

• 综 述 •

细菌的群体感应系统

王瑛 综述 陈良安 审校

感染性疾病是临床最为常见也是最难解决的疾病,抗生素是治疗感染的主要手段。抗生素的广泛使用,使得耐药率持续增加,感染成为人们面临的一种越来越难治疗的疾病。当细菌以群体形式存在时,如细菌生物被膜的产生,可使得细菌的生长模式、代谢状态和耐药性发生显著的变化,是造成难治性医院感染的主要原因。过去认为单个细胞对外界环境刺激的反应仅来源于周围环境中的化学信号,现在认为这种细菌学的观点过于简单化,因为细菌之间可以通过细菌本身释放的激素样有机化合物——自诱导物(autoinducer, AI)来交流,从而改变胞内遗传物质的转录和翻译,调节细菌的生长代谢,并导致细菌毒力、耐药性的变化,此被称为群体感应(quorum sensing, QS)信号系统,简称 QS 系统。QS 现象是于 1977 年在一种海洋发光细菌 *Vibrio fischeri* 中首次发现的^[1],是细菌通过分泌可溶性信号分子来监测群体密度并协调细菌生物功能的信息交流机制,经过近十年的研究表明, QS 系统在细菌的许多生理功能方面都有重要的作用,此系统包括 AI 的产生、释放和检测^[2],通过检测周围细菌的密度,当细菌密度达到一定的阈值时,细菌可以通过调整相应的基因表达而改变自身生长方式及行为,从而维持这种多种群社区的稳定,甚至在种内或种间产生冲突时,也发挥一定作用^[3]。其功能涉及如生物发光,生物被膜的形成、游走,毒力因子的表达,抗生素的产生, DNA 的摄取,细菌的生存和致病能力,这些已逐渐成为医学界研究的热点。

1 革兰阴性菌 QS 系统

费氏孤菌是最早发现并进行 QS 系统研究的革兰阴性菌,虽然每种革兰阴性菌所产生的群体感应机制不同,但其调控蛋白具有高度同源性,目前研究

的大多数革兰阴性菌都存在与之相同的 QS 系统,被称之为 LuxI-AHL 型 QS 系统^[4]。脂肪酰基高丝氨酸内酯(acyl homoserine lactones, AHL),是一类特殊的小分子水溶性化合物,可作为 QS 系统中的自诱导剂, LuxI 是一类可催化合成 AI 的胞内蛋白酶。LuxI 类蛋白酶可催化带有酰基的载体蛋白的酰基侧链与 S-腺苷蛋氨酸上的高丝氨酸结合生成 AHL。不同革兰阴性菌的 LuxI-AHL 型 QS 系统有所差别,其 AHL 类自诱导剂都是以高丝氨酸为主体,差别只是酰基侧链的有无及侧链的长短不同^[5]。作为革兰阴性菌特有的自诱导剂 AHL 可自由出入于细胞内外^[6],随着细菌密度的增加,当细胞外周环境中的细菌分泌的 AHL 积聚到一定浓度阈值时,可与细胞质中的作为受体的 LuxR 蛋白的氨基残端结合,激活所调控的基因表达。

在以 AHL 为自诱导剂的革兰阴性菌 QS 系统中,信号传导途径具有多样性,目前以铜绿假单胞菌研究最为成熟,它主要包含四套 QS 体系:第一套 lasR/lasI 体系,由转录激活因子 LasR 和乙酰高丝氨酸内酯合成酶 LasI 蛋白组成, lasI 能指导 AI N-3-氧代十二烷酰-高丝氨酸内酯(3-oxo-C₁₂-HSL)的合成,并以主动转运的方式分泌到胞外,达到一定的阈浓度时可结合 LasR,并激活转录,增强包括碱性蛋白酶、外毒素 A、弹性蛋白酶在内的毒力因子的基因转录,可以使铜绿假单胞菌毒力基因的表达增高。第二套 QS 体系 rhlR/rhlI 系统, rhlR 是转录调节子, rhlI 可编码 AHL 合成酶,该系统产生的一种结构为 C₆-HSL 的高丝氨酸内酯类自诱导物,可自由通过细胞膜,调控大量基因的表达,如指导鼠李糖脂溶血素、几丁质酶、氰化物、绿脓菌素等物质的产生。2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮(pseudomonas quinolone signal, PQS)是近期发现的铜绿假单胞菌第三套 QS 系统——喹诺酮信号系统的信号分子,具有抗菌活性^[7],不溶于水,关于它如何行使菌间信号转导的机制尚不明确,可能是通过一种“胞吐”样转运机制在细菌间传导 PQS 信号^[8]。PQS 可以连接 Las 和 Rhl 两个系统,一方面 Las 和 Rhl 控制着

