

doi: 10.3969/j.issn.2095-0780.2013.01.013

· 综述 ·

细菌群体感应淬灭的几种调控机制及其潜在应用

丁 贤^{1,2}, 孙威文², 殷 波³, 刘广锋¹, 周世宁²

(1. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 农业部南海渔业资源开发利用重点实验室, 广东 广州 510300;

2. 中山大学生命科学学院, 生物防治与资源利用国家重点实验室, 广东 广州 510275;

3. 中国科学院南海海洋研究所, LTO 国家重点实验室, 广东 广州 510301)

摘要: 群体感应(quorum sensing, QS)作为一种调控机制, 细菌通过感知细胞外环境中的信号分子浓度变化调控调节着生物发光、质粒转移、抗生素合成、生物膜形成及毒力因子表达等多种重要的生物学功能, 协调细菌群体行为以适应环境变化。文章简要综述细菌细胞之间的群体感应功能及其几种主要淬灭调控机制, 为促进基于QS为靶标的生态防控病害新技术构建提供参考, 为QS相关研究及具有潜在应用价值的QS抑制剂开发提供思路。

关键词: 细菌; 群体感应; 淬灭

中图分类号: Q 936

文献标志码: A

文章编号: 2095-0780-(2013)01-0074-06

Several quenching mechanisms and its potential application of bacterial quorum sensing

DING Xian^{1,2}, SUN Weiwen², YIN Bo³, LIU Guangfeng¹, ZHOU Shining²

(1. Key Lab. of South China Sea Fisheries Resources Exploitation & Utilization, Ministry of Agriculture; South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510300, China; 2. State Key Lab. of

Biocontrol, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China; 3. LTO State Key Lab.,

South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China)

Abstract: Quorum sensing (QS) is a mechanism of regulating microbial colony behavior, by which bacteria apperceive signal molecule density outside the cell to regulate a range of important biological functions such as biological luminescence, plasmid transfer, antibiotic production, biofilm formation and virulence factor expression. The paper reviews the mediation functions and several main quenching mechanisms of bacterial QS so as to help develop novel technology of ecological prevention and disease control based on bacterial QS for target, and provide new thoughts for the studies of bacterial QS and development of QS inhibitors with potential application value.

Key words: bacterium; quorum sensing; quenching

细菌具有感应细胞外信号分子, 调节自身菌体密度的一种环境感应系统即群体感应(Quorum sensing, QS)^[1]。首次用细菌QS描述的微生物是海洋费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)的发光现象, 即释放到胞外的信号分子调控费氏弧菌的生

收稿日期: 2012-06-11; 修回日期: 2012-08-17

资助项目: 国家高技术研究与发展计划(863计划)项目(2008AA09Z402); 广东省科技计划项目(2009B020311003); 广东省产学研项目(2011B090400151); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(中国水产科学研究院南海水产研究所)资助项目(2010TS01, 2010TS11)

作者简介: 丁 贤(1972-), 男, 副研究员, 博士, 从事分子海洋微生物、微生态营养与免疫调控研究。E-mail: dxyb@hotmail.com

通信作者: 周世宁, E-mail: lsszsl@mail.sysu.edu.cn

物发光。实质上细菌 QS 通过感知存在于胞外的信号浓度变化,协调细菌群体行为以适应环境。这是一种调控细菌细胞之间信息交流的机制,也称自诱导。信号分子由酶催化合成后释放到胞外环境,与 R 蛋白结合形成二聚物或多聚物,诱导与细胞群体密度有关的基因转录表达。介导信号分子根据分子结构分 3 类:1)氨基酸与短肽类,主要作用于革兰氏阳性菌(G^+),细胞间“信息交流”通过 γ -丁酸内酯及翻译后修饰肽链调节实现;2)脂肪类衍生物,主要作用于革兰氏阴性菌(G^-),该类化合物多数属于 N -酰化高丝氨酸内酯(N -acyl homoserine lactones, AHL),该类信号介导的细胞间“信息交流”可调控细菌丛集、抗生素及胞外多糖合成;3)二酮哌嗪类化合物(DKP),该类化合物在铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、费氏柠檬酸菌(*Citrobacter freundii*)等中发现。

