

前噬菌体

黎 庶 胡福泉*

(第三军医大学基础部微生物学教研室 重庆 400038)

摘 要: 随着微生物基因组测序工作的广泛展开, 前噬菌体在宿主菌基因组中普遍存在的事实已逐渐为人们所接受。相关研究工作的深入揭示前噬菌体并不只是细菌体内一个简单的寄生体, 相反是细菌生理活动相当活跃的参与者, 在宿主菌生命活动中发挥着重要的作用。对前噬菌体的深入了解将丰富人们对多种生命现象的认识。本文即是关于前噬菌体的分类、分布、鉴定、进化及其与宿主菌相互作用等知识点的一个简单综述。

关键词: 前噬菌体, 溶原性细菌, 前噬菌体鉴定, 相互作用

Prophages

LI Shu HU Fu-Quan*

(Department of Microbiology of the Third Military Medical University, ChongQing 400038, China)

Abstract: It is common in bacterial genomes of the integration of prophages. As an important participant of the vital movement of their hosts, prophages affect closely the biological properties of the hosts. Therefore, if we want to comprehend a bacterial genome fully, it is essential to recognize and understand accurately prophages in it. This article is a compendious review about the classification, distribution, identification, evolution of prophages and the interaction with their hosts.

Keywords: Prophage, Lysogenic bacterium, Identification of prophage, Interaction

噬菌体(bacteriophage)是感染细菌、真菌、放线菌及螺旋体等微生物的病毒。噬菌体在自然界中广泛存在且种类繁多, 根据其在宿主菌体内复制过程及生存状态的差异, 噬菌体可分为毒性噬菌体(即裂菌性噬菌体)和温和噬菌体(即溶原性噬菌体)两大类。其中, 裂菌性噬菌体能在敏感宿主菌体内增殖并使之裂解死亡; 而温和性噬菌体虽然在某些理化因素影响下也可导致宿主菌的裂解, 但将基因组整合于宿主菌基因组中, 随细菌基因组进行复制及传代是其主要的存在方式, 此时温和噬菌体和宿主菌之间建立起相对稳定的寄生关系。这种带有噬菌体基因组的细菌称为溶原性细菌(lysogenic bacterium)。

而整合于宿主菌基因组中的噬菌体则为前噬菌体(prophage)。

随着细菌基因组测序和注释工作的飞速推进, 科学家们发现细菌染色体中整合前噬菌体基因组的现象普遍存在: 就目前已完成基因组测序的细菌而言, 约 65%的细菌基因组中携带有前噬菌体, 某些细菌携带的前噬菌体序列竟接近细菌基因组容量的20%^[1]。越来越多的研究也证实前噬菌体在细菌的生长繁殖乃至进化过程中均发挥着重要的作用。因此要完全彻底地解读细菌基因组, 就必须对其中携带的前噬菌体有一个清晰的认识。本文即针对前噬菌体及其与宿主菌间的相互关系进行简单的综述。

* 通讯作者: Tel: 86-23-68752240; ✉: hoofuquan@yahoo.com.cn
收稿日期: 2008-09-03; 接受日期: 2008-12-01

1 前噬菌体的分布

对已完成测序的细菌基因组的系统性分析显示, 前噬菌体在细菌基因组中广泛存在。如 Schmieger H 等科学家发现分离到的 173 株伤寒沙门氏菌中有 136 株带有前噬菌体^[2]; Casjens S 和同事则从 51 株细菌的基因组中发现了约 230 个前噬菌体^[3];。这些数据不仅证实了前噬菌体存在的普遍性, 同时也提示在一株细菌的基因组可能同时整合多个前噬菌体。表 1 就列出了 3 株大肠杆菌基因组中携带的前噬菌体种类, 其中, O157:H7 Sakai 菌株基因组中竟包含了 19 个前噬菌体基因组元件, 其序列之和几乎相当于细菌基因组总量的 16%之多。

