

几种海洋弧菌的密度感应系统及其信号干扰^{*}

白方方 张晓华 韩茵 陈吉祥

(中国海洋大学海洋生命学院, 青岛 266003)

密度感应 (Quorum sensing, QS) 是细菌通过感受种群密度的变化而控制特定基因表达的一种机制 (Miller et al., 2001)。密度感应细菌可以产生和释放特定的化学信号分子, 称为自诱导分子 (autoinducer, AI), 其浓度随着细菌密度的增加而增加。当少量细菌分泌的自诱导分子进入环境后, 由于其浓度太低而无法被细菌中的受体蛋白检测到; 但是, 当细菌达到一定密度后, 自诱导分子的浓度超过一定的阈值, 受体蛋白与自诱导分子结合, 并将此信号传导到细胞内, 特异性地调控特定基因的表达。迄今为止的研究表明, 许多细菌都可分泌化学信号分子来协调种群的活动, 这些化学信号的种类是多种多样的, 而且同一种细菌可以利用多种化学信号和复杂的调节环路来进行通讯。细菌种内和种间的通讯对细菌的存活及与自然生境之间的相互作用至关重要 (Miller et al., 2001)。

迄今为止研究的密度感应系统主要可分为 3 类: 一类以酰基高丝氨酸内脂 (acylated homoserine lactones, AHL) 为自诱导分子, 如: 费氏弧菌 (*Vibrio fischeri*); 一类以多肽为自诱导分子, 如: 革兰氏阳性细菌; 一类是以哈维氏弧菌 (*V. harveyi*) 为代表的密度感应系统。在系统中有 3 种类型的信号分子 (Miller et al., 2001; DeBoird et al., 2004; Henke et al., 2004)。作者将着重介绍与海洋弧菌的密度感应系统、信号干扰及其应用相关的研究成果, 为今后进一步的研究提供依据。

一、海洋弧菌中的密度感应系统

海洋弧菌是海水养殖业的重要致病菌, 许多病原弧菌的毒力表达是通过密度感应系统控制的。下面是常见的 6 种海洋弧菌的密度感应系统的总结及几种不同弧菌的自诱导分子的种类、靶基因和功能 (表 1)。

1. 费氏弧菌 (*V. fischeri*)

细菌的密度感应最先在发光海洋细菌费氏弧菌中发现 (Nealson et al., 1970)。费氏

^{*} 基金项目: 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-04-0646) 和教育部留学回国人员科研启动基金。

通信作者: 张晓华 (1965~), 女, 博士, 教授, 从事海洋微生物及海水养殖动物病害研究; Email: xzhang@ouc.edu.cn

收稿日期: 2007 年 1 月 6 日。

弧菌与许多真核生物呈共生关系, 生存于宿主的发光器官, 为宿主提供光线。光线的发射与宿主发光器官中细菌的密度密切相关, 这个现象是由密度感应来控制的。发光器官中费氏弧菌的密度可达 10^{11} cells/mL。费氏弧菌生长时向细胞外环境产生和释放自诱导分子, 这些分子与细菌一起留在发光器官内部。据推测, 特化的真核生物发光器官是自诱导分子能够积聚到显著的浓度, 并能担当信号的惟一场所。自诱导分子的聚集介导宿主内部而不是宿主外部的细菌间的通讯。费氏弧菌通过检测自诱导分子而引起信号级联反应, 最终导致发光。

表 1 不同弧菌中密度感应系统

弧菌种类	自诱导分子的种类	已知的靶基因和功能
鳗弧菌 (<i>V. anguillarum</i>)	N ₃ 氧-乙酰-HSL(AHL); AI ₂ CAI ₁	胞外蛋白酶产生及其活力, 色素产物和生物膜的形成 cpx基因(霍乱毒素)(负控制), <i>ica</i> 基因(毒素协调菌毛)(负控制), <i>vps</i> 基因(生物膜形成所需的多糖基因)(负控制), HA蛋白酶
霍乱弧菌 (<i>V. cholerae</i>)	CAI ₁ ; AI ₂	<i>luxCDABE</i> (生物发光) 在宿主定植所需基因
费氏弧菌 (<i>V. fischeri</i>)	N ₃ 氧-乙酰-HSL(AHLs); AI ₂	<i>luxCDABE</i> (生物发光) III型分泌系统(负控制), 铁载体, 多糖, 金属蛋白酶
哈维氏弧菌 (<i>V. harveyi</i>)	HA I ₁ (AHLs); AI ₂ CAI ₁	III型分泌系统(负控制) 细胞形态
副溶血弧菌 (<i>V. parahaemolyticus</i>)	HA I ₁ (AHLs); CAI ₁	<i>vpe</i> 基因(金属蛋白酶), <i>vha</i> 基因(溶细胞素)
创伤弧菌 (<i>V. vulnificus</i>)	AI ₂	

费氏弧菌发光所需的荧光素酶 (*luciferase*)由 *luxCDABE*基因编码, 该基因是 *luxICDABE*操纵子的一部分。两种调节蛋白 *LuxI*和 *LuxR*构成密度感应的部件 (*apparatus*)。 *LuxI*是自诱导分子的合成酶, 可以合成一种酰基高丝氨酸内脂 (N-[3-oxohexanoyl]-homoserine lactone AHL), 底物是 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine)和酰基酰基载体蛋白 (*acyl-acyl carrier protein*)。 *LuxR*是一个约 250 个氨基酸的蛋白, 由两个结构域构成, N末端的结构域可与自诱导分子结合, 而 C末端的结构域可与 *luxCDABE*操纵子的启动子上游的回文序列 (*palindromic sequence lux box*)结合后激活核酸的转录。在低细胞浓度时, *luxICDABE*操纵子只以基础水平激活核酸的转录, 因此通过 *luxI*产生了低水平的自诱导分子。因为编码荧光素酶的基因直接位于 *luxI*基因的下流, 因此只产生低水平的光线。 AHL自诱导分子可以透过细胞膜自由扩散, 因此细胞外环境和内环境的自诱导分子的浓度是一致的。随着费氏弧菌的生长, 自诱导分子积聚到一个浓度阈值 ($1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$), 使细胞质中的 *LuxR*蛋白足以对其感应和结合。 *LuxR*的 N末段结构域与自诱导分子相互作用, 暴露出 *LuxR*的 C末端的 DNA结合域, 使 *LuxR*能够与 *luxICDABE*启动子结合并激活其核酸的转录。这个作用导致自诱导分子的产生和光发射均呈指数增加。 *LuxR*-AHL复合物也反向控制 *luxI*的表达。这个负反馈环路是响应正反馈环路而降低 *luxCDABE*表达的代偿性机制。

