

链霉菌细胞色素 P450 研究进展

李梅* 曾凡荣

(中国农业科学院植物保护研究所 植物病虫害生物学国家重点实验室 北京 100094)

摘要: 链霉菌中存在大量的细胞色素 P450, 它们在链霉菌次生代谢产物的生物合成和外来化学物质代谢过程中发挥了重要作用。本文综述了链霉菌中发现的细胞色素 P450 及其功能的研究进展, 分析了存在的问题和研究应用前景。

关键词: 细胞色素 P450, 链霉菌, 次生代谢

Research Progress of *Streptomyces* Cytochrome P450

LI Mei* ZENG Fan-Rong

(State Key Laboratory for Biology of Plant Diseases and Insect Pests, Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100094)

Abstract: Cytochrome P450 are abundant in *Streptomyces* which play an important role in the biosynthesis of secondary products and metabolism of exotic chemicals of *Streptomyces*. Recent progress and function of cytochrome P450 in *Streptomyces* were reviewed in this paper. The problems in study of *Streptomyces* Cytochrome P450, and the prospects for future study of cytochrome P450 and its application were also discussed.

Keywords: Cytochrome P450, *Streptomyces*, Secondary metabolism

链霉菌是一类革兰氏阳性放线菌, 与其它大多数细菌不同, 链霉菌有复杂的多细胞生活周期, 有广泛的代谢多样性, 是重要的资源微生物。20 世纪 40 年代至今发现的 12000 余种微生物来源的生物活性物质中, 55% 以上是由链霉菌产生的, 已发现的抗生素中约有 70% 是由链霉菌产生的^[1,2], 这些抗生素被广泛用于医疗、农业、环保等领域。对链霉菌生物学、基因组学和代谢调控的研究结果显示, 细胞色素 P450 在链霉菌次生代谢产物的生物合成和外来物质代谢过程中发挥了重要作用。

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP) 是一类以还原态与 CO 结合后在波长 450 nm 处有吸收峰的

含血红素的单链蛋白质。CYP 酶系能够在生物体内催化多种内源性物质的生物合成, 还参与许多外源性难降解有机物的生物氧化和降解等, 被认为可能是自然界中最具催化作用的生物催化剂之一^[3,4]。CYP 的研究在生物、医药、农业、环保等各个领域都具有重要的应用价值, 开始受到人们的重视。成为近年来国际学术界的研究焦点之一。

CYP 在原核和真核生物中广泛存在。真核生物中的 CYP 为膜结合状态, 原核生物中的 CYP 为游离状态, 为一种可溶性蛋白。研究显示 CYP 似乎对大多数原核生物的基本代谢不起关键作用, 但有部分参与碳水化合物、萜类及其它物质的代谢, 为细菌

提供单一碳源和能源,并参与各种内源性化合物如类固醇、胆酸、脂肪酸、前列腺素、类脂化合物、生物胺及其它代谢产物的氧化、过氧化、还原等。不同物种间 CYP 具有同源性。如不同 CYP 形成螺旋倾向的位置十分匹配,疏水性状也极为相似,对 CYP 编码蛋白的分子结构的对比分析发现,在 C 末端的血红素结合区,存在高度保守的 FXXGXXXCXG 结构,螺旋 K 区存在保守的 EXXR 结构,螺旋 I 区有一高度保守的 Thr(苏氨酸)。根据 CYP 酶的氨基酸序列相似性,分类并命名为家族(CYP1, 2...),亚家族(A, B...),单个基因(A1, 2...),它们的氨基酸序列同源性分别为: >40%、>55%、>97%,等位基因命名为该基因后附加一个 v1, v2...。截至 2005 年 1 月,已发现并命名 4504 条来自动物(1581 条)、植物(1740 条)和微生物(1180 条)的 CYP 基因序列,其中不包括等位基因。