表 1 三株大肠杆菌基因组中携带的前噬菌体种类
Table 1 Prophages in three *Escherichia coli* genomes

<i>E. coli</i> K-12	<i>E. coli</i> O157:H7 EDL933	<i>E. coli</i> O157:H7 Sakai	Phage type
CP4-6	CP-933I, CP-933H	Sp1, Sp2	Lambdoid, P4-like
DLP-1	—	—	Lambdoid
λ	CP-933K	Sp3	Lambdoid
—	CP-933M	Sp4	Lambdoid
—	933W	Sp5	Lambdoid
—	CP-933N	Sp6	Lambdoid
—	CP-933C	Sp7	Unstudied type
e14	CP-933 (2')	Sp8	Lambdoid
—	CP-933O (2' 4')	Sp9	Lambdoid
Rac	CP-933R	Sp10	Lambdoid
QIN	CP-933P	Sp11, Sp12	Lambdoid
—	CP-933T	Sp13	Somewhat P2-like
—	CP-933U	Sp14	Lambdoid
CP4-4	—	SpLE2	Unclear
PR-2	—	—	P2-like highly deleted
—	CP-933V	Sp15	Lambdoid
CPS-5	CP-22	Sp16	P22-like highly deleted
Eut	—	—	P22-like highly deleted
CP4-5	CP-933Y	Sp17	Lambdoid
—	—	Sp18	Mu-like

当然, 也存在某些具有较大基因组的细菌仅携带极少前噬菌体的情况, 如铜绿假单胞菌 PAO1 基因组 (6.3 Mb) 中仅含有两个具细菌素样功能的尾样

前噬菌体(tail-like bacteriocins), *Sinorhizobium meliloti* 1021 (6.7 Mb) 基因组中甚至没有发现前噬菌体的存在。出现这样的情况, 或许是因为某些细菌拥有特定的机制能阻止前噬菌体的整合; 抑或是我们碰巧选择了其中没有整合入前噬菌体的菌株进行测序; 另外, 也不能排除由于目前前噬菌体鉴定标准不完善及鉴定技术限制, 使得我们对某些前噬菌体还不能识别的可能性存在。不过, 我们也必须意识到: 如果细菌的生长条件(如实验室环境)总是在频繁地诱导其内在前噬菌体从宿主菌基因组解离释放, 就可能形成一种人为的选择压力使细菌丢失前噬菌体。

2 前噬菌体及前噬菌体样元件的分类

存在于细菌基因组中具有前噬菌体序列特征的 DNA 片段, 根据其序列完整与否及前噬菌体功能的有无, 可分为功能性前噬菌体(functional prophages)和前噬菌体样元件(prophages-related entities)两大类。

功能性前噬菌体, 也称可诱导性前噬菌体(inducible prophages), 即具有完整功能的前噬菌体。该类前噬菌体具有溶原和裂菌两种生长方式, 在某些环境因素或诱导剂(如紫外线照射或用丝裂霉素 C 处理)的影响下, 能从菌细胞基因组上解离并进入裂菌周期, 最终导致宿主菌的裂解和大量子代噬菌体释放。

前噬菌体样元件又可分为: 缺陷型前噬菌体(defective prophages)、卫星前噬菌体(satellite prophages)、噬菌体尾样细菌素元件(tail-like bacteriocins)及基因转移因子(gene transfer agents, GTAs)。其中, (1)缺陷型前噬菌体, 也称隐匿性前噬菌体(cryptic prophages)。因基因序列缺失或基因功能衰减, 这类前噬菌体序列中虽然拥有部分噬菌体功能基因, 却不能进入裂菌生长阶段。目前鉴定出的前噬菌体绝大多数是缺陷型噬菌体。如 *E. coli* K-12 前噬菌体 Rac^[3]、e14^[4]、DLP12^[5]及枯草芽孢杆菌前噬菌体 186 (PBSX)^[6]、SKIN^[7]等均属此类。Rac 是第一个被鉴定的缺陷型前噬菌体^[3], 其实质是一个 λ 类前噬菌体, 只不过在进化过程中丢失了原始序列约 60%的组分^[8]。(2)卫星前噬菌体是另一类功能性前噬菌体, 虽然自身序列中不带有结构蛋白基因, 却能利用其它噬菌体的结构蛋白组装成壳体, 并包

