

# 铜绿假单胞菌中群体感应系统研究进展

梁海华\* 沈立新 马艳玲 段康民

(西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室 西北大学生命科学学院 陕西 西安 710069)

**摘要:** 群体感应系统(Quorum-sensing system, QS)是一个依赖于细胞数量的基因调控系统。系统中的自诱导物(Autoinducer 或 AI)随细胞的数量增加而变化,当细胞数达到一定数量时,系统中的自诱导物达到一定的域值时可以与一类转录调节蛋白结合,开始诱导或抑制数量众多的基因表达,使细菌表现多细胞特性的群体行为。同时,群体感应系统受到许多外界环境因素的影响,其调节途径是一个极其复杂的级联过程。此外,以群体感应系统为药物靶点来筛选新型抗菌药物越来越受到人们的重视。结合作者本人的工作及铜绿假单胞菌中群体感应系统的最新研究进展,对该系统在铜绿假单胞菌中的作用及其调控途径进行分析、探讨和总结。

**关键词:** 群体感应系统, 铜绿假单胞菌, 致病性

## The Progress of Quorum Sensing System in *Pseudomonas aeruginosa*

LIANG Hai-Hua\* SHEN Li-Xin MA Yan-Ling DUAN Kang-Min

(Key Laboratory of Resources Biology and Biotechnology in Western China, Ministry of Education, Faculty of Life Science, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710069, China)

**Abstract:** Quorum-sensing system is the gene regulation system depending on the population concentrations. A number of different types of QS systems have been discovered. However, a unifying theme is the synthesis of a small signal molecule, often called an autoinducer or pheromone. These systems regulate the expression of a number of genes synchronously across the bacterial population. When an autoinducer accumulates to the threshold concentration in a population density manner, the expression triggers induction or repression of certain sets of genes that co-ordinate the behavior of the bacterial population, including the expression of virulence factors. In addition, the expression of quorum sensing system is influenced by environmental factors. Quorum sensing in *P. aeruginosa* consists of a complex network. Based on the facts that QS regulates such an array of *P. aeruginosa* factors and that deletion of QS regulators attenuates *P. aeruginosa* virulence, it is conceivable that QS would be an ideal target for the inhibition of *Pseudomonas* infections. Therefore, alternative mechanisms for targeting *P. aeruginosa* have been the focus of much research. In this review, the roles and the regulation mechanisms of quorum sensing in *P. aeruginosa* has been discussed based on the author's own research and the latest literatures.

**Keywords:** Quorum-sensing, *P. aeruginosa*, Pathogenicity

铜绿假单胞菌在自然界中分布广泛,对人类而言,是一种机会致病菌。在医院内人群中极易引起严重的急性和慢性感染,被认为是病人在医院期间发生感染的第三大致病菌。许多抗生素对其有一定的治疗作用,但铜绿假单胞菌的一个重要特性是它对许多抗生素具有很高的内在抗性<sup>[1]</sup>。因此,研究铜绿假单胞菌的抗药性和致病性机制,开发新的抗铜绿假单胞菌药物是当前微生物学和医学中的一个重要课题。

群体感应系统是一个依赖于细胞数量的基因调控系统<sup>[2-3]</sup>。该系统广泛存在于自然界微生物体中,特别是在铜绿假单胞菌中,该系统被研究得最为透彻<sup>[4]</sup>。在铜绿假单胞菌中,该系统控制着包括外毒素、弹性蛋白酶、溶血素、生物被膜等几乎所有致病因子的表达<sup>[5-6]</sup>。这些致病因子决定了铜绿假单胞菌对宿主的致病能力<sup>[7]</sup>。近来的研究表明,干扰 QS 系统能明显降低病原菌对宿主的致病能力<sup>[8]</sup>。因此,以群体感应系统为靶点来筛选一些新型抗菌药物成为新的希望<sup>[8-9]</sup>。在本综述中,结合近年对铜绿假单胞菌的最新研究结果以及我们课题组这几年在群体感应系统方面的研究工作,阐述了群体感应系统的具体调节机制和潜在应用价值。

