

链霉菌遗传不稳定性研究进展与展望

陈伟, 陈芝, 文莹*, 李季伦

(中国农业大学生物学院微生物学与免疫学系, 北京 100193)

摘要: 链霉菌中广泛存在着遗传不稳定性现象, 这种遗传不稳定性影响着链霉菌的诸多表型, 尤其是工业生产上的菌种退化、抗生素产量不稳定等, 给工业生产和实验研究带来很大麻烦。经多年深入研究, 已逐步揭示了链霉菌遗传不稳定性和染色体不稳定性的关系。链霉菌遗传不稳定性机制的揭示, 可为改良生产菌种、构建高产而又稳定的基因工程菌奠定理论基础。本文综述了链霉菌遗传不稳定性研究进展, 并对后续研究进行讨论与展望。

关键词: 链霉菌; 遗传不稳定性; 染色体不稳定性

中图分类号: Q933 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209(2009)10-1271-06

链霉菌是土壤中常见的革兰氏阳性丝状细菌, 能产生多种多样的次级代谢产物, 包括抗生素、色素、酶抑制剂以及免疫调节剂等, 是工业微生物中最具有商业价值的类群之一。然而, 无论是链霉菌的实验研究还是工业生产, 都面临其遗传不稳定性困扰, 如: 色素消失、不再产孢、甚至不再产生气生菌丝。我们实验室长期从事高效杀虫抗生素阿维菌素的研究工作, 其产生菌阿维链霉菌 (*Streptomyces avermitilis*) 的野生型菌株和经诱变获得的高产菌株在平板上培养时, 不断分化出灰色、白色和光秃型菌落。其中灰色菌落为正常菌落, 产孢和产阿维菌素能力强; 白色菌落只产生气生菌丝, 且阿维菌素的合成能力显著下降; 光秃型菌落不产生气生菌丝和孢子, 也同时失去了产抗生素的能力。产生变异菌落的突变率高达 1.5%, 这种遗传不稳定性使得筛选到的高产菌株很难保持它的高产性状, 菌种退化现象严重。

研究表明, 链霉菌遗传不稳定性与其染色体不稳定性密切相关^[1-2]。1993年, 台湾学者 Lin 等首次

发现变铅青链霉菌 (*S. lividans*) 染色体是线性的, 大小约为 8 Mb, 染色体两端具有反向重复序列 (TIRs), 5' 末端连有共价结合蛋白 (TPs)^[3]。后经证实, 几乎所有的链霉菌染色体都具有类似的线性结构特征^[4-7]。很多遗传不稳定突变株与野生型菌株相比, 其染色体结构发生了明显的重排, 包括染色体末端大片段的缺失、特定片段的高频扩增、染色体自发环化、染色体臂的取代以及点突变等。下面对链霉菌中的染色体不稳定形式进行总结。

1 链霉菌染色体大片段缺失及其发生机制

研究发现, 链霉菌染色体的缺失常常发生在末端区域, 缺失范围从几十到几百 kb, 甚至可达 2000 kb^[8]。染色体末端为什么会频繁发生大片段的缺失? 人们最初把染色体结构不稳定性归咎于线性染色体的末端易受到核酸酶的攻击。然而, 无论是人工环化还是自发环化的染色体都更不稳定, 常以更高的频率发生突变。可见, 线性染色体并不是遗传

基金项目: 国家自然科学基金(306700371)

* 通信作者。Tel: +86-10-62732715; E-mail: wen@cau.edu.cn

作者简介: 陈伟(1982-), 男, 重庆南川人, 博士研究生, 主要从事链霉菌遗传不稳定性与次级代谢研究。E-mail: bob_1024@163.com

收稿日期: 2009-05-16; 修回日期: 2009-06-09

不稳定性产生的原因^[9-10]。比较天蓝色链霉菌(*S. coelicolor*)和阿维链霉菌全基因组序列后发现,染色体中央区域基因的功能以及排列形式都是非常保守的,而染色体两端相似性很低^[4,11],进而提出了链霉菌基因组的共同组织形式:一个中心(core)和两条辅助臂(auxiliary arms)。染色体末端区域不包含生长必需基因,在这里发生缺失不会致死。所以,由遗传不稳定性引起的各种突变株很大可能是缺失两臂上大量非必需基因造成的。

