

放线菌中铁载体生物合成机制研究进展

黄婷婷 林双君* 邓子新

(微生物代谢国家重点实验室 上海交通大学生命科学技术学院 上海 200030)

摘要: 铁载体是由微生物产生, 对铁元素具有高亲和性的小分子化合物。这类天然产物所展现的结构多样性引起人们对其生物合成机制的极大兴趣。目前已有研究报道的铁载体生物合成途径主要有 2 种, 一是直接由非核糖体肽合成酶(Nonribosomal peptide synthetases, NRPSs)家族的多酶复合体负责合成, 另一种是以不依赖于 NRPS (NRPS-independent, NIS)的方式, 由一类特殊合成酶家族参与合成。在过去的十多年中, 铁载体生物合成成为天然产物生物合成研究领域的热点之一, 其中几种依赖于 NRPS 途径合成的铁载体生物合成机制已得到充分阐明, 而对 NIS 方式合成的铁载体研究也获得了诸多进展。作为放线菌的一类重要次级代谢产物, 通过遗传学、化学等手段对放线菌所产生铁载体生物合成途径的遗传学和生物化学研究, 能够为发展新的抗菌药物提供契机, 同时也能加深我们对这一类生物活性物质形成机制的认识。综述近期该研究方向的进展。

关键词: 铁载体, 非核糖体肽合成, 不依赖于 NRPS 的合成, 生物合成, 放线菌

Recent advances in mechanism of siderophore biosynthesis in actinomycetes

HUANG Ting-Ting LIN Shuang-Jun* DENG Zi-Xin

(State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Science & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: Iron acquisition represents a challenging problem for bacteria because Fe is an essential element with very low bioavailability. Siderophores, produced by microorganisms, are high-affinity ferric iron chelators with attractive structural diversity. Two main pathways for siderophore biosynthesis have been reported. One involves multifunctional metasyntase nonribosomal peptide synthetase (NRPS), while the other is NRPS-independent (NIS) and catalyzed by siderophore synthetase superfamily. Biosynthesis of siderophores has been the focus of inquiry for nearly twenty years. The enzymology of NRPS-mediated biosynthetic pathway of siderophore has been intensively studied and a vast knowledge of the NRPS-independent siderophore (NIS) biosynthesis is increasing. As siderophore is one type of the important secondary metabolites from actinomycetes, genetic and biochemical studies of

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 20972096); 国家 973 计划项目(No. 2010CB833800)

* 通讯作者: Tel: 86-21-62932943; 信箱: linsj@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2010-09-26; 接受日期: 2010-11-30

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

its biosynthetic pathways will provide an opportunity to develop potential antibacterial agents, and enable the increasing understanding of the biosynthetic mechanism of this kind of natural products as well. Here we summarize the recent progress in mechanism of siderophore biosynthesis.

Keywords: Siderophore, NRPS, NIS, Biosynthesis, Actinomycetes

对于绝大多数生物来说,铁元素是其生长所必须的一种重要元素。它作为辅因子在生化代谢反应、电子传递等生命活动过程中发挥着极其重要的作用^[1]。尽管在地壳中铁元素储量丰富,但铁在环境中主要以不可溶的氧化铁或氢氧化铁复合物形式存在,生物可利用性极低。在高等生物体内,铁主要是以辅因子的形式与酶形成复合物,如铁蛋白,或存在于血红细胞内^[2]。为此,微生物通过合成和分泌对3价铁离子具有高亲和力的小分子化合物铁载体(Siderophore)来螯合自然界或宿主细胞中的铁元素以满足生命活动的需求^[3]。

对铁载体的分离、鉴定和生物学功能研究已有几十年的历史,它们在微生物中的转运机制、对致病菌的毒力影响等也有广泛深入的研究。但对于结构复杂多样的铁载体的生物合成机制及相应酶学功能研究,则是近十几年才取得了显著进展^[4-7]。本文主要围绕放线菌产铁载体的生物合成研究展开综述,以期这类天然产物的发掘、生物合成机理的深入研究、结构和功能的改造提供参考。

1 铁载体概述

20世纪中期,人们从不同微生物中分离得到了分支杆菌生长素(Mycobactin)、铁色素(Ferrichrome)和粪生素(Corprogen)3种铁载体并确认它们对 Fe^{3+} 具有极高的亲和性,从而开始了对自然界中这类天然产物的发掘和研究。随后人们又从 *Arthrobacter terregens* 中分离到对其生长有促进作用的 Arthrobactin,从大肠杆菌培养液中分离到含有儿茶酚结构的肠杆菌素(Enterobactin),以及从链霉菌中分离到的氧肟酸盐类铁载体去铁胺(Desferrioxamines, DFX)等^[8]。目前,从海洋、特殊根际土壤等环境中分离并鉴定结构的铁载体已超过500种。铁载体一般以氧肟酸盐、酚盐、儿茶酚盐和 α -羟基羧酸盐作

为螯合铁的功能基团^[1](图1A),有些铁载体中含有两种以上的功能基团。其中氧肟酸盐和儿茶酚类结构在放线菌产生的铁载体中较为常见。

尽管大量的铁载体得以分离和结构鉴定,但其生物合成机制直到近年才引起广泛关注并展开深入研究。在微生物中负责铁载体生物合成的途径主要可分为两大类:一类是依赖于NRPSs多酶体系的生物合成途径。目前,NRPSs的催化机制已经得到很好的阐明,许多铁载体如肠杆菌家族产生的Enterobactin^[9]、假单胞菌中的Pyoverdine^[10]以及玉米黑粉菌产生的Ferrichrome^[11]等都是通过这一机制合成的;另一类是不依赖于NRPS的合成途径。参与这一途径的特殊的铁载体合成酶家族直到近年才开展精细功能的研究,例如肠杆菌产生的Aerobactin^[12]、金黄色葡萄球菌中产生的Staphyloferrin^[13]以及链霉菌中普遍存在的Desferrioxamine^[14]等。

