



益生菌产生的细菌素及其功能机制

滕坤玲¹, 钟瑾^{1,2*}

1 中国科学院微生物研究所, 微生物资源前期开发国家重点实验室, 北京 100101

2 中国科学院大学, 北京 100049

滕坤玲, 钟瑾. 益生菌产生的细菌素及其功能机制. 微生物学报, 2022, 62(3): 858–868.

Teng Kunling, Zhong Jin. Functions and mechanisms of bacteriocins produced by probiotics. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(3): 858–868.

摘要: 细菌素是细菌核糖体合成的具有抑菌活性的小肽。细菌素的产生是益生菌重要的益生特性, 它们天然无毒, 不仅对食品腐败菌和人体致病菌有很好的抑菌活性, 还具有有助益生菌定殖和调节肠道菌群等益生特性。本文综述了益生菌产生的细菌素的种类、条件性合成、益生功能及其作用机理等, 以期深入认识益生菌的益生功能及其作用方式, 研究开发对人体有益的细菌素及益生菌产品提供理论基础。

关键词: 益生菌; 细菌素; 抑菌; 定殖; 肠道菌群

Functions and mechanisms of bacteriocins produced by probiotics

TENG Kunling¹, ZHONG Jin^{1,2*}

1 State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Bacteriocins are ribosomally synthesized antimicrobial peptides produced by bacteria. Bacteriocin production has been considered an important trait in the selection of probiotic strains. Verified safe, they inhibit many food spoilage bacteria and pathogens. Besides, they facilitate the

基金项目: 国家自然科学基金(31972049, U20A2066)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31972049, U20A2066)

*Corresponding author. Tel: +86-10-64807401; E-mail: zhongji@im.ac.cn

Received: 15 October 2021; Revised: 24 November 2021; Published online: 20 December 2021

colonization of probiotics and regulate gut microbiota. In this article, we described the types of bacteriocins produced by probiotics, and the synthesis under specific conditions, functions, and mechanisms of them, hoping to enhance the understanding of functions and mechanisms of probiotics and lay a theoretical basis for the development of beneficial bacteriocins and probiotic products.

Keywords: probiotics; bacteriocin; antimicrobial; colonization; gut microbiota

益生菌是指“给予一定数量后能够对机体产生有益作用的活的微生物”^[1]。益生菌可发挥多种益生功能,如抑制致病菌、增强肠道屏障、调节肠道菌群、促进消化吸收、合成活性代谢产物和调节机体免疫等^[2]。目前使用的益生菌主要为乳酸菌(如乳杆菌和双歧杆菌)、非致病性大肠杆菌、芽孢杆菌、肠球菌和酵母等,它们大多来源于肠道或发酵食品。近年来,随着对肠道微生物的深入研究,“下一代益生菌”开始作为新的预防和治疗工具出现,它们主要有拟杆菌、梭菌、阿克曼菌和栖粪杆菌等^[3-4]。益生菌可产生多种活性代谢产物,如短链脂肪酸、过氧化氢、共轭亚油酸、低聚果糖和细菌素等以发挥其益生作用^[5]。其中细菌素(bacteriocin)是细菌在代谢过程中,通过核糖体合成的有抑菌活性的小肽,其抑菌活性强,安全无毒,是益生菌产生的重要活性代谢产物^[6]。细菌素对益生菌发挥益生作用的贡献主要表现在抑制肠道致病菌生长、帮助益生菌在肠道中存活并定殖、调节肠道菌群平衡等^[7]。而细菌素本身也具有抗感染、抗肿瘤和免疫调节等多种生物活性^[8],同时它们具有独特的抑菌机制,不易引起耐药性,是人们用来改造成新型药物的理想材料。本文基于目前已有的报道和作者所在课题组的研究成果,综述和讨论了益生菌产生细菌素的种类、生物合成、益生功能和作用方式等,为深入解析益生菌通过活性代谢产物发挥益生功能的作用及其机制提供参考。

1 细菌素的发现及其分类

1928年,Rogers等首次发现乳酸乳球菌的肽类代谢产物——乳酸链球菌素(nisin)可抑制一部分乳酸菌的生长,这就是最早发现的细菌素^[9]。1953年,Jacob等提出细菌素的定义,即细菌素是一类由细菌核糖体合成的具有抑菌活性的小肽^[10]。据报道,自然界中很多细菌都能产生细菌素,有的细菌甚至能产生几种、几十种到几百种不同的细菌素。细菌素大多含有20-60个氨基酸残基,其结构多样,经核糖体合成后,有的还要经过翻译后修饰,形成特殊结构,以提高其稳定性或发挥特殊的生物活性。根据细菌素结构和生物合成方式的多样性,参照Kuipers and Fliss的分类方法^[11-12],细菌素主要可分为3大类。简单来说,I类细菌素属于热稳定的,分子量小于10 kDa的小肽,其分子结构中含有经翻译后修饰形成的特殊氨基酸;II类细菌素也是热稳定的,小于10 kDa的小肽,但其分子中无翻译后修饰结构;III类细菌素分子量多大于10 kDa,热不稳定,分子中无翻译后修饰结构。每一大类细菌素也分为不同的亚类,具体如下。

1.1 I类细菌素

I类细菌素基本都属于翻译后修饰多肽(ribosomally produced and post-translationally modified peptides, RiPPs)^[13-14]。这类细菌素根据修饰方式的不同可分为很多亚类,主要包括羊毛硫肽(lanthipeptides)、环肽细菌素(head-to-tail cyclized peptides)、含硫碳键的细菌素(sactibiotics)、

