

链霉菌的次级代谢受到严格的调控。TetR 家族成员众多、作用机制多样，对链霉菌的次级代谢调控有重要作用。深入了解其作用机制，对提高抗生素产量和发掘新抗生素有重要意义。

沈月毛

## TetR 家族调控链霉菌次级代谢的机制

韩晓伟 沈月毛\*

(山东大学 药学院 天然产物化学生物学教育部重点实验室 山东 济南 250012)

**摘要:** 链霉菌和其他放线菌是活性天然产物的重要来源。随着基因组测序结果的飞速积累，人们发现链霉菌中蕴含丰富的次级代谢途径，远远超过实验室常规条件下检测到的天然产物数量。链霉菌次级代谢途径的表达受到精密而复杂的代谢调控网络的控制。链霉菌中的 TetR 家族成员数量大、作用机制多样，是调控网络的重要成员。链霉菌 TetR 家族的成员通过配体结合域结合  $\gamma$ -丁酸内酯(Gamma butyrolactone, GBL)信号分子或其他小分子配体，感受外界环境变化，对下游靶基因进行阻遏或激活，从而对次级代谢进行调控。本文从 TetR 家族的功能及结合配体的类型对该家族成员进行分类，并总结一些已经被证实在链霉菌次级代谢调控中发挥作用的 TFRs (TetR family transcriptional regulators)的作用机制。

**关键词:** 链霉菌, TetR 家族, 次级代谢调控

## TetR family proteins in regulation of secondary metabolism in *Streptomyces*

HAN Xiao-Wei SHEN Yue-Mao\*

(Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

**Abstract:** *Streptomyces* and other actinobacteria are important sources for bioactive products.

基金项目: 国家 973 计划项目(No. 2012CB721005, 2013CB734002)

\*通讯作者: Tel: 86-531-88382108; 信箱: yshen@sdu.edu.cn

收稿日期: 2013-02-13; 接受日期: 2013-05-08

In the light of whole genome sequencing technology, people have gained further information about *Streptomyces*. There exists a plethora of secondary metabolic pathways in *Streptomyces*, which exceeds the number of natural products that have been isolated under normal laboratory conditions. The expression of secondary metabolic pathways is regulated by a precise and sophisticated regulatory network. TetR family in *Streptomyces* is of great value in the regulatory network due to its huge number and multifunction. TetR family members could sense the environment changes through binding to specific GBL (gamma butyrolactone) molecules or other ligands with the help of the ligand binding domain, and subsequently repress or activate secondary pathways through regulating the expression of downstream target genes. This review will focus on the classification of TetR family proteins in *Streptomyces* based on their function and ligands they bind, and list the regulatory mechanism of known TFRs (TetR family regulators) on secondary metabolism in *Streptomyces*.

**Keywords:** *Streptomyces*, TetR family, Secondary metabolism regulation

抗生素是微生物在生长后期,利用初级代谢产物作为前体,通过复杂的生物合成途径,合成的具有生理活性的次级代谢产物。大多数抗生素的生物合成基因成簇分布在微生物的染色体或质粒上。这些基因簇小到 12 kb,大到 210 kb,除了含有结构基因之外,通常还包含生物合成途径特异的调控基因,以及抗生素的抗性基因和抗性调节基因<sup>[1-2]</sup>。

链霉菌是一类高 G+C 含量的革兰氏阳性细菌,常见于干燥的土壤、腐烂的植被,或者深海沉积物中。面对理化环境恶劣、营养贫乏的自然选择压力,链霉菌在进化过程中形成了复杂的形态分化机制和生理代谢途径。链霉菌产生的抗生素种类繁多,结构丰富多样,生理活性广泛,占目前已市场化的天然产物来源抗生素的三分之二<sup>[3]</sup>。链霉菌抗生素的生物合成基因簇转录起始普遍依赖全局或途径特异调控蛋白的调控。全局调控蛋白主要有双组分调控系统(如 PhoR-PhoP、AsbA1-AsbA2),也包括其它一些应答因子,如 GlnR (Global regulator of nitrogen assimilation)<sup>[4]</sup>。途径特异性调控蛋白主要包括链霉菌抗生素调控蛋白 SARP (*Streptomyces* antibiotic regulatory

protein)家族,对抗生素生物合成起正调控作用。这一家族的成员通常有结合 DNA 的特征性结构——螺旋-转角-螺旋(Helix-turn-helix, HTH),属于转录调控因子<sup>[4]</sup>。

同属转录调控因子的 TetR 家族,既可以作用于全局调控因子,也可对抗生素的生物合成进行途径特异性调控。其在链霉菌基因组中的大量分布,暗示对抗生素生物合成的调控有重要作用。因此,深入了解该家族对抗生素生物合成的调控机制,对激活沉默基因簇,发掘新抗生素,改造抗生素产生菌,选育高产菌株,提高抗生素产量,均有深远意义。

## 1 TetR 家族的结构、功能与分布

TetR 家族转录调节因子(TetR family transcriptional regulator, TFR)是最常见的原核转录调控因子之一,以其家族中结构和功能研究最为清楚的成员——四环素抗性阻遏蛋白(*Tet* repressor, TetR)而得名<sup>[5]</sup>。随着越来越多 TFRs 晶体结构的解析,可以发现它们通常以同源二聚体的形式结合在 DNA 上<sup>[6-10]</sup>。每个单体都含有 N 端的 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)和 C 端的小分

子配体结合域(Ligand binding domain, LBD)。N 端序列高度保守,具有保守结构域 PF00440 (TetR\_N),而 C 端的氨基酸组成差异相对较大,暗示了其可能结合的小分子配体的结构多样性。每个单体在二级结构上较为保守,具有 9-11 个  $\alpha$  螺旋,其中前 3 或 4 个螺旋形成 HTH 结构用于结合 DNA; 剩余螺旋形成一个口袋结构,即 LBD 结构域,负责结合配体以及形成二聚体<sup>[7,10-11]</sup>。

虽然近年来有少数研究报道了 TFRs 作为正调控因子的例子<sup>[13-14]</sup>或者同时具有阻遏/激活的双重作用<sup>[15]</sup>,但绝大多数已经报道的 TFRs 均具有转录阻遏的作用。它们通过 N 端的 DBD 结构域与受调控基因上游的启动子区域结合,阻碍 RNA 聚合酶-启动子转录复合物转变成有效的转录状态,从而影响下游受调控基因的转录起始<sup>[16-17]</sup>。当 TFRs 与小分子配体结合后,其构象发生改变并从 DNA 上解离下来,从而启动下游基因的转录<sup>[9]</sup>。例如, TetR 通过结合在四环素抗性基因 *tetA* 上游的 *tetO* 区域,阻遏 *tetA* 的

转录。当细胞膜外的四环素(Tc)进入细胞内,与 TetR 结合,引起 TetR 变构,导致 TetR 从 *tetO* 区域解离下来,启动 *tetA* 的转录。在 TetA 的作用下, Tc 被外排到膜外<sup>[12]</sup>(图 1)。

以往研究报道的 TFRs,包括大肠杆菌 (*Escherichia coli*)的 AcrR<sup>[18]</sup>、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)的 QacR<sup>[16]</sup>、沙雷氏菌 (*Serratia* sp.)的 PigZ<sup>[19]</sup>和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)的 EthR<sup>[20]</sup>,均参与调控抗生素抗性相关的外排泵编码基因的表达。实际上, TFRs 参与许多代谢和生理过程的调控,如抗生素的生物合成<sup>[21]</sup>、三羧酸循环<sup>[22]</sup>和生物膜的形成<sup>[23]</sup>。

TFRs 在微生物中的分布非常广泛。在 UniProt (2011 年 6 月发布)中,有 2 713 种微生物的基因组中包含具有 PF00440 结构的编码基因; NCBI 中已公布基因组的微生物中近一半 (1 801 种)含有注释为 TFR 的蛋白。甚至在病毒 *Vibrio* phage vB\_VchM-138 中也含有 TFRs。除