2 放线菌中铁载体的生物合成机制

放线菌是一类具有分枝状菌丝体的革兰氏阳性细菌,其生长周期因伴随着复杂的生理分化和次级代谢产物积累而为人们所重视^[15]。放线菌与人类的生产、生活关系极为密切,目前广泛应用的抗生素中约有2/3由放线菌产生。其丰富的次级代谢产物成为抗生素的一个重要来源。放线菌广泛分布于陆地、海洋或定殖于植物根际或内部,但其利用铁载体获取铁的机制研究还没有深入。近年来,作为一类重要的次级代谢产物,越来越多放线菌来源的铁载体得以发现,生物合成机制研究也取得了相应的进展。

2.1 依赖于非核糖体肽合成酶途径(NRPS dependent pathway)的铁载体生物合成机制

多种铁载体是通过依赖于非核糖体肽合成酶途径合成的,这也是大多数微生物产生的多肽类次级

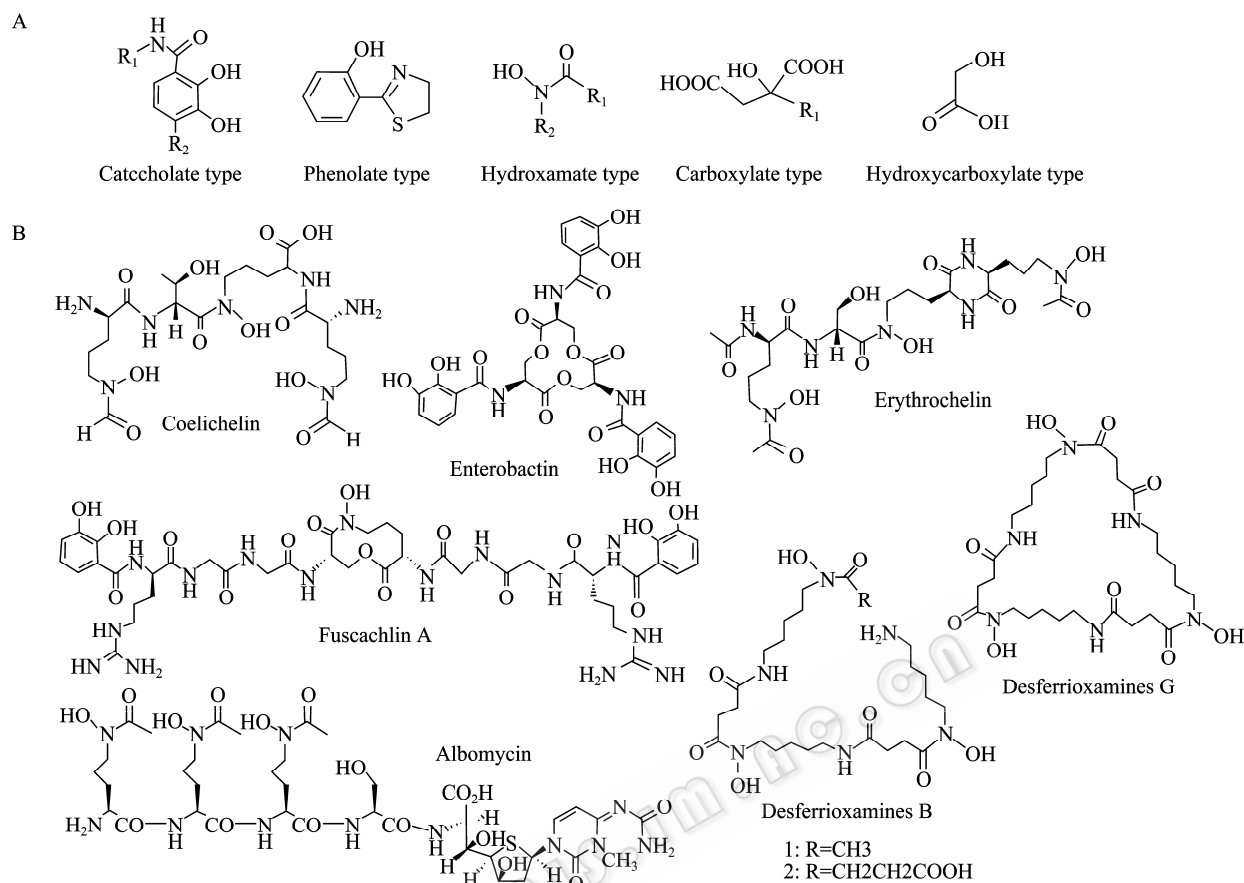


图 1 铁载体的主要功能基团结构(A)和放线菌中产生的一些铁载体(B)

Fig. 1 Functional moieties involved in iron coordination in siderophore (A) and representative examples of different siderophores from *Actinomycetes* (B)