1 链霉菌的细胞色素 P450 基因

一般认为,细菌中编码 P450 的基因常常不丰富,但是链霉菌中含有数量众多不同家族的 CYP。目前已见报道的来自细菌的 CYP 基因中,约 35% 来自 40 种链霉菌菌株,分别属于 42 个 CYP 家族。不同菌株 CYP 的数量、分布、功能等均有较大差异,同一链霉菌菌株中还存在多个不同家族、亚家族的 CYP 基因。随着链霉菌基因组学研究的深入,一些链霉菌基因组测序后,根据 CYP 的保守序列和同源性,不仅验证了已经发现的 CYP 基因的功能,还发现了许多新 CYP 家族基因^[5,6]。*S. avermitilis* 的全基因组含有 33 个 CYP 基因,5 个属于 CYP105 家族,8 个属于 CYP107 家族,4 个属于 CYP154 家族,并发现 8 个新的 CYP 家族: CYP171A1、CYP178A1、CYP179A1、CYP180A1、CYP181A1、CYP182A1、CYP183A1、CYP184A1。这 33 个 CYP 基因中至少有 11 个存在于次级代谢的生物合成途径中。余下的多数 CYP 基因可能为次级代谢产物做贡献。少数可能参与链霉菌对土壤有毒物质的防御机制。当然也不能排除 1 个或多个 CYP 存在于初级代谢途径。*S. coelicolor* A3(2) 全基因组含有 18 个 CYP 基因,分别属于 CYP 107、CYP 105、CYP154、CYP156、CYP157、CYP158 等 10 个基因家族。*S. peucetius* ATCC27952 基因组中含有 19 个 CYP 基因,他们分

别属于 CYP105、CYP107 等 13 个基因家族。此外,在 *S. griseolus* 中已发现 7 个 P450 基因,其中 5 个属 CYP105 家族,另两个分别属于 CYP107 和 CYP157 家族,在 5 个 CYP105 基因中,有 2 个属同一亚家族(CYP105D1 和 CYP105D2),另 3 个分别为 CYP105A1、CYP105B1 和 CYP105H5。在 *S. tuberculosis* 不同菌株中共发现 10 个 CYP 基因,分别属于 CYP105、CYP107、CYP147 家族。

2 链霉菌细胞色素 P450 与次生代谢产物的生物合成

CYP 的主要功能是对不同底物进行单加氧化,需要提供分子氧和来自 NADPH 或 NADH 的还原态等价物,大多数细菌的 CYP 吸收来自 NADH 的电子,将氧原子引入烯丙基、双键甚至非活性的 C-H 键。

除经过全基因组测序的 *S. coelicolor*、*S. avermitilis* 和 *S. peucetius* 外,从其它链霉菌中发现的 CYP 基因,大多数是在研究链霉菌的次级代谢过程中发现的。根据已有报道,除氨基糖苷类和脱氧糖类抗生素以外的其他不同类型抗生素的生物合成途径中,均有 CYP 参与^[6-8]。这些 CYP 基因多存在于抗生素生物合成基因簇内,参与抗生素的生物合成,其中部分 CYP 基因的功能已经明确(表 1)。

CYP107L1 (PikC) 存在于 *S. venezuelae* 的苦霉素(Pikromycin)生物合成基因簇中,可将大内酯(Macrolactones)、YC-17 和冥霉素(Narbomycin)进行羟基化^[9]。CYP107D1(ole)存在于 *S. antibioticus* 的竹桃霉素(Oleandomycin)生物合成基因簇中,催化完成 C-8 位内酯环的环氧化作用^[10]。*S. avermitilis* 的阿维菌素(Avermectin)配基生物合成中,CYP171A1 (AveE) 将 C-6 和 C-8a 羟基化形成咪啉环^[11]。CYP107W1 (OlmB) 将 12-deoxyoligomycin A 中 C12 羟基化成为寡霉素(Oligomycin)^[12]。*S. hygroscopicus* 产生的大环内酯类化合物雷帕霉素(Rapamycin)生物合成途径中,由 CYP122A2 (RapJ) 和 CYP107G1 (RapN) 催化形成 C9 位的酮基和 C27 位的羟基基团^[13]。*S. carbophilus* 的 P450sca(CYP105A3) 催化 Pravastatin 生物合成途径中的最后一步,将 compactin 羟基化为 pravastatin^[14]。来自 *S. nodosus* 的 CYP161A3 (AmphL) 和 CYP105H4 (AmphN),可能在两性霉素(Amphotericin)生物合成中对聚酮

