

# 肠道致病菌群体感应研究进展

田辉

田辉, 沈阳二四二医院感染科 辽宁省沈阳市 110034  
通讯作者: 田辉, 110034, 辽宁省沈阳市, 沈阳二四二医院感染科. tianhui711204@163.com  
电话: 024-86597019  
收稿日期: 2007-01-04 接受日期: 2007-01-20

## Quorum sensing in intestinal pathogens

Hui Tian

Hui Tian, Department of Infectious Diseases, Shenyang 242 Hospital, Shenyang 110034, Liaoning Province, China  
Correspondence to: Hui Tian, Department of Infectious Diseases, Shenyang 242 Hospital, Shenyang 110034, Liaoning Province, China. tianhui711204@163.com  
Received: 2007-01-04 Accepted: 2007-01-20

### Abstract

Quorum sensing (QS) is an important mechanism of cell-to-cell communication that involves density-dependent recognition of signaling molecules, resulting in modulation of gene expression. This phenomenon allows bacteria to act as a collective unit, i.e., a multicellular entity performing specific functions. Three major QS systems were used by bacteria. Various QS systems have been described in numerous enteric pathogens, and in many cases, the role of QS in the pathogenesis of the diseases caused by these organisms is not so clear-cut. Inhibition of QS signaling might represent a new target for antimicrobial therapy. The course and condition of disease in enteric pathogens may vary among different individuals due to variable levels of signaling molecules in the intestines of different individuals, which, in some degree, may lead to various levels of QS activity and transcription of QS-regulated genes in their intestines.

**Key Words:** Pathogens; Quorum sensing; Intestine

Tian H. Quorum sensing in intestinal pathogens. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):879-884

### 摘要

群体感应(quorum sensing, QS)是细菌细胞之

间交流的重要机制, 可调控基因表达. QS使细菌以多细胞实体行使单个细胞无法完成的功能, 调控细菌的多种活动. 根据细菌合成的信号分子和感应机制不同, QS系统主要分为三种. 肠道致病菌多拥有几种QS系统, 但一些QS系统的确切作用尚不十分明了. 替代抗菌素杀死致病菌, 抑制QS信号及毒力基因表达代表了抗微生物治疗的新靶位. 某种程度上, 肠道致病菌感染后, 个体病程、病情的差异就是由于个体肠道信号传递分子水平的差异, 导致了QS活性及其调控的基因转录不同所致.

**关键词:** 致病菌; 群体感应; 肠

田辉. 肠道致病菌群体感应研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(8):879-884  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/879.asp>

### 0 引言

群体感应(quorum sensing, QS)是涉及信号分子密度依赖性识别的一种细胞之间相互交流的重要机制, 可调控基因表达, 是细菌细胞外信号传递过程, 被认为是细菌的“语言”<sup>[1]</sup>. 1999年 Sperandio *et al*<sup>[2]</sup>率先报道了肠道致病菌QS作用之后, 相关研究迅猛进展. 目前认为, 通过QS细菌在毒力决定簇表达前高浓度积聚, 协调一致的攻击, 适时释放毒力因子, 抵抗宿主免疫防御, 以便体内存活<sup>[3]</sup>. 一些肠道致病菌QS范例业已产生了些疾病进程新理念. 不过由于多数研究局限于体外, 肠道致病菌QS在发病机制中的确切作用尚待进一步阐明.

### 1 QS特性

为了适应复杂多变的环境, 细菌可以通过细胞内或细胞间的信息交流来协调群体行为, 以集体单位即多细胞实体行使单个细胞无法完成的功能<sup>[4]</sup>. QS是细菌细胞之间信号传递机制, 是细菌对信号传递分子即激素样有机化合物-自诱导剂(autoinducer, AI)的应答过程, 呈剂量依赖模式. AI可由同一菌种或不同菌丛的细菌分泌产生. 当AI浓度达到临界阈值时, 细菌检测

### ■背景资料

目前研究表明, 肠道致病菌使用LuxR/I、LuxS/AI-2和AI-3/肾上腺素/去甲肾上腺素等几种群体感应(QS)系统来操纵纵泳动力、生物被膜形成及毒力基因表达等, 以在宿主体内引发感染并使之持续. 深入研究肠道致病菌QS分子的生物化学机制, 将提高对肠道致病菌发病机制的认知, 产生应对感染的新策略.

