

群体感应(QS)在牙菌斑形成中的研究进展

高启禹^{1,2} 张文博¹ 赵阳² 徐光翠^{3*}

- (1. 河南新乡医学院生命科学技术学院 河南省遗传性疾病与分子靶向药物重点实验室培育基地
河南 新乡 453003)
- (2. 兰州大学 生命科学学院 甘肃 兰州 730000)
- (3. 河南新乡医学院 公共卫生学院 河南 新乡 453003)

摘要: 形成牙菌斑的生物膜中存在大量微生物, 各种微生物通过高丝氨酸内酯(AHL)或寡肽等不同的信号分子产生群体感应(QS), 形成的群体感应使各种微生物建立了区系平衡, 对龋齿及牙周炎等口腔疾病的治疗产生严重影响。因组成生物膜的各种微生物对抗生素的敏感性和耐受性有显著差异, 因此在治疗中增加了对宿主免疫的相应要求。为进一步探讨 QS 系统在牙菌斑形成中的作用特点, 本文就牙菌斑的形成与抗药机制、群体感应系统及其信号分子、群体感应系统的抑制因子和研究展望进行综述。

关键词: 群体感应, 牙菌斑, 生物膜, 信号分子, 抑制剂

Recent advances in the study on the form of dental plaque with quorum sensing

GAO Qi-Yu^{1,2} ZHANG Wen-Bo¹ ZHAO Yang² XU Guang-Cui^{3*}

- (1. College of Life Science and Technology, Xinxiang Medical University, Henan Key Laboratory of Hereditary Disease and Molecular Target Drug Therapy (Cultivating Base), Xinxiang, Henan 453003, China)
- (2. School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)
- (3. College of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China)

Abstract: Quorum sensing (QS), mediated by N-acyl homoserine lactones (AHL) and oligopeptides among various microbes in the dental plaque biofilm, maintains flora balance and severely affects dental caries, parodontitis and other oral diseases therapy. Currently, antibiotics are generally applied in treating these diseases. However, plaque microorganisms have significantly different sensitivity and tolerance to antibiotics. To circumvent the above disadvantages, host immune responses have to be considered in the dental therapy additionally, and to clarify plaque biofilm generation and the mechanisms of resistance, classification of signaling molecules and the quorum sensing formation related signal transduction system, inhibitors for plaque microbes and the perspectives were systematically summarized in this review.

Keywords: Quorum sensing, Dental plaque, Biofilm, Signal molecule, Inhibitor

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81370916); 新乡医学院培育基金项目(No. 2014QN132)

*通讯作者: ✉: xugc166@163.com

收稿日期: 2015-02-16; 接受日期: 2015-05-13; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2015-05-14

牙菌斑是由牙面上的各种微生物嵌入由多糖、矿物质及蛋白质构成的生物基质后,在膜内微细的水道和气道作用下被大量富集凝聚且相互作用而形成的生物膜。生物膜与微生物群落中细胞的黏附和凝聚依赖于细胞本身及惰性基质的形成,在各种与口腔疾病相关的感染、牙龈发炎、慢性病演化及对抗生素药物的抵抗性中,约有60%来源于此^[1]。存在于牙菌斑的微生物并不随机分布,而是按各自最适生存需求所存在,主要有革兰氏阳性的葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属、消化链球菌属、罗斯菌属、放线菌属、丙酸杆菌属、真杆菌属、双歧杆菌属及乳杆菌属,有革兰氏阴性的奈瑟菌属、莫拉菌属、韦荣菌属、埃希菌属、嗜血菌属、艾肯菌属、二氧化碳噬纤维菌属、拟杆菌属、梭杆菌属、普雷沃氏菌属及卟啉单胞菌属等^[2-3]。各种微生物在牙菌斑中进行着生长代谢和繁殖,各代谢产物制约着细菌与细菌、细菌与宿主之间的作用,同时也增加了在牙菌斑治疗中对宿主免疫的相应要求^[4-5]。因此研究牙菌斑的形成及耐药机制对龋齿及牙周炎等疾病的治疗非常重要。

群体感应(Quorum sensing, QS)是微生物间通过分泌、释放一些特定的自诱导分子(Autoinducer, AI),并感知其浓度变化,来监测菌群密度、调控群生理功能,从而适应周围环境的一种信号交流机制,又称“细胞与细胞的交流”或“自诱导(Autoinduce)”^[6-7]。AI通过感知其浓度来调控周围环境中细菌数量的变化,随细菌密度的增加,AI的浓度不断增加,达到一定阈值时,可以启动细菌相关基因的表达,调控细菌的游动能力、颤搐运动、质粒结合转移、抗生素产生、毒力因子、微生物的群集运动与繁殖及生物膜形成等行为,与人类的医药卫生保健、农业生产及环境保护等有密切的关系^[8-9]。因此, QS对调节生物膜的形成、发展及功能起着至关重要的作用。由于不少人体器官表层(如牙齿、肠道、肺等)的病原菌受QS机制的调控,近年来, QS系统已成为研究控制生物膜相关性感染

