



微生物群体感应抑制剂及其在海洋生态中的应用

宋雨¹, 蔡中华^{2*}, 周进^{2*}

¹清华大学地球系统科学系, 北京 100084

²清华大学深圳研究生院海洋学部, 广东 深圳 518055

摘要: 微生物具有结构多样性和功能多样性, 其生态行为受多种信号因子的调节, 其一便是群体感应信号(Quorum sensing, QS)。QS 可作为菌群的通讯语言调节多种生物学功能, 包括微生物被膜(Biofilm)的形成、毒力因子的表达、抗生素的分泌以及活性物质的生成等。相比之下, 群体感应抑制剂(Quorum sensing inhibitor, QSI)的作用与 QS 相反, 它能阻断 QS 信号的合成或传递、降低细菌致病性、干扰 Biofilm 的生成、阻断 QS 级联效应, 因而被广泛应用于医药、农业和环境等领域。本文聚焦 QSI, 对其来源、特性、作用机制的最新进展进行总结, 并对其在海洋生态领域上的应用进行综述, 以期对 QSI 物质的开发和海洋生态资源的有效利用提供新思路。

关键词: 群体感应抑制剂, 最新进展, 海洋生态, 应用

微生物多以种群或群落的形式存在于特定的生态位(Niche), 其行为受多种信号分子的调节, 如群体感应信号 QS。它是细菌的一种密度调节因子, 可调节多种生态行为, 包括微生物被膜的产生、毒力因子的分泌、以及生物荧光的发生等^[1]。常见的 QS 信号有三类, AI-1、AI-2 和 AI-3 型, 其中尤以 AI-1 型(高丝氨酸内酯 Acyl-homoserine lactones, AHL)最为常见。与 QS 对应, 群体感应抑制剂 QSI 是其信号干扰物。QSI 以 QS 系统为靶

点竞争性地抑制该系统, 在不杀死或不干扰细菌正常生命活动的前提下有效调控菌群的结构和功能。与化学药剂或抗生素相比, QSI 具有更好的生态安全性和环境友好性, 是一种绿色无污染的微生物制剂。除了充当竞争性分子, QSI 还可以阻断、降解、封闭 QS 通路上的开关与表达原件, 钝化 QS 介导的微生物行为。目前, 已发现多种生物可以产生 QSI, 如细菌、真菌、植物以及少量动物分泌物^[2]。由于 QSI 的作用机制是针对菌

基金项目: 国家自然科学基金(41476092); 广东省海洋与渔业局科技与产业发展专项(A201503D07); 深圳市科技创新委员会计划(JCYJ20150529164918736, JCYJ20170412171959157, JCYJ20170412171947159)

* 通信作者。Tel: +86-755-26036381; Fax: +86-755-26036108; E-mail: 蔡中华, caizh@sz.tsinghua.edu.cn, 周进 zhou.jin@sz.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2017-02-20; 修回日期: 2017-03-20; 网络出版日期: 2017-04-06

群信号, 不对靶细菌产生直接杀灭和生长干扰, 不会对靶细菌产生选择性压力, 可以避免抗药性的产生, 因而被广泛应用于农业、畜牧业和医药业。

在海洋生态系统中, 众多的生态活动(或事件)与微生物相关, 包括海水养殖、生物污损以及海洋新型功能药品的开发等。微生物以群体身份参与上述生态过程, 其生态行为同样受 QSI 的调节。

然而, 针对海洋微生物领域中 QSI 的总结工作还相对缺乏。为此, 本文聚焦于海洋生态系统, 尝试梳理 QSI 的来源、特性和作用机制, 并总结其在海洋生态事件中的应用, 以期为海洋资源的利用与环境治理寻找基于微生态理论的新方法。

1 QSI 的来源与特性

1.1 细菌源 QSI

细菌源 QSI 最为常见的是酰胺酶(Amidase)和内酯酶(Lactonase), 酰胺酶主要由 β -和 γ -变形杆菌产生, 典型代表有铜绿单胞菌属(*Pseudomonas* sp.)的青枯雷尔氏菌(*Ralstonia solanacearum*), 期间具有多个调节酰胺酶合成的原件, 如 *HacA*、*AiiD* 以及 *PvdQ* 基因等。内酯酶主要由放线菌(Actinobacteria)和厚壁菌(Firmicute)产生, 如芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)、链霉菌(*Streptomyces* sp.)和微小细菌(*Microbacterium* sp.)等。一些细菌具有双重表达酰胺酶和内酯酶的能力, 如耐辐射球菌(*Deinococcus radiodurans*)具有 *QqaR* 和 *QqiR* 两套编码系统, 分别参与两种酶的合成^[3]。相比于细菌, 古菌(Archaea)中报道 QSI 的研究还较少, 仅有零星报道。其中硫化叶菌(*Sulfolobus solfataricus*)含有 *SacpoX* 基因, 具有竞争 *LuxR* 受体结合位点的能力, 可影响信号分子的正常功能^[2]; 而岩化热古

