

吲哚作为细菌细胞间信号分子的研究进展

韩茵¹ 孙苗苗¹ 王建平² 祁自忠^{1*}

(1. 中国海洋大学 海洋生命学院 海洋微生物实验室 山东 青岛 266003)

(2. 宁波市海洋与渔业研究院 浙江 宁波 315012)

摘要: 吲哚广泛存在于自然界, 目前已知超过 145 种革兰氏阳性和阴性细菌能产生吲哚, 其中包括许多病原菌。随着细菌密度感应系统及其信号分子作用机制研究的深入, 吲哚已被证实是肠道病原菌如致病性大肠杆菌、迟缓爱德华氏菌、霍乱弧菌等一类细胞间重要的信号分子, 并参与细菌的多种生理活动, 如毒力、抗药性、生物膜形成、运动性、质粒稳定性、抗酸性、孢子产生等。更为重要的是, 吲哚及其衍生物还参与协调菌群竞争, 有益于人体肠道菌群平衡和免疫系统。本文在吲哚作为细胞间信号分子参与迟缓爱德华氏菌的毒力、抗药性、生物膜形成和运动性的研究基础上, 对近年来吲哚作为细菌细胞间信号分子的研究进展进行了综述。随着吲哚作用机制的进一步揭示, 将有助于新型抗病原菌感染策略的研发和生物工程方面的应用。

关键词: 吲哚, 细胞间信号分子, 细菌生理活动

Progress on indole: an intercellular signal molecule in microbial communities

HAN Yin¹ SUN Miao-Miao¹ WANG Jian-Ping² QI Zi-Zhong^{1*}

(1. *Laboratory of Marine Microbiology, College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266003, China*)

(2. *Ningbo Academy of Ocean and Fishery, Ningbo, Zhejiang 315012, China*)

Abstract: Indole is widespread in the natural environment, as more than 145 Gram-positive and Gram-negative bacteria can produce indole, including many pathogenic bacteria. More and more mechanism studies have revealed that indole acts as an important intercellular signal molecule in some enteric pathogens such as *Escherichia coli*, *Edwardsiella tarda* and *Vibrio cholera*, and controls diverse aspects of bacterial physiology, such as virulence, drug resistance, biofilm formation, motility, plasmid stability, acid resistance and spore formation. More importantly, indole and its derivatives regulate competition of microbial consortia and benefit digestive and immune system in human. We discuss our current study on the role of indole signaling in *Edwardsiella tarda* and review the progress of study on indole signaling in diverse bacterial species. Thus, better understanding of the indole signaling mechanism will help to develop new anti-infection strategies and their biotechnology applications.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31072241); 宁波市农村科技创新创业资金项目(No. 2013C910022); 教育部留学回国人员科研启动基金项目(No. 教外司留[2012] 940 号)

*通讯作者: Tel: 86-532-85902092; 信箱: zizhongqi@ouc.edu.cn

收稿日期: 2014-08-19; 接受日期: 2014-09-29; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-09-30

Keywords: Indole, Signaling molecule, Bacterial physiology

细菌普遍能够分泌并利用具有扩散特性的化学信号分子进行细胞间的交流或协调群体行为交流。这些信号分子的种类多种多样,而且同种细菌可以利用多种化学信号分子和复杂的调节环路进行种内、种间或与环境间的交流,这些交流有助于细菌的存活及对不利环境的适应^[1]。酰化高丝氨酸内酯类衍生物(N-acyl-L-homoserine lactones, AHLs)是最早研究的革兰氏阴性细菌密度感应信号分子,不同细菌可产生不同种类的 AHLs,介导细菌的种内交流^[2]。第二类信号分子(Autoinducer 2, AI-2),如呋喃硼酸二酯等,由于同时存在于革兰氏阴性和阳性菌中,被认为是用于细菌种间的交流^[2]。第三类是霍乱弧菌(*Vibrio cholera*) I 类自诱导分子(Cholerae autoinducer-1, CAI-1),已证实参与革兰氏阴性细菌的种间交流,多用于弧菌科细菌间的交流^[3]。革兰氏阳性菌也存在其特有的信号分子——一类特殊的寡肽(Autoinducer peptide, AIP),如乳酸球菌产生的羊毛硫抗生素(Lantibiotics)等^[4]。这些信号分子参与细菌各种生理活动调控,诸如抗生素的生物合成、生物发光、Ti 质粒的接合转移、致病菌毒性基因的表达、色素产生、细菌共生及孢子和生物膜的形成等^[5-10],对于细菌在自然界获得竞争优势有着十分重要的意义。

尽管一百多年前已发现有很多细菌能够产生吲哚,但是一直以来吲哚的产生仅作为细菌生理生化鉴定的指标之一,如大肠杆菌(*Escherichia coli*)^[11]、迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)^[12]等。直到近年,吲哚作为细胞间信号分子(Intercellular signal molecule)参与细菌多种生理活动(如耐药性、质粒稳定性、毒力以及生物膜形成等)的调控作用才逐渐被揭示并重视^[12-16]。本文在前期研究证实吲哚信号分子参与迟缓爱德华氏菌毒力、抗药性、生物膜形成和运动性的基础上^[12],对近年来吲哚作为细菌细胞间信号分子的研究进展进行了综述,旨在进一步认识并揭示吲哚这一信号分子的作用机制,为

今后研发新型的抗病原菌感染策略和生物工程方面的应用提供参考。

1 色氨酸酶 TnaA 与吲哚生物合成

Smith 最早在 1897 年发现大肠杆菌和霍乱弧菌能够产生吲哚^[11],其中大肠杆菌的吲哚生物合成机制研究得最为详细。吲哚是由色氨酸酶(Tryptophanase, TnaA, EC 4.1.99.1)以 5'-磷酸吡哆醛(Pyridoxal 5'-phosphate, PLP)为辅酶催化 L-色氨酸(L-tryptophan)产生,同时产生的还有丙酮酸和氨^[17]。大肠杆菌色氨酸酶的表达是由色氨酸酶操纵子控制,该操纵子包含一个启动子、一个短肽调节基因 *tnaC* (编码含 24 个氨基酸的前导肽)以及两个结构基因 *tnaA* 和 *tnaB*。结构基因 *tnaA* 和 *tnaB* 分别编码色氨酸酶和色氨酸渗透酶(Tryptophan permease);调节基因 *tnaC* 位于启动子和结构基因之间,通过多种形式的调节机制(如抑制、转录衰减和反馈抑制等)控制结构基因的表达^[18-19]。大肠杆菌的色氨酸操纵子全长 3 049 bp,其中 *tnaA* 全长为 1 431 bp, *tnaB* 则为 1 248 bp。大肠杆菌细胞膜上有 3 种渗透酶(Mtr、TnaB、AroP)负责将胞外色氨酸转运进入细胞内。当胞外色氨酸处于低水平时, *tnaA* 基因的表达下降,吲哚生成受到抑制;而当胞外色氨酸处于高水平时, *tnaA* 基因被激活,产生大量吲哚。因此,吲哚的生物合成直接受胞外色氨酸或其他氨基酸的影响^[20]。

吲哚的生物合成还受到诸多环境因子影响,如细胞密度、碳源、温度、pH、抗生素等。这些环境因子通过改变色氨酸酶的活性抑或通过基因水平调控色氨酸酶操纵子实现对吲哚生物合成的影响或调控。大肠杆菌和霍乱弧菌在指数生长期早期产生吲哚,之后胞外吲哚浓度随着细胞密度的增加而升高,在平台期达到最高浓度 0.6 mmol/L,并基本保持不变,吲哚因此被称为细菌平台期的信号分子^[21-22]。迟缓爱德华氏菌的胞外吲哚浓度也随着生

