



副溶血弧菌的毒力基因表达调控的分子机制

张婷, 杨梦华*

浙江农林大学动物科技学院, 浙江 杭州 311300

摘要: 副溶血弧菌是革兰氏阴性嗜盐细菌, 是海洋脊椎动物和无脊椎动物中主要致病菌, 也是引起人类急性肠胃炎、败血症和坏死性筋膜炎等疾病的主要病原体。在过去, 由副溶血弧菌引起的致病感染在世界范围内有不断增加的趋势。副溶血弧菌的致病性与其自身产生的多种毒力因子有关, 这些毒力因子包括粘附因子、脂多糖、溶血素、III型分泌系统、VI型分泌系统、铁摄取系统、蛋白酶、外膜蛋白等。然而, 这些毒力因子的表达都受到环境因子以及宿主体内信号因子的调控。副溶血弧菌通过感知外界生存环境的各种信号因子, 从而激活体内不同的信号通路, 进而诱导不同的毒力因子的表达。本文主要对副溶血弧菌毒力因子表达调控的分子机制进行综述, 为更好地理解宿主与病原体的相互作用对副溶血弧菌的致病机制的影响, 以及为今后预防和治疗由副溶血弧菌所引起的疾病提供理论参考。

关键词: 副溶血弧菌, 毒力因子, 调控机制, 信号通路

副溶血弧菌是一种革兰氏阴性嗜盐细菌, 广泛存在于海洋、河口和河流环境中, 通过受污染的水源或食物进入人体可导致水样性腹泻^[1]; 也可通过开放性伤口感染, 引起败血症, 在免疫低下或具有潜在肝脏疾病的患者中会危及生命^[2-3]。除了对人类宿主的影响以外, 副溶血弧菌还能感染无脊椎动物, 如甲壳类动物^[4]、珊瑚^[5]和软体动物^[6], 以及非人类脊椎动物, 如海獭^[7]、鲭鱼^[8]等。根据是否含有相关致病功能的蛋白质的基因, 副溶血弧菌可分为致病性菌株和非致病性菌

株^[9]。致病性副溶血弧菌都可产生耐热直接溶血素(the thermostable direct hemolysin, TDH)或耐热相关溶血素(the Tdh-related hemolysin, TRH)或两者兼有。目前研究发现, 高达90%的临床分离菌株都具有 *tdh* 和/或 *trh* 基因, 而这两种基因在环境分离株中却很少存在^[10]。由副溶血弧菌引起的感染通常与多种血清型相关, 自1996年以来, O3:K6、O4:K68、O1:K25、O1:26和O1:KUT血清型菌株是引起疾病暴发的主要群体^[11-13]。

基金项目: 国家自然科学基金(31470244, 31770151); 浙江农林大学科研发展基金(2013FR012)

*通信作者。Tel: +86-571-63754650; E-mail: yangmh@zafu.edu.cn

收稿日期: 2019-10-15; 修回日期: 2020-01-01; 网络出版日期: 2020-06-11

已知 TDH 阳性的副溶血弧菌对其宿主具有溶血性、肠毒性、心脏毒性和细胞毒性的危害^[14-15]。这些毒性作用由细菌多种毒力因子引起,包括细胞溶菌素、蛋白酶、脂肪酶、铁载体、胞外多糖和效应蛋白等,它们主要通过细菌的 III 型分泌系统(Type III secretion systems, T3SS)和 VI 型分泌系统(Type VI secretion systems, T6SS),被输送到宿主细胞,直接影响宿主细胞蛋白的活性^[16-19]。

T3SS 是副溶血弧菌主要的毒力因子,副溶血弧菌有 2 个 T3SS 系统,分别位于 3.3 Mb 的大圆形染色体和 1.9 Mb 的小圆形染色体上,分别命名为 T3SS1 和 T3SS2^[20]。T3SS1 在副溶血弧菌菌株中普遍存在,其主要功能是引起细胞毒性,也会对生物被膜(biofilm)的形成、运动性等细菌表型产生影响,有助于副溶血弧菌在环境中的生存^[20-22]。T3SS2 基因簇位于副溶血弧菌 80 kb 致病岛内,仅存在于从败血症和其他疾病患者中分离出的致病性副溶血弧菌及其衍生株中,与其他细菌的 T3SS 的相似度较低。对副溶血弧菌的致病性具有重要作用的 TDH 和 TRH 基因就是位于 T3SS2 的基因簇内^[16,23]。T3SS2 具有肠毒性和对肠道细胞系具有细胞毒性。与 T3SS 相似,致病性副溶血弧菌的大小基因组上分别编码 2 个 T6SS,位于大基因组上的是 T6SS1 (*vp1386-vp1420*),而位于小基因组上的是 T6SS2 (*vpa1030-vpa1043*)^[24]。T6SS2 在副溶血弧菌黏附宿主细胞的过程中起作用,而 T6SS1 的作用尚未得到证实^[19,25]。

尽管致病性副溶血弧菌具有多种毒力因子,然而,在体外水生环境中,这些毒力因子几乎是不被激活的,只有当副溶血弧菌进入宿主,或在特定的环境中生存时,这些毒力因子才被大量表达并引起宿主致病^[26]。因此,副溶血弧菌毒力基

因的激活受到环境信号因子的严格调控,环境信号因子通过与细菌本身的信号调控通路相结合,共同调节与致病相关的毒力基因的表达。目前的研究表明,副溶血弧菌 T3SS1 的毒力基因的表达主要受到 ExsA/C/D/E 系统和 H-NS 的复杂调控,使得 T3SS1 相关毒力因子在不同的环境条件下表达。而 VtrA/B/C 在有胆盐存在的条件下可以激活 T3SS2 基因簇的表达。另外,调控因子 ToxR 与群体感应系统同时参与多种毒力因子的调控,包括 T3SS、T6SS、*tdh* 等。然而,对于副溶血弧菌各种毒力基因表达的调控机制,还存在许多问题,尤其是关于哪些环境因子对副溶血弧菌毒力基因的表达起到诱导调控作用,目前还不是很清楚。对这些环境信号因子的分析研究必将有助于我们更好地理解副溶血弧菌的致病机制。

本文主要对调控副溶血弧菌主要毒力因子表达的分子机制进行综述,为今后进一步研究副溶血性弧菌基因表达调控的分子机制,以及更好地理解宿主与病原体的相互作用对副溶血弧菌的致病机制的影响提供理论参考。