目前为大家所接受的链霉菌染色体重排机制是Volf等提出的染色体复制叉停顿造成的双链断裂模型^[2]。复制叉从中心向两边移动过程中遇到单链缺口后停顿,产生了断裂的双链(Double-Strands DNA Breaks, DSBs)。链霉菌拥有两条修复途径:同源重组修复途径HR(Homologous Recombination repair)和非同源末端连接途径NHEJ(Non-Homologous End-Joining repair)^[12]。前者需要一个同源拷贝,通过交换获得新的完整染色体末端,使得复制继续进行。NHEJ途径使两个自由的DNA断端相连接,但这种连接常常会发生错误,从而引发分子间和分子内的非同源重组,导致染色体的部分缺失甚至大规模的染色体重排。因此,同源重组活性的减弱必然降低修复的程度,使得缺失频率增加。Volf等通过部分缺失变铅青链霉菌RecA蛋白使得同源重组水平大大减弱,从而使Cml^r(Chloramphenicol sensitive)突变频率增加了70倍^[13]。一些诱变剂,如紫外线,丝裂霉素C等的处理会促进链霉菌的遗传不稳定,可能就是由于它们造成了DNA损伤而引起多处复制叉的停顿^[2,14]。分析缺失断点(endpoint)序列发现,大多数重排事件是由非同源重组造成的,因为融合序列同源性很低^[15-16]。在真核生物中,介导NHEJ途径的功能蛋白是高度保守的Ku70/80。目前发现,在原核生物中也存在Ku的同源蛋白,并常和连接酶(ligase)、引物酶(primase)一起组成DNA修复系统^[12,17]。由于NHEJ途径存在内在的错误倾向,且和HR途径有竞争关系,将丝状真菌中的ku基因破坏可显著提高同源重组的频率^[18]。在完成测序的天蓝色链霉菌和阿维链霉菌基因组中都发现了Ku70/80的同源蛋白,将链霉菌中相应的ku基因敲除,破坏NHEJ途径,分析其与遗传不稳定性的关系将是很有意义的。本实验室正在进行相关的工作。

2 DNA 高频扩增及其产生机制

链霉菌中染色体大片段的缺失常常伴随着

DNA的扩增。扩增序列(Amplified DNA Sequences, ADS)串联排列,包含几十甚至几百个拷贝,总长度可占全染色体的一半以上。链霉菌中的DNA扩增主要有I型和II型两种扩增形式。前者的特征是同一个菌不同突变株中的扩增单位(Amplified Unit of DNA, AUD)不同,但是ADS都位于一个特殊的染色体区域。相反,II型扩增在同一个菌的不同突变株中都有相同的AUD,且AUD必须具有两个至少0.8 kb的正向重复序列。目前研究得最为清楚的II型扩增是变铅青链霉菌中的AUD1,其结构为1 kb-4.7 kb-1 kb-4.7 kb-1 kb。一定长度重复序列的存在说明同源重组参与了扩增过程^[19],事实上,在recA破坏突变株中就检测不到源自AUD1的扩增^[13]。最近,Yanai等从工业化卡那霉素高产菌株中发现了长达145 kb的AUD,包含了整个卡那霉素合成基因簇^[20]。Widenbrant也在天蓝色链霉菌的一株放线紫红素高产菌株中发现整个放线紫红素生物合成基因簇发生了扩增^[21]。由此推测,抗生素生物合成基因簇的扩增可能是抗生素高产的一种机制。DNA高频扩增的生理意义是什么?扩增常常出现在缺失边界附近,很可能是作为缺失边界,不让缺失继续深入下去。然而,不同的ADS有不同的拷贝数,几百个拷贝的扩增也许并不仅仅起提示作用。Omero和Palacios认为扩增不是一种简单的突变,而是赋予了整个基因组动态的结构,以便细菌能够适应周围环境的变化^[22]。