长不断提高,在 18 h (OD_{600} 约为 1.9)时达到最高水平 35.5 $\mu\text{mol/L}$,之后在整个平台期维持这一水平^[12]。此外,研究发现不同碳源影响吡啶的生物合成,如葡萄糖、甘油和丙酮酸盐可以直接或间接通过阻遏色氨酸酶抑制吡啶生物合成^[23]。温度和 pH 也可影响吡啶的生物合成。当大肠杆菌的培养温度由 30 °C 升高至 43 °C 时,*tnaAB* 操纵子的表达被激活^[24]。Han 等^[20]报道大肠杆菌在 50 °C 时生长虽被抑制 120 倍(相比 37 °C),但吡啶水平是 37 °C 时的 89 倍。Wyeth^[23]发现大肠杆菌的吡啶合成在酸性条件下(如 pH 4.0)受到抑制,而碱性环境(如 pH 9.0)却能显著促进色氨酸酶基因 *tnaA* 的表达^[25]。研究还发现抗生素可以诱导吡啶的生物合成,2 mg/L 氨基青霉素和卡那霉素可分别提高大肠杆菌胞外吡啶浓度 22 倍和 4 倍,从而提高大肠杆菌的耐药性^[20]。对于迟缓爱德华氏菌,低剂量的氯霉素、羧苄青霉素和四环素可不同程度促进吡啶的产生,100 mg/L 羧苄青霉素使其生长抑制 2.5 倍,但胞外吡啶浓度上升了 2.2 倍^[12]。

2 能够产吡啶的细菌

尽管绝大部分生物具有色氨酸生物合成的代谢路径,但只有细菌编码的 *tnaA* 可以产生吡啶,真核生物没有吡啶合成能力,因此吡啶仅广泛存在于多种细菌中^[26]。Lee 等^[26]通过 NCBI-BLAST 将多种细菌吡啶生物合成反应相关酶与大肠杆菌色氨酸酶 TnaA 进行氨基酸序列比对,发现至少 67 种细菌存在与大肠杆菌 TnaA 有 40%–99%相似性的氨基酸序列,其中 54 种已被证实产吡啶。另外还发现 31 种细菌虽然目前还没有相关基因组序列信息,但已证实能够产生吡啶。这 85 种产吡啶细菌(革兰氏阳性和阴性细菌)包括了一些重要的病原菌,如致病性大肠杆菌、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、霍乱弧菌、创伤弧菌(*V. vulnificus*)、迟缓爱德华氏菌等^[12,26]。

本文根据文献汇总了弧菌科细菌产吡啶的情

况,发现很多弧菌(至少 73 种)能够产吡啶,产吡啶是大部分弧菌的生理特征。除了 Lee 等^[26]报道的 13 种能产吡啶的弧菌外,还有 60 种弧菌科细菌均能产吡啶(表 1)。多数能产吡啶的弧菌可感染水产动物或人类并造成病害,如霍乱弧菌、哈维氏弧菌(*V. harveyi*)、副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*)、创伤弧菌等。发现 18 种弧菌存在与大肠杆菌 TnaA 有 56%–86%相似性的氨基酸序列,其中 14 种已被证实产吡啶;而产气弧菌(*V. gazogenes*)、需钠弧菌(*V. natriegens*)、病海鱼弧菌(*V. ordalii*)和锡罗那亚州弧菌(*V. sinaloensis*)虽然拥有与大肠杆菌 TnaA 相似性达 57%–85%的氨基酸序列,却不产吡啶。同样的现象也发生在产气杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、艾伯替埃希氏菌(*E. albertii*)、发光光状杆菌(*Photobacterium luminescens*)、沉积盐希瓦氏菌(*Shewanella sediminis*)等,它们不产吡啶,却拥有与大肠杆菌 TnaA 相似性达 55%–99%的氨基酸序列^[26]。另外 46 种弧菌科细菌目前虽没有相关基因组序列信息,但已经证实都能产生吡啶。有趣的是,还有一些能产吡啶的弧菌,部分菌株丧失了产吡啶能力,如弗尼斯氏弧菌(*V. furnissii*)、坎贝氏弧菌(*V. campbellii*)、缓慢弧菌(*V. lentus*)、梅氏弧菌(*V. metschnikovii*)、沙蚕弧菌(*V. nereis*)、沃丹弧菌(*V. wodanis*)、海利斯顿氏菌(*Listonella pelagia*)和鳃利斯顿氏菌(*L. anguillarum*)。此类现象在杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、宋内志贺菌(*Shigella sonnei*)、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia kristensenii*)、假弧菌属(*Pseudovibrio* sp.)等已有报道^[26]。Rezwan 等^[27]研究发现部分志贺氏菌属细菌因其 *tna* 操纵子出现点突变、插入突变或缺失突变而导致不能合成吡啶,推测可能与环境适应性优势有关。此外,推测不产吡啶的菌株可能利用群族中其他细菌产生的吡啶,从而节省自身为产生吡啶所消耗的能量获得生长优势^[28]。随着弧菌科新种不断地被发现,产吡啶弧菌会越来越多,而吡啶在弧菌中的生理及生态作用将引起越来越多的关注。

3 吡啶作为细胞间的信号分子

有关吡啶生物合成机制的研究始于1965年^[57], 但吡啶的生物学功能直到90年代才逐渐被揭示。在研究初期, 吡啶仅作为细菌生理生化鉴定的指标之一, 并未将吡啶作为细菌间的信号分子^[19]。吡啶是否为细胞间信号分子在一段时间内存在争论。2002年, Winzer等^[58]提出了四条标准来判定吡啶是否为细胞间信号分子: (1) 信号分子必需在特定的时期和特定的生理条件下产生, 以应对环境的改变。已证实吡啶主要产生于细菌生长的对数期, 如大肠杆菌、霍乱弧菌、迟缓爱德华氏菌等^[12,21-22]。(2) 信号分子在细胞外积累能够被特殊的感受器识别。大肠杆菌细胞膜上具备吡啶外排感受器AcrEF和转运吡啶进入细胞内感受器Mtr^[18,59]。另外, 大肠杆菌还存在与LuxR同源的蛋白SdiA, 与吡啶共同调控大肠杆菌运动性。在*sdiA*缺失突变株中, 吡啶无法正常调控细菌生物膜的形成^[13]。BaeSR和CpxAR是大肠杆菌重要的双向信号调控系统, 由传感器激酶及其同源的应答调节蛋白组成。吡啶通过与传感器激酶相互作用, 导致应答调节蛋白被磷酸化, 参与大肠杆菌耐药性以及其他生理功能的调控^[14]。在霍乱弧菌中, 吡啶能够直接与RNA合成酶调节蛋白DskA和弧菌多糖(VPS)调节子VpsR结合, 激活VPS相关基因的表达^[60]。(3) 信号分子具有积累效应, 并与其所调控的反应相一致。在橙色标桩菌(*Stigmatella aurantiacais*)形成孢子的过程中, 不同浓度吡啶会产生不同作用, 低浓度吡啶可促进孢子的形成^[61]。对于迟缓爱德华氏菌, 不同浓度的吡啶可使*AtnaA*突变株多药耐药泵基因*mdtA*、*mdtH*、*mdtI*、*mdtJ*、*mdtK*和*mdfA*的表达呈显著差异, 且这些基因相对表达量峰值多出现在30 μmol/L吡啶浓度。(4) 信号分子代谢和分解所引起的生理上改变不会影响菌体正常的细胞应答反应。当大肠杆菌与经过改造可以表达TOM (Toluene o-monooxygenase, 能将吡啶转变成不溶性靛蓝类物质)的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)一起

培养时, 胞外吡啶浓度降低, 促进了大肠杆菌生物膜的形成, 但菌体正常的细胞应答反应并未受到影响; 构建的大肠杆菌*AtnaA*突变株胞内虽无吡啶的产生, 但并没有影响菌体细胞的应答反应^[13]。因此, 吡啶是细菌细胞间重要的信号分子。

