

DOI:10.13350/j.cjpb.220625

• 综述 •

## 噬菌体受体种类及噬菌体与宿主结合方式研究进展\*

王紫鉴<sup>1,2</sup>, 王鹏<sup>2\* \*</sup>

(1. 大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000; 2. 云南省地方病防治所 云南省自然疫源性疾病预防控制技术重点实验室)

**【摘要】** 近年来随着抗生素的使用, 抗生素耐药菌的广泛出现严重威胁了全球人类健康及发展。噬菌体作为一种可以杀死细菌的病毒, 被认为是解决细菌耐药的一种有效方法。噬菌体感染细菌是通过与宿主细菌表面的特异性受体吸附、结合, 将基因组注入细菌。深入了解其作用机制对于研究噬菌体和宿主细菌的相互作用非常重要。本文就噬菌体配体与受体种类及结合方式进行综述, 为噬菌体相关研究提供理论参考。

**【关键词】** 噬菌体; 受体; 宿主; 结合方式; 综述

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)06-0739-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Jun. ;17(6):739-743.]

### Research Progress on the types of phage receptors and the binding mode between phage and its host

WANG Zi-jian<sup>1,2</sup>, WANG Peng<sup>2</sup> (1. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory for Zoonosis Control and Prevention, Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention)

**【Abstract】** In recent years, with the use of antibiotics, the widespread emergence of antibiotic-resistant bacteria has seriously threatened global human health and development. Phages, as viruses that can kill bacteria, are considered an effective way to tackle bacterial resistance. Phages infect bacteria by adsorbing and binding to specific receptors on the surface of the host bacteria, and finally injecting the genome into the bacteria. An in-depth understanding of its mechanism of action is important for studying the interaction between phage and host bacteria. In this paper, relevant researches at home and abroad are comprehensively reviewed, and the types and binding methods of phage ligands and receptors are reviewed, so as to provide reference for future phage related research.

**【Key words】** phage; receptor; host; binding mode; review

\*\*\* 噬菌体是一种可以感染并杀死细菌的病毒, 由 Twort<sup>[1]</sup> 于 1915 年发现, 并由 F'elix d'Herelle 首次描述了噬菌体现象和噬菌斑<sup>[2]</sup>。噬菌体在自然界中分布广泛, 在 20 世纪初进行的早期噬菌体研究大多集中在治疗细菌感染的噬菌体疗法上<sup>[3]</sup>。噬菌体也是微生态中的重要组成成分, 在人体以及动物肠道, 土壤环境, 水体环境中各自微生态系统存在, 噬菌体广泛分布于这些微生态系统中, 在调节微生态系统的功能上起到重要作用。噬菌体与宿主细菌的相互作用对于微生物群落的生态和进化至关重要, 其与宿主菌的共进化可以维持细菌表型和遗传多样性, 并且可提高其进化和分化速度<sup>[4]</sup>。

噬菌体与其宿主菌相互作用的关键是识别与结合, 因此研究宿主菌上的受体种类及结合方式, 可以为噬菌体在抗生素耐药性病原菌治疗应用中提供基础性支撑, 也是探索细菌微生态系统及细菌遗传进化的重要基础, 本文就噬菌体受体种类及结合方式进行综述。

### 1 噬菌体配体

噬菌体根据形态结构, 可分为有尾、无尾及线状噬菌体, 其中有尾噬菌体在数量上占主导地位(95%)<sup>[5]</sup>, 有尾噬菌体还可细分为肌尾噬菌体科(Myoviridae)、长尾噬菌体科(Siphoviridae)、短尾噬菌体科(Podoviridae)。肌尾噬菌体的形态特征是有长而直并且可收缩的尾巴纤维, 长尾噬菌体具有长且柔软的非收缩性尾巴纤维, 短尾噬菌体具有短而粗且非收缩性尾巴纤

维。

噬菌体的吸附装置主要包括粘附素和受体结合蛋白(Receptor binding protein, RBP), 以及从 RBP 接收信号的其他噬菌体组分, 还包括在某些噬菌体中起调节功能的其他成分, 在有尾噬菌体中, 整个噬菌体的尾部, 和一些参与穿过细菌表面结构的衣壳蛋白, 可能与细菌表面的某些受体结构相互作用<sup>[6]</sup>。