类似费氏弧菌的 AHL 介导的密度感应系统存在于许多革兰氏阴性细菌, 尤其是病原菌中, 如鳃弧菌、嗜水气单胞菌、杀鲑气单胞菌等。尽管不同细菌的密度感应的原理大致相同, 但编码密度感应系统的基因存在多样性, 自诱导分子的结构也有差异, 如不同种的高丝氨酸内脂环上的碳侧链从 4 ~ 14 不等, 且在第 3 位上有的为氧, 有的为羟基。

除了 AHL 介导的信号系统外, 费氏弧菌还存在与哈维氏弧菌类似的 A_{I2} 信号系统, 由 LuxS 合成 A_{I2} 信号分子, 可被 LuxP 和 LuxQ 感应 (Miyamoto et al., 2003)。

2. 哈维氏弧菌 (*V. harvey*)

哈维氏弧菌是一种发光细菌, 既是养殖对虾的重要致病菌, 又是许多养殖鱼类的致病菌, 给海水养殖业造成了巨大的经济损失 (Austin et al., 1999)。哈维氏弧菌分泌的胞外产物可能对斑节对虾的致病性起重要作用 (Liu et al., 1999)。哈维氏弧菌对鱼类的致病性与其分泌的胞外产物中的溶血素相关 (Zhang et al., 2000; Zhang et al., 2001)。间接的证据表明, 哈维氏弧菌毒力的产生是通过密度感应的信号分子调控的 (Manfield et al., 2000)。

与费氏弧菌相似, 自由生活的哈维氏弧菌也利用密度感应来控制发光。哈维氏弧菌的密度感应体系比较复杂。已发现哈维氏弧菌中有 3 个平行的密度感应系统来控制荧光素酶的结构操纵子 luxCDABE 的密度依赖性表达 (Miller et al., 2001; Henke et al., 2004)。每个系统都由传感器及其相应的自诱导分子构成。

哈维氏弧菌产生的第一类的自诱导分子 HA_{I1} 是 3 羟基丁酰高丝氨酸内脂 (N-[3-hydroxybutanoyl]-homoserine lactone)。然而, 与费氏弧菌不同, 这种 AHL 自诱导分子的合成不依赖于 Lux 蛋白, 而是由 LuxM 蛋白合成 HA_{I1} 。LuxM 蛋白和 Lux 蛋白没有任何相似性, 尽管其生物合成途径也许相同。LuxN 是 HA_{I1} 的传感器。 HA_{I1} 可能主要介导哈维氏弧菌种内的通讯。

哈维氏弧菌产生的第二类自诱导分子 A_{I2} 是一种呋喃糖基硼酸二酯 (furanosyl borate diester), 而非 AHL 分子。没有硼酸化的 A_{I2} 前体分子由 LuxS 蛋白合成, LuxP 和 LuxQ 两种蛋白一起作为 A_{I2} 的传感器。LuxP 与细胞周质的脱氧核糖结合蛋白类似。LuxN 和 LuxQ 都含传感器蛋白激酶和反应调节结构域。因为 A_{I2} 的活性可以在许多其他菌种 (革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌) 中发现, 而且因为 A_{I2} 的生物合成与甲基循环密切相关。这种类型的密度感应被认为用于菌种间的通讯, 可能参与感应菌群的生长期和生长潜力。

CA_{I1} 是哈维氏弧菌产生的第三类自诱导分子, 与霍乱弧菌 (*V. cholerae*) 的 CA_{I1} 自诱导分子的活性相似。CqsA 和 CqsS 分别用来合成和感应 CA_{I1} 。哈维氏弧菌的 CA_{I1} 可以控制霍乱弧菌的基因表达; 反之, 霍乱弧菌的 CA_{I1} 也可以控制哈维氏弧菌的基因表达。因此由 CA_{I1} 介导的细胞间的通讯并不局限于一个种内。和 A_{I2} 类似, CA_{I1} 也是菌种间的通讯信号。然而, 与 LuxS 和 A_{I2} 相反, CqsS 和 CA_{I1} 的分布并不特别广泛, 可能仅限于弧菌属。目前发现副溶血弧菌 (*V. parahaemolyticus*) 中也含有 CqsS 并能产生 CA_{I1} , 但创伤弧菌 (*V. vulnificus*) 和费氏弧菌中却不含有 CqsS。目前 CA_{I1} 的结

构尚未确定,也不清楚不同细菌产生的 CAH₁的结构是否相同。

哈维氏弧菌的 HA₁、A₂和 CA₁一起来调控某些功能,如发光现象、II型分泌系统 (Type III secretion, TTS)、铁载体 (siderophore)、多糖和金属蛋白酶的产生等 (Milton, 2006)。

3. 霍乱弧菌 (*V. cholerae*)

霍乱弧菌是人类的重要病原菌。霍乱毒素 (cholera toxin, CT), 是霍乱弧菌的重要毒力因子 (Dickinson et al., 2003), 与之同时产生的是毒素协同菌毛 (TCP) (Kim et al., 2000)。ctx基因 (编码 CT), tcp基因簇 (编码 TCP), 都直接地被 ToxT激活, 而 ToxT被两个膜定植联合体 ToxR/S和 TcpP/H激活。霍乱弧菌先利用 TCP定植在肠内表面, 然后接受信号诱导 CT和 TCP的表达开始致病。