的新靶点。

1 牙菌斑的形成与抗药机制

“没有牙菌斑,就没有龋病”这个概念使几十年来对龋病病因学和预防学的研究聚焦于牙菌斑上^[10]。生物膜的形成需多步骤的加工,一个成熟的生物膜是微生物联合体生存的场所,其结构类型如同蘑菇的萌发与成熟,从单细胞、沉淀到黏附基质薄膜的产生,再到底层细胞数量的增加、统一及形成多层如柱状和蘑菇状的生物膜,最后单细胞分离或聚集后分散,整体包含微生物在时间及空间上的联系,协同作用与新陈代谢(图1)^[11]。牙菌斑又分为龈上菌斑和龈下菌斑,龈下菌斑主要由革兰氏阴性厌氧菌组成,是引起牙周炎、根面龋的主要诱因。龈上菌斑是由革兰氏阳性好氧菌产生,与龋病的发生、龈上牙石形成有关。其次牙菌斑的产生还与微生物不断分泌产生的胞外多糖(Exopolysaccharide, EPS)及个体不断摄入各种食品的过程息息相关^[12], EPS有助于细菌在恶劣条件下生存^[13],使各种微生物相互作用形成表膜,同时黏附于牙齿表层和牙龈部的各种营养物为各种微生物提供了良好的生长条件,口腔内的微生物在不断的营养供应下,浮游微生物部分嵌入组成牙菌斑固有生物。浮游细菌在发生黏附后,其生理特征发生了显著变化,使其具有可以快速适应新环境的能力,出现了生物膜环境所特有的基因表达模式,由独特基因表达模式控制,使生物膜细菌的生物学行为发生改变^[14]。而且由表及里,各层面的微生物对氧、酸碱度、碳源、氮源及生长因子的需求各不相同,因而导致各种齿病的治疗更加复杂,也为抗菌剂的应用增加难度。

到目前为止,牙菌斑的耐药机制主要有营养限制机制、渗透限制机制和耐药表型机制^[15]。牙菌斑的营养渗透限制认为,存在于生物膜中的微生物因长期缺少营养而处于一种饥渴状态,在此状态下将影响生物膜中微生物宏基因组的变化,从而导致微生物能适应低氧浓度环境及耐受高浓度药物^[16-18]。渗透限制机制认为,牙菌斑在形成过程中,各种基

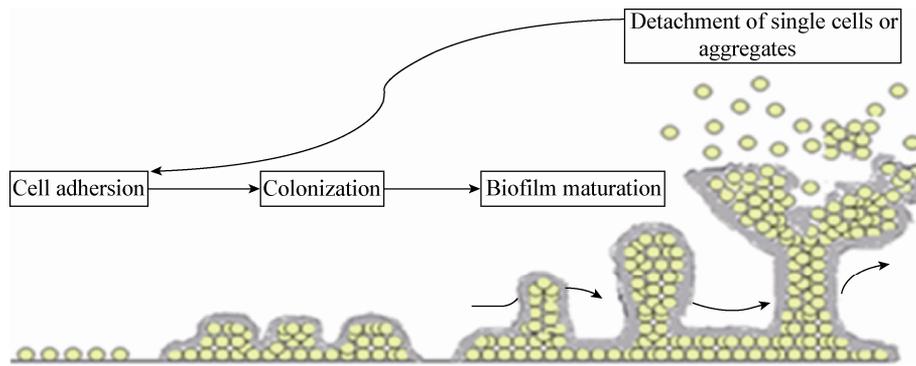


图1 生物膜在细胞水平上的周期性演化^[11]

Figure 1 The periodic evolution of a biofilm at cellular level^[11]

质形成的膜是不均一的,在抗生素或抗菌剂渗入细胞外基质的网格状结构后,在随后的渗透扩散中,膜的特性决定少数微生物的顽强存活,从而为非用药期的大量增殖提供“种子”^[1,19]。最近 Beaudoin 等^[20]提出了牙菌斑的耐药表型机制,他们研究发现,生物膜中的微生物和浮游状态下微生物的基因表达模式存在一定的差异性,并影响微生物对药物的敏感性和调节机能。段丁瑜等^[21]发现,在实验室测定细菌对抗菌剂的敏感性时,采用浮游细菌获取的结果在牙菌斑临床治疗中效果不佳,生物膜中的细菌对抗菌剂的敏感性比其处于浮游状态时要低得多,而口腔细菌却常以生物膜方式致病,对许多抗菌剂具有很强的抵抗力。通常采用机械的方法来消除牙菌斑也是非常困难的。Pratten 等^[22]利用生物膜厚度恒定发酵装置,以牙菌斑微生物体系为模型,在体外构建了血链球菌(*Streptococcus sanguis*)、变形链球菌(*Streptococcus mutans*)、口腔链球菌(*Streptococcus oralis*)、内氏放线菌(*Actinomyces naeslundii*)、微黄奈瑟菌(*Neisseria subflava*)及韦容球菌(*Veillonella dispar*)等6种龈上牙菌斑中优势微生物组成的生物膜,研究了利用合成的洗必泰对口腔细菌生物膜的作用效应,结果发现以0.2%浓度的洗必泰作用于生物膜1-5 min,微生物数量的变化没有统计学意义,而如果时间延长为60 min则对6种微生物的作用效果非常明显。其中血链球菌最为敏感,而韦容球菌的敏感性最差。对于口腔链球菌和内氏