起到后修饰作用^[15]。 *S. peucetius* 中, CYP129A1 (doxA)催化阿霉素(Doxorubicin)生物合成的最后 3

步, 包括C-13 的羟基化并最终氧化为酮基基团和 C-14 的羟基化^[16]。

表 1 链霉菌次级代谢中的细胞色素 P450
Table 1 Cytochrome P450s involved in secondary metabolites of *Streptomyces*

菌株 Strain	CYP 名称 Name of CYP	基因名称 Name of gene	次级代谢产物 Secondary product	次级代谢产物功能 Function of secondary product	参考文献 Reference
<i>S. lavendulae</i>	CYP107N1	orf3	MitomycinC	抗艾滋病病毒	[17]
	CYP160A1	mmcN			
	CYP105F1	orf4			
	CYP165B5	com02			
	CYP165E1	com01			
<i>S. antibioticus</i>	CYP107D1	oleP	Oleandomycin	抗细菌	[10]
	CYP235A1	oleP1			
	CYP163A3	simI	Simocyclinone	抗真菌	[19]
<i>S. avermitilis</i>	CYP107W1	olmB	oligomycin	抗寄生虫	[14]
	CYP105P1	pteC	Filipin	抗真菌	[11]
	CYP105D6	pteD			
	CYP171A1	aveE	Avermectin	抗寄生虫	[11]
<i>S. fradiae</i>	CYP113B1	orf1	Tylosin	抗细菌	[20,21]
	CYP105L1	tylH1			
	CYP154B1	orf16			
<i>S. hygroscopicus</i>	CYP122A2	rapJ	Rapamycin	抗细菌	[12]
	CYP107G1	rapN			
	CYP105U1	gdmP	Geldanamycin	抗肿瘤	[22]
<i>S. carzinostaticus</i>	CYP154J1		Neocarzinostatin	抗肿瘤	[23]
	CYP208A2				
<i>S. griseolus</i>	CYP105A1	suaC	7-ethoxycoumarin	抗微生物	[24]
	CYP105B1	subC			
<i>S. nanchangensis</i>	CYP124B2	nanP	Nanchangmycin	抗球菌	[25]
	CYP171A2	meiE	Meilingmycin		[26]
<i>S. natalensis</i>	CYP161A2	pimD	Pimaricin	抗真菌	[27]
	CYP105H3	pimG			
<i>S. nodosus</i>	CYP161A3	amphL	Amphotericin	抗真菌	[15]
	CYP105H4	amphN			
<i>S. noursei</i>	CYP161A1	nysL	Nystatin	抗真菌	[28]
	CYP105H1	nysN			
<i>S. tendae</i>	CYP162A1	nikQ	Nikkomycin	杀虫	[29]
	CYP105K1	nikF			
<i>S. peucetius</i>	CYP131A1	dnrQ	Doxorubicin	抗肿瘤	[30,31]
	CYP129A2	doxA			
<i>S. sp. strain C5</i>	CYP131A2	dauQ	Daunorubicin	抗肿瘤	[18]
	CYP129A1	doxA			
<i>S. ansochromogenes</i>	CYP105K2	SanL	Nikkomycin	抗真菌, 杀虫	[32,33]
	CYP162A1	SanQ			
		San H			
<i>S. carbophilus</i>	CYP105A3		Pravastatin	抗艾滋病病毒	[13]
<i>S. clavuligerus</i>	CYP105M1	orf10	Clavulanic acid	抗细菌	[34]
<i>S. caelestis</i>	CYP113B2	orf6	Niddamycin	抗细菌	[35]
<i>S. cinnamomensis</i>	CYP124B1	monD	Monensin	抗球菌	[36]
<i>S. globisporus</i>	CYP211A1	orf29	Antibiotic C-1027	抗肿瘤	[37]
<i>S. narbonensis</i>	CYP107L7	nbmL	Narbomycin	抗真菌	[38]
<i>S. spheroides</i>	CYP163A1	novI	Novobiocin	抗细菌	[39]
<i>S. thermotolerans</i>	CYP107C1	orfA	Carbomycin	抗细菌	[40]
<i>S. roseochromogenes</i>	CYP163A2	cloI	Clorobiocin	抗细菌	[39]
<i>S. venezuelae</i>	CYP107L1	pikC	Pikomycin	抗细菌	[11]

