

放线菌中腺苷三磷酸结合盒转运蛋白的研究进展

邱竞帆, 邓子新, 白林泉*

上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240

摘要:放线菌由于能产生多种结构新颖、活性独特的次级代谢产物,在医药工业、农业和环境保护上具有重要作用。全基因组测序的数据显示,放线菌中含有数目众多的腺苷三磷酸结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白基因,在营养摄入、次级代谢产物转运、外源毒素解毒等一系列过程中发挥着重要的作用。本文概述了ABC转运蛋白的结构和作用机制,并结合本实验室的研究工作,对近年来放线菌中ABC转运蛋白的研究进展进行了比较全面的综述,着重介绍了负责次级代谢产物跨膜转运的ABC外排蛋白,并展望了放线菌ABC转运蛋白的研究热点和应用前景。

关键词:放线菌, ABC转运蛋白, 次级代谢产物, 抗生素

中图分类号:Q936 **文献标识码:**A **文章编号:**0001-6209(2012)07-0801-08

放线菌与人类的关系极为密切,目前广泛应用的抗生素约70%都是由放线菌产生的。氯霉素、四环素、红霉素、卡那霉素等都是放线菌产生的次级代谢产物,它们一般在对数生长期的后期开始合成。次级代谢产物不是产生菌生长和繁殖所必需的,它们大多作为产生菌和周围生物的交流信号,因此需要有特定的外排系统,将产生的次级代谢产物分泌到胞外,以利于和周围的微生物、植物等相互作用^[1]。同时,许多菌株产生的次级代谢产物对自身具有毒性,为了防止产生菌本身被毒杀,这些微生物进化出复杂的自我保护机制,而利用药物转运蛋白及时泵出有毒的次级代谢产物就是一种重要的抗性机制^[2]。

腺苷三磷酸结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白属于跨膜蛋白,由于含有一个腺苷三磷酸结合盒而得名^[3]。它利用结合和水解ATP产生的

能量对胞内外的生物分子进行跨膜转运,转运的底物包括氨基酸、寡肽、糖、离子、次级代谢产物、外源毒素等^[4]。ABC转运蛋白最早作为营养摄取蛋白被发现,随后因为与多药抗性(Multi-drug resistance, MDR)相关而引起广泛关注。

ABC转运蛋白广泛存在于原核和真核生物中,其基因在大肠杆菌(*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)中的数目相对比较低,例如在大肠杆菌K-12基因组中,约有80个编码ABC转运蛋白的基因^[2]。而在阿维链霉菌(*Streptomyces avermitilis*)的基因组中,存在着335个ABC药物转运蛋白编码基因^[5],在天蓝色链霉菌(*S. coelicolor*)基因组中也存在着相似数目的转运蛋白基因^[6]。放线菌拥有如此众多的ABC转运蛋白基因主要有两个可能原因:一是与其产生多种次级代谢产物有关,这些次级代谢产物如果不跨膜转运出去,则会对

基金项目:国家自然科学基金(31070070)

* 通信作者。Tel: +86-21-62932943; Fax: +86-21-62932418; E-mail: bailq@sjtu.edu.cn

作者简介:邱竞帆(1985-),女,江苏人,博士研究生,从事放线菌的生物化学及分子生物学研究。E-mail: qiujingfan@163.com

收稿日期:2012-03-01; 修回日期:2012-03-27

放线菌本身产生毒害作用^[1]；二是放线菌直接接触的环境化学成分极其复杂，很多化合物对其具有毒性，利用 ABC 转运蛋白跨膜排出摄入的有毒物质，对细胞的存活至关重要^[2]。有关 ABC 转运蛋白的研究在过去的 20 年中得到了长足发展，许多放线菌基因组中的 ABC 转运蛋白基因被克隆，它们的结构、转运机制以及在营养摄取、抗生素分泌和抗性中的功能也越来越清晰。