含噻唑和(甲基)恶唑的小肽(thiopeptides)、含糖基化氨基酸的细菌素(glycocins)及拉索肽(lassopeptides)等^[11]。这些细菌素中的特殊氨基酸或结构对稳定小肽、特异性识别不同靶细胞和发挥抑菌生物活性都发挥了很重要的作用。

羊毛硫肽的成熟分子中含有一个或多个羊毛硫氨酸或甲基羊毛硫氨酸残基,是到目前为止在细菌素的应用研究中,研究最多和开发最成功的细菌素。有抑菌活性的羊毛硫肽又称为羊毛硫细菌素(lantibiotic),它们对很多致病菌,尤其是抗生素耐药菌,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素粪肠球菌等具有很好的抑菌活性。乳酸乳球菌产生的乳酸链球菌素(nisin)是这类细菌素的典型代表,它不仅具有较强的抑菌活性和较广的抑菌谱,而且还具有抗炎和抑癌等多种生物活性^[8]。牛奶、各种发酵食品、人体肠道和生殖道等均发现nisin产生菌^[15-16]。环肽细菌素分子的N端和C端首尾连接,形成环状结构。来自牛奶和奶酪等的粪肠球菌可产生环肽细菌素 enterocin AS-48,它可抑制单核增生李斯特氏菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌和致病性大肠杆菌等^[17]。Sactibiotics分子中含有半胱氨酸和邻近氨基酸中的 α -碳形成的硫碳键,它们一般抑菌谱较窄。如来自人体肠道的苏云金芽孢杆菌产生的thuricin CD可特异性抑制导致肠道菌群失调的艰难梭菌,而不影响正常的肠道菌群^[18]。Thiopeptides是分子中含有噻唑或(甲基)恶唑的小肽,有的还含有一些脱水氨基酸,它的典型特征是拥有核心六元氮杂环。它们对假单胞菌、不动杆菌和分枝杆菌属中的很多耐药菌具有较好的抑菌活性^[19]。Glycocins分子中具有糖基修饰化半胱氨酸、苏氨酸或丝氨酸等。植物乳杆菌产生的glycocin F可抑制酿脓链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和单核增生李斯特氏菌等,具有较广谱的抑

菌活性。枯草芽孢杆菌产生的sublancin还具有免疫调节活性^[20]。拉索肽的结构很像一个套索绳,其N端第1位氨基酸和第7位或第9位氨基酸形成环状结构,C端尾巴从环中穿过,形成套索的结构。拉索肽具有多种生物活性,如抑制致病菌和抗癌等。Microcin J25由新生儿粪便中的大肠杆菌产生,研究证明它可以中和产肠毒素大肠杆菌分泌的内毒素、避免肠道损伤和减少炎症反应^[21]。

1.2 II类细菌素

II类细菌素一般不包含翻译后修饰的特殊氨基酸,有些可在氧化环境下形成自发的二硫键^[22]。II类细菌素大体可分为IIa、IIb、IIc和IId 4种。IIa类细菌素又称为片球菌素(pediocin)类细菌素,含有保守的YGVG结构域,通常具有较窄的抑菌谱,对李斯特氏菌具有较好的抑菌活性,是II类细菌素中研究最广泛的一类。pediocin PA-1产自切达奶酪来源的乳酸片球菌,它在远端回肠模型中被证明可明显减少李斯特氏菌的数量^[23]。IIb类细菌素是双组份或多组份细菌素,它的全部活性依赖于2个不同的小肽。植物乳杆菌产生的IIb类细菌素plantaricin EF被证明可保持肠道屏障的完整性^[24]。IIc类细菌素为无前导肽类细菌素,其生物合成不需要前导肽切除过程。粪肠球菌产生的enterocin L50可抑制葡萄球菌、调节肠道菌群和促进宿主机体健康^[25]。IId类是其他线性非pediocin类的单组分细菌素。如产自大肠杆菌等肠杆菌的microcin V可抑制近缘的致病性大肠杆菌^[26]。

1.3 III类细菌素

III类细菌素是大分子热不稳定细菌素,分子量大于10 kDa,分为IIIa类溶菌素(bacteriolysins)和IIIb类非细胞溶解类细菌素(non-lytic bacteriocin)两类。IIIa类细菌素可结合靶细胞表面受体,使细胞溶解。Helveticin J产自瑞士乳

杆菌, 其对一些近缘菌具有一定的抑菌活性。IIIb 类细菌素主要通过破坏细胞膜起作用。III 类细菌素目前研究还较少。

2 细菌素的条件性合成

细菌素是益生菌发挥益生功能的重要代谢产物, 它们一般通过传统的抑菌活性筛选发现, 随着高通量测序技术的飞速发展, 利用基因组或宏基因组数据库也发现了越来越多的细菌素生物合成基因簇及可能的产生菌^[27-28]。但是很多含有细菌素生物合成基因簇的细菌在实验室条件下并不能检测到有细菌素产生, 这可能是由于细菌素的产生是细菌应对环境变化, 如竞争性细菌入侵、生长温度和 pH 变化等做出的调控反应或作为信号分子利于种间交流^[29-30]。由于细菌素的产生需要产生菌提供额外的代谢能量, 从某种程度来说是细菌生长的“负担”, 因此很多细菌会在环境变化时“条件性”产生细菌素, 以利于自身生长和节省代谢能量。如唾液乳杆菌、嗜酸乳杆菌、格式乳杆菌、粪肠球菌和植物乳杆菌的一些菌株被发现只有在与竞争性菌株共培养或添加诱导物时才能产生细菌素或提高细菌素的产量^[31-32]。

