

## 噬菌体及其裂解酶对细菌生物被膜作用的研究进展

吕芸辉<sup>1</sup> 全心馨<sup>1</sup> 沈梦溪<sup>1</sup> 易秋雪<sup>1</sup> 崔泽林<sup>1,2\*</sup>

(1. 上海交通大学 医学院 免疫学与微生物学系 上海 200025)

(2. 上海交通大学附属第一人民医院 检验科 上海 200080)

**摘要:** 细菌形成的生物被膜, 可保护细菌不易被抗生素杀死, 这给临床上相应疾病的治疗及医疗器械的消毒带来极大困难。研究表明, 噬菌体及其裂解酶对生物被膜有降解作用。噬菌体能清除细菌在有生物活性或无生物活性的介质表面形成的生物被膜。此外, 噬菌体裂解酶比如 LySMP、肽酶 CHAPk、细胞壁溶解酶 CWHs 等能清除特定的生物被膜, 这可能与裂解酶直接溶菌和裂解细菌细胞外基质有关。同时, 与抗生素、钴离子、氯等物质联合使用时, 噬菌体对生物被膜的清除作用会更强。本文从噬菌体、噬菌体编码的裂解酶、以及它们联合其他物质对细菌生物被膜的作用进行综述, 并对其实际应用做了展望。

**关键词:** 噬菌体, 裂解酶, 细菌生物被膜

## Research progress in biofilm degradation by bacteriophage and its lysin

LÜ Yun-Hui<sup>1</sup> QUAN Xin-Xin<sup>1</sup> SHEN Meng-Xi<sup>1</sup> YI Qiu-Xue<sup>1</sup> CUI Ze-Lin<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Immunology and Microbiology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

(2. Department of Laboratory Medicine of the First Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

**Abstract:** The biofilms formed by bacteria can protect them from antibiotics, it also can bring difficulties for the treatment of infectious diseases and the sterilization of clinical machines. Recent research progress showed that bacteriophages and their lysins are potential use for eradication of biofilm, which is of great significance in control of various infectious diseases clinically. Bacteriophages can eradicate abiotic biofilms as well as zoetic ones. The degradation of biofilms caused by lysins such as LySMP, CHAPk and CWHs is probably associated with their activity of direct bacteriolysis and extracellular matrix degradation. In addition, the combined use of antibiotics, cobalt ion or chlorine with bacteriophage may have a better effect to biofilms. The review discussed the action of bacteriophages, their lysins and combination with other materials to eliminate biofilms and we hope they can be used clinically in the future.

**Keywords:** Bacteriophages, Lysins, Biofilms

基金项目: 上海市卫生与计生委员会课题(No. 201440289)

\*通讯作者: Tel: 86-21-63240090-4606; ✉: czl@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2014-05-13; 接受日期: 2014-11-25; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-12-19

细菌生物被膜主要由细菌分泌的粘液组成,包裹在细菌周围,不仅保护细菌免受宿主免疫细胞的攻击,也使其很难被抗生素或普通消毒剂杀灭,这给临床治疗感染性疾病增添了很大困难。此外,细菌在医疗器械表面形成的生物被膜也是器械消毒的一大难题。有研究表明,与浮游形式相比,包裹在生物被膜里的细菌对抗生素的抵御能力提高了10-1 000倍<sup>[1]</sup>。

值得注意的是,人类并非对生物被膜完全无能为力。目前大量研究显示,噬菌体及其编码的裂解酶对生物被膜有很好的清除效果。例如Shama等<sup>[2]</sup>的研究证实,噬菌体可通过降解铜绿假单胞菌的胞外多糖来发挥清除生物被膜的作用。噬菌体及其成分阻断生物被膜形成的机制如下:(1) 雄性噬菌体抑制生物被膜形成;(2) 温和噬菌体能影响生物被膜的形成;(3) 裂解性噬菌体能直接降解生物被膜<sup>[3]</sup>。噬菌体裂解酶是一类能由双链DNA噬菌体编码作用于细菌肽聚糖骨架酶类,根据作用底物作用键的不同,可分为五大类:N-乙酰葡萄糖胺酶、乙酰胞壁质酶、肽链内切酶、裂解性转糖基酶和酰胺水解酶;有研究显示噬菌体裂解酶对细菌形成的生物膜也有很好的破坏作用。这都为应用噬菌体及其裂解酶清除生物膜奠定了基础,在临床上应用于清除生物被膜方面有极大的潜在价值。