1 ABC 转运蛋白的结构

ABC 转运蛋白的核心结构通常由 2 个疏水结构域和 2 个亲水结构域组成，如图 1 所示。2 个高度疏水的跨膜结构域 (Transmembrane domain, TMD) 可以形成一个跨膜通道，通过该通道的构象变化来识别和运输底物^[7]。每个 TMD 一般由 4 - 19 个 α 螺旋构成。在放线菌中，一般以含 6 个 α 螺旋的 TMD 为主，如在阿维链霉菌中，含 6 个 α 螺旋的 TMD 有 120 个，约占总数的 65%。2 个亲水的核苷酸结合域 (Nucleotide-binding domain, NBD) 位于胞质，负责结合 ATP 并通过偶联它的水解来推动转运过程。每个 NBD 包含 3 个特征性的模体 (Motif)：Walker A 模体 (GXXGXGKS/T)，Walker B 模体 ($\Phi\Phi\Phi\Phi$ D, Φ 为疏水性氨基酸残基)，和 ABC 转运蛋白的特征性序列 LSGGQ 模体。ABC 转运蛋白分为内运蛋白 (Importer) 和外排蛋白 (Exporter)，内运蛋白一般还需要一个底物结合蛋白 (Substrate-binding protein, SBP) 来帮助亲水性底物的摄入。

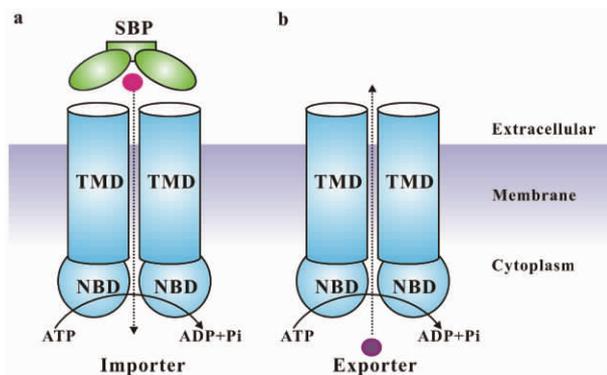


图 1 ABC 转运蛋白的结构示意图^[3-4]

Fig.1 Schematic structures of ABC transporters.

尽管对于 ABC 转运蛋白晶体结构的研究很早

就开始了，但是由于膜蛋白结构解析的难点，直到 2001 年第一个原核生物 ABC 外排蛋白 MsbA 的晶体结构才被解析出来，但该晶体的分辨率较低，只有 5.3 Å^[8]。2006 年，Kaspar P. Locher 课题组^[9]终于解析出了具有较高分辨率 (3.0 Å) 的 ABC 转运蛋白 Sav1866 (来自 *Staphylococcus aureus*) 的晶体结构，该蛋白的结构数据能够很好地匹配已有的生化数据，为人们更好地理解 ABC 转运蛋白的三维结构和作用机制提供了依据 (图 2)。

ABC 转运蛋白的 TMD 和 NBD 结构域只有在形成二聚体时才具有转运活性。在真核生物中，比较常见的 ABC 转运蛋白是 2 个 TMD 和 2 个 NBD 位于同一条多肽链，被称为“全分子”ABC 转运蛋白。另外，2 个结构域在 1 个亚基上 (1 个 TMD 与 1 个 NBD 融合) 的情况也有发生，被称为“半分子”ABC 转运蛋白。而在原核生物中，虽然也存在 2 个或 4 个结构域位于同一个亚基的情况，但最常见的是每 1 个结构域构成 1 个亚基，被称为“1/4 分子”ABC 转运蛋白^[10]。在阿维链霉菌中，“全分子”ABC 转运蛋白有 2 个，“半分子”ABC 转运蛋白有 25 个，而“1/4 分子”ABC 转运蛋白的基因共有 308 个，其中编码 TMD 亚基的基因有 184 个，编码 NBD 亚基的基因有 124 个。

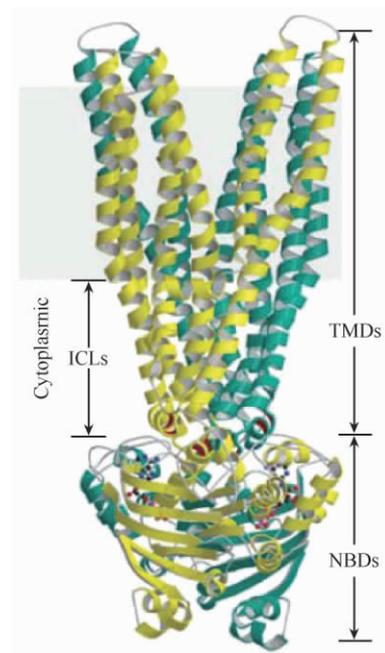


图 2 Sav1866 的晶体结构^[9]

Fig.2 Crystal structure of Sav1866.