## 1 铜绿假单胞菌中群体感应系统概述

在铜绿假单胞菌中至少存在 3 个 QS 系统,即受高丝氨酸内酯(Acyl-homoserine lactone, HSL)调节的 Las、Rhl 系统以及喹诺酮类(AHQ)系统<sup>[2,4,10]</sup>。Las、Rhl 系统分别由转录激活因子 lasR、rhlR 和信号合成酶 lasI、rhlI 组成。Las、Rhl 系统信号分子分别是 N-(3-oxododecanoyl)-HSL(3-oxo-C<sub>12</sub>-HSL)和 N-butyryl-HSL(C<sub>4</sub>-HSL)<sup>[11]</sup>。铜绿假单胞菌中的第 3 个系统是喹诺酮类[2-alkyl-4(1H)-quinolone, AHQ],它包含许多信号分子,HHQ 和 PQS 就是其中两种<sup>[12]</sup>。DNA Microarray 研究表明 HSL 系统至少控制着铜绿假单胞菌中 300 个基因的表达<sup>[13-14]</sup>。同时,喹诺酮类(AHQ)系统也控制着铜绿假单胞菌中的许多致病因子的表达及生理状态<sup>[12,15]</sup>。

## 2 群体感应系统的调控体系

铜绿假单胞菌中的群体感应系统是一个非常复

杂的调控系统。其本身的 3 个系统之间存在着一个级联调控体系。las 系统主要激活 LasR 和 LasI 蛋白质的转录,从而指导铜绿假单胞菌细胞外信号因子 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 的合成。rhl 系统主要激活 RhlR 和 RhlI 蛋白质的转录,能够指导细胞信号因子 N-butyryl-L-homoserine lactone 的合成。lasI 紧接于 lasR 基因的下游,为反应自诱导物合成酶基因,是由 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 激活的最敏感的基因。lasR 基因编码转录激活蛋白,其在高细胞密度时与 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 结合,调节如蛋白酶、碱性蛋白酶 A、外毒素 A、弹性蛋白酶的表达<sup>[16]</sup>。另外,转录激活蛋白与 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 共同作用还能极大地增加 lasI 的表达<sup>[17]</sup>。同时 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 本身也有某种免疫调节活性,单独的 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 也与铜绿假单胞菌的毒力有关。细胞间信号传递系统的多种调节水平和在其控制下的不同基因突出了该系统对铜绿假单胞菌的重要性。然而,两系统不是完全独立于另一个系统。两大细胞间信号传递系统通过 las 系统在转录和转录后水平对 rhl 系统的支配而联系起来,主要体现在 LasR 和 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 通过作为 rhlR 转录激活剂正调节 rhlR 的表达。LasR 和 3-O-C<sub>12</sub>-HSL 不仅激活 rhlR 的转录,而且还在转录水平后期控制着 RhlR 的活性。另外,铜绿假单胞菌中的喹诺酮(AHQ)系统中的 PQS (*Pseudomonas* quinolone signal, PQS)和 Las、Rhl 系统也存在着一个级联的调节关系(图 1)。其中 PQS 系统正调节 rhlI、lasI 的表达,而 PQS 的合成又受 LasI 的正调节和 RhlI 的负调节<sup>[3,18-19]</sup>。

同时,铜绿假单胞菌除本身的 3 个系统存在级联调控外,还有许多其他的基因与群体感应系统之间有相互调节关系。这些调节子对群体感应系统的调控方式不一,既反应了调控时期不同,其调节方式也不尽相同(有的正调节,有的负调节)。如 QscR<sup>[20]</sup>和 RsmA<sup>[21]</sup>分别对群体感应系统是负调节和正调节。在我们以前的研究中,也筛选到了两个群体感应系统调节子<sup>[22-23]</sup>。这些调节方式组成了群体感应系统中一个复杂的级联调控体系(图 1)。因此,探讨群体感应系统间的相互调节关系,该系统与外界环境的相互作用以及在微生物群体相互交流的作用,将是以后的研究重点。

