

细菌群体感应及其在食品变质中的作用

高宗良 谷元兴 赵峰 刘永生*

(中国农业科学院兰州兽医研究所 家畜疫病病原生物学国家重点实验室
国家口蹄疫参考实验室 甘肃 兰州 730046)

摘要: 食品相关细菌引起的生物被膜形成和食品变质是食品工业中的重大问题。研究表明细菌群体感应(Quorum sensing, QS)与被膜形成、食品腐败变质密切相关。重点对细菌产生的各种 QS 信号分子及其在被膜形成的作用和被膜在食品工业中的重要性做了介绍。QS 信号分子与食品变质密切相关, 故对 QS 抑制剂作为新型食品防腐剂以延长储存期限及加强食品安全的前景进行了概述。

关键词: 群体感应, 生物被膜形成, 食品变质

Quorum sensing of bacteria and its effect on food spoilage

GAO Zong-Liang GU Yuan-Xing ZHAO Feng LIU Yong-Sheng*

(State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, National Foot and Mouth Disease Reference Laboratory, Lanzhou Veterinary Research Institute, CAAS, Lanzhou, Gansu 730046, China)

Abstract: Food spoilage caused by the bacterial biofilm is a significant problems in food industry. It is indicated that quorum sensing of the bacteria plays a major role in biofilm formation and food spoilage. This review focuses on the recent research advances about various quorum-sensing signaling molecules produced by bacteria, the role of signaling molecules in biofilm formation and the significance of biofilms in food industry. As quorum-sensing signaling molecules are closely relate to food spoilage, it was also reviewed that quorum-sensing inhibitors can be developed to be used as novel food preservatives for enhance shelf life and food safety.

Keywords: Quorum sensing, Biofilm formation, Food spoilage

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31172335/C1805)

*通讯作者: Tel: 86-931-8342771; 信箱: Liuyongshengvip8@163.com

收稿日期: 2011-10-27; 接受日期: 2011-12-05

微生物腐败是食品腐败中最常见的因素,其引起的过量食品变质造成了巨大的经济损失和严重的公共卫生问题^[1]。微生物产生的糖、蛋白质、果胶等分解酶的代谢终产物与食品变质有关,微生物活性是食品变质的重要指示因子^[2]。

目前,在变质食品中检测群体感应(Quorum sensing, QS)信号的方法为研究食品变质开辟了一条全新途径。QS 通过产生信号分子即自体诱导物(Autoinducers, AI)介导食品相关细菌间的交流。细菌利用 QS 机制根据细胞密度的不同表达特定基因,食品腐败菌可能受 QS 表型的影响,对食品变质过程中 QS 化合物的研究可发展基于 QS 抑制剂的新型保鲜技术。

研究表明 QS 参与食品变质的全过程,食品腐败相关的蛋白质、脂肪、果胶、壳多糖等分解酶活性受 QS 的调控。此外,在变质食品中也检测到了若干 QS 信号分子。因此,阻断 QS 环路对于调控食品变质相关细菌的基因表达具有重要作用。QS 抑制剂可用于合成相关细菌细胞信号分子或阻断其信号系统以防止食品变质和生物被膜的形成。

1 QS 概述

1.1 群体感应

细菌通过 QS 基因表达的调节可引起表型的改变,使其更好地适应环境条件。细胞间的交流依赖于扩散性小信号分子即 AI。细菌生长过程中此信号分子的产生和分泌处于基础水平,环境介质中信号分子的浓度随细菌密度的增大而增加,当达到一定浓度阈值时可通过调控 QS 系统调节目标基因的表达^[3]。这种细胞与细胞之间的交流被形象地称为 QS,其各项调控过程通常是应对细菌损伤和应激的生存需要。QS 主要参与毒力的调节^[4],感受态的形成^[5],接合质粒的转移^[6],芽孢产生^[7],以及生物膜的形成^[8]。

