

整合子基因盒系统及 β -内酰胺酶介导的细菌耐药

国宪虎 夏蕊蕊 徐海*

(山东大学微生物技术国家重点实验室 山东 济南 250100)

摘要: 整合子是一个能捕获并整合细胞外游离基因盒, 并可使之转化为功能性基因的新型 DNA 元件。这种可移动的基因元件通过水平基因转移的方式极大地加速了抗性基因在同种及不同种属之间的传播, 造成细菌的耐药以至多重耐药问题日益严重, 耐药机制日趋复杂。尤其对临床上使用较多的头孢菌素类、青霉素类等 β -内酰胺类抗生素的耐药, 已给人类健康造成巨大威胁, 急需阐明其复杂的耐药机制。

关键词: 整合子, 水平基因转移, β -内酰胺酶, 耐药机制, 基因盒

The System of Integron-gene Cassettes and β -Lactamase Mediated Antibiotic Resistance

GUO Xian-Hu XIA Rui-Rui XU Hai*

(State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Jinan, Shandong 250100, China)

Abstract: Integrons are novel DNA elements, which can capture and incorporate gene cassettes embedded in exogenous by site-specific recombination. Meanwhile, they are able to convert gene cassettes to functional genes by ensuring their correct expression. The horizontal transfer of this genetic element within and between microbial genera has speeded up emergence of novel antibiotic resistance gene. To date, the mechanism of resistance to antibiotics, particularly β -Lactam class of antibiotic, is becoming exceedingly complex. What is more, multi-drug resistant microbes with complex resistance patterns have posed an increasing threat to the health. So intensive research leading to greater understanding is imperative.

Keywords: Integron, Horizontal gene transfer, Beta-Lactamase, Mechanisms of antibiotic resistance, Gene cassettes

近年来, 随着医疗水平的进步, 种类繁多的抗生素日益被开发出来并投放市场。大量应用于临床和兽医方面, 甚至在畜牧业和水产养殖业中, 也在不合理地使用抗生素促进生长, 正是这些抗生素的广泛应用, 尤其是滥用, 造成细菌的耐药以至多重耐药问题日益严重, 耐药机制日趋复杂。其中, 细菌

主要的耐药机制有: 泵的机制, 形成一个对抗生素的外排系统; 膜耐药, 通过膜基因的改变而影响膜的通透性; 产生多种水解酶和修饰酶, 改变抗生素作用的靶位以及耐药基因的形成和传播。其中, 耐药基因的形成和传播这种耐药机制是细菌产生耐药的一种重要方式。耐药基因往往可以由接合型质粒

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 30870084); 山东大学微生物技术国家重点实验室自主项目

*通讯作者: Tel: 86-531-88362362; E: haixu@sdu.edu.cn

收稿日期: 2009-09-08; 接受日期: 2009-11-18

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

(Plasmid)、转座子(Transposon)、整合型噬菌体(Bacteriophage)等可移动性元件携带,通过接合、转化及转导等方式进行水平基因转移(Horizontal gene transfer, HGT)。特别是,随着一种新的本身不可移动但能随可移动元件进行转移传播的重组表达系统——整合子-基因盒系统(The system of integron - gene cassettes)的发现,使得耐药基因的水平转移造成的细菌耐药更是成为当前研究的热点。

1 整合子-基因盒系统

1989年,Stokes^[1]等通过比对 Tn21 的 *aadA* 和 R46 的 *oxa2*、*aadA* 两侧的序列并结合大量类似实验的限制性酶切图谱,初步确定了 3'保守末端和 5'保守末端的范围。由于保守末端的外缘不具有反向末端重复序列、正向末端重复序列或靶位点重复序列等转座子所具有的结构特点,因此首次提出了整合子的概念。1991年,Hall^[2]通过分析转座子 Tn7 上各种不同的耐药基因,正式提出了整合子-基因盒系统

