

# 产生抗生素的放线菌遗传

郑幼霞

(中国科学院上海植物生理研究所, 上海)

## 引言

放线菌是一类重要的微生物,特别是其中分布最广、种类最多、已知能产生数千种抗生素的链霉菌属。抗生素等次级代谢产物不仅在医药上,而且在农业、畜牧业等方面都起重要的作用。链霉菌还有许多不寻常的特性,例如它的分化类型比较特殊,先生长成菌丝,经过复杂的分化过程最后生成孢子;基因组比较大( $10^4$  kb),要比大肠杆菌大约大3倍;在DNA组成中G+C的含量高达73mol%,接近于自然界中研究过的生物中的上限。因此对这类微生物的本身及其产物产生的遗传学研究,无论从理论或实践上来说都是很有意义的,特别是对于工业菌株的改良和产生新物质菌株的组建更将直接关系到抗生素工业的发展。

关于放线菌遗传及抗生素产生的遗传,已有一些专门的文章进行评述<sup>[1,2]</sup>。近年来对产生抗生素放线菌进行遗传分析的技术又有了重要的进展<sup>[3]</sup>,因此现已可能对放线菌进行更深入的研究。这里就近年来有关放线菌遗传分析方法学方面的进展和某些放线菌生物合成抗生素遗传控制方面的研究作简要的综述。

## 放线菌的遗传重组

放线菌中的遗传重组是广泛存在的,

这种遗传重组的发生,可通过天然存在的遗传体制如接合、转化、转导和转染,也可借助于人工的巧妙设计,促成遗传重组更有效的发生。

### (一) 遗传重组的天然体制

1. 以质粒为媒介的接合作用:许多链霉菌、地中海诺卡氏菌、小单孢菌等的营养缺陷型变种,经过互补菌株对的混合培养发生种内遗传重组已有报道<sup>[2,4]</sup>。前两种菌的遗传重组,已证明是因菌丝之间接合作用的结果,使来自每个亲株的相距较远的连锁基因在重组子代中遗传下来。质粒的媒介作用已在天蓝色链霉菌A3(2)、变青链霉菌66、龟裂链霉菌及庆丰链霉菌中得到证明。

野生型的天蓝色链霉菌A3(2)具有二个自主复制的质粒SCP1及SCP2,它们决定重组的发生,频率达 $10^{-5}$ <sup>[5]</sup>,而SCP1<sup>-</sup>SCP2<sup>-</sup>的菌株对杂交产生重组子的频率只有 $10^{-7}$ ,甚至更低。当SCP1质粒整合到染色体上成为高频重组菌株NF(或其他受体菌)再与SCP1<sup>-</sup>菌株杂交时,就能以极高的频率(大于 $10^{-1}$ )产生重组子,而且当整合状态的SCP1从NF菌株染色体上重新切割下来时,往往带下一个染色体的片段而成为SCP1'菌株<sup>[6]</sup>。由此可见,天蓝色链霉菌的SCP1质粒和大肠杆菌的F质粒之间颇有相似之处。当然,二者之间也有明

本文于1985年7月20日收到。

本文承焦瑞身教授审阅,谨此致谢。

显差异。SCP2 则是由于存在它们高致育变种 SCP2\* 而被发现的, 它以自主状态存在, 对染色体基因重组至少可促进  $10^3$  倍<sup>[7,8]</sup>。SCP1<sup>-</sup>SCP2<sup>-</sup> 菌株对之间的杂交仍可发生低水平的重组, 认为可能仍旧是由质粒的作用, 因天蓝色链霉菌 A3(2) 中至少还存在二个质粒即 SLP1 和 SLP4, 虽然发现于变青链霉菌, 但实际上它们的 DNA 顺序都是来自天蓝链霉菌 A3(2) 的染色体。SLP1 是靠近 strA 位点的一段 DNA, 当天蓝色链霉菌 A3(2) 和变青链霉菌 66 配对后, 从前者的染色体上以不同的长度切除而进入后者的细胞中成为自主复制的、大小不同的 CCCDNA 分子 (SLP1·1—SLP1·9)<sup>[9]</sup>。SLP4 的情况基本相同, 只是没有分离出质粒 DNA, 它的存在只是由于携带这个质粒的菌株能对不带这个质粒的菌株产生“致死接合”反应而被识别的。