代谢产物的形成机制。典型的 NRPS 是以模块形式存在的多功能酶, 通常包含 3 种基本模块(起始、延伸和终止模块)。每个模块含有一套独特的、非重复使用的催化功能域。一般来说, 起始模块只含有一个腺苷化功能域(Adenylation domain, A)和一个肽酰基载体蛋白(Peptidyl carrier protein, PCP)。而延伸模块通常至少含有 3 个最基本的催化功能域, 即腺苷化功能域 A 和肽酰基载体蛋白, 还有一个缩合结构域(Condensation domain, C)。在终止模块中, 除了一个正常的延伸模块外, 在其碳末端还有一个硫酯酶功能域(Thioesterase, TE)。此外, 有的模块还含有其它的修饰功能域, 例如甲基化酶功能域(Methyltransferase, M)和表异构化酶功能域(Epimerase, E)。

2.1.1 Coelichelin 的生物合成研究: Coelichelin (图 1B)是链霉菌产生的一种通过 NRPS 体系合成的铁载体。它的发现是在天蓝色链霉菌的基因组序列初步测定之后。Challis 等通过生物信息学分析在基因组中找到了编码合成这个非核糖体肽类铁载体的基因簇并推断了其化学结构^[16], 然而在相当长的一段时间内人们并没有从天蓝色链霉菌的发酵产物中分离得到这种化学结构的天然产物。随着对非核糖体肽合成酶及其催化机制的深入研究, Lautru 等在 2005 年报道了该基因簇对应铁载体 Coelichelin 的真实化学结构^[17]。在大多数 NRPS 模块系统中, 模块的数目和顺序决定了产物中氨基酸的数目和顺序, 而 Coelichelin 结构的特殊性在于一个含有三模块的 NRPS 却负责形成了四肽的结构, 这也是人们仅通

过基因组挖掘(Genome mining)和生物信息学分析却无法推断其正确结构的原因。形成 Coelichelin 的特殊 NRPS 是由于模块 1 中 A 结构域、PCP 以及模块 2 或 3 中 C 结构域的重复利用。对基因簇中 A 结构域进行预测分析发现模块 1 和 3 分别活化 L-N⁵-甲基-N⁵-羟基鸟氨酸(L-fhOrn)和 L-N⁵-羟基鸟氨酸(L-hOrn), 模块 2 活化苏氨酸(图 2)。位于 NRPS 模块上游的两个酶 CchA 和 CchB 分别编码甲酰转移酶和 FAD 依赖的单加氧酶, 完成了 L-fhOrn 和 L-hOrn 两种非天然氨基酸的修饰转化。Marahiel 等已通过体外实验证实了 CchB 具有催化 L-Orn 的 N⁵羟化功能^[18], 而 CchA 所具有的依赖于 N¹⁰-甲基四氢叶酸的 L-hOrn N⁵-甲酰转移酶功能还需要进一步的实验证实。

2.1.2 近年来在放线菌中相继报道的 NRPS 类铁载体: 含有儿茶酚结构的铁载体 Enterobactin (图 1B) 最早是在肠杆菌中发现, 它是由 3 个 2, 3-二羟基-N-

苯甲酰丝氨酸单体形成的环状结构^[19]。多年来, 很多研究组对它的结构、转运机理、NRPS 生物合成机制等展开了深入细致的研究^[20]。人们最初认为这种铁载体是肠杆菌家族所特有, 然而在唐德链霉菌(*S. tendae* Tü901/8c)中也分离到了这种铁载体^[21]; 在链霉菌 *Streptomyces* sp. ATCC700974 和其他一些灰色链霉菌中又发现另外一种结构类似的儿茶酚-肽结构铁载体 Griseobactin^[22], 其生物合成基因簇与 Enterobactin、Bacillibactin 等的生物合成基因簇具有很高的序列同源性, 但由于存在部分模块的缺失或差异从而导致了最终结构的不同。值得注意的是, 这些链霉菌同时还产生去铁胺 B 和 E、Coelichelin 等不同类型的铁载体, 并且各自具有相应的铁-铁载体结合脂蛋白编码基因负责其跨膜转运。在同一菌株存在结构不同的多种铁载体, 不仅有利于链霉菌从外界环境中获取铁元素为自己所用, 也利于提高应对环境中其他生物的竞争力^[23]。

