



## 评述与展望

### Review and Progress

## 致病菌基因组岛的研究进展

卢新璞<sup>1</sup>, 杨冬红<sup>2</sup>, 邢沫<sup>1</sup>

1 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京, 100142;

2 北京大学人民医院, 北京, 100044

✉ 通讯作者: xingmo@bjmu.edu.cn; ✉ 作者

基因组学与医学生物学, 2012 年, 第 1 卷, 第 4 篇 doi: 10.5376/gmb.cn.2012.01.0004

收稿日期: 2012 年 07 月 27 日

接受日期: 2012 年 08 月 15 日

发表日期: 2012 年 08 月 30 日

本文首次发表在《基因组学与应用生物学》(2012 年第 31 卷第 4 期第 401-405 页)上。现依据版权所有人授权的许可协议, 采用 Creative Commons Attribution License 对其进行授权, 再次发表与传播。只要对原作有恰当的引用, 版权所有人允许并同意第三方无条件的使用与传播。

建议最佳引用格式:

引用格式(中文):

卢新璞等, 2012, 致病菌基因组岛的研究进展, 基因组学与医学生物学(online) Vol.1 No.4 pp.23-27 (doi: 10.5376/gmb.cn.2012.01.0004)

引用格式(英文):

Lu et al., 2012, Progress in Research of Genomic Island in Pathogenic Bacteria, Jiyinzuxue Yu Yixue Shengwuxue (online) (Genomics and Medical Biology) Vol.1 No.4 pp.23-27 (doi: 10.5376/gmb.cn.2012.01.0004)

**摘要** 细菌基因组岛是细菌基因组上的特定区域, 和水平基因转移相关, 具有一定的结构特点, 常携带致病、耐药及与适应性等功能相关的基因。通过基因组岛在细菌间的移动, 可以造成相关基因在细菌间的传播, 在细菌生存和致病等过程中具有重要作用。目前已经可通过生物信息和分子生物学实验等方法对基因组岛进行预测和验证。通过对致病菌基因组岛的研究, 可以阐释细菌致病性和耐药等重要功能的获得, 对疾病进行溯源, 在传染病预防控制中具有重要意义。

**关键词** 致病菌; 基因组岛; 水平基因转移; 致病岛; 抗生素耐药

## Progress in Research of Genomic Island in Pathogenic Bacteria

Lu Xinpu<sup>1</sup>, Yang Donghong<sup>2</sup>, Xing Mo<sup>1</sup>

1 Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, 100142;

2 Peking University People's Hospital, Beijing, 100044

✉ Corresponding author: xingmo@bjmu.edu.cn; ✉ Authors

**Abstract** Bacterial genomic island is a specific region on the bacterial genome, which has certain structural features related to horizontal gene transfer and carries some functional genes related to pathogenicity, antibiotic resistance and adaptability. The genomic island plays important roles in the process of bacterial survival and pathogenicity due to its transfer that can cause pathogenic related genes spreading in bacteria. At present, genomic island can be predicted and validated through bioinformatics and molecular biological experiments. By studying the genomic islands in bacterial genome, we might explain how the bacteria acquire pathogenicity, drug resistance and other important functions, moreover trace the source of the disease. We believed that the research on genomic island has an important significance in preventing and controlling the infectious diseases.

**Keywords** Pathogenic bacteria; Genomic island; Horizontal gene transfer; Pathogenicity island; Antibiotic resistance

细菌基因组岛是细菌基因组上的特定区域, 具有特殊的结构和功能, 被认为可能是外来基因片段, 往往与水平基因转移现象(horizontal gene transfer, HGT)密切相关(Boucher et al., 2003; Philippe and Douady, 2003)。近年来, 随着测序技术的飞速发展, 第二代高通量测序技术广泛应用于生命科学领域, 包括人类、哺乳动物、植物、真菌和细菌等多种生物中都已经获得了大量全基因组序列。通过基因组水平的比较

分析, 对细菌基因组岛的结构和功能也有了更加深入的认识。致病性细菌中基因组岛的相关研究是目前微生物研究领域的热点问题之一, 研究发现致病菌基因组岛可通过水平基因转移而跨种属传播, 在细菌的进化和新功能获得中有着重要意义(Juhas et al., 2009; Popa and Dagan, 2011)。有证据表明细菌基因组上 2%~60% 的区域都受到水平基因转移的影响(Dagan and Martin, 2007)。细菌在自然界中的数量和种类十分