在霍乱弧菌中, 密度感应系统处于毒力基因表达的级联调控的顶部, 根据细胞的密度在时间和空间上很好地调节毒力因子的表达。霍乱弧菌具有两个密度感应系统, 分别与哈维氏弧菌 CqsA/S系统和 LuxS/PQ系统相似 (Miller et al., 2002), 但在霍乱弧菌基因组中未发现与哈维氏弧菌的 LuxM/N系统类似的核苷酸序列。CqsA/S和 LuxS/PQ系统的功能与在哈维氏弧菌中的相似, 感应到的信息平行地通过 LuxU传递到转录激活子 LuxO。当细胞密度低时, LuxO激活 4个 sRNA 的表达, 使 hapR (LuxR的类似物) mRNA变得不稳定, 抑制 HapR的表达 (Lenz et al., 2004)。当 HapR不存在时, ctx基因、tcp基因和 vps基因 (生物膜形成所需的多糖基因) 产生表达 (Hammer et al., 2003)。当细胞密度增大时, LuxO失活, 对 HapR的抑制解除, 而 HapR抑制 tcpH的激活子 AphA的表达 (Kovachikova et al., 2002)。TcpP表达的抑制导致 ToxT表达的抑制, 结果导致毒力基因表达的抑制。HapR抑制生物膜的形成, 激活 HA蛋白酶 (能帮助细菌在定植感染后脱离肠组织的蛋白) 的表达。

Zh¹等 (2003) 描述了霍乱弧菌通过密度感应系统控制其致病过程的模型。霍乱弧菌形成的生物膜增加了其对酸的抗性, 这对其进入宿主和通过胃环境都是很重要的。刚进入肠道环境时, 生物膜内的霍乱弧菌通过密度感应的信号分子抑制 ctx、tcp和 vps基因的表达。随后霍乱弧菌脱离了生物膜, 肠道的密度感应信号分子浓度很低, CT和 TCP得到表达, 霍乱弧菌定植到肠道上皮。随着细菌的繁殖, 密度感应信号分子浓度增加, 毒力基因受到抑制而 HA蛋白酶被合成, 使霍乱弧菌脱离肠上皮而离开宿主。

4. 鳃弧菌 (*V. anguillarum*)

鳃弧菌是海水养殖鱼类的重要病原菌 (Austin et al., 1999)。鳃弧菌的一些毒力因子已被报道 (Actis et al., 1999; Austin et al., 1999)。与 pM1质粒相关的 Fe³⁺转运系统在感染过程中起重要作用 (Crosa et al., 2002), 且纯化的胞外产物如溶血素、蛋白酶、脂酶和神经毒素乙酰胆碱酯酶在弧菌的致病过程中也起了重要作用。

不管是致病性鳃弧菌还是从环境分离的鳃弧菌都有 AHL产物, 表明密度感应系统影响到这种细菌的生态、生理和致病性 (Buch et al., 2003)。在鳃弧菌中, 哈维氏弧菌

LuxR的类似物 VanT已控制胞外蛋白酶的产物及活力、色素产生和生物膜的形成 (Croxatto et al., 2002)。

在致病性鳗弧菌中已发现 3种密度感应系统, 并且预测到了第 4种。其中两种系统与哈维氏弧菌的 LuxM/N和 LuxS/PQ系统相似 (Milton et al., 2001; Croxatto et al., 2004)。类似于 LuxM/N系统, 鳗弧菌中由 VanM(AHL合成酶)合成 C₆-HSL和 3羟基-C₆-HSL, 并被 VanN感应。类似于 LuxS/PQ系统, 鳗弧菌中 VanS可能合成 A₁₂信号, 并被 VanQ感应 (Croxatto et al., 2004)。两种信号系统汇集于 VanU, 通过 VanO来抑制 VanT的表达。与弧菌属的其他细菌相比, VanT mRNA在细胞密度低的时候较稳定, 并且在细胞密度增加时也不被诱导 (Croxatto et al., 2004)。LuxM/N和 LuxS/PQ系统的作用方式与其他弧菌有所不同。磷酸转运蛋白 VanU可激活 vanT的表达, 但 VanO却抑制其表达。在 VanU不存在时, VanN和 VanQ都抑制 VanT的表达, 表明这些感应器在进行信号传递时都通过 VanU。VanO通过抑制 VanT和激活 VanU来控制自身的表达。由于 vanT mRNA数量在生长过程中变化不大, 因此这些信号系统可能是限制而不是诱导其表达。第三类系统与费氏弧菌的 LuxI/R系统相似。VanI合成 3氧-C₁₀-HSL, 可能与 VanR。Van的转录激活子结合 (Milton et al., 1997)。和费氏弧菌一样, 在 VanM/N和 VanS/Q信号系统和 LuxI/R信号系统存在等级的连接。vanM的完全缺失突变减少了 AHL的产物, 表明 VanM产生的信号分子通过 VanI控制信号的表达 (Milton et al., 2001)。研究表明, 鳗弧菌可以产生 CAH, 且含有 CqsA, 因此预测鳗弧菌具有与霍乱弧菌相类似的 CqsA/S系统, 通过 CqsA合成信号分子 CAH, CqsS为 CAH的感应器, 这可能构成鳗弧菌的第四类密度感应系统 (Henke et al., 2004)。

5. 创伤弧菌 (*V. vulnificus*)

创伤弧菌有 3种生物型: 第 1种与人类的疾病相关; 第 2种盛行于鳗鲡的感染中; 第 3种是由于接触污染的海产品而导致人类弧菌病。

创伤弧菌的毒力是多因子的, 没有一种毒力因子被证明是疾病的主要因素。细胞荚膜多糖与毒力相关, 荚膜保护其不受到血清抗性和巨噬细胞毒素的影响。此外, NAD⁺结合蛋白、脂多糖、铁载体、细胞溶素及 RTX毒素在创伤弧菌的致病性中起重要作用。

在创伤弧菌中没有发现 AHL合成酶的类似物, 也没有 AHL信号分子的发现, 表明没有哈维氏弧菌的 LuxM/N系统, 也没有费氏弧菌的 LuxS类似物的存在 (Kim et al., 2003)。此外, 创伤弧菌也不含有 CqsA/S系统 (Henke et al., 2004)。但是, LuxS类似物和 A₁₂自体诱导分子活力是存在的 (Kim et al., 2003; Kawase et al., 2004), 并且还发现了与哈维氏弧菌类似的 LuxS/PQ系统, LuxU, LuxO及 LuxR转录调控子 SmcR (Milton, 2006)。LuxS和 SmcR正向调控 VvpE金属蛋白酶的表达, 负向调控溶细胞素 VvhA的表达 (Shao et al., 2001; Kim et al., 2003)。