菌(*Vulcanisaeta moutnovskia*)具有 *Vmolac* 原件, 可调控内酯酶的分泌行使淬灭功能^[3]。

1.2 真菌源 QSI

真菌中鉴定的 QSI 主要来源于青霉菌属(*Penicillium*)所产的曲霉素(Patulin)或青霉素酸(Penicillic acid)。此类抑制剂含有一个咪唑酮核心, 其靶标为 RhlR 蛋白和 LasR 蛋白, 作为 AHL 分子的类似物竞争信号分子的结合位点^[2]。这两类抑制物常被用于医药领域, 抑制病原菌 Biofilm 的形成, 以降低其致病能力和毒力因子的产生^[4]。另一种真菌, 曲霉属(*Aspergillus*) (烟曲霉), 其分泌的吩嗪类物质(如 PYO、PCN、PCA 等)同样具有群体感应抑制的活性^[2]。此外, 真菌门中的担子菌纲(Basidiomycetes), 如银耳属(*Tremella* sp.)、木耳属(*Auricularia* sp.)和木层孔菌属(*Phellinus igniarius* sp.)也曾报道过群体感应抑制剂活性^[5], 但其化学成分和作用机制仍在进一步探索中。

1.3 植物源 QSI

已报到的植物源 QSI 多数为环状化合物, 如酚衍生物或氮环^[2]; 一些非环状化合物, 如有机硫化合物或次溴酸, 也能使羰基类(O=)AHL 分子失效, 但在抑制范围上不及环化物广谱^[6]。相比于陆生植物, 海洋中 QSI 的报道多来自浮游藻类。叉枝藻(*Gymnogongrus flabelliformis*)中分离出来的弗罗里多苷(Floridoside), 甜菜碱(Betaine)以及羟乙基磺酸(Isethionic acid)具有明显的 QSI 活性, 可关闭根瘤菌 AHL 合成通路上的开关^[7]。另一种海洋藻类扇形拟伊藻(*Ahnfeltriopsis flabelliformis*), 同样具有分泌弗罗里多苷和羟乙基磺酸的能力, 所不同的是这两种化合物需要与另一种代谢产物左旋水苏碱(Betonicine)结合, 帮助效应分子处于正确的构象, 发挥抑制 O-C8-AHL 的功能^[8]。

1.4 动物源 QSI

海洋中常见的 QSI 物种有苔藓虫、珊瑚、海绵和海鞘^[9-10]。苔藓虫产生的各类溴化生物碱(Brominated alkaloid)能阻断 AHL 调控基因的表达^[11]；八射珊瑚(*Pseudoplexaura fagellosa*)可产生大环二萜类(Macrocyclic diterpenoid)物质抑制 Biofilm 的成熟^[10]；海绵则能产生多种二倍半萜类(Sesterterpenoid)物质用以抑制革兰氏阴性菌 Biofilm 的形成^[9]；海鞘中最常见的 QSI 物质为呋喃酮(Furanone)，广泛存在于海鞘体表、消化道和共生藻类中。Skindersoe 等提出真核生物产生的呋喃酮 QSI 活性可能代表了真核生物和细菌之间的保守交流机制^[12]。除了软体动物，一些脊椎动物(如鱼类)，其体表粘液的长链脂肪酸也是 QSI 的来源，由鱼类体表的哈维氏弧菌(*V. harveyi*)所产生，具有抑制 AI-2 型群体感应的能力^[13-14]。

