

水平基因转移促进细菌耐药性传播机制的研究进展*

李嘉敏 综述, 张 玲[△] 审校
厦门大学附属成功医院, 福建厦门 361003

摘要: 细菌耐药基因在全球的快速扩散加速了多重耐药菌的出现, 而多重耐药细菌所致感染对人类生命健康具有严重的威胁, 成为了临床抗感染治疗的新挑战, 受到了全世界的关注。细菌在随机的基因突变和抗菌药物压力筛选后累积抗菌药物抗性基因(ARGs) 通过垂直传递遗传给子代细菌, 而水平基因转移(HGT) 途径则使得 ARGs 在不同的菌株、菌种间甚至属间迅速传播, 造成更大的危害。细菌基因水平转移是指遗传物质在细菌之间进行互相转移而并非通过遗传复制给予子代的过程。主要存在 3 种机制: 接合、转导和转化。目前普遍认为 HGT 的 3 种机制中, 接合对细菌间 ARGs 的转移贡献最大, 但转导和转化对 ARGs 的水平转移尤其是在亲缘关系较远的细菌间扩散所起到的作用也不可忽视。本文将讨论 3 种 HGT 机制对细菌 ARGs 的扩散所起到的作用, 充分了解 HGT 的作用机制将为监测和控制细菌多重耐药提供基础。

关键词: 抗菌药物抗性基因; 接合; 转导; 转化; 水平基因转移

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 13. 019 **中图法分类号:** R446. 5

文章编号: 1673-4130(2023)13-1630-05 **文献标志码:** A

Research progress on the mechanism of horizontal gene transfer promoting bacterial antibiotic resistance transmission*

LI Jiamin, ZHANG Ling[△]

Department of Clinical Laboratory, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China

Abstract: The rapid spread of bacterial drug resistance genes around the world has accelerated the emergence of multidrug-resistant bacteria, and the infection caused by multidrug-resistant bacteria poses a serious threat to human life and health, and has become a new challenge for clinical anti-infection treatment attracted worldwide attention. Bacteria accumulate antimicrobial resistance genes (ARGs) after random genetic mutations and antimicrobial drug stress screening are passed vertically to offspring bacteria, while the horizontal gene transfer (HGT) pathway allows ARGs to spread rapidly between strains, species, and even genera, causing greater harm. Horizontal gene transfer is the process by which genetic material is transferred between bacteria to each other and not to the offspring by genetic replication. There are 3 main mechanisms: conjugation, transduction and transformation. Among the three mechanisms of HGT, it is generally accepted that conjugation contributes most to the transfer of ARGs between bacteria, but the role of transduction and transformation in the horizontal transfer of ARGs, especially in the spread between bacteria that are distantly related, cannot be ignored. In this paper, we will discuss the role of the 3 HGT mechanisms on the spread of bacterial ARGs, and a full understanding of the mechanisms of HGT action will provide a basis for monitoring and controlling bacterial multi-drug resistance.

Key words: antibiotic resistance genes; conjugation; transduction; transformation; horizontal gene transfer

在抗菌药物给临床治疗带来极大便利的同时, 抗菌药物的滥用使得细菌耐药性问题逐年加重, 新药研发的速度远跟不上细菌耐药出现和扩散的速度。多种耐药性基因在全球快速蔓延, 多重耐药细菌出现频率增加, 临床可选择的抗菌药物越来越少, 多黏菌素

和广谱抗菌药物碳青霉烯类抗菌药物等在很多时候成了最后一道防线。然而, 因为可以使动物更快地长肉, 多黏菌素被用作动物饲料的添加剂在畜牧业上频繁使用, 这加速了环境中多黏菌素耐药细菌的出现。事实上早在 2015 年我国的科学家便在食用动物和人

* 基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2018D0017); 军队医学科技青年培育项目(18QNP005)。