的概念。

1.1 整合子

整合子^[3-4](Integron)是一个能够通过自身编码的整合酶来捕获和整合细胞外游离基因或基因片段,并使之转化为功能性基因的重组表达系统。其通常位于细菌染色体和具有广泛宿主的可移动元件如接合型质粒、转座子、整合型噬菌体等上。经典的 I 型整合子的结构通常包括 5'保守末端(5'-Conserved segment, 5'-CS)、3'保守末端(3'-Conserved segment, 3'-CS)以及夹在两保守末端之间的可变区(Variable region)。在可变区,通常含有一个或数个基因盒,但基因盒并非整合子结构的必需成分,如 In0 即不含有任何基因盒。位于 5'-CS 区的整合酶基因、重组位点 *attI* 和启动子则是整合子的三大核心元件,缺一不可(如图 1 为 I 型整合子的典型结构,其还通常含有编码对季铵盐化合物耐药的 *qacEΔ1* 的基因盒、对磺胺类抗生素耐药的 *sulI* 基因盒和功能未知的 *orf5* 基因盒)。

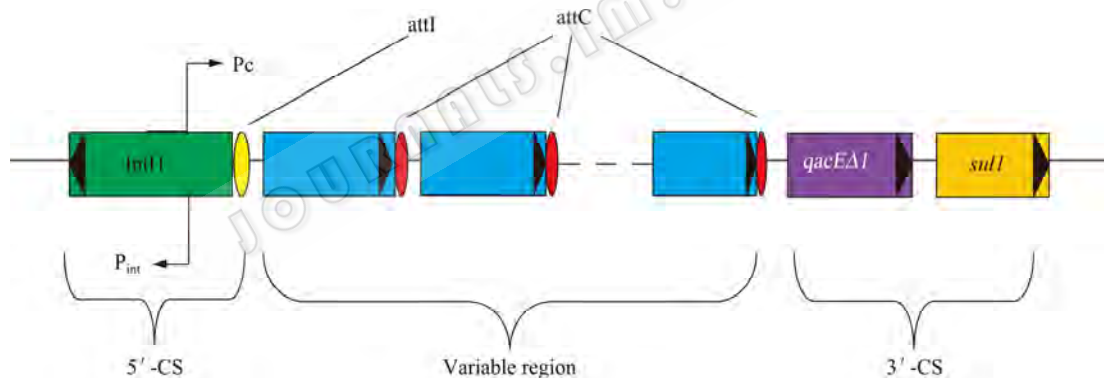


图 1 I 型整合子的典型结构

Fig. 1 The typical structure of class 1 integron

整合子根据整合酶基因序列的不同,常分为 6 类,也有文献^[5]报道为 8 类,目前研究报道较多的仅有 4 类。I 型、II 型整合子在大部分国家均有研究报道,但是 III 型整合子仅在日本^[6]、葡萄牙^[7]和加拿大^[8]被发现,包括中国在内的其余国家均尚无报道。在 20 世纪 90 年代末,Mazel^[9]等在革兰氏阴性细菌霍乱弧菌的染色体中,发现了携带多达 179 个功能未知基因盒,长 19 kb 的超级整合子(Super integron, SI)。后有文献^[10]研究报道,超级整合子(SI)很可能是我们目前研究的抗性整合子及其基因盒的祖先。

1.2 基因盒

基因盒^[11](Gene cassettes)是指在整合酶的作用下,通过特异性整合^[2]或非特异性整合的方式,被整合子捕获的游离于细胞外的环状 DNA 小分子。每个基因盒均拥有两个功能元件,一个结构基因和一个位于其下游的 *attC* 位点, *attC* 位点的特殊结构则为耐药基因的插入和表达提供了重要基础。然而基因盒本身不含启动子,因此只有被捕获并整合到整合子中才能进行转录表达。