2 QSI 的作用模式

现有的 QSI 作用途径主要有三类。

2.1 抑制信号分子的合成

该途径可通过抑制前体合成或合成酶活性两种模式来实现。第一种模式中，最典型的例子是二氯苯氧氯酚(Triclosan)，它被证实可以限制 AHL 类分子脂酰-ACP 的生物合成而干扰 AHL 的组装^[15]。相比于第一种模式，抑制合成酶活性是一种更偏下游的方式。AHL 的合成依赖于 Lux I 类蛋白酶的酰基侧链与 SAM 高丝氨酸的结合，因此 SAM 类似物具有抑制 AHL 合成的能力，如丁酰-SAM 和西奈芬净(Sinefungin)^[16]。一些可抑制 AHL 合成酶活性的小分子也相继被报道，其中异戊烯咖啡酸能够显著抑制紫色杆菌(*Chromobacterium violaceum*) AHL 合成酶活性，减少菌紫素(Violacein)的积累；

姜油酮(Vanillylacetone)可抑制铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) AHL 合成酶的活性，进而阻碍该病原菌生物被膜的形成^[17-18]。

2.2 阻断信号的传输

分子拮抗剂可以阻止 QS 分子与受体结合，从而阻断其二聚体化或启动子类 DNA/RNA 聚合酶的相互作用。在 AHL 家族，硫代内酯^[19]和内酰胺^[20]可作用于铜绿假单胞菌的 *RhlR* 系统，阻止 C4-AHL 与 *RhlR* 调节基因的结合，有效拮抗 AHL 信号的接收。铜绿假单胞菌能够表达一种负调控蛋白 QslA，该蛋白质能够阻碍受体蛋白 LasR 二聚体化，抑制 LasR 的活性^[21]。一些天然产物如吡罗昔康(Piroxicam)、美洛昔康(Meloxicam)、穿心莲内酯衍生物 AL-1 (14-Alpha-lipoyl andrographolide) 及氯硫代内酯类化合物(Chlorothiolactone, CTL) 也可阻断转录途径，其原因在于这些物质的结构与信号分子类似，可竞争性抑制信号分子与受体蛋白 LasR 或 PqsE 的结合^[22-26]。近年来，随着天然化合物库的丰富和高通量筛选技术的出现，越来越多的受体拮抗剂或封闭剂相继被报道，包括乙酰水杨酸(Acetylsalicylic acid)、槲皮素(Quercetin)、粉蝶霉素 A (Piericidin A) 以及三唑-N-乙酰高丝氨酸内酯等，它们能不同程度地占据受体结合位点，从而抑制病原菌的运动和生物量^[27-30]。

除拮抗方式外，抑制受体与信号分子的高效结合也是一种思路。铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) 中基于喹诺酮(PQS)的群体感应抑制便是代表性例证之一，PQS 与受体 PqsR 结合从而阻断其与启动子的有效接触。其他分子，如白色念珠菌(*C. albicans*)的金合欢醇(Farnesol)与 PqsR 的结合也可激发受体 PqsR 的构型改变，阻止其与启动子的有效粘连^[31]。

2.3 促进信号分子的降解

降解信号分子的物质主要是酶类, 在作用方式上大体分为两类: 降解和淬灭。常见的酶类包括 AHL 内酯酶、AHL 脱酰基酶、对氧磷酶以及氧化还原酶, 前两种可直接对 AHL 分子进行降解, 而后两者主要是将信号分子中的羰基还原使信号分子失活实现淬灭。来自农杆菌(*A. tumefaciens*)的内酯酶 BpiB05 以及来自苍白杆菌(*Ochrobactrum* sp.)的内酯酶 AidH, 能有效降解 AHL, 显著抑制菌群的生长。AHL 脱酰基酶的作用方式与 AHL 内酯酶类似; 对氧磷酶共有三个内酯酶超家族, 可协同发挥作用, 对铜绿假单胞菌的效果最明显^[32]; 而氧化还原酶类(如卤过氧化物酶, Haloperoxidase)降解 AHL 侧链的卤代基团从而使信号分子失活^[33]。

此外, 一些化合物或结构类似物也可作为信号分子的淬灭因子。次氯酸和次溴酸可特异性淬灭酰基高丝氨酸内酯(3-oxo-AHL), 且这些化合物的淬灭活性与 pH 值有关^[34]。海洋藻类产生的 AIP-4 和 RS2-1G9 抗体, 可有效淬灭金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)^[35]和铜绿假单胞菌 O-C12-AHL 的活性^[36]。一些可改变信号分子结构的物质也同样作为淬灭剂使用, 如大肠杆菌的 AI-2 系统, 当 LsrK 酶加入细菌培养液后, 可使胞外的 AI-2 信号分子磷酸化; 磷酸化(P-AI-2)的信号分子由于带有负电荷而被阻止进入细胞, 导致信号反应淬灭^[37]。