[△] 通信作者, E-mail: zhanglinghubei@163.com。

体内发现并分离出了可使细菌对多黏菌素产生耐药性的新型耐药基因即 *mcr-1*, 这种基因可以通过各种途径在细菌与细菌间转移, 使多黏菌素的耐药性扩散^[1]。美国的研究人员也发现了对多黏菌素耐药的病原菌^[2]。而对碳青霉烯类抗菌药物耐药的基因 *NDM-1* 则更早被发现, 国内耐碳青霉烯类抗菌药物病原菌的分离率也居高不下^[3]。这些耐药基因的出现和快速扩散, 加剧了人们对超级细菌感染的恐惧。为了寻找遏制耐药基因扩散的有效措施, 了解耐药基因在细菌中是如何传递的就显得十分重要。本文描述了细菌抗菌药物抗性基因 (ARGs) 形成的机制, 并重点阐述了水平基因转移机制 (HGT) 对细菌耐药基因传播的作用。

1 细菌耐药基因的形成与转移

细菌细胞结构简单, 调节机制不完善, 在环境的影响下基因更容易发生突变, 尽管突变的方向随机性较大, 但在抗菌药物的压力下突变后获得 ARGs 的细菌被筛选出来, 再通过 HGT 使得细菌耐药的比例逐渐上升。有研究揭示了细菌抗药性形成的关键机制, 当接触多次、高致死量抗菌药物, 细菌会以“休眠”的方式暂时性躲避抗菌药物的攻击, 从而形成耐药性, 更重要的是, 暂时性休眠阶段, 细菌会快速累积抵抗抗菌药物的基因突变, 最终形成耐药性^[4]。有研究发现, 病原菌会将自身的 DNA 序列通过注射系统导入附近的放线菌中, 再与放线菌中的抗性基因发生整合, 待放线菌裂解死亡后一起释放到环境中, 被另一个病原菌识别并吸收从而获得耐药性, 研究者们将这一过程称为“带回模型”^[5]。甚至在特定的环境下, 即便抗菌药物不存在时, 细菌也会产生抗菌药物耐药性, 例如研究人员发现当将细菌放置在压力环境中时, 例如在高温下培养它们时, 这些细菌能够自发地对抗菌药物利福平产生耐药性^[6]。

虽然细菌 ARGs 的产生有着多种机制, 但耐药基因在细菌间的传递才是细菌耐药性扩散的主要原因。基因的垂直传递使得亲本的耐药基因得以在子代细菌延续, 而细菌耐药基因的水平转移却使得耐药基因在不同的菌株、菌种间甚至属间迅速蔓延, 造成更大的危害。事实证明, 细菌耐药基因水平转移的效率也超乎想象。利用先进的显微成像技术, 有研究团队成功地看到了细菌之间耐药性的快速转移, 他们将一种对四环素敏感的大肠杆菌与另一种对四环素耐药的大肠杆菌混在一起培养, 结果仅过了 3 h 就有 70% 的敏感菌株也变得耐药^[7]。鉴于在非致死剂量的抗菌药物环境中耐药细菌的比例逐渐升高, 科学家们认为抗菌药物可以加速细菌之间基因交换的频率, 但也有人认为抗菌药物可能杀死了原来的发生基因交换的“亲本”菌株, 而在选择过程中新产生的耐药菌株繁殖起来, LOPATKIN 等^[8]的研究却在单细胞水平上证实 ARGs 交换并不受抗菌药物影响。上述研究