变青链霉菌 66 的质粒有 SLP2 和 SLP3。通过原生质体的形成再生技术, 分离到了 SLP2<sup>-</sup> SLP3<sup>+</sup>、SLP2<sup>+</sup> SLP3<sup>-</sup> 及 SLP2<sup>-</sup> SLP3<sup>-</sup> 菌株。SLP2<sup>+</sup> × SLP2<sup>-</sup> 杂交, 重组频率可达  $5 \times 10^{-6}$ , 而 SLP2<sup>-</sup> SLP3<sup>-</sup> × SLP2<sup>-</sup> SLP3<sup>-</sup> 杂交, 得不到任何可检测的重组子, 显然, 在变青链霉菌中, 重组的发生是由质粒决定的。

龟裂链霉菌中, SRP1 决定重组<sup>[10]</sup>, 以后发现 SRP1<sup>-</sup> × SRP1<sup>-</sup> 杂交中发生的低水平重组, 也是和存在 SRP2 质粒有关。

庆丰链霉菌中决定庆丰霉素(Qm) 生物合成及抗性的质粒 SQP1, 同时起性因子的作用。SQP1<sup>+</sup> × SQP1<sup>-</sup> 的菌株对杂交, 重组频率为  $10^{-2}$ — $10^{-3}$ , 而 SQP1<sup>-</sup> × SQP1<sup>-</sup> 杂交, 重组频率只有  $10^{-6}$  甚至更低, 如果 SQP1<sup>-</sup> 菌株经过接合作用重新成为 SQP1<sup>+</sup>, 则致育能力也就随着提高 1000 倍<sup>[11]</sup>,

是否还有其他的质粒参与低水平的重组, 目前尚不清楚。

此外还有从变青链霉菌 ISP5434 菌株中分离到的高拷贝、寄主范围广的质粒 pIJ101, 这是一个非常有效的性质粒, 当它接合转移到天蓝色链霉菌 A3(2) 或变青链霉菌 66 中后, 就能使新的寄主菌在杂交中得到大于 1% 的重组子<sup>[12]</sup>。这个发现有很重要的意义, 因为人们有可能利用这个质粒或其他寄主范围广的质粒去促成那些本来不能或很难重组的菌株使之发生高频重组。

链霉菌中接合作用的机理至今不明, 虽然已知有少数质粒编码的功能参与接合作用, 但它要比大肠杆菌中负责接合作用的基因少得多。SLP2、SLP3、SLP4、SRP1、SQP1 等的质粒 DNA 至今没有分离鉴定; SCP1 既是性因子、又决定次甲基霉素的合成和抗性, 至今尚未分出 CCCDNA, 但是从次甲基霉素的另一个产生菌紫红色链霉菌 SANK95570 菌株中分到的质粒 pSV1 和 SCP1 十分相似, 同样地决定这个抗生素的产生和抗性, 分子比较大, 超过 170 kb<sup>[13]</sup>; SCP2 大约 30 kb<sup>[14,7,16]</sup>, 但对于接合所必需的基因只占一半还不到<sup>[16]</sup>; 现在分离到的 SLP1 系列中的最小质粒 SLP1·6 只有 9.4 kb<sup>[9]</sup>, pIJ101 只有 8.9 kb<sup>[12]</sup>, 而且对 pIJ101 质粒的研究表明, 对质粒 DNA 分子大约 2 kb 位置中的插入或缺失, 就能影响其接合转移的功能, 由此推测, 放线菌接合作用所需的基因数目是很少的。

2. 普遍性转导和转染: 委内瑞拉链霉菌用  $\phi$ SV1 噬菌体作媒介, 能对许多营养缺陷型转导产生原养型菌落<sup>[17]</sup>, 而维及尼链霉菌则可用烈性噬菌体 S1 的 DNA 进行转染<sup>[18]</sup>, 但都没有更多的报道。

3. 感受态菌丝的转化：一般说来，放线菌菌丝呈现感受态而吸入DNA的例子并不多。据报道，维及尼链霉菌、春日链霉菌能够在生长过程中出现不寻常的感受态阶段而吸入直线形的DNA片段<sup>[18]</sup>，灰色链霉菌、卡那链霉菌则能在感受态阶段吸入质粒DNA<sup>[20,21]</sup>。粗糙型嗜热放线菌则具有典型的转化系统，能广泛地转化染色体标记<sup>[22]</sup>，但这种嗜热菌株和其他的放线菌差异很大，因之对于大多数中温微生物来说没有实际的意义。