收稿日期:2007-06-15

作者单位:100853 北京市,解放军总医院呼吸科

作者简介:王瑛,女,1971年10月生,山东省济南市人,在读博士研究生,主治医师。Tel:010-66936184

通讯作者:陈良安, Tel:010-66939361

PQS生成,另一方面PQS又影响着Las和Rhl的基因表达,两者之间存在着微妙的平衡关系。此外PQS还在调整细菌密度及释放毒力因子方面起着一定的作用。除上述三种QS系统,最近还发现了另一种铜绿假单胞菌QS辅助系统GacS/GacA系统,且已证明在提高细菌游走能力、释放可水解醋酸钠、促进生物被膜形成中发挥重要作用^[9]。

2 革兰阳性菌QS系统

革兰阳性菌QS系统主要是用小分子多肽(oligo-peptide)作为自诱导物(autoinducer peptide, AIP),不同的细菌其AIP分子大小也不同,不能自由穿透细胞壁,需通过ABC转运系统(ATP-binding-cassette)或其它膜通道蛋白作用,到达胞外行使功能。位于膜上的AIP信号识别系统与AIP结合后,激活膜上的组胺酸蛋白激酶,促进激酶中组氨酸残基磷酸化,磷酸化后的受体蛋白能与DNA特定靶位点结合,从而激活一种或多种靶基因而行使功能^[10]。AIP不仅能检测细菌密度,影响生物被膜的形成,而且还能调控不同菌种之间的关系。以表皮葡萄球菌的自体诱导物与4株金黄色葡萄球菌的QS相互作用,结果有3株受到干扰;但相反,这4株菌的AIP对表皮葡萄球菌的QS却均无影响^[11]。

3 菌种间的信号传导

自然界中细菌所处的小生态环境是相当复杂的,通常在一个很小的空间内有多种细菌共存,细菌间既有共生关系又有竞争关系,若细菌只能在同种之间进行信息交流,就很难建立一个在菌种数量上有一定比例、功能上有一定分工的多细菌群落,很难形成一个稳定的小生态环境。菌种间的信号传导是通过LuxS信号系统完成的,以LuxS蛋白作为关键酶,合成前体分子DPD(4,5 dihydroxy-2,3-pentanedione)。DPD经催化生成信号分子自体诱导物AI-2。AI-2是一种呋喃硼酸二酯分子,介导不同细菌间相互交流。因为大多数革兰阴性菌和革兰阳性菌都能产生AI-2,有人把它称为细菌之间的世界语^[12,13],如果细菌的LuxS蛋白失活则不能产生AI-2^[14]。LuxS基因在大多数细菌的基因中是一段相对保守的序列,不同细菌的DPD由于经过自发重排会产生差异,形成具有一定特异性的AI-2分子。细菌可识别自身生成的AI-2分子,也能识别由其他细菌生成的AI-2^[15]。在一项混合多种细菌共同培养研究中发现,当大肠杆菌产生过多AI-2时,周围的

其它细菌启动QS系统,相应的控制增加细菌的行为来保持微环境的稳态^[16]。

4 结束语

目前认为密度感知信号系统与生物被膜的形成,细菌毒力因子的释放及致病力有密切的关系,似乎有望为感染的治疗提供新的途径。如何干扰细菌QS信号系统,防止生物被膜的产生及减弱致病力,缓解耐药成为目前研究的热点。一种方法是研发可降解信号分子或受体蛋白的药物,使其不能相互结合,从而破坏细菌的QS体系。另一种方法是通过合成一些AI的结构类似物的拮抗剂,与相应的受体蛋白竞争性结合。此外利用其它非致病菌来干扰致病菌QS系统也是一种值得研究的方法^[17]。现阶段对细菌QS系统的研究大多还局限在体外,其机制还不是很明确,涉及的菌种还很少,仅对铜绿假单胞、大肠埃希氏菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌有了一定了解,它对细菌生物被膜及致病力的影响也得到了证实。因此,为能应用到临床是今后的努力目标。

