

插入序列共同区元件:细菌中新出现的一种基因捕获系统

邓玉婷,曾振灵,刘健华*,陈杖榴

(华南农业大学兽医学院,国家兽药残留基准实验室,广东省兽药研制与安全评价重点实验室,广州 510642)

摘要:插入序列共同区(Insertion sequence common region, ISCR)元件是一类在结构和功能上与 IS91 家族相似的特殊插入序列,特点是缺少了末端反向重复序列(Inverted repeats, IRs),在插入位点不产生直接重复序列,并通过滚环式(Rolling circle, RC)进行转座。ISCR 元件作为一种新的基因捕获系统,它可以移动邻近的任何 DNA 序列,为耐药基因在不同种属细菌间水平传播提供了高效的媒介。世界各地多种革兰氏阴性病原菌中已发现有 19 种 ISCR 元件,大部分 ISCR 元件同时携带了多种耐药基因,提示 ISCR 有可能会造成细菌多重耐药性的快速传播。本文就 ISCR 结构特征、类型、移动方式、起源及进化的研究进展进行了综述。

关键词: ISCR; 细菌; 耐药基因; 水平传播

中图分类号: Q93 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209(2009)08-0987-07

近半个世纪以来耐药性迅速扩散的最主要原因是耐药基因的水平转移^[1-2]。细菌捕获了耐药基因,并在人和家畜之间传播。耐药基因得以在同种或不同种属的细菌间广泛传播是通过多种机制实现的,如接合性质粒、转座子和位点特异性重组系统(整合子)^[1]。它们可以解释大部分耐药基因在细菌间和 DNA 分子间的移动,但仍不能解释某些耐药基因的传播。90 年代早期 Stokes 等^[3]研究发现,在两个复合性 1 类整合子 In6 和 In7 中的两段 3' 保守区序列间都存在有一段长 2154 bp、约 513 个氨基酸组成的 DNA 序列,因此被称为 Orf513。这段序列与不同耐药基因相连,但这些耐药基因和 1 类整合子基因盒不一样的是不与 59 bp 重组位点相连^[2,4]。为了与 1 类整合子的 3' 和 5' 保守区相区别,这段序列被描述为共同区(common regions, CRs)^[3]。后来发现,共同区还有插入序列的特性,因此 Toleman 等^[2,5]于 2006 年将其改名为插入序列共同区(Insertion sequence common region, ISCR),并沿用至今。大量间接证据表明 ISCR 可能与许多耐药基因

的移动和传播有关,并可能与整合和接合性元件 SXT 的多重耐药区域和沙门氏菌基因岛 1 (*Salmonella* genomic island 1, SGI1)及其变异体的组成有关^[6-7]。如果事实如此,我们可以认为,ISCR 有移动邻近耐药基因的潜在性,可能对已有的抗感染方案,尤其是对付革兰氏阴性菌感染的方案造成巨大威胁。本文主要围绕细菌 ISCR 元件的结构特征、类型、移动方式、起源及进化展开综述,以期对细菌耐药性研究提供参考。

1 ISCR 的结构特征

不同 ISCR 之间的氨基酸同源性约 18% ~ 96%^[2]。通过序列比对,发现除 ISCR 之间外,在 GenBank 中几乎找不到与它们有较近同源关系的序列,但 Cloeckaert 等^[8]注意到 Orf513(即 CR1 或 ISCR1)与 IS801 的转座蛋白有一定同源性。ISCR 常与耐药基因连在一起,而耐药基因是经常移动的,考虑到它们的大小与转座酶相近,则 ISCR 有可能是一种非典型的转座元件。进一步研究发现,尽管

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAK02A03),国家自然科学基金项目(30500373,30671584,U0631006)

* 通信作者。Tel: +86-20-85280237 转 808; Fax: +86-20-85284896; E-mail: jhliu@scau.edu.cn

作者简介:邓玉婷(1982-),女,广东广州人,博士研究生,研究方向为细菌耐药性。E-mail: fourdeng@163.com

收稿日期:2009-01-21; 修回日期:2009-04-09

ISCR 编码的蛋白与 IS91 家族 (IS91、IS801 及 IS1294) 的同源性很低,但都包含有 IS91 家族转座蛋白的关键氨基酸模体,说明它们实际就是转座蛋白,从而进一步支持了 ISCR 为一种可转座元件的推测^[9]。