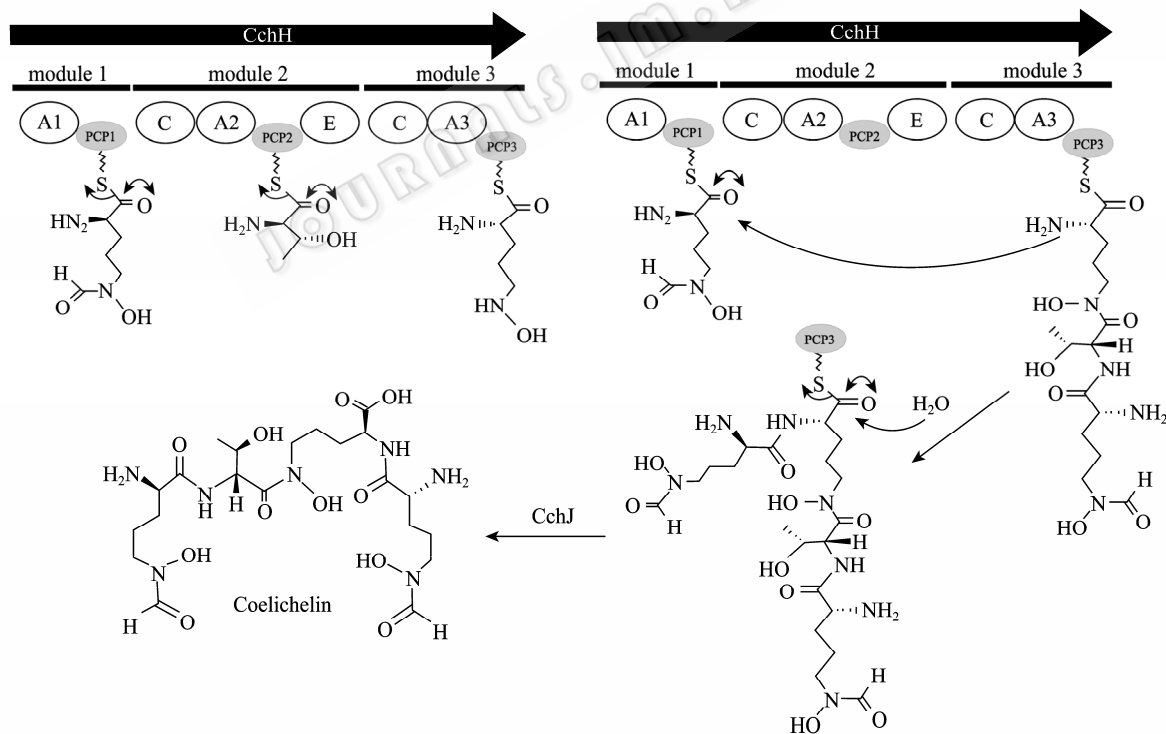


图 2 Coelichelin 的生物合成组装机制

Fig. 2 Model for coelichelin biosynthesis assembly line

注: 三模块的 NRPS 完成了四肽铁载体的生物合成, 模块 1 重复加载 L-fhOrn 到模块 3 上组装完成的三肽结构中。

Note: The trimodular NRPS synthesized the tetrapeptide siderophore coelichelin by reuse of module 1 to load an L-fhOrn residue to the tripeptide attached in module 3.

Fuscachelin (图 1B)是嗜热放线菌褐色高温单胞菌 *Thermobifida fusca* 产生的铁载体^[24]。褐色高温单胞菌能够降解植物的细胞壁,是研究高温纤维素酶的模式菌株。从该菌株测序的基因组中,人们通过基因组挖掘的策略发现一个 NRPS 生物合成基因簇可能编码未知铁载体类天然产物。对基因簇中各模块的 A domain 底物专一性的生化分析显示,从褐色高温单胞菌的代谢产物中分离并鉴定的铁载体 Fuscachelin 结构单元的相应前体与之相对应。体内中断实验也确认了该基因簇即是负责 Fuscachelin 生物合成的。与 Coelichelin 生物合成类似的是, Fuscachelin 的生物合成也是遵循非线性的 NRPS 合成模式,其中 NRPS 的最后一个模块 FscI (C-A-PCP-TE)重复利用,先后将来源自 FscG 和 FscH 模块形成的结构单元 Dhb-Arg-Gly-Gly 和 Dhb-Arg-Gly-Gly-Ser 依次加载到连接在 PCP 上的 L-羟基鸟氨酸的 δ -N 和 α -N 上,而 FscI 中 TE 是 Bacillibactin 生物合成中硫酯酶 DhbF 的同源蛋白^[25],参与催化形成了最终独特的双体结构。Fuscachelin 的独特结构呈现出螯合铁的全新分子机制,并且在铁载体的生物合成中具有特殊性,值得深入研究。

红色糖多孢菌 *Saccharopolyspora erythraea* 是大环内酯类抗生素红霉素的产生菌。Oliveira 等发现该菌株在低铁的培养基中能产生一种氧肟酸盐的铁载体^[26]。然后,Robbel 等对红色糖多孢菌基因组序列分析发现其中有两个负责铁载体形成的基因簇。他们根据转录组的数据和基因簇中各 A domain 识别氨基酸的预测,推测了铁载体的结构,并结合对特定底物放射性标记的次级代谢谱的 LC-MS 分析,最终检测到了含有鸟氨酸的氧肟酸盐类铁载体,并通过 NMR、多级质谱分析等手段确定了结构及氨基酸单元的构象,命名为 Erythrochelin (图 1B)^[27]。Lazos 等对基因组中发现的这 2 个铁载体相关的 NRPS 基因簇进行体内实验表明,敲除基因簇 nrps5 中的 NRPS 基因 *ercD* 后 Erythrochelin 不再产生,从而证明基因簇 nrps5 负责 Erythrochelin 的生物合成^[28],与基因簇排布相一致的四肽骨架结构(α -N-乙酰- δ -N-乙酰- δ -N-羟基鸟氨酸-丝氨酸- δ -N-羟基鸟氨酸- δ -N-

乙酰- δ -N-羟基鸟氨酸)则暗示其合成符合常规的共线性 NRPS 模式,这和 Coelichelin 等非典型的 NRPS 合成模式是不同的。比较特殊的是,在基因簇内却没有找到合成单元 L- δ -N-乙酰- δ -N-羟基鸟氨酸形成所必须的酶 δ -N-乙酰转移酶,而位于染色体另一处的 nrps1 基因簇中发现了具有相似功能的基因 *mcd*。该基因中断后丧失 Erythrochelin 的产生能力,额外添加 L- δ -N-乙酰- δ -N-羟基鸟氨酸则恢复产生,从而进一步证明 *mcd* 基因与 Erythrochelin 的生物合成有关。这是首例报道的不同 NRPS 基因簇间在基因功能上的交叉。