巨大, 与人类关系密切, 且繁殖代时短、进化速度快、众多致病菌可造成人类感染性疾病; 在水体、土壤等自然环境和呼吸道、消化道等人体环境中的菌群中, 水平基因转移现象十分普遍, 与致病菌新功能的获得、新型致病菌的出现关系密切(Dobrindt et al., 2004; Gogarten and Townsend, 2005; Wirth et al., 2006)。近年来出现的新发或再发传染性疾病中, 多种常见病原菌出现了新的功能特点, 经过研究其原因往往是获得了新的基因(Wu et al., 2011)。因此对于与细菌获得新功能密切相关的重要元件——基因组岛, 应予以足够的关注和研究。现将当前国内外对致病菌基因组岛的研究进展综述如下。

## 1 细菌基因组岛的结构特点

细菌基因组多数包含一至二个环状或线性的染色体及数目不等的质粒, 其中染色体为细菌生存和分裂所必需。目前已完成全基因组测序的细菌有1400余个, 对这些细菌基因组结构的研究表明, 细菌的基因以操纵子的方式组构, 功能相关的操纵子在位置上常常相邻, 形成具有一定功能和特点的岛结构。基因组岛为细菌基因组上的特定区域, 与水平基因转移密切相关, 其结构往往具有以下一些特点(Boyd et al., 2009; Juhas et al., 2009):

(1) 鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸和胞嘧啶脱氧核糖核苷酸(GC)含量往往与基因组其他区域差异较大;

(2) 基因组岛内往往具有与基因重组、转移相关的功能基因;

(3) 基因组岛内的基因, 三联密码子的使用频率与全基因组有一定差异;

(4) 该区域两侧往往有特定的序列片段, 如正、反向重复序列或tRNA、转座酶识别位点等。

典型的基因组岛往往具有以上特点中的数个。以中国科学院微生物研究所高福教授团队发现的猪链球菌血清2型基因组上携带的89K致病岛为例(Li et al., 2011), 该区域GC含量为36.8%, 而猪链球菌全基因组的平均GC含量为41.4%; 该片段内含有转座子Tn916和其它两个与基因移动相关的基因, 含有DNA整合酶和重组酶以及可将DNA分子、蛋白分子移出菌体的四型分泌系统; 该岛两侧具有正向重复片段, 能够在从基因组切离后发生环化, 形成类似质粒的环状DNA分子。研究者进一步通过实验验证了该环状DNA分子在猪链球菌中可以通过四型分泌系统而发生转移。

## 2 致病菌基因组岛的功能和移动性

基因组岛上往往携带特定的功能基因, 可以使细菌获得新的功能。这些功能与细菌的致病性、耐药性、环境适应性等密切相关。很多已证实的基因组岛命名也往往根据功能而来。

### 2.1 基因组岛的功能

与致病性相关的基因组岛常称为致病岛(pathogenicity island, PAI) (Hacker and Kaper, 2000), 如猪链球菌血清2型的89K PAI岛, 霍乱弧菌的VPI岛等(Chen et al., 2007; Jermyn and Boyd, 2002; 2005)。

我国1998年在江苏江阴、2005年在四川资阳发生2次血清2型猪链球菌病大流行, 病人表现出了罕见的“链球菌中毒性休克综合征”。在分离到的新型高致病性强毒株中, 均发现了89K PAI岛的存在, 并经实验证实了该岛与血清2型猪链球菌致病性的提高密切相关(Chen et al., 2007)。对该PAI岛的序列研究表明, 其上存在整合酶及其辅助蛋白、四型分泌系统、毒素-抗毒素系统等一系列功能基因。

与耐药相关的基因组岛常称为耐药岛, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)携带的SCCmec耐药岛(Kriegeskorte and Peters, 2012)。MRSA目前已经成为了世界性的难题(Cookson, 2011; Köck et al., 2010), 而新的耐药菌如耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)、超级耐药菌NDM-1等(Chen et al., 2011), 其出现也均被证实与耐药基因岛在细菌之间的传递密切相关。