到目前为止,研究发现的耐药基因盒的种类已

达 80 多种。常见的有：*bla* 基因家族，主要通过编码超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)、金属 β-内酰胺酶(MBL)以及头孢菌素酶(AmpC 酶)等，传递对青霉素类及头孢菌素类抗生素的耐药；*aad/aac* 基因家族，主要通过编码氨基糖苷腺苷酰基/乙酰基转移酶，表现出对氨基糖苷类抗生素的耐药性；*dfr* 基因家族，主要通过编码二氢叶酸还原酶，传递对甲氧苄啶类抗菌药的耐药；*cat* 基因盒编码氯霉素乙酰基转移酶，传递对氯霉素的耐药；*arr* 基因编码对利福平的耐药；*ere* 基因编码对红霉素的耐药。具体各类耐药基因盒及其耐药情况参见表 1。

2 β-内酰胺酶的种类及其性质

β-内酰胺酶是指能催化水解 6-氨基青霉烷酸(6-APA)和 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)及其 N-酰基衍生物分子中 β-内酰胺环酰胺键的灭活酶。通常，β-内酰胺酶^[13]按照其介导载体不同可分为染色体介导酶和耐药质粒介导酶两大类。若以其水解对象及生化特征或氨基酸序列的同源性可分为 4 类，主要包括：超广谱 β-内酰胺酶(Extended-spectrum β-Lactamase, ESBLs)；头孢菌素酶(AmpC 酶)；金属 β-内

酰胺酶(Metallo-β-Lactamase, MBL)及碳青霉烯酶(Carbapenemases)。下面分别简述 4 种不同类型 β-内酰胺酶的性质及其相关的耐药基因盒：

2.1 超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)

ESBLs^[14]是一种能水解青霉素、窄谱及广谱头孢菌素及单酰环类抗生素的 β-内酰胺酶。ESBLs 不能水解碳青霉烯类和头霉素类抗生素，且可被克拉维酸、舒巴坦等酶抑制剂所抑制。利用超广谱 β-内酰胺酶的这种性质，可以设计双纸片实验筛选出 ESBLs 的产生菌株。临床上产生 ESBLs 的菌株多见于大肠埃希菌、肺炎克雷伯氏菌、阴沟肠杆菌。在分类学上, ESBLs 属于 Ambler 分类的 A 类, 按 Bush 分类属 2be 群。在越南分离得到的肺炎克雷伯氏菌所含的整合子中, 发现了第 1 个编码 β-内酰胺酶的耐药基因盒 VEB-1^[15]。接着在其他国家分离得到的大肠杆菌、弗氏柠檬酸菌、铜绿假单胞菌等菌中相继发现了耐药基因盒 VEB-1 及其变种 VEB-1a、VEB-1b、VEB-2 等。与此同时, 其他种类编码超广谱 β-内酰胺酶的耐药基因盒 TEM 型、HSV 型、CTX-M 型、GES 型、PER 型、SFO 型、CME 型等在世界各地的不同菌株中陆续被发现。

表 1 各类耐药基因盒及其耐药情况^[12]
Table 1 Kinds of resistant gene cassettes and the resistance to drugs^[12]