3 链霉菌细胞色素 P450 与外来化学物质代谢

CYP具有对各种化学物质尤其是药物的代谢活性,因此也被称为药物代谢酶。CYP还能代谢多种难降解的化学污染物^[41]。对链霉菌来源的CYP的药物代谢活性研究报道较少,但是链霉菌作为一类重要的土壤微生物,它们对于外来化学物质的代谢活性开始受到关注^[42]。*S. griseolus* 的P450SU1 (CYP105A1)被证实具有磺酰脲类除草剂的代谢活性。它的代谢产物与植物代谢这些除草剂的产物相同。该基因在叶绿体定位表达后,表现出对磺酰脲类除草剂R7402(2-甲基乙基-2,3-二氢-N-[(4,6-二甲氧嘧啶-2-基)甲酰氨基]-1,2-苯并异噻唑-7-氨磺基-1,1-二氧化物)的脱烷基催化活性^[43]。此外,*P450U1* 还对维生素D有代谢作用^[44]。对来自*S. coelicolor* A3(2) 的 CYP154A1 和CYP154C1 的色谱结合研究显示,这些CYP 能结合包括苯并吡在内的多种不同多环芳香碳水化合物,推测对芳香族化合物有代谢作用。此外,据推测,*S. avermitilis* 的 CYP154D1 和CYP107L2 参与了外来化学物质的代谢,*S. coelicolor* 的CYP154C1 可能能够催化外来的 12 C和 14 C的大环内酯底物^[45]。

4 链霉菌细胞色素 P450 研究存在的问题及展望

分子生物学技术的发展,加速了人们对来自动物、植物和微生物CYP功能的认识,但有关这些酶的结构、功能和机制的重大问题仍待解决。链霉菌中含有数量众多的CYP基因,他们在链霉菌次级代谢产物的合成和外来化学物质代谢方面有着非常复杂而广泛的功能。目前已知的链霉菌CYP基因数目较少,其中多数是通过基因组测序或研究某一次级代谢产物生物合成途径中发现和鉴定,还有许多链霉菌中的CYP基因尚未挖掘,因此有必要对链霉菌来源的CYP进行深入的研究。微生物次级代谢产物生物合成基因的成簇排列特征为相应生物合成基因的克隆提供了方便,由于CYP基因多存在于链霉菌次级代谢过程中^[46],有针对性地克隆CYP基因,将可能获得整个生物合成基因,为实现相应次级代谢产物的生物合成调控成为可能,将可能为次级代

产物生物合成基因簇的研究提供新的克隆策略。对CYP的深入研究,还有助于揭示链霉菌对外来物质的降解和转化机制,有助于利用链霉菌基因资源进行环境污染治理。因此对于链霉菌CYP基因的克隆和功能研究将成为一个新的研究热点。