1 ExsACDE 级联调控通路对 T3SS1 基因簇的表达调控

副溶血弧菌的 T3SS1 由 42 个基因(*vp1656-vp1697*)组成,其中 30 个基因与耶尔森氏菌(*Yersinia*)的基因具有序列同源性,而其余 12 个可编码效应蛋白^[27]。在 T3SS1 基因簇的末端,有 *vp1699*、*vp1698*、*vp1701* 和 *vp1702*,它们分别与假单胞菌(*Pseudomonas*)中的 *exsA*、*exsD*、*exsC*、*exsE* 有序列同源性。因此,副溶血弧菌 *vp1699*、*vp1698*、*vp1701* 和 *vp1702* 也被命名为 *exsA*、*exsD*、

exsC、*exsE*。

ExsA 位于 T3SS1 基因簇的末端区域, 是激活 T3SS1 基因的转录主要调控因子。*ExsA* 属于 AraC/XylR 转录激活因子家族的成员^[28], 两个 *ExsA* 单体通过氨基末端结构域相互作用以形成功能性 *ExsA* 同型二聚体, 通过 *ExsA* 同型二聚体内在的螺旋角螺旋(HTH) DNA 识别结构域与 T3SS1 相关基因的转录起始位点上游约 50 bp 的保守序列(TNAAANA)结合, 从而激活依赖于 *ExsA* 的 T3SS1 相关基因的转录^[29]。T3SS1 基因簇中转录依赖于 *ExsA* 的基因有 *vp1667*、*vp1688*、*vp1662*、*vp1668*、*vp1670*、*vp1695*、*vp1696*、*vp1686*、*vp1687*、*vp1656*、*vp1659*、*vp1698*、*vp1699*, 这些基因包括 T3SS1 的结构基因、调控基因和效应蛋白基因^[27]。当副溶血弧菌的 *ExsA* 失去功能时, T3SS1 的功能也几乎丧失。因此, 调控 *ExsA* 蛋白的功能是调控 T3SS1 功能的关键。人们发现在实验室的常规培养条件下(含 3% NaCl 的 LB 培养基, 简称为 MLB 培养基), 副溶血弧菌的 T3SS1 基因簇几乎不被表达, 然而当副溶血弧菌与宿主细胞(如 HeLa 或 Caco-2 细胞)接触时^[30], 或在细胞培养基 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM) 中培养时, T3SS1 基因簇中的表达量极大地增加。因此将在 DMEM 和 MLB 培养条件分别称为 T3SS1 基因转录的诱导条件和非诱导条件^[27]。但也有研究发现, 在普通的 LB 培养基中添加 Mg^{2+} 和 EGTA, 且在 30 °C 进行培养, T3SS1 蛋白分泌也会增加^[31]。

通过研究在诱导条件和非诱导条件下生长的副溶血弧菌 *ExsA* 的蛋白功能发现, 在非诱导条件下, *ExsA* 与细胞内的 *ExsD* 单体结合形成

1 : 1 复合物。*ExsD* 是抗活化剂, 与 *ExsA* 结合后可以阻止 *ExsA* 与 DNA 结合, 进而抑制 *ExsA* 依赖性基因的转录^[27]。因此, *ExsD* 是副溶血弧菌中 T3SS1 基因转录的负调节因子。另外, 当副溶血弧菌在诱导条件下生长时, *ExsC* 蛋白被表达, *ExsC* 与 *ExsD* 结合的亲和力要比 *ExsD* 与 *ExsA* 结合的更高, 因此, 通过 *ExsC* 与 *ExsD* 形成复合物, 使 *ExsA* 从 *ExsA/ExsD* 复合物中释放出来, 从而激活 *ExsA* 依赖性基因的转录^[27]。在非诱导条件下生长时, 副溶血弧菌还表达另外一个重要的调控蛋白 *ExsE*, *ExsE* 可以与 *ExsC* 形成 2 : 1 的复合物 *ExsC/ExsE*^[32-33], 这使得 *ExsC* 不能与 *ExsD* 的蛋白结合, 从而促进 *ExsD* 进一步抑制 *ExsA* 的功能。而且, 在非诱导条件下, 由于 *ExsC* 和 *ExsE* 的表达量较低, 而 *ExsD* 的表达量较高, 更容易形成抑制性 *ExsA/ExsD* 和 *ExsC/ExsE* 复合物, 从而使 *ExsA* 的活性受到最大的限制^[34]。因此, 在非诱导条件下生长的副溶血弧菌, 其 T3SS1 基因簇的表达量是极低的。当副溶血弧菌在诱导条件下生长时, 随着 T3SS1 功能的增强, *ExsE* 通过 T3SS1 被分泌到胞外, 由此导致细胞内 *ExsE* 浓度的降低, 这有利于 *ExsC/ExsD* 复合物的形成, 从而进一步从 *ExsA/ExsD* 复合物中释放 *ExsA* 以激活 T3SS1 基因的表达^[35]。有研究发现, 缺失 *exsE* 基因的副溶血弧菌突变株尽管在非诱导条件下, T3SS1 的基因也能被表达, 这说明 *ExsE* 对 T3SS1 基因簇的表达起抑制作用。*ExsE* 除了具有调控 *ExsA* 活性的功能以外, 它也有助于副溶血弧菌对 HeLa 细胞的黏附作用^[35]。*ExsACDE* 调控通路对副溶血性弧菌 T3SS1 基因的表达调控的作用示意图如图 1 所示。

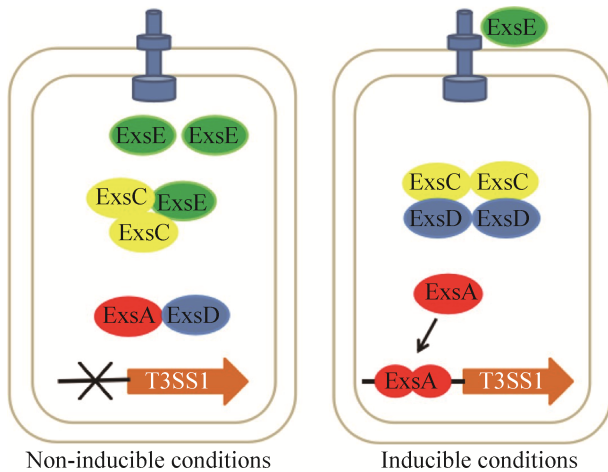


图 1. ExsACDE 级联通路对 T3SS1 的调控示意图^[33]
Figure 1. ExsACDE regulatory pathway controls genes expression of T3SS1^[33].

