青岛能源所等开发识别与表征持留菌新方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20161.html

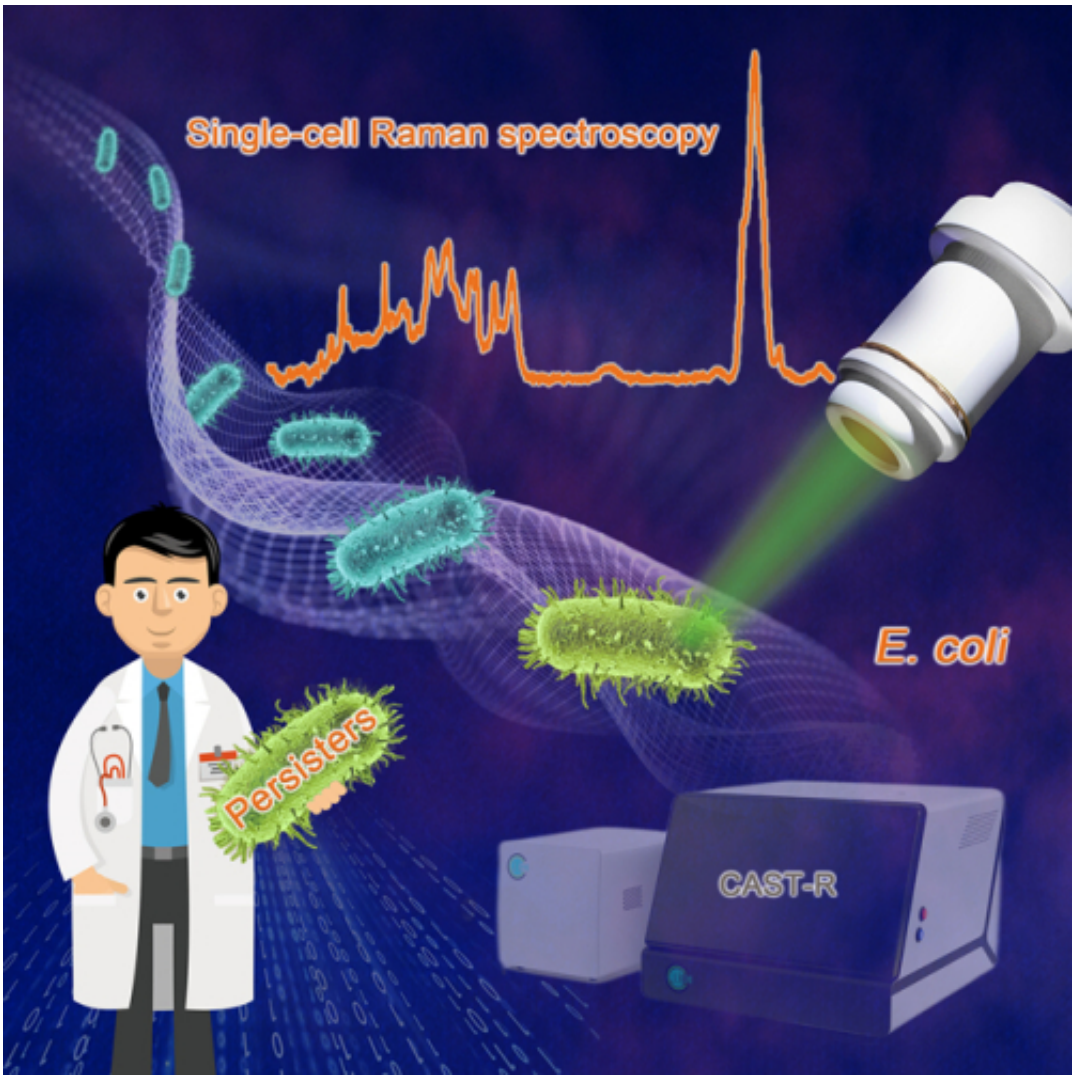
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

持留菌(persisters)能够在致死浓度的抗生素环境中存活，并在停药后恢复生长繁殖，是慢性感染和感染复发的重要原因，但其代谢特性难以捉摸。近日，中国科学院青岛生物能源与过程研究所与香港大学合作，开发单细胞拉曼光谱技术，在单菌体精度揭示了持留菌的代谢特征。相关研究成果发表在《微生物学前沿》(Frontiers in Microbiology)上。

“ 持留 ”(persistence)现象在微生物世界中普遍存在。在抗生素或其他环境条件的胁迫下，一个微生物群体中的极小部分成员，会进入“ 停止生长但保留一定代谢活性 ”的休眠状态，从而度过极端环境的胁迫。在抗生素用药期间产生的持留菌，往往在诊断和治疗中成为“ 漏网之鱼 ”，将在停药后恢复生长繁殖，导致感染复发和慢性感染。在临床抗感染用药与药物开发中，如何识别与表征持留菌是业界关注的关键问题。

单细胞拉曼光谱能够表征细胞的底物代谢、产物合成、药敏性、环境应激反应等关键代谢功能。研究小组利用单细胞拉曼光谱剖析了大肠杆菌(Escherichia coli)细胞群体在氨苄西林(一种临床常用的广谱抗生素)作用下的应激反应，发现了大肠杆菌持留菌的三个特性：第一，在药物刺激后和早期复苏过程中，与同期未经药物刺激的大肠杆菌(非持留状态)相比，持留菌的单细胞拉曼光谱全谱存在显著差异，有助于识别持留状态的细菌单细胞。第二，基于重水饲喂单细胞拉曼光谱技术，通过监测细菌群体应激抗生素的代谢活性变化，发现在总共长达8小时药物应激过程中，在药物处理4个小时后，持留菌的代谢活性显著高于同期的非持留状态细胞(未经药物刺激)。在持留菌细胞内，脂质、多糖和多数与蛋白质相关的拉曼信号(除酰胺外)均有所增强，表明持留菌比同期的非持留状态细胞更快地积累了更多的储能物质。这些持留菌细胞的核酸含量明显降低，表明尽管其代谢活性较高，持留菌进入分裂周期的过程受到显著抑制。第三，通过人工模拟一个完整的抗生素用药过程(药物处理4小时，停药培养4小时)，发现停止用药后的4小时内，即持留菌“ 复苏阶段 ”的早期，持留菌始终保持恒定的代谢速率。然而，该代谢速率却显著低于对照组(继续用药)中的持留菌，且低于同期的非持留状态细胞(未经药物处理)。下一步，研究将深入挖掘持留菌在复苏阶段这些代谢特征的分子机制。

上述成果有助于探究微生物持留现象的产生和持留菌复苏的机制，并为进一步开发持留菌诊断技术提供了重要线索。结合单细胞研究中心研制的临床单细胞拉曼药敏快检仪(CAST-R)和单细胞拉曼分选-测序-培养系统(RACS-Seq/Culture)，该合作团队将进一步开发新方法，深化细菌-药物互作机制研究，为临床抗生素精准使用提供科学依据。



单细胞拉曼光谱可“ 揪出 ”持留菌，并在单菌体精度揭示其代谢特征

研究工作得到中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目、中科院STS计划区域重点项目、香港研究资助局、香港大学明德教授席基金的支持。

论文链接

研究团队单位：青岛生物能源与过程研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发