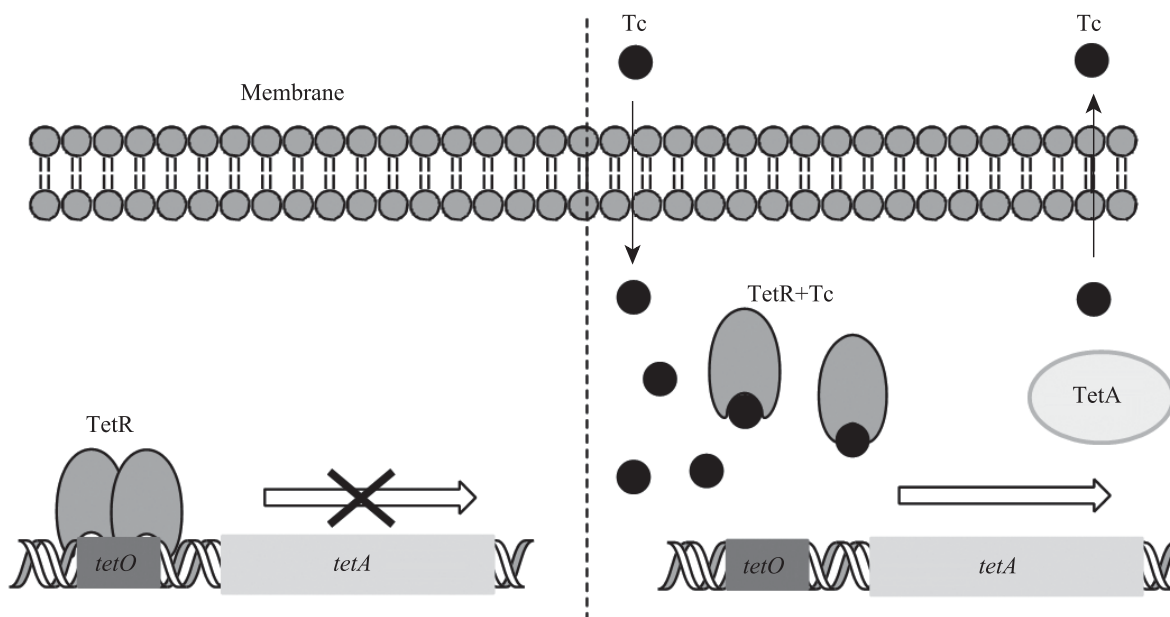


图 1 TetR 对四环素抗性基因 *tetA* 的阻遏机制<sup>[12]</sup>

Fig. 1 The repression mechanism of TetR on tetracycline resistance gene *tetA*<sup>[12]</sup>

染色体之外, 在一些微生物的质粒上也发现了 TFR 编码基因, 暗示 TFRs 分布之广可能与基因的水平转移有关<sup>[5]</sup>。

值得注意的是, TFRs 在一些放线菌(如链霉菌、诺卡氏菌、分枝杆菌)中尤为丰富。例如, 天蓝色链霉菌 *S. coelicolor* A3(2)的基因组中编码 8 153 个蛋白, 其中有 150 个注释为 TFR, 约占总编码蛋白的 2%。链霉菌能产生丰富的次级代谢产物, TFRs 的大量存在很有可能与其次级代谢产物的生物合成有关。

## 2 链霉菌中 TetR 家族的研究进展

### 2.1 TetR 家族在链霉菌中的分布与分类

NCBI 中已公布了 14 种链霉菌的完整基因组, 根据注释对其基因组中总编码蛋白, 调控蛋白和 TFR 的数目进行了统计分析(表 1)。

从表 1 可以看出, 调控基因在链霉菌基因组中占了 10%左右, 这可能是与链霉菌感受外

界变化和刺激有关。更值得关注的是, TFRs 在整个调控蛋白里占了非常大的比例。然而, 到目前为止却没有一个很好的系统对链霉菌中的 TFRs 进行分类。

Nishida 等<sup>[24]</sup>在分析  $\gamma$ -丁内酯合酶与受体的协同进化关系时, 发现 ArpA 同源蛋白可以大致分为 3 类。因此, 本文在此基础上, 对链霉菌中的 TFRs 进行了更进一步的分类。

本文根据链霉菌中 TFRs 的功能和结合配体的类型, 将 TFRs 分为 5 类: 第一类是 GBL 受体(Gamma butyrolactone receptor, GBL receptor), 此类受体的编码基因旁边伴有能与其识别的  $\gamma$ -丁内酯类小分子信号分子的合酶基因, 他们共同参与到链霉菌形态分化和次级代谢的调控中; 第二类是 MMF 受体(Methylenomycin furan receptor, MMF receptor), 这一类受体与 GBL 受体的同源性较高, 但是结合的信号分子与 GBL 不同, 是带有呋喃环结构的小分子; 第

表 1 14 种链霉菌基因组中调控蛋白和 TFRs 的数量  
Table 1 Occurrence of regulatory proteins and TFRs in fourteen *Streptomyces* genomes

链霉菌菌株 <i>Streptomyces</i> strains	基因组大小 Genome size (Mb)	编码蛋白 Encoding proteins	调控蛋白 Regulatory proteins	TFRs
<i>Streptomyces violaceusniger</i> Tu 4113	11.14	8 985	812	170
<i>S. coelicolor</i> A3(2)	9.05	8 153	965	150
<i>S. hygrosopicus</i> subsp. <i>Jinggangensis</i> 5008	10.38	9 108	809	140
<i>S. sp.</i> SirexAA-E	7.41	6 357	572	121
<i>S. cattleya</i> NRRL 8057	8.10	7 569	609	119
<i>S. avermitilis</i> MA-4680	9.12	7 676	641	115
<i>S. venezuelae</i> ATCC 10712	8.23	7 453	621	114
<i>S. griseus</i> subsp. <i>griseus</i> NBRC 13350	8.55	7 136	594	101
<i>S. flavogriseus</i> ATCC 33331	7.66	6 572	507	95
<i>S. sp.</i> Tu6071	7.51	6 642	515	88
<i>S. sviveus</i> ATCC 29083	9.31	8 205	707	80
<i>S. pristinaespiralis</i> ATCC 25486	8.13	6 869	567	67
<i>S. scabiei</i> 87.22	10.15	8 746	584	62
<i>S. clavuligerus</i> ATCC 27064	9.14	7 590	499	61

三类是假 GBL 受体(Pseudo gamma butyrolactone receptor, Pseudo GBL receptor), 他们与 GBL 受体的同源性较高, 但是并不能结合内源产生的信号分子; 第四类是抗性相关受体(Resistance related receptor), 编码基因分布在抗生素生物合成基因簇中, 旁边伴有该抗生素的抗性基因, 研究证明该类蛋白能与所在基因簇产生的抗生素结合, 调控对该抗生素的抗性; 第五类是孤儿受体(Orphan receptor), 周围不存在小分子合酶基因, 也没有次级代谢的基因簇, 但此类蛋白可能作为全局调控因子, 调控链霉菌形态分化和某些次级代谢产物的生物合成, 也可能是冗余的无功能蛋白。

为验证我们的分类系统的合理性, 我们对链霉菌中已经验证功能的部分 TFRs 进行了系统进化分析。我们依据已经解析晶体结构的 CprB 蛋白<sup>[25]</sup>, 截取了 TFRs 配体结合域的氨基酸序列, 采用 Neighbor-Joining 的方法构建了系统发育树(图 2)。发现我们的功能分类与系统发育树聚合形成的进化分支是基本吻合的。

## 2.2 GBL 受体

GBL 受体能识别并特异性结合  $\gamma$ -丁内酯类小分子信号分子(GBL), 而 GBL 合酶的编码基因与 GBL 受体的编码基因相邻, 构成 GBL 合酶-GBL 受体的系统, 在链霉菌的生长过程中发挥非常重要的作用。表 2 列出的是已经在链霉菌中发现的 GBL 受体。

尽管许多研究者为阐明 GBL 受体的蛋白结构做出了不少努力, 但是由于 GBL 受体稳定性不佳, 难以培养获得蛋白晶体。到目前为止, 仅获得了一个 GBL 受体—BarA 的蛋白晶体<sup>[41]</sup>。X 射线衍射数据表明 BarA 蛋白晶体属于六边形的 P6522 空间群。遗憾的是, 并没有最终解析出该蛋白的晶体结构。相信随着结构生物学技术和研究的不断进步, GBL 受体的蛋白结构将最终获得, 从而帮助我们了解 TFRs 结合 GBLs