结果表明细菌耐药基因的水平转移机制需要进行深入的研究和探讨。

2 HGT 机制对抗菌药物耐药基因传播的作用

2.1 接合

接合是细菌利用性菌毛互相连接形成通路, 将遗传物质 (主要是质粒 DNA) 从供体菌转移给受体菌的过程, 是一种通过细菌间直接接触来传递大段 DNA 的遗传重组现象。接合是一个复杂的过程, 由多个步骤组成, 但最关键的步骤在于细菌要通过膜表面的性菌毛互相接触然后形成一个相对封闭的“DNA 转移通路”。这条转移通路的形成需要 F-质粒的参与, F-质粒基因组上有 1/3 的基因都是接合转移所必需的基因, 可以说有 F-质粒的细菌才能成为接合的供体细菌, 微生物学上形象地将这种细菌称为雄性菌^[9]。越来越多的研究表明, 尽管都是细菌基因交流的有效途径, 但相比于噬菌体介导的转导和环境 DNA 的转化, 细菌质粒参与的接合是最具影响力的 HGT 机制^[10]。这是因为性菌毛形成的“DNA 转移通路”提供给基因一个相对外界较为封闭且安全的转移环境, 相对于转化而言受周围环境影响较小, 转移效率更高, 通常比噬菌体转导有一个更广泛的宿主范围。显然, 若能找到合适的措施阻滞性菌毛形成“DNA 转移通路”这个过程的发生, 便可以有效地抑制细菌间通过接合进行基因交流。还有研究发现, 接合质粒可以识别大约 90% 以往被认为不可通过接合转移的质粒中的 *oriT* 序列 (一种高度保守的起始序列) 或者其他 DNA 序列^[11], 带动这些非接合质粒进行转移, 研究者们称之为“质粒动员”^[12], 这种机制的存在使得接合所能转移的基因更加多样。因此, 如何促进接合质粒的丢失或者抑制“质粒动员”的发生, 为有效降低接合转移的效率提供了新的思路。

人类真菌病原体卷枝毛霉通过两种不同的机制对抗真菌药物 FK506 (他克莫司) 产生自发耐药性。一种是孟德尔突变, 这种突变会产生稳定的耐药性; 另一种通过表观遗传 RNA 干扰 (RNAi) 介导的途径发生, 导致不稳定的耐药性。当在不暴露于药物的情况下生长时, FK506 耐药性表位突变体容易回复为药物敏感性野生型表型。尽管只在两种卷枝毛霉菌物种中证实了这种“表突变”, 但研究人员认为这些“表突变”有可能在各种情况下被利用, 使得生物体能够适应不利的环境, 当环境改善时再转变回来^[13]。在缺乏抗菌药物压力选择的情况下, 如果耐药基因的成本很高, 预计耐药细菌将恢复对药物敏感的状态, 然而, 许多耐药基因在细菌缺乏抗菌药物的情况下会长期存在。HGT (主要是接合) 可以解释这种持久性, 但有人认为需要非常高的接合率, LOPATKIN 等^[8]证明了即使是昂贵的普通接合质粒, 在大肠杆菌中也能以足够高的速率转移, 在没有抗菌药物的情况下仍能维持。接合机制的存在是细菌保持耐药性的重要原因, 在细菌耐药性已经产生的情况下, 仅减少抗菌药物的

使用可能不足以逆转耐药性。因此,结合抑制接合和促进质粒丢失将是限制接合辅助的抗菌药物耐药性持续存在的有效策略^[14]。

2.2 转导 转导是噬菌体侵入细菌后通过基因重组将细菌基因组的部分基因整合到自身基因组中,在源细菌裂解死亡之后再导入其他细菌中的过程。转导机制的存在不仅可以为受体细菌输送抗性基因等有益基因,也为噬菌体自身的生存和繁殖提供了便利^[15]。研究者们在不同种类的细菌中都发现了以噬菌体为中介转移 ARGs 的现象:化脓性链球菌菌株之间红霉素、四环素耐药或多重耐药的传导;肠球菌之间四环素和庆大霉素耐药的转移;大肠埃希菌和沙门氏菌间 β -内酰胺酶基因的交流;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)中抗菌药物耐药性质粒的转移^[16]。相比于接合转移需要细菌之间通过性菌毛接触,转导过程中噬菌体的参与使得 HGT 不受时间和空间的限制,具有更大范围以及更多的参与物种。曾有研究表明,噬菌体介导的转导作用并不局限于在亲缘关系较近的细菌物种间转移基因,在很多远缘的细菌间也可以发生,甚至高度保守的基因序列如 16S rRNA 等中也发现过噬菌体的基因^[17]。通过 CRISPR 间隔区和转运 RNA(tRNA)匹配等方法,有学者找出了病毒相对应的微生物宿主,发现有些噬菌体甚至可感染不同门水平的细菌^[18]。该研究表明虽然理论上噬菌体对细菌的感染有较强的专一性,但有些宽宿主噬菌体的存在使得 ARGs 通过转导可以在不同种属甚至不同门水平细菌之间发生转移。宏基因组学分析的结果也表明,河水^[19],土壤^[20],污水^[21],畜禽粪便^[22]等环境噬菌体基因组中都存在多种 ARGs^[23]。这些结果提示,不应低估噬菌体介导的转导作用在自然环境对 ARGs 水平转移的贡献。然而,彻底消灭环境中的噬菌体并不现实,事实上研究人员反而对利用噬菌体来进行实验和生产进行了很多尝试并获得了一定的成果。但是若能利用噬菌体感染细菌的特性,在其中导入与抑制 HGT 相关的基因如抑制接合的基因并投入到环境中,那么宽宿主噬菌体反而可以变成一个绝佳的选择。