## ■研究前沿

通过QS致病菌在感染进展前释放毒力因子, 压制宿主防御, 这基本解释了非肠道致病菌QS作用。由于胃肠道有众多的微生物菌群及相当量宿主产生的信号分子, 对肠道致病菌而言QS也许还有其他作用尚待研究。

到这些信号, 通过变更基因表达产生相应反应。QS现象最早在一种海洋发光细菌费希尔弧菌中发现并描述。目前认为QS能调控细菌的多种活动: 如生物发光, 成群浮游, 质粒转移, 胞外蛋白酶产生, 抗生素合成, 生物被膜形成, DNA摄取能力, 致病菌毒力基因表达, 还可影响细菌细胞表面电动力学特性<sup>[5-7]</sup>。通过QS细菌协调信号, 操纵生化反应, 防止不适合特定环境的种群过度增殖, 避免环境内营养素耗竭, 废物产生过度而有害于整个群体。也就是说QS功效上决定了种群适应性<sup>[8]</sup>。

## 2 QS系统

根据细菌合成的信号分子和感应机制不同, QS系统主要分为3种<sup>[1]</sup>。第一种QS系统是革兰阴性菌使用的LuxR/I系统, 其AI是酰基高丝氨酸内酯(AHL<sub>s</sub>), 合成底物是S-腺苷甲硫氨酸(SAM)。LuxI型蛋白是AHL合成酶, LuxR型蛋白是AHL受体。迄今已发现70余种LuxR/I系统。一些菌种能产生几种AHL, 也有几对LuxR/I系统, 如假单胞菌属。已有报道表明AHL<sub>s</sub>能调控人体部分细胞的基因表达。第二种QS系统是革兰阳性菌使用, 其AI是寡肽, 不能自由穿越细胞膜, 需ABC转运蛋白(ATP-Binding cassette exporter protein)或其他膜通道蛋白的协助才能跨越胞膜<sup>[9]</sup>。被菌体上的双组分磷酸激酶系统识别后, 经由外膜感应器激酶蛋白磷酸化, 激活应答调节器结合DNA特定靶位调控转录。此类AI特异性强于AHL<sub>s</sub>, 非同族AI及受体不互相识别, 同一细菌不同亚群产生的AI不仅不激活而且还抑制另外亚群基因表达。第三种QS系统主要用于不同菌种间交流, 多种革兰阴性菌及革兰阳性菌都使用, 对肠道致病菌尤为重要<sup>[10]</sup>。包括LuxS/AI-2和AI-3/肾上腺素/去甲肾上腺素信号传递系统。LuxS是种代谢酶, 将核糖体-高半胱氨酸转化成高半胱氨酸及4, 5-二氢体-2, 3-戊烷二酮, 后者易溶于水环化成几种呋喃糖, 其中一种即为AI-2的前体。AI-2是呋喃硼酸二酯, 弧菌属AI-2受体是外周胞质蛋白LuxP, 其他菌属是Lsr<sup>[11]</sup>。与AI-2不同AI-3是种芳香族化合物, 不含糖支架, 不影响SAM代谢, 其合成不依赖LuxS基因<sup>[12]</sup>。肾上腺素、去甲肾上腺素是宿主信号传递系统, 前者经肾上腺髓质释放入血, 随血流抵达肠道; 后者可由肠神经系统分泌<sup>[13]</sup>。QS大肠杆菌调节器C(QseC)

感应器激酶既是细菌的肾上腺素能受体, 又是肠道微生物菌从产生的AI-3受体, 可应答界间信号传递激活毒力基因表达<sup>[14]</sup>。

## 3 肠道致病菌QS作用

3.1 致病性大肠杆菌 肠出血性大肠杆菌(EHEC)可致血性腹泻和溶血性尿毒综合征, 肠致病性大肠杆菌(EPEC)是发展中国家婴儿腹泻的重要病因。两者特征性的肠组织病理学改变是: 微绒毛破坏和细胞支架重排成柱脚样结构即附着擦抹(attaching and effacing, AE)性损害。AE表型基因由染色体内致病岛编码, 称为肠细胞擦抹基因座(LEE)。LEE区含5种主要的操纵子, 编码III型分泌系统(TTSS), 使效应器蛋白移位入肠上皮细胞导致显著的细胞支架改变引发AE损伤<sup>[15]</sup>。