1.2 QS 信号机制

大多数细菌利用两种普遍机制感知 QS 信号并对其作出应答,以用于调节靶基因的表达。以 N-酰基高丝氨酸内酯(AHL)为代表的 QS 信号由一种胞溶质转录分子检测。其他 QS 信号如自体诱导肽(Autoinducing peptide, AIP),是由一种膜相关的双组分应答调节系统检测的。然而,哈维氏弧菌具有革兰氏阴性和阳性菌 QS 环路特征。与阴性菌相似,哈维氏菌产生酰化高丝氨酸内酯(HSL)并对其作出应答;但又类似阳性菌,通过膜结合的组氨酸激酶进行 QS 信号转导^[9]。在 AHL 介导的 QS 中,当 AHL 分子达到一定浓度阈值时累积的信号被相应受体识别。转录调控因子 LuxR 家族中的 R 蛋白是 AHLs 的受体。R-AHL 二聚体复合物与群体调控启动子结合,促进 AHL 产生以及 QS 调节其他基因的表达。AHL 降解酶和相关调节转录因子参与 QS 信号衰减。双组分系统介导的 QS 存在于革兰氏阳性和革兰氏阴性菌^[10]。QS 信号,如 AIP 信号,被 ABC(ATP-binding cassette)转运蛋白转运至胞间环境中,QS 检测到累积信号后活化相应反应调节因子,从而通过调节性 RNAs 和胞内转录因子调控 QS 调节子的表达。目前未见关于 AIP 型 QS 过程信号衰减的报道。

1.3 QS 信号

细胞间信号系统大致分 4 类。AI-1 和 AI-2 存在于阴性菌而 AIP 系统存在于阳性菌中,AI-2 在多种革兰氏阴、阳性菌都有发现。QS 分别利用前 3 种信号、AI-2 进行种内、种间交流。每个系统对不同化学性质 AI 的感应及其产生的表达基因各不相同。

1.3.1 AI-1: 在研究费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)生物发光现象时首次发现了 LuxI/R 系统^[11]。它由合成 N-AHL (AI-1)的 LuxI 和转录因子 LuxR 构成。LuxI 及其同族体通过酰基载体蛋白(Acyl carrier

protein, ACP)将脂肪酸链转移到 SAM 并释放 AHL 和甲硫腺苷以合成 AI。AI-1 通过胞膜扩散并释放进入周围环境, AI-1 浓度随种群密度的增加而上升。高密度情况下, AI-1 扩散进入细胞并与 LuxR 结合。然后与启动子内的 Lux 框结合从而活化 luxCDABEG 操纵子的转录。此操纵子产生的荧光素酶催化化学反应导致发光。LuxI/LuxR 同源系统存在于多种革兰氏阴性菌中, 它们都能产生特异性 AHLs。

1.3.2 AI-2: 多种革兰氏阴、阳性菌的 QS 系统能够检测胞外信号分子 AI-2。AI-2 的生物合成来源于 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的一条代谢途径, 期间经历了至少 3 步酶促反应^[12]。SAM 的甲基转移至接受甲基的底物后, 生成 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)。随后, SAH 在酶的作用下生成 S-核糖同型半胱氨酸(SRH), 并由 LuxS 将 SRH 催化生成同型半胱氨酸和 4,5-二羟基-2,3-戊二酮(DPD)。DPD 易溶于水环化成几种呋喃糖, 为 AI-2 的前体, 自发环化后形成具有活性的 AI-2, 并被输出胞外^[13]。

对环境 AI-2 信号的检测有两种独立的机制。哈维氏孤菌(*Vibrio harveyi*)检测的是 AI-2 的 BAI-1 形式。此机制通过 AI-2 与特异性结合蛋白 LuxP 相结合, AI-2/LuxP 复合物进而与感应激酶 LuxQ 相作用, 最终导致荧光素酶和生物发光的产生。目前为止 LuxP/LuxQ 级联信号机制只存在于弧菌属。另一种机制存在于 *E. coli* 和鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)。与 LuxP/LuxQ 系统不同的是, Lsr 系统将 AI-2 转运进入细胞质从而诱导胞内反应。此过程首先是周质蛋白 LsrB 识别信号分子, 其中 LsrB 结合的是 AI-2 的 R-THMF 形式。两者一旦结合, 由 LsrA 和 LsrC 构成的 LsrABC 转运蛋白会将 AI-2 转入细胞, 在胞内 LsrK 将 AI-2 磷酸化。AI-2 的磷酸化形式与转录阻遏物 LsrR 作用解除 Lsr 操纵子的抑制。

