

乳链菌肽 (nisin) 抗性机制的研究进展

初晓东^{1#}, 林宇恒^{2#}, 孙志增², 还连栋², 钟瑾^{2*}

⁽¹⁾ 首都师范大学生命科学院, 北京 100048)

⁽²⁾ 中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室, 北京 100101)

摘要: 乳链菌肽 (nisin) 是某些乳酸乳球菌产生的一种羊毛硫细菌素。其对包括食品腐败菌和致病菌在内的许多革兰氏阳性菌具有强烈的抑制作用, 是目前世界上唯一被允许用作食品添加剂的细菌素。nisin 的广泛使用虽未引发大范围的抗性, 但在自然界或实验室的选择压力下, 某些非 nisin 产生菌也获得了抵御 nisin 攻击的抗性机制。nisin 抗性机制通常涉及两种方式, 即非特异性的生理适应机制和特异性蛋白酶介导的主动防御机制。本文综述了近年来 nisin 抗性机制的研究进展。

关键词: 乳链菌肽; 抗性; nisin 抗性蛋白 (NSR)

中图分类号: Q935 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2010) 09-1129-06

乳链菌肽是由某些乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*) 产生的一种细长型两性离子多肽, 分子中包含 34 个氨基酸。它对革兰氏阳性菌有着广泛的抑菌谱, 尤其是对与其产生菌亲缘关系较近的种属抑制作用最为强烈, 是细菌素家族中目前唯一被批准使用的食品防腐剂。追溯历史, nisin 的发现比青霉素还要早一年。

与传统抗生素相比, nisin 的抑菌机制十分独特。一方面, nisin 通过与脂 II (Lipid-II) 分子的结合形成 nisin-脂 II 孔洞复合物, 在纳摩尔级的浓度下便可以在细胞膜上穿孔, 造成细胞内小分子如氨基酸、ATP 和离子的泄露, 导致细胞的死亡; 同时, 脂 II 分子是细菌细胞壁生物合成的重要中间体, 因此 nisin 对脂 II 分子的“劫持 (Hijack)”会干扰细胞壁的正常合成, 从而抑制细胞的生长。

Nisin 作为抗菌剂使用至今并没有出现大范围的抗性突变, 这可能应归功于 nisin 独特的作用机制。然而, 在自然界或实验室的选择压力下, 某些细

菌也能获得对 nisin 的抗性 (NIS^r)。这种抗性的产生涉及到复杂的机制, 我们将目前发现的 nisin 抗性机制归纳为两类: 一是生理适应—隔离机制; 二是主动防御—酶机制。

1 生理适应机制

“生理适应机制”也称隔离机制, 即敏感菌株生长环境中 nisin 浓度逐渐增加时, 能表现出对 nisin 的抗性。这种“诱导产生”的抗性往往涉及到细菌细胞壁和/或细胞膜成分的改变, 有时也有细胞表面蛋白的参与。

1.1 细胞壁结构的改变

获得 nisin 抗性的 *Listeria innocua* 菌株与野生菌株相比, 细胞壁变厚、疏水性降低, 这种变化使得细胞壁对 nisin 的通透性下降。此外, 获得 nisin 抗性的 *Streptococcus thermophilus* INIA 463 也有类似现象^[1]。这种细胞壁结构的改变可能是因自溶素被替换或抑制而胞壁质合成酶被激活所造成的。而用

基金项目: 国家 863 计划项目 (2006AA10Z319); 中国科学院知识创新重要方向项目 (KSCX2-YW-G-016)

* 通信作者。Tel: +86-10-64807401; E-mail: zhongj@im.ac.cn

作者简介: #为并列第一作者。初晓东 (1983—), 汉族, 山东烟台人, 硕士研究生, 主要从事乳酸菌分子遗传学研究, E-mail: ancherxd@163.com; 林宇恒 (1985—), 汉族, 辽宁丹东人, 硕士研究生, 主要从事乳酸菌分子遗传学研究, E-mail: linyh@im.ac.cn

