

doi:10.3969/j.issn.2095-6002.2020.01.001

文章编号:2095-6002(2020)01-0001-11

引用格式:励建荣,李婷婷,王当丰.微生物群体感应系统及其在现代食品工业中应用的研究进展[J].食品科学技术学报,2020,38(1):1-11.



LI Jianrong, LI Tingting, WANG Dangfeng. Research progress on microbial quorum sensing system and its application in modern food industry[J]. Journal of Food Science and Technology, 2020,38(1):1-11.

微生物群体感应系统及其在现代食品工业中应用的研究进展

励建荣^{1,2}, 李婷婷³, 王当丰⁴

(1.渤海大学 食品科学与工程学院/生鲜农产品贮藏加工及安全控制技术国家地方联合工程研究中心,辽宁 锦州 121013;

2.大连工业大学 海洋食品精深加工关键技术省部共建协同创新中心,辽宁 大连 116034;

3.大连民族大学 生命科学学院,辽宁 大连 116600;4.江南大学 食品学院,江苏 无锡 214122)

摘要:群体感应系统是一种广泛存在于多种微生物中的基因表达调控系统,能够借由对特定信号分子的密度感知实现对相关基因的靶向调控,从而使微生物展现出与低密度条件时截然不同的群体行为以及特性,以此来应对环境的变化。由于群体感应调控存在明显的生物广泛性、机制独特性以及作用高效性,使其成为近年来微生物领域中的研究热点。微生物作为食品工业中的重要研究对象,在食品保鲜,益生菌生产,食品发酵,绿色生物合成,微生物防腐剂及风味剂生产等研究领域中均发挥着至关重要的作用。明悉群体感应系统在上述领域中的作用,有助于推动微生物在食品生产中的进一步应用。着重介绍了群体感应的主要类型及其相关调控机制,并对其在食品腐败中的重要作用以及在未来食品工业中的潜在应用进行了概述;对未来群体感应在食品研究领域的发展进行了展望,旨在为以群体感应为基础的新型食品相关技术的发展提供理论依据。

关键词:微生物;群体感应;调控机制;食品腐败;信号分子;群体感应淬灭

中图分类号: TS201.3

文献标志码: A

自然界中微生物无处不在,它们之间利用信号分子进行化学交流,用于调节群体行为^[1]。群体感应(quorum sensing, QS)作为一种细菌间的通讯机制,于1994年首次被Fuqua等^[2]提出并定义。群体感应具有评估群体中细菌数量和密度的能力,允许仅在达到临界阈值浓度时才能引起特定基因表达,进而启动细菌特定的群体行为,促进细菌个体间相互交流以更好地适应生长环境。目前,已有多种微生物的行为特征被证实受群体感应现象的调控:如生物发光、生物被膜形成、毒力因子产生、抗生素合

成、质粒的结合转移以及细菌迁移运动^[3-5]等。为调节细胞间的相互作用,细菌进化出一些基于信号分子的化学语言,即在繁殖过程中分泌一些特定的小分子-自诱导物(autoinducer, AI),在作为单细胞及生物膜生长时发挥特定作用^[6]。

正由于微生物存在这种独特的调控机制,使其成为人为调控微生物行为的潜在靶点,从而使其在食品保鲜,生物发酵等领域极具应用潜力。因此,本文着重对食品微生物中所涉及的常见的群体感应类型及机制进行概述,并简述群体感应系统在食品腐

收稿日期:2019-11-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31471639);辽宁省教育厅高水平创新团队国(境)外培养项目(辽教函(2018)225号)。

第一作者:励建荣,男,教授,博士,主要从事水产品贮藏加工及安全控制方面的研究。

败以及生物合成等领域的研究进展。

1 群体感应的类型

微生物之间的生态学关系非常复杂。QS 系统使细菌能够识别混合种群中特定物种成员,还可使细菌感知自身与其他物种的比例,即存在自体/种内群体感应及种间群体感应^[7]。不同种类细菌通讯的化学信号分子不同,根据细菌所分泌信号分子的不同大致可分为:寡肽类(autoinducing peptides, AIPs), G^+ 为主;酰基高丝氨酸内酯类(acyl-homoserine lactone, AHL), G^- 为主;AI-2 类, G^+ 、 G^- 均可;其他类信号分子,如二酮哌嗪类(Diketopiperazines, DKPs)、喹诺酮类(PQS)及 AI-3 等^[8]。不同信号分子的功能、系统组成包括不同 QS 系统之间的关系都相对复杂,对 QS 系统更深层次的研究在实现微生物资源的高效利用和病原微生物的有效防控方面具有很大潜力。近年来,有关食品腐败菌 QS 现象的研究热潮愈发强烈。微生物与食品的腐败过程密切相关,这对于现代食品工业的发展也具有非常重要的现实意义。