此外, 吡啶还参与细菌间的相互协调, Lee等^[62]发现铜绿假单胞菌自身不产吡啶, 但是吡啶可以通过改变一些基因的表达来降低其毒力, 如MexGHI-OpmD多药耐药外排泵、绿脓菌素*phz*操纵子、喹诺酮(PQS)*pqs*操纵子、绿脓杆菌螯铁蛋白*pch*操纵子和*pvd*操纵子, 吡啶作用正好与密度感应系统信号分子AHLs相反。产吡啶的细菌可以通过吡啶保持对其他细菌或真菌的竞争力, 协调群落中细菌间的相互关系。

4 吡啶参与细菌多种生理活动的调控

近年来, 越来越多的研究发现吡啶不仅参与细菌自身的多项生理活动调控, 如耐药性、质粒稳定性、耐酸性、细胞分裂、运动性、生物膜形成和毒力等^[26]; 还调控其他一些不产吡啶细菌的毒力、耐药性、运动性等多项生理活动^[63-65]。

4.1 吡啶提高细菌耐药性

多项研究证实吡啶参与细菌耐药性的调控, 提高细菌对抗生素等药物的抗性。在大肠杆菌, 吡啶通过双向信号调控系统BaeSR/CpxAR调控大肠杆菌多药耐药泵基因的表达, 2 mmol/L的吡啶可使多药耐药泵基因*acrD*、*acrE*、*cusB*和*mdtE*的相对表达量分别上调6.5倍、5.9倍、5.1倍和22倍^[14]。吡啶还可以通过大肠杆菌转录激活因子GadX促进多药耐药泵基因*mdtEF*的表达, 提高对苯唑西林(Oxacillin)、氯苯西林(Cloxacillin)、萘夫西林(Nafcillin)以及红霉素(Erythromycin)等的抗性^[14,66]; 通过SdiA调控多药耐药泵AcrAB进而增强大肠杆菌对环丙沙星(Ciprofloxacin)、诺氟沙星(Norfloxacin)、氯霉素(Chloramphenicol)等抗生素的耐药性^[13,67]。在迟缓爱德华氏菌, 色氨酸酶TnaA缺失导致迟缓爱德华氏菌对羧苄青霉素等抗生素

表 1 具有色氨酸酶 TnaA 编码序列及能够产生吲哚的弧菌科(Vibrionales)细菌

Table 1 TnaA encoding and indole-producing Vibrionales

菌种 Species	与大肠杆菌 TnaA 相似性 ^a Identity with <i>E. coli</i> TnaA ^a	吲哚产生 ^b Indole production ^b	文献 References
<i>Vibrio aerogenes</i>	NA	+	[29]
产气弧菌 <i>Vibrio gazogenes</i>	83	-	[29]
河口弧菌 <i>Vibrio aestuarianus</i>	NA	+	[30]
双氮养弧菌 <i>Vibrio diazotrophicus</i>	NA	+	[30]
梅氏弧菌 <i>Vibrio metschnikovii</i>	NA	+/-	[30]
沙蚕弧菌 <i>Vibrio nereis</i>	NA	+/-	[30]
解蛋白弧菌 <i>Vibrio proteolyticus</i>	58	+	[30]
拟态弧菌 <i>Vibrio mimicus</i>	85	+	[31]
弗尼斯氏弧菌 <i>Vibrio furnissii</i>	NA	+/-	[31]
坎贝氏弧菌 <i>Vibrio campbellii</i>	57	+/-	[31]
易北弧菌 <i>Vibrio albensis</i>	NA	+	[32]
<i>Vibrio atlanticus</i>	NA	+	[33]
缓慢弧菌 <i>Vibrio lentus</i>	NA	+/-	[33]
伯迈罗氏弧菌 <i>Vibrio pomeroyi</i>	NA	+	[33]
塔斯马尼弧菌 <i>Vibrio tasmaniensis</i>	83	+	[33]
强壮弧菌 <i>Vibrio fortis</i>	NA	+	[34]
溶珊瑚弧菌 <i>Vibrio coralliilyticus</i>	56	+	[34]
巴西弧菌 <i>Vibrio brasiliensis</i>	58	+	[34]
恶魔弧菌 <i>Vibrio diabolicus</i>	NA	+	[34]
肝弧菌 <i>Vibrio hepatarius</i>	NA	+	[34]
海神弧菌 <i>Vibrio neptunius</i>	NA	+	[34]
徐氏弧菌 <i>Vibrio xuii</i>	NA	+	[34]
<i>Vibrio alfacensis</i>	NA	+	[35]
藻弧菌 <i>Vibrio alginus</i>	NA	+	[36]
<i>Vibrio areninigræ</i>	NA	+	[37]
西班牙弧菌 <i>Vibrio hispanicus</i>	NA	+	[37]
井面氏弧菌 <i>Vibrio ezuræ</i>	86	+	[38]
高卢弧菌 <i>Vibrio gallicus</i>	NA	+	[38]
鲍肠弧菌 <i>Vibrio haliotocoli</i>	NA	+	[38]
罕见弧菌 <i>Vibrio rarus</i>	NA	+	[38]
新生儿弧菌 <i>Vibrio neonatus</i>	NA	+	[38]
<i>Vibrio celticus</i>	NA	+	[39]
查格斯氏弧菌 <i>Vibrio chagasii</i>	NA	+	[39]

(待续)

(续表)

大黄鱼弧菌 <i>Vibrio crassostreae</i>	84	+	[39]
食环芳烃弧菌 <i>Vibrio cyclitrophicus</i>	84	+	[39]
<i>Vibrio gallaecicus</i>	NA	+	[39]
卡那罗弧菌 <i>Vibrio kanaloae</i>	83	+	[39]
<i>Vibrio gigantis</i>	NA	+	[39]
杭州弧菌 <i>Vibrio hangzhouensis</i>	NA	+	[40]
<i>Vibrio azureus</i>	81	+	[41]
需钠弧菌 <i>Vibrio natriegens</i>	85	-	[41]
轮虫弧菌 <i>Vibrio rotiferianus</i>	58	+	[42]
<i>Vibrio jasicida</i>	NA	+	[43]
沃丹弧菌 <i>Vibrio wodanis</i>	NA	+/-	[44]
<i>Vibrio sagamiensis</i>	NA	+	[44]
施罗氏弧菌 <i>Vibrio shiloi</i>	NA	+	[45]
纳瓦拉弧菌 <i>Vibrio navarrensis</i>	NA	+	[46]
<i>Vibrio neocaledonicus</i>	NA	+	[47]
<i>Vibrio owensii</i>	81	+	[48]
副霍乱弧菌 <i>Vibrio paracholerae</i>	NA	+	[49]
<i>Vibrio pommerensis</i>	NA	+	[50]
栖黑海弧菌 <i>Vibrio ponticus</i>	NA	+	[51]
病海鱼弧菌 <i>Vibrio ordalii</i>	84	-	[51]
竹荚鱼弧菌 <i>Vibrio trachuri</i>	NA	+	[52]
<i>Vibrio variabilis</i>	NA	+	[53]
<i>Vibrio maritimus</i>	NA	+	[53]
珠海弧菌 <i>Vibrio zhuhaiensis</i>	NA	+	[54]
锡那罗亚州弧菌 <i>Vibrio sinaloensis</i>	57	-	[55]
深海发光杆菌 <i>Photobacterium profundum</i>	NA	+	[56]
<i>Photobacterium frigidiphilum</i>	NA	+	[56]
<i>Photobacterium indicum</i>	NA	+	[56]
<i>Photobacterium lipolyticum</i>	NA	+	[56]
鳗利斯顿氏菌 <i>Listonella anguillarum</i>	83	+/-	[30]
海利斯顿氏菌 <i>Listonella pelagia</i>	NA	+/-	[31]

注: ^a: 通过 NCBI-BLAST 比对, 该蛋白氨基酸序列与大肠杆菌中色氨酸酶的相似性(>30%); NA 指无基因组序列信息. ^b: +: 为吲哚试验阳性; -: 为吲哚试验阴性; +/-: 同一菌种有些菌株为吲哚阳性有些为吲哚阴性.