## (二) 遗传重组的人工技术

1. 原生质体融合：这是一种能使染色体基因发生高频重组的有效方法，即将亲株细胞通过酶法去壁，在高渗溶液中形成原生质体，然后等量相混，在聚乙二醇(PEG)存在下发生融合，DNA交换而产生重组子，包括种内<sup>[23-26]</sup>和种间<sup>[27-29]</sup>重组。在最适条件下，种内融合的重组子数日可达非选择性再生菌落的20%，种间重组频率一般为 $10^{-5}$ — $10^{-6}$ 。

2. 质粒或噬菌体DNA对原生质体的转化或转染：虽然放线菌菌丝细胞很少能呈感受态吸取DNA，但是当放线菌细胞酶法去壁制备成原生质体，在PEG存在下以质粒或噬菌体DNA进行处理，就很容易在再生菌落中得到转化子或转染子<sup>[30-32]</sup>。如果DNA的浓度达到饱和时，有80%的再生菌落可以被质粒DNA转化<sup>[33]</sup>，而转染频率则随噬菌体寄主系统的不同而有变化，有一些1%以下的原生质体发生转染，另一些则只有 $10^{-4}$ 。如果DNA的浓度不饱和，每微克质粒DNA产生的转化子可达 $10^7$ ，而每微克噬菌体DNA产生的转染子只有 $5 \times 10^5$ 。

3. 利用质粒或噬菌体作载体的基因克隆：利用上述转化/转染技术，并以链霉菌的质粒或噬菌体作载体，已经建立了基

因克隆的系统<sup>[18,34,35]</sup>，并已有评述文章<sup>[36,37]</sup>。迄今，从SLP1·2衍生出来的pIJ41、pIJ61是最好的低拷贝质粒载体，它们带有二个抗生素抗性基因（新霉素抗性Neo<sup>r</sup>及硫链丝菌肽抗性Thio<sup>r</sup>），一个可以用作载体选择，另一个则可因外源DNA的插入，钝化抗性基因的功能，便于识别带有重组质粒的克隆<sup>[38]</sup>。由于它的寄主范围较窄，只有变青链霉菌及网状链霉菌，可能限制它的用途。从pIJ101衍生出来的高拷贝(40—300)，寄主域广泛的载体是特别有用的通用载体<sup>[12,39]</sup>，尤其是pIJ702，它带有mel(产生黑色素的酪氨酸酶基因)及tsr(硫链丝菌肽抗性基因)二个标记，外源DNA在mel位置的插入钝化，破坏黑色素产生的能力，就能用肉眼很易识别含有重组质粒的克隆<sup>[40]</sup>。

ΦC31是天蓝色链霉菌A3(2)的温和型噬菌体，对它已作了详尽研究<sup>[41]</sup>并建成了具有广泛寄主范围的衍生载体<sup>[42,43]</sup>。质粒和噬菌体都已建成可在大肠杆菌和链霉菌中表达的双功能载体(即穿梭载体)。

到目前为止，利用上述的载体，克隆抗生素生物合成酶的基因，取得成功的例子有：杀念株菌素合成途径中的PABA合成酶<sup>[44]</sup>；灵红菌素生物合成途径中的氧甲基转移酶<sup>[45]</sup>；最近还把放线紫红素生物合成整个途径中的酶进行了克隆<sup>[46]</sup>。

4. 脂质体包裹DNA的转化或转染：用PEG诱导原生质体的质粒转化和噬菌体DNA的转染虽十分有效，但却不能转化直线形的染色体DNA。然而如果把染色体DNA用脂质体包裹起来，并使之与受体菌原生质体相混合，再以PEG处理，就可以诱导转化，以极高的频率获得转化子(高达10%)<sup>[47]</sup>。所谓脂质体，即是由二性类脂(如卵磷脂，这种二性类脂分子的一端为含磷酸根的亲水基团，另一端则

为脂肪烃链组成的疏水基团)在水溶液中经过一定的物理处理,磷脂分子群集在一起整齐排列,形成一种亲水基团向外的双分子层结构的小泡囊<sup>[48]</sup>。这种双分子层结构和天然的原生质膜类似,是一种人工模拟的原生质膜。当脂质体形成时,水溶液中如有DNA存在,就会把DNA包裹进去,形成一个人造的原生质体,在PEG存在下和受体菌原生质体融合,使DNA进入受体菌而发生重组。以脂质体为媒介的转化不仅可保护DNA免受核酸酶的作用,使直线形DNA的转化成为可能,而且对质粒/噬菌体DNA的转化/转染,也同样有明显的促进作用。 $\phi$ C31对变青链霉菌的转染频率可提高158倍,对pIJ41的转化频率可提高26倍<sup>[49]</sup>。