1.1 革兰氏阴性菌的群体感应系统

在革兰氏阴性菌群体感应系统中,常见的信号分子为 *N*-酰基-高丝氨酸内酯(*N*-acyl-homoserine lactones, AHLs),也被称为 AI-1 型信号分子。AHLs 以 *N*-酰基-高丝氨酸内酯环为核心,通常含有 4~18 个碳的酰基侧链。高丝氨酸内酯环部分来源于 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM),酰基侧链部分来源于酰基载体蛋白(acyl carrier protein, ACP)或酰基辅酶 A^[9]。不同菌种分泌的 AHLs 有所不同,但它们均具有一个高度保守的高丝氨酸内酯环,其区别在于酰基侧链上可能形成双键或第三碳位上容易被羟基或氧取代,这些可变性决定了 AHLs 的特异性^[10]。研究表明,AHLs 可以自由地穿过细胞膜,但由于侧链长度不同其进出细胞的方式有所不同,当碳原子数小于 8 时,AHLs 可以自由扩散出入细胞;而碳原子数达到 10 以上时,则需要转运载体的帮助进行快速转移,因此短侧链不饱和的 AHLs 比长链更容易扩散^[11]。

LuxI/LuxR 系统是革兰氏阴性菌中典型的 QS 调控系统,最早发现于海洋费氏弧菌的生物发光现象中,是目前研究最为深入和广泛的一类 QS 系统。图 1 为革兰氏阴性菌 QS 系统的模型,LuxI 及 LuxR

蛋白主要参与调控过程。LuxI 蛋白是自诱导物合成酶,负责信号分子 AHL 的合成,在 LuxI 蛋白酶催化下,以 SAM 和 ACP 为底物合成 AHL^[12]。AHL 合成后便通过细胞膜释放到环境中,由于 AHL 可以自由通过细胞膜,所以膜内外的 AHL 浓度一致。随着细菌数量的增加,AHL 呈正相关增加,当 AHL 浓度达到一定阈值时,便与细菌膜内的 LuxR 蛋白的 N 端特异性结合形成 AHL-LuxR 复合物,进而激活基因的转录^[13]。LuxR 蛋白是细胞质内自诱导物感受因子,同时也是一种 DNA 结合转录激活元件,负责特异性结合 AHL。LuxR 蛋白具有两个主要的结构域,一个是位于 N-末端结构域内的 AHL 结合域(ligand-binding domain, LBD),即 AHL 结合位点,另一个则是位于 C-末端结构域内的靶基因结合域(DNA-binding domain, DBD),此区域具有保守的螺旋-转角-螺旋结构。当形成 AHL-LuxR 复合物后,由于 DBD 区域的暴露,导致其与下游的靶基因启动子相结合,从而激活下游基因的转录过程,如费氏弧菌在荧光素酶基因被激活后出现发光现象^[14]。