ISCR 元件和 IS91 家族在结构上与一般的 IS 元件很不相同,其转座酶缺少大部分 IS 元件中常有的 DDE 氨基酸模体^[2,10]。此外,ISCR 元件缺少末端反向重复序列,在插入位点不产生直接重复序列,其元件的两端为 *oriIS* 及 *terIS*,分别是复制起点和终点^[9]。因此,与一般 IS 不一样,ISCR 元件的转座是一个持续的过程,为滚环式转座^[9]。另外一个特征是 *terIS* 的不精确性,1% 至 10% 的转座过程可能会出现复制时超越 *terIS* 而到邻近序列,说明它的终止是随机性的^[9]。

2 ISCR 的种类

自从 Stokes 等发现 Orf513 (或 ISCR1) 后,相关研究就鲜有报道。最近 2~3 年,关于 ISCR 元件的报道却又大量增加。ISCR 可存在于质粒或染色体上,多个国家、多种革兰氏阴性菌和部分革兰氏阳性菌中均有发现和报道^[2,5]。目前,ISCR 家族已发现有

19 个成员,ISCR1 ~ ISCR19 (http://www.caredydd.ac.uk/medic/aboutus/departments/medicalmicrobiology/genetics/iscr/iscr_elements.html)。分析不同 ISCR 元件的基因环境时,发现大部分的 ISCR 元件都与耐药基因相关,这些耐药基因皆不是原有宿主基因组的组成成分,说明它们是捕获而来的,且可能是通过专门的转座机制。

ISCR1 (或 Orf513) 的结构特点是与耐药基因位于两段 1 类整合子的 3' 保守区中间,且紧接在缩短的 3' 保守区的下游,见图 1-A 和图 1-B。ISCR1 与许多耐药基因相关,包括氯霉素类、甲氧苄啶类、喹诺酮类、氨基糖苷类耐药基因以及 A 类和 C 类 β 内酰胺酶基因,见表 1。在多种革兰氏阴性菌中发现,包括大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、克雷伯氏杆菌 (*Klebsiella spp.*)、枸橼酸杆菌 (*Citrobacte spp.*) 等。最近报道的质粒介导的喹诺酮类耐药基因 *qnrA*、*qnrB* 及氨基糖苷类 16S rRNA 甲基化酶基因 *armA* 发现与 ISCR1 有关^[11-15]。本课题组也发现从动物分离的肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 中检测到的 *qnrB6* 基因与 ISCR1 相连^[16]。

ISCR2 (或 OrfA) 是多重耐药基因元件 SXT 的组成部分,并在许多携带氯霉素、氟苯尼考和磺胺类药

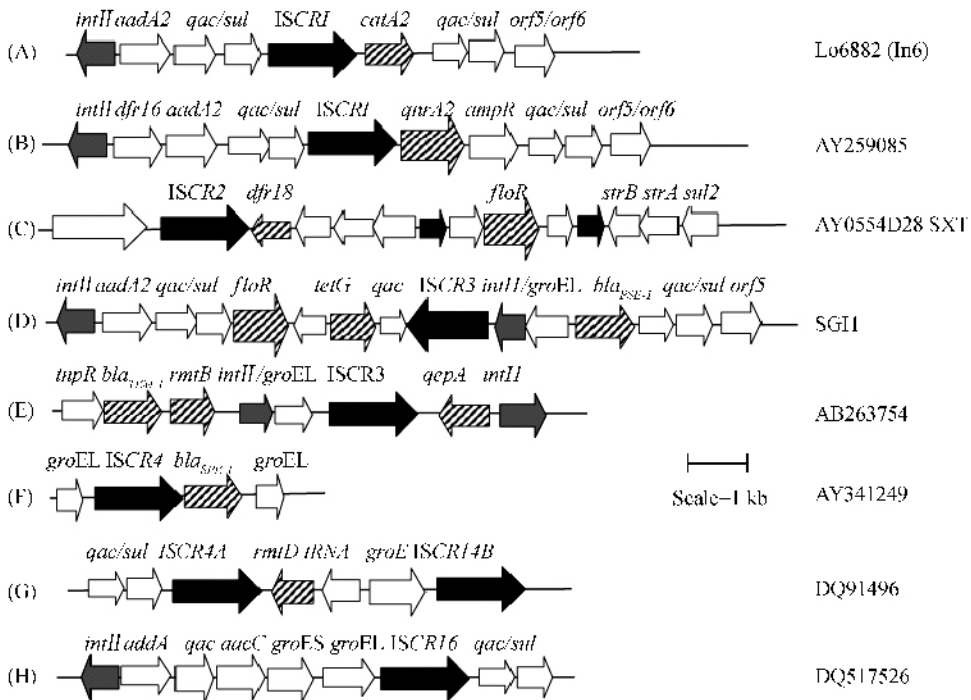


图 1 部分 ISCR 元件的基因环境^[2,11,21-22]

Fig.1 Genetic context of some of ISCR elements. Boxes represent the open reading frames of the various genes, with arrows indicating the direction of transcription. ISCRs are show in black. The integrase gene *intI1* of class 1 are shaded grey. The resistance genes that co-mobilized with ISCRs are depicted with a hatched pattern. Other genes are depicted in white boxes. Accession numbers of the nucleotide sequences of the various gene arrays are included on the right.