收稿日期: 2010-04-13; **修回日期:** 2010-05-05

溶菌酶处理后, *Listeria monocytogenes* F6861 NIS^r 菌株变得和野生菌株对 nisin 敏感性相当, 该结果为细胞壁参与 nisin 抗性的形成提供了直接证据^[2]。

细胞壁电荷的改变也是形成抗性的重要原因。 *Streptococcus bovis* NIS^r 突变株不仅溶菌酶抗性增强、疏水性降低, 而且结合带正电的细胞色素 C 的能力降低。在 *S. bovis* NIS^r 细胞的培养基中添加 nisin, 不含细胞的上清液具有抑菌活性, 这表明 *S. bovis* NIS^r 并没有使 nisin 失活, 而是将部分 nisin 隔离在胞外。而将 *S. bovis* 敏感菌株接种于含有 nisin 的培养基时, 不含细胞的上清液却丧失了抑菌活性, 表明大部分 nisin 都吸附到敏感菌株的细胞上了。因此, 与野生菌株相比, *S. bovis* NIS^r 突变菌株细胞结合 nisin 的能力大大降低, 这可能与细胞表面净负电荷的减少有关。

磷壁酸 (Teichoic acids, TAs) 是革兰氏阳性菌细胞壁的重要组分, 它的结构在不同菌株和不同生理条件下有较大的差异, 可影响许多重要的生理功能。TAs 被 D-丙氨酰化后, 胞壁的负电荷减少, 从而影响胞壁与多种物质的互作, 如赋予 *Bacillus subtilis* 对 nisin 的抗性^[3]。通过其糖脂部分锚定在细胞膜中的 TAs 被称为脂磷壁酸 (Lipoteichoic acids, LTAs), 而 LTAs 的 D-丙氨酰化 (D-alanylation of LTA) 则是由 *dlt* 操纵子所编码的蛋白实现^[4]。 *Staphylococcus aureus* 中的 *dltA* 和 *Staphylococcus xylosus* 中的 *dltA*、*dltB*、*dltD* 基因失活的突变株中 TAs 都没有被 D-丙氨酰化^[5]。这些 *dlt* 突变菌株对阳离子抗菌肽的敏感性明显提高, 而对中性抗菌肽的敏感性却未改变。不产 nisin 的 *L. lactis* 对 nisin 的抗性也与其 TAs 的 D-丙氨酰化程度相关^[6-7]。用电泳迁移方法测定 *L. lactis* MG1363 和 MG1363 Δ *dltD*、*L. lactis* NZ9000 和 NZ9000(*dlt*) 四株菌的细胞表面电荷性质, 未发现明显差异。故推测, *L. lactis* 中 TAs 的 D-Ala 取代基团不是暴露在细胞表面而是位于细胞壁的内部, D-丙氨酰化水平的差异并不能改变细胞表面总体的电荷水平。由于 nisin 分子量小, 能自由进入细胞壁内部和穿过胞壁结合脂 II 而发挥其活性, 而位于细胞壁内部的 D-Ala 取代基能够减少其在细胞壁内和邻近细胞膜部位的积累, 因此增强了细菌对 nisin 的抗性^[7]。

1.2 细胞膜结构的改变

细胞膜组分的改变, 也能使许多原来对 nisin 敏感的菌株获得抗性。在 *L. monocytogenes* Scott A 突变菌株中, nisin 对组成质子动力势的破坏作用明显

变小^[8]。该菌株中, 磷脂酰甘油和二磷酸磷脂酰肌醇甘油的比值增至 7, 而野生型为 5, 该比值增高可使 nisin 对膜的亲和力降低。该菌株细胞膜成分的改变还表现在阴离子磷脂含量的降低等方面, 这些改变降低了 nisin 与带负电荷的细胞膜的结合力而抑制了其活性。