参考文献

- [1] 雷 健,赫卫清,王以光. 链霉菌形态分化和次级代谢调控机制的研究进展链霉菌形态分化和次级代谢调控机制的研究进展. 药物生物技术, 2007, 14(3): 225-229.
- [2] 山田晴宙. 放线菌学分野最近の話題. 生物工学会志, 1998, 76: 58-81.
- [3] 冷欣夫,邱星辉. 细胞色素 P450 酶系的结构、功能与应用前景. 北京: 科学出版社, 2001, p. 3.
- [4] Wojtasek H, Leal WS. Degradation of an alkaloid pheromone from the pale-brown chafer, *Phyllopertha deversa* (Coleoptera: carabaeidae), by an insect olfactory cytochrome P450. *FEBS Letters*, 1999, 458: 333-336.
- [5] Lamb DC, Skaug T, Song HL, et al. The cytochrome P450 complement (CYPome) of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J Biol Chem*, 2002, 277: 24000-24005.
- [6] David CL, Haruo I, David RN, et al. Cytochrome P450 complement (CYPome) of the avermectin-producer *Streptomyces avermitilis* and comparison to that of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 307: 610-619.
- [7] Niranjan P, Devi BB, Hei CL. Genome analyses of *Streptomyces peuceitius* ATCC 27952 for the identification and comparison of cytochrome P450 complement with other *Streptomyces*. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 425: 233-241.
- [8] Ghatge MS, Reynolds KA. Enhanced heterologous expression of two *Streptomyces griseolus* cytochrome P450s and *Streptomyces coelicolor* ferredoxin reductase as potentially efficient hydroxylation catalysts. *J Bacteriol*, 2005, 187(23): 7970-7976.
- [9] Xue Y, Wilson D, Zhao L, et al. Hydroxylation of macrolactones YC-17 and narbomycin is mediated by the pikC-encoded cytochrome P450 in *Streptomyces venezuelae*. *Chem Biol*, 1998, 5: 661-667.
- [10] Rodriguez AM, Olano C, Mendez C, et al. A cytochrome P450-like gene possibly involved in oleandomycin biosynthesis by *Streptomyces antibioticus*. *FEMS Microbiol Lett*, 1995, 127: 117-120.
- [11] Ikeda H, Nonomiya T, Usami M, et al. Organization of the biosynthetic gene cluster for the polyketide anthelmintic macrolide avermectin in *Streptomyces avermitilis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 9509-9514.