<http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>

裹自身 DNA 形成成熟噬菌体。要弄清卫星前噬菌体与其依赖的功能性噬菌体之间的共生关系,最好例子来自卫星噬菌体 P4 及具有完整功能的 P2 噬菌体^[9]: P4 噬菌体携带的基因能完成自我 DNA 复制,也能启动并调节 P2 噬菌体结构蛋白基因的表达并使形成的 P2 头部衣壳变小到仅能容纳相对较小 P4 噬菌体基因组,从而转变为 P4 噬菌体特有的头部衣壳。(3)噬菌体尾样细菌素元件。部分细菌能产生细菌素以杀死其它的细菌。在宿主菌的基因调控下,某些噬菌体的尾部基因也能表达具细菌素样功能的蛋白。例如,铜绿假单胞菌 PAO1 F、R 细菌素的编码基因簇就分别与 λ 、P2 噬菌体的尾部基因几乎完全相同^[10]。(4)基因转移因子(GTAs)样前噬菌体。某些细菌携带的前噬菌体基因能表达 GTAs。如 *Rhodobacter* GTAs 就是由细菌基因组中自带的约 15 kb 大小的噬菌体头部和尾部基因所编码^[11]。GTAs 是一类有尾噬菌体样颗粒,只不过头部衣壳中装入的是细菌基因组的随机片段。这些颗粒不能似病毒一样繁殖,却能将携带的 DNA 片段传递给同种的另一个细菌,并通过同源重组改变受体菌的某些遗传信息。

3 前噬菌体的整合

通常情况下,绝大多数前噬菌体会整合入细菌 tRNA 基因内,而后在 attP 位点重建原始的 tRNA 基因,忠实地补偿蛋白编码序列的改变,因而一般不会引起宿主菌蛋白表达谱的变化。不过,虽然整合入 tRNA 基因是前噬菌体的优势选择,整合到基因间区或整合入 ORFs 的情况也时有发生,而 ORF 内的整合常会导致宿主菌功能蛋白的变异。如 λ 类前噬菌体(phage21)就整合入异柠檬酸盐脱氢酶的 ORF 内并引起其 3'末端约 165 bp 的变化^[12],甚至还有前噬菌体将 attP 位点定位到噬菌体整合酶基因内部,并导致了 int 基因的改变^[13]。

一般而言,温和噬菌体都有着其唯一且相对固定的整合位点,但它们并非每次都能精确地整合入宿主菌基因组的同一位置。就大肠杆菌而言, λ 噬菌体常整合到单一位置,P2 噬菌体却拥有至少 10 个可能的整合位点^[14],而 Mu 噬菌体则可在宿主菌基因组上随机整合^[15]。值得一提的是,少部分前噬菌体不进行整合,而是以线性或环状质粒的形式存在于

菌细胞中,如 P1、N15、LE1、f20 和 fBB-1 等前噬菌体。

4 前噬菌体的进化

对噬菌体来说,通过裂菌方式增殖与整合入细菌基因组中复制承受着完全不同的选择压力,整合事件可将噬菌体 DNA 从进化选择压力中解放出来。就细菌而言,一方面,前噬菌体的整合可帮助其获取外来有用序列,增强病原菌致病性,提高其对生存环境的适应能力;另一方面,前噬菌体基因的插入也给细菌带来了负面影响:不但需要承担复制这些外来 DNA 所增加的额外代谢负荷;还要在前噬菌体经诱导进入裂菌周期时,面临着被裂解死亡的危险。于是,为了更好的生存,在进化压力的选择下,宿主菌和前噬菌体双方通过一定的措施,调整并平衡着彼此之间的寄生关系。主要有以下几个方面:

1)基因突变:从宿主菌的角度,希望通过失活性突变封闭前噬菌体带有的潜在致死性基因或与前噬菌体诱导密切相关的关键基因的表达。

2)基因缺失:溶原菌会选择删除大片段的前噬菌体 DNA 以降低因其整合带来的 DNA 复制负担。当然,那些能增强溶原菌环境适应能力的有用基因会从删除片段中截留下来,并最终成为细菌染色体的一部分,有害的基因序列则不可避免的会被丢弃。同时,细菌也会删除自身的一些垃圾序列,尽可能缩小基因组,降低自身代谢负荷。这也是为什么经过长期的进化历程,尽管不断受到寄生 DNA 的炮轰而细菌的基因组大小并没有明显增加的原因,而目前在细菌基因组中发现的假基因也是基因部分缺失的结果。在小容量的基因组中避免存在整合型前噬菌体也是宿主菌的一种保护性举措。*B. burgdorferi* B31 和 *Chlamydia pneumoniae* AR39 是目前所知的两个最小的拥有前噬菌体的原核细胞型微生物,二者的前噬菌体均以质粒的方式存在于菌细胞中^[1,16]。