链霉菌中DNA高频扩增的机制是什么?现在比较清楚的是II型扩配有RecA介导的同源重组的参与。人们普遍接受的II型扩增模型是:AUD可能是一些能够“捕获”染色体复制叉的序列,复制叉遇到AUD时速度慢下来,在复制叉的上下游序列间发生同源重组或非同源重组,这时就形成了一个“扩增前体”,随后进行“滚环复制”形成大量串联排列的重复序列(图1)。I型扩增的机制尚不清楚,Schmid等认为I型扩增也可能需要形成一个重复序列作为前体,并且这一步是扩增的限速步骤^[23]。另外,AUD所处的位置也决定了它是否会扩增。在一株变铅青链霉菌Cml^rArg⁻自发突变株中,将染色体上原有的AUD1缺失,把含有完整AUD1序列的质粒整合到复制起点附近时,没有检测到任何扩增^[2]。

3 染色体环化

链霉菌的线性染色体也可以自发环化或人工环化。Lin和Volf等分别缺失了变铅青链霉菌染色体

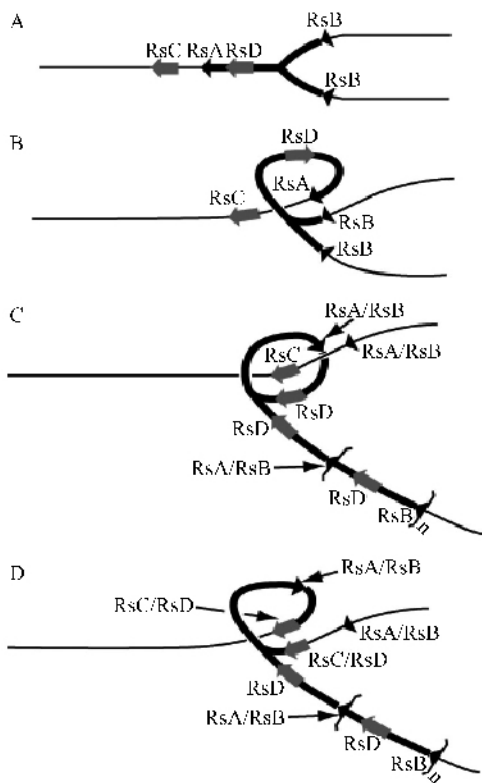


图1 AUD扩增的滚环复制模型^[20]

Fig.1 Rolling circle model for AUD amplification. The thick line indicates AUDs. (A) Replication fork transiting AUD. (B) Recombination between prereplication fork RsA and postreplication fork RsB. (C) Amplification by rolling circle replication. (D) Resolution of the rolling circle structure by recombination between RsC and RsD. n , multiple copies of the AUD. RsA, B, C, D indicate recombination sites.

的 TIR 序列,获得了环化的染色体。具有这种环化染色体的菌株与野生型相比以更高的频率发生突变^[24-25]。大多数自发形成的变铅青链霉菌 *Cml*⁸ 菌株具有环状染色体,这些突变株都极不稳定,进一步产生精氨酸营养缺陷突变株的几率达 25%^[3]。环状染色体比线性结构更加不稳定的原因可能是染色体不能有效分离或缺乏复制终止序列。染色体自发环化又是如何发生的呢? Inoue 等在灰色链霉菌(*S. griseus*)中发现了两株突变株含有环化染色体,但融合序列没有同源性或者仅有很短的同源性,推测环化可能是由非同源重组造成的^[26]。

4 染色体臂取代

末端反向重复序列(TIRs)是链霉菌染色体的重要特征,但长度不等,如灰色链霉菌的 TIRs 为 24 kb,龟裂链霉菌(*S. rimosus*)的 TIRs 为 550 kb,阿维链霉菌的 TIRs 仅 174 bp。TIRs 的长度还是可变的,如在生二素链霉菌(*S. ambofaciens*)中,位于染色体两

臂的两个相似性极高的基因 *hasR* 和 *hasL* 之间发生同源重组,使得 TIRs 从野生型的 210 kb 变为 480 kb 或者 850 kb^[27]。在灰色链霉菌中,两个脂蛋白基因间的同源重组,使得 450 kb 的右臂取代了 250 kb 的左臂^[28]。Uchida 提出了一个解释染色体臂取代的模型(图 2):当复制叉停顿后引起双链断裂,这时如果发生分子间的重组修复,则会获得完整的染色体末端,而分子内的重组修复,则会发生染色体臂取代^[28]。Widenbrant 等通过基因芯片分析,在天蓝色链霉菌中也发现了自发的染色体臂取代,但是在融合序列附近依然没有发现明显的同源性^[16],说明染色体臂的取代很可能也是由非同源末端连接形成的。

