

有毒有机物影响DNA酶解和抗生素抗性基因横向迁移

胡小婕, 秦超, 林志鹏, 高彦征

引用本文:

胡小婕, 秦超, 林志鹏, 等. 有毒有机物影响DNA酶解和抗生素抗性基因横向迁移[J]. 农业环境科学学报, 2020, 39(1): 5-16.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.11654/jaes.2019-1386>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

重金属协同选择环境细菌抗生素抗性及其机制研究进展

张佳奇, 徐艳, 罗义, 毛大庆

农业环境科学学报. 2016, 35(3): 409-418 <https://doi.org/10.11654/jaes.2016.03.001>

粪源环丙沙星对潮土中抗生素抗性基因的影响

常旭卉, 贾书刚, 王淑平, 周志强

农业环境科学学报. 2018, 37(12): 2727-2737 <https://doi.org/10.11654/jaes.2018-0401>

土壤中对硝基酚迁移转化和去除技术研究进展

刘星邑, 温玉娟, 刘欢, 杨悦锁

农业环境科学学报. 2017, 36(11): 2161-2170 <https://doi.org/10.11654/jaes.2017-0608>

洪泽湖沉积物中四环素土霉素及相关抗性基因的分布特征及潜在风险分析

罗方园, 潘根兴, 李恋卿, 张俊, 王娜, 焦少俊, 张旭辉

农业环境科学学报. 2017, 36(2): 369-375 <https://doi.org/10.11654/jaes.2016-1237>

污水深度处理工艺对抗生素抗性菌和抗性基因去除研究进展

张治国, 李斌绪, 李娜, 许坤, 朱昌雄, 李红娜, 吕锡武

农业环境科学学报. 2018, 37(10): 2091-2100 <https://doi.org/10.11654/jaes.2018-0098>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

胡小婕, 秦超, 林志鹏, 等. 有毒有机物影响DNA酶解和抗生素抗性基因横向迁移[J]. 农业环境科学学报, 2020, 39(1): 5-16.

HU Xiao-jie, QIN Chao, LIN Zhi-peng, et al. Toxic organic substances influence enzymatic degradation of DNA and lateral transfer of antibiotic resistance genes[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2020, 39(1): 5-16.

有毒有机物影响DNA酶解和抗生素抗性基因横向迁移

胡小婕, 秦超, 林志鹏, 高彦征*

(南京农业大学土壤有机污染控制与修复研究所, 南京 210095)

摘要:进入环境中的有毒有机物种类较多、分布广泛。大量生命遗传物质DNA与有毒有机物共存于污染环境中,由于抗生素滥用,一些DNA上携带着抗生素抗性基因(ARGs);有毒有机物和ARGs复合污染严重危害着生态安全和人群健康。有毒有机物如何影响DNA酶解和ARGs迁移,这已成为环境领域研究的热点之一,近些年来,该领域研究取得一些重要进展。有毒有机物可通过共价作用、非共价作用、剪切作用与DNA结合,进而改变DNA分子结构、影响DNA酶解;有毒有机物也可通过改变DNA降解酶活性或占据DNA上降解酶的酶切位点,进而影响DNA酶解过程。环境中ARGs横向迁移主要有接合、转导、转化三种方式,有毒有机物影响ARGs横向迁移的机制主要包括:有毒有机物调控可动遗传因子、引起细胞SOS反应、胁迫细胞形成自然感受态、影响生物膜形成、改变细胞膜通透性、与胞外质粒形成加合物。进入细胞后的有毒有机物如何作用于ARGs的复制和表达,这应是未来深化有毒有机物影响ARGs横向迁移机制的一个关键所在。

关键词:有毒有机物;DNA;结合;酶解;抗生素抗性基因;基因横向迁移

中图分类号:X503 文献标志码:A 文章编号:1672-2043(2020)01-0005-12 doi:10.11654/jaes.2019-1386

Toxic organic substances influence enzymatic degradation of DNA and lateral transfer of antibiotic resistance genes

HU Xiao-jie, QIN Chao, LIN Zhi-peng, GAO Yan-zheng*

(Institute of Organic Contaminant Control and Soil Remediation, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Numerous types of toxic organic substances are spread widely in the environment. A large amount of DNA, which is the genetic material of life co-exist with the toxic organic substances in the contaminated areas. Due to the abuse of antibiotics, some of these DNA molecules are carrying antibiotic resistance genes (ARGs). The combined pollution of toxic organic substances and ARGs seriously endangers ecological safety and human health. How toxic organic substances influence the enzymatic degradation of DNA or the lateral transfer of ARGs becomes one of the hot spots in the field of environmental research, and some essential progress has been made in this field over the years. Toxic organic substances bind with DNA mainly through covalent interaction, noncovalent interaction, and the shearing interaction, which consequently alter the DNA structure; hence, affect the enzymatic degradation of DNA. Toxic organic substances could also affect the activity of DNA degrading enzyme or seize the enzyme action sites on the DNA molecule, thus influencing the enzymatic degradation of DNA. Lateral transfer of ARGs in the environment is mainly in three ways: conjugation, transduction and transformation. It is influenced by toxic organic substances generally through the following mechanisms: regulating the mobile genetic elements, inducing cellular SOS response, stressing cells into a competent state, affecting the biofilm formation, altering the cell membrane permeability, and forming adducts with extracellular plasmid. How toxic organic substances inside cells influenced on the replication and expression of ARGs, is the key to deepening the mechanism of them influencing the lateral transfer of ARGs in the future.

Keywords: toxic organic substances; DNA; binding; enzymatic degradation; antibiotic resistance genes; lateral/horizontal gene transfer

收稿日期:2019-12-07 录用日期:2019-12-19

作者简介:胡小婕(1989—),江苏南京人,博士,主要从事环境中抗生素抗性基因横向迁移研究。E-mail:2014203012@njau.edu.cn

*通信作者:高彦征 E-mail:gaoyanzheng@njau.edu.cn

基金项目:国家杰出青年科学基金项目(41925029);国家自然科学基金面上项目(41877125)

Project supported: The National Science Fund for Distinguished Young Scholars of China(41925029); The National Natural Science Foundation of China(41877125)

生命遗传物质脱氧核糖核酸(DNA)可与有毒有机物共存于污染环境中,通常以胞外或胞内DNA形式存在^[3]。胞外DNA多来源于原核与真核细胞的裂解释放,较为活泼的化学活性使其在环境中易与其他物质发生作用^[4]。例如,胞外DNA可吸附于土壤矿物表面^[5],水中金属阳离子Al(Ⅲ)、Fe(Ⅲ)可与其磷酸骨架结合进而造成DNA团聚^[6]。胞外DNA也会与有毒有机物结合而形成加合物(图1中“DNA adduct”),

自20世纪40年代以来,随着抗生素在医药和农业领域的过度使用,环境中抗生素抗性基因(Antibiotic resistance genes, ARGs)丰度显著增加^[9],多重耐药菌(超级细菌)被陆续报道,对人类健康造成严重威胁^[10]。2006年,Pruden等^[11]首次将ARGs看作为一种新型环境污染物。DNA上的ARGs不仅可以通过直系传代由母体细胞转移至子代细胞,而且基因横向迁移(Lateral gene transfer, LGT)可使ARGs在相同或不同物种生物体之间传播,这大幅增加了ARGs的生态和人群健康风险。环境中有毒有机物与ARGs复合污染问题应受到重视和关注;近些年来,该领域研究已取得一些重要进展。基于此,本文主要综述了有毒



Figure 1 Hotspots of toxic organic substance and DNA research (Statistics collected from the Web of Science database on December 7th, 2019)

有机物与DNA结合作用及其对DNA酶解和ARGs横向迁移的影响,试图为人们系统、全面地认识环境中有毒有机物和ARGs互作及风险提供参考。

1 有毒有机物与DNA结合作用

有毒有机物易与DNA发生相互作用,改变其基因调控和表达功能。PAHs及其衍生物^[12]、农药^[13]、抗生素^[14]、生物激素^[15]、消毒副产物^[16]、塑化剂^[17]等一些有毒有机物易进入机体细胞,并与胞内DNA结合,进而引发细胞功能障碍。由于DNA具有碱基、磷酸骨架和脱氧核糖等独特结构,其碱基的平行堆积、磷酸骨架的负电性以及双螺旋结构所形成的大沟、小沟均为有毒有机物提供了潜在的结合位点。阐明有毒有机物与DNA间结合作用,有助于揭示有毒有机物致毒效应的分子生物学机制。

