

钟文婧,苏建强,李 虎,等.微生物插入序列的多样性及其与功能基因的共现 [J]. 中国环境科学, 2025,45(4):2314-2322.

Zhong W J, Su J Q, Li H, et al. Diversity of microbial insertion sequences and their co-occurrence with functional genes [J]. China Environmental Science, 2025,45(4):2314-2322.

微生物插入序列的多样性及其与功能基因的共现

钟文婧^{1,2},苏建强^{1,2},李 虎^{1,2},周艳艳^{1,3*} (1.区域与城市生态安全全国重点实验室,中国科学院城市环境研究所,福建 厦门 361021; 2.中国科学院大学,北京 100049; 3.广东省海洋生物技术重点实验室,汕头大学,广东 汕头 515063)

摘要: 基于 ISfinder 数据库,结合文献检索,对 5812 种插入序列(IS)的多样性及其与功能基因的共现关系进行了系统分析.研究表明,不同 IS 家族(IS family)在宿主中的分布以及其与功能基因的共现特征存在差异.DDE 转座酶类型 IS 占据主导地位,IS5 和 IS3 家族涵盖的 IS 种类最多,而 ISH6 最少.IS 广泛存在于细菌和古菌中,多个 IS 家族具有宿主特异性,仅发现于细菌或古菌.进一步分析发现 IS 与多种功能基因(如抗生素抗性、重金属抗性、应激抗性等)共现,显示出它们在环境适应和微生物抗性基因传播中的重要作用.部分 IS 具有与多种功能基因共现的特性,展现了更广泛的生态适应性;而另一些 IS 的共现基因则功能相对专一.实验验证 IS 在基因传播和宿主适应中的机制是未来研究重点.这不仅有助于理解微生物如何适应环境变化、应对选择压力,还能为抗生素抗性、病原体传播等公共卫生问题提供理论基础,从而为发展新的防控策略和生物技术应用奠定基础.

关键词: 插入序列; ISfinder 数据库; 多样性; 功能基因; 共现

中图分类号: Q933;X172 文献标识码: A 文章编号: 1000-6923(2025)04-2314-09

Diversity of microbial insertion sequences and their co-occurrence with functional genes. ZHONG Wen-jing^{1,2}, SU Jian-qiang^{1,2}, LI Hu^{1,2}, ZHOU Yan-yan^{1,3*} (1.State Key Laboratory of Regional and Urban Ecology, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China; 2.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3.Guangdong Provincial Key Laboratory of Marine Biotechnology, Shantou University, Shantou, 515063, China). *China Environmental Science*, 2025,45(4): 2314-2322

Abstract: Based on the ISfinder database and reference meta-analysis, this study conducted a systematic study of the diversity of 5812 insertion sequences (ISs) and their co-occurrence with functional genes. The study found significant differences in the distribution of different IS families among hosts, as well as in their co-occurrence with functional genes. DDE-type ISs are predominant, with the IS5 and IS3 families containing the most ISs, while the ISH6 family contains the fewest. ISs are widely found in bacteria and archaea, and several IS families show host specificity, being found only in either bacteria or archaea. The study demonstrated that IS co-occur with various functional genes, such as antibiotic resistance, heavy metal resistance, and stress resistance, indicating their significant role in environmental adaptation and the spread of antibiotic resistance genes among pathogens. Some IS exhibited co-occurrence with multiple functional genes, suggesting broader ecological adaptability, while others showed functional specificity. Future research should focus on experimentally validating the mechanisms through which IS mediate gene transfer and host adaptation, to reveal the mechanism of microbial evolution and ecological adaptation.

Key words: insertion sequence; ISfinder database; diversity; functional genes; co-occurrence

插入序列(IS)是一类能够在基因组内及基因组间移动的小型 DNA 片段(一般 0.7~3.5kbp),通常由编码转座酶的一个或多个开放阅读框组成^[1-2].IS 在细菌、古菌等微生物中普遍存在,通过其转座活性对基因组结构和功能产生深远影响^[3].IS 不仅可引起基因突变和基因组重排,还通过形成转座复合子(Ct)携带不同功能基因的 DNA 片段而导致基因的转移或者功能的改变,从而增强宿主对外界环境的适应能力^[4-5].分析微生物 IS 的多样性及其与功能基因的共现特征,探讨 IS 可能在环境微生物适应性和抗性

基因传播中的作用,将为理解其生态意义和潜在应用价值提供新的视角.

已有研究发现,某些 IS 与抗生素抗性、重金属抗性、毒力因子以及异源物质降解等多种功能基因存在共现关系.例如,某些多重耐药菌株中,IS 是抗性基因高水平表达的关键因素,IS 通过插入抗生素

收稿日期: 2024-10-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(42161134002);广东省海洋生物技术重点实验室资助项目(GPKLMB202204)

* 责任作者, 助理研究员, yanyanzhou@iue.ac.cn

抗性基因附近的启动子区域,增强了基因的表达,从而提高宿主在抗生素选择压力下的存活能力^[6],IS15 和 IS26 等被发现与抗生素抗性基因的转移和传播密切相关^[5,7-8];某些 IS 通过将环境应激相关基因转移到宿主基因组的高表达区域,不仅增强了宿主的适应能力,还可能加速污染环境中抗性基因的传播^[9];IS 还可插入毒力因子上游区域,激活其表达水平,增强病原菌的毒力^[10]。此外,IS1071 等与异源物质降解基因的共现表明它们可能在促进这些基因的传递和细菌的环境适应性上发挥了作用^[11]。然而,以往研究多关注某一 IS,关于现有 IS 种类与共现基因之间具体功能关系的研究仍然有限,大多数 IS 与基因的共现情况以及具体作用机制还未被揭示。