以及其他小分子配体的机制, 阐明 TFR 的功能和对次级代谢调控的分子机制, 为进一步改造 TFRs 或者优化 GBLs 的结构而提高抗生素的产量提供理论基础。

**2.2.1 链霉菌中的 GBLs 及生物合成:** GBLs 是具有  $\gamma$ -丁内酯结构的一类化合物, 也是在链霉菌中广泛存在的一类小分子。它们作为信号分子, 可以在链霉菌的菌丝体内外自由扩散, 在链霉菌的形态分化及次级代谢的调控中起到非常关键的作用, 被称为链霉菌的“激素”。

早在 1967 年, Khokhlov 等便从灰色链霉菌中分离到了第一个 GBL 信号分子 A-factor, 它可以促使有 A-factor 缺陷的突变株产孢和产生链霉素<sup>[42]</sup>。随后, 研究者又相继在 8 种链霉菌共发现了 16 种 GBL 类分子。按照结构上的差异可以将它们划分成 4 种类型, 分别为: (1) A-factor 型, 具有 1 位酮基, 包括灰色链霉菌中的 A-factor<sup>[43]</sup>; (2) VB 型, 具有 1- $\alpha$  羟基, 包括维吉尼亚链霉菌中的 5 个 VBs<sup>[44-45]</sup>、比基尼链霉菌和蓝微褐链霉菌中 3 个 Gräfe's factors<sup>[46]</sup>; (3) IM-2 型, 具有 1- $\beta$  羟基, 包括淡紫灰链霉菌 FRI-5 中的 IM-2<sup>[47]</sup>、绿色产色链霉菌中的 Factor I<sup>[48]</sup>和天蓝色链霉菌中的 3 个 SCBs<sup>[49-50]</sup>; (4) Butenolide 型, 具有丁烯酸内酯的结构, 包括阿维链霉菌中的 Avenolide<sup>[30]</sup>和娄彻氏链霉菌中的 2 个 SRBs<sup>[51]</sup>(图 3)。

早期研究表明, AfsA 及其同源蛋白作为关键酶参与大部分 GBLs 的生物合成。Ando 等将 *afsA* 置于 T7 启动子后在大肠杆菌中过表达, 发现菌株的发酵液具有明显的 A-factor 活性, 可以诱导灰色链霉菌 A-factor 缺陷型菌株合成链霉素并促进链霉菌的菌丝生长及产孢<sup>[52]</sup>。相应地, ScbA 缺失突变株则失去了合成 SCB1 的能力, 并且大量合成抗生素放线菌紫素(ACT)和十一烷基灵菌红素(RED)<sup>[27]</sup>。但是, AfsA 家族蛋白如何参与 GBLs 的生物合成途径仍不清楚。

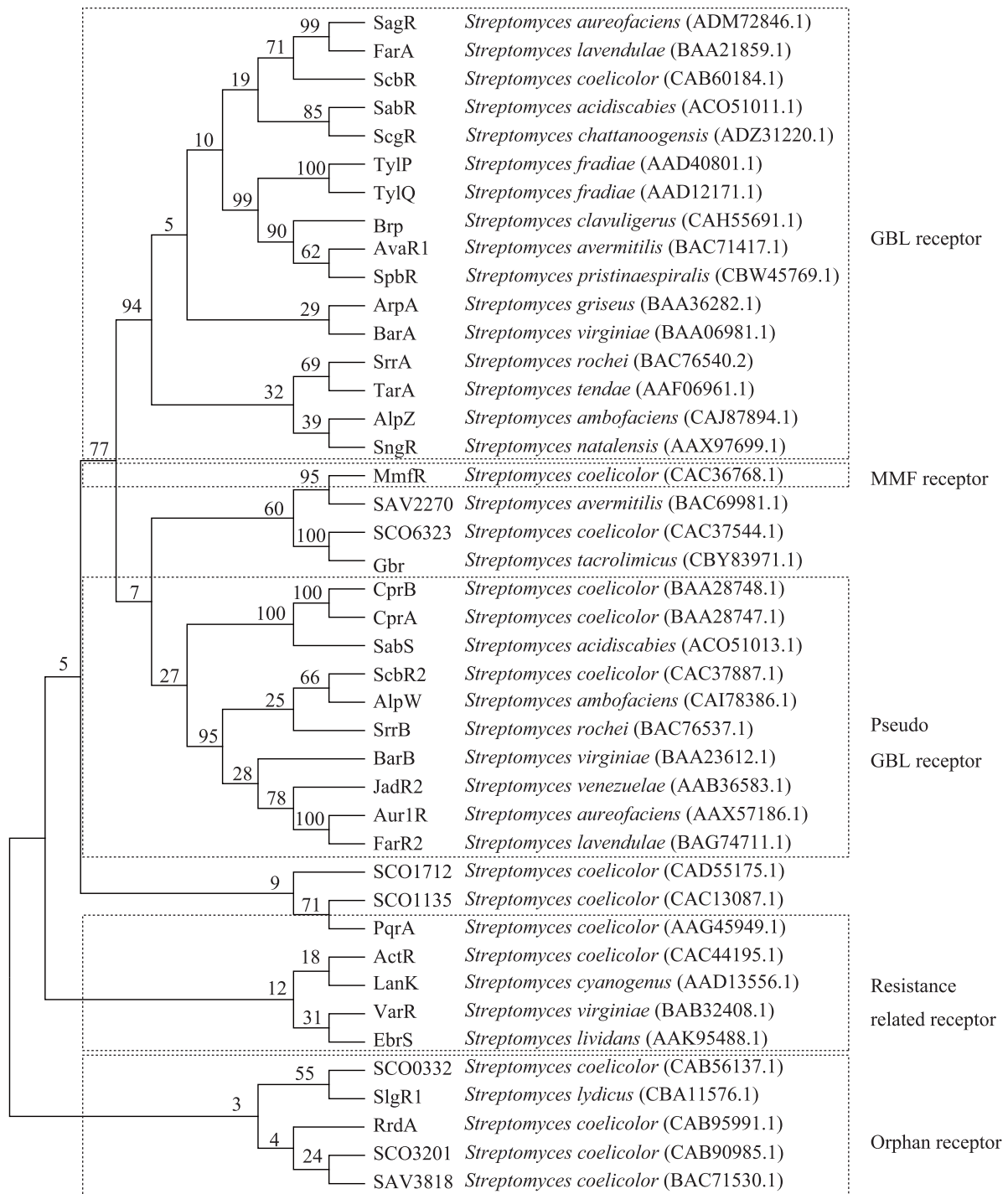


图 2 链霉菌中部分 TFRs 的系统发育树

Fig. 2 Phylogenetic tree of a number of TetR family proteins in *Streptomyces*

注: 分支点上的数字表示 1 000 次重复抽样检验的靴值; 括号中的序号表示 GenBank 数据库中的登录号; 点状线框表示 5 个类群。

Note: The number at each knot represents bootstrap value (n=1 000 replicates). Data in the parentheses is GenBank accession number. The dot-lined frames indicate five groups.

表 2 GBL 受体以及对次级代谢的影响  
Table 2 GBL receptors and their effects on secondary metabolism

GBL 受体 GBL receptor	链霉菌菌株 <i>Streptomyces</i> strain	配体 Ligands	调控抗生素合成 Antibiotics	参考文献 References
ArpA	<i>S. griseus</i> IFO 13350	A-factor	-: Streptomycin -: Grixazone	[26]
ScbR	<i>S. coelicolor</i> A3(2)	SCBs	+: Undecylprodigiosin	[27]
BarA	<i>S. virginiae</i> MAFF 10-06014	VBs	-: Virginiamycin	[28]
FarA	<i>S. lavendulae</i> FRI-5	IM-2	-: Blue pigment	[29]
AvaR1	<i>S. avermitilis</i> MA-4680	Avenolide	-: Avermectin	[30]
SabR	<i>S. acidiscabies</i> 84.104		+: WS5995B	[31]
ScgR	<i>S. chattanoogensis</i> L10		-: Natamycin	[32]
TylP	<i>S. fradiae</i> T59235		-: Tylosin	[33]
TylQ	<i>S. fradiae</i> T59235		-: Tylosin	[34]
Brp	<i>S. clavuligerus</i> 27064		-: Clavulanic acid -: Cephamicin C	[35]
SpbR	<i>S. pristinaespiralis</i> ATCC 25486		-: Pristinamycin	[36]
SrrA	<i>S. rochei</i> 7434AN4		-: Lankacidin -: Lankamycin	[37]
TarA	<i>S. tendae</i> ATCC 31160		-: Nikkomycin	[38]
AlpZ	<i>S. ambofaciens</i> ATCC 23877		-: Alpomyacin	[39]
SngR	<i>S. natalensis</i> ATCC27448		-: Natamycin	[40]

注: +: 促进或激活次级代谢; -: 抑制次级代谢。

Note: +: Represents enhancing or activating secondary metabolism; -: Represents repressing secondary metabolism.