细胞膜强度的改变也能够影响 nisin 的抗性。与细胞膜合成有关的 *fabDG1G2Z1Z2* 操纵子的表达水平在 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中降低了 1.5 倍^[9]。 *fab* 操纵子负责脂肪酸的饱和及链的延长, 因此该操纵子表达水平的降低将导致 nisin 抗性菌株中饱和脂肪酸含量降低以及脂肪酸链的缩短, 从而使得细胞膜变得松散。然而也有研究得到了不同的结果, 在 *L. monocytogenes* 中, 组成细胞膜的脂肪酸链的缩短使得该菌对 nisin 更加敏感^[10]。因此, 细胞膜中脂肪酸链的长度及饱和性与 nisin 敏感性的关系是众说纷纭, 而这仍有待于进一步研究。

1.3 细胞内蛋白因子的参与

细胞外环境的 pH 值可影响 nisin 活性的发挥。 *arc* 操纵子参与细胞能量代谢, 在 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中, *arcAC1C2DT2* 的表达水平是野生菌株的 4 倍^[9], 其编码蛋白的功能是降解精氨酸, 降解产物将导致细胞膜外环境中的 pH 值升高, 阻止了 nisin 与细胞膜上脂的结合 (只有在中性条件下 nisin 才能与细胞表面紧密结合)。

某些蛋白可通过对 nisin 的结合降低其抑菌活性。例如, nisin 对于 *L. monocytogenes* 412 突变菌株的 MIC 值 (Minimum Inhibitory Concentration, 最低抑菌浓度) 是对照菌株的 2-4 倍。在该突变菌株中, 青霉素结合蛋白 (PBP, penicillin binding proteins) 的糖基转移酶结构域的同源蛋白基因 (*pbp2229*) 及组氨酸蛋白激酶基因 (*hpk1021*) 的表达水平升高^[11]。对以上两个基因破坏的实验结果提示 PBP2229 和 HPK1021 蛋白直接参与 nisin 抗性的形成。其中, PBP2229 的表达依赖于 HPK1021 的表达调控。该菌株的抗性可能是由于 PBP2229 与 nisin 的结合阻止了后者与脂的结合^[12]。

ABC (ATP-binding cassette, ATP 结合域) 转运蛋白可将结合到膜上的 nisin 转运到膜外。 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中, *ysaBC* 的表达水平比野生型提高了 10 倍^[9]。它编码一种 ABC 转运蛋白, 能向胞外转运一种灭活 Bacitracin 的分子或将 Bacitracin 转入胞内以阻止它与十一萜醇的结合和抑制细胞壁的合成^[13], 它可能形成一种多药耐药机

制,如 *B. subtilis* 中的 Bacitracin 抗性蛋白也在 LL-37 和 Triton X-100 的抗性中发挥作用^[14]。这种转运蛋白的本质和作用机制值得更多关注。

有些菌株的双组分信号转导系统 LisRK 也与 nisin 的敏感性相关^[15]。目前已知受 LisRK 系统控制表达的基因产物包括组氨酸蛋白激酶同源蛋白和 PBP 同源蛋白。然而 *L. monocytogenes* LO28 中 *lisK* 基因的敲除导致这些基因的转录水平大大降低,而 nisin 抗性水平却显著地升高了^[15],这与 Gravesen 等人所报道的结果正好相反^[11]。这两个结果的差异可能是由于他们所使用的细胞生长时期不同造成的。

糖类转移相关基因也在有些菌株的 nisin 抗性中发挥作用。在 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中, *pbp2A* 的表达水平是对照菌株的 2.3 倍^[9], PBP2A 属于 PBP_B 类。PBPs 为膜结合蛋白,分 A、B 两类,都有转肽酶活性,而 A 类又具糖基转移酶活性, B 类则在菌体细胞隔片的形成和细胞形态调节方面发挥独特的作用。PBPs 参与肽聚糖合成中链的延伸和链间的交联,前者由其糖基转移酶活性催化^[16],后者则由其转肽酶活性催化。*pbp2A* 表达水平的升高能加快脂 II 的周转速度,一方面使与 nisin 结合的脂 II 的数量降低,另一方面使隔区细胞壁增厚^[6],结果减弱了 nisin 与新生肽聚糖合成区(隔区)脂 II 的结合^[6],从而提高了细菌的 nisin 抗性水平。另外,该菌株糖类 ABC 转移蛋白编码基因(*ypcGH*)表达水平升高^[9],无独有偶,在 *Enterococcus faecalis* 等细菌素的抗性菌株中,也发现多个糖类转运系统参与其中^[17-18]。这些转运系统参与 nisin 抗性的具体机制还不十分清楚,推测可能是糖代谢中间产物影响了细胞壁的合成;另一种可能是糖类转运系统为高能耗的 nisin 抗性机制(如 Bacitracin ABC 转移系统)提供能量^[9]。