研究发现 *exsA* 基因本身的表达也受到 VP0529 和 H-NS 等多种调控因子的多重调控。VP0529 是一个 DNA 结合蛋白,可形成稳定的具有翼状螺旋-转角-螺旋(wHTH)结构域的同源二聚体。与弧菌中的 HlyU 蛋白有序列同源性^[36]。HlyU 是许多弧菌中常见的转录调节因子,可激活包括霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)的溶血素基因 *hlyA*、创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*)的 *rtxA1* 操纵子以及鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*)的 *plp-vah1* 和 *rtxACHBDE* 基因簇的基因^[37-39]。H-NS 是一种核酸相关的 DNA 结合蛋白,广泛存在于革兰氏阴性细菌中,可与靶基因中富含 A+T 的 DNA 序列的启动子区结合,从而沉默靶基因的转录^[40]。研究发现副溶血弧菌的 VP0529 调控因子可以解除 H-NS 沉默的作用,使得表达受 H-NS 抑制的基因被激活^[40]。VP0529 可以从 *exsA* 启动子中置换 H-NS,从而解除 H-NS 对 *exsA* 基因表达的沉默作用^[41]。在不表达 H-NS 的情况下,尽管没有 VP0529, *exsA* 启动子效率也显著增加,这表明在副溶血弧菌中 VP0529 不是严格激活 *exsA* 启动子的调控因子,而主要起到置换负调节子的作用^[41](图 2)。

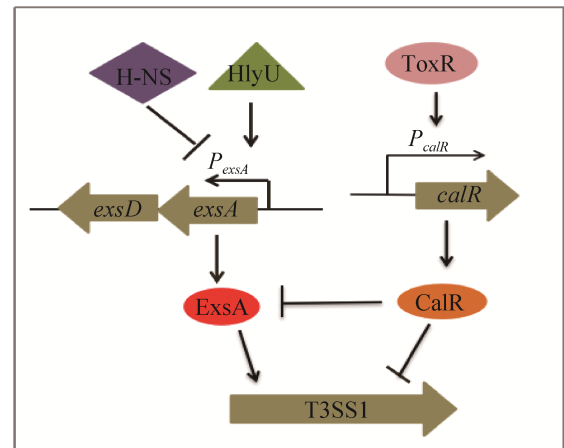


图 2. ToxR 与 H-NS/HlyU 对 *exsA* 基因的调控作用
Figure 2. ToxR, HlyU and H-NS regulate the expression of *exsA*.

综上所述,在副溶血弧菌中 ExsACDE 信号通路与其他转录调控因子协同作用,通过感知不同的环境信号对 T3SS1 基因簇的转录表达进行调控。然而对于这一信号通路调控的分子机制还有许多问题有待进一步的探讨。比如当副溶血弧菌与 HeLa 细胞接触时, *exsA* 基因表达增加,从而诱导 T3SS1 基因表达^[42],那么究竟是什么样的分子机制使得副溶血弧菌感知其与宿主细胞的接触从而激活 ExsACDE 系统? 还有,当副溶血弧菌在含有 Mg^{2+} 和 EGTA 的非诱导条件培养基中(LB)并在 $30^{\circ}C$ 的条件下生长, *exsA* 基因表达也可达到最大表达量;而当培养基中加入高 Ca^{2+} 时, *exsA* 基因几乎不表达^[31]。那么 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 是通过什么样的分子机制调控 *exsA* 基因的转录? 除了这两种金属离子以外,还有哪些环境信号因子对 T3SS1 基因簇的表达起调控作用呢? 它们与 ExsACDE 信号通路的关系又是如何? 目前,这些问题都还有待更深入的研究,而对这些问题的解答无疑为阐明副溶血弧菌 T3SS1 基因转录调控机制具有重要的生物学意义。

2 ToxR 对副溶血弧菌毒力因子的表达调控作用

ToxR 是弧菌中普遍存在的一个跨膜调节蛋白, 是细菌在不利环境条件下存活所必需的, 在调节细菌对胁迫的耐受和毒力表达方面起着重要作用^[43]。在霍乱弧菌中, ToxR 是毒力基因转录表达的关键调控因子, 在胆汁酸存在条件下, ToxR 可直接激活霍乱毒素 *ctx* 的转录^[44-45], 除此之外, ToxR 也参与调控外膜蛋白(Omps), 如 *ompU* 和 *ompT*, 以及生物膜形成^[46-47]。副溶血弧菌 ToxR 与霍乱弧菌 ToxR 高度相似^[48]。目前对于 ToxR 参与调节副溶血弧菌 TDH 和 T3SS1 相关基因表达的研究比较详细^[49-50]。

在副溶血弧菌中 ToxR 和另一个重要的调节因子 CalR 协同调控 T3SS1 部分基因的表达。CalR 是由 VP0350 编码 LysR 调控因子家族的转录调节因子, 是霍乱弧菌中 LeuO 同源蛋白, 在副溶血弧菌中将其命名为 CalR^[51]。ToxR 与 *calR* 的启动子区域结合后, 会激活 *calR* 基因的转录, CalR 可与 T3SS1 基因簇中 3 个操纵子(*vp1667-vp1655*, *vp1687-1686* 和 *exsBAD-vscBCD*)的启动子区结合以抑制它们的转录, 从而抑制副溶血弧菌依赖于 T3SS1 的细胞毒性^[52]。

另外, ToxR 也参与调节 TDH 的表达。TDH 是副溶血弧菌的主要毒力因子, 具有溶血活性、细胞毒性和肠毒性^[53]。副溶血弧菌中 TDH 由 *tdh1*(*vp1378*)和 *tdh2*(*vp1314*)两个基因编码, 两者均位于染色体 2 上的致病岛 Vp-PAI 中, 由于 *tdh2* 的转录水平远高于 *tdh1* 的转录水平(>25 倍), 因此 *tdh2* 是 TDH 活性的主要决定基因^[54]。研究发现, ToxR 能直接结合到 *tdh2* 的启动子上, 对 *tdh2* 的转录具有正调控作用^[55], *tdh2* 的转录还受

到 CalR 的调控, 在 *tdh2* 的启动子区含有 CalR 的结合位点, 当 CalR 与 *tdh2* 的启动子区的-178 bp 至-318 bp 结合后, *tdh2* 的转录水平显著降低, 表明 CalR 对 *tdh2* 转录是负调控的^[56]。由于 ToxR 结合位点位于 CalR 结合位点的 5'端, 因此推测 CalR 对 *tdh2* 转录有具有负调控作用, 一方面可能因为 CalR 对 *tdh2* 转录有直接抑制作用, 另一方面 CalR 阻断了 ToxR 与 *tdh2* 启动子的结合, 从而抑制 *tdh2* 的转录, 然而这个猜测有待进一步验证^[56]。

研究发现, ToxR 还可以与群体感应的调节因子 AphA 和 OpaR 协同作用, 抑制副溶血弧菌的 T6SS1 的表达。ToxR 可以直接与 T6SS1 基因簇中 *vp1400-1406* 和 *vp1409-1407* 的启动子区结合, 直接抑制其转录^[57]。同时, ToxR 间接地负调节 T6SS1 基因簇中 *vp1388-1390* 和 *vp1393-1406* 的转录^[57], 但其具体的分子机制仍然不是很清楚。