表 1 与各类 ISCR 元件相关连的耐药基因和菌种

Table 1 Antibiotic resistance genes and bacteria associated with ISCR elements

ISCRs family	Adjacent resistance genes	Bacteria	Reference or Genbank accession number
ISCR1	Chloramphenicol resistance gene : <i>catA</i> II	<i>E. coli</i> , <i>Aeromonas salmonicida</i>	L06822
	Trimethoprim resistance genes : <i>dfrA18</i> , <i>dfrA23</i> , <i>dfrA3b</i> , <i>dfrA10</i> , <i>dfrA19</i>	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>K. pneumoniae</i>	AJ746361, AY0049746, AJ310778, [5]
	Plamid-mediated quinolone resistance genes : <i>qnrA1</i> , <i>qnrA3</i> , <i>qnrB10</i> , <i>qnrB4</i> , <i>qnrB2</i> , <i>qnrB6</i>	<i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>S. Keurmassar</i>	[11 - 14], [16]
	16S rRNA methylase genes : <i>armA</i> , <i>rmtB</i>	<i>C. freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>A. baumannii</i>	[15], FJ556900
	Class A β -lactamase genes : <i>bla</i> _{CTX-M-2} , <i>bla</i> _{CTX-M-9} , <i>bla</i> _{CTX-M-14} , <i>bla</i> _{CTX-M-1} , <i>bla</i> _{CTX-M-20} , <i>bla</i> _{VEB-3} , <i>bla</i> _{PER-3}	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>S. enterica-Infantis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Aeromonas punctata</i>	AY079169, AF174129, [29 - 30], AJ416344, AY536519, AY740681
Class C β -lactamase genes : <i>bla</i> _{DHA-1} , <i>bla</i> _{CMY-1} , <i>bla</i> _{CMY-8} , <i>bla</i> _{CMY-9} , <i>bla</i> _{CMY-10} , <i>bla</i> _{CMY-11} , <i>bla</i> _{MOX-1}	<i>S. enteritidis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	AJ237702, X92508, AF167990, AB061794, AF381618, AF357600, D13304	
ISCR2	Trimethoprim resistance genes : <i>dfr18</i> , <i>dfrIX</i> , <i>dfrA20</i>	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella piscicida</i>	AY055428, X57730, AJ605332
	Florfenicol resistance gene : <i>floR</i>	<i>E. coli</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>P. piscicida</i>	D37826
	Tetracycline repressor : <i>tetR</i>	<i>A. salmonicida</i>	AJ250203
ISCR3	Sulfonamide resistance gene : <i>sul2</i>	<i>P. piscicida</i>	D37825
	16S rRNA methylase gene : <i>rmtB</i>	<i>S. marcescens</i> , <i>E. coli</i>	AB103506, [21 - 22, 31]
ISCR4	quinolone efflux pump genes : <i>qepA1</i> , <i>qepA2</i>	<i>E. coli</i>	[21 - 22, 31]
	Metallo-beta-lactamase gene : <i>bla</i> _{SPM-1}	<i>P. aeruginosa</i>	AJ492820
ISCR5	Class D β -lactamase gene : <i>bla</i> _{OXA-45}	<i>P. aeruginosa</i>	AJ519683
ISCR6	Aminoglycoside-modifying gene : <i>ant(4')</i> II b	<i>P. aeruginosa</i>	AY114142
ISCR9	Sulfonamide resistance gene : <i>sul2</i>	<i>S. maltophilia</i>	AM182032
ISCR10	Sulfonamide resistance gene : <i>sul2</i>	<i>S. maltophilia</i>	AM182033
ISCR11	Metallo-beta-lactamases : <i>bla</i> _{VIM-1} , <i>bla</i> _{VIM-2}	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i>	[2]
ISCR12	Metallo-beta-lactamases : <i>bla</i> _{SPM-1}	<i>P. aeruginosa</i>	[2]
ISCR14	16S rRNA methylases genes : <i>rmtD</i>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	[32]
ISCR15	Metallo-beta-lactamase genes : <i>bla</i> _{AIM-1}	<i>P. aeruginosa</i>	AM998375
ISCR19	Class D β -lactamase genes : <i>bla</i> _{OXA-18}	<i>P. aeruginosa</i>	[33]