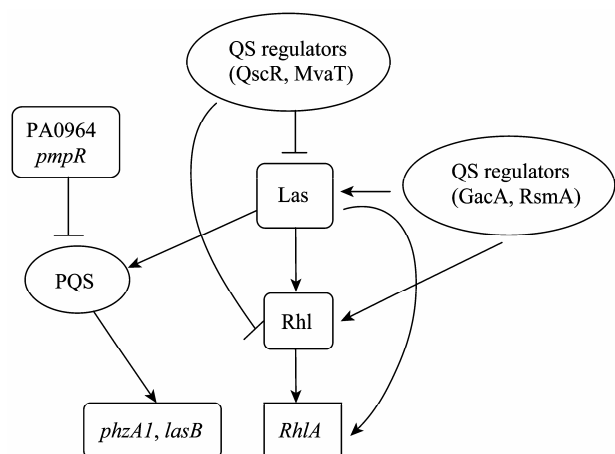


图1 铜绿假单胞菌中群体感应系统的级联调控体系

Fig. 1 The hierarchical diagram of quorum sensing in *P. aeruginosa*

注: → : 正调节; —| : 负调节。

Note: → : Positive regulation; —| : Negative regulation.

### 3 群体感应系统在铜绿假单胞菌中的作用

在革兰氏阳性和阴性菌中,群体感应系统控制着菌体本身很多生理状态,包括抗生素的产生<sup>[24]</sup>、菌体自身的发育及孢子的形成等<sup>[25]</sup>。更为重要的是,群体感应系统控制着病原菌中许多致病因子的表达,如铜绿假单胞菌<sup>[26]</sup>、金黄色葡萄球菌<sup>[27]</sup>和沙门氏菌<sup>[28]</sup>等。铜绿假单胞菌利用 AHL 和 AQS 作为群体感应系统信号分子。该系统控制着包括外毒素、弹性蛋白酶、溶血素等几乎所有致病因子的表达<sup>[6,29]</sup>以及病原菌本身的趋向性<sup>[25,30]</sup>。此外,在铜绿假单胞菌中,群体感应系统控制着生物被膜的形成(图2)。生物被膜是细菌在固体表面生长形成的群体,人体 80% 的感染可能涉及生物被膜。而在有生物被膜形成时,病原菌的抗药性比在游离状态下高

50–5000 倍<sup>[31]</sup>。同时,群体感应系统控制的基因在生物被膜环境下其表达也发生明显的变化<sup>[32–33]</sup>。

### 4 群体感应系统信号分子分解酶(Quorum-quenching)

越来越多的研究表明,破坏或干扰群体感应系统能使那些受 QS 调节的致病因子的表达水平降低,对宿主的致病能力减弱。这些研究结果对那些不断产生抗药性病原菌的治疗,具有非常大的应用价值。近些年来,在环境中分离到许多干扰群体感应信号分子( $C_4$ -HSL 和  $C_{12}$ -HSL)的酶,这些酶主要由一些细菌产生,如 *Proteobacteria*、*Firmicutes* 和 *Actinobacteria* 等。即微生物学中比较通俗的说法,干扰群体感应系统或降解群体感应系统(Quorum quenching, QQ)。

目前研究得比较清楚的是微生物分泌的酶对信号分子的降解机制。主要包括:(1) 酰胺酶对信号分子的降解。如争论贪噬菌(*Variovorax paradoxus*)能利用 AHL 信号分子作为其生长过程中的唯一碳源和氮源<sup>[34]</sup>,进一步研究发现其所含水解酶属于内酰胺酶,能把高丝氨酸内酯环和酰基之间的氨基断开<sup>[35]</sup>。同时,在其他细菌中也找到相似作用机理的内酰胺酶,如 *Ralstonia*<sup>[35]</sup>和 *P. aeruginosa*<sup>[36]</sup>。(2) AHLs 内酯酶。该酶能水解 AHLs 内酯环而使 AHLs 失活,并产生一些相关的高丝氨酸内酯分子<sup>[37]</sup>(图3)。进一步研究发现,该酶具有许多金属酶所拥有的保守结构, HXDH-H<sup>[38–39]</sup>,但又和大多数金属酶所具有的保守结构 HXHXDH 有所不同<sup>[40]</sup>。Uroz 等人最新报道了一种新的作用机制,他们从 *R. erythropolis* 菌中发现一个新的降解 AHLs 信号分子