### 2.2 基因组岛在细菌间移动的途径

致病菌基因组岛主要通过水平基因转移, 如转化、接合和转导等途径在细菌之间转移。四型分泌系统已经被证实可以分泌DNA分子(Li et al., 2011), 当基因组岛由供体菌分泌后, 可被受体菌直接摄入, 通过转化的方式获得。通过质粒在细菌间的传播而实现基因传递也是基因组岛在细菌间移动的重要途径之一, 已经发现了多种携带耐药基因的质粒, 通过接合作用使耐药基因得以播散(Kirchner et al., 2011)。此外, 温和噬菌体进入溶菌性周期后, 可将宿主DNA装入外壳, 或在从宿主基因组切离的过程中将宿主部分DNA片段一并切离, 从而通过转导作用将新基因转入受体菌中。

## 3 致病菌基因组岛的预测和识别

已确认的基因组岛的特点, 包括GC含量异常、



密码子使用偏好和特殊基因功能等等, 是直接预测基因组岛的依据(Langille et al., 2008; Mirkin et al., 2003; Pavlović-Lazetić et al., 2009; Vetsigian and Goldenfeld, 2009)。Langille等(2010)对目前已有的通过生物信息学算法进行基因组岛预测的方法进行了总结和评价。这些研究结果对于基因组岛的预测和识别研究具有一定指导意义。

### 3.1 密码子偏好

Merkl (2004)通过比较不同种细菌间基因的密码子使用频率, 建立了一套识别基因组岛及其起源的方法。Yoon等(2005)通过对基因组内基因的密码子使用频率进行分析, 将出现密码子使用频率异常的连续多个基因认为是基因组岛, 并根据该方法预测了已有的细菌全基因组上的基因组岛并建立了包含已确认致病岛的数据库。通过该数据库网站可在线查找已有全基因组序列的病原菌致病岛的预测情况, 是致病岛研究的有力工具。

### 3.2 GC含量

Du等(2011)建立了一套通过对细菌基因组GC含量进行计算预测细菌基因组岛的流程, 并通过该方法对1 088个已有细菌基因组进行了基因组岛预测, 分析了基因组岛在细菌基因组上存在和分布的特点, 并提出在细菌基因组上GC偏移曲线变换点, 即基因组复制起始点和中间点为基因组岛插入的热点区域, 不同基因组上的同源基因组岛之间, 其进化距离和基因组岛到GC偏移变换点的距离相关。

### 3.3 比较基因组学方法

此外, 通过基因序列比对的方式, 将已确认的基因组岛与其它细菌全基因组序列进行比较, 也能够其他细菌中识别基因组岛。将致病或耐药菌与亲缘较近的非致病或非耐药菌进行全基因组比较分析, 也可以识别和致病、耐药相关的基因及基因组岛。Holden等(2004)通过对MRSA和甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(MSSA)进行全基因组测序和比较基因组学分析, 证实了获得SCCmec岛为MRSA获得耐药性的根本原因。

### 3.4 在线预测工具

Langille等(2009)总结前人开发的IslandPick、IslandPath-DIMOB和SIGI-HMM等多种算法, 开发了IslandViewer在线基因组岛预测工具, 通过网络技

术和图形化展示, 为基因组岛研究提供了十分方便的预测工具。其他研究者也开发了一些预测工具, 在基因组岛预测的研究中都有所应用(Hasan et al., 2012; Ou et al., 2007)。

## 4 展望

近年来新出现或再次出现流行和爆发的病原菌中, 其致病性和耐药性等方面的新特点都和基因组岛发生水平基因转移现象关系密切。通过基因组研究表明, 基因组岛在细菌致病性和耐药性的获得中具有重要作用。因此, 通过对基因组岛和水平基因转移的深入研究, 可以阐述细菌致病性和耐药性获得的机制, 对传染病进行溯源, 在传染病预防和控制中具有重要意义。

## 作者贡献

作者卢新璞进行了相关文献资料的收集整理和论文撰写, 作者杨冬红在文献汇总和分析方面做了大量工作, 该论文的设计、撰写和投稿是在邢沫的指导下完成的。

## 致谢

本论文是在北京大学肿瘤医院和北京大学人民医院的领导和同事的帮助下完成的, 并得到了中国疾病预防控制中心传染病预防控制所生物信息室各位老师的指导, 在此深表感谢!