此外, 也有报道指出 ToxR 是副溶血弧菌 T3SS2 相关基因表达所必需的^[50]。推测 ToxR 很可能通过增强 T3SS2 基因簇关键调控因子 VtrA 的活性, 从而影响其下游毒力相关基因的表达^[50]。然而其分子机制还有待进一步探究。ToxR 参与副溶血性弧菌毒力基因表达调控的示意图如图 3 所示。

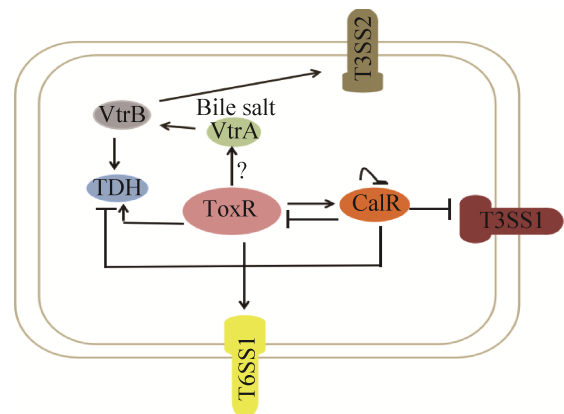


图 3. ToxR 对副溶血性弧菌毒力因子的表达调控作用
Figure 3. Regulation of virulence factors expression by ToxR in *V. parahaemolyticus*.

综上所述,与在霍乱弧菌中的调控功能相类似,跨膜调节蛋白 ToxR 参与副溶血弧菌多种毒力因子的表达调控,对于副溶血弧菌的致病性与其在不同环境中的生存至关重要。

3 VtrABC 信号调控通路对 T3SS2 的调控作用

研究证明 VtrA、VtrC 和 VtrB 是副溶血弧菌 T3SS2 基因簇关键基因表达的重要调控因子^[58]。VtrA (VPA1332)位于 T3SS2 基因簇中间的位置,是由 253 个氨基酸组成的跨内膜蛋白,其 N 端 1–133 氨基酸位于细胞质中,具有 OmpR 蛋白家族的翼-螺旋-转角-螺旋(winged-helix-turn-helix, wHTH) DNA 结合结构域,氨基酸残基 134–156 形成一个跨膜螺旋,C 末端(157–253 aa)位于周质空间中^[58–59]。vtrC (vpa1333)位于 vtrA 基因下游,与 vtrA 基因处于同一个操纵元,这两个基因的开放阅读框(open reading frame, ORF)具有 17 个核苷酸的重叠。VtrC 是由 161 个氨基酸组成的内膜蛋白。VtrA 和 VtrC 的周质结构域会形成 1 : 1 异二聚体 VtrA/VtrC^[60]。当副溶血弧菌进入宿主肠道后,肠道中的胆汁酸分子会分别结合到 VtrA 和 VtrC 周质空间结构域的 β -桶结构的疏水内部,结合了胆汁酸的 VtrA 蛋白功能被激活,从而诱导下游 vtrB 基因的转录与表达^[60]。受 VtrA 诱导表达的 VtrB 也是一个跨内膜调控蛋白,其胞内的 DNA 结合结构域与 VtrA 的结构相似,也是属于 OmpR 蛋白家族,含有 wHTH 的 DNA 结合结构域^[59]。被激活的 VtrB 进而诱导 T3SS2 基因簇相关基因的表达。

研究发现副溶血弧菌的 VtrA 与霍乱弧菌的 TcpP 蛋白功能十分相似,如果单独表达 VtrA 的

胞内 DNA 结合结构域,并不能激活下游毒力基因的表达,VtrA 必须以跨膜蛋白的形式发挥功能^[59],而在含有胆汁酸条件下,VtrA 与 VtrC 各自的周质空间结构域可以形成二聚体,从而激活 VtrA 的胞内 DNA 结合结构域的功能,进而诱导下游基因的表达^[59]。这种 VtrA/VtrC 寡聚化后的信号调控通路在弧菌中是普遍存在的,例如无霍乱毒素(CT)和毒素共调节菌毛(TCP)的致病性霍乱弧菌 AM19226 的 VtrA/VtrB,以及霍乱弧菌致病毒株 El Tor 中的 TcpP/TcpH 和 ToxR/ToxS 调控因子^[61]。我们的研究发现,VtrA 蛋白的第 43 位半胱氨酸残基对 VtrA 形成同源二聚体及其激活下游毒力基因表达的功能至关重要。当把 VtrA 的第 43 位半胱氨酸突变为丝氨酸,VtrA 便不能形成二聚体,也不能激活下游毒力基因的表达^[62]。因此,T3SS2 关键调控因子 VtrB 的转录受到多种调控因子与环境信号因子的相互作用,对其具体的分子机制的探究必将有助于我们更好地了解致病性副溶血弧菌的致病机制。

4 副溶血弧菌群体感应调控通路对毒力因子的表达调控作用

群体感应(quorum sensing)是细菌通过产生自体诱导因子感知细胞密度的变化从而调节相关基因的表达,以此来适应不同的生存环境的一种基因表达调控机制^[63–64]。副溶血弧菌的群体感应系统参与调控多种细胞功能,包括毒力因子的产生、生物被膜的形成、耐药性和运动性等^[64]。目前发现副溶血弧菌产生三类自诱导物,分别称为哈氏自诱导物 1 (Harveyi autoinducer, HAI-1)、2 型自诱导物(AI-2)和霍乱自诱导物 1 (Cholera autoinducer, CAI-1),其受体蛋白分别是 LuxN、