白霉素(Albomycin) (图 1B)是由亚热带链霉菌、灰色链霉菌等产生的一种具有铁载体结构的核苷肽类抗生素,它对多种革兰氏阴性菌有抑制作用^[29-30]。白霉素 δ_2 的结构由两部分组成,一部分是由 3 个 N⁵-乙酰-N⁵-羟基鸟氨酸连接形成的与铁色素类似的结构作为运铁载体,另一部分是与丝氨酸氨酰 tRNA 结构类似的含硫嘧啶核糖衍生物,干扰丝氨酸氨酰 tRNA 上丝氨酸的加载,这也是白霉素的活性部位^[31],两者通过两个丝氨酸残基连接。Zeng 等从 *Streptomyces* sp. ATCC 700974 中克隆到了白霉素生物合成基因簇^[32],确认了其肽链按照 NRPS 模式合成。白霉素的结构中利用铁载体协助穿膜,它既可以从环境中夺取铁离子使得其它生物不能存活,又可以将抗生素主动运输到与其有竞争性的生物中。因此对白霉素的生物合成机制研究能为提高低渗透性药物的跨膜输送性能提供理论基础。

2.2 不依赖于 NRPS 途径的铁载体(NRPS-independent pathway siderophore, NIS)生物合成机制

近年来,除了以 NRPS 催化机制形成的铁载体以外,还发现了多个不依赖于 NRPS 体系形成的铁载体。*E. coli* 产生的 Aerobactin 是最早发现并确认的不依赖于 NRPS 方式合成的铁载体。在铁缺乏的培养基中,多种革兰氏阴性菌如大肠杆菌、志贺氏菌、耶尔森氏菌和沙门菌中都能产生 Aerobactin,并且在大肠杆菌的质粒 pColV-K30 上发现了它的生物合成基因簇^[12]。基因簇中 *iucA*、*B*、*C*、*D* 4 个基因参与其生物合成^[33-34],其中 *iucD* 编码一个黄素依赖

的单加氧酶催化 L-赖氨酸 ϵ -氨基的羟化, 而 *iucB* 则编码乙酰转移酶使这个羟氨基乙酰化从而形成 N^6 -乙酰- N^6 -羟基-L-赖氨酸(L-ahLys)。遗传学实验证实, *iucA* 编码一个合成酶催化 L-ahLys 与柠檬酸上的一个羧基形成 N^6 -乙酰- N^2 -柠檬酰- N^6 -羟基-L-赖氨酸的反应。而 *iucC* 则编码一个类似的合成酶, 缩合 *IucA* 的产物与另一分子 L-ahLys 形成 Aerobactin。*IucA* 和 *IucC* 这 2 个合成酶也成为 NIS 生物合成途径的重要标志, 这类途径中至少含有一个合成酶与 *IucA/IucC* 有序列相似性。

在 Aerobactin 之后很长时间内发现并确认以 NIS 方式合成的铁载体并不多, 而生物信息学手段的发展和海量的生物基因组序列信息为获得大量 NIS 合成的铁载体基因簇提供了可能。在 40 多种微生物包括植物、动物的致病菌、腐生菌以及植物共生菌中都能找到含有这类合成酶的基因簇, 暗示这类酶合成的铁载体具有一定的重要性和生态学意义。对这类合成途径的酶学研究还处于初始阶段, 其中可能蕴藏着新颖的机制等待人们去发掘。

目前, 一系列的 NIS 合成酶被发现, 并且其生化功能得到了系统的阐明。基于序列信息的系统发育学分析可将 NIS 合成酶分为 A、B、C 3 种类型, 而这 3 种类型具有对不同羧酸底物识别的特异性:

以负责 Aerobactin 生物合成的 *IucA* 为代表的 A 型 NIS 合成酶是以柠檬酸为底物, 以 *IucC* 为代表的 C 型是以柠檬酸或丁二酸的衍生物为底物。B 型合成酶则明显不同于 A 和 C 型合成酶, 是以羧基戊二酸为底物, 如在假单胞菌 *P. chrysanthemi* 催化 Achromobactin 合成的 *AcsA*^[35]。根据这些合成酶对羧酸底物识别的特异性, 可以归纳为下面的催化模型(图 3)^[4]。

DesD 是第一例从链霉菌中发现和进行生化表征的 NIS 合成酶^[36], 该酶在天蓝色链霉菌 M145 中负责去铁胺的生物合成。去铁胺是一种三氧膦酸盐类的铁载体, 在链霉菌中普遍存在, 并且对链霉菌的生长和发育分化有促进作用^[37]。2004 年 Barona-Gomez 等从模式菌株天蓝色链霉菌 M145 中克隆了去铁胺的生物合成基因簇^[14], 成簇排列的 *desA-E* 6 个基因通过 NIS 途径负责其生物合成(图 4A)。其中, *DesA* 催化赖氨酸脱酸形成戊二胺, *desB* 是 *iucD* 的一个同源基因, 编码一个氨基羟化酶催化戊二胺的氮羟基化, 然后在酰基转移酶 *DesC* 作用下转化为去铁胺合成的前体, 最后由一个 C 型 NIS 合成酶 *DesD* 在 ATP 和镁离子存在下, 催化连续的缩合反应及环化反应, 形成最终的去铁胺系列化合物 B、G 等(图 4B)。

