

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.02.021

· 综述 ·

细菌对利福平耐药机制研究进展

Advances in rifampin resistance mechanism in bacteria

徐凯悦(XU Kai-yue), 强翠欣(QIANG Cui-xin), 赵建宏(ZHAO Jiang-hong)

(河北医科大学第二医院 河北省临床检验中心, 河北 石家庄 050000)

(The Second Hospital of Hebei Medical University Hebei Provincial Center for Clinical Laboratories, Shijiazhuang 050000, China)

[关键词] 利福平; 耐药机制; RNA 聚合酶; 利福平耐药决定区; *rpoB*

[中图分类号] R378 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)02-0186-05

利福霉素为祥霉素类家族成员,可用于治疗多种感染,如结核病、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染、艰难梭菌引起的艰难梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)、衣原体的持续感染^[1]、旅行者腹泻^[2]等。然而,利福霉素广泛用于临床感染治疗的同时,细菌耐药问题却使该杀菌“利器”变得“钝化”。结核分枝杆菌极易对利福平(rifampin, RIF)耐药,约有 3.6% 新增结核病和 20.2% 复治结核病为耐多药结核病^[3]。CDAD 是成人医院获得性腹泻的主要原因^[4],利福霉素类中利福昔明因其口服不易被吸收,用于治疗复发性 CDAD^[5],然而艰难梭菌对利福霉素耐药率高达 11%^[6]。如何在正常发挥药物抗菌作用的同时减少细菌耐药的产生,关系临床抗感染治疗的成败。本文在介绍 RIF 抗菌机制的基础上,对细菌耐 RIF 的机制予以综述,为临床开发新的细菌转录抑制剂类药物提供帮助,以便更加有效的治疗感染。

1 RIF 抗菌机制

RIF 作用靶点为细菌 RNA 聚合酶(RNA polymerase, RNAP) β 亚基,在转录起始阶段抑制细菌 DNA 转录,从而达到杀菌目的。Campbell 等^[7] 实验获得 RIF 与水生栖热菌 RNAP 核心酶结合复合物的晶体结构,并阐明了 RIF 抗菌机制,该结合复

合物晶体结构显示,RIF C-38 与 RNAP 活性部位 Mg^{2+} 相距 12.1 Å (1 Å = 10^{-10} m),其 C-1、C-8、C-21、C-23 位的羟基和 C-25 位乙酰基中的羰基氧与 RNAP β 亚基中 R409、S411、Q393、H406、D396 和 F394(水生栖热菌 *RpoB* 蛋白编码)存在氢键作用。同时 E445、I452、G414、L413、L391 和 Q390 与 RIF 间的范德华力亦有助于二者的结合。在 DNA/RNA 通道深部与 β 亚基结合后的 RIF,可通过物理的方式在第 2 个或第 3 个核苷酸加入时阻止转录,随后该二核苷酸或三核苷酸转录产物释放,致使细菌无法转录出完整 RNA 而死亡。另外,该研究解释了 RIF 不能阻止长链转录产物继续合成的原因。

因此,细菌可通过 β 亚基的编码基因—*rpoB* 突变,造成氨基酸的改变,导致对 RIF 亲和力降低,进而对 RIF 耐药。然而作用靶点突变并不是唯一的耐药机制,其他耐药机制亦有报道,如对药物的修饰灭活作用、膜通透性改变、外排泵等。

2 *rpoB* 突变是细菌对利福平耐药(RIF^r)主要机制

有关大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和结核分枝杆菌等细菌对 RIF 的耐药机制已有报道,其中最常见且可引起高水平耐药的机制为 *rpoB* 突变。

由于 RNAP 在细菌中较为保守,因此 RIF^r 株的 *rpoB* 突变位点也较保守,故常将其他细菌的突

[收稿日期] 2016-08-20

[基金项目] 河北省自然科学基金(H2013206450);河北省科技厅基础条件平台建设项目(10966142D);河北医科大学第二医院科研基金(2h2201605)