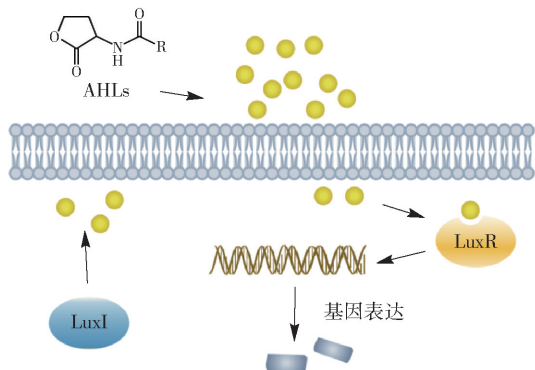


图 1 革兰氏阴性菌中 LuxI/R 群体感应系统调控示意图

Fig. 1 Schematic diagram of LuxI/R QS system in gram-negative bacteria

随着 QS 相关研究的不断深入,已在许多细菌中发现类似费氏弧菌 LuxI/LuxR 系统的群体感应系统,其中研究较为透彻的是铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。铜绿假单胞菌具有复杂的信息交流机制,至少存在 3 种 QS 调控系统,分别为 LasI/LasR、RhlI/RhlR 和 PQS 系统^[15]。铜绿假单胞菌主要依赖于 Las 系统和 Rhl 系统进行 QS 相关调控。Las 系统主要生成 3-oxo-C₁₂-HSL 信号分子,由自诱导物合成酶 LasI 及转录调节因子 LasR 进行 QS 系统调控^[16]。Las 系统不仅能调节自身的正反馈循环,其产生的信号分子还能正向调节 Rhl 系统的转

录。弹性蛋白酶、LasA 蛋白酶、碱性蛋白酶及外毒素等毒力因子的表达均受到 Las 系统的调控^[17]。与 LasI/LasR 相似, RhlI/RhlR 系统中的信号分子合成酶 RhlI 能够产生信号分子 C₄-HSL, 当 C₄-HSL 达到浓度阈值时, 与转录调节因子 RhlR 蛋白结合, 进而调控相关毒力因子的表达, 如鼠李糖脂的生成, 嗜铁素、绿脓菌素、LasA 蛋白酶及 LecA/LecB 凝集素等的表达^[18]。相关研究表明, Las 与 Rhl 系统具有复杂的相互调控及自诱导调节作用, Las 系统对转录激活蛋白 RhlR 的表达具有调控作用, 完整且具有活性的 Las 系统能够将 Rhl 系统调控基因完全激活。其次, PQS 类信号系统以 2-庚基-3 羟基-4-喹诺酮为信号分子, 能够调控生物被膜的形成和毒力因子的产生。此外, PQS 系统与 Las/Rhl 系统的级联反应有关, 能够调控 Rhl 的表达, 而其自身的合成又受 Las 系统的调节, 并且 PQS 系统的生物活性又依赖于 RhlR 的存在^[19]。最近研究还发现了铜绿假单胞菌中一种新型的 QS 辅助系统 GacS/GacA 系统, 该系统在细菌迁移、生物被膜形成过程中具有重要作用。

1.2 革兰氏阳性菌的群体感应系统

在一些革兰氏阳性菌, 如芽孢杆菌、肺炎链球菌、粪肠球菌和金黄色葡萄球菌等病原菌中也发现了群体感应机制。革兰氏阳性菌的 QS 系统中最普遍的信号分子为 AIPs 化合物。AIPs 是经过加工或加工后修饰的自身分泌的前导肽, 由双组分磷酸激酶蛋白产生, 其氨基酸侧链通常含有异戊烯、硫内酯环等修饰性基团, 氨基酸数量多数为 5~17 个。与高丝氨酸内酯类信号分子不同, AIPs 不能以自由扩散的方式通过细胞膜, 需要在细胞质中经前导肽切割、加工、修饰后结合到 ATP 转运蛋白上, 利用 ComAB 基因编码的 ABC(ATP binding cassette)转运系统输出到胞外^[20]。当 AIPs 累积到一定浓度阈值时, 双组分系统的感应识别元件被激活, AIPs 被磷酸激酶受体识别, 并在激酶中组氨酸残基进行磷酸化, 经过与之对应的转录调节蛋白的天冬氨酸残基传导磷酸化信号, 最终磷酸化的响应调节蛋白与 DNA 特定定位点结合, 进而调控 QS 相关基因的表达, 形成动态的交流系统。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的 Agr 系统是一种研究较为广泛的 QS 调节系统^[21], 见图 2。图 2 显示, 在葡萄球菌的 Agr 系统中, AIPs 信号分子由 AgrD 蛋白编码合成, 通过膜蛋白 AgrB 进行硫代内酯环化修饰并分泌到