抗生素类型 Kinds of antibiotics	基因盒 Kinds of gene cassettes	编码蛋白质 Codogenic protein
β-内酰胺类 抗生素 β-Lactam antibiotic	<i>bla</i> _{CEF-1} ; <i>bla</i> _{GES-1,2,3} ; <i>bla</i> _{IBC-1,2} ; <i>bla</i> _{VEB-1,2,3} ; <i>bla</i> _{P1} <i>bla</i> _{VIM-1,2,3,4} ; <i>bla</i> _{IMP-1,2,4,6,7,8,9,13,16} ; <i>bla</i> _{OXA-1,2,5,10,13,15,19,20,28,30,31,32,35} ; <i>bla</i> _{CTX-M-2,9}	碳青霉烯酶 头孢菌素酶(AmpC 酶) 金属 β-内酰胺酶(MBL) 超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)
氨基糖苷类 抗生素 Aminoglycoside antibiotics	<i>aadA1-13</i> ; <i>aadB</i> ; <i>aacA</i> , <i>A1</i> , <i>A4</i> , <i>A7</i> (3)- <i>Ib</i> , (6)- <i>Ib</i> ; <i>aphA15</i>	磷酸转移酶 氨基糖苷腺苷转移酶 氨基糖苷乙酰基转移酶
甲氧苄啶 Trimethoprim	<i>dfrA1,5,6,7,10,12,14,15,16,17</i> ; <i>dfrB1,2,3</i> ; <i>dfr13,17</i>	二氢叶酸还原酶
氯霉素 Chloramphenicol	<i>catB2,3,4,6,8,9</i> ; <i>cmlB</i> <i>cmlA</i> , <i>A2,4,5,6,7</i> ;	氯霉素乙酰基转移酶 外排泵
利福平 Rifampicin	<i>arr-2,3</i>	ADP-核糖基转移酶
红霉素 Erythromycin	<i>ereA</i> , <i>A2</i>	红霉素酯酶
喹诺酮 Quinolones	<i>qnrA</i> , <i>B</i> , <i>S</i> ; <i>oxa-19</i>	未知
季铵盐化合物 Quaternary ammonium compounds	<i>qacE,F,G,H,I</i>	外排泵

2.2 头孢菌素酶(AmpC 酶)

AmpC 酶是丝氨酸头孢菌素酶, 头孢菌素是它的优先作用底物可以水解三代头孢菌素、头霉素类抗生素, 同时不易被克拉维酸、舒巴坦等酶抑制剂所抑制。在分类学上, AmpC 酶属于 Ambler 分类的 C 类, Bush 分类属 Bush-J-M1 群。AmpC 酶可以由质粒介导或染色体介导, 其中质粒介导的 AmpC 酶, 由于其编码基因可随质粒一起移动且可以快速复制以及水解范围更广, 从而成为传播耐药基因的一种重要方式, 给临床治疗带来严峻挑战。一些编码 AmpC 酶的质粒同时还携带编码其它 β -内酰胺酶或氨基糖苷转移酶的基因, 更是极大地扩大了细菌的耐药谱、提高了其最小抑菌浓度(MIC)。

2.3 金属 β -内酰胺酶(MBL)

金属 β -内酰胺酶^[6-16]可以水解多种抗生素包括: 广谱头孢菌素类、青霉素类和碳青霉烯类等, 对 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸、舒巴坦等与 AmpC 酶相似, 亦不敏感。在分类学上, 金属 β -内酰胺酶属于 Ambler 分类的 B 类, Bush 分类属第 3 类群。根据编码金属 β -内酰胺酶 DNA 类型的不同, 将其分为可移动型基因和稳定型基因, 其中稳定型基因通常镶嵌于宿主菌的染色体中, 不能随意移动, 一般不具致病性, 危害较小。而对于大多数金属 β -内酰胺酶基因常位于可移动元件(如接合型质粒、转座子等), 使其能快速传播, 造成巨大危害。迄今为止, 已经发现的编码金属 β -内酰胺酶的基因盒有: IMP 型、SPM 型、GIM 型、VIM 型、SIM 型及其亚型等, 其中以 IMP 型和 VIM 型^[17]为多。1991 年, 日本学者在铜绿假单胞菌中发现了第 1 个 IMP 型基因是 IMP-1, 接着在欧洲发现了 IMP 型基因的其他类型如 IMP-2, IMP-4, IMP-5 等。1999 年, 意大利学者在铜绿假单胞菌中发现了另一种重要的编码金属 β -内酰胺酶 VIM 型基因。产金属酶的细菌主要有嗜麦芽黄杆菌(*Stenotrophomonas maltophilia*), 气单胞菌和脆性拟杆菌等。

2.4 碳青霉烯酶(Carbapenemases)

