
高效简化方法让噬菌体“更小更强大”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21261.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！

高效简化方法让噬菌体“更小更强大”。抗生素曾一度是致病菌的天敌。由于抗生素的滥用，细菌产生耐药性的速度远高于新抗生素研发的速度，导致了超级耐药菌的出现，堪称细菌中的小强。

噬菌体是一种病毒，这种病毒专门感染并杀死细菌。在发现伊始，噬菌体就被用来对抗细菌感染。作为杀菌利器，噬菌体只要遇到宿主细菌就会钻进其体内并进行大量繁殖，从内部裂解细菌，释放出成百上千的下一代噬菌体，自此循环直到把所有的细菌斩尽杀绝。

此前，中国科学院深圳先进技术研究院马迎飞团队联合医院实现了深圳市首例应用噬菌体治疗耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的临床试验，展示了噬菌体治疗临床超级耐药菌的感染方面具有极大的应用价值。那么，将噬菌体应用在临床中会遇到哪些难题？

12月14日，马迎飞团队在国际学术期刊《核酸研究》上发表最新研究进展，提出了一种高通量制备底盘噬菌体的方法。该研究解决了在高通量删除噬菌体冗余基因方面的三大难题，为噬菌体治疗和噬菌体合成生物学的研究提供巨大助力。

改善杀菌利器面临三大挑战

过去，我国在抗生素上的使用占全球使用量的一半，这使我国人民的身体健康受到超级细菌的威胁。如何对抗耐药菌成为科学界面临的巨大难题，而噬菌体合成生物研究为解决这一难题提供了新的思路和方法。

面对超级耐药菌，噬菌体治疗是最有效的杀手锏之一。2014年，噬菌体疗法被美国国家过敏与传染病研究所列为应对抗生素抗药性的重要武器之一。

我们能否对这样的杀手锏进行改进，比如向噬菌体基因组内插入能够为其增加杀伤力的基因，让噬菌体能够更加勇往直前且大杀四方。

噬菌体通常具有较小的基因组，其中还有很多的冗余基因，导致基因组内没有空余的位置插入基因武器。同时，这些冗余基因有可能会编码一些对人体有害的蛋白。对此，研究团队设想，如果能将噬菌体基因组内的冗余基因删除，得到一个精简的安全的底盘噬菌体，同时获得足够的位置插入功能基因。

如何实现这一目标，科研团队面临三大挑战：一是如何高通量快速地鉴定和删除噬菌体的冗余基

因;二是怎样同时获得具有更高杀菌效率的突变噬菌体;三是逐个删除这些基因需要巨大的工作量。这些挑战都使得研究团队在获取底盘噬菌体的路上异常艰难。

开发迭代噬菌体基因组简化系统

那么，马迎飞团队是如何解决这三大难题的呢？

在细菌中，有一种对抗噬菌体的防御系统叫做CRISPR-CAS系统，当噬菌体侵染到含有这一系统的细菌时，噬菌体的基因组会被切割。对此，研究人员可以在细菌中通过人工合成的方式设计一套CRISPR-

CAS系统，当噬菌体基因组进入含有这一系统的细菌内部时，某个特定的基因将会被删除。

正是基于CRISPR的原理，马迎飞团队开发了一种自上而下的全基因组简化方法，称为基于CRISPR-Cas9的迭代噬菌体基因组简化方法(CRISPR/Cas9-based iterative phage genome reduction, CiPGr)。

团队结合芯片合成技术针对测试的噬菌体的不同基因构建了大量的CRISPR系统，接下来将含有针对不同噬菌体基因的CRISPR-CAS系统宿主菌混合在一起，并被噬菌体侵染。噬菌体会随机进入到一个细菌内，被其删除一个基因。若被删除的基因无足轻重，那么噬菌体会在细菌内继续繁殖，释放出更多子代噬菌体，再进入下一个细菌并被随机删除下一个基因。这一过程自发进行，不断有更多的冗余基因被删除，最终获得精简的、有活性的底盘噬菌体。

在CiPGr过程中，研究团队只需要获得噬菌体基因组序列，就能够将该方法轻松推广至其他野生型噬菌体。这些精简的噬菌体能够整合更多的基因元件以增强噬菌体的功能，在噬菌体治疗中具有巨大的应用潜力。

该研究也提示，噬菌体基因组中必需、非必要和准必需基因的鉴定对于噬菌体基因组的重新设计和噬菌体生物学的研究具有重大意义。马迎飞说。(来源：中国科学报 刁雯蕙 赵梓杉)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/nar/gkac1168>

作者：马迎飞等 来源：《核酸研究》

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](https://www.iikx.com)转发