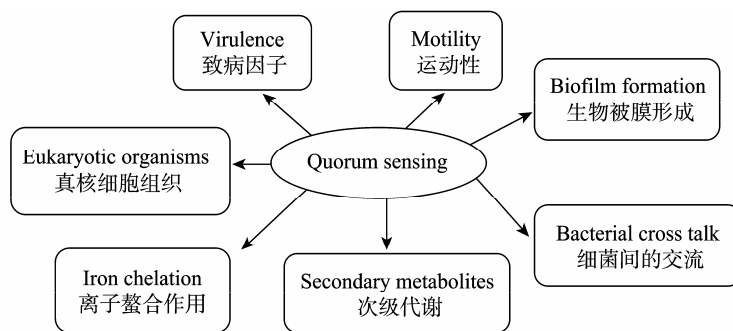


图2 群体感应系统在铜绿假单胞菌中的主要作用

Fig. 2 The main roles of quorum sensing system in *P. aeruginosa*

酶(*qsda*), 该基因编码的是 Phosphotriesterase (磷酸三酯酶), 其作用方式和 AHLs 内酯酶差不多, 但其分解 AHLs 的能力具有菌专一性<sup>[41]</sup>。在铜绿假单胞菌中, 已经发现了几个干扰群体感应系统信号分子的酶, 如 QuiP<sup>[42]</sup>和 PvdQ<sup>[36]</sup>。在前期的研究中, 我们也发现了一个新的使信号分子 AHL 失活的酶(未发表数据)。

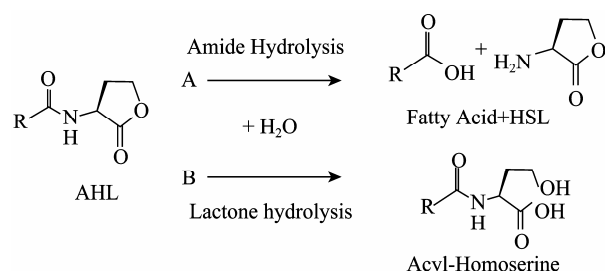


图3 群体感应系统信号分子 AHL 失活的两种机制

Fig. 3 Two mechanisms by which AHLs can be inactivated

注: A: 酰胺酶水解 AHL 产生相应的 HSL 和脂肪酸; B: AHL 内酯酶使 AHL 变成相应的乙酰高丝氨酸内酯。

Note: A: Cleavage of the amide bond by bacterial AHL acylase yields HSL and the corresponding fatty acid; B: Cleavage of the lactone ring by bacterial AHL lactonase yields the corresponding acyl-homoserine.

## 5 以群体感应系统为靶点的药物开发

在最近几年中, 以阻止或干扰群体感应系统来控制细菌的感染和致病性成为微生物学研究的重点。干扰该系统的策略主要包括: 通过降解或干扰信号分子的合成达到降低信号分子浓度的目的; 另外就是通过干扰 AHL/LuxR 这一复杂系统来阻止 AHL 信号分子的传递。鉴于群体感应系统在病原菌中的重要作用, 越来越多的研究表明, 以 QS 系统作为药物靶点筛选新型抗菌药物成为可能<sup>[43]</sup>。针对细胞间信息传递途径的新一代抗生素将打断其功能, 使病原菌失去致病能力<sup>[44]</sup>, 阻止生物被膜的形成, 使病原菌最终被免疫机制清除, 达到抗感染的目的。以此为基础筛选了许多对群体感应系统和生物被膜具有抑制作用的小分子化合物来达到降低病原菌的致病能力<sup>[9,45-46]</sup>。随着现代分子生物技术的发展 and 检测方法的不断创新, 如蛋白质组学和高通量筛选技术的应用, 使筛选 QS 系统的抑制物较容易实现<sup>[47]</sup>。通过化学合成方法, 来筛选一些对群体感应系统具有抑制作用的化合物<sup>[48]</sup>, 有的则直接从植物提取物中获得<sup>[49]</sup>。

