

# 噬菌体介导的病原菌—宿主相互作用的进化<sup>\*</sup>

艾云灿 孟繁梅 曾延辉

(中山大学生命科学院 广州 510275)

## THE EVOLUTION OF PATHOGEN-HOST INTERACTIONS MEDIATED BY BACTERIOPHAGES

Ai Yuncan Meng Fanmei Zeng Yanhui

(School of Life Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510275)

关键词 噬菌体 细菌 病原性 进化 病原菌与宿主作用

中图分类号 Q939.01 文献标识码 A 文章编号 1001-6209(2000)06-0657-60

微生物学作为生命科学最基础学科之一,历来都是推动生命科学整体进步的原动力。在微生物世界建立发展起来的分子遗传学、数量分类学、分子系统发育进化理论(例如 Woese 生命 3 域和系统发育树)及其研究方法,奠定了 20 世纪生命科学基础研究整体取得重大突破的坚实基础<sup>[1]</sup>。如何认识利用和改造微生物世界奇特的生命现象和丰富的生物资源,一直是人类求生存斗争实践中最迫切的永恒研究主题。全球性“暴发性感染疾病”现象就是研究热点领域之一<sup>[2]</sup>,近年来研究表明该现象与病原菌的“遗传因子转移”有密切关系,这类转移事件还加速了病原菌-宿主相互作用关系的进化,其中噬菌体作为最大的可转移遗传因子起着无与伦比的作用<sup>[3~7]</sup>。这方面的系统研究结果不仅能够提供人类未来控制重大烈性感染疾病暴发流行的根本理论基础和新型流行病学技术,而且还将丰富对有关生命进化过程的深刻认识。

### 1 水平基因转移

#### 1.1 “病原性岛”元件

暴发细菌性感染疾病可起因于人群接触全新的未知病原微生物,或由于将某些特殊人群暴露在他们未曾接触过的已知病原微生物的环境中。根据微生物病原性的分子基础研究结果,人们提出“更多烈性细菌菌株能够通过获得病原因子而暴发”的假设,关于病原菌与宿主相互作用的分子基础研究进展,也强化了微生物进化在暴发流行细菌性感染疾病中的作用。研究证据显示大量的细菌毒力因子都由 DNA 元件编码,这些元件都不是那些编码高度保守的必需代谢功能的基因,而是新近获得的外源 DNA。毒力因子只能由那些可高度移动的遗传元件(如转座子、质粒和噬菌体)来编码的事实,表明了显然存在“水平基因转移(horizontal gene transfer)”。另一方面,迄今还没有发现存在功能性转移机制的证据,染色体插入位点或毒力因子的核苷酸组成分析结果都显示,毒力因子是从水平基因转移事件而获得的<sup>[8]</sup>。

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金(39870579)、教育部回国留学人员科研启动基金、国家高等学校骨干教师资助计划、广东省自然科学基金、科技部海洋生物功能基因组研究开放实验室启动基金资助项目

作者简介:艾云灿(1963—),男,湖北江陵人,中山大学生物化学系副教授,博士,1996 年和 1998~1999 年分别赴维也纳理工大学、康乃尔大学和加州大学合作研究,研究方向是功能基因组学、分子生理与分子药理学、微生物分子生物学与生物技术

收稿日期:1999-09-13,修回日期:2000-03-22

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

这类与毒力因子有关的高度移动遗传元件称作“病原性岛”(pathogenicity islands),可含有多达>40kb DNA,因此通过遗传材料堆的水平基因转移而非依靠积累单一核苷酸突变,是细菌毒力特性发生数量跃迁的物质基础<sup>[9]</sup>。

1.2 噬菌体的溶源转变

在 DNA 转移机制中,由噬菌体引起的溶源性转变(lysogenic conversion)似乎更具有优势。溶源性转化效率高,且不像质粒结合性转移那样需要细菌间的直接接触。噬菌体能够携带大堆 DNA 并且在苛刻条件(消灭了细菌群体)下还能存活。因此对于细菌群体很重要的那些 DNA 都能够在该环境生态中得以保存,直到与重新引入的宿主发生溶源性转变。噬菌体也可以直接向整个细菌群体随机扩散 DNA,而不同于在特殊小群体中进行克隆化的传播。

1.3 由噬菌体编码的毒素和毒力因子

病原细菌引起暴发性感染疾病的活性成分是毒素和毒力因子。一些重要流行病的主要细菌毒素都是由噬菌体编码的(表 1),包括白喉毒素和霍乱毒素<sup>[10]</sup>。近年来出现的一种病原菌大肠杆菌血清型 O157:H7 就带有由噬菌体编码的毒素,它可引起儿童溶血性尿毒综合征<sup>[11]</sup>。