噬菌体配体通常指噬菌体的 RBP, 其功能主要是介导噬菌体与宿主细菌细胞壁上的受体结合。噬菌体感染细菌的关键是噬菌体吸附结合到宿主细胞上。噬菌体颗粒的附着需要通过 RBP 识别细胞壁特异性受体<sup>[6]</sup>。Le 等<sup>[7]</sup>将铜绿假单胞菌噬菌体 PAP1 编码尾部纤维的基因 ORF69 替换到了铜绿假单胞菌噬菌体 JG004 基因组中, 发现重组后的噬菌体改变了宿主特异性, 重组噬菌体可以感染噬菌体 PAP1 的宿主细菌, 而对噬菌体 JG004 原本特异的宿主细菌不敏感了。这可能说明噬菌

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 31660043); 云南省高层次卫生健康技术人才培养专项项目(No. L-2019001, No. H-2019003)。

\*\* **【通讯作者】** 王 鹏, E-mail: wp030801@126.com

**【作者简介】** 王紫鉴(1998-), 男, 河北秦皇岛人, 在读硕士, 主要研究方向: 分子流行病学。E-mail: 869803072@qq.com

体的宿主特异性主要取决于其尾部纤维的结构。

## 2 噬菌体受体

噬菌体受体是指细菌表面可以特异性的使噬菌体吸附,并且可以介导噬菌体与细菌结合并释放噬菌体的遗传物质侵入细菌的结构,包括蛋白质,碳水化合物,脂质等<sup>[8]</sup>。其中蛋白质由于其对噬菌体吸附的亲力和特异性高,因此更适合作为噬菌体受体,但有研究表明噬菌体实际上最常使用糖作为受体(50.1%),其次是蛋白质(30.7%),细菌结构(11.7%)如菌毛和鞭毛等<sup>[8]</sup>。在革兰阳性菌和阴性菌的细胞壁中蛋白质和糖类的构成有差异。

大多数噬菌体(91.8%)使用一种受体<sup>[8]</sup>,在一些噬菌体与受体结合的过程中,参与可逆吸附与不可逆结合的受体并不总是相同的<sup>[9]</sup>。如感染乳球菌的噬菌体 C2 首先可逆吸附到细胞壁糖类聚合物上,再与其特异性蛋白受体不可逆结合<sup>[10]</sup>。关于噬菌体受体的信息可以从 Zhang 等<sup>[8]</sup>建立的网站中获得,整理了包括 427 对噬菌体与宿主相互作用之间的联系(<http://www.computationalbiology.cn/phageReceptor/index.html>)。表 1-2 分别列出了一些已研究较清楚的噬菌体与革兰阳性与阴性菌结合的受体。

表 1 部分革兰阳性菌的噬菌体受体  
Table 1 Phage receptors for some Gram-positive bacteria

噬菌体 Phage	种属 Species	主要宿主 Main host	受体 Receptor	参考文献 References
SPP1	长尾噬菌体科	枯草芽孢杆菌	葡萄糖基化的壁磷壁酸介导可逆结合,膜蛋白 YueB 介导不可逆结合。	Vinga Ines, 2012 <sup>[17]</sup> Baptista Catarina, 2008 <sup>[18]</sup> Jakutyte Lina, 2012 <sup>[19]</sup>
c2 h M13 kh L	长尾噬菌体科	乳酸乳球菌	细胞壁肽聚糖中的鼠李糖,葡萄糖和半乳糖常参与可逆结合的过程,再与 PIP 不可逆结合。	Dupont Kitt, 2004 <sup>[14]</sup> Monteville Marshall R, 1994 <sup>[20]</sup>
P35 A118 A500	长尾噬菌体科	李斯特菌	鼠李糖和 N-乙酰氨基葡萄糖	Bielmann Regula, 2015 <sup>[6]</sup> Wendlinger Gunther, 1996 <sup>[21]</sup> Habann Matthias, 2014 <sup>[15]</sup>
A511	肌尾噬菌体科	李斯特菌	N-乙酰氨基葡萄糖	Nir-Paz Ran, 2012 <sup>[22]</sup> Wendlinger Gunther, 1996 <sup>[21]</sup>