6. 副溶血弧菌 (*V. parahaemolyticus*)

副溶血弧菌是人类的重要致病菌，特别是在大量食用海产品地区。这种微生物通常生长在海洋和河口环境，适应各种生活方式，如自由泳动、固着于甲壳类动物或固着于船底和海洋中的其他表面或以病原菌的形式寄生于宿主体内 (Makino et al., 2003)。

目前已知副溶血弧菌有两类密度感应系统。一类与哈维氏弧菌的 $LuxM/N$ 相似，通过 $LuxM$ 产生 HA_{I1} 信号分子， $LuxN$ 作为其感应器，通过 $LuxPQ$ $LuxJ$ $LuxO$ 等的级联反应，将感应到的信号传递到 $OPaR$ (与哈维氏弧菌中的 $LuxR$ 相似)，但其缺少荧光素酶操纵子 (Malino et al., 2003)，不能使其自身发光，其产生的 HA_{I1} 信号分子是目前研究发现的惟一能使哈维氏弧菌发光的其他种类的细菌 (Bassler et al., 1997)，说明副溶血弧菌的密度感应系统与哈维氏弧菌的极其相似。另一类密度感应系统类似于霍乱弧菌的 $CqsA/S$ 系统，通过 $CqsA$ 产生 CA_{I1} 信号分子， $CqsA$ 作为其感应器，调控一些特定基因的表达 (Henke et al., 2004)。

副溶血弧菌通过密度感应系统以与哈维氏弧菌非常类似的方式负控制副溶血弧菌的 III 型分泌系统 (Henke et al., 2004)。副溶血弧菌的细胞形态也受密度感应的调控，通过与哈维氏弧菌 $LuxR$ 类似的 $OPaR$ 来调控。当副溶血弧菌缺失与 $LuxR$ 类似的 $OPaR$ 基因时，其菌落由不透明转变为泳动能力增强的半透明状态 (McCarter, 1998)。

二、密度感应系统的干扰及其应用

由于密度感应系统在病原菌的毒力中有非常重要的功能，对密度感应系统的破坏是一种新的抗感染策略。

1. 抑制信号分子的生物合成

许多革兰氏阴性细菌的 Lux 类蛋白都以酰基 酰基载体蛋白 (合成酰基链) 和 S-腺苷甲硫氨酸 (合成高丝氨酸内酯) 为底物合成 AHL 信号分子。已发现 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine) 的类似物如 S-腺苷半胱氨酸 (S-adenosylcysteine) 能抑制绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的 $LuxI$ 类自诱导分子 $RhlI$ 的 97% 的活性。研究数据表明：AHL 合成酶基序不存在于其他的含有 S-腺苷甲硫氨酸结合位点的酶中，因此，可能可以用 S-腺苷甲硫氨酸的类似物作为密度感应的抑制剂，同时不影响到原核和真核生物其他重要的活动 (Parsek et al., 1999)。AHL 生物合成需要酰基 -ACP 三氯生 (triclosan) 是一个强有力的烯酰 -ACP 还原酶的抑制剂，该酶参与酰基 -ACP 的合成，所以三氯生存在时 AHL 生成减少 (黄和尹, 2004)。但是，为阐明 AHL 合成酶抑制剂在水产业的抗感染作用，还需要做更进一步的研究。

2. 密度感应系统拮抗剂的应用

1) AHL 介导的密度感应的拮抗剂

密度感应系统的拮抗剂由某些高等生物产生，如一种生长在澳大利亚东部的海洋红

藻——栉齿藻 *Delisea pulchra* (俗名梳苔) 可以产生卤化呋喃酮作为 AHL 介导的密度感应的拮抗剂 (Givskov et al., 1996)。卤化呋喃酮的结构与 AHL 有很大相似性, 能通过与其 LuxR 类蛋白结合而使其不被激活 (Manefield et al., 1999)。液化沙雷氏菌 (*Serratia liquefaciens*) 在琼脂平板上的泳动现象可在 100 mg/l 的呋喃酮的作用下完全被抑制, 从而失去毒力 (Givskov et al., 1996)。呋喃酮还可抑制病原菌哈维氏弧菌胞外毒素的产生。用呋喃酮处理过的哈维氏弧菌和未处理的哈维氏弧菌的上清液, 分别肌肉注射斑节对虾 (*Penaeus monodon*), 经过处理的呋喃酮可使斑节对虾的致死率降低 50% (Manefield et al., 2000)。

除了这种海洋栉齿藻产生的卤化呋喃酮, 还有一些具有密度感应系统的细菌自身产生的 AHL 也可以刺激紫色色杆菌 (*Chromobacterium violaceum*) 密度感应调控的色素产生, 而另外一些 AHL 则完全抑制其产生 (McClean et al., 1997)。AHL 起激活还是抑制作用, 是由其乙酰链上的分子结构决定的: 当 AHL 的乙酰链上的碳原子达到 8 时, 起激活作用, 可作为密度感应的激活剂; 而当其碳原子为 10 或以上时, 起抑制作用, 可作为密度感应系统的拮抗剂 (Dejerdet et al., 2004)。此外, 不同的 AHL 可以减弱水生病原菌嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophila*) 和杀鲑气单胞菌 (*A. salmonicida*) 的毒力。在浓度为 10 μM 的 N-3-氧癸酰基-L-高丝氨酸 (N-(3-oxodecanoyl)-L-homoserine) 的作用下, 杀鲑气单胞菌产生丝氨酸蛋白酶延迟, 并且产量减少至 50%。

近年来, 许多科学家开始研究人工合成的 AHL 和呋喃酮类似物的活力, 其中人工合成的海洋红藻呋喃酮衍生物, 二溴亚甲基呋喃酮 [(5Z)-4-bromo-5-(bromomethyl) fene]-2(5H)-furanone], 是最有活力的 AHL 拮抗剂。这种呋喃酮, 10 μM 的浓度作用下, 几乎可以完全抑制铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) 的毒力因子的表达 (Hentzer et al., 2003)。在对哈维氏弧菌生长不产生影响的浓度下, 呋喃酮 C30 对其发光和毒力产物都有抑制作用。

