



专论与综述

## 细菌群体感应系统与噬菌体的相互作用机制研究进展

李祎\*

河南师范大学生命科学学院 功能微生物绿色转化技术河南省工程实验室 河南 新乡 453007

**摘要:** 细菌在与噬菌体的长期共进化过程中形成多种抵抗噬菌体侵染的机制, 其中群体感应参与的细菌抵御噬菌体侵染机制成为近年来的研究热点。群体感应与噬菌体之间的相互作用是复杂和多样的, 本文将重点综述群体感应在噬菌体侵染中的作用、调控在噬菌体裂解-溶源转变的作用, 以及群体感应与噬菌体的其他相互影响等内容, 为噬菌体在细菌性疾病的治疗提供理论依据。

**关键词:** 细菌群体感应, 噬菌体, 抵抗机制, 裂解-溶源转变, 相互作用

## Research progress on interactions between bacterial quorum sensing system and phage

LI Yi\*

Henan Province Engineering Laboratory for Bioconversion Technology of Functional Microbes, College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007, China

**Abstract:** Bacteria possess a variety of resistant mechanisms against phage infection in the long-term coevolution with phages. Among them, quorum sensing has become a hot topic in recent years as a means for bacteria to resist phage infection. Bacterial quorum sensing mainly depends on bacterial density and regulates the expression of target genes, as well as the infection of phage. Therefore, bacterial quorum sensing is closely related to phage. However, the interactions between quorum sensing and phage are complex and diverse, quorum sensing has been proved to be unfavorable or beneficial to phage infection, and regulates the switch of phage lysis-lysogeny. Therefore, this paper will discuss the role of quorum sensing in phage infection, the decisive role of quorum sensing in phage lysis-lysogeny switch, and the other interactions between quorum sensing and phage, which provides theoretical basis for phage therapy in bacterial diseases.

**Keywords:** bacterial quorum sensing, phage, resistance mechanism, lysis-lysogeny switch, interaction

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (32000073); Key Scientific Research Projects of Colleges and Universities in Henan Province (21A180011); Natural Science Foundation of Henan Province (202300410240)

\*Corresponding author: Tel: 86-373-3326559; E-mail: liyi@htu.edu.cn

**Received:** 16-11-2020; **Accepted:** 05-01-2021; **Published online:** 24-03-2021

**基金项目:** 国家自然科学基金(32000073); 河南省高等学校重点科研项目(21A180011); 河南省自然科学基金(202300410240)

\*通信作者: Tel: 0373-3326559; E-mail: liyi@htu.edu.cn

**收稿日期:** 2020-11-16; **接受日期:** 2021-01-05; **网络首发日期:** 2021-03-24

自抗生素被用来治疗细菌性疾病以来,大量的天然抗生素被挖掘,并在与细菌的斗争中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。但是随着抗生素的大量使用,越来越多的耐药菌出现,对人类生命健康造成严重威胁<sup>[2]</sup>。如何治疗耐药细菌感染逐渐成为人们关注的焦点,其中噬菌体疗法被提上日程。噬菌体,作为细菌的“天敌”能够专一地裂解细菌宿主<sup>[3]</sup>。但是在长期自然进化过程中,细菌与噬菌体实现共同进化,在噬菌体的压力下细菌进化出多种防御机制<sup>[4]</sup>,其中群体感应(Quorum Sensing, QS)在细菌抵御噬菌体侵染过程中发挥的重要作用逐渐得到关注<sup>[5]</sup>。细菌群体感应是细菌之间的一种信息交流机制,其主要依赖于小分子的自体诱导物(Autoinducers, AIs)的生成、分泌和响应,以激活或抑制特定的靶基因表达,从而调控细菌一系列的生理功能<sup>[6]</sup>。细菌群体感应主要依赖于细菌密度而调控靶基因的表达,而噬菌体的侵染作用同样与细菌的种群数量密不可分,因此细菌群体感应与噬菌体存在密切的关联。细菌与噬菌体之间存在广泛的水平基因转移, Hargreaves 等对艰难梭菌(*Clostridium difficile*)的噬菌体 phiCDHM1 进行基因组测序分析发现, 3 段细菌同源片段编码 *agr* 介导的 QS 系统<sup>[7]</sup>, 说明噬菌体能够通过一种新的方式影响细菌宿主。虽然群体感应介导细菌抵抗噬菌体侵染的作用已有报道, 但是不同细菌通过群体感应抵抗噬菌体的机制不同<sup>[8]</sup>, 并且细菌的群体感应并不都是用于防御噬菌体的, 有的细菌群体感应作用反而利于噬菌体的侵染。因此, 本文从细菌群体感应与噬菌体之间的关联出发, 概述了细菌群体感应对噬菌体的抵抗作用、群体感应对噬菌体侵染的促进作用、群体感应介导的噬菌体裂解-溶源转变, 以及噬菌体与细菌群体感应之间的其他相互影响等不同方面的研究进展, 全面综述了细菌群体感应系统与噬菌体的相互作用机制并提出以后的研究重点和方向。