L. lactis IL1403 中的 *yneGH* 与 *Escherichia coli* 中的 *arsCD* 具有同源性,而 *arsCD* 与砷酸盐抗性有关^[19]。在 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中,*yneGH* 的表达水平比野生型菌株高 12 倍,表明 YneGH 参与了 nisin 抗性,而该菌株对砷酸盐的敏感度也降低^[9]。然而在培养基中添加 nisin 后, nisin 抗性菌株却对砷酸盐更为敏感。故推测, nisin 可能与砷酸盐转运蛋白竞争性结合,当然这仅是初步结论。

此外,在 *L. lactis* IL1403 nisin 抗性菌株中,发现许多胁迫反应相关基因的表达水平也有所增强^[9],因为高 nisin 环境属于一种胁迫条件。

2 主动防御机制(酶机制)

上述耐受性机制是被动的,而更为主动的则是通过特异性蛋白酶的作用使 nisin 失活。

1967 年, Jarvis 报道了某些枯草杆菌的 nisin 抗性是由一个 nisin 灭活酶赋予的。此前,在 *S. thermophilus* 的细胞提取物中就发现一个能够灭活 nisin 却不能灭活 Subtilin 的酶, nisinase^[20]。另外,不含细胞的 *Bacillus cereus* 和 *Bacillus polymyxa* 提取物可以灭活 nisin 和 Subtilin 却不能灭活另一些抗菌素,如 Bacitracin。因此,在这些菌株中可能存在特异性灭活羊毛硫细菌素的成分。有结果表明失活的 nisin 中脱氢氨基酸的数目减少了。另外,将失活 nisin 进行部分水解,发现有 Ala-Lys 和丙酮酸-Lys 存在,推测可能是来自 Dha33-Lys34。因此,导致 nisin 失活的成分可能就是 Dha 还原酶。

更值得关注的是,在不产 nisin 的 *L. lactis* subsp. *diacetylactis* DRC3 中鉴定到一个 nisin 抗性基因(nisin resistance gene, *nsr*),其位于一个 60 kb 的质粒(pNP40)上。该基因编码一个 35 kDa 的蛋白, NSR 蛋白^[21]。随后,多个实验室从不产 nisin 的 *L. lactis* 中分离到含 *nsr* 基因的 nisin 抗性菌株。本实验室也从新鲜牛奶样品中分离得到 3 株具有 nisin 抗性但不产 nisin 的乳酸乳球菌,其中一株为 *L. lactis* TS1640,经过 PCR 扩增和 DNA 序列测定证明含有编码 nisin 抗性的基因(*nsr*)。转化实验表明 *nsr* 位于一个大质粒 pTS50 上,后经测序发现 *nsr* 编码一个 318 aa 的蛋白(NSR),其氨基酸序列与已报道序列的同源性为 99%^[22]。

对 NSR 保守结构域分析结果显示, NSR 中存在一个 C 末端保守的末端特异性蛋白酶结构域,提示 NSR 所介导的 nisin 抗性很可能是通过降解 nisin 实现的。为了验证这一推测,本实验室孙志增等人在 *E. coli* 中表达并纯化了去除信号肽序列的 NSR,体外活性检测结果表明其可降解 nisin,降解活性受蛋白酶抑制剂 PMSF 和 EGTA 的强烈抑制^[23]。降解产物的质谱和 Edman 分析揭示降解位点在 nisin 分子的 MeLan²⁸ (Methylanthionine, 甲基羊毛硫氨酸)和 Ser²⁹ 之间(图 1)。与完整 nisin 分子相比, nisin 降解产物(nisin¹⁻²⁸)与细胞膜结合的能力及在细胞膜上形成孔洞的能力均大大降低,其抑菌活性降低了 100 倍^[23]。对 NSR 的缺失突变研究表明,删除包括信号肽序列在内的 N 末端的 38 个氨基酸残基并不影响 NSR 降解 nisin 的活性,证明该段序列不