一些高等植物的分泌液也能影响 AHL 介导的密度感应系统 (Teplitski et al., 2000)。反相高效液相色谱分析表明截形苜蓿 (*Medicago truncatula*) 秧苗和豌豆的提取物中存在几种不同的 AHL 类似物质 (Teplitski et al., 2000)。与栉齿藻不同的是, 这些植物的分泌物不仅能激活 AHL 介导的密度感应系统, 同时也能产生抑制反应。同样的结果也在微藻中发现 (Teplitski et al., 2004)。雷氏衣藻 (*Chlamydomonas reinhardtii*)、可变衣藻 (*Chlamydomonas mutabilis*)、小球藻 (*Chlorella vulgaris*) 和另一种小球藻 *Chlorella fusca* 都可以激活野生型哈维氏弧菌密度感应系统控制的发光现象。但是, 高等植物和微藻产生的密度感应系统的类似物的化学性质还有待进一步研究 (Dejerdet et al., 2004)。

2) A_{I2} 介导的密度感应体系的拮抗剂

A_{I2} 的结构近些年来才被阐述 (Chen et al., 2002), 所以至今对 A_{I2} 介导的密度感应系统的研究还不多。一些研究发现 AHL 的拮抗剂类似物, 可以完全抑制 A_{I2} 介导的密度感应系统控制的大肠杆菌的泳动。另外, 呋喃酮可以使大肠杆菌的生物膜减少 55%, 使生物膜中活细胞减少 87%。呋喃酮还可抑制哈维氏弧菌 AHL 和 A_{I2} 介导的密度感应系统控制的发光。由于这些毒力因子是由密度感应系统控制的, 呋喃酮可削弱这

些病原菌的毒力 (Defoirdt et al., 2004)。

以上的叙述表明, 密度感应系统的拮抗剂在水产养殖业的应用, 可以抵抗由 AHL 介导毒力因子表达的病原菌的感染, 如对嗜水气单胞菌、杀鲑气单胞菌和哈维氏弧菌的作用, 及由 A_{I2} 介导的哈维氏弧菌和创伤弧菌的感染。此外, 对海洋栉齿藻、小球藻和衣藻的研究表明, 藻类可能对密度感应系统的病原菌有阻断作用, 因而可能对水产养殖业的感染控制有重要作用。

3. 密度感应分子的化学失活

研究表明, AHL 可通过碱水解产生乙酰高丝氨酸而化学失活 (Voelkert et al., 1970)。其他化学失活的方法还有次卤酸类杀菌剂, 当其浓度达到 $0.14 \mu\text{M}$ 时, 1 min 可使 3 位含氧的 AHLs 浓度降低到原来的 $1/4$ 但是对 3 位不含氧的 AHLs 没有作用 (Borchardt et al., 2001)。失活的 3 氧-AHLs 存在于生物膜的形成过程中, 但其浓度比 AHL 的浓度要低的多。Michels (2000) 等通过液相色谱进一步研究了失活机制, 发现反应的动力学受 pH 的影响很大。在 pH 为 6 时, 在两分子的次溴酸和次氯酸的作用下, 3 氧-AHL 产生 2,2-二卤-3 氧-AHL 分子。然后, 乙酰链水解, 产生脂肪酸和 2,2-二卤-3-N 乙酰高丝氨酸内酯。pH 为 3 时, 反应停止在卤化。而 pH 为 8 时, 2,2-二卤-3-N 乙酰高丝氨酸内酯的内酯环水解, 产生 2,2-二卤-3-N 乙酰高丝氨酸 (Michels et al., 2003)。这说明, 在处理养殖用水时加入低浓度的强氧化剂 (如臭氧) 可能通过去除病原菌密度感应系统的分子而成为水产养殖业抗感染的有效方法 (Sunnerfelt 2003)。

4. 密度感应分子的酶失活和生物降解

许多细菌有使 AHL 失活的能力, 如 α 变形菌纲、 β 变形菌纲、 γ 变形菌纲和革兰氏阳性菌等 (Defoirdt et al., 2004)。这些细菌能阻断竞争细菌的密度感应系统来获得相对的优势。有些微生物能通过密度感应系统来控制抗生素的合成, 从而抑制其附近其他微生物的生长 (Pierson et al., 1998)。还有些微生物能分泌 AHL 内酯酶和 AHL 乙酰酶使信号分子失活 (Xu et al., 2003)。

1) 细菌的 AHL 内酯酶

科学家们从不同来源的 500 个菌株中分离筛选能使 AHL 失活的菌株, 发现 24 个菌株在不同程度上有使 AHL 失活的能力。使 AHL 失活能力最强的酶分离自杆菌属 (*Bacillus* sp.) 240B, 纯化的 AiiA 酶的浓度为 50 mg/L , 作用 10 min 后使酰基高丝氨酸内酯 ($\text{N}[\text{3-oxohexanoyl}]\text{-homoserine lactone}$) 从 $20 \mu\text{M}$ 降至 $5 \mu\text{M}$ 。水解产物的色谱分析表明, AiiA 酶可打开内酯环产生酰基高丝氨酸 ($\text{N}[\text{3-oxohexanoyl}]\text{-homoserine}$) (Dong et al., 2001), 使 AHL 失活的酶在杆菌属中普遍存在 (Dong et al., 2004)。AiiA 类似物的氨基酸序列相似性约为 90%。芽孢杆菌产生的 AiiA 酶, 可水解 AHLs 的乙酰链、高丝氨酸内酯的氨基键或内酯环的酯键, 而使 AHLs 失活。

初步的研究表明, 转化有 aiiA 基因的重组蔬菜软腐欧文氏菌 (*Erwinia carotovora*), 可使该病原菌分泌的能使植物细胞壁降解的产物减少至 10%, 并能完全抑制一些植物