## 1 细菌群体感应对噬菌体的抵抗作用

在噬菌体长期的选择压力下, 细菌进化出多种抵抗噬菌体侵染的机制, 分别通过细胞表面修饰阻止噬菌体侵入<sup>[9]</sup>、诱发感染细胞死亡的流产感染机制<sup>[10]</sup>、小分子插入噬菌体 DNA 阻止其复制<sup>[11]</sup>、限制-修饰系统<sup>[12]</sup>及 CRISPR-Cas 系统<sup>[13-15]</sup>等抵抗噬菌体的侵染。虽然在细菌中存在多种防御方式用于抵抗噬菌体的侵染, 但是上述抵抗机制需要细菌付出巨大的成本, 如何降低成本也成为噬菌体和细菌之间不断进化的关键因素, 细菌需要寻找低成本的噬菌体抵抗机制, 从而在与噬菌体的长期“斗争”中得以存活<sup>[16]</sup>。由于噬菌体需要在细菌细胞内增殖, 细菌密度越高, 噬菌体就更为丰富和多样。因此, 高密度的宿主更容易受到噬菌体的侵染。在细菌之间存在一种依赖于细菌密度通过胞外信号分子调控基因表达的群体感应<sup>[17]</sup>, 当细菌处于高密度而容易被噬菌体侵染时, 高密度的细菌诱导群体感应响应, 从而在抵抗噬菌体的过程中发挥作用, 细菌利用群体感应在抵抗噬菌体侵染中的作用被广泛研究。Moreau 等研究发现具有 QS 信号分子产生能力的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)对噬菌体有较强的抗性, 而 QS 信号分子缺失菌株对噬菌体敏感, 外源添加 QS 信号分子可以提高信号分子缺失菌株对噬菌体的抗性<sup>[18]</sup>, 表明群体感应能够提高细菌对噬菌体的抗性。Mion 等通过群体感应淬灭酶处理对噬菌体有抗性的铜绿假单胞菌, 结果发现经过处理后菌株的绿脓杆菌素、蛋白酶和弹性蛋白酶产量均下降且大部分菌株的生物膜产量下降, 通过阿米巴感染模型证实群体感应淬灭酶加强了菌株对抗生素和噬菌体的敏感性, 从而说明群体感应淬灭酶可以作为“武器”加强抗生素和噬菌体在细菌性疾病中的治疗作用, 同时表明细菌群体感应是抵抗噬菌体侵染的有效工具<sup>[19]</sup>。

细菌能够通过群体感应抵抗噬菌体的侵染, 并且不同细菌通过群体感应抵抗噬菌体的

作用机制不同<sup>[20]</sup> (图 1)。Tan 等研究发现鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*) 通过群体感应降低噬菌体的受体 OmpK 表达水平而对噬菌体不敏感, QS 信号分子 N-酰基高丝氨酸内酯 (N-Acyl Homoserine Lactones, AHLs) 与 OmpK mRNA 水平呈明显的负相关<sup>[21]</sup> (图 1A)。Høyland-Kroghsbo 等在研究大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 群体感应对其噬菌体防御机制的过程中同样发现, 群体感应通过影响噬菌体受体从而实现对噬菌体的抵抗; 在 QS 信号分子 AHLs 作用下, 大肠杆菌降低细胞表面的  $\lambda$  受体, 从而导致噬菌体吸附率下降<sup>[16]</sup>。Hoque 等发现霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 群体感应缺失突变株对噬

菌体敏感, 外源添加 QS 信号分子能够提高细菌存活率并降低噬菌体的滴度; 通过进行突变分析发现群体感应能够促进血凝素蛋白酶的产生, 并且有助于下调噬菌体的受体, 从而对噬菌体产生抵抗作用<sup>[22]</sup>。群体感应除了通过降低噬菌体受体表现抵抗作用外, 还有研究表明群体感应协同 CRISPR-Cas 系统对噬菌体进行抵抗<sup>[23]</sup> (图 1B)。虽然 CRISPR-Cas 系统对噬菌体的防御功能已经有大量的研究, 但是 Patterson 等研究发现沙雷氏菌 (*Serratia* sp. ATCC39006) 的群体感应能够调控增加 I-E、I-F 和 III-A 这 3 种 CRISPR-Cas 系统的表达, 从而实现对噬菌体的抵抗, 而缺乏群体感应

