

细菌群体感应与细菌生物被膜形成之间的关系

刘琳^{1,2#}, 谭小娟^{1#}, 贾爱群^{1*}

¹南京理工大学环境与生物工程学院, 南京 210094

²深圳华大基因研究院, 深圳 518083

摘要: 由于滥用抗生素, 人类致病菌的耐药日益成为全球性的公共卫生难题。据统计, 细菌感染 80% 以上与细菌生物被膜有关。近年来, 有关细菌群体感应和细菌生物被膜的形成乃至机理已有报道, 但就群体感应与细菌生物被膜的关系却报道较少, 而揭示二者之间的关系可能会为解决致病菌耐药问题提供一个全新的思路。本文立足群体感应和细菌生物被膜的形成机制, 结合本课题组的阶段性研究内容, 拟阐明细菌群体感应与生物被膜形成的关系。

关键词: 抗菌药, 细菌, 群体感应, 生物被膜, 关系

中图分类号: Q814 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2012)03-0271-08

由于抗生素的滥用, 新临床发现的多重耐药菌株越来越多, 细菌生物被膜的形成是导致多重耐药的第一道屏障和主要原因之一。细菌生物被膜 (Biofilm) 是指细菌粘附于一个物体 (或人体组织) 的表面, 通过分泌多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等, 将其自身包绕其中而形成的大量高度组织化、系统化的膜样聚合物^[1]。在细菌生物被膜的保护下, 细菌可以增强自身对抗生素、环境压力及宿主免疫系统攻击的耐受能力。群体感应 (Quorum sensing, QS) 是指细菌通过自身产生的自诱导因子, 感知周围同类细菌的多寡或密度并调控基因表达的系统。它是一种细菌间的信息交流, 在多种细菌的生长过程中扮演重要角色。目前的研究表明, 多数细菌生物被膜的形成、发展及功能调节需要 QS 信号分子参与,

因此通过干扰细菌 QS 信号来破坏细菌生物被膜, 从而为最终解决由细菌生物被膜引起的细菌耐药问题提供全新的研究思路。铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大肠埃希菌 (*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 等病原菌能在抗生素存在的恶劣环境中存活及在寄主人群中传播与细菌生物被膜的形成至关重要。目前铜绿假单胞菌^[2-3]、大肠埃希菌^[4]、金黄色葡萄球菌^[5]以及肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)^[6]的 QS 系统和细菌生物被膜已有一些研究。本文立足群体感应和细菌生物被膜的形成机制, 结合本课题组的阶段性研究工作, 拟阐明细菌群体感应与生物被膜形成的关系。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31170131, 31070312)

* 通信作者。Tel: +86-25-84315512; E-mail: jiaaiqun@gmail.com

作者简介: 对本文有同等贡献。刘琳 (1979-), 女, 山东济南人, 华大基因研究院 NGS 测序技术主管, 主要从事 NGS 测序技术的研发和应用, E-mail: liulin@genomics.org.cn; 谭小娟 (1986-), 女, 陕西西安人, 硕博连读研究生, 主要从事非经典抗菌活性分子的发现与机制研究, E-mail: tanxiaojuan1111@163.com

收稿日期: 2011-08-30; 修回日期: 2012-01-13

1 QS 的调节机制

20 世纪 70 年代人们发现了当环境中费氏弧菌 (*Vibrio fischeri*) 菌群浓度达到一定阈值时即产生生物发光现象。1994 年 Fuqua 等根据这一现象提出了群体感应这一概念^[7]。近年来的研究证明细菌之间存在信息交流,许多细菌都能合成并释放一种被称为自诱导因子 (autoinducer AI) 的信号分子。胞外的 AI 浓度随着细菌密度的增加而增加,当达到一个临界浓度时, AI 能启动菌体中相关基因的表达,调控细菌的生物行为,如产生毒素、形成细菌生物被膜、产生抗生素、生成孢子、产荧光等,以适应环境。我们将这一现象称为群体感应调节。这一感应现象只有当细菌密度达到一定阈值后才会发生,所以也有人将这一现象称为细菌密度依赖的基因表达。