表 2 部分革兰阴性菌的噬菌体受体  
Table 2 Phage receptors for some Gram-negative bacteria

噬菌体 Phage	种属 Species	主要宿主 Main host	受体 Receptor	参考文献 References
P22	短尾噬菌体科	沙门氏菌	LPS 上 a-1,3-半乳糖基化的 O 抗原	Rakhuba, DV, 2010 <sup>[31]</sup>
SSU5	长尾噬菌体科	沙门氏菌	LPS 的外部的核心寡糖区域	Kim Minsik, 2014 <sup>[32]</sup>
ES18	长尾噬菌体科	沙门氏菌	FhuA	Killmann Helmut, 2001 <sup>[33]</sup>
Gifsy-1 Gifsy-2	长尾噬菌体科	沙门氏菌	OmpC	Ho Theresa D, 2001 <sup>[34]</sup>
SPC35	长尾噬菌体科	沙门氏菌	BtuB 及 O12 (辅助)	Kim Minsik, 2012 <sup>[35]</sup>
φ80	长尾噬菌体科	大肠埃希菌	FhuA 及 TonB	Killmann Helmut, 2001 <sup>[33]</sup>
T1	长尾噬菌体科	大肠埃希菌	FhuA 及 TonB	Killmann Helmut, 2001 <sup>[33]</sup>
T2	肌尾噬菌体科	大肠埃希菌	LPS、OmpF、FadL	Kim Minsik, 2012 <sup>[35]</sup> Trojet SN, 2011 <sup>[29]</sup>
T4	肌尾噬菌体科	大肠埃希菌 B 大肠埃希菌 K12	LPS 及 OmpC LPS 及 OmpC	Islam Mohammad Z, 2019 <sup>[36]</sup>
T5	长尾噬菌体科	大肠埃希菌 沙门氏菌	O 抗原及 FhuA	Killmann Helmut, 2001 <sup>[33]</sup> Kulikov Eugene E, 2019 <sup>[30]</sup>
T6	肌尾噬菌体科	大肠埃希菌	Tsx 及 OmpA	Trojet Sabrina N, 2011 <sup>[29]</sup>
λ	长尾噬菌体科	大肠埃希菌	LamB	Kim Minsik, 2012 <sup>[35]</sup>
K3	肌尾噬菌体科	大肠埃希菌	Tsx 及 OmpA	Trojet Sabrina N, 2011 <sup>[29]</sup>
KT28 KTN6	肌尾噬菌体科	铜绿假单胞菌	LPS	Danis-Wlodarczyk Katarzyna, 2015 <sup>[37]</sup>

### 2.1 革兰阳性菌的噬菌体受体

**2.1.1 脂磷壁酸(Lipoteichoic acid, LTA)** 在革兰阳性菌中,关于乳酸菌的研究相对成熟,如脂磷壁酸(LTA)已被证明是德氏乳杆菌噬菌体 LL-H 的受体,并且 LTA 结构上的 D-Ala 和 α-Glc 取代基对噬菌体的吸附有影响,如 D-Ala 增加会降低噬菌体吸附效率,而 α-Glc 取代基增加会提高吸附效率,这表明 LTA 被修饰后会不同程度的影响噬菌体与 LTA 吸附的效率<sup>[11]</sup>。并且 Ravin 等<sup>[12]</sup>研究发现噬菌体 LL-H 的 g71 基因编

码蛋白质的 C 末端部分决定了其在德氏乳杆菌上的吸附特异性。Munsch 等<sup>[13]</sup>发现噬菌体 LL-H 通过与 LTA 上的葡萄糖部分可逆结合后,再由带负电的磷酸甘油介导不可逆结合,而且无论 LTA 上有无葡萄糖取代,其都可以作为噬菌体受体,所以,宿主谱的增加可能是以牺牲噬菌体受体的特异性为代价。

**2.1.2 细胞壁多糖(Cell wall polysaccharides, CWPS)** 乳酸乳球菌噬菌体可以吸附在 CWPS 上<sup>[11]</sup>,大多数乳球菌噬菌体包括 936、P335、P087、1358 和 949 群可以识别乳球菌表面的

CWPS。Dupont 等<sup>[14]</sup>深入阐述了乳酸乳球菌噬菌体受体的种类,细胞壁肽聚糖中的鼠李糖,葡萄糖和半乳糖常参与最初的可逆结合过程,其中噬菌体 eb7 可以与葡萄糖胺以及半乳糖胺等其他碳水化合物结合,在第二步不可逆结合过程中则需要与噬菌体感染蛋白(Phage infection protein, PIP)结合。

**2.1.3 壁磷壁酸(Wall teichoic acid, WTA)** Habann 等<sup>[15]</sup>描述葡萄球菌噬菌体可以特异性吸附在细菌表面的 WTA。金黄色葡萄球菌的 WTA 可为金黄色葡萄球菌 B 类血清型噬菌体的受体<sup>[16]</sup>。当李斯特菌 SV4b 菌株 WTA 的糖基化途径被破坏时,阻断其噬菌体 A500 和 A511 的吸附过程,如果李斯特菌 10403S 菌株的 WTA 中缺乏 GlcNAc,则会对噬菌体 A511 和 P35 产生抗性<sup>[15]</sup>,说明 WTA 可能也是李斯特菌某些种属噬菌体的受体。但是噬菌体 A511 也可以与李斯特菌 SV4 和 SV6 上缺少 GlcNAc 和鼠李糖的 WTA 结合,这可能表示除了 GlcNAc 和鼠李糖外,还有其他成分也参与了噬菌体 A511 的结合<sup>[15]</sup>。