## 抗生素生物合成的遗传控制

### (一) 染色体基因的遗传图

利用各带二个不同选择标记的菌株作为杂交的亲本,在四个选择培养基上检出不同的重组子基因型,这样作一次简单的四因子杂交,就可以确立为这四个标记定位的环形连锁图<sup>[50]</sup>。用该法已作成一些链霉菌的染色体连锁图。如天蓝色链霉菌A3(2)<sup>[51]</sup>、龟裂链霉菌<sup>[52]</sup>、淡青链霉菌<sup>[53]</sup>、比基尼链霉菌<sup>[54]</sup>、地中海诺卡氏菌<sup>[55]</sup>、变青链霉菌<sup>[56]</sup>和庆丰链霉菌<sup>[57]</sup>。要决定一个抗生素的生物合成是由染色体基因还是染色体外基因所控制,虽然已有许多方法可以提供证据<sup>[58]</sup>,但杂交中的分离数据仍然是最重要的。因此对于抗生素产生菌来说,染色体连锁图的绘制有十分重要的意义。

### (二) 染色体基因决定抗生素的生物合成

目前已有以下一些抗生素生物合成的结构基因是在染色体上,并且是成簇存在的。

1. 地中海诺卡氏菌的力复霉素基因:此菌ATCC13685有一个和天蓝色链霉菌相似的环形染色体图<sup>[55]</sup>,并已知阻断力复霉素B合成途径最后一步的6个突变(ans1—ans6)位于染色体图的pro-1和str-2之间<sup>[59]</sup>,后来得知,阻断前面二个步骤的突变(即从原力复霉素I转变成力复霉素W的ans-13及从力复霉素W转变成力复霉素S的ans-11)同样是位于连锁图的同一个区域中,由此推测,控制力复霉素生物合成途径中连续几步的染色体基因是成簇存在的。

2. 龟裂链霉菌的土霉素基因:从40000个诱变菌落中分离了57个突变种,用共合成技术可以分成9组,其中有3个突变(otc-19, -56, -155)为第一组,是转换器,阻断副因子(CSF1)的合成;有6个突变(otc-4, -20, -25, -75, -90及-151)为第二组,是分泌者,阻断OTC合成的主要途径。用接合系统进行遗传分析证明<sup>[10]</sup>,以上的9个突变都位于染色体上,而且形成二簇,落在环形图的相对位置上,一簇包含着控制OTC合成途径中前面4步的基因(otcD、X、Y及Z),而另一簇包含后面的阻断突变(otcA及C)以及第一组中的3个突变,叫做CSfA, B, C。

3. 天蓝色链霉菌的放线紫红素及十一烷基灵菌红素基因:这是二个有颜色的抗生素,化学上各不相同,在遗传研究中分离了阻断变种,并经遗传分析表明每一个抗生素合成途径的结构基因成簇地存在于染色体上。蓝颜色的放线紫红素一套76个阻断变种,至少可分成7个突变组(act I—VII),落在hisD和guaA之间的很窄区段

上<sup>[60]</sup>,而红颜色的十一烷基灵菌红素有5组突变(redA—E),落在cysD和leuB之间的较宽区段中<sup>[61]</sup>。此外,佐尔博霉素生物合成途径的基因也同样成簇地存在于染色体上<sup>[62]</sup>。

4. 棒状链霉菌(*S. clavuligerus*)产生的全霉素(Holomycin):分离了棒状链霉菌产生全毒素的阻断变种,它们定位于遗传图上ade-1和phe-1连锁基因之间(可能相当于天蓝色链霉菌A3(2)的adeA及pheA。另外3个用紫外线诱发的阻断突变不能在遗传图上定位,而且可以从产生菌发生很高的感染频率。

### (三) 质粒基因决定抗生素的生物合成

从现有的文献看,质粒参与抗生素生物合成的情况较复杂。尽管在许多抗生素产生中有质粒的作用,但分出CCC DNA的例子却不多,大致可归纳为三种情况:

1. 质粒携带抗生素生物合成酶的结构基因,如次甲基霉素A、泰乐霉素及庆丰霉素; 2. 质粒基因决定抗生素分子中部分结构或与抗生素生物合成有关的某些功能,如金丝菌素、链霉素和卡那霉素; 3. 质粒参与抗生素合成的调节或分泌,如土霉素、氯霉素等。

1. 次甲基霉素:已证实天蓝色链霉菌A3(2)生物合成次甲基霉素的基因位于SCP1质粒上<sup>[62]</sup>,对SCP1质粒在遗传上作了详尽研究,但至今仍未能把DNA分离纯化,近来在另一个产次甲基霉素的紫红链霉SANK95570中分离出了pSV1质粒,可在琼脂糖凝胶中重复检出,它和SCP1一样,决定次甲基霉素的产生和抗性,分子大小约为 $110 \times 10^6$ 道尔顿<sup>[14]</sup>。

还有下列证据证明SCP1(pSV1)编码次甲基霉素的产生和抗性:①在原生质体再生后,约有15%的菌落变成不产次甲基霉素的负变种,并对此抗生素敏感。②

把Bibb等从天蓝色链霉菌中克隆的带有次甲基霉素抗性基因的pBR322质粒做成放射性探针,证明能用Southern技术和pSV1杂交。③用含pSV1的SANK95570菌株中提取的DNA转化变青链霉菌66和天蓝色链霉菌A3(2)的SCP1<sup>-</sup>菌株,能使之获得次甲基霉素的产生能力和抗性。

2. 泰乐霉素:对弗氏链霉菌产生泰乐霉素的遗传研究中观察到,tyl<sup>-</sup>tyl<sup>+</sup>变种(JC85)和tyl<sup>+</sup>tyl<sup>-</sup>菌株混合培养,前者有8%转变成tyl<sup>+</sup>tyl<sup>+</sup>,而此时并不发生染色体的重担。tyl<sup>-</sup>tyl<sup>-</sup>菌株和tyl<sup>-</sup>tyl<sup>+</sup>菌株接合,后者可变成tyl<sup>+</sup>,但仍然是tyl<sup>-</sup>,由此可见泰乐霉素的生物合成很可能是由质粒决定的<sup>[64]</sup>。

3. 庆丰霉素:庆丰链霉菌的性因子SQP1质粒,同时决定庆丰霉素的生物合成和抗性。q<sup>-</sup>Qm<sup>+</sup>变种(Q100菌株)和q<sup>+</sup>Qm<sup>+</sup>菌株混合培养,在不发生染色体基因重组的情况下,前者能以很高的频率转变成q<sup>+</sup>Qm<sup>+</sup>(接近100%)<sup>[4]</sup>。如果以表型为q<sup>-</sup>Qm<sup>+</sup>的其他链霉菌如吸水链霉菌井冈变种、变青链霉菌、小小链霉菌等与q<sup>+</sup>Qm<sup>+</sup>的庆丰链霉菌混合培养,那几种不同的链霉菌都能获得Qm<sup>+</sup>性状。进一步对Qm<sup>+</sup>的吸水链霉菌井冈变种的接合转移子P<sub>2</sub>菌株进行发酵产物的分析,证明它能同时产生井冈霉素和庆丰霉素,这表明SQP1质粒携带着决定庆丰霉素合成能力的基因从庆丰链霉菌接合转移到了吸水链霉菌井冈变种的细胞中,并指令后者合成庆丰霉素,成为一个能同时产生二个抗生素的新杂种<sup>[65]</sup>。

4. 春日霉素:Okanishi<sup>[58]</sup>根据早期用春日链霉菌M338菌株所做的工作,曾经推测在金丝菌素生物合成中质粒可能控制吡咯啉的合成,而染色体基因则控制吡咯啉的丙酰化。以后用另一个菌株MB273

所做的进一步实验表明, 这个菌株含有大小不同的两个质粒, 6.8Md (pSK1) 及 14Md。他们得到一株缺失 6.8Md 质粒的变种 18a, 它不能合成金丝菌素, 但如果让它生长在补充有油酸、棕榈酸或胱氨酸的固体培养基上却又能产生金丝菌素, 因此推测 pSK1 质粒可能和细胞膜的功能有关, 从而间接影响金丝菌素的产生。