在所有的 β -内酰胺类抗生素中, 碳青霉烯类^[18]具有最广泛的抗菌活性, 它对革兰氏阴性菌产生的超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、AmpC 酶非常稳定。但随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用, 细菌也逐渐对此类药物产生了耐药性。1990 年, 在法国住院患者

的脓液中分离得到阴沟肠杆菌中发现了第 1 个 A 类碳青霉烯酶 NmcA^[19]。

3 细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制

β -内酰胺类抗生素(主要是青霉素类和头孢菌素类)是目前临床抗感染治疗最普遍应用的一类抗生素, 随着这类药物的广泛使用(特别是滥用和误用)和致病菌的变迁, 病原菌对药物的耐药性问题日益凸显, 耐药发生率逐年升高, 也日益引起了人们的重视。其实, 自从发现窄谱青霉素酶以来, 细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制的研究就从未停歇。尤其是新型可移动元件——整合子的发现, 因其可携带 β -内酰胺类抗生素的耐药基因盒, 使得这种耐药机制更是成为研究的热点。最近研究发现^[20], 耐药菌株产 β -内酰胺酶是其对 β -内酰胺类抗生素耐药的主要机制, 此种机制造成的细菌耐药占到耐药菌株的 80%。与此同时, 细胞外膜阻止抗生素的进入细胞内而产生的耐药占到 12%; β -内酰胺类抗生素作用靶位结构的改变, 即青霉素结合蛋白^[21](Penicillin binding proteins, PBPs)的改变, 这种方式产生的耐药占到 8%, 下面具体介绍青霉素结合蛋白(PBPs)及细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制:

3.1 青霉素结合蛋白(PBPs)

1972 年, Suganaka 等^[22]第 1 次报道了青霉素结合蛋白(PBPs), 用放射性同位素标记的青霉素显示出了细菌表面的 PBPs。PBPs 是广泛存在于细菌细胞膜上的一些膜蛋白, 因最初发现时可以与青霉素共价结合而得名。PBPs 的种类和数量在不同细菌中有显著差异, 它是 β -内酰胺类抗生素的主要作用靶位。 β -内酰胺类抗生素通过其 β -内酰胺环中的羧基和细菌相对应的 PBPs 的活性中心的丝氨酸的羟基共价结合成丝氨酸酯, 干扰细胞壁肽聚糖合成进而影响细胞壁的合成, 使细菌细胞的渗透压增高, 裂解而亡。

3.2 β -内酰胺类抗生素耐药机制

细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制可以概括为以下几种: 细菌中质粒或染色体介导产 β -内酰胺酶, 它可使易感抗生素的 β -内酰胺环发生水解而灭活; 对于 β -内酰胺酶稳定的广谱青霉素和第 2、3 代头孢菌素来说, 一些革兰氏阴性细菌耐药机制不是由于抗生素被 β -内酰胺酶水解, 而是由于抗生素与大量

的 β -内酰胺酶迅速、牢固地结合, 使其停留于细胞膜外间隙中, 因而不能进入靶位(PBPs)发生抗菌作用, 此种 β -内酰胺酶的非水解机制又称为“牵制机制”(Trapping mechanism); 此外, 细菌的外膜或细胞壁通透性的改变, 抗生素无法或很少进入细菌体内的作用靶位, 使得抗生素失去杀菌效力; 同时靶蛋白 PBPs 与抗生素亲和力的降低、PBPs 的增多以及产生新的 PBPs 均可使抗生素失去抗菌作用。以上这些机制均可以使细菌表现出对 β -内酰胺类抗生素的耐药性。了解这些机制及其相互关系, 可以帮助我们合理使用抗生素, 并有目的地开发新的抗菌药物。