3)外源性非噬菌体基因的进入:以 *trkG* 基因为例,*trkG* 是一个与钾离子摄取相关的基因,存在于 λ 类噬菌体基因组中的一个据目前所知不携带任何必需基因的区域^[17],对现有资料的分析显示,所有功能性噬菌体均不拥有此基因或同源基因。虽然噬菌体巨大的生物多样性使得判断此类基因是否为推定

的噬菌体基因十分棘手, 但关于 *trkG* 基因的来源, 更多认为是在噬菌体整合到宿主菌染色体后转移到前噬菌体基因组中的一段非噬菌体 DNA 序列。

4) 噬菌体之间的同源重组: 漫长进化历程中, 对于一个给定的菌细胞而言, 经历了无数次相同或不同噬菌体的感染与释放, 相同或不同前噬菌体的整合与激活。在这噬菌体来来去去的过程中, 噬菌体间基因的同源重组或等位交换不可避免的发生, 使得不同来源的噬菌体之间常会发现有大片段的相同序列存在。另外, 当外源性噬菌体感染细菌后, 也可能与宿主菌染色体中原本整合的前噬菌体序列发生重组, 推动噬菌体基因组的进化。

分析噬菌体的基因组, 人们提出一种噬菌体间基因重组的模块理论: 噬菌体基因组是许多功能基因模块的镶嵌体(如图 1 所示), 感染同一细菌的噬菌体的基因模块可自由地通过重组进行交换。科学家们认为 P22、 λ 、N15 三个噬菌体之间存在的大量同源序列(图 1 中各噬菌体基因组间的灰色区域)就是当其中任两类或三类噬菌体同时感染同一细菌时, 噬菌体基因组之间以模块交换方式进行同源重组的结果。

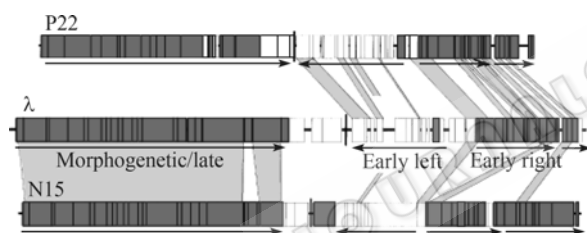


图 1 噬菌体基因组的模块镶嵌模式

Fig. 1 Temperate phage genome mosaicism mode

总之, 在整合入宿主菌染色体后, 前噬菌体经历一系列复杂的生物学过程, 基因组已发生了明显的变化, 表现出丰富的生物多样性。

5 前噬菌体的鉴定

为了更好认识细菌基因组(或前噬菌体), 我们必须对细菌基因组中含有的前噬菌体序列进行鉴定和分析, 然而由于噬菌体基因组丰富的生物多样性以及我们对于噬菌体相关知识的相对缺乏, 再加上目前鉴定技术的限制, 使得从庞大的宿主菌基因组识别和鉴定出潜伏于其中的前噬菌体序列, 对于我们而言是一个棘手且带有明显个人主观色彩的难题,