LuxS/AI-2 系统广泛存在于革兰氏阴、阳性菌中, 提示在混合物种群落(如被膜)中 AI-2 作为一种种间信号^[14]。

1.3.3 AI-3: AI-3 首次在激活参与出血性大肠杆菌(EHEC)粘附真核细胞相关基因的 Qsec 系统中发现^[15]。目前对此信号分子的结构和合成机制仍不清楚。LuxS 突变株中 AI-3 合成受影响, 故认为 LuxS 参与 AI-3 的合成。最近发现在 *E. coli* 中, AI-2 分子的合成并不依赖于 LuxS 蛋白, 突变株中 AI-3 的缺失是由于草乙酸盐作为甲硫氨酸的前体而非 SAM^[16]。该研究还发现多种共生细菌都能产生 AI-3。这表明 AI-3 可能是另一种跨物种 QS 信号分子, 然而 AI-3 信号尚未在阳性菌种中发现。

对 AI-3 的感应是通过感应激酶 QseC 和反应调节蛋白 QseB 构成的二元系统完成的。周质中存在 AI-3 情况下, QseC 经历磷酸化作用并将磷酸盐转移给 QseB 然后通过上调鞭毛调节基因 flhDC 激活鞭毛的合成及其运动性^[17]。

1.3.4 AIPs: 细胞间信号转导的 AIP 只存在于阳性菌中, 利用其作为自体诱导分子。AIP 由 *agrD* 基因编码。翻译后 AgrD 多肽由氨基末端信号序列定向靶位到胞膜。最终, 经处理的多肽的羧基端与中部半胱氨酸共价结合并与游离的 N-末端尾巴形成硫代内酯环。AIP 进入环境后会被信号受体 AgrC 所识别。Agr 系统与多种革兰氏阳性菌的致病机制有关, 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)中 AgrA 调节的 AIP 相关基因可导致溶血素、丝氨酸酶(SprE)等毒素的产生^[18]。AIP 信号识别系统是由双组分磷酸激酶组成的^[19]。

2 QS、生物被膜和食品变质的关系

2.1 食品工业中的生物被膜

细菌生物被膜是指细菌附着于惰性或者活性

实体的表面,繁殖、分化并分泌一些多糖基质,将菌体群落包裹其中而形成的细菌聚集体膜状物。被膜群落呈现原始的内稳态、循环系统、遗传物质交换和代谢活动。被膜普遍存在并难以完全消除,被膜存在于食品加工车间的各种表面包括塑料、玻璃、金属和木材。食物及其接触的表面存在的被膜或粘附细胞往往不利于食品安全,尤其是粗加工和未加工食品。蔬菜、水果的疏水性角质,表面形态多样性和表皮的磨损使得粗加工食品存在的吸附病原和腐败微生物难以被清除。食源性致病菌 *E. coli* O157:H7、单增李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)、空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)在食品 and 食品接触设备表面形成被膜,从而导致严重的健康问题和经济损失^[20]。

假单胞菌(*Pseudomonas*)这种普遍存在的腐败菌也能形成被膜,在食品加工环境包括排水装置、地面以及蔬菜、水果、肉类表面和低酸乳制品中都有 *Pseudomonas* 的发现。此菌在不锈钢表面形成被膜,并且可与沙门氏菌等致病菌共生于被膜中。芽孢杆菌(*Bacillaceae*)贯穿于乳品加工过程^[21]。沙门氏菌可从禽类加工设备中分离,尤其是屠杀区域,此潮湿的加工环境有利于被膜的形成^[22]。生物膜中的细胞对清洁剂和其他抗菌剂更具抗性,加工设备表面的被膜所含的细胞及孢子的不断分离成为食品的污染源。此外,被膜形成可能导致设备故障或额外的清理工作而引起经济损失。

2.2 QS 与生物被膜的形成

QS 对于生物被膜的形成有重要作用,被膜复杂的多层结构体系使得细菌群落生长在一个固着、被保护的环境中。被膜的形成是一个多级过程,包括细菌表面的粘附,细胞间集聚和繁殖,多聚基质的产生、生长、成熟,最终被膜分散或