[作者简介] 徐凯悦(1990-),女(汉族),河北省石家庄市人,检验师,主要从事细菌感染性病原体的检测与流行病学研究。

[通信作者] 赵建宏 E-mail:zhaojh_2002@yahoo.com

变位点与大肠埃希菌相应序列进行比对。本文涉及不同细菌耐药突变位点时,除非有特别说明,一律使用大肠埃希菌 β 亚基氨基酸的相应位点进行描述。

2.1 大肠埃希菌 RIF^r 尽管大肠埃希菌感染不在 RIF 的适应证范围,但大肠埃希菌为细菌研究的模式菌株,且该菌转录起始及终止过程研究也较为详尽。20 世纪 80 年代, Jin 等^[8] 对引起大肠埃希菌 RIF^r 的 *rpoB* 位点突变进行研究,结果发现耐药突变位点位于 *rpoB* 的中部,分为三个区域: cluster I (507 - 533 位氨基酸), cluster II (563 - 572 位氨基酸), cluster III (687 位氨基酸)。*rpoB* 中所包含这些耐药突变的区域称为利福平耐药决定区 (rifampin resistance determining region, RRDR)。上述提到的水生栖热菌 RNAP 中与 RIF 存在氢键或范德华力的 12 个氨基酸,均位于 RRDR cluster I—II 中,且除 E445 (水生栖热菌 RpoB 蛋白编码) 外,其他 11 个氨基酸的突变均可引起 RIF^r^[7]。此外,还有一个靠近 β 亚基 N 端的区域 (N cluster), 其突变亦可导致 RIF^r。研究^[9] 发现,大肠埃希菌 RIF^r 株 β 亚基第 146 位氨基酸存在替换,而该位点位于 cluster I—III 外。随后, Severinov 等^[10] 通过基因定点突变方法,证实了 *rpoB* N cluster (143 - 148 位氨基酸) 突变可导致 RIF^r。

正如 Jin 等^[8] 所假设的,核心酶中 β 亚基各部分间似乎通过彼此合作形成 RIF 结合区。利用某些间接方法,我们可知大肠埃希菌 RNAP 活性中心及其与 RIF 结合位点相互作用的拓扑结构,如将聚合酶 - 启动子复合物与 β 亚基交联到一起后,进行限制性酶解和化学降解,发现 RRDR 中的 cluster I 参与活性中心的形成^[11]。

2.2 结核分枝杆菌 RIF^r 结核分枝杆菌为缓慢生长菌,其鉴定及传统药敏试验约需 12 周,时间长,使得患者早期不能得到个性化的治疗,增加耐药株出现的风险。而 RIF^r 为耐多药结核的一个可靠标志,到目前为止,大部分 RIF^r 结核分枝杆菌同时也对异烟肼耐药^[12]。因此,尽可能全面地了解结核分枝杆菌中与 RIF^r 有关的 *rpoB* 突变,有利于从分子角度快速检测耐药株。

结核分枝杆菌 RIF^r 突变主要集中在 *rpoB* 中一个长度为 81bp (β 亚基第 507 - 533 位氨基酸,位于 cluster I 内) 的热点突变区中,称为结核分枝杆菌的 RIF^r 决定区。报道显示,约 95% 的结核分枝杆菌 RIF^r 突变位于该区内^[13], 其中第 516、526 和 531 位氨基酸替换最多见^[14]。Jamieson 等^[15] 在

2 株耐多药结核分枝杆菌中发现 V146F 替换,而该位点位于大肠埃希菌 *rpoB* N cluster (β 亚基第 143 - 148 位氨基酸), 同样引起 RIF^r^[10]。

了解结核分枝杆菌 RIF^r 株的 *rpoB* 突变情况,有助于利用分子方法快速检测疑似感染患者体内的结核分枝杆菌及其耐药性。现已有多种快速检测结核分枝杆菌 RIF^r 株的方法,如高分辨率溶解曲线分析^[16] 以及基于锁核酸 (locked nucleic acid, LNA) 探针的实时 PCR 技术^[17] 等。2013 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了一种商品化的基于 PCR 法检测痰标本中结核分枝杆菌 DNA 的试剂盒,可同样检测 RIF^r 株^[18]。