LuxS/AI-3 QS系统操纵了EHEC TTSS、鞭毛表达、泳动力的调控, 及其毒力基因表达<sup>[16]</sup>。Sperandio *et al*<sup>[17]</sup>研究显示, LuxS突变株flhDC(编码鞭毛的主调节器)及mot操纵子(编码泳动力基因)转录下降。由于EHEC感染量极低(10-100 CFU), 推断当EHEC进入结肠, 那里众多的共生菌属多拥有LuxS/AI-3 QS系统, 提醒了EHEC定居; 加之又有细菌与宿主的多重信号, 更进一步精确调控EHEC基因表达, 一部分基因(如编码鞭毛的)先表达, 另一部分基因(如编码TTSS的)稍晚些表达<sup>[18]</sup>。EHEC也有lsr操纵子, 可识别和摄取AI-2, 但AI-2信号传递作用还未明确。EPEC QS调控类似于EHEC, 但其有质粒编码的调节器, 能增加LEE基因表达; 也可产生束状纤毛, 调节EPEC与上皮细胞黏附形成致密微菌落, 允许局部信号分子高密度聚集<sup>[19-20]</sup>。这些代偿机制帮助EPEC定居在共生菌少的小肠。

EHEC, EPEC QS调控中存在类似的级联反应, 至少有6种调控因子参与, 编码基因为Qse。当细胞外膜同一受体识别AI-3和肾上腺素/或去甲肾上腺素后, 信号分子被输入浆膜外周空间, 先后与二种主要的双组分系统感应器激酶QseBC及QseEF相互作用。QseC感应这些信号激活鞭毛调节器, 使QseB应答调节器磷酸化, 与flhDc启动子结合激活鞭毛调节器表达, QseB也可与自身启动子结合正调控自身转录<sup>[21-22]</sup>。随后QseE转录信号激活LEE基因表达, QseF是QseE的应答调节器, 但在何种水平QseF调控LEE基因转录尚不明。

QseA和QseD均是LysR家族成员, 两者进一步调控了LEE基因表达. QseA对鞭毛调节器无作用, 能结合并直接激活LEE1操纵子内编码的ler转录, 也能激活LEE内griRA操纵子转录, griA激活ler转录, griR阻遏ler转录; 然后ler经级联反应模式激活其他LEE基因转录<sup>[23-24]</sup>. QseD能调控LEE和鞭毛基因表达. 这种AI-3依赖的QS信号传递级联反应也可见于肠杆菌科中绝大多数细菌, 如沙门菌、耶尔森菌、志贺氏菌等, 最为显著的特征就是所有菌株编码转录因子基因总精确的位于相同的同源染色体上, 并且不同菌种间展现出高度的一致, 可见在肠杆菌科这种信号传递级联反应功能上是保守的<sup>[18]</sup>.

肠集聚性黏附大肠杆菌(EAEC)是儿童、成人腹泻的常见病因. 其QS系统有Qse/LuxS, Lsr/LuxS, SdiA(LuxR同系物), 但这些QS系统的确切作用尚不十分清楚. Ruiz-Perez *et al*<sup>[25]</sup>采用连续流动厌氧粪便培养系统发现, QS调控EAEC毒力基因的一种球形转录调节器aggR. 肠球菌和梭状芽胞杆菌产生一种或更多的底物上调aggR表达, 而乳杆菌、韦荣球菌则下调此基因表达. 但调控aggR表达的特异性QS系统并未识别.

**3.2 沙门菌** 沙门菌中存在如EHEC一样的AI-3和肾上腺素信号传递级联反应<sup>[26]</sup>. 无LuxI基因, 不能产生AHL<sub>s</sub>, 但有SdiA<sup>[27]</sup>. 他可起到“探测器”作用检测其他菌种产生的AHL<sub>s</sub>, 能调控极少数沙门菌基因, 其中一种rck涉及了拮抗人类补体. 不过, 动物感染模型中, SdiA基因突变对毒力无任何影响<sup>[28]</sup>. 沙门菌能产生AI-2, 通过lsr操纵子调控ABC输出系统表达, 此系统涉及AI-2分子摄取和细胞内摄作用<sup>[29]</sup>.

