

群感效应与链霉菌次生代谢调控

刘明¹, 李爱英^{1,2*}

华中师范大学,¹ 生命科学学院,² 农药与化学生物学教育部重点实验室, 武汉 430079

摘要:群感效应是细菌协调群体行为的一种外界信号传递机制,在细菌中普遍存在,参与细胞的多种生理过程。链霉菌中也存在群感效应,在抗生素等次生代谢产物的生物合成中起重要的调控作用;从自诱导信号分子的结构到信号传递机制都存在一定多样性,其中以 A-因子为代表的 γ -丁酸内酯类信号分子的作用机制研究最为深入。近几年在链霉菌中发现的 PI-因子、M-因子以及一些特定的代谢产物则代表几类结构较新颖的信号分子,通过群感效应机制调控次生代谢过程;链霉菌中还发现胆固醇氧化酶、甘油等分子具有信号分子特征,不排除是通过群感效应来参与抗生素生物合成调控。本文主要就参与链霉菌次生代谢调控的几类群感效应系统的研究状况进行综述,重点阐述各类群感信号分子的结构和信号传递机制的不同,并对链霉菌群感效应的研究趋势以及在抗生素高产菌遗传育种中的应用前景进行了展望。

关键词:群感效应, 自诱导信号分子, 链霉菌, 次生代谢调控, A-因子, PI-因子, M-因子

中图分类号: Q935 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2011)05-0571-08

链霉菌能通过次生代谢积累丰富的天然活性物质;在这些次生代谢产物合成过程中存在庞大而复杂的调控网络系统,主要由全局性的调控因子和途径专一性的调控因子组成^[1-2]。越来越多的研究发现群感效应 (quorum sensing, QS) 也参与链霉菌的次生代谢调控^[1-3],使得次生代谢调控网络系统更加复杂。

QS 效应是特指细菌的外界信号感受和传递系统:细菌向胞外分泌自诱导信号分子 (autoinducer, AI);AI 分子在体外积累到一定阈值,就与细菌体表、膜上或胞内特定受体结合,启动体内基因的表达,参与细胞多种生理和病理过程,如细菌的群集运动、抗生素抗性、细菌致病性等^[4-6]。

G⁻ 细菌广泛使用 N-酰基高丝氨酸内酯 (又称 AI-1) 及其衍生物作为 QS 信号分子,可与胞膜内表

面或胞质中的转录激活因子 (如 LuxR 家族蛋白) 结合,激活后者活性使之结合于特定的靶位点,导致相应靶基因的表达;G⁺ 细菌主要利用修饰后的氨基酸或寡肽类物质,通过双因子调控系统 (感应蛋白/效应蛋白)^[6],利用磷酸化机制来传递 AI 信号;有些 G⁺ 和 G⁻ 细菌还可使用呋喃硼酸酯类 (即 AI-2),也是通过双因子调控系统调节下游靶基因的转录^[4-7]。

作为 QS 效应中的关键组分,AI 信号分子必须具备 5 个基本特征:(1) 内源性 (可由细菌合成)、(2) 分泌性 (可在胞外积累)、(3) 浓度依赖性 (达到一定浓度才发挥功能)、(4) 作为配体起作用 (要与特定蛋白受体结合,从转录水平上影响靶基因启动子活性)、(5) 引起用于胞间交流的生理活动 (而不是仅仅将信号分子脱毒或代谢掉)^[7-8]。

基金项目:国家自然科学基金 (30770036);教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20070511004)

* 通信作者。Tel: +86-27-67862431; E-mail: ayli@mail.ccnu.edu.cn

作者简介:刘明 (1986 -),男,武汉人,硕士研究生,研究方向为微生物遗传学。E-mail: liu84754045@163.com

收稿日期:2010-09-28; **修回日期:**2010-12-07

链霉菌可以积累很多具有信号分子作用的小分子量的代谢物^[1-2,9],根据 AI 基本特征可以判断链霉菌的信号分子中有些是属于可以通过 QS 起作用的 AI 分子。在链霉菌中已鉴定的 AI 信号分子从结构来分主要为含有 γ -丁酸内酯吡喃环结构的 GBL (Gamma-butyrolactone) 家族^[1-2,9];另外近些年发现的 PI-因子 (pimaricin-inducer factor)^[3] 和 M-因子 (methylenomycin furans factor, 又称 MMF 因子)^[10-12] 可以 QS 效应模式参与链霉菌次生代谢调控;某些抗生素类诱导剂可能是以 QS 效应模式参与自身合成调控^[13];某些链霉菌还可以利用胆固醇氧化酶、甘油等作为信号分子来进行抗生素的合成调控,一定程度上也呈现出 AI 信号分子的部分特征^[14-15]。从已有研究结果来看,在链霉菌中发现的 QS 效应无论从 AI 的结构还是信号传递机制都有一定多样性和普遍性。