2 ABC 转运蛋白的作用机制

ABC 转运蛋白属于主动转运蛋白,它们可以利用 ATP 结合或者水解释放的能量来驱动 TMD 结构域的构型变化和之后的分子运输。以大量结构和生化方面的研究数据为依据,ABC 转运蛋白运输循环的总体机制已被基本阐明^[11-15]。以 ABC 外排蛋白为例,它的作用机制如图 3 所示。ABC 外排蛋白在休眠状态下,呈打开的二聚体构型,NBDs 对 ATP 有较低的亲和力,这个开放的构型有一个洞穴,底物易进入转运蛋白的内部,TMDs 与底物有较高的亲和力^[16]。转运循环由 TMDs 高亲和力位点结合底物起始,底物的结合引起了 NBDs 的构象变化,促进了

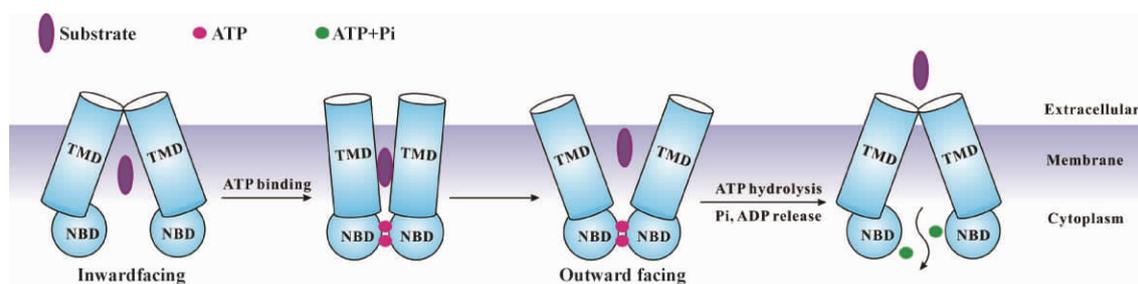


图 3 ABC 外排蛋白的作用机制^[3-4]

Fig. 3 Working mechanism of ABC exporters.

3 放线菌中 ABC 内运蛋白的研究进展

ABC 内运蛋白的底物在大小和化学性质上很宽泛,包括寡肽、寡糖、离子等多种营养物质,不同的底物一般由不同的转运蛋白来负责转运。放线菌中一些运送专一营养物质的内运蛋白的基因被克隆,它们的中断会阻断相应营养物质的摄入。例如:van Wezel 等人^[18]克隆了天蓝色链霉菌中负责麦芽糖和麦芽糊精转运的 *malEFG* 基因簇。*malE* 的转录会被麦芽糖诱导,被葡萄糖抑制,它的缺失会阻止天蓝色链霉菌利用麦芽糖作为碳源。ABC 内运蛋白可以用来提高次级代谢产物的产量。例如:Li 等人^[19]在阿维链霉菌中超量表达 *malEFG*,改善了淀粉的利用率,可以将阿维菌素的产量提高 3 倍左右,同时将发酵周期缩短了 10%。

除了运送营养物质,放线菌中的内运蛋白还能参与菌丝体的形态分化、抗生素的合成,成为碳源利

用、形态分化、抗生素产生这三者之间的纽带。例如:Hillerich 等人^[20]发现天蓝色链霉菌中的 ABC 转运蛋白 *Ag13EFG* 同时具有运输碳源和发送成形成素信号这两个功能。*ag13EFG* 的表达被复杂的碳源诱导,它能够响应葡萄糖苷的信号,对天蓝色链霉菌的形态分化和抗生素的合成产生影响。Seo 等人^[21]发现灰色链霉菌 (*S. griseus*) 中的 ABC 转运蛋白 *DasABC* 不仅负责糖的内运,还与形态分化相关。在葡萄糖的诱导下,*dasABC* 的高表达会引起褶皱菌落的产生和产孢异常。Akanuma 等人^[22]确认了 *BldK* 是灰色链霉菌中的寡肽内运蛋白。*BldK* 通过内运作为信号分子的寡肽可以影响气生菌丝的形成,缺失 *bldK* 的灰色链霉菌在固体平板上无法形成气生菌丝。

4 放线菌中 ABC 外排蛋白与次级代谢产物的跨膜转运

在放线菌中,次级代谢产物的生物合成基因常

常是成簇排列的。在这些基因簇中,除了生物合成的结构基因和调控基因外,常常还包括 ABC 转运蛋白的编码基因,负责相应次级代谢产物的外排,由此使产生菌具有相应抗生素的抗性。如表 1 所示,在竹桃霉素 (Oleandomycin)、春雷霉素 (Kasugamycin)