LuxP/LuxQ 和 CqsS^[65]。而 AphA 和 OpaR 是副溶血弧菌中与群体感应调控相关的 2 个重要的调控因子^[65-66]。

在低细胞密度(low cell density, LCD)下, 自体诱导物浓度比较低, 自体诱导物的受体蛋白 LuxN 和 LuxU 启动级联磷酸化, 导致 LuxO 蛋白的磷酸化^[66]。磷酸化的 LuxO 激活 Qrr sRNAs (Qrr1-5)的转录, Qrr1-5 会促进 AphA 的表达却抑制 OpaR 的表达^[66](图 4)。受群体感应调控的 AphA 蛋白一方面可激活与毒力、运动性和生物被膜形成相关的基因表达, 另一方面又会反馈抑制 OpaR 和 qrr1-5 的转录^[67], 从而对 AphA 蛋白本身的表达进行反馈调控, 这也许是群体感应调控的一种作用机制。目前研究发现, AphA 对 T3SS1、Vp-PAI (pathogenicity island)和 T6SS1 相关基因的表达都具有调控作用^[68]。在感染的初始阶段, 副溶血弧菌的细胞密度比较低, 受群体感应系统诱导表达的 AphA 与 *exsBAD-vscBCD* 的启动子区结合, 从而激活 T3SS1 相关基因的转录, 增强病原体的细胞毒性。AphA 对存在于 Vp-PAI 中的 *vtrA*、*vopB2* 和 *tdh2* 的转录具有负调控的作用, 而且还可以间接地抑制 T6SS1 基因簇中

vp1388-1390, *vp1400-1406* 和 *vp1407-1409* 基因的表达^[66], 但其详细的分子机制仍不清楚。

在高细胞密度(HCD)下, 高浓度的自体诱导物导致 LuxN 和 LuxU 级联磷酸化通路被抑制, 使得 LuxO 蛋白去磷酸化, 从而使得 Qrr1-5 的产生减少, 而 OpaR 的活性增强^[65]。OpaR 是 LuxR 蛋白家族的调控因子, 在高细胞密度条件下对副溶血弧菌的多种细胞功能具有重要的调控作用。OpaR 的调控作用与 AphA 的作用相反, OpaR 一方面可以激活 *qrr1-5* 的转录, 另一方面可以抑制毒力基因以及生物被膜相关基因的转录^[65, 69]。在副溶血弧菌感染的后期, 细菌细胞密度升高, 受群体感应系统调控的 OpaR 被大量表达, OpaR 可直接与 *exsBAD-vscBCD* 启动子区结合, 从而抑制 T3SS1 相关基因的转录; 另一方面, OpaR 也可以与 T3SS2 基因簇的 *vp1332-1333 (vtrAC)* 基因的启动子区结合, 激活 T3SS2 相关基因的转录, 增强病原体的肠毒性, 引起副溶血弧菌的临床症状^[66]。对与 OpaR 结合的启动子序列分析发现, T6SS1 和 T6SS2 基因簇的多个启动子区都含有 OpaR 的结合序列, 因此推测 OpaR 也可能对 T6SS1 和 T6SS2 相关基因的表达具有调控作用^[70](图 4)。

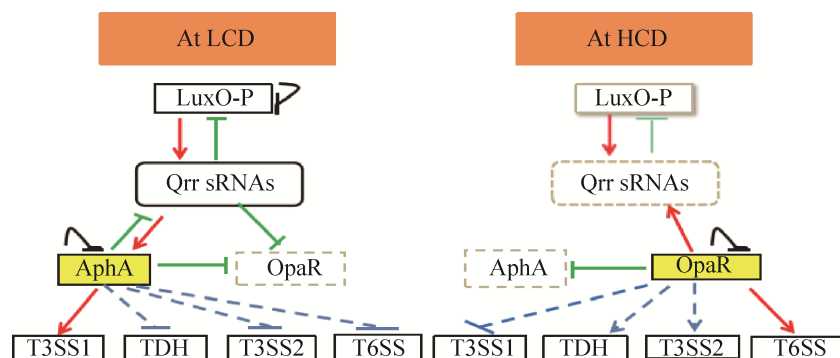


图 4. 副溶血性弧菌群体感应调控通路对毒力因子的表达调控作用^[68]

Figure 4. Quorum sensing system regulates the expression of the major virulence loci in *V. parahaemolyticus*^[68]. The red arrow line represents positive regulation. The green vertical lines represents negative regulation. The blue dotted arrow represents indirect positive regulation. The blue dotted line represents indirect negative regulation.

尽管 AphA 与 OpaR 分别在副溶血弧菌不同的细胞密度下发挥调控作用, 然而它们之间并非是完全独立的调控通路, 相反, AphA 与 OpaR 的调控作用相互之间有着非常密切的联系。比如, 编码 AphA 与 OpaR 基因的转录都受到 sRNA Qrr1-5 的调控; 受 AphA 调控的下游基因同时也受 OpaR 的调控作用。因此, 与霍乱弧菌相似, 副溶血弧菌的群体感应信号调控通路在不同的细胞密度条件下都可发挥作用, 其调控作用多样且复杂。

5 小结和展望

副溶血弧菌是人类食用了污染的未煮熟或生的海产品而引起的肠胃炎的主要病原菌, 其毒力因子的表达受到多种信号因子与调控通路的共同激活。副溶血弧菌的 ExsACDE 信号通路对 T3SS1 基因簇的转录调控有重要作用。而 CalR 作为 T3SS1 的直接抑制因子, 可直接结合到 T3SS1 基因簇中的 VP1656-1667 (T3SS1 结构蛋白)、ExsBAD-VscBCD (T3SS1 调控蛋白) 以及 VP1686-1687 (T3SS1 效应蛋白) 的启动子区, 从而抑制 T3SS1 的活性。目前研究主要还是针对 ExsACDE 信号调控通路对 T3SS1 基因转录的研究较多, 而对于非依赖 ExsA 的信号通路调控的研究还比较少。ToxR 作为副溶血弧菌的毒力调节因子, 可以直接或间接调控 T3SS1 基因的功能, 然而, 其具体的调控机制有待进一步探究。ToxR 也可以与 T3SS2 基因簇中的 VPA1332-1333 的启动子区以及 TDH2 的启动子直接结合激活它们的转录^[48]。此外, 群体感应调控系统在副溶血弧菌的毒力基因表达激活过程中也发挥着重要的作用。副溶血弧菌群体感应系统的 2 个重要的调控

因子 AphA 和 OpaR 对下游多个信号通路具有调控作用, 如 *exsACDE*、*toxR*、*vtrA* 等调控蛋白基因的表达都直接或间接受群体感应系统的调控。另外, 我们最近的研究发现, 副溶血弧菌毒力因子除了在转录水平上受到多种信号调控通路的影响以外, 其蛋白质还受到二硫键氧化还原蛋白 (Disulfide bond oxidoreductase, Dsb) 翻译后的修饰作用, 从而影响细菌的毒力与致病性^[71]。

综上所述, 副溶血弧菌毒力因子的激活受到 ExsACDE 级联调控通路、VtrABC 调控通路、ToxR 调控通路以及群体感应等多种信号通路的控制。这些信号调控通路构成了一个复杂的调控网络, 在不同的信号因子的刺激下, 发挥不同的功能。目前的研究主要都是集中在毒力因子单个蛋白功能的研究, 而对毒力调控网络的研究较少, 对于与这些调控网络相关的信号因子的探究更少。因此, 今后应该进一步拓展副溶血性弧菌毒力基因的表达调控网络分子机制的研究, 尤其需要加强对激活这些调控通路的信号因子的研究, 这必将促进我们对副溶血性弧菌的致病机制的了解, 为今后预防和治疗副溶血弧菌所引起的疾病提供理论参考。