1 群体感应的调节功能

细菌 QS 在自然界普遍存在, QS 作为细菌在长期的进化选择压力下形成的广泛使用的“语言交流”调控调节机制之一,在细菌适应不断变化的环境过程中发挥着十分重要的作用。研究表明,细菌 QS 调控调节细菌细胞生物膜形成^[2]、质粒转移、生物发光、抗生素生物合成及致病菌毒力因子产生^[3]等多种生理学反应。此外, QS 还参与调控细菌种群竞争、细胞分化及致病菌感染过程的营养分配^[4]。一旦 QS 被抑制或淬灭,细菌的生活习性、生态行为,乃至细菌的毒力和致病性就会减弱甚至丧失,并能提高致病菌对抗生素的敏感度。基于这一事实, QS 抑制剂的开发已经成为工农业及医药等领域的研究热点之一。研究发现,碱性丝氨酸蛋白酶 A 是弧菌重要毒力因子之一,其表达受弧菌 QS 中发挥重要作用的 LuxO、LuxR 调节^[5]。当 LuxR 转录表达受到抑制时,阻断碱性丝氨酸蛋白酶 A 表达而降低弧菌毒力。溶藻弧菌(*V. alginolyticus*) QS 调控其毒力基因表达, QS 被干扰后其致病性降低^[6-7]。调控细菌信号活性的降解酶 AiiA 淬灭致病菌 QS 后可抑制霍乱弧菌(*V. cholerae*)生物膜形成^[8],系统发育和多序列对比等基因组分析佐证了细菌中具有 QS 淬灭活性的降解酶的存在,而且其保守序列可用以设计引物从混合培养甚至宏基因组中扩增降解酶基因序列^[9]。蛋白质组学研究证明,引发囊性纤维化疾病的铜绿假单胞菌致病力由其 QS 调控,在细菌信号的介导作用下,转录调节人工构建的转录因子,调控致病菌毒力基因表达^[10-11]。运用 DNA 核酸微点阵技术的结果表明,细菌突变后产生的介导信号不同,其与野生型菌株共培养对野生型菌株信号合成(如 AI-2)及相关基因表达产生影响^[12],从而实现不同的 QS 调节活性。

2 群体感应淬灭机制

研究表明,一些物质对细菌 QS 有抑制或干扰作用,可阻断细菌间“信息交流”,抑制毒力基因表达而降低致病性,

提高致病菌对抗生素的敏感度^[13-14],减缓致病菌耐药突变体出现^[15],增强疗效,称为 QS 淬灭。抗生素抗菌抑菌效果明显,但易于造成细菌耐药影响治疗效果。QS 淬灭并不杀菌或抑菌,不会产生致病菌耐药问题。因此,基于 QS 淬灭的抑制剂开发受到人们的青睐,期望构建一种替代抗生素的控制致病菌新技术^[16-17]。这将可能成为一个抗菌治疗和生物防治新手段。

QS 调控过程与细菌信号的合成、分泌及运输等过程密切相关。QS 淬灭可通过抑制信号分子合成^[18]、降解信号分子^[19]、降低转录调节蛋白(R 蛋白)活性^[20]等途径调控。研究证明,海洋红藻 *Delisea pulchra* 产生的 AHL 类似物、化学合成的磺酰高丝氨酸内酯^[21]、芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)产生的内酯酶 AiiA 及青枯菌(*Ralstonia* sp.)产生的内酯酰基转移酶^[22]能淬灭 AHL 介导的致病菌 QS。铜绿假单胞菌不能产生信号 AI-2,但能以 AI-2 为能源和碳源代谢降解,干扰细菌间的信号通讯, AI-2 信号类似物可抑制铜绿假单胞菌的 QS 系统^[23]。一旦其 QS 淬灭后即使形成生物膜也比较松散,毒力降低^[24-25]。文章主要从以下三方面探讨 QS 淬灭调控机制。