1 GBL 家族通过 QS 系统参与链霉菌次生代谢调控

这些 GBL 小分子是目前研究最多的链霉菌 AI 信号分子,根据 C-2、C-3 和 C-6 位结构的细微差别可分为 3 类(图 1):

(1) A-因子型,含有 6-酮基及 (3R) 构型,以最早在 *Streptomyces griseus* 中发现的 A-因子为代表,其调控链霉素 (streptomycin) 等化合物合成的机制研究得最深入:菌体生长前期就开始分泌的 A-因子在积累到一定浓度时进入细胞,与胞内特定受体 ArpA 结合,导致 ArpA 从靶基因 AdpA 启动子区解离,解除对后者的转录抑制;大量表达的 AdpA 直接激活了包括 *strR* (链霉素合成基因簇中的途径专一性调控基因) 在内多个靶基因的转录,进而开启了包括链霉素在内多个次级代谢产物的生物合成。另外,AdpA 还可调控细胞分化过程。在这个级联调控系统中,受体 ArpA 位于核心位置,其同源蛋白存在于多个链霉菌中。AdpA 是 ArpA 目前发现的唯一的靶基因,在链霉菌中也广泛存在^[1-2,16-17]。

(2) VB 型,含有 6- α -羟基及 (3R,6S) 构型,以 *Streptomyces virginiae* 中 VB-A 为代表,参与维吉霉素 (virginiamycin) 等生物合成调控:生长初期胞外 VB-A 浓度较低时,其受体蛋白 BarA 结合在靶序列上,抑制靶基因转录(已经鉴定的靶基因包括其自身编

码基因 *barA*、能间接调控维吉霉素合成的调控基因 *barB* 以及两种维吉霉素抗性基因 *varS* 和 *varM*),所以 BarA 可抑制自身编码基因的转录而形成自我调节环路;胞外 VB-A 浓度达到阈值后进入细胞,与 BarA 结合使之脱离了靶序列,被抑制的靶基因开始转录。游离的 BarA 除可抑制维吉霉素合成外,还可调控 VB-A 合成基因的转录^[18-20]。

(3) IM-2 型,含有 6- β -羟基及 (2R,3R,6R) 构型,以 *Streptomyces lavendulae* 中的 IM-2 和天蓝色链霉菌中 SCB1 为代表。IM-2 通过与受体蛋白 FarA 结合发挥调控功能,参与核苷类抗生素 (showdomycin 和 minimycin) 的合成以及抗结核抗生素 D-环丝氨酸 (D-cycloserine, DCS) 的关闭。游离的 FarA 除抑制 DCS 基因簇表达相关的调控基因的转录外,还抑制其自身编码基因 *farA* 的转录,形成自我调节环路。另外 FarA 还可调控 IM-2 分子的合成^[21-22];SCB1 与其受体蛋白 ScbR 结合可解除对靶基因的转录抑制。已鉴定的 ScbR 的靶基因包括自体合成基因 *scbR*、SCB1 合成基因 *scbA* 以及一个 I 型聚酮合成酶基因簇上的转录激活子 *kasO*。由 SCB1 和 ScbR 介导的 QS 信号通路还可以参与抗生素放线紫红素 (actinorhodin) 和十一烷基灵菌红素 (undecylprodigiosin) 的合成调控,但是这个级联系统具体调控机制仍待研究^[23-24]。

这 3 类 GBL 家族信号分子结构上虽稍有差异,但有一些共同点:

(1) 它们合成的关键酶同源性很高,生物合成途径前期较为相似,都经历了一分子 β -酮酸及一分子甘油衍生物的形成及分子间缩合,形成 γ -丁酸内酯吡喃环;

(2) 它们参与的 QS 信号传递机制也类似:在胞外积累浓度达到阈值后,AI 通过一个具有转录调控活性的特异受体来传递信号和发挥转录调控功能,以级联系统来完成对抗生素的生物合成调控;