物耐药基因的质粒中发现^[17]。虽然 ISCR2 与 ISCR1 转座酶的氨基酸同源性为 65% ,但前者的基因结构与 ISCR1 有很大区别,见图 1-C。ISCR2 不与 1 类整合子相连,而是常与 *sul2* 基因相连。欧洲学者发现环境(土壤、水)中分离的大肠杆菌和气单胞菌(*Aeromonas. spp*)也分别携带了 *sul2* 基因及 *floR* 基因,且都与 ISCR2 相连^[18-19]。

ISCR3(或 *orf2*)编码的转座酶与 ISCR1 和 ISCR2 的同源性分别为 55% 和 57% ,是沙门氏菌基因岛 SG11 的组成部分^[7],另外也与多种耐药基因相关^[20]。在 SG11 中,ISCR3 位于两个 1 类整合子之间,且常与 *floR* 及 *tetA/R* 基因相关,见图 1-D。日本和法国学者分别从临床分离的大肠杆菌中发现了质粒介导的氨基糖苷类 16S rRNA 甲基化酶基因 *rmtB* 和喹诺酮类外排泵基因 *qepA* 与 ISCR3 相关^[21-22],见图 1-E。另外,不管在 SG11 中或与 *rmtB* 基因相关的

ISCR3 的下游都常连着 *int11/groEL* 融合基因,其中 *groEL* 为一种编码热休克蛋白 GroEL 的基因。本课题组从不同来源动物分离的大肠杆菌中也发现 *rmtB* 和 *qepA* 基因与 ISCR3 密切相连(GenBank : EU491958 和 FJ744121),并发现 *rmtB* 和 *qepA* 基因广泛存在于我国动物源大肠杆菌中^[23-24],而且携带率呈快速增长趋势,推测 ISCR3 可能对这两种基因的传播发挥了重要作用,这有待我们进一步研究。

ISCR4(或 *orf495*)与 ISCR3 的转座酶同源性为 79% ,常与 *bla*_{SPM-1} 基因相连,该基因一般位于 ISCR4 的下游,而 ISCR4 的上游常为 *groEL*^[25],见图 1-F。至今,ISCR5 只在铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)发现,且与 *bla*_{OXA-45} 相关^[26]。ISCR5 的 ORF 与 ISCR3、ISCR4 的转座酶同源性分别为 91% 和 78%。ISCR6 毗邻 *ant(4')* II b 基因^[26],与 ISCR3、ISCR5 的转座酶同源性分别高达 89% 和

88%。ISCR7 和 ISCR8 的序列还未鉴别完全,已知两者都位于编码卤代烷和单环硝基芳香化合物分解代谢降解酶基因的附近^[27-28],与其他 ISCR 元件的同源性只有 30% 左右,其转座酶基因似乎缺失了。推测其转座酶是无活性的,也可推论出这两个 ISCR 元件的 ORF 既无 *oriIS*,也无 *terIS*。

最近,陆续报道了新的 ISCR 家族成员。ISCR9 和 ISCR10 是在用 PCR 方法筛选 ISCR1 ~ ISCR5 时发现的,两者之间的同源性高达 95%。ISCR9 和 ISCR10 暂时只在嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 中发现,并常与 *sul2* 基因相联系^[17]。ISCR11 分别在两株鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和 1 株铜绿假单胞菌中被发现,这些菌株都携带了金属 β 内酰胺酶基因^[2]。Toleman 等^[2]发现,一株产 SPM-1 型金属 β -内酰胺酶的铜绿假单胞菌同时携带了两种 ISCR 元件,ISCR4 和 ISCR12。最近,在巴西分离的一株铜绿假单胞杆菌和肺炎克雷伯氏菌中发现了 ISCR14,它与 16S rRNA 甲基化酶基因 *rmlD* 相连^[32],与 ISCR3 和 ISCR4 一样都携带了 5' 截断的 *groEL* 基因(见图 1-G)。ISCR16 在大肠杆菌中发现,其上游有完整的编码热休克蛋白的基因 *groEL* 和 *groES*(见图 1-H)。