直到 2007 年, Kato 等阐明了 A-factor 在灰色链霉菌中的生物合成途径<sup>[53]</sup>。AfsA 在体内体外都能催化 8-甲基-3-oxononoyl-酰基载体蛋白上的  $\beta$ -酮酰基转移到二羟基丙酮磷酸(DHAP)的羟基上, 形成一个酯化的 DHAP。酯化的 DHAP 经过分子间的 Aldol 缩合变成丁烯酸内酯磷酸盐, 后者再在还原酶 BprA 的作用下, 经过还原和去磷酸化形成 A-factor。

除了 AfsA 参与 GBL 的生物合成外, Kitani 等在研究 Avenolide 结构的同时, 还发现一种新的 GBL 合成机制: 乙酰辅酶 A 氧化酶 Aco 和细胞色素 P450 还原酶参与了 Avenolide 的生物合成; 然而, AfsA 家族蛋白 AvaA (SAV2269) 却不参与其中<sup>[30]</sup>。

面对结构如此多样的 GBLs, 链霉菌中存在着许多能够与它们特异性识别的 GBL 受体蛋白

与之结合。GBLs 可以自由扩散, 当达到微摩尔( $\mu\text{mol/L}$ )或纳摩尔( $\text{nmol/L}$ )的有效浓度时<sup>[30,49]</sup>, 即与链霉菌体内的内源 GBL 受体结合, 使后者丧失结合 DNA 的能力, 解除其对靶基因的阻遏作用, 从而启动相应抗生素的合成及链霉菌的形态分化。

**2.2.2 GBL 受体对次级代谢的调控:** GBL 受体在链霉菌的次级代谢中起到了非常重要的作用。其中, 研究最为清楚的是灰色链霉菌的 ArpA。ArpA 通过控制靶基因 *adpA* 的转录而对次级代谢进行调控。AdpA 是灰色链霉菌中起着中枢作用的正调控因子, 调控下游一系列基因的转录, 包括链霉素途径特异性正调控因子 *strR* 和黄色素 Grixazone 的途径特异性正调控因子 *griR*<sup>[54]</sup>。ArpA 首先结合在 *adpA* 上游的启动子区, 阻遏 *adpA* 的转录。随着菌体生长, A-factor 开始在细

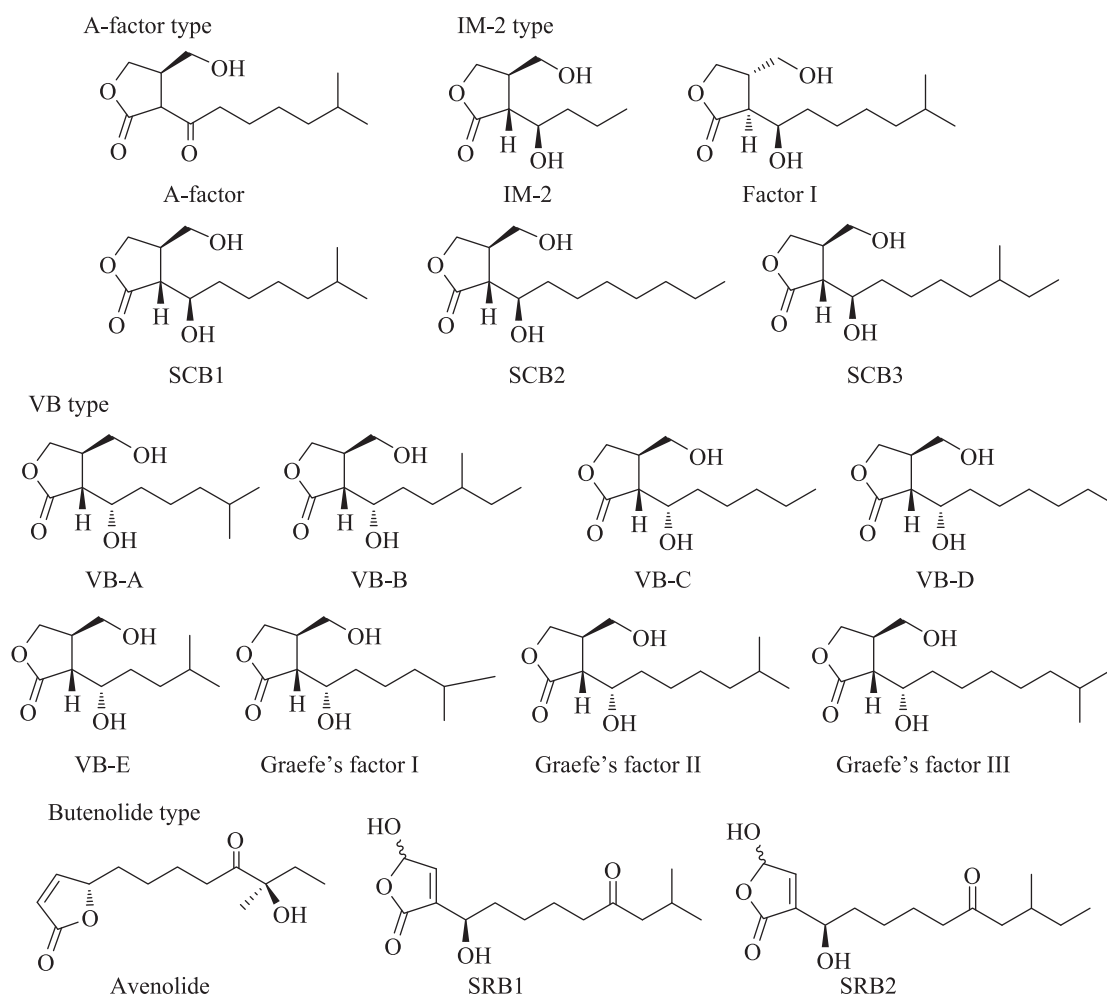
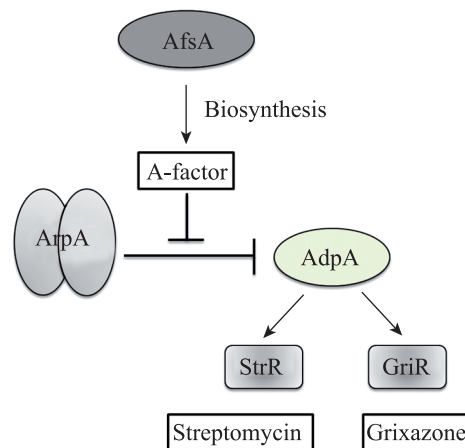


图3 链霉菌中已知的17种GBL信号分子

Fig. 3 Seventeen known GBL signal molecules from *Streptomyces*

胞中积累,当到达一定浓度时,A-factor便与胞内的受体ArpA结合,导致ArpA发生变构而从 $adpA$ 的启动子区解离。 $AdpA$ 开始表达,链霉素的生物合成也随之启动<sup>[55]</sup>(图4)。

GBL受体还可以通过调控SARP蛋白进而影响次级代谢,有时这种调控是层层级联的。在维吉尼亚链霉菌中,GBL受体BarA通过SARP家族蛋白VmsR的介导,调控维吉霉素的生物合成。SARP家族蛋白VmsS和应答蛋白VmsT的编码基因位于维吉霉素的生物合成基因簇中,它们构成双组分信号转导系统对维吉霉素M(VM)和维吉霉素S(VS)的生物合成起

图4 灰色链霉菌中ArpA对次级代谢的调控<sup>[56]</sup>Fig. 4 Mechanism of ArpA on the regulation of secondary metabolism in *S. griseus*<sup>[56]</sup>