放线菌的作用效果基本相同,而对口腔链球菌和微黄奈瑟菌的作用效果介于血链球菌和韦容球菌之间。6种微生物在浮游状态下用0.2%浓度的洗必泰作用时,杀菌效果非常明显。Sedlacek 等^[23]对内氏放线菌(*Actinomyces naeslundii*)、血链球菌(*Streptococcus parasanguis*)等19种浮游微生物及已成膜微生物采用四环素、阿莫西林及克林霉素处理,结果表明几乎所有的微生物在膜状态下的最低抑菌浓度(MIC)都高于浮游状态,其抗菌效率约为4-250倍。

2 群体感应系统及其信号分子

20世纪60年代,人们从海洋中分离出一株费氏弧菌(*Vibrio fischeri*),发现其菌体能产生发光现象,1970年,Nealson 等^[24]首次报道了该菌群体密度与生物发光呈正相关,从而启动了群体感应机制的研究。1981年,Eberhard 等^[25]首次从费氏弧菌中分离出与生物发光相关的信号分子,并鉴定出生物活性物质为N-酰基己酸高丝氨酸内酯(N-3-oxohexanoyl-L-homoserine lactone, 3OHSL)。至今已在肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、具核梭杆菌、大肠杆菌、布鲁氏菌、氧化亚铁硫杆菌、洋葱伯克霍尔德菌、耶尔森氏鼠疫杆菌、金黄色葡萄球菌、假单胞菌、粪肠球菌及血链球菌等很多微生物中发现了QS的存在。QS还介导多种生物效应,如金黄色葡萄球菌毒素的产生,胡萝卜软腐欧文氏菌抗菌素卡巴酚及胞外酶的产生,铜绿假单胞菌毒素A及弹

性蛋白酶的产生,根瘤土壤杆菌 Ti 质粒转移因子的产生以及目前备受关注的生物膜的形成等,均受细菌群体感应系统的调控^[26]。到目前为止,已发现了 3 种类型的 AI 分子:革兰氏阴性菌以酰化高丝氨酸内酯(AHL)作为自诱导剂,革兰氏阳性菌则使用修饰的环化寡肽作为沟通用语, AI-2 是革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌均可以产生和利用的信号分子,至今各种信号分子的作用已得到了相应研究(图 2)^[27-29]。

Håvarstein 等^[30]发现了肺炎链球菌 QS 的信号感受肽 CSP (Competence stimulating peptide)和相应的依赖蛋白 LuxS, 17 个氨基酸组成的 CSP 是由 41 个氨基酸组成的前肽 ComC 裂解而来,继而在附属蛋白 ComB 的帮助下由 ComA 输出,ComA 是 ATP 结合匣式转运子家族成员, ClpE-Clpp 蛋白酶的水解作用可以稳定 ComA 为肺炎链球菌 QS 系统首要的关键分子。Jarosz 等^[31]研究了铜绿假单胞菌的 QS 信号系统并认为其是一个非常复杂的信号交流系统,包含有 Las 系统、Rhl 系统、PQS 系统,该

系统可以通过产生、分泌小的信号分子 3-氧-十二烷酰 - 高丝氨酸内酯 [N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone, 3OC₁₂HSL]和 N-丁酰基-L-高丝氨酸内酯(N-butyryl-L-homoserine lactone, C₄HSL)来控制细菌细胞的群体密度,并探讨了铜绿假单胞菌与金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌与白色念珠菌间的种间信号传递(图 3)。

牙菌斑生物膜的 QS 系统研究最早在格氏链球菌(*Streptococcus gordonii*)中被发现。Loo 等^[32]研究发现,构成有缺陷生物膜的由 Tn916 转座子诱变的格氏链球菌突变株 ComD 基因中有转座子嵌入,而 ComD 是编码感受态形成所必需的双组分信号传导系统中组氨酸感受激酶的基因,这一结果表明格氏链球菌生物膜的构成与 QS 系统有关。其后对牙菌斑 QS 系统的研究发现,其中依赖 *luxS* 基因编码的(编码 AI-2 合成酶)产物呋喃酰硼酸二酯(Furanosyl borate diester),即 AI-2 信号分子,由前体分子 4,5-二羟基-2,3-戊二酮(4,5-Dihydroxy-2,3-pentanedion, DPD)形成,是蛋氨酸循环通路-甲基