降解。QS 贯穿于被膜形成的所有阶段,它通过调节种群密度和成熟被膜内的代谢活动来适应营养需求。在伯霍尔德杆菌属(*Burkholderia*)两种细菌的研究中利用肉桂醛、白藜芦醇等作为 QS 抑制剂,证明了群体感应抑制剂能够影响被膜形成的后期及粘附^[23]。对于同种细菌而言,被膜内细菌其转录程序与浮游细菌明显不同^[24]。QS 也与被膜多聚基质中细菌的释放有关。当被膜内细菌密度变大后,部分细菌被释放进入环境中。葡萄球菌(*Staphylococci*)利用 AI-2 信号分子减少多糖粘附素的产生,使得细菌更易逃离被膜,被膜内的固着细菌为细菌群落扩散提供源源不断的浮游菌^[25]。

目前有研究表明食品相关细菌中的 QS 与被膜形成有关。从奶、肉、鱼产品中分离的蜂房哈夫尼亚菌(*Hafnia alvei*)是一种常见的细菌性食品感染菌,此菌有形成被膜的能力^[26]。霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)和液化沙雷氏菌(*Serratia liquefaciens*)中的 QS 信号分子分别控制被膜形成所需的外聚合物合成和细胞聚集^[27]。QS 信号还能触发其他被膜相关应答如增强其抗药性。目前对于 QS 信号分子在被膜形成的确切作用仍不清楚, QS 信号在被膜形成不同阶段有何作用仍需进一步探究。被膜在食品加工环境中是一个持续性问题,抑制 QS 可能清除被膜从而延缓食品腐败变质、利于食品生产和安全。

2.3 变质食品中的 QS 信号分子

近来关于食品腐败相关 QS 信号分子的研究越来越多。AI-1、AI-2 等在牛奶、肉类、蔬菜等食物中都有发现^[28-30]。牛奶和乳制品易受嗜冷细菌如假单胞菌的影响而变质。Martins 等^[30]证明从鲜奶中分离到的具有蛋白水解活性的嗜冷细菌普遍能够产生 AHL。此类阴性菌可产生胞外蛋白酶、脂肪酶、磷酸脂酶和糖苷酶。革兰氏阳性、嗜冷、需氧芽孢杆菌产生的磷酸酯酶可引起某些

奶制品的变质^[31]。变形斑沙雷菌(*Serratia proteamaculans*) B5a 菌株中,胞外脂肪、蛋白水解酶的产生是由基于 AHL 的 QS 系统的调节子调控的,提示 *Serratia* 中 QS 参与牛奶的变质。在另一项研究中^[32],将巴氏灭菌牛奶与野生型 *S. proteamaculans* 混合,室温下 18 h 发生变质,而与 *aprI* 基因灭活突变株孵育没有出现变质,然而向 *sprI* 突变株与牛奶混合物中加入 3-oxo-C6-HSL 可引起变质,提示 QS 信号分子在牛奶变质中有着重要作用。鲜奶和消毒牛奶中所含的 *Pseudomonas*、*Serratia*、肠杆菌属(*Enterobacter*)某些种也能产生 AHL,提示 QS 可能在牛奶和乳制品变质中起一定作用。

Pseudomonas 与 3 °C–8 °C 有氧条件下储存的肉及肉产品的变质有关。Jay 等^[33]报道了在有氧冷冻条件下储存的鲜肉产品其变质过程中有 QS 的参与。在有氧冷冻条件下储存的绞牛肉和鸡肉所含的假单胞菌科(10^8 – 10^9 CFU/g)和肠杆菌科(10^3 – 10^4 CFU/g)中检测到了 AHL 信号分子,如 C4-HSL、3-oxo-C6-HSL、C6-HSL、C8-HSL 和 C12-HSL^[29]。对从真空包装的肉食品中分离到可产生 AHL 的肠杆菌科进行鉴定发现 *Hafnia alvei* 和 *Serratia* 是优势菌种^[34]。腐败希瓦氏菌(*Hewanella putrefaciens*)和 *Pseudomonas* 某些种分别是冰海水鱼和冰淡水鱼的特异腐败菌^[35]。在变质的鱼子酱、鱼片等鱼产品中都检测到了 AHLs。国内綦国红等从 3 株鱼源假单胞菌中检测到了 AHLs,并证明了食源假单胞菌在不同的温度及碳源条件下生长,所产生的 AHL 种类不同,pH 值对 AHLs 的稳定性有明显的影响^[36]。真空包装的鱼子酱其变质是由于肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)与乳酸菌、肉杆菌属(*Carnobacterium*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)某些种相互作用引起的,这些腐败菌即使在低浓度情况下也能产生 AHL^[37]。发光细菌属