对于乳酸菌等益生菌来说, 它们细菌素的产生一般通过群体感应系统(quorum-sensing system)来调控。群体感应系统包括诱导分子和组氨酸激酶-反应调控蛋白组成的双组分调控系统。诱导分子有的是细菌素分子本身, 有的是细菌素产生菌分泌的其他小肽, 有的是环境中其他细菌产生的细菌素或小肽类分子^[33-34]。乳酸乳杆菌产生的羊毛硫细菌素 nisin 是自身诱导调控合成的典型代表。Nisin 的生物合成基因簇 *nisABTCIPRKFE*G 中包含 11 个 nisin 生物合成相关基因, 其中 *nisK* 和 *nisR* 分别编码双组

份调控系统的 2 个组分——组氨酸激酶 NisK 和反应调节蛋白 NisR。Nisin 和 NisKR 组成群体感应系统来调控 nisin 的生物合成。NisK 定位于细胞膜上, 当感受到胞外 nisin 浓度达到一定阈值时, 其发生自身磷酸化, 并能将磷酸基团转移给 NisR 使其激活, 从而调控下游 nisin 结构基因 *nisA* 及其他相关基因的转录表达, 进行 nisin 的生物合成^[35]。植物乳杆菌 NC8 产生的 II 类细菌素 plantaricin NC8 也通过类似的群体感应系统来调控其合成, 不同的是其生物合成的诱导肽是植物乳杆菌 NC8 产生的另外一个小肽 PINC8IF, 它通过诱导双组分系统 PINC8HK-PlnD 调控 plantaricin NC8 的产生, 且只有在菌群密度较高的固体培养基上才能检测到 plantaricin NC8 的产生, 而在菌群密度较低的液体培养基中则检测不到^[29]。Plantaricin NC8 也可被多株不同种属的革兰氏阳性菌如嗜酸乳杆菌、唾液乳杆菌、粪肠球菌、乳酸乳球菌、英诺克李斯特氏菌和肉糖葡萄球菌等诱导产生^[36]。

除此之外, 环境中的营养物质、pH 值变化、有机酸和温度等都可以影响细菌素的产生。如半乳糖可诱导乳酸乳球菌产生 nisin^[37], pH 值降低可诱导乳酸乳球菌产生羊毛硫细菌素 lactacin 481^[38], 乙酸可分别促进植物乳杆菌、清酒乳杆菌和鼠李糖乳杆菌产生 plantaricin EF、sakacin A 和 rhamnoin B^[39]等。更有意思的是, 细菌素 microcin M 和 H47 只有在肠道发生炎症时(铁离子匮乏)才在产生菌中表达, 发挥其抑菌活性^[40]。简而言之, 细菌在特定条件下产生细菌素, 通过“负重前行”, 换取对自己更大的益处, 如抢占营养资源和杀死竞争者等。这个生理特点同时也赋予了一些益生菌独特的益生特性和功能。

3 细菌素的益生功能及其作用机制

3.1 抑制致病菌尤其抗生素耐药菌

细菌素结构多样, 抑菌谱有宽有窄, 有些细菌素具有很宽的抑菌谱, 可以抑制很多不同种属的细菌, 包括食品腐败菌和动物、人体致病菌, 甚至是抗生素耐药及多重耐药致病菌。如乳酸乳球菌产生的 nisin 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素粪肠球菌(VRE)、肺炎链球菌、无乳链球菌、艰难梭菌、李斯特氏菌等都具有明显的抑菌活性; 唾液乳杆菌 UCC118 产生双组份细菌素 Abp118, 它具有较宽的抑菌谱, 对很多食品腐败菌和肠道致病菌都具有很好的抑菌活性, 能够保护小鼠抵御李斯特氏菌的感染; 芽孢杆菌产生的 cerecidin 对 MRSA、VRE 和蜡状芽孢杆菌等也具有明显的抑菌活性; 粪肠球菌产生的 enterocin E-760 可抑制肠道沙门氏菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、空肠弯曲菌和金黄色葡萄球菌等^[41-43]。

有些细菌素则具有较窄的抑菌谱, 能特异性抑制特定致病菌, 不易产生副作用, 如来自人体肠道的苏云金芽孢杆菌产生的 thuricin CD 是一种 sactipeptide, 它由 2 个协同发挥作用的小肽组成, 对艰难梭菌具有特异性的抑菌作用, 可抑制艰难梭菌而不影响正常的肠道菌群结构^[18,44]。大肠杆菌 Nissle 1917 是一株广泛应用的革兰氏阴性益生菌, 它产生的细菌素 microcin 可在炎症性肠道中特异性抑制侵袭性大肠杆菌和肠道沙门氏菌的生长, 从而减少这些致病菌在肠道中的定殖^[40]。一株鼠李糖乳杆菌产生的细菌素 rhamnocin 519 抑菌谱也较窄, 它对单核增生李斯特氏菌具有特异性较强的抑菌活性^[45]。很长时间以来, 很多细菌素的窄谱抑菌特性一直被认为是其应用上的较大缺陷, 而现在越来越多的研究表明, 肠道微生物菌群

对整个机体健康非常重要, 抑菌谱较宽的抗生素除了抑制特定的致病菌, 同时也破坏了正常的肠道微生物菌群, 引起肠道菌群失调, 反而对健康不利。如抗生素的使用引起肠道菌群失调, 导致艰难梭菌感染引起腹泻就是一个很典型的例子^[46]。因此, 对致病菌具有特定抑菌作用而不破坏正常肠道菌群的细菌素可能是比抗生素更有优势的理想的抗菌药物。