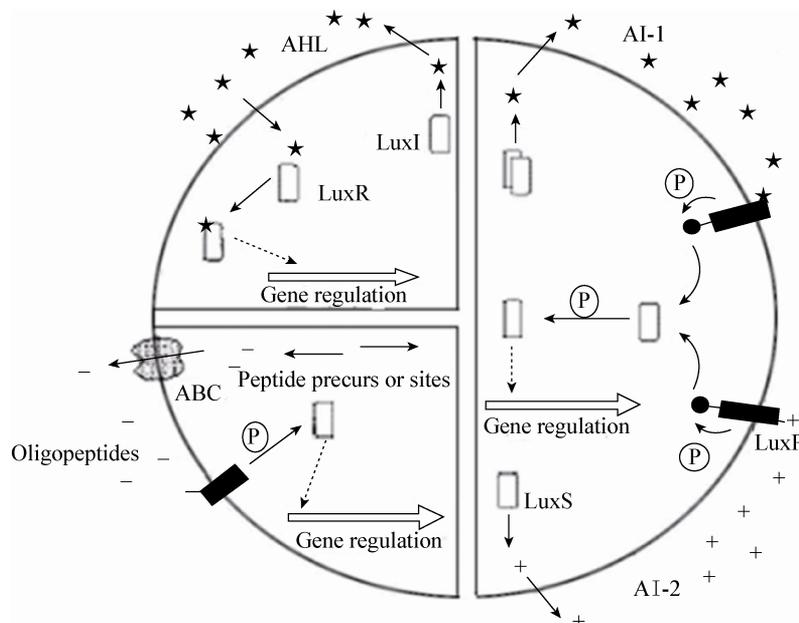
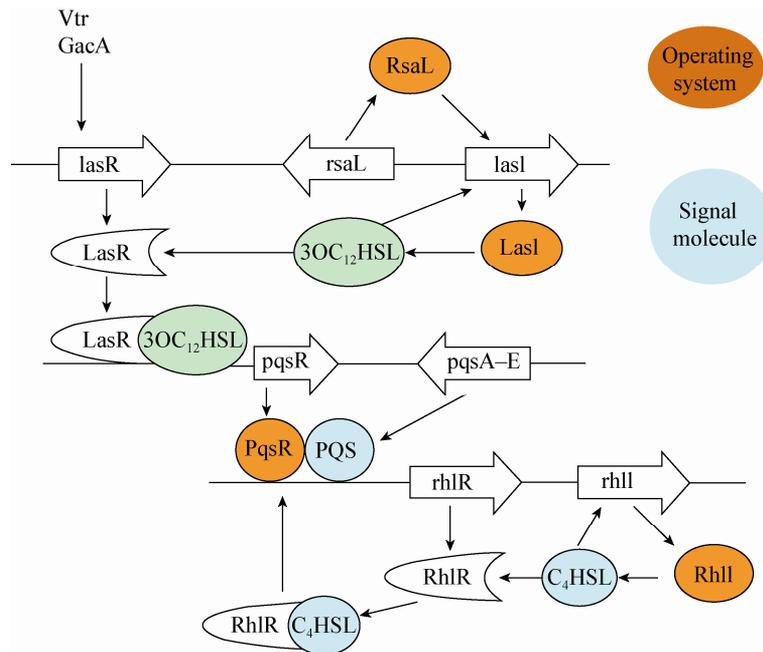


图 2 3 种典型的 QS 系统模式^[28]
Figure 2 Three typical model of QS^[28]

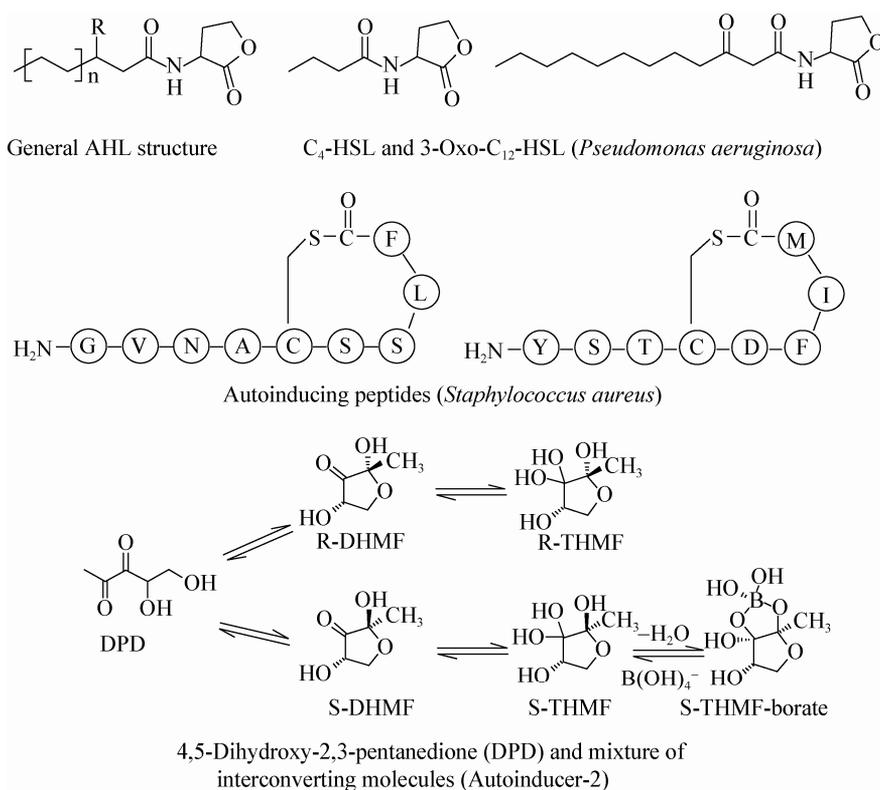
图3 铜假绿单胞菌多重 QS 系统的作用通路^[31]Figure 3 The pathway of multiple QS system on *P. aeruginosa*^[31]