(*Photobacterium phosphoreum*) 和气单胞菌属(*Aeromonas*)某些种中的 3-hydroxy-C8-HSL 调控壳多糖酶的活性,从已包装的鲑鱼片中分离到这两种菌,提示基于 AHL 的系统可能在甲壳类动物变质中起一定作用^[38]。在 *H. alvei*、荧光假单胞菌(*P. fluorescens*)和恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)中检测到了 3-oxo-C6-HSL、C6-HSL、C8-HSL 和 C12-HSL,这些细菌与虹鳟鱼的蛋白水解活性及腐败有关^[32],表明 QS AHLs 信号参与食品变质过程。

水果中的假单胞菌科(*Pseudomonadaceae*)或 *Enterobacteriaceae* 高浓度下(10^8 – 10^9 CFU/g)其果胶分解活性可引起酶性褐变、异杂味或组织分解,使得水果腐败变质^[39]。欧文氏菌属(*Erwinia*)、*Pseudomonas* 产生诸如果胶酶、聚半乳糖醛酸酶等果胶分解酶,这些与即食蔬菜的变质相关的酶能产生多种 AHLs (主要为 3-oxo-C6-HSL 和 C6-HSL),提示基于 AHL 的 QS 系统与水果、蔬菜的变质是密不可分的。从生蔬菜加工线分离的朴立茅次沙雷菌(*Serratia plymouthica*)中含有的 *SpII* 是 *LuxI* 的同系物,它负责调控 C4-HSL、C6-HSL 和 3-oxo-C6-HSL 3 种 AHLs 的合成,将 *SpII* 灭活后 3-oxo-C6-HSL 合成终止,C4-HSL、C6-HSL 合成增加。*SpII* 依赖性 QS 参与胞外壳多糖酶、核酸酶、蛋白酶以及抗菌化合物的产生^[40]。酿酒厂灌装机等表面分离到的 *Pseudomonas*、*Enterobacter* 和 *Aeromona* 等可产生 AHLs 分子^[41]。

上述研究中明确了革兰氏阳性菌中基于 AHL 的 QS 系统与食品变质有着广泛的联系。然而革兰氏阳性菌中关于 AI-2 的相关信息较少,目前未见有关 AIPs 的报道。此外,冷冻、真空包装条件下储存的消毒牛奶、肉、鱼中 QS 信号分子的存在表明现有的储存技术亟需提高。

3 用于食品保鲜的 QS 抑制剂

一些人体和植物条件性致病菌中 AHLs 参与毒力因子的调控, 这为进一步研究阻断 AHL 转导的特异性化合物指明了方向。如 *Bacillus* 240b1 所含的 AiiA 酶可减弱植物病原胡萝卜软腐欧文氏菌(*Erwinia carotovora*)的致病性^[42]。可以预见, 此类化合物在临床上可在不影响生长的前提下阻断毒力表达, 同时降低抗性演化的机率^[43]。QS 抑制剂是典型的 AHL 类似物或者 AHL 的降解物。常见的有呋喃酮类、二酮呱嗪类、吡咯酮类、AIP 类等化合物^[44]。海洋红藻产生的卤代呋喃酮是一种有效的抑制剂^[45], 该化合物能够减少铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和 *S. liquefaciens* 中 AHL 介导的毒力因子和被膜形成基因的表达。多种呋喃酮类化合物可阻断 AHL 分子与受体蛋白结合, 从而对 QS 系统产生抑制作用。2(H)-呋喃酮能够阻断发酵牛奶中 *Pseudomonas* 某些种的群体感应信号分子从而延长储存期限^[46]。植物可感知细菌 QS 信号分子启动应激反应, 合成细菌 QS 系统信号分子的类似物并产生降解 QS 系统信号分子的酶^[47]。其中传统医学中使用的植物已经成为寻找新型生物活性化合物最有前途的领域之一。Vattem 等^[48]发现, 食用植物素(Dietary phytochemicals)对人体有益并具有抗菌活性, 在非致死量浓度下呈现对 QS 的抑制作用。从水果、药草(Vanilla)、香料提取物中提取的食用植物素显著抑制青紫色素杆菌 O26 (CVO26)和 CV 31532 的 QS。最近一项研究表明食用植物素能够作为 QS 抑制剂减少或降解 *Yersinia enterocolitica* 和 *Erwinia carotovora* 中的 AI^[49]。香草也能抑制细菌 QS, 在 *C. violaceum* CV026 中香草豆的提取物可有效抑制细菌 QS。提示香草提取物可作为一种新型 QS 抑制剂。多年来的应用证明香草是安全的, 因此比有毒性的呋喃化合物更适合人体使