(3) 它们的受体蛋白彼此同源性也很高,都含有 DNA 结合区域,多为转录抑制蛋白^[23];以同源二聚体形式与信号分子结合,然后脱离调控靶点,解除对靶基因转录抑制;除 ArpA 外,多数具有多个调控靶点,而且对自体合成以及 AI 信号分子的合成还起调控作用(所以这些 AI 分子在文献中又称为自调控 (auto-regulation) 信号分子)^[1-2,16]。

对这 3 类信号分子合成关键酶和受体蛋白进行

进化分析揭示:受体蛋白分子在进化早期没有识别和结合这些信号分子的能力;推测随着这两种蛋白的编码基因同时在细菌间进行横向转移,细菌才进化出这套 QS 系统(现在已经发现有些天然质粒上同时携带这两个基因,这些质粒对这套系统的进化可能起到不可忽视的作用)^[25]。

2 M-因子通过 QS 系统参与次甲基霉素(methylenomycin)生物合成调控

M-因子是天蓝色链霉菌合成的一种新的 QS 信号分子,其生物合成基因簇 *mmfLHP* 位于抗生素次甲基霉素的生物合成基因簇端部。M-因子与 GBL 家族信号分子 SCB1 的根本差别在于前者核心结构是一个咪喃环,而后者是咪喃内酯环(图 1),但它们合成的关键酶(MmfL 和 ScbA)却同源,其合成途径前期也相似,所以认为在天蓝色链霉菌中,合成酶 ScbA 和 MmfL 使用同样的前体衍生物进行分子间缩合产生磷酸化的丁烯酸内酯中间体,后来通过不同蛋白质的修饰产生了 GBL 信号分子和 M-因子^[10,12]。

M-因子可以调控次甲基霉素的生物合成:其合成酶基因缺失突变菌株不能合成次甲基霉素,但培养基中添加一定浓度的 M-因子可以恢复这种突变;次甲基霉素基因簇中的 *mmyR* 及 *mmfR* 编码产物以异源二聚体形式(MmyR/MmfR,这与 GBL 家族的受体不同)对次甲基霉素的合成起负调控作用,是 M-因子的受体,所以 M-因子具有 AI 信号分子的基本特征;而次甲基霉素基因簇中途径专一性调控基因 *mmyB* 为 MmyR/MmfR 调控靶位点,对次甲基霉素生物合成起正调控作用。MmyB 和 MmfL 基因内部都含有 TTA 稀有密码子,启动子区域都含有共同的调控序列,表明二者翻译水平上受到全局调控因子 BldA(为链霉菌中的 UUA-tRNA)的调控^[2-3],而转录水平上受到 MmyR/MmfR 的控制^[11]。

所以认为 M-因子也是通过级联式 QS 系统来参与次甲基霉素生物合成调控:在细菌生长初期,MmyB 和 MmfL 都呈低水平表达,胞外 M-因子浓度低,而低水平表达的 MmyR 和 MmfR 足够对靶基因(包括 *mmfL*、*mmyR*、*mmfR* 及 *mmyB*)起到转录抑制,除抑制次甲基霉素的合成外,还负调控 M-因子及自身的合成(此时 M-因子合成还受到 BldA 翻译

抑制);到生长后期(营养限制期),个别细胞中 *bldA* 开始有效表达,UUA-tRNA 大量产生,导致 MmfL 和 MmyB 可以自由翻译,胞外的 M-因子的量逐渐提高;到达一定浓度,M-因子就作为一个群体反应信号,与受体 MmyR/MmfR 结合,解除对 MmyB 的转录抑制,导致次甲基霉素的生物合成^[10-12]。

作为胞外信号分子,M-因子可以在不止一种链霉菌发酵液中分离到,且在阿维菌素产生菌中已经鉴定出其生物合成基因,这意味着 M-因子的分布在链霉菌中可能具有普遍性^[10-11],但其 QS 信号传递模式还有待进一步阐明。

3 PI-因子通过 QS 系统调控匹马菌素(pimaricin)的生物合成

最近在对由 *Streptomyces natalensis* 产生的抗真菌多烯类抗生素匹马菌素的生物合成研究中发现也有 QS 系统参与,使用的信号分子 PI-因子是带有氨基和羟甲基取代的 1,4-丁二醇衍生物(2,3-diamino-2,3-bis(hydroxymethyl)-1,4-butanediol),结构完全不同于在细菌中已经鉴定的 AI 分子^[26](图 1)。