3 QSI 在海洋生态中的应用

3.1 海水养殖

细菌感染是水产养殖面临的最棘手问题之一, 为避免抗生素的滥用和耐药性的弊端, 针对病原菌的 QSI 方法成为了一种新的思路。最先应用于海水养殖的 QSI 物质为卤代呋喃酮, 它可以

干扰菌群的 QS 系统降低细菌致病性^[38]。除了天然产物, 人工合成的呋喃酮同样具有很好的抗 QS 活性, Defoirdt 等展示了合成的卤代呋喃酮能破坏 AI-2 系统, 使卤虫(*Artemia franciscana*)免受弧菌的侵害^[39]。

如果说呋喃酮类抑制剂是干扰 QS 的合成, 另一种策略则是降解 QS 产物。欧洲黑鲈(*Dicentrarchus Labrax*)和尖吻鲈(*Lates calcarifer*)的肠道微生物具有 AHL 降解酶活性, 被用作罗氏沼虾的生物防治剂^[40]; 鲫鱼肠道提取的芽孢杆菌(*Bacillus* sp.) QSI 可以提高斑马鱼的抗感染能力^[41]。此外, 一些利用降解酶类来防治致病菌的专利产品也逐渐问世, 如 BIOMIN 公司推出的 AquaStar Hatcher, 内含有多种产 AHL 降解酶的芽孢杆菌菌株。该产品可通过胶囊化作用(Bioencapsulation)直接添加到饲料中进行使用, 也可与益生元(Prebiotic)、益生菌(Probiotic)、免疫刺激剂(Immunostimulant)或疫苗(Vaccine)联合使用, 保护鱼类免受致病菌的侵害。

3.2 抗生物污损

生物污损是指水体微生物、藻类或小型真核生物附着于一定的基质而形成的生物聚集体, 细菌是最普遍的污损生物, 该特性与其生物被膜的形成有关。早期的抗污损化合物(如三丁基锡, Tributyltin)存在生态毒性的风险^[42]。在寻找无毒替代物时, QSI 分子吸引了人们的目光。目前已形成了一些用于油漆和涂层的专利技术, 包括叶状藻苔虫(*Flustra foliacea*)产生的溴化生物碱(Brominated alkaloids)能阻断先锋微生物的被膜形成^[11]; 曲酸(Kojic acid)和氧代吡喃酮(Oxo-pyrone)能抑制细菌和双眉藻(*Amphora coffeaeformi*)的附着^[43]; 以及从后生动物矾沙蚕(*Eunicea knighti*)分

离的二萜类(Diterpenes knightine)衍生物, 它被证明拥有比曲酸更优异的抗生物膜能力, 其效果是曲酸的 3–5 倍^[44]。

3.3 污水处理

污水处理的方法相对集中于对 AHLs 及其衍生物的调节。目前已开发的有效降解 AHLs 化合物的有机物包括苯酚(Phenol)、邻氨基苯甲酸(O-aminobenzoic acid)、酰基内酯酶等, 这些化合物通过降解、氧化等化学反应使 AHL 分子失去活性^[45]。此外, 群体感应抑制剂可提高膜生物反应器(Membrane bioreactor, MBR)的效能, MBR 是一种广泛应用的高效污水处理工艺。然而限制 MBR 推广的主要因素是反应装置内自身膜的生物污染, 基于群体感应和生物膜的关系, 不难想象借助群体感应抑制剂的生物方法有可能是解决膜生物污染的新途径。目前已筛选的香兰素和蓼叶汁提取物, 均证实有很好的膜污染清除能力^[46]。需要注意的是, 一些抑制剂分子通常是可溶性和可透膜的, 带入环境的二次污染风险需要谨慎评估。尽管后续的使用安全性还需要细化的工作, 但基于 QSI 思路的 MBR 内膜清除技术依旧是一项新型工艺, 值得进一步探索。

3.4 海洋药物的开发

QSI 在海洋药物中的应用, 其最大的优势体现在抑制病原菌的致病力和缓解抗生素的耐药性。在降低致病力的应用中, 由于致病菌数量和毒力受 QS 的调节, 可通过筛选 QSI 分子用以降低病原菌毒力、黏附和生物被膜的形成。一种来自缩毛藻的藻毒酸(Tumonoic acid)可以抑制哈维氏弧菌毒素的产生, 降低其致病力。来自鞘丝藻中的其他化合物(Malyngolide、lyngbyoic acid 和 lyngbic acid)同样具有抑制致病菌的能力, 可有效