- [12] David CL, Guengerich FP, Steven LK, *et al.* Exploiting *Streptomyces coelicolor* A3(2) P450s as a model for application in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2006, **2**(1): 27–40.
- [13] Molnar I, Aparicio JF, Haydock SF, *et al.* Organisation of the biosynthetic gene cluster for rapamycin the *Streptomyces hygroscopicus*: analysis of genes flanking the polyketide synthase. *Gene*, 1996, **169**: 1–7.
- [14] Matsuoka T, Miyakoshi S, Tanzawa K, *et al.* Purification and characterization of cytochrome P-450sca from *Streptomyces carbophilus*. *Eur J Biochem*, 1989, **184**: 707–713.
- [15] Caffrey P, Lynch S, Flood E, *et al.* Amphotericin biosynthesis in *Streptomyces nodosus*: deductions from analysis of polyketide synthase and late genes. *Chem Biol*, 2001, **8**: 713–723.
- [16] Scotti C, Hutchinson CR. Enhanced antibiotic production by manipulation of the *Streptomyces peucetius* dnrH and dnmT genes involved in doxorubicin (adriamycin) biosynthesis. *J Bacteriol*, 1996, **178** (24): 7316–7321.
- [17] Mao Y, Varoglu M, Sherman DH. Molecular characterization and analysis of the biosynthetic gene cluster for the antitumor antibiotic mitomycin C from *Streptomyces lavendulae* NRRL 2564. *Chem Biol*, 1999, **6**(4): 251–263.
- [18] Chiu HT, Hubbard BK, Shah AN, *et al.* Molecular cloning and sequence analysis of the complestatin biosynthetic gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(15): 8548–8553.
- [19] Trefzer A, Pelzer S, Schimana J, *et al.* Biosynthetic gene cluster of Simocyclinone, a natural multihybrid antibiotic. *Agents Chemother*, 2002, **46** (5): 1174–1182.
- [20] Davies LAM, Cundliffe E. Analysis of five tylosin biosynthetic genes from the *tylIBA* region of the *Streptomyces fradiae* genome. *Mol Microbiol*, 1994, **13**: 349–355.
- [21] Fouces R, Mellado E, Diez B, *et al.* The tylosin biosynthetic cluster from *Streptomyces fradiae*: Genetic organization of the left region. *Microbiology*, 1999, **145**: 855–868.
- [22] Rascher ZH, Viswanathan N, Schirmer A, *et al.* Cloning and characterization of a gene cluster for geldanamycin production in *Streptomyces hygroscopicus* NRRL 3602. *FEMS Microbiol Lett*, 2003, **218**: 223–230.
- [23] Liu W, Nonaka K, Nie L, *et al.* The neocarzinostatin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces carzinostaticus* ATCC 15944 involving two iterative type I polyketide synthases. *Chem Biol*, 2005, **12**(3): 293–302.
- [24] Hussain HA, Ward JM. Enhanced heterologous expression of two *Streptomyces griseolus* cytochrome P450s and *Streptomyces coelicolor* ferredoxin reductase as potentially efficient hydroxylation catalysts. *Appl Environ Microbiol*, 2003, **69**: 373–382.
- [25] Sun Y, Zhou X, Dong H, *et al.* A complete gene cluster from *Streptomyces nanchangensis* NS3226 encoding biosynthesis of the polyether ionophore Nanchangmycin. *Chem Biol*, 2003, **10**: 431–441.
- [26] Sun Y, Zhou X, Tu G, *et al.* Identification of a gene cluster encoding meilingmycin biosynthesis among multiple polyketide synthase contigs isolated from *Streptomyces nanchangensis* NS3226. *Arch Microbiol*, 2003, **180**(2): 101–107.
- [27] Aparicio JF, Fouces R, Mendes MV, *et al.* 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*. *Chem Biol*, 2000, **7** (11): 895–905.
- [28] Brautaset T, Sekurova ON, Sletta H, *et al.* Biosynthesis of the polyene antifungal antibiotic nystatin in *Streptomyces noursei* ATCC 11455: analysis of the gene cluster and deduction of the biosynthetic pathway. *Chem Biol*, 2000, **7**(6): 395–403.
- [29] Huawei C, Brian KH, Sarah EC, *et al.* Formation of beta-hydroxy histidine in the biosynthesis of nikkomycin antibiotics. *Chem Biol*, 2002, **9**: 103–112.
- [30] Lomoyskaya N, Otten SL, Katayama YD, *et al.* Doxorubicin overproduction in *Streptomyces peucetius*: cloning and characterization of the dnrU ketoreductase and dnrV genes and the doxA cytochrome P-450 hydroxylase. *J Bacteriol*, 1999, **181**: 305–318.
- [31] Otten SL, Liu X, Ferguson J, *et al.* Cloning and characterization of the *Streptomyces peucetius* dnrQS genes encoding a daunosamine biosynthesis enzyme and a glycosyl transferase involved in daunorubicin biosynthesis. *J Bacteriol*, 1995, **177**: 6688–6692.
- [32] Zeng H, Tan H, Li J. Cloning and function of *sanQ*: a gene involved in nikkomycin biosynthesis of *Streptomyces ansiochromogenes*. *Curr Microbiol*, 2002, **45**: 175–179.
- [33] 陈蔚, 田宇清, 杨海花, 等. 圈卷产色链霉菌尼可霉素生物合成基因—*sanH* 和 *sanI* 的研究. *微生物学报*, 2000, **40**(6): 598–604.
- [34] Li R, Khaleeli N, Townsend CA. Expansion of the clavulanic acid gene cluster: Identification and *in vivo* functional analysis of three new genes required for biosynthesis of clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus*. *Bacteriol*, 2000, **182**: 4087–4095.
- [35] Kakavas SJ, Katz L, Stassi D. Identification and characterization of the niddamycin polyketide synthase genes from *Streptomyces caelestis*. *J Bacteriol*, 1997, **179**(23): 7515–7522.
- [36] Oliynyk M, Stark CBW, Bhatt A, *et al.* Analysis of the biosynthetic gene cluster for the polyether antibiotic monensin in *Streptomyces cinnamonensis* and evidence for the role of *monB* and *monC* genes in oxidative cyclization.