转导是通过噬菌体介导的细胞间基因水平转移的机制,根据不同的转导方式可分为普遍性转导和局限性转导。普遍性转导是以噬菌体为载体,将供体菌的一段 DNA 通过同源重组整合到受体基因组中,转导颗粒的遗传物质主要是供体菌 DNA,理论上转移的 DNA 可以是供体菌染色体上的任何部分,该过程可由温和或烈性噬菌体在裂解期介导完成。普遍性转导在 ARGs 的转移和细菌获得新基因的过程中发挥了重要作用,并帮助基因在细菌群落间传播^[24]。普遍性转导对噬菌体与宿主细菌均有利,通过整合温和噬菌体使细菌携带 ARGs,促进细菌存活及噬菌体的增殖^[25]。噬菌体与宿主的相互作用,有利于两者在快

速变化的环境中更好地生存。虽然两种转导方式均由噬菌体介导,但相比于理论上可转导供体菌任何基因的普遍性转导,局限性转导只能由温和噬菌体在溶原性后期介导完成且仅能传递供体菌染色体上原噬菌体整合位置附近的基因,这表明以这种方式转移的基因数量是有限的^[26]。因此,与普遍性转导相比,局限性转导对基因转移的贡献较小。此外,金黄色葡萄球菌温和噬菌体参与了一种他们称为横向转导的独特形式的转导。横向转导是一种新的且相较于普遍性转导似乎更高效的转导方式,葡萄球菌前噬菌体不遵循原先的“切除-复制-包装”途径,而是在其裂解程序的后期切除。在这里,DNA 包装从整合的前噬菌体原位开始,包括金黄色葡萄球菌基因组数十万碱基的大同位异构体以非常高的频率包装在噬菌体头中。DNA 包装之前的原位复制会产生多个前噬菌体基因组,以便在正常噬菌体成熟期间形成横向转导颗粒,将金黄色葡萄球菌染色体的部分转化为基因转移的超移动区域^[27]。横向转导机制的发现说明噬菌体转导在细菌基因交流方面还可能存在着许多独特的机制,对这些独特机制的研究或许可以为抑制 ARGs 的传播提供新的思路。

2.3 转化 转化是指受体细菌在特殊状态下可直接吸收外界环境中游离的 DNA 片段并将其整合到自身基因组中,从而获得相对应遗传性状的现象。相比于接合与转导,转化所需的条件显得更加苛刻,只有在细菌处于感受态且环境中存在可吸收的游离 DNA 时才能进行,而且吸收的 DNA 必须整合在细菌自身的基因组中才能表达^[28]。细菌的自然转化涉及 DNA 的吸收和基因组整合,目前已在至少八十多个物种中得到证实。细菌的进化分析结果表明,自然转化现象广泛存在于细菌界^[29],因此可能有更多的细菌具有发生自然转化的潜力^[30]。转化机制的存在为细菌在不同物种之间进行基因的水平转移提供了新的途径。有研究表明细菌可以通过转化获取抗性基因以最大限度地提高对随机压力环境中的适应度^[31]。显然,细菌可以利用转化机制吸收环境中的 ARGs,从而引起细菌多重耐药的产生。转化机制的存在给 ARGs 的转移提供了新的选择,也增大了亲缘关系较远的细菌之间发生基因转移的可能性。