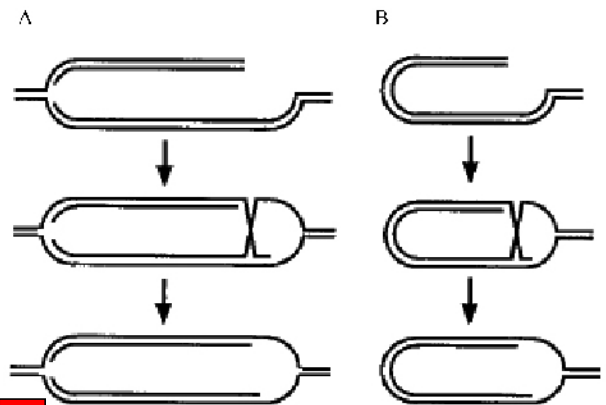


图2 染色体臂交换示意图^[28]

Fig.2 Interchromosomal (A) and intrachromosomal (B) recombinational DNA repairs, which reproduce an identical telomere and causes chromosomal arm replacement, respectively.

5 其它染色体不稳定形式

除了上述染色体重排方式外, Wenner 等又报道了一种新的链霉菌染色体重排现象:生二素链霉菌丢失了相同末端的两个线状染色体,可以通过非同源重组的方式直接进行末端连接形成一条具有两个复制中心的长染色体。这种融合后的染色体也是高度不稳定的,突变率为 30%,可能是由于这种双复制中心染色体在姐妹染色体分离上出现了问题^[29]。染色体在受到损伤之后,为了快速自救,大多采用了非同源重组,但这恰恰是更多不稳定形式的开始。

虽然链霉菌遗传不稳定性与染色体末端 DNA 重排有关,但并不是所有的遗传不稳定性突变株都发生 DNA 重排。例如,约有 99% 的产孢、色素和土霉素合成受到影响的龟裂链霉菌突变株没有发生大规模的 DNA 重排^[30];从生二素链霉菌分离到的白色乳突状遗传不稳定性突变株(Pig-pap 突变株)中

也没有发现 DNA 重排现象。研究表明,大多 Pig-pap 突变株中的 *whiG* 基因(编码一种 σ 因子)都发生了点突变^[31],说明某一特定基因的高频突变也会导致遗传不稳定性。但为何像 *whiG* 这样的基因会以如此高的频率发生突变尚有待进一步研究。我们用 PFGE 检测阿维菌素高产菌株 76-9 的光秃型遗传不稳定突变株的染色体,也没有发现明显的 DNA 重排现象,推测很可能是一些与分化有关的基因发生了点突变或者小范围缺失,相关研究正在进行当中。

6 讨论与展望

土壤是微生物的大本营,而且土壤环境是不断变化的,因此,作为土壤微生物的链霉菌必须对环境变化和其它微生物的竞争作出反应。各种形式的染色体重排或者基因的水平转移,都可赋予链霉菌多样的遗传信息,因此,遗传不稳定性对链霉菌种群的生存繁衍应该是有利的。链霉菌染色体结构的不稳定与染色体的进化密切相关^[32,33]。大多数细菌的染色体都是环状的,只有极少数细菌如博氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、根癌土壤杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)和链霉菌拥有线性染色体,但前两者的线状染色体末端没有反向重复序列或末端结合蛋白。Volf 等推测链霉菌线性染色体来自于环状祖先,环状染色体整合到线性质粒上从而使环打开^[33]。基因组比较分析也发现链霉菌染色体中央区域的基因及其排列顺序非常一致,而末端(753~1393 kb)表现出种的特异性。推测末端区域可能承受着较大的选择压力,产生了快速的基因流动,以便更好地适应环境^[34-35]。此外,链霉菌中的同源重组系统只有 *RecA*,而没有在细菌中占主导地位的 *RecBCD* 途径,这很可能是链霉菌在进化过程中 DNA 损伤修复不够完善的原因^[32]。

