细菌锌摄取调节因子（Zur）的功能研究进展

李梦燕[1,2]，陈 超[2]，于基成[2]，刘 秋[2*]，于 放[1,3*]

（1.大连工业大学 生物工程学院，辽宁 大连 116034；2.大连民族大学 生命科学学院，辽宁 大连 116600；
3.沈阳农业大学 生物科学技术学院，辽宁 沈阳 110866）

摘 要 锌摄取调节因子（zinc uptake regulator，Zur）是铁摄取调节因子家族（ferric uptake regulator，FUR）超家族的转录调控因子，以二聚体或多聚体的形式存在于绝大多数细菌中。Zur 包含保守的 DNA 结合结构域和 Zn^{2+} 结合结构域，后者是 Zur 识别并结合 Zn^{2+} 的关键。它利用 Zn^{2+} 作为辅助因子，通过改变自身构象影响其 DNA 结合能力来调控锌转运蛋白相关基因的表达，以维持细菌内的锌稳态。越来越多的研究表明，Zur 还可以直接或间接地参与多种代谢途径，通过调控代谢途径关键基因的表达，帮助细菌有效应对外部环境的变化，构成了细菌代谢调控网络的重要组成部分。本文综述了 Zur 在分子结构、Zn^{2+} 响应调控、细菌次级代谢调控、毒力产生和应激反应方面的研究进展，为更全面地理解并深入探究细菌代谢调控复杂过程中 Zur 的潜在功能提供参考。

关键词 锌摄取调节因子（Zur）；细菌；转录调控因子；锌稳态；次级代谢

中图分类号 Q936 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2026)01-0087-09

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2026.01.009

Research Progress on The Function of The Zinc Uptake Regulator（Zur）in Bacteria

LI Meng-yan[1,2], CHEN Chao[2], YU Ji-cheng[2], LIU Qiu[2*], YU Fang[1,3*]

(1.*School of Bioengineering*, *Dalian Polytechnic University*, *Dalian* 116034;
2.*College of Life Sciences*, *Dalian Minzu University*, *Dalian* 116600;
3.*College of Bioscience and Biotechnology*, *Shenyang Agricultural University*, *Shenyang* 110866)

Abstract Zinc uptake regulator (Zur) is a transcriptional regulator of the ferric uptake regulator (FUR) superfamily, which exists in the form of dimers or multimers in most bacteria. Zur contains a conserved DNA-binding domain and Zn^{2+}-binding domain, the latter is essential for Zur to recognize and bind Zn^{2+}. Zn^{2+} acting as a cofactor can change the conformation of Zur and affecting its DNA binding ability to regulate the expression of zinc transporter-related genes to maintain zinc homeostasis in bacteria. Increasing studies have shown that Zur can be involved in a wide range of metabolic pathways directly or indirectly. By regulating the expression of key genes involved in metabolic pathways, Zur helps bacteria to respond effectively to the external environmental changes, and it is an important component for the bacterial metabolic regulatory network. This article reviews the research progress of Zur in molecular structure, Zn^{2+} response regulation, regulation of bacterial secondary metabolism, toxicity production and stress response to help researchers gain a more comprehensive understanding and in-depth exploration of the potential functions of Zur in the complex process of bacterial metabolism regulation.

Keywords zinc uptake regulator (Zur); bacteria; transcriptional regulators; zinc homeostasis; secondary metabolism

基金项目：国家自然科学基金项目（31700006，31600004）；辽宁省应用基础研究计划项目（2022JH2/101300145）；辽宁省高等学校创新人才支持计划项目（2020080）

作者简介：李梦燕 女，硕士研究生。主要研究方向为微生物代谢调控。E-mail：limengyan323@163.com

* 通讯作者。于放，男，教授，博士，博士生导师。主要研究方向为植物次级代谢。E-mail：yufang@dlpu.edu.cn

刘秋，女，教授，博士，博士生导师。主要研究方向为功能微生物资源挖掘与应用。E-mail：liuqiu@dlnu.edu.cn

收稿日期：2025-05-25

锌（Zn）是生物体内至关重要的微量元素，在细菌中以二价形式存在，其浓度平均在 0.1～1.0 mmol/L 左右，但大多数 Zn^{2+} 与配体络合，使其游离 Zn^{2+} 浓度范围为 10^{-12}～10^{-14} mol/L[1]。Zn^{2+} 参与细胞的重要生命过程，如 DNA 合成、DNA 损伤修复、细胞分裂、抗氧化应激和感染过程中的信号传导等[2-4]；同时 Zn^{2+} 还是含锌结构域（锌指结构域、RING 结构域和 LIM 结构域）类转录因子的支架[3,5]，因此，Zn^{2+} 在细胞生存中起着关键作用[6]。但是，当 Zn^{2+} 过量时则会促进细胞内羟基自由基的形成，从而使 DNA、脂质、蛋白质变性，并可能抑制有氧呼吸链反应的进行[7]。由于 Zn^{2+} 具有较强的蛋白质结合能力，过量的 Zn^{2+} 会因金属错配而在细胞中产生毒害作用，导致含锌结合蛋白的表达或活性发生改变[7-9]。目前的研究已发现细菌细胞内存在多种锌浓度调节机制，如锌调节蛋白 Zur、AdcR、ZntR 和 SmtB，以及蛋白转运系统 ZnuABC、T6 SS、ZntA 和 ZneB[10-13]。锌摄取调节因子（zinc uptake regulator, Zur）作为铁摄取调节因子家族（ferric uptake regulator, FUR）超家族的转录调节因子[14]，具有高度保守的结构，存在于大量细菌中。它能够灵敏地感知环境中 Zn^{2+} 浓度的变化，并通过调控细胞的锌转运蛋白、锌结合蛋白，或非锌依赖性蛋白的表达来维持细胞内 Zn^{2+} 浓度的平衡[15]。除此之外，Zur 还通过识别并结合到特定的 Zur-box DNA 序列来调控目的基因的表达，以影响细菌体内除锌稳态外的其他生理活动[7]。目前对 Zur 的研究大多集中在锌稳态调控方面，同时也有少量研究揭示了 Zur 在细菌毒力产生和次级代谢产物产生等网络调控上也起到重要作用，但对受其调控的目标功能蛋白及其参与的其他代谢网络的相关调控机制研究尚处于起步阶段，这些未知的领域对于全面理解和揭示 Zur 在细菌生命周期中的复杂调控作用具有重要意义。