正调控作用。而 *vmsS* 和 *vmsT* 的转录受到 SARP 家族蛋白 VmsR 的正调控。同时, VmsR 还独立于 VmsS 和 VmsT 对 VM 和 VS 的合成有促进作用。然而, 在整个调控网络的上层, BarA 则通过抑制 VmsR 编码基因的转录, 对整个维吉霉素合成基因簇的表达起到负调控作用<sup>[57]</sup>。

### 2.3 MMF 受体

MMF 受体从氨基酸序列上与 GBL 受体的同源性也比较高, 但是, 由于其结合的配体 MMFs 从结构上与 GBLs 不属一类, 因此将其单列一类。

天蓝色链霉菌 A3(2)中负责合成次甲霉素 (Methylenomycin, Mm)的基因簇在一个大型质粒 SCP1 上, 其中包括了所有的结构基因和调控基因。Corre 等将预测复杂合成 A-factor 类小分子的操纵子 *mmfLHP* 与原有启动子一起转入缺少质粒 SCP1 的天蓝色链霉菌菌株 M512 中进行异源表达, 该菌株不能合成 Prodiginine 和 ACT<sup>[58]</sup>。通过代谢产物比较分析, 从异源表达突变株中分离到了 5 个 2-烷基-4 羟甲基咪喃-3-羧酸结构的新化合物(图 5), 统称为 MMFs。MMFs 与 GBLs 不同, 它们可以抵抗强碱的裂解, 是一类新颖的信号分子。

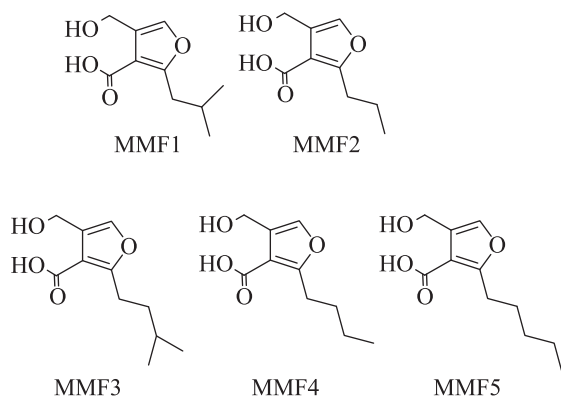


图 5 天蓝色链霉菌 A3(2)中已知的 5 种 MMFs 信号分子

Fig. 5 Five known MMFs from *Streptomyces coelicolor* A3(2)

在 *mmfLHP* 的两侧, 各有 1 个 TFR 编码基因, *mmfR* 和 *mmyR*。它们的表达产物与 GBL 受体的氨基酸相似性很高, 因此, 推测可能具有结合 MMFs 的能力。*mmyR* 缺失突变株中 Mm 的产量大幅提高; *mmfR* 突变株却相反, Mm 的产量显著下降; 两者双缺失突变株中 Mm 的产量提高。上述结果表明, MmfR 和 MmyR 共同起到了阻遏的作用。在双缺失突变株中进一步敲除 *mmfLHP*, 以消除 MMFs 的调控作用。再在此基础上分别回补 *mmfR*、*mmyR* 以及 *mmfR/mmyR*, Mm 的产量均有所降低。结果表明, MmfR 和 MmyR 单独存在时都能作为阻遏物, 结合到 DNA 上。然而, 双缺失突变株回补 *mmfR* 后, Mm 的产量可以通过添加 MMF 而恢复; 而回补 *mmyR* 的双缺失突变株菌株却不能由此恢复 Mm 的产量, 表明需要在 MmfR 存在下才能感应到 MMF。MmyR 具有较强结合 DNA 的能力, MmfR 既能结合 MMFs, 也能结合 DNA, 二者可能形成异源二聚体阻遏复合物而协同调控 Mm 的合成。另外, MmfR 和 MmyR 形成的复合物还能够阻遏 MMFs 的合成<sup>[59]</sup>。

### 2.4 假 GBL 受体

假 GBL 受体是指与 GBL 受体的相似度较高, 但是不能结合内源的 GBLs 的 TFRs。表 3 列出的是已在链霉菌中发现的假 GBL 受体。

假 GBL 受体对次级代谢的调控也往往是通过次级代谢正调控因子 SARP 介导的。例如, ScbR2 是一个典型的假 GBL 受体, 其对天蓝色链霉菌中隐性 I 型聚酮 (Cryptic polyketide, CPK) 的生物合成的调控是通过 SARP 家族蛋白 KasO 介导的。ScbR2 不能结合内源的 GBL 信号分子 SCBs, 但可以结合内源产生的放线菌紫素 (ACT) 和十一烷基灵菌红素 (RED) 两种抗生素。ScbR2 与 ACT 或 RED 的结合, 导致自身从 *kasO* 的启动子区解离下来, 启动 KasO 的表达, 进而启动 CPK 的合成<sup>[67]</sup>。

表3 假 GBL 受体以及对次级代谢的影响  
Table 3 Pseudo GBL receptors and their effects on secondary metabolism

假 GBL 受体 Pseudo GBL receptor	链霉菌菌株 <i>Streptomyces</i> strain	配体 Ligands	调控抗生素合成 Antibiotics	参考文献 References
JadR2	<i>S. venezuelae</i> ISP5230	Chloramphenicol Jadomycin	-: Jadomycin +: Chloramphenicol	[60]
ScbR2	<i>S. coelicolor</i> M145	Actinorhodin Undecylprodigiosin	-: abCPK, yCPK	[61]
CprA	<i>S. coelicolor</i> A3(2)		+: Actinorhodin +: Undecylprodigiosin	[62]
CprB	<i>S. coelicolor</i> A3(2)		-: Actinorhodin -: Undecylprodigiosin	[62]
SabS	<i>S. acidiscabies</i> 84.104		-: WS5995B	[31]
AlpW	<i>S. ambofaciens</i> ATCC 23877		-: Kinamycin	[63]
SrrB	<i>S. rochei</i> 7434AN4		+: Lankacidin +: Lankamycin	[37]
BarB	<i>S. virginiae</i> MAFF 10-06014		-: Virginiamycin	[64]
Aur1R	<i>S. aureofaciens</i> CCM 3239		-: Auricin	[65]
FarR2	<i>S. lavendulae</i> FRI-5		-: Blue pigment	[66]

注: +: 促进或激活次级代谢; -: 抑制次级代谢。

Note: +: Represents enhancing or activating secondary metabolism; -: Represents repressing secondary metabolism.

与 ScbR2 类似, 委内瑞拉链霉菌中的 JadR2 也是通过抑制杰多霉素生物合成过程中的正调控因子 JadR1 编码基因的转录, 抑制杰多霉素的生物合成。野生型的委内瑞拉链霉菌需要在乙醇存在的情况下才产生杰多霉素, 但 *jadR2* 缺失突变株不需要乙醇也能合成杰多霉素。JadR2 还可以通过调控 JadR1 的表达进而调控氯霉素的生物合成, *jadR2* 缺失突变株几乎丧失合成氯霉素的能力。凝胶阻滞实验进一步证实, JadR2 可以特异地结合杰多霉素和氯霉素, 并从 *jadR1* 的启动子区解离, 解除对 *jadR1* 的转录阻遏<sup>[67]</sup>。

## 2.5 抗性相关受体

链霉菌可以产生丰富多样的抗生素, 其中许多对其自身也具有潜在的抑制作用, 因此需要适当的外排系统将合成的抗生素运出体外。这一过程离不开链霉菌中存在的一些抗性基因, 而 TFRs 同样具有调控某些抗性基因的功能。我们称这些 TFRs 为抗性相关受体, 包括

SimR<sup>[68]</sup>、ActR<sup>[69]</sup>、LanK<sup>[70]</sup>、VarR<sup>[71]</sup>、TcmR<sup>[72]</sup>、EbrS<sup>[73]</sup>、PqrA<sup>[74]</sup>等。像 TetR/TetA 系统一样, 抗性基因受到抗性相关受体直接或间接地抑制。当体内抗生素浓度达到一定水平, 便可以结合抗性相关受体, 使其解阻遏, 从而激活抗性基因的表达; 在后者的作用下, 抗生素便被排出体外。