用。Girennavar 等^[50]在 *Salmonella typhimurium*、*E. coli* 和 *P. aeruginosa* 的研究中发现葡萄柚汁(Grapefruit juice)中所含的呋喃香豆素可作为 AI-1 和 AI-2 活性和被膜形成的有效抑制剂, 提示葡萄柚汁可以作为卤代呋喃的替代物。李洪涛等发现穿心莲内酯对铜绿假单胞菌生长无明显影响, 但能明显抑制绿脓菌素的分泌、胞外蛋白水解酶和弹性蛋白酶活性, 提示其可作 QS 抑制剂^[51]。最近发现黄酮类化合物能够抑制群体感应信号受体并在体外抑制被膜形成^[52]。因此, 在 AHL 调控食物腐败的食品中, QS 抑制剂可用作食品防腐剂。QS 抑制剂可能防止食品相关细菌在食品表面的定殖、毒素的产生和繁殖, 这为新型食品防腐技术的应用铺平了道路。

4 结语

内在生化性质变化和微生物活性引起的食品变质是一个复杂的过程。多项研究表明在微生物毒力和致病性相关的 QS 可能同样在食品腐败中有一定作用。在不同食物生态系统存在的革兰氏阴性菌中检测到了基于 AHL 和 AI-2 的 QS 系统。对于阳性菌的 AIPs 是否参与食品变质仍需进一步探究。尽管在变质食品中检测到了 QS 信号分子, 但对其确切的作用仍不清楚。对食品生态系统中 QS 系统更好的理解有助于针对 QS 解决食品腐败变质相关问题。QS 抑制剂可用作食品防腐剂以加强食品安全、增加储存期限。

参考文献

- [1] Gram L, Ravn L, Rasch M, et al. Food spoilage-interactions between food spoilage bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 2002, 78(1/2): 79-97.
- [2] Nychas GJE, Skandamis PN, Tassou CC, et al. Meat spoilage during distribution[J]. Meat Science, 2008, 78(1/2): 77-89.