**3.3 霍乱弧菌** 与多数细菌相反, 在高细胞浓度时霍乱弧菌QS系统表达受阻<sup>[30-32]</sup>. 霍乱弧菌主要的毒力因子是霍乱肠毒素(CT)及毒素协同调节菌毛(TCP). 霍乱弧菌有3种平行的QS系统, LuxO是关键应答调节器<sup>[33-34]</sup>. 系统1是HSL AI系统, 其AI合成酶称为CqsA, 感应器是CqsS. 系统2是LuxS/AI-2系统, 感应器是LuxO, LuxP. 遗传学证据表明存在系统3, 但其组成元素目前未明确. 这3种系统均涉及了一种LuxR同系物, 称为HapR<sup>[35]</sup>. HapR是毒力基因、生物被膜形成的阻遏蛋白及Hap蛋白酶激活剂. 新近Lenz *et al*<sup>[36]</sup>研究显示, 霍乱弧菌VarS/VarA双组分感应系统操控了依赖QS

的基因表达.

在低细胞浓度时, AI浓度低, 空位感应器将磷酸钠逐步传递至LuxO蛋白. LuxO磷酸化后激活小RNA转录, 与Hfq形成复合物, 造成HapR mRNA不稳定转录抑制HapR表达. 低水平HapR只允许CT, TCP和生物被膜形成基因表达. 在高细胞浓度时, 磷酸钠流出逆转, 致LuxO失活, 导致HapR表达, 间接抑制CT, TCP表达, 直接抑制生物被膜形成, 但激活血凝素蛋白酶转录. Hammer *et al*<sup>[34]</sup>提出, 感染早期CT、TCP、生物被膜低浓度表达有助于肠道定居; 感染晚期, 霍乱弧菌浓度高, 终止生物被膜形成, 增加Hap蛋白酶产量, 有助于细菌离开宿主, 适应环境贮池.

**3.4 粪肠球菌** 肠球菌是人类肠道正常栖息菌, 是医源性感染的重要原因, 可致手术部位感染、血行感染和尿路感染<sup>[37]</sup>. 主要的毒力因子是溶细胞素, 他不仅对某些宿主靶细胞是致死毒素, 也是一种能杀死同一环境内其他细菌的细菌素, 而且还担任肠球菌基因表达的AI. 溶细胞素由2个亚单位CylL<sub>L</sub>和CylL<sub>S</sub>组成, 细胞外活性形式是CylL<sub>L</sub>"和CylL<sub>S</sub>'. 溶细胞素由细胞外CylL<sub>S</sub>'亚单位达到阈值浓度后, 担当AI激活Cyl转录自身调控表达<sup>[38]</sup>. 有研究发现, 溶细胞素在厌氧条件下表达增加<sup>[39]</sup>. 由于厌氧条件是胃肠道的主要环境信号, 所以区分肠球菌基因是厌氧菌直接调控还是间接调控尚需复杂而艰苦的努力. Coburn *et al*<sup>[40]</sup>研究显示, CylL<sub>L</sub>"优先与靶细胞膜结合, 允许游离CylL<sub>S</sub>'积聚超过诱导阈值, 激活Cyl表达, 产生高水平溶细胞素. 有学者提出既是AI又是细菌素的溶细胞素是造成肠道菌丛改变, 允许难辨梭状芽胞杆菌移生的原因, 此假说有待证实<sup>[41]</sup>. 粪肠球菌另一个QS系统称做Fsr, 诸多方面类似于金葡菌Agr系统. 此系统能激活明胶酶和丝氨酸蛋白酶这二种毒力因子相关蛋白酶<sup>[42]</sup>. 粪肠球菌也有LuxS同系物, 但该系统对其毒力的作用尚未研究<sup>[43]</sup>.

**3.5 耶尔森菌** 小肠结肠炎耶尔森菌和假结核耶尔森菌可致人类腹泻. 耶尔森菌具有高度保守的AHL依赖性QS系统, 能操控细胞集聚, 通过鞭毛调控的级联反应操控泳动力<sup>[44]</sup>. 小肠结肠炎耶尔森菌有一对LuxR/I同系物, 称为YenR/I, 可产生5种AI, YenI直接合成3-oxo-C6-HSL, C6-HSL, 3-oxo-C10-HSL, 3-oxo-C12-HSL, 3-oxo-C4-HSL, YenI突变株泳动

#### ■ 相关报道

目前, 对肠道致病菌QS研究还处于起步阶段, 国外学者正逐步阐明肠道致病菌都有哪些QS系统及其作用, 国内鲜见此方面报道.