3 ISCR 元件的移动方式

Toleman 等根据序列分析,提出了 ISCR1 移动模式的假说^[2]。如图 2-A 所示,ISCR1 包含一对起始与终止序列 *oriIS* 及 *terIS*,正常情况下,转座酶会识别 *terIS-1* 并终止转座过程,但是由于 *terIS* 的随机性,转座酶错误识别了其他相似的终止序列,如 *terIS-2*。因此,1 类整合子 3' 保守区的部分 DNA 片段及 ISCR1 5' 端的 *terIS-1* 会被截掉,而 ISCR1 的 *oriIS* 和转座酶仍然保留完整,并形成了 3' CS-ISCR1 的重排结构(见图 2-B、C)。重排后,ISCR 元件产生游离环状结构的能力就会放大,通过滚环式转座机制,生成了携带 ISCR1 及其邻近序列的环状中间体(见图 2-D)。然后,环状中间体插入到 3' 截断的 *sul* 基因与 *oriIS* 之间进行同源重组,从而形成复合性 1 类整合子^[14](见图 2-F)。最近,Chen 等(2009)^[14]从两株产金属 β -内酰胺酶的阴沟肠杆菌中发现两个几乎一样的质粒,其中一个质粒仅比另一个质粒多了一段包括 ISCR1、截断的 3' 保守区及 *qnrB2* 基因在内的序列,推测 *qnrB2* 基因就是通过 ISCR1 共同转移到质粒上的,间接证明了 Toleman 的假说。但是,也有可能是含有 ISCR1 和 *qnrB2* 的质粒切除了这段

序列后而形成另一个质粒^[14]。

根据 Toleman 提出的 ISCR 移动模式和新发现的 *qepA2* 的基因环境,Cattoir 等(2008)^[31]推测了 ISCR3 常与 *groEL* 相连和其移动 *qepA2* 基因的机制。ISCR3 原先也可能含有一对 *oriIS* 及 *terIS*,但在转座过程中,ISCR3 的 *terIS* 发生缺失,下游插入了 *groEL* 基因,并在一次异常的滚环式复制过程中产生了包含了 *oriIS* 及插在 *groEL* 里的 *terIS1* 的转座中间体,在另一次转座过程中该中间体插入到 1 类整合酶基因中,形成了 ISCR3 中常见的 ISCR3-*intI1/groEL* 结构,然后同 ISCR1 一样可通过滚环式转座机制和同源重组,移动邻近的各种 DNA 序列^[31]。

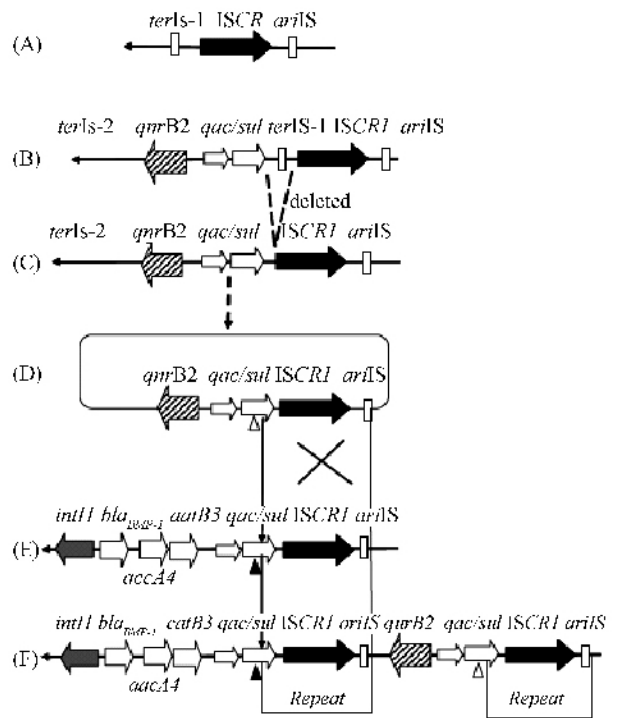


图 2 ISCR1 移动 1 类整合子和耐药基因的模式图^[2,34]

Fig. 2 Mobilization of a class 1 integron and resistance gene by ISCR1. Boxes represent the open reading frames of the various genes, with arrows indicating the direction of transcription. The ISCR1 elements and other genes are colored as per the key in Fig. 1. (A) *oriIS* and *terIS-1* are the initiation and termination sites of ISCR1 transposition, respectively. (B) The transposase misread the similar termination sequence *terIS-2*. (C) *TerIS-1* and some parts of 3' CS are deleted and thereby creating an integron-ISCR1 fusion. (D) An aberrant RC replication of the ISCR1 elements carries the *qnrA* and truncated *qac/sul* genes. (D-E) The proposed integration event between this intermediate and class 1 integron are marked (the big "X"). The single nucleotide difference of the *sul* genes are indicated with black and white arrowhead at the positions of variation. (F) A complex class 1 integron that carries *qnrA* genes is generated.