5. 链霉素: 薛禹谷等用高温培养灰色链霉菌消除质粒, 得到了不产链霉素的负变种, 它们不能合成链霉胍, 也没有链霉胍磷酸酯酶的活性, 如果在培养液中同时补充链霉胍及链霉胍磷酸酯酶, 在 ATP 及  $Mg^{2+}$  的存在下, 不论是整体细胞或细胞抽提液均能重新合成链霉素。因此认为质粒编码链霉胍磷酸酯酶基因并决定链霉素分子中链霉胍的合成<sup>[66]</sup>。

6. 卡那霉素: Hotta 等用吡啶黄处理卡那链霉菌 K-2j 菌株, 得到不产卡那霉素的负变种, 但如果在液体培养时补充脱氧链霉胺 (2DOS) 就能回复产素能力, 他们认为质粒决定卡那霉素分子中 2DOS 的合成<sup>[67]</sup>。

其他如土霉素, 已知龟裂链霉菌合成土霉素的基因在染色体上, 但经吡啶黄处理又可得到一系列不产土霉素的负变种, 这种突变种染色体标记不连锁; 委内瑞拉产生氯霉素的能力也能因吡啶黄的处理而消失, 这些突变不能在包括所有营养缺陷标记的染色体连锁图上定位, 推测这些情况很可能表明染色体外因子对抗生素的合成起调节作用。

## 遗传重组和菌种改良

利用人工技巧来使链霉菌细胞发生有效的高频重组是获得优良变种, 包括高产变种和产生新抗生素菌株的最有希望的途

径。例如原生质体融合和基因克隆都能促成遗传物质的重组, 使细胞通过二种可能的途径发生新的遗传变异: 或者使沉默基因 (silen<sup>+</sup> gene) 得到表达, 或者使不同的结构基因重组导致产生杂种抗生素<sup>[68]</sup>。所谓沉默基因即是指一个菌株本来具有产生某一物质的遗传能力, 但是在正常情况下由于过度的阻遏作用而不能表达, 如果有一个缺乏这种调节基因的菌株与之杂交, 就有可能在重组子代中找到解除这种阻遏作用, 而使沉默基因得到表达的菌株。至于杂种抗生素的产生则是由于在重组中产生了一个具有结构基因新组合的重组子, 这样使不同抗生素的生物合成酶协同作用, 产生一个具有新的化学结构的化合物。但是实际上这二种作用往往可能同时存在, 而且对一个新抗的产生很难断定是由于那一种作用的结果。一般认为将比较近似的菌株进行原生质体融合, 可能是促使沉默基因表达的最好办法; 亲缘关系较远的菌种间的原生质体融合可能对产生杂种抗生素更为有利。而把 DNA 片段随机地克隆到高拷贝质粒上, 再转到某一个抗生素产生菌中去, 也是改变遗传控制, 可能得到高产变种或产生新物质菌株的有效办法。

下面列举几个通过遗传重组得到新抗生素的例子:

1. 日本微生物化学研究所 Yamashita 等以产生链霉素的灰色链霉菌 ( $Sm^+Km^+$ ) 和产生天神岛霉素 (istamycin) 的 *Streptomyces tenjimariensis* ( $Sm^+Km^+$ ) 作亲本, 分别制备原生质体, 进行种间融合, 再生菌落中选择  $Sm^+Km^+$  双重抗性的重组子, 重组频率为  $10^{-7}$ , 从重组子中获得一个菌株, 它所产生的抗菌物质经鉴别具有新的化学结构, 是一个人造菌株所产生的新抗生素<sup>[69,70]</sup>。

2. 我们以庆丰链霉菌 AS201 菌株 (IIV<sup>-</sup>) 及吸水链霉菌井冈变种 VA4 菌株 (His<sup>-</sup>) 为亲本, 制备原生质体后进行种间融合, 再生后在最低培养基中选择原养型重组子, 重组频率约为  $10^{-5}$ , 从中鉴别出一个菌株, 其代谢产物 RVA18, 具有抗菌活性, 化学上完全不同于二亲株的产物——井冈霉素和庆丰霉素 [71]。

3. 英国 John Innes 研究所 Hopwood 等最近把天蓝色链霉菌中蓝色抗生素放线紫红素的部分成簇基因克隆到质粒上, 再转化到棕色抗生素 Medermycin 产生菌细胞中, 在转化子中得了一株产生紫色抗生素的新菌株, 这个紫色物质的化学结构经测定是 Meder-rhodium A (图 1) [72]。