有毒有机物与DNA结合作用的研究最早可追溯至19世纪80年代^[18],其研究方法较多。电化学方法具有灵敏度高、可控性强、选择性好等优点,早期关于有毒有机物与DNA结合的研究多采用该方法。例如,Pandey等^[19]通过电化学方法研究了水溶液中蒽醌类化合物与小牛胸腺DNA之间的结合作用,发现结合方式为插入结合。Wang等^[20]采用电位溶出分析法揭示了有毒腈类化合物与DNA之间的结合作用,发现该类有机物可导致DNA碱基G发生N-7位和O-6位的甲基化。随着现代分析技术的发展,有毒有机物与DNA结合作用的研究方法更加多样。紫外可见吸收光谱法可以通过观察有毒有机物与DNA作用前后于波长260 nm处的吸光度变化来判断二者之间结合对DNA结构的影响,吸光度增强(增色效应)表示DNA双链水解、碱基暴露增加,吸光度减弱(减色效应)表示DNA分子的右手螺旋性和碱基堆积增加、分子结构紧凑。DNA热变性及黏度法可通过测定有毒有机物与DNA结合后热变性温度 T_m 值和黏度值的增高来判断二者之间结合为插入结合。荧光光谱法可通过量化有毒有机物与DNA结合后所导致的荧光猝灭强度,来判断有毒有机物与DNA之间的作用方式。共振光散射法也是研究有毒有机物与DNA结合的常用方法,该方法灵敏度高,常用于低浓度DNA溶液与有毒有机物相互作用的研究。除此之外,圆二色谱法、拉曼光谱法、傅立叶红外光谱法、电泳法、质谱法等众多方法,均被用于研究有毒有机物与DNA的结合过程。

从已有的报道来看,有毒有机物与DNA的结合

方式主要有共价结合、非共价结合、剪切作用等^[21]。表1分别从有毒有机物类别、DNA种类、结合方式、结合位点、作用力、结合常数、结合位点数等方面呈现了28种12类有毒有机物与DNA之间的结合作用。由表1可知,有毒有机物与DNA的结合方式多以非共价结合为主,共价结合方式相对较少。有毒有机物与DNA结合的作用力主要有范德华力、 π - π 相互作用力、疏水作用力、氢键、卤键等,二者之间表观结合常数为 $2.07 \times 10^3 \sim 6.80 \times 10^{18} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$,结合位点数为0.30~9.00。有毒有机物与DNA之间结合方式显著影响其结合位点以及结合强度。

1.1 共价结合

细胞内有毒有机物可与DNA分子的磷酸骨架、碱基或脱氧核糖以共价键结合生成稳定的配合物,使DNA双链发生解旋进而产生弯曲形变,包括DNA的烷基化反应、链内交联、链间交联反应等。以PAHs为例,其在人体内的代谢产物二氢二醇环氧化物可与DNA的鸟嘌呤外环胺基端以共价键形式结合形成加合物(图2),导致DNA损伤,进而诱导基因突变和细胞癌变,最终在人体内诱发肿瘤,对人体健康造成威胁^[39-40]。一种具有抗肿瘤活性的抗生素倍癌霉素(Duocarmycin),可与DNA小沟内特定腺嘌呤中的N3发生共价结合,使该位点脱去嘌呤^[41]。Stiborov等^[42]研究指出,工业污染物2-硝基苯甲醚(2-NA)被人肝细胞溶质和黄嘌呤氧化酶还原激活后,在体外可与DNA共价结合,形成衍生自2-NA还原代谢产物N-(2-甲氧基苯基)羟胺的脱氧鸟苷加合物,进而产生致癌作用。

1.2 非共价结合

细胞外有毒有机物主要以非共价结合形式与DNA发生作用^[43]。非共价结合主要由范德华力、疏水作用力、氢键、静电力等弱相互作用力驱动,这些弱相互作用力在分子水平的生命过程中对转录、复制等基因调控具有重要调节作用,也对其他生物大分子(如RNA、蛋白等)功能的调控发挥关键作用。有毒有机物与DNA非共价结合作用可分为三种模式,包括插入结合、沟槽结合和静电作用^[44](图3)。通常这三种相互作用力不是单独存在,而是多种共存并协同作用。例如,抗生素泰乐菌素可通过静电作用被DNA吸引,然后其分子结构中的吡喃和大环内酯则会插入DNA碱基对平面进而吸附在DNA分子上^[45]。

1.2.1 插入结合

一方面,有毒有机物的平面结构嵌插到DNA碱

表1 有毒有机物与DNA的结合

Table 1 Binding of toxic organic substances with DNA

有毒有机物 Toxic organic substance	类别 Species	DNA种类 DNA species	结合方式 Binding mode	结合位点 Binding site	作用力 Force	结合常数 Binding constant	结合位点数 Number of binding sites	参考文献 Reference
7H-二苯并[c,g]咪唑	N-杂环芳香化合物	小牛胸腺DNA	—	鸟嘌呤	—	$4.7 \pm 8.0 \text{ pmol} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$	—	[22]
二苯并[a,j]吡啶	N-杂环芳香化合物	小牛胸腺DNA	—	鸟嘌呤	—	$14.7 \pm 5.1 \text{ pmol} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$	—	
苯并[a]芘	多环芳烃	小牛胸腺DNA	—	鸟嘌呤	—	$55.5 \pm 1.8 \text{ pmol} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$	—	
苯并[a]芘	多环芳烃	小鼠表皮DNA	共价结合	—	—	—	—	[18]
菲	多环芳烃	pUC19质粒DNA	非共价结合	腺嘌呤、胸腺嘧啶	$\pi-\pi$ 相互作用	$6.80 \times 10^{18} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.20	[23]
芘	多环芳烃	pUC19质粒DNA	非共价结合	腺嘌呤	$\pi-\pi$ 相互作用	$2.50 \times 10^{11} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.10	
苯并[g,h,i]芘	多环芳烃	pUC19质粒DNA	非共价结合	—	范德华力	$3.40 \times 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.30	
OH-PAHs	多环芳烃衍生物	小牛胸腺DNA	插入结合	DNA碱基对	氢键、 $\pi-\pi$ 堆积	$0.83 \times 10^5 \sim 3.00 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[24]
Shishijimicin A	抗生素	pBR322质粒超螺旋DNA	插入结合	小沟	—	—	—	[25]
阿霉素	抗生素	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	范德华力、氢键	$(2.9 \pm 0.2) \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	3.40 ± 0.10	[26]
柔红霉素	抗生素	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	范德华力、氢键	$(6.9 \pm 0.2) \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	3.40 ± 0.10	
羟基霉素	抗生素	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	范德华力、氢键	$(1.9 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	3.50 ± 0.10	
阿霉素 β -异构体	抗生素	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	范德华力、氢键	$1.5 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	4.30 ± 0.50	
三氯乙酸	消毒副产物	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	疏水作用力	$6.80 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[27]
三氯甲烷	消毒副产物	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	疏水作用力	$6.50 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
三溴甲烷	消毒副产物	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	疏水作用力	$6.60 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
喹啉酮	农药	小牛胸腺DNA	插入结合	双螺旋结构	疏水作用力	$2.78 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[28]
噻菌灵	农药	小牛胸腺DNA	插入结合	双螺旋结构	疏水作用力	$8.36 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
1,2-二羟基萘	农药代谢产物	小牛胸腺DNA	插入结合	双螺旋结构	疏水作用力	$1.04 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
17 β -雌二醇	类固醇激素	雌激素受体DNA	插入结合	DNA碱基对	范德华力	—	—	[29]
DDT	有机氯农药	P53 DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$2.43 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.30	[30]
DDE	有机氯农药	P53 DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$7.68 \times 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.56	
DDD	有机氯农药	P53 DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$2.07 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.73	
DDT	有机氯农药	C-myc DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$1.56 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.07	
DDE	有机氯农药	C-myc DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$4.37 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.10	
DDD	有机氯农药	C-myc DNA	插入结合	DNA碱基对	疏水作用	$3.45 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.30	
α -六六六	有机氯农药	鲑鱼精DNA	插入结合	DNA碱基对	范德华力、卤键	$2.40 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.27	[31]
β -六六六	有机氯农药	鲑鱼精DNA	插入结合	DNA碱基对	范德华力、卤键	$5.20 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.01	
γ -六六六	有机氯农药	鲑鱼精DNA	插入结合	DNA碱基对	范德华力、卤键	$1.70 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.55	
敌敌畏	农药	人体端粒DNA	插入结合	DNA碱基对	—	$1.17 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[32]
乐果	农药	人体端粒DNA	插入结合	DNA碱基对	—	$1.48 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
氧化乐果	农药	人体端粒DNA	插入结合	DNA碱基对	—	$4.52 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
吩噻-1-羧酸	生物农药	人体端粒DNA	插入结合	DNA碱基对	—	$1.80 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	
毒死蜱	农药	鲑鱼精DNA	插入结合、沟槽结合	胞嘧啶、胸腺嘧啶	范德华力、 $\pi-\pi$ 相互作用、氢键	$7.73 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.63	[33]
甲基毒死蜱	农药	鲑鱼精DNA	插入结合、沟槽结合	胞嘧啶、鸟嘌呤	范德华力、 $\pi-\pi$ 相互作用、氢键	$8.02 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.34	
2-氨基苯并噻唑	染料中间体	鲑鱼精DNA	沟槽结合	小沟AT碱基对富集区	氢键	$7.20 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	0.95	[34]
溴化乙锭	荧光染料	小牛胸腺DNA	插入结合、静电作用	DNA碱基对	范德华力	$1.97 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.00-9.00	[28,35]
DAPI	荧光染料	pBR322质粒超螺旋DNA	沟槽结合	小沟AT碱基对富集区	—	$5.00 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[36-37]
双苯甲亚胺	荧光染料	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟	—	$1.87 \times 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[28,36]
奎吖因	荧光染料	小牛胸腺DNA	插入结合	—	—	$7.80 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	—	[28]
邻苯二甲酸二丁酯	塑化剂	小牛胸腺DNA	沟槽结合	小沟AT碱基对富集区	疏水作用、氢键	$4.27 \times 10^4 \sim 5.45 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.06	[38]