尤其当出现类似缺陷型前噬菌体那样噬菌体鉴别特征不典型的前噬菌体时。

5.1 技术上的难题

首先, 从实际操作的角度来说, 由于前噬菌体序列没有汇编入 NCBI(National Center for Biotechnology Information)网站的噬菌体数据库, 感兴趣的科学家不得不通过查询原始文献或通过 GenBank 入口注释细菌基因组以定位和分析其中的前噬菌体序列。其次, 从细菌基因组中鉴定前噬菌体尚未建立统一的标准, 且由于前噬菌体在细菌基因组中的存在形式多种多样, 如可诱导性前噬菌体, 或通过缺失、插入、重组改变了大部分基因的前噬菌体残余物等, 使得用计算机程序检测前噬菌体有着相当大的难度。再次, 到目前为止, NCBI 噬菌体数据库中收纳的数据还很少, 且以长尾噬菌体(*Siphovirus*)基因组为主, 仅有少量丝状噬菌体(*Inovirus*)、短尾噬菌体(*Podovirus*)及肌尾噬菌体(*Myovirus*)基因组, 不足以提供足够的信息帮助研究者总结、分析和提炼出噬菌体序列的特征以辅助前噬菌体的鉴定。另外, 某些前噬菌体以质粒方式存在于菌细胞内, 也给前噬菌体的识别带来了一定困难。因而, 从庞大的细菌基因组序列库中识别前噬菌体仍然是一个尚未解决的技术难题。由于这样的原因, 就那些已完成测序的细菌基因组而言, 我们可能还低估了其中前噬菌体的含量。

5.2 鉴定标准的选择难题

首先, 前噬菌体序列本身特有的一些属性可帮助我们进行识别, 如某些前噬菌体基因组的 G+C 含量、寡聚核苷酸出现频率以及密码子使用偏嗜性等和宿主菌有着较大差异, 但这些标准也不是绝对无误的。例如, 依据密码子使用偏嗜性鉴定出的前噬菌体就难以与其他通过基因水平转移方式获得的 DNA 片段相区别。

另外, 噬菌体表达的一些特有或高度保守的蛋白可作为鉴定前噬菌体的标志物。常常认为那些参与噬菌体整合、裂解、DNA 复制及基因表达调控等过程的基因可作为鉴定前噬菌体的遗传学标记。但是, 什么样的整合酶才是噬菌体所特有仍然不太清楚, 因为某些非噬菌体类的元件(如致病岛、质粒及整合子等)可能因生物学特性的需要带有整合酶基因。同时, 自然界中也存在由细菌基因组编码的整合酶(如 *XerC/D*), 反之, 质粒型前噬菌体却并不带

<http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>

有整合酶基因。又如噬菌体溶解酶,虽然有着多种不同的存在形式(如 λ 噬菌体内溶素,噬菌体脱酰胺酶等),但仍是一类高度保守的噬菌体蛋白。不过需要注意的是某些细菌基因编码的自溶酶与之有着较高同源性常会干扰以之为指标的前噬菌体序列找寻。同样,前噬菌体会表达核酸酶、解旋酶、DNA多聚酶等蛋白参与自身的DNA代谢或蛋白表达调控,但宿主菌也有同样功能的蛋白产生。所以,这些噬菌体基因的出现可能是前噬菌体存在的有利证据,但也不是前噬菌体一定存在的绝对指标。

就那些编码噬菌体结构蛋白的基因而言,由于宿主菌不会表达类似蛋白因而常被作为识别前噬菌体的特异性指征。例如噬菌体拥有的二十面体对称的头部;长短不一,能收缩或不能收缩的尾部等均是其区别于宿主菌的明显结构特征,相应构成蛋白的编码基因不容置疑可作为从宿主菌基因组中找寻前噬菌体的依据。但实际运用上却遇上了另外的困境:虽然由这些蛋白组装而成的噬菌体结构宏观上近乎相同,但就不同的噬菌体而言,这些蛋白(或编码基因)却没有显著相似性存在,难以用于前噬菌体的鉴定。如不同种类噬菌体的支架蛋白,头尾结合蛋白,尾板蛋白之间常常没有同源性可言;就连病毒装配的中心蛋白—衣壳蛋白也常常难有可识别的相似性存在(比如肠杆菌科噬菌体 λ 、P2、P22、HK97、Mu和T7噬菌体,虽然拥有即便是在电镜下也难以区分的头部形态结构,但它们的衣壳蛋白却各不相同)。

噬菌体组装蛋白(噬菌体末端酶、门蛋白、头成熟相关蛋白酶、衣壳蛋白、尾部中轴蛋白、尾标尺蛋白及尾丝蛋白等)高度保守,因而其编码基因的同源性高低常可用于噬菌体类别的鉴定。但这些蛋白的稳定程度也有较大差异,其中,衣壳蛋白、尾部中轴蛋白及头成熟相关蛋白酶相对更易变异,公认最为保守的当数末端酶和门蛋白。