ISfinder 数据库(<https://isfinder.biotoul.fr/>)是目前最权威的 IS 信息库,提供了关于 IS 分类、注释和来源宿主等数据^[12]。基于转座酶催化结构域的氨基酸类型,IS 可分为 DDE、DEDD、HUH 和 SERINE 等类型,同时根据序列同源性和结构特征,如反向重复序列(IRs)、直接重复(DRs)的性质等,将 IS 分为不同 IS 家族(IS family,IS 家族)^[4]。自 2006 年 ISfinder 数据库建立以来,随着测序技术的发展,数据库收集的 IS 种类数大幅增加^[13],目前已收录 5800 余种 IS,归属于 30 个家族。现行关于 IS 的数据库均基于该数据库^[14],其权威性和全面性成为系统研究不同 IS 与功能基因共现特征的前提。

基于 ISfinder 数据库,为探索 IS 的多样性及其与功能基因的共现关联,本研究选取数据库收录的所有 5812 种 IS,以系统性的视角进行了分析。首先,统计了每个 IS 家族的 IS 种类数量,并分析了其来源菌株的科、属分布特征。随后,通过文献检索,整理分析已知 IS 及其与功能基因的共现关系。本研究旨在通过系统解析 IS 的多样性及其与功能基因的共现,深化 IS 在宿主适应性和抗性基因传播中的重要性,为揭示其在环境适应中的扮演的角色,解析微生物环境适应机制提供新的见解。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 ISfinder 数据库复制包括 IS 种类的名称、所属的 IS 家族以及来源宿主生物分类等信息的列表。

本研究共纳入了数据库截止 2023 年 2 月 21 日收录的 5812 种 IS 用于后续研究。

1.2 IS 共现基因的文献检索

本研究以谷歌学术(<https://scholar.google.com/>)作为文献检索工具,主要基于其文献覆盖面的广泛性。其可检索到期刊、会议论文集、预印本等多种类型的文献。与之相比,ISI Web of Science 等虽然检索更加严谨,但覆盖面欠佳。因此,本研究选择了谷歌学术,以便找到更多相关文献进行分析。

检索时,以每种 IS 的名称作为搜索词,正文、图表中出现目标 IS 名称的文献均被选择并下载,详细的文献清单请见补充材料。对文献进行全面解读后,将与 IS 共现的基因进行了分类统计和分析。与 IS 共现基因位置设定为 IS 的上游及下游 5kbp 区域^[5],或者与 IS 均位于同一质粒。对于共现基因的分类,参考 Comprehensive Antibiotic Resistance Database (<https://card.mcmaster.ca/>,CARD 抗性基因数据库)^[15]对抗生素抗性基因分类汇总;参考 BacMet: Antibacterial Biocide and Metal Resistance Genes Database (<http://bacmet.biomedicine.gu.se/>,BacMet 抗菌生物杀菌剂和金属抗性基因数据库)^[16]对重金属抗性基因及杀虫剂抗性基因分类汇总;其他无相关数据库参考的,通过文献查询分类汇总。

1.3 数据分析及图表

柱状图采用 Origin9.0 绘制,其他图在 R(4.1.3)中完成,其中热图使用 ComplexHeatmap 软件包绘制,主成分分析(PCA)使用 ggplot2、factoextra、FactoMineR 和 corrplot 软件包分析和绘制^[17-21]。

2 结果与分析

2.1 IS 的分类组成及其在微生物中的分布模式

截止 2023 年 2 月 21 日,ISfinder 数据库共收录了 5812 种 IS,归为 30 个 IS 家族(图 1)。总体来看,DDE 转座酶类型 IS 占据主导地位,共有 4540 种,占 78%;而 ORPHAN、HUH、DEDD 和 SERINE 转座酶的家族数量相对较少,分别占 7%、7%、6%和 1%。各家族 IS 种类数参差不齐,其中 IS5 和 IS3 家族体量最大,分别包含了 700 余种 IS。另外,如 IS1595、IS200/IS605 和 IS110 家族也较大,均包含 300 余种。然而,ISH6、IS91 和 ISH3 等家族中的 IS 种类数相对较少,不足 50 种,其中 ISH6 家族最少,仅 13 种。