抗生链霉菌的 Simocyclinone D8 生物合成基因簇中存在 *simR/simX* 基因对。Simocyclinone D8 是抗生链霉菌产生的一种 DNA 回旋酶抑制剂, 它可以通过 SimX 外排泵被排出体外。SimR 通过结合在 *simR/simX* 中间区域的两个操纵子上, 抑制 *simX* 的转录。Simocyclinone D8 及其生物合成过程中的中间体 Simocyclinone C4, 都可以使 SimR 从靶 DNA 上脱离下来, 从而启动 *simX* 的转录。同时, SimR 对自身也有转录阻遏的作用。

## 2.6 孤儿受体

在链霉菌的基因组中, 大多数的 TFRs 既不

结合信号分子,也不结合自身产生的抗生素,因此称它们为孤儿受体。它们极有可能通过全局调控的方式在调控网络中直接或间接地发挥作用。孤儿受体在链霉菌 TFRs 中占得比例最大,但是由于研究难度较大,因此我们对这类受体的了解还很少。目前,从链霉菌中鉴定了的孤儿受体型 TFRs 有 8 个,分别是天蓝色链霉菌中的 SCO0332<sup>[75]</sup>、SCO1104(RrdA)<sup>[76]</sup>、SCO3201<sup>[60]</sup>、SCO1135<sup>[77]</sup>、SCO1712<sup>[78]</sup>, 利迪链霉菌中的 SlgR1<sup>[79]</sup>, 阿维链霉菌中的 SAV3818<sup>[80]</sup>和吸水链霉菌中的 Gel19<sup>[81]</sup>。孤儿受体对次级代谢的调控没有信号分子或其它配体的参与,它们对次级代谢的调控机制还不清楚,但它们有可能通过与其它 TFRs 关联而发挥作用。

RrdA 可以影响天蓝色链霉菌中 RED 和 ACT 的生物合成,但是具体的调控机制并不清楚。*rrdA* 缺失突变株表现出 RED 产量提高,ACT 产量降低。而 *rrdA* 的过表达却使 RED 产量大幅降低,而 ACT 过量产生。RT-PCR 分析表明 RrdA 对 RED 合成的负调控是通过 *redD* 的转录实现的;然而,正调控 ACT 合成的 *actII-orf4* 的转录水平却没有变化。RrdA 对 RED 和 ACT 合成的两种截然不同的作用可能是由于生物合成过程中对底物的竞争造成的。

SCO3201 在天蓝色链霉菌和变铅青链霉菌中均有分布,将其过表达能够明显抑制天蓝色链霉菌和变铅青链霉菌 *ppk* 缺失突变株中抗生素 CDA (Calcium-dependent antibiotic)、RED 和 ACT 的合成,表明 SCO3201 对次级代谢有阻遏作用。有趣的是,这个基因的缺失并不引起天蓝色链霉菌的任何表型变化,表明其很有可能作用于其他参与形态分化或代谢的 TFRs 的靶基因。因此,SCO3201 可能与其他的 TFRs 形成

功能互补。

### 3 结束语

链霉菌的基因组中蕴藏着非常丰富的抗生素生物合成基因簇,但人们从中仅分离到数目有限的化合物。许多次级代谢基因簇是沉默的,或者表达水平非常低,达不到普通提取分离的检测限。在链霉菌的调控网络中,TetR 家族是非常重要的成员,在链霉菌形态分化、初级代谢以及次级代谢中扮演着非常重要的角色。TetR 家族成员通常发挥着负调控作用,对于 TFRs 的传统研究通常是采用基因敲除的方法,期望通过解除阻遏以达到激活沉默的基因簇或者提高低产化合物产量的目的。然而,近年来不断有研究报道发现 TFRs 作为正调控因子参与次级代谢调控的例子。这暗示了 TFRs 在次级代谢调控中的功能多样性。此外,TFRs 在链霉菌中的数量众多,而且其中绝大部分成员的功能并不清楚。因此,阐明这些未知 TFRs 在次级代谢中的调控机制,对于提高抗生素产量,发现新型的抗生素,具有重要意义。同时,随着 DNA 微阵列技术和转录组技术的不断成熟,相信可以为研究未知 TFRs 的功能提供很大的帮助。

### 参考文献

- [1] Liu XY, Ruan LF, Hu ZF, et al. Genome-wide screening reveals the genetic determinants of an antibiotic insecticide in *Bacillus thuringiensis*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(50): 39191–39200.
- [2] Mast Y, Weber T, Golz M, et al. Characterization of the ‘pristinamycin supercluster’ of *Streptomyces pristinaespiralis*[J]. *Microbial Biotechnology*, 2011, 4(2): 192–206.
- [3] Bentley SD, Chater KF, Cerdeno-Tarraga AM, et al. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2)[J].

- Nature, 2002, 417(6885): 141–147.
- [4] Martin JF, Liras P. Engineering of regulatory cascades and networks controlling antibiotic biosynthesis in *Streptomyces*[J]. Current Opinion in Microbiology, 2010, 13(3): 263–273.
- [5] Ramos JL, Martinez-Bueno M, Molina-Henares AJ, et al. The TetR family of transcriptional repressors[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2005, 69(2): 326–356.
- [6] Itou H, Watanabe N, Yao M, et al. Crystal structures of the multidrug binding repressor *Corynebacterium glutamicum* CgmR in complex with inducers and with an operator[J]. Journal of Molecular Biology, 2010, 403(2): 174–184.
- [7] Le TB, Stevenson CE, Fiedler HP, et al. Structures of the TetR-like simocyclinone efflux pump repressor, SimR, and the mechanism of ligand-mediated derepression[J]. Journal of Molecular Biology, 2011, 408(1): 40–56.
- [8] Miller DJ, Zhang YM, Subramanian C, et al. Structural basis for the transcriptional regulation of membrane lipid homeostasis[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2010, 17(8): 971–975.
- [9] Orth P, Schnappinger D, Hillen W, et al. Structural basis of gene regulation by the tetracycline inducible Tet repressor-operator system[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2000, 7(3): 215–219.
- [10] Schumacher MA, Miller MC, Grkovic S, et al. Structural basis for cooperative DNA binding by two dimers of the multidrug-binding protein QacR[J]. EMBO Journal, 2002, 21(5): 1210–1218.
- [11] Hinrichs W, Kisker C, Duvel M, et al. Structure of the Tet repressor-tetracycline complex and regulation of antibiotic resistance[J]. Science, 1994, 264(5157): 418–420.
- [12] Saenger W, Orth P, Kisker C, et al. The tetracycline repressor—a paradigm for a biological switch[J]. Angewandte Chemie International Edition in English, 2000, 39(12): 2042–2052.
- [13] Hu B, Lidstrom M. Ccr R, a TetR family transcriptional regulator, activates the transcription of a gene of the Ethylmalonyl coenzyme A pathway in *Methylobacterium extorquens* AM1[J]. Journal of Bacteriology, 2012, 194(11): 2802–2828.
- [14] Kloosterman TG, Van Der Kooi-Pol MM, Bijlsma JJ, et al. The novel transcriptional regulator SczA mediates protection against Zn<sup>2+</sup> stress by activation of the Zn<sup>2+</sup>-resistance gene *czcD* in *Streptococcus pneumoniae*[J]. Molecular Microbiology, 2007, 65(4): 1049–1063.
- [15] Chattoraj P, Mohapatra SS, Rao JL, et al. Regulation of transcription by SMU.1349, a TetR family regulator, in *Streptococcus mutans*[J]. Journal of Bacteriology, 2011, 193(23): 6605–6613.
- [16] Grkovic S, Brown MH, Roberts NJ, et al. QacR is a repressor protein that regulates expression of the *Staphylococcus aureus* multidrug efflux pump QacA[J]. Journal of Biological Chemistry, 1998, 273(29): 18665–18673.
- [17] Rey DA, Nentwich SS, Koch DJ, et al. The McbR repressor modulated by the effector substance S-adenosylhomocysteine controls directly the transcription of a regulon involved in sulphur metabolism of *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032[J]. Molecular Microbiology, 2005, 56(4): 871–887.
- [18] Ma D, Alberti M, Lynch C, et al. The local repressor AcrR plays a modulating role in the regulation of *acrAB* genes of *Escherichia coli* by global stress signals[J]. Molecular Microbiology, 1996, 19(1): 101–112.
- [19] Gristwood T, Fineran PC, Everson L, et al. PigZ, a TetR/AcrR family repressor, modulates secondary metabolism via the expression of a putative four-component resistance-nodulation-cell-division efflux pump, ZrpADBC, in *Serratia* sp. ATCC 39006[J]. Molecular Microbiology, 2008, 69(2): 418–435.
- [20] Engohang-Ndong J, Baillat D, Aumercier M, et al. EthR, a repressor of the TetR/CamR family implicated in ethionamide resistance in mycobacteria, octamerizes cooperatively on its operator[J]. Molecular Microbiology, 2004, 51(1): 175–188.
- [21] Hirano S, Tanaka K, Ohnishi Y, et al. Conditionally positive effect of the TetR-family transcriptional regulator AtrA on streptomycin production by