参考文献

- [1] Hasting JW, Neelson KH. Bacterial bioluminescence. *Annu Rev Microbiol*, 1977, 31: 549-595.
- [2] Water CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell to cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 319-346.
- [3] Keller L, Surette MG. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4: 249-258.
- [4] Schauder S, Bassler BL. The language of bacteria. *Genes Dev*, 2001, 15: 1468-1480.
- [5] Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet*, 2001, 35: 439-468.
- [6] Eber L, Molin S, Givskov M. Surface motility of *Serratia liquefaciens* MG1. *J Bacteriol*, 1999, 181: 1703-1712.
- [7] Deziel E, Lepine F, Milot S, et al. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1339-1344.
- [8] Mashburn LM, Whiteley M. Membrane vesicles traffic signals and facilitate group activities in a prokaryote. *Nature*, 2005, 437: 422-425.

(下转第368页)

- in Leishmania infection. *Exp Opin Biol Ther*, 2003, 3,875-885.
- [9] Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cell. *Nat Immunol*, 2005, 6,338-344.
- [10] McGuirk P, Higgins SC, Mills KH. Regulatory cells and the control of respiratory infection. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2005, 5;51-55.
- [11] Mills KH. Regulatory T cells, friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol*, 2004, 4; 841-855.
- [12] McGuirk P, McCann C, Mills KH, et al. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells; a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by bordetella pertussis. *J Exp Med*, 2002, 195; 221-231.
- [13] Raghavan S, Holmgren J. CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells regulate pathogen induced inflammation and disease. *Immunol Med Microbiol*, 2005, 44;121-127.
- [14] Capron A, Dombrowicz D, Capron M. Helminth infections and allergic diseases; from the Th2 paradigm to regulatory networks. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2004, 26;25-34.
- [15] Wilson MS, Maizels RM. Regulatory T cells induced by parasites and the modulation of allergic responses. *Chem Immunol Allergy*, 2006, 90;176-195.
- [16] Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, et al. CD4⁺CD25⁺ T cell regulate virus-specific primary and memory CD8⁺ T cells response. *J Exp Med*, 2003, 198;889-901.
- [17] Mondelli MU, Barnaba V. Viral and host immune regulatory mechanisms in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 118;327-331.
- [18] Aandahl EM, Michaelsson J, Moretto WJ, et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell control T cell response to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virus*, 2004, 78;2454-2459.
- [19] Weiss L, Donkova-Petregini V, Caccavelli L, et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells which suppress HIV-specific CD4⁺ T cell responses in HIV-infected patients. *Blood*, 2004, 104;3249-3256.
- [20] Stephens GL, McHugh RS, Whitters MJ, et al. Engagement of glucocorticoid-induced TNFR family-related receptor on effector T cells by its ligand mediates resistance to suppression by CD4⁺CD25⁺ T cell. *J Immunol*, 2004, 173;5008-5020.
- [21] Maizels RM. Infections and allergy-helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17;656-661.

(上接第 361 页)

- [9] Kay E, Humair B, Denervaud V, et al. Two GacA-dependent small RNAs modulate the quorum-sensing response in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2006, 188;6026-6033.
- [10] Xavier KB, Bassler BL, Lux S. Quorum sensing more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6;191-197.
- [11] Vuong C, Gerke C, Somerville GA, et al. Quorum-sensing control of biofilm factor in *staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis*, 2003, 188;706-718.
- [12] Taga ME, Bassler BL. Communication among bacteria. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2003, 100 (Suppl 2); 1549-1554.
- [13] Ben Jacob E, Becker I, Shapira Y, et al. Bacterial linguistic communication and social intelligence. *Trends Microbiol*, 2004, 12; 366-372.
- [14] Strurme MHJ, Kleebezem M, Nalayama J, et al. Cell to cell communication by autoinducing peptides in grampositive bacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2002, 81; 233-243.
- [15] Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*, 2006, 311; 1113-1116.
- [16] Xavier KB, Bssler BL. Interference with AI-2-mediated bacterial cell-cell communication. *Nature*, 2005, 437; 750-753.
- [17] Rassa RB, Lannuzzo JR, Levine DR, et al. Bacterial communication ("quorum sensing") via ligands and receptors; a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312; 417-423.