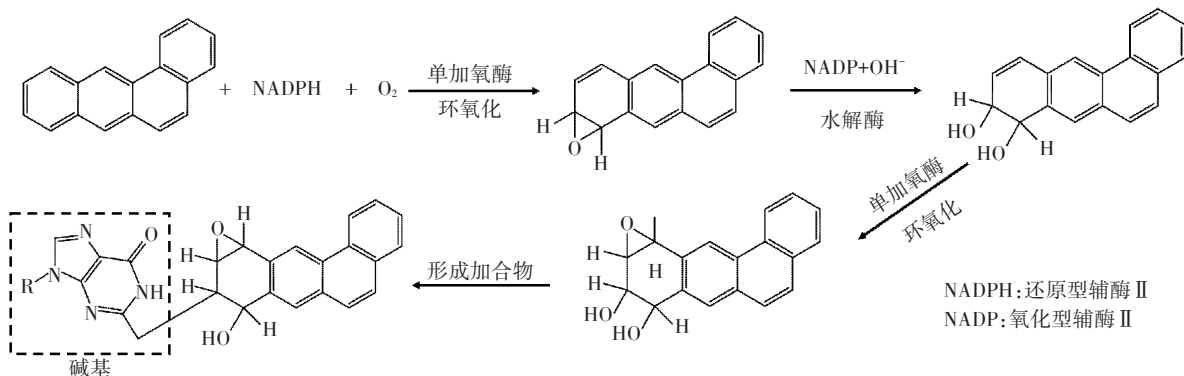


图2 体内PAHs代谢物与DNA形成加合物

Figure 2 Adducts formation between PAH metabolites and DNA in human body

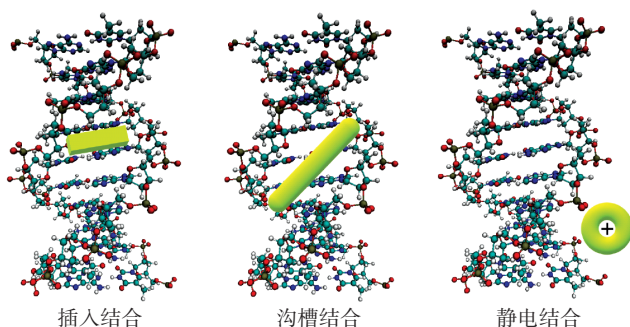


图3 有毒有机物与DNA非共价结合示意图

Figure 3 Non-covalent binding of toxic organic substances with DNA

基中,即发生了插入结合,这是具有平面芳环结构的有毒有机物与DNA结合的主要形式,也是非共价结合中最强的一种,这种结合方式通常发生于GC碱基富集区^[46]。此类插入结合主要是由有毒有机物特定芳环结构与DNA碱基之间的 π - π 相互作用、偶极-偶极相互作用以及二者之间的疏水作用等作用的结果。另一方面,对于另一些含有庞大取代基的有机分子(如吡啶环取代的卟啉分子),其在与DNA结合过程中,自身取代基会发生旋转,与母环形成共平面,进而插入DNA碱基。当有毒有机物以插入结合的方式与DNA作用后,可导致DNA复制和转录功能被抑制,或进一步活化后直接使DNA发生断裂受损,从而影响DNA的正常功能。鲁嘉等^[30]研究表明,有机氯农药DDT可与DNA结合,导致DNA在260 nm处的紫外吸收光谱发生减色效应,且伴随着明显的光谱红移现象,表明DDT与DNA之间发生了较强的结合作用,形成了二元复合物,DDT与DNA结合常数为 $1.56 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$,结合位点数为1.07。

1.2.2 沟槽结合

当有毒有机物分子与DNA小沟或大沟的碱基对边缘进行直接作用而插入到DNA双链中时会发生沟

槽结合作用。沟槽结合通常发生在AT碱基富集区^[34]。当有毒有机物分子较小时,其可通过与胸腺嘧啶C-2上的羰基氧或腺嘌呤N-3上的氮形成氢键而与DNA小沟结合。此类有毒有机物通常为具有呋喃、吡咯、苯环等结构的简单芳环小分子有机物。李松等^[38]研究表明,邻苯二甲酸二丁酯与小牛胸腺DNA以疏水作用和氢键为驱动力发生了沟槽结合,结合区域为AT碱基富集区,导致DNA结构变得松散且未造成DNA损伤。Zhang等^[25]采用紫外光谱和电泳方法,发现抗肿瘤抗生素Shishijimicin A与双链DNA的小沟结合,其 β -咪唑部分可通过嵌入在结合中发挥作用,证实Shishijimicin A的烯二炔核心在被硫醇激活后通过Bergman环芳香化形成的1,4-苯甲双自由基引起DNA链断裂,进而产生强烈的细胞毒性。

1.2.3 静电作用

静电作用是指带有电性的有毒有机物与DNA双螺旋结构外侧带负电的核糖-磷酸骨架直接发生静电作用。这种结合方式通常不具选择性,且常与其他作用方式共同起作用(表1)。Liu等^[47]采用紫外可见光谱和以中性红作为荧光探针的荧光光谱证实,马钱子碱与DNA相互作用不仅是插入结合,也存在静电相互作用。静电作用的产生可用于改善有毒有机物与DNA之间的结合强度。如在抗生素CC-1065结构中引入一个具有正电性的C-5季铵,可通过增加稳定的静电作用而显著增加其与DNA间的亲和性^[48]。

1.3 剪切作用

部分有毒有机物可通过与DNA链上某些特异性位点结合的剪切作用导致DNA链断裂,从而造成DNA损伤,使DNA上特定基因发生突变。虽然有报道证实,剪切作用是分子有机物与DNA结合的作用形式,但此作用形式仍然缺乏系统、深入的研究,相关报道仍然有限。