等抗生素的生物合成基因簇中,存在 ABC 转运蛋白的编码基因。研究发现,它们可外排相应的抗生素并赋予产生菌抗性。例如:竹桃霉素产生菌 *S. antibioticus* 中的两个基因 *oleB* 和 *oleC* 已被证实与竹桃霉素的外排和抗性相关^[23-24]。

表 1 放线菌中的 ABC 药物转运蛋白

Table 1 Actinomycete ABC transporters as drug efflux pumps

Strains	Genes	Secreted antibiotics	References
<i>Actinomadura hibisca</i> P-1752	<i>pdmR1, pdmR2</i>	Pradimicin	[33]
<i>Microbispora corallina</i>	<i>mibT, mibU</i>	Microbisporicin	[31]
<i>Streptomyces ambofaciens</i>	<i>srmB</i>	Spiramycin	[34]
<i>S. antibioticus</i>	<i>oleB, oleC</i>	Oleandomycin	[23-24]
<i>S. argillaceus</i>	<i>mtrA, mtrB</i>	Mithramycin	[27]
<i>S. avermitilis</i>	<i>avtA, avtB</i>	Avermectin	[28]
<i>S. flavopersicus</i> NRRL 2820	<i>netP1, netP2</i>	Netropsin	[35]
<i>S. fradiae</i>	<i>tlrC</i>	Tylosin	[36]
<i>S. globisporus</i> 1912	<i>lndW</i>	Landomycin E	[30]
<i>S. griseus</i> subsp. <i>griseus</i>	<i>cmrA, cmrB</i>	Chromomycin A ₃	[26]
<i>S. kasugaensis</i> M338-M1	<i>kasK, kasL, kasM</i>	Kasugamycin	[25]
<i>S. natalensis</i>	<i>pimA, pimB</i>	Pimaricin	[37]
<i>S. peucetius</i>	<i>drrA, drrB</i>	Daunorubicin	[29]
<i>S. thermotolerans</i>	<i>carA</i>	Carbomycin	[38]

这些外排蛋白的异源表达,可以使异源宿主产生相应的抗性。例如:在大肠杆菌中表达春雷霉素产生菌 *S. kasugaensis* M338-M1 的 ABC 药物转运蛋白基因 *kasKLM*,可使原先对春雷霉素敏感的大肠杆菌产生抗性^[25]。在白色链霉菌 (*S. albus*) 中异源表达色霉素 (Chromomycin) 生物合成基因簇中的 ABC 药物转运蛋白编码基因 *cmrA*、*cmrB*,可以使白色链霉菌对色霉素产生抗性^[26]。

致病菌和哺乳动物中的 ABC 药物转运蛋白具有底物广谱性,一个 ABC 转运蛋白可以外排十几甚至上百种结构不同的药物。但在放线菌中,有些 ABC 外排蛋白只特异地转运某种抗生素。例如:*S. argillaceus* 对光神霉素 (Mithramycin) 的抗性是由 *mtrA* 和 *mtrB* 这对 ABC 转运蛋白基因介导的, MtrAB 对光神霉素有极强的抗性,但对其它一些相关药物,如橄榄霉素 (Olivomycin) 和色霉素却很敏感^[27]。阿维菌素 (Avermectin) 是由阿维链霉菌产生的一种具有杀虫活性的抗生素。在其生物合成基因簇的上游,存在着—对 ABC 转运蛋白基因 *avtAB*。本实验室高表达 *avtAB* 可以有效加速阿维菌素的外排,提高其产量,但 *avtAB* 对于寡霉素的外排却没有明显影响^[28]。放线菌中有些 ABC 外排蛋白对结构相似的几种抗生素都具有抗性。例如:色霉素 A3 产生

菌 *S. griseus* subsp. *griseus* 中的 *cmrAB* 对色霉素 A3 和它的结构类似物光神霉素都具有很高的抗性^[26]。柔红霉素 (Daunorubicin) 和阿霉素 (Doxorubicin) 是由 *S. peucetius* 产生的两种常用抗癌药,在其产生菌中, *drrAB* 编码的 ABC 转运蛋白对这两种药物都具有抗性^[29]。对抗生素生物合成基因簇中的 ABC 外排蛋白进行进化分析 (图 4),对比图 4-A 和 4-B 发现, ABC 转运蛋白两个不同亚基的进化树结构类似,暗示多数亚基是两两共进化的,存在—一对应的关系。另外,转运相似底物的外排蛋白亲缘关系较近,如 AmphG (两性霉素)、NysG (制霉菌素)、PimB (匹马菌素) 这三个多烯类抗生素的外排蛋白就位于同一个进化分支 (图 4-C)。