**2.1.4 脂分子** Letarov 等<sup>[5]</sup>根据已有数据发现分枝杆菌细胞壁上的脂质化合物通常是其噬菌体的受体,如耻垢分枝杆菌噬菌体 I3 将糖脂分子作为其受体。

## 2.2 革兰阴性菌的噬菌体受体

**2.2.1 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)** 脂多糖是革兰阴性菌外膜的主要成分,作为一种表面结构暴露于周围环境中,是革兰阴性菌噬菌体的主要吸附结合受体之一<sup>[1]</sup>。Filippov 等<sup>[23]</sup>鉴定了八种鼠疫耶尔森菌的噬菌体受体,发现其噬菌体使用鼠疫耶尔森菌 LPS 内部和外部的六个核心部位作为受体。Gencay 等<sup>[24]</sup>分离了一些沙门氏菌噬菌体,通过测序发现大多数属于 Jersey 噬菌体、Vi1 噬菌体、噬菌体 T5,并且均将 O 抗原或外膜转运蛋白识别为受体,研究表明依赖 O 抗原的 Jersey 噬菌体具有相对较窄的宿主范围,属于该组的噬菌体仅感染了 71 个测试菌株中的 6-12 个,而 Vi1 噬菌体和噬菌体 T5 则显示了更广泛的宿主范围。

**2.2.2 荚膜多糖** 荚膜多糖也是革兰阴性菌噬菌体的主要受体。如大肠埃希菌噬菌体 K1 以及肺炎克雷伯菌某些血清型的噬菌体<sup>[5]</sup>。

**2.2.3 细菌菌毛或鞭毛** Meng 等<sup>[25]</sup>研究发现一种单链正向 RNA 噬菌体<sup>[25]</sup> (ssRNA),其可以通过单一的成熟蛋白 Mat 感染多种革兰阴性菌,包括大肠埃希菌,不动杆菌,新月形杆菌和铜绿假单胞菌等,该蛋白先附着在宿主的可伸缩菌毛上,然后 Mat 与基因组 RNA(gRNA)一起从噬菌体衣壳中释放出来,并被宿主吸收,在该噬菌体吸附过程中,Mat 通过与疏水并且带电荷的氨基酸相互作用结合到菌毛的侧面,这些氨基酸的电荷强度足以在菌毛收回和旋转过程中保持噬菌体的吸附,而且变形杆菌中所有已知的可伸缩菌毛都可以用作 ssRNA 噬菌体的受体,包括结合菌毛等。

Guerrero 等<sup>[26]</sup>通过研究发现许多噬菌体将宿主的鞭毛或菌毛作为吸附的起始位点,通过这种方式,可以提高成功感染的可能性,如新月形杆菌噬菌体? Cb13 和? CbK,通过冷冻电子断层扫描(cryo-ET)发现旋转的鞭毛更容易吸附噬菌体,尤其和旋转的方向有很大关系,当细菌使用鞭毛正向运动时,也就是顺时针旋转时,吸附在鞭毛上的噬菌体被拖拽着远离细菌,此时会降低噬菌体与宿主结合的可能性,相反,当细菌使用