Note: ^a: Protein identity was obtained from a NCBI-BLASTp search using an *Escherichia coli* TnaA protein sequence, and sequence identity below 30% was discarded; NA: The genomic sequence is not available. ^b: +: Indole-positive strain in which indole production has been detected; -: Indole-negative strain that does not produce indole; +/-: Isolates from the same species in which some are indole positive and others are indole negative.

的敏感性增强^[12]。目前已证实吡啶可通过 BaeSR 和 CpxAR 调控迟缓爱德华氏菌多药耐药泵基因 *mdtA*、*mdtI*、*mdtJ*、*mdtK*、*mdfA* 等的表达,提高细菌对羧苄青霉素的抗性。

鼠伤寒沙门氏菌不产吡啶,但是吡啶可通过其转录调控因子 RamAR 调控其多药耐药泵基因 *acrAB* 表达,提高鼠伤寒沙门氏菌的抗药性^[64,68]。吡啶还可以促进不产吡啶的恶臭假单胞菌 (*P. putida*) 多药外排泵 TtgGHI 的表达,对氨苄青霉素产生抗性^[65]。在铜绿假单胞菌, *mexGHI-opmD* 多药外排泵基因的缺失可以提高该菌的耐药性,而吡啶及其衍生物可显著抑制 *mexGHI-opmD* 多药外排泵基因的表达,从而增强对卡那霉素、壮观霉素、羧苄青霉素、四环素、氯霉素等抗生素的耐药性^[62]。

4.2 吡啶参与病原菌毒力调控

Anyanful 等^[69]在 2005 年发现无色氨酸的培养基中培养的肠道致病大肠杆菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPEC)对新杆状线虫(*Caenorhabditis elegans*)的毒力明显下降,进而证实 TnaA 参与致病性大肠杆菌 O127:H6 对线虫致病性的调控。2009 年, Hirakawa 等^[15]发现吡啶参与出血性大肠杆菌 O157:H7 III 型分泌系统效应蛋白 EspA 和 EspB 的调控,并促进 Hela 细胞的黏附/擦拭损伤(Attaching and effacing lesions, A/E 损伤)。当 *tnaA* 缺失突变后,出血性大肠杆菌效应蛋白基因 *espA* 表达量下降了 5 倍;而向突变株中加入 125 $\mu\text{mol/L}$ 吡啶后, *espA* 表达量又恢复到野生株的水平;当吡啶浓度为 2 mmol/L 时, *espA* 表达量为野生株的 4 倍。

Mueller 等^[22]报道了吡啶可以提高霍乱弧菌毒力相关分泌蛋白 VAS (Virulence-associated secretion) 的表达,增强对真核细胞的侵染和致病力。Martin 等^[70]报道了吡啶与流感嗜血杆菌的毒力存在相关性,所有能产吡啶的菌株中 94%–100%都能使宿主致病。*tnaA* 基因缺失还可导致迟缓爱德华氏菌毒力因子之一的脂多糖产量降低 47.5% ($P<0.01$);对斑

马鱼的毒力显著下降, *ΔtnaA* 突变株的 LD_{50} 为野生株的 55 倍^[12];并且使 III 型分泌系统调节基因 *esrB* 的相对表达量显著下调 32.25 倍,推测吡啶参与迟缓爱德华氏菌 III 型分泌系统的调控。

另外吡啶还参与不产吡啶病原菌的毒力调控。在鼠伤寒沙门氏菌,吡啶不仅能够抑制与其运动性相关基因的表达,如 *flgN/K/L*、*fliD/S/T*,导致鞭毛数量明显减少了一倍,运动性显著下降;还能够抑制与宿主侵染相关基因的表达,如编码沙门氏菌毒力岛 SPI-1 (Pathogenicity island 1) 的基因 *prgJ/I/H*、*sipB* 和 *invE/F* 等^[63,71]。在铜绿假单胞菌,吡啶及其衍生物可以通过改变基因(*phz* 操纵子、*pqs* 操纵子、*pch* 操纵子和 *pvd* 操纵子)的表达显著降低对动植物的致病性^[62]。

4.3 吡啶参与细菌生物膜形成和应激反应

细菌生物膜(Bacterial biofilm)由细菌及其所分泌的胞外多聚物组成,是细菌应对外界不利条件的一种自我保护机制。研究证实吡啶参与大肠杆菌、霍乱弧菌和铜绿假单胞菌等生物膜的形成^[22,62,72]。Di Martino 等^[73]报道色氨酸酶基因的缺失可导致大肠杆菌 S17-1 生物膜形成能力降低,加入吡啶后恢复至原有水平;而 Lee 等^[13]却发现吡啶通过调控传感器蛋白 SidA,从而影响 SidA 介导的一系列转录,如降低运动性、趋化性和对上皮细胞黏附性,下调抗酸性基因表达等抑制大肠杆菌生物膜的形成。两者之间的不一致可能由于不同的实验条件和菌株造成^[26]。在霍乱弧菌,吡啶通过促进弧菌多糖的产生正向调控生物膜的形成^[22];外源吡啶可以使霍乱弧菌色氨酸酶基因突变株的生物膜形成恢复到原有水平^[60]。外源性色氨酸和吡啶还可以促进牙周致病菌具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)的生物膜形成^[74]。在迟缓爱德华氏菌, *tnaA* 基因的缺失虽然只引起轻微的生物膜减少,但是导致该菌运动性显著下降,细菌的运动性对生物膜的形成起非常重要的作用^[12]。吡啶同样可以促进不产吡啶的铜绿假单胞菌和荧光假单胞菌的生物膜形成^[13,62]。

此外, Zhang 等^[75]还发现大肠杆菌 K12 通过多元胁迫抗性蛋白 YcfR 诱导吡啶生物合成从而抑制生物膜的形成; 一旦 *ycfR* 基因缺失, 吡啶生物合成受到抑制, 大肠杆菌生物膜形成能力和对外界环境胁迫(如温度变化、抗酸性、抗氧化、抗重金属等)的应激能力提高。大肠杆菌的热激蛋白 IbpAB 与细菌的抗热和抗氧化应激有关, 内源性氧化胁迫可以使 *ΔibpAB* 突变株提高色氨酸酶的活性和促进吡啶生物合成, 从而抑制生物膜形成^[76]。

4.4 吡啶参与细菌运动性调控

运动功能对于细菌获取营养、逃避毒性物质、入侵宿主、在宿主中寻找适宜位点黏附定殖并形成生物被膜以及向周围环境播散极为重要。大肠杆菌的生物膜形成与其运动性呈正相关, 吡啶通过降低大肠杆菌的运动性来抑制生物膜形成^[77]。Domka 等^[72]研究发现大肠杆菌的生物膜形成调控基因 *bssR* 和 *bssS* (Regulator of biofilm through signal secretion) 参与吡啶胞内外的运输, *bssR* 和 *bssS* 的缺失可显著抑制胞内外吡啶水平, 从而提高大肠杆菌的运动性和促进生物膜形成。Lee 等^[13]发现基因 *tnaC* 和 *trpE* (*trpE* 编码邻氨基苯甲酸合成酶成分 I) 的缺失可导致大肠杆菌胞内吡啶水平明显下降, 从而提高大肠杆菌的运动性, 并促进生物膜形成。

然而, 吡啶对于细菌运动性的调控因种而异。对于迟缓爱德华氏菌, *ΔtnaA* 突变株的运动性却出现显著下降^[12]。外源吡啶可导致沙门氏菌鞭毛数量显著减少, 从而抑制细菌的泳动性^[63]。