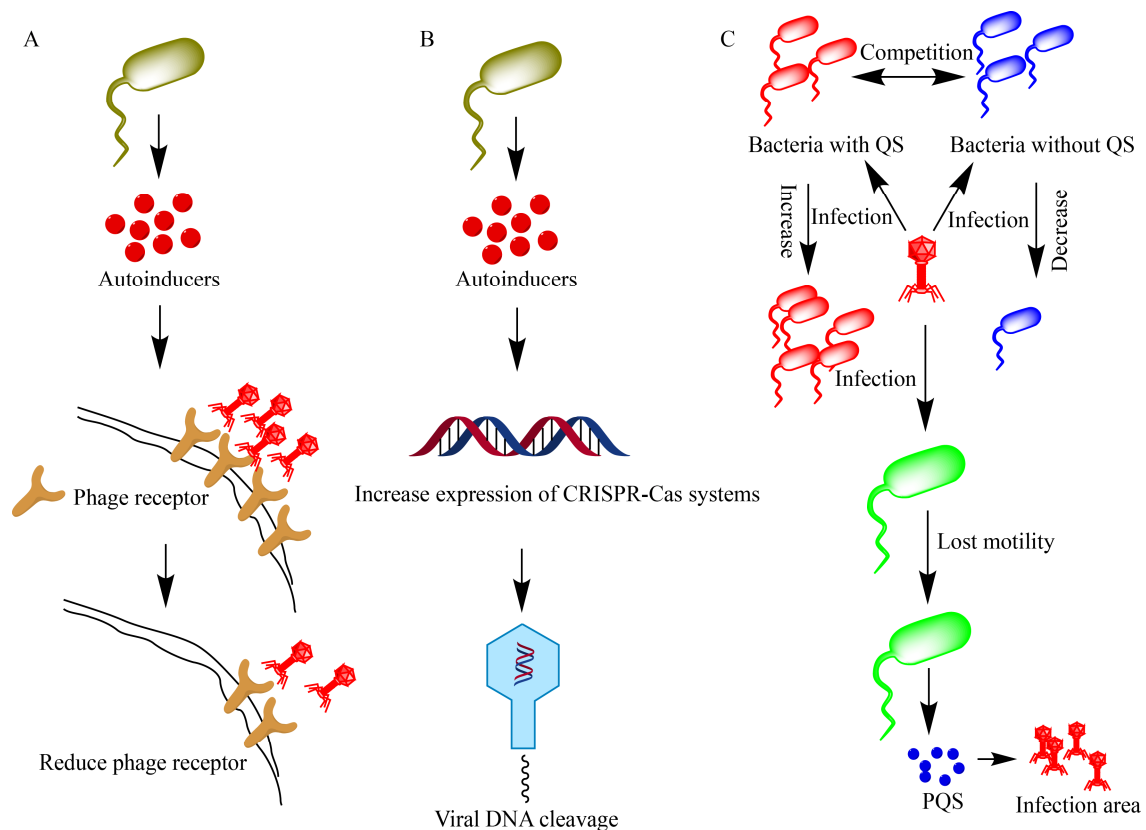


图 1 细菌群体感应对噬菌体侵染的抵抗作用

Figure 1 Resistance of bacterial quorum sensing to phage infection

注: A: 细菌群体感应通过减少噬菌体受体抵抗噬菌体的侵染; B: 细菌群体感应调控 CRISPR-Cas 系统的表达实现对噬菌体的抵抗; C: 群体感应系统通过影响细菌细胞数量和生理状态实现对噬菌体的抵抗

Note: A: Bacterial quorum sensing resists phage infection by reducing phage receptors; B: Bacterial quorum sensing regulates the expression of CRISPR-Cas system to achieve phage resistance; C: Quorum sensing system can resist phage by affecting the bacterial populations and physiological status

系统的菌株通过上述 CRISPR-Cas 系统对噬菌体的抵抗作用较差<sup>[23]</sup>。Høyland-Kroghsbo 等同样在研究 CRISPR-Cas 系统对噬菌体的防御机制过程中发现群体感应的作用,其研究发现铜绿假单胞菌 PA14 通过群体感应激活 *cas* 基因的表达,增加 CRISPR-Cas 靶向的外源基因,从而促进 CRISPR 适应性;群体感应能够在最大程度上提高 CRISPR-Cas 对噬菌体侵染的抵抗作用,同时,通过抑制群体感应可以抑制 CRISPR-Cas 适应性免疫系统从而实现噬菌体疗法等在医疗上的应用<sup>[24]</sup>。除了上述群体感应抵抗噬菌体的作用机制研究,Qin 等报道铜绿假单胞菌的群体感应系统通过影响细菌细胞数量和生理状态实现对其噬菌体 K5 的抵抗<sup>[25]</sup>。Mumford 等研究发现在细菌的竞争作用下,噬菌体降低了 QS 缺失菌株的细菌数量,反而提高了 QS 菌株的细菌数量,说明群体感应在细菌群体上对噬菌体有一定抗性<sup>[26]</sup>。在研究噬菌体压力下细菌的运动性过程中,Bru 等发现被

噬菌体侵染后的铜绿假单胞菌细胞失去了群集运动能力,并且诱导细菌产生喹诺酮类信号分子 (*Pseudomonas* Quinolone Signaling Molecule, PQS),从而阻止未感染的细菌接近感染区域,避免了更多细菌被噬菌体侵染<sup>[27]</sup>(图 1C),这也是群体感染参与细菌抵抗噬菌体的一种方式。

## 2 细菌群体感应利于噬菌体侵染

虽然大多数细菌的群体感应对于噬菌体的侵染有一定的抵抗作用,但是仍有研究发现细菌群体感应不利于细菌对噬菌体的防御,或者在噬菌体的侵染中起到一定的促进作用(图 2)。Taj 等研究发现大肠杆菌 BL21(DE3) pLysS 的 QS 信号分子 AHLs 能提高 T4 噬菌体的暴发量,而且有利于噬菌体对宿主菌的裂解,而吡啶则有助于细菌降低噬菌体的裂解能力和暴发量<sup>[28]</sup>。Hendrix 等通过研究铜绿假单胞菌噬菌体 LUZ19 侵染机制发现信号分子 PQS 的缺失损害噬菌体正常的侵染途径,LUZ19 编码 PqsD 蛋白促进 PQS 的产生从而