科学家们认为转化的关键在于细菌感受态的形成,他们发现只有奈瑟氏菌^[32]、鲍曼不动杆菌^[33]和鸭疫里默氏杆菌^[29]等少数菌不需要特殊诱导就天然具有自然转化的能力,而大部分可发生自然转化的细菌,如枯草芽孢杆菌、副溶血性弧菌和嗜肺军团菌等只有在特定的环境条件或处于某种特定的生理状态下才具有自然转化的能力^[34]。与细菌感受态形成相关的因素有很多,如压力刺激、营养信号或群体感应等。抗菌药物可以诱导肺炎链球菌^[35]、嗜肺军团菌^[36]自然感受态的形成;营养缺乏环境会诱导流感嗜

血杆菌自然感受态的发生^[37];丰富的几丁质能够诱导副溶血性弧菌、创伤弧菌、霍乱弧菌等弧菌属细菌自然感受态形成^[38];霍乱弧菌、枯草芽孢杆菌的自然感受态与细胞密度有关^[39]。尽管诱导感受态形成的条件在细菌物种之间差异很大,但参与 DNA 摄取的蛋白质却是高度保守的,SUN^[40]描述了细菌中保守的 DNA 摄取系统,也介绍了一些非经典的自然转化机制,如在枯草芽孢杆菌中发现了高效的供体细胞依赖性细胞间自然转化,尽管这需要细胞之间紧密接近^[41]。感受态形成的条件千差万别,想通过改变环境条件同时抑制不同种类细菌感受态的形成似乎比较困难,但细菌高度保守的 DNA 摄取系统为抑制感受态细菌利用转化机制吸收环境中的 ARGs 提供了可能,这值得深入地研究。

3 小 结

随着抗菌药物在医疗和农业等领域的广泛使用,细菌耐药性问题也愈发严重,出现了许多泛耐药的超级细菌,抗菌药物的研发已经跟不上细菌耐药性传播的速度,为临床感染疾病的治疗带来了很大的挑战。尽管科学家们早就意识到了这一点并积极呼吁合理使用抗菌药物,国家也出台了相关法规,从每年的细菌耐药监测结果来看起到了一定的作用,但现状仍不容乐观^[42]。在细菌耐药性已经产生的情况下,因为 HGT 的存在,仅减少抗菌药物的使用并不足以逆转耐药性。因此,除了合理使用抗菌药物外,充分了解 HGT 的作用机制将为监测和控制细菌多药耐药提供新的思路。细菌质粒参与的接合是最具影响力的 HGT 机制,而转导和转化机制的存在,使得 HGT 具有更大范围以及更多的参与物种。科学家们同时也在积极探索发生 HGT 的其他分子机制,如基因转移因子(GTA)介导的 HGT 频率是其它机制的数百万倍,是在海洋环境中发生 HGT 转移的重要机制^[43],虽然还没有研究证明 GTA 与 ARGs 的转移密切相关,但值得密切关注。为了抑制 HGT,许多研究者将目光聚焦在寻找或者开发能够阻碍细菌质粒接合的抑制剂如天然接合抑制剂坦淫酸等^[44]。然而,“质粒动员”机制的存在使得接合所能转移的基因更加多样,因此如何促进接合质粒的丢失或抑制“质粒动员”也是一个值得研究的方向。噬菌体介导的转导机制在 ARGs 的转移过程中发挥了重要作用,而横向转导机制的发现说明仍然低估了转导的基因转移效率。虽然无法完全消灭环境中的噬菌体,但可以利用噬菌体传播特定的基因来间接达到抑制 ARGs 转移的目的,宽宿主噬菌体的存在为这一设想提供了便利。转化在细菌适应环境、新物种形成以及进化等方面具有重要的作用,对耐药基因的传播作用也是不容忽视的。虽然细菌诱导感受态形成的条件千差万别,但保守的 DNA 摄取系统为抑制细菌转化提供了可能。综上所述,对 HGT 机制的深入研究对控制细菌耐药性