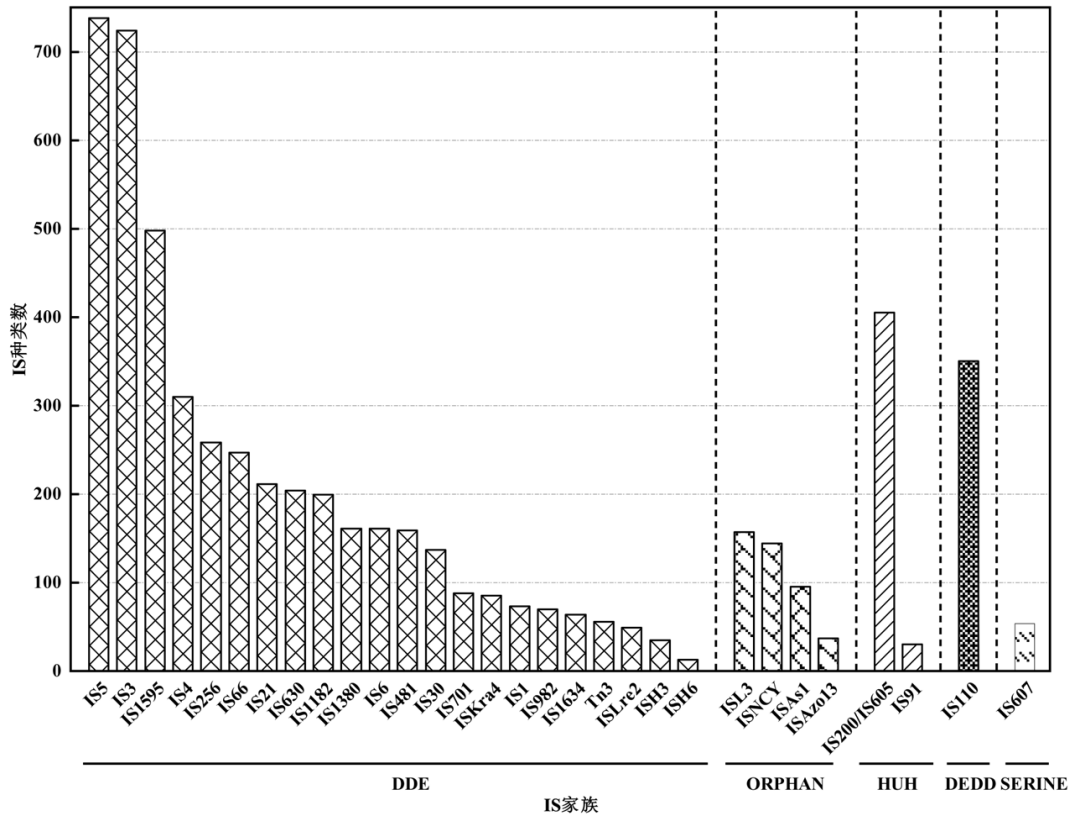


图 1 ISfinder 数据库中 IS 家族及其种类数的组成

Fig.1 Composition of IS families and their species count in the ISfinder database

表 1 各 IS 家族在不同生物来源中的种类数

续表 1

Table 1 Number of IS species in different biological origins for each is family

IS 家族	IS 种类数				宏基因组及合计质粒	
	古菌	细菌	真核生物	病毒		
IS5	126	600	0	0	12	738
IS3	1	714	0	0	9	724
IS1595	53	437	1	0	7	498
IS4	40	265	1	0	4	310
IS256	12	238	0	0	8	258
IS66	26	216	0	0	5	247
IS21	3	196	0	0	12	211
IS630	41	152	0	0	11	204
IS1182	8	187	0	0	4	199
IS6	40	121	0	0	0	161
IS1380	0	157	0	0	4	161
IS481	10	148	0	1	0	159
IS30	1	134	0	0	2	137
IS701	11	75	0	0	2	88
ISKra4	0	85	0	0	0	85
IS1	13	60	0	0	0	73
IS982	2	68	0	0	0	70
IS1634	20	42	0	0	2	64
Tn3	0	56	0	0	0	56
ISLre2	0	49	0	0	0	49

IS 家族	IS 种类数				宏基因组及合计质粒	
	古菌	细菌	真核生物	病毒		
ISH3	35	0	0	0	0	35
ISH6	11	0	0	0	2	13
ISL3	5	148	0	0	4	157
ISNCY	22	121	1	0	0	144
ISAs1	0	95	0	0	0	95
ISAzo13	3	32	0	0	2	37
IS200/IS605	258	144	0	0	3	405
IS91	1	28	0	0	1	30
IS110	14	322	0	0	14	350
IS607	17	29	0	6	2	54
合计 IS 种类数	773	4919	3	7	110	5812

各家族的 IS 组成与其来源宿主有密切关系(表 1 和表 2).表 1 统计了各家族在不同生物来源中的 IS 种类数量,表 2 则统计了各 IS 家族来源宿主的分类情况,具体到不同菌的科的数目.大多数 IS(4919 种,占 85%)来源于细菌基因组,而 773 种(占 13%)来源于古菌基因组.IS1380、ISKra4、Tn3、ISLre2 和 ISAs1 等家族的 IS 仅存在于细菌

中,而 ISH3 和 ISH6 家族的 IS 则古菌特有.IS5 和 IS3 家族的 IS 分布在多个细菌科中,而 IS200/IS605 和 IS5 则普遍分布在古菌科中.还需注意,ISH607 家族(SERINE 转座酶类型)的大部分 IS 来源于病毒.

表 2 各 IS 家族来源宿主的分类统计

Table 2 Origins for each IS family

IS 家族	IS 来源宿主数目(以科计)			
	古菌	细菌	真菌	病毒
IS5	22	117	0	0
IS3	1	109	0	0
IS1595	7	121	1	0
IS4	8	63	1	0
IS256	5	72	0	0
IS66	7	54	0	0
IS21	2	54	0	0
IS630	10	48	0	0
IS1182	3	65	0	0
IS6	9	38	0	0
DDE IS1380	0	65	0	0
IS481	4	51	0	1
IS30	1	46	0	0
IS701	8	40	0	0
ISKra4	0	43	0	0
IS1	4	28	0	0
IS982	1	28	0	0
IS1634	6	25	0	0
Tn3	0	19	0	0
ISLre2	0	20	0	0
ISH3	7	0	0	0

续表 2

IS 家族	IS 来源宿主数目(以科计)			
	古菌	细菌	真菌	病毒
ISH6	6	0	0	0
ISL3	2	48	0	0
ORPHAN ISNCY	8	64	1	0
ISAs1	0	42	0	0
ISAZo13	2	18	0	0
HUH IS200/IS605	13	45	0	0
IS91	1	12	0	0
DEDD IS110	5	68	0	0
SERINE IS607	6	12	0	2
合计	27 科 59 属	263 科 497 属	3 科 3 属	2 科 3 属

注:按微生物分类的科水平数目计.

有 10 个古菌属和 36 个细菌属的 IS 种类数均超过 30(图 2a).*Methanosarcina* 和 *Mycobacterium* 等属中发现的 IS 种类更为丰富.累积曲线显示图中所有属的 IS 种类数占有所有 IS 种类的 55%,古菌和细菌在 PCA 图中形成两个明显的聚类(图 2b).古菌群体之间的点分布相对较集中,而细菌群体的各属分布较为分散.