## 参考文献

- Boucher Y., Douady C.J., Papke R.T., Walsh D.A., Boudreau M.E., Nesbo C.L., Case R.J., and Doolittle W.F., 2003, Lateral gene transfer and the origins of prokaryotic groups, *Annu. Rev. Genet.*, 37: 283-328 <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genet.37.050503.084247> PMID: 14616063
- Boyd E.F., Almagro-Moreno S., and Parent M.A., 2009, Genomic islands are dynamic, ancient integrative elements in bacterial evolution, *Trends Microbiol.*, 17(2): 47-53 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2008.11.003> PMID: 19162481
- Chen C., Tang J., Dong W., Wang C., Feng Y., Wang J., Zheng F., Pan X., Liu D., Li M., Song Y., Zhu X., Sun H., Feng T., Guo Z., Ju A., Ge J., Dong Y., Sun W., Jiang Y., Wang J., Yan J., Yang H., Wang X., Gao G.F., Yang R., Wang J., and Yu J., 2007, A glimpse of streptococcal toxic shock syndrome from comparative genomics of *S. suis* 2 Chinese isolates, *PLoS One*, 2(3): e315 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000315>



- doi.org/10.1371/journal.pone.0000315 PMID: 17375201  
PMCID: 1820848
- Chen Y., Zhou Z.H., Jiang Y., and Yu Y.S., 2011, Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China, *J. Antimicrob. Chemother.*, 66(6): 1255-1259 <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr082> PMID: 21398294
- Cookson B., 2011, Five decades of MRSA: Controversy and uncertainty continues, *The Lancet*, 378(9799): 1291-1292 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61566-3)
- Dagan T. and Martin W., 2007, Ancestral genome sizes specify the minimum rate of lateral gene transfer during prokaryote evolution, 104(3): 870-875
- Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U., and Hacker J., 2004, Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms, *Nature Reviews Microbiology*, *BMC Microbiology*, 2: 414-424
- Du P.C., Yang Y.X., Wang H.Y., Liu D., Gao G.F., and Chen C., 2011, A large scale comparative genomic analysis reveals insertion sites for newly acquired genomic islands in bacterial genomes, 11: 135
- Gogarten J.P., and Townsend J.P., 2005, Horizontal gene transfer, genome innovation and evolution, *Nat. Rev. Microbiol.*, 3(9): 679-687 <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1204> PMID: 16138096
- Hacker J., and Kaper J.B., 2000, Pathogenicity islands and the evolution of microbes, *Annu. Rev. Microbiol.*, 54: 641-679 <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.641> PMID: 11018140
- Hasan M.S., Liu Q., Wang H., Fazekas J., Chen B., and Che D.S., 2012, GIST: Genomic island suite of tools for predicting genomic islands in genomic sequences, *Bioinformatics*, 8(4): 203-205 <http://dx.doi.org/10.6026/97320630008203> PMID: 22419842 PMCID: 3302003
- Holden M.T.G., Feil E.J., Lindsay J.A., Peacock S.J., Day N.P., Enright M.C., Foster T.J., Moore C.E., Hurst L., Atkin R., Barron A., Bason N., Bentley S.D., Chillingworth C., Chillingworth T., Churcher C., Clark L., Corton C., Cronin A., Doggett J., Dowd L., Feltwell T., Hance Z., Harris B., Hauser H., Holroyd S., Jagels K., James K.D., Lennard N., Line A., Mayes R., Moule S., Mungall K., Ormond D., Quail M.A., Rabinowitsch E., Rutherford K., Sanders M., Sharp S., Simmonds M., Stevens K., Whitehead S., Barrell B.G., Spratt B.G., and Parkhill J., 2004, Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: Evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance, *PNAS*, 101(16): 9786-9791 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0402521101> PMID: 15213324 PMCID: 470752
- Jermyn W.S., and Boyd E.F., 2002, Characterization of a novel *Vibrio pathogenicity* island (VPI-2) encoding neuraminidase (nanH) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates, *Microbiology*, 148(pt11): 3681-3693 PMID: 12427958
- Jermyn W.S., and Boyd E.F., 2005, Molecular evolution of *Vibrio pathogenicity* island-2 (VPI-2): Mosaic structure among *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus* natural isolates, *Microbiology*, 151(pt1): 311-322 <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.27621-0> PMID: 15632448
- Juhas M., van der Meer J.R., Gaillard M., Harding R.M., Hood D.W., and Crook D.W., 2009, Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene transfer and evolution, *FEMS Microbiol. Rev.*, 33(2): 376-393 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00136.x> PMID: 19178566 PMCID: 2704930
- Kirchner M., Wearing H., and Teale C., 2011, Plasmid-mediated quinolone resistance gene detected in *Escherichia coli* from cattle, *Vet. Microbiol.*, 148(2-4): 434-435 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.08.033> PMID: 20884136
- Köck R., Becker K., Cookson B., van Gemert-Pijnen J.E., Harbarth S., Kluytmans J., Mielke M., Peters G., Skov R.L., Struelens M.J., Tacconelli E., Navarro Torné A., Witte W., and Friedrich A.W., 2010, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe, *Euro. Surveill.*, 15(41): 19688 PMID: 20961515
- Kriegeskorte A., and Peters G., 2012, Horizontal gene transfer boosts MRSA spreading, *Nat. Med.*, 18(5): 662-663 <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2765> PMID: 22561821
- Langille M.G., Hsiao W.W., and Brinkman F.S., 2008, Evaluation of genomic island predictors using a comparative genomics approach, *BMC Bioinformatics*, 9: 329 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-9-329> PMID: 18680607 PMCID: 2518932
- Langille M.G., Hsiao W.W., and Brinkman F.S., 2010, Detecting genomic islands using bioinformatics approaches, *Nat. Rev. Microbiol.*, 8: 373-382 <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2350> PMID: 20395967
- Langille M.G., and Brinkman F.S., 2009, IslandViewer: An integrated interface for computational identification and visualization of genomic islands, *Bioinformatics*, 25: 664-665 <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btp030>