1 Zur 的分子结构

Zur 是一种单组分调节蛋白（即输入域和输出域位于同一蛋白上）[16]，在细胞内以单体和二聚体的形式存在[17-19]，受 Zn^{2+} 的可逆调控。不同物种间 Zur 的氨基酸序列相似性不高，但它们的 Zn^{2+} 结合位点和 DNA 结合位点广泛保守（图 1）。Gilston 等[17]通过 X 射线晶体学确定了大肠埃希菌（*Escherichia coli*）Zur（EcZur）在溶液中为同源二聚体，每个 EcZur 单体包括两个结构域，分别为 α-螺旋的 N 端 DNA 结合结构域（DB）和含有三链 β-折叠的 C 端二聚化结构域（D）。N 端 DNA 结合域（α2-α4）包含一个螺旋-转-螺旋基序（HTH），并通过一个特有的翼状螺旋基序连接到 C 端结构域（α5/β5）。

目前已经进行结构解析的 Zur 有 5 种，分别为 EcZur[17]、结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）Zur（MtZur）[19]、天蓝色链霉菌（*Streptomyces coelicolor*）Zur（ScZur）[18]、黄单胞菌（*Xanthomonas campestris*）Zur（XcZur）[21]、鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii* Zur（AbZur）[22]。EcZur 单体有两个不同的 Zn^{2+} 结合位点[17]，均为四面体配位（图 2A），其中一个以硫配位为主的结构性 Zn^{2+} 结合位点（位点 1），Zn^{2+} 的结合能够将两个 Zur 单体蛋白结晶为同源二聚体，另一个为富含氮/氧原子的调节性 Zn^{2+} 结合位点（位点 2），Zn^{2+} 的结合使 Zur 的二聚体构象从低亲和力的“开放”构象向高亲和力的“闭合”构象转变（图 3），这是 Zur 变构传感 Zn^{2+} 的基础[23-24]。每个 ScZur 单体各有 3 个 Zn^{2+} 结合位点（图 2B），由 4 个 Cys 残基组成的位点 1（也称 C 位点）是结构性 Zn^{2+} 结合位点，位点 2 和 3（也称 M 和 D 位点）是调节性 Zn^{2+} 结合位点，且 MtZur 和 ScZur 的三个结合位点高度保守（图 1）。C 位点起着结构作用，调控蛋白二聚体形成；M 位点控制 DNA 结合活性，D 位点作为微调器调节 DNA 结合活性，实现对靶基因的差异诱导[18]。除此之外，Choi 等[25]提出，当 ScZur 的 3 个 Zn^{2+} 结合位点饱和时，关键组氨酸残基（H36）也可显著促进 Zur 与 DNA 的结合活性。

2 Zur 调控多种蛋白响应锌离子水平变化

Zur 通过细胞内 Zn^{2+} 浓度变化调整自身构象来调控相关靶基因。在 Zn^{2+} 充足的条件下，Zn^{2+} 在结构性位点的结合使 Zur 处于高亲和力的闭合构象，通过与靶基因启动子中的共有回文序列 Zur-box 结合，阻止 RNA 聚合酶（RNAP）的功能

正常发挥,从而抑制相关基因的转录。这些靶基因主要编码金属转运蛋白、金属伴侣以及非锌依赖性核糖体蛋白和非锌依赖性酶,它们调控着多种细菌细胞的 Zn^{2+} 水平,确保细菌细胞在多变的环境中能够维持适当的 Zn^{2+} 浓度,从而保障其正常的生长和代谢活动。

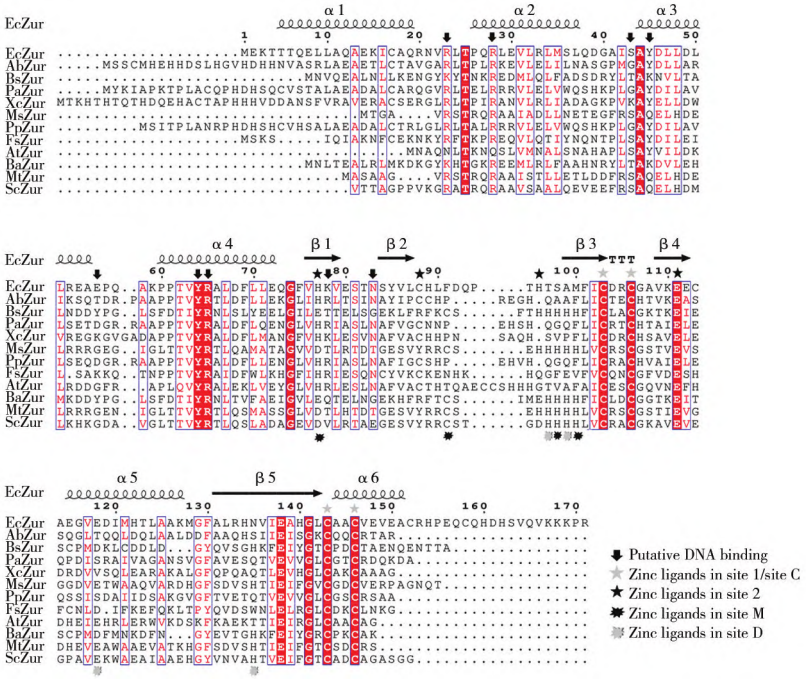


图 1　Zur 氨基酸序列及 Zn^{2+} 和 DNA 结合位点示意图[20]

Fig.1　Schematic diagram of Zur′s amino acid sequence and Zn^{2+} and DNA binding sites[20]