进一步分析古菌属和细菌属的 IS 组成,发现各古菌中优势 IS 家族相对一致.*Methanosarcina* 在 IS 家族多样性上有显著优势,而 *Halobacterium* 属在 IS 种类数上具有显著优势(图 3a).与古菌不同,细菌中各属的优势 IS 家族呈现多样化(图 3b),其中 *Pseudomonas* 属的 IS 种类数最丰富,高达 256 种.从多样性指数(丰富度)看,古菌属中 IS 家族多样性相对较低,而细菌属中 IS 家族多样性较高.

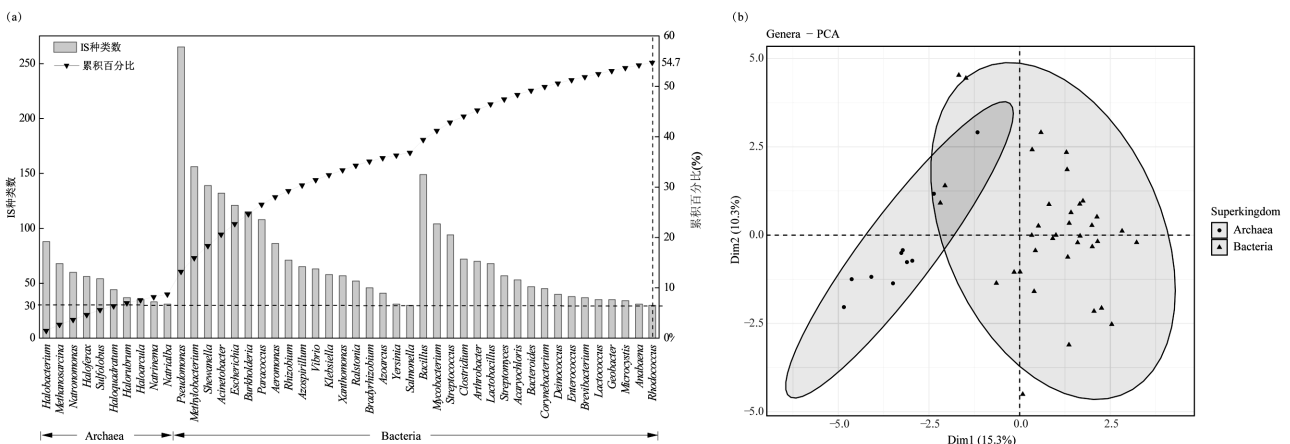


图 2 IS 种类数超过 30 的古菌和细菌属 IS 情况(a)及主成分分析(PCA) (b)

Fig.2 Analysis of archaea and bacterial genera with more than 30IS species (a) and Principal Component Analysis (PCA) (b)

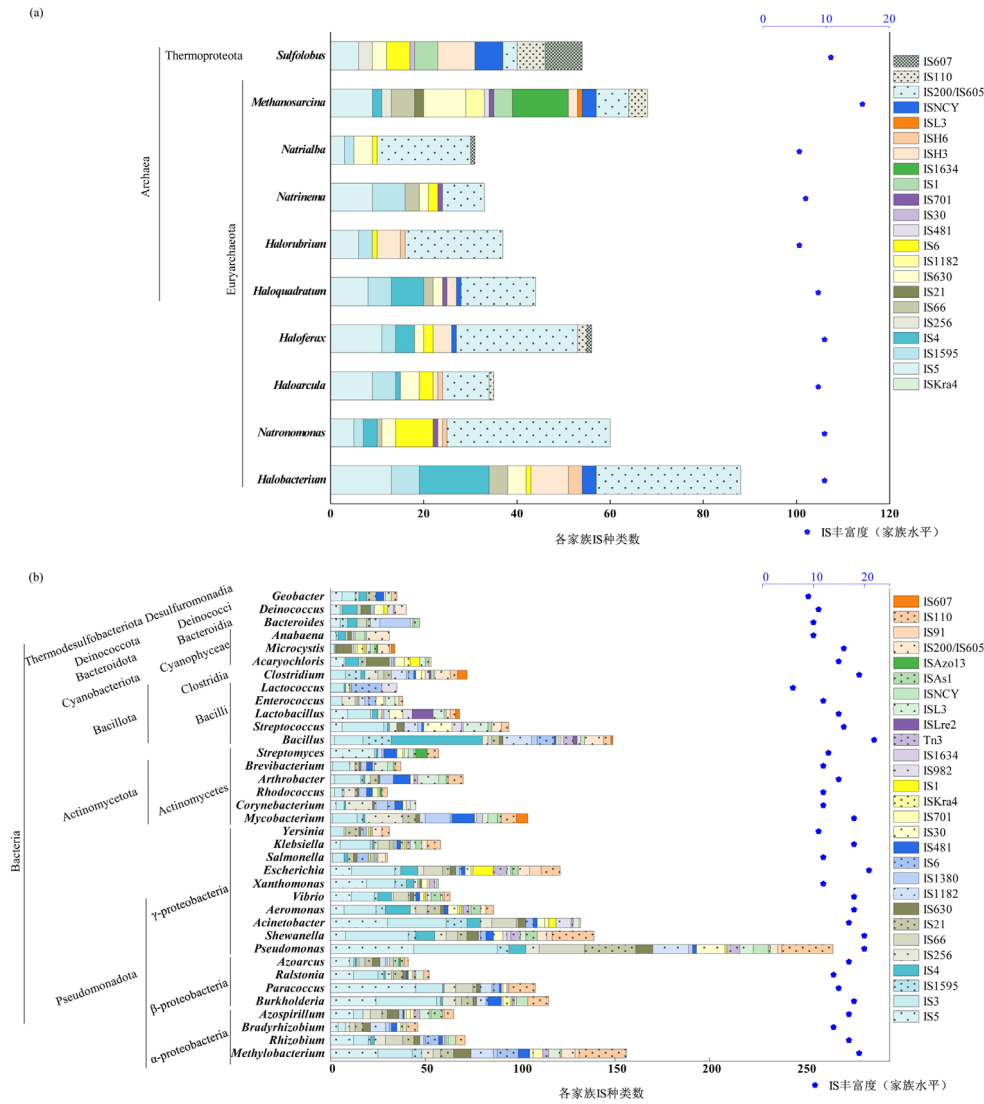
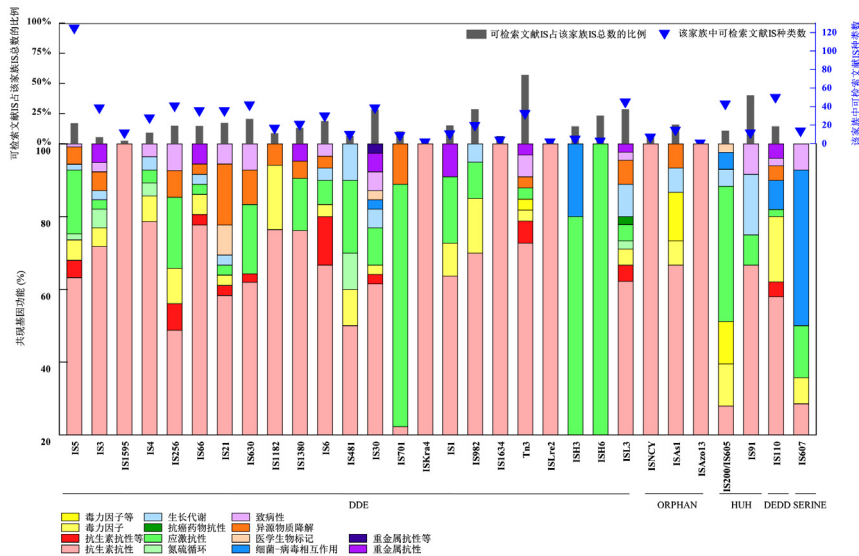