2.1 抑制信号分子合成

QS 调控作用离不开信号分子合成和参与。革兰氏阴性菌(G^-)的信号分子 AHL 在胞内有关酶的作用下进行化学合成需要作为底物的酰基供体(acyl-ACP)和腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine)提供高丝氨酸内酯。参与信号化学合成过程的酶类包括信号合成酶、烯酰基-ACP(enoyl-ACP)还原酶 FabI、酰基携带蛋白酶(ACP)等多种酶。三羧酸循环产生的 enoyl-ACP 在还原酶 FabI 作用下被还原为酰基供体 acyl-ACP,酰基供体 acyl-ACP 经过信号合成酶的催化作用与 SAM 反应化学合成细胞信号 AHL^[26]。因此,只要能抑制 AHL 合成酶活性或消除底物等信号合成过程中任一环节均可阻断信号分子合成。研究表明,S-腺苷甲硫半胱氨酸同系物对铜绿假单胞菌信号合成酶 RhlI 活性有抑制效果,一定程度上可抑制信号分子合成^[27]。信号分子合成需要酰基供体,作为合成底物的酰基供体可通过三羧酸循环或脂肪酸合成途径获得。杀菌产品三氯生(triclosan)就是运用 QS 淬灭理论研制而成,其通过抑制烯酰基-ACP 活性来阻断信号分子的合成,达到杀菌目的。

2.2 降解信号分子

通过降解信号分子使其在胞外达不到发挥调控作用的临界阈值浓度,不能与 R 蛋白结合形成具有转录调节子激活作用的多聚物,淬灭 QS 系统。根据物质特性,信号分子降解主要分 2 种:生物分解和化学降解。前者利用微生物合成具有降解信号活性的内酯酶或酰化酶水解,后者使用一些化学合成物质如氧化卤素(HClO 等)进行降解。

2.2.1 降解菌的降解活性 微生物间的群体密度介导相关的生物学功能活性,但整个微生态网络中也存在多种 QS 信号干扰或淬灭的作用方式。研究证明,JAIFR 等^[28]以马

铃薯为实验材料,用融合表达 *LuxR/LuxI*-GFP 的重组大肠杆菌(*Escherichia coli*)为指示菌,从中分离出多种具有 AHL 降解活性的微生物。丁贤等^[29]以根癌农杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)为指示菌从海洋环境筛选出具有 AHL 降解活性的芽孢杆菌,以产紫杆菌 CV026 为指示菌从海泥中筛选出具有降解活性的放线菌^[30]。试验表明,这些降解菌能抑制弧菌生物膜形成^[31],甚至表现出潜在的益生作用^[32]。从生物技术和实际应用角度出发,人们期望筛选和鉴定出具有明显降解 AHL 信号活性的微生物,研发有潜在应用价值的生物防控高效抗菌剂,开发丰富的微生物资源。

2.2.2 降解酶的降解活性 从芽孢杆菌 240B1 中分离的 AiiA 内酯酶能打开信号分子内酯环降解介导信号。分析 AiiA 合成基因 *aiaA* 的结构发现,该酶是一种具有 HXHXDH 基因序列的金属酶,如果将该序列改为 LXLXLL 序列,则 *aiaA* 表达的 AiiA 蛋白明显减少对 QS 的抑制作用,甚至失去降解 AHL 活性。构建表达 AiiA 的转基因植物可明显增强对胡萝卜软腐欧文氏杆菌(*Erwinia carotovora*)感染的抗性^[33]。口服内酯酶可以减轻嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)对斑马鱼(*Brachydanio rerio*)的影响^[34]。AUGUSTINE 等^[8]获得的降解酶基因 *aiaA* 的重组表达产物 AiiA 也具有相似效果,抑制霍乱弧菌生物膜形成。具有 AHL 降解活性的内酯酶 AiiA 簇包括所有芽孢杆菌属细菌如 *B. thuringiensis* 发现的 AHL-内酯酶,同源性较高(90% 以上),其属于同一个 AHL 降解酶家族^[35]。类似的内酯酶还有 AttM 家族,它们在 *Arthrobacter* sp.、*A. tumefaciens*、*Klebsiella pneumoniae* 等菌株发现,同源性较低(30% ~ 58%)。内酯酶 AttM 与 AiiA 具有类似活性。HPLC 和 ESI-MS 分析结果表明, *Arthrobacter* sp. IBN110 中存在的 AHL 降解酶 AhlD 也是 AHL-内酯酶,可水解 AHL 高丝氨酸内酯键。该菌株能利用信号 AHL 作为唯一碳源和氮源生长^[36]。除内酯酶外,酰化酶也具有信号降解作用。研究发现,土壤中分离的争论贪噬菌(*Variovorax paradoxus* VAI-C)能够打开信号分子 *N*-(3-氧己基)-1-高丝氨酸内酯中酰基和高丝氨酸内酯环之间的氨基键水解成脂肪酸和高丝氨酸内酯,利用信号为唯一碳源和氮源生长^[37]。脂肪酸通过 β -氧化作用进一步降解释放能量供菌体生长,但该菌如何从降解产物中获得菌体自身代谢生长所需要的氮目前尚不清楚。从劳尔斯通氏菌(*Ralstonia* sp.) XJ12B 中克隆的酰化酶基因 *aiaD* 所表达的 AiiD 通过切断 AHL 的酰胺键将 AHL 降解为高丝氨酸内酯和脂肪酸。定点突变实验表明, AiiD 发挥作用需要保守的甘氨酸-丝氨酸对(Gly-Ser)。进一步研究表明, AiiD 在铜绿假单胞菌 PAO1 中表达能明显降低其毒力弹性蛋白酶(elastase)、毒素(pyocyanin)活性和数量^[22]。链霉菌(*Streptomyces* sp.) M664 产生的 AHL-酰化酶 AhlM 是一个由 60 kDa、23 kDa 亚基组成的异二聚体(heterodimeric)蛋白。AhlM 氨基酸序列相似性较 AiiD 低(35%)^[36]。菌株 *Ralstonia* sp. XJ12B 合成的 AiiD 有效降解长链 C12-HSL 和短链 C4-HSL,链霉菌 M664 合成的