罗列了如此多的困难,让人觉得从细菌基因组中识别前噬菌体好象根本无法实现,但也不必过分灰心,因为仍然存在一些较客观的鉴定标准可帮助我们找寻前噬菌体。譬如,噬菌体基因组常根据基因功能的不同划分成界限鲜明的基因簇。那些编码DNA相互作用蛋白的基因常常会定位于目标DNA序列的附近,以整合酶为例,其编码基因多位于或非常接近噬菌体整合位点附近,它的出现可特异性

地标记整合入宿主菌染色体的前噬菌体基因组的一个末端位置。又如,几乎在所有有尾噬菌体或前噬菌体基因组中,与噬菌体组装相关的基因常常以一个相当保守的顺序依次排列:末端酶—门蛋白—蛋白酶—支架蛋白—主要头部衣壳蛋白—头尾连接蛋白—尾轴蛋白—尾标尺蛋白—尾板蛋白—尾丝蛋白^[18](如图2所示),其他与组装无关的基因一般不会出现在这一个基因簇中。虽然,就某些较大的裂菌性噬菌体(如T4噬菌体)而言,排列顺序会有所调整,但仍然是十分保守的。

5.3 目前前噬菌体鉴定的程序

总结目前条件下前噬菌体鉴定的经验,还是有一定的规律或程序可循:首先,通过GenBank查找并注释位于细菌基因组中的整合酶基因;接着,在整合酶基因上游及下游约一个前噬菌体基因组的地方寻找两个彼此严密配对的序列,即噬菌体的*attL*和*attR*位点;然后,检查预测的基因图谱,寻找一个超长的ORF,它常常是噬菌体尾标尺蛋白编码基因;最后,找寻像末端酶大亚基及门蛋白这样高度保守的特征性噬菌体结构蛋白编码基因也是一个极其有效的手段;当然,与细菌基因组中其它基因之间缺乏关联性也可作为一个检测标准。

6 前噬菌体与宿主菌间的相互作用

6.1 前噬菌体与基因水平转移

通常认为,生物体的基因组由两部分组成:高度保守的核心序列(由基因组的垂直进化而来)和基因组中的易变部分(通过基因的水平转移获得)。

目前,在生物学领域,关于遗传物质的垂直传递和水平转移在细菌进化中作用的讨论相当活跃。一些学者认为以树状种系发生为特征的达尔文垂直进化理论应被以细菌间基因水平转移为特征的网状系统发生理论所代替。也有科学家认为这一说法高估了基因水平转移(Horizontal Genetic Transfer, HGT)在细菌进化中的作用。从医学微生物学及医学流行病学角度来分析,我们认为HGT促进了细菌的短期内进化。通过对近100年发生的多个新现疾病的分析,用基因垂直进化的理论无法解释细菌在这么短的时间内能发生如此明显的变异,新型病原菌的出现极有可能源于外源性DNA的横向采集(或DNA片段的丢失,或二者兼而有之),即HGT。科学家们认为细菌每 10^6 年会捕获并拥有16 kb的外来DNA

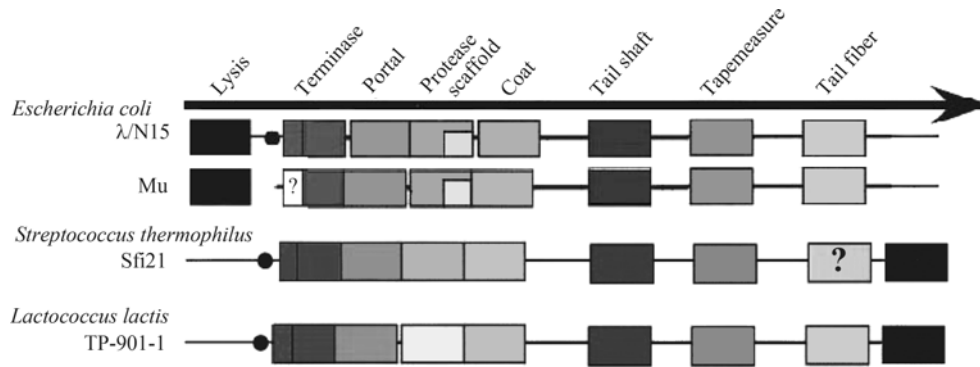


图 2 温和噬菌体形态结构操纵子中的保守基因及保守的基因排序
Fig. 2 Conserved genes and gene order in temperate phage morphogenetic operons