循环的一个副产品, *luxS* 能够将 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 降解为 4,5-二氢-2,3-戊二酮和高半胱氨酸, 4,5-二氢-2,3-戊二酮可进一步与硼酸发生环化反应形成 AI-2^[33-36], 在牙菌斑微生物变形链球菌、格氏链球菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、中间普雷沃氏菌、放线菌等中普遍存在(图 4)^[37-38]。高水平的 AI-2 能刺激病原菌的生长, 并对非致病的共生菌有抑制效应, 从而导致龈下菌斑的形成和成熟, 产生牙周炎。李月恒等^[39]通过扫描电镜对变形链球菌 UA159 及 *luxS* 基因缺陷型菌株在离体模型上生物膜成熟初期的差异变化进行了比较, 研究发现缺陷菌成熟初期的生物膜形成能力较标准菌弱。Nina 等^[40]探讨了牙龈卟啉单胞菌中 *luxS* 基因对 AI-2 信号分子形成的影响, 结果证实了 AI-2 依赖于 *luxS* 基因发挥作用。

3 群体感应系统的抑制因子

要抑制各种病原菌通过 QS 对宿主的致病影响, 最直接的方式就是采用各种抗菌剂将病原微生

物直接杀灭, 但由于生物膜微生物的复杂性和多样性, 直接杀灭的方式无法完全根治细菌感染, 且有引起二次感染的机会。其次可通过合成各种化合物来减缓微生物的成膜效应并降低病原菌毒性, 抑制不良基因的表达, 尤其在医学领域, 有效抑制致病菌 QS 系统已经成为一种新的抗菌策略。目前对 QS 抑制的途径主要包括: 抑制信号分子的生物合成、密度感应系统的化学失活、密度感应系统拮抗剂的使用、密度感应分子的酶失活或生物降解等^[41]。到目前为止, 科学家通过从自然中发掘或人工合成的途径已经得到多种群体感应的抑制剂(QSIs), 根据化学结构的不同以及抑制的 QS 信号不同, 可以划分为以下几种: (1) 天然及人工合成的呋喃酮类化合物; (2) 吡咯酮类化合物; (3) 二酮吡嗪类化合物; (4) 取代 HSL 类化合物; (5) AIP 类化合物; (6) 激素类; (7) 其他类^[42]。芦起等^[43]通过氨溴素作用于铜绿假单胞菌密度感应缺陷株(Δ AlasI Δ ArhII 基因缺陷)及铜绿假单胞菌野生株 PAO1, 观察了对生物膜细菌活力和黏附作用的影响, 研究结果表明,

图4 QS信号分子的产生^[38]Figure 4 Generating of QS signal molecules^[38]

氨溴索作用后,两种菌株的活菌生存率和黏附率均出现下降,PAOI株黏附率较 Δ AlasI Δ ArhII株下降更明显($P < 0.05$)。本课题组利用一种溴化呋喃化合物(5Z)-4-溴-5-(亚甲基溴)-2(5H)-呋喃((5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-2(5H)-furanone, FUR)作为氧化亚铁硫杆菌(*A. ferrooxidans*) QS系统的抑制剂,实验检测了FUR对*A. ferrooxidans* ATCC 23270 AHL信号分子产生的影响。结果表明,经过0.01 mg/L FUR化合物处理后*A. ferrooxidans*培养液的提取液样品不再能够诱导指示平板产生阳性反应,从而证明FUR的存在使长链AHL信号分子产生的水平降低,高效液相色谱的结果也同样验证了这样的结果。为了从分子角度验证FUR对*A. ferrooxidans* ATCC 23270 QS系统的抑制效果,我们验证了FUR处理前后,该菌的QS相关基因 $afeI$ 和 $afeR$ 的相对表达情况,其中 $afeI$ 基因编码AHL合酶以催化产生AHL信号分子, $afeR$ 基因编码afeR

蛋白以便于结合外源性的AHL分子。结果同样显示,0.01 mg/L FUR处理后的*A. ferrooxidans* QS相关基因的表达被明显抑制^[44]。同时,我们也通过激光共聚焦等技术分析了FUR对*A. ferrooxidans* QS的成膜效应,研究发现,FUR能明显影响*A. ferrooxidans*的成膜^[45]。这一系列的实验结果表明,FUR化合物对于*A. ferrooxidans* QS系统具有有效的干扰抑制作用。张利平等^[46]利用FUR作用于牙龈卟啉单胞菌,采用扫描电镜观察了不同浓度的FUR对牙龈卟啉单胞菌生物成膜的影响,研究发现,FUR在不影响细菌生长的情况下,能抑制牙龈卟啉单胞菌生物膜的形成。Yun等^[47]比较了FUR和D-核糖对牙周炎致病菌具核梭菌中AI-2分子的影响,将具核梭菌(ATCC 25586)与生物发光的哈维氏弧菌BB170共培养,在添加2 mmol/L浓度的FUR或150 mmol/L浓度的D-核糖时,由AI-2介导的生物发光被显著抑制。