## 6 总结

在现有的有关群体感应系统研究的资料中, 研究者多是以研究某一个细菌中的群体感应系统在病原菌中的作用及调节机制为出发点。但在自然界中, 细菌总是处在一个群体中, 不可避免地与外界环境相接触。因此, 细菌群体感应系统在自然界菌群中是怎样维持下来的? 这将是生物学家在将来研究中面临的挑战。在一些宿主中, 干扰 QS 系统能明显降低病原菌对其的致病能力。因此, 铜绿假单胞菌中的群体感应系统能作为宿主对病原菌防御的一种措施<sup>[50]</sup>。但是, 在一些被感染的囊肿性纤维化(Cystic fibrosis, CF)病人中分离出来的铜绿假单胞菌中却缺少群体感应系统, 这就说明细菌的群体感应系统与其宿主之间存在着不为人知的关系。同时, 我们在研究过程中发现, 在人体中常规菌金黄色葡萄球菌存在的条件下, 铜绿假单胞菌中的许多致病因子的表达明显提高。在这一相互作用中, 人体常驻菌产生的二型自诱导物(AI-2)可以影响铜绿假单胞菌的 21 个被检致病因子基因中的 6 个, 是铜绿假单胞菌致病性增强的原因之一。但由于葡萄球菌的作用远超过 AI-2 的作用, 因而两种细菌细胞间的相互作用还存在不为人知的、需要进一步研究的机理。因此, 在微生物群体中鉴定及分离新的信号分子, 将是未来对群体感应系统研究的一个重点问题。

## 7 问题与展望

在本文中, 我们重点讨论了群体感应系统在铜绿假单胞菌中的产生过程及其主要作用。近年来, 微生物学家们对该系统的研究比较深入, 但它们主要集中在细菌群体感应系统的研究, 且都是以单个分离到的细菌作为研究对象。然而, 细菌总是处在一个复杂的环境中, 群体感应系统信号分子对其周围的其他微生物甚至是高等生物(植物和动物)可能具有非常重要的影响, 以及这种相互作用是如何发生的, 将是以后重点研究的一个方面。同时, 进一步确定 LuxI/R 作为一种通用语言在微生物及其他高等生物中的作用将是一个巨大的挑战。例如, 真核生物是否也产生这些系统以及 AHLs 是如何影响宿主真核细胞的? 总之, 对于细胞间信号分子的研究, 需要从整个微生物群体环境出发, 进一步探索这些