细菌素的结构多样, 因此其作用对象及其作用机理也异常复杂。总体来说, 目前报道的细菌素大多都具有一个到多个净正电荷, 利于其与靶细菌的附着及抑杀。同时, 几乎所有的细菌素都具有两亲性结构, 使其顺利作用于靶细菌的细胞膜, 从而发挥其生物活性。细菌素发挥抑菌活性的分子机制和抗生素明显不同, 其抑菌作用方式大体可分为两种, 一种是对革兰氏阳性菌, 细菌素可直接破坏靶细胞的细胞壁或细胞膜, 导致细胞内容物泄露, 从而杀死靶细菌。革兰氏阳性菌细胞壁组成相对简单, 只含有肽聚糖和磷壁酸, 细菌素可通过细胞壁直接接触细胞膜而起作用。脂 II 分子(lipid II)是肽聚糖合成的关键中间体, nisin 等羊毛硫细菌素及一些 II 类的细菌素可直接结合脂 II 分子, 从而阻断肽聚糖的合成, 或以脂 II 分子作为“对接分子(docking molecule)”, 结合后导致细胞膜形成孔洞, 使胞内营养物质流失, 导致细胞裂解。细菌素导致细胞膜形成孔洞的方式较多样, 以 nisin 为例, 有两种较为成熟的理论, 一种称为“桶板模型”, 即 nisin 分子 N 端与脂 II 分子结合, 插入细胞膜内, 而 C 端跨过细胞膜, 像桶板一样排列成一圈, 形成圆形的孔洞; 另一种称为“楔形模型”, 即较高的跨膜电势使 nisin 与细胞膜平面垂直, 导致脂质膜表面发生弯曲, 形成类似楔形的孔洞^[47-48]。值得一提的是, 万古霉素也结合脂 II 分子, 但其结合位点

与细菌素明显不同。因此, nisin 等细菌素还可以抑制一些万古霉素抗性菌。有的细菌素也可以通过其他方式在细胞膜上形成孔洞, 如 IIa 类的细菌素 lactococcin A 可以结合细胞膜上的甘露糖磷酸转移系统(Man-PTS), 从而在细胞膜上形成孔洞。Microcin E492 可被靶细菌细胞膜外膜上的铁载体受体识别, 通过外膜受体 TonB 进入内膜, 然后在细胞膜的内膜形成孔洞。这些孔洞都可使细胞内的钾离子流出、ATP 泄露以及细胞外水分子流入, 导致营养流失和细胞死亡^[49]。

细菌素的另一种抑菌作用方式是细菌素进入靶细胞内, 在胞内抑制基因或蛋白的表达, 从而抑制靶细菌的生长。这种方式主要是对革兰氏阴性菌, 它们细胞壁组成较复杂, 含有肽聚糖、脂多糖类脂质和蛋白质等多种成分, 结构多层, 比较紧密, 除了内膜外, 还有一层外膜, 细菌素可通过外膜和内膜上的通道或转运蛋白进入细胞内, 抑制 DNA、RNA 或蛋白的合成代谢等来抑制靶细胞的生长。如 Microcin B17 可利用靶细胞细胞膜上的外膜通道蛋白 OmpF 和内膜转运蛋白 SbmA 进入细胞内, 抑制 DNA 超螺旋作用, 从而阻抑 DNA 复制^[50]。拉索肽 microcin J25 被外膜上的铁载体受体 FhuA 识别后, 利用内膜上的 TonB 和 SbmA 蛋白进入靶细胞内, 通过影响 RNA 聚合酶的活性抑制 RNA 转录^[51]。一些 thiopeptides 如 thiostrepton、lactocillin 和 GE2270A 等可结合核糖体 RNA、tRNA 或 EF-Tu 等抑制蛋白合成^[52-53]。

3.2 促进益生菌在人体中定殖

人体中的细菌数量庞大、种类繁多, 尤其肠道中的细菌密度较高, 这就使细菌较易发生种间和种内互作, 而细菌素的产生可为产生菌在肠道中的竞争性定殖提供显著性优势。如由 5 种益生菌鼠乳杆菌 DPC6002 和 DPC6003、戊

糖乳杆菌 DPC6004、唾液乳杆菌 DPC6005 和戊糖片球菌 DPC6006 组成的复合益生菌用来治疗沙门氏菌引起的腹泻, 但只有产细菌素的唾液乳杆菌 DPC6005 能在回肠中占据优势^[54]。可产细菌素 colicin 的大肠杆菌也会比非产生菌在肠道中数量更多且留存时间更长^[55]。

对于益生菌来说, 细菌素的产生不仅有利于益生菌在特定部位定殖, 且能同时发挥细菌素的抑菌等益生活性, 可谓一举两得。如可产细菌素 21 的粪肠球菌相较于不产细菌素的菌株可顺利在肠道中定殖, 并竞争性取代体内不产细菌素的耐万古霉素粪肠球菌 V583, 这也提供了一种利用细菌素产生菌来特异性降低多药耐药菌在肠道中定殖、改善肠道菌群的潜在治疗方法^[56]。不劳特氏菌属(*Blautia*)是具有多种益生功能的潜在益生菌^[57], *Blautia producta* 可产生一种羊毛硫细菌素, 有助于其定殖肠道, 减少肠道中的耐万古霉素粪肠球菌^[58]。从肠道中分离的一株长双歧杆菌 DJO10A 能产生细菌素, 相较于不产细菌素的突变株来说, 它更易在肠道中定殖并发挥其抑制艰难梭菌和大肠杆菌的活性^[59]。产细菌素益生菌可能通过抑菌、竞争排斥或竞争黏附肠上皮细胞等方式来促进其在肠道中的定殖, 但细菌素是如何在体内影响益生菌定殖的具体分子机制的相关研究还较少, 这也是将来益生菌研究的一个很有潜力的方向。