总之, 放线菌遗传和抗生素产生的遗传学研究, 最近进展很快, 而已经取得的一些成就又必将反过来促进研究工作的深

入开展。

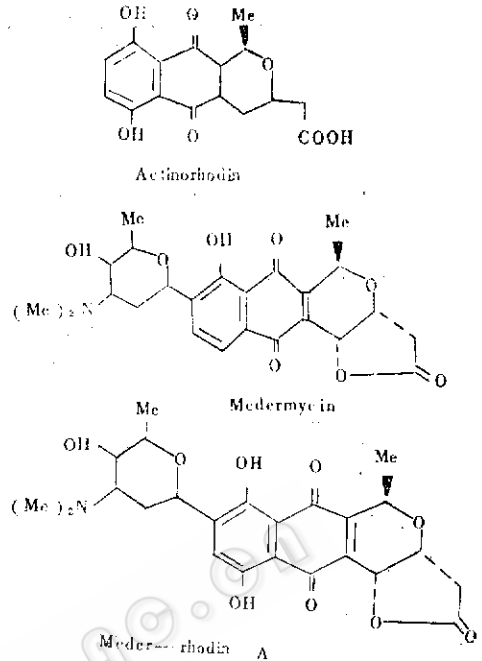


图 1 放线紫红素、Medermycin 和 Meder-rhodium 的结构

### 参 考 文 献

- [1] Hopwood, D. A. et al., *Bact. Rev.*, 37: 371, 1973.
- [2] Hopwood, D. A. and Merrick, M. J., *Bact. Rev.*, 41: 595, 1977.
- [3] Chater, K. F. and Hopwood, D. A., In the *Biology of the Actinomycetes* (Goodfellow, M., Mordarski, M. and Williams, S. T. eds.) Academic Press, London, 1982.
- [4] 郑幼霞等: 遗传学报, 7 (4): 299, 1980.
- [5] Bibb, M. J. and Hopwood, D. A., *J. Gen. Microbiol.*, 126: 427, 1981.
- [6] Hopwood, D. A. and Wright, H. M., *J. Gen. Microbiol.*, 95: 107, 1976.
- [7] Bibb, M. J. et al., *MGG.*, 154: 155, 1977.
- [8] Bibb, M. J. and Hopwood, D. A., *J. Gen. Microbiol.*, 126: 427, 1981.
- [9] Bibb, M. J. et al., *MGG.*, 184: 230, 1981.
- [10] Friend, E. J. et al., *J. Gen. Microbiol.*, 106: 201, 1978.
- [11] 郑幼霞等: 遗传学报, 9 (1): 8, 1982.
- [12] Kieser, T. et al., *MGG.*, 185: 223, 1982.
- [13] Aguilar, A. and Howood, D. A., *J. Gen. Microbiol.*, 128: 1893, 1982.
- [14] Schrempf, H. et al., *J. Bact.*, 121: 416, 1975.
- [15] Schrempf, H. and Goebel, W., *J. Bact.*, 131: 251, 1977.
- [16] Bibb, M. J. et al., *Nature*, 284: 526, 1980.
- [17] Stuttard, C. *J. Gen. Microbiol.*, 110: 479, 1979.
- [18] Konvalinkova, V. et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 5: 941, 1977.
- [19] Roelants, P. et al., *Biochem. Biophys. Acta.*, 442: 117, 1976.
- [20] 庄增辉, 等: 遗传学报, 7 (4): 291, 1980.
- [21] 王五等: 遗传学报, 7 (3): 276, 1980.
- [22] Hopwood, D. A. and Wright, H. M., *J. Gen. Microbiol.*, 71: 383, 1972.
- [23] Hopwood, D. A. et al., *Nature*, 268: 171, 1977.
- [24] Baltz, R. H., *J. Gen. Microbiol.*, 107: 93, 1978.