序列种属来源和 NCBI 序列信息号依次为 EcZur（大肠埃希菌 NP_418470.4）、AbZur（鲍曼不动杆菌 SUU48413.1）、BsZur（枯草芽孢杆菌 WP_227057728.1）、PaZur（铜绿假单胞菌 QPV54142.1）、XcZur（黄单胞菌 AAU06119.1）、MsZur（耻垢分枝杆菌 VTP10784.1）、PpZur（恶臭假单胞菌 XDR22214.1）、FsZur（弗朗西斯菌 AEI36304.1）、AtZur（根癌农杆菌 WP_141193736.1）、BaZur（炭疽杆菌 BBK97229.1）、MtZur（结核分枝杆菌 NP_216875.1）、ScZur（天蓝色链霉菌 CAB69729.1），该图由 ESPript 3 网站[20] 分析绘制而成

The sequence species origin and NCBI sequence information numbers are EcZur (*Escherichia coli* NP_418470.4), AbZur (*Acinetobacter baumannii* SUU48413.1), BsZur (*Bacillus subtilis* WP_227057728.1), PaZur (*Pseudomonas aeruginosa* QPV54142.1), XcZur (*Xanthomonas campestris* AAU06119.1), MsZur (*Mycolicibacterium smegmatis* VTP10784.1), PpZur (*Pseudomonas putida* XDR22214.1), FsZur (*Francisella salina* AEI36304.1), AtZur (*Agrobacterium tumefaciens* WP_141193736.1), BaZur (*Bacillus anthracis* BBK97229.1), MtZur (*Mycobacterium tuberculosis* NP_216875.1), ScZur (*Streptomyces coelicolor* CAB69729.1); The figure was analysed and plotted by the ESPript 3 website[20]

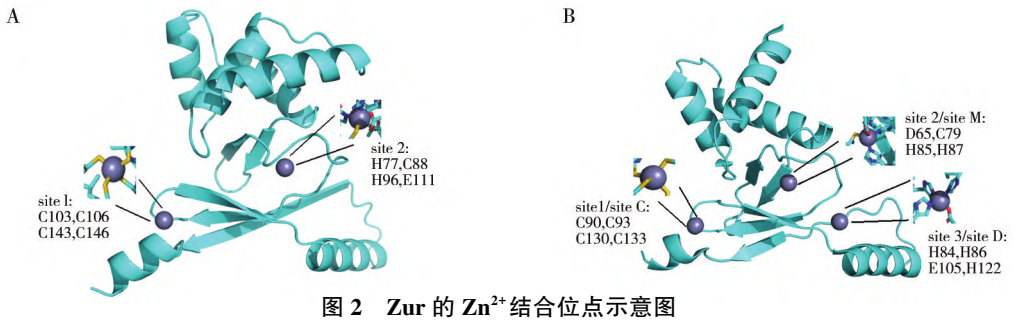


图 2　Zur 的 Zn^{2+} 结合位点示意图

Fig.2　Zn^{2+} binding sites of Zur

A：Zur 单体为 EcZur[17]（PDB 4mtd）；B：Zur 单体为 ScZur [18]（B；PDB 3mwm ）

A: The Zur is EcZur[17] (PDB 4mtd); B: The Zur is ScZur[18] (B; PDB 3mwm)

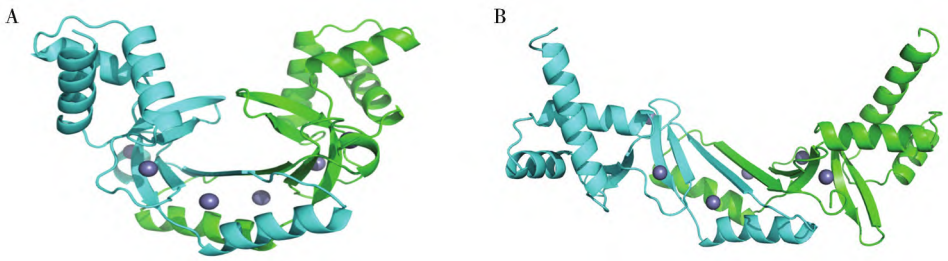


图 3 Zur 的两种构象

Fig.3 Two conformations of the Zur protein

A: ScZur[18] 的“闭合”构象 (PDB 3mwm) ; B: MtZur[19] 的“开放”构象 (PDB 2o03)

A: The "closed" conformations by ScZur[18] (PDB 3mwm); B: The "open" conformations by MtZur[19] (PDB 2o03)

2.1 非锌依赖性核糖体蛋白

核糖体是细胞中最丰富的大分子蛋白质 (在快速生长的细胞中有大于 50 000 个核糖体),与 mRNA、氨酰化 tRNA、多种蛋白质因子共同完成生物体的翻译过程[26]。C^+型核糖体具有四个用于结合 Zn^{2+}的保守半胱氨酸基序 (CXXC 基序),而其非锌依赖性旁系同源物 (称为 C^-型) 缺乏该序列,因此不能结合 Zn^{2+}。这些旁系同源物在功能上可以取代需要 Zn^{2+}才能发挥作用的 C^+型核糖体蛋白,提高了细菌在不利条件下的环境适应性[27]。Zur 调节 C^-型核糖体蛋白在 Zn^{2+}严重缺乏条件下取代 C^+型核糖体蛋白,以促进 C^+型核糖体内部结合的 Zn^{2+}游离到细胞内参与其他需要 Zn^{2+}的生理过程。在大肠埃希菌中,C^+型 L31 (*rpmE* 编码) 和 L36 (*rpmJ* 编码) 有 C^-型同源物 L31p (*ykgM* 编码) 和 L36p (*ykgO* 编码)[27-28]。L31 连接 50S 和 30S 亚基,L36 参与 50S 亚基的后期组装和 23S rRNA 的翻译[29-30]。研究表明,L31p 和 L36p 可以在核糖体的同一位置替换 L31 和 L36,维持核糖体翻译功能[31-33]。

在枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 中,Zur 共调节三种非锌结合旁系同源物,分别为 L31p (也称 YtiA,由 *ytiA* 编码;C^+型由 *rpmE* 编码)、L33p (也称为 L33c,由 *rpmGC* 编码) 和 S14p (也称 S14*,由 *yhzA* 编码;C^+型由 *rpsN* 编码)。L31p 和 L33p 的诱导有助于将 Zn^{2+}从同源 C^+型核糖体蛋白质表面移开,从而将 Zn^{2+}释放到细胞质中进行重新分布,这与前述的大肠埃希菌中 L31p 诱导的作用类似。与 L31p 和 S14p 不同的是,S14 是核糖体生物合成所必需的[32],在 Zn^{2+}缺乏条件下,Zur 调节的非锌结合旁系同源物 S14p 不会迅速取代核糖体中的 S14,而是在 Zn^{2+}限制条件下逐渐替代 S14 蛋白发挥作用。目前已在多种细菌内发现类似的核糖体替代策略,如耻垢分枝杆菌 (*Mycolicibacterium smegmatis*) 的 RpsR 核糖体、弗朗西斯菌 (*Francisella salina*) 的 S21 核糖体[34-35],但导致这种替代策略的分子机制以及是否与 Zur 调控有关尚不清楚,仍有待进一步研究。

2.2 高亲和力锌摄取系统

Zn^{2+}是许多蛋白质必需的金属辅因子,但过量则具有毒性[36]。因此,调控细胞内的 Zn^{2+}水平至关重要。细菌高亲和力 Zn^{2+}摄取系统受 Zur 的调节,最常见的是 ZnuABC[37-38] (也称 ABC 转运蛋白)。Zur 通过结合到 ZnuABC 启动子区一段长 30 bp 富含 AT 的序列上 (即 Zur-box),阻止 RNA 聚合酶 (RNAP) 的结合,抑制目的基因 *znuABC* 的转录[37]。当胞内 Zn^{2+}浓度高时,Zur 与高亲和力 Zn^{2+}输入系统的启动子紧密结合,阻止 RNAP 的结合而抑制其转录;当胞内 Zn^{2+}浓度低时,Zur 与启动子的结合力减弱从而脱离,RNAP 就可以结合到启动子区域,启动锌离子输入系统的表达。另外,一些细菌还具有第二个高亲和力锌摄取系统,如根癌农杆菌 (*Agrobacterium tumefaciens*) 的 troCBA 系统[39] 和单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 的两个锌转运酶系统 ZurAM 和 ZinABC[40-41],它们都受 Zur 的负调控。在严重缺锌环境下,Zur 解除对它们的抑制,参与 Zn^{2+}的摄取。两种高亲和力锌摄取系统的存在有助于这些细菌在各种 Zn^{2+}限制环境中生存。

2.3 非锌依赖性酶

受 Zur 调控的另一个成员是锌结合酶 (FolE)

的一个旁系同源物,即 FolE2 蛋白。FolE 具有锌依赖性,而 FolE2 蛋白以非锌依赖性酶形式存在,它们通常参与叶酸的生物合成。在枯草芽孢杆菌和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)中,Zn^{2+}缺乏条件下,FolE 活性降低,Zur 解除对非锌依赖性蛋白 FolE2 的阻遏作用,使其取代原本的 FolE 参与叶酸合成[42]。除此之外,DksA 作为一种转录调节因子,可与 ppGpp 协同作用,改变 RNAP 活性,抑制 rRNA 基因转录并激活参与氨基酸合成以及转运的基因;DksA2 是 DksA 的非锌结合蛋白同源物,该蛋白编码基因位于 Zur 结合位点的下游,在Zn^{2+}充足条件下被 Zur 抑制,但当细菌处在Zn^{2+}缺乏环境中时,它会取代锌结合蛋白 DksA 参与调控细菌毒力产生及细胞膜形成等基因的表达[43]。

2.4 金属伴侣蛋白

金属伴侣蛋白是一类在细胞环境中获取特定金属的金属结合蛋白,它们将金属转移给受体蛋白,负责适当的金属分配。G3E GTPase 超家族由各种金属伴侣蛋白组成,并分为多个亚家族,COG0523 是其中之一[44]。COG0523 亚家族的许多蛋白受 Zur 调节,在Zn^{2+}平衡中发挥重要作用。该家族蛋白不仅具有 GTPase 活性,还能与Zn^{2+}结合。因此,在Zn^{2+}缺乏条件下,它们能通过使 GTP 水解来驱动金属离子进入靶标酶的催化位点,或作为金属伴侣将金属离子分配给锌依赖性的靶标蛋白质,从而发挥金属伴侣的作用。枯草芽孢杆菌中的 YciC(也称 ZagA/BsuYciC)在 COG0523 亚家族中研究较为广泛:YciC 具有两个 Zur-box,在Zn^{2+}充足条件下,Zur 与任一 Zur-box 结合都可以抑制 YciC 表达;当细菌遭遇Zn^{2+}严重缺乏的环境时,Zur 解除这种抑制作用,作为低亲和力Zn^{2+}转运蛋白的组分,辅助高亲和力Zn^{2+}摄取系统有效地将Zn^{2+}转运到应对Zn^{2+}胁迫必需的Zn^{2+}依赖性蛋白质上[45]。除了 YciC 外,COG0523 亚家族还包括其他成员,如大肠埃希菌的 YjiA 和 YeiR[46-47],鲍曼不动杆菌的 ZigA[48-49],以及炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)中的两个 YciC 同源物 BaYciC、BAS1786[47, 50]。此外,在恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)中还存在两个 Zur 调节的 COG0523 旁系蛋白,其中一个属于亚家族 1,另一个属于亚家族 11[51],它们都能在Zn^{2+}缺乏状态下,通过释放蛋白上结合的Zn^{2+}来满足细胞生存必需的生理过程,且此过程受 Zur 调控,但是它们受调控的Zn^{2+}浓度范围还不够清晰,仅对极端缺乏Zn^{2+}或Zn^{2+}充足状态下的调控有所研究。