转座子序列通常是促进染色体重排的主要因素,因此,在链霉菌染色体上尤其是末端大量聚集的转座子序列引起了人们的广泛关注。在天蓝色链霉菌 M145 染色体上有 109 个转座子及其类似序列,其中 40% 位于末端 100 kb 范围内^[36]。在阿维链霉菌中有 99 个转座子序列,其中 80 个位于末端区域内^[11]。然而迄今为止,大多数链霉菌染色体缺失后形成的融合序列都没有转座子的相关信息,连接处同源性都很低,可能是由非同源重组造成的。唯一的有关转座子提供同源序列进行重组的证据来自实验室常用的天蓝色链霉菌菌株 A3(2),其末端反向重复序列从 1.06 Mb 截短至测序菌株 M145 的

22 kb,可能是两个正向重复的转座子拷贝之间发生了同源重组^[36]。转座子也可能通过“选择性转座”(alternative transposition)机制而直接起作用。选择性转座不需要同源重组的参与^[32],可以解释缺失边界序列之间没有同源性的现象,但是还需要直接证据。Gunes 等在变铅青链霉菌染色体上人为插入 *IS6100*,发现了 5 株染色体发生扩增的突变株,扩增区域都包含了 *IS6100*,但没有检测到明显的大片段缺失^[37]。Widenbrant 等把转座子 *Tn4560* 导入天蓝色链霉菌染色体中,发现尽管总的突变频率相似,但大多数重排都位于染色体上的插入序列(尤其是 *IS1649*)附近。可见,链霉菌染色体在转座子的外在攻击下,遗传不稳定性表现出某种偏向性^[38]。链霉菌中为数众多的转座子和遗传不稳定性的关系还有待进一步研究。

目前,对链霉菌遗传不稳定性的研究主要是从发生重组后的融合序列分析其重排的原因,因为这是唯一的“案发现场”,而从中总结出有用的规律需要大量的序列信息。由于采用 PFGE 和测序手段揭示遗传不稳定突变株染色体的重排相当费时费力,所以迄今为止,在序列水平上鉴定染色体重排的只有十几株链霉菌。近几年,基因芯片技术已经用于遗传不稳定性的研究,可以很方便地检测大量突变株的染色体重排^[16,38],但前提是该链霉菌的基因组序列是已知的。在链霉菌中染色体重排很可能是分几步进行的,由一个或几个原因启动了第一次重排,比如复制叉停顿引起双链断裂,从而引起后续的一系列变化。因此,对突变株进行纵向传代分析也许能发现染色体的变化过程。我们发现,阿维链霉菌的一些遗传不稳定突变株在传代过程中染色体结构是不断变化的,而且最后都趋于一种结构形式,这种结构形式是否为“稳态”结构,尚待进一步研究。但是,如果要寻找最初的“肇事者”,还应该从染色体本身的复制、分离、修复、结构等相关基因上考虑。在过去 30 年中,人们已经找到了几个维持链霉菌遗传稳定性的相关基因,如:DNA 促旋酶基因^[14]、介导同源重组的 *recA*^[13]、编码末端蛋白的 *tpg* 和 *tap*^[39]。Wang 等发现帮助染色体转移和分离的功能蛋白 *FtsKsc* 也是天蓝色链霉菌染色体稳定所必需的^[40]。

随着基因芯片技术在染色体不稳定性研究中的广泛应用以及对越来越多的染色体重排融合序列的分析,必将最终揭示链霉菌遗传不稳定性的产生机制,为克服或利用遗传不稳定性,使链霉菌更好地为人类服务打下坚实的理论基础。