- [3] Czajkowski R, Jafra S. Quenching of acyl-homoserine lactone-dependent quorum sensing by enzymatic disruption of signal molecules[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2009, 56(1): 1–16.
- [4] Le Berre R, Nguyen S, Nowak E, et al. Quorum-sensing activity and related virulence factor expression in clinically pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2008, 14(4): 337–343.
- [5] Fontaine L, Boutry C, de Frahan MH, et al. A novel pheromone quorum-sensing system controls the development of natural competence in *Streptococcus thermophilus* and *Streptococcus salivarius*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2010, 192(5): 1444–1454.
- [6] Zhang LH, Murphy PJ, Kerr A, et al. *Agrobacterium* conjugation and gene regulation by *N*-acyl-L-homoserine lactones[J]. *Nature*, 1993, 362(6419): 446–448.
- [7] Lazazzera BA. The intracellular function of extracellular signaling peptides[J]. *Peptides*, 2001, 22(10): 1519–1527.
- [8] Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways[J]. *Science*, 2006, 311(5764): 1113–1116.
- [9] Karafyllidis IG. Quantum gate circuit model of signal integration in bacterial quorum sensing[J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2011, [Epub ahead of print].
- [10] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2005, 21: 319–346.
- [11] Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system[J]. *Journal of Bacteriology*, 1970, 104(1): 313–322.
- [12] Waters CM, Bassler BL. The *Vibrio harveyi* quorum-sensing system uses shared regulatory components to discriminate between multiple autoinducers[J]. *Genes and Development*, 2006, 20(19): 2754–2767.
- [13] Bassler BL, Losick R. Bacterially speaking[J]. *Cell*, 2006, 125(2): 237–246.
- [14] Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(2): 191–197.
- [15] Sperandio V, Mellies JL, Delahay RM, et al. Activation of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) *LEE2* and *LEE3* operons by Ler[J]. *Molecular Microbiology*, 2000, 38(4): 781–793.
- [16] Walters M, Sircili MP, Sperandio V. AI-3 synthesis is not dependent on *luxS* in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188(16): 5668–5681.
- [17] Clarke MB, Hughes DT, Zhu CR, et al. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(27): 10420–10425.
- [18] Parker CT, Sperandio V. Cell-to-cell signalling during pathogenesis[J]. *Cellular Microbiology*, 2009, 11(3): 363–369.
- [19] 周焱, 刘小锦, 朱晨光, 等. 细菌中群体感应调节系统[J]. *微生物学报*, 2004, 44(1): 122–126.
- [20] Kumar CG, Anand SK. Significance of microbial biofilms in food industry: a review[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 1998, 42(1/2): 9–27.
- [21] Oosthuizen MC, Steyn B, Lindsay D, et al. Novel method for the proteomic investigation of a dairy-associated *Bacillus cereus* biofilm[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2001, 194(1): 47–51.
- [22] Joseph B, Otta SK, Karunasagar I, et al. Biofilm formation by *Salmonella* spp. on food contact surfaces and their sensitivity to sanitizers[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2001, 64(3): 367–372.
- [23] Brackman G, Hillaert U, Van Calenbergh S, et al. Use of quorum sensing inhibitors to interfere with biofilm formation and development in *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia*[J]. *Research in Microbiology*, 2009, 160(2): 144–151.
- [24] Asad S, Opal SM. Bench-to-bedside review: quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection[J]. *Critical Care*, 2008, 12(6): 236.
- [25] Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of *Staphylococcal* virulence[J]. *Molecular Microbiology*, 2003, 48(6): 1429–1449.

- [26] Vivas J, Padilla D, Real F, et al. Influence of environmental conditions on biofilm formation by *Hafnia alvei* strains[J]. Veterinary Microbiology, 2008, 129(1/2): 150–155.
- [27] González Barrios AF, Zuo RJ, Hashimoto Y, et al. Autoinducer 2 controls biofilm formation in *Escherichia coli* through a novel motility quorum-sensing regulator (MqsR, B3022)[J]. Journal of Bacteriology, 2006, 188(1): 305–316.
- [28] Bruhn JB, Christensen AB, Flodgaard LR, et al. Presence of acylated homoserine lactones (AHLs) and AHL-producing bacteria in meat and potential role of AHL in spoilage of meat[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2004, 70(7): 4293–4302.
- [29] Liu M, Gray JM, Griffiths MW. Occurrence of proteolytic activity and N-acyl-homoserine lactone signals in the spoilage of aerobically chill-stored proteinaceous raw foods[J]. Journal of Food Protection, 2006, 69(11): 2729–2737.
- [30] Martins ML, Pinto CLO, Rocha RB, et al. Genetic diversity of Gram-negative, proteolytic, psychrotrophic bacteria isolated from refrigerated raw milk[J]. International Journal of Food Microbiology, 2006, 111(2): 144–148.
- [31] Stepaniak L. Dairy enzymology[J]. International Journal of Dairy Technology, 2004, 57(2/3): 153–171.
- [32] Christensen AB, Riedel K, Eberl L, et al. Quorum-sensing-directed protein expression in *Serratia proteamaculans* B5a[J]. Microbiology, 2003, 149(2): 471–483.
- [33] Jay JM, Vilai JP, Hughes ME. Profile and activity of the bacterial biota of ground beef held from freshness to spoilage at 5–7 degrees C[J]. International Journal of Food Microbiology, 2003, 81(2): 105–111.
- [34] Ravn Flodgaard L, Christensen AB, Molin S, et al. Influence of food preservation parameters and associated microbiota on production rate, profile and stability of acylated homoserine lactones from food-derived Enterobacteriaceae[J]. International Journal of Food Microbiology, 2003, 84(2): 145–156.
- [35] Gram L, Ravn L, Rasch M, et al. Food spoilage--interactions between food spoilage bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 2002, 78(1/2): 79–97.
- [36] 綦国红, 董明盛, 陈晓红, 等. 食源假单胞菌群体感应信号分子的研究[J]. 微生物学通报, 2007, 34(1): 72–76.
- [37] Jørgensen LV, Huss HH, Dalgaard P. The effect of biogenic amine production by single bacterial cultures and metabiosis on cold-smoked salmon[J]. Journal of Applied Microbiology, 2000, 89(6): 920–934.
- [38] Flodgaard LR, Dalgaard P, Andersen JB, et al. Nonbioluminescent strains of *Photobacterium phosphoreum* produce the cell-to-cell communication signal *N*-(3-hydroxyoctanoyl) homoserine lactone[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(4): 2113–2120.
- [39] Liao CH. Analysis of pectate lyases produced by soft rot bacteria associated with spoilage of vegetables[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1989, 55(7): 1677–1683.
- [40] van Houdt R, Moons P, Aertsen A, et al. Characterization of a *luxI/luxR*-type quorum sensing system and *N*-acyl-homoserine lactone-dependent regulation of exo-enzyme and antibacterial component production in *Serratia plymuthica* RVH1[J]. Research in Microbiology, 2007, 158(2): 150–158.
- [41] Priha O, Juvonen R, Tapani K, et al. Acyl homoserine lactone production of brewery process surface bacteria[J]. Journal of the Institute of Brewing, 2011, 117(2): 182–187.
- [42] Dong YH, Xu JL, Li XZ, et al. AiiA, an enzyme that inactivates the acyl homoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(7): 3526–3531.
- [43] Koh KH, Tham FY. Screening of traditional Chinese medicinal plants for quorum-sensing inhibitors activity[J]. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2011, 44(2): 144–148.
- [44] 郭嘉亮, 陈卫民. 细菌群体感应信号分子与抑制