2 有毒有机物影响DNA酶解

环境中DNA丰度及其生物学意义受其降解作用影响。溶液pH、温度、紫外线B辐射强度、阳离子类型及浓度等环境因素影响DNA降解过程。据报道,较高温度、中性pH、中等偏高的紫外线B辐射有利于环境中DNA降解^[49]。在DNA众多降解方式中,酶促反应被认为是环境中DNA主要的降解途径^[50-51]。DNA的酶解受DNA降解酶的种类、活性和反应模式影响^[52]。而污染环境中大量共存的有毒有机物如何影响DNA酶解过程,国内外相关研究仍很少。阐明这一重要科学问题,对于人们理解有毒有机物污染的分子生态效应及机制有重要意义,未来该领域研究应得到重视和关注。

一方面,有毒有机物可以通过改变DNA降解酶的活性进而影响DNA酶解过程。据报道,苯酚、溴苯、氯苯等有毒有机物可显著提高DNA降解酶DNase I的活性,从而促进海洋环境中DNA的降解^[53]。另一方面,有毒有机物还可通过占据DNA上降解酶的酶切位点进而影响DNA酶解过程。Kang等^[54]发现,痕量(10^{-9} 量级)的PAHs(菲、芘)暴露不会导致DNase I失活,因此排除了PAHs诱导酶活性变化对DNA酶解的影响,但溶液中菲、芘显著降低了DNA酶解速率,增加了酶解后DNA的残留量,抑制了DNA的酶解过程。该研究证实PAHs与DNA碱基鸟嘌呤、咪唑环和呋喃核部分结合,而DNA降解酶DNase I同样作用于鸟嘌呤、DNA骨架中的C-C键和-PO₂基团。由此可知,PAHs和DNase I之间在DNA分子上的活性位点重叠,这是导致PAHs抑制DNA酶解的主要原因。

此外,有毒有机物还可以通过结合DNA造成DNA构型改变,进而影响DNA的酶解。Woegerbauer等^[55]报道,浓度为 $2.00 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的新霉素B(一种氨基糖苷类抗生素)可完全抑制DNase I对质粒DNA的降解,这是由于新霉素与DNA结合,造成DNA构型由

B型向A型转变。表明有毒有机物与DNA结合造成DNA构型的改变也可以影响DNA酶解。

部分有毒有机物还可通过改变DNA分子结构,进而影响DNA酶解。Yang等^[33]采用凝胶电泳和紫外吸收光谱方法,发现农药毒死蜱($0 \sim 2.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)和甲基毒死蜱($0 \sim 4.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)可促进DNA酶解。光谱分析结合分子动力学计算、量子化学计算等结果表明,毒死蜱和甲基毒死蜱可通过与DNA结合,导致DNA碱基的非共价堆积、DNA凹槽扩大和水合层破坏,进而促进DNA的酶解过程。近来,Qin等^[31]采用荧光滴定试验剖析了三种六六六异构体(α -HCH、 β -HCH、 γ -HCH)在 $0 \sim 4.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度范围内对DNA酶解的影响,发现HCHs可通过范德华力、卤键等弱相互作用力与DNA结合,造成DNA螺旋性和碱基堆积增加,使DNA分子结构更紧凑,进而促进DNA酶解,其分子机制如图4所示;六六六对DNase I酶活性的影响与对DNA酶解的促进作用无关。

环境条件会影响有毒有机物作用下DNA的酶解过程,但相关资料仍很少。有报道证实,DNA在土壤矿物表面的吸附可导致其不易被DNase I降解^[56]。一些有毒有机物可通过影响土壤pH值等微环境进而影响DNA在矿物表面的吸附和酶解^[57]。

3 有毒有机物影响抗生素抗性基因横向迁移

3.1 基因横向迁移的方式

环境中基因横向迁移(LGT)主要有三种方式:接合、转化及转导(图5)。接合主要指微生物之间彼此连接,通过接连处形成的洞口进行基因交换,是基因横向迁移的重要方式。接合迁移的基因物质通常负载于可动遗传因子(Mobile genetic element, MGE)如质粒、整合子、转座子等上,以确保其可全部迁移进入受体细胞,并成功重组进受体细胞基因组^[58]。转导通常指基因通过噬菌体在微生物间传递,噬菌体会在供体细胞中进行复制,随机捕获或就近携带附着点周围

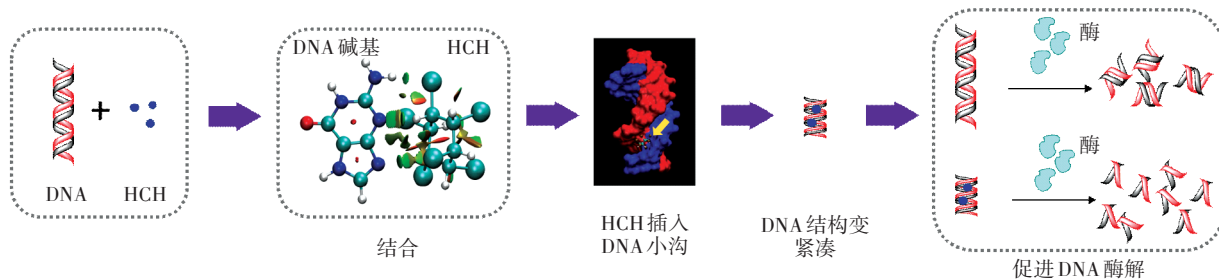


图4 六六六与DNA结合促进DNA酶解

Figure 4 HCHs binding with DNA expedited the enzymatic degradation of DNA

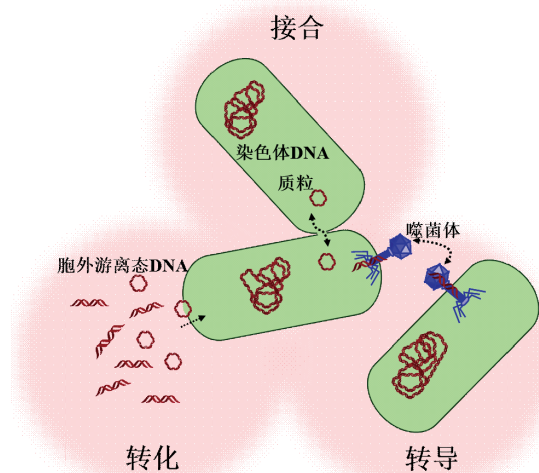


图5 基因横向迁移的三种方式

Figure 5 Three modes of lateral/horizontal gene transfer

的基因片段。转化则指细胞在自然生长情况下形成感受态,摄取胞外游离态DNA,整合进基因组并表达的过程。感受态的形成通常与生长环境突变、饥饿胁迫等有关^[59-61]。另外,环境中广泛存在的钙离子也会引发细菌形成感受态^[62-63]。

3.2 有毒有机物影响抗生素抗性基因横向迁移的机制

通常以接合及转导方式迁移的基因多负载于胞内DNA上,以转化方式迁移的基因则多负载于胞外DNA上。外界环境因素对接合及转导的影响多取决于其对供体或受体细胞的相关作用,而对转化方式迁移的影响则主要取决于这些因素对受体细胞或胞外游离态DNA的作用。本文总结了有毒有机物影响ARGs横向迁移的六种机制,见表2。当前相关研究多集中于有毒有机物对供体或受体细胞的影响,如调控可动遗传因子,引起细胞SOS反应、胁迫细胞形成自然感受态、形成生物膜和改变细胞膜通透性等;而有关有毒有机物与胞外DNA相互作用对基因横向迁移的影响还少有报道。

3.2.1 调控可动遗传因子(MGEs)

有毒有机物胁迫时微生物会相应地产生防御机制,在此筛选作用下胞内有毒有机物抗性/降解基因丰度显著增加。某些有毒有机物抗性/降解基因与ARGs会同时存在于同一可动遗传因子上,在有毒有机物调控下这些可动遗传因子丰度大量增加,随之导致ARGs在细胞间的横向迁移(接合)更为频繁。据报道,PAHs、农药等多可通过此机制影响ARGs的横向迁移^[64-68]。Wang等^[64]采集了大连沿海海水并将其暴露于PAHs,发现PAHs污染的海水中*sulI*及*aadA2*

丰度显著高于对照,同时PAHs也显著提高了可动遗传因子class I整合子丰度,并与ARGs丰度呈现良好线性关系($R^2=0.988$),这表明ARGs丰度的提高源于class I整合子介导的横向迁移。Wang等^[64]进一步开展了*Aerococcus* sp.和*Pseudoalteromonas* sp.两种菌之间的class I整合子接合试验,发现PAHs(萘、菲)显著提高了ARGs在两株菌间的迁移效率。