目前研究 QS 主要从细菌产生的信号分子着手,大多数革兰氏阴性菌中 QS 的作用机理主要由不可分割的两部分组成。第一部分类似于费氏弧菌中的 LuxI 蛋白,是一种合成酶,在细胞内诱导合成 QS 自诱导因子 N-酰基高丝氨酸内酯及其衍生物 (N-acyl homoserine lactone AHLs)。合成的 AHLs 可自由进出细胞膜, AHLs 扩散到细胞外,随着细菌密度增加而增加,当 AHLs 浓度达到临界值时,与类似于费氏弧菌中的 LuxR 蛋白 (第二部分) 结合,激活转录下游基因的表达,从而引起细菌产生适应各种新极端环境的生理反应。在革兰氏阴性菌中,最主要的信号分子是 AHLs,其主要的差异在 N-连接的侧链长短以及 C-3 处的取代基和不饱和键的存在与否。在费氏弧菌中, LuxI 是自体诱导因子合成酶,诱导合成 AI 分子 3-oxo-C₆-HSL, 3-oxo-C₆-HSL 能激活 7 种发光操纵子的基因表达。Antunes 等^[8]利用微阵列技术检测到了 3-oxo-C₆-HSL 调控的另外 18 种基因,并且大多数基因是由 LuxR-3-oxo-C₆-HSL 直接调控的。这表明在费氏弧菌中, QS 系统不仅调控生物发光,而且还调控许多其他基因的表达^[9]。随着技术的发展,现在可用分辨率更高的新一代测序技术 RNA-seq 方法,对全基因组 cDNA 进行高通量测序^[10],可以从根本上解决微阵列技术的缺点,极大地有利于我们对 QS 调控机制的研究。铜绿假单胞菌有三套已知的 QS 系统,其中两套是 AHL-依

赖的 QS 系统,即 *lasR-lasI* 和 *rhlR-rhII*^[11]。LasI 诱导合成 3-oxo-C₁₂-HSL,结合到 LasR 上, LasR-自体诱导物调控目标基因的表达。LasR 也能调控 RhlR-RhII, RhII 诱导合成 C₄-HSL^[12]。第三套 QS 系统是 *pqs* 系统^[13], AI 是 2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮 (*Pseudomonas* quinolone signal, PQS), 由 *pqsABCD* 诱导合成。当缺少 PqsR 时, PqsE 能激活 PQS 调控基因的转录。并且 PqsE 还能通过激活 *rhl* 系统来激活 PQS。PQS 影响细菌生物被膜形成,调控毒性因子产生。

在大多数革兰氏阳性菌中, QS 系统以产生修饰后的寡肽作为信号分子,信号识别系统是由双组分磷酸激酶组成,当膜上激酶识别信号分子后,促进激酶中氨基酸残基磷酸化,经过天冬氨酸残基的传递,把磷酸基团传递给受体蛋白,磷酸化的受体蛋白与 DNA 特定靶点结合,从而起到调控作用。例如,金黄色葡萄球菌是条件致病菌,其机理如下:当细菌浓度低时,表达促进附着与定植的蛋白。当细菌浓度增大,上述特性被抑制,开始分泌毒素和蛋白酶。这种基因表达的转变由 *agr* 群体感应系统调控。这个系统由一个 *agrD* 基因编码的自诱导寡肽 (AIP) (信号分子) 和一个由 *AgrC* 和 *AgrA* 双组分传感器激酶调控对组成^[14]。AgrB 蛋白的功能是运输和加硫醇环修饰 AIP,而 AIP 与 AgrC 结合诱导 AgrC 磷酸化,并且激活 AgrA。磷酸化的 AgrA 诱导 RNA III 表达, RNA III 则抑制细胞粘附因子的表达,并诱导荚膜、毒素以及蛋白酶的产生。此外,激活的 *agrA* 还诱导 *agrBDCA* 表达。

在 QS 系统中,发光性海洋细菌—夏威夷弧菌 (*Vibrio haverlyi*) 同时具有革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌 QS 的调节系统。它像其他革兰氏阴性细菌的 QS 系统一样,利用一种 AHL 作为自体诱导物 (AI-1),其它信号感应及传递组分则类似革兰氏阳性菌的双组分蛋白质。而且夏威夷弧菌还产生第二套自体诱导系统 (AI-2)。AI-1 是一种 3-羟基-C₄-HSL 化合物,由 LuxLM 诱导合成。AI-2 则是一种咪喃基硼酸二酯类化合物,是由 LuxS 蛋白诱导合成。其作用机理如下:在低细菌密度时,由于缺少 AI-1 和 AI-2, LuxN 和 LuxQ 为磷酸激酶,可以将 LuxU 磷酸化,磷酸化的 LuxU 具有激酶活性,随后将 LuxO 磷酸化,磷酸化的 LuxO 成为活性阻遏蛋白,抑制 LuxCDABE 基因表达,所以在低细菌密度时夏威夷

弧菌不发光。在高密度时,随着自体诱导物的积累, AI-1 和 AI-2 分别与 LuxN 和 LuxQ 作用,使 LuxN 和 LuxQ 具有磷酸酶活性, LuxN 和 LuxQ 通过 LuxU 去磷酸化,使之具有磷酸酶活性,从而使 LuxO 去磷酸化,去磷酸化的 LuxO 成为无活性阻遏蛋白,同时 LuxO 激活 LuxCDABE 基因的转录,结果夏威夷弧菌发出荧光。