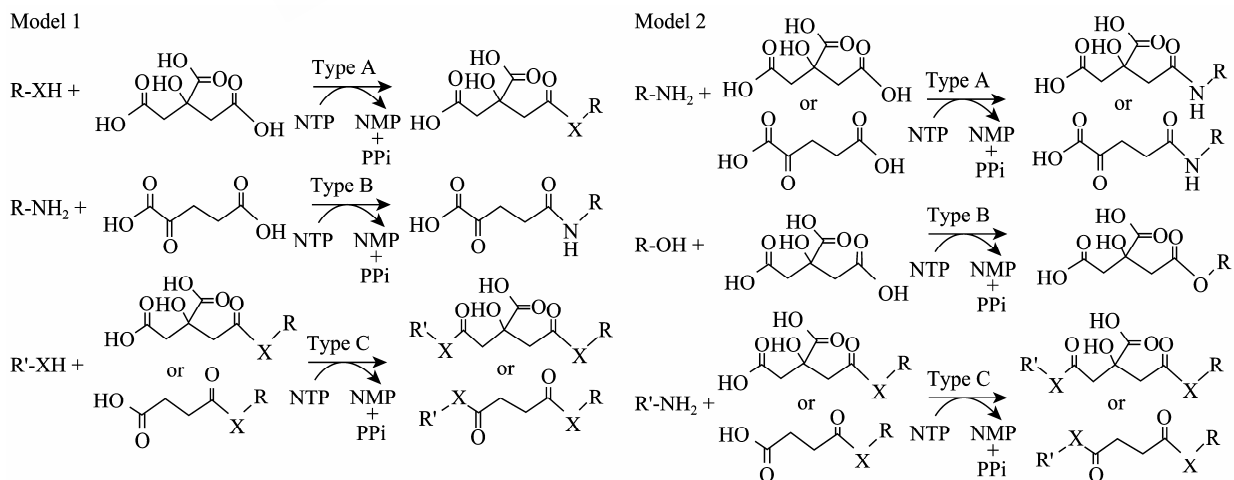


图 3 A、B、C 型铁载体合酶催化反应的 2 种模型推断(X=NH₂ 或 OH)

Fig. 3 Two models for the reactions catalyzed by type A, B, C siderophore synthetases (X=NH₂ or OH)

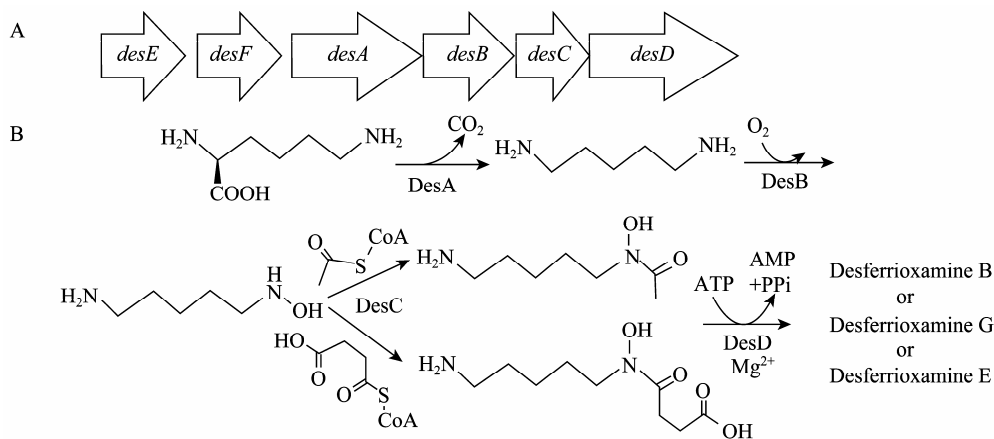


图 4 去铁胺的生物合成基因簇排布(A)及其生物合成途径(B)

Fig. 4 Organization of the desferrioxamine biosynthetic gene cluster (A) and proposed pathway for the desferrioxamine biosynthesis (B)

对铁载体合成酶家族催化机制的研究, 以及 A、B、C 型 NIS 合酶相应催化机理的认识有助于人们区分其底物。这将需要结合分子遗传学、分析化学、有机合成、结构生物学和酶学等多门学科技术手段着手解决。现在能够明确的是在许多致病菌中, NIS 途径合成铁载体对其致病性或毒力增强有重要作用。因此对 NIS 生物合成酶, 尤其阐明这类途径中普遍存在的酶催化机制, 将能够以此为抗菌靶点指导药物的设计合成。

3 总结和展望

铁载体这类结构多样的小分子化合物在自然界中有着自身独特的生物学作用。去铁胺 B (商品名为 Desferal, 去铁灵) 已被作为铁螯合剂用于治疗如地中海贫血导致的机体组织内铁过量; Schneider 等从一株来自于红树林土壤中的诺卡氏菌 acta3026 中分离到 2 种新的铁载体 Nocardichelins A 和 B, 并确定其具有低浓度下强烈抑制人胃腺癌、胸腺癌和肝癌细胞的活性^[38], 展示了铁载体在药物开发领域的潜力; 更有利用前景的是利用铁载体的铁螯合功能基团与药效基团组合构建新的药物。本实验室从放线菌中克隆到多个具有不同活性天然产物的生物合成基因簇, 可为新药物构建提供原材料^[39], 从而更利于药物的转运和药效的提高^[40-41]。