信号分子的产生机理及其作用, 以及以群体感应系统作为药物靶点来筛选一些有用的抗菌药物, 将是微生物学家以后重点研究的方向。

## 参考文献

- [1] Cheong HS, Kang CI, Wi YM, *et al.* Clinical significance and predictors of community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Am J Med*, 2008, **121**(8): 709–714.
- [2] Williams P, Winzer K, Chan WC, *et al.* Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, **362**(1483): 1119–1134.
- [3] Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 2001(55): 165–199.
- [4] von Bodman SB, Willey JM, Diggle SP. Cell-cell communication in bacteria: united we stand. *J Bacteriol*, 2008, **190**(13): 4377–4391.
- [5] Le Berre R, Nguyen S, Nowak E, *et al.* Quorum-sensing activity and related virulence factor expression in clinically pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*, 2008, **14**(4): 337–343.
- [6] Nelson LK, D'Amours GH, Sproule-Willoughby KM, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* las and rhl quorum-sensing systems are important for infection and inflammation in a rat prostatitis model. *Microbiology*, 2009, **155**(Pt 8): 2612–2619.
- [7] Patriquin GM, Banin E, Gilmour C, *et al.* Influence of quorum sensing and iron on twitching motility and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2008, **190**(2): 662–671.
- [8] Dong YH, Wang LY, Zhang LH. Quorum-quenching microbial infections: mechanisms and implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, **362**(1483): 1201–1211.
- [9] Hentzer M, Wu H, Andersen JB, *et al.* Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J*, 2003, **22**(15): 3803–3815.
- [10] Diggle SP, Cornelis P, Williams P, *et al.* 4-quinolone signalling in *Pseudomonas aeruginosa*: old molecules, new perspectives. *Int J Med Microbiol*, 2006, **296**(2/3): 83–91.
- [11] Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol*, 1994, **176**(2): 269–275.
- [12] Diggle SP, Matthijs S, Wright VJ, *et al.* The *Pseudomonas aeruginosa* 4-quinolone signal molecules HHQ and PQS play multifunctional roles in quorum sensing and iron entrapment. *Chem Biol*, 2007, **14**(1): 87–96.
- [13] Schuster M, Lostroh CP, Ogi T, *et al.* Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: a transcriptome analysis. *J Bacteriol*, 2003, **185**(7): 2066–2079.
- [14] Wagner VE, Bushnell D, Passador L, *et al.* Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: effects of growth phase and environment. *J Bacteriol*, 2003, **185**(7): 2080–2095.
- [15] Fletcher MP, Diggle SP, Camara M, *et al.* Biosensor-based assays for PQS, HHQ and related 2-alkyl-4-quinolone quorum sensing signal molecules. *Nat Protoc*, 2007, **2**(5): 1254–1262.
- [16] Williams P, Camara M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Curr Opin Microbiol*, 2009, **12**(2): 182–191.
- [17] Dekimpe V, Deziel E. Revisiting the quorum-sensing hierarchy in *Pseudomonas aeruginosa*: the transcriptional regulator RhlR regulates LasR-specific factors. *Microbiology*, 2009, **155**(Pt 3): 712–723.
- [18] Diggle SP, Winzer K, Chhabra SR, *et al.* The *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal molecule overcomes the cell density-dependency of the quorum sensing hierarchy, regulates *rhl*-dependent genes at the onset of stationary phase and can be produced in the absence of LasR. *Mol Microbiol*, 2003, **50**(1): 29–43.
- [19] Wade DS, Calfee MW, Rocha ER, *et al.* Regulation of *Pseudomonas* quinolone signal synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2005, **187**(13): 4372–4380.
- [20] Chugani SA, Whiteley M, Lee KM, *et al.* QscR, a modulator of quorum-sensing signal synthesis and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(5): 2752–2757.
- [21] Cui Y, Chatterjee A, Liu Y, *et al.* Identification of a global repressor gene, *rsmA*, of *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* that controls extracellular enzymes, N-(3-oxohexanoyl)-L-homoserine lactone, and pathogenicity in soft-rotting *Erwinia* spp.. *J Bacteriol*, 1995, **177**(17): 5108–5115.
- [22] Liang H, Li L, Dong Z, *et al.* The YebC family protein PA0964 negatively regulates the *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal system and pyocyanin production. *J Bacteriol*, 2008, **190**(18): 6217–6227.
- [23] Liang H, Li L, Kong W, *et al.* Identification of a novel regulator of the quorum-sensing systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, **293**(2): 196–204.
- [24] El-Sayed AK, Hotherhall J, Thomas CM. Quorum-sensing-dependent regulation of biosynthesis of the polyketide antibiotic mupirocin in *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 10586. *Microbiology*, 2001, **147**(Pt 8): 2127–2139.
- [25] Diggle SP, Crusz SA, Camara M. Quorum sensing. *Curr Biol*, 2007, **17**(21): R907–910.
- [26] Erickson DL, Endersby R, Kirkham A, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems may control virulence factor expression in the lungs of patients with