AhlM 有效降解长链 C12-HSL,对 C4-HSL 活性很低。

2.2.3 化学物质的降解活性 研究表明,某些化合物(如卤素氧化物)对信号分子也表现出相似的降解活性。化学物质 HClO 或 HBrO 可有效迅速降解酰基高丝氨酸内酯(3-oxo-AHL),作用 1 min 即可降解信号浓度 75%,但对非 3-oxo-AHL 不表现降解活性。进一步研究证明, 3-oxo-AHL 与 HClO 或 HBrO 在 pH = 6 时发生卤代反应,快速生成 2,2-二卤代-3-氧-AHL(2,2-dihalo-3-oxo-AHL);当酸度增加时(pH = 3),上述卤代反应停止;pH = 8 时该卤代反应产物进一步水解为脂肪酸和 2,2-二卤代-N-乙酰基-L-高丝氨酸^[38]。表明化学物质的酸碱度发生改变时,其降解活性也随之发生变化,即 3-oxo-AHL 的降解及其与强氧化灭菌剂的作用效果受环境酸碱度影响。海洋指状岩褐藻(*Laminariadigitata*)的藻类叶片上细菌难以生长就是因为海洋指状岩褐藻产生一种卤素过氧化酶可催化卤素反应生成卤素氧化物,后者可穿透细菌生物膜与 AHL 共作用破坏信号 AHL 的介导调节活性,从而抑制细菌 QS 使之不能在藻类叶片上生长繁殖。

2.3 降低或抑制 R 蛋白活性

细菌 QS 的调控调节功能与信号分子的胞内合成与释放、具有转录活性的 R 蛋白密切相关。因此,降低信号受体 R 蛋白活性可以抑制细菌 QS 系统。研究证明,一般情况下 R 蛋白不稳定,与信号分子结合形成聚合物后稳定性提高。R 蛋白基因 *Trar* 转录表达的 R 蛋白半寿期在正常情况下只有 2 min,一旦 R 蛋白与信号 *N*-3-O-辛酰基高丝氨酸内酯结合形成二聚体或多聚体后半寿期延长到 35 min。事实表明,很多植物化学物质具有细菌 QS 抑制活性^[39,40]。研究发现,黄芩苷和大黄素能抑制菌株铜绿假单胞菌生物膜形成是因为该物质在结构上与信号分子相似,与信号分子竞争结合 R 蛋白,抑制信号分子与 R 蛋白结合^[20,41],一旦其与 R 蛋白结合能改变 R 蛋白构象使之不稳定而易于水解,进而阻断由 QS 控制的生理学反应及生物学功能表达^[42]。卤代呋喃酮能抑制铜绿假单胞菌生物膜形成和毒素产生、胡萝卜软腐欧文氏杆菌抗菌素和胞外酶产生^[43]。

