

# 细菌群体感应与多样性关系的研究进展\*

牛雪可<sup>1,2\*\*</sup>, 康颖倩<sup>1,2\*\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学 基础医学院 微生物学教研室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省微生物与人类健康关系研究人才基地暨贵州省普通高校病原生物学特色重点实验室, 贵州 贵阳 550025)

**[摘 要]** 生态环境中的微生物群落存在多样性演变, 该多样性演变过程中的微生物群体通过资源消耗间接发生的剥削竞争及直接作用损害的干扰竞争发挥重要作用, 在两种竞争中调节并响应其分子信号的细菌群体感应(QS), 能影响并调节微生物群落中不同微生物的数量及种类, 进而影响整个微生物群落的结构及多样性。本文对近年来微生物群落多样性与 QS 的相关研究进展进行综述。

**[关键词]** 剥削竞争; 干扰竞争; 群体感应; 微生物群落; 多样性; 生物膜

**[中图分类号]** R37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)05-0509-04

**DOI:** 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2019. 05. 003

## Research Progress on the Relationship between Bacterial Quorum Sensing and Diversity

NIU Xueke<sup>1,2</sup>, KANG Yingqian<sup>1,2</sup>

(1. Department of Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Guizhou Talent Base Program of Guizhou Provincial Government & Key Laboratory of Medical Microbiology and Parasitology of Colleges and Universities in Guizhou Province, School of Basic medical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

生态竞争是指某个生物体为自身生存需要而减少其他生物体生存或繁殖的过程, 这种竞争可以分为剥削竞争及干扰竞争<sup>[1-2]</sup>。剥削竞争是间接发生的, 表现为一个生物体消耗另一个生物体的资源, 剥削竞争也发生在微生物中, 当它们聚集并形成致密的群落(例如生物膜)时尤其强烈, 主要表现为营养限制, 在相同基因型和不同基因型的细胞间发生强烈的剥削竞争<sup>[3-4]</sup>。干扰竞争是指个体间直接互相伤害时产生的竞争<sup>[2]</sup>。在微生物中则是指伤害其他细胞的代谢产物的分泌, 包括抗生素化合物及窒息聚合物的分泌<sup>[5-6]</sup>。共培养实验表明, 这些分泌因子往往决定了哪些基因型能在混合群落中占据优势<sup>[6]</sup>。在细菌群落中普遍存在剥削和干扰竞争, 强烈影响细菌的多样性结果<sup>[1-2]</sup>。目

前, 细菌已经进化出可直接检测和响应生态竞争的方法, 在细菌应激反应中表现为细菌间的相互作用, 并调节一系列对其有利的行为(如繁殖), 被称为细菌的群体感应(quorum sensing, QS)<sup>[7]</sup>。QS 是一种社会特征<sup>[8]</sup>, QS 通过调节细胞外公共产品的生产以控制细菌数量及多样性<sup>[8-9]</sup>, 包括调节有益公共产品和调节有害的公共产品。本文就近年来微生物群落多样性与 QS 的相关研究进展进行综述。

## 1 QS 的研究概况

QS 首次发现于 20 世纪 60 年代, 有研究发现肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的遗传及两

\*[基金项目] 贵州省科技厅优秀青年科技人才培养计划项目[黔科合(2017)5639]; 贵州省卫计委医疗卫生援黔专家团廖万清院士工作室项目[gzwjkj2016-1-050]; 贵阳市科技局项目[筑科合同(2017)5-19]; 贵州省科技厅科技支撑计划项目[黔科合支撑(2019)2873]

\*\* 贵州医科大学 2016 级硕士研究生

\*\*\* 通信作者 E-mail: kangyingqian@gmc.edu.cn

网络出版时间: 2019-05-28 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190528.0227.003.html>

种海洋细菌的发光能力的成分均属于它们非自身产生的细胞外成分<sup>[10]</sup>。至 20 世纪 80 年代来自海洋细菌费氏弧菌 (*Vibrio fischeri*) 的发光基因被鉴定出来, *luxI* 和 *luxR* 所需的基因被用于控制 *lux* 基因转录<sup>[11]</sup>; 而来自费氏弧菌的 QS 信号被确定为 N-3-氧代己酰基-1-高丝氨酸内酯<sup>[12]</sup>。随后, 来自肺炎链球菌的 QS 信号显示信息素<sup>[13]</sup>, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 使用的小环肽信息素<sup>[14]</sup>, 均被证明是可以激活产生细胞外毒素的基因。以上发现表明通过不同的化学信号显示的 QS 在革兰阳性和革兰阴性细菌中均有发生。而混合微生物群落中的许多物种的细胞则通过自诱导剂 (AI-2) 进行 QS 感知一般细菌种群的密度<sup>[15]</sup>。有研究发现真核微生物 (如念珠菌或组织胞浆) 及病毒的 QS 系统<sup>[16]</sup>, 提供了 QS 与自然选择驱动的社会特征的进化动力学趋同进化的证明。