有些 ABC 外排蛋白对于细菌的存活是必需的,它们的缺失会导致次级代谢产物不再产生或产生菌被毒杀;但是有些外排蛋白缺失后,对产生菌却没有明显影响。例如:*S. globisporus* 1912 产生的聚酮抗生素 landomycin E (LaE) 具有良好的抗癌活性,位于其生物合成基因簇末端的基因 *lndW* 可以编码 ABC 药物转运蛋白 LndW。在 *S. lividans* TK24 中超量表达 *lndW* 可以使异源宿主对 LaE 产生抗性,但是该基因的敲除对 LaE 的产生和抗性却没有明显影响^[30]。Microbisporicin 是由

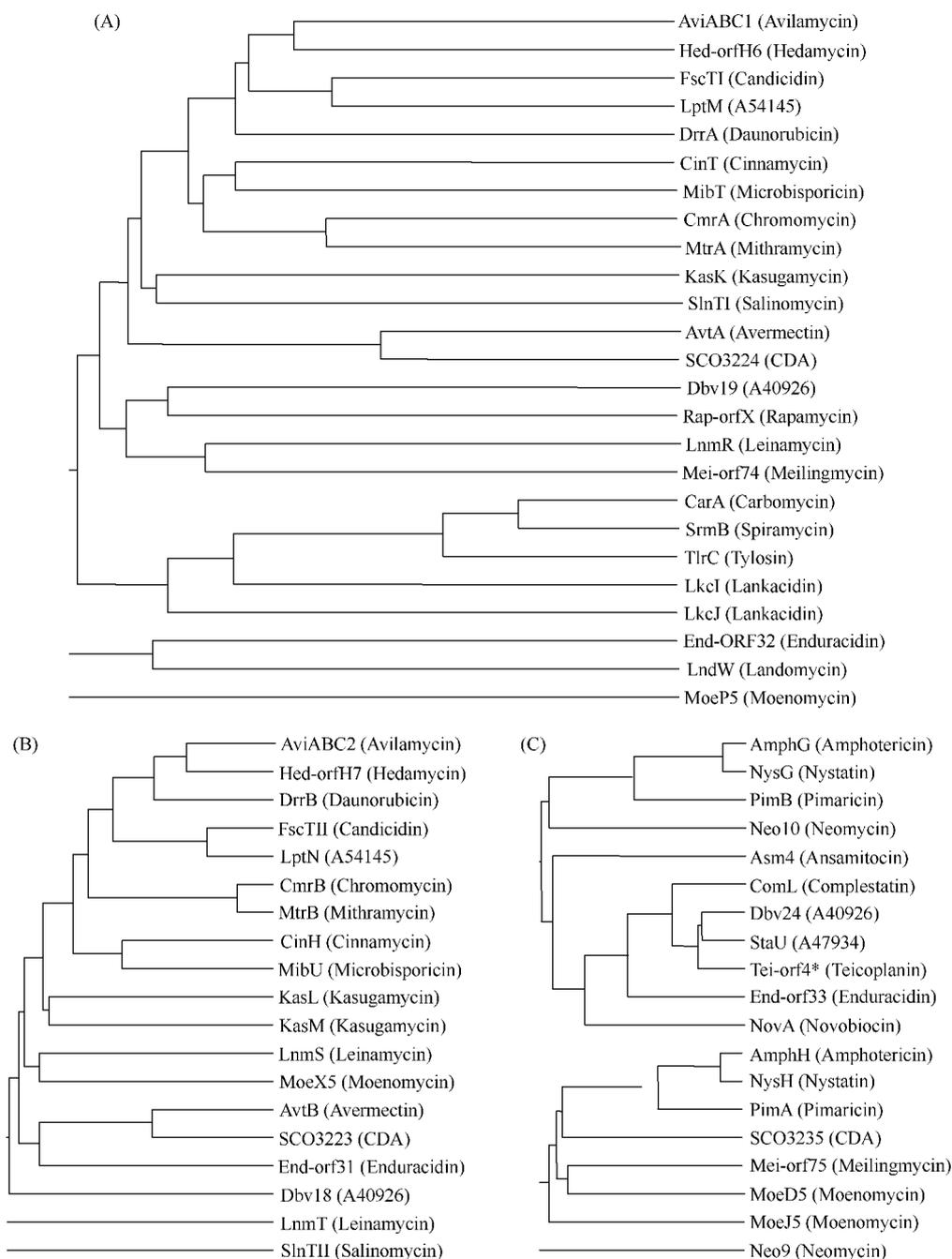


图 4 抗生素生物合成基因簇中 ABC 外排蛋白的进化分析

Fig. 4 Phylogenetic analysis of ABC exporters located in antibiotic biosynthetic gene clusters.