胞外。当 AIPs 达到一定阈值后, 与受体组氨酸蛋白激酶 AgrC 结合并使之磷酸化, 由磷酸化级联反应将信号分子传递给调控蛋白 AgrA, 进而激活 Agr 系统中的靶启动子 P2 和 P3 的转录, 分别产生 RNAII 和 RNAIII^[22]。由启动子 P2 启动的 RNAII 转录框主要包括 *agrA*、*agrB*、*agrC* 及 *agrD* 基因的 *agr* 操纵子, 而启动子 P3 启动的 RNAIII 转录框则是 *agr* 系统的效应分子, 研究发现, 这些因子对宿主的附着、免疫逃逸能力、毒素及入侵相关蛋白酶的产生具有重要作用^[23]。

蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)是一种兼性厌氧的产芽孢杆菌, 广泛分布于土壤、植物以及各种食品中。蜡样芽孢杆菌作为一种条件致病菌常常与食物中毒有关, 通过自身产生并分泌各种溶血素及毒素从而引起急性胃肠炎等疾病。研究发现, *B. cereus* 中存在着 3 种 QS 系统, 分别为 PlcR-PapR、LuxS/AI-2 和 Rap-Phr 系统。在 PlcR-PapR 系统中, PapR 编码短的信号肽前体, 通过 *plcR* 和 *nprB* 分别编码的中性蛋白酶 NprB 在细胞外激活, 加工修饰后的 AIP 通过寡肽通透酶系统(Opp)内化到细胞中, 与转录因子 PlcR 形成四聚体, 进而激活 QS 调控基因的表达^[24]。

研究表明, 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)中也存在 AIP 类的 QS 系统, 主要以 CSF 和 ComX 两种小分子寡肽为信号分子, 当其浓度达到一定阈值时, 激活感受态转录因子 Com K 并表达, 从而促进细胞的感受态形成^[25]。此外, 肺炎链球菌感受外源 DNA 的感受态行为也利用了类似的调控系统^[26]。

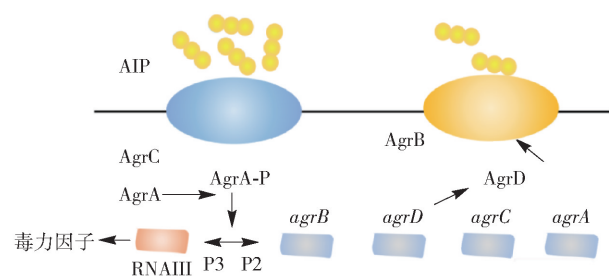


图2 金黄色葡萄球菌中的双组分群体感应系统

Fig. 2 Two component QS system in *Staphylococcus aureus*

1.3 种间的群体感应系统

自然界微生物单一菌落形成的概率微乎其微, 同一生长环境下种间相互影响、相互作用。共存体系中多菌间的相互作用相对复杂, 正因为如此, 人们对于微生物的利用尚处在发展阶段。随着研究的不断深入, 研究者对菌间作用的认识不断加深。1933年, Caliver^[27]发现布氏瘤胃球菌(*Ruminococcus bromii*)

能够在与其他微生物共培养的条件下分解自身不能分解的抗性淀粉。在共培养条件下,微生物之间或协同代谢,或相互竞争,常见的微生物共培养主要包括接触共培养和非接触共培养两种。接触共培养是指两种细胞没有分开来,如简单的混合培养(按一定比例混合);非接触共培养是指利用一定的共培养装置将两种细胞接种到同一培养体系中生长,两种细胞分开,存在物质交换。种间群体感应的研究正是在此基础上对群体感应研究的进一步深化,具体是指在竞争环境下能够感受外源微生物释放的种间信号分子及群体数量,从而诱导出现特定的生理现象^[28]。革兰氏阴性和阳性细菌之间具有由自身诱导物呋喃酰硼酸二酯(AI-2)介导的QS系统,该系统由LuxS蛋白催化(*luxS*)编码产生,可参与细胞代谢,AI-2也被认为是用于种间通讯的通用信号分子,主要被利用感知群体数量,启动下游基因的表达。