3.2.2 引起细胞SOS反应

当有毒有机物造成胞内DNA损伤时,微生物会相应启动SOS应激反应修复系统,该系统可诱导基因的横向迁移^[69-70]。一些抗生素可通过此方式影响ARGs的横向迁移。例如,人类及动物医疗中广泛使用的氟喹诺酮类抗生素会抑制DNA旋转酶及拓扑异构酶活性,进而损伤胞内DNA,细胞相应开启SOS反应系统,试图进行DNA修复,同时诱发了胞内原噬菌体(Prophage)的形成,进而促进卡纳霉素抗性质粒在细胞间通过转导方式横向迁移^[71];细胞内,SXT(整合型接合元件,负载多种ARGs)接合迁移相关转录激活因子(*setC*及*setD*)的表达被阻遏蛋白(SetR)抑制,而广谱抗肿瘤抗生素丝裂霉素C则可通过引发SOS反应大幅降低此阻遏蛋白的表达量,使转录激活因子得以充分表达,进而促进横向迁移效率^[72]。

3.2.3 胁迫细胞形成自然感受态

面对DNA损伤胁迫,某些缺乏SOS反应系统的微生物则会通过形成感受态来增强其获取外部基因(如ARGs)的能力,抵御外界压力,进而促进ARGs的横向迁移。2006年,Prudhomme等^[74]发现丝裂霉素C会诱发肺炎链球菌形成感受态,从而促进了链霉素抗性基因转化迁移,其主要原因在于丝裂霉素C激活了胞内晚期感受态基因*ssbB*及*recA*,这两种基因具有调控细胞摄取并重组外源DNA的能力。

3.2.4 形成生物膜

生物膜中微生物密度大,新陈代谢活跃,彼此之间极为贴近,因此其被视为基因横向迁移的热点区域^[80]。生物膜不仅可以加强质粒的稳定性,扩展可动遗传因子宿主范围^[81],也可通过群体感应(Quorum sensing)机制促进基因的横向迁移^[82]。生物膜多形成于水-固相界面^[83],需要一定的物质载体,大分子(大颗粒)有毒有机物便可作为其中一种。例如Arias-Andres等^[75]发现,水中微塑料表面会形成一定量的生物膜,这些生物膜中抗生素抗性质粒pKJK5在细菌间的接合迁移效率显著高于周围环境中的游离细菌。环境中低于细菌最小抑菌浓度的抗生素通常会促进

表 2 有毒有机物影响抗生素抗性基因横向迁移的机制
Table 2 The mechanisms of toxic organic substance-influenced lateral/horizontal transfer of ARGs

有毒有机物 Toxic organic substance	抗性基因/可动遗传因子 ARG/MGE	迁移方式 Mode of transfer	对横向迁移影响效应 Effect on LGT	机制 Mechanism	参考文献 Reference
调控可动遗传因子(MGE)					
萘/菲	<i>sulIIaadA2</i>	接合	促进	PAHs 筛选作用使 class I 整合子丰度显著增加	[64]
芘	<i>sulI</i>	接合	促进	芘使 <i>sulI</i> 丰度显著增加, <i>sulI</i> 基因通常通过 class I 整合子承载于细胞间横向迁移	[65]
农药 (多种农药复合污染)	多种抗生素抗性 (抗生素敏感性试验)	接合	促进	IncP 质粒受农药筛选丰度增加, 其携带的 ARGs 随之于细菌间迁移频繁	[66-67]
染料及其副产物	多种抗生素抗性	接合	促进	染料废水中含有高丰度 MGEs, 混合生活污水后, 污水中 ARGs 丰度显著增加	[68]
引起细胞 SOS 反应					
氟喹诺酮类抗生素 (环丙沙星、恩诺沙星及达氟沙星)	卡纳霉素抗性基因	转导	促进	诱导原噬菌体 (Prophage) 出现	[71]
环丙沙星	pMD18-T 质粒 (氨基青霉素抗性基因)	转化	促进	未详细描述	[73]
丝裂霉素 C	整合型接合元件 STX (多种抗生素抗性)	接合	促进	STX 接合转移的转录激活因子 (<i>setC</i> 及 <i>setD</i>) 被阻遏蛋白 (SetR) 抑制, SOS 反应降低了 SetR 表达量, 进而使转录激活因子表达量增加	[72]
丝裂霉素 C	链霉素抗性基因	转化	促进	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 缺乏 SOS 反应系统, 通过产生感受态面对外界胁迫; 抗生素胁迫激活了 <i>ssbB</i> 基因 (其蛋白产物可结合通过自然转化进入胞内的单链 DNA) 及 <i>recA</i> 基因 (其蛋白产物可协助摄取的 DNA 同源重组)	[74]
形成生物膜					
聚苯乙烯薄膜 (微塑料)	pJKJ5 质粒 (甲氧苄氨嘧啶抗性基因)	接合	促进	微塑料表面形成生物膜为细菌群落互动提供良好条件	[75]
四环素/头孢拉啶	pB10 质粒 (多重抗生素抗性)	接合	促进	低于最小抑菌浓度抗生素促进生物膜形成, 促进其中 ARGs 横向迁移	[76]
改变细胞膜通透性					
离子液体 [BMIm][PF ₆]	class I 整合子 (<i>sulI</i> 基因)	接合	促进	造成细胞膜组成改变, 使其通透性增强	[77]
离子液体 [BMIM][BF ₄] [HMIM][BF ₄] [OMIM][BF ₄]	RP4 质粒 (多重抗生素抗性)	接合	促进	于前期研究 ^[77] 基础上发现, 离子液体分子碳链越长对细胞膜通透性影响越小, 对质粒横向迁移促进作用越不显著	[78]
与胞外质粒形成加合物					
多环芳烃	pUC19 质粒 (氨基青霉素抗性)	转化	抑制	小分子多环芳烃与质粒碱基以非共价作用结合形成绒团状加合物, 抑制抗性基因转录	[23]
(+)-trans-benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-oxide (BP-DEI, 苯并[a]芘与功能氧化酶混合产物, 是苯并[a]芘最终致癌形式)	pK0482 质粒 (氨基青霉素抗性)	转化	抑制	高浓度 BP-DEI 与质粒结合, 使质粒形态发生扭曲, 影响其复制及相关基因功能; 低浓度 BP-DEI 与质粒结合未使质粒扭曲, 此文作者猜测低浓度 BP-DEI 也会影响质粒复制过程	[79]

生物膜生成。Salcedo 等^[76]发现, 100~1000 μg·L⁻¹ 浓度四环素或头孢拉啶会显著促进生物膜生长, 生物膜的形成也相应促进了其中 pB10 质粒的横向迁移。

3.2.5 改变细胞膜通透性

细胞膜是基因横向迁移需要突破的重要障碍之一^[58], 其通透性通常影响着横向迁移的成功率。例如, 金属氧化铝纳米颗粒可以造成大肠杆菌 (*Esche-*

richia coli) 细胞膜形成纳米孔洞, 进而使质粒 pBR322 更易进入胞内表达其抗性^[84]。近年来, 有研究借助碘化丙啶 (PI) 染色-流式细胞术, 发现离子液体 (C₈H₁₆N₂PF₆) 会造成细胞膜组成改变, 从而使膜通透性显著增加, 进而提高了 class I 整合子在 *Alcaligenes* sp. 和 *Acinetobacter* sp. 之间的横向迁移效率^[77]。离子液体分子碳链长度是其影响细胞膜通透性的重要因