参考文献

- [1] Su YC, Liu C. *Vibrio parahaemolyticus*: A concern of seafood safety. *Food Microbiology*, 2007, 24(6): 549-558.
- [2] Park MS, Park KH, Bahk GJ. Interrelationships between multiple climatic factors and incidence of foodborne diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, 15(11): 2482.
- [3] Johnson DE, Weinberg L, Ciarkowski J, West P, Colwell RR. Wound infection caused by Kanagawa-negative *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1984, 20(4): 811-812.
- [4] Lee TE, Chen TI, Yang YT, Ko TP, Huang YT, Huang JY,

- Huang MF, Lin SJ, Chen CY, Lin SS, Lightner DV, Wang HC, Wang AHJ, Wang HC, Hor LI, Lo CF. The opportunistic marine pathogen *Vibrio parahaemolyticus* becomes virulent by acquiring a plasmid that expresses a deadly toxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(34): 10798–10803.
- [5] Vezzulli L, Brettar I, Pezzati E, Reid PC, Colwell RR, Höfle MG, Pruzzo C. Long-term effects of ocean warming on the prokaryotic community: evidence from the vibrios. *The ISME Journal*, 2012, 6(1): 21–30.
- [6] Lee KK, Liu PC, Huang CY. *Vibrio parahaemolyticus* infectious for both humans and edible mollusk abalone. *Microbes and Infection*, 2003, 5(6): 481–485.
- [7] Martinez-Urtaza J, Bowers JC, Trinanes J, DePaola A. Climate anomalies and the increasing risk of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* illnesses. *Food Research International*, 2010, 43(7): 1780–1790.
- [8] Iwamoto Y, Suzuki Y, Kurita A, Watanabe Y, Shimizu T, Ohgami H, Yanagihara Y. Rapid and sensitive PCR detection of *Vibrio trachuri* pathogenic to Japanese horse mackerel (*Trachurus japonicus*). *Microbiology and Immunology*, 1995, 39(12): 1003–1006.
- [9] Deepanjali A, Kumar HS, Karunasagar I, Karunasagar I. Seasonal variation in abundance of total and pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* bacteria in oysters along the southwest coast of India. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71(7): 3575–3580.
- [10] Velazquez-Roman J, León-Sicairos N, Flores-Villaseñor H, Villafañá-Rauda S, Canizalez-Roman A. Association of pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O3: K6 present in the coastal environment of Northwest Mexico with cases of recurrent diarrhea between 2004 and 2010. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(6): 1794–1803.
- [11] Okuda J, Ishibashi M, Hayakawa E, Nishino T, Takeda Y, Mukhopadhyay AK, Garg S, Bhattacharya SK, Nair GB, Nishibuchi M. Emergence of a unique O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* in Calcutta, India, and isolation of strains from the same clonal group from Southeast Asian travelers arriving in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, 35(12): 3150–3155.
- [12] Wong HC, Liu SH, Wang TK, Lee CL, Chiou CS, Liu DP, Nishibuchi M, Lee BK. Characteristics of *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 from Asia. *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, 66(9): 3981–3986.
- [13] Ansaruzzaman M, Marcelino L, Deen JL, Bhuiyan NA, Wang XY, Safa A, Sultana M, Chowdhury A, Nair GB, Sack DA, von Seidlein L, Puri MK, Ali M, Chaignat CL, Clemens JD, Barreto A. Pandemic serovars (O3:K6 and O4:K68) of *Vibrio parahaemolyticus* associated with diarrhea in Mozambique: spread of the pandemic into the African continent. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43(6): 2559–2562.
- [14] Nishibuchi M, Fasano A, Russell RG, Kaper JB. Enterotoxigenicity of *Vibrio parahaemolyticus* with and without genes encoding thermostable direct hemolysin. *Infection and Immunity*, 1992, 60(9): 3539–3545.
- [15] Raimondi F, Kao JPY, Fiorentini C, Fabbri A, Donelli G, Gasparini N, Rubino A, Fasano A. Enterotoxicity and cytotoxicity of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin in *in vitro* systems. *Infection and Immunity*, 2000, 68(6): 3180–3185.
- [16] Hiyoshi H, Kodama T, Iida T, Honda T. Contribution of *Vibrio parahaemolyticus* virulence factors to cytotoxicity, enterotoxicity, and lethality in mice. *Infection and Immunity*, 2010, 78(4): 1772–1780.
- [17] Matsuda S, Okada N, Kodama T, Honda T, Iida T. A cytotoxic type III secretion effector of *Vibrio parahaemolyticus* targets vacuolar H⁺-ATPase subunit c and ruptures host cell lysosomes. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(7): e1002803.
- [18] Yu Y, Yang H, Li J, Zhang PP, Wu BB, Zhu BL, Zhang Y, Fang WH. Putative type VI secretion systems of *Vibrio parahaemolyticus* contribute to adhesion to cultured cell monolayers. *Archives of Microbiology*, 2012, 194(10): 827–835.
- [19] Salomon D, Gonzalez H, Updegraff BL, Orth K. *Vibrio parahaemolyticus* type VI secretion system 1 is activated in marine conditions to target bacteria, and is differentially regulated from system 2. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61086.
- [20] Broberg CA, Calder TJ, Orth K. *Vibrio parahaemolyticus*