## 2 QS 与有益的公共产品

QS 通过调节有益的公共产品以限制作弊者来调节群落中微生物种类和数量, 从而对微生物多样性产生影响。有益的公共产品受到 QS 和产生者的共同监管, 以便在满足微生物数量上限及充足养分供应这两个条件时生产公共产品。由于公共产品的生产成本很高, 因此会被非生产性作弊所利用<sup>[17-18]</sup>, 这种作弊利用导致了细菌的社会困境。为此 QS 调节有益的公共产品使公共产品直接供应给生产细胞, 利用剥削竞争中的营养限制以限制作弊者, 同时生产细胞在维持微生物类群间的合作者及其亲属间进行合作产生, 依靠合作产品维持群落的紧密空间结构, 两者协作从而解决了细菌的这一社会困境<sup>[19]</sup>。例如空间结构化群体 - 表面相关的微生物群落生物膜的结构有助于限制作弊者的入侵<sup>[20]</sup>。

生物膜被定义为高密度细菌簇, 常附着于细胞表面并包裹在细胞外聚合物基质中<sup>[21]</sup>。20 世纪 80 年代有学者开始研究生物膜群落中的 QS, 最常使用的实验室生物膜系统为流动池, 研究时在有小通道的流动池 (将营养培养基通过小通道连续泵送供给生物膜) 覆盖盖玻片, 使用共聚焦扫描激光显微镜对在拨片上生长的生物膜进行成像<sup>[22]</sup>, 结果发现 QS 可以影响生物膜结构及生物膜耐受抗菌治疗的能力<sup>[23]</sup>。QS 对于生物膜的构建及拆卸至关重要, 在对 QS 与生物膜形成之间的联系、评

估微生物社会行为如何影响其增长模式的研究中, 发现这种联系取决于环境条件, 即环境条件和细胞通信之间存在相互作用。一些天然存在的微生物生物膜含有数百至数千个细胞, 由微米级聚集体组成<sup>[24]</sup>。微流体和激光打印技术研究发现直径约 25  $\mu\text{m}$  的聚集体表现出强烈的 QS, 而直径 < 10  $\mu\text{m}$  的聚集体表现出较少的 QS 依赖性基因表达<sup>[25]</sup>。如铜绿假单胞菌, 当被限制在 8  $\mu\text{L}$  捕集器内时, 至少 500 个铜绿假单胞菌细胞产生 QS 控制的外源性绿脓菌素, 证明这种大小的聚集体能够在开放系统中启动社会行为<sup>[26]</sup>。天然聚集体与实验室生物膜研究均证明生物膜能增强微生物群落的抗菌耐受性, 得出了 QS 参与聚集体形成的假设。这一假设通过对菠萝泛菌 (*Pantoea ananatis*)、球形红细菌 (*Rhodobacter sphaeroides*)、伯克氏菌 (*Burkholderia thailandensis*) 及大肠杆菌 (*E. coli*) 的研究得到了证实<sup>[16]</sup>。

## 3 QS 与有害的公共产品

生态竞争的应激反应通常与毒素的释放有关, 因为在细菌群落中, 生态竞争通常存在外来基因型和进化的基因型。而细菌群体则通过毒素的作用来描述 QS 在调节微生物多样性中的作用。细菌产生的毒素会引起细菌损伤, 细菌通常会释放杀死其它细菌的毒素, 来分解其它基因型的单细胞<sup>[27]</sup>。毒素在辨别进化功能中特别有用, 它已经进化到能够影响其它细菌活动, 最终杀死其它细菌, 如针对其他细菌的窄谱抗生素细菌素、对代谢和营养产生多种潜在影响的绿脓菌素<sup>[28]</sup>。毒素调节的微生物多样性表现为, 一方面细菌通过由 QS 介导的与群落中微生物数量相关的信息来感受生态竞争, 其中自我细胞的密度是调节关键因素, 毒素的作用通过 QS 调节群落微生物数量, 以 QS 调节确保群落中有足够的与自身具有相同基因型的细菌来分泌毒素或促进生长产物; 另一方面 QS 信息也可以预测生态竞争的强度, 微生物群落的多样性潜力 - QS 意味着种群密度信息不仅作用于自身, 也可能是自我细胞检测其它人产生的特定信号的基因型, 信号分子的高度特异性有可能区分种群密度信息, 因为它可以识别特定的菌株或物种是进化的竞争者, 例如奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*) 可以检测物种中的其它基因型菌株并识别未来的竞争者, 或者存在具有群体感应受体的菌株它们不产生的分子, 如