2 细菌生物被膜的形成机制

17 世纪 Leeuwenhoek 从牙菌斑中已观察到了细菌生物被膜的存在,但直到 1978 年 Costerton 等才首先提出了有别于细胞膜的微生物细菌生物被膜的相关理论。根据 Annu Rev Microbiol 等杂志的归纳演绎,学界普遍认可,微生物细菌生物被膜是指细菌粘附于一个物体(或人体组织)的表面,分泌多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等,将其自身包绕其中而形成的大量高度组织化、系统化的细菌膜状聚合物。在细菌生物被膜内,细菌之间通过细菌的产物来实现信息传递。AHL 是已被证实了的在天然或培养条件下,细菌生物被膜内细胞间的信息传递分子。AHL 在形成和维持细菌生物被膜的三维结构起着关键作用,不产生 AHL 的缺陷型菌株紧紧包裹在一起的细胞极易被十二烷基硫酸钠(SDS)破坏。AHL 还会引起同类细菌的大量聚集。当多个细菌聚集于一处时,AHL 的浓度就会升高,达到一定水平时便会激活细菌体的某些基因。这些基因活化的结果是细菌分泌出构成胞外基质的糖蛋白复合物,从而形成完整的细菌生物被膜结构。这类细菌群体耐药性极强,可以逃避宿主免疫作用,且感染部位难以清除,是临床上难治性感染的重要原因之一^[15]。细菌生物被膜与多种人体相关感染性疾病的关系也非常密切。当细菌以生物被膜形式存在时耐药性明显增加,约 65% 的人类感染与细菌生物被膜有关,更有学者认为超过 80% 人类感染中有细菌生物被膜形成^[16]。

一种抗生素要穿透细菌生物被膜,对膜中心的细菌也发挥杀伤作用,除了浓度足够高以外,还要保证在它向细菌生物被膜中心渗透的过程中不会被胞外基质降解掉。例如,对青霉素耐药的细菌均产生一种名为“ β -内酰胺酶”的胞外基质。这种酶对青霉素的降解速度远远大于青霉素向细菌生物被膜中

心渗透的速度。所以,青霉素很少能对膜中心的此种细菌发挥杀伤作用。此外,青霉素仅仅对繁殖活跃的细菌有作用,对细菌生物被膜中心那些获得养料机会少而处于相对休眠状态的细菌就无能为力了。所以,当人们以为感染已经被彻底控制而停止使用抗生素后,这些幸存的细菌就会以生物被膜外的那些已经死亡的细菌为养料进行繁殖,这样不出几小时,又一个完整的生物被膜结构就重新形成了^[17]。

Rahmati 等^[18]研究发现在铜绿假单胞菌和白假丝酵母菌(*Candida albicans*)细菌生物被膜的发生发展过程中,抗生素外排泵的基因表达高于浮游菌,表明细菌生物被膜的形成可能有助于抗生素外排泵的合成。

3 QS 与细菌生物被膜形成的关系

1991 年,Davies 等^[19]发现,在细菌生物被膜的形成过程中,细菌的 QS 及特异基因表达调控均起着重要作用。随着相关研究的扩展和深入,QS 系统对细菌生物被膜形成的具体调节机制及过程也逐渐清楚。细菌生物被膜形成是多因素的、复杂的系统工程。流体动力、营养物质、胞内碳流量是形成细菌生物被膜的主要影响因素。可分化的细菌生物被膜是许多独立因素相互作用的净结果,而不是完全由 QS 系统调控的^[20]。但初步证明,对许多菌种来说,QS 对细菌生物被膜形成至关重要^[21]。细菌生物被膜形成是一个动态过程^[22],细菌在宿主表面粘附是细菌生物被膜形成的第一阶段,成熟是细菌生物被膜形成的第二阶段,成熟的细菌生物被膜结构从扁平、不均一到高度结构化。许多因素影响细菌生物被膜的结构,例如游动性、胞外聚合基质和鼠李糖脂的产生。细菌生物被膜形成的第三阶段是聚集和分散,液体培养基中聚集很可能是许多细菌的共同特性,包括通过胞外基质的聚集使膜内化学梯度急剧上升。但是,在拥挤的条件下,养料非常有限,QS 调控一部分细菌离开细菌生物被膜,离开的细菌继续开始粘附,成熟、聚集和分散,这样感染就在不断加重,是目前细菌生物被膜感染难治疗的原因之一。

1998 年,Davies^[19]在 Science 中描述了铜绿假单胞菌 *las* 系统在细菌生物被膜形成中的作用,这是第一篇研究 QS 与细菌生物被膜形成关系的文