随着越来越多新的铁载体化学结构被鉴定, 人

们对这类天然产物生物合成途径的研究兴趣也与日俱增。生物合成基因簇被克隆, 参与其生物合成的特殊合成酶功能得以确定, 这不仅加深了人们对铁载体这类具有重要生态学意义的天然产物的认识, 也为天然产物合成途径研究提供了很好的研究实例, 同时对参与其生物合成的关键酶作用的研究也为人们提供了调节与控制铁载体产生的控制靶点。自然界中还存在着同时具有 NRPS 和 NIS 合成的铁载体, 例如目前研究较多的 Petrobactin^[42]。这些在结构上存在共性又各具特性的化合物也会逐渐成为化学与生物学交叉研究的一个热点。

参考文献

- [1] Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2007, 71(3): 413-451.
- [2] Ratledge C, Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria[J]. Annu Rev Microbiol, 2000, 54: 881-941.
- [3] Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26723-26726.
- [4] Challis GL. A widely distributed bacterial pathway for siderophore biosynthesis independent of nonribosomal peptide synthetases[J]. Chembiochem, 2005, 6(4): 601-611.
- [5] Crosa JH, Walsh CT. Genetics and assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2002, 66(2): 223-249.

- [6] Oves-Costales D, Kadi N, Challis GL. The long-overlooked enzymology of a nonribosomal peptide synthetase-independent pathway for virulence-conferring siderophore biosynthesis[J]. Chem Commun (Camb), 2009(43): 6530–6541.
- [7] Barry SM, Challis GL. Recent advances in siderophore biosynthesis[J]. Curr Opin Chem Biol, 2009, 13(2): 205–215.
- [8] Hider RC, Kong XL. Chemistry and biology of siderophores[J]. Nat Prod Rep, 2010, 27(5): 637–657.
- [9] Nahlik MS, Fleming TP, McIntosh MA. Cluster of genes controlling synthesis and activation of 2,3-dihydroxybenzoic acid in production of enterobactin in *Escherichia coli*[J]. J Bacteriol, 1987, 169(9): 4163–4170.
- [10] Lamont IL, Martin LW. Identification and characterization of novel pyoverdine synthesis genes in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microbiology, 2003, 149(Pt 4): 833–842.
- [11] Winterberg B, Uhlmann S, Linne U, et al. Elucidation of the complete ferrichrome A biosynthetic pathway in *Ustilago maydis*[J]. Mol Microbiol, 2010, 75(5): 1260–1271.
- [12] Warner PJ, Williams PH, Bindereif A, et al. ColV plasmid-specific aerobactin synthesis by invasive strains of *Escherichia coli*[J]. Infect Immun, 1981, 33(2): 540–545.
- [13] Cheung J, Beasley FC, Liu SY, et al. Molecular characterization of staphyloferrin B biosynthesis in *Staphylococcus aureus*[J]. Mol Microbiol, 2009, 74(3): 594–608.
- [14] Barona-Gómez F, Wong U, Giannakopoulos AE, et al. Identification of a cluster of genes that directs desferrioxamine biosynthesis in *Streptomyces coelicolor* M145[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(50): 16282–16283.
- [15] Kieser T, Bibb MJ, Chater KF, et al. Practical Streptomyces genetics: a laboratory manual[M]. Norwich: John Innes Foundation. 2000: 2–16.
- [16] Challis GL, Ravel J. Coelichelin, a new peptide siderophore encoded by the *Streptomyces coelicolor* genome: structure prediction from the sequence of its non-ribosomal peptide synthetase[J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 187(2): 111–114.
- [17] Lautru S, Deeth RJ, Bailey LM, et al. Discovery of a new peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining[J]. Nat Chem Biol, 2005, 1(5): 265–269.
- [18] Pohlmann V, Marahiel MA. δ -amino group hydroxylation of L-ornithine during coelichelin biosynthesis[J]. Org Biomol Chem, 2008, 6(10): 1843–1848.
- [19] Pollack JR, Neilands JB. Enterobactin, an iron transport compound from *Salmonella typhimurium*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1970, 38(5): 989–992.
- [20] Raymond KN, Dertz EA, Kim SS. Enterobactin: an archetype for microbial iron transport[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 3584–3588.
- [21] Fiedler HP, Krastel P, Müller J, et al. Enterobactin: the characteristic catecholate siderophore of Enterobacteriaceae is produced by *Streptomyces* species[J]. FEMS Microbiol Lett, 2001, 196(2): 147–151.
- [22] Patzer SI, Braun V. Gene cluster involved in the biosynthesis of griseobactin, a catechol-peptide siderophore of *Streptomyces* sp. ATCC 700974[J]. J Bacteriol, 2010, 192(2): 426–435.
- [23] Challis GL, Hopwood DA. Synergy and contingency as driving forces for the evolution of multiple secondary metabolite production by *Streptomyces* species[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(Suppl 2): 14555–14561.
- [24] Dimise EJ, Widboom PF, Bruner SD. Structure elucidation and biosynthesis of fuscachelins, peptide siderophores from the moderate thermophile *Thermobifida fusca*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(40): 15311–15316.
- [25] May JJ, Wendrich TM, and Marahiel MA. The *dhb* operon of *Bacillus subtilis* encodes the biosynthetic template for the catecholic siderophore 2,3-dihydroxybenzoate-glycine-threonine trimeric ester bacillibactin[J]. J Biol Chem, 2001, 276(10): 7209–7217.
- [26] Oliveira PH, Batagov A, Ward J, et al. Identification of erythroblastin, a hydroxamate-type siderophore produced by *Saccharopolyspora erythraea*[J]. Lett Appl Microbiol, 2006, 42(4): 375–380.
- [27] Robbel L, Knappe TA, Linne U, et al. Erythrochelin--a hydroxamate-type siderophore predicted from the genome of *Saccharopolyspora erythraea*[J]. FEBS J, 2010, 277(3): 663–676.
- [28] Lazos O, Tosin M, Slusarczyk AL, et al. Biosynthesis of the putative siderophore erythrochelin requires unprecedented crosstalk between separate nonribosomal peptide gene clusters[J]. Chem Biol, 2010, 17(2): 160–173.
- [29] Gause GF. Recent studies on albomycin, a new antibiotic[J]. Br Med J, 1955, 2(4949): 1177–1179.
- [30] Pramanik A, Stroehrer UH, Krejci J, et al. Albomycin is an effective antibiotic, as exemplified with *Yersinia enterocolitica* and *Streptococcus pneumoniae*[J]. Int J Med Microbiol, 2007, 297(6): 459–469.
- [31] Stefanska AL, Fulston M, Houge-Frydrych CS, et al. A potent seryl tRNA synthetase inhibitor SB-217452 isolated from a *Streptomyces* species[J]. J Antibiot (Tokyo), 2000, 53(12): 1346–1353.
- [32] Zeng Y, Roy H, Patil PB, et al. Characterization of two seryl-tRNA synthetases in albomycin-producing *Streptomyces* sp. strain ATCC 700974[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(11): 4619–4627.
- [33] Carbonetti NH, Williams PH. A cluster of five genes