图3 古菌属(a)和细菌属(b)的 IS 家族组成及多样性分析

Fig.3 Composition and diversity of IS families in archaeal genera (a) and bacterial genera (b)



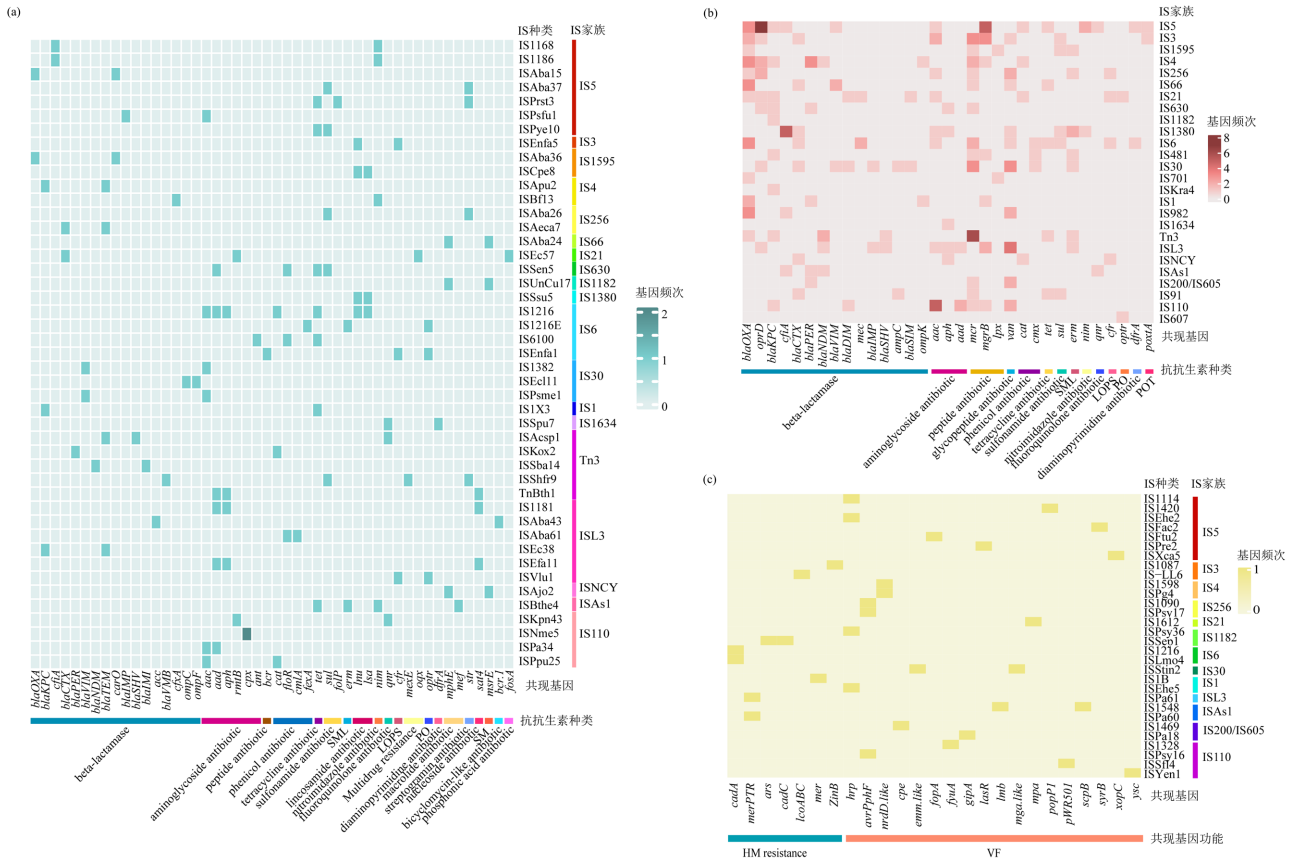


图 5 IS 与抗生素抗性基因(a 和 b)、重金属抗性基因(HM resistance)和毒力因子(VF)的共现关联分析(c)
 Fig.5 Association analysis of IS with antibiotic resistance genes (a & b), heavy metal resistance genes (HM), and virulence factors (VF) (c)