4 探索解决细菌耐药的途径及其展望

面对由整合子基因盒系统及其它耐药机制引起的耐药细菌日益严重的现状, 必须积极地探索有效的抗耐药途径, 克服细菌耐药, 造福人类。

4.1 建立细菌耐药性监测网, 合理使用抗生素

建立细菌耐药性监测网, 可以掌握本地区、本单位的常见的重要的致病菌对抗生素的耐药性变迁, 为临床上合理选用抗生素提供参考。与此同时, 在使用抗生素之前, 必须加强病原学的检查, 选准治疗所需的最优抗生素, 尽量减少抗生素的使用, 降低抗生素对细菌造成的选择性压力。

4.2 积极研制开发克服细菌耐药性的新型抗生素

开发克服细菌耐药性的新型抗生素可以主要从以下 3 个方面考虑: (1) 应用细菌基因功能学探索作用于新靶位的抗生素; (2) 改造现有药物以保留其原有的对细菌靶位的作用, 但避免其耐药的机制; (3) 开发辅助药物以钝化其耐药机制。其中, 以(3)的应用前景最为广阔, 尤其适合于克服由 β -内酰胺酶介导的细菌耐药性。可以将 β -内酰胺类抗生素与 β -内酰胺酶的抑制剂(如克拉维酸、舒巴坦等)制成复合剂同时使用, 当复合剂到达原生质周围空间遇到 β -内酰胺酶时, 其中的 β -内酰胺酶的抑制剂(如克拉维酸、舒巴坦等)先和酶结合抑制其作用, 保护抗生素不被水解, 使得抗生素可以顺利达到作用靶位, 发挥杀菌效力, 这样就可以克服 β -内酰胺酶所致耐药性。

4.3 破坏耐药基因

随着基因组学研究的深入, 研究人员发现了新

的攻击目标——耐药基因, 破坏它们, 就可以使耐药菌恢复对抗生素的敏感性。1997 年, 美国耶鲁大学 Sidney Altman^[23]教授创导了 EGS 技术(External guide sequence 外源性指导性序列)。EGS 为基因工程技术构建的基因片段, 其 RNA 片段能够特异地与细菌中耐药基因转录的 mRNA 互补结合, 经 DNase P 切割, 耐药基因转录的 mRNA 被破坏, 这样细菌就失去了耐药性, 从而恢复了对抗生素的敏感性。当然, 破坏耐药基因来克服细菌的耐药性, 还存在很多困难, 但从长远看, 这种方法有着十分广阔的应用前景, 尤其适用于战胜整合子-基因盒造成的细菌耐药。

5 结语

综上, 针对细菌耐药问题日趋严重, 耐药机制日趋复杂的现状, 一是必须从思想上引起足够的重视, 加强防范措施; 二是要深入全面地研究细菌的耐药机制, 尤其是对传播性强的整合子-基因盒的研究, 寻找和研发能有效对抗细菌耐药的新型抗生素; 三是要规范抗生素的使用准则, 合理而谨慎地使用抗生素, 优化抗生素的使用疗效, 避免产生耐药; 四是加强医院、社区的消毒, 及易感人群的预防, 防止耐药细菌的爆发性流行。

参 考 文 献

- [1] Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol*, 1989, 3(12): 1669-1683.
- [2] Hall RM, Brookes DE, Stokes HW. Site-specific insertion of genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination cross-over point. *Mol Microbiol*, 1991, 5(8): 1941-1959.
- [3] Rowe-magnus DA, Mazel D. Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. *Curr Opin Microbiol*, 2001, 4(5): 565-569.
- [4] Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(8): 608-620.
- [5] Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, et al. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev*, 2009, 33(4): 757-784.
- [6] Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol*, 2003,

