

¿Cómo abordar el estudio de una proteína hipotética? el caso de la proteína SCO2127 de *Streptomyces coelicolor*

Víctor Tierrafría y Sergio Sánchez

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, 04510.

*E-mail: vtierrafría@gmail.com

RESUMEN

En *Streptomyces coelicolor*, como en muchos otros organismos, la producción de enzimas extracelulares y la síntesis de antibióticos están sujetas a regulación por carbono. La caracterización de mutantes insensibles a regulación por carbono sugirió que la proteína hipotética codificada por el gen *sco2127* juega un papel importante en este mecanismo regulatorio. Sin embargo, ha sido extremadamente difícil determinar su función debido a la falta de homología de secuencia con otras proteínas regulatorias ya conocidas. En esta revisión hacemos un recorrido sobre el estudio de *sco2127* que va desde la complementación genética clásica de mutantes insensibles a regulación por carbono y la expresión heteróloga de la proteína *sco2127* en *Escherichia coli*, hasta la creación de mutantes dirigidas y el análisis de la información obtenida por distintos acercamientos a escala genómica. Aunque estos estudios han brindado algunas pistas sobre el funcionamiento de *sco2127* y recientemente, sobre las consecuencias fenotípicas de su delección, la investigación relacionada con esta proteína debe continuar para conocer su participación específica en la fisiología del actinomiceto modelo *S. coelicolor*.

Palabras clave: *Regulación por carbono, mutantes, represión, secuenciación, glucosa cinasa, metabolismo secundario, Streptomyces,*

ABSTRACT

As in other microorganisms, production of extracellular enzymes and the synthesis of antibiotics in *Streptomyces coelicolor* is subject to carbon regulation. Characterization of mutants insensitive to carbon regulation suggested that the hypothetical protein encoded by the *sco2127* gene plays an important role in this regulatory mechanism. However, mainly due to the lack of sequence homology with other known regulatory proteins, it has been extremely difficult to determine the *sco2127* function. In this review a scientific tour on the study of *sco2127* was performed, starting with a classic genetic complementation of regulatory mutants insensitive to carbon source regulation. The

study continued with the heterologous expression of *sco2127* in *Escherichia coli*, the construction of directed mutants and ended with information analysis obtained from different approaches at the genomic scale. Although some of these studies have given some clues about the *sco2127* function and recently about the phenotypic consequences of its deletion, the research related to this protein must continue in order to know its specific participation in the physiology of the actinomycete model, *S. coelicolor*.

Key words: Carbon regulation, mutants, repression, sequencing, glucose kinase, secondary metabolism, *Streptomyces*.

INTRODUCCIÓN

Los estreptomicetos son bacterias Gram-positivas con alto contenido de G+C que habitan el suelo y ambientes marinos principalmente. Estos organismos producen una gran variedad de productos naturales que incluyen enzimas extracelulares, herbicidas, antitumorales y antibióticos. De hecho, la relevancia económica e industrial de los estreptomicetos radica en su capacidad para producir poco más de la mitad de los antibióticos producidos por microorganismos (Demain 2014). Esto se debe a que los estreptomicetos poseen un elevado número de grupos de genes o “clústeres” dedicados a la síntesis de metabolitos secundarios, los cuales fueron descubiertos al secuenciar el genoma de especies como *Streptomyces coelicolor* (22 clústeres), *Streptomyces avermitilis* (30 clústeres) y *Streptomyces griseus* (34 clústeres) (Bentley et al. 2002; Ikeda et al. 2003; Ohnishi et al. 2008). Aunque esta revelación sugiere que los estreptomicetos tienen un gran potencial para el desarrollo y producción de nuevos antibióticos, la mayoría de estos clústeres desafortunadamente no

han podido expresarse en condiciones de laboratorio. Esto puede deberse a varios factores, sin embargo, algunos autores han propuesto que la razón principal ha sido la intrincada red de regulación que controla su formación. Lo anterior adquiere sentido si consideramos que la secuenciación genómica de los estreptomicetos también reveló un número sin precedente de genes relacionados con diversos sistemas de regulación. Por ejemplo, en *S. coelicolor*, se encontró que el número de genes asociados con alguna función regulatoria al menos duplica la cantidad de genes involucrados en la síntesis de productos naturales (Bentley et al. 2002).