的软根病 (Dong et al., 2000)。对菌株作进一步的体内研究表明, 用杆菌属菌株使 AHL 降解, 可使由蔬菜软腐欧文氏菌引起的块茎软腐病减少到 15%, 并使由根瘤土壤杆菌 (*Agrobacterium tumefaciens*) 引起的马铃薯腐烂减弱到 10%。杆菌属使 AHL 降解所产生的保护作用, 比荧光假单胞菌 (*Pseudomonas chlororaphis*) 产生的抗生素更有效。使 AHL 降解, 不仅是预防措施, 而且是一种生物治疗方法。最近, 在苏云金芽孢杆菌 (*Bacillus thuringiensis*) 中也获得类似的结果 (Dong et al., 2004)。野生型苏云金芽孢杆菌产生的 AHL 内酯酶可有效地灭活软腐欧文氏菌的 AHL 信号分子, 并且抑制其在培养基表面的生长; *aiiA* 基因缺陷型苏云金芽孢杆菌则不能阻止蔬菜软腐欧文氏菌的密度感应信号传递, 也不能阻止其在马铃薯根茎的迅速扩散, 马铃薯会出现局部的腐烂变软症状。

2) 细菌的 AHL 乙酰酶

在发现杆菌属的 AHL 酶的同时, 还发现了用 AHLs 作为惟一碳源和氮源的菌株。Variovax paradoxus VAIC 可以酰基高丝氨酸内酯 (500mg/L) 为惟一碳源和氮源。用放射性同位素标记 AHL, 发现 Variovax paradoxus 用 AHL 乙酰酶裂解 AHL, 释放高丝氨酸内酯和脂肪酸, 随后通过 β 氧化途径以脂肪酸作为碳源。至于细菌怎样从高丝氨酸内酯环上获得氮源, 还有待进一步的研究 (Leadbetter et al., 2000)。Lin 等 (2003) 从混合物种的生物膜中分离出使 AHL 失活的菌株罗尔斯通氏菌属 (*Ralstonia* sp.) 菌株 X12B 并从中分离纯化出能使 AHL 失活的 AiiD 酶。电喷雾电离质谱分析表明, AiiD 能水解 AHL 的氨基。转化有 AiiD 基因的重组铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*), 能抑制该病原菌的泳动, 并使之对秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的致死率减少到 15% (Lin et al., 2003)。

土壤假单胞菌 PALA 可通过 AHLs 乙酰酶使 AHL 失活, 但土壤假单胞菌只能利用碳原子大于 8 的长乙酰链 AHLs。一些病原菌也能降解 AHL, 和土壤假单胞菌病原菌类似, 这些病原菌可利用长乙酰链的 AHL, 而不能利用短乙酰链的 AHL (Zhang et al., 2002)。

以上研究表明, 降解病原菌的密度感应分子可以作为水产养殖业生物控制的有效手段, 因此能否降解病原菌的密度感应分子可作为判定有益菌的重要标准。对能降解 AHL 信号分子的杆菌属的研究表明, 杆菌属除了能产生抑菌物质以外, 还能使密度感应信号分子的失活, 因此可作为有益菌在水产养殖业中广泛应用 (Moriarty 1998, Rengpipat et al., 2003)。

三、破坏密度感应系统的局限性

1. 抗性产生

利用破坏密度感应的技术, 作为新的抗感染策略的最大局限性就是抗性的产生。研究表明, 细菌可通过过量表达密度感应系统基因而阻断其自身的密度感应系统 (Zhu et al., 1998)。许多人工合成的 AHL 类似物对野生型根瘤土壤杆菌是有效的抑制剂, 但在过量表达有 *TraR* (*LuxR* 类似物) 的重组根瘤土壤杆菌中却未检测到抑制作用的存在。对于密度感应系统的破坏也可能产生抗性, 但与传统的抗菌化合物相比, 其抗性产生的可能性要低得多 (Hentzer et al., 2003)。

2. 缺乏专一性

利用破坏密度感应的技术来控制病原菌的另一个限制因素是缺乏专一性。许多破坏密度感应系统的技术并不是专一地阻断一种或几种病原菌的密度感应系统。许多能降解 AHL 的细菌, 可使一系列的 AHL 失活。并非所有具有密度感应系统的细菌都是病原菌, 如密度感应系统也存在于根瘤菌属 (*Rhizobium*) 和可产生抗生素的荧光假单胞菌 (*Fluorescent pseudomonads*) 中 (Pierson et al., 1997; Pierson et al., 1998)。对密度感应系统的非专一性地破坏, 可能会对一些未知的、在水生生态系统中有益的微生物区系带来不利的影响。目前, 发展只破坏一种病原菌的技术还有一定的困难, 为了发展一种新的抗感染策略, 还需要更多的关于密度感应系统的机制方面的知识。

四、结 论

通过破坏病原细菌的密度感应系统来抵抗病原菌的感染, 有望替代抗生素的作用。QS 干扰分子与传统抗生素不同, 它不会杀死细菌或抑制单个细菌的生长, 因此不易诱导耐药突变。已有的研究表明, 许多水产养殖动物病原菌毒力因子的表达与密度感应系统有关, 因此这种方法可能在水产养殖业中具有重要价值, 但目前还缺乏密度感应对水生病原菌毒力总体影响的数据。对密度感应领域的基础研究, 无疑将提供更多的关于密度感应调控表达基因激活或抑制的精确认识。这些研究有望找到一种更直接的拮抗剂。迄今为止, 对 AHL 介导的密度感应系统的研究主要是对人和植物病原菌等革兰氏阴性菌, 但在破坏其他种类的病原菌密度感应系统的研究方面将会有很大的发展。

在这种新的策略被应用于水产养殖业之前, 要注意以下几点。首先, 对破坏水生病原菌毒力的密度感应系统需要更深一步的研究, 来阐明它是否是一种在水产养殖业真正有效的抗感染策略。第二, 应进一步研究破坏密度感应的几种不同技术, 来确定哪种最适合于水产养殖业。应当考虑这种技术对人的健康和水产养殖系统本身的影响, 因为密度感应系统的非专一性破坏可能会对未知的有益菌的密度感应系统产生不利的影响。第三, 应考虑破坏密度感应系统的化合物的使用方法等。最后, 虽然与传统的抗生素化合物相比, 破坏密度感应系统不易产生抗性, 但也不能忽视抗性问题的可能性。