章^[21]。在铜绿假单胞菌中功能性调节子 *las* 系统对细菌生物被膜的结构形成是很重要的, AHL 可以调控细菌的粘附、游动、细菌生物被膜丛的形成^[20]。铜绿假单胞菌中有两套已知的 AHL-依赖的 QS 系统: *lasI/R* 和 *rhlI/R*, 分别识别 3-oxo-C₁₂-HSL 和 C₄-HSL(图 1)。 *rhl* 系统对细菌生物被膜形成至关重要^[23], 而 *las* 系统则决定了细菌生物被膜结构的差异性, 并且在成膜过程的不可逆粘附期起着重要作用, 这些信号分子可以调控不同毒性因子的合成, 例如铁载体、外毒素以及一些次级代谢。 Davey 和 O'Toole 的研究表明鼠李糖脂在维持已形成细菌生物被膜的结构中起着至关重要的作用^[24]。 Davey 等认为在铜绿假单胞菌中 *lasI-lasR* 系统合成鼠李糖脂, 而 Dekimpe 等^[12] 认为在铜绿假单胞菌中 *rhlAB* 和 *rhlC* 基因编码鼠李糖脂合成酶, 并且 RhIR 直接调控 *rhlAB* 和 *rhlC* 基因的表达。 Devay 和 Dekimpe 都认为在 *lasR* 和 *rhlR* 双突变体中不能合成鼠李糖脂, 而在 *lasR* 突变体中只是推迟了鼠李糖脂的产生, 说明 RhIR 可以通过激活特定的 LasR 调控因子来克服 *las* 系统的缺失。在铜绿假单胞菌中, *las* 信

号分子 3-oxo-C₁₂-HSL 不足的情况下, 铜绿假单胞菌突变体形成的细菌生物被膜分析表明, 在突变体中细菌生物被膜很薄, 并且缺乏三维结构, 更值得注意的是, 母体的细菌生物被膜是抗 SDS, 而突变体细菌生物被膜能被 SDS 快速分散。当加入外源 3-oxo-C₁₂-HSL, 突变体的生物被膜像母体一样抗 SDS。因此, 这表明 QS 在细菌生物被膜结构中有重要的作用^[25]。铜绿假单胞菌的第三套 QS 系统—*pqs* 系统, 其信号分子是 PQS, 由 *pqsABCD* 诱导合成, 影响细菌生物被膜形成, 调控毒性因子产生(图 1)。可见, 阻止 QS 对于抑制细菌生物被膜形成是一种有效的办法。查阅文献发现, 洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cepacia*) H111 的 *cepI/R* QS 系统可以调控细菌生物被膜成熟^[26]。嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophila*) 的 *ahyR/I* acyl-HSL QS 系统对细菌生物被膜成熟是必需的^[27]。假结核耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*) 具有两套 QS 系统, 分别为 *YpsR/I* 和 *YtbR/I*。与母体细菌相比, *ypsR* 和 *ypsI* 突变体呈现出多种表型^[28]。霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 用 QS 调控胞外多糖的产生, 胞外多糖用