干扰铜绿假单胞菌 LasR 的生成^[47]。此外, Hentzer 等从海洋红藻中分离的溴化呋喃酮, 已证实可以抑制铜绿假单胞菌对肺部的侵染^[48]。

缓解耐药性更是 QSI 的优势, 它与抗生素有着本质区别, 不易对病原菌形成选择性压力, 是降低耐药性的有效武器。来自海洋大型藻的萜类化合物, 在不影响铜绿假单胞菌生长的前提下有效抑制其耐药性的产生; 本实验室前期的工作也证实, 源自大西洋表层海水的根瘤菌 *Rhizobium sp.* NAO1, 其代谢产物具有 AHL 类似物特征, 能降低铜绿假单胞菌耐药突变株的形成几率^[49]。有作者在总结 QSI 的作用时指出, 耐药性的产生是由于病原菌被 Biofilm 覆盖, 该层膜类结构具有类似“避弹衣”的特点, 阻止了抗生素的有效进入^[50–51]; 而抑制剂的存在能破坏或崩解这层膜类结构, 使得抗生素的渗入更为充分, 进而增强治疗效果。海洋生物中(微生物、浮游植物、腔肠动物等)大量存在具有剥离“避弹衣”能力的 QSI 物质, 包括非肽类小分子化合物、肽类化合物和蛋白质(包括淬灭 QS 酶和抗体)^[52]。这些多样化的海洋生物是筛选 QSI 的丰富来源, 为新药的研究与开发提供了资源宝库。

4 小结和展望

近年来 QSI 的研究是微生物领域的热点, 利用 QSI 控制菌群行为在解决某些生态问题上具有重要意义。目前, 以 QS 信号分子的产生、扩散及感应过程为靶点进行抑制剂开发的工作已展开, 并取得了较好的进展。然而基于 QSI 的复杂性和多样性, 仍需要深入解析不同 QSI 分子的结构及其作用机制, 从而为新产品的开发提供理论依据。未来的研究可在以下方向进行尝试: (1) 以生物信

息学为手段, 耦合大数据和高通量方法筛选更多样、更新颖的海洋 QSI 化合物; (2) 深入剖析 QSI 的分子调控机制, 建立信号抑制分子-代谢通路-群体感应效应之间的级联关系, 为 QSI 的精准调控奠定基础; (3) 依托现代生物工程技术, 引入分子芯片构建多拷贝质粒, 实现多种淬灭酶类的制备型表达, 提高 QSI 的产量用于海洋的生态安全与环境保护。