2.3 艰难梭菌 RIF^r 艰难梭菌是专性厌氧革兰阳性芽孢杆菌,被认为是引起抗生素相关性腹泻的主要病原菌之一,严重感染者可发生假膜性肠炎、肠坏死甚至死亡。近年由于艰难梭菌高产毒株 (027/NAP1/BI 型) 在世界多个地区的暴发流行,使艰难梭菌成为医院获得性腹泻的主要病原菌^[19]。利福霉素类抗生素,尤其是利福昔明可用于治疗复发性 CDAD^[5]。然而,艰难梭菌对利福霉素的耐药时有发生。据现有文献^[6] 估计,艰难梭菌对 RIF 的耐药率达 11%, 且有升高趋势。Freeman 等^[20] 对欧洲 22 个国家艰难梭菌耐药监测发现,17 个国家出现 RIF^r 艰难梭菌,尤其是意大利、捷克、丹麦和匈牙利出现了高比率耐药 (57% ~ 64%)。有报道^[21] 指出,利福霉素暴露是患者发生耐药艰难梭菌感染的危险因素之一,甚至在用利福霉素治疗期间就可发生耐药艰难梭菌感染^[22]。面对日益严峻的耐药形势,了解其耐药机制尤为重要。目前认为艰难梭菌 RIF^r 通常与 *rpoB* 突变有关,涉及的氨基酸替换为第 502、505、548、488、492 和 498 位 (艰难梭菌 RpoB 蛋白编码) 等,大多对应于 RRDR cluster I, 其中第 502、505 位氨基酸替换最为多见^[21, 23-27]。

3 其他 RIF^r 机制

除上述耐药机制之外,某些菌属本身的 RNAP 对 RIF 不敏感,如密螺旋体属、疏螺旋体属、端螺旋体属和一些土壤放线菌,原因在于其 *rpoB* 第 531 位的密码子为天冬酰胺而非敏感菌属中的丝氨酸^[28]。

除 *rpoB* 突变外,细菌可通过其他方式对 RIF 产生低水平耐药,如 RNAP 结合蛋白的保护作用、对 RIF 修饰灭活、膜通透性改变和外排泵的过度表达等。

天蓝色链霉菌可耐受低浓度 RIF, Newell 等^[29] 研究显示其 RNAP 结合蛋白 RbpA 介导该菌的低水平耐药, 另外, 该研究发现在结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌和白喉棒状杆菌中亦存在 *rbpA* 同源基因。近来有研究^[30] 显示, 结核分枝杆菌 RbpA 通过间接的方式介导耐药, 并不影响 RNAP 对 RIF 的敏感性, 而是调整 RNAP 核心酶结构, 增加核心酶对 σ^A 的亲合性, 加速 σ^A 指导的转录, 从而产生耐药。同时, 研究发现, RbpA 结合于 RNAP β 亚基 Sandwich-Barrel Hybrid 模体上, 且该区域并不与 RIF 结合位点重合。DnaA 蛋白可与 RNAP 结合, 在一定程度上削弱 RIF 对 RNAP 的抑制作用^[31]。Dey 等^[32] 经体内及体外研究证实, 耻垢分枝杆菌 MsRbpA 蛋白可与 RNAP β 亚基相互作用, 提高 RNAP 对 RIF 的耐受水平, 介导低水平耐药, 同时该研究发现 MsRbpA 同源体保守存在于分枝杆菌属中。Weiss 等^[33] 研究显示, 在结核分枝杆菌中削弱 CarD/RNAP β 亚基的相互作用可增加该菌对 RIF 敏感性。

某些细菌可通过对 RIF 修饰使其失活从而产生耐药。常见的修饰方式为糖基化、核糖基化、磷酸化和脱色效应, 其中脱色效应与单加氧酶有关^[34]。在敲除皮疽诺卡菌 *rpoB2* 后, 单加氧酶介导的脱色效应成为其耐药的主要方式^[35]。耻垢分枝杆菌可使 RIF 核糖基化而对其天然耐药, 该菌表达的 Arr 蛋白具有单 ADP-核糖基转移酶作用, 催化利福霉素类药物 ADP-核糖基化, 使其失活^[36]。此外, 该研究发现, *arr* 同源基因广泛存在于环境细菌及嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、天蓝色链霉菌和谷氨酸棒状杆菌等细菌中。研究^[37] 显示, 对 RIF 同系物 C25 位修饰后可抵抗耻垢分枝杆菌 ADP-核糖基转移酶对其灭活作用。Spanogiannopoulos 等^[38] 从环境放线菌中分离出 1 株 RIF^r 放线菌—WAC1438, 发现其可对 RIF 进行糖基化失活, *rgt1438* 为其糖基转移酶编码基因。1994 年研究^[39] 发现, 细菌可以通过磷酸转移酶将 RIF 磷酸化而失活, 然而, 直到最近才有研究揭示了放线菌中该酶的编码基因 *rph*^[40]。该研究同时发现 *rph* 上游的一段保守序列——利福平相关元件(RAE), 该序列与 RIF 灭活酶编码基因有关。同时研究指出, RIF 敏感菌中亦存在 *rph* 同源基因, 如产单核细胞李斯特菌和腊样芽孢杆菌。近来, Qi 等^[41] 获得产单核细胞李斯特菌 RIF 磷酸转移酶(LmRPH)在不同催