2.5 Zn^{2+}外排蛋白

在某些细菌中,Zur 也被证明可能激活某些基因的转录。Huang 等[52]发现黄单胞菌的 Zur 不仅抑制了Zn^{2+}摄取系统基因的表达,还通过直接结合到某些基因启动子的-35 到-10 区域重叠顺式作用元件上来激活Zn^{2+}外排基因的表达,同时,Zn^{2+}摄取系统基因中的 Zur 结合序列与Zn^{2+}输出基因的 Zur 结合序列不同,表明 XcZur 可以识别至少两个不同的靶标。Choi 等[25]证明,在天蓝色链霉菌中,飞摩尔范围内(fmol/L, 10^{-15} mol/L)的Zn^{2+}与 Zur 结合,完全抑制Zn^{2+}摄取基因并部分激活Zn^{2+}外排基因(*zitB*),随着浓度进一步升高,Zur 进一步响应微摩尔范围内(μmol/L, 10^{-6} mol/L)的Zn^{2+},导致 Zur 寡聚化并与 *zitB* 启动子上游区域结合,从而完全激活 *zitB* 的表达,在这一过程中,H36 位点发挥重要作用。这种 Zur-box 序列在其他放线菌 *zitB* 同源物的上游是保守的,因此,类似的锌稳态调节也可能发生在耻垢分枝杆菌和棒状杆菌属(*Corynebacterium*)等其他放线菌中[53]。

3 Zur 对锌离子的分级反应

Zur 结合其靶基因的能力取决于 Zur 的确切构象,而它的确切构象又取决于结合金属的数量以及金属结合的位置。因此,在不同Zn^{2+}浓度下,Zur 对靶基因的调控能力不同。Zur 的Zn^{2+}结合位点对 fmol/L 范围内的Zn^{2+}具有高亲和力[1,54],利用两个或三个结合位点进行Zn^{2+}的感知和构象激活。结合在结构性位点的Zn^{2+}(结构性Zn^{2+})在稳定二聚化结构域中起着不可或缺的作用。在 fmol/L 浓度游离Zn^{2+}的存在下,结构性Zn^{2+}结合位点感知Zn^{2+}并调整 Zur 结构,将两个单体蛋白结合为同源二聚体,该结合位点的突变会导致蛋白质二级结构的改变和二聚化能力的丧失[2,55-56]。结合在调节位点的Zn^{2+}(调节性Zn^{2+})在 DNA 结合结构域构象转变中起重要作用,Zn^{2+}的结合改变了 Zur 的构象,从而增强了其结合 DNA 的亲和力[57]。在 XcZur 中,调节性Zn^{2+}结合

前（apo XcZur）与结合后（holo XcZur）都折叠成保守的二聚体结构，由几乎相同的二级结构元件组成，但存在显著的构象变化。XcZur 通过结合调节性 Zn^{2+}，经历从“开放”到“闭合”的构象变化，从无活性状态转变为有活性状态，从而增强了其 DNA 结合能力，抑制了 Zn^{2+} 摄取和转运基因[21]。

在链霉菌中存在两个调节性 Zn^{2+} 位点，ScZur 能够根据不同的游离 Zn^{2+} 浓度对靶基因进行分级调节[57]。ScZur 的 Zn^{2+} 依赖性基因调控分两个阶段发生：在 fmol/L 浓度（Ⅰ期）下，Zn^{2+} 结合到 ScZur 中的三个高亲和力 Zn^{2+} 结合位点，以激活对其靶基因的阻遏能力。据报道，fmol/L 浓度下 ScZur 完全抑制锌摄取基因，并与 *zitB* 启动子的 Zur-box 基序结合，导致 *zitB* 低表达。然而，在其亲和力范围之外，随着 Zn^{2+} 浓度从 fmol/L 升至 pmol/L（皮摩尔，10^{-12} mol/L），再升至 μmol/L，ScZur 会形成寡聚体和多聚体。在 μmol/L 的 Zn^{2+} 浓度（Ⅱ期）下，寡聚 ScZur 与启动子上游区域结合，并激活 *zitB* 完全表达[18,58]。在枯草芽孢杆菌中也发现了类似现象，当细菌从 Zn^{2+} 充足环境逐步转变至 Zn^{2+} 缺乏环境时，Zur 先从锌依赖性核糖体蛋白质（L31* 和 L33*）表面释放 Zn^{2+}，并调控 Zn^{2+} 摄取蛋白（ZinT）获取 Zn^{2+}；随后调控高亲和力锌摄取转运蛋白（ZnuACB）和金属伴侣（YciC）。在极度缺锌状态下非锌依赖性蛋白质（RpsNB 和 FolE2）可正常表达，以替代胞内 Zn^{2+} 浓度持续下降而失活的关键功能蛋白[59]（图 4）。

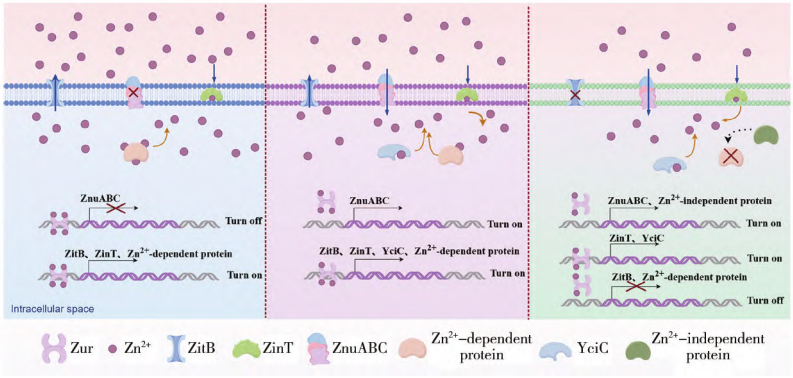


图 4 枯草芽孢杆菌中 Zur 调控细胞内锌稳态示意图

Fig.4 Schematic diagram of Zur regulation of intracellular zinc homeostasis in *Bacillus subtilis*

