



## 专论与综述

## 奇异变形杆菌中基因岛介导的多重耐药传播研究进展

李博洋 姚天歌 栾仁栋 王红宁 雷昌伟\*

四川大学生命科学学院 生物资源与生态环境教育部重点实验室 动物疫病防控与食品安全四川省重点实验室 四川 成都 610065

**摘要:** 奇异变形杆菌是导致医院内感染的重要条件致病菌,广泛分布于自然环境及人和动物的肠道中。基因岛是细菌染色体上约 10–200 kb 独立的 DNA 片段,能促进宿主细菌适应复杂多变的环境,与细菌适应性进化密切相关。近年来在奇异变形杆菌基因组中发现了多个与多重耐药密切相关的基因岛,包括沙门菌基因岛 1 及其相关基因岛、SXT/R391 整合性接合元件、PmGRI1 等,表明基因岛在奇异变形杆菌多重耐药形成和传播中具有重要作用。本文对奇异变形杆菌中与耐药相关基因岛的结构特征、传播机制、流行情况等综述,以期对奇异变形杆菌中多重耐药相关基因岛的深入研究提供参考。

**关键词:** 奇异变形杆菌, 基因岛, 多重耐药, 沙门菌基因岛 1, 整合性接合元件

## Research progress in transmission of multidrug resistance mediated by genomic islands in *Proteus mirabilis*

LI Boyang YAO Tiange LUAN Rendong WANG Hongning LEI Changwei\*

College of Life Sciences, Sichuan University; Key Laboratory of Bio-Resource and Eco-Environment, Ministry of Education; Animal Disease Prevention and Food Safety Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610065, China

**Abstract:** *Proteus mirabilis* is an important opportunistic pathogen causing nosocomial infection, and is widely distributed in the natural environment and intestines of humans and animals. Genomic islands (GIs) are 10–200 kb discrete DNA segments located on the chromosome of bacteria, which promote their host bacteria adapting to the complex and varied environment and are closely related with the adaptive evolution of bacteria. In recent years, several GIs associated with multidrug resistance (MDR) have been found in the genome of *P. mirabilis*, including *Salmonella* genomic island 1 and its related GIs, SXT/R391 integrative and conjugative elements and PmGRI1, indicating that GIs play important roles in the MDR formation and transmission in *P. mirabilis*. In this paper we review the research progress in the genetic characteristics, transmission mechanisms and prevalence of those GIs, which provides reference for further

**Foundation items:** International Cooperation Project of Sichuan Province (2018HH0027); Fundamental Research Funds for the Central Universities (SCU2019D013)

\*Corresponding author: E-mail: leichangwei@scu.edu.cn

**Received:** 15-05-2020; **Accepted:** 29-06-2020; **Published online:** 19-08-2020

基金项目: 四川省国际合作项目(2018HH0027); 中央高校基本科研业务费专项资金(SCU2019D013)

\*通信作者: E-mail: leichangwei@scu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-15; 接受日期: 2020-06-29; 网络首发日期: 2020-08-19

study of the GIs associated with MDR in *P. mirabilis*.

**Keywords:** *Proteus mirabilis*, genomic island, multidrug resistance, *Salmonella* genomic island 1, integrative and conjugative elements

奇异变形杆菌隶属于摩根氏菌科变形杆菌属,是革兰氏染色阴性、兼性厌氧的两端钝圆直杆菌。该菌曾经被划入肠杆菌科,Adeolu 等<sup>[1]</sup>通过全基因组系统进化分析正式将其归入到摩根氏菌科中。奇异变形杆菌菌体常有明显的多形性,呈球状、丝状等,借助周生鞭毛运动,在营养琼脂平板(琼脂浓度为 0.5%–3.0%)上生长时,常出现典型的迁徙生长现象。奇异变形杆菌是重要的条件致病菌,广泛分布于自然环境及人和动物的肠道中。目前,奇异变形杆菌已成为院内感染的主要病原菌之一,与尿路感染密切相关<sup>[2]</sup>。由于抗菌药物的大量使用,奇异变形杆菌耐药性问题日益突出<sup>[3]</sup>。此外,奇异变形杆菌对四环素类、多粘菌素类固有耐药,其固有耐药特征进一步加大了临床治疗奇异变形杆菌病时抗菌药物选择上的难度。

可移动遗传元件介导的病原菌多重耐药形成与传播引起了国内外学者的广泛关注,与病原菌耐药性密切相关的可移动遗传元件包括质粒、整合子、插入序列、转座子、基因岛等<sup>[4]</sup>。基因岛是细菌染色体上约 10–200 kb 独立的 DNA 片段,常整合在 tRNA 或 tmRNA 基因的 3'末端,并形成 16–20 bp 左右的正向重复序列;基因岛与染色体基因组相比具有异常的 GC 含量、二核苷酸的偏向性和密码子使用等,内部具有整合酶、转座酶或重组酶等与基因岛移动相关的基因<sup>[5]</sup>。此外,基因岛还携带有与提高宿主细菌适应性相关的基因,具有多种生物学功能,如改变细菌的致病性、异源物质降解、抗菌药物耐药、离子摄取及分泌活性等;据其功能分为毒力岛、耐药岛、代谢岛等,这些基因岛能促进宿主细菌适应复杂多变的环境,在细菌适应性进化中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。