En las bacterias del género *Streptomyces*, como en muchos otros organismos, la síntesis de productos naturales está sujeta a regulación por carbono. Este sistema de regulación inhibe la expresión de los genes o la actividad de las proteínas involucradas en la utilización de diversas fuentes de carbono, así como la biosíntesis de productos naturales, en presencia de una fuente de carbono preferencial (Görke and Stülke 2008). Los primeros estudios de regulación por carbono

en *S. coelicolor* sugirieron que el gen *sco2127*, o su producto de expresión, podrían jugar un papel importante en este mecanismo, y aunque actualmente se sabe que la proteína *sco2127* no es la única responsable de la regulación por carbono, aún se desconoce su función específica. En esta revisión hacemos un recorrido por los distintos estudios realizados para tratar de comprender la participación de *sco2127* en la fisiología de *S. coelicolor*. Nosotros creemos que esta revisión es un claro ejemplo de cómo puede abordarse el estudio de una proteína hipotética.

AISLAMIENTO Y COMPLEMENTACIÓN DE MUTANTES INSENSIBLES A REGULACIÓN POR CARBONO

Con la finalidad de obtener mutantes insensibles a regulación por carbono, en 1982 David Hodgson incubó a *S. coelicolor* en presencia de 2-desoxiglucosa (dog), un análogo tóxico de la glucosa, y arabinosa, una fuente de carbono cuya utilización se reprime en presencia de glucosa (Hodgson 1982). Este experimento dio como resultado la aparición de mutantes insensibles a regulación por carbono, es decir, cepas que adquirieron la capacidad de utilizar arabinosa a pesar de la presencia de 2-dog, o visto de otra manera, cepas resistentes a 2-dog, por lo que fueron nombradas dogR. Algunas de estas mutantes fueron incapaces de utilizar glucosa como única fuente de carbono y solamente un año después, se comprobó que dichas mutantes habían perdido su actividad

glucosa cinasa (Seno and Chater 1983). Posteriormente, Ikeda y colaboradores demostraron que las mutantes dogR incapaces de crecer en glucosa eran complementadas con un fragmento de DNA de aproximadamente 3.5 kb y por lo tanto, sugirieron que esta secuencia debía contener al gen *glk* (Ikeda et al. 1984).

IDENTIFICACIÓN Y SECUENCIACIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN POR CARBONO

La secuencia del fragmento mencionado anteriormente reveló la presencia de dos genes denominados ORF2 y ORF3 (actualmente conocidos como *sco2127* y *glk*, respectivamente). El primer gen (*sco2127*) no presentó (ni presenta hasta el momento) homología de secuencia con ningún gen de función conocida. Sin embargo, el segundo gen (*glk*, glucosa cinasa) mostró alrededor del 50% de similitud con distintas proteínas represoras de *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus pentosus* y *E. coli*, pero a diferencia de estas, carece de un dominio de unión a DNA en su extremo amino terminal. Cuando se realizó el análisis transcripcional de *sco2127* y *glk*, se encontró que, aunque ambos genes se transcriben como una sola unidad en medio mínimo, la expresión de *glk* es mayor que la expresión de *sco2127*, lo cual sugiere que el gen *glk* se transcribe desde dos promotores distintos localizados río arriba de *sco2127* y *glk*, respectivamente (Angell et al. 1992).