LuxR 因子。

AHLs 信号分子由 LuxI 型蛋白合成酶合成,它伴随细菌密度的增加浓度不断增大,当到达一定程度能被转录调节蛋白 LuxR 型蛋白所感知,调控特定基因的表达<sup>[29]</sup>。LuxR 型转录因子由两个结构域组成,即 N-末端信号结合结构域和 C-末端 DNA 结合结构域。通过对 LuxI/LuxR 为基础的 QS 进行了研究发现,铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等多种致病菌均有该套群体感应系统,以控制自身毒力基因的表达。通过对鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)基因组的比对发现了第 1 个 *LuxR solo* 同源物。鼠伤寒沙门氏菌的基因组具有称为 *sdia* 的 *luxR* 同源物,但它不具有 *luxI* 型基因,且鼠伤寒沙门氏菌也不产生 AHLs<sup>[30]</sup>。在鼠伤寒沙门氏菌中,*sdia* 基因可以响应其他细菌产生的 AHL 信号分子,从而能导致特定基因的激活<sup>[31]</sup>。在大肠杆菌中也有 *sdia* 基因,大肠杆菌 *SdiA* 对 AHL 和哺乳动物宿主产生的小分子有反应<sup>[32]</sup>。事实上,许多革兰阴性菌具有 *luxR* 型基因并且不具有 *luxI* 型基因。但 *LuxR* 及其同源物能响应群落中其他基因型的 AHLs 信号,识别竞争者,调控包括生物被膜形成、发光、毒力因子释放、泳动能力和蛋白酶活性基因的表达等,通过干扰竞争减少其它基因型菌株数量,最终调节微生物群落中不同基因型数量级种类,达到调节群落中生物多样性的目的。

## 4 展望

微生物群落中的干扰和剥削竞争,是影响微生物对微生物多样性的关键因素,它通过 QS 调控信号表达来实现,QS 具体机制尚未完全清楚,还有很多需要研究。阐明 QS 在自然生态系统中的作用和功能,需要对微生物群落的复杂性并引入系统生态学原理来继续研究。目前细菌 QS 活动研究领域继续扩大,哺乳动物肠道微生物组的研究已经发现 QS 如何影响微生物组的物种组成,许多细菌物种产生的 AI-2 分子促进 Firmicutes 对拟杆菌的肠道定殖,并且肠道共生细菌产生 AI-2 可以限制霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)感染<sup>[33-34]</sup>。尽管哺乳动物肠道中细菌的相互作用复杂,但研究已经涉及 QS 参与这些微生物群落可以提供干预肠道失调的机会、宿主生物如何通过进化机制来影响细菌 QS 从而塑造其微生物组方面。有学者正尝试使用化学

或使用益生菌的方法影响 QS 进而操纵微生物群落,调控这些在人类肠道和人类慢性感染等多种环境中的微生物群落,作为一种治疗细菌感染的途径。因此对细菌群体感应与多样性关系研究具有巨大的研究意义和研究前景。

## 5 参考文献

[1] BIRCH L C. The meanings of competition[J]. The American Naturalist, 1957, 91(856):5-18.

[2] GILPIN C M E. Interference competition and niche theory[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1974, 71(8):3073-3077.

[3] HANSEN S K, RAINEY P B, HAAGENSEN J A J, et al. Evolution of species interactions in a biofilm community[J]. Nature, 2007, 445(7127):533-536.

[4] NADELL C D, XAVIER J B, FOSTER K R. The socio-biology of biofilms[J]. Fems Microbiology Reviews, 2009, 33(1):206-224.

[5] XAVIER J B, FOSTER K R. Cooperation and conflict in microbial biofilms[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(3):876-881.

[6] NADELL C D, BASSLER. A fitness trade-off between local competition and dispersal in *Vibrio cholerae* biofilms[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(34):14181-14185.

[7] FUQUA W C, WINANS S C, GREENBERG E P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. Journal of Bacteriology, 1994, 176(2):269-275.

[8] WEST S A, GRIFFIN A S, GARDNER A, et al. Social evolution theory for microorganisms[J]. Nature Reviews Microbiology, 2006, 4(8):597-607.