- 41(12): 5407–5413.
- [7] Correia M, Boavida F, Grosso F, *et al.* Molecular characterization of a new class 3 integron in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, **47**(9): 2838–2843.
- [8] Xu H, Davies J, Miao V. Molecular characterization of class 3 integrons from *Delftia* spp.. *J Bacteriol*, 2007, **189**(17): 6276–6283.
- [9] Mazel D, Dychinco B, Webb VA, *et al.* A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science*, 1998, **280**(5363): 605–608.
- [10] Rowe-magnus DA, Guerout AM, Mazel D. Super integrons. *Res Microbiol*, 1999, **150**(9/10): 641–651.
- [11] Recchia GD, Hall RM. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology*, 1995, **141**(12): 3015–3027.
- [12] 蒋宏, 刘继芬, 刘蓉. 整合子-基因盒系统与细菌多重耐药研究进展. 四川省卫生管理干部学院学报, 2008, **27**(2): 122–125.
- [13] Weldhagen GF. Integrons and beta-Lactamases — a novel perspective on resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, **23**(6): 556–562.
- [14] Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 2007, **128**(6): 1037–1050.
- [15] Xu H, Su Z, Wang S, *et al.* Four novel resistance integron gene-cassette occurrences in bacterial isolates from Zhenjiang, China. *Curr Microbiol*, 2009, **59**(2): 113–117.
- [16] Sacha P, Wiczorek P, Hauschild T, *et al.* Metallo-beta-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* — a novel mechanism resistance to beta-Lactam antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, **46**(2): 137–142.
- [17] Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-Lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol*, 2003, **9**(7): 466–475.
- [18] Woodford N, Palepou MF, Babini GS, *et al.* Carbapenemases of *Chryseobacterium* (Flavobacterium) meningosepticum: distribution of blaB and characterization of a novel metallo-beta-lactamase gene, blaB3, in the type strain, NCTC 10016. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**(6): 1448–1452.
- [19] Mourey L, Kotra LP, Bellettini J, *et al.* Inhibition of the broad spectrum nonmetallo-carbapenemase of class A (NMC-A) beta-Lactamase from *Enterobacter cloacae* by monocyclic beta-Lactams. *J Biol Chem*, 1999, **274**(36): 25260–25265.
- [20] Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, *et al.* Beta-Lactam resistance and beta-Lactamases in bacteria of animal origin. *Vet Microbiol*, 2007, **121**(3/4): 197–214.
- [21] Macheboeuf P, Contreras-martel C, Job V, *et al.* Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS Microbiol Rev*, 2006, **30**(5): 673–691.
- [22] Suganaka H, Blumberg PM, Strominger JL. Multiple penicillin-binding components in *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. *J Biol Chem*, 1972, **247**(17): 5279–5288.
- [23] Guerrier, Salavati CR, Altman. Phenotypic conversion of drug resistant bacteria to drug sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997(94): 8468–8472.

稿件书写规范

论文中计量单位的表示方法

为执行国务院发布的《关于在我国统一实行法定计量单位的命令》的规定, 计量单位和单位符号按国家技术监督局发布的《量和单位》GB3100-3102-93 执行。单位符号均用英文小写(正体), 不允许随便对单位符号进行修饰。现将本刊常用计量单位和符号介绍如下, 希望作者参照执行。

时间: 日用 d; 小时用 h; 分钟用 min; 秒用 s 等表示。

溶液浓度: 用 mol/L, 不用 M (克分子浓度)和 N(当量浓度)等非许用单位表示。

旋转速度: 用 r/min, 不用 rpm。

蒸汽压力: 用 Pa 或 kPa、MPa 表示。

光密度: 用 OD(斜体)表示。

生物大分子的分子量: 蛋白质用 D 或 kD, 核酸用 bp 或 kb 表示。

图表中数值的物理量和单位: 物理量符号采用斜体, 单位用正体并用括号括起, 例如: $t(\text{h})$ (表示时间, 单位是小时)。带数值的计量单位: 计量单位不能省略, 跟数字之间加一空格($^{\circ}\text{C}$ 和 % 除外), 例如: $20\text{ cm} \times 0.3\text{ cm}$, 不能写成 $20 \times 0.3\text{ cm}$; $3^{\circ}\text{C} - 5^{\circ}\text{C}$ 不可写成 $3 - 5^{\circ}\text{C}$; $3\% - 6\%$ 不可写成 $3 - 6\%$ 等。