A: NBD subunits, B: TMD subunits, C: Fused NBD and TMD subunits.

Microbispora corallina 产生的一种抗菌肽, 位于其生物合成基因簇内的基因 *mibTB* 编码 Microbisporicin 的外排蛋白, 缺失 *mibTB* 后对于 Microbisporicin 的产生并没有显著影响^[31]。本实验室得到了类似的结果。将阿维菌素外排蛋白基因 *avtAB* 缺失后, 阿维菌素的产量并没有明显变化^[28]。上述现象的发

生, 可能是因为产生菌中有一套复杂的抗性机制, 除了在生物合成基因簇内部, 在基因组其它位置也有功能类似的 ABC 转运蛋白行使相同的外排功能; 也有可能是因为此化合物对于产生菌没有明显的毒性, 缺失它的外排蛋白并不会影响产生菌的正常生长。

利用 ABC 药物转运蛋白可以提高特定抗生素的产量。*S. kanamyceticus* 12 - 6 是卡那霉素 (Kanamycin) 的工业生产菌株。研究发现卡那霉素抗性越强,其生物合成基因簇的拷贝数就越多,卡那霉素的产量越高。Yanai 等人^[32]以卡那霉素的抗性作为筛选指标,最后获得了卡那霉素的工业高产菌株。本实验室通过构建高拷贝质粒,超量表达药物外排基因 *autAB* (转录量提高 30 - 500 倍),可以在固体发酵的情况下,将阿维菌素 B1a 组分的产量提高两倍;在工业液体培养基发酵的情况下,将阿维菌素工业菌株的产量从 3.3 g/L 提高到 4.8 g/L^[28]。

5 展望

近年来,随着原核生物全基因组测序工作的广泛开展,人们对基因结构和功能的了解越来越深入。在这种形势下,研究放线菌中的 ABC 转运蛋白,不仅对解决多药抗性药物临床应用问题具有理论指导意义,在工业生产方面也有实际应用价值。阐明放线菌中 ABC 转运蛋白的功能,可以利用代谢工程来改造抗生素产生菌,提高其营养物质内运或是次级代谢产物外排的效率,增加营养来源或减少胞内反馈抑制,提高特定次级代谢产物的产量。一些放线菌产生的次级代谢产物具有抗菌或抗癌活性,产生菌大多会进化出一套外排系统来解除这些药物对其自身的毒性。深入研究产生菌中这些 ABC 转运蛋白的表达调控机制,能帮助我们理解动物细胞在癌症治疗中的抗药机制,有助于新一代抗 MDR 药物的研制^[39]。此外,ABC 转运蛋白一般具有极其广谱的底物识别性,能够识别并泵出多种不同类型的化合物^[40]。而放线菌中位于次级代谢产物生物合成基因簇的 ABC 转运蛋白,常常只分泌特定的几个或一类化合物,研究它们有助于阐明 ABC 转运蛋白识别特定底物的机制。