4 Zur 对细菌其他方面的调控

Zur 除了维持细胞内锌稳态，还参与氧化应激反应、细胞壁形成、毒力调控和次级代谢物产生。白叶枯病菌（*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*）是一种水稻病原体，可以引起细菌性叶枯病，但 Zur 缺失型菌株对水稻的毒力明显降低[60]；此外，Zur 缺失突变导致铜绿假单胞菌的绿脓菌素和群体感应信号分子 PQS 的产生减少，使其致病性显著下降，对小鼠的致死率显著降低（达 100 倍），且对线虫显示出无毒性作用[61]，表明 Zur 对铜绿假单胞菌的毒力发挥起到至关重要的作用[62]。Zur 还与过氧化物的应激反应有关，其表达水平会影响不同物种对氧化应激的抵抗力。在鲍曼不动杆菌中，Zur 缺失突变体对外部氧化物和抗生素更为敏感，这可能是由于活性氧（reactive oxygen species，ROS）解毒基因以及负责感知超氧化物应激的 *soxR* 基因的表达明显降低，导致对 ROS 的解毒能力有所减弱使其积累，进一步导致鲍曼不动杆菌对 β-内酰胺类抗生素更加敏感[63]；Randazzo 等[64] 也发现在枯草芽孢杆菌中，当培养基中添加 0.05 mmol/L H_2O_2 时，Zur 缺失株表现出比野生型更低的存活率，对溶菌酶和 β-内酰胺类抗生素更敏感，且缺失株细胞壁厚度（32.0±4.5）nm 薄于野生型（38.0±3.6）nm。此外，Olivan-Muro 等[65] 通过比较 Zur 缺失前后鱼腥藻（*Anabaena* sp.）PCC7120 的转录组发现，Zur 的缺乏不仅影响参与金属稳态的基因表达，还影响大量参与干燥耐受性、胞外多糖合成和运输基因的转录，以及异囊发育和生物膜形成。

Zur 除了参与菌株氧化应激反应、毒力调控和细胞壁形成外，还参与链霉菌次级代谢物产生

和孢子形成。在天蓝色链霉菌中,Zur 抑制 coelibactin 基因簇,Zur 缺失株的孢子表型不同于野生型的灰色而是表现为白色。Kallifidas 等[54]研究发现这可能是由于 coelibactin 的过量产生抑制了孢子的形成。在阿维链霉菌(*Streptomyces avermitilis*)中,Zur 直接与分化相关基因 *ssgB* 和 *minD2* 的上游区域特异性结合,通过抑制其转录正向调节形态发育[66]。可见,Zur 对孢子形成的调控因菌株而异。除此之外,Zur 还能与阿维菌素途径特异性激活基因 *aveR*、寡霉素聚酮合酶基因 *olmA1* 和菲律宾肽生物合成途径特异性调控基因 *pteR* 和 *pteF* 的启动子区中的 Zur-box 特异性结合,直接激活阿维菌素、寡霉素和菲律宾肽的合成[66],这是少数提出 Zur 参与放线菌次级代谢中相关调控的例子[67]。

近期研究发现,Zur 还参与调控染色体接触。Chen 等[68]首次提出在运动发酵单胞菌(*Zymomonas mobilis*)中 Zur 调节细菌染色体的动力学:木质纤维素的水解物乙酸和糠醛会改变运动发酵单胞菌的转录,限制长距离接触(>200 kb),并促进短距离通讯,而 Zur 介导的抗应激基因表达和染色体接触能调节这种限制作用,使运动发酵单胞菌能够承受木质纤维素衍生抑制剂的抑制。

5 展 望

Zur 在细菌中普遍存在,它能够通过响应细胞内 Zn^{2+}浓度水平调控锌依赖性蛋白和非锌依赖性蛋白的表达,从而调节细胞内的 Zn^{2+}水平,以维持细胞正常的生理活动。研究发现,Zur 还参与细菌毒力、氧化应激和次级代谢等其他生理过程的调控,但目前对上述领域的研究仍处于起步阶段,缺乏系统性,Zur 的相关作用机制还有待进一步解析。Zur 的靶基因众多,不同细菌受 Zur 调节的基因数量和类型各不相同,Zur 参与细菌更多生理过程及其相关作用机制仍有待于进一步挖掘,这对于全面理解 Zur 在细菌代谢调控复杂过程中的角色具有重要意义。未来,可通过系统阐明致病菌中 Zur 在细菌感染及致病力方面的相关作用机制,为寻找致病菌或耐药菌的抗菌靶点提供新思路。此外,在前期研究中发现,在培养基中额外添加 Zn^{2+}可显著提升链霉菌抗生素的产量,在此过程中 Zur 发挥了重要调控作用。后续可对 Zur 参与次级代谢物生物合成的调控机制进行深入探究,对今后有效挖掘新型抗生素或提升已知抗生素产量,激活链霉菌沉默或低表达次级代谢物基因簇具有重要意义。

参考文献:

[1] Mosna K, Jurczak K, Krężel A. Differentiated Zn(II) binding affinities in animal, plant, and bacterial metallothioneins define their zinc buffering capacity at physiological pZn[J]. Metallomics, 2023, 15(10):mfad061.

[2] Zr L, Ep S. Nutrient zinc at the host-pathogen interface[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2019, 44(12): 1041-1056.

[3] Thomas SA, Mishra B, Myneni SCB. High energy resolution-X-ray absorption near edge structure spectroscopy reveals Zn ligation in whole cell bacteria[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2019, 10(10): 2585-2592.

[4] Xia P, Lian S, Wu Y, et al. Zinc is an important inter-kingdom signal between the host and microbe[J]. Veterinary Research, 2021, 52(1): 39.

[5] Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation[J]. Quarterly Reviews of Biophysics, 2010, 43(1): 1-21.

[6] 庞彩燕, 李广悦, 孙静,等. 一株沙福芽胞杆菌生长及其产碳酸酐酶特性[J]. 微生物学杂志, 2022, 42(1): 67-73.

[7] Li X, Chen L, Wang Y, et al. Zinc excess impairs *Mycobacterium bovis* growth through triggering a Zur-IdeR-iron homeostasis signal pathway[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(5): e0106923.

[8] Raghavan D, Patinharekkara SC, Elampilay ST, et al. New insights into bacterial Zn homeostasis and molecular architecture of the metal resistome in soil polluted with nano zinc oxide[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 263(15): 115222.

[9] Li J, Ren X, Fan B, et al. Zinc toxicity and iron-sulfur cluster biogenesis in *Escherichia coli*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2019, 85(9): e01967-18.

[10] De Angelis F, Lee JK, O′connell JD, et al. Metal-induced conformational changes in ZneB suggest an active role of membrane fusion proteins in efflux resistance systems[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(24): 11038-11043.

[11] Ducret V, Gonzalez D, Leoni S, et al. A Zur-mediated transcriptional regulation of the zinc export system in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. BMC Microbiology, 2023, 23(1): 6.