随着对种间群体感应研究的深入,21世纪初,研究者发现细菌群体感应存在“合作-欺骗”关系,即QS所调控的群体行为不仅表现为菌群协作,还存在部分不参与协作的欺骗行为^[29]。群体感应的欺骗现象是相较合作而言的,在共存体系中微生物个体获取其他个体所分泌的公用物质如群体感应信号分子、铁载体、蛋白酶等^[30-31],从而享受群体感应所带来的生长利益,这一现象也被称为群体感应的窃听行为。据报道,埃希氏菌属、克雷伯氏菌属、沙门氏菌属和志贺氏菌等能够产生一种被称为SdiA的LuxR同源物,这些微生物缺乏AHL合成酶而不产生AHL;但SdiA分子可以结合其他微生物产生的AHL并影响不产AHL细菌的转录^[32-33]。Case等^[34]描述了非AHL产生微生物的窃听行为,它们能够结合并利用其他生物体所产生AHL,通过响应这些信号来调节自身行为。在竞争环境下,种间群体感应能够调控抗生素的合成,参与新抗生物质的产生或提高已有物质的产量,如芽孢杆菌在生存竞争选择压力下会产生大量的细菌素^[35]。群体感应调控抗生素合成对种间竞争非常重要,并且允许混杂的信号受体在混合微生物环境中对竞争对手进行窃听。Chandler等^[36]构建了双物种共培养模型,表明只要可以产生足够的抗生素来杀死竞争者,窃听就可以促进竞争期间的适应性;如果激活阈值相对较低,窃听也可能是有害的,所以只有在窃听有益的特定情况下,受体才会出现广泛的特异性。因此,窃

听行为在种间群体感应调控中的具体作用或是否存在优势条件均不得而知,该行为容易受复杂的菌群环境、特异性AHL受体的信号传递及野生型菌株的窃听等复杂条件的影响。

1.4 其他群体感应调节系统

除常见的QS调控系统之外,在肠出血性大肠杆菌中还发现了一种由AI-3类信号分子介导的QseC/B型QS系统。AI-3类信号分子与AI-2完全不同,其由寄主分泌的去甲肾上腺素和应激激素肾上腺素所生成^[37]。首先,AI-3被组氨酸感受器激酶QseC和反应调节器QseB组成的双组分信号识别,与QseC蛋白结合后,QseC蛋白启动自磷酸化,QseB蛋白被激活,从而触发下游信号转导通路,最终激活相关毒力基因的转录过程^[38]。随着对QS研究的深入,该型QS系统在志贺氏菌(*Shigella*)、沙门氏菌(*Salmonella*)、胡萝卜软腐欧文氏菌(*Erwinia carotovora*)、多杀巴斯德氏菌(*Pasteurella multocida*)、紫色色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)等中也得到了验证,说明此类交流方式不只存在于大肠杆菌。

随着群体感应研究的深入,在野油菜黄单胞菌(*X. campestris* pv. *campestris*, Xcc)中发现了一种新型DSF信号分子,其对胞外酶和胞外多糖的产生以及细胞膜的形成具有调控作用^[39]。在葱伯克霍尔德菌和铜绿假单胞菌中也检测到了DSF,且DSF可作为信号分子调控细菌的生物行为^[40]。此外,DKPs信号分子在铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)、异性变形杆菌(*Proteus mirabilis*)以及腐败希瓦氏菌(*Shewanella putrefaciens*)等细菌中均有发现^[41]。DKPs具有稳定的六元环结构,是由两个氨基酸缩合而形成的环二肽结构。研究发现,部分二酮哌嗪类化合物对细菌中的信号分子具有竞争作用,能够抑制原本的群体感应系统或者加快LuxR蛋白激活表达而促进QS系统^[42]。CAI-1(*cholerae* autoinducer-1)型信号分子在哈维氏弧菌(*Vibrio harveyi*)和霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)中均有发现,其依赖于CqsA合成。CqsA与磷酸吡哆醛结合转氨酶有关,通常催化缩合的氨基酸和羟基硫酯^[43],但目前关于该类信号分子的作用机制和应用却鲜有报道。

2 群体感应与食品腐败

食品的腐败变质不仅会降低食品的食用价值,

且在食品腐败变质过程中会产生一些有害物质从而威胁人们的身体健康。因此,食品的腐败变质问题是影响食品质量与安全的最突出问题,每年由此带来的经济及环境污染问题都会给社会带来巨大的损失,而明悉食品的腐败机制,从而针对性地延缓食品腐败显得尤为重要。研究表明,致腐微生物是导致食品腐败的重要因素,而腐败菌中的某些致腐活性能够受到群体感应的调控,且这种系统已经被证明存在于水产品、果蔬制品、畜禽制品以及乳制品等大部分食品体系中。因此了解致腐微生物的群体感应系统能够更好地帮助人们控制食品腐败。