序列^[14]。整合型质粒、转座子及前噬菌体是细菌间 HGT 的重要载体, 对多株同种或不同种细菌的基因组测序分析显示, 前噬菌体是细菌短期内表现出种内或种间生物多样性的主要原因。研究显示: *E. coli* K-12 标准株与病原性大肠埃希菌 O157 EDL933 株的基因组拥有约 4.1 Mb 的共有保守序列和一定量的特异性序列(0.5 Mb 的 K-12 特异序列和 1.3 Mb 的 O157 特异序列)^[19]。其中, 将近一半的 O157 特异序列为可移动性 DNA, 而绝大多数为前噬菌体序列。

6.2 前噬菌体与宿主菌生物多样性

细菌基因组中容纳了大量功能完整或缺陷的前噬菌体, 不论是作为一种外来性遗传物质, 还是作为一种作用于宿主菌基因结构的选择力, 前噬菌体在宿主菌的进化历程中发挥着重要的作用^[3]。前噬菌体的插入不仅赋予宿主菌某些噬菌体来源的毒力因子, 增强菌细胞对生存环境的适应能力。通过微点阵分析^[20]及 PCR 扫描, 研究者发现细菌基因组中携带的前噬菌体往往也是致病性菌株和非病原菌之间致病力差异之所在^[21]。实际上, 众多病原性细菌的毒力因子(如霍乱毒素、志贺毒素、白喉毒素等)都是由前噬菌体基因编码, 且前噬菌体基因在病原菌 *S. enterica* serovar Typhimurium 致病力方面的贡献已通过动物实验得到验证^[2]。同时, 前噬菌体也是细菌种内或种间生物多样性的主要原因。其中最典型的例子来源于化脓性链球菌, 其不同 M 血清型菌株间的差异全部归因于其基因组中整合的前噬菌体^[22], 又如存在于伤寒沙门菌 Typhi 与 Typhimurium 血清型基因组间 12 个大的差异性区域中, 9 个属于前噬菌体或前噬菌体残迹^[20]。另外, 前噬菌体基因编码的噬菌体抑制物及重感染排除机制还能保护宿主菌

免受其他噬菌体的感染, 也能帮助前噬菌体不被外来的超感染噬菌体所替代。

当然, 除了以上提及的有利因素外, 前噬菌体也可能自发地或在某些环境因素的作用下从宿主菌基因组中解离出来, 进入裂菌周期, 并最终导致宿主菌的死亡。一些重要的噬菌体如 λ、P22、P2、P4 等噬菌体就是在它们从溶原菌基因组中释放时被发现的。

7 小结

综上所述, 前噬菌体并不只是细菌染色体一个被动的遗传性负荷, 相反是细菌生理活动相当活跃的参与者。作为细菌间基因水平转移的重要载体, 它的存在不仅赋予细菌基因组丰富的生物多样性, 也因此影响着宿主菌的生命活动。因此, 要充分认识和了解与人类关系极为密切的细菌群体, 就不能忽视对寄居于其染色体中的前噬菌体的研究与学习。

参 考 文 献

- [1] Carlos C, Ghislain F, Harald B. The impact of prophages on bacterial chromosomes. *Mol Microbio*, 2004, **53**(1): 9–18.
- [2] Schmiegier H, Schicklmaier P. Transduction of multiple drug resistance of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104. *FEMS Microbiol Lett*, 1999, **170**(1): 251–256.
- [3] Casjens S. Prophages and bacterial genomics: what have we learned so far? *Mol Microbiol*, 2003, **49**(2): 277–300.
- [4] Mehta P, Casjens S, Krishnaswamy S. Analysis of the lambdoid prophage element e14 in the *E. coli* K-12 genome. *BMC Microbiol*, 2004, **4**: 4.
- [5] Srividhya KV, Krishnaswamy S. Subclassification and