4.5 吡啶参与细胞分裂和生长

Chimerel 等^[78]发现大肠杆菌的细胞分裂可被高浓度吡啶抑制, 3 mmol/L 吡啶可使大肠杆菌的传代时间延长约 30%, 而当吡啶浓度为 5 mmol/L 时, 大肠杆菌的分裂被完全抑制, 细胞呈现缓慢生长和伸长^[16]。但是这种抑制作用是可逆的, 在不含吡啶的培养基上受抑制的大肠杆菌可以很快恢复正常分裂和生长^[78]。Gaimster 等^[79]最新研究发现野生型大肠杆菌比 *ΔtnaA* 突变株具有更高的存活率。野生

型大肠杆菌在指数生长期至平台期的短暂过渡阶段, 可产生大量吡啶(浓度可高达 60 mmol/L), 高浓度的吡啶通过抑制细胞的生长和分裂, 以保证细菌能够在营养物质未耗尽之前进入平台期, 并在之后长时间的饥饿中仍有足够的营养进行细胞修复和维持细胞活力。因此吡啶对于大肠杆菌在营养缺乏条件下提高存活有着非常重要的保护作用。Lee 等^[13]研究证实, 吡啶可以通过调控 *SdiA* 进而抑制细胞分裂的启动子 *ftsQ2p* 的表达, 外源吡啶 (1 mmol/L) 可以使大肠杆菌 *ftsQ2p* 的表达下降 33%±15%, 最终导致细胞分裂受阻。在铜绿假单胞菌, 吡啶可以通过抑制其多药外排泵 MexGHI-OpmD 使喹诺酮 PQS 的生物合成受阻, 并延长其延缓期^[62]。

4.6 吡啶提高细菌质粒的稳定性

细菌在分裂时需要大量多拷贝质粒以确保向子代细胞高效传输, 但是质粒多聚化往往减少质粒的拷贝数, 引起质粒的不稳定, 最终导致多拷贝质粒在细菌分裂时发生丢失, 产生更多无质粒的子代细胞。Patient 和 Summers^[80]研究发现大肠杆菌的细胞分裂调节子 Rcd (Regulator of cell division) 可以延缓细胞分裂至多聚体质粒被解聚为单体质粒, 从而防止多拷贝质粒的丢失, 提高质粒的稳定遗传。进一步研究发现色氨酸酶是 Rcd 的绑定蛋白, Rcd 可以提高色氨酸酶和色氨酸的亲合力, 在低密度细胞水平下产生更多的吡啶。高浓度吡啶(3–6 mmol/L) 使大肠杆菌的细胞分裂延缓, 保证了质粒的稳定遗传; 而对于 *ΔtnaA* 突变株, Rcd 的过表达无显著抑制其分裂作用, 说明 Rcd 是通过吡啶来提高大肠杆菌质粒的稳定性^[16]。

4.7 吡啶参与细菌耐酸性调控

肠道致病菌必须能够耐受宿主肠道的酸性环境才能实现侵染。大肠杆菌通过 3 套耐酸系统(Acid resistance system, AP)克服宿主肠道的极端酸性(pH 1.5–2.5), 存活并实现侵染。其中由谷氨酸脱羧酶 GadA 和 GabB 为主的谷氨酸依赖型 AP 系统(GAD

system)最为有效^[81]。Hirakawa 等^[81]研究发现外源吡啶(1 mmol/L 和 2 mmol/L)可以显著提高大肠杆菌 MC400 在酸性培养基(pH 3.5)的存活率 3.5 倍和 6.3 倍。吡啶通过 GAD 调节蛋白 GadE 提高谷氨酸脱羧酶基因 *gadA*、*gadB* 和 *gadC* 的表达。但是, Lee 等^[13]研究却发现:吡啶降低大肠杆菌 K12 抗酸性,外源吡啶通过调节蛋白 GadE 显著抑制谷氨酸脱羧酶抗酸基因 *gadABCEX* 的表达,2 mmol/L 吡啶使大肠杆菌在酸性培养基(pH 2.0)的存活率降低 350–650 倍。而且,发现吡啶可以通过抑制 *ymgB* 基因的表达降低大肠杆菌 K12 抗酸性,调控蛋白 YmgB 在大肠杆菌的耐酸性中起非常重要的作用,*ymgB* 基因的缺失可导致大肠杆菌在酸性培养基(pH 2.5)的存活率降低 40 倍,同时 *gadA* 和 *gadB* 基因被显著抑制^[77]。有关吡啶参与细菌耐酸性调控的机制仍有待于进一步深入研究。

4.8 吡啶参与孢子形成

Gerth 等^[61]报道低浓度吡啶及其衍生物(0.1 mmol/L)可以在液体培养条件下通过激活丙酮酸激酶促进橙色标桩菌的孢子形成,而吡啶化合物同时又是橙色标桩菌次生代谢产物^[82]。然而 Kim 等^[83]却发现吡啶通过抑制蜂房类芽孢杆菌(*Paenibacillus alvei*)的芽孢衣和芽孢皮层形成影响其芽孢的成熟。蜂房类芽孢杆菌是芽孢杆菌属中唯一能够产生吡啶的菌株,至于为何要产生大量吡啶抑制自身芽孢成熟的机理仍需进一步探究。

5 吡啶信号分子的干扰及展望

吡啶作为细菌细胞间重要的信号分子,参与细菌许多生物学功能的调控,使单细胞细菌具备了部分类似于多细胞生物的功能;在应对环境挑战时,能够通过协调群体力量共同完成单个或浮游状细菌无法完成的功能,获得竞争优势。迄今发现的产吡啶细菌中包括了许多重要的病原菌,如致病性大肠杆菌、流感嗜血杆菌、霍乱弧菌、创伤弧菌、迟缓爱德华氏菌等,研究已证实吡啶参与病原菌毒力、抗药性、生物膜形成等^[12-16]。因此,通过有效

地降解或抑制吡啶信号分子的积累,干扰或破坏其参与调控的生物学功能,从而阻断病原菌的发病机制和耐药性,提高动植物的抗病性和抗生素的疗效,有望成为一种新的抗感染策略。

在自然环境中,不同种类的细菌以及它们的宿主以群落形式共存,相互竞争资源和空间。细菌所产生的信号分子可受到许多内在和外在因素的干扰,如:信号分子的降解、信号分子生物合成的抑制、受体蛋白的减少以及信号分子结构的修饰等^[84]。一些不产生吡啶的细菌或真核生物可以通过双加氧酶类和单氧酶类代谢吡啶,例如:恶臭假单胞菌 PpG7、皮氏罗尔斯顿氏菌 PK01 (*Ralstonia picketti*)、门多萨假单胞菌 KR1 (*P. mendocina*)、洋葱伯克霍尔德菌 G4 (*Burkholderia cepacia*)可将吡啶氧化成 2-羟基吡啶、3-羟基吡啶、4-羟基吡啶、吡啶醌、靛蓝、异靛蓝、靛玉红等物质^[85-88]。有些不产生吡啶的细菌还可以直接将吡啶作为碳源,分离自红树林沉积物的铜绿假单胞菌 Gs 和来自土壤的假单胞杆菌属 ST-200 可以在吡啶中生长,并去除环境中的吡啶^[89-90]。这些具有吡啶降解活性生物的发现,为今后通过生物防治病原菌侵染和减少抗生素滥用提供了可行的途径。在细菌群落中,不产吡啶的细菌已经演化并形成一套对吡啶信号分子竞争和干扰的防御系统,这对于研究它们在宿主中的功能和对生态系统的潜在影响提出挑战。例如:吡啶虽可以抑制黑曲霉(*Aspergillus niger*)的生长,但黑曲霉能够通过降解吡啶来实现对自身的保护^[91];肠道出血性大肠杆菌通过吡啶提高自身毒力的同时^[15,69],还可以利用吡啶降低对自身及其宿主均有威胁的铜绿假单胞菌的毒力,然而铜绿假单胞菌可以快速地分解吡啶^[62]。