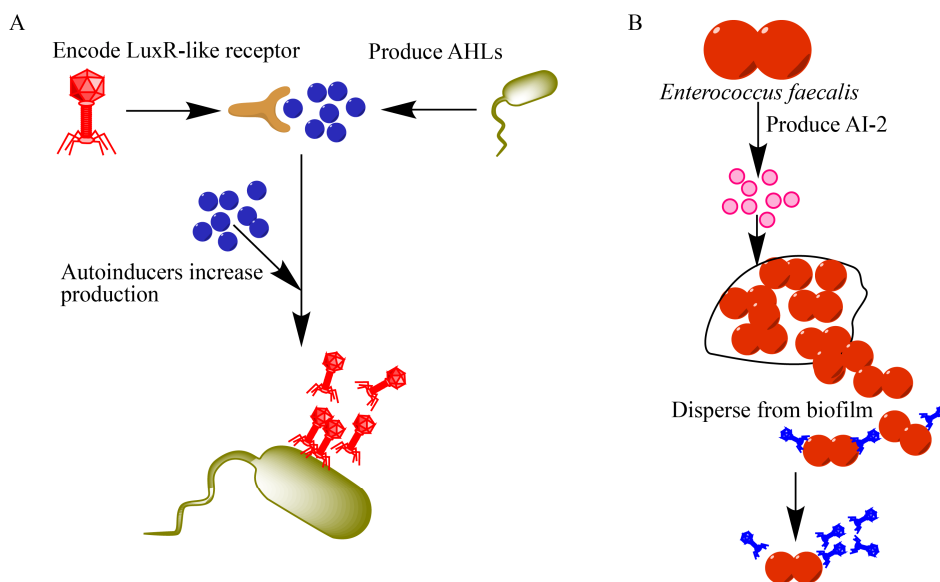


图 2 细菌群体感应有利于噬菌体的侵染

Figure 2 Bacterial quorum sensing is beneficial to phage infection

注: A: 噬菌体编码 QS 受体, 并且 QS 信号分子提高噬菌体暴发量; B: 噬菌体侵染导致细菌从生物膜中扩散而暴露于噬菌体的感染范围

Note: A: Phages encode quorum sensing receptors and QS signal molecules increase phage production; B: Phage infection causes bacteria to spread from the biofilm and expose to the scope of phage infection

为噬菌体的侵染创造有利环境, 并且外源补充的 PQS 前体能够恢复 PqsD 蛋白噬菌体的侵染能力, 说明噬菌体 LUZ19 借助于 PQS 实现其侵染过程<sup>[29]</sup>。Silpe 等虽然没有直接证实群体感应有利于噬菌体的侵染, 但是其研究发现噬菌体编码的 LuxR 型受体可以专一性识别细菌分泌的 AHLs, 从而有助于噬菌体优化其感染特定步骤的执行时间<sup>[30]</sup> (图 2A)。Rossmann 等研究发现高浓度的信号分子 AI-2 促进粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*) 从生物膜中扩散出来, 暴露于噬菌体的感染范围, 从而有助于噬菌体的感染<sup>[31]</sup> (图 2B)。

### 3 群体感应调控噬菌体裂解-溶源转变

为满足噬菌体与细菌长期共同进化的相对稳定状态, 噬菌体存在裂解性和溶源性不同状态的转变, 这种转变受到噬菌体基因型、宿主基因型、噬菌体浓度、宿主生理状态和环境条件等多种因素影响<sup>[32]</sup>, 除此之外, 群体感应对噬菌体裂解-溶源转变中也起到重要作用<sup>[33-34]</sup>。Erez 等在研究噬菌体侵染过程中裂解和溶源化循环

时发现, 噬菌体 SPbeta 在侵染宿主芽孢杆菌时产生 6 个氨基酸组成的信息肽, 后代噬菌体在随后侵染中测定其浓度, 当信息肽浓度较高时噬菌体转化为溶源状态; 然而, 不同的噬菌体编码不同类型的信息肽, 从而表现出噬菌体特异的信息交流密码用于决定溶源转变<sup>[35]</sup>。Silpe 等在霍乱弧菌中也发现群体感应调控噬菌体的裂解转化, 噬菌体 VP882 编码的信号分子受体 VqmA 能够结合宿主分泌的 3,5-二甲基吡嗪-2-醇 (3,5-Dimethylpyrazin-2-ol, PDO), 从而通过抗阻遏物使噬菌体抑制因子失活并进一步启动噬菌体的裂解程序, 噬菌体编码的 QS 信号分子受体与抗阻遏物伴侣协同宿主衍生信息最终做出裂解-溶源的决定<sup>[36-37]</sup> (图 3)。Laganenka 等研究发现肠杆菌噬菌体 T1 溶源态到裂解态的转变是依赖于 AI-2 介导的细菌群体感应, 裂解进一步受到宿主细胞的 cAMP 受体蛋白(cAMP Receptor Protein, CRP) 所调节的细胞代谢状态控制<sup>[38]</sup>。噬菌体通过裂解或溶源状态与宿主细胞相互作用研究主要在单细胞水平上开展, 在群体水平上噬菌体与细菌