参 考 文 献

- 黄远帅, 尹一兵. 2005. 细菌的密度感应系统的信号干扰及其应用. 生命的化学, **25**(2): 86~88
- Actis L A, Tolmasky M E, Crosa J H. 1999. *Vibriosis in Wagon P. T. K., Bruno E W. (Eds), Fish Diseases and Disorders: Viral, Bacterial and Fungal Infections*, vol. 3, CAB International, pp. 523~557
- Austin B, Austin D A. 1999. *Bacterial Fish Pathogens: Disease of Farmed and Wild Fish*. Springer Praxis, Chichester
- Bassler B L, Greenberg E P, Stevens A M. 1997. Cross-species induction of luminescence in the quorum-sensing bacterium *Vibrio fischeri*. *J. Bacteriol.*, **179**: 4043~4045
- Borchardt S A, Allan E J, Michels J J, et al. 2001. Reaction of acylated homoserine lactone bacterial signaling molecules with oxidized halogen antimicrobials. *Appl Environ Microbiol.*, **67**: 3174~3179
- Buch C, Singh J, Njelsen J et al. 2003. Production of acylated homoserine lactones by different serotypes of *Vibrio anguillarum*

both in culture and during infection of rainbow trout. *Syst Appl Microbiol*, **26**: 338 ~ 349

- Chen X, Schauder S, Potier N et al. 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*, **415**: 545 ~ 549
- Collins C H, Arnold F J, Leadbetter J R. 2005. Directed evolution of *Vibrio fischeri* LuxR for increased sensitivity to a broad spectrum of acyl-homoserine lactones. *Mol Microbiol*, **55**: 712 ~ 723
- Crosa J H, Walsh C T. 2002. Genetics and assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, **66**: 223 ~ 249
- Croxato A, Chalker V J, Lauritz J et al. 2002. VanT, a homologue of *Vibrio harveyi* LuxR, regulates serine metalloprotease pigment and biofilm production in *Vibrio anguillarum*. *J Bacteriol*, **184**: 1617 ~ 1629
- Croxato A, Pride J, Harman A et al. 2004. A distinctive dual channel quorum-sensing system operates in *Vibrio anguillarum*. *Mol Microbiol*, **52**: 1677 ~ 1689
- DeBridt T, Boon N, Bossier P et al. 2004. Disruption of bacterial quorum sensing: an unexplored strategy to fight infections in aquaculture. *Aquaculture*, **240**: 69 ~ 88
- Dickinson B L, Lencer W J. 2003. Transcytosis of bacterial toxins across mucosal barriers. In: Burns D L, Barbieri J T, Igilewski B H, Rappuoli R (Eds.), *Bacterial Protein Toxins*. ASM Press, Washington DC: 178 ~ 186
- Dong Y-H, Wang L-H, Xu J-L et al. 2001. Quenching quorum sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl-homoserine lactonase. *Nature*, **411**: 813 ~ 817
- Dong Y-H, Xu J-L, Li X-Z et al. 2000. AiiA, an enzyme that inactivates the acyl-homoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**: 3526 ~ 3531
- Dong Y-H, Zhang X-F, Xu J-L et al. 2004. Insecticidal *Bacillus thuringiensis* silences *Erwinia carotovora* virulence by a new form of microbial antagonism signal interference. *Appl Environ Microbiol*, **70**: 954 ~ 960
- Givskov M, de Nys R, Manefield M et al. 1996. Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signaling. *J Bacteriol*, **178**: 6618 ~ 6622
- Hammer B K, Bassler B L. 2003. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol*, **50**: 101 ~ 114
- Henke J M and Bassler B L. 2004. Three parallel quorum sensing systems regulate gene expression in *Vibrio harveyi*. *J Bacteriol*, **186**: 6902 ~ 6914
- Hentzer M, Wu H, Andersen J B et al. 2003. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibition. *EMBO J*, **22**: 3803 ~ 3815
- Kawase T, Miyoshi S, Sultan Z et al. 2004. Regulation system for protease production in *Vibrio vulnificus*. *FEMS Microbiol Lett*, **240**: 55 ~ 59
- Kim S Y, Lee S E, Kim Y R et al. 2003. Regulation of *Vibrio vulnificus* virulence by the LuxS quorum-sensing system. *Mol Microbiol*, **48**: 1647 ~ 1666
- Kim T J, Lafferty M J, Sandoe C M P et al. 2000. Delineation of Pilin domains required for bacterial association in microcolonies and intestinal colonization by *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol*, **35**: 896 ~ 910
- Kovackova G, Skorupski K. 2002. Regulation of virulence gene expression in *Vibrio cholerae* by quorum sensing: HapR functions at the α H4 promoter. *Mol Microbiol*, **46**: 1135 ~ 1147
- Leadbetter J R, Greenberg E P. 2000. Metabolism of acyl-homoserine lactone quorum-sensing signals by *Variovorax paradoxus*. *J Bacteriol*, **182**: 6921 ~ 6926
- Lenz D H, Mok K C, Lilley B N et al. 2004. The small RNA chaperone Hfl and multiple small RNAs control quorum sensing in *Vibrio harveyi* and *Vibrio cholerae*. *Cell*, **118**: 69 ~ 82
- Lin Y-H, Xu J-L, Hu J et al. 2003. Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia solanaceae* XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. *Mol Microbiol*, **47**: 849 ~ 860
- Liu P-C, Lee K-K. 1999. Cysteine protease is a major exotoxin of pathogenic luminous *Vibrio harveyi* in the tiger prawn *Penaeus monodon*. *Lett Appl Microbiol*, **28**: 428 ~ 430