吡啶分子受干扰现象同样存在于人和动物肠道内。人和动物肠道中有许多产吡啶细菌,调查发现亚洲女性粪便中的吡啶浓度平均可达 10–30 $\mu\text{g/g}$ ^[92]。肠道内的吡啶可以被不产吡啶细菌的加氧酶氧化并二聚化,通过形成不可溶的靛蓝类物质来调节肠

道内吡啶的浓度^[13]。同时吡啶分子还可以被人体肠道吸收, 进一步被细胞色素 P450 酶氧化形成各种吡啶氧化物^[93]。这些吡啶氧化物因有利于人体肠道菌群的平衡和免疫系统而被称为潜在的后生元“Postbiotics”^[94]。如 3-吡啶丙酸是一种强抗氧化剂, 将用于阿尔茨海默氏病的治疗^[95]。7-羟基吡啶可以减弱铜绿假单胞菌的毒力, 是潜在的抗感染药物且不产生耐药性^[62]。

本文汇总了海洋环境中最常见的细菌类群——弧菌科细菌产吡啶的情况, 发现至少 73 种弧菌能够产吡啶, 包括不少水产养殖业重要的致病菌, 如鳗弧菌、哈维氏弧菌、副溶血弧菌、溶藻胶弧菌(*V. alginolyticus*)、灿烂弧菌(*V. splendidus*)等。由病原弧菌造成的病害已严重制约了水产养殖业的可持续发展。弧菌是目前研究最多、了解较为清楚的海军细菌, 然而除了霍乱弧菌, 有关吡啶在其他病原弧菌的生理功能至今未有报道, 因此, 阐明吡啶在病原弧菌中的生理(尤其是毒力方面)及生态作用是今后研究的重点之一。

吡啶作为细菌细胞间信号分子, 因其对细菌生理、菌群生态平衡以及人类健康的重要性而受到越来越多的关注。吡啶不仅参与细菌的生长、质粒稳定性、运动性、生物膜形成、毒力、耐药性以及耐酸性等调控; 更重要的是, 吡啶及其衍生物还参与协调菌群竞争, 有益于人体的肠道菌群平衡和免疫系统。随着对吡啶作用机制的进一步深入理解, 可通过对吡啶的人工操控和干扰, 影响微生物的行为, 从而减低对人类的危害或增强对人类有益的生理过程, 这都将对科学研究、生命健康及生产生活产生积极深远的影响。

参 考 文 献

[1] Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. *Journal of Bacteriology*, 1994, 176(2): 269-275

[2] Han Y, Li X, Qi Z, et al. Detection of different quorum sensing signal molecules in a virulent *Edwardsiella tarda* strain LTB-4[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 108(1):

139-147

[3] Yang Q, Han Y, Zhang XH. Detection of quorum sensing signal molecules in the family Vibrionaceae[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2011, 110(6): 1438-1448

[4] Kuipers OP, de Ruyter PGGA, Kleerebezem M, et al. Quorum sensing-controlled gene expression in lactic acid bacteria[J]. *Journal of Biotechnology*, 1998, 64(1): 15-21

[5] Whistler CA, Pierson III LS. Repression of phenazine antibiotic production in *Pseudomonas aureofaciens* strain 30-84 by RpeA[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(13): 3718-3725

[6] Eberhard A, Burlingame AL, Eberhard C, et al. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase[J]. *Biochemistry*, 1981, 20(9): 2444-2449

[7] Zhang L, Murphy PJ, Kerr A, et al. *Agrobacterium* conjugation and gene regulation by N-acyl-L-homoserine lactones[J]. *Nature*, 1993, 362(6419): 446-448

[8] Bodman von SB, Bauer WD, Coplin DL. Quorum sensing in plant-pathogenic bacteria[J]. *Annual Review of Phytopathology*, 2003, 41(1): 455-482

[9] Wisniewski-Dyé F, Downie JA. Quorum-sensing in *Rhizobium*[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2002, 81(1/4): 397-407

[10] Zhu J, Mekalanos JJ. Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*[J]. *Developmental Cell*, 2003, 5(4): 647-656

[11] Smith T. A modification of the method for determining the production of indole by bacteria[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1897, 2(5): 543-547

[12] Han Y, Yang CL, Yang Q, et al. Mutation of tryptophanase gene *tnaA* in *Edwardsiella tarda* reduces lipopolysaccharide production, antibiotic resistance and virulence[J]. *Environmental Microbiology Reports*, 2011, 3(5): 603-612

[13] Lee J, Jayaraman A, Wood TK. Indole is an inter-species biofilm signal mediated by SdiA[J]. *BMC Microbiology*, 2007, 7(1): 42

[14] Hirakawa H, Inazumi Y, Masaki T, et al. Indole induces the expression of multidrug exporter genes in *Escherichia coli*[J]. *Molecular Microbiology*, 2005, 55(4): 1113-1126

[15] Hirakawa H, Kodama T, Takumi-Kobayashi A, et al. Secreted indole serves as a signal for expression of type III secretion system translocators in enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7[J]. *Microbiology*, 2009, 155(2): 541-550

[16] Chant EL, Summers DK. Indole signalling contributes to the stable maintenance of *Escherichia coli* multicopy plasmids[J]. *Molecular Microbiology*, 2007, 63(1): 35-43

[17] Snell EE. Tryptophanase: structure, catalytic activities, and mechanism of action[J]. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 1975, 42: 287-333

[18] Yanofsky C, Horn V, Gollnick P. Physiological studies of tryptophan transport and tryptophanase operon induction in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 1991, 173(19): 6009-6017

[19] Gong F, Yanofsky C. Analysis of tryptophanase operon expression *in vitro* accumulation of TnaC-peptidyl-tRNA in a release factor 2-depleted S-30 extract prevents Rho factor action, simulating induction[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(19): 17095-17100

[20] Han TH, Lee JH, Cho MH, et al. Environmental factors affecting indole production in *Escherichia coli*[J]. *Research in Microbiology*, 2011, 162: 108-116

[21] Kobayashi A, Hirakawa H, Hirata T, et al. Growth phase-dependent expression of drug exporters in *Escherichia coli* and its contribution to drug tolerance[J]. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188(16): 5693-5703