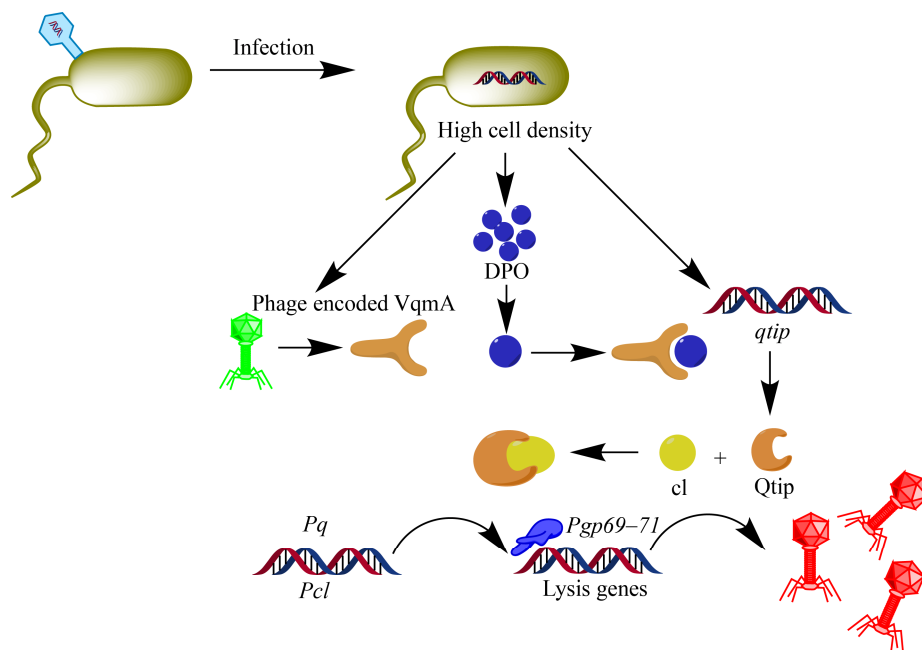


图 3 群体感应调控噬菌体裂解-溶源转变

Figure 3 Quorum sensing regulates the lysis-lysogeny switch of phages

的相互作用决定噬菌体的裂解-溶源转变更值得研究,群体感应对噬菌体的裂解-溶源转变过程中的决定性作用将有助于以后将噬菌体应用于细菌治疗中,以QS信号分子作为噬菌体裂解病原细菌的信号,打开噬菌体由溶源态到裂解态的“开关”,提高噬菌体的侵染效率并对噬菌体疗法的应用有一定促进作用。

#### 4 细菌群体感应与噬菌体的其他相互影响

噬菌体在侵染细菌宿主的过程中会与细菌的群体感应系统相互影响,群体感应能够影响噬菌体的侵染,同时噬菌体对细菌群体感应造成一定的影响。Liang 等开展群体感应对土壤中噬菌体和细菌群落的影响,研究发现外源添加的8种QS信号分子能够显著提高土壤中噬菌体的丰度,单种AHLs能在不同细菌中引发原噬菌体诱导,导致微生物群落结构变化<sup>[39]</sup>。细菌群体感应通过改变噬菌体的丰度从而影响宿主细菌的类群,这对于生态环境中的细菌与噬菌体相互作用的研究有重要意义(图4A)。Chatterjee 等通过转座子文库筛选和RNA测序技术对粪肠球菌及其噬菌体的相互作用进行研究,发现噬菌体的侵染能够显著降低细菌群体感应相关基因的表达<sup>[40]</sup>,说明噬菌体的侵染对于细菌群体感应有一定影响(图4B)。噬菌体的侵染具有影响复杂菌落结构和细菌行为的潜力,并可能决定细菌对外界环境刺激做出响应,而细菌的这种响应将直接影响其在自然生态中的功能,以及在噬菌体治疗过程中的抗性。群体感应与细菌对烈性噬菌体侵染的敏感性之间的关联已有大量研究,但是细菌群体感应与温和噬菌体之间的关系仍不清楚。为了探究群体感应对温和噬菌体敏感性的作用及其对细菌和噬菌体动力学的影响,Saucedo-Mora 等以具有QS系统的野生型铜绿假单胞菌和缺少QS系统的突变菌株为研究对象开展实验,在添加0.25%酪蛋白酸钠为唯一碳源的野生株和突变株竞争性实验中,突变株只能依赖于野生株的QS系统调控的胞外蛋白酶分解的碳

源生长,反而优先于突变株被选择生长;但是添加的温和噬菌体选择野生型菌株生长,而限制了突变株的“欺骗”行为<sup>[41]</sup>,表明温和噬菌体对于细菌QS系统的保护有重要作用,有助于细菌QS系统的保存(图4C)。噬菌体与细菌群体感应之间的相互影响对于噬菌体及其细菌宿主相互作用有重要意义,群体感应能够改变噬菌体的群落结构进而影响细菌的菌群结构,而噬菌体的加入对于细菌类群变化产生影响,噬菌体与细菌群体感应的相互作用能够影响噬菌体和细菌的群落结构,从而在生态环境和功能上发挥重要作用。