参考文献

- [1] Jiang TY, Li MY. Quorum sensing inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2013, 23(7): 867–894.
- [2] Delago A, Mandabi A, Meijler MM. Natural quorum sensing inhibitors—small molecules, big messages. *Israel Journal of Chemistry*, 2016, 56(5): 310–320.
- [3] Kalia VC, Purohit HJ. Quenching the quorum sensing system: potential antibacterial drug targets. *Critical Reviews in Microbiology*, 2011, 37(2): 121–140.
- [4] Abraham WR. Going beyond the control of quorum-sensing to combat biofilm infections. *Antibiotics*, 2016, 5(1): 3.
- [5] Zhu H, He CC, Chu QH. Inhibition of quorum sensing in *Chromobacterium violaceum* by pigments extracted from *Auricularia auricular*. *Letters in Applied Microbiology*, 2011, 52(3): 269–274.
- [6] Borchardt SA, Allain EJ, Michels JJ, Stearns GW, Kelly RF, McCoy WF. Reaction of acylated homoserine lactone bacterial signaling molecules with oxidized halogen antimicrobials. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67(7): 3174–3179.
- [7] Natrah FMI, Kenmegne MM, Wiyoto W, Sorgeloos P, Bossier P, Defoirdt T. Effects of micro-algae commonly used in aquaculture on acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Aquaculture*, 2011, 317(1/4): 53–57.
- [8] Liu HB, Koh KP, Kim JS, Seo Y, Park S. The effects of betonicine, floridoside, and isethionic acid from the red alga *Ahnfeltiopsis flabelliformis* on quorum-sensing activity. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2008, 13(4): 458–463.
- [9] Skindersoe ME, Ettinger-Epstein P, Rasmussen TB, Bjarnsholt T, de Nys R, Givskov M. Quorum sensing antagonism from marine organisms. *Marine Biotechnology*, 2008, 10(1): 56–63.
- [10] Tello E, Castellanos L, Arevalo-Ferro C, Rodríguez J, Jiménez C, Duque C. Absolute stereochemistry of antifouling cembranoid epimers at C-8 from the caribbean octocoral *Pseudoplexaura flagellosa*. Revised structures of plexaurones. *Tetrahedron*, 2011, 67(47): 9112–9121.
- [11] Peters L, König GM, Wright AD, Pukall R, Stackebrandt E, Eberl L, Riedel K. Secondary metabolites of *Flustra foliacea* and their influence on bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(6): 3469–3475.
- [12] Skindersoe ME, Alhede M, Phipps R, Yang L, Jensen PO, Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Høiby N, Givskov M. Effects of antibiotics on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52(10): 3648–3663.
- [13] Lu LG, Hume ME, Pillai SD. Autoinducer-2-like activity associated with foods and its interaction with food additives. *Journal of Food Protection*, 2004, 67(7): 1457–1462.
- [14] Widmer KW, Soni KA, Hume ME, Beier RC, Jesudrasan P, Pillai SD. Identification of poultry meat-derived fatty acids functioning as quorum sensing signal inhibitors to autoinducer-2 (AI-2). *Journal of Food Protection*, 2007, 72(9): M363–M368.
- [15] Hoang TT, Schweizer HP. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181(17): 5489–5497.
- [16] Parsek MR, Val DL, Hanzelka BL, Cronan JE, Greenberg EP. Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(8): 4360–4365.
- [17] Gemiarto AT, Ninyio NN, Lee SW, Logis J, Fatima A, Chan EWC, Lim CSY. Isoprenyl caffeate, a major compound in *Manuka propolis*, is a quorum-sensing inhibitor in *Chromobacterium violaceum*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2015, 108(2): 491–504.
- [18] Kumar L, Chhibber S, Kumar R, Kumar M, Harjai K. Zingerone silences quorum sensing and attenuates virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Fitoterapia*, 2015, 102: 84–95.
- [19] McInnis CE, Blackwell HE. Thiolactone modulators of quorum sensing revealed through library design and screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(16):