近年来在奇异变形杆菌基因组中发现了多个

与多重耐药密切相关的基因岛,主要包括沙门菌基因岛 1 (*Salmonella* Genomic Island 1, SGI1)及其相关基因岛、SXT/R391 整合性接合元件(Integrative and Conjugative Elements, ICEs)、PmGRI1 等。鉴于基因岛在奇异变形杆菌多重耐药形成和传播中的重要作用,本文将对奇异变形杆菌中与耐药相关的基因岛的结构特征、传播机制、流行情况进行综述。

## 1 SGI1 及其相关基因岛

SGI1 是一个 42.4 kb 的多重耐药基因岛,首次发现于鼠伤寒沙门菌 DT104 克隆中<sup>[7]</sup>。该克隆株曾在全世界范围内广泛流行,其最主要的特征是具有五重耐药表型(氨苄西林、氯霉素、链霉素、磺胺类、四环素,即 ACSSuT 耐药表型)。SGI1 除存在于沙门菌中外,目前已在奇异变形杆菌、摩氏摩根菌、斯氏普罗威登斯菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等中被发现<sup>[8–12]</sup>。

### 1.1 SGI1 的结构特征

SGI1 由 27.4 kb 的骨架区和 15 kb 的多重耐药区组成,其多重耐药区是一个复杂的 In104 型整合子,包含 5 个耐药基因:*aadA2* (链霉素和壮观霉素耐药)、*bla<sub>PSE-1</sub>* (氨苄西林耐药)、*tet(G)* (四环素耐药)、*floR* (氯霉素和氟苯尼考耐药)和 *sulI* (磺胺类耐药)。SGI1 骨架区包含 28 个开放阅读框(Open Reading Frames, ORFs) (S001–S027, S044),主要编码与 SGI1 整合、位点特异性重组、接合转移相关的基因<sup>[13]</sup>。S001/S002 为 *int/xis* 整合剪切酶基因,控制着 SGI1 的位点特异性重组。与多重耐药区前端相连的 S027(*res*)基因同样编码一个位点特异性重组酶,属于解离酶家族;此外,还有部分 SGI1 骨架基因编码一些与接合相关的蛋白,如接

合稳定蛋白(S011、S012)、解旋酶(S023)、ATP 酶(S026)等<sup>[13]</sup>。然而,SGI1 骨架上仍有多个 ORF 的功能尚不清楚,需要进一步阐明。SGI1 存在大量的亚型,主要由插入、转座以及可变区基因盒缺失或交换等造成<sup>[13]</sup>。I 型整合子中耐药基因的丢失、获得或同源重组是导致 SGI1 新亚型产生的最主要原因。此外,Wang 等<sup>[14]</sup>发现插入序列 IS26 在多重耐药区的重排中发挥了重要作用。

### 1.2 SGI1 的传播机制

SGI1 是可移动的基因岛,能够从染色体上切除下来并形成染色体外的环化结构,在 IncA/C 质粒的辅助下水平转移到新的宿主菌中<sup>[15]</sup>。SGI1 在染色体上的整合位点位于编码 tRNA 修饰酶基因 *trmE* (也称为 *thdF*)的 3'末端 18 个碱基处,称为 *attB* 位点;环化的 SGI1 中也存在相同或相似的位点,称为 *attP* 位点;染色体上的 *attB* 位点可与环化的 SGI1 上的 *attP* 位点发生位点特异性重组,从而使 SGI1 整合到染色体上<sup>[13]</sup>。研究表明,SGI1 上的整合酶基因 *int* 和切除酶基因 *xis* 分别调控 SGI1 的整合、切除,IncA/C 质粒接合系统的激活蛋白 AcaCD 能够作为信号分子结合到 SGI1 切除酶基因 *xis* 的启动子,从而激活 SGI1 从染色体上切除下来,确保其水平转移<sup>[16]</sup>。SGI1 上来源于 IV 型分泌系统(T4SS)的 3 个基因(*traN*、*traH*、*traG*)受到激活蛋白 AcaCD 的调控<sup>[17]</sup>,促进 SGI1 的水平传播。

### 1.3 与 SGI1 相关的基因岛

近年来,一些与 SGI1 相关的多重耐药基因岛也相继在多种病原菌中被发现,它们均整合在 *trmE* 的 3'末端 18 bp 处,并携带了各种各样的耐药基因。Siebor 等<sup>[18]</sup>于 2014 年在奇异变形杆菌、海德堡沙门菌中发现了 81.1 kb 的基因岛,命名为变形杆菌基因岛 1 (*Proteus* Genomic Island 1, PGI1);PGI1 的骨架区与 SGI1 有一定同源性,其多重耐药区包含 8 个耐药基因以及大量的转座子、插入序列等。随后 Girlich 等<sup>[19]</sup>2015 年发现了 PGI1 新亚型