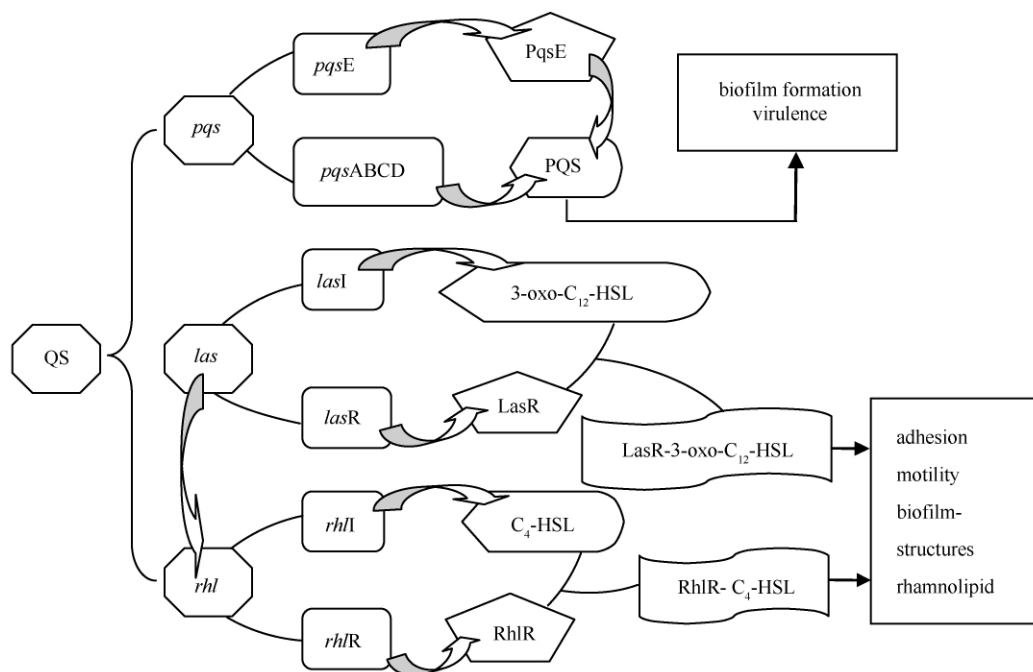


图 1 革兰氏阴性菌 QS 与细菌生物被膜之间的关系 (铜绿假单胞菌为例)

Fig. 1 The relationship between quorum sensing (QS) and biofilm (BF) of Gram-negative bacteria (*P. aeruginosa*)
Fig. 1 was drawn by authors themselves. Octagon represents system; rounded rectangle represents gene; pentagon represents protein; fold angle ellipse represents autoinducer; curve edges quadrilateral represents combination of autoinducer and receptor; rectangle represents gene expression.

ups 操纵子编码, 可以调控细菌的聚集和表面附着^[29]。可见, 在革兰氏阴性菌中阻止 QS 是一种有效的办法来抑制细菌生物被膜形成。

革兰氏阳性菌的 QS 是通过双组分的感应蛋白对寡肽类信号进行感应, 从而调控基因的表达, 细菌利用双组分蛋白感应外界环境的刺激, 并传递给细胞, 引起相关基因的表达。该信号传递系统通过对双组分蛋白的磷酸化及去磷酸化机制进行基因表达调控^[30]。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*) 是主要的医院感染病原体, 在美国每年引起 7 万多人死亡。几乎所有的金黄色葡萄球菌都耐青霉素, 大多数耐甲氧西林相关药物。葡萄球菌引起的感染大多数与细菌生物被膜形成有关。

Kiran 等^[31]报道了葡萄球菌的 QS 机制。在葡萄球菌中有两套串联的 QS 系统, SQS1 和 SQS2 (图 2)。SQS1 包括自诱导因子 RNA III-激活肽 RAP 及其靶分子 TRAP。SQS1 可以激活 SQS2, SQS2 包含 *agr* 系统的产生, 可以诱导分子肽-受体蛋白 AgrC 和诱导毒素的调节子 mRNA 分子 RNA III 的产生。当 RAP 的活性被 anti-RAP, anti-TRAP 抗体、RAP 结合蛋白、RNA III 抑制肽 (RIP) 抑制时, 其毒性也被抑制。当 TRAP 没有被表达或磷酸化时, 细菌就不能粘附, 形成生物被膜, 既而不能产生毒性, 引起疾病。可见, 在革兰氏阳性菌中 QS 在新的抗感染治疗发展中是一种有吸引力的靶位点。

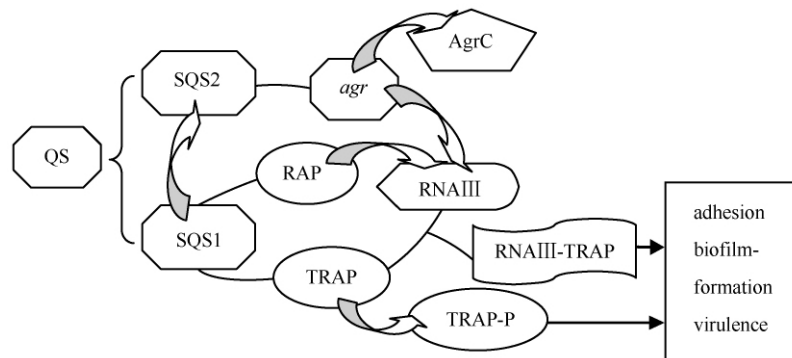


图 2 革兰氏阳性菌 QS 与细菌生物被膜之间的关系 (以金黄色葡萄球菌为例)

Fig. 2 The relationship between quorum sensing (QS) and biofilm (BF) of Gram-positive bacteria (*S. aureus*) Fig. 2 was drawn by authors themselves. Octagon represents system; pentagon represents protein; fold angle ellipse represents regulator; curve edges quadrilateral represents combination of autoinducer and receptor; rectangle represents gene expression; ellipse represents peptide.