- 4820–4828.
- [20] Malladi VLA, Sobczak AJ, Maricic N, Murugapiran SK, Schneper L, Makemson J, Mathee K, Wnuk SF. Substituted lactam and cyclic azahemiacetals modulate *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(18): 5500–5506.
- [21] Fan H, Dong YH, Wu DH, Bowler MW, Zhang LH, Song HW. *QsIA* disrupts *LasR* dimerization in antiactivation of bacterial quorum sensing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(51): 20765–20770.
- [22] Manefield M, Rasmussen TB, Hentzer M, Andersen JB, Steinberg P, Kjelleberg S, Givskov M. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated *LuxR* turnover. *Microbiology*, 2002, 148(4): 1119–1127.
- [23] Kim HS, Lee SH, Byun Y, Park HD. 6-Gingerol reduces *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence via quorum sensing inhibition. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8656.
- [24] Ma L, Liu XY, Liang HH, Che YZ, Chen CX, Dai HQ, Yu K, Liu M, Ma LY, Yang CH, Song FH, Wang YQ, Zhang LX. Effects of 14- α -lipoyl andrographolide on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(12): 6088–6094.
- [25] O'Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, Drescher K, Semmelhack MF, Bassler BL. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(44): 17981–17986.
- [26] Soheili V, Bazzaz BSF, Abdollahpour N, Hadizadeh F. Investigation of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signaling system for identifying multiple inhibitors using molecular docking and structural analysis methodology. *Microbial Pathogenesis*, 2015, 89: 73–78.
- [27] El-Mowafy SA, Abd El Galil KH, El-Messery SM, Shaaban MI. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Pathogenesis*, 2014, 74: 25–32.
- [28] Gopu V, Meena CK, Shetty PH. Quercetin influences quorum sensing in food borne bacteria: *in-vitro* and *in-silico* evidence. *PLoS ONE*, 2015, 10(8): e0134684.
- [29] Kang JE, Han JW, Jeon BJ, Kim BS. Efficacies of quorum sensing inhibitors, piericidin A and glucopiericidin A, produced by *Streptomyces xanthocidicus* KPP01532 for the control of potato soft rot caused by *Erwinia carotovora* sub sp. *atroseptica*. *Microbiological Research*, 2016, 184: 32–41.
- [30] Stacy DM, le Qument ST, Hansen CL, Clausen JW, Tolker-Nielsen T, Brummond JW, Givskov M, Nielsen TE, Blackwell HE. Synthesis and biological evaluation of triazole-containing N-acyl homoserine lactones as quorum sensing modulators. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2013, 11(6): 938–954.
- [31] Hornby JM, Jensen EC, Lisec AD, Tasto JJ, Jahnke B, Shoemaker R, Dussault P, Nickerson KW. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67(7): 2982–2992.
- [32] Horke S, Xiao JH, Schütz EM, Kramer GL, Wilgenbus P, Witte I, Selbach M, Teiber JF. Novel paraoxonase 2-dependent mechanism mediating the biological effects of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxo-dodecanoyl)-L-homoserine lactone. *Infection and Immunity*, 2015, 83(9): 3369–3380.
- [33] Syrpas M, Ruysbergh E, Blommaert L, Vanelslander B, Sabbe K, Vyverman W, de Kimpe N, Manginckx S. Haloperoxidase mediated quorum quenching by *Nitzschia cf pellucida*: study of the metabolization of N-acyl homoserine lactones by a benthic diatom. *Marine Drugs*, 2014, 12(1): 352–367.
- [34] Michels JJ, Allain EJ, Borchardt SA, Hu PF, McCoy WF. Degradation pathway of homoserine lactone bacterial signal molecules by halogen antimicrobials identified by liquid chromatography with photodiode array and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, 2000, 898(2): 153–165.
- [35] Park J, Jagasia R, Kaufmann GF, Mathison JC, Ruiz DI, Moss JA, Meijler MM, Ulevitch RJ, Janda KD. Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling. *Chemistry & Biology*, 2007, 14(10): 1119–1127.
- [36] Kaufmann GF, Sartorio R, Lee SH, Mee JM, Altobelli LJ III, Kujawa DP, Jeffries E, Clapham B, Meijler MM, Janda KD. Antibody interference with N-acyl homoserine lactone-mediated bacterial quorum sensing. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(9): 2802–2803.
- [37] Roy V, Fernandes R, Tsao CY, Bentley WE. Cross species quorum quenching using a native AI-2 processing enzyme. *ACS Chemical Biology*, 2010, 5(2): 223–232.