## ■应用要点

文章简要概括了细菌QS系统,重点讨论了肠道致病菌QS作用,不同肠道菌之间QS的异同,以明确肠道致病菌毒力机制新观点,发展肠道共生菌丛新理念。

力消失,与AHL摄取无关,对YenR、flhDC、fliA(鞭毛 $\sigma$ 因子)表达无作用,但下调*flhB*(鞭毛蛋白结构基因)表达<sup>[45]</sup>。假结核耶尔森菌有2对LuxR/I同系物,操控泳动力和细胞凝集,即YpsI/R及YtbI/R。可产生3种AI, C6-HSL, 3-oxo-C6-HSL, C8-HSL。YpsI合成3-oxo-C6-HSL, YtbI合成C8-HSL, 而YpsI和YtbI均可合成C6-HSL。温度在决定激活哪一种AI合成酶及与哪一种AI结合方面尤为重要。YpsR突变可致主要的鞭毛蛋白亚单位过表达和泳动力增加。YpsI/R和YtbI/R有QS级联反应, YpsR可协助调控YtbI/R。耶尔森菌也有Qse/LuxS, Lsr/LuxS QS系统,但确切的作用尚不明了。

3.6 产气荚膜杆菌 产气荚膜杆菌可致气性坏疽和食源性疾病。早有报道此菌能产生胞外信号传递分子即A物质激活 $\theta$ 毒素表达,不过这似乎与AI-2不同是另外的未定性AI。此菌LuxS/AI-2 QS系统增加细胞外 $\alpha$ 、 $\kappa$ 、 $\theta$ 毒素表达,与转录及转录后机制相关<sup>[46]</sup>。

3.7 福氏志贺氏菌 痢疾的主要病因,致感染剂量低,有TTSS,这两点特性与EHEC相似。LuxS/AI-2系统调控TTSS内负责侵入宿主细胞位点ipa, mxi和spa表达<sup>[47]</sup>。LuxS位点突变能造成VirB(表达这些侵入位点必须的一种转录因子)表达下降,但是未影响侵入操纵子表达,而且LuxS突变株在组织培养中是有全部毒力的。与EHEC, EPEC不同,志贺氏菌能有效侵入宿主细胞,因此可能在肠腔仅短时间内暴露于来自正常菌丛的高水平AI。

3.8 空肠弯曲菌 最常见的食源性疾病病因。LuxS/AI-2系统调控空肠弯曲菌泳动力<sup>[48]</sup>。在半固体培养基中, LuxS突变株泳动力下降,主要鞭毛蛋白基因flaA转录减少。同时凝集反应能力下降,则表明QS可能涉及了空肠弯曲菌表面结构形成<sup>[49]</sup>。

3.9 弧菌科致病菌 创伤弧菌感染是最常见的食海鲜致死原因,尤其伴发肝病者感染后常死于脓毒血症。此菌有两种QS系统, LuxS/AI-2和SmcR(一种LuxR同系物),均能调控蛋白酶及溶血素表达,可能存在相互作用或等级反应。Kim *et al*<sup>[50]</sup>发现,鼠模型中LuxS突变株50%致死量、细胞毒力都显著下降; LuxS突变株蛋白酶活力下降,溶血素活性增加。SmcR突变株也能降低蛋白酶活力,增加溶血素活性,但是SmcR突变株致病力与野生株相仿,表明SmcR对致病力非必需<sup>[51]</sup>。

副溶血弧菌致死性较创伤弧菌差,但在进食海产品致胃肠炎中发病率更高。副溶血弧菌基因组序列有TTSS,受QS调控<sup>[52]</sup>。副溶血弧菌拥有所有的Lux调节器包括LuxM/R和LuxS。副溶血弧菌LuxR突变同系物称为OpaR,对TTSS有显著影响。与霍乱弧菌相仿, QS负向调节TTSS。在低细胞浓度时,副溶血弧菌分泌效应器蛋白,当高细胞浓度时,终止分泌,可能也是准备从肠道移位至水生环境的作用。