## 1 噬菌体清除生物被膜

噬菌体是能感染细菌的一种病毒。目前已有许多实验尝试将噬菌体用于治疗感染性疾病,在20世纪50年代末抢救大面积烧伤病人邱财康时,原上海第二医学院微生物教研室(现上海交通大学基础医学院免疫学与微生物学系)余贺教授就前瞻性地建议使用噬菌体来控制铜绿假单胞菌感染,并最终取得了良好效果<sup>[4]</sup>。目前,上海交通大学基础医学院免疫学与微生物学系郭晓奎课题组已经建立了包括有铜绿假单胞菌噬菌体、金黄色葡萄球菌噬菌体、肺炎克雷伯菌噬菌体和肠球菌噬菌体的噬菌体库,并报道了一株具有潜在临床应用价值的肺炎

克雷伯菌噬菌体JD001<sup>[5]</sup>和一株金黄色葡萄球菌噬菌体JD007<sup>[6]</sup>。目前关于噬菌体清除生物被膜方面的研究也取得了一定进展,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌等是院内感染的重要菌,它们易形成生物被膜,很难被清除。噬菌体在清除铜绿假单胞菌所形成的生物被膜方面,根据Phee等的研究,噬菌体JBD4和JBD44a能降解铜绿假单胞菌在微孔板中生长的PA14生物被膜;使用经这两种噬菌体处理过的微孔板培养铜绿假单胞菌PA14 24 h或96 h,产生生物被膜的量均明显少于在相等时间内、未经处理的微孔板上产生的生物被膜;然而,这两种噬菌体并不能明显减少人下颌切牙根管模型中由铜绿假单胞菌PA14产生的生物被膜<sup>[7]</sup>。Hanlon等的研究显示,在微量滴定盘中将噬菌体F114和GL1分别与在直径为12 mm的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)盘中生长了5、10、15和20 d的铜绿假单胞菌NCIMB 10548生物被膜混合,于37℃放置24 h,检测剩余活细胞;与无噬菌体的对照组相比,经噬菌体处理的铜绿假单胞菌NCIMB 10548生物被膜样品,生物被膜量显著减少,而且减少量与噬菌体浓度密切相关<sup>[8]</sup>。Kim等也研究发现,噬菌体PA10是一种广谱噬菌体,能有效减少金黄色葡萄球菌ATCC25923、WS-05和D43- $\alpha$ ,铜绿假单胞菌PAO1,人葡萄球菌KNUH-328和KNUH-329,以及表皮葡萄球菌KNUH-134和KNUH-174等细菌形成的生物被膜,在治疗生物被膜相关的铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的混合感染方面有很好的开发前景<sup>[9]</sup>。噬菌体清除金黄色葡萄球菌所形成生物被膜方面,Kelly等在静态微量滴定板中将噬菌体K及6种噬菌体K的衍生物与金黄葡萄球菌Xen29混合,置于37℃培养48 h后,金黄色葡萄球菌Xen29不再能形成生物被膜,并且未产生对噬菌体K的抗性<sup>[10]</sup>。噬菌体清除大肠埃希菌所形成的生物被膜方面,研究者发现含有140种噬菌体的Lambda缓冲液可以清除食物样本中99.9%由大肠杆菌所产生的生物被膜<sup>[11]</sup>。Chibeu等的研究显示,将其分离到的大肠埃希菌噬菌体(包括噬菌体