- Streptomyces griseus*[J]. Microbiology, 2008, 154(3): 905–914.
- [22] Krug A, Wendisch VF, Bott M. Identification of AcnR, a TetR-type repressor of the aconitase gene *acn* in *Corynebacterium glutamicum*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(1): 585–595.
- [23] Conlon KM, Humphreys H, O'gara JP. *icaR* encodes a transcriptional repressor involved in environmental regulation of *ica* operon expression and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis*[J]. Journal of Bacteriology, 2002, 184(16): 4400–4408.
- [24] Nishida H, Ohnishi Y, Beppu T, et al. Evolution of gamma-butyrolactone synthases and receptors in *Streptomyces*[J]. Environmental Microbiology, 2007, 9(8): 1986–1994.
- [25] Natsume R, Ohnishi Y, Senda T, et al. Crystal structure of a gamma-butyrolactone autoregulator receptor protein in *Streptomyces coelicolor* A3(2)[J]. Journal of Molecular Biology, 2004, 336(2): 409–419.
- [26] Onaka H, Ando N, Nihira T, et al. Cloning and characterization of the A-factor receptor gene from *Streptomyces griseus*[J]. Journal of Bacteriology, 1995, 177(21): 6083–6092.
- [27] Takano E, Chakraborty R, Nihira T, et al. A complex role for the gamma-butyrolactone SCB1 in regulating antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2)[J]. Molecular Microbiology, 2001, 41(5): 1015–1028.
- [28] Nakano H, Lee CK, Nihira T, et al. A null mutant of the *Streptomyces virginiae barA* gene encoding a butyrolactone autoregulator receptor and its phenotypic and transcriptional analysis[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2000, 90(2): 204–207.
- [29] Kitani S, Yamada Y, Nihira T. Gene replacement analysis of the butyrolactone autoregulator receptor (FarA) reveals that FarA acts as a Novel regulator in secondary metabolism of *Streptomyces lavendulae* FRI-5[J]. Journal of Bacteriology, 2001, 183(14): 4357–4363.
- [30] Kitani S, Miyamoto KT, Takamatsu S, et al. Avenolide, a *Streptomyces* hormone controlling antibiotic production in *Streptomyces avermitilis*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(39): 16410–16415.
- [31] Healy FG, Eaton KP, Limsirichai P, et al. Characterization of gamma-butyrolactone autoregulatory signaling gene homologs in the angucyclinone polyketide WS5995B producer *Streptomyces acidiscabies*[J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(15): 4786–4797.
- [32] Du YL, Shen XL, Yu P, et al. Gamma-butyrolactone regulatory system of *Streptomyces chattanoogensis* links nutrient utilization, metabolism, and development[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(23): 8415–8426.
- [33] Stratigopoulos G, Gandecha AR, Cundliffe E. Regulation of tylosin production and morphological differentiation in *Streptomyces fradiae* by TylP, a deduced gamma-butyrolactone receptor[J]. Molecular Microbiology, 2002, 45(3): 735–744.
- [34] Stratigopoulos G, Cundliffe E. Expression analysis of the tylosin-biosynthetic gene cluster: pivotal regulatory role of the *tylQ* product[J]. Chemistry & Biology, 2002, 9(1): 71–78.
- [35] Santamarta I, Perez-Redondo R, Lorenzana LM, et al. Different proteins bind to the butyrolactone receptor protein ARE sequence located upstream of the regulatory *ccaR* gene of *Streptomyces clavuligerus*[J]. Molecular Microbiology, 2005, 56(3): 824–835.
- [36] Folcher M, Gaillard H, Nguyen LT, et al. Pleiotropic functions of a *Streptomyces pristinaespiralis* autoregulator receptor in development, antibiotic biosynthesis, and expression of a superoxide dismutase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(47): 44297–44306.
- [37] Arakawa K, Mochizuki S, Yamada K, et al.  $\gamma$ -Butyrolactone autoregulator-receptor system involved in lankacidin and lankamycin production and morphological differentiation in *Streptomyces rochei*[J]. Microbiology, 2007, 153(6): 1817–1827.
- [38] Engel P, Scharfenstein LL, Dyer JM, et al. Disruption of a gene encoding a putative gamma-butyrolactone-binding protein in *Streptomyces*

- tendae* affects nikkomycin production[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2001, 56(3/4): 414–419.
- [39] Bunet R, Mendes MV, Rouhier N, et al. Regulation of the synthesis of the angucyclinone antibiotic alpomycin in *Streptomyces ambofaciens* by the autoregulator receptor AlpZ and its specific ligand[J]. Journal of Bacteriology, 2008, 190(9): 3293–3305.
- [40] Lee KM, Lee CK, Choi SU, et al. Cloning and *in vivo* functional analysis by disruption of a gene encoding the gamma-butyrolactone autoregulator receptor from *Streptomyces natalensis*[J]. Archives of Microbiology, 2005, 184(4): 249–257.
- [41] Yoon YH, Kawai F, Sugiyama K, et al. Crystallization and preliminary crystallographic studies of the butyrolactone autoregulator receptor protein (BarA) from *Streptomyces virginiae*[J]. Acta Crystallographica. Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2010, 66(Pt 6): 662–664.
- [42] Khokhlov AF, Tovarova IF, Borisova LF, et al. The A-factor, responsible for streptomycin biosynthesis by mutant strains of *Actinomyces streptomycini*[J]. Doklady Akademii Nauk SSSR, 1967, 177(1): 232–235.
- [43] Mori K. Revision of the absolute configuration of a-factor: The inducer of streptomycin biosynthesis, basing on the reconfirmed (R)-configuration of (+)-paraconic acid[J]. Tetrahedron, 1983, 39(19): 3107–3109.
- [44] Yamada Y, Sugamura K, Kondo K, et al. The structure of inducing factors for virginiamycin production in *Streptomyces virginiae*[J]. Journal of Antibiotics, 1987, 40(4): 496–504.
- [45] Kondo K, Higuchi Y, Sakuda S, et al. New virginiae butanolides from *Streptomyces virginiae*[J]. Journal of Antibiotics, 1989, 42(12): 1873–1876.
- [46] Gräfe U, Reinhardt G, Schade W, et al. Interspecific inducers of cytodifferentiation and anthracycline biosynthesis from *Streptomyces bikiniensis* and *S. cyaneofuscatus*[J]. Biotechnology Letters, 1983, 5(9): 591–596.
- [47] Sato K, Nihira T, Sakuda S, et al. Isolation and structure of a new butyrolactone autoregulator from *Streptomyces* sp. FRI-5[J]. Journal of Fermentation and Bioengineering, 1989, 68(3): 170–173.
- [48] Grafe U, Schade W, Eritt I, et al. A new inducer of anthracycline biosynthesis from *Streptomyces viridochromogenes*[J]. Journal of Antibiotics, 1982, 35(12): 1722–1723.
- [49] Takano E, Nihira T, Hara Y, et al. Purification and structural determination of SCB1, a gamma-butyrolactone that elicits antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2)[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(15): 11010–11016.
- [50] Hsiao NH, Nakayama S, Merlo ME, et al. Analysis of two additional signaling molecules in *Streptomyces coelicolor* and the development of a butyrolactone-specific reporter system[J]. Chemistry & Biology, 2009, 16(9): 951–960.
- [51] Arakawa K, Tsuda N, Taniguchi A, et al. The butenolide signaling molecules SRB1 and SRB2 induce lankacidin and lankamycin production in *Streptomyces rochei*[J]. ChemBioChem, 2012, 13(10): 1447–1457.
- [52] Ando N, Matsumori N, Sakuda S, et al. Involvement of *afsA* in A-factor biosynthesis as a key enzyme[J]. Journal of Antibiotics, 1997, 50(10): 847–852.
- [53] Kato JY, Funa N, Watanabe H, et al. Biosynthesis of gamma-butyrolactone autoregulators that switch on secondary metabolism and morphological development in *Streptomyces*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(7): 2378–2383.
- [54] Kato JY, Miyahisa I, Mashiko M, et al. A single target is sufficient to account for the biological effects of the A-factor receptor protein of *Streptomyces griseus*[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(7): 2206–2211.
- [55] Ohnishi Y, Kameyama S, Onaka H, et al. The A-factor regulatory cascade leading to streptomycin biosynthesis in *Streptomyces griseus*: identification of a target gene of the A-factor receptor[J]. Molecular Microbiology, 1999, 34(1): 102–111.
- [56] Willey JM, Gaskell AA. Morphogenetic signaling molecules of the *Streptomyces*[J]. Chemical Reviews, 2011, 111(1): 174–187.