PGI1-PmPEL,其携带了碳青霉烯类耐药基因 *bla*<sub>NDM-1</sub> 和超广谱  $\beta$ -内酰胺类酶(ESBLs)基因 *bla*<sub>VEB-6</sub>。Hamidian 等<sup>[20]</sup>于 2015 年在鲍曼不动杆菌中发现了不动杆菌基因岛 1 (*Acinetobacter* Genomic Island 1, AGI1),该基因岛携带了 7 个耐药基因,包括三代头孢菌素耐药基因 *bla*<sub>PER</sub>。Lei 等<sup>[21]</sup>于 2018 年在奇异变形杆菌中发现了变形杆菌基因岛 2 (PGI2),其携带了 14 个不同的耐药基因。Siebor 等<sup>[22]</sup>在临床人源奇异变形杆菌中发现了新型耐药基因岛 GIPmi1,携带 7 个耐药基因,包含多个转座子。

SGI1、SGI2、PGI1、PGI2、AGI1 均属于相同的基因岛家族,在细菌基因组上具有相同的整合位点(*trmE* 的 3'末端 18 bp 处),骨架区具有一定的同源性,推测其具有相同的起源,在遗传进化过程中形成了不同的分支。随着细菌基因组测序的普及,未来可能会发现这类基因岛更多新成员,有助于揭示 SGI1 及其相关基因岛的起源进化。

### 1.4 奇异变形杆菌中 SGI1 及其相关基因岛的流行情况

自 2007 年 Ahmed 等<sup>[8]</sup>首次在奇异变形杆菌中发现 SGI1 以来,目前已在奇异变形杆菌中发现大量的 SGI1 新亚型。Wang 等<sup>[14]</sup>对奇异变形杆菌中发现的 SGI1 进行了归纳总结,至今已在中国、法国、埃及、韩国、巴勒斯坦等国家的人和动物来源的奇异变形杆菌中报道的 SGI1 亚型超过 30 余个;此外,也发现了多个 PGI1、PGI2 亚型。奇异变形杆菌中的 SGI1 及相关基因岛通常携带一些使用年限较长的一代抗菌药物耐药基因,但近年来发现的 SGI1 及相关基因岛能够携带一些临床上重要抗菌药物耐药基因,如碳青霉烯酶基因 *bla*<sub>NDM-1</sub><sup>[19]</sup>、ESBLs 基因(*bla*<sub>VEB-6</sub>、*bla*<sub>CTX-M-15</sub>、*bla*<sub>CTX-M-3</sub>)<sup>[23-25]</sup>、氟喹诺酮类耐药基因(*qnrA1*、*qnrB2*)<sup>[23,26]</sup>以及磷霉素耐药基因(*fosA3*)<sup>[25]</sup>等并介导其传播扩散,表明 SGI1 及相关基因岛能够在进化过程中捕获新的耐

药基因以适应抗性环境。

Boyd 等<sup>[27]</sup>在 2008 年从我国环境、食品及病人粪样来源的 30 株奇异变形杆菌中检出 5 株携带 SGI1, 分别为 SGI1-A、SGI1-I 和 SGI1-O, 这是我国有关奇异变形杆菌中 SGI1 的首个研究报道。Bi 等<sup>[28]</sup>从我国 23 株奇异变形杆菌(17 株医院来源和 6 株超市肉类来源)检出 8 株(34.8%)携带 SGI1-U, 这 8 株菌具有克隆相关性。Siebor 等<sup>[29]</sup>从法国 Dijon 医院的 66 株奇异变形杆菌中检出 7 株携带 SGI1, 检出率为 10.6%。Schultz 等<sup>[30]</sup>从法国 98 株奇异变形杆菌(52 株医院来源和 46 株狗源)检出 12 株携带 SGI1 (5 株医院来源和 7 株狗源)。Sung 等<sup>[31]</sup>从韩国 24 株鸡源奇异变形杆菌中检出 4 株携带 SGI1。Bie 等<sup>[32]</sup>从我国肉鸡屠宰场来源的 57 株耐药奇异变形杆菌中检出 5 株携带 SGI1。Xiao 等<sup>[33]</sup>从我国 288 株临床、食品来源的变形杆菌中发现 14 株携带 SGI1 或 PGI2, 检出率为 4.9%。Wang 等<sup>[14]</sup>从 132 株食品动物来源的奇异变形杆菌中检出 5 株携带 SGI1, 检出率为 3.8%。这些研究表明, SGI1 及其相关基因岛已在人和动物来源的奇异变形杆菌中流行, 其检出率介于 3.8%–34.8%之间。但是, 上述的这些调查主要集中在 SGI1 且部分调查菌株数量偏少, SGI1 相关基因岛(如在我国首次发现的 PGI2)的流行情况有待进一步阐明。