- [22] Mueller RS, Beyhan S, Saini SG, et al. Indole acts as an extracellular cue regulating gene expression in *Vibrio cholerae*[J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(11): 3504-3516
- [23] Wyeth FJS. The effects of acids, alkalis, and sugars on the growth and indole formation of *Bacillus coli*: a report to the medical research committee[J]. Biochemical Journal, 1919, 13(1): 10-24
- [24] Li Y, Cole K, Altman S. The effect of a single, temperature-sensitive mutation on global gene expression in *Escherichia coli*[J]. Rna, 2003, 9(5): 518-532
- [25] Blankenhorn D, Phillips J, Slonczewski JL. Acid-and base-induced proteins during aerobic and anaerobic growth of *Escherichia coli* revealed by two-dimensional gel electrophoresis[J]. Journal of Bacteriology, 1999, 181(7): 2209-2216
- [26] Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2010, 34(4): 426-444
- [27] Rezwani F, Lan R, Reeves PR. Molecular basis of the indole-negative reaction in *Shigella* strains: extensive damages to the *tna* operon by insertion sequences[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186: 7460-7465
- [28] Diggle SP, Griffin AS, Campbell GS, et al. Cooperation and conflict in quorum-sensing bacterial populations[J]. Nature, 2007, 450(7168): 411-414
- [29] Shieh WY, Chen AL, Chiu HH. *Vibrio aerogenes* sp. nov., a facultatively anaerobic marine bacterium that ferments glucose with gas production[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2000, 50: 321-329
- [30] Tison DL, Seidler RJ. *Vibrio aestuarianus*: a new species from estuarine waters and shellfish[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 1983, 33: 699-702
- [31] West PA, Brayton PR, Bryant TN, et al. Numerical taxonomy of vibrios isolated from aquatic environments[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 1986, 36: 531-543
- [32] Muroga K, Takahashi S, Yamanoi H, et al. Non-cholera *Vibrio* isolated from diseased ayu[J]. Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 1979, 45(7): 829-834
- [33] Diéguez AL, Beaz-Hidalgo R, Cleenwerck I, et al. *Vibrio atlanticus* sp. nov. and *Vibrio artabrorum* sp. nov., isolated from the clams *Ruditapes philippinarum* and *Ruditapes decussatus*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2011, 61: 2406-2411
- [34] Thompson FL, Thompson CC, Hoste B, et al. *Vibrio fortis* sp. nov. and *Vibrio hepatarius* sp. nov., isolated from aquatic animals and the marine environment[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2003, 53: 1495-1501
- [35] Gomez-Gil B, Roque A, Chimento L, et al. *Vibrio alfacensis* sp. nov., isolated from marine organisms[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2012, 62: 2955-2961
- [36] Fontaine CT. A Survey of Potential Disease-causing Organisms in Bait Shrimp from West Galveston Bay, Texas[M]. Galveston Laboratory: NOAA Technical Memorandum, 1985
- [37] Chang HW, Roh SW, Kim KH, et al. *Vibrio areninigræ* sp. nov., a marine bacterium isolated from black sand[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2008, 58(8): 1903-1906
- [38] Hidalgo RB, Cleenwerck I, Balboa S, et al. *Vibrio breoganii* sp. nov., a non-motile, algolytic, marine bacterium within the *Vibrio halioticoli* clade[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2009, 59(7): 1589-1594
- [39] Beaz-Hidalgo R, Diéguez AL, Cleenwerck I, et al. *Vibrio celticus* sp. nov., a new *Vibrio* species belonging to the splendidus clade with pathogenic potential for clams[J]. Systematic and Applied Microbiology, 2010, 33(6): 311-315
- [40] Xu XW, Wu YH, Wang CS, et al. *Vibrio hangzhouensis* sp. nov., isolated from sediment of the East China Sea[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2009, 59(8): 2099-2103
- [41] Yoshizawa S, Wada M, Kita-Tsukamoto K, et al. *Vibrio azureus* sp. nov., a luminous marine bacterium isolated from seawater[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2009, 59(7): 1645-1649
- [42] Gomez-Gil B, Thompson FL, Thompson CC, et al. *Vibrio rotiferianus* sp. nov., isolated from cultures of the rotifer *Brachionus plicatilis*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2003, 53(1): 239-243
- [43] Yoshizawa S, Tsuruya Y, Fukui Y, et al. *Vibrio jasicida* sp. nov., a member of the Harveyi clade, from marine animals (packhorse lobster, abalone, and Atlantic salmon)[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2012, 62(Pt8): 1864-1870
- [44] Yoshizawa S, Wada M, Yokota A, et al. *Vibrio sagamiensis* sp. nov., luminous marine bacteria isolated from sea water[J]. The Journal of General and Applied Microbiology, 2010, 56(6): 499-507
- [45] Kushmaro A, Banin E, Loya Y, et al. *Vibrio shiloi* sp. nov., the causative agent of bleaching of the coral *Oculina patagonica*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2001, 51(4): 1383-1388
- [46] Urdaci MC, Marchand M, Ageron E, et al. *Vibrio navarrensis* sp. nov., a species from sewage[J]. International Journal of Systematic Bacteriology, 1991, 41(2): 290-294
- [47] Chalkiadakis E, Dufourcq R, Schmitt S, et al. Partial characterization of an exopolysaccharide secreted by a marine bacterium, *Vibrio neocaledonicus* sp. nov., from New Caledonia[J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(6): 1702-1712
- [48] Cano-Gómez A, Goulden EF, Owens L, et al. *Vibrio owensii* sp. nov., isolated from cultured crustaceans in Australia[J]. FEMS Microbiology Letters, 2010, 302(2): 175-181
- [49] Felsenfeld O. Some observations on the cholera (El Tor) epidemic in 1961-62[J]. Bulletin of the World Health Organization, 1963, 28(3): 289
- [50] Jores J, Appel B, Lewin A. *Vibrio navarrensis* biotype *pommerensis*: a new biotype of *V. navarrensis* isolated in the German Baltic Sea[J]. Systematic and Applied Microbiology, 2007, 30(1): 27-30
- [51] Macián MC, Garay E, Grimont PAD, et al. *Vibrio ponticus* sp. nov., a neighbour of *V. fluvialis*-*V. furnissii* clade, isolated from gilthead sea bream, mussels and seawater[J]. Systematic and Applied Microbiology, 2004, 27(5): 535-540
- [52] Iwamoto Y, Suzuki Y, Kurita A, et al. *Vibrio trachuri* sp. nov., a new species isolated from diseased Japanese horse mackerel[J]. Microbiology and Immunology, 1995, 39(11): 831-837
- [53] Chimento LA, Cleenwerck I, Moreira APB, et al. *Vibrio variabilis* sp. nov. and *Vibrio maritimus* sp. nov., isolated from *Palythoa caribaeorum*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2011, 61(12): 3009-3015
- [54] Jin C, Luo P, Zuo H, et al. *Vibrio zhuhaiensis* sp. nov., isolated from a Japanese prawn (*Marsupenaeus japonicus*)[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2013, 103(5): 989-996
- [55] Gomez-Gil B, Fajer-Avila E, Pascual J, et al. *Vibrio sinaloensis* sp.