素,数据拟合结果表明细胞膜通透性与接合频率之间呈现正相关关系($R^2=0.682$)^[78]。

3.2.6 与胞外质粒形成加合物

胞外DNA(如质粒)与其他物质结合不仅影响DNA酶解,也会影响基因横向迁移进入微生物体内。例如质粒吸附于土壤矿物、胶体会显著改变其转化效率^[85-88];我们前期研究发现,金属氧化物纳米颗粒会与质粒结合发生团聚,进而阻碍其进入细胞体内,抑制氨苄青霉素抗性基因(负载于pUC19质粒上)的转化迁移^[89]。然而,迄今关于有毒有机物与胞外质粒相互作用影响ARGs横向迁移的研究仍然很少。一些环境中胞外DNA占DNA总量的比例较高^[3],其上负载的ARGs丰度也显著高于胞内DNA^[3],因此有毒有机物对于胞外DNA上ARGs横向迁移的影响应得到更多关注。近年来,我们发现PAHs与pUC19质粒结合影响了其转化迁移进入大肠杆菌^[37]。借助原子力显微镜我们观察到pUC19质粒与菲、芘形成了绒团状团聚物,利用红外光谱进一步发现其作用位点主要位于质粒碱基,两者之间通过非共价作用相结合(图6),该结合作用显著抑制了氨苄青霉素抗性基因的转录过程,进而降低了其横向迁移效率;PAHs分子越小越易插入DNA双链与质粒碱基发生作用,进而更显著地抑制ARGs横向迁移。Mizusawa等^[79]也发现,质粒与BP-DEI(一种苯并[a]芘与功能氧化酶混合产物)结合后其构型会发生改变,并且复制功能等也被抑制,最终导致其转化效率明显降低。

4 展望

DNA的环境行为与归趋是生物多样性的重要基

础,也直接影响着抗生素抗性基因丰度和分布。环境中与DNA共存的有毒有机物种类繁多,这些共存污染物如何影响DNA酶解和迁移是环境领域值得关注和重视的一个关键科学问题。然而,当前相关研究仍多集中于DNA与有毒有机物的结合作用,从结合常数、结合位点,到相互作用力,从现象到机制,国内外已取得了较系统的研究进展。相较而言,有毒有机物影响下环境中DNA两大归趋——酶解和迁移方面的研究仍显单薄,亟待深化。

在有毒有机物影响DNA酶解方面,目前相关研究仅涉及PAHs、新霉素B、毒死蜱、六六六等很少种类的有毒有机物,供试DNA和酶也多为鲑鱼精DNA和DNase I,相关现象和数据仍显匮乏,远未形成系统性的理论认知。目前,已报道的有毒有机物有上千种,动物、植物、微生物的DNA种类繁多,诸多酶可参与DNA降解过程;显然,基于实际污染环境的更多更具代表性的有毒有机物、DNA和酶仍待未来予以研究和试验,以形成更具普适性的有毒有机物影响DNA酶解的理论体系。另外,有毒有机物-DNA-酶之间的交互作用仍是破解其内在机制的关键所在,而有毒有机物和DNA的结构效应、环境因子影响效应也是该领域未来需要着力补充的重要内容。

作为新型污染物,ARGs及其迁移风险是近些年来环境领域关注的热点之一。在有毒有机物影响ARGs横向迁移方面,以往相关研究多集中于探讨有毒有机物对于供体或受体(宿主)细胞的影响以及与ARGs迁移的关系。实际污染环境中通常存在大量游离胞外DNA,共存有毒有机物如何作用于胞外DNA,进而影响其构型和ARGs横向迁移,该领域研究仍显

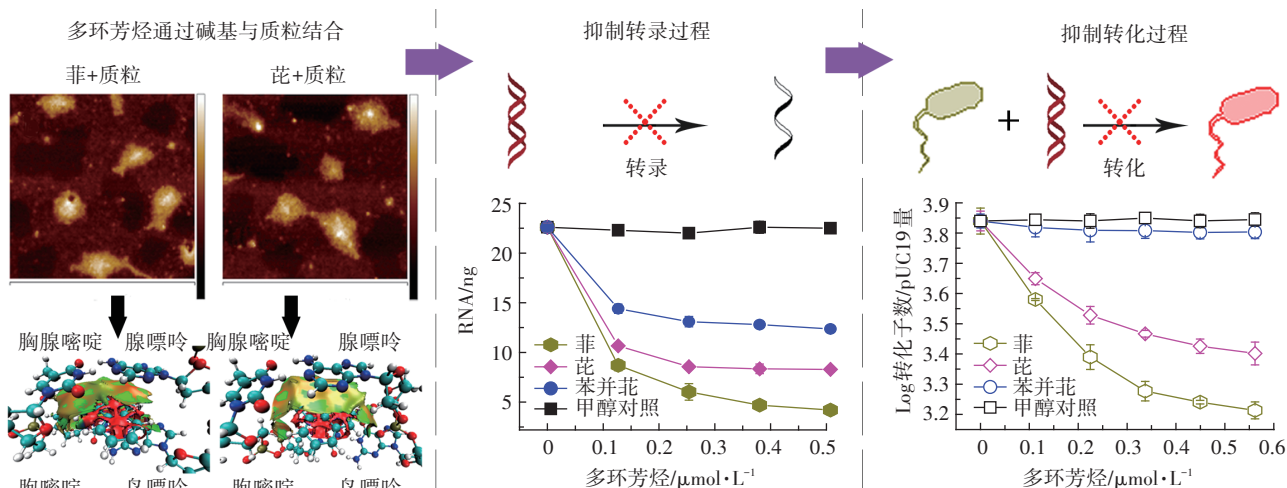


图6 PAHs与pUC19质粒结合抑制ARGs横向迁移^[23]

Figure 6 Binding of PAHs with pUC19 plasmid inhibited the lateral transfer of ARGs^[23]

薄弱。另外,从已有的报道来看,其多是通过分子生态学或抗性筛选手段来观察 ARGs 丰度或抗性受体多寡,进而分析有毒有机物影响 ARGs 迁移的表观效应;实质上,ARGs 进入细胞后的复制和表达过程也直接决定着抗性受体的多少。而有毒有机物进入细胞后如何作用于 ARGs 的复制和表达,这可能是揭开有毒有机物影响 ARGs 横向迁移机制的一个关键所在,该领域研究仍待深化。

参考文献:

- [1] 孙剑辉,王国良,张 干,等. 自然水体中主要有毒有机物的研究进展[J]. 环境污染与防治, 2006, 28(10): 776-779.
SUN Jian-hui, WANG Guo-liang, ZHANG Gan, et al. Some recent studies on toxic organic pollutants in water and sediments[J]. *Environmental Pollution & Control*, 2006, 28(10): 776-779.
- [2] Sun S, Chen Y, Lin Y, et al. Occurrence, spatial distribution, and seasonal variation of emerging trace organic pollutants in source water for Shanghai, China[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 639: 1-7.
- [3] Mao D, Luo Y, Mathieu J, et al. Persistence of extracellular DNA in river sediment facilitates antibiotic resistance gene propagation[J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(1): 71-78.
- [4] Qin C, Zhang W, Yang B, et al. DNA facilitates sorption of polycyclic aromatic hydrocarbons on montmorillonites[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(5): 2695-2703.
- [5] Sheng X, Qin C, Yang B, et al. Metal cation saturation on montmorillonites facilitates the adsorption of DNA via cation bridging[J]. *Chemosphere*, 2019, 235: 670-678.
- [6] Qin C, Kang F, Zhang W, et al. Environmentally-relevant concentrations of Al(III) and Fe(III) cations induce aggregation of free DNA by complexation with phosphate group[J]. *Water Research*, 2017, 123: 58-66.
- [7] Lodge D M, Turner C R, Jerde C L, et al. Conservation in a cup of water: Estimating biodiversity and population abundance from environmental DNA[J]. *Molecular Ecology*, 2012, 21(11): 2555-2558.
- [8] Nasreen T, Case R J, Yan B. Lateral gene transfer and microbial diversity[M]//Nelson K E. Encyclopedia of Metagenomics. Boston, MA: Springer, 2015: 347-352.
- [9] Aminov R I, Mackie R I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes[J]. *FEMS Microbiology Letter*, 2007, 271(2): 147-161.
- [10] Martine J L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments[J]. *Science*, 2008, 321(5887): 365-367.
- [11] Pruden A, Pei R, Storteboom H, et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in northern Colorado[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(23): 7445-7450.
- [12] Ringuet J, Albinet A, Leoz-Garziandia E, et al. Reactivity of polycyclic aromatic compounds (PAHs, NPAHs and OPAHs) adsorbed on natural aerosol particles exposed to atmospheric oxidants[J]. *Atmospheric Environment*, 2012, 61: 15-22.
- [13] Mohring N, Gaba S, Finger R. Quantity based indicators fail to identify extreme pesticide risks[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 646: 503-523.
- [14] Ma Z, Liu J, Li H, et al. A fast and easily parallelizable biosensor method for Measuring Extractable tetracyclines in soils[J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04051>.
- [15] Liu J, Li S, Li X, et al. Removal of estrone, 17 β -estradiol, and estril from sewage and cow dung by immobilized *Novosphingobium* sp. ARI-1[J]. *Environmental Technology*, 2018, 19: 2423-2433.
- [16] Kimura S Y, Cuthbertson A A, Byer J D, et al. The DBP exposome: Development of a new method to simultaneously quantify priority disinfection by-products and comprehensively identify unknowns[J]. *Water Research*, 2019, 148: 324-333.
- [17] Jun F L M, Stalling D L, Johnson J L. Phthalate esters as environmental contaminants[J]. *Nature*, 1972, 238(5364): 411-413.
- [18] Shugart L, Holland J, Rann R. Dosimetry of PAH skin carcinogenesis: Covalent binding of benzo[a]pyrene to mouse epidermal DNA[J]. *Carcinogenesis*, 1983, 4(2): 195-198.
- [19] Pandey P, Weetall H. Application of photochemical reaction in electrochemical detection of DNA intercalation[J]. *Analytical Chemistry*, 1994, 66(8): 1236-1241.
- [20] Wang J, Chicharro M, Rivas G, et al. DNA biosensor for the detection of hydrazines[J]. *Analytical Chemistry*, 1996, 68(13): 2251-2254.
- [21] 张蓉颖, 庞代文. DNA 与其靶向分子相互作用研究进展[J]. 高等学校化学学报, 1999, 20(8): 1210-1217.
ZHANG Rong-ying, PANG Dai-wen. Interactions between DNA and DNA-targeting molecules[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 1999, 20(8): 1210-1217.
- [22] Warshawsky D, Talaska G, Xue W, et al. Comparative carcinogenicity, metabolism, mutagenicity, and DNA binding of 7H-Dibenzo[c, g] carbazole and Dibenzo[a, j]acridine[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 1996, 26(2): 213-249.
- [23] Kang F, Hu X, Liu J, et al. Noncovalent binding of polycyclic aromatic hydrocarbons with genetic bases reducing the *in vitro* lateral transfer of antibiotic resistant genes[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(17): 10340-10348.
- [24] Wang L R, Wang Y, Chen J W, et al. A structure-based investigation on the binding interaction of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons with DNA[J]. *Toxicology*, 2009, 262(3): 250-257.
- [25] Zhang H, Li R, Ba S, et al. DNA binding and cleavage modes of Shishijimicin A[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(19): 7842-7852.
- [26] Chaires J, Priebe W, Graves D, et al. Dissection of the free energy of anthracycline antibiotic binding to DNA: Electrostatic contributions [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1993, 115(13): 5360-5364.
- [27] Ranjan J, Mandal T, Mandal D D. Environmental risk appraisalment of disinfection by-products (DBPs) in plant model system: *Allium cepa*[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(9): 8609-8622.
- [28] 刘 欢, 康天放, 鲁理平, 等. DNA 与稠杂环芳烃农药相互作用的电化学发光测定法[J]. 环境与健康杂志, 2015, 32(1): 61-65.
LIU Huan, KANG Tian-fang, LU Li-ping, et al. Electrochemiluminescent study on the interactions between fused heterocyclic aromatic hydrocarbon pesticides and DNA[J]. *Journal of Environmental Health*, 2015, 32(1): 61-65.
- [29] Hilder T A, Hodgkiss J M. Molecular mechanism of binding between

- 17 β -Estradiol and DNA[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2017, 15:91-97.
- [30] 鲁 嘉, 卜晓阳, 王 静, 等. 有机氯农药与肿瘤相关基因DNA间的作用机制研究[J]. *分析化学*, 2014, 42(4):482-488.
- LU Jia, PU Xiao-yang, WANG Jing, et al. Spectrometric study on interactions between organochlorine pesticides and DNA[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2014, 42(4):482-488.
- [31] Qin C, Yang B, Zhang W, et al. Organochlorinated pesticides expedite the enzymatic degradation of DNA[J]. *Communications Biology*, 2019, 2(1):81.
- [32] 卜晓阳, 吴 敏, 周家宏, 等. 光谱法研究有机农药污染物与DNA的相互作用[J]. *应用化学*, 2011, 28(4):458-463.
- PU Xiao-yang, WU Min, ZHOU Jia-hong, et al. Spectrometric study on the interactions between organic pesticide pollutants and DNA[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 28(4):458-463.
- [33] Yang B, Qin C, Hu X, et al. Enzymatic degradation of extracellular DNA exposed to chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl in an aqueous system[J]. *Environment International*, 2019, 132:105087.
- [34] Sun Y, Ji F, Liu R, et al. Interaction mechanism of 2-aminobenzothiazole with herring sperm DNA[J]. *Journal of Luminescence*, 2012, 132(2):507-512.
- [35] Minasyan S H, Tavadyan L A, Antonyan A P, et al. Differential pulse voltammetric studies of ethidium bromide binding to DNA[J]. *Bioelectrochemistry*, 2006, 68(1):48-55.
- [36] Portugal J, Waring M J. Assignment of DNA binding sites for 4', 6-diamidine-2-phenylindole and bisbenzimidazole (Hoechst 33258). A comparative footprinting study[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1988, 949(2):158-168.
- [37] Manzini G, Barcellona M L, Avitabile M, et al. Interaction of diamidino-2-phenylindole (DAPI) with natural and synthetic nucleic acids [J]. *Nucleic Acids Research*, 1983, 11(24):8861-8876.
- [38] 李 松, 张国文. 塑化剂邻苯二甲酸二丁酯与小牛胸腺DNA的沟槽结合[J]. *分析科学学报*, 2016, 32(5):593-599.
- LI Song, ZHANG Guo-wen. Groove binding of phthalic acid esters plasticizer (Dibutyl phthalate) with calf thymus DNA[J]. *Journal of Analytical Science*, 2016, 32(5):593-599.
- [39] Kadlubar F F, Badawi A F. Genetic susceptibility and carcinogen-DNA adduct formation in human urinary bladder carcinogenesis[J]. *Toxicology Letters*, 1995, 82/83:627-632.
- [40] Pratt M M, John K, Maclean A B, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and DNA adduct semi-quantitation in archived human tissues[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011, 8(7):2675-2691.
- [41] Asai A, Yano K, Mizukami T, et al. Characterization of a duocarmycin-DNA adduct-recognizing protein in cancer cells[J]. *Cancer Research*, 1999, 59(21):5417-5420.
- [42] Stiborov M, Mikšanov M, Smrček S, et al. Identification of a genotoxic mechanism for 2-nitroanisole carcinogenicity and of its carcinogenic potential for humans[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(5):833-840.
- [43] Zhang Y L, Zhang X, Fei X C, et al. Binding of bisphenol A and acrylamide to BSA and DNA: Insights into the comparative interactions of harmful chemicals with functional biomacromolecules[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 182(1/2/3):877-885.
- [44] Kumar C, Asuncion E H. DNA binding studies and site selective fluorescence sensitization of an anthryl probe[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1993, 115(19):8547-8553.
- [45] Zhang Q, Peng Q, Shu X, et al. Spectroscopic analysis of tylosin adsorption on extracellular DNA reveals its interaction mechanism[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 183:110431.
- [46] Albertini V, Jain A, Vignati S, et al. Novel GC-rich DNA-binding compound produced by a genetically engineered mutant of the mithramycin producer *Streptomyces argillaceus* exhibits improved transcriptional repressor activity: Implications for cancer therapy[J]. *Nucleic Acids Research*, 2006, 34(6):1721-1734.
- [47] Liu F, Wang X, Han X, et al. Cytotoxicity and DNA interaction of brucine and strychnine: Two alkaloids of semen strychni[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 77:92-98.
- [48] Boger D L, Sakya S M. CC-1065 partial structures: Enhancement of noncovalent affinity for DNA minor groove binding through introduction of stabilizing electrostatic interactions[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, 57(4):1277-1284.
- [49] Strickler K M, Fremier A K, Goldberg C S. Quantifying effects of UV-B, temperature, and pH on eDNA degradation in aquatic microcosms [J]. *Biological Conservation*, 2015, 183:85-92.
- [50] Moretton A, Morel F, Macao B, et al. Selective mitochondrial DNA degradation following double-strand breaks[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0176795.
- [51] Ponnuswamy N, Bastings M M C, Nathwani B, et al. Oligolysine-based coating protects DNA nanostructures from low-salt denaturation and nuclease degradation[J]. *Nature Communications*, 2017, 8:15654.
- [52] Fischer H, Fumicz J, Rossiter H, et al. Holocrine secretion of sebum is a unique DNase2-dependent mode of programmed cell death[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(3):587-594.
- [53] Popov A, Konichev A, Tsvetkov I. Effect of toxic industrial pollutants on the activity and isoforms of acid DNase in the freshwater snail *Viviparus viviparus* L.[J]. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2003, 39(5):454-458.
- [54] Kang F, Gao Y, Wang Q. Inhibition of free DNA degradation by the deformation of DNA exposed to trace polycyclic aromatic hydrocarbon contaminants[J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(23):8891-8896.
- [55] Woegerbauer M, Burgmann H, Davies J, et al. DNase I induced DNA degradation is inhibited by neomycin[J]. *Journal of Antibiotics*, 2000, 53(3):276-285.
- [56] Cai P, Huang Q Y, Zhang X W. Interactions of DNA with clay minerals and soil colloidal particles and protection against degradation by DNase[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 4(9):2971-2976.
- [57] Zhai H, Wang L, Putnis C V. Molecular-scale investigations reveal noncovalent bonding underlying the adsorption of environmental DNA on mica[J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(19):11251-11259.
- [58] Thomas C M, Nielsen K M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3(9):711-721.
- [59] Johnsen P J, Dubnau D, Levin B R. Episodic selection and the maintenance of competence and natural transformation in *Bacillus subtilis*