## 2 SXT/R391 ICEs

ICEs 是一种位于细菌染色体上且能接合转移的可移动遗传元件, 携带有接合转移系统, 可以像质粒一样直接进行接合转移, 以前的研究常把 ICEs 误认为是一类质粒, 如质粒 IncJ<sup>[34]</sup>。但 ICEs 与质粒最大的不同是, ICEs 在整合酶的作用下可整合到细菌基因组中的特定位点, 形成环化的中间体进行细菌间的接合转移, 能在宿主中稳定遗传。截至目前, ICEs 统计和命名网站 ICEberg (<http://db-mm1.sjtu.edu.cn/ICEberg/>) 共收录了至少 28 个家族的超过 1 000 个 ICEs<sup>[35]</sup>。其中 SXT/R391

ICEs 是目前研究最多的 ICEs 家族, 也是革兰氏阴性菌中与耐药性密切相关的 ICEs 家族。

### 2.1 SXT/R391 ICEs 的结构特征

SXT/R391 ICEs 全长约为 100 kb, 其携带有相对保守的一类整合酶。在整合酶的作用下 SXT/R391 ICEs 可特异性整合到细菌基因组的 *prfC* 基因<sup>[34]</sup>。近年来, 已在弧菌属、普罗维登斯菌属、变形杆菌属等中发现了超过 100 个 SXT/R391 ICEs, Burrus 等<sup>[34]</sup>将这类具有高度同源整合酶的 ICEs 命名为 SXT/R391 ICEs。Wozniak 等<sup>[36]</sup>对 13 个 SXT/R391 ICEs 的全长序列进行了分析, 发现 SXT/R391 ICEs 家族携带了 52 个几乎一致的核心基因。Bioteau 等<sup>[37]</sup>分析发现这 52 个核心基因中有 43 个是严格保守的, 这些核心基因主要负责 ICEs 的整合/切除、接合转移以及调控等。此外, 研究还发现了 5 个热点区域(Hot Spots, HS1–5)和 5 个可变区域(Variable Region, VRI–V), 这些区域内常常携带耐药基因或其他能提高宿主适应性的功能基因, 使 ICEs 具有多样的生物学功能, 如介导对抗菌药物和重金属耐药<sup>[36]</sup>、调控宿主的运动和生物被膜形成<sup>[38]</sup>、驱动基因岛的转移<sup>[39]</sup>等。SXT/R391 ICEs 的多样性如此丰富, 主要由各个热点区域和可变区域的插入、转座以及缺失或交换等造成<sup>[36]</sup>。

### 2.2 SXT/R391 ICEs 的传播机制

ICEs 的传播过程<sup>[40]</sup>主要分为剪切(环化)、复制、接合、复制、整合。ICEs 整合在细菌染色体上的特定位点(*attB*), 左右两端有 *attL* 和 *attR* 序列作为边界, *attL* 和 *attR* 序列重组后 ICEs 从染色体上剪切下来形成一个环化的中间体; 环化的中间体复制形成单链 DNA, 通过接合转移到受体菌中; 在 DNA 聚合酶的作用下合成互补链形成双链、环化的中间体; ICEs 上的特异性位点 *attP* 与染色体上的 *attB* 位点发生重组, 使 ICEs 整合到宿主菌染色体上<sup>[40]</sup>。Poulin-Laprade 等<sup>[41]</sup>证实 SetCD 调节子在

SXT/R391 ICEs 转移调控中起着重要作用, 其能促进 *int* 和 *tra* 操纵子基因的表达; 而 SetR 是 SXT/R391 ICEs 转移的抑制因子, 抑制 SetC、SetD 表达。

研究表明, ICEs 的传播受到环境刺激因子的调控。诱导细菌产生 DNA 损伤诱导反应(SOS Response)的丝裂霉素 C 或喹诺酮类抗菌药物能使 SXT 的水平转移效率提高数百倍; SOS 反应能够激活依赖 RecA 辅蛋白酶的 SetR 自裂解, 提高 *int* 和 *tra* 操纵子基因的表达水平, 从而促进 SXT 的水平转移<sup>[42]</sup>。此外, Poulin-Laprade 等<sup>[43]</sup>证实在 SOS 反应中 CroS 抑制子在调控 ICEs 转移激活子 SetCD 中也发挥着重要作用。这些研究表明, 能够