毒力因子也可由噬菌体携带,最近发现了鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)的几个分离株是含 Gifsy-2 原噬菌体的溶源菌,且该原噬菌体还能够激活和溶源化那些缺乏 Gifsy-2 的菌株,原噬菌体 Gifsy-2 含有编码超氧化物歧化酶基因(*sodC*),与毒力性有关<sup>[7]</sup>。λ 噬菌体及其衍生物所编码的外膜蛋白也是对病原细菌抵抗宿主内源性免疫因子(如血清补体)很重要的<sup>[12]</sup>。最近的实验证据显示霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)的 VPIφ 噬菌体可编码一种纤毛,以帮助细菌定殖在人体消化道内,还可作为 CTXφ 噬菌体(编码霍乱毒素)的受体<sup>[3]</sup>。由噬菌体携带毒力因子,对病原细菌的益处是促进了逃避宿主免疫防御或突破宿主结构性屏障,扩大了宿主范围,提高了对环境生态位的适应性。

表 1 溶源性噬菌体编码的毒力决定簇

Virulence determinant	Bacteria	Bacteriophage
SopE	<i>Salmonella typhimurium</i>	SopEφ
SodC	<i>S. typhimurium</i>	Gifsy-2
Cholera toxin	<i>Vibrio cholerae</i>	CTXφ
Toxin-coregulated pilus and CTXφ receptor	<i>V. cholerae</i>	VPIφ
Diphtheria toxin	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Converting β-phage
Serum resistance	<i>Escherichia coli</i>	Lambda
Shiga-like toxin-I and-II	Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	Shiga-like toxin converting phages
Enterotoxin A and staphylokinase	<i>Staphylococcus aureus</i>	φ13
Streptococcal pyrogenic exotoxins A and C	Group A <i>Streptococci</i>	T12 and 3GL16

2 直接向宿主真核细胞转移细菌蛋白

2.1 TSS 机制

最近发现的 TSS 机制(type III secretion systems)<sup>[4]</sup>通过细菌细胞上的“针状复合物”结构实施“接触依赖分泌”(contact-dependent secretion)过程,直接将细菌蛋白转移到宿主真核细胞中。这是一些动物和植物的革兰氏阴性病原细菌的一种主要毒力机制,它是由质粒和染色体上的大“病原性岛”所携带编码的<sup>[4,13]</sup>。该机制被认为象细菌注射器一样,可以同时将多种效应蛋白注入到宿主细胞内,从而修饰宿主的生理学过程,特点是能够将大量效应蛋白同时快速的转移到宿主真核细胞内。TSS 机制使得宿主细胞可以从传播过程中独立获得新蛋白,促进了病原菌-宿主关系进化。负责分泌和转座位的细胞器有

能力识别那些氨基酸序列高度变异的分泌信号,在保障产生大量更广泛的新效应基因方面有优势。通过可移动遗传元件,那些提供选择优势的基因可以在群体中得到维持和传递。通过细微调节或获得新方法,病原菌与宿主可以更有有效的相互作用<sup>[6]</sup>。

## 2.2 SPI1-TSS 和 SPI2-TSS

TSS 是沙门氏菌的主要毒力因子,大多数病原菌具有与毒力相关的 2 类不同 TSS,分别由病原性岛 SPI1 和 SPI2 所编码<sup>[4,14]</sup>。SPI2-TSS 是在细菌定殖在宿主细胞内时表达,它是伤寒模式系统纯系鼠中系统毒力所必需的<sup>[15]</sup>。SPI1-TSS 则参与细菌与表皮细胞表面的相互作用,诱导胞饮作用促进侵入表皮细胞,和其他与导致肠炎和胃肠炎相关的表型。已知与肠胃炎有关的几个效应蛋白都由 SPI1 所编码,而另外一些(如 *sopE*)则由染色体的其他区域编码。

## 2.3 *sopE* 基因和 SopE $\phi$ 噬菌体

*sopE* 是 SPI1-TSS 的一个效应子,它由 SPI1 以外的元件编码。*sopE* 基因是 SopE $\phi$  噬菌体的一个组件。*sopE* 基因产物似乎通过诱导变皱膜过程,参与了对体外培养的家畜表皮细胞的诱导入侵,并刺激其肠胃炎症及体液分泌<sup>[16]</sup>。在培养的表皮细胞中表达的 SopE,可诱导 Rho GTPases 酶类(包括 CDC42 和 Rac)上发生鸟苷转换,从而刺激变皱膜运动<sup>[17]</sup>。还发现沙门氏菌的一些蛋白,包括 SipA(肌动蛋白的结合蛋白,刺激肌动蛋白的聚合作用<sup>[5]</sup>),可能与 SopE 协同作用,产生与哺乳动物细胞侵染有关的形态学和临床表型。