群体感应抑制剂除合成的不同化合物之外,各种植物提取物因具有天然的无毒无副作用也被广泛关注,通过研究发现,大蒜提取物^[48]、山柑藤提取物^[49]、穿心莲内酯及绿原酸^[50]等都具有较好抑制群体感应系统的活性,也是各种中药牙膏和口香糖产业关注的热点之一。

4 研究展望

群体感应(Quorum sensing)是细菌根据细胞密度变化来调控基因表达的一种生理行为。细菌种属内和种属间的群体感应系统调节广泛存在于各种微生物中。具有群体感应的微生物能通过各种信号分子的密度改变,来体现其生理生化变化的适应性和多样性。近年来细菌密度感应的研究已成为微生物领域的研究热点,但对于群体感应系统的产生及调控机制的认识仍尚不明确。牙菌斑作为 QS 系统作用的产物,涉及许多已知和未知的致病因子和决定因素,很可能受到微生物的趋化运动、吸附定殖及群体效应的影响,且牙菌斑微生物利用 QS 系统复杂且相互联系的调控网络控制着各种群体行为的表达,各种相关研究已取得了初步成果。从长远来看,研究 QS 抑制剂及调控机理有望成为后期研究的重点。但在牙菌斑形成中,作为牙菌斑微生物的存在,是否对早期个体免疫系统的增强起一定的正作用?同时牙菌斑 QS 的形成具有个体差异性,但是否与个体生长环境、个体种族及饮食习惯呈一定的相关性?牙菌斑形成早期是否有优势菌群?是否存在未知的 QS 系统?是否存在广义的有益菌和有害菌?类似物的设计侧重点为种群内还是在种群间?诸多疑问是 QS 系统在牙菌斑形成研究中有待解决的问题,从而有助于更深入地推动牙菌斑微生物的耐药机制研究,也终将为龋齿、牙周炎等疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Veronica L. Quorum sensing in biofilms-how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power[J]. *Anaerobe*, 2011, 17(6): 280-285
- [2] Orell A, Frols S, Albers SV. Archaeal biofilms: the great unexplored[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2013(67): 337-354
- [3] Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health[J]. *Trends in Microbiology*, 2005, 13(12): 589-595
- [4] Merritt J, Qi F, Goodman SD, et al. Mutation of *luxS* affects biofilm formation in *Streptococcus mutans*[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(4): 1972-1979
- [5] Mc Nab R, Ford SK, El-Sabaeny A, et al. LuxS-based signaling in *Streptococcus gordonii*: aotoducer-2 controls carbohydrate metabolism and biofilm formation with *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(1): 274-278
- [6] Galloway WR, Hodgkinson JT, Bowden SD, et al. Quorum sensing in Gram-negative bacteria: small-molecule modulation of AHL and AI-2 quorum sensing pathways[J]. *Chemical Review*, 2011, 111(1): 28-67
- [7] Ruijie H, Mingyun L, Richard LG. Bacterial interactions in dental biofilm[J]. *Virulence*, 2011, 2(5): 435-444
- [8] Liaqat I, Bachmann RT, Edyvean RG. Type 2 quorum sensing monitoring, inhibition and biofilm formation in marine microorganisms[J]. *Current Microbiology*, 2014, 68(3): 342-351
- [9] Wu D, Huang W, Duan Q, et al. Sodium houttuynfonate affects production of N-acyl homoserine lactone and quorum sensing-regulated genes expression in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 635-641
- [10] Liu Z. Dental plaque and biofilm[J]. *Chinese Journal Conservative Dentistry*, 2013, 13(1): 1-3 (in Chinese)
刘正. 牙菌斑和生物膜[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2013, 13(1): 1-3
- [11] Costerton JW, Lewadowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofilms[J]. *Annual Review of Microbiology*, 1995, 49: 711-745
- [12] Annous BA, Fratamico PM, Smith JL. Quorum sensing in biofilms: why bacteria behave the way they do[J]. *Journal of Food Science*, 2009, 74(1): 24-37
- [13] Cescutti P, Cuzzi B, Herasimenka Y, et al. Structure of a novel exopolysaccharide produced by *Burkholderia vietnamiensis*, a cystic fibrosis opportunistic pathogen[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 94(1): 253-260
- [14] Wang YY, Chen WX. Influence of *Klebsiella pneumoniae* biofilm on expression of Toll-like receptor 2 in monocytic line THP-1[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2009(6): 493-496 (in Chinese)
王云英, 陈维贤. 肺炎克雷伯菌生物膜对单核细胞株 THP-1 TLR2 受体表达的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2009(6): 493-496
- [15] Anderson GG, O'Toole GA. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms[J]. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2008, 322(1): 85-105
- [16] Stewart PS. Mini-review: convection around biofilms[J]. *Biofouling*, 2012, 28(2): 187-198
- [17] Costerton JW. Biofilms: the bacterial way to persist[J]. *Hypermutability and Antibiotic Resistance*, 2007(9): 12
- [18] Ciofu O. *Ps. aeruginosa* hypermutability and oxidative stress in