- [J]. *Genetics*, 2009, 181(4): 1521–1533.
- [60] Goodman A E, Marshall K C, Malte H. Gene transfer among bacteria under conditions of nutrient depletion in simulated and natural aquatic environments[J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 1994, 15(1/2): 55–60.
- [61] Nishioka M, Mashayekhan S, Onishi K, et al. The biofilm environment offers a possible condition for inducing the competency of DNA recipient cells through nutritional starvation[J]. *Biocontrol Science*, 2007, 12(3): 115–118.
- [62] Baur B, Hanselmann K, Schlimme W B. Genetic transformation in freshwater: *Escherichia coli* is able to develop natural competence[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1996, 62(10): 3673–3678.
- [63] Traglia G M, Quinn B, Schramm S T J, et al. Serum albumin and Ca^{2+} are natural competence inducers in the human pathogen *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2016, 60(8): 4920–4929.
- [64] Wang J, Wang J, Zhao Z, et al. PAHs accelerate the propagation of antibiotic resistance genes in coastal water microbial community[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 231(1): 1145–1152.
- [65] Sun M M, Ye M, Wu J, et al. Impact of bioaccessible pyrene on the abundance of antibiotic resistance genes during *Sphingobium* sp. – and sophorolipid-enhanced bioremediation in soil[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 300: 121–128.
- [66] Anjum R, Grohmann E, Malik A. Molecular characterization of conjugative plasmids in pesticide tolerant and multi-resistant bacterial isolates from contaminated alluvial soil[J]. *Chemosphere*, 2011, 84(1): 175–181.
- [67] Dealtry S, Holmsgaard P N, Dunon V, et al. Shifts in abundance and diversity of mobile genetic elements after the introduction of diverse pesticides into an on-farm biopurification system over the course of a year[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2014, 80(13): 4012–4020.
- [68] Jiao Y N, Chen H, Gao R X, et al. Organic compounds stimulate horizontal transfer of antibiotic resistance genes in mixed wastewater treatment systems[J]. *Chemosphere*, 2017, 184: 53–61.
- [69] Kuchinski K, Brimacombe C A, Westbye A B, et al. The SOS response master regulator LexA regulates the gene transfer agent of *Rhodobacter capsulatus* and represses transcription of the signal transduction protein CckA[J]. *Journal of Bacteriology*, 2016, 198(7): 1137–1148.
- [70] 孙东昌, 王 兵, 竺利红. 胁迫诱导抗性基因转移导致细菌耐药的分子机制研究进展[J]. *微生物学报*, 2013, 53(7): 641–647.
SUN Dong-chang, WANG Bing, ZHU Li-hong. Advances in molecular mechanisms of bacterial resistance caused by stress-induced transfer of resistance genes: A review[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2013, 53(7): 641–647.
- [71] Bearson B L, Brunelle B W. Fluoroquinolone induction of phage-mediated gene transfer in multidrug-resistant *Salmonella*[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2015, 46(2): 201–204.
- [72] Beaber J W, Hochhut B, Waldor M K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes[J]. *Nature*, 2004, 427(6969): 72–74.
- [73] Peng W, Zhang X, Wang L, et al. Subinhibitory concentrations of ciprofloxacin induce SOS response and mutations of antibiotic resistance in bacteria[J]. *Annals of Microbiology*, 2010, 60(3): 511–517.
- [74] Prudhomme M. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Science*, 2006, 313(5783): 89–92.
- [75] Arias-Andres M, Klumper U, Rojas-Jimenez K, et al. Microplastic pollution increases gene exchange in aquatic ecosystems[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 237: 253–261.
- [76] Salcedo D E, Lee J H, Ha U H, et al. The effects of antibiotics on the biofilm formation and antibiotic resistance gene transfer[J]. *Desalination & Water Treatment*, 2015, 54(13): 3582–3588.
- [77] Luo Y, Wang Q, Lu Q, et al. An ionic liquid facilitates the proliferation of antibiotic resistance genes mediated by class I integrins[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2014, 1(5): 266–270.
- [78] Wang Q, Qian L, Mao D Q, et al. The horizontal transfer of antibiotic resistance genes is enhanced by ionic liquid with different structure of varying alkyl chain length[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 864.
- [79] Mizusawa H, Lee C H, Kakefuda T. Alteration of plasmid DNA-mediated transformation and mutation induced by covalent binding of benzo[a]pyrene-7, 8-dihydrodiol-9, 10-oxide in *Escherichia coli*[J]. *Mutation Research*, 1981, 82(1): 47–57.
- [80] Aminov R. Horizontal gene exchange in environmental microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2: 158.
- [81] Madsen J S K, Burmolle M, Hansen L H, et al. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer[J]. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2012, 65(2): 183–195.
- [82] Antonova E S, Hammer B K. Quorum-sensing autoinducer molecules produced by members of a multispecies biofilm promote horizontal gene transfer to *Vibrio cholerae*[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2011, 322(1): 68–76.
- [83] Proia L, Schiller D V, Sanchez-Melsio A, et al. Occurrence and persistence of antibiotic resistance genes in river biofilms after wastewater inputs in small rivers[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 210: 121–128.
- [84] Ding C, Pan J, Jin M, et al. Enhanced uptake of antibiotic resistance genes in the presence of nanoalumina[J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10(8): 1051–1060.
- [85] Cai P, Huang Q Y, Zhang X W, et al. Binding and transformation of extracellular DNA in soil[J]. *Pedosphere*, 2005, 15(1): 16–23.
- [86] Cai P, Huang Q, Chen W, et al. Soil colloids-bound plasmid DNA: Effect on transformation of *E. coli* and resistance to DNase I degradation[J]. *Soil Biology & Biochemistry*, 2007, 39(5): 1007–1013.
- [87] Lotareva O V, Prozorov A A. Effect of the clay minerals montmorillonite and kaolinite on the genetic transformation of competent *Bacillus subtilis* cells[J]. *Microbiology*, 2000, 69(5): 571–574.
- [88] Khanna M, Stotzky G. Transformation of *Bacillus subtilis* by DNA bound on montmorillonite and effect of DNase on the transforming ability of bound DNA[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1992, 58(6): 1930–1939.
- [89] Hu X, Yang B, Zhang W, et al. Plasmid binding to metal oxide nanoparticles inhibited lateral transfer of antibiotic resistance genes[J]. *Environmental Science: Nano*, 2019, 6: 1310–1322.