Posteriormente, se usaron dichos genes juntos, o por separado, para estudiar su participación en la regulación por carbono y

se observó que las mutantes dogR transformadas con sco2127 y glk, o únicamente con glk, restablecieron su sensibilidad a 2-dog y su capacidad para utilizar glucosa, lo cual era de esperarse debido a la presencia del gen glk en ambos casos. Cuando estos autores estudiaron el efecto de estas construcciones sobre la represión por carbono (analizada en función de la expresión del promotor de la agarasa), observaron que las mutantes dogR transformadas únicamente con el gen glk disminuían parcialmente la expresión del promotor de la agarasa en presencia de glucosa. Esta observación llevó a los autores de este trabajo a proponer que el gen glk era el responsable de la represión por carbono, sin embargo, es importante señalar que la represión total del promotor de la agarasa solamente ocurrió cuando el gen glk estuvo acompañado del gen sco2127 (Angell et al. 1992).

En base a lo anterior, y con la firme idea de que el responsable de la represión por carbono era el gen glk, los autores de este trabajo sugirieron que el gen sco2127 no tenía ninguna participación en este proceso, y que la complementación de las mutantes dogR transformadas con ambos genes simplemente se debía al incremento en la expresión de glk desde el promotor localizado río arriba de sco2127. Sin embargo, estos mismos autores se llevaron una sorpresa solo un par de años después, cuando demostraron que la sobreexpresión del gen glk, y por lo tanto el incremento de la actividad glucosa cinasa en distintas

mutantes dogR era incapaz de restablecer la represión por carbono del promotor de la agarasa (Angell et al. 1994). Aunque Angell y colaboradores ignoraron por completo la participación de sco2127 en la regulación por carbono, nosotros consideramos que estos resultados eran evidencia suficiente para creer que el gen sco2127, o su producto de expresión, cualquiera que sea su función, jugaba un papel importante en dicho mecanismo.

ANÁLISIS DEL GEN sco2127 EN OTROS ORGANISMOS RELACIONADOS

El fenómeno de RCC también se estudio en *Streptomyces peucetius* variedad *caesius* (SPVC), una mutante obtenida de la cepa silvestre *S. peucetius* debido a su capacidad para producir doxorubicina (Arcamone et al. 1969), un compuesto de tipo policétido similar a la daunorubicina. Ambos compuestos son conocidos como antraciclinas y han sido usados para combatir distintos tipos de cáncer debido a su capacidad antiproliferativa (Strauss 1978).

Similar a lo ocurrido con la expresión del promotor de la agarasa en *S. coelicolor*, en SPVC se observó que la producción de β -galactosidasa y de antraciclinas (elegidos como ejemplos del metabolismo primario y secundario, respectivamente) también estaba sujeta (disminuía) a RCC. Además se demostró que la concentración de ambos compuestos aumentaba en las mutantes dogR a pesar de la presencia de glucosa (Segura et al. 1996; Escalante et al. 1999; Ramos et al. 2004), revelando de esta

manera que el fenómeno de RCC está ampliamente distribuido entre los estreptomicetos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en *S. coelicolor*, en SPVC también se descubrió que la actividad glucosa cinasa de las mutantes dogR, y por lo tanto, resistentes a RCC, disminuía considerablemente con respecto a la cepa parental (Segura et al. 1996; Ramos et al. 2004). Aunque esto sugería una vez más que la enzima glucosa cinasa era la responsable de la resistencia a RCC, esta hipótesis quedó descartada con la identificación de mutantes sensibles a dog (dogS), pero resistentes a RCC, las cuales tenían una actividad glucosa cinasa similar a la observada en la cepa silvestre (Ramos et al. 2004). Aunado a esto, Ramos y colaboradores demostraron por primera vez que la secuencia del gen glk de las mutantes dogR de SPVC (consideradas como mutantes puntuales debido a que mostraron una señal positiva en experimentos de southern blot donde un fragmento que contenía los genes sco2127 y glk se había usado como sonda radioactiva) era idéntica a la secuencia del gen silvestre, confirmando contundentemente (i) que las mutantes dogR no necesariamente tienen deleciones o mutaciones puntuales en el gen glk, o en esa región del cromosoma, y (ii) que ni el gen glk, ni la actividad asociada a su producto de expresión (por sí solos) son responsables del fenómeno de RCC en *Streptomyces*. Sin embargo, los autores de este trabajo encontraron una correlación directa entre el transporte de glucosa y la RCC, al observar que el transporte de glucosa disminuía

únicamente en las mutantes insensibles a RCC, independientemente de su actividad glk.