传播至关重要。

参考文献

- [1] ZHU L, ZHOU Z, LIU Y, et al. Comprehensive understanding of the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in aquatic environments[J]. *Environ Sci Technol*, 2020, 54(3):1603-1613.
- [2] DI PILATO V, ARENA F, TASCINI C, et al. *Mcr-1. 2*, a new *mcr* variant carried on a transferable plasmid from a colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain of sequence type 512[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9):5612-5615.
- [3] 李耘, 郑波, 吕媛, 等. 中国细菌耐药监测(CARST)研究 2019-2020 革兰氏阴性菌监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(5):432-452.
- [4] LEVIN-REISMAN I, RONIN I, GEFEN O, et al. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance[J]. *Science*, 2017, 355(6327):826-830.
- [5] JIANG X, ELLABAAN MMH, CHARUSANTI P, et al. Dissemination of antibiotic resistance genes from antibiotic producers to pathogens [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15784.
- [6] RODRIGUEZ-VERDUGO A, GAUT B S, TENAILLON O. Evolution of *Escherichia coli* rifampicin resistance in an antibiotic-free environment during thermal stress [J]. *BMC Evol Biol*, 2013, 13:50.
- [7] NOLIVOS S, CAYRON J, DEDIEU A, et al. Role of *AcrrAB-TolC* multidrug efflux pump in drug-resistance acquisition by plasmid transfer [J]. *Science*, 2019, 364(6442):778-782.
- [8] LOPATKIN A J, HUANG S, SMITH R P, et al. Antibiotics as a selective driver for conjugation dynamics[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(6):16044.
- [9] HU B, KHARA P, CHRISTIE P J. Structural bases for F plasmid conjugation and F pilus biogenesis in *Escherichia coli*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(28):14222-14227.
- [10] GUGLIELMINI J, QUINTAIS L, GARCILLAN-BARCIA M P, et al. The repertoire of ICE in prokaryotes underscores the unity, diversity, and ubiquity of conjugation [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(8):e1002222.
- [11] 翁幸糜, 糜祖煌. 可移动遗传元件: 耐药基因的载体[J]. *中国人兽共患病学报*, 2013, 29(4):389-397.
- [12] RAMSAY J P, KWONG S M, MURPHY R J, et al. An updated view of plasmid conjugation and mobilization in *Staphylococcus*[J]. *Mob Genet Elements*, 2016, 6(4): e1208317.
- [13] CALO S, SHERTZ-WALL C, LEE S C, et al. Antifungal drug resistance evoked via RNAi-dependent epimutations [J]. *Nature*, 2014, 513(7519):555-558.
- [14] LOPATKIN A J, MEREDITH H R, SRIMANI J K, et al. Persistence and reversal of plasmid-mediated antibiotic resistance[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1689.
- [15] GOH S. Phage transduction[J]. *Methods Mol Biol*, 2016,