4 ISCR 元件的起源与进化

一些研究表明,ISCR 元件可能起源于环境菌,如 ISCR1 存在于一些水源环境菌(如气单胞菌)的质粒中。此外,ISCR1 携带的基因如 *qnrA* 和 *bla_{CMY-1}* 分别来源于希瓦氏菌(*Shewanella* spp)和气单胞菌^[35],而 ISCR2 携带的 *floR* 基因在鱼类病原菌多杀巴斯德杆菌(*Pasteurella multocida*)的质粒上也检测到了,说明 ISCR2 可能起源于水生环境菌^[2,36]。ISCR 家族各成员的 G + C 含量不一样,说明它们可能来源于不同的微生物。ISCR1 和 ISCR2 的 G + C 含量较低,分别为 54% 及 59.5%,而其他 ISCR 的 G + C 含量都在 60% ~ 70% 之间。

ISCR3、ISCR4、ISCR14 以及 ISCR16 的同源性非常高,达 76% ~ 97%,且都携带了 *groEL* 基因^[20]。ISCR3 与 ISCR14 同源性高达 96.7%,推测 ISCR3 可能是 ISCR14 的后代,或者两者来源于共同的祖先^[20]。ISCR16 携带的是完整的 *groEL* 和 *groES* 序列,而其它 3 个是 5' 截断的 *groEL* 基因序列,但都与土壤细菌黄杆菌(*Xanthoba cterautotrophicus*)和嗜麦芽窄食单胞菌中的 *groEL* 基因序列非常相似,且这两种土壤菌的 G + C 含量都比较高,与 *groEL* 基因和 ISCR3/ISCR4 可能同时获得的假设相符^[2,20]。虽然 ISCR4 和 ISCR16 的同源性只有 75%,但 *groEL* 与 ISCR4 之间以及与 ISCR16 之间的序列都比其与 ISCR3 以及 ISCR14 之间的少 35 对碱基,说明 ISCR16 和 ISCR4 也可能有相同的祖先^[20]。ISCR5 与 ISCR3 和 ISCR16 的亲缘性也很高,有可能是后两者的嵌合体^[26]。

虽然 ISCR3 这类 ISCR 元件起源于相同的祖先,但是分析它们的 *groEL* 序列,有约 25% 的分化。ISCR14 和 ISCR4 都在铜绿假单胞杆菌中发现,说明同源重组在 ISCR 和 *groEL* 的分化中起了重要作用,这主要是因为 *groEL* 序列是相当保守的。黄杆菌是一种常见的水果致病菌,ISCR16 却在禽源大肠杆菌^[37]中发现,ISCR3 在人源的沙门氏菌^[7]和大肠杆菌^[21-22]以及猪源大肠杆菌(GenBank:EU491958 和 FJ744121)中发现,ISCR4 及 ISCR14 在人源的铜绿假单胞杆菌^[32]中发现,说明它们有可能从环境菌转移到人和动物的病原菌中^[20]。

5 展望

ISCR 元件不需要特异识别即可移动任何邻近的细菌 DNA 序列,为耐药基因的传播扩散提供了一

个高效的媒介。ISCR 元件的报道,给临床抗菌药物的使用带来了挑战。尤其令人担忧的是,越来越多的研究发现 ISCR 与新出现的耐药基因如 *qnr*、*qepA*、*rmtB*、*bla_{VIM-2}* 等密切联系,它们对这些耐药基因的传播扩散可能发挥了重要作用。目前,ISCR 元件结构特征的研究已取得了一些进展,但是对其传播移动的方式还在理论假设之中。因此有关 ISCR 元件与耐药基因转移的关系及其介导的转座机制值得深入研究,可为减缓耐药菌的扩散和发现新的药物靶位提供理论依据。

临床病原菌中出现的 ISCR 元件及耐药基因可能起源于环境微生物,而广泛使用抗生素所造成的选择压力是诱导耐药菌产生及造成耐药基因转移的主要动力。因此,我们应尽量减少人医和兽医临床抗菌药物的使用,以减少抗菌药物对环境微生物的影响,并加强对不同来源(包括人、动物和环境)细菌的耐药性研究,尤其是可移动元件介导的耐药传播机制和耐药菌的分子流行病学研究。