参考文献

- [1] Leblond P, Decaris B. New insights into the genetic instability of *Streptomyces*. *FEMS Microbiology Letters*, 1994, 123(3): 225 - 232.
- [2] Volff JN, Altenbuchner J. Genetic instability of the *Streptomyces* chromosome. *Molecular Microbiology*, 1998, 27(2): 239 - 246.
- [3] Lin YS, Kieser HM, Hopwood DA, et al. The chromosomal DNA of *Streptomyces lividans* 66 is linear. *Molecular Microbiology*, 1993, 10(5): 923 - 933.
- [4] Bentley SD, Chater KF, Cerdeno-Tarraga AM, et al. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature*, 2002, 417(6885): 141 - 147.
- [5] Omura S, Ikeda H, Ishikawa J, et al. Genome sequence of an industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*: deducing the ability of producing secondary metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(21): 12215 - 12220.
- [6] Leblond P, Fischer G, Francou FX, et al. The unstable region of *Streptomyces ambofaciens* includes 210 kb terminal inverted repeats flanking the extremities of the linear chromosomal DNA. *Molecular Microbiology*, 1996, 19(2): 261 - 271.
- [7] Lezhava A, Mizukami T, Kajitani T, et al. Physical map of the linear chromosome of *Streptomyces griseus*. *Journal of Bacteriology*, 1995, 177(22): 6492 - 6498.
- [8] Leblond P, Demuyter P, Simonet JM, et al. Genetic instability and associated genome plasticity in *Streptomyces ambofaciens*: pulsed-field gel electrophoresis evidence for large DNA alterations in a limited genomic region. *Journal of Bacteriology*, 1991, 173(13): 4229 - 4233.
- [9] Fischer G, Decaris B, Leblond P. Occurrence of deletions, associated with genetic instability in *Streptomyces ambofaciens*, is independent of the linearity of the chromosomal DNA. *Journal of Bacteriology*, 1997, 179(14): 4553 - 4558.
- [10] Pradeep RM, Leigh KH, Kathryn Houmiel, et al. The Effect of Chromosome Geometry on Genetic Diversity. *Genetics*, 2008, 179(1): 511 - 516.
- [11] Ikeda H, Ishikawa J, Hanamoto A, et al. Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(5): 526 - 531.
- [12] Aravind L, Eugene VK. Prokaryotic homologs of the eukaryotic DNA-end-binding protein, novel domains in the Ku protein and prediction of a prokaryotic double-strand break repair system. *Genome Research*, 2001, 11(8): 1365 - 1374.
- [13] Volff JN, Altenbuchner J. Influence of disruption of the *recA* gene on genetic instability and genome rearrangement in *Streptomyces lividans*. *Journal of Bacteriology*, 1997, 179(7): 2440 - 2445.
- [14] Volff JN, Vandewiele D, Decaris B. Stimulation of genetic instability and associated large genomic rearrangements in *Streptomyces ambofaciens* by three fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38(9): 1984 - 1990.
- [15] Kameoka D, Lezhava A, Zenitani H, et al. Analysis of fusion junctions of circularized chromosomes in *Streptomyces griseus*. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181(18): 5711 - 5717.
- [16] Widenbrant EM, Tsai HH, Chen CW, et al. *Streptomyces coelicolor* undergoes spontaneous chromosomal end replacement. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(24): 9117 - 9121.
- [17] Ralf M, Erko S, Gunther R, et al. Role of DNA repair by nonhomologous-end joining in *Bacillus subtilis* spore resistance to extreme dryness, mono- and polychromatic UV, and ionizing radiation. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(8): 3306 - 3311.
- [18] Niomiya Y, Suzuki K, Ishii C, et al. Highly efficient gene replacements in *Neurospora* strains deficient for nonhomologous end-joining. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(33): 12248 - 12253.
- [19] Volff JN, Eichenseer C, Viell P, et al. Nucleotide sequence and role in DNA amplification of the direct repeats composing the amplifiable element AUD1 of *Streptomyces lividans* 66. *Molecular Microbiology*, 1996, 21(5): 1037 - 1047.
- [20] Yanai K, Murakami T, Bibb M. Amplification of the entire kanamycin biosynthetic gene cluster during empirical strain improvement of *Streptomyces kanamyceticus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(25): 9661 - 9666.
- [21] Widenbrant EM, Tsai HH, Chen CW, et al. Spontaneous amplification of the actinorhodin gene cluster in *Streptomyces coelicolor* involving native insertion sequence IS466. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(13): 4754 - 4758.
- [22] Omero D, Palacios R. Gene amplification and genomic plasticity in prokaryotes. *Annual Review of Genetics*, 1997, 31: 91 - 111.
- [23] Schmid E, Buchler C, Altenbuchner J. AUD4, a new amplifiable element from *Streptomyces lividans*. *Microbiology*, 1999, 145(12): 3331 - 3341.
- [24] Lin YS, Chen CW. Instability of artificially circularized chromosomes of *Streptomyces lividans*. *Molecular Microbiology*, 1997, 26(4): 709 - 719.
- [25] Volff JN, Viell P, Altenbuchner J. Artificial circularization of the chromosome with concomitant deletion of its terminal inverted repeats enhances genetic instability and genome rearrangement in *Streptomyces lividans*. *Molecular Genetics and Genomics*, 1997, 253(6): 753 - 760.
- [26] Inoue S, Higashiyama K, Uchida T, et al. Chromosomal circularization in *Streptomyces griseus* by nonhomologous