A pesar de que Ramos y colaboradores habían demostrado que las mutantes dogR de SPVC conservaban el gen glk, en 2005 se hicieron experimentos de complementación genética, similares a los realizados previamente en *S. coelicolor* (Angell et al. 1992; Angell et al. 1994), donde se probó la capacidad de sco2127 y de glk (juntos o por separado) para restablecer la regulación por carbono en distintas mutantes dogR de SPVC (Guzman et al. 2005). Para esto, primeramente se investigó la presencia de genes homólogos a sco2127 y glk de *S. coelicolor* en SPVC, donde se observó que ambos genes están localizados en la misma región del cromosoma (Guzman et al. 2005), y ahora se sabe que también están organizados en un arreglo similar al encontrado en *S. coelicolor* (Angell et al. 1992). Posteriormente y de manera inesperada, se encontró que el perfil de producción de antraciclinas de las mutantes insensibles a RCC de SPVC transformadas únicamente con el gen sco2127 de *S. coelicolor*, era similar al de la cepa silvestre (Guzman et al. 2005). Aunque estas observaciones contrastaban con los resultados obtenidos en *S. coelicolor* (donde el gen sco2127 por sí solo era incapaz de restablecer la RCC de algunas mutantes dogR), apoyaban fuertemente la idea de que sco2127 jugaba un papel importante (probablemente indispensable) en la regulación por carbono (Angell et al. 1992; Angell et al. 1994). Los estudios realizados

en SPVC, adicionalmente confirmaron que existe una relación directa entre el transporte de glucosa y la RCC, y probablemente también entre estos dos aspectos y el gen *sco2127*, ya que únicamente las cepas transformadas con dicho gen y que habían mejorado su capacidad de transporte con respecto a las mutantes *dogR*, recuperaron también su sensibilidad a RCC (Guzman et al. 2005).

EXPRESIÓN HETERÓLOGA Y PURIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA SCO2127

En 2009, Chávez y colaboradores clonaron y expresaron por primera vez el gen *sco2127* de *S. coelicolor* en *E. coli* para purificar la proteína y poder investigar con mayor detalle su participación en la RCC. Estos autores detectaron la presencia de la proteína *sco2127* en extractos intracelulares tanto de *S. coelicolor* como de SPCV (Chávez et al. 2009). Además de asegurar que *sco2127* es una proteína soluble, esta observación confirmó que dicha proteína conserva un alto grado de similitud entre ambos organismos (hasta el 61% de similitud en algunos fragmentos), y sugirió fuertemente que su participación en los estreptomicetos podría estar altamente conservada. De acuerdo con esto, es importante señalar que únicamente los estreptomicetos contienen proteínas con una secuencia de aminoácidos similar a la de la proteína *sco2127*.

En cultivos de *S. coelicolor* crecidos en medio mínimo y suplementados con glucosa

como única fuente de carbono, se observó que la proteína *sco2127* se expresa principalmente durante la fase de crecimiento exponencial (Chávez et al. 2009), o visto de otra manera, que se requiere cierta concentración de glucosa para que la proteína *sco2127* pueda expresarse, lo cual era consistente con su posible participación en el transporte y/o metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la expresión de *sco2127* en medio complejo mostró un comportamiento distinto. En estas condiciones, la proteína *sco2127* no se detectó durante el inicio de la fermentación (donde había plena disponibilidad de glucosa), sino hasta la fase estacionaria de crecimiento (donde la concentración de glucosa había disminuido considerablemente con respecto al inicio de la fermentación) (Chávez et al. 2011). Este resultado sugería que la expresión de la proteína *sco2127* no dependía únicamente de la concentración de glucosa (como se había propuesto en trabajos anteriores), sino que estaba influenciada por la presencia de otros nutrientes en el medio de cultivo