参考文献

- [1] Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153: S347 - 357.
- [2] Toleman MA, Bennett PM, Walsh TR. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? *Microbiology Molecular Biology Reviews*, 2006, 70(2): 296 - 316.
- [3] Stokes HW, Tomaras C, Parsons Y, et al. The partial 3'-conserved segment duplications in the integrons In6 from pSa and In7 from pDGO100 have a common origin. *Plasmid*, 1993, 30(1): 39 - 50.
- [4] Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Molecular Microbiology*, 1995, 15(4): 593 - 600.
- [5] Toleman MA, Bennett PM, Walsh TR. Common regions e. g. *orf513* and antibiotic resistance: IS91-like elements evolving complex class 1 integrons. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(1): 1 - 6.
- [6] Beaver JW, Hochhut B, Waldor MK. Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae*. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184: 4259 - 4269.
- [7] Boyd D, Cloeckaert A, Chaslus-Dancla E, et al. Characterization of variant *Salmonella* genomic island 1 multidrug resistance regions from serovars Typhimurium DT104 and Agona. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,

- 2002, 46 :1714 – 1722.
- [8] Cloeckaert A , Baucheron S , Flaujac G , et al. Plasmid-mediated florfenicol resistance encoded by the *floR* gene in *Escherichia coli* isolated from cattle. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2000 , 44 :2858 – 2860.
- [9] Tavakoli N , Comanducci A , Dodd HM , et al. IS1294 , a DNA element that transposes by RC transposition. *Plasmid* , 2000 , 44 :66 – 84.
- [10] Garcillán-Barcia M , Bernales I , et al. Single-stranded DNA intermediates in IS91 rolling-circle transposition. *Molecular Microbiology* , 2001 , 39(2) :494 – 501.
- [11] Wang M , Tran JH , Jacoby GA , et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in Clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai , China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2003 , 47 :2242 – 2248.
- [12] Lascols C , Podglajen I , Verdet C , et al. A plasmid-borne *Shewanella* algae Gene , *qnrA3* , and its possible transfer in vivo between *Kluyvera ascorbata* and *Klebsiella pneumoniae* . *Journal of Bacteriology* , 2008 , 190(15) :5217 – 5223.
- [13] Quiroga MP , Andres P , Petroni A , et al. Complex class 1 integrons with diverse variable regions , including *aac(6')-Ib-cr* , and a novel allele , *qnrB10* , associated with ISCR1 in clinical enterobacterial isolates from Argentina. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2007 , 51(12) :4466 – 4470.
- [14] Chen YT , Liao TL , Liu YM , et al. Mobilization of *qnrB2* and ISCR1 in Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2009 , 53(3) :1235 – 1237.
- [15] González-Zorn B , Catalan A , Escudero JA , et al. Genetic basis for dissemination of *armA* . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2005 , 56(3) :583 – 585.
- [16] Ma J , Zeng Z , Chen Z , et al. High Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr* , *aac(6')-Ib-cr* and *qepA* among ceftiofur-resistant *enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2009 , 53(2) :519 – 524.
- [17] Toleman MA , Bennett PM , Bennett DM , et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of *sul* genes. *Emerging Infectious Diseases* , 2007 , 13(4) :559 – 565.
- [18] Heuer H , Kopmann C , Binh CT , et al. Spreading antibiotic resistance through spread manure : characteristics of a novel plasmid type with low% G + C content. *Environmental Microbiology* , 2009 , 11(4) :937 – 149.
- [19] Gordon L , Cloeckaert A , Doublet B , et al. Complete sequence of the *floR* - carrying multiresistance plasmid pAB5S9 from freshwater *Aeromonas bestiarum* . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2008 , 62(1) :65 – 71.
- [20] Toleman MA , Walsh TR. Evolution of the ISCR3 group of ISCR elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2008 , 52(10) :3789 – 3791.
- [21] Yamane K , Wachino J , Suzuki S , et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump , *QepA* , found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2007 , 51(9) :3354 – 3360.
- [22] Périchon B , Bogaerts P , Lambert T , et al. Sequence of conjugative plasmid pIP1206 mediating resistance to aminoglycosides by 16S rRNA methylation and to hydrophilic fluoroquinolones by efflux. . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2008 , 52(7) :2581 – 2592.
- [23] Chen L , Chen ZL , Liu JH , et al. Emergence of RmtB methylase-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* isolates from pigs in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2007 , 59(5) :880 – 885.
- [24] Liu JH , Deng YT , Zeng ZL , et al. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *QepA* , *Qnr* , and AAC(6')-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2008 , 52(8) :2992 – 2993.
- [25] Poirel L , Magalhaes M , Lopes M , et al. Molecular analysis of metallo-beta-lactamase gene *bla_{SPM-1}*-surrounding sequences from disseminated *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Recife , Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2004 , 48(4) :1406 – 1409
- [26] Li H , Walsh TR , Toleman MA. Molecular analysis of the *bla_{OXA-45}*-surrounding sequences , reveals acquisition of this gene by *Pseudomonas aeruginosa* via a novel ISCR element ISCR5. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2009 , 53(3) :1248 – 1251.
- [27] Sabtcheva S , Galimand M , Gerbaud G , et al. Aminoglycoside resistance gene *ant(4')-Iib* of *Pseudomonas aeruginosa* BM4492 , a clinical isolate from Bulgaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2003 , 47(5) :1584 – 1588.
- [28] Poelarends GJ , Kulakov LA , Larkin MJ , et al. Roles of horizontal gene transfer and gene integration in evolution of 1 , 3-dichloropropene- and 1 , 2-dibromoethane-degradative pathways. *Journal of Bacteriology* , 2000 , 182(8) :2191 – 2199.
- [29] Bae IK , Lee YN , Lee WG , et al. Novel complex class 1 integron bearing an ISCR1 element in an *Escherichia coli* isolate carrying the *bla_{CTX-M-14}* gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2007 , 51(8) :3017 – 3019.