综上所述, QS 对一些细菌生物被膜的形成至关重要。QS 是信号分子间的信息交流, 随着信号分子浓度的增加, 到达一定阈值, 激活细菌体内某些基因的表达, QS 的结果是产生毒素、形成细菌生物被膜、产生抗生素、生成孢子、产荧光等。而在细菌生物被膜的形成过程中, 激活细菌体内的某些基因的结果是分泌出构成胞外基质的多糖蛋白复合物, 形成完整的细菌生物被膜结构。所以说细菌生物被膜形成是 QS 调节的一种结果。从目前的文献来看^[21], 在细菌生物被膜形成的三个阶段 (粘附, 成熟, 聚集和分散) 都有 QS 参与, QS 对细菌生物被膜的结构有一定影响。并且在细菌生物被膜的形成过程中, 始终伴随着 QS 调控。因此 QS 对细菌生物被膜形成具有至关重要的作用。目前对细菌 QS 与细菌生物被膜形成的关系报道较少。

4 结语和展望

综上所述, 细菌生物被膜的形成是一个复杂的系统工程, 受到多种信号分子的调控, 其中 QS 系统是主要的调控系统之一。由于 QS 在细菌生物被膜形成中的重要作用, 所以干扰 QS 系统将成为研究新型抗菌药的新方向。QS 抑制剂的来源可以是人工合成的小分子化合物, 也可以是天然存在的小分子化合物, 从而使这些小分子化合物很容易在 AI 与受体蛋白结合过程中竞争性干扰或破坏 AI 与受体蛋白结合, 影响 QS 系统, 最终达到抑菌的目的。目前我们实验室已经完成了 5 种耐药细菌生物被膜形成研究。结合课题组工作, 目前正在开展 TUE1、TUE2、RES1、RES2、RES3 等多种新型细菌群

体感应抑制剂对这 5 种细菌生物被膜抑制或破坏研究, 并发现 TUE1 和 TUE2 等天然含氮小分子化合物具有良好的抑制细菌被膜作用, 并已经开展基于该 2 个化合物抑制细菌被膜的分子作用机制研究。随着近年来对 QS 影响细菌生物被膜形成机制研究的深入, 以下问题有望得到进一步解决: (1) 不断发现新的 QS 自诱导因子。目前报道的多集中在 AHL 及其衍生物以及小肽等自诱导因子, 可以断言, 细菌群体感应自诱导因子远远不止这样两类化合物。譬如近些年发现的二酮哌嗪类化合物 (DKPs) 已经被报道是一类新的细菌群体感应自诱导因子^[32-34], 因此不断发现新的自诱导因子会是一项极有意义同时极富挑战的工作; (2) 立足细菌生物被膜破坏模型, 不断发现新的细菌被膜破坏分子。破坏细菌生物被膜的形成环境, 即破坏多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等的合成, 最终破坏已经形成的细菌生物被膜。文献报道阿奇霉素可以有效地抑制细菌生物被膜多糖蛋白复合物的合成, 并且在阿奇霉素的作用下, 氟罗沙星可以抑制更多的铜绿假单胞菌^[35]。但其是否是 QS 抑制剂值得进一步探索; (3) 立足细菌群体感应抑制模型, 寻找天然或化学合成的 QS 抑制剂, 通过干扰 AI 与受体蛋白结合, 降低 AI 在细菌中的浓度阈值, 进而抑制 QS 调控, 并进一步开展 QS 抑制剂的细菌生物被膜的破坏研究。孙玮洁等^[36]已经筛选出对铜绿假单胞菌 QS 系统有不同程度抑制作用的三种中药提取物, 但是否有细菌生物被膜破坏作用还有待探索。尤其值得关注的是, 二酮哌嗪类化合物是否可以成为细菌群体感应抑制剂? 同时, Jin-Hyung Lee 等^[37]报道了 3-吡啶乙腈可以减少大肠埃希菌 O157:H7 细菌生物被膜的形成和铜绿假单胞菌的毒性因子的表达。Kiran 等^[32]报道了金缕梅单宁类天然小分子化合物能抑制葡萄球菌 QS 调节子 RNA III, 但不影响葡萄球菌的生长。在小鼠体内移植实验中, 金缕梅单宁能抑制医疗器械引起的感染, 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) 和耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE)。金缕梅单宁可以用作葡萄球菌感染的抑制剂; (4) 针对目前所谓的“超级细菌”的形成机制, 细菌群体感应和细菌生物被膜的形成二者之间是否存在一种必然的联系? 从目前的文献报道和我们的阶段性工作初步证明了这一假说。我们相信, 随着对细菌 QS 和细菌生物被膜研究的深入, 以