PI-因子参与匹马菌素合成调控呈现出 AI 分子部分特征:*Streptomyces natalensis* 分泌到胞外的 PI-因子达到 50 nM 可以引发匹马菌素的合成;外源添加 PI-因子可以导致 PI-因子缺失突变菌恢复匹马菌素产生能力^[3,27-28]。胞外的 PI-因子浓度对匹马菌素的合成是非常重要的,所以更有可能是被细胞表面上的受体识别,传递信号给下游基因^[26-28]。

目前认为 PI-因子是通过 QS 系统来控制匹马菌素的合成。但其受体蛋白还未鉴定,作用级联系统各组分都未阐明。在匹马菌素基因簇内部已经鉴定一个与 LuxR 基因同源的调控匹马菌素合成的基因 *pimR*^[27],这个途径特异性的调控因子有可能是 PI-因子作用级联系统中的一个组分;尽管 *Streptomyces natalensis* 不产生 A-因子,但可产生一个对匹马菌素的合成起负调控作用的蛋白 SngR,并且可以与外源添加的 A-因子结合,所以不排除 PI-因子和 A-因子可利用相同的受体蛋白(尽管两种信号分子结构不同)^[29]。

有证据显示 *Streptomyces natalensis* 分泌 PI-因子依赖一个氨基酸分泌蛋白 RtB 家族成员 PimT。PimT 的缺失突变导致匹马菌素及胞外的 PI-因子都

减产(而胞内 PI-因子浓度增加),体外添加 PI-因子可以恢复 *pimT* 突变菌株表型,说明 PimT 是通过介导 PI-因子的胞外运输来参与匹马菌素的合成调控^[3]。

PI-因子作为 QS 信号分子,其作用机制还有待进一步阐明,但这种丁二醇衍生物可能代表了一类独特的胞外 AI 信号分子,其作用机制也有可能代表链霉菌中一类新的 QS 信号传递模式。

解除对靶基因的转录抑制。已经鉴定的靶基因包括自身合成基因 *jadR1* 以及杰多霉素基因簇中的合成酶基因 *jadJ* 等^[13]。受体蛋白 JadR1 虽属于 OmpR 家族蛋白,但不能通过常见的磷酸化机制来传递调控信号,反而可以结合杰多霉素来控制杰多霉素自身的生物合成^[13]。