2.1 群体感应对水产品腐败变质的影响

目前,对于水产品腐败变质过程中群体感应作用的研究主要集中于鱼类及虾类中,而对于贝类、藻类等其他水产品的研究相对较少。Flodgaard 等^[44]研究发现,从真空包装鳕鱼片中分离得到的气单胞菌及发光杆菌均能够产生群体感应信号分子,且相同的信号分子也能够鳕鱼片提取物中检测得到。Romero 等^[45]发现,鱼源黄杆菌能够分泌短链的 AHLs;黄旭镇等^[46]发现,水产品致腐菌嗜水气单胞菌能够分泌产生 C_4 -HSL,同样荧光假单胞菌的 AHLs 产量也较高;朱素芹等^[47]证明,在凡纳滨对虾中能够检测出 AI-2 以及 DKPs 两种信号分子,且当添加外源 AHLs 后能够显著提高凡纳滨对虾的腐败进程;张彩丽等^[48]发现,从真空包装大菱鲆中分离得到的气单胞菌属及沙雷氏菌属能够分泌产生 3 种以上的 AHLs,且添加外源 AHLs 以及 QSI 能够明显干扰其中 2 株菌的生物被膜形成以及胞外蛋白酶活性。此外,还有众多研究者分析了水产品致腐微生物产生的 AHLs 对其自身致腐能力的影响。Li 等^[49]研究发现,大比目鱼的腐败菌为气单胞菌,其能够分泌多种 AHLs,其中外源添加的 C_8 -HSL 能够调控气单胞菌嗜铁素的产生,且能够与 C_4 -HSL 一起使鱼体贮藏过程中的 TVB-N 值快速上升。虽然实验均证明了信号分子以及群体感应系统能够参与并调控水产品的腐败进程,但总体而言,QS 对水产品腐败的影响还处于起步阶段,其具体的调控机理尚不明晰,因此还需要进一步的研究以探明 QS 对水产品腐败的调控机制。

2.2 群体感应对畜禽产品腐败变质的影响

畜禽肉制品在我国食品消费中占有重要地位,其产品种类及形式丰富,且畜禽肉制品与水产品相似,同为高蛋白食品,因而导致其腐败变质的因素与

水产品相近,同为能够分解蛋白等营养素的致腐菌如气单胞菌、假单胞菌、肠杆菌。研究表明,与水产品情况相同,畜禽肉制品的腐败变质过程也能够受到群体感应系统的调控。目前,已经在贮藏中的牛肉、鸡肉以及猪肉等畜禽制品中检测到了具有活性的 AHLs。Bruhn 等^[50]从真空密封的猪肉中分离得到了蜂房哈夫尼亚菌,并证明它所分泌的 3-oxo- C_6 -HSL 类信号分子能够通过 QS 系统来调节环境中的其他腐败菌的代谢,从而促进猪肉的腐败;Nychas 等^[51]从腐败的肉制品中检测到了大量的 AHLs 类信号分子,并发现信号分子的加入能够提高肉中致腐菌黏质沙雷氏菌的生长曲线,从而有利于其成为体系中的优势腐败菌;Gram 等^[52]证明,当肉制品中的肠杆菌达到一定的密度后,其分泌的 AHLs 便可以调控自身酶系统,从而使其在相对较低的菌密度下依然能够影响肉制品的品质。研究表明,在新鲜冷却猪肉中依然能够检测出 AHLs 类信号分子,且腐败菌中已经存在部分群体感应现象。除了 AHLs 外,还分别在气调包装以及常规包装的牛肉、火鸡肉中检测出了 AI-2 型信号分子,这表明多种类型的群体感应系统普遍存在于畜禽肉制品中。因此,检测不同肉制品中存在的群体感应系统及信号分子并探究其对肉制品腐败变质的影响,能够成为未来研究的重要方向。

2.3 群体感应对乳制品腐败变质的影响

乳制品是人们重要的蛋白质摄入来源,同时也是微生物天然的培养基。液态乳制品极易在加工及贮