- PMid: 19151094 PMCID: 2647836
- Li M., Shen X., Yan J., Han H., Zheng B., Liu D., Cheng H., Zhao Y., Rao X., Wang C., Tang J., Hu F., and Gao G.F., 2011, GI-type T4SS-mediated horizontal transfer of the 89K pathogenicity island in epidemic *Streptococcus suis* serotype 2, *Mol. Microbiol.*, 79(6): 1670-1683 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07553.x> PMid: 21244532 PMCID: 3132442
- Merkl R., 2004, SIGI: Score-based identification of genomic islands, *BMC Bioinformatics*, 5: 22 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-5-22> PMid: 15113412 PMCID: 394314
- Mirkin B.G., Fenner T.I., Galperin M.Y., and Koonin E.V., 2003, Algorithms for computing parsimonious evolutionary scenarios for genome evolution, the last universal common ancestor and dominance of horizontal gene transfer in the evolution of prokaryotes, *BMC Evol. Biol.*, 3: 2 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2148-3-2> PMid: 12515582 PMCID: 149225
- Ou H.Y., He X., Harrison E.M., Kulasekara B.R., Thani A.B., Kadioglu A., Lory S., Hinton J.C., Barer M.R., Deng Z., and Rajakumar K., 2007, MobilomeFINDER: Web-based tools for *in silico* and experimental discovery of bacterial genomic islands, *Nucleic Acids Res.*, 35: W97-W104 <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkm380> PMid: 17537813 PMCID: 1933208
- Pavlović-Lazetić G.M., Mitić N.S., and Beljanski M.V., 2009, n-Gram characterization of genomic islands in bacterial genomes, *Comput. Methods Programs Biomed.*, 93(5): 241-256 PMid: 19101056
- Philippe H., and Douady C.J., 2003, Horizontal gene transfer and phylogenetics, *Curr. Opin. Microbiol.*, 6(5): 498-505 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2003.09.008> PMid: 14572543
- Popa O., and Dagan T., 2011, Trends and barriers to lateral gene transfer in prokaryotes, *Curr. Opin. Microbiol.*, 14(5): 615-623 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.027> PMid: 21856213
- Vetsigian K., and Goldenfeld N., 2009, Genome rhetoric and the emergence of compositional bias, *PNAS*, 106(1): 215-220 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0810122106> PMid: 19116280 PMCID: 2629207
- Wirth T., Falush D., Lan R., Colles F., Mensa P., Wieler L.H., Karch H., Reeves P.R., Maiden M.C., Ochman H., and Achtman M., 2006, Sex and virulence in *Escherichia coli*: An evolutionary perspective, *Mol. Microbiol.*, 60(5): 1136-1151 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05172.x> PMid: 16689791 PMCID: 1557465
- Wu C.J., Hsueh P.R., and Ko W.C., 2011, A new health threat in Europe: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 infections, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 44(5): 390-393 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.07.001> PMid: 21862425
- Yoon S.H., Hur C.G., Kang H.Y., Kim Y.H., Oh T.K., and Kim J.F., 2005, A computational approach for identifying pathogenicity islands in prokaryotic genomes, *BMC Bioinformatics*, 6: 184 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-6-184> PMid: 16033657 PMCID: 1188055