诱导细菌 SOS 反应的抗菌药物的大量使用可能促进了 SXT/R391 家族 ICEs 的广泛扩散。

2.3 SXT/R391 ICEs 在奇异变形杆菌中的流行情况

目前已在来自印度、美国、日本、西班牙、中国、法国等<sup>[22,44-48]</sup>的奇异变形杆菌中发现了 20 余个 SXT/R391 ICEs, 大部分携带有耐药基因(表 1)。2016 年 Lei 等<sup>[46]</sup>在 125 株猪鸡源奇异变形杆菌检出 8 株携带 SXT/R391 ICEs, 检出率为 6.4%, 其中 7 株携带了 ICE*Pmi*Jpn1, 1 株携带了一个新型 ICE 命名为 ICE*Pmi*Chn1, 这也是我国奇异变形杆菌中发现的第一个 SXT/R391 ICE。Li

表 1 奇异变形杆菌中发现的 SXT/R391 ICEs

Table 1 SXT/R391 ICEs found in *P. mirabilis*

SXT/R391 ICE	Size (bp)	Source	Country	Year of isolation	Antimicrobial resistance gene(s)	GenBank accession No.	References
R997	85 368	—	India	1977	<i>bla</i> <sub>HMS-1</sub>	KY433363	[44]
ICE <i>Pmi</i> Usa1	79 733	Patient	United States	1986	—	AM942759	[44]
ICE <i>Pmi</i> Spn1	—	Hospital	Spain	2005–2006	<i>bla</i> <sub>CMY-2</sub>	—	[44]
ICE <i>Pmi</i> Jpn1	91 091	Patient	Japan	2006	<i>bla</i> <sub>CMY-2</sub>	KT894734	[44]
ICE <i>Pmi</i> CHN1586	99 355	Patient	China	2008	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KX243404	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN2407	97 078	Patient	China	2009	<i>tet</i> (A)	KX243405	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN2410	93 537	Patient	China	2009	—	KX243406	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN2416	92 556	Patient	China	2009	—	KX243407	[45]
ICE <i>Pmi</i> Fra1	104 247	Patient	France	2012	<i>floR</i> , <i>sul2</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>dfrA32</i> , <i>ereA1</i> , <i>aadA2</i> , <i>aphA1a</i> , <i>tet</i> (C)	MF490434	[22]
ICE <i>Pmi</i> Chn1	92 751	Layer chicken	China	2013	<i>floR</i> , <i>tet</i> (G), <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KT962845	[46]
ICE <i>Pmi</i> Chn2	104 371	Broiler chicken	China	2013	<i>floR</i> , <i>sul2</i>	KY437726	[47]
ICE <i>Pmi</i> Chn3	55 195	Broiler chicken	China	2013	<i>floR</i> , <i>sul2</i> , <i>hph</i> , <i>dfrA32</i> , <i>ereA</i> , <i>aac</i> (3)-IV, <i>aadA2</i>	KY437727	[47]
ICE <i>Pmi</i> Chn4	90 566	Broiler chicken	China	2013	<i>floR</i> , <i>sul2</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i>	KY437728	[47]
ICE <i>Pmi</i> CHN1809	76 218	Patient	China	2013	—	KX243413	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN3237	87 215	Patient	China	2013	—	KX243414	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN3277	104 175	Patient	China	2013	—	—	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN3300	108 335	Patient	China	2013	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KX243415	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN3335	89 996	Patient	China	2013	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i> , <i>tet</i> (A)	KX243416	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN901	89 493	Patient	China	2014	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KX243408	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN902	89 096	Patient	China	2014	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KX243409	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN903	89 644	Patient	China	2014	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i>	KX243410	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN904	94 942	Patient	China	2014	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i> , <i>tet</i> (A)	KX243411	[45]
ICE <i>Pmi</i> CHN905	94 956	Patient	China	2014	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i> , <i>tet</i> (A)	KX243412	[45]
ICE <i>Pmi</i> ChnBCP11	139 487	Swine	China	2016	<i>floR</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i> , <i>sul2</i> , <i>tet</i> (C), <i>cfr</i> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-65</sub> , <i>aphA1</i> , <i>aac</i> (6')-Ib-cr, <i>bla</i> <sub>OXA-1</sub> , <i>catB3</i> , <i>arr3</i> , <i>sul1</i> , <i>fosA3</i> , <i>hph</i> , <i>aacC4</i> , <i>dfrA32</i> , <i>ereA</i> , <i>aadA2</i>	MG773277	[48]

Note: —: Not found

等<sup>[45]</sup>发现食品源和腹泻病人源变形杆菌中 SXT/R391 ICEs 的检出率分别为 4.2% 和 17.3%。2017 年 Bie 等<sup>[47]</sup>在 77 株奇异变形杆菌中检出 6 株携带有 SXT/R391 ICEs, 发现了 3 个新型 ICEs, 分别为 ICEPmiChn2、ICEPmiChn3 和 ICEPmiChn4。目前的调查表明, 奇异变形杆菌中 SXT/R391 ICEs 的流行率介于 4.2%–17.3% 之间。值得注意的是, 2018 年 Lei 等<sup>[48]</sup>报道了中国猪源奇异变形杆菌中存在一个新型 ICE ICEPmiChnBCP11, 携带了包括 rRNA 甲基转移酶基因 *cfr* (介导恶唑烷酮类耐药)、ESBLs 基因 *bla*<sub>CTX-M-65</sub>、磷霉素耐药基因 *fosA3*、氟喹诺酮类耐药基因 *aac(6')-Ib-cr* 在内的 20 种不同的耐药基因, 这也是目前报道的 SXT/R391 ICEs 家族中携带耐药基因最多的 ICE, 表明 SXT/R391 ICEs 可作为一个重要的移动平台来捕获新的耐药基因。这些研究表明, 奇异变形杆菌中的 SXT/R391 ICEs 具有丰富的多样性, 不同生态位奇异变形杆菌中 SXT/R391 ICE 的演化及在促进宿主适应环境中的作用值得深入研究。