## 2.4 SopE $\phi$ 噬菌体的水平基因转移

通过 SopE $\phi$  噬菌体可以激发基因水平转移到不同沙门氏菌菌株中,诱导发生溶源性转变。最近已发现在德国导致暴发伤寒的一些相关沙门氏菌菌株分离物中存在有限分布的 SopE $\phi$  溶源菌<sup>[6]</sup>。如果是新近获得的 SopE $\phi$ ,且假设它使得宿主细菌有选择优势,那么这些菌株的数量将随着时间推移而增加,因此具有增强了适应性和不同毒力特性的新菌株将暴发出来。由于并非所有病原性沙门氏菌都表达 *sopE*,且当用常规体外评估方法测定时,*sopE* 负突变子依然具有完整的毒力相关性表型<sup>[6,16]</sup>,所以 SopE 有可能是增加了细菌专一性动物宿主范围或小量增加毒力,但难以用常规方法测定出来。尽管在更烈性的沙门氏菌分离株 DT104 中还未检测到 *sopE*,但可推测它通过相似的噬菌体机制获得了新 TSS 效应子<sup>[6,16]</sup>。

## 2.5 TSS 效应子研究展望

TSS 机制可能在细菌性病原中普遍存在,它可能是带有特殊毒力特性的细菌进化的一个重要机制。由这些发现将引发更多地研究,考察从自然群体中所分离到的各种病原细菌是否存在 *sopE* 和其他 TSS 效应子基因。也可能将不同 TSS 效应子作为一些重要分子标记,来指导流行病学监控,特别是监控那些可导致人类暴发流行病的有广泛宿主范围的细菌病原<sup>[2,6]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 陈文新.微生物学报.1998,38:240~243.
  - [2] Binder S, Levitt A M, Sacks J J, et al. Science, 1999, 284:1311~1313.
  - [3] Karaolis D K, Somara S, Maneval D R, et al. Nature, 1999, 399:375~379.
  - [4] Galan J E, Collmer A. Science, 1999, 284:1322~1328.
  - [5] Zhou D, Mooseker M S, Galan J E. Science, 1999, 283:2092~2095.
  - [6] Mirol S, Rabsch W, Rohde M, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96:9845~9850.
  - [7] Figueroa-Bossi N, Bossi L. Mol Microbiol, 1999, 33:167~176.
  - [8] Hacker J, Blum-Oehler G, Muhldorfer I, et al. Mol Microbiol, 1997, 23:1089~1097.
  - [9] Groism E A, Ochman H. Cell, 1996, 87:791~794.
  - [10] Waldor M K, Mekalanos J J. Science, 1996, 274:1318~1321.
- 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

[ 11 ] O'Brien A D ,Newland J W ,Miller S F ,et al . *Science* ,1984 ,**226** :694~696.  
[ 12 ] Baroness J J ,Beckwith J . *Nature* ,1990 ,**346** :871~874.  
[ 13 ] Hueck C J . *Microbiol Mol Biol Rev* ,1998 ,**62** :379~433.  
[ 14 ] Hensel M ,Shea J E ,Baumler A J ,et al . *J Bacteriol* ,1997 ,**179** :1105~1111.  
[ 15 ] Valdivia R H ,Falkow S . *Science* ,1997 ,**277** :2007~2011.  
[ 16 ] Hardt W D ,Urlaub H ,Galan J E . *Proc Natl Acad Sci . USA* ,1998 ,**95** :2574~2579.  
[ 17 ] Hardt W D ,Chen L M ,Schubel K E ,et al . *Cell* ,1998 ,**93** :815~826.

《微生物学报》第七届编辑委员会名单

主 编 李季伦  
副主编 陆德如 朱关福 李阜棣 王敖全 谭华荣  
编 委 王修垣 邓子新 田 波 刘志恒 朱庆裴 孙志浩 李焕娄  
陈世平 陈永青 杨苏声 周培瑾 范云六 范孝用 钱新民  
钱世钧 诸葛健 徐怀恕 翟中和  
顾 问 张树政

致 读 者

感谢广大作者、读者多年来对《微生物学报》的关心和支持。为了适应改革开放的需要,使科研成果尽快得到交流,本刊自 2001 年 41 卷第 1 期开始继续扩版,双月刊,每册 128 面。全部道林纸印刷,内附进口铜版纸印制的黑白图版和彩色图版。发表周期缩短,内容丰富翔实,能及时反映我国微生物学科前沿和最新研究水平。

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎提出宝贵意见!

《微生物学报》编辑部