#### 5 展望

群体感应在噬菌体侵染细菌过程中所起的重要作用逐渐得到研究者的认识,通过群体感应调控噬菌体侵染细菌的效率有重要意义。针对噬菌体裂解效率低的问题,对于依赖于细菌群体感应的噬菌体类型,选择合适的外源QS信号分子,通过QS信号分子提高噬菌体的裂解能力;对于能够通过群体感应抵抗噬菌体作用的细菌,通过筛选信号分子降解酶或者添加信号分子类似物作用干扰细菌的群体感应,从而加强噬菌体的裂解效果。针对噬菌体裂解周期转换的问题,通过群体感应作用调控噬菌体的裂解-溶源转换周期,打开噬菌体裂解宿主细菌的“开关”,启动噬菌体的侵染程序,更加灵活地控制噬菌体的侵染过程。噬菌体的侵染对细菌的群落结构造成重要的影响,显著改变具有QS系统的细菌和QS系统缺失的细菌之间的竞争关系,可能会改变细菌之间“合作”和“欺骗”的平衡关系,有利于具有QS系统细菌优先生长,反而促进高致病性菌株的多样性。

如今,细菌通过群体感应调控其生理功能已经得到大家的普遍认同,然而群体感应并不只存在于细菌与细菌之间,在真菌——白色念珠菌中发现其通过信号分子法尼醇控制其菌丝分化<sup>[42-43]</sup>,Chen 等研究发现动物器官水平的群体感应通过多步骤免疫级联控制毛囊细胞群体的再生<sup>[44]</sup>;Ismail



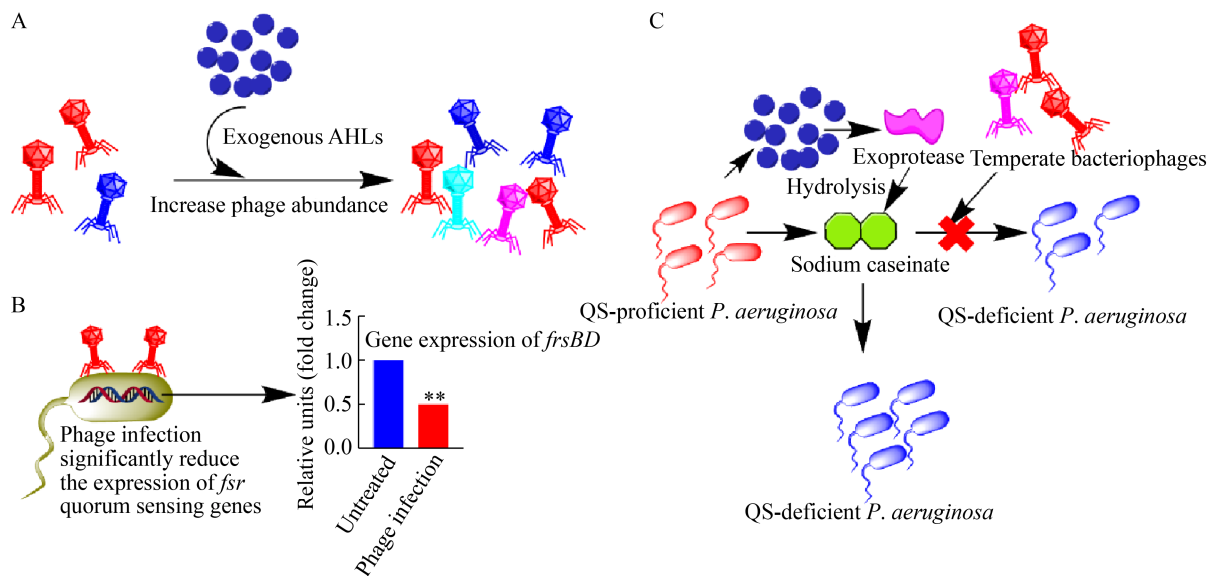


图 4 细菌群体感应与噬菌体的其他相互影响

Figure 4 Other interactions between bacterial quorum sensing and phage

注: A: QS 信号分子能够显著提高土壤中噬菌体的丰度; B: 噬菌体的侵染能够显著降低细菌群体感应相关基因的表达; C: 温和噬菌体限制缺少 QS 系统的突变株生长

Note: A: QS signal molecules can significantly increase the abundance of phages in soil; B: Phage infection can significantly reduce the expression of quorum sensing related genes; C: Temperate phages limit the growth of QS-deficient mutant

等发现哺乳动物上皮细胞能够产生细菌 QS 信号分子 AI-2 的模拟物并被细菌的 QS 受体结合而激活细菌的 QS 系统<sup>[45]</sup>。噬菌体基因组能够编码 QS 信号分子受体,用于“窃听”细菌之间交流的“语言”,因此高等生物所分泌的 QS 类似物能否被噬菌体接收,从而将噬菌体与更高等的生物联系起来,使得噬菌体的研究不止局限于细菌宿主中,可以扩大噬菌体的研究范围和应用价值。目前,关于细菌群体感应与噬菌体之间的研究相对较少,但是随着越来越多研究者对于两者之间紧密关联的认识,噬菌体参与的群体感应作用将会在更多新的领域创造重要价值。