ENSAYOS DE INTERACCIÓN PROTEÍNA-PROTEÍNA

La purificación de la proteína *sco2127* también permitió la realización de experimentos enfocados en demostrar su posible interacción con otras proteínas. De acuerdo con algunas observaciones previas (Angell et al. 1992; Angell et al. 1994; Ramos et al. 2004; Guzman et al. 2005), se esperaba encontrar interacciones entre

sco2127 y la glucosa cinasa o la glucosa permeasa, sin embargo, Chávez y colaboradores demostraron que, en medio complejo, sco2127 únicamente se unía (por separado) a las proteínas codificadas por los genes sco5113 y sco2582 (Chávez et al. 2011). La proteína SCO5113 (BldKB) es una proteína de unión a ligando que pertenece a un sistema de transporte tipo ABC que permite la obtención de un péptido necesario para la diferenciación morfológica en *S. coelicolor* (Nodwell and Losick 1998). Debido a que este tipo de proteínas se han visto involucradas en el transporte diversos compuestos, incluyendo carbohidratos (Holland and Blight 1999), y considerando que el funcionamiento de BldKB pueda verse favorecido con la interacción BldKB-sco2127, se planteó la posibilidad de que BldKB también pudiera transportar glucosa, lo cual explicaría la habilidad de sco2127 para restablecer el transporte de glucosa, y en consecuencia, la RCC de algunas mutantes dogR de SPVC. Sin embargo, el transporte de glucosa a través de BldKB no ha sido comprobado experimentalmente. A diferencia de BldKB, la metalloproteasa codificada por el gen sco2582 ha sido poco estudiada, aunque recientemente se observó que también es necesaria para la formación de esporas en *S. coelicolor* (datos no publicados).

Aunque estas observaciones también cuestionaron la participación de sco2127 en el transporte o metabolismo de la glucosa, es importante destacar que las diferencias en las conclusiones sobre de funcionamiento de

sco2127 pueden deberse simplemente a variaciones en las condiciones de crecimiento. A pesar de esto, los estudios de interacción proteína-proteína realizados en medio complejo (Chávez et al. 2011) advirtieron por primera vez que la proteína sco2127 podría estar relacionada con la diferenciación morfológica en *S. coelicolor*.

DELECIÓN DEL GEN *sco2127* DE *S. COELICOLOR*

Otro tipo de acercamientos que ofrecen información relevante acerca del funcionamiento de proteínas hipotéticas en distintos procesos celulares es la delección dirigida del gen que las codifica. En este sentido, la delección del gen sco2127 de *S. coelicolor* (Forero et al. 2012) fue fundamental para conocer su participación en la RCC. La mutante sco2127 de *S. coelicolor* mostró una disminución (y no un incremento como se esperaba) de hasta el 90% en la formación de actinorrodina con respecto a la cepa silvestre (Tierrafría et al. 2016). Adicionalmente, la mutante sco2127, así como la cepa silvestre M145 mostraron una disminución similar en el perfil de producción de actinorrodina al aumentar la concentración de glucosa, ya sea en medio mínimo o en medio complejo, lo cual sugirió que ambas cepas estaban sujetas a regulación por carbono (datos no publicados). Estos resultados descartaron que el gen sco2127 o su producto de expresión fueran los únicos responsables de la RCC, lo cual era consistente con lo reportado por Jiménez y colaboradores, quienes demostraron la

ausencia de mutaciones puntuales o deleciones en la secuencia del homólogo de sco2127 en las mutantes de SPVC resistentes a RCC (Jiménez et al. 2012).

ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA MUTANTE Δ SCO2127 USANDO DISTINTOS ACERCAMIENTOS A ESCALA GENÓMICA

Aunque la deleción del gen sco2127 de *S. coelicolor* permitió descartar su participación en la RCC, la falta de similitud de sco2127 con proteínas de función conocida, así como la ausencia de dominios funcionales en su secuencia, han impedido conocer la función específica de esta proteína. A pesar de esto, es posible analizar las consecuencias de su deleción mediante el análisis de datos obtenidos por distintos acercamientos a escala genómica. En nuestro laboratorio, recientemente se compararon los perfiles de expresión de proteína tanto de la mutante sco2127 como de la cepa silvestre mediante espectrometría de masas y se demostró que la producción de actinorrodina en la mutante 2127 de *S. coelicolor* está mediada por un estrés oxidativo que depende a la vez de la expresión del regulador de respuesta SCO0204. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para poder explicar por qué la deleción del gen sco2127 genera un estrés oxidativo.

CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, en esta revisión hemos abordado todos los trabajos relacionados con el estudio de la proteína

hipotética sco2127. Las deleciones y complementaciones genéticas en vectores de diversas características, la clonación y expresión de sco2127 en sistemas heterólogos, la purificación del producto de expresión de dicho gen para la producción de anticuerpos específicos, los ensayos de interacción proteína-proteína y recientemente la deleción del gen sco2127, complementada con el análisis de datos obtenidos mediante acercamientos a escala genómica, son solo algunas técnicas usadas para tratar de comprender la participación de sco2127 en la fisiología del actinomiceto modelo *S. coelicolor*. Estos acercamientos han descartado contundentemente la participación de sco2127 en el fenómeno de regulación por carbono, sin embargo aún se desconoce la función específica de esta proteína. Para abordar esta problema, y tomando en cuenta que la proteína sco2127 ya ha sido purificada (Chávez et al. 2009), nosotros creemos que es necesario cristalizar dicha proteína para poder realizar análisis estructurales. En la literatura existen varios casos de proteínas que muestran homología estructural con otras proteínas de función conocida, a pesar de que su secuencia de aminoácidos sea totalmente distinta. Estos estudios representan una alternativa para el estudio de proteínas difíciles de caracterizar y pueden ofrecer pistas adicionales acerca de su funcionamiento.

Abreviaturas:

RCC: Regulación catabólica por carbono.

dog: 2-desoxiglucosa

dogR: Resistencia a dog

dogS: Sensibilidad dog

SPVC, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

AGRADECIMIENTOS

V. Tierrafría es estudiante del programa de doctorado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM. Se agradece el Apoyo Económico del proyecto CONACYT, México CB-219686.

REFERENCIAS

- Angell S, Lewis C, Buttner M, Bibb M (1994) Glucose repression in *Streptomyces coelicolor* A3(2): a likely regulatory role for glucose kinase. *Mol. Gen. Genet.* 244:135-143.
- Angell S, Schwarz E, Bibb M (1992) The glucose kinase gene of *Streptomyces coelicolor* A3(2): its nucleotide sequence, transcriptional analysis and role in glucose repression. *Mol. Microbiol.* 6:2833-2844.
- Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, Spalla C (1969) Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol. Bioeng.* 11:1101-1110.
- Bentley SD, Chater KF, Cerdeño-Tárraga A-M, 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 C-H, Kieser T, Larke L, Murphy L, Oliver K, O'Neil S, Rabinowitsch E, Rajandream M-A, 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 (2002) Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature* 417:141-147. doi: 10.1038/417141a
- Chávez A, Forero A, Sánchez M, Rodríguez-Sanoja R, Mendoza-Hernández G, Servín-Gonzalez L, Sánchez B, García-Huante Y, Rocha D, Langley E, Ruiz B, Sánchez S (2011) Interaction of SCO2127 with BldKB and its possible connection to carbon catabolite regulation of morphological differentiation in *Streptomyces coelicolor*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 89:799-806. doi: 10.1007/s00253-010-2905-8
- Chávez A, García-Huante Y, Ruiz B, Langley E, Rodríguez-Sanoja R, Sanchez S (2009) Cloning and expression of the sco2127 gene from *Streptomyces coelicolor* M145. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 36:649-54. doi: 10.1007/s10295-009-0533-z
- Demain AL (2014) Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 41:185-201. doi: 10.1007/s10295-013-1325-z
- Escalante L, Ramos I, Imriskova I, Langley E, Sánchez S (1999) Glucose repression of anthracycline formation in *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 52:572-8.