- cystic fibrosis. *Infect Immun*, 2002, **70**(4): 1783–1790.
- [27] Queck SY, Jameson-Lee M, Villaruz AE, *et al.* RNAIII-independent target gene control by the agr quorum-sensing system: insight into the evolution of virulence regulation in *Staphylococcus aureus*. *Mol Cell*, 2008, **32**(1): 150–158.
- [28] Choi J, Shin D, Ryu S. Implication of quorum sensing in *Salmonella enterica* serovar typhimurium virulence: the luxS gene is necessary for expression of genes in pathogenicity island 1. *Infect Immun*, 2007, **75**(10): 4885–4890.
- [29] Wagner VE, Li LL, Isabella VM, *et al.* Analysis of the hierarchy of quorum-sensing regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Anal Bioanal Chem*, 2007, **387**(2): 469–479.
- [30] Glessner A, Smith RS, Iglewski BH, *et al.* Roles of *Pseudomonas aeruginosa* las and rhl quorum-sensing systems in control of twitching motility. *J Bacteriol*, 1999, **181**(5): 1623–1629.
- [31] Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, **2**(2): 114–122.
- [32] de Kievit TR. Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Environ Microbiol*, 2009, **11**(2): 279–288.
- [33] Shrout JD, Chopp DL, Just CL, *et al.* The impact of quorum sensing and swarming motility on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation is nutritionally conditional. *Mol Microbiol*, 2006, **62**(5): 1264–1277.
- [34] Flagan S, Ching WK, Leadbetter JR. *Arthrobacter* strain VAI-A utilizes acyl-homoserine lactone inactivation products and stimulates quorum signal biodegradation by *Variovorax paradoxus*. *Appl Environ Microbiol*, 2003, **69**(2): 909–916.
- [35] Lin YH, Xu JL, Hu J, *et al.* Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. *Mol Microbiol*, 2003, **47**(3): 849–860.
- [36] Huang JJ, Han JJ, Zhang LH, *et al.* Utilization of acyl-homoserine lactone quorum signals for growth by a soil *Pseudomonad* and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Appl Environ Microbiol*, 2003, **69**(10): 5941–5949.
- [37] Dong YH, Wang LH, Xu JL, *et al.* Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. *Nature*, 2001, **411**(6839): 813–817.
- [38] Dong YH, Xu JL, Li XZ, *et al.* AiiA, an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(7): 3526–3531.
- [39] Park SY, Lee SJ, Oh TK, *et al.* AhlD, an N-acylhomoserine lactonase in *Arthrobacter* sp., and predicted homologues in other bacteria. *Microbiology*, 2003, **149**(Pt 6): 1541–1550.
- [40] Wang LH, Weng LX, Dong YH, *et al.* Specificity and enzyme kinetics of the quorum-quenching N-Acyl homoserine lactone lactonase (AHL-lactonase). *J Biol Chem*, 2004, **279**(14): 13645–13651.
- [41] Uroz S, Oger PM, Chapelle E, *et al.* A *Rhodococcus* qsdA-encoded enzyme defines a novel class of large-spectrum quorum-quenching lactonases. *Appl Environ Microbiol*, 2008, **74**(5): 1357–1366.
- [42] Huang JJ, Petersen A, Whiteley M, *et al.* Identification of QuiP, the product of gene PA1032, as the second acyl-homoserine lactone acylase of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Appl Environ Microbiol*, 2006, **72**(2): 1190–1197.
- [43] Adonizio A, Kong KF, Mathee K. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by South Florida plant extracts. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**(1): 198–203.
- [44] Ganin H, Tang X, Meijler MM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by AI-2 analogs. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(14): 3941–3944.
- [45] Geske GD, Wezeman RJ, Siegel AP, *et al.* Small molecule inhibitors of bacterial quorum sensing and biofilm formation. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(37): 12762–12763.
- [46] Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB, *et al.* Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology*, 2002, **148**(Pt 1): 87–102.
- [47] Muh U, Schuster M, Heim R, *et al.* Novel *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors identified in an ultra-high-throughput screen. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**(11): 3674–3679.
- [48] Ishida T, Ikeda T, Takiguchi N, *et al.* Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by N-acyl cyclopentylamides. *Appl Environ Microbiol*, 2007, **73**(10): 3183–3188.
- [49] Adonizio A, Kong KF, Mathee K. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by South Florida plant extracts. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**(1): 198–203.
- [50] Bjarnsholt T, Givskov M. Quorum-sensing blockade as a strategy for enhancing host defences against bacterial pathogens. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, **362**(1483): 1213–1222.