抗生素作为信号分子参与次生代谢调控在链霉菌中似乎比较普遍:(1)在许多新角蕈环类抗生素

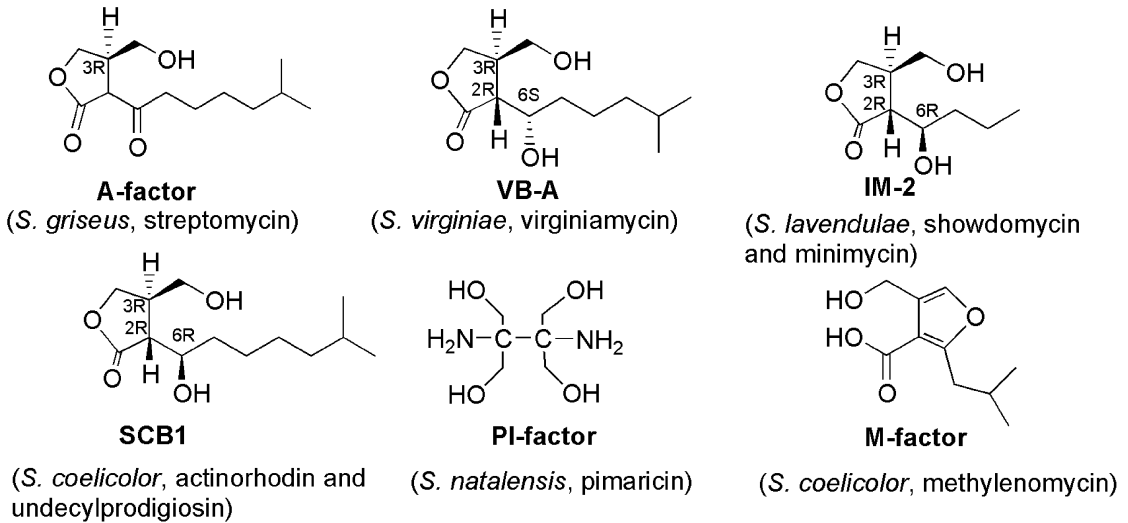


图1 链霉菌中参与次生代谢调控的几个群感效应信号分子的结构

Fig. 1 The structures of several signaling molecules involved in the regulation of secondary metabolism in streptomycetes through quorum sensing. The producers and QS-related secondary metabolites are parenthesized under the names of corresponding signaling molecules in bold; A-factor, VB-A, IM-2 and SCB1 represent three types of signaling molecules in GBL family, respectively^[23] while M-factor (also named MMF1) represents the small family of MMF factors (MMF1 to MMF5)^[10-12].

4 链霉菌中特定抗生素的自调控 (autoregulation) 与 QS 系统

某些抗生素进行生物合成自调控的现象在许多细菌中已有研究,比如乳酸链球菌积累的乳链菌肽(nisin)以及荧光假单胞菌 Pf-5 中积累的藤黄绿脓菌素(pyoluteorin)都可调控自身合成。文献中认为这些小分子抗生素是作为 AI 分子,通过 QS 系统来完成其生物合成的自调控过程^[30-31]。

链霉菌中也存在某些特定抗生素生物合成的自调控现象;*Streptomyces venezuelae* 可以积累新角蕈环类抗肿瘤抗生素杰多霉素(jadomycin)。体外添加一定浓度的杰多霉素或其合成晚期中间产物可以作为信号分子调控自身合成。调控蛋白 JadR1 作为受体可与一定浓度的杰多霉素结合,然后脱离靶基因,

基因簇中都含有 *jadR1* 同源基因;(2)天蓝色链霉菌中,十一烷基灵菌红素虽不是新角蕈环类抗生素,但也可以结合在转录调控因子 RedZ 上,解除对下游调控因子 RedD 的转录抑制,而 RedD 则通过多个调控靶点来控制十一烷基灵菌红素的合成^[13];(3)天蓝色链霉菌中,十一烷基灵菌红素还可以与转录调控蛋白 ScbR2(与 A-因子受体同源)结合,通过正调控基因(*kasO*)可能对一个未鉴定的聚酮化合物合成起调控作用(但 ScbR2 却不能与内源的 GBL 信号分子结合,所以被称为假 γ -丁酸内酯受体蛋白(pseudo GBL receptor))^[32]。

抗生素自调控并不一定都是通过 QS 系统来进行的,关键是看信号分子是否满足 AI 分子的基本特征。较早报道的关于抗肿瘤抗生素多柔比星(doxorubicin)的自调控就不属于 QS,是因为多柔比星是直接和靶点启动子结合,而不是作为配体来和

蛋白受体结合^[7-9,13]。

杰多霉素是否是 AI 信号分子,通过 QS 系统来完成自调控过程呢?从已有研究来看:杰多霉素是内生性物质,在细菌生长一定时期产生,可以分泌到体外;是作为信号分子来起作用;有特定的受体蛋白与之相结合,来介导调控活性,并且这种调控活性呈现一定浓度依赖性;其调控的作用是促进自身合成,而非对自身进行降解脱毒等处理,满足 AI 分子的几个基本特征,所以有可能是链霉菌中一种新类型的 AI 信号分子,通过 QS 系统调控自身生物合成,当然这种判断还需要更多实验数据来支持^[7-8]。

5 在链霉菌中参与次生代谢调控的一些特殊信号分子

随着对链霉菌次生代谢产物合成与调控的深入研究,近年来有研究人员在个别链霉菌中还发现几个特殊的分子(胆固醇氧化酶、丙三醇、1,3-丙二醇等)可以作为信号分子参与次生代谢调控^[14-15,33]。从其作用特性来看,都呈现 AI 信号分子的一部分特征:

(1)胆固醇氧化酶(EC1.1.3.6):此酶催化胆固醇氧化形成胆甾-4-烯-3-酮和过氧化氢,可用于血清检测、生物制药、生物抗虫等各领域,在微生物中普遍存在,也可以在很多链霉菌中分离到。在匹马菌素、龟裂杀菌素(rimocidin)、菲律宾菌素(filipin)等小分子多烯抗生素基因簇中都存在胆固醇氧化酶的基因^[14,33]。研究揭示在匹马菌素基因簇中的基因 *pimE* 编码的胆固醇氧化酶既有酶学活性,又能调控匹马菌素的生物合成;*pimE* 基因敲除和互补表明它与匹马菌素合成调控直接相关,而体外添加 PimE 或其它来源的链霉菌胆固醇氧化酶也可以回复 *pimE* 的失活突变,且匹马菌素产生水平跟胞外胆固醇氧化酶 PimE 的浓度有一定相关性,已经排除 PimE 是作为营养因子来参与抗生素合成调控,所以研究人员认为 PimE 是作为细胞信号分子来起调控作用^[14,33]。PimE 发挥调控活性过程中呈现出 AI 信号分子的部分特征,但因还未能鉴定其信号传递的受体及作用机制,所以是否是 AI 分子不能下结论,尤其是对于一个蛋白质大分子而言。因而对于 PimE 的调控能力及机制还有待更为可靠的实验数据来支持。

(2)丙三醇、1,3-丙二醇等小分子:这些小分子都可以在 *Streptomyces natalensis* 发酵液中分离到,并且发现它们在胞外参与匹马霉素的合成调控。已经排除这些小分子是作为菌体生长碳源的可能性,而且其调控作用也显示对浓度的依赖性,所以研究人员认为它们是作为胞外信号分子来发挥作用^[15],不排除是通过 QS 效应来参与匹马菌素的合成调控。

6 展望

在链霉菌中 QS 系统信号分子的结构呈现一定多样性,对次生代谢的调控多呈级联模式,有可能像铜绿假单胞菌中那样,不同系统之间可能也会存在交联^[34],进一步增加抗生素合成调控网络系统的复杂性。所以鉴定更多 AI 信号分子的结构,阐明这些 QS 系统参与次生代谢调控的机制会是此领域重要的研究内容。

在本文中介绍的链霉菌 QS 系统虽然不是很多,但通过链霉菌基因组学和转录组学的研究推断 QS 系统在链霉菌中的分布应该比已知的更为广泛和多样:(1)双因子调控系统(感应蛋白/效应蛋白)在许多细菌中参与 QS 信号传递。从已经阐明的链霉菌的 QS 系统机制来看,链霉菌则主要是通过受体蛋白脱阻遏机制来传递 AI 信号(而研究过的链霉菌双因子调控系统主要是用来响应外源的环境刺激),但双因子调控系统在链霉菌基因组中广泛存在^[6],不排除有一些双因子调控系统可能会像在其他多数 G⁺ 细菌中那样,作为 QS 系统的关键成分来参与链霉菌次生代谢调控;(2) LuxR 家族蛋白在许多细菌中也作为 QS 信号受体蛋白,在链霉菌中广泛存在并参与抗生素合成调控,不排除有些是通过 QS 系统来调控靶基因的表达。

目前关于链霉菌 QS 信号系统大部分研究不是很透彻,而其它个别细菌中的 QS 研究则比较全面,对 AI 信号分子的生理意义和应用价值也有了一些新的认识,这对于链霉菌 QS 的研究和应用都有很多借鉴之处。通过外源添加这些 AI 信号分子明显促进抗生素的合成已经是不争的事实^[26],所以链霉菌 QS 系统的研究会对抗生素高产菌育种提供一些新的思路,如何低成本合成并利用这些 AI 分子来提高链霉菌抗生素的产量预期会引起人们更多的重视。