除 SGI1 及相关基因岛、SXT/R391 ICEs 这两类基因岛外, Lei 等<sup>[25]</sup>在 2 株同时携带有 PGI2 新亚型、ICEPmiJpn1 的奇异变形杆菌发现了新型多重耐药基因岛 PmGRI1 (GenBank 登录号为 MK861851)。奇异变形杆菌 C55 携带的 PmGRI1 长度为 50.46 kb, 命名为 PmGRI1-C55。该基因岛定位于 PMI3004 和 PMI3005 基因之间, 整合在 tRNA-Sec 末端, 其左右两端存在 20 bp 的正向重复序列; PmGRI1-C55 包含 62 个 ORF, 包括一个酪氨酸型重组酶/整合酶, 与基因岛 GIsul2 (GenBank 登录号为 KX709966) 整合酶相似性为 32.08%, 推测其可能介导 PmGRI1 整合到 tRNA-Sec 的 3' 末端; PmGRI1-C55 的多重耐药区是一个侧翼序列为 IS1 的 Tn2670 的衍生物, 包含了转座子 Tn21 和 6 个耐药基因(*catA1*、*bla*<sub>TEM-1b</sub>、*aphA1a*、*sul2*、*strA*、*strB*)以及一个重金属汞耐药操纵子<sup>[25]</sup>。通过 BLAST 在线比对发现 PmGRI1 不仅存在于奇异变

形杆菌中, 而且还存在于大肠埃希菌中, 其不同菌株中均存在不同程度的变异; 这些基因岛大小介于 26–151 kb 之间, 携带了多样的耐药基因, 还有部分菌株不携带耐药基因<sup>[25]</sup>。值得注意的是, PmGRI1-AOUC-001 同时携带了碳青霉烯类耐药基因 *bla*<sub>KPC-2</sub> 以及 16S rRNA 甲基化酶基因 *armA*, 表明 PmGRI1 也是捕获临床重要抗菌药物耐药基因的重要平台<sup>[25]</sup>。未来需要更多研究阐明 PmGRI1 基因岛在不同种属细菌中的遗传演化及传播机制。

### 3 小结与展望

综上所述, 基因岛在奇异变形杆菌多重耐药形成与传播中发挥着重要作用, 其可作为重要的可移动平台, 在遗传进化过程中捕获新的耐药基因以适应抗性环境。目前已在奇异变形杆菌中发现许多 SGI1 及相关基因岛、SXT/R391 ICEs、PmGRI1 的新变异体, 随着基因组测序技术的普及, 未来可能还会发现更多与耐药相关的基因岛。关于奇异变形杆菌中与耐药相关的基因岛仍有许多科学问题值得深入探索, 比如基因岛的演化、传播机制、生物学功能等。将来可从 3 个方面开展研究: (1) 继续开展调查发现新型多重耐药基因岛或新亚型, 揭示这些基因岛在不同生态位奇异变形杆菌中的演化历程; (2) 利用分子生物学技术揭示基因岛的传播机制, 尤其是如何跨种间传播以及哪些基因参与调控; (3) 开展基因岛与菌株生长性能、毒力、生物被膜形成、环境适应等的相关性研究。这些研究将有助于阐明基因岛的生物学功能, 揭示基因岛在促进奇异变形杆菌适应性进化中的作用。