## REFERENCES

- [1] Lv LD, Zhao GP. Drug tolerance in bacteria[J]. Microbiology China, 2019, 46(2): 301-310 (in Chinese)  
吕亮东, 赵国屏. 细菌药物耐受[J]. 微生物学通报, 2019, 46(2): 301-310
- [2] Galperin MY. What bacteria want[J]. Environmental Microbiology, 2018, 20(12): 4221-4229
- [3] Hansen MF, Svenningsen SL, Røder HL, Middelboe M, Burmølle M. Big impact of the tiny: bacteriophage-bacteria interactions in biofilms[J]. Trends in Microbiology, 2019, 27(9): 739-752
- [4] Bao HD, Zhu SJ, Zhang H, Zhou Y, Zhang XH, Pang MD, Sun LC, Li W, Wang R. Screening, identification and pathogenicity of phage-resistant strain of *Salmonella*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2020, 60(4): 759-768 (in Chinese)  
包红朵, 朱树娇, 张辉, 周艳, 张旭晖, 庞茂达, 孙利厂, 李维, 王冉. 沙门菌噬菌体抗性菌的筛选鉴定及致病力研究[J]. 微生物学报, 2020, 60(4): 759-768
- [5] Li QT, Guo XK. The phage-resistance mechanisms of bacteria and the corresponding responses in bacteriophages[J]. Journal of Microbes and Infections, 2020, 15(5): 265-270 (in Chinese)  
李擎天, 郭晓奎. 细菌与噬菌体的相互抵抗作用机制[J]. 微生物与感染, 2020, 15(5): 265-270
- [6] Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal—response systems in Gram-negative bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(9): 576-588
- [7] Hargreaves KR, Kropinski AM, Clokie MRJ. What does the talking?: quorum sensing signalling genes discovered in a bacteriophage genome[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85131
- [8] Wang N, Wei YL, Tang B, Zhang Q, Lin LB, Ji XL. Research advances on quorum sensing and its mediated anti-phage infection[J]. Chinese Journal of Microecology,

- 2014, 26(1): 114-118 (in Chinese)  
王楠, 魏云林, 唐兵, 张琦, 林连兵, 季秀玲. 群体感应及其介导的抗噬菌体研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(1): 114-118
- [9] Scholl D, Adhya S, Merril C. *Escherichia coli* K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(8): 4872-4874
- [10] Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms[J]. Nature Reviews Microbiology, 2010, 8(5): 317-327
- [11] Kronheim S, Daniel-Ivad M, Duan Z, Hwang S, Wong AI, Mantel I, Nodwell JR, Maxwell KL. A chemical defence against phage infection[J]. Nature, 2018, 564(7735): 283-286
- [12] Bikard D, Marraffini LA. Innate and adaptive immunity in bacteria: mechanisms of programmed genetic variation to fight bacteriophages[J]. Current Opinion in Immunology, 2012, 24(1): 15-20
- [13] Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes[J]. Science, 2007, 315(5819): 1709-1712
- [14] Zhang K, Chen JC, Li Y, Liu L, Wang HL. Application progress of CRISPR/Cas9 technology in microbiological research[J]. Microbiology China, 2018, 45(2): 451-464 (in Chinese)  
张昆, 陈景超, 李祎, 刘磊, 王海磊. CRISPR/Cas9 技术在微生物研究中的应用进展[J]. 微生物学通报, 2018, 45(2): 451-464
- [15] Chen JC, Li Y, Zhang K, Wang HL. Whole-genome sequence of phage-resistant strain *Escherichia coli* DH5 $\alpha$ [J]. Genome Announcements, 2018, 6(10): e00097-18
- [16] Høyland-Kroghsbo NM, Maerkedahl RB, Svenningsen SL. A quorum-sensing-induced bacteriophage defense mechanism[J]. mBio, 2013, 4(1): e00362-e00312
- [17] Sun F, Yan HC, Wang MZ. Advance of the diversity of bacterial quorum sensing and quorum quenching[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2019, 59(3): 454-467 (in Chinese)  
孙锋, 严慧聪, 汪美贞. 细菌群体感应调控多样性及群体感应淬灭[J]. 微生物学报, 2019, 59(3): 454-467
- [18] Moreau P, Diggle SP, Friman VP. Bacterial cell-to-cell signaling promotes the evolution of resistance to parasitic bacteriophages[J]. Ecology and Evolution, 2017, 7(6): 1936-1941
- [19] Mion S, Rémy B, Plener L, Brégeon F, Chabrière E, Daudé D. Quorum quenching lactonase strengthens bacteriophage and antibiotic arsenal against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 2049
- [20] Yang DH, Kong LC, Sun JH, Yan YX. Quorum sensing: an auto regulator for bacterial pathogenicity[J]. Microbiology China, 2017, 44(12): 3007-3014 (in Chinese)  
杨登辉, 孔里程, 孙建和, 严亚贤. 密度感应系统: 对细菌致病力的自行调控[J]. 微生物学通报, 2017, 44(12): 3007-3014
- [21] Tan DM, Svenningsen SL, Middelboe M. Quorum sensing determines the choice of antiphage defense strategy in *Vibrio anguillarum*[J]. mBio, 2015, 6(3): e00627-15
- [22] Hoque MM, Naser IB, Bari SMN, Zhu J, Mekalanos JJ, Faruque SM. Quorum regulated resistance of *Vibrio cholerae* against environmental bacteriophages[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 37956
- [23] Patterson AG, Jackson SA, Taylor C, Evans GB, Salmond GPC, Przybiski R, Staals RHJ, Fineran PC. Quorum sensing controls adaptive immunity through the regulation of multiple CRISPR-cas systems[J]. Molecular Cell, 2016, 64(6): 1102-1108
- [24] Høyland-Kroghsbo NM, Paczkowski J, Mukherjee S, Broniewski J, Westra E, Bondy-Denomy J, Bassler BL. Quorum sensing controls the *Pseudomonas aeruginosa* CRISPR-Cas adaptive immune system[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(1): 131-135
- [25] Qin XY, Sun QH, Yang BX, Pan XW, He Y, Yang HJ. Quorum sensing influences phage infection efficiency via affecting cell population and physiological state[J]. Journal of Basic Microbiology, 2017, 57(2): 162-170
- [26] Mumford R, Friman VP. Bacterial competition and quorum-sensing signalling shape the eco-evolutionary outcomes of model *in vitro* phage therapy[J]. Evolutionary Applications, 2017, 10(2): 161-169
- [27] Bru JL, Rawson B, Trinh C, Whiteson K, Høyland-Kroghsbo NM, Siryaporn A. PQS produced by the *Pseudomonas aeruginosa* stress response repels swarms away from bacteriophage and antibiotics[J]. Journal of Bacteriology, 2019, 201(23): e00383-19
- [28] Taj MK, Bing LL, Qi Z, Ling JX, Taj I, Hassani TM, Samreen Z, Mangle A, Wei YL. Quorum sensing molecules acyl-homoserine lactones and indole effect on T4 bacteriophage production and lysis activity[J]. Pakistan Veterinary Journal, 2014, 34(4): 397-399
- [29] Hendrix H, Kogadeeva M, Zimmermann M, Sauer U, De Smet J, Muchez L, Lissens M, Staes I, Voet M, Wagemans J, et al. Host metabolic reprogramming of *Pseudomonas aeruginosa* by phage-based quorum sensing modulation[J]. bioRxiv, 2019. DOI: 10.1101/577908
- [30] Silpe JE, Bassler BL. Phage-encoded LuxR-type receptors responsive to host-produced bacterial quorum-sensing autoinducers[J]. mBio, 2019, 10(2): e00638-19
- [31] Rossmann FS, Racek T, Wobser D, Puchalka J, Rabener EM, Reiger M, Hendrickx APA, Diederich AK, Jung K, Klein C, et al. Phage-mediated dispersal of biofilm and distribution of bacterial virulence genes is induced by quorum sensing[J]. PLoS Pathogens, 2015, 11(2): e1004653
- [32] Howard-Varona C, Hargreaves KR, Abedon ST, Sullivan