参考文献

- [1] Martin JF, Liras P. Engineering of regulatory cascades and networks controlling antibiotic biosynthesis in *Streptomyces*. *Current Opinion in Microbiology*, 2010, 13: 263-273.
- [2] 王琳淇, 谭华荣. 微生物次生代谢的分子调控. 微生物学报 (*Acta Microbiologica Sinica*), 2009, 49(4): 411-416.
- [3] Vicente CM, Santos-Aberturas J, Guerra SM, Payero TD, Martín JF, Aparicio JF. PimT, an amino acid exporter controls polyene production via secretion of the quorum sensing pimarinin-inducer PI-factor in *Streptomyces natalensis*. *Microbial Cell Factories*, 2009, 8: 33.
- [4] Bassler BL, Losick R. Bacterially speaking. *Cell*, 2006, 125: 237-246.
- [5] Dickschat JS. Quorum sensing and bacterial biofilms. *Natural Product Reports*, 2010, 27(3): 343-369.
- [6] 宫彩霞, 李爱英. 链霉菌次生代谢中双因子调控系统的研究进展. 微生物学通报 (*Microbiology China*), 2010, 37(6): 904-911.
- [7] Williams P, Winzer K, Chan WC, Cámara M. Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world. *Philosophical Transaction of the Royal Society B*, 2007, 362(1483): 1119-1134.
- [8] Winzer K, Hardie KR, Williams P. Bacterial cell-to-cell communication: sorry can't talk now-out to lunch. *Current Opinion in Microbiology*, 2002, 5(2): 216-222.
- [9] Yim G, Wang HH, Davies J. The truth about antibiotics. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296: 163-170.
- [10] Corre C, Song L, O'Rourke S, Chater KF, Challis GL. 2-Alkyl-4-hydroxymethylfuran-3-carboxylic acids, antibiotic production inducers discovered by *Streptomyces coelicolor* genome mining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105: 17510-17515.
- [11] O'Rourke S, Wietzorrek A, Fowler K, Corre C, Challis GL, Chater KF. Extracellular signalling, translational control, two repressors and an activator all contribute to the regulation of methylenomycin production in *Streptomyces coelicolor*. *Molecular Microbiology*, 2009, 71(3): 763-78.
- [12] Corre C, Haynes SW, Malet N, Song L, Challis GL. A butenolide intermediate in methylenomycin furan biosynthesis is implied by incorporation of stereospecifically ¹³C-labelled glycerols. *Chemical communications (Cambridge, England)*, 2010, 46(23): 4079-81.
- [13] Wang L, Tian X, Wang J, Yang H, Fan K, Luan Z, Qian D, Tan H. Autoregulation of antibiotic biosynthesis by binding of the end product to an atypical response regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106: 8617-8622.
- [14] Mendes MV, Recio E, Antón N, Guerra SM, Santos-Aberturas J, Martín JF, Aparicio JF. Cholesterol oxidases act as signaling proteins for the biosynthesis of the polyene macrolide pimarinin. *Chemistry and Biology*, 2007, 14(3): 279-290.
- [15] Recio E, Aparicio JF, Rumero A, Martín JF. Glycerol, ethylene glycol and propanediol elicit pimarinin biosynthesis in the PI-factor-defective strain *Streptomyces natalensis* npi287 and increase polyene production in several wild-type actinomycetes. *Microbiology*, 2006, 152(Pt10): 3147-3156.
- [16] Chater KF, Biró S, Lee KJ, Palmer T, Schrempf H. The complex extracellular biology of *Streptomyces*. *FEMS Microbiology Review*, 2010, 34(2): 171-198.
- [17] Ohnishi Y, Yamazaki H, Kato JY, Tomono A, Horinouchi S. AdpA, a central transcriptional regulator in the A-factor regulatory cascade that leads to morphological development and secondary metabolism in *Streptomyces griseus*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2005, 69(3): 431-439.
- [18] Lee YJ, Kitani S, Kinoshita H, Nihira T. Identification by gene deletion analysis of *bars2*, a gene involved in the biosynthesis of gamma-butyrolactone autoregulator in *Streptomyces virginiae*. *Archives of Microbiology*, 2008, 189(4): 367-374.
- [19] Shikura N, Yamamura J, Nihira T. *bars1*, a gene for biosynthesis of a gamma-butyrolactone autoregulator, a microbial signaling molecule eliciting antibiotic production in *Streptomyces* species. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184(18): 5151-5157.
- [20] Lee YJ, Kitani S, Nihira T. Null mutation analysis of an