上这些问题将会越来越清晰, 而这些问题的解决必将会为解决“超级细菌”的耐药问题提供一个革命性的研发思路和方法。

参考文献

- [1] 叶晓敏, 陆春. 霍乱弧菌群体感应系统影响生物膜形成的研究进展. *微生物学杂志 (Journal of Microbiology)*, 2010, 30(1): 80-83.
- [2] Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB, Heydorn A, Andersen JB, Parsek MR, Rice SA, Eber L, Molin S, Høiby N, Kjelleberg S, Givskov M. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology*, 2002, 148(1): 87-102.
- [3] Piletska EV, Stavroulakis G, Larcombe LD, Whitcombe MJ, Sharma A, Primrose S, Robinson GK, Piletsky SA. Passive control of quorum sensing: prevention of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by imprinted polymers. *Biomacromolecules*, 2011, 12(4): 1067-1071.
- [4] Lee J, Maeda T, Hong SH, Wood TK. Reconfiguring the quorum-sensing regulator SdiA of *Escherichia coli* to control biofilm formation via indole and N-Acylhomoserine Lactones. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(6): 1703-1716.
- [5] Kong KF, Vuonga C, Otto M. *Staphylococcus* quorum sensing in biofilm formation and infection. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(2-3): 133-139.
- [6] Araujo CD, Balestrino D, Roth L, Charbonnel N, Forestier C. Quorum sensing affects biofilm formation through lipopolysaccharide synthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *Research in Microbiology*, 2010, 161(7): 595-603.
- [7] Brelles-Mariño G, Bedmar EJ. Detection, purification and characterisation of quorum-sensing signal molecules in plant-associated bacteria. *Journal of Biotechnology*, 2001, 91(2-3): 197-209.
- [8] Antunes LCM, Schaefer AL, Ferreira RBR, Qin N, Stevens AM, Ruby EG, Greenberg EP. Transcriptome Analysis of the *Vibrio fischeri* LuxR-LuxI Regulon. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(22): 8387-8391.
- [9] Qin N, Callahan SM, Dunlap PV, Stevens AM. Analysis of LuxR Regulon Gene Expression during Quorum Sensing in *Vibrio fischeri*. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(11): 4127-4134.

- [10] 秦楠, 栗东方, 杨瑞霞. 高通量测序技术及其在微生物学研究中的应用. *微生物学报 (Acta Microbiologica Sinica)*, 2011, 51(4): 445-457.
- [11] Rudrappa T, Bais HP. Curcumin, a known Phenolic from *Curcuma longa*, Attenuates the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole Plant and Animal Pathogenicity models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(6): 1955-1962.
- [12] Dekimpe V, Deziel E. Revisiting the quorum-sensing hierarchy in *Pseudomonas aeruginosa*: the transcriptional regulator RhIR regulates LasR-specific factors. *Microbiology*, 2009, 155(3): 712-723.
- [13] Antunes LCM, Ferreira RBR, Buckner MMC, Finlay BB. Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology*, 2010, 156(8): 2271-2282.
- [14] George EA, Novick RP, Muir TW. Cyclic Peptide Inhibitors of Staphylococcal Virulence Prepared by Fmoc-Based Thiolactone Peptide Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(14): 4914-4924.
- [15] 陈铁柱, 曾文魁, 杜尧, 谭财富. 细菌生物膜耐药机制的研究与进展. *中国组织工程研究与临床康复 (Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research)*, 2010, 14(12): 2205-2208.
- [16] Romedo R, Schaudinn C, Kusanovic JP, Gorur A, Gotsch F, Webster P, Nhang-Chang CL, Erez O, Kim CJ, Espinoza J, Goncalves LF, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Hassan SS, Costerton JW. Detection of a microbial biofilm in intra-amniotic infection. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 198(1): 135.e1-135.e5.
- [17] 屈常林, 高洪, 赵宝洪, 陈超. 细菌生物被膜与抗生素耐药机制研究进展. *动物医学进展 (Progress in Veterinary Medicine)*, 2008, 29(3): 86-90.
- [18] Rahmati S, Yang S, Davidson AL, Zechiedrich EL. Control of the AcrAB multidrug efflux pump by quorum-sensing regulator SdiA. *Molecular Microbiology*, 2002, 43(3): 677-685.
- [19] Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science*, 1998, 280(5361): 295-298.
- [20] Kjelleberg S, Molin S. Is there a role for quorum sensing signals in bacterial biofilm. *Current opinion in Microbiology*, 2002, 5(3): 254-258.
- [21] Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilm. *Trends in Microbiology*, 2005, 13(1): 27-32.
- [22] 杨朵, 张正. 细菌生物膜及其相关研究进展. *中国实验诊断学 (Chinese Journal of Laboratory Diagnosis)*, 2007, 11(10): 1416-1421.
- [23] Mattmann ME, Geske GD, Worzalla GA, Chandler JR, Sappington KJ, Greenberg EP, Blackwell HE. Synthetic ligands that activate and inhibit a quorum-sensing regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(10): 3072-3075.
- [24] Davey ME, Caiazza NC, O'Toole GA. Rhamnolipid Surfactant Production Affects Biofilm Architecture in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(3): 1027-1036.
- [25] Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial Quorum Sensing in Pathogenic Relationships. *Infection and Immunity*, 2000, 68(9): 4839-4849.
- [26] Brackman G, Hillaert U, Calenbergh SV, Nelis HJ, Coenye T. Use of quorum sensing inhibitors to interfere with biofilm formation and development in *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia*. *Research in Microbiology*, 2009, 160(2): 144-151.
- [27] Lynch MJ, Swift S, Kirke DF, Keevil CW, Dodd CER, Williams P. The regulation of biofilm development by quorum sensing in *Aeromonas hydrophila*. *Environmental Microbiology*, 2002, 4(1): 18-28.
- [28] Atkinson S, Throup JP, Stewart GSAB, Williams P. A hierarchical quorum-sensing system in *Yersinia pseudotuberculosis* is involved in the regulation of motility and clumping. *Molecular Microbiology*, 1999, 33(6): 1267-1277.
- [29] 叶晓敏, 陆春. 霍乱弧菌群体感应系统影响生物膜形成的研究进展. *微生物学杂志 (Journal of Microbiology)*, 2010, 30(1): 80-83.
- [30] 钟增涛, 郑会明, 高轶静, 王卉, 崔中利, 李顺鹏, 朱军. 细菌中的群体感应. *生命的化学 (Chemistry of Life)*, 2003, 23(6): 421-424.
- [31] Kiran MD, Adikesavan NV, Cirioni O, Giacometti A, Silvestri C, Giorgio Sealise, Ghiselli R, Saba V, Orlando F, Shoham M, Balaban N. Discovery of a Quorum-Sensing Inhibitor of Drug-Resistant Staphylococcal Infections by Structure-Based Virtual Screening. *Molecular Pharmacology*, 2008, 73(5): 1578-1586.
- [32] 郭秀春, 郑立, 周光辉, 田黎, 王小如. 海洋微生物中二酮哌嗪类化合物的研究进展. *微生物学通报 (Microbiology)*, 2009, 36(10): 1596-1603.