ACG-C40、噬菌体 ACG-C91 和噬菌体 ACG-M12) 与 42 种能形成生物被膜的尿路致病性大肠埃希菌混合, 在 96 孔聚苯乙烯微量滴定板上, 37 °C 培养 24 h 后, 这些噬菌体对大肠埃希菌形成的生物被膜清除率达 80.5%<sup>[12]</sup>。噬菌体在清除其他细菌形成的生物膜方面也有报道, Soni 等研究发现, 单增生李斯特菌噬菌体 P100 可以清除 13 个不同血清型的单增生李斯特菌形成的生物被膜, 在不锈钢试样表面生物被膜的清除率为 3.5–5.4 log/cm<sup>2</sup><sup>[13]</sup>。临床上经常使用留置导管, 细菌容易黏附在导管上形成生物被膜, 会引起病人继发感染。Curtin 等的研究显示, 使用表皮葡萄球菌噬菌体 465 预处理用水凝胶或血清包被的硅酮导管, 24 h 后表皮葡萄球菌在导管表面形成的生物被膜显著减少, 从而降低留置导管引起感染的可能<sup>[14]</sup>。

由此可见, 目前应用噬菌体清除细菌生物被膜的研究已取得一定进展。在一些特定条件下, 噬菌体可以清除或抑制铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、单增生李斯特菌等细菌在有活性或无活性物体表面形成的生物被膜。

## 2 噬菌体裂解酶清除生物被膜

### 2.1 噬菌体原生裂解酶清除生物被膜

除噬菌体本身可以对生物被膜有一定清除作用外, 研究表明噬菌体编码的裂解酶对细菌生物被膜也有清除作用。根据 Lu 和 Collins 的研究, 他们通过基因工程的手段使大肠埃希菌噬菌体 T7 在感染菌体的同时表达裂解酶 DspB, 发现其对生物被膜中细菌数量的清除率可达 99.997%, 与未表达 DspB 的噬菌体相比, 清除率有了明显的提高<sup>[15]</sup>。Meng 等在研究噬菌体裂解酶对猪链球菌的作用时也发现, 噬菌体裂解酶 LySMP 在清除猪链球菌特别是 SS2-4 和 SS2-H 号菌株所形成的生物被膜时, 清除率在 80% 以上; 相同情况下单独使用噬菌体或抗生素, 清除率通常在 20% 以下, 相比较而言, 噬菌体裂解酶 LySMP 清除猪链球菌形成的生物被膜效果更好; 与此同时研究发现 LySMP 在清除猪链

球菌生物被膜时, 具有非剂量依赖性且 LySMP 可以同时灭活猪链球菌<sup>[16]</sup>。除上述研究之外, Domenech 等发现由肺炎链球菌或其噬菌体编码的不同的细胞壁裂解酶, 在体外和动物模型中可以有效地消灭肺炎链球菌; 其中 LytA 是一种主要的肺炎链球菌自溶酶, 它是一种 N-乙酰胞壁酰基-L-丙氨酸酰胺酶, 对肺炎链球菌形成的生物被膜有强大的清除作用。除 LytA 之外细胞壁溶解酶还包括 LytC、Pal、Cpl-1、Cpl-7 和 Ejl 等, 而且研究发现 Lyt-A 和 Cpl-1 协同作用能够更有效地清除肺炎链球菌生物被膜<sup>[17]</sup>。这些研究表明: 噬菌体编码的裂解酶对生物被膜及受其保护的细菌有较好的清除和杀灭作用, 可以利用裂解酶的这一特性, 将来在临床上应用其治疗与细菌生物被膜相关的感染性疾病。