- Mol Microbiol*, 2003, **49**(5): 1179–1190.
- [37] Liu W, Christenson SD, Standage S, *et al.* Biosynthesis of the enediyne antitumor antibiotic C-1027. *Science*, 2002, **297**: 1170–1173.
- [38] Butler AR, Neil B, Douglas EK, *et al.* Genetic engineering of aminodeoxyhexose biosynthesis in *Streptomyces fradiae*. *Nature Biotechnology*, 2002, **20**: 713–716.
- [39] Chen H, Walsh CT. Coumarin formation in novobiocin biosynthesis: beta-hydroxylation of the aminoacyl enzyme tyrosyl-S-NovH by a cytochrome P450 NovI. *Chem Biol*, 2001, **8**: 301–312.
- [40] Arisawa A, Tsunekawa H, Okamura K, *et al.* Nucleotide sequence analysis of the carbomycin biosynthetic genes including the 3-O-acyltransferase gene from *Streptomyces thermotolerans*. *Biochem*, 1995, **59**(4): 582–588.
- [41] De Schrijver A, De Mot R. Degradation of pesticides by actinomycetes. *Critic Rev Microbiol*, 1999, **25**(2): 85–119.
- [42] Lara DS, Valéria M, de Oliveira, *et al.* Isolation and characterization ofalachlor-degrading actinomycetes from soil. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2005, **87**: 81–89.
- [43] O'O'Keefe DP, Tepperman JM, Dean C, *et al.* Plant expression of a bacterial cytochrome P450 that catalyzes activation of a sulfonylurea pro-herbicide. *Plant Physiol*, 1994, **105** (2): 473–482.
- [44] 张 山, 李 平, 刘德立. 细胞色素 P450 酶系与除草剂代谢. *中国生物工程杂志*, 2004, **24**(10): 18–21.
- [45] Podust LM, Bach H, Kim Y, *et al.* Comparison of the 1.85 Å structure of CYP154A1 from *Streptomyces coelicolor* A3(2) with the closely related CYP154C1 and CYPs from antibiotic biosynthetic pathways. *Protein Sci*, 2004, **13**(1): 255–268.
- [46] 吴雪昌, 缪克排, 钱凯先. 链霉菌基因组及次生代谢研究进展. *遗传学报*, 2005, **32**(11): 1221–1227.

编辑部公告

中国科学院微生物研究所期刊广告部成立

中国科学院微生物研究所期刊广告部于2007年3月正式成立,已取得北京市工商管理局正式批准的广告经营许可证(京海工商广字第8107号)。广告部代理《生物工程学报》、《微生物学报》、《微生物学通报》、《菌物学报》四个期刊的广告经营业务,此四种期刊均为中国自然科学核心期刊,国内外公开发行,主要报道微生物学和生物技术领域的最新研究成果和研究动态,已被美国化学文摘(CA)、生物学文摘(BA)、医学索引(MEDLINE)、俄罗斯文摘杂志(AJ)及《中国学术期刊文摘》、《生物学文摘》等国内外著名数据库和检索期刊收录,是促进国内外学术交流的重要科技期刊。

广告刊登内容主要包括大型生化仪器(如显微镜、离心机、色谱仪、无菌操作台、大、中、小型发酵罐)、设备耗材(如PCR仪、细胞生物反应器、微量移液器、离心管、杂交膜)及生化试剂(如各种酶、载体、试剂盒)等的产品宣传信息,也可以发布生物技术人才招聘信息、会议消息、以及与生命科学有关的各类服务信息。广告部以严谨、诚信为原则,愿与从事生物技术产品生产与销售各类厂商和公司精诚合作,共同发展。如有刊登广告的需要,欢迎与我们联系或email联系获取各刊版位及报价信息!也可以登陆各刊网站,了解更多详情。

提示:从2007年起,各公司与此四刊签订的广告费用请汇入以下新账号:

收款单位:中国科学院微生物研究所

开户银行:中国工商银行北京分行海淀西区支行

帐 号:0200004509089117425

中国科学院微生物研究所·期刊广告部

联系电话:010-64807336; 010-64807521

联系人:武文 王闯

电子信箱:gg@im.ac.cn

网 址: http://journals.im.ac.cn