- [33] 郭秀春, 郑立, 田黎, 崔志松, 韩平, 王小如. 二酮哌嗪类化合物诱导海洋共栖细菌 NJ_6_3_1 产生抗菌活性的研究. *中国海洋药物杂志 (Chinese Journal Marine Drugs)*, 2008, 27(5): 1-7.
- [34] Fdhila F, Va'zquez V, Sa'nchez JL, Riguera R. DD-Diketopiperazines: Antibiotics Active against *Vibrio anguillarum* Isolated from Marine Bacteria Associated with Cultures of *Pecten maximus*. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(10): 1299-1301.
- [35] 方向群, 刘又宁, 陈迁, 王睿. 阿奇霉素对细菌生物被膜的抑制及对氟罗沙星的增效作用. *中华结核和呼吸杂志 (Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases)*, 1998, 21(9): 538-540.
- [36] 孙玮洁, 王媛, 沈立新, 段康民. 铜绿假单胞菌群体感应抑制物筛选系统的构建及其应用. *生物工程学报 (Chinese Journal of Biotechnology)*, 2009, 25(8): 1173-1179.
- [37] Lee JH, Cho MH, Lee J. 3-Indolylacetonitrile Decreases *Escherichia coli* O157: H7 Biofilm Formation and *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Environmental Microbiology*, 2011, 13(1): 62-73.

Relationship between bacterial quorum sensing and biofilm formation—A review

Lin Liu^{1 2#}, Xiaojuan Tan^{1#}, Aiqun Jia^{1*}

¹ School of Environmental and Biological Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China

² BGI-Shenzhen, Shenzhen 518083, China

Abstract: Due to the overuse of anti-microbiological drugs, the resistance of pathogenic bacteria is of great attention for the international public health. According to previous reported literatures, over 80% bacterial infection was relative and contained to biofilm. Recently, many literatures have studied the pathogenic mechanism of quorum sensing (QS) and biofilm, but the relationship between QS and biofilm was hardly published. Revealing the relationship between the two can provide a new strategy for resolving the resistance of pathogenic bacteria. Based on mechanism of QS and biofilm formation and our research progress, the relationship between bacterial QS and biofilm formation is reviewed.

Keywords: anti-microbiological drug, bacteria, quorum sensing, biofilm, relationship

(本文责编:王晋芳)

Supported by the General Program from the National Natural Science Foundation of China (31170131, 31070312)

* Corresponding author. Tel: +86-25-84315512; E-mail: jiaaiqun@gmail.com

#These authors contributed equally to this work.

Received: 30 August 2011 / Revised: 13 January 2012