- cell biology and pathogenicity determinants. *Microbes and Infection*, 2011, 13(12/13): 992–1001.
- [21] Park KS, Ono T, Rokuda M, Jang MH, Okada K, Iida T, Honda T. Functional characterization of two type III secretion systems of *Vibrio parahaemolyticus*. *Infection and Immunity*, 2004, 72(11): 6659–6665.
- [22] Burdette DL, Yarbrough ML, Orvedahl A, Gilpin CJ, Orth K. *Vibrio parahaemolyticus* orchestrates a multifaceted host cell infection by induction of autophagy, cell rounding, and then cell lysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(34): 12497–12502.
- [23] Jones JL, Lüdeke CHM, Bowers JC, Garrett N, Fischer M, Parsons MB, Bopp CA, DePaola A. Biochemical, serological, and virulence characterization of clinical and oyster *Vibrio parahaemolyticus* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, 50(7): 2343–2352.
- [24] Boyd EF, Cohen ALV, Naughton LM, Ussery DW, Binnewies TT, Stine OC, Parent MA. Molecular analysis of the emergence of pandemic *Vibrio parahaemolyticus*. *BMC Microbiology*, 2008, 8: 110.
- [25] Dor S, Herman G, Updegraff BL. *Vibrio parahaemolyticus* Type VI Secretion System 1 is activated in marine conditions to target bacteria, and is differentially regulated from System 2. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61086.
- [26] Ceccarelli D, Hasan NA, Huq A, Colwell RR. Distribution and dynamics of epidemic and pandemic *Vibrio parahaemolyticus* virulence factors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, 3: 97.
- [27] Troisfontaines P. Type III Secretion: More Systems Than You Think. *Physiology*, 2005, 20(5): 326–339.
- [28] Yang J, Tauschek M, Robins-Browne RM. Control of bacterial virulence by AraC-like regulators that respond to chemical signals. *Trends in Microbiology*, 2011, 19(3): 128–135.
- [29] Hovey AK, Frank DW. Analyses of the DNA-binding and transcriptional activation properties of ExsA, the transcriptional activator of the *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S regulon. *Journal of Bacteriology*, 1995, 177(15): 4427–4436.
- [30] Hueck CJ. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1998, 62(2): 379–433.
- [31] Liu AC, Thomas NA. Transcriptional profiling of *Vibrio parahaemolyticus* *exsA* reveals a complex activation network for type III secretion. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 1089.
- [32] Kodama T, Yamazaki C, Park KS, Akeda Y, Iida T, Honda T. Transcription of *Vibrio parahaemolyticus* T3SS1 genes is regulated by a dual regulation system consisting of the ExsACDE regulatory cascade and H-NS. *FEMS Microbiology Letters*, 2010, 311(1): 10–17.
- [33] Zhou XH, Konkel ME, Call DR. Regulation of type III secretion system 1 gene expression in *Vibrio parahaemolyticus* is dependent on interactions between ExsA, ExsC, and ExsD. *Virulence*, 2010, 1(4): 260–272.
- [34] Nydam SD, Shah DH, Call DR. Transcriptome analysis of *Vibrio parahaemolyticus* in type III secretion system 1 inducing conditions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2014, 4(1): 47–61.
- [35] Erwin DP, Nydam SD, Call DR. *Vibrio parahaemolyticus* ExsE is requisite for initial adhesion and subsequent type III secretion system 1-dependent autophagy in HeLa cells. *Microbiology*, 2012, 158(9): 2303–2314.
- [36] Williams SG, Manning PA. Transcription of the *Vibrio cholerae* haemolysin gene, *hlyA*, and cloning of a positive regulatory locus, *hlyU*. *Molecular Microbiology*, 1991, 5(8): 2031–2038.
- [37] Mukherjee D, Pal A, Chakravarty D, Chakrabarti P. Identification of the target DNA sequence and characterization of DNA binding features of HlyU, and suggestion of a redox switch for *hlyA* expression in the human pathogen *Vibrio cholerae* from *in silico* studies. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(3): 1407–1417.
- [38] Liu MQ, Alice AF, Naka H, Crosa JH. The HlyU protein is a positive regulator of *rtxA1*, a gene responsible for cytotoxicity and virulence in the human pathogen *Vibrio vulnificus*. *Infection and Immunity*, 2007, 75(7): 3282–3289.
- [39] Li L, Mou XY, Nelson DR. HlyU is a positive regulator of hemolysin expression in *Vibrio anguillarum*. *Journal of*

- Bacteriology*, 2011, 193(18): 4779–4789.
- [40] Navarre WW, McClelland M, Libby SJ, Fang FC. Silencing of xenogeneic DNA by H-NS-facilitation of lateral gene transfer in bacteria by a defense system that recognizes foreign DNA. *Genes & Development*, 2007, 21(12): 1456–1471.
- [41] Getz LJ, Thomas NA. The transcriptional regulator HlyU positively regulates expression of *exsA*, leading to type III secretion system 1 activation in *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Bacteriology*, 2018, 200(15): e00653–17.
- [42] Zhou XH, Shah DH, Konkel ME, Call DR. Type III secretion system 1 genes in *Vibrio parahaemolyticus* are positively regulated by ExsA and negatively regulated by ExsD. *Molecular Microbiology*, 2008, 69(3): 747–764.
- [43] Crawford JA, Krukoni ES, Dirita VJ. Membrane localization of the ToxR winged-helix domain is required for TcpP-mediated virulence gene activation in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology*, 2003, 47(5): 1459–1473.
- [44] Dirita VJ, Parsot C, Jander G, Mekalanos JJ. Regulatory cascade controls virulence in *Vibrio cholerae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88(12): 5403–5407.
- [45] Hung DT, Mekalanos JJ. Bile acids induce cholera toxin expression in *Vibrio cholerae* in a ToxT-independent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(8): 3028–3033.
- [46] Provenzano D, Klose KE. Altered expression of the ToxR-regulated porins OmpU and OmpT diminishes *Vibrio cholerae* bile resistance, virulence factor expression, and intestinal colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(18): 10220–10224.
- [47] Valeru SP, Wai SN, Saeed A, Sandström G, Abd H. ToxR of *Vibrio cholerae* affects biofilm, rugosity and survival with *Acanthamoeba castellanii*. *BMC Research Notes*, 2012, 5: 33.
- [48] Khoadja S, Suffredini E, Baccouche B. Occurrence of virulence genes among *Vibrio cholerae* and *Vibrio parahaemolyticus* strains from treated wastewaters. *Environmental Monitoring & Assessment*, 2014, 186(10): 6935–6945.
- [49] Whitaker WB, Parent MA, Boyd A, Richards GP, Boyd EF. The *Vibrio parahaemolyticus* ToxRS regulator is required for stress tolerance and colonization in a novel orogastric streptomycin-induced adult murine model. *Infection and Immunity*, 2012, 80(5): 1834–1845.
- [50] Hubbard TP, Chao MC, Abel S, Blondel CJ, Abel zur Wiesch P, Zhou XH, Davis BM, Waldor MK. Genetic analysis of *Vibrio parahaemolyticus* intestinal colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(22): 6283–6288.
- [51] Gode-Potratz CJ, Chodur DM, McCarter LL. Calcium and iron regulate swarming and type III secretion in *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Bacteriology*, 2010, 192(22): 6025–6038.
- [52] Osei-Adjei G, Gao H, Zhang Y, Zhang LY, Yang WH, Yang HY, Yin Z, Huang XX, Zhang YQ, Zhou DS. Regulatory actions of ToxR and CalR on their own genes and type III secretion system 1 in *Vibrio parahaemolyticus*. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65809–65822.
- [53] Yanagihara I, Nakahira K, Yamane T, Kaieda S, Mayanagi K, Hamada D, Fukui T, Ohnishi K, Kajiyama S, Shimizu T, Sato M, Ikegami T, Ikeguchi M, Honda T, Hashimoto H. Structure and functional characterization of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(21): 16267–16274.
- [54] Okuda J, Nishibuchi M. Manifestation of the Kanagawa phenomenon, the virulence-associated phenotype, of *Vibrio parahaemolyticus* depends on a particular single base change in the promoter of the thermostable direct hemolysin gene. *Molecular Microbiology*, 1998, 30(3): 499–511.
- [55] Lin Z, Kumagai K, Baba K, Mekalanos JJ, Nishibuchi M. *Vibrio parahaemolyticus* has a homolog of the *Vibrio cholerae* toxRS operon that mediates environmentally induced regulation of the thermostable direct hemolysin gene. *Journal of Bacteriology*, 1993, 175(12): 3844–3855.
- [56] Zhang YQ, Zhang Y, Gao H, Zhang LY, Yin Z, Huang XX, Zhou DS, Yang HY, Yang WH, Wang L. *Vibrio parahaemolyticus* CalR down regulates the thermostable direct hemolysin (TDH) gene transcription and thereby