参考文献

- [1] Berdy J. Bioactive microbial metabolites. *The Journal of Antibiotics*, 2005, 58 (1) :1-26.
- [2] Martin JF, Casqueiro J, Liras P. Secretion systems for secondary metabolites: how producer cells send out messages of intercellular communication. *Current Opinion in Microbiology*, 2005, 8:282-293.
- [3] Rees DC, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10:218-227.
- [4] Locher KP. Structure and mechanism of ATP-binding cassette transporters. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2009, 364: 239-245.
- [5] Omura S, Ikeda H, Ishikawa J, Hanamoto A, Takahashi C, Shinose M, Takahashi Y, Horikawa H, Nakazawa H, Osonoe T, Kikuchi H, Shiba T, Sakaki Y, Hattori M. Genome sequence of an industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*: deducing the ability of producing secondary metabolites. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98 (21) :12215-12220.
- [6] Bentley SD, Chater KF, Cerdeno-Tarraga AM, Challis GL, Thomson NR, James KD, Harris DE, Quail MA, Kieser H, Harper D, Bateman A, Brown S, Chandra G, Chen CW, Collins M, Cronin A, Fraser A, Goble A, Hidalgo J, Hornsby T, Howarth S, Huang CH, Kieser T, Larke L, Murphy L, Oliver K, O'Neil S, Rabinowitsch E, Rajandream MA, Rutherford K, Rutter S, Seeger K, Saunders D, Sharp S, Squares R, Squares S, Taylor K, Warren T, Wietzorrek A, Woodward J, Barrell BG, Parkhill J, Hopwood DA. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Nature*, 2002, 417:141-147.
- [7] Oldham ML, Khare D, Quijcho FA, Davidson AL, Chen J. Crystal structure of a catalytic intermediate of the maltose transporter. *Nature*, 2007, 450:515-521.
- [8] Chang G, Roth CB. Structure of MsbA from *E. coli*: a homolog of the multidrug resistance ATP binding cassette (ABC) transporters. *Science*, 2001, 293:1793-1800.
- [9] Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature*, 2006, 443:180-185.
- [10] Davidson AL, Maloney PC. ABC transporters: how small machines do a big job. *Trends in Microbiology*, 2007, 15 (10) :448 - 455.
- [11] Pinkett HW, Lee AT, Lum P, Locher KP, Rees DC. An inward-facing conformation of a putative metal-chelate-type ABC transporter. *Science*, 2007, 315 (5810) :373-377.
- [12] Oldham ML, Davidson AL, Chen J. Structural insights into ABC transporter mechanism. *Current Opinion in Structural Biology*, 2008, 18 (6) :726-733.

- [13] Zou P, Mchaourab HS. Alternating access of the putative substrate-binding chamber in the ABC Transporter MsbA. *Journal of Molecular Biology*, 2009, 393 (3) :574-585.
- [14] Hollenstein K, Dawson RJ, Locher KP. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 2007, 17:412-418.
- [15] Kerr ID, Jones PM, George AM. Multidrug efflux pumps: The structures of prokaryotic ATP-binding cassette transporter efflux pumps and implications for our understanding of eukaryotic P-glycoproteins and homologues. *FEBS Journal*, 2010, 277:550-563.
- [16] Eckford PDW, Sharom FJ. ABC efflux pump-based resistance to chemotherapy drugs. *Chemical Reviews*, 2009, 109 (7) :2989-3011.
- [17] Misra R, Bavro VN. Assembly and transport mechanism of tripartite drug efflux systems. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1794:817-825.
- [18] van Wezel GP, White J, Bibb MJ, Postma PW. The *malEFG* gene cluster of *Streptomyces coelicolor* A3 (2) : characterization, disruption and transcriptional analysis. *Molecular and General Genetics*, 1997, 254:604-608.
- [19] Li M, Chen Z, Zhang X, Song Y, Wen Y, Li JL. Enhancement of avermectin and ivermectin production by overexpression of the maltose ATP-binding cassette transporter in *Streptomyces avermitilis*. *Bioresource Technology*, 2010, 101:9228-9235.
- [20] Hillerich B, Westpheling J. A new GntR family transcriptional regulator in *Streptomyces coelicolor* is required for morphogenesis and antibiotic production and controls transcription of an ABC transporter in response to carbon source. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188 (21) : 7477-7487.
- [21] Seo JW, Ohnishi Y, Hirata A, Horinouchi S. ATP-binding cassette transport system involved in regulation of morphological differentiation in response to glucose in *Streptomyces griseus*. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184 (1) :91-103.
- [22] Akanuma G, Ueki M, Ishizuka M, Ohnishi Y, Horinouchi S. Control of aerial mycelium formation by the BldK oligopeptide ABC transporter in *Streptomyces griseus*. *FEMS Microbiology Letters*, 2011, 315:54-62.
- [23] Olano C, Rodriguez AM, Mendez C, Salas JA. Topological studies of the membrane component of the OleC ABC transporter involved in oleandomycin resistance in *Streptomyces antibioticus*. *FEMS Microbiology Letters*, 1996, 143:133-139.
- [24] Buche A, Mendez C, Salas JA. Interaction between ATP, oleandomycin and the OleB ATP-binding cassette transporter of *Streptomyces antibioticus* involved in oleandomycin secretion. *Biochemical Journal*, 1997, 321:139-144.
- [25] Ikeno S, Yamane Y, Ohishi Y, Kinoshita N, Hamada M, Tsuchiya KS, Hori M. ABC transporter genes, *kasKLM*, responsible for self-resistance of a kasugamycin producer strain. *The Journal of Antibiotics*, 2000, 53 (4) :373-384.
- [26] Menendez N, Brana AF, Salas JA, Mendez C. Involvement of a chromomycin ABC transporter system in secretion of a deacetylated precursor during chromomycin biosynthesis. *Microbiology*, 2007, 153:3061-3070.
- [27] Fernandez E, Lombo F, Mendez C, Salas JA. An ABC transporter is essential for resistance to the antitumor agent mithramycin in the producer *Streptomyces argillaceus*. *Molecular and General Genetics*, 1996, 251: 692-698.
- [28] Qiu JF, Zhuo Y, Zhu DQ, Zhou XF, Zhang LX, Bai LQ, Deng ZX. Overexpression of the ABC transporter AvtAB increases avermectin production in *Streptomyces avermitilis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011, 92:337-345.
- [29] Gandlur SM, Wei L, Levine J, Russell J, Kaur P. Membrane topology of the DrrB protein of the doxorubicin transporter of *Streptomyces peuceetius*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279 (26) :27799-27806.
- [30] Ostash I, Rebets Y, Ostash B, Kobylansky A, Myronovskyy M, Nakamura T, Walker S, Fedorenko V. An ABC transporter encoding gene *IndW* confers resistance to landomycin E. *Archives of Microbiology*, 2008, 190:105-109.
- [31] Foulston LC, Bibb MJ. Microbisporicin gene cluster reveals unusual features of lantibiotic biosynthesis in actinomycetes. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107 (30) :13461-13466.
- [32] Yanai K, Murakami T, Bibb M. Amplification of the entire kanamycin biosynthetic gene cluster during empirical strain improvement of *Streptomyces kanamyceticus*. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103 (25) :9661-9666.
- [33] Paudel S, Park JW, Lee JH, Yoon YJ, Sohng JK. Functional analysis of ABC transporter genes *pdmR1* and