亲水气单胞菌致感染性腹泻病例逐渐增多,在宿主防御免疫减退时可引发严重感染。新近, Sha *et al*<sup>[53]</sup>研究发现,此菌拥有受QS调控的TTSS。亲水气单胞菌主要毒力因子是II型分泌细胞毒性肠毒素,具有溶血性、细胞毒性和肠毒性,可致鼠感染模型死亡。单胞菌外膜蛋白B(AopB)与TTSS移位器形成相关。删除AopB编码基因产生的同源基因突变株细胞毒性和AHL产生力降低,应用原位基因后可补体激活这些效应。

## 4 基于QS的治疗

替代抗菌素杀死致病菌,抑制QS信号及毒力基因表达代表了抗微生物治疗的新靶位<sup>[54]</sup>。这些方法给解决抗菌素耐药带来了新希望,并且在一些绿脓单胞菌、金葡菌感染动物模型中已获得了些进展<sup>[55-56]</sup>。然而胃肠道有众多微生物菌群,其基因数量远超过人类基因数量<sup>[57]</sup>。99.9%以上共生菌是专性厌氧菌,对人类益处颇多,可供营养,防御感染,促进免疫系统和肠黏膜成熟。此外肠道还有包括微生物和宿主产生的大量信号分子,使在肠道致病菌中应用抗QS治疗变得十分复杂。前车之鉴就是广谱抗菌素使用与难辨梭状芽胞杆菌感染发生相关。一旦干扰了肠道正常菌丛将可能导致负面效应。另外,一些信号分子具有下调免疫应答的特性,可用于开发新的免疫调控化合物,治疗自身免疫性疾病<sup>[58]</sup>。

QS的基本特性就是细菌的密度越大,则信号传递分子的密度就越大,细胞间交流的机会就越多。某种程度上,肠道致病菌感染后,个体病程、病情的差异就是由于个体肠道信号传递分子水平的差异,导致了QS活性及其调控的基因转录不同所致。随着对肠道致病菌QS研究不断深入,必将出现肠道致病菌毒力机制新观点,发展肠道共生菌丛新理念,产生与致病菌战斗的新策略。

