In the present paper, the synthesis and degradation of c-di-GMP, the effectors of c-di-GMP and the physiological roles of c-di-GMP are summarized and the outlook in the signaling pathway research is presented.

Key words: cyclic diguanosine monophosphate; effector; signaling pathway

(责任编辑:刘显亮)