鞭毛反向运动时,也就是逆时针旋转时,噬菌体更容易吸附在宿主细菌表面,从而更有利于介导下一步的不可逆结合,增加了结合可能性。

**2.2.4 膜蛋白** 在长尾噬菌体科中,大多数感染革兰阴性菌的噬菌体都使用膜蛋白作为受体<sup>[8]</sup>。Shin 等<sup>[27]</sup>分离了 25 株沙门氏菌噬菌体,鉴定出三种类型的受体,包括鞭毛(11 个噬菌体),维生素 B12 外膜转运蛋白 BtuB(7 个噬菌体),脂多糖上的 O 抗原(7 个噬菌体),其中以外膜蛋白 BtuB 为受体的沙门氏菌噬菌体也可以感染大肠埃希菌和弗氏志贺氏菌,说明沙门氏菌,大肠埃希菌和弗氏志贺氏菌表面的 BtuB 蛋白具有相似结构,随后通过对 BtuB 蛋白的基因组比较序列分析显示,沙门氏菌与其他两个物种之间在氨基酸水平上有 87% 的同一性。Martí 等<sup>[28]</sup>还发现沙门氏菌噬菌体 S16 通过外膜蛋白 OmpC 特异性吸附结合到沙门氏菌上,并且 OmpC 是长尾纤维粘附素的首选受体,由于沙门氏菌大部分种属都具有外膜蛋白 OmpC,所以均可以被噬菌体 S16 感染,表明宿主谱广泛的噬菌体 S16 在生物防治,治疗沙门氏菌感染,尤其是抗生素耐药性沙门氏菌的感染中可以发挥重要作用。Letarov 等<sup>[5]</sup>发现沙门氏菌表面的 LPS 以及 OmpA 和 OmpC 蛋白可以被噬菌体 Sf6 吸附结合。他们通过使用带有各种受体缺失的大肠埃希菌鉴定出了噬菌体 RB43-GVA(RB43 的突变体),并发现 LPS 是噬菌体 RB43-GVA 特异性吸附结合受体,因此噬菌体 RB43-GVA 不能在 LPS 合成有缺陷的 DwaaG 和 DwaaP(两者都是大肠埃希菌 Keio 系列突变体)上生长,并且还鉴定出噬菌体 RB43-GVA 需要 LPS 作为受体和 OmpF 作为次级受体,噬菌体 RB43-GVA,其他 4 个噬菌体 RB12 的突变体也同样需要 LPS 和 OmpF<sup>[29]</sup>,表明吸附过程可能不止涉及一种受体。

Kulikov 等<sup>[30]</sup>研究发现噬菌体 DT57C 在感染某些野生型大肠埃希菌时由于受体被 BtuB 蛋白修饰会对其噬菌体产生抗性。这可能表示 BtuB 不止可以作为沙门氏菌和大肠埃希菌的受体,它也可以修饰其他受体并影响其对噬菌体的特异性。

支原体属于革兰阴性病原微生物,由于其表面不存在细胞壁,其噬菌体可以直接将位于细胞质膜表面的某些分子识别为受体<sup>[5]</sup>。

## 3 噬菌体与宿主细菌结合方式

噬菌体吸附是由噬菌体 RBP 与细菌表面某些分子的特异性结合,粘附素对受体分子的识别是由于噬菌体粘附素的受体结合中心与受体分子的某些部位之间相对应而发生的,不是整个受体分子直接参与噬菌体粘附素的识别,而是噬菌体受体结合中心上相对较小的区域与细菌表面的分子特异性结合<sup>[5]</sup>。

**3.1 LPS 在结合中的作用** LPS 上的 O 抗原可以调节噬菌体的感染过程,如噬菌体 T5 可以通过噬菌体 RBP 与宿主细菌表面上的转运蛋白 FhuA 相互作用感染细菌,但同时噬菌体 T5 的长尾纤维(Long tail fiber, LTF)可以与大肠埃希菌 F 表面的 O 抗原相互作用,增加了噬菌体对宿主的亲和力<sup>[30]</sup>。近期的研究表明,在某些噬菌体 T5 中已经进化出了带有 O 抗原特异性的 LTF 结构用以扩大宿主范围<sup>[24]</sup>。

长尾纤维噬菌体在识别主要受体时通常会使用 LTF,而与次级受体相互作用时则不需要它们的结合,此外,在肌尾噬菌体中,例如 T 偶数噬菌体,其 LTF 也会起到识别主要受体的功能,但某些缺乏 O 抗原的大肠埃希菌被噬菌体 T5 感染时就不

涉及 LTF<sup>[5]</sup>。

肌尾噬菌体和细菌受体之间至少有两种相互作用的方式,如噬菌体 T4 和其他肌尾噬菌体存在长、短两种纤维,当 LTF 吸附在细菌表面时会给短尾纤维(Short tail fiber, STF)发出信号,使得 STF 展开并且牢固的结合在细菌表面,通常噬菌体 T4 的 LTF 吸附在 OmpC 蛋白上,而 STF 与 LPS 相互作用,不可逆的结合在细菌表面,但在噬菌体 P1 中由于缺少 STF,因此,由 LTF 与宿主 LPS 的核心多糖结合<sup>[5]</sup>。