## 5 参考文献

- 1 Reading NC, Sperandio V. Quorum sensing: the many languages of bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 254: 1-11
- 2 Sperandio V, Mellies JL, Nguyen W, Shin S, Kaper JB. Quorum sensing controls expression of the type III secretion gene transcription and protein secretion in enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15196-15201
- 3 Yao Y, Vuong C, Kocianova S, Villaruz AE, Lai Y, Sturdevant DE, Otto M. Characterization of the *Staphylococcus epidermidis* accessory-gene regulator response: quorum-sensing regulation of resistance to human innate host defense. *J Infect Dis* 2006; 193: 841-848
- 4 Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science* 2006; 311: 1113-1116
- 5 Keller L, Surette MG. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 249-258
- 6 Taga ME, Bassler BL. Chemical communication among bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 Suppl 2: 14549-14554
- 7 Eboigbodin KE, Newton JR, Routh AF, Biggs CA. Bacterial quorum sensing and cell surface electrokinetic properties. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006; 73: 669-675
- 8 Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 191-197
- 9 徐凯进, 李兰娟, 邢亦春, 吴仲文, 俞云松, 盛吉芳, 陈亚岗. 细菌的群体感应系统. *中华传染病杂志* 2006; 24: 356-358
- 10 Bassler BL. Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. *Cell* 2002; 109: 421-424
- 11 Taga ME, Semmelhack JL, Bassler BL. The LuxS-dependent autoinducer AI-2 controls the expression of an ABC transporter that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol* 2001; 42: 777-793
- 12 Walters M, Sircili MP, Sperandio V. AI-3 synthesis is not dependent on luxS in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2006; 188: 5668-5681
- 13 Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96
- 14 Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10420-10425
- 15 Sperandio V, Torres AG, Giron JA, Kaper JB. Quorum sensing is a global regulatory mechanism in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Bacteriol* 2001; 183: 5187-5197
- 16 Walters M, Sperandio V. Autoinducer 3 and epinephrine signaling in the kinetics of locus of enterocyte effacement gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2006; 74: 5445-5455
- 17 Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8951-8956
- 18 Kaper JB, Sperandio V. Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2005; 73: 3197-3209
- 19 Falcao JP, Sharp F, Sperandio V. Cell-to-cell signaling in intestinal pathogens. *Curr Issues Intest Microbiol* 2004; 5: 9-17
- 20 Moreira CG, Palmer K, Whiteley M, Sircili MP, Trabulsi LR, Castro AF, Sperandio V. Bundle-forming pili and EspA are involved in biofilm formation by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2006; 188: 3952-3961
- 21 Sperandio V, Torres AG, Kaper JB. Quorum sensing *Escherichia coli* regulators B and C (QseBC): a novel two-component regulatory system involved in the regulation of flagella and motility by quorum sensing in *E. coli*. *Mol Microbiol* 2002; 43: 809-821
- 22 Clarke MB, Sperandio V. Transcriptional autoregulation by quorum sensing *Escherichia coli* regulators B and C (QseBC) in enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC). *Mol Microbiol* 2005; 58: 441-455
- 23 Sperandio V, Li CC, Kaper JB. Quorum-sensing *Escherichia coli* regulator A: a regulator of the LysR family involved in the regulation of the locus of enterocyte effacement pathogenicity island in enterohemorrhagic *E. coli*. *Infect Immun* 2002; 70: 3085-3093
- 24 Deng W, Puente JL, Gruenheid S, Li Y, Vallance BA, Vazquez A, Barba J, Ibarra JA, O'Donnell P, Metalnikov P, Ashman K, Lee S, Goode D, Pawson T, Finlay BB. Dissecting virulence: systematic and functional analyses of a pathogenicity island. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3597-3602
- 25 Ruiz-Perez F, Sheikh J, Davis S, Boedeker EC, Nataro JP. Use of a continuous-flow anaerobic culture to characterize enteric virulence gene expression. *Infect Immun* 2004; 72: 3793-3802
- 26 Walters M, Sperandio V. Quorum sensing in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Int J Med Microbiol* 2006; 296: 125-131
- 27 Michael B, Smith JN, Swift S, Heffron F, Ahmer BM. SdiA of *Salmonella enterica* is a LuxR homolog that detects mixed microbial communities. *J Bacteriol* 2001; 183: 5733-5742
- 28 Ahmer BM. Cell-to-cell signalling in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Mol Microbiol* 2004; 52: 933-945
- 29 Taga ME, Miller ST, Bassler BL. Lsr-mediated transport and processing of AI-2 in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol* 2003; 50: 1411-1427
- 30 Zhu J, Miller MB, Vance RE, Dziejman M, Bassler BL, Mekalanos JJ. Quorum-sensing regulators control virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3129-3134
- 31 Kovacikova G, Skorupski K. Regulation of virulence gene expression in *Vibrio cholerae* by quorum sensing: HapR functions at the aphA promoter. *Mol Microbiol* 2002; 46: 1135-1147
- 32 Zhu J, Mekalanos JJ. Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*. *Dev Cell* 2003; 5: 647-656
- 33 Miller MB, Skorupski K, Lenz DH, Taylor RK, Bassler BL. Parallel quorum sensing systems converge to regulate virulence in *Vibrio cholerae*. *Cell* 2002; 110: 303-314
- 34 Hammer BK, Bassler BL. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol* 2003; 50: 101-104
- 35 Lenz DH, Mok KC, Lilley BN, Kulkarni RV, Wingreen NS, Bassler BL. The small RNA chaperone Hfq and multiple small RNAs control quorum sensing in *Vibrio harveyi* and *Vibrio*

## ■名词解释

群体感应(quorum sensing, QS): 涉及信号分子密度依赖性识别的一种细胞之间相互交流的重要机制, 是细菌对信号传递分子即激素样有机化合物-自诱导剂(autoinducer, AI)的应答过程, 呈剂量依赖模式。

# 同行评价

本文综述了肠道致病菌群体感应的研究进展, 文章总体书写流畅, 逻辑性较强, 对临床有一定指导价值.