是其活性所必需的^[24]。

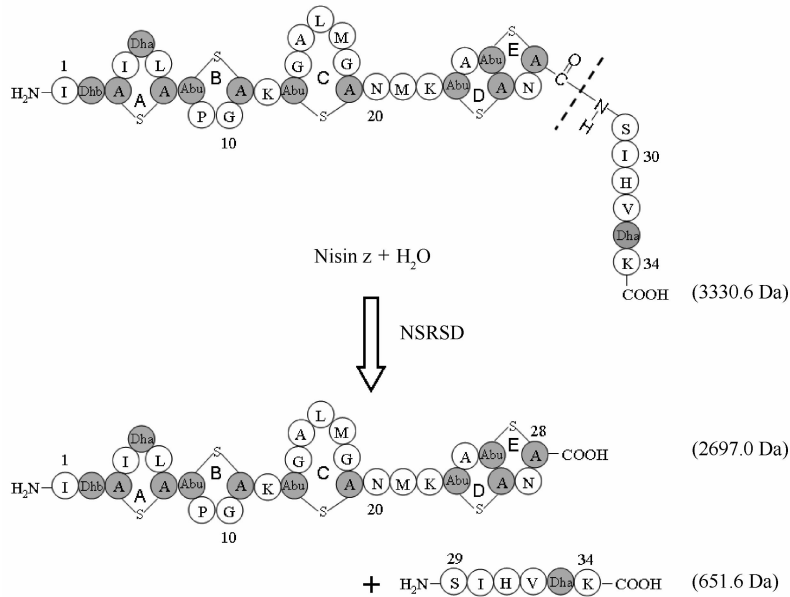


图1 NSRSD催化nisin Z水解反应示意图^[23]

Fig. 1 Proteolysis of nisin Z catalyzed by NSRSD^[23].

细胞亚定位实验表明,无论是在原始菌株 *L. lactis* TS1640 还是在重组表达菌株 *L. lactis* MG1363 中,NSR 都特异性定位于细胞膜上。全细胞 nisin 降解体内实验与体外实验所得结果一样,NSR 也是将 nisin 降解为 nisin¹⁻²⁸ 和 nisin²⁹⁻³⁴ 两个片段,从而赋予宿主菌 nisin 抗性。正是由于 NSR 对 nisin 的降解作用,使得 *nsr* 应用于 NICE 表达系统 (Nisin-Controlled Expression System) 作为食品级筛选标记受到一定限制,这是因为降解产物的诱导能力相比完整 nisin 降低了 400 - 2000 倍^[25]。

上述对 *L. lactis* 中 NSR 作用机制的研究表明,NSR 通过降解 nisin 分子使其降低抑菌活性行使 nisin 抗性功能,它是 *L. lactis* 中第一个被鉴定的末端特异性蛋白酶,也是首次被阐明的由蛋白酶直接降解 nisin 而产生抗性的 nisin 抗性机制。

3 结语

nisin 产生菌用来保护其免受 nisin 攻击的抗性机制是复杂多样的,迄今的研究主要针对两个抗性体系中各自的作用。然而,对两个体系都存在的微生物进行研究似乎很有意义,这样可以确定增强的抗性水平仅仅是因为两个体系累加作用的结果,还是这两个系统之间存在协同。同时,进一步研究也应该确切揭示不同细胞,不同生长时期对 nisin 的抗性机制。找到这些问题的答案不仅会增加我们对 nisin 抗性机制的了解,而且会使我们在食品和医学