大肠埃希菌的 O 抗原可以保护外膜表面与噬菌体的 RBP 直接相互作用,而噬菌体也有相应的策略穿透该屏障,如一些噬菌体可以使用具有酶活性的 RBP 穿透 LPS 从而与宿主相互作用,或者噬菌体可能会携带一种只识别 O 抗原而不降解它们的 RBP,一些和噬菌体 T5 类似的噬菌体以及一些长尾纤维噬菌体会采取后一种策略穿透该屏障,但有一部分短尾纤维噬菌体,用带有酶活性的 RBP 降解 O 抗原,并产生信号激活噬菌体吸附,使其与宿主细菌的受体相互作用最后释放 DNA 进入宿主细菌,但这些噬菌体在降解 O 抗原的时候并不会破坏多糖的主要结构<sup>[30]</sup>。

**3.2 结合的过程** Washizaki 等<sup>[38]</sup> 研究表明大肠埃希菌表面的 LPS 和 OmpC 是噬菌体 T4 的主要受体,当 T4 吸附到大肠埃希菌上时,涉及到长、短两种不同的尾部纤维。6 根长尾纤维中的至少 3 根可逆地吸附在大肠埃希菌的表面受体上,然后短尾纤维不可逆地与受体结合,并注入 DNA,而且第一个可逆吸附的过程决定了噬菌体 T4 的宿主范围。噬菌体 T4 可以有效的感染大肠埃希菌 B 和 K12 菌株,而在大肠埃希菌 B 菌株上由于缺乏 OmpC,仅 LPS 可作为受体被噬菌体 T4 吸附,菌株 B 的 LPS 具有两个末端葡萄糖残基 GluI 和 GluII, T4 的 LTF 可能与 GluI 或者 GluI 和 GluII 相互作用,大肠埃希菌 K12 菌株虽然同时含有 LPS 和 OmpC,但是由于其 LPS 上的 GluI 和 GluII 和其他糖残基连接被修饰,这些糖残基可能会干扰 LTF 与 GluI 和 GluII 的结合,因此,噬菌体还是需要与 OmpC 相互作用才能有效吸附到 K12 大肠埃希菌上<sup>[36]</sup>。Hu 等<sup>[39]</sup> 研究发现噬菌体 T4 以及其他具有 LTF 结构的噬菌体(如 λ、Sf6),可逆吸附到宿主细菌上后会以 LTF 作为“腿”在细胞表面随机“行走”以寻找不可逆吸附和感染的最佳位置,在可逆吸附阶段噬菌体 T4 的其中一个 LTF 首先与其受体结合,在第一个 LTF 解离之前,第二个 LTF 继续与受体结合,通过不断重复此过程从而达到在细菌表面“行走”的目的,同时寻找合适的不可逆吸附位点。据报道<sup>[36,39]</sup>,大肠埃希菌的“极点”具有很多可供噬菌体不可逆结合的位点,LTF 不仅可以使噬菌体到达这些位点,而且当有足够数量的 LTF 吸附到细菌表面时,还会发出一个信号,使得 STF 解开并且不可逆的结合在受体上,然后尾鞘收缩,尾管穿透细胞壁,最终弹出基因组。Edgar 等<sup>[40]</sup> 研究发现不止大肠埃希菌,大部分革兰阴性菌噬菌体在感染宿主细菌时均会在细菌表面迁移并运动到细菌极点的位置,并注入 DNA,Edgar 等<sup>[5]</sup> 对于噬菌体总是迁移到细菌极点位置并注入 DNA 给出了几个推断,可能是因为极点的 DNA 注入效率较高,或许是因为自然感受态细菌对 DNA 的吸收也发生在极点,噬菌体将极点作为注入 DNA 的首选位置,可能是由于受体在细菌表面分布不均匀所致。

**3.3 影响因素** 噬菌体与宿主之间相互作用主要取决于噬菌

体表面 RBP 特异性的对细菌细胞壁成分的识别,但其他外部因素,例如环境温度和 pH 都可以影响噬菌体吸附到细菌细胞表面的效率<sup>[41]</sup>。

Betts 等<sup>[42]</sup> 在研究铜绿假单胞菌 PAO1 及其噬菌体时,发现传代可能会增加噬菌体感染的效力,通过在铜绿假单胞菌 PAO1 的祖先菌株上进行 6 次连续传代 4 种不同的噬菌体,证明了反复传代过的噬菌体会增加其在祖先菌株和只进行一次传代菌株的感染能力,这种噬菌体快速进化的能力可能会克服细菌对噬菌体产生的耐受性,该发现在提高噬菌体治疗效果、降低医院交叉感染率等方面具有重要作用。