- afsA-family gene, barX, that is involved in biosynthesis of the γ -butyrolactone autoregulator in *Streptomyces virginiae*. *Microbiology*, 2010, 156(Pt 1): 206-210.
- [21] Kitani S, Iida A, Izumi TA, Maeda A, Yamada Y, Nihira T. Identification of genes involved in the butyrolactone autoregulator cascade that modulates secondary metabolism in *Streptomyces lavendulae* FRI-5. *Gene*, 2008, 425(1-2):9-16.
- [22] Kitani S, Doi M, Shimizu T, Maeda A, Nihira T. Control of secondary metabolism by farX, which is involved in the γ -butyrolactone biosynthesis of *Streptomyces lavendulae* FRI-5. *Archives of Microbiology*, 2010, 192(3):211-220.
- [23] Takano E. Gamma-butyrolactones; Streptomyces signalling molecules regulating antibiotic production and differentiation. *Current Opinion in Microbiology*, 2006, 9: 287-294.
- [24] Hsiao NH, Nakayama S, Merlo ME, de Vries M, Bunet R, Kitani S, Nihira T, Takano E. Analysis of two additional signaling molecules in *Streptomyces coelicolor* and the development of a butyrolactone-specific reporter system. *Chemistry and Biology*, 2009, 16(9):951-960.
- [25] Nishida H, Ohnishi Y, Horinouchi S. Evolution of γ -butyrolactone synthases and receptors in *Streptomyces*. *Environmental Microbiology*, 2007, 9(8): 1986-1994.
- [26] Recio E, Colinas A, Rumbero A, Aparicio JF, Martín JF. PI factor, a novel type quorum-sensing inducer elicits pimarinic acid production in *Streptomyces natalensis*. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279: 41586-41593.
- [27] Antón N, Mendes MV, Martín JF, Aparicio JF. Identification of PimR as a positive regulator of pimarinic acid biosynthesis in *Streptomyces natalensis*. *J Bacteriol*, 2004, 186(9):2567-2575.
- [28] Martín JF, Aparicio JF. Enzymology of the polyene pimarinic acid and candicidin biosynthesis. *Methods in Enzymology*, 2010, 459(B): 215-242.
- [29] Lee KM, Lee CK, Choi SU, Park HR, Kitani S, Nihira T, Hwang YI. Cloning and in vivo functional analysis by disruption of a gene encoding the γ -butyrolactone autoregulator receptor from *Streptomyces natalensis*. *Archives of Microbiology*, 2005, 184: 249-257.
- [30] Kleerebezem M. Quorum sensing control of lantibiotic production; nisin and subtilin autoregulate their own biosynthesis. *Peptides*, 2004, 25(9):1405-1414.
- [31] Brodhagen M, Henkels MD, Loper JE. Positive autoregulation and signaling properties of pyoluteorin, an antibiotic produced by the biological control organism *Pseudomonas fluorescens* Pf-5. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(3):1758-1766.
- [32] Xu G, Wang J, Wang L, Tian X, Fan K, Yang K, Tan H. 'Pseudo' γ -butyrolactone receptors respond to antibiotic signals to coordinate antibiotics biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285: 27440-27448.
- [33] Pollegioni L, Piubelli L, Molla G. Cholesterol oxidase; biotechnological applications. *FEBS Journal*, 2009, 276(23): 6857-6870.
- [34] 梁海华, 沈立新, 马艳玲, 段康民. 铜绿假单胞菌中群体感应系统研究进展. *微生物学通报 (Microbiology)*, 2010, 37(7): 1048-1053.

Quorum sensing involved in the regulation of secondary metabolism in streptomycetes——A review

Ming Liu¹, Aiying Li^{1,2*}

¹College of Life Sciences, ²Key Laboratory of Pesticide and Chemical Biology, Ministry of Education, Central China Normal University, Wuhan 430079, China

Abstract: Quorum sensing as an extracellular signal transduction system is distributed widely among many bacteria to coordinate their behaviors or actions by mediating gene expression, and plays key roles in many physiological processes and pathogenicity. Quorum sensing was also observed among many streptomycetes, as an important regulatory mechanism of secondary metabolite biosynthesis and/or cell differentiation, and displayed certain diversity of the autoinducer structures and action mechanisms. The participation of A-factor-driven quorum sensing systems in the secondary metabolism has been extensively studied, and triggered the identification of a major signal class featured with γ -butyrolactone core. Additionally, PI-factor, M-factor and certain small antibiotic molecules recently found in streptomycetes clearly could play important roles in the biosynthetic pathways of some antibiotics, and might represent extracellular autoinducer classes with novel structures. Meanwhile, some specific products of streptomycetes including cholesterol oxidase and glycerol have been identified to function as cell-signaling molecules which modulate the secondary metabolic activities in streptomycetes, probably by the mode of quorum sensing. Here, we reviewed research advances on quorum sensing systems involved in the accumulation of secondary metabolites in streptomycetes, mainly focusing on the clarification of their action modes and structural diversity of autoinducers. We also prospected the research trends in this field and application of autoinducers through quorum-sensing in metabolic engineering of natural products.

Keywords: quorum sensing, autoinducer, streptomycete, secondary metabolism regulation, A-factor, PI-factor, M-factor

(本文责编:王晋芳)