- [38] Givskov M, de Nys R, Manefield M, Gram L, Maximilien R, Eberl L, Molin S, Steinberg PD, Kjelleberg S. Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signalling. *Journal of Bacteriology*, 1996, 178(22): 6618–6622.
- [39] Defoirdt T, Crab R, Wood TK, Sorgeloos P, Verstraete W, Bossier P. Quorum sensing-disrupting brominated furanones protect the gnotobiotic brine shrimp *Artemia franciscana* from pathogenic *Vibrio harveyi*, *Vibrio campbellii*, and *Vibrio parahaemolyticus* isolates. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(9): 6419–6423.
- [40] Nhan DT, Cam DTV, Wille M, Defoirdt T, Bossier P, Sorgeloos P. Quorum quenching bacteria protect *Macrobrachium rosenbergii* larvae from *Vibrio harveyi* infection. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 109(3): 1007–1016.
- [41] Chu WH, Zhou SX, Zhu W, Zhuang XY. Quorum quenching bacteria *Bacillus* sp. QSI-1 protect zebrafish (*Danio rerio*) from *Aeromonas hydrophila* Infection. *Scientific Reports*, 2014, 4: 5446.
- [42] Dafforn KA, Lewis JA, Johnston EL. Antifouling strategies: history and regulation, ecological impacts and mitigation. *Marine Pollution Bulletin*, 2011, 62(3): 453–465.
- [43] Dobretsov S, Teplitski M, Bayer M, Gunasekera S, Proksch P, Paul VJ. Inhibition of marine biofouling by bacterial quorum sensing inhibitors. *Biofouling*, 2011, 27(8): 893–905.
- [44] Tello E, Castellanos L, Arévalo-Ferro C, Duque C. Disruption in quorum-sensing systems and bacterial biofilm inhibition by *Cembranoid diterpenes* isolated from the octocoral *Eunicea knighti*. *Journal of Natural Products*, 2012, 75(9): 1637–1642.
- [45] Huang JH, Shi YH, Zeng GM, Gu YL, Chen GQ, Shi LX, Hu Y, Tang B, Zhou JX. Acyl-homoserine lactone-based quorum sensing and quorum quenching hold promise to determine the performance of biological wastewater treatments: an overview. *Chemosphere*, 2016, 157: 137–151.
- [46] Fu CY, Zhang GH, Gu P. Development of membrane bioreactors application in wastewater treatment. *Technology of Water Treatment*, 2009, 35(5): 1–6. (in Chinese)
付翠彦, 张光辉, 顾平. 膜生物反应器在污水处理中的研究应用进展. *水处理技术*, 2009, 35(5): 1–6.
- [47] Kwan JC, Meickle T, Ladwa D, Teplitski M, Paul V, Luesch H. Lyngbyoic acid, a "tagged" fatty acid from a marine cyanobacterium, disrupts quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular BioSystems*, 2011, 7(4): 1205–1216.
- [48] Bjarnsholt T, van Gennip M, Jakobsen TH, Christensen LD, Jensen PØ, Givskov M. *In vitro* screens for quorum sensing inhibitors and *in vivo* confirmation of their effect. *Nature Protocols*, 2010, 5(2): 282–293.
- [49] Chang H, Zhou J, Zhu XS, Yu SC, Chen L, Jin H, Cai ZH. Strain identification and quorum sensing inhibition characterization of marine-derived *Rhizobium* sp. NAO1. *Royal Society Open Science*, 2017, in press, doi: 10.1098/rsos.170025.
- [50] Gupta P, Chhibber S, Harjai K. Efficacy of purified lactonase and ciprofloxacin in preventing systemic spread of *Pseudomonas aeruginosa* in murine burn wound model. *Burns*, 2015, 41(1): 153–162.
- [51] Wahl M, Goecke F, Labes A, Dobretsov S, Weinberger F. The second skin: ecological role of epibiotic biofilms on marine organisms. *Frontiers in Microbiology*, 2012, 3: 292.
- [52] Bobadilla Fazzini RA, Skindersoe ME, Bielecki P, Puchalka J, Givskov M, Martins dos Santos VAP. Protoanemonin: a natural quorum sensing inhibitor that selectively activates iron starvation response. *Environmental Microbiology*, 2013, 15(1): 111–120.

Advances in microbial quorum sensing inhibitors and their application in marine ecological field

Yu Song¹, Zhonghua Cai^{2*}, Jin Zhou^{2*}

¹ Department of Earth System Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China

² Division of Ocean Science and Technology, Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Abstract: Microbes own structural diversity and functional diversity, and their ecological behavior is regulated by various signal molecules. Among the signal factors, a most typical one is quorum sensing (QS). QS is a form of intercellular communication within microbial populations and occurs in a density-dependent manner. QS substance can result in down-stream changes in gene regulation and modulation of bioluminescence, virulence, biofilm formation and secondary metabolite production. Corresponding to QS, quorum sensing inhibitors (QSI) has also gradually been noticed in recent years. Previously, QSI is widely applied in medicine, agriculture and environmental sectors. They can exhibit multiple biological functions by regulate QS signal, such as reducing bacterial pathogenicity, interfering biofilm formation, blocking signal receptors and influencing QS-based cascading effects. We reviewed the latest advances of QSI, including their sources, properties, and mechanisms of action. In addition, the ecological applications of QSI in aquaculture, marine antifouling, sewage treatment and marine drug development have also been discussed, to supply novel strategies for developing QSI compounds. We provide herewith a reference for readers to understand QSI roles and using marine source more efficiently.

Keywords: quorum sensing inhibitors (QSI), advance, marine ecology, application

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (41476092), by the Marine Fishery Science and Technology & Industry Development of Guangdong Province (A201503D07) and by the Science and Technology Projects of Shenzhen Science and Technology Innovation Committee (JCYJ20150529164918736, JCYJ20170412171959157, JCYJ20170412171947159)

*Corresponding author. Tel: +86-755-26036381; Fax: +86-755-26036108; E-mail: Zhonghua Cai, caizh@sz.tsinghua.edu.cn, Jin Zhou, zhou.jin@sz.tsinghua.edu.cn

Received: 20 February 2017; Revised: 20 March 2017; Published online: 6 April 2017