化构象下的晶体结构, 并阐明了该酶磷酸化 RIF 的分子机制。LmRPH 由三个结构域组成: ATP 结合结构域(ATP-binding domain, AD)、RIF 结合结构域(RIF-binding domain, RD)和一个含有关键催化位点组氨酸的结构域(His-containing domain, HD)。HD 可以在 AD 和 RD 之间摆动从而实现磷酸基团从 ATP 到 RIF 的传递。HD 在此过程中稳定了 AD 对 ATP 的结合, 并与 RD 共同形成 RIF 结合口袋。RIF 的磷酸化位点为 C21 羟基, 距离 HD 中的 His825 仅 6.7 Å。另外, 3 个靠近 RIF C-21 羟基的氨基酸, Arg666、Lys670 和 Gln337 在磷酸化 RIF 的过程中亦起着关键作用, 研究认为 His825 很可能在催化过程中负责磷酸基团的转移, 同时, 该研究从结构上解释了 RPH 对利福霉素类抗生素的低底物选择性。Stogios 等^[42] 亦在产单核细胞李斯特菌中找到相同的 RPH 晶体结构。

另外, 细菌还可通过降低膜通透性、调节外排泵或膜通道蛋白的表达而耐药。分枝杆菌属细菌由于其独特的富于脂质的细胞壁结构导致膜通透性低, 因而对多种抗生素天然耐药。有研究^[43] 显示, 耻垢分枝杆菌细胞壁中 Wag31-AccA3 与胞壁脂质的通透性和对亲脂性药物(如 RIF)耐药有关, 敲除 Wag31 后胞壁对亲脂性分子通透性增强, 对 RIF 敏感性增加, AccA3 过度表达则结果反之。许多细菌外排泵可将 RIF 排至细胞外, 导致低水平耐药, 如结核分枝杆菌^[44-45]。波赛链霉菌可产生 2 种抗肿瘤分子——阿霉素和道诺霉素, 其 *drrAB* 编码的 DrrAB 外排系统, 属 ABC 结合盒类转运体, 可将该 2 种分子排至细胞外。近有研究^[46] 显示, 该转运体为多药转运体, RIF 为其底物之一。耻垢分枝杆菌中, *marRAB* 操纵子编码两种 ABC 结合盒类转运体, MarR 蛋白通过调节 *marRAB* 操纵子的表达, 进而影响细菌对 RIF 的耐药性。与其他外排泵不同的是, 该菌中此 2 种 ABC 结合盒类转运体过度表达反而增加细菌对 RIF 的敏感性, 因此, 该菌中的 MarR 蛋白为阻遏蛋白, 抑制 *marRAB* 操纵子的表达, 产生耐药^[47]。此外, 某些细菌可通过膜表面通道蛋白的表达调节对 RIF 的耐药性。Danilchanka 等^[48] 研究显示, 牛分枝杆菌卡介苗膜通道蛋白 CpnT 的编码基因 *cpnT* 的突变, 可导致 RIF^r, 与此同时, 研究人员认为该 CpnT 膜通道蛋白可能与临床分离的无法用已知耐药基因突变的结核分枝杆菌耐药有关。

4 总结与展望

rpoB RRDR 碱基突变是细菌对 RIF 呈高水平耐药的主要机制。此外,细菌对 RIF 的共价修饰、RNAP 结合蛋白的保护作用以及外排泵的过度表达等亦为细菌对 RIF^r 的机制。对耐药机制的研究有助于优化治疗,减少耐药的产生,如外排泵抑制剂与利福霉素的联合应用或许可缩小单药对细菌的耐药突变选择窗,有利于减少耐药的产生;对利福霉素某些位点进行改造,抵抗灭活酶的修饰;根据细菌 *rpoB* 耐药突变情况,优化或开发新的利福霉素等。

[参考文献]

[1] Rothstein DM, van Duzer J, Sternlicht A, et al. Rifalazil and other benzoxazinorifamycins in the treatment of chlamydia-based persistent infections[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2007, 340(10): 517-529.