[9] WEST S A, WINZER K, GARDNER A, et al. Quorum sensing and the confusion about diffusion[J]. Trends in Microbiology, 2012, 20(12):586-594.

[10] TOMASZ, ALEXANDER. Control of the competent state in pneumococcus by a hormone-like cell product: An example for a new type of regulatory mechanism in bacteria[J]. Nature, 1965, 208(5006):155-159.

[11] ENGBRECHT J, SILVERMAN M. Identification of genes and gene products necessary for bacterial bioluminescence[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1984, 81(13):4154-4158.

[12] EBERHARD A. Structural identification of autoinducer of

- Photobacterium fischeri luciferase [J]. Biochemistry, 1981, 20(9):2444-2449.
- [13] HAVARSTEIN L S, MORRISON C D A. An Unmodified heptadecapeptide pheromone induces competence for genetic transformation in streptococcus pneumoniae [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1995, 92 (24): 11140-11144.
- [14] JI G, BEAVIS R C, NOVICK R P. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995, 92(26):12055-12059.
- [15] CHEN X, SCHAUDER S, POTIER N, et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron[J]. Nature, 2002, 415(6871):545-549.
- [16] WHITELEY M, DIGGLE S P, GREENBERG E P. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research [J]. Nature, 2017, 551(7680):313-320.
- [17] POPAT R, CRUSZ S A, MESSINA M, et al. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms [J]. Proceedings: Biological Sciences, 2012, 279 (1748): 4765-4771.
- [18] SANDOZ K M, MITZIMBERG S M, SCHUSTER M. Social cheating in Pseudomonas aeruginosa quorum sensing [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(40):15876-15881.
- [19] DANDEKAR A A, CHUGANI S, GREENBERG E P. Bacterial quorum sensing and metabolic incentives to cooperate[J]. Science, 2012, 338(6104):264-266.
- [20] NADELL C D, DRESCHER K, FOSTER K R. Spatial structure, cooperation and competition in biofilms [J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(9):589-600.
- [21] CRUSZ S A, POPAT R, RYBTKE M T, et al. Bursting the bubble on bacterial biofilms: a flow cell methodology [J]. Biofouling, 2012, 28(8): 835-842.
- [22] PARSEK M R, GREENBERG E P. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms [J]. Trends in Microbiology, 2005, 13(1):1-33.
- [23] SHROUT J D, CHOPP D L, JUST C L, et al. The impact of quorum sensing and swarming motility on Pseudomonas aeruginosa biofilm formation is nutritionally conditional[J]. Molecular Microbiology, 2010, 62(5):1264-1277.
- [24] STACY A, MCNALLY L, DARCH S E, et al. The biogeography of polymicrobial infection[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 14(2): 93-105.
- [25] GAO M, ZHENG H, REN Y, et al. A crucial role for spatial distribution in bacterial quorum sensing[J]. Scientific Reports, 2016, 6:34695.
- [26] CONNELL J L, KIM J, SHEAR J B, et al. Real-time monitoring of quorum sensing in 3D-printed bacterial aggregates using scanning electrochemical microscopy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(51):18255-18260.
- [27] STORZ G, HENGGE R, STORZ G, et al. Bacterial stress responses[M]. Washington:ASM Press, 2010.
- [28] HENSE B A, KUTTLER C, MÜLLER, et al. Does efficiency sensing unify diffusion and quorum sensing[J]. Nature Reviews Microbiology, 2007, 5(3):230-239.
- [29] SUBRAMONI S, VENTURI V. LuxR-family "solos": bachelor sensors/regulators of signalling molecules [J]. Microbiology, 2009, 155(5):1377-1385.
- [30] SMITH J N, AHMER B M M. Detection of other microbial species by salmonella; expression of the SdiA regulon [J]. Journal of Bacteriology, 2003, 185 (4): 1357-1366.
- [31] HUGHES D T, TEREKHOVA D A, LIOU L, et al. Chemical sensing in mammalian host-bacterial commensal associations[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107 (21):9831-9836.
- [32] HOUDT R V, AERTSEN A, MOONS P, et al. N-Acyl-L-Homoserine lactone signal interception by escherichia coli [J]. FEMS Microbiology Letters, 2006, 256 (1): 83-89.
- [33] SUDHA C, GREENBERG E P. Corrigendum: an evolving perspective on the Pseudomonas aeruginosa orphan quorum sensing regulator QscR[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2015, 4:152.
- [34] BUMLER A J, SPERANDIO V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut[J]. Nature, 2016, 535(7610):85-93.

(2019-02-26 收稿, 2019-04-25 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