### 2.2 基因工程改造噬菌体裂解酶清除生物被膜

目前通过组合不同裂解酶结构域来增强裂解酶的杀菌功能, Yang 等<sup>[18]</sup>将 Ply187 (Pc) 和 phiNM3 的 non-SH3b-like 细胞壁结合结构域融合构建的裂解酶 ClyH, 在体内外都有很好的杀菌活性, 而且对不同时形成期的生物被膜也有破坏作用<sup>[19]</sup>。Fenton 等的实验也证实, 由来自金黄色葡萄球菌噬菌体 K 裂解酶 LysK 的截短结构域 (Cysteine, histidine dependant amidohydrolase/peptidase) CHAP<sub>K</sub> 产生的肽酶 CHAP<sub>K</sub> 能作为生物杀伤剂快速降解葡萄球菌形成的生物被膜, 预防和治疗与生物被膜相关的葡萄球菌感染; 研究表明纯的 CHAP<sub>K</sub> 能在 4 h 内完全消除金黄色葡萄球菌 DPC5246 的生物被膜。此外, CHAP<sub>K</sub> 还能阻止金黄色葡萄球菌 DPC5246 生物被膜的形成, 并可减少皮肤表面定殖的金黄色葡萄球菌数量<sup>[20]</sup>。总之, 通过不同蛋白结构域组合策略, 可以设计出对细菌生物被膜清除活性更高的裂解酶类, 为不远将来的应用奠定基础。

## 3 噬菌体联合抗生素或其他物质对生物被膜的清除和抑制作用

### 3.1 噬菌体联合抗生素

在整形外科手术中, 由置入物引起的相关耐药

菌感染是一个严峻的问题。Yilmaz 等用 48 只大鼠建立了由置入物引起的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染模型, 在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染模型中, 将 48 只大鼠分成 4 组, 第 1 小组给予细菌特异性噬菌体 Sb-1 治疗, 第 2 小组给予 14 d 的抗生素治疗[20 mg/(kg·d)替考拉宁], 第 3 小组给予 Sb-1 和抗生素联合治疗, 第 4 小组作为对照组, 初次治疗后的第 15 天, 各小组的菌落形成单位为: 对照组 50 586; 噬菌体 30 788; 抗生素 17 165; 噬菌体加抗生素组 5 000, 而只有噬菌体联合抗生素组没有观察到有生物被膜的形成<sup>[21]</sup>。此外, 金黄色葡萄球菌噬菌体 SAP-26 联合利福平可以促进金黄色葡萄球菌形成的生物被膜的降解<sup>[22]</sup>。由此可见, 噬菌体和抗生素联合使用能够促进耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生物被膜溶解。

### 3.2 噬菌体联合铁拮抗分子

有些分子可以与噬菌体共同作用于生物被膜, 影响其形成。肺炎克雷伯菌是一种能够形成生物被膜的关键细菌, 是八大医院感染致病菌之一。由于噬菌体在注射后易移位, 而且不易渗透到生物被膜内, 所以单独使用噬菌体不能达到有效去除生物被膜的效果。而铁在细菌生长和生物被膜的形成过程中都起着重要的促进作用。Chhibber 等在平板上使用二价钴离子来限制铁的含量并且联用噬菌体 KPO1K2 和 NDP, 发现可以阻止肺炎克雷伯菌 B5055 生物被膜的形成。由这一结果可知, 铁拮抗分子如  $\text{CoSO}_4$  和噬菌体联合使用能够作为阻止细菌生物被膜形成的辅助疗法<sup>[23]</sup>。

### 3.3 噬菌体联合氯

Zhang 等发现从城市污水中分离得到的 RNA 噬菌体混合物可用于控制和消除生物被膜, 400 PFU/mL 和  $4 \times 10^7$  PFU/mL 浓度的噬菌体分别抑制了铜绿假单胞菌  $45\% \pm 15\%$  和  $73\% \pm 8\%$  的生物被膜形成。6 000 PFU/mL 和  $6 \times 10^7$  PFU/mL 浓度的噬菌体分别去除了  $45\% \pm 9\%$  和  $75\% \pm 5\%$  的铜绿假单胞菌生物被膜。210 mg/L 氯能够减少 86% 生物被膜的生长, 但不能去除已形成的生物被膜。然而, 联合使用