3 应用

群体感应研究虽然起步较晚,但 QS 干扰或淬灭理论在实际应用方面已取得可喜的效果,显示出极大的应用潜力。

3.1 农业

目前,基于细菌 QS 控制技术的应用主要体现在生物防治方面。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是一种条件致病菌,对二甲氨基苯青霉素耐药,形成生物膜使其更加耐受宿主的防御和抗生素攻击。当该菌与 QS 抑制剂 RIP(RNAIII 型抑制肽)共培养时,可以抑制其毒力基因 *apr* 表达和生物膜形成。RIP 和抗生素配伍可显著提高该菌对抗生素的敏感度。将具 QS 干扰活性的芽孢杆菌接种到土豆和西红柿根部,土豆感染胡萝卜软腐欧文氏杆菌可能性降低

80%以上, 西红柿感染铜绿假单胞菌可能性降低 85% 以上^[44]。

QS 控制技术用于有害水生菌株防控也表现出潜在的应用价值。水产养殖生态环境中分离的腐败菌具有 QS 调控现象^[45]。丁贤等^[29]从海洋环境、水生态环境等筛选出具有明显信号降解活性的微生物, 其信号降解酶具有抑制水产病害弧菌菌膜形成及降低其致病性的潜在效果。进一步考察水产养殖生态中菌群之间相互作用及其信号调控方式, 则有利于构建水产病害防控新技术。

3.2 工业

分子生物技术的快速发展极大促进了与 QS 有关基因的分析鉴定与应用。其中应用典型事例之一就是基于 QS 调控由重组荧光蛋白(GFP)和启动子 *glnAP2* 组成的人工蛋白表达系统的构建^[46]。将该系统导入编码磷酸转乙酰酶基因 *pta* 缺失的 *E. coli* 突变株, *glnAP2* 受磷酸乙酰诱导调节, 发酵液中乙酸浓度只与菌体密度有关。菌体密度一定时乙酸可激活级联反应, 具有类似信号分子的活性调节作用。如果外源加入适量乙酸, 则可提前激活基因转录表达重组荧光蛋白 GFP。*pta* 基因表达不受抑制时乙酸具有信号介导活性, 实现细胞间的信息交流。该表达系统模式的构建将有利于促进 QS 调控工程菌的高效生产以获得人类所需的表达产物, 具有巨大的应用价值。

3.3 医学

铜绿假单胞菌是一种人类条件致病菌, 可从土壤、食物及透析设备等环境中分离, 可引起患者急性感染和慢性创伤感染。该感染通过致病菌的 QS 调控毒力基因表达和生物膜形成等因子实现。因此, 基于 QS 为靶点的药物开发和使用控制病原菌日益成为研究热点之一。研究表明, 植物提取物具有抑菌、抗病毒、抗真菌等活性, 抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)基因表达^[3], 表现出潜在的治疗疾病的开发应用价值。根据 QS 淬灭理论, 研发的杀菌产品三氯生(triclosan)就是通过阻断信号分子的合成而达到杀菌目的。植物提取物黄芩苷能促进铜绿假单胞菌的 QS 系统 R 蛋白水解, 抑制其生物膜形成, 从分子水平上初步阐述了 QS 抑制剂对铜绿假单胞菌 QS 系统的淬灭机制^[20], DING 等^[41]在研究大黄提取物对铜绿假单胞菌的 QS 受体蛋白及其生物膜形成的影响时也得到类似的结果。QS 抑制剂和抗生素配伍使用还具有一定的协同效果, 如 patulin 和大蒜提取物能够提高铜绿假单胞菌对 tobramycin 的敏感性^[43], 黄酮、大黄素能提高铜绿假单胞菌对氨基青霉素的敏感性。

3.4 生态学意义

随着 QS 系统分子调控机制的深入研究, 细菌 QS 系统的生态学意义也日益显现。生态环境中细菌的交流机制分 3 类: 种内交流的真实信号(honest signals)、种间交流的化学操纵(chemical manipulation)、种内和种间交流的信号暗示(cues)^[47]。实际上细菌处于复杂的生态网络中, 时刻与其他微生物之间发生多种多样的关系和作用, 响应不同的信