**4 结语**

革兰阳性菌与阴性菌两者的噬菌体受体存在一定差别,前者以脂磷壁酸、壁磷壁酸及细胞壁多糖等为主,后者以脂多糖及膜蛋白为主。在革兰阴性菌中,噬菌体与其受体的结合多以双受体的方式进行,一般以 LPS 的可逆性结合开始,然后通过膜蛋白不可逆结合在细菌表面。在进行噬菌体鸡尾酒疗法时,提示选择针对不同受体的噬菌体进行混合,可提高其临床治疗有效性。近年来,随着分子生物学技术的发展,通过分子生物学方法在宿主谱不同的噬菌体之间进行基因修饰、替换等,使得噬菌体可以吸附的受体种类增加,这是扩大噬菌体宿主谱的有效方法,以便于临床治疗及微生态生物防控等领域。

**【参考文献】**

- [1] Twort FW. Further Investigations on the nature of ultra-microscopic viruses and their cultivation[J]. J Hyg (Lond), 1936, 36 (2):204-235.
- [2] Summers WC. Bacteriophage therapy[J]. Annu Rev Microbiol, 2001;55.
- [3] Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future[J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(12):777-786.
- [4] Koskella B, Brockhurst MA. Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities [J]. FEMS Microbiol Rev, 2014, 38(5):916-931.
- [5] Letarov AV, Kulikov EE. Adsorption of bacteriophages on bacterial cells[J]. Biochemistry (Mosc), 2017, 82(13):1632-1658.
- [6] Biemann R, Habann M, Eugster MR, et al. Receptor binding proteins of *Listeria monocytogenes* bacteriophages A118 and P35 recognize serovar-specific teichoic acids [J]. Virology, 2015 (477): 110-118.
- [7] Le S, He X, Tan Y, et al. Mapping the tail fiber as the receptor binding protein responsible for differential host specificity of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages PaP1 and JG004[J]. PLoS one, 2013, 8(7): e68562.
- [8] Zhang Z, Yu F, Zou Y, et al. Phage protein receptors have multiple interaction partners and high expressions [J]. Bioinformatics, 2020, 36(10):2975-2979.
- [9] Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption [J]. FEMS Microbiol Lett, 2016, 363 (4): fnw002.
- [10] Chapot-Chartier M. Interactions of the cell-wall glycopolymers of lactic acid bacteria with their bacteriophages[J]. Front Microbiol, 2014;5.
- [11] Chapot-Chartier MP, Kulakauskas S. Cell wall structure and