2.2 IS 与功能基因的共现

对所有 5812 种 IS 进行文献搜索,发现有 747 种 IS 与某些功能基因共现.这些功能基因主要涉及抗生素抗性、重金属抗性、应激抗性(如高温、辐射等)、抗癌药物抗性、异源物质降解、毒力因子、致病性、生长代谢、氮硫循环及细菌-病毒相互作用等功能.其中,与抗生素抗性基因共现的 IS 最多(488 种),其次是与应激抗性基因(93 种)、毒力因子(47 种)及异源物质降解基因共现(33 种).

不同家族的 IS 与其共现的基因在功能类型上差异较大(图 4).首先,某些家族的 IS 与多种功能基因共现(如抗性、应激响应、毒力因子等),包括:IS5、IS3、IS66、IS21、IS6、IS30、Tn3、ISL3、IS200/605 和 IS110,显示出较高的多样性.而某些家族的 IS 仅与单一功能基因共现,表现出较高的特异性.例如,IS1595、ISKra4、IS1634、ISLre2 和 ISAzo13 等.此外,ISH6 家族的 IS 只与应激抗性基因共现.ISNCRY 和 ISH3 家族 IS 的共现基因也仅涉及少

数功能,其中 ISH3 被发现仅与两种功能基因共现.值得关注的是,IS21 家族的 3 个 IS 被发现与医学生物标记物有关.

对于抗生素抗性、重金属抗性、毒力因子等基因共现的 IS 相关文献进一步数据挖掘(图 5)共发现超过 80 种抗生素抗性基因,这些基因与 294 种 IS 共现了 354 次.其中, β -内酰胺酶、氨基糖苷类抗生素以及多肽抗生素抗性基因频次最高,分别为 134 次、44 次和 43 次.与两类及以上抗性基因共现的情况在 IS 种类水平统计(图 5a),其他仅发现与一类基因共现的情况累积到 IS 家族水平进行统计(图 5b),与重金属抗性基因(HM resistance)和毒力因子(VF)的共现关联的情况相对少,在 IS 种类水平统计(图 5c).抗生素抗性基因 *blaOXA*、*mcr*、*aac*、*van*、*oprD*、*mgrB*、*blaKPC* 和 *tet* 与 IS 的共现情况位居所有抗生素抗性基因的前 10%,涉及的 IS 有 12-26 种不等.超过 46% 的抗性基因仅与 1 种 IS 共现.在所有 IS 中,大多数 IS 仅与 1-2 种抗性基因共现.少数 IS,如 ISEc57、

ISSen5、ISShfr9 和 ISBthe4,与 4 种抗性基因共现,而另外 8 种 IS,包括 ISPrst3、IS1216E、IS6100、ISEnfa1、ISAcsp1、TnBth1、IS1181 和 ISEfa11,与 3 种抗性基因共现.尤其是 IS1216,与 7 种不同的抗生素抗性基因共现,涵盖多种抗生素类别.此外,IS1216 还与镉抗性基因 *cadA* 共现.

3 讨论

本研究基于 ISfinder 数据库及文献检索,对 IS 的家族组成、多样性及其与功能基因的共现关联进行了系统分析.首先,分析了 IS 的家族组成及其来源,不同家族 IS 种类数有差异,IS3 和 IS5 家族最大,ISH6 家族则最小;不同家族的 IS 在生物来源和种类数量上存在显著差异,这种差异可能与 IS 的进化过程和其宿主的适应性有关.进而,研究通过文献检索深入探讨了不同 IS 与功能基因的共现情况,揭示了 IS 在抗生素抗性、应激抗性、异源物质降解、重金属抗性以及毒力因子等方面的潜在重要作用.综上,本研究阐明了 IS 的多样性、与功能基因的共现关联及其可能的生态和进化意义,为理解 IS 在微生物进化和适应性中的作用提供了重要见解.

不同宿主中的 IS 分布显示出特异性,IS5 和 IS3 家族的 IS 在细菌中普遍分布,反映出其在细菌中的广泛存在和适应性.而 ISH3 和 ISH6 家族则仅发现于古菌中,表现出高度的宿主特异性.这与 Filée^[22]的研究一致,但是近年来也有报道显示这些 IS 在一些细菌,如浮霉菌、厚壁菌、蓝细菌和协同菌中出现,只是丰度极低^[23].从微生物属的水平研究发现古菌和细菌属 IS 组成上的差异可能与它们的生态位和进化历史有关,揭示了 IS 在不同微生物类群中的独特作用,为进一步探索 IS 在微生物中的功能提供了方向.这进一步强调了 IS 在宿主进化中的适应性角色,尤其在病原体中可能有助于抗性基因的传播.此外,除了细菌和古菌,但仍有少数 IS 来源于真核生物和病毒^[24],如 IS607 家族主要来自病毒,可能意味着这些 IS 与病毒的强关联度.这揭示了 IS 家族在不同生物类群中的特异性及其可能的生态作用.

IS 如何影响微生物的进化适应可以从与 IS 功能基因的共现着手,我们发现许多 IS 与抗生素抗性基因、重金属抗性基因、异源物质降解基因和毒力因子等共现.其中以 IS 和抗生素抗性基因和重金属

抗性基因的研究最为广泛^[5,25].某些 IS 家族,如 IS5、IS3、IS66 等,与多种功能基因共现,表现出广泛的多功能性,可能帮助微生物应对多种环境应激.而其他 IS 家族则表现出功能的高度特异性,仅与单一功能基因共现,例如,IS1595、ISKra4 等.这揭示了 IS 在生态适应中的多样性,一些 IS 有助于抗性基因的传播,提升宿主的环境适应性^[26].IS6 家族的 IS1216 被发现与镉抗性基因以及 7 种抗生素抗性基因共现,表明它在抗性基因的传播和介导方面具有较高的潜力.再者,细菌-病毒相互作用的 IS 的发现表明这些 IS 可能在跨域基因转移中的重要性.这些发现为理解 IS 在微生物生态系统中的功能作用提供了重要线索.