- nov., isolated from the spotted rose snapper, *Lutjanus guttatus* Steindachner, 1869[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2008, 58(7): 1621-1624
- [56] Seo HJ, Bae SS, Yang SH, et al. *Photobacterium aplysiae* sp. nov., a lipolytic marine bacterium isolated from eggs of the sea hare *Aplysia kurodai*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2005, 55(6): 2293-2296
- [57] Newton WA, Snell EE. Formation and interrelationships of tryptophanase and tryptophan synthetases in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 1965, 89(2): 355-364
- [58] Winzer K, Hardie K, Williams P. Bacterial cell-to-cell communication: sorry, can't talk now-gone to lunch![J]. Current Opinion in Microbiology, 2002, 5: 216-222
- [59] Kawamura-Sato K, Shibayama K, Horii T, et al. Role of multiple efflux pumps in *Escherichia coli* in indole expulsion[J]. FEMS Microbiology Letters, 1999, 179(2): 345-352
- [60] Mueller RS, McDougald D, Cusumano D, et al. *Vibrio cholerae* strains possess multiple strategies for abiotic and biotic surface colonization[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(14): 5348-5360
- [61] Gerth K, Metzger R, Reichenbach H. Induction of myxospores in *Stigmatella aurantiaca* (myxobacteria): inducers and inhibitors of myxospore formation, and mutants with a changed sporulation behavior[J]. Journal of General Microbiology, 1993, 139: 865-871
- [62] Lee J, Attila C, Cirillo SLG, et al. Indole and 7-hydroxyindole diminish *Pseudomonas aeruginosa* virulence[J]. Microbial Biotechnology, 2009, 2(1): 75-90
- [63] Nikaido E, Giraud E, Baucheron S, et al. Effects of indole on drug resistance and virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium revealed by genome-wide analyses[J]. Gut Pathogens, 2012, 4(1): 5
- [64] Nikaido E, Yamaguchi A, Nishino K. AcrAB multidrug efflux pump regulation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by RamA in response to environmental signals[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(35): 24245-24253
- [65] Molina Santiago C, Daddaoua A, Fillet S, et al. Interspecies signalling: *Pseudomonas putida* efflux pump TtgGHI is activated by indole to increase antibiotic resistance[J]. Environmental Microbiology, 2014, 16(5): 1267-1281
- [66] Nishino K, Senda Y, Yamaguchi A. The AraC-family regulator GadX enhances multidrug resistance in *Escherichia coli* by activating expression of *mdtEF* multidrug efflux genes[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2008, 14(1): 23-29
- [67] Rahmati S, Yang S, Davidson AL, et al. Control of the AcrAB multidrug efflux pump by quorum-sensing regulator SdiA[J]. Molecular Microbiology, 2002, 43(3): 677-685
- [68] Nikaido E, Shirotsuka I, Yamaguchi A, et al. Regulation of the AcrAB multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in response to indole and paraquat[J]. Microbiology, 2011, 157(3): 648-655
- [69] Anyanful A, Dolan-Livengood JM, Lewis T, et al. Paralysis and killing of *Caenorhabditis elegans* by enteropathogenic *Escherichia coli* requires the bacterial tryptophanase gene[J]. Molecular Microbiology, 2005, 57(4): 988-1007
- [70] Martin K, Morlin G, Smith A, et al. The tryptophanase gene cluster of *Haemophilus influenzae* type b: evidence for horizontal gene transfer[J]. Journal of Bacteriology, 1998, 180(1): 107-118
- [71] Hu WS, Chen HW, Zhang RY, et al. The expression levels of outer membrane proteins STM1530 and OmpD, which are influenced by the CpxAR and BaeSR two-component systems, play important roles in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55(8): 3829-3837
- [72] Domka J, Lee J, Wood TK. YliH (BssR) and YceP (BssS) regulate *Escherichia coli* K-12 biofilm formation by influencing cell signaling[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2006, 72(4): 2449-2459
- [73] Di Martino P, Fursy R, Bret L, et al. Indole can act as an extracellular signal to regulate biofilm formation of *Escherichia coli* and other indole-producing bacteria[J]. Canadian Journal of Microbiology, 2003, 49(7): 443-449
- [74] Sasaki-Imamura T, Yano A, Yoshida Y. Production of indole from L-tryptophan and effects of these compounds on biofilm formation by *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2010, 76(13): 4260-4268
- [75] Zhang XS, García-Contreras R, Wood TK. YcfR (BhsA) influences *Escherichia coli* biofilm formation through stress response and surface hydrophobicity[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(8): 3051-3062
- [76] Kuczyńska-Wisnik D, Matuszewska E, Laskowska E. *Escherichia coli* heat-shock proteins IbpA and IbpB affect biofilm formation by influencing the level of extracellular indole[J]. Microbiology, 2010, 156(1): 148-157
- [77] Zhang OD, Wood TK, Peti W. Structure and function of the *E. coli* protein YmgB: a protein critical for biofilm formation and acid-resistance[J]. Journal of Molecular Biology, 2007, 373(1): 11-26
- [78] Chimere C, Field CM, Piñero-Fernandez S, et al. Indole prevents *Escherichia coli* cell division by modulating membrane potential[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2012, 1818(7): 1590-1594
- [79] Gaimster H, Cama J, Hernández-Ainsa S, et al. The indole pulse: a new perspective on indole signalling in *Escherichia coli*[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93168
- [80] Patient ME, Summers DK. ColE1 multimer formation triggers inhibition of *Escherichia coli* cell division[J]. Molecular Microbiology, 1993, 9(5): 1089-1095
- [81] Hirakawa H, Hayashi-Nishino M, Yamaguchi A, et al. Indole enhances acid resistance in *Escherichia coli*[J]. Microbial Pathogenesis, 2010, 49(3): 90-94
- [82] Stamm I, Lottspeich F, Plaga W. The pyruvate kinase of *Stigmatella aurantiaca* is an indole binding protein and essential for development[J]. Molecular Microbiology, 2005, 56(5): 1386-1395
- [83] Kim YG, Lee JH, Cho MH, et al. Indole and 3-indolylacetonitrile inhibit spore maturation in *Paenibacillus alvei*[J]. BMC Microbiology, 2011, 11(1): 119
- [84] Zhang LH, Dong YH. Quorum sensing and signal interference: diverse implications[J]. Molecular Microbiology, 2004, 53(6): 1563-1571
- [85] Ensley BD, Ratzkin BJ, Osslund TD, et al. Expression of naphthalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo[J]. Science, 1983, 222(4620): 167-169
- [86] Fishman A, Tao Y, Rui L, et al. Controlling the regiospecific oxidation of aromatics via active site engineering of toluene *para*-monooxygenase of *Ralstonia pickettii* PKO₁[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(1): 506-514
- [87] Tao Y, Fishman A, Bentley WE, et al. Altering toluene 4-monooxygenase by active-site engineering for the synthesis of 3-methoxycatechol, methoxyhydroquinone, and methylhydroquinone[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(14): 4705-4713
- [88] Rui L, Reardon KF, Wood TK. Protein engineering of toluene

- ortho*-monoxygenase of *Burkholderia cepacia* G4 for regioselective hydroxylation of indole to form various indigoid compounds[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2005, 66(4): 422-429
- [89] Yin B, Gu JD, Wan N. Degradation of indole by enrichment culture and *Pseudomonas aeruginosa* Gs isolated from mangrove sediment[J]. International Biodeterioration & Biodegradation, 2005, 56(4): 243-248
- [90] Doukyu N, Aono R. Biodegradation of indole at high concentration by persolvent fermentation with *Pseudomonas* sp. ST-200[J]. Extremophiles, 1997, 1(2): 100-105
- [91] Kamath AV, Vaidyanathan CS. New pathway for the biodegradation of indole in *Aspergillus niger*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1990, 56(1): 275-280
- [92] Fujisawa T, Shinohara K, Kishimoto Y, et al. Effect of miso soup containing Natto on the composition and metabolic activity of the human faecal flora[J]. Microbial Ecology in Health and Disease, 2006, 18(2): 79-84
- [93] Gillam EMJ, Notley LM, Cai H, et al. Oxidation of indole by cytochrome P450 enzymes[J]. Biochemistry, 2000, 39(45): 13817-13824
- [94] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(10): 3698-3703
- [95] Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, et al. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer β -amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid[J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(31): 21937-21942

2015年中国微生物学会及各专业委员会学术活动计划表(2-2)

序号	会议名称	主办/协办单位	时间	人数	地点	联系方式
12	第六届中国临床微生物学大会暨生物学与免疫学论坛	中国微生物学会临床微生物学专业委员会	9月 11-13日	400	待定	0574-87035856
13	生物安全培训会议	中国微生物学会微生物安全专业委员会	9月	80	武汉	18600189362
14	医学微生物学与免疫学专委会青年学组成立并学组研讨会	中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会	9月 下旬	100	重庆	hoofuquan@aliyun.com
15	第十一届全国病毒学学术会议	中国微生物学会病毒学专业委员会	10月	600	湖北 武汉	吴莹 wuying@im.ac.cn
16	全国发酵过程优化与控制高级技术培训班	中国微生物学会生化过程模型化与控制专业委员会	10月	80-100	上海	刘健 jliu@nc-bio.com
17	2015年医学真菌学新进展学术研讨会暨中美真菌班举办三十周年纪念会	中国微生物学会真菌学专业委员会	10月	200	江苏 南京	刘维达
18	2015年中国微生物学会学术年会	中国微生物学会	10月 23-26日	600	湖北 宜昌	杨海花, 王旭 010-64807200
19	第十八次全国环境微生物学学术研讨会	中国微生物学会环境微生物学专业委员会	11月 13-16日	500	江苏 镇江	蒋建东 025-84399726
20	第十届全国芽孢杆菌青年工作者学术研讨会	中国微生物学会农业微生物学专业委员会	11月底	100	湖北 武汉	胡晓敏 huxm@wh.iov.cn
21	中国微生物与白酒酿造技术研讨会	中国微生物学会工业微生物学专业委员会	12月	150	四川 宜宾	010-53218310
22	生物安全研讨会	中国微生物学会微生物安全专业委员会	12月	60	北京	18600189362
23	微生物的全基因组测序及生物信息学分析	中国微生物学会生物制品专业委员会	待定	150	待定	67095437/67095601