- [30] Su Z , Dai X , Chen J , et al. The bla(CTX-M-1) gene located in a novel complex class I integron bearing an ISCR1 element in *Escherichia coli* isolates from Zhenjiang , China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2008 , 62 (5) : 1150 – 1151 .
- [31] Cattoir V , Poirel L , Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an *Escherichia coli* isolate from France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008 , 52(10) : 3801 – 3804 .
- [32] Doi Y , Adams-Haduch JM , Paterson DL. Genetic environment of 16S rRNA methylase gene *rmtD*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2008 , 52(6) : 2270 – 2272 .
- [33] Naas T , Namdari F , Bogaerts P , et al. Genetic structure associated with *bla_{oxa-18}* , encoding a clavulanic acid-inhibited extended-spectrum oxacillinase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2008 , 52(11) : 3898 – 3904 .
- [34] Walsh TR. Combinatorial genetic evolution of multiresistance. *Current Opinion in Microbiology* , 2006 , 9 (5) : 476 – 82 .
- [35] Poirel L , Rodriguez-Martinez JM , Mammeri H , et al. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2005 , 49 : 3523 – 3525 .
- [36] Kehrenberg C , Schwarz S. Plasmid-borne florfenicol resistance in *Pasteurella multocida* . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2005 , 55(5) : 773 – 775 .
- [37] Johnson TJ , Wannemuehler YM , Scaccianoce JA , et al. Complete DNA sequence , comparative genomics , and prevalence of an IncHI2 plasmid occurring among extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* , 2006 , 50(11) : 3929 – 3933 .

Insertion sequence common region element : a novel gene-capturing system in bacteria-A review

Yuting Deng , Zhenling Zeng , Jianhua Liu * , Zhangliu Chen

(College of Veterinary Medicine , National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues , Guangdong Provincial Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutics Development and Safety Evaluation , South China Agricultural University , Guangzhou 510642 , China)

Abstract : Insertion sequence common region(ISCR) elements are insertion sequences that have similarities to the IS91 family in both structure and function. ISCR elements differ from the insertion sequences by that they lack terminal inverted repeats(IRs) , do not generate directly repeated sequence on insertion and are thought to be transposed by a mechanism termed rolling-circle (RC) transposition. ISCR elements , as a novel gene-capturing system , can mobilize any piece of adjacent DNA sequences. This powerful gene mobilization mechanism provides antibiotic resistance genes with a highly mobile genetic vehicle to transfer between different species of bacteria. Nineteen members of the ISCR family have been discovered until now in many Gram-negative pathogens. The majority of these elements are found to be closely associated with antimicrobial resistance genes that are not necessary components of the host genome , suggesting that ISCR elements may be responsible for the rapid transmission of bacterial multi-drug resistance. This review described some important aspects of ISCR elements , including their structure characteristics , classification , mobilization mechanism , origins and evolutions.

Keywords : ISCR ; bacteria ; antibiotic resistance gene ; horizontal transmission

(本文责编 : 王晋芳)