- 1476;177-185.
- [16] 蓝惠华,张玲,王厚照. 水平基因转移介导抗菌素耐药性传播机制的研究进展[J]. 微生物学杂志,2017,37(4):93-97.
- [17] DEL CASALE A, FLANAGAN PV, LARKIN M J, et al. Analysis of transduction in wastewater bacterial populations by targeting the phage-derived 16S rRNA gene sequences[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2011, 76(1):100-108.
- [18] PAEZ-ESPINO D, ELOE-FADROSH E A, PAVLOPOULOS G A, et al. Uncovering Earth's virome[J]. Nature, 2016, 536(7617):425-430.
- [19] YANG Y, SHI W, LU SY, et al. Prevalence of antibiotic resistance genes in bacteriophage DNA fraction from Funnan River water in Sichuan, China[J]. Sci Total Environ, 2018, 626:835-841.
- [20] LARRANAGA O, BROWN-JAQUE M, QUIROS P, et al. Phage particles harboring antibiotic resistance genes in fresh-cut vegetables and agricultural soil[J]. Environ Int, 2018, 115:133-141.
- [21] SUN M, YE M, JIAO W, et al. Changes in tetracycline partitioning and bacteria/phage-comediated ARGs in microplastic-contaminated greenhouse soil facilitated by sphorolipid[J]. J Hazard Mater, 2018, 345:131-139.
- [22] WANG M, LIU P, ZHOU Q, et al. Estimating the contribution of bacteriophage to the dissemination of antibiotic resistance genes in pig feces[J]. Environ Pollut, 2018, 238:291-298.
- [23] 曾振灵,王勉之,孙永学. 环境中噬菌体携带耐药基因传播的研究进展[J]. 南京农业大学学报,2018,41(4):598-604.
- [24] TOUCHON M, MOURA DE SOUSA J A, ROCHA E P. Embracing the enemy: the diversification of microbial gene repertoires by phage-mediated horizontal gene transfer[J]. Curr Opin Microbiol, 2017, 38:66-73.
- [25] FILLOL-SALOM A, ALSAADI A, SOUSA J A M, et al. Bacteriophages benefit from generalized transduction[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(7):e1007888.
- [26] 张越,胡雪莹,王旭明. 噬菌体编码的抗生素抗性基因研究进展[J]. 中国环境科学,2022,42(5):2315-2320.
- [27] CHEN J, QUILES-PUCHALT N, CHIANG Y N, et al. Genome hypermobility by lateral transduction[J]. Science, 2018, 362(6411):207-212.
- [28] 常凌,宋泽和,范志勇,等. 质粒介导的细菌抗药基因水平转移及应对策略[J]. 中国预防兽医学报,2021,43(3):339-345.
- [29] CHEN I, DUBNAU D. DNA uptake during bacterial transformation[J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(3):241-249.
- [30] Johnston C, Martin B, Fichant G, et al. Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control[J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(3):181-196.
- [31] CARVALHO G, FOUCHET D, DANESH G, et al. Bacterial transformation buffers environmental fluctuations through the reversible integration of mobile genetic elements[J]. mBio, 2020, 11(2):e02443-19.
- [32] BISWAS G D, THOMPSON S A, SPARLING P F. Gene transfer in *Neisseria gonorrhoeae*[J]. Clin Microbiol Rev, 1989, 2(Suppl):S24-S28.
- [33] BLOKESCH M. Natural competence for transformation[J]. Curr Biol, 2016, 26(21):1126-1130.
- [34] 田琇,张利,刘马峰. 细菌自然转化的分子机制及生物学功能研究进展[J]. 微生物学通报,2019,46(7):1723-1730.
- [35] PRUDHOMME M, ATTAIECH L, SANCHEZ G, et al. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*[J]. Science, 2006, 313(5783):89-92.
- [36] CHARPENTIER X, KAY E, SCHNEIDER D, et al. Antibiotics and UV radiation induce competence for natural transformation in *Legionella pneumophila*[J]. J Bacteriol, 2011, 193(5):1114-1121.
- [37] SINHA S, MELL J, REDFIELD R. The availability of purine nucleotides regulates natural competence by controlling translation of the competence activator Sxy[J]. Mol Microbiol, 2013, 88(6):1106-1119.
- [38] METZGER LC, BLOKESCH M. Regulation of competence-mediated horizontal gene transfer in the natural habitat of *Vibrio cholerae*[J]. Curr Opin Microbiol, 2016, 30:1-7.
- [39] SUCKOW G, SEITZ P, BLOKESCH M. Quorum sensing contributes to natural transformation of *Vibrio cholerae* in a species-specific manner[J]. J Bacteriol, 2011, 193(18):4914-4924.
- [40] SUN D. Pull in and push out: mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria[J]. Front Microbiol, 2018, 9:2154.
- [41] ZHANG X, JIN T, DENG L, et al. Stress-induced, highly efficient, donor cell-dependent cell-to-cell natural transformation in *Bacillus subtilis*[J]. J Bacteriol, 2018, 200(17):e00267-18.
- [42] 孙坚,刘雅红. 细菌耐药性的系统性防控:从新机制到新策略[J]. 生物技术通报,2022,38(9):1-3.
- [43] 蔡海元. 基因转移因子——一类在海洋中广泛存在的介导水平基因转移的新型生物因子[J]. 微生物学报,2012,52(1):12-21.
- [44] GETINO M, FERNANDEZ-LOPEZ R, PALENCIA-GANDARA C, et al. Tanzawaic acids, a chemically novel set of bacterial conjugation inhibitors[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0148098.