- 36 Lenz DH, Miller MB, Zhu J, Kulkarni RV, Bassler BL. CsrA and three redundant small RNAs regulate quorum sensing in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol* 2005; 58: 1186-1202
- 37 Coburn PS, Gilmore MS. The *Enterococcus faecalis* cytolysin: a novel toxin active against eukaryotic and prokaryotic cells. *Cell Microbiol* 2003; 5: 661-669
- 38 Haas W, Shepard BD, Gilmore MS. Two-component regulator of *Enterococcus faecalis* cytolysin responds to quorum-sensing autoinduction. *Nature* 2002; 415: 84-87
- 39 Day AM, Cove JH, Phillips-Jones MK. Cytolysin gene expression in *Enterococcus faecalis* is regulated in response to aerobiosis conditions. *Mol Genet Genomics* 2003; 269: 31-39
- 40 Coburn PS, Pillar CM, Jett BD, Haas W, Gilmore MS. *Enterococcus faecalis* senses target cells and in response expresses cytolysin. *Science* 2004; 306: 2270-2272
- 41 Ozaki E, Kato H, Kita H, Karasawa T, Maegawa T, Koino Y, Matsumoto K, Takada T, Nomoto K, Tanaka R, Nakamura S. *Clostridium difficile* colonization in healthy adults: transient colonization and correlation with enterococcal colonization. *J Med Microbiol* 2004; 53: 167-172
- 42 Nakayama J, Chen S, Oyama N, Nishiguchi K, Azab EA, Tanaka E, Kariyama R, Sonomoto K. Revised model for *Enterococcus faecalis* fsr quorum-sensing system: the small open reading frame fsrD encodes the gelatinase biosynthesis-activating pheromone propeptide corresponding to staphylococcal agrD. *J Bacteriol* 2006; 188: 8321-8326
- 43 Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol* 2001; 41: 463-476
- 44 Atkinson S, Sockett RE, Camara M, Williams P. Quorum sensing and the lifestyle of *Yersinia*. *Curr Issues Mol Biol* 2006; 8: 1-10
- 45 Atkinson S, Chang CY, Sockett RE, Camara M, Williams P. Quorum sensing in *Yersinia enterocolitica* controls swimming and swarming motility. *J Bacteriol* 2006; 188: 1451-1461
- 46 Ohtani K, Hayashi H, Shimizu T. The luxS gene is involved in cell-cell signalling for toxin production in *Clostridium perfringens*. *Mol Microbiol* 2002; 44: 171-179
- 47 Day WA Jr, Maurelli AT. *Shigella flexneri* LuxS quorum-sensing system modulates virB expression but is not essential for virulence. *Infect Immun* 2001; 69: 15-23
- 48 Jeon B, Itoh K, Misawa N, Ryu S. Effects of quorum sensing on flaA transcription and autoagglutination in *Campylobacter jejuni*. *Microbiol Immunol* 2003; 47: 833-839
- 49 Elvers KT, Park SF. Quorum sensing in *Campylobacter jejuni*: detection of a luxS encoded signalling molecule. *Microbiology* 2002; 148: 1475-1481
- 50 Kim SY, Lee SE, Kim YR, Kim CM, Ryu PY, Choy HE, Chung SS, Rhee JH. Regulation of *Vibrio vulnificus* virulence by the LuxS quorum-sensing system. *Mol Microbiol* 2003; 48: 1647-1664
- 51 Shao CP, Hor LI. Regulation of metalloprotease gene expression in *Vibrio vulnificus* by a *Vibrio harveyi* LuxR homologue. *J Bacteriol* 2001; 183: 1369-1375
- 52 Henke JM, Bassler BL. Quorum sensing regulates type III secretion in *Vibrio harveyi* and *Vibrio parahaemolyticus*. *J Bacteriol* 2004; 186: 3794-3805
- 53 Sha J, Pillai L, Fadl AA, Galindo CL, Erova TE, Chopra AK. The type III secretion system and cytotoxic enterotoxin alter the virulence of *Aeromonas hydrophila*. *Infect Immun* 2005; 73: 6446-6457
- 54 Kaufmann GF, Sartorio R, Lee SH, Mee JM, Altobelli LJ 3rd, Kujawa DP, Jeffries E, Clapham B, Meijler MM, Janda KD. Antibody interference with N-acyl homoserine lactone-mediated bacterial quorum sensing. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 2802-2803
- 55 Hentzer M, Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112: 1300-1307
- 56 Smith RS, Iglewski BH. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing as a potential antimicrobial target. *J Clin Invest* 2003; 112: 1460-1465
- 57 Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003; 299: 2074-2076
- 58 Pritchard DI, Todd I, Brown A, Bycroft BW, Chhabra SR, Williams P, Wood P. Alleviation of insulinitis and moderation of diabetes in NOD mice following treatment with a synthetic *Pseudomonas aeruginosa* signal molecule, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Acta Diabetol* 2005; 42: 119-122

电编 李琪 编辑 王晓瑜