- pdmR2* in *Actinomadura hibisca* P-1752 and enhancement of pradimicin production. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2012, 17:8-15.
- [34] Geistlich M, Losick R, Turner JR, Rao RN. Characterization of a novel regulatory gene governing the expression of a polyketide synthase gene in *Streptomyces ambofaciens*. *Molecular Microbiology*, 1992, 6 (14): 2019-2029.
- [35] Stumpp T, Himbert S, Altenbuchner J. Cloning of the netropsin resistance genes from *Streptomyces flavopersicus* NRRL 2820. *Journal of Basic Microbiology*, 2005, 45 (5):355-362.
- [36] Rosteck Jr. PR, Reynolds PA, Hershberger CL. Homology between proteins controlling *Streptomyces fradiae* tylosin resistance and ATP-binding transport. *Gene*, 1991, 102 (1):27-32.
- [37] Aparicio JF, Fouces R, Mendez MV, Olivera N, Martin JF. A complex multienzyme system encoded by five polyketide synthase genes is involved in the biosynthesis of the 26-membered polyene macrolide pimaricin in *Streptomyces natalensis*. *Chemistry & Biology*, 2000, 7 (11):895-905.
- [38] Epp JK, Burgett SG, Schoner BE. Cloning and nucleotide sequence of a carbamycin-resistance gene from *Streptomyces thermotolerans*. *Gene*, 1987, 53 (1):73-83.
- [39] Fletcher JI, Haber M, Henderson MJ, Norris MD. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10:147-156.
- [40] Miller DS. Regulation of P-glycoprotein and other ABC drug transporters at the blood-brain barrier. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010, 31 (6):246-254.

Research advances in actinomycete ATP-binding cassette transporters—A review

Jingfan Qiu, Zixin Deng, Linqun Bai*

School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Actinomycetes can produce numerous secondary metabolites with novel structures and unique bioactivities, which are significant for pharmaceutical industry, agriculture and environmental protection. Whole-genome sequencing data demonstrate that actinomycetes contain plenty genes coding for transporters with ATP-binding cassette (ABC), which play important roles in nutrient uptake, secondary metabolite export, xenogenous toxin detoxification, and so on. In this review, the structures and mechanisms of the ABC transporters were described. We also comprehensively discussed research advances including ours on actinomycete ABC transporters, with emphasis on ABC exporters responsible for the secretion of secondary metabolites. Finally, research hotspots and application prospect of actinomycete ABC transporters were also addressed.

Keywords: Actinomycetes, ABC transporter, Secondary metabolite, Antibiotics

(本文责编:张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation (31070070)

* Corresponding author. Tel: +86-21-62932943; Fax: +86-21-62932418; E-mail: bailq@sjtu.edu.cn

Received: 1 March 2012 / Revised: 27 March 2012