- 剂研究进展[J]. 生命科学, 2007, 19(2): 224–232.
- [45] Givskov M, de Nys R, Manefield M, et al. Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signalling[J]. *Journal of Bacteriology*, 1996, 178(22): 6618–6622.
- [46] Shobharani P, Agrawal R. Interception of quorum sensing signal molecule by furanone to enhance shelf life of fermented milk[J]. *Food Control*, 2010, 21(1): 61–69.
- [47] 宋水山, 贾振华, 邢志华, 等. 植物对细菌群体感应系统的反应[J]. *细胞生物学杂志*, 2005, 27(4): 427–430.
- [48] Vatter DA, Mihalik K, Crixell SH, et al. Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors[J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(4): 302–310.
- [49] Truchado P, Tomás-Barberán FA, Larrosa M, et al. Food phytochemicals act as *Quorum Sensing* inhibitors reducing production and/or degrading autoinducers of *Yersinia enterocolitica* and *Erwinia carotovora*[J]. *Food Control*, 2012, 24(1/2): 78–85.
- [50] Girenavar B, Cepeda ML, Soni KA, et al. Grapefruit juice and its furocoumarins inhibits autoinducer signaling and biofilm formation in bacteria[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2008, 125(2): 204–208.
- [51] 李洪涛, 覃慧敏, 王卫华, 等. 穿心莲内酯对铜绿假单胞菌 QS 毒力因子的影响[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(12): 1015–1017.
- [52] Cushnie TPT, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 38(2): 99–107.

稿件书写规范

专论与综述论文的撰写要点

专论与综述是本刊重要栏目之一, 主要反映国内外微生物学及相关领域学科研究最新成果和进展, 其内容要求新颖丰富, 观点明确, 论述恰当, 应包含作者自己的工作内容和见解。因此, 作者在动笔之前必须明确选题, 一般原则上应选择在理论和实践中具有重要意义的学科专题进行论述。围绕专题所涉及的各个方面, 在综合分析和评价已有资料基础上提出其演变规律和趋势, 即掌握其内在的精髓, 深入到专题研究的本质, 论述其发展前景。作者通过回顾、观察和展望, 提出合乎逻辑并具有启迪性的看法和建议。另外, 作者也可以采用以汇集文献资料为主的写作方法, 辅以注释, 客观而有少量评述, 使读者对该专题的过去、现在和将来有一个全面、足够的认识。

需要特别说明的是: 在专论与综述中引用的文献应该主要是近 5 年国内外正式发表的研究论文, 引用文献数量不限。