$3 \times 10^7$  PFU/mL 的噬菌体和 210 mg/L 氯能够减少 94% 生物被膜的生长, 并清除 88% 已形成的生物被膜。该研究还发现, 在一个连续流动并伴有生物被膜持续生长的系统中, 噬菌体和氯联用 5 d 后去除了  $97\% \pm 1\%$  的生物被膜, 而噬菌体和氯单独使用时分别只去除了  $89\% \pm 1\%$  和  $40\% \pm 5\%$  的生物被膜。对已存在的生物被膜, 联合使用较低浓度的噬菌体 ( $3.8 \times 10^5$  PFU/mL) 和氯, 并不断用水冲洗, 不到 2 d 就可除去  $96\% \pm 1\%$  的生物被膜。激光扫描共聚焦显微镜辅以电镜观察的结果表明, 联合治疗可致生物被膜细胞密度和活力达到最低。这些结果表明, 噬菌体和氯联合治疗用于控制和消除各种表面的细菌生物被膜, 是一种有效的方法<sup>[24]</sup>。

以上研究提示: 抗生素、铁离子和氯等物质都可以影响噬菌体对生物被膜的清除, 有些有正向促进作用, 有些则会降低清除效率, 甚至促进生物被膜形成。这方面的研究成果可以用于指导选择更有效的佐剂, 最大程度地发挥噬菌体清除生物被膜的作用。然而, 噬菌体裂解酶联合抗生素或其他物质对生物被膜的清除和抑制作用方面, 目前还未有相关研究报道。

## 4 展望

在自然界和动物体内外, 绝大多数细菌都会附着在物体表面以生物被膜的形式生长, 附着在病灶或医用器械表面的形成细菌生物被膜, 增加了细菌对多种因素的抵抗作用, 给治疗带来了极大的难度。常规针对细菌所形成的生物被膜治疗手段弊端渐渐显现, 抗生素用于应对已经形成生物被膜的细菌往往不能取得较好的疗效, 寻找新的治疗手段已成为当前医疗迫切需要。细菌耐药的日益研究, 噬菌体治疗重新受到重视<sup>[25]</sup>。而噬菌体及其裂解酶对生物被膜的降解作用无疑为将来在临床上的治疗开辟新的领域。现在被认为的一些生物被膜相关的感染, 包括中耳炎、尿路感染、牙周炎和烧伤感染, 噬菌体治疗相关研究已取得了较大进展。调查表明, 噬菌体在留置医疗装置如血管内导管的应用,

可作为临床相关细菌如金黄色葡萄球菌形成生物被膜减少的策略<sup>[26]</sup>。

目前噬菌体或其裂解酶对生物被膜清除的机制尚未达成共识。Shen 等认为酶类物质发挥作用的主要机制有两种：(1)直接溶解宿主细菌；(2)为裂解生物被膜细胞外基质成分，从而暴露出细菌。他们的研究证实：PlyC，一种噬菌体编码的细胞内溶素，能直接溶解生物被膜基质内的化脓性链球菌<sup>[27]</sup>。根据现有的研究结果对噬菌体或其裂解酶清除生物被膜的机制做出了以下猜测：已知细菌外表面的多糖是生物被膜细胞外基质的主要组成成分，这些“机智”的噬菌体通过产生多糖裂解酶来识别并降解多糖这一主要成分，此时生物被膜的结构遭到了降解，内在的细菌也暴露出来。一旦噬菌体进入了生物被膜内，溶解性噬菌体就能侵染并溶解宿主细菌，释放出更多子代噬菌体，加快细菌的溶解，而此时新生物被膜的形成和维持也会受到影响。值得一提的是，生物被膜内的细菌往往会表现出多重耐药性。抗生素面对生物被膜时的“无能为力”以及其大规模使用将导致细菌耐药性不断提高的问题日益突出。噬菌体及其裂解酶在清除生物被膜方面具有潜在应用价值。