- Makinō K, Oshina K, Kurokawa K et al. 2003. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: a pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*. *Lancet*, **361**: 743 ~ 749
- Manefield M, de Nys R, Kumar N et al. 1999. Evidence that halogenated furanones from *Delisea pulchra* inhibit acylated homoserine lactone (AHL)-mediated gene expression by displacing the AHL signal from its receptor protein. *Microbiology*, **145**: 283 ~ 291
- Manefield M, Harris L, Rice SA et al. 2000. Inhibition of luminescence and virulence in the black tiger prawn (*Penaeus monodon*) pathogen *Vibrio harveyi* by intercellular signal antagonists. *Appl Environ Microbiol*, **66**: 2079 ~ 2084
- McCarter L L. 1998. OpaR, a homolog of *Vibrio harveyi* LuxR, controls opacity of *Vibrio parahaemolyticus*. *J Bacteriol*, **180**: 3166 ~ 3173
- McClean K H, Winslow M K, Fish L et al. 1997. Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of *N*-acylhomoserine lactones. *Microbiology*, **143**: 3703 ~ 3711
- Michels J J, Allai E J, Borchardt S A et al. 2000. Degradation pathway of homoserine lactone bacterial signal molecules by halogen antimicrobials identified by fluid chromatography with photodiode array and mass spectrometric detection. *J Chromatogr, A*, **898**: 153 ~ 165
- Miller M B, Bassler B L. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*, **55**: 165 ~ 99
- Miller M B, Skorupski K, Lenz D H et al. 2002. Parallel quorum sensing systems converge to regulate virulence in *Vibrio cholerae*. *Cell*, **110**: 303 ~ 314
- Milton D L, Hartman A, Carra M et al. 1997. Quorum sensing in *Vibrio anguillarum*: characterization of the *vanI/vanR* locus and identification of the autoinducer *N*-(3-oxodecanoil)-L-homoserine lactone. *J Bacteriol*, **179**: 3004 ~ 3012
- Milton D L, Chalker V J, Kikide D et al. 2001. The LuxM homologue *VanM* from *Vibrio anguillarum* directs the synthesis of *N*-(3-hydroxyhexanoil)-L-homoserine lactone and *N*-hexanoil-L-homoserine lactone. *J Bacteriol*, **183**: 3537 ~ 3547
- Milton D L. 2006. Quorum sensing in vibrios: Complexity for diversification. *International Journal of Medical Microbiology*, **296**: 61 ~ 71
- Miyamoto C M, Dunlap P V, Ruby E G et al. 2003. LuxO controls luxR expression in *Vibrio harveyi*: evidence for a common regulatory mechanism in *Vibrio*. *Mol Microbiol*, **48**: 537 ~ 548
- Moravčič D J W. 1998. Control of luminous *Vibrio* species in penaeid aquaculture ponds. *Aquaculture*, **164**: 351 ~ 358
- Nealson K H, Hastings J W. 1979. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiol Rev*, **43**: 496 ~ 518
- Parsek M R, Val D L, Hancock B L et al. 1999. Acyl homoserine lactone quorum-sensing signal generation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**: 4360 ~ 4365
- Pierson L S, Wood D W, Pierson E A et al. 1998. *N*-acylhomoserine lactone-mediated gene regulation in biological control by pseudomonads fluorescens: current knowledge and future work. *Eur J Plant Pathol*, **104**: 1 ~ 9
- Pierson L S, Wood D W, Pierson E A. 1997. Homoserine lactone-mediated gene regulation in plant-associated bacteria. *Annu Rev Phytopathol*, **36**: 207 ~ 225
- Rengpipat S, Tunyanun A, Fast A W et al. 2003. Enhanced growth and resistance to *Vibrio* challenge in pond-reared black tiger shrimp *Penaeus monodon* fed a *Bacillus* probiotic. *Dis Aquat Org*, **55**: 169 ~ 173
- Shao C P, Hor L J. 2001. Regulation of metalloprotease gene expression in *Vibrio vulnificus* by a *Vibrio harveyi* LuxR homologue. *J Bacteriol*, **183**: 1369 ~ 1375
- Shin N R, Lee D Y, Shin S J et al. 2004. Regulation of proinflammatory mediator production in RAW264.7 macrophage by *Vibrio vulnificus* luxS and smcR. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **41**: 169 ~ 176
- Summerfelt S T. 2003. Ozonation and UV irradiation: an introduction and examples of current applications. *Aquac Eng*, **28**: 21 ~ 36
- Tepliski M, Chen H, Rajamani S, Gao M et al. 2004. *Chlamydomonas reinhardtii* secretes compounds that mimic bacterial signals and interfere with quorum sensing regulation in bacteria. *Plant Physiol*, **134**: 137 ~ 146
- Tepliski M, Robinson J B, Bauer R W D. 2000. Plants secrete substances that mimic bacterial *N*-acyl homoserine lactone signal

- activities and affect population density-dependent behaviors in associated bacteria. *Mol Plant Microb Interact*, **13**, 637 ~ 648
- Voelken E, Grant D R. 1970. Determination of homoserine as the lactone. *Anal Biochem*, **34**, 131 ~ 137
- Whitehead N A, Barnard A M L, Slater H et al. 2001. Quorum sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, **25**, 365 ~ 404
- Xu F, Byun T, Dussen H-J et al. 2003. Degradation of N-acylhomoserine lactones—the bacterial quorum sensing molecules—by acylase. *J Biotechnol*, **101**, 89 ~ 96
- Zhang H-B, Wang L-H, Zhang L-H. 2002. Genetic control of quorum sensing signal turnover in *Agrobacterium tumefaciens*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**, 4638 ~ 4643
- Zhang X-H, Austin B. 2000. Pathogenicity of *Vibrio harveyi* to salmonids. *J Fish Dis*, **23**, 93 ~ 102
- Zhang X-H, Meaden P G and Austin B. 2001. Duplication of hemolysin genes in a virulent isolate of *Vibrio harveyi*. *Appl Environ Microbiol*, **67**, 3161 ~ 3167
- Zhu J, Beaber J W, More M I et al. 1998. Analogs of the autoinducer 3-oxoocanoyl homoserine lactone strongly inhibit activity of the TraR protein of *Agrobacterium tumefaciens*. *J Bacteriol*, **180**, 5398 ~ 5405
- Zhu J, Mekalanos J J. 2003. Quorum sensing dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*. *Dev Cell*, **5**, 647 ~ 656

QUORUM SENSING SYSTEMS OF MARINE VIBRIOS AND THEIR SIGNAL INTERFERENCE

BAI Fangfang ZHANG Xiaohua HAN Yin CHEN Jixiang

(Department of Marine Biology, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

ABSTRACT

Quorum sensing is a mechanism in which bacteria coordinate the expression of certain genes in response to their population density. Many marine vibrios are important pathogens in aquaculture and many pathogenic vibrios are found to control the expression of virulence factors by quorum sensing system. The frequent use of antibiotics is leading to the rapid development of resistance. There is an urgent need to develop alternative ways to control infections caused by bacterial pathogens in aquaculture. Disruption of bacterial quorum sensing has been proposed as a new anti-infective strategy. This article summarizes the quorum sensing systems in marine vibrios, the modes of signal interference and their potential applications in aquaculture.