<http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>

- targeted characterization of prophage-encoded two-component cell lysis cassette. *J Biosci*, 2007; **32**(5): 979–990.
- [6] Krogh S, Jørgensen ST, Devine KM. Lysis genes of the *Bacillus subtilis* defective prophage PBSX. *J Bacteriol*, 1998, **180**(8): 2110–2117.
- [7] Qiu D, Fujita K, Sakuma Y, *et al.* Comparative analysis of physical maps of four *Bacillus subtilis* (natto) genomes. *Appl Environ Microbiol*, 2004, **70**(10): 6247–6256.
- [8] Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, *et al.* The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science*, 1997, **277**(5331): 1453–1474.
- [9] Kim KJ, Song J. Isolation and characterization of the smallest bacteriophage P4 derivatives packaged into P4-size head in bacteriophage P2-P4 system. *J Microbiol*, 2006, **44**(5): 530–536.
- [10] Nakayama K, Takashima K, Ishihara H, *et al.* The R-type pyocin of *Pseudomonas aeruginosa* is related to P2 phage, and the F-type is related to lambda phage. *Mol Microbiol*, 2000, **382**(2): 213–231.
- [11] Lang AS, Beatty JT, LeBlanc H, *et al.* Genetic analysis of a bacterial genetic exchange element: the gene transfer agent of *Rhodobacter capsulatus*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(2): 859–864.
- [12] Campbell AM. Chromosomal insertion sites for phages and plasmids. *J Bacteriol*, 1992, **174**(23): 7495–7499.
- [13] Magrini V, Storms ML, Youderian P. Sites-specific recombination of temperate *Myxococcus xanthus* phage Mx8: regulation of integrase activity by reversible, covalent modification. *J Bacteriol*, 1999, **181**(13): 4062–4070.
- [14] Barreiro V, Haggard-Ljungquist E. Attachment sites for bacteriophage P2 on the *Escherichia coli* chromosome: DNA sequences, localization on the physical map, and detection of a P2-like remnant in *E. coli* K-12 derivatives. *J Bacteriol*, 1992, **174**(12): 4086–4093.
- [15] Au TK, Agrawal P, Harshey RM. Chromosomal integration mechanism of infecting mu virion DNA. *J Bacteriol*, 2006, **188**(5): 1829–1834.
- [16] Read TD, Brunham RC, Shen C, *et al.* Genome sequences of *Chlamydia trachomatis* MoPn and *Chlamydia pneumoniae* AR39. *Nucleic Acids Res*, 2000, **28**(6): 1397–1406.
- [17] Buurman ET, McLaggan D, Naprstek J, *et al.* Multiple paths for nonphysiological transport of K⁺ in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 2004; **186**(13), 4238–4245.
- [18] Casjens SR. Comparative genomics and evolution of the tailed-bacteriophages. *Curr Opin Microbiol*, 2005, **8**(4): 451–458.
- [19] Lavigne JP, Blanc-Potard AB. Molecular evolution of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and pathogenic *Escherichia coli*: from pathogenesis to therapeutics. *Infect Genet Evol*, 2008, **8**(2): 217–226.
- [20] Porwollik S, Wong RM, McClelland M. Evolutionary genomics of *Salmonella*: gene acquisitions revealed by microarray analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(13): 8956–8961.
- [21] Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, **30**(2), 118–128.
- [22] Smoot JC, Barbian KD, Van Gompel JJ, *et al.* Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A *Streptococcus* strains associated with acute rheumatic fever outbreaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(7): 4668–4673.

稿件书写规范

专论与综述论文的撰写要点

专论与综述是本刊重要栏目之一，主要反映国内外微生物学及相关领域学科研究最新成果和进展，其内容要求新颖丰富，观点明确，论述恰当，应包含作者自己的工作内容和见解。因此，作者在动笔之前必须明确选题，一般原则上应选择在理论和实践中具有重要意义的学科专题进行论述。围绕专题所涉及的各个方面，在综合分析和评价已有资料基础上提出其演变规律和趋势，即掌握其内在的精髓，深入到专题研究的本质，论述其发展前景。作者通过回顾、观察和展望，提出合乎逻辑并具有启迪性的看法和建议。另外，作者也可以采用以汇集文献资料为主的写作方法，辅以注释，客观而有少量评述，使读者对该专题的过去、现在和将来有一个全面、足够的认识。

需要特别说明的是：在专论与综述中引用的文献应该主要是近5年国内外正式发表的研究论文，引用文献数量不限。