3.3 调节肠道菌群

肠道菌群与人体互惠共生, 密不可分, 一般人体肠道中的微生物菌群大部分由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 具有一定的普遍性, 但在不同宿主中相同门中的种属和菌株可能会有很大不同, 这跟宿主本身的代谢、病原体敏感性和免疫力等的差异有关。不同菌群在肠道这种密集生态系统中发生共生和拮抗等相互作用, 形成较稳定的菌群结构。细菌素的产生在微生物

菌群结构的形成和变化中起了非常重要的作用，它可以促进或阻止新菌株对人体特定部位微生物菌群的入侵。一方面，细菌素产生菌较易在细菌素敏感菌占优势的部位占据生态位，改变菌群结构；另一方面，稳定菌群结构中的细菌素产生菌可以阻止或驱逐细菌素敏感菌的入侵，保证菌群结构的稳态^[53]。如肠道共生菌——单形拟杆菌产生的细菌素在肠道中可通过抵御敏感菌来调节菌群的竞争性动态变化^[60]。肠道菌群发生变化可能不同程度地影响人体健康，导致多种疾病，包括感染性疾病、炎症和代谢性疾病等^[61]。研究表明，细菌素可特异性作用于导致这些疾病相关的微生物，调节紊乱的菌群结构，从而缓解疾病症状。

除了上面所述细菌素可抑制特定的肠道致病菌外，它们在肠道中甚至会影响一些在体外检测不到的或未知的微生物来调控菌群动态变化。如唾液乳杆菌 UCC118 可产生 II 类细菌素 Abp118，体外检测主要对革兰氏阳性菌具有抑菌作用，对革兰氏阴性菌检测不到抑菌活性，而在小鼠和猪中饲喂唾液乳杆菌 UCC118 和不产细菌素的对照菌株，细菌素产生菌明显降低了致病性革兰氏阴性菌的丰度，在猪模型中还显著降低了螺旋体门细菌的丰度^[62]。利用高脂饮食小鼠模型研究也发现，UCC118 和不产细菌素的对照菌株相比，可以明显缓解小鼠增重，而且当 UCC118 与肠上皮细胞粘附时，细菌素合成相关基因也明显上调^[63]。而通过比较分析粪菌移植的易腹泻仔猪肠道菌群的变化，也发现了可产细菌素的格式乳杆菌和谷物乳杆菌，它们产生的细菌素 gassericin A 可结合肠上皮细胞膜蛋白，促进肠液吸收和减少肠液分泌，抵抗断奶仔猪的腹泻^[64]。

细菌素主要通过发挥抑菌作用和作为信

号分子影响种内和种间交流来调控肠道菌群。一方面，细菌素可广谱或窄谱性地抑制肠道中的敏感菌，降低它们在肠道菌群中的丰度；另一方面，细菌素本身作为肽类信号分子，可通过受体反应影响其他细菌的反应和行为，如通过密度控制诱导邻近菌产生细菌素等代谢产物、促使细菌发生抗性胁迫反应、影响氨基酸或能量代谢等，从而间接性地调控肠道菌群结构^[53]。

4 展望

细菌素是很多益生菌产生的重要的益生活性产物，它通过抑制致病菌、促定殖和调节肠道菌群等多种方式发挥益生功能。有的细菌素还具有调节宿主免疫、抗炎和抗肿瘤等生物活性^[8]。因此细菌素未来非常有潜力开发成安全的治疗性药物。目前对细菌素的功能研究大多集中于体外的抑菌活性及其分子机制研究，下一步将更深入地利用动物和人体试验进行细菌素的治疗性研究。益生菌产生的细菌素受到越来越多的关注，不仅因为细菌素的安全特性和具有多种益生功能，更重要的是益生菌是细菌素在体内发挥作用的理想载体，一方面，细菌素是肽类活性物质，经过胃肠道时容易被蛋白酶降解，口服益生菌可顺利地将细菌素运送到肠道发挥作用；另一方面，细菌素的产生又促进了益生菌在肠道中的定殖，使益生菌更有效地行使其益生功能。肠道菌群是益生菌和细菌素发挥益生作用的重要场所，结合飞速发展的组学手段，挖掘肠道内可产细菌素的益生菌和共生菌(下一代益生菌)，深入研究它们产生细菌素的方式，以及细菌素和产生菌与肠道菌群的关系，将为益生菌在健康尤其临床方面的应用提供新的思路。