- specifying the aerobactin iron uptake system of plasmid ColV-K30[J]. *Infect Immun*, 1984, 46(1): 7-12.
- [34] Gross R, Engelbrecht F, Braun V. Genetic and biochemical characterization of the aerobactin synthesis operon on pColV[J]. *Mol Gen Genet*, 1984, 196(1): 74-80.
- [35] Berti AD, Thomas MG. Analysis of achromobactin biosynthesis by *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* B728a[J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(14): 4594-4604.
- [36] Kadi N, Oves-Costales D, Barona-Gomez F, et al. A new family of ATP-dependent oligomerization-macrocyclization biocatalysts[J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(10): 652-656.
- [37] Yamanaka K, Oikawa H, Ogawa HO, et al. Desferrioxamine E produced by *Streptomyces griseus* stimulates growth and development of *Streptomyces tanashiensis*[J]. *Microbiology*, 2005, 151(Pt 9): 2899-2905.
- [38] Schneider K, Rose I, Vikineswary S, et al. Nocardichelins A and B, siderophores from *Nocardia* strain acta 3026[J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(6): 932-935.
- [39] Deng ZX, Bai LQ. Antibiotic biosynthetic pathways and pathway engineering--a growing research field in China[J]. *Nat Prod Rep*, 2006, 23(5): 811-827.
- [40] Möllmann U, Heinisch L, Bauernfeind A, et al. Siderophores as drug delivery agents: application of the "Trojan Horse" strategy[J]. *Biometals*, 2009, 22(4): 615-624.
- [41] Braun V, Pramanik A, Gwinner T, et al. Sideromycins: tools and antibiotics[J]. *Biometals*, 2009, 22(1): 3-13.
- [42] Lee JY, Janes BK, Passalacqua KD, et al. Biosynthetic analysis of the petrobactin siderophore pathway from *Bacillus anthracis*[J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(5): 1698-1710.

稿件书写规范

高校教改纵横栏目简介及撰稿要求

“高校教改纵横”栏目,原“高等院校教学”,是中国微生物学会主办的科技期刊中唯一的教学类栏目,也是中国自然科学核心期刊中为数不多的教学栏目。该栏目专为微生物学及其相关学科领域高校教师开辟,一方面为高校微生物学科的教师提供一个发表论文的平台,同时微生物关联学科的一部分确实优秀的论文也可以在此发表,是微生物学及相关领域教学研究、交流、提高的园地。

本栏目的文章有别于其他实验类研究报告,特色非常鲜明。要求作者来自教学第一线,撰写的稿件内容必须要有新意、要实用,不是泛泛地叙述教学设计与过程,而是确实有感而发,是教学工作中的创新体会,或者在教学中碰到的值得商榷的、可以与同行讨论的有价值的论题。在内容选材上应该有鲜明的特点和针对性,做到主题明确、重点突出、层次分明、语言流畅。教师的教学思路应与时俱进,注意将国内外新的科技成果和教学理念贯穿到教学之中,只有这样才能真正起到教与学的互动,促进高校生物学教学的发展,更多更好地培养出国家需要的高科技创新人才。这也是本栏目的目的所在。

同时,为了给全国生物学领域的教学工作者提供一个更广阔更高层次的交流平台,本栏目还开辟了“名师名课”版块,邀约相关生命科学领域,如微生物学、分子生物学、生物医学、传染病学、环境科学等的教学名师、知名科学家就教学和学生培养发表观点,推荐在教学改革、教学研究、引进先进教学手段或模式以及学生能力培养等方面有突出成绩的优秀论文,为高校教师以及硕士、博士研究生导师提供一个可资交流和学习的平台,促进高校教学和人才培养水平的提高。

欢迎投稿!欢迎对本栏目多提宝贵意见!