- [25] Ochi, K. and Katz, E. *J. Antibiot.*, 31: 1143, 1978.
- [26] 王洪洲, 郑幼霞: 遗传学报, 9 (3): 172, 1982.
- [27] Godfrey, O., *Can. J. Microbiol.*, 24: 998, 1978.
- [28] 郑幼霞等: 生物工程学报, 1 (3): 32, 1985.
- [29] Yamashita, F. et al., In Abstract of GIM-82, p.108, p.11—20.
- [30] Bibb, M. J. et al., *Nature*, 274: 398, 1978.
- [31] Kruegel, H. et al., *MGG.*, 177: 297, 1980.
- [32] Suarez, J. E. and Chater, K. F., *J. Bact.* 142: 8, 1980.
- [33] Bibb, M. J. et al., *Dev. Ind. Microbiol.*, 21: 55, 1980.
- [34] Suarez, J. E. and Chater, K. F.: *Nature*, 286: 525, 1980.
- [35] Thompson, C. J. et al., *Nature*, 286: 527, 1980.
- [36] Chater, K. F. et al., In Current Topics Microbiol. and Immunol. 96: 1982. Hofschneider, P.H. and Goebel, W. eds.
- [37] 郑幼霞: 微生物学通报, 10 (2): 71, 1983.
- [38] Thompson, C.J. et al., *Gene*, 20: 51, 1982.
- [39] Hopwood, D.A. et al., In Microbiology-1981, p. 376—379, American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- [40] Katz, E. et al., *J. Gen. Microbiol.* 129: 2703, 1983.
- [41] Lomovskaya, N.D. et al., *Microbiol. Rev.* 44: 206, 1980.
- [42] Chater, K.F. et al., In Microbiology-1981, p. 380—383, American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- [43] Chater, K.F. et al., *Gene*, 15: 249, 1981.
- [44] Gil, J.A. et al., In Advances in Biotechnology, (C.Vezina and K. Singh eds.) Vol.3 (Fermentation Products) p.141, Pergmon, London.
- [45] Feitelson, J.S. and Hopwood, D.A., *MGG.*, 190: 394, 1983.
- [46] Malpartida, F. and Hopwood, D.A., *Nature*, 309: 462, 1984.
- [47] Makins, J.F. and Holt, G., *Nature*, 293: 671, 1981.
- [48] Tyrrell, D.A. et al., Selected paper in Molecular Biology Vol.12, Biological Membranes, Dec. 1979.
- [49] Rodicio, M.R. and Chater, K.F., *J.Bact.*, 151: 1078, 1982.
- [50] Hopwood, D.A. In Methods in Microbiology, (Norris, J.R. and Robbons, D.W. eds.) Vol.7B, p.29—158, Academic Press, London.
- [51] Hopwood, D.A., *Bact.Rev.* 31: 373, 1967.
- [52] Friend, E.J. and Hopwood, D.A., *J.Gen.Microbiol.* 68: 187, 1971.
- [53] Baumann, R. et al., *J.Gen.Microbiol.*, 81: 463, 1974.
- [54] Coats, J.H. et al., *J.Bact.* 105: 880, 1971.
- [55] Schupp, T. et al., *J.Bact.* 121: 128, 1975.
- [56] Hopwood, D.A. et al., *J.Gen.Microbiol.*, 129: 2257, 1983.
- [57] 郑幼霞, 赵人俊: 微生物学报, 25 (4): 298, 1985.
- [58] Okanishi, M. In Molecular Breeding and Genetics of Applied Microorganisms, (Sakaguchi, K. and Okanishi, M. eds.) p.29—46, Academic Press, New York.
- [59] Schupp, T. and Nuësch, J., *FEMS Microbiol. Lett.*, 6: 23, 1979.
- [60] Rudd, B.A.M. and Hopwood, D.A., *J.Gen.Microbiol.*, 114: 35, 1979.
- [61] Rudd, B.A.M. and Hopwood, D.A., *J.Gen.Microbiol.*, 119: 333, 1980.
- [62] Coats, J.H. and J Roeser, *J. Bact.*, 105: 880, 1971.
- [63] Kirby, R. and Hopwood, D.A., *J.Gen.Microbiol.* 98: 239, 1977.
- [64] Baltz, R.H. et al., In Microbiology-1981, p.371—375, American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- [65] 郑幼霞等: 遗传学报, 9 (3): 423, 1982.
- [66] 薛禹谷等: 遗传学报, 8 (1): 14, 1981.
- [67] Hotta, K. et al., *J. Antibiot* 30: 1146, 1977.
- [68] Hopwood, D.A., In Biocemistry and Genetic Regulation of commercially Important Antibiotics, p.1-23, 1983, Leo C. Vining ed. Addison-Wesley Publication Company.
- [69] Gomi, S. et al., *J. Antibiot.* 37: 1492, 1984.
- [70] Hotta, K. et al., *J. Antibiot.* 38: 64, 1985.
- [71] 徐小雪等: 生物工程学报, 1 (4): 47, 1985.
- [72] Hopwood, D.A. et al., *Nature*, 314 (6012): 642, 1985.