参考文献

- [1] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 11(8): 506–514.
- [2] Taverniti V, Cesari V, Gargari G, Rossi U, Biddau C, Lecchi C, Fiore W, Arioli S, Toschi I, Guglielmetti S. Probiotics modulate mouse gut microbiota and influence intestinal immune and serotonergic gene expression in a site-specific fashion. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 706135.
- [3] O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2017, 2(5): 1–6.
- [4] Singh TP, Natraj BH. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Critical Reviews in Microbiology*, 2021, 47(4): 479–498.
- [5] Mathur H, Beresford TP, Cotter PD. Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) fermentates. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1679.
- [6] Donia MS, Fischbach MA. Small molecules from the human microbiota. *Science*, 2015, 349(6246): 1254766.
- [7] Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(1): 1–6.
- [8] Huang FQ, Teng KL, Liu YY, Cao YH, Wang TW, Ma C, Zhang J, Zhong J. Bacteriocins: potential for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 1–17.
- [9] Rogers LA. The inhibiting effect of *Streptococcus lactis* on *Lactobacillus bulgaricus*. *Journal of Bacteriology*, 1928, 16(5): 321–325.
- [10] Jacob F, A. Lwoff A. Siminovitch, E. Wollman. Definition of some terms relative to lysogeny. *Annales De l'Institut Pasteur*, 1953, 84(1): 222–224.
- [11] Alvarez-Sieiro P, Montalbán-López M, Mu DD, Kuipers OP. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(7): 2939–2951.
- [12] Soltani S, Hammami R, Cotter PD, Rebuffat S, Said LB, Gaudreau H, Bédard F, Biron E, Drider D, Fliss I. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews*, 2021, 45(1): 1–24.
- [13] Montalbán-López M, Scott TA, Ramesh S, Rahman IR, Van Heel AJ, Viel JH, Bandarian V, Dittmann E, Genilloud O, Goto Y, Grande Burgos MJ, Hill C, Kim S, Koehnke J, Latham JA, Link AJ, Martínez B, Nair SK, Nicolet Y, Rebuffat S, Sahl HG, Sareen D, Schmidt EW, Schmitt L, Severinov K, Süßmuth RD, Truman AW, Wang H, Weng JK, Van Wezel GP, Zhang Q, Zhong J, Piel J, Mitchell DA, Kuipers OP, Van Der Donk WA. New developments in RiPP discovery, enzymology and engineering. *Natural Product Reports*, 2021, 38(1): 130–239.
- [14] Arnison PG, Bibb MJ, Bierbaum G, Bowers AA, Bugni TS, Bulaj G, Camarero JA, Campopiano DJ, Challis GL, Clardy J, Cotter PD, Craik DJ, Dawson M, Dittmann E, Donadio S, Dorrestein PC, Entian KD, Fischbach MA, Garavelli JS, Göransson U, Gruber CW, Haft DH, Hemscheidt TK, Hertweck C, Hill C, Horswill AR, Jaspars M, Kelly WL, Klinman JP, Kuipers OP, Link AJ, Liu W, Marahiel MA, Mitchell DA, Moll GN, Moore BS, Müller R, Nair SK, Nes IF, Norris GE, Olivera BM, Onaka H, Patchett ML, Piel J, Reaney MJT, Rebuffat S, Ross RP, Sahl HG, Schmidt EW, Selsted ME, Severinov K, Shen B, Sivonen K, Smith L, Stein T, Süßmuth RD, Tagg JR, Tang GL, Truman AW, Vederas JC, Walsh CT, Walton JD, Wenzel SC, Willey JM, Van Der Donk WA. Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature. *Natural Product Reports*, 2013, 30(1): 108–160.
- [15] Gao Y, Lu Y, Teng KL, Chen ML, Zheng HJ, Zhu YQ, Zhong J. Complete genome sequence of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* CV56, a probiotic strain isolated from the vaginas of healthy women. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(11): 2886–2887.
- [16] Radaic A, Ye CC, Parks B, Gao L, Kuraji R, Malone E, Kamarajan P, Zhan L, Kapila YL. Modulation of pathogenic oral biofilms towards health with nisin probiotic. *Journal of Oral Microbiology*, 2020, 12(1): 1809302.
- [17] Grande Burgos M, Pulido R, Del Carmen López Aguayo M, Gálvez A, Lucas R. The cyclic antibacterial peptide enterocin AS-48: isolation, mode of action, and possible food applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(12): 22706–22727.
- [18] Rea MC, Sit CS, Clayton E, O'Connor PM, Whittall RM, Zheng J, Vederas JC, Ross RP, Hill C. Thuricin

- CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(20): 9352–9357.
- [19] Chan DCK, Burrows LL. Thiopeptides: antibiotics with unique chemical structures and diverse biological activities. *The Journal of Antibiotics*, 2021, 74(3): 161–175.
- [20] Singh V, Rao A. Distribution and diversity of glycoicin biosynthesis gene clusters beyond *Firmicutes*. *Glycobiology*, 2021, 31(2): 89–102.
- [21] Yu HT, Ding XL, Shang LJ, Zeng XF, Liu HB, Li N, Huang S, Wang YM, Wang G, Cai S, Chen MX, Levesque CL, Johnston LJ, Qiao SY. Protective ability of biogenic antimicrobial peptide microcin J25 against enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced intestinal epithelial dysfunction and inflammatory responses IPEC-J2 cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018, 8: 242.
- [22] Bédard F, Biron E. Recent progress in the chemical synthesis of class II and S-glycosylated bacteriocins. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1048.
- [23] Fernandez B, Savard P, Fliss I. Survival and metabolic activity of pediocin producer *Pediococcus acidilactici* UL5: its impact on intestinal microbiota and *Listeria monocytogenes* in a model of the human terminal ileum. *Microbial Ecology*, 2016, 72(4): 931–942.
- [24] Heeney DD, Zhai ZY, Bendiks Z, Barouei J, Martinic A, Slupsky C, Marco ML. *Lactobacillus plantarum* bacteriocin is associated with intestinal and systemic improvements in diet-induced obese mice and maintains epithelial barrier integrity *in vitro*. *Gut Microbes*, 2019, 10(3): 382–397.
- [25] Umu ÖCO, Bäuerl C, Oostindjer M, Pope PB, Hernández PE, Pérez-Martínez G, Diep DB. The potential of class II bacteriocins to modify gut microbiota to improve host health. *PLoS ONE*, 2016, 11(10): e0164036.
- [26] Ma XY, Wang GH, Li D, Hao YL. Microcin V production in *Lactobacillus plantarum* LB-B1 using heterologous leader peptide from pediocin PA-1. *Current Microbiology*, 2016, 72(3): 357–362.
- [27] Zheng JS, Gänzle MG, Lin XB, Ruan LF, Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome. *Environmental Microbiology*, 2015, 17(6): 2133–2143.
- [28] Suárez N, Weckx S, Minahk C, Hebert EM, Saavedra L. Metagenomics-based approach for studying and selecting bioprotective strains from the bacterial community of artisanal cheeses. *International Journal of Food Microbiology*, 2020, 335: 108894.
- [29] Maldonado-Barragán A, West SA. The cost and benefit of quorum sensing-controlled bacteriocin production in *Lactobacillus plantarum*. *Journal of Evolutionary Biology*, 2020, 33(1): 101–111.
- [30] Bhattacharya A, Pak HTY, Bashey F. Plastic responses to competition: does bacteriocin production increase in the presence of nonself competitors? *Ecology and Evolution*, 2018, 8(14): 6880–6888.
- [31] Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Lucena-Adrós H, Ruiz-Barba JL. Induction of bacteriocin production by coculture is widespread among plantaricin-producing *Lactobacillus plantarum* strains with different regulatory operons. *Food Microbiology*, 2013, 33(1): 40–47.
- [32] Maldonado-Barragán A, Caballero-Guerrero B, Martín V, Ruiz-Barba JL, Rodríguez JM. Purification and genetic characterization of gassericin E, a novel co-culture inducible bacteriocin from *Lactobacillus gasseri* EV1461 isolated from the vagina of a healthy woman. *BMC Microbiology*, 2016, 16(1): 1–13.
- [33] Ni JQ, Teng KL, Liu G, Qiao CX, Huan LD, Zhong J. Autoregulation of lantibiotic bovicin HJ50 biosynthesis by the BovK-BovR two-component signal transduction system in *Streptococcus bovis* HJ50. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, 77(2): 407–415.
- [34] Teng KL, Zhang J, Zhang X, Ge XX, Gao Y, Wang J, Lin YH, Zhong J. Identification of ligand specificity determinants in lantibiotic bovicin HJ50 and the receptor BovK, a multitransmembrane histidine kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(14): 9823–9832.
- [35] Ge XX, Teng KL, Wang J, Zhao FY, Wang FF, Zhang J, Zhong J. Ligand determinants of nisin for its induction activity. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(7): 5022–5031.
- [36] Chanos P, Mygind T. Co-culture-inducible bacteriocin production in lactic acid bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(10): 4297–4308.
- [37] Chandrapati S, O’Sullivan DJ. Characterization of the promoter regions involved in galactose- and nisin-mediated induction of the *NisA* gene in *Lactococcus lactis* ATCC 11454. *Molecular*