领域更合理地使用 nisin,防止潜在的抗性产生。

参考文献

- [1] Garde S, Avila M, Medina M, Nunez M. Fast induction of nisin resistance in *Streptococcus thermophilus* INIA 463 during growth in milk. *International Journal of Food Microbiology*, 2004, 96(2):165-172.
- [2] Davies EA, Falahee MB, Adams MR. Involvement of the cell envelope of *Listeria monocytogenes* in the acquisition of nisin resistance. *The Journal of applied bacteriology*, 1996, 81(2):139-146.
- [3] Cao M, Helmann JD. The *Bacillus subtilis* extracytoplasmic-function sigmaX factor regulates modification of the cell envelope and resistance to cationic antimicrobial peptides. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(4):1136-1146.
- [4] Debabov DV, Heaton MP, Zhang Q, Stewart KD, Lambalot RH, Neuhaus FC. The D-Alanyl carrier protein in *Lactobacillus casei*: cloning, sequencing, and expression of *dltC*. *Journal of Bacteriology*, 1996, 178(13):3869-3876.
- [5] Peschel A, Otto M, Jack RW, Kalbacher H, Jung G, Gotz F. Inactivation of the *dlt* operon in *Staphylococcus aureus* confers sensitivity to defensins, protegrins, and other antimicrobial peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(13):8405-8410.
- [6] Kramer NE, Hasper HE, van den Bogaard PT, Morath S, de Kruijff B, Hartung T, Smid EJ, Breukink E, Kok

- J, Kuipers OP. Increased D-alanylation of lipoteichoic acid and a thickened septum are main determinants in the nisin resistance mechanism of *Lactococcus lactis*. *Microbiology*, 2008, 154(Pt 6):1755-1762.
- [7] Giaouris E, Briandet R, Meyrand M, Courtin P, Chapot-Chartier MP. Variations in the degree of D-Alanylation of teichoic acids in *Lactococcus lactis* alter resistance to cationic antimicrobials but have no effect on bacterial surface hydrophobicity and charge. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(15):4764-4767.
- [8] Verheul A, Russell NJ, Van THR, Rombouts FM, Abee T. Modifications of membrane phospholipid composition in nisin-resistant *Listeria monocytogenes* Scott A. *Applied and Environmental Microbiology*, 1997, 63(9):3451-3457.
- [9] Kramer NE, van Hijum SA, Knol J, Kok J, Kuipers OP. Transcriptome analysis reveals mechanisms by which *Lactococcus lactis* acquires nisin resistance. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2006, 50(5):1753-1761.
- [10] Li J, Chikindas ML, Ludescher RD, Montville TJ. Temperature- and surfactant-induced membrane modifications that alter *Listeria monocytogenes* nisin sensitivity by different mechanisms. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68(12):5904-5910.
- [11] Gravesen A, Sorensen K, Aarestrup FM, Knochel S. Spontaneous nisin-resistant *Listeria monocytogenes* mutants with increased expression of a putative penicillin-binding protein and their sensitivity to various antibiotics. *Microbial Drug Resistance*, 2001, 7(2):127-135.
- [12] Gravesen A, Kallipolitis B, Holmstrom K, Hoiby PE, Ramnath M, Knochel S. *pbp2229*-mediated nisin resistance mechanism in *Listeria monocytogenes* confers cross-protection to class IIa bacteriocins and affects virulence gene expression. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(3):1669-1679.
- [13] Tsuda H, Yamashita Y, Shibata Y, Nakano Y, Koga T. Genes involved in bacitracin resistance in *Streptococcus mutans*. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2002, 46(12):3756-3764.
- [14] Pietiainen M, Gardemeister M, Mecklin M, Leskela S, Sarvas M, Kontinen VP. Cationic antimicrobial peptides elicit a complex stress response in *Bacillus subtilis* that involves ECF-type sigma factors and two-component signal transduction systems. *Microbiology*, 2005, 151(Pt 5):1577-1592.
- [15] Cotter PD, Guinane CM, Hill C. The LisRK signal transduction system determines the sensitivity of *Listeria monocytogenes* to nisin and cephalosporins. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2002, 46(9):2784-2790.
- [16] van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology*, 2001, 11(3):25R-36R.
- [17] Hechard Y, Pelletier C, Cenatiempo Y, Frere J. Analysis of sigma(54)-dependent genes in *Enterococcus faecalis*: a mannose PTS permease (EII(Man)) is involved in sensitivity to a bacteriocin, mesentericin Y105. *Microbiology*, 2001, 147(Pt 6):1575-1580.
- [18] Gravesen A, Ramnath M, Rechanging KB, Andersen N, Jansch L, Hechard Y, Hastings JW, Knochel S. High-level resistance to class IIa bacteriocins is associated with one general mechanism in *Listeria monocytogenes*. *Microbiology*, 2002, 148(Pt 8):2361-2369.
- [19] Rosen BP. Biochemistry of arsenic detoxification. *FEBS Lett*, 2002, 529(1):86-92.
- [20] Alifax R, Chevalier R. Nisinase produced by *Streptococcus thermophilus*. *Journal of Dairy Research*, 1962, 29(233-240).
- [21] Froseth BR, McKay LL. Molecular characterization of the nisin resistance region of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar diacetylactis DRC3. *Applied and Environmental Microbiology*, 1991, 57(3):804-811.
- [22] Tang S, Chen X, Yang W, Chen M, Huan L. Isolation and characterization of a plasmid pTS50, which encodes nisin resistance determinant in *Lactococcus lactis* TS1640. *微生物学报 (Acta Microbiologica Sinica)*, 2001, 41(5):536-541.
- [23] Sun Z, Zhong J, Liang X, Liu J, Chen X, Huan L. Novel mechanism for nisin resistance via proteolytic degradation of nisin by the nisin resistance protein NSR. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2009, 53(5):1964-1973.
- [24] 刘家乐, 孙志增, 刘一苇, 高学玲, 钟瑾. 大肠杆菌重组乳链菌肽抗性蛋白(NSR)的表达纯化及其功能分析. *微生物学通报 (Microbiology)*, 2009, 36(10):1519-1525.
- [25] Liang X, Sun Z, Zhong J, Zhang Q, Huan L. Adverse effect of nisin resistance protein on nisin-induced expression system in *Lactococcus lactis*. *Microbiological Research*, 2009, doi:10.1016/j.micres.2009.10.001