- [57] Pulsawat N, Kitani S, Fukushima E, et al. Hierarchical control of virginiamycin production in *Streptomyces virginiae* by three pathway-specific regulators: VmsS, VmsT and VmsR[J]. *Microbiology*, 2009, 155(4): 1250–1259.
- [58] Corre C, Song L, O’rourke S, et al. 2-Alkyl-4-hydroxymethylfuran-3-carboxylic acids, antibiotic production inducers discovered by *Streptomyces coelicolor* genome mining[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(45): 17510–17515.
- [59] O’rourke S, Wietzorrek A, Fowler K, et al. Extracellular signalling, translational control, two repressors and an activator all contribute to the regulation of methylenomycin production in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 71(3): 763–778.
- [60] Xu D, Seghezzi N, Esnault C, et al. Repression of antibiotic production and sporulation in *Streptomyces coelicolor* by overexpression of a TetR family transcriptional regulator[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 76(23): 7741–7753.
- [61] Gottelt M, Kol S, Gomez-Escribano JP, et al. Deletion of a regulatory gene within the *cpk* gene cluster reveals novel antibacterial activity in *Streptomyces coelicolor* A3(2)[J]. *Microbiology*, 2010, 156(8): 2343–2353.
- [62] Onaka H, Nakagawa T, Horinouchi S. Involvement of two A-factor receptor homologues in *Streptomyces coelicolor* A3(2) in the regulation of secondary metabolism and morphogenesis[J]. *Molecular Microbiology*, 1998, 28(4): 743–753.
- [63] Bunet R, Song L, Mendes MV, et al. Characterization and manipulation of the pathway-specific late regulator AlpW reveals *Streptomyces ambofaciens* as a new producer of Kinamycins[J]. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(5): 1142–1153.
- [64] Matsuno K, Yamada Y, Lee CK, et al. Identification by gene deletion analysis of *barB* as a negative regulator controlling an early process of virginiamycin biosynthesis in *Streptomyces virginiae*[J]. *Archives of Microbiology*, 2004, 181(1): 52–59.
- [65] Novakova R, Kutas P, Feckova L, et al. The role of the TetR-family transcriptional regulator Aur1R in negative regulation of the auricin gene cluster in *Streptomyces aureofaciens* CCM 3239[J]. *Microbiology*, 2010, 156(8): 2374–2383.
- [66] Kitani S, Iida A, Izumi TA, et al. Identification of genes involved in the butyrolactone autoregulator cascade that modulates secondary metabolism in *Streptomyces lavendulae* FRI-5[J]. *Gene*, 2008, 425(1/2): 9–16.
- [67] Xu G, Wang J, Wang L, et al. “Pseudo” gamma-butyrolactone receptors respond to antibiotic signals to coordinate antibiotic biosynthesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(35): 27440–27448.
- [68] Le TB, Fiedler HP, Den Hengst CD, et al. Coupling of the biosynthesis and export of the DNA gyrase inhibitor simocyclinone in *Streptomyces antibioticus*[J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 72(6): 1462–1474.
- [69] Tahlan K, Yu Z, Xu Y, et al. Ligand recognition by ActR, a TetR-like regulator of actinorhodin export[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2008, 383(4): 753–761.
- [70] Ostash I, Ostash B, Luzhetskyy A, et al. Coordination of export and glycosylation of landomycins in *Streptomyces cyanogenus* S136[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2008, 285(2): 195–202.
- [71] Namwat W, Lee CK, Kinoshita H, et al. Identification of the *varR* gene as a transcriptional regulator of virginiamycin S resistance in *Streptomyces virginiae*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2001, 183(6): 2025–2031.
- [72] Guilfoile PG, Hutchinson CR. The *Streptomyces glaucescens* TcmR protein represses transcription of the divergently oriented *tcmR* and *tcmA* genes by binding to an intergenic operator region[J]. *Journal of Bacteriology*, 1992, 174(11): 3659–3666.
- [73] Lee LF, Chen YJ, Kirby R, et al. A multidrug efflux system is involved in colony growth in *Streptomyces lividans*[J]. *Microbiology*, 2007, 153(4): 924–934.
- [74] Cho YH, Kim EJ, Chung HJ, et al. The *pqrAB*

- operon is responsible for paraquat resistance in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(23): 6756–6763.
- [75] Okada U, Kondo K, Hayashi T, et al. Structural and functional analysis of the TetR-family transcriptional regulator SCO0332 from *Streptomyces coelicolor*[J]. *Acta Crystallographica. Section D: Biological Crystallography*, 2008, 64(2): 198–205.
- [76] Ou X, Zhang B, Zhang L, et al. Characterization of *rrdA*, a TetR family protein gene involved in the regulation of secondary metabolism in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(7): 2158–2165.
- [77] Hillerich B, Westpheling J. A new TetR family transcriptional regulator required for morphogenesis in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(1): 61–67.
- [78] Lee HN, Huang J, Im JH, et al. Putative TetR family transcriptional regulator SCO1712 encodes an antibiotic downregulator in *Streptomyces coelicolor*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 76(9): 3039–3043.
- [79] Gomez C, Olano C, Mendez C, et al. Three pathway-specific regulators control streptolydigin biosynthesis in *Streptomyces lydicus*[J]. *Microbiology*, 2012, 158(10): 2504–2514.
- [80] Duong CT, Lee HN, Choi SS, et al. Functional expression of SAV3818, a putative TetR-family transcriptional regulatory gene from *Streptomyces avermitilis*, stimulates antibiotic production in *Streptomyces* species[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2009, 19(2): 136–139.
- [81] Kim W, Lee JJ, Paik SG, et al. Identification of three positive regulators in the geldanamycin PKS gene cluster of *Streptomyces hygroscopicus* JCM4427[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2010, 20(11): 1484–1490.

## 科技信息摘录

### 德发现能“永葆青春”的微生物

目前,衰老仍是不可避免的生命现象。但德国科研人员近日发现了一种通过分裂繁殖而使自己“永葆青春”的微生物。研究人员认为,这一发现可以为研究衰老的病理机制提供更多线索。

马克斯—普朗克分子细胞生物学与遗传学研究所日前发表公报说,这种名为“亚硝酸对粟酒裂殖酵母”的酵母菌,可以在不利环境下通过特殊的分裂繁殖使自己避免衰老。

微生物通过自身分裂来繁殖。通常情况下,分裂所产生的两个子细胞平均分得母细胞的细胞物质。如果母细胞的细胞物质老化受损,那么这种损害会平均分摊到两个子细胞内。亚硝酸对粟酒裂殖酵母的正常裂殖也是如此。

但是亚硝酸对粟酒裂殖酵母还有一种特殊的裂殖方式。如果在有化学毒物或受热的不利环境下,它会将细胞物质不平均地分配,将老化受损的细胞物质集中到一个子细胞中,而另一个子细胞集中了更年轻、未受损的细胞物质。

这样,“老”的子细胞会很快死亡,而“年轻态”的子细胞因为细胞物质未受损,即便在不利环境下也能生存较长时间和繁殖。

研究人员认为,这一特殊的裂殖机制为研究人体某些不易衰老的细胞类型,如生殖细胞、干细胞和癌症细胞,提供了可能性。

——摘自《科学网》(来源:新华社)2013/9/18  
<http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2013/9/282591.shtml>