- MB. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages[J]. *The ISME Journal*, 2017, 11(7): 1511-1520
- [33] Harms A, Diard M. Crowd controlled—host quorum sensing drives phage decision[J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 25(2): 179-181
- [34] Tan DM, Hansen MF, De Carvalho LN, Røder HL, Burmølle M, Middelboe M, Svenningsen SL. High cell densities favor lysogeny: induction of an H2O prophage is repressed by quorum sensing and enhances biofilm formation in *Vibrio anguillarum*[J]. *The ISME Journal*, 2020, 14(7): 1731-1742
- [35] Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, Doron S, Stokar-Avihail A, Peleg Y, Melamed S, Leavitt A, Savidor A, Albeck S, et al. Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 488-493
- [36] Silpe JE, Bassler BL. A host-produced quorum-sensing autoinducer controls a phage lysis-lysogeny decision[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 268-280
- [37] Maxwell KL. Phages tune in to host cell quorum sensing[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 7-8
- [38] Laganenka L, Sander T, Lagonenko A, Chen Y, Link H, Sourjik V. Quorum sensing and metabolic state of the host control lysogeny-lysis switch of bacteriophage T1[J]. *mBio*, 2019, 10(5): e01884-19
- [39] Liang XL, Wagner RE, Li BX, Zhang N, Radosevich M. Quorum sensing signals alter *in vitro* soil virus abundance and bacterial community composition[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1287
- [40] Chatterjee A, Willett JLE, Nguyen UT, Monogue B, Palmer KL, Dunne GM, Duerkop BA. Parallel genomics uncover novel Enterococcal-Bacteriophage interactions[J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03120-19
- [41] Saucedo-Mora MA, Castañeda-Tamez P, Cazares A, Pérez-Velázquez J, Hense BA, Cazares D, Figueroa W, Carballo M, Guarneros G, Pérez-Eretza B, et al. Selection of functional quorum sensing systems by lysogenic bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1669
- [42] Albuquerque P, Casadevall A. Quorum sensing in fungi: a review[J]. *Medical Mycology*, 2012, 50(4): 337-345
- [43] Nickerson KW, Atkin AL, Hornby JM. Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(6): 3805-3813
- [44] Chen CC, Wang L, Plikus MV, Jiang TX, Murray PJ, Ramos R, Guerrero-Juarez CF, Hughes MW, Lee OK, Shi ST, et al. Organ-level quorum sensing directs regeneration in hair stem cell populations[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 277-290
- [45] Ismail AS, Valastyan JS, Bassler BL. A host-produced autoinducer-2 mimic activates bacterial quorum sensing[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(4): 470-480