鉴于 IS 与抗生素抗性、重金属抗性或毒力因子基因的共现与人类健康关系更为密切,研究筛选了文献中发现于 ESKAPE 病原体,如 *Acinetobacter baumannii*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 和 *Escherichia coli* 等潜在致病菌的 IS,每种潜在致病菌中都发现了 40 余种 IS,主要来自 IS5、IS3、IS6、ISL3 和 IS110 等家族,显示这些 IS 在病原体中的重要作用^[27-29].结合 ICD-11 的疾病分类,我们推测 IS 可能与呼吸系统疾病、消化系统疾病和皮肤疾病相关,这说明了 IS 在公共健康中的潜在影响^[30].后续需要深入研究 IS 在病原体中的功能机制,提升对这些致病机制的理解,为制定新的抗感染策略和公共卫生干预措施提供科学依据.

随着更多 IS 鉴定工具的发展^[31-32],更多 IS 被鉴定,ISfinder 数据库现有信息仍然有限,准确反映微生物中真实的 IS 组成情况存在一定难度^[33-34].同时,现有文献中直接针对 IS 的研究依旧有限,5812 种 IS 中,可检索到相关文献的 IS 不足 15%,本研究仅基于 747 种 IS 检索得到的相关文献,显示该领域依然存在较大的研究空白.同时,现有文献关于 IS 对其共现基因的影响结论并不明确.两个 IS 配对形成转座复合子进行水平基因转移只是 IS 的作用机制之一,IS 还可通过复制-粘贴、剪切-粘贴等机制增加基因组的大小和复杂性,引发基因组重排等^[4,13,35].虽然邻近 IS 的基因可能通过水平基因转移传播,但目前的直接证据仍较少,需要进一步的实验验证.未来研究可以从以下方面展开:识别新的 IS 种类;生物信息学探索 IS 与宿主、功能基因的深层次关联;实验验证

IS 的具体功能,尤其针对 ESKAPE 病原体展开 IS 介导的抗性基因传播机制;此外,还可考虑利用 IS 作为基因编辑工具,在基因工程中实现特定基因片段的插入或调控。

尽管机制尚未明确,但与以往研究多集中于某种特定 IS 的功能验证(如抗性基因的传播)不同,本研究从全局视角对 30 个 IS 家族中 5812 种 IS 的多样性、分布模式及其与功能基因的共现关系进行了系统分析.为后续研究提供了重要的理论基础.未来研究应聚焦于以下几个方面:1)通过生物信息学手段,识别新的 IS 种类,并从更广的尺度来分析 IS 与来源宿主、共现基因的关系;2)通过实验手段,如定量 PCR、长片段 PCR 以及接合转移实验等,验证 IS 与共现的功能基因之间的直接关系,特别是在不同宿主之间的基因传播和环境适应方面的机制;3)进一步研究 IS 在病原体中的作用,尤其是 ESKAPE 病原体中的抗性基因传播机制,这对于控制抗生素抗性具有重要意义。

4 结论

4.1 不同 IS 家族在微生物中的分布及其与功能基因的共现存在差异,DDE 转座酶类型 IS 占据主导地位,IS5 和 IS3 家族规模最大,均包含 700 余种 IS,而 ISH6 家族最小,仅 13 种。

4.2 不同家族的 IS 在宿主中的分布存在显著差异,85%的 IS 来源于细菌,13%来源于古菌,某些 IS 家族表现出高度的宿主特异性.此外,古菌和细菌的 IS 组成具有显著分异,表明 IS 在不同宿主间的进化适应性存在重要差异。

4.3 747 种 IS 与多种功能基因共现,涵盖抗生素抗性、重金属抗性、应激抗性、异源物质降解、毒力因子等功能.其中,488 种 IS 与抗生素抗性基因共现,尤其是 β -内酰胺酶、氨基糖苷和多肽抗性基因频次最高.不同 IS 家族的共现模式存在差异,部分 IS 与多种功能基因共现,具有广泛的生态适应性,而其他则表现为单一的功能特异性。

参考文献:

- [1] Mahillon J, Chandler M. Insertion sequences [J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1998,62(3):725-774.
- [2] Chandler M, Siguier P. Insertion Sequence [M]. in *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, S. Maloy, K. Hughes, Editors. Place of publication: Academic Press, 2013:86-94.
- [3] Aziz R K, Breitbart M, Edwards R A. Transposases are the most abundant, most ubiquitous genes in nature [J]. *Nucleic Acids Research*, 2010,38(13):4207-4217.
- [4] Siguier P, Goureyre E, Varani A, et al. Everyman's guide to bacterial insertion sequences [J]. *Mobile DNA III*, 2015:555-590.
- [5] Razavi M, Kristiansson E, Flach C F, et al. The association between insertion sequences and antibiotic resistance genes [J]. *Mosphere*, 2020,5(5):e00418-00420.
- [6] Vandecraen J, Chandler M, Aertsen A, et al. The impact of insertion sequences on bacterial genome plasticity and adaptability [J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2017,43(6):709-730.
- [7] Varani A, He S, Siguier P, et al. The IS 6 family, a clinically important group of insertion sequences including IS 26 [J]. *Mobile DNA*, 2021, 12(11):1-18.
- [8] Wang Y, He J, Sun L, et al. IS26 mediated blaCTX-M-65 amplification in *Escherichia coli* increase the antibiotic resistance to cephalosporin in vivo [J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2023,35(1):202-209.
- [9] Fondi M, Fani R. The horizontal flow of the plasmid resistome: clues from inter-generic similarity networks [J]. *Environmental Microbiology*, 2010,12(12):3228-3242.
- [10] Partridge S R, Kwong S M, Firth N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018,31(4):e00088-00017.
- [11] Top E M, Springael D. The role of mobile genetic elements in bacterial adaptation to xenobiotic organic compounds [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2003,14(3):262-269.
- [12] Siguier P, Pérochon J, Lestrade L, et al. ISfinder: the reference centre for bacterial insertion sequences [J]. *Nucleic Acids Research*, 2006, 34(suppl_1):D32-D36.
- [13] Siguier P, Goureyre E, Chandler M. Bacterial insertion sequences: their genomic impact and diversity [J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2014,38(5):865-891.
- [14] Kirsch J M, Hryckowian A J, Duerkop B A. A metagenomics pipeline reveals insertion sequence-driven evolution of the microbiota [J]. *Cell Host & Microbe*, 2024,32(5):739-754.
- [15] Alcock B P, Huynh W, Chalil R, et al. CARD 2023: expanded curation, support for machine learning, and resistome prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database [J]. *Nucleic Acids Research*, 2023,51(D1):D690-D699.
- [16] Pal C, Bengtsson-Palme J, Rensing C, et al. BacMet: antibacterial biocide and metal resistance genes database [J]. *Nucleic Acids Research*, 2014,42(D1):D737-D743.
- [17] Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: an R package for multivariate analysis [J]. *Journal of Statistical Software*, 2008,25(1):1-18.
- [18] Gu Z, Eils R, Schlesner M. Complex heatmaps reveal patterns and correlations in multidimensional genomic data [J]. *Bioinformatics*, 2016,32(18):2847-2849.
- [19] Gómez-Rubio V. ggplot2-elegant graphics for data analysis [J]. *Journal of Statistical Software*, 2017,77(2):1-3.
- [20] Wei T, Simko V, Levy M, et al. Package 'corrplot' [J]. *Statistician*, 2017,56(316):e24.

- [21] Irnawati I, Riswanto F D O, Riyanto S, et al. The use of software packages of R factoextra and FactoMineR and their application in principal component analysis for authentication of oils [J]. Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis, 2021,1(1):1-10.
- [22] Filée J, Siguier P, Chandler M. Insertion sequence diversity in archaea [J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2007,71(1):121-157.
- [23] Tempel S, Bedo J, Talla E. From a large-scale genomic analysis of insertion sequences to insights into their regulatory roles in prokaryotes [J]. BMC Genomics, 2022,23(1):451.
- [24] Frost L S, Leplae R, Summers A O, et al. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution [J]. Nature Reviews Microbiology, 2005,3(9):722-732.
- [25] Che Y, Yang Y, Xu X, et al. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021,118(6):e2008731118.
- [26] 李十盛,高 会,赵富强,等.水产养殖环境中抗生素抗性基因的研究进展 [J]. 中国环境科学, 2021,41(11):5314-5325.
Li S S, Gao H, Zhao F Q, et al. Research progress on the occurrence and influencing factors of antibiotic resistance genes in aquaculture environment [J]. China Environmental Science, 2021,41(11):5314-5325.
- [27] 苏兆亮,糜祖煌,孙光明,等.多药耐药鲍氏不动杆菌耐药性与转座子及插入序列遗传标记研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010,20(20):3085-3087.
Su Z L, Mi Z H, Sun G M, et al. Drug resistance and transposon and insertion sequence of multi-drug resistant acinetobacter baumannii [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2010,20(20):3085-3087.
- [28] 许亚丰,王春新,陈国千,等.泛耐药鲍氏不动杆菌携带多种转座子与插入序列 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011,21(13):2651-2654.
Xu Y F, Wang C X, Chen G Q, et al. Investigation of transposons and insertion sequences in pandrug-resistant acinetobacter baumannii [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011,21(13):2651-2654.
- [29] 黄静敏,柯碧霞,何冬梅,等.广东省耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药性及分子流行特征分析 [J]. 华南预防医学, 2021,47(8):1042-1046.
Huang J M, Ke B X, He D M, et al. Analysis of drug resistance and molecular epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Guangdong Province [J]. South China Journal of Preventive Medicine, 2021,47(8):1042-1046.
- [30] Bach B, First M B. Application of the ICD-11 classification of personality disorders [J]. BMC Psychiatry, 2018,18(1):1-14.
- [31] Couchoud C, Bertrand X, Valot B, et al. Deciphering the role of insertion sequences in the evolution of bacterial epidemic pathogens with panISa software [J]. Microbial Genomics, 2020,6(6):e000356.
- [32] Carr V R, Pissis S P, Mullany P, et al. Palidis: fast discovery of novel insertion sequences [J]. Microbial Genomics, 2023,9(3):000917.
- [33] Kichenaradja P, Siguier P, Perochon J, et al. ISbrowser: an extension of ISfinder for visualizing insertion sequences in prokaryotic genomes [J]. Nucleic Acids Research, 2010,38(suppl_1):D62-D68.
- [34] Xie Z, Tang H. ISEScan: automated identification of insertion sequence elements in prokaryotic genomes [J]. Bioinformatics, 2017, 33(21):3340-3347.
- [35] Lee H, Doak T G, Popodi E, et al. Insertion sequence-caused large-scale rearrangements in the genome of Escherichia coli [J]. Nucleic Acids Research, 2016,44(15):7109-7119.

作者简介: 钟文婧(1999-),女,江西宜春人,博士研究生,主要从事环境微生物学研究.wjzhong@iue.ac.cn.