[12] Pan Y, Chen Y, Chen J, et al. The Adc regulon mediates zinc homeostasis in *Streptococcus mutans*[J]. Molecular oral Microbiology, 2021, 36(5): 278-290.

[13] Wu CF, Lien YW, Bondage D, et al. Effector loading onto the VgrG carrier activates type VI secretion system assembly[J]. EMBO Reports, 2020, 21(1): e47961.

[14] Sevilla E, Bes MT, Peleato ML, et al. Fur-like proteins: Beyond the ferric uptake regulator (Fur) paralog[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2021, 701(15): 108770.
[15] Alevtina M, Amira ZK, David JS, et al. Bacterial zinc uptake regulator proteins and their regulons[J]. Biochemical Society Transactions, 2018, 46(4): 983-1001.
[16] 牛艳婷, 王帅涛, 成娟丽,等. 铜绿假单胞菌锌离子摄取系统的研究进展[J]. 微生物学报, 2021, 61(7): 1856-1872.
[17] Gilston BA, Wang S, Marcus MD, et al. Structural and mechanistic basis of zinc regulation across the *E. coli* Zur regulon[J]. PLOS Biology, 2014, 12(11): e1001987.
[18] Shin JH, Jung HJ, An YJ, et al. Graded expression of zinc-responsive genes through two regulatory zinc-binding sites in Zur[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(12): 5045-5050.
[19] Lucarelli D, Russo S, Garman E, et al. Crystal structure and function of the zinc uptake regulator FurB from *Mycobacterium tuberculosis*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(13): 9914-9922.
[20] Robert X, Gouet P. Deciphering key features in protein structures with the new ENDscript server[J]. Nucleic Acids Research, 2014, 42(W1): W320-W324.
[21] Liu F, Su Z, Chen P, et al. Structural basis for zinc-induced activation of a zinc uptake transcriptional regulator[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(11): 6511-6528.
[22] Kim M, Le MT, Fan L, et al. Characterization of the Zinc uptake repressor (Zur) from *Acinetobacter baumannii*[J]. Biochemistry, 2024, 63(5): 660-670.
[23] Giedroc DP. Hydrogen peroxide sensing in *Bacillus subtilis*: It is all about the (metallo) regulator[J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(1): 1-4.
[24] Lucarelli D, Vasil ML, Meyer-Klaucke W, et al. The Metal-dependent regulators FurA and FurB from *Mycobacterium Tuberculosis*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2008, 9(8): 1548-1560.
[25] Choi Y, Koh J, Cha SS, et al. Activation of zinc uptake regulator by zinc binding to three regulatory sites[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(8): 4185-4197.
[26] Mcfarland MR, Keller CD, Childers BM, et al. The molecular aetiology of tRNA synthetase depletion: Induction of a GCN4 amino acid starvation response despite homeostatic maintenance of charged tRNA levels[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(6): 3071-3088.
[27] Silva L, Kaspar R, Pavel V, et al. Phenotypic effects of paralogous ribosomal proteins bL31A and bL31B in *E. coli*[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 11682.
[28] Shirakawa R, Ishikawa K, Furuta K, et al. Knockout of ribosomal protein RpmJ leads to zinc resistance in *Escherichia coli*[J]. PloS One, 2023, 18(3): e0277162.
[29] Reier K, Liiv A, Remme J. Ribosome protein composition mediates translation during the *Escherichia coli* stationary phase[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4): 3128.
[30] Wolff P, Labar G, Lechner A, et al. The *Bacillus subtilis ywbD* gene encodes RlmQ, the 23S rRNA methyltransferase forming m(7)G2574 in the A-site of the peptidyl transferase center[J]. RNA, 2024, 30(2): 105-112.
[31] Ueta M, Wada C, Wada A. YkgM and YkgO maintain translation by replacing their paralogs, zinc-binding ribosomal proteins L31 and L36, with identical activities[J]. Genes to Cells Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms, 2020, 25(8): 562-581.
[32] Lilleorg S, Reier K, Pulk A, et al. Bacterial ribosome heterogeneity: Changes in ribosomal protein composition during transition into stationary growth phase[J]. Biochimie, 2019, 156: 169-180.
[33] Rasmussen RA, Wang S, Camarillo JM, et al. Zur and zinc increase expression of *E. coli* ribosomal protein L31 through RNA-mediated repression of the repressor L31p[J]. Nucleic Acids Research, 2022, 50(22): 12739-12753.
[34] Trautmann HS, Schmidt SS, Gregory ST, et al. Ribosome heterogeneity results in leader sequence-mediated regulation of protein synthesis in *Francisella tularensis*[J]. Journal of Bacteriology, 2023, 205(9): e0014023.
[35] Trautmann HS, Ramsey KM. A ribosomal protein homolog governs gene expression and virulence in a bacterial pathogen[J]. Journal of Bacteriology, 2022, 204(10): e0026822.
[36] 白娜玲, 何宇, 李双喜,等. 金属离子胁迫对 *Sphingomonas* sp. Y2 降解壬基酚聚氧乙烯醚特性的影响[J]. 微生物学杂志, 2022, 42(6): 46-53.
[37] Zhang P, Zhang B, Jiao J, et al. Modulation of symbiotic compatibility by rhizobial zinc starvation machinery[J]. mBio, 2020, 11(1): e03193-19.
[38] Goethe E, Gieseke A, Laarmann K, et al. Identification and characterization of *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* zinc transporters[J]. Journal of Bacteriology, 2021, 203(9): e00049-21.
[39] Chaoprasid P, Dokpikul T, Johnrod J, et al. *Agrobacterium tumefaciens* Zur regulates the high-affinity zinc uptake system TroCBA and the putative metal chaperone YciC, along with ZinT and ZnuABC, for survival under zinc-limiting conditions[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2016, 82(12): 3503-3514.
[40] Corbett D, Wang J, Schuler S, et al. Two zinc uptake systems contribute to the full virulence of *Listeria monocytogenes* during growth *in vitro* and *in vivo*[J]. Infection and Immunity, 2012, 80(1): 14-21.
[41] Bui HB, Inaba K. Structures, mechanisms, and physiological functions of zinc transporters in different biological kingdoms[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(5): 3045.
[42] Chandrangsu P, Huang X, Gaballa A, et al. *Bacillus subtilis*

FolE is sustained by the ZagA zinc metallochaperone and the alarmone ZTP under conditions of zinc deficiency[J]. Molecular Microbiology, 2019, 112(3): 751-765.