号调控机制, 保持微生物群落之间的一种动态平衡; 况且还广泛存在 QS 信号的干扰途径和方式。这种生态网络中存在的复杂而精细的调控机制提示人们, 由 QS 控制的特征是否表达? 如果表达其对土壤或养殖生态环境微生物群落或致病菌的竞争和生存能力影响如何?^[48]。QS 信号如何在微生物之间实现信息交流? 又是如何实现生态环境中微生物间平衡的? 这些观点和思考为探讨细菌 QS 在进化和生态学上的意义等问题提供非常重要的思维借鉴, 也为 QS 相关研究提供宝贵的思路 and 参考。

4 展望

QS 参与调控细菌特定的生物学功能一直为学者所关注。实际上细菌在自然环境中并非处于纯培养状态, 它们时刻与周围微生物群落相互竞争与共存。QS 也可能只是细菌广泛使用的“信息交流”调节机制之一。目前, 只有少数细菌 QS 特征及其调控作用被发现和研究。进一步揭示细菌 QS 可能在细菌生态学、细菌-细菌互作、细菌-植物互作等信号传递和调控中的重要作用, 将成为生物防控领域的研究发展趋势。这些自然规律的探索及阐明有助于通过淬灭致病菌 QS 而控制病原菌, 构建生态防控病原菌新技术, 具有十分诱人的发展前景。

参考文献:

- [1] FUQUA W C, WINANS S C, GREENBERG E P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. J Bacteriol, 1994, 176(2): 269-275.
- [2] WATERS C M, LU W, RABINOWITZ J D, et al. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae* through modulation of cyclic di-GMP levels and repression of *vpsT*[J]. J Bacteriol, 2008, 190(7): 2527-2536.
- [3] CHEN Q, ZHAO Y, CHENG Z, et al. Establishment of a cell-based assay for examining the expression of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2008, 80(2): 357-363.
- [4] CVITKOVITCH D G, LIU Y H, ELLEN R P. Quorum sensing and biofilm formation in *Streptococcal* infections[J]. J Clin Invest, 2003, 112(11): 1626-1632.
- [5] RUI H, LIU Q, MA Y, et al. Roles of LuxR in extracellular alkaline serine protease A expression, extracellular polysaccharide production and mobility of *Vibrio alginolyticus*[J]. FEMS Microbiol Lett, 2008, 285(2): 155-162.
- [6] YE J, MA Y, LIU Q, et al. Regulation of *Vibrio alginolyticus* virulence by the LuxS quorum-sensing system[J]. J Fish Dis, 2008, 31(3): 161-169.
- [7] NAKAGAMI G, MOROHOSHI T, IKEDA T, et al. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in pressure ulcer infection in rats[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(2): 214-222.
- [8] AUGUSTINE N, KUMAR P, THOMAS S. Inhibition of *Vibrio chol-*