- function in lactic acid bacteria[J]. *Microb Cell Fact*, 2014, 13 (Suppl 1):S9.
- [12] Ravin V, Raisanen L, Alatosava T. A conserved C-terminal region in Gp71 of the small isometric-head phage LL-H and ORF474 of the prolate-head phage JCL1032 is implicated in specificity of adsorption of phage to its host, *Lactobacillus delbrueckii*[J]. *J Bacteriol*, 2002, 184(9):2455-2459.
- [13] Munsch-Alatosava P, Alatosava T. The extracellular phage-host interactions involved in the bacteriophage LL-H infection of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. lactis ATCC 15808[J]. *Front Microbiol*, 2013(4):408.
- [14] Dupont K, Janzen T, Vogensen FK, et al. Identification of *Lactococcus lactis* genes required for bacteriophage adsorption[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(10):5825-5832.
- [15] Habann M, Leiman PG, Vandersteegen K, et al. Listeria phage A511, a model for the contractile tail machineries of SPO1-related bacteriophages[J]. *Mol Microbiol*, 2014, 92(1):84-99.
- [16] Xia G, Corrigan RM, Winstel V, et al. Wall teichoic acid-dependent adsorption of staphylococcal siphovirus and myovirus[J]. *J Bacteriol*, 2011, 193(15):4006-4009.
- [17] Vinga I, Baptista C, Auzat I, et al. Role of bacteriophage SPP1 tail spike protein gp21 on host cell receptor binding and trigger of phage DNA ejection[J]. *Mol Microbiol*, 2012, 83(2):289-303.
- [18] Baptista C, Santos MA, Sao-Jose C. Phage SPP1 reversible adsorption to *Bacillus subtilis* cell wall teichoic acids accelerates virus recognition of membrane receptor YueB[J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(14):4989-4996.
- [19] Jakutyte L, Lurz R, Baptista C, et al. First steps of bacteriophage SPP1 entry into *Bacillus subtilis*[J]. *Virology*, 2012, 422(2):425-434.
- [20] Monteville MR, Ardestani B, Geller BL. Lactococcal bacteriophages require a host cell wall carbohydrate and a plasma membrane protein for adsorption and ejection of DNA[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1994, 60(9):3204-3211.
- [21] Wendlinger G, Loessner MJ, Scherer S. Bacteriophage receptors on *Listeria monocytogenes* cells are the N-acetylglucosamine and rhamnose substituents of teichoic acids or the peptidoglycan itself[J]. *Microbiology (Reading)*, 1996, 142(Pt4):985-992.
- [22] Nir-Paz R, Eugster MR, Zeiman E, et al. *Listeria monocytogenes* tyrosine phosphatases affect wall teichoic acid composition and phage resistance[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2012, 326(2):151-160.
- [23] Filippov AA, Sergueev KV, He Y, et al. Bacteriophage-resistant mutants in *Yersinia pestis*: identification of phage receptors and attenuation for mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e25486.
- [24] Gencay YE, Gambino M, Pr ssing TF, et al. The genera of bacteriophages and their receptors are the major determinants of host range[J]. *Environ Microbiol*, 2019, 21(6):2095-2111.
- [25] Meng R, Jiang M, Cui Z, et al. Structural basis for the adsorption of a single-stranded RNA bacteriophage[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3130.
- [26] Guerrero-Ferreira RC, Viollier PH, Ely B, et al. Alternative mechanism for bacteriophage adsorption to the motile bacterium *Caulobacter crescentus*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(24):9963-9968.
- [27] Shin H, Lee JH, Kim H, et al. Receptor diversity and host interaction of bacteriophages infecting *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43392.
- [28] Marti R, Zurfluh K, Hagens S, et al. Long tail fibres of the novel broad-host-range T-even bacteriophage S16 specifically recognize *Salmonella* OmpC[J]. *Mol Microbiol*, 2013, 87(4):818-834.
- [29] Trojet SN, Caumont-Sarcos A, Perrody E, et al. The gp38 adhesins of the T4 Superfamily: a complex modular determinant of the phage's host specificity[J]. *Genome Biol Evol*, 2011(3):674-686.
- [30] Kulikov EE, Golomidova AK, Prokhorov NS, et al. High-throughput LPS profiling as a tool for revealing of bacteriophage infection strategies[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2958.
- [31] Rakhuba DV, Kolomiets EI, Dey ES, et al. Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell[J]. *Pol J Microbiol*, 2010, 59(3):145-155.
- [32] Kim M, Kim S, Park B, et al. Core lipopolysaccharide-specific phage SSU5 as an auxiliary component of a phage cocktail for salmonella biocontrol[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(3):1026-1034.
- [33] Killmann H, Braun M, Herrmann C, et al. FhuA barrel-cork hybrids are active transporters and receptors[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183(11):3476-3487.
- [34] Ho TD, Slauch JM. OmpC is the receptor for Gifsy-1 and Gifsy-2 bacteriophages of *Salmonella*[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183(4):1495-1498.
- [35] Kim M, Ryu S. Spontaneous and transient defence against bacteriophage by phase-variable glucosylation of O-antigen in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*[J]. *Mol Microbiol*, 2012, 86(2):411-425.
- [36] Islam MZ, Fokine A, Mahalingam M, et al. Molecular anatomy of the receptor binding module of a bacteriophage long tail fiber[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(12):e1008193.
- [37] Danis-Wlodarczyk K, Olszak T, Arabski M, et al. Characterization of the newly isolated lytic bacteriophages KTN6 and KT28 and their efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e127603.
- [38] Washizaki A, Yonesaki T, Otsuka Y. Characterization of the interactions between *Escherichia coli* receptors, LPS and OmpC, and bacteriophage T4 long tail fibers[J]. *Microbiologyopen*, 2016, 5(6):1003-1015.
- [39] Hu B, Margolin W, Molineux IJ, et al. Structural remodeling of bacteriophage T4 and host membranes during infection initiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(35):E4919-E4928.
- [40] Edgar R, Rokney A, Feeney M, et al. Bacteriophage infection is targeted to cellular poles[J]. *Mol Microbiol*, 2008, 68(5):1107-1116.
- [41] Casey A, Jordan K, Neve H, et al. A tail of two phages: genomic and functional analysis of *Listeria monocytogenes* phages vB\_LmoS\_188 and vB\_LmoS\_293 reveal the receptor-binding proteins involved in host specificity[J]. *Front Microbiol*, 2015(6):1107.
- [42] Betts A, Vasse M, Kaltz O, et al. Back to the future: evolving bacteriophages to increase their effectiveness against the pathogen *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. *Evol Appl*, 2013, 6(7):1054-1063.