### REFERENCES

- [1] Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and

- Budviciaceae* fam. nov.[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2016, 66(12): 5575-5599
- [2] Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and urinary tract infections[J]. Microbiology Spectrum, 2015, 3(5): DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013
  - [3] Girlich D, Bonnin RA, Dortet L, Naas T. Genetics of acquired antibiotic resistance genes in *Proteus* spp.[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 00256
  - [4] Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2018, 31(4): e00088-17
  - [5] Dobrindt U, Hochhut B, Hentschel U, Hacker J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2(5): 414-424
  - [6] Juhas M, Van Der Meer JR, Gaillard M, Harding RM, Hood DW, Crook DW. Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene transfer and evolution[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2009, 33(2): 376-393
  - [7] Boyd D, Peters GA, Cloeckaert A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H, Mulvey MR. Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona[J]. Journal of Bacteriology, 2001, 183(19): 5725-5732
  - [8] Ahmed AM, Hussein AIA, Shimamoto T. *Proteus mirabilis* clinical isolate harbouring a new variant of *Salmonella* genomic island 1 containing the multiple antibiotic resistance region[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 59(2): 184-190
  - [9] Schultz E, Barraud O, Madec JY, Haenni M, Cloeckaert A, Ploy MC, Doublet B. Multidrug resistance *Salmonella* genomic island 1 in a *Morganella morganii* subsp. *morganii* human clinical isolate from France[J]. mSphere, 2017, 2(2): e00118-17
  - [10] Soliman AM, Shimamoto T, Nariya H, Shimamoto T. Emergence of *Salmonella* genomic island 1 variant SGI1-W in a clinical isolate of *Providencia stuartii* from Egypt[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, 63(1): e01793-18
  - [11] Cummins ML, Chowdhury PR, Marena MS, Browning GF, Djordjevic SP. *Salmonella* genomic island 1B variant found in a sequence type 117 avian pathogenic *Escherichia coli* isolate[J]. mSphere, 2019, 4(3): e00169-19
  - [12] Cummins ML, Hamidian M, Djordjevic SP. *Salmonella* genomic island 1 is broadly disseminated within gammaproteobacteriaceae[J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 161
  - [13] Hall RM. *Salmonella* genomic islands and antibiotic resistance in *Salmonella enterica*[J]. Future Microbiology, 2010, 5(10): 1525-1538
  - [14] Wang XC, Lei CW, Kang ZZ, Zhang Y, Wang HN. IS26-mediated genetic rearrangements in *Salmonella* genomic island 1 of *Proteus mirabilis*[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 2245
  - [15] Doublet B, Boyd D, Mulvey MR, Cloeckaert A. The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilizable element[J]. Molecular Microbiology, 2005, 55(6): 1911-1924
  - [16] Kiss J, Papp PP, Szabó M, Farkas T, Murányi G, Szakállas E, Olasz F. The master regulator of IncA/C plasmids is recognized by the *Salmonella* genomic island SGI1 as a signal for excision and conjugal transfer[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(18): 8735-8745
  - [17] Carraro N, Durand R, Rivard N, Anquetil C, Barrette C, Humbert M, Burrus V. *Salmonella* genomic island 1 (SGI1) reshapes the mating apparatus of IncC conjugative plasmids to promote self-propagation[J]. PLoS Genetics, 2017, 13(3): e1006705
  - [18] Siebor E, Neuwirth C. *Proteus* genomic island 1 (PGI1), a new resistance genomic island from two *Proteus mirabilis* French clinical isolates[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, 69(12): 3216-3220
  - [19] Girlich D, Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Integration of the *bla*<sub>NDM-1</sub> carbapenemase gene into *Proteus* genomic island 1 (PGI1-PmPEL) in a *Proteus mirabilis* clinical isolate[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(1): 98-102
  - [20] Hamidian M, Holt KE, Hall RM. Genomic resistance island AGI1 carrying a complex class 1 integron in a multiply antibiotic-resistant ST25 *Acinetobacter baumannii* isolate[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(9): 2519-2523
  - [21] Lei CW, Chen YP, Kong LH, Zeng JX, Wang YX, Zhang AY, Wang HN. PGI2 is a novel SGI1-relative multidrug-resistant genomic island characterized in *Proteus mirabilis*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, 62(5): e00019-18
  - [22] Siebor E, De Curraize C, Neuwirth C. Genomic context of resistance genes within a French clinical MDR *Proteus mirabilis*: identification of the novel genomic resistance island GIPm1[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(7): 1808-1811
  - [23] Siebor E, Neuwirth C. The new variant of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1-V) from a *Proteus mirabilis* French clinical isolate harbours *bla*<sub>VEB-6</sub> and *qnrA1* in the multiple antibiotic resistance region[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2011, 66(11): 2513-2520
  - [24] De Curraize C, Neuwirth C, Bador J, Chapuis A, Amoureux L, Siebor E. Two new *Salmonella* genomic islands 1 from *Proteus mirabilis* and description of *bla*<sub>CTX-M-15</sub> on a variant (SGI1-K7)[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(7): 1804-1807
  - [25] Lei CW, Yao TG, Yan J, Li BY, Wang XC, Zhang Y, Gao YF, Wang HN. Identification of *Proteus* genomic island 2 variants in two clonal *Proteus mirabilis* isolates with coexistence of a novel genomic resistance island PmGRI1[J].

- Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020. DOI: 10.1093/jac/dkaa215
- [26] Lei CW, Zhang AY, Liu BH, Wang HN, Guan ZB, Xu CW, Xia QQ, Cheng H, Zhang DD. Molecular characteristics of *Salmonella* genomic island 1 in *Proteus mirabilis* isolates from poultry farms in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(12): 7570-7572
- [27] Boyd DA, Shi XL, Hu QH, Ng LK, Doublet B, Cloeckaert A, Mulvey MR. *Salmonella* genomic island 1 (SGI1), variant SGI1-I, and new variant SGI1-O in *Proteus mirabilis* clinical and food isolates from China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008, 52(1): 340-344
- [28] Bi SL, Yan H, Chen MR, Zhang ZG, Shi L, Wang H. New variant *Salmonella* genomic island 1-U in *Proteus mirabilis* clinical and food isolates from South China[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2011, 66(5): 1178-1179
- [29] Siebor E, Neuwirth C. Emergence of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1) among *Proteus mirabilis* clinical isolates in Dijon, France[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(8): 1750-1756
- [30] Schultz E, Cloeckaert A, Doublet B, Madec JY, Haenni M. Detection of SGI1/PGI1 elements and resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Proteae* of animal origin in France[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 32
- [31] Sung JY, Kim S, Kwon G, Koo SH. Molecular characterization of *Salmonella* genomic island 1 in *Proteus mirabilis* isolates from Chungcheong province, Korea[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2017, 27(11): 2052-2059
- [32] Bie LY, Fang M, Li ZQ, Wang MY, Xu H. Identification and characterization of new resistance-conferring SGI1s (*Salmonella* genomic island 1) in *Proteus mirabilis*[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 3172
- [33] Xiao T, Dai H, Lu BH, Li ZP, Cai HY, Huang ZZ, Kan B, Wang DC. Distribution and characteristics of SGI1/PGI2 genomic island from *Proteus* strains in China[J]. Infection, Genetics and Evolution, 2019, 70: 123-130
- [34] Burrus V, Marrero J, Waldor MK. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements[J]. Plasmid, 2006, 55(3): 173-183
- [35] Liu M, Li XB, Xie YZ, Bi DX, Sun JY, Li J, Tai C, Deng ZX, Ou HY. ICEberg 2.0: an updated database of bacterial integrative and conjugative elements[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D660-D665
- [36] Wozniak RAF, Fouts DE, Spagnoletti M, Colombo MM, Ceccarelli D, Garriss G, Déry C, Burrus V, Waldor MK. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs[J]. PLoS Genetics, 2009, 5(12): e1000786
- [37] Bioteau A, Durand R, Burrus V. Redefinition and unification of the SXT/R391 family of integrative and conjugative elements[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2018, 84(13): e00485-18
- [38] Bordeleau E, Brouillette E, Robichaud N, Burrus V. Beyond antibiotic resistance: integrating conjugative elements of the SXT/R391 family that encode novel diguanylate cyclases participate to c-di-GMP signalling in *Vibrio cholerae*[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(2): 510-523
- [39] Daccord A, Ceccarelli D, Burrus V. Integrating conjugative elements of the SXT/R391 family trigger the excision and drive the mobilization of a new class of *Vibrio* genomic islands[J]. Molecular Microbiology, 2010, 78(3): 576-588
- [40] Wozniak RAF, Waldor MK. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow[J]. Nature Reviews Microbiology, 2010, 8(8): 552-563
- [41] Poulin-Laprade D, Matteau D, Jacques PÉ, Rodrigue S, Burrus V. Transfer activation of SXT/R391 integrative and conjugative elements: unraveling the SetCD regulon[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(4): 2045-2056
- [42] Beaber JW, Hochhut B, Waldor MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes[J]. Nature, 2004, 427(6969): 72-74
- [43] Poulin-Laprade D, Burrus V. A  $\lambda$  cro-like repressor is essential for the induction of conjugative transfer of SXT/R391 elements in response to DNA damage[J]. Journal of Bacteriology, 2015, 197(24): 3822-3833
- [44] Toleman MA, Walsh TR. Combinatorial events of insertion sequences and ICE in Gram-negative bacteria[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2011, 35(5): 912-935
- [45] Li XY, Du Y, Du PC, Dai H, Fang YJ, Li ZP, Lv N, Zhu BL, Kan B, Wang DC. SXT/R391 integrative and conjugative elements in *Proteus* species reveal abundant genetic diversity and multidrug resistance[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 37372
- [46] Lei CW, Zhang AY, Wang HN, Liu BH, Yang LQ, Yang YQ. Characterization of SXT/R391 integrative and conjugative elements in *Proteus mirabilis* isolates from food-producing animals in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(3): 1935-1938
- [47] Bie LY, Wu H, Wang XH, Wang MY, Xu H. Identification and characterization of new members of the SXT/R391 family of integrative and conjugative elements (ICEs) in *Proteus mirabilis*[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017, 50(2): 242-246
- [48] Lei CW, Chen YP, Kang ZZ, Kong LH, Wang HN. Characterization of a novel SXT/R391 integrative and conjugative element carrying *cfr*, *bla*<sub>CTX-M-65</sub>, *fosA3*, and *aac(6')-Ib-cr* in *Proteus mirabilis*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, 62(9): e00849-18