- biofilms [J]. *Hypermutable and Antibiotic Resistance*, 2007(9): 24
- [19] Wen DH, Zhang N, Yu C, et al. Community structure and contaminant degradation function of biofilm in environmental engineering systems[J]. *Microbiology China*, 2014, 41(7): 1394-1401 (in Chinese)
温东辉, 张楠, 于聪, 等. 环境中生物膜的菌群结构与污染物降解特性[J]. *微生物学通报*, 2014, 41(7): 1394-1401
- [20] Beaudoin T, Zhang L, Hinz AJ, et al. The biofilm specific antibiotic resistance gene *ndvB* is important for expression of ethanol oxidation genes in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. *Journal of Bacteriology*, 2012, 12(194): 3128-3136
- [21] Duan DY, Wang S, Zhang LP, et al. Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to metronidazole at different planktonic cell densities and in biofilm[J]. *West China Journal of Stomatology*, 2011, 29(6): 571-575 (in Chinese)
段丁瑜, 王爽, 张利平, 等. 不同细菌密度的浮游牙龈卟啉单胞菌及其生物膜对甲硝唑敏感性的体外研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2011, 29(6): 571-575
- [22] Pratten J, Barnett P, Wilson M. Composition and susceptibility to chlorhexidine of multispecies biofilms of oral bacteria[J]. *Applied and Environment Microbiology*, 1998, 64(9): 3515-3519
- [23] Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an *in vitro* subgingival biofilm model[J]. *Oral Microbiology and Immunology*, 2007, 22(5): 333-339
- [24] Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system[J]. *Journal of Bacteriology*, 1970(104): 313-322
- [25] Eberhard A, Burlingame AL, Eberhard C, et al. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase[J]. *Biochemistry*, 1981, 20(9): 2444-2449
- [26] Piletska EV, Stavroulakis G, Larcombe LD, et al. Passive control of quorum sensing: prevention of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by imprinted polymers[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(4): 1067-1071
- [27] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. *Annual Review Cell Developmental Biology*, 2005, 21(2): 319-346
- [28] Yu D, Zhao L, Xue T, et al. *Staphylococcus aureus* autoinducer-2 quorum sensing decreases biofilm formation in an *icaR*-dependent manner[J]. *BMC Microbiology*, 2012, 12(1): 288-294
- [29] Pereira CS, Thompson JA, Xavier KB. AI-2-mediated signalling in bacteria[J]. *FEMS Microbiology Review*, 2013, 37(2): 156-181
- [30] Håvarstein LS, Coomaraswamy G, Morrison DA. An unmodified heptadecapeptide pheromone induces competence for genetic transformation in *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(24): 11140-11144
- [31] Jarosz LM, Ovchinnikova ES, Meijler MM, et al. Microbial spy games and host response: roles of a *Pseudomonas aeruginosa* small molecule in communication with other species[J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(11): e1002312
- [32] Loo CY, Corliss DA, Ganeshkumar N. *Streptococcus gordonii* biofilm formation: identification of genes that code for biofilm phenotypes[J]. *Journal of Bacteriology*, 2000, 182(5): 1374-1382
- [33] Mc DD, Rice SA, Kjelleberg S. Bacterial quorum sensing and interference by naturally occurring biomimics[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2007, 387(2): 445-453
- [34] Han FS, Yu DN. *LuxS* AI-2 quorum sensing and role in infection of oral pathogenic bacteria[J]. *Medical Recapitulate*, 2006, 12(23): 1409-1411 (in Chinese)
韩福胜, 于丹妮. *LuxS* AI-2密度感应信号及其在口腔致病菌感染中的作用[J]. *医学综述*, 2006, 12(23): 1409-1411
- [35] Keller L, Surette M. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, 4(4): 249-258
- [36] Weiland-Bräuer N, Pinnow N, Schmitz RA, et al. Novel reporter for identification of interference with AHL and autoinducer-2 quorum sensing[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 81(4): 1477-1489
- [37] Mc NR, Lamont RJ. Microbial dinner-party conversations: the role of *LuxS* in interspecies communication[J]. *Journal Medical Microbiology*, 2003, 52(Pt7): 541-545
- [38] Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21(1): 5-11
- [39] Li YH, Zhou Z, Chen J, et al. The effect of *Streptococcus mutans* biofilm formation after *LuxS* was knocked out[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2011, 23(5): 432-434 (in Chinese)
李月恒, 周智, 陈娇, 等. *LuxS* 基因缺陷对变形链球菌生物膜形成的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(5): 432-434
- [40] Nina S, Richard JL, Wim C, et al. *LuxS* signaling in *Porphyromonas gingivalis*-host interactions[J]. *Anaerobe*, 2014. DOI:10.1016/j.anaerobe.2014.11.011
- [41] Jiang T, Li M. Quorum sensing inhibitors: a patent overview[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2013, 19(11): 1581-1601
- [42] Guo JL, Chen WM. Advance in studies of quorum-sensing autoinducer and its inhibitors[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2007, 19(2): 224-232 (in Chinese)
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
- [43] Lu Q, Zhong HY, Lin LH, et al. Effects of ambroxol on biofilm adhesion and viability of *Pseudomonas aeruginosa* quorum defective strain sensing[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2013, 38(7): 545-547 (in Chinese)
芦起, 钟海英, 林丽华, 等. 氨溴索对铜绿假单胞菌密度感应缺陷株生物膜细菌活力和黏附作用的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38(7): 545-547
- [44] Nan WB, Zhi DJ, Leng FF, et al. Quorum-sensing systemin *Acidithiobacillus ferrooxidans* involved in its resistance to Cu^{2+} [J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2011, 53(1): 84-91
- [45] Zhao Y, Chen P, Nan WB, et al. The use of (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)-2(5H)-furanone for controlling acid mine drainage through the inhibition of *Acidithiobacillus ferrooxidans* biofilm formation[J]. *Bioresource Technology*, 2015. DOI:

- 10.1016/j.biortech.2015.02.017
- [46] Zhang LP, Wang S, Zhou XG, et al. Quorum sensing inhibitor brominated furanone affects *Porphyromonas gingivalis* biofilm formation[J]. West China Journal of Stomatology, 2011, 29(5): 469-472 (in Chinese)
张利平, 王爽, 周向葛, 等. 群体感应抑制剂溴化呋喃酮对牙龈卟啉单胞菌生物膜形成影响的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2011, 29(5): 469-472
- [47] Yun JJ, Yu JC, Sung HL, et al. Autoinducer 2 of *Fusobacterium nucleatum* as a target molecule to inhibit biofilm formation of periodontopathogens[J]. Archives of Oralbiology, 2013, 58(1): 17-27
- [48] Lin LH, Yu JL, Lu Q, et al. Effects of allitride on quorum sensing controlled virulence factors production in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm[J]. Chinese Journal of Microecology, 2009, 21(6): 481-485 (in Chinese)
林丽华, 余加林, 芦起, 等. 大蒜素对铜绿假单胞菌生物膜群体密度感应系统调控毒力因子表达的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(6): 481-485
- [49] Saleh A, Kasi M. Anti-biofilm activity of *Salvadora persica* on cariogenic isolates of *Streptococcus mutans*: in vitro and molecular docking studies[J]. Biofouling, 2012, 28(1): 29-38
- [50] Zhang LY, Chen LZ, Yan LF, et al. Virtual screening for quorum sensing inhibitors from the TCM database[J]. Acta Agriculturae Universitatis Jiangxiensi, 2012, 34(5): 948-953 (in Chinese)
张燎原, 陈立志, 闫潞锋, 等. 基于中草药数据库细菌群体感应抑制剂的虚拟筛选[J]. 江西农业大学学报, 2012, 34(5): 948-953

2015 年中国微生物学会及各专业委员会学术活动计划表(2-2)

序号	会议名称	主办/协办单位	时间	人数	地点	联系方式
12	第六届中国临床微生物学大会暨生物医学与免疫学论坛	中国微生物学会临床微生物学专业委员会	9月 11-13日	400	待定	0574-87035856
13	生物安全培训会议	中国微生物学会微生物生物安全专业委员会	9月	80	武汉	18600189362
14	医学微生物学与免疫学专委会青年学组成立并学组研讨会	中国微生物学会医学微生物学与免疫学专业委员会	9月 下旬	100	重庆	hoofuquan@aliyun.com
15	第十一届全国病毒学学术会议	中国微生物学会病毒学专业委员会	10月	600	湖北 武汉	吴莹 wuying@im.ac.cn
16	全国发酵过程优化与控制高级技术培训班	中国微生物学会生化过程模型化与控制专业委员会	10月	80-100	上海	刘健 jliu@nc-bio.com
17	2015年医学真菌学新进展学术研讨会暨中美真菌班举办三十周年纪念会	中国微生物学会真菌学专业委员会	10月	200	江苏 南京	刘维达
18	2015年中国微生物学会学术年会	中国微生物学会	10月 23-26日	600	湖北 宜昌	杨海花, 王旭 010-64807200
19	第十八次全国环境微生物学学术研讨会	中国微生物学会环境微生物学专业委员会	11月 13-16日	500	江苏 镇江	蒋建东 025-84399726
20	第十届全国芽胞杆菌青年工作者学术研讨会	中国微生物学会农业微生物学专业委员会	11月底	100	湖北 武汉	胡晓敏 huxm@wh.iov.cn
21	中国微生物与白酒酿造技术研讨会	中国微生物学会工业微生物学专业委员会	12月	150	四川 宜宾	010-53218310
22	生物安全研讨会	中国微生物学会微生物生物安全专业委员会	12月	60	北京	18600189362
23	微生物的全基因组测序及生物信息学分析	中国微生物学会生物制品专业委员会	待定	150	待定	67095437/67095601