- erae biofilm by AiiA enzyme produced from *Bacillus* spp. [J]. Arch Microbiol, 2010, 192(12): 1019–1022.
- [9] KALIA V C, RAJU S C, PUROHIT H J. Genomic analysis reveals versatile organisms for quorum quenching enzymes: acyl-homoserine lactone-acylase and-lactonase[J]. Open Microbiol, 2011, 5: 1–13.
- [10] AREVALO-FERRO C, BUSHMANN J, REIL G, et al. Proteome analysis of intracolon diversity of two *Pseudomonas aeruginosa* TB clone isolates [J]. Proteomics, 2004, 4(5): 1241–1246.
- [11] MITTAL R, SHARMA S, CHHIBBER S, et al. Contribution of quorum-sensing systems to virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in an experimental pyelonephritis model[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2006, 39(4): 302–309.
- [12] REN D, BEDZYK L A, YE R W, et al. Stationary-phase quorum-sensing signals affect autoinducer-2 and gene expression in *Escherichia coli* [J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(4): 2038–2043.
- [13] FUJITA M, SHIOTA S, KURODA T, et al. Remarkable synergies between baicalein and tetracycline, and baicalein and beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Microbiol Immunol, 2005, 49(4): 391–396.
- [14] CHANG P C, LI H Y, TANG H J, et al. *In vitro* synergy of baicalein and gentamicin against vancomycin-resistant *Enterococcus* [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2007, 40(1): 56–61.
- [15] BERGSTROM C T, LO M, LIPSITCH M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(36): 13285–13290.
- [16] BOYEN F, ECKHAUT V, Van IMMERSEEL F, et al. Quorum sensing in veterinary pathogens: mechanisms, clinical importance and future perspectives [J]. Vet Microbiol, 2009, 135(3/4): 187–195.
- [17] STEVEN M J, TAMMY T D, ROBERT M. Use of quorum sensing antagonists to deter the formation of crystalline *Proteus mirabilis* biofilms [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(4): 360–364.
- [18] YAN Q, WU X G, WEI H L, et al. Differential control of the PcoL/PcoR quorum-sensing system in *Pseudomonas fluorescens* 2P24 by sigma factor RpoS and the GacS/GacA two-component regulatory system [J]. Microbiol Res, 2009, 164(1): 18–26.
- [19] LU X, YUAN Y, XUE X L, et al. Identification of the critical role of Tyr-194 in the catalytic activity of a novel *N*-acyl-homoserine lactonase from marine *Bacillus cereus* strain Y2 [J]. Curr Microbiol, 2006, 53(4): 346–350.
- [20] ZENG Z R, QIAN L, CAO L X, et al. Virtual screening for novel quorum sensing inhibitors to eradicate biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2008, 79(1): 119–126.
- [21] CASTANG S, CHANTEGREL B, DESHAYES C, et al. *N*-Sulfonyl homoserine lactones as antagonists of bacterial quorum sensing [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(20): 5145–5149.
- [22] LIN Y H, XU J L, HU J, et al. Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* str. XJ12B represents a novel and potent class of quorum quenching enzymes [J]. Mol Microbiol, 2003, 47(3): 849–860.
- [23] GANIN H, TANG X, MEIJLER M M. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by AI-2 analogs [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(14): 3941–3944.
- [24] DAVIES D G, PARSEK M R, PEARSON J P, et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm [J]. Science, 1998, 280(5361): 295–298.
- [25] BJARNSHOLT T, JENSEN P Ø, BURMØLLE M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent [J]. Microbiology, 2005, 151(Pt 2): 373–383.
- [26] ZHANG L H. Quorum quenching and proactive host defense [J]. Trends Plant Sci, 2003, 8(5): 238–244.
- [27] PARSEK M R, VAL D L, HANZELKA B L, et al. Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(8): 4360–4365.
- [28] JAFRA S, Van der WOLF J M. Fast screening method for detection of acyl-HSL-degrading soil isolates [J]. J Microbiol Methods, 2004, 57(3): 415–420.
- [29] 丁贤, 殷波, 刘广峰, 等. 细菌群体感应抑制活性微生物 Zou03 的筛选与鉴定 [J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(11): 978–981.
- [30] 王为善, 邹姗姗, 尹守亮, 等. 具有群体感应抑制活性海洋放线菌的分离与鉴定 [J]. 微生物学通报, 2009, 36(9): 1372–1377.
- [31] YOU J L, XUE X L, CAO L X, et al. Inhibition of *Vibrio* biofilm formation by a marine actinomycete strain A66 [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2007, 76(5): 1137–1144.
- [32] CHU W, LU F, ZHU W, et al. Isolation and characterization of new potential probiotic bacteria based on quorum-sensing system [J]. J Appl Microbiol, 2011, 110(1): 202–208.
- [33] DONG Y H, WANG L H, XU J L, et al. Quenching quorum-sensing dependent bacterial infection by an *N*-acyl homoserine lactonase [J]. Nature, 2001, 411: 813–815.
- [34] CAO Y, HE S, ZHOU Z, et al. Orally administered thermostable *N*-acyl homoserine lactonase from *Bacillus* sp. strain AI96 attenuates *Aeromonas hydrophila* infection in zebrafish [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(6): 1899–1908.
- [35] DONG Y H, GUSTI A R, ZHANG Q, et al. Identification of quorum-quenching *N*-acyl homoserine lactonases from *Bacillus* species [J]. Appl Environ Microbiol, 2002, 68(4): 1754–1759.
- [36] PARK S Y, KANG H O, JANG H S, et al. Identification of extracellular *N*-acyl homoserine lactone acylase from a *Streptomyces* sp. and its application to quorum quenching [J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(5): 2632–2641.
- [37] LEADBETTER J R, GREENBERG E P. Metabolism of acyl-homoserine lactone quorum-sensing signals by *Variovorax paradoxus* [J].