[2] Huang DB, DuPont HL. Rifaximin - a novel antimicrobial for enteric infections[J]. J Infect, 2005, 50(2): 97-106.

[3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [S]. WHO, 2013.

[4] Dubberke E. *Clostridium difficile* infection: the scope of the problem[J]. J Hosp Med, 2012, 7 (Suppl 3): S1-S4.

[5] Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, et al. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(1): 122-128.

[6] Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection[J]. Ther Adv Infect Dis, 2016, 3(1): 23-42.

[7] Campbell EA, Korzhveva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase[J]. Cell, 2001, 104(6): 901-912.

[8] Jin DJ, Gross CA. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli rpoB* gene that lead to rifampicin resistance[J]. J Mol Biol, 1988, 202(1): 45-58.

[9] Lisitsyn NA, Sverdlov ED, Moiseyeva EP, et al. Mutation to rifampicin resistance at the beginning of the RNA polymerase beta subunit gene in *Escherichia coli* [J]. Mol Gen Genet, 1984, 196(1): 173-174.

[10] Severinov K, Soushko M, Goldfarb A, et al. *Rif*^r mutations in the beginning of the *Escherichia coli rpoB* gene[J]. Mol Gen Genet, 1994, 244(2): 120-126.

[11] Severinov K, Mustaev A, Severinova E, et al. The beta subunit *Rif*-cluster I is only angstroms away from the active center of *Escherichia coli* RNA polymerase[J]. J Biol Chem, 1995, 270(49): 29428-29432.

[12] Chen X, Wang B, Yang W, et al. Rolling circle amplification

for direct detection of *rpoB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from clinical specimens[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1540-1548.

[13] Tan Y, Hu Z, Zhao Y, et al. The beginning of the *rpoB* gene in addition to the rifampin resistance determination region might be needed for identifying rifampin/rifabutin cross-resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 81-85.

[14] Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights [J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(4): 496-514.

[15] Jamieson FB, Guthrie JL, Neemuchwala A, et al. Profiling of *rpoB* mutations and MICs for rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(6): 2157-2162.

[16] Malhotra B, Goyal S, Bhargava S, et al. Rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by high-resolution melting curve analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(12): 1536-1541.

[17] Zhao Y, Li G, Sun C, et al. Correction: Locked nucleic acid probe-based real-time PCR assay for the rapid detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157275.

[18] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use - United States, 2013 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013, 62(41): 821-827.

[19] Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* - more difficult than ever[J]. N Engl J Med, 2008, 359(18): 1932-1940.

[20] Freeman J, Vernon J, Morris K, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(3): 248.e9-248.e16.

[21] Curry SR, Marsh JW, Shutt KA, et al. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(4): 425-429.

[22] Carman RJ, Boone JH, Grover H, et al. In vivo selection of rifamycin-resistant *Clostridium difficile* during rifaximin therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11): 6019-6020.

[23] O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8): 2813-2817.

[24] Huang H, Weintraub A, Fang H, et al. Antimicrobial susceptibility and heteroresistance in Chinese *Clostridium difficile* strains[J]. Anaerobe, 2010, 16(6): 633-635.

[25] Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, et al. Multidrug resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates[J].