- recombination of deletion ends. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2003, 67(5):1101 – 1108.
- [27] Fischer G , Wenner T , Decaris B , et al. Chromosomal arm replacement generates a high level of intraspecific polymorphism in the terminal inverted repeats of the linear chromosomal DNA of *Streptomyces ambofaciens*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(24):14296 – 14301.
- [28] Uchida T , Miyawaki M , Kinashi H. Chromosomal arm replacement in *Streptomyces griseus*. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(3):1120 – 1124.
- [29] Wenner T , Roth V , Fischer G , et al. End-to-end fusion of linear deleted chromosomes initiates a cycle of genome instability in *Streptomyces ambofaciens*. *Molecular Microbiology*, 2003, 50(2):411 – 425.
- [30] Gravius B , Bezmalinovic T , Hranueli D , et al. Genetic instability and strain degeneration in *Streptomyces rimosus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 1993, 59(7):2220 – 2228.
- [31] Catakli S , Andrieux A , Decaris B , et al. Sigma factor WhiG and its regulation constitute a target of a mutational phenomenon occurring during aerial mycelium growth in *Streptomyces ambofaciens* ATCC23877. *Molecular Microbiology*, 2005, 156(3):328 – 340.
- [32] Chen CW , Huang CH , Lee HH , et al. Once the circle has been broken : dynamics and evolution of *Streptomyces* chromosomes. *Trends in Genetics*, 2002, 18(10):522 – 529.
- [33] Volff JN , Altenbuchner J. A new beginning with new ends : linearisation of circular chromosomes during bacterial evolution. *FEMS Microbiology Letters*, 2000, 186(2):143 – 150.
- [34] Choulet F , Aigle B , Gallois A , et al. Evolution of the terminal regions of the *Streptomyces* linear chromosome. *Molecular Biology and Evolution*, 2006, 23(12):2361 – 2369.
- [35] Choulet F , Gallois A , Aigle B , et al. Intraspecific variability of the terminal inverted repeats of the linear chromosome of *Streptomyces ambofaciens*. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188(18):6599 – 6610.
- [36] Weaver D , Karoonuthaisiri N , Tsai HH , et al. Genome plasticity in *Streptomyces* : identification of 1 Mb TIRs in the *S. coelicolor* A3(2) chromosome. *Molecular Microbiology*, 2004, 51(6):1535 – 1550.
- [37] Gunes G , Smith B , Dyson P. Genetic instability associated with insertion of IS6100 into one end of the *Streptomyces lividans* chromosome. *Microbiology*, 1999, 145(9):2203 – 2208.
- [38] Widenbrant EM , Kao CM. Introduction of the foreign transposon Tn4560 in *Streptomyces coelicolor* leads to genetic instability near the native insertion sequence IS1649. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(24):9108 – 9116.
- [39] Bao K , Cohen SN. Recruitment of terminal protein to the ends of *Streptomyces* linear plasmids and chromosomes by a novel telomere-binding protein essential for linear DNA replication. *Genes Development*, 2003, 17(6):774 – 785.
- [40] Wang L , Yu YF , He XY , et al. Role of an FtsK - like protein in genetic stability in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(6):2310 – 2318.

Overview and prospect on the genetic instability of *Streptomyces*-A review

Wei Chen , Zhi Chen , Ying Wen* , Jilun Li

(Department of Microbiology and Immunology , College of Biological Sciences , China Agricultural University , Beijing 100193 , China)

Abstract :Genetic instability , such as morphological variation , is a common occurrence in *Streptomyces* . It causes lots of trouble in fermentation industry and research , such as strain degeneration and reduction of antibiotic productivity . The relationship between genetic instability and chromosome instability in *Streptomyces* has been well studied . It is very important to reveal the molecular mechanism of genetic instability for strain improvement and for construction of stable overproducing strains . In this review , the present status and prospect on the study of the genetic instability in *Streptomyces* are presented .

Keywords : *Streptomyces* ; genetic instability ; chromosome instability

(本文责编 : 张晓丽)