- J Bacteriol, 2000, 182(24): 6921–6926.
- [38] MICHELS J J, ALLAIN E J, BORCHARDT S A, et al. Degradation pathway of homoserine lactone bacterial signal molecules by halogen antimicrobials identified by liquid chromatography with photodiode array and mass spectrometric detection[J]. J Chromatogr A, 2000, 898(2): 153–165.
- [39] VATTEM D A, MIHALIK K, CRIXELL S H, et al. Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors[J]. Fitoterapia, 2007, 78(4): 302–310.
- [40] CHOO J H, RUKAYADI Y, HWANG J K. Inhibition of bacterial QS by vanilla extract[J]. Lett Appl Microbiol, 2006, 42: 637–641.
- [41] DING X, YIN B, QIAN L, et al. Screening for novel quorum-sensing inhibitors to interfere with the formation of *P. aeruginosa* biofilm[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(12): 1827–1834.
- [42] ZHU H, SUN S J. Inhibition of bacterial quorum-sensing-regulated behaviors by *Tremella fuciformis* extract[J]. Curr Microbiol, 2008, 57(5): 418–422.
- [43] HENTZER M, WU H, ANDERSEN J B, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors[J]. EMBO J, 2003, 22(15): 3803–3815.
- [44] MOLINA L, CONSTANTINESCU F, MICHEL L, et al. Degradation of pathogen quorum-sensing molecules by soil bacteria: a preventive and curative biological control mechanism[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2003, 45(1): 71–81.
- [45] 刘尊英, 郭红, 朱素芹, 等. 凡纳滨对虾优势腐败菌鉴定及其群体感应现象[J]. 微生物学通报, 2011, 38(12): 1807–1812.
- [46] BULTER T, LEE S G, WONG W C, et al. Design of artificial cell-cell communication using gene and metabolic networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(8): 2299–2304.
- [47] KELLER L, SURETTE M G. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective[J]. Nat Rev Microbiol, 2006, 4(4): 249–258.
- [48] HORSWILL A R, STOODLEY P, STEWART P S, et al. The effect of the chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities[J]. Anal Bioanal Chem, 2007, 387(2): 371–380.

《南方水产科学》喜获 RCCSE 中国核心学术期刊

日前,编辑部收到中国学术期刊评价委员会的通知,《南方水产科学》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”,这是继2011年《南方水产科学》首次入选 RCCSE 中国核心学术期刊(扩展版 A⁻)后取得的又一项重要荣誉。

本次参评的中文期刊共 6448 种,按照基金论文比、总被引频次、影响因子、web 即年下载率、国外重要数据库收录情况(自然科学)、二次文献收录(社会科学)、专家定性评价 6 个指标值进行遴选。在分学科评价中共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区,其中权威期刊(A⁺)327 种,核心期刊(A)964 种,扩展核心期刊(A⁻)648 种。

在参评的 24 种水产学期刊中,有 7 种入选核心区(1 种权威期刊,4 种核心期刊,2 种扩展核心期刊)。《南方水产科学》在 24 种期刊中排名第 4,比上届的名次上升了 2 位,并由扩展核心期刊(A⁻)升为核心期刊(A),实现了质的飞跃,彰显了《南方水产科学》的质量、水平和学术影响力又迈上了新的台阶。这一成绩的取得离不开领导的重视与关心,离不开编委会、审稿专家和作者的支持与关爱。编辑部将以此为契机,牢固树立精品意识、服务意识,再接再厉,争创新的佳绩。

2013~2014 年学术期刊分学科排行榜——水产学*

排名	学刊名称	水平	学科类型	所在地区	该学科期刊数量	上次排名	排名变化
1	水产学报	A ⁺	水产学	上海	24	1	→ 0
2	水生生物学报	A	水产学	湖北	24	3	↑ 1
3	中国水产科学	A	水产学	北京	24	2	↓ -1
4	南方水产科学	A	水产学	广东	24	6	↑ 2
5	海洋渔业	A	水产学	上海	24	7	↑ 2
6	渔业科学进展	A ⁻	水产学	山东	24	5	↓ -1
7	淡水渔业	A ⁻	水产学	湖北	24	8	↑ 1

* 表格数据转自中国科教评价网 www.nseac.com

《南方水产科学》编辑部
2012 年 12 月 31 日