Advances in the study of nisin Resistance — A review

Xiaodong Chu^{1#}, Yuheng Lin^{2#}, Zhizeng Sun², Liandong Huan², Jin Zhong^{2*}

(¹ College of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

(² Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Nisin, a lantibiotic produced by some species of *Lactococcus lactis*, has broad antibacterial spectrum against Gram-positive bacteria species, especially those with close phylogenetic relationship to the nisin producing strain. The broad use of nisin did not lead to widespread resistance. However, some non-nisin producing bacteria could develop certain mechanisms of resistance against nisin when growing under laboratory or nature selection pressure. Nisin resistance mainly involved two strategies, namely, the non-specific physiological isolation mechanism (by the change of cell wall or membrane structure and composition) and the specific protease-mediated mechanism. This review introduced the advances in the study of nisin resistance mechanism.

Keywords: nisin; resistance; nisin resistance protein (NSR)

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Program for High Technology Research and Development of China (2006AA10Z319); the Key Project of the Chinese Academy of Sciences (KSCXZ-YW-G-016)

* Corresponding author. Tel: +86-10-64807401; E-mail: zhongj@im.ac.cn

#These authors contributed equally to this work.

Received: 13 April 2010/Revised: 5 May 2010

1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始《微生物学报》的所有文章开始全文上网了。欢迎广大读者登陆本刊主页 (<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>) 浏览、查询、免费下载全文! 由于《微生物学报》历史久远, 为方便读者查阅, 将刊期变化作以下统计。

《微生物学报》刊、期统计表

2010 年 9 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 - 1956	半年刊	1 - 4	1 - 2
1957 - 1958	季刊	5 - 6	1 - 4
1959	季刊	7	1 - 2
1959 - 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 - 4
1963 - 1965	季刊	9 - 11	1 - 4
1966	季刊	12	1 - 2
1966 - 1972	停刊 6 年半		
1973 - 1988	季刊	13 - 28	1 - 4
1989 - 2007	双月刊	29 - 47	1 - 6
2008	月刊	48	1 - 12
2009	月刊	49	1 - 12
2010	月刊	50	9