- Forero A, Sánchez M, Chávez A, Ruiz B, Rodríguez-Sanoja R, Servín-Gonzalez L, Sánchez S (2012) Possible involvement of the *sco2127* gene product in glucose repression of actinorhodin production in *Streptomyces coelicolor*. *Can. J. Microbiol.* 58:1195-201.
- Görke B, Stülke J (2008) Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. *Nat Rev Microbiol* 6:613-624. doi: 10.1038/nrmicro1932
- Guzman S, Carmona A, Escalante L, Imriskova I, López R, Rodríguez-Sanoja R, Ruiz B, Servín-González L, Sánchez S, Langley E (2005) Pleiotropic effect of the *sco2127* gene on the glucose uptake, glucose kinase activity and carbon catabolite repression in *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Microbiology* 151:1717-1723. doi: 10.1099/mic.0.27557-0
- Hodgson DA (1982) Glucose repression of carbon source uptake and metabolism in *Streptomyces coelicolor* A3(2) and its perturbation in mutants resistant to 2-deoxyglucose. *J. Gen. Microbiol.* 128:2417-2430.
- Holland I, Blight M (1999) ABC-ATPases, adaptable energy generators fuelling transmembrane movement of a variety of molecules in organisms from bacteria to humans. *J. Mol. Biol.* 293:381-99.
- Ikeda H, Ishikawa J, Hanamoto A, Shinose M, Kikuchi H, Shiba T, Sakaki Y, Hattori M, Ōmura S (2003) Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. *Nat. Biotechnol.* 21:526-531. doi: 10.1038/nbt820
- Ikeda H, Seno ET, Bruton CJ, Chater KF (1984) Genetic mapping, cloning and physiological aspects of the glucose kinase gene of *Streptomyces coelicolor*. *Mol. Gen. Genet.* 196:501-507.
- Jiménez A, Cabrera B, Cordero F, Ruiz-Villafán B, Rodríguez-Sanoja R, Tierrafría VH (2012) *sp2563* nor its orthologue *sco2127* seem to be the only factors eliciting carbon catabolite repression in two *Streptomyces* strains. *BioTecnología* 16:34-43.
- Nodwell JR, Losick R (1998) Purification of an extracellular signaling molecule involved in production of aerial mycelium by *Streptomyces coelicolor*. *J. Bacteriol.* 180:1334-1337.
- Ohnishi Y, Ishikawa J, Hara H, Suzuki H, Ikenoya M, Ikeda H, Yamashita a., Hattori M, Horinouchi S (2008) Genome sequence of the streptomycin-producing microorganism *Streptomyces griseus* IFO 13350. *J. Bacteriol.* 190:4050-4060. doi: 10.1128/JB.00204-08
- Ramos I, Guzmán S, Escalante L, Imriskova I, Rodríguez-Sanoja R, Sanchez S, Langley E (2004) Glucose kinase alone cannot be responsible for carbon source regulation in *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Res. Microbiol.* 155:267-274. doi: 10.1016/j.resmic.2004.01.004

Artículos

- Segura D, González R, Rodríguez R, Sandoval T, Escalante L, Sánchez S (1996) *Streptomyces* mutants insensitive to glucose repression showed deregulation of primary and secondary metabolism. *Asia Pacific J. Mol. Biol. Biotechnol.* 4:30-36.
- Seno ET, Chater KF (1983) Glycerol catabolic enzymes and their regulation in wild-type and mutant strains of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J. Gen. Microbiol.* 129:1403-1413.
- Strauss D (1978) Anthracyclines, modern tumos inhibiting agents. *Folia Microbiol. (Praha)* 135:191-193.
- Tierrafría VH, Licona-Cassani C, Maldonado-Carmona N, Romero-Rodríguez A, Centeno-Leija S, Marcellin E, Rodríguez-Sanoja R, Ruiz-Villafán B, Nielsen LK, Sánchez S (2016) Deletion of the hypothetical protein SCO2127 of *Streptomyces coelicolor* allowed identification of a new regulator of actinorhodin production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* doi: 10.1007/s00253-016-7811-2