[43] Fortuna A, Bähre H, Visca P, et al. The two *Pseudomonas aeruginosa* DksA stringent response proteins are largely interchangeable at the whole transcriptome level and in the control of virulence-related traits[J]. Environmental Microbiology, 2021, 23(9): 5487-5504.

[44] Edmonds KA, Jordan MR, Giedroc DP. COG0523 proteins: A functionally diverse family of transition metal-regulated G3E P-loop GTP hydrolases from bacteria to man[J]. Metallomics, 2021, 13(8): mfab046.

[45] Gabriel SE, Miyagi F, Gaballa A, et al. Regulation of the *Bacillus subtilis yciC* gene and insights into the DNA-binding specificity of the zinc-sensing metalloregulator Zur[J]. Journal of Bacteriology, 2008, 190(10): 3482-3488.

[46] Sydor AM, Jost M, Ryan KS, et al. Metal binding properties of *Escherichia coli* YjiA, a member of the metal homeostasis-associated COG0523 family of GTPases[J]. Biochemistry, 2013, 52(10): 1788-1801.

[47] Paterson JR, Wadsworth JM, Hu P, et al. A critical role for iron and zinc homeostatic systems in the evolutionary adaptation of *Escherichia coli* to metal restriction[J]. Microbial Genomics, 2023, 9(12): 3314.

[48] Osterberg MK, Smith AK, Campbell C, et al. Coupling of zinc and GTP binding drives G-domain folding in *Acinetobacter baumannii* ZigA[J]. Biophysical Journal, 2024, 123(8): 979-991.

[49] Jordan MR, Wang J, Weiss A, et al. Mechanistic insights into the metal-dependent activation of zn(II)-dependent metallochaperones[J]. Inorganic Chemistry, 2019, 58(20): 13661-13672.

[50] Kandari D, Joshi H, Tanwar N, et al. Delineation of the residues of *Bacillus anthracis* zinc uptake pegulator protein directly involved in its interaction with cognate DNA[J]. Biological Trace Element Research, 2021, 199(8): 3147-3158.

[51] Haas CE, Rodionov DA, Kropat J, et al. A subset of the diverse COG0523 family of putative metal chaperones is linked to zinc homeostasis in all kingdoms of life[J]. BMC Genomics, 2009,10: 470.

[52] Huang DL, Tang DJ, Liao Q, et al. The Zur of *Xanthomonas campestris* functions as a repressor and an activator of putative zinc homeostasis genes via recognizing two distinct sequences within its target promoters[J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36(13): 4295-4309.

[53] Goethe E, Laarmann K, Lührs J, et al. Critical role of Zur and SmtB inzinc homeostasis of *Mycobacterium smegmatis*[J]. mSystems, 2020, 5(2): e00880-19.

[54] Kallifidas D, Pascoe B, Owen GA, et al. The zinc-responsive regulator Zur controls expression of the coelibactin gene cluster in *Streptomyces coelicolor*[J]. Journal of Bacteriology, 2010, 192(2): 608-611.

[55] Bütof L, Groüe C, Lilie H, et al. Interplay between the Zur regulon components and metal resistance in *Cupriavidus metallidurans*[J]. Journal of Bacteriology, 2019, 201(15): e00192-19.

[56] Rahman MT, Karim MM. Metallothionein: A potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity[J]. Biological Trace Element Research, 2018, 182(1): 1-13.

[57] Mikhaylina A, Ksibe AZ, Scanlan DJ, et al. Bacterial zinc uptake regulator proteins and their regulons[J]. Biochemical Society Transactions, 2018, 46(4): 983-1001.

[58] Choi SH, Lee KL, Shin JH, et al. Zinc-dependent regulation of zinc import and export genes by Zur[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 15812.

[59] Shin JH, Helmann JD. Molecular logic of the Zur-regulated zinc deprivation response in *Bacillus subtilis*[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 12612.

[60] Yang W, Liu Y, Chen L, et al. Zinc uptake regulator (zur) gene involved in zinc homeostasis and virulence of *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* in rice[J]. Current Microbiology, 2007, 54(4): 307-314.

[61] Ellison ML, Farrow JM, 3rd, Parrish W, et al. The transcriptional regulator Np20 is the zinc uptake regulator in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. PloS One, 2013, 8(9): e75389.

[62] Ducret V, Gonzalez D, Perron K. Zinc homeostasis in *Pseudomonas*[J]. Biometals, 2023, 36(4): 729-744.

[63] Ajiboye TO, Skiebe E, Wilharm G. Impact of zinc uptake regulator Zur on the susceptibility and oxidative stress response of *Acinetobacter baumannii* to antibiotics[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2019, 53(4): 467-473.

[64] Randazzo P, Anba-Mondoloni J, Aubert-Frambourg A, et al. *Bacillus subtilis* regulators MntR and Zur participate in redox cycling, antibiotic sensitivity, and cell wall plasticity[J]. Journal of Bacteriology, 2020, 202(5): e00547-19.

[65] Olivan-Muro I, Sarasa-Buisan C, Guio J, et al. Unbalancing Zur (FurB)-mediated homeostasis in *Anabaena* sp. PCC7120: Consequences on metal trafficking, heterocyst development and biofilm formation[J]. Environmental Microbiology, 2023, 25(11): 2142-2162.

[66] Lyu M, Cheng Y, Dai Y, et al. Zinc-responsive regulator Zur regulates zinc homeostasis, secondary metabolism, and morphological differentiation in *Streptomyces avermitilis*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2022, 88(7): e0027822.

[67] 夏焕章, 翟航. 放线菌次级代谢产物研究进展[J]. 微生物学杂志, 2023, 43(4): 1-9.

[68] Chen M, Wu B, Huang Y, et al. Transcription factor shapes chromosomal conformation and regulates gene expression in bacterial adaptation[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(10): 5643-5657.