- J Antimicrob Chemother, 2011, 66(10): 2227–2234.
- [26] Miller MA, Blanchette R, Spigaglia P, et al. Divergent rifamycin susceptibilities of *Clostridium difficile* strains in Canada and Italy and predictive accuracy of rifampin Etest for rifamycin resistance[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4319–4321.
- [27] Nyc O, Krutova M, Liskova A, et al. The emergence of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 001 in Slovakia[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34 (8): 1701–1708.
- [28] Kim H, Kim SH, Ying YH, et al. Mechanism of natural rifampin resistance of *Streptomyces spp.* [J]. Syst Appl Microbiol, 2005, 28(5): 398–404.
- [29] Newell KV, Thomas DP, Brrekasis D, et al. The RNA polymerase-binding protein RbpA confers basal levels of rifampicin resistance on *Streptomyces coelicolor* [J]. Mol Microbiol, 2006, 60(3): 687–696.
- [30] Hu Y, Morichaud Z, Chen S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* RbpA protein is a new type of transcriptional activator that stabilizes the σ A-containing RNA polymerase holoenzyme [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(14): 6547–6557.
- [31] Flåtten I, Morigen, Skarstad K. DnaA protein interacts with RNA polymerase and partially protects it from the effect of rifampicin[J]. Mol Microbiol, 2009, 71 (4): 1018–1030.
- [32] Dey A, Verma AK, Chatterji D. Role of an RNA polymerase interacting protein, MsRbpA, from *Mycobacterium smegmatis* in phenotypic tolerance to rifampicin[J]. Microbiology, 2010, 156(Pt 3): 873–883.
- [33] Weiss LA, Harrison PG, Nickels BE, et al. Interaction of CarD with RNA polymerase mediates *Mycobacterium tuberculosis* viability, rifampin resistance, and pathogenesis [J]. J Bacteriol, 2012, 194(20): 5621–5631.
- [34] Tupin A, Gualtieri M, Roquet-Banères F, et al. Resistance to rifampicin; at the crossroads between ecological, genomic and medical concerns[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(6): 519–523.
- [35] Hoshino Y, Fujii S, Shinonaga H, et al. Monooxygenation of rifampicin catalyzed by the rox gene product of *Nocardia farcinica*: structure elucidation, gene identification and role in drug resistance[J]. J Antibiot (Tokyo), 2010, 63(1): 23–28.
- [36] Baysarowich J, Koteva K, Hughes DW, et al. Rifamycin antibiotic resistance by ADP-ribosylation: Structure and diversity of Arr[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(12): 4886–4891.
- [37] Combrink KD, Denton DA, Harran S, et al. New C25 carbamate rifamycin derivatives are resistant to inactivation by ADP-ribosyl transferases[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(2): 522–526.
- [38] Spanogiannopoulos P, Thaker M, Koteva K, et al. Characterization of a rifampin-inactivating glycosyltransferase from a screen of environmental actinomycetes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(10): 5061–5069.
- [39] Yazawa K, Mikami Y, Maeda A, et al. Phosphorylative inactivation of rifampicin by *Nocardia otitidiscaviarum*[J]. J Antimicrob Chemother, 1994, 33(6): 1127–1135.
- [40] Spanogiannopoulos P, Waglehner N, Koteva K, et al. A rifamycin inactivating phosphotransferase family shared by environmental and pathogenic bacteria[J]. Proc Natl Acad Sci, U S A, 2014, 111(19): 7102–7107.
- [41] Qi X, Lin W, Ma M, et al. Structural basis of rifampin inactivation by rifampin phosphotransferase[J]. Proc Natl Acad Sci, U S A, 2016, 113(14): 3803–3808.
- [42] Stogios PJ, Cox G, Spanogiannopoulos P, et al. Rifampin phosphotransferase is an unusual antibiotic resistance kinase [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11343.
- [43] Xu WX, Zhang L, Mai JT, et al. The Wag31 protein interacts with AccA3 and coordinates cell wall lipid permeability and lipophilic drug resistance in *Mycobacterium smegmatis*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 448 (3): 255–260.
- [44] Pang Y, Lu J, Wang Y, et al. Study of the rifampin monoresistance mechanism in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2): 893–900.
- [45] Li G, Zhang J, Guo Q, et al. Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates[J]. J Antibiot (Tokyo), 2015, 68(7): 431–435.
- [46] Li W, Sharma M, Kaur P. The DrrAB efflux system of *Streptomyces peucetius* is a multidrug transporter of broad substrate specificity[J]. J Biol Chem, 2014, 289(18): 12633–12646.
- [47] Zhang H, Gao L, Zhang J, et al. A novel marRAB operon contributes to the rifampicin resistance in *Mycobacterium smegmatis*[J]. PloS One, 2014, 9(8): e106016.
- [48] Danilchanka O, Pires D, Anes E, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* outer membrane channel protein CpnT confers susceptibility to toxic molecules[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2328–2336.

(本文编辑:熊辛睿)