- Microbiology*, 2002, 46(2): 467–477.
- [38] HindrÅ© T, Pennec JP, Haras D, Dufour A. Regulation of lantibiotic lactacin 481 production at the transcriptional level by acid pH. *FEMS Microbiology Letters*, 2004, 231(2): 291–298.
- [39] Meng FQ, Zhao HZ, Nie T, Lu FX, Zhang C, Lu YJ, Lu ZX. Acetate activates *Lactobacillus* bacteriocin synthesis by controlling quorum sensing. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(13): e00720-21.
- [40] Sassone-Corsi M, Nuccio SP, Liu H, Hernandez D, Vu CT, Takahashi AA, Edwards RA, Raffatellu M. Microcins mediate competition among *Enterobacteriaceae* in the inflamed gut. *Nature*, 2016, 540(7632): 280–283.
- [41] Wang J, Zhang L, Teng KL, Sun ST, Sun ZZ, Zhong J. Cerecidins, novel lantibiotics from *Bacillus cereus* with potent antimicrobial activity. *Applied and Environmental Microbiology*, 2014, 80(8): 2633–2643.
- [42] Al Atya AK, Belguesmia Y, Chataigne G, Ravallec R, Vachée A, Szunerits S, Boukherroub R, Drider D. Anti-MRSA activities of enterocins DD28 and DD93 and evidences on their role in the inhibition of biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 817.
- [43] Van Staden ADP, Van Zyl WF, Trindade M, Dicks LMT, Smith C. Therapeutic application of lantibiotics and other lanthipeptides: old and new findings. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(14).
- [44] Rea MC, Dobson A, O’Sullivan O, Crispie F, Fouhy F, Cotter PD, Shanahan F, Kiely B, Hill C, Ross RP. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on *Clostridium difficile* and microbial diversity in a model of the distal colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Supplement_1): 4639–4644.
- [45] Jeong YJ, Moon GS. Antilisterial bacteriocin from *Lactobacillus rhamnosus* CJNU 0519 presenting a narrow antimicrobial spectrum. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 2015, 35(1): 137–142.
- [46] Theriot CM, Koenigsnecht MJ, Carlson PE, Hatton GE, Nelson AM, Li B, Huffnagle GB, Jun ZL, Young VB. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nature Communications*, 2014, 5(1): 1–10.
- [47] Bierbaum G, Sahl HG. Lantibiotics: mode of action, biosynthesis and bioengineering. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2009, 10(1): 2–18.
- [48] Martin NI, Breukink E. The expanding role of lipid II as a target for lantibiotics. *Future Microbiology*, 2007, 2(5): 513–525.
- [49] Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins—a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(2): 95–105.
- [50] Parks WM, Bottrill AR, Pierrat OA, Durrant MC, Maxwell A. The action of the bacterial toxin, microcin B17, on DNA gyrase. *Biochimie*, 2007, 89(4): 500–507.
- [51] Vincent PA, Morero RD. The structure and biological aspects of peptide antibiotic microcin J25. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16(5): 538–549.
- [52] Donia MS, Cimermancic P, Schulze CJ, Wieland Brown LC, Martin J, Mitreva M, Clardy J, Linington RG, Fischbach MA. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*, 2014, 158(6): 1402–1414.
- [53] Heilbronner S, Krismer B, Brötz-Oesterheld H, Peschel A. The microbiome-shaping roles of bacteriocins. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(11): 726–739.
- [54] Walsh MC, Gardiner GE, Hart OM, Lawlor PG, Daly M, Lynch B, Richert BT, Radcliffe S, Giblin L, Hill C, Fitzgerald GF, Stanton C, Ross P. Predominance of a bacteriocin-producing *Lactobacillus salivarius* component of a five-strain probiotic in the porcine ileum and effects on host immune phenotype. *FEMS Microbiology Ecology*, 2008, 64(2): 317–327.
- [55] Gillor O, Giladi I, Riley MA. Persistence of colicinogenic *Escherichia coli* in the mouse gastrointestinal tract. *BMC Microbiology*, 2009, 9(1): 1–7.
- [56] Kommineni S, Bretl DJ, Lam V, Chakraborty R, Hayward M, Simpson P, Cao YM, Bousounis P, Kristich CJ, Salzman NH. Bacteriocin production augments niche competition by *Enterococci* in the mammalian gastrointestinal tract. *Nature*, 2015, 526(7575): 719–722.
- [57] Liu XM, Mao BY, Gu JY, Wu JY, Cui SM, Wang G, Zhao JX, Zhang H, Chen W. *Blautia*—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1875796.
- [58] Kim SG, Becattini S, Moody TU, Shliaha PV, Littmann ER, Seok R, Gjonbalaj M, Eaton V, Fontana E, Amoretti L, Wright R, Caballero S, Wang ZMX, Jung

- HJ, Morjaria SM, Leiner IM, Qin WG, Ramos RJF, Cross JR, Narushima S, Honda K, Peled JU, Hendrickson RC, Taur Y, Van Den Brink MRM, Pamer EG. Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Nature*, 2019, 572(7771): 665–669.
- [59] Lee JH, Karamychev V, Kozyavkin S, Mills D, Pavlov A, Pavlova N, Polouchine N, Richardson P, Shakhova V, Slesarev A, Weimer B, O'Sullivan D. Comparative genomic analysis of the gut bacterium *Bifidobacterium longum* reveals loci susceptible to deletion during pure culture growth. *BMC Genomics*, 2008, 9(1): 1–16.
- [60] Roelofs KG, Coyne MJ, Gentyala RR, Chatzidaki-Livanis M, Comstock LE. Bacteroidales secreted antimicrobial proteins target surface molecules necessary for gut colonization and mediate competition *in vivo*. *mBio*, 2016, 7(4).
- [61] Ross BD, Verster AJ, Radey MC, Schmidtke DT, Pope CE, Hoffman LR, Hajjar AM, Peterson SB, Borenstein E, Mougous JD. Human gut bacteria contain acquired interbacterial defence systems. *Nature*, 2019, 575(7781): 224–228.
- [62] Riboulet-Bisson E, Sturme MHJ, Jeffery IB, O'Donnell MM, Neville BA, Forde BM, Claesson MJ, Harris H, Gardiner GE, Casey PG, Lawlor PG, O'Toole PW, Ross RP. Effect of *Lactobacillus salivarius* bacteriocin Abp118 on the mouse and pig intestinal microbiota. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e31113.
- [63] Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, O'Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, Clarke SF, Marques TM, O'Toole PW, Stanton C, Quigley EMM, Daly C, Ross PR, O'Doherty RM, Shanahan F. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut*, 2013, 62(2): 220–226.
- [64] Hu J, Ma LB, Nie YF, Chen JW, Zheng WY, Wang XK, Xie CL, Zheng ZL, Wang ZC, Yang T, Shi M, Chen LL, Hou QL, Niu YR, Xu XF, Zhu YH, Zhang Y, Wei H, Yan XH. A microbiota-derived bacteriocin targets the host to confer diarrhea resistance in early-weaned piglets. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(6): 817–832.e8.

(本文责编 张晓丽)



钟瑾，博士，研究员，博士生导师。中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室乳酸菌分子遗传及资源利用研究组组长，中国科学院大学岗位教授。主要从事乳酸菌分子遗传学研究，尤其是乳酸菌益生分子机制，乳酸菌生物活性代谢产物的生物合成、代谢调控、作用机制，以及乳酸菌等益生菌在健康及农业等领域的微生物组研究及应用等。主持或完成公益性行业科研专项、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项项目、863 计划项目等多项研究。发表研究论文 80 余篇；授权专利 10 余项；参与撰写相关专著 5 部。获省部级科技成果 3 项，获中国科学院年度人物(2020 年)及“全国巾帼建功标兵”(2021 年)等称号。