- inhibits hemolytic activity. *Gene*, 2017, 613: 39–44.
- [57] Zhang YQ, Gao H, Osei-adjei G, Zhang Y, Yang WH, Yang HY, Yin Z, Huang XX, Zhou DS. Transcriptional regulation of the type VI secretion system 1 genes by quorum sensing and ToxR in *Vibrio parahaemolyticus*. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2005.
- [58] Okada R, Matsuda S, Iida T. *Vibrio parahaemolyticus* VtrA is a membrane-bound regulator and is activated via oligomerization. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187846.
- [59] Kodama T, Gotoh K, Hiyoshi H, Morita M, Izutsu K, Akeda Y, Park KS, Cantarelli VV, Dryselius R, Iida T, Honda T. Two regulators of *Vibrio parahaemolyticus* play important roles in enterotoxicity by controlling the expression of genes in the Vp-PAI region. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8678.
- [60] Li P, Rivera-Cancel G, Kinch LN, Salomon D, Tomchick DR, Grishin NV, Orth K. Bile salt receptor complex activates a pathogenic type III secretion system. *eLife*, 2016, 5: e15718
- [61] Rivera-Cancel G, Orth K. Biochemical basis for activation of virulence genes by bile salts in *Vibrio parahaemolyticus*. *Gut Microbes*, 2017, 8(4): 366–373.
- [62] Shi MT, Li N, Xue YY, Zhong ZT, Yang MH. The 58th cysteine of TcpP is essential for *Vibrio cholerae* virulence factor production and pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 118.
- [63] Givskov M, Rasmussen TB, Ren DV, Balaban N. Bacterial cell-to-cell communication (quorum sensing)//Balaban M. Control of Biofilm Infections by Signal Manipulation. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007: 13–38.
- [64] Srivastava D, Waters CM. A tangled web: regulatory connections between quorum sensing and cyclic Di-GMP. *Journal of Bacteriology*, 2012, 194(17): 4485–4493.
- [65] Zhang YQ, Qiu YF, Tan YF, Guo ZB, Yang RF, Zhou DS. Transcriptional regulation of *opaR*, *qrr2-4* and *aphA* by the master quorum-sensing regulator OpaR in *Vibrio parahaemolyticus*. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34622.
- [66] Sun FJ, Zhang YQ, Wang L, Yan XJ, Tan YF, Guo ZB, Qiu JF, Yang RF, Xia PY, Zhou DS. Molecular characterization of direct target genes and cis-acting consensus recognized by quorum-sensing regulator AphA in *Vibrio parahaemolyticus*. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44210.
- [67] Wang L, Ling Y, Jiang HW, Qiu YF, Qiu JF, Chen HP, Yang RF, Zhou DS. AphA is required for biofilm formation, motility, and virulence in pandemic *Vibrio parahaemolyticus*. *International Journal of Food Microbiology*, 2013, 160(3): 245–251.
- [68] Zhang YQ, Hu LH, Qiu Y, Osei-Adjei G, Tang H, Zhang Y, Zhang R, Sheng XM, Xu SG, Yang WH, Yang HY, Yin Z, Yang RF, Huang XX, Zhou DS. QsvR integrates into quorum sensing circuit to control *Vibrio parahaemolyticus* virulence. *Environmental Microbiology*, 2019, 21(3): 1054–1067.
- [69] Gode-Potratz CJ, McCarter LL. Quorum sensing and silencing in *Vibrio parahaemolyticus*. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193(16): 4224–4237.
- [70] Wang L, Zhou DS, Mao PY, Zhang YQ, Hou J, Hu Y, Li J, Hou SJ, Yang RF, Wang RH, Qiu JF. Cell density- and quorum sensing-dependent expression of type VI secretion system 2 in *Vibrio parahaemolyticus*. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73363.
- [71] Wu CQ, Zhang T, Zhang WW, Shi MT, Tu F, Yu A, Li MM, Yang MH. Two DsbA proteins are important for *Vibrio parahaemolyticus* pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1103.

Molecular mechanisms of virulence genes expression in *Vibrio parahaemolyticus*

Ting Zhang, Menghua Yang*

College of Animal Science and Technology, Zhejiang A&F University, Hangzhou 311300, Zhejiang Province, China

Abstract: *Vibrio parahaemolyticus*, a Gram-negative halophilic bacterium, is the main pathogen in marine vertebrates and invertebrates, and can cause acute gastroenteritis, sepsis and necrotizing fasciitis via consumption of raw or poorly cooked, contaminated seafood by human beings. As a globally transmitted pathogen, the pathogenicity of *V. parahaemolyticus* is closely related to a variety of virulence factors, including the adhesion factors, lipopolysaccharide, hemolysin, type III secretion system (T3SS), type VI secretion system (T6SS), iron uptake system, protease and some other virulence factors. All these virulence factors are only expressed under specific circumstance, indicating that the expression of these virulence factors is tightly regulated by the environmental factors as well as those signals from the host. In this review, we discuss the regulatory mechanisms used by *V. parahaemolyticus* to control its virulence gene expression, summarize the regulatory pathways that play important roles in *V. parahaemolyticus* pathogenesis, and highlight key regulatory factors in these regulatory networks. To better understand the pathogenic mechanism of *V. parahaemolyticus* will definitely help us to develop new strategies to treat and prevent diseases caused by *V. parahaemolyticus* infections.

Keywords: *Vibrio parahaemolyticus*, virulence factors, regulatory mechanism, signalling pathways

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31470244, 31770151) and by the Science Development Foundation of Zhejiang Agricultural and Forestry University (2013FR012)

*Corresponding author. Tel: +86-571-63754650; E-mail: yangmh@zafu.edu.cn

Received: 15 October 2019; Revised: 1 January 2020; Published online: 11 June 2020