然而，噬菌体及其裂解酶在应用方面也面临着诸多局限，比如宿主谱窄、裂解能力不强、稳定性不高、研发成本高等问题。针对噬菌体宿主谱窄的问题，研究者试图通过将针对不同型别或菌属的噬菌体制备成为鸡尾酒试剂，来克服噬菌体普窄的难题，有研究者将噬菌体与抗生素或者金属离子等一起联合使用来增强噬菌体的杀菌效果，也有研究者用基因工程手段制备基因工程噬菌体，来增强噬菌体清除细菌生物被膜的能力<sup>[15]</sup>。针对噬菌体裂解酶宿主谱窄和杀菌能力不强的问题，目前研究者更多的是在研究裂解酶不同活性结构域功能的基础上，将不同功能域组合，形成嵌合体，或者去除某些功能域，来生产杀伤性更强的工程酶，拓宽其杀菌谱，增强其清除细菌生物被膜能力。随着越来越多的研究者参与到了噬菌体及其裂解酶类的研究中来，它

们终将会应用于临床，造福于人类健康。

## 参 考 文 献

- [1] Monroe D. Looking for chinks in the armor of bacterial biofilms[J]. PLoS Biology, 2007, 5(11): e307
- [2] Sharma G, Rao S, Bansal A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: potential therapeutic targets[J]. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization, 2014, 42(1): 1-7
- [3] Fan X, Li W, Zheng F. et al. Bacteriophage inspired antibiotics discovery against infection involved biofilm[J]. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 2013, 23(4): 317-326
- [4] Xu WS. The selections of medical records about rescuing Chiu Choi Kang at Kuangtse hospital[J]. Shanghai Archives, 1998(4): 52-58 (in Chinese)  
许伟石. 广慈医院抢救邱财康病史档案选载[J]. 档案珍藏, 1998(4): 52-58
- [5] Cui Z, Shen W, Wang Z, et al. Complete genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* phage JD001[J]. Journal of Virology, 2012, 86(24): 13843
- [6] Cui Z, Song Z, Wang Y, et al. Complete genome sequence of wide-host-range *Staphylococcus aureus* phage JD007[J]. Journal of Virology, 2012, 86(24): 13880-13881
- [7] Phee A, Bondy-Denomy J, Kishen A, et al. Efficacy of bacteriophage treatment on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. Journal of Endodontics, 2013, 39(3): 364-369
- [8] Hanlon GW, Denyer SP, Olliff CJ, et al. Reduction in exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2001, 67(6): 2746-2753
- [9] Kim S, Rahman M, Seol SY, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage PA1Ø requires type IV pili for infection and shows broad bactericidal and biofilm removal activities[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(17): 6380-6385
- [10] Kelly D, McAuliffe O, Ross RP, et al. Prevention of *Staphylococcus aureus* biofilm formation and reduction in established biofilm density using a combination of phage K and modified derivatives[J]. Letters in Applied Microbiology, 2012, 54(4): 286-291
- [11] Jassim SA, Abdulmir AS, Abu Bakar F. Novel phage-based bio-processing of pathogenic *Escherichia coli* and its biofilms[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2012, 28(1): 47-60
- [12] Chibeu A, Lingohr EJ, Masson L, et al. Bacteriophages with the ability to degrade uropathogenic *Escherichia coli* biofilms[J]. Viruses, 2012, 4(4): 471-487
- [13] Soni KA, Nannapaneni R. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100[J]. Journal of Food Protection, 2010, 73(8): 1519-1524
- [14] Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(4): 1268-1275
- [15] Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered

- enzymatic bacteriophage[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(27): 11197-11202
- [16] Meng X, Shi Y, Ji W, et al. Application of a bacteriophage lysin to disrupt biofilms formed by the animal pathogen *Streptococcus suis*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(23): 8272-8279
- [17] Domenech M, Garcia E, Moscoso M. *In vitro* destruction of *Streptococcus pneumoniae* biofilms with bacterial and phage peptidoglycan hydrolases[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55(9): 4144-4148
- [18] Yang H, Zhang Y, Yu J, et al. Novel chimeric lysin with high-level antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(1): 536-542
- [19] Yang H, Zhang Y, Huang Y, et al. Degradation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms using a chimeric lysin[J]. Biofouling, 2014: 1-8
- [20] Fenton M, Keary R, McAuliffe O, et al. Bacteriophage-derived peptidase CHAP(K) eliminates and prevents Staphylococcal biofilms[J]. International Journal of Microbiology, 2013: 625341
- [21] Yilmaz C, Colak M, Yilmaz BC, et al. Bacteriophage therapy in implant-related infections: an experimental study[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, 2013, 95(2): 117-125
- [22] Rahman M, Kim S, Kim SM, et al. Characterization of induced *Staphylococcus aureus* bacteriophage SAP-26 and its anti-biofilm activity with rifampicin[J]. Biofouling, 2011, 27(10): 1087-1093
- [23] Chhibber S, Nag D, Bansal S. Inhibiting biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* B5055 using an iron antagonizing molecule and a bacteriophage[J]. BMC Microbiology, 2013, 13: 174
- [24] Zhang Y, Hu Z. Combined treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with bacteriophages and chlorine[J]. Biotechnology and Bioengineering, 2012, 110(1): 286-295
- [25] Thiel K. Old dogma, new tricks-21st century phage therapy[J]. Nature Biotechnology, 2004, 22(1): 31-36
- [26] Lungren MP, Christensen D, Kankotia R, et al. Bacteriophage K for reduction of biofilm on central venous catheter material[J]. Bacteriophage, 2013, 3(4): e26825
- [27] Shen Y, Koller T, Kreikemeyer B, et al. Rapid degradation of *Streptococcus pyogenes* biofilms by PlyC, a bacteriophage-encoded endolysin[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(8): 1818-1824

## 科技信息摘录

### 东北黑土土壤微生物地理分布获进展

土壤微生物是否存在与植物和动物等大型生物相似或不同的地理分布格局, 以及哪些历史和环境因素驱动着这种格局的存在是当前地学和微生物生态学研究的交叉热点课题之一。中国科学院东北地理与农业生态研究所农田分子生态学科组王光华团队在明确了东北黑土农田土壤细菌群落结构地理分布规律的基础上(Soil Biology & Biochemistry, 2014, 70: 113-122), 最近又采用高通量测序技术成功地解析了真菌群落的地理分布规律及其驱动因素。相关研究发表在 Soil Biology & Biochemistry (2015, 83: 29-39)杂志上。

该研究共获得 22 万多条真菌 ITS 序列, 这些序列包括至少 5 个门、20 个纲、超过 70 个目和 350 个属的真菌, 表明黑土中存在种类繁多的真菌分类单元。研究结果发现与细菌群落一样, 黑土真菌也存在明显的地理分布特征, 但历史因素地理空间距离对真菌群落的影响程度高于细菌群落, 表明微生物地理空间分布存在微生物尺度效应(Body size effect)。在土壤因素驱动真菌空间分布格局研究方面, 发现土壤全碳含量与土壤真菌数量呈显著正相关关系, 而与土壤 pH 值无关; 全碳含量还与土壤真菌一些分类单元丰度成显著的正或负的相关关系, 土壤全碳含量是驱动黑土农田土壤微生物地理分布格局的主要土壤因子。研究结果进一步揭示出土壤真菌与细菌具有相似的纬度梯度多样性(Latitudinal diversity gradient), 即呈现高纬度样点微生物多样性低而低纬度样点多样性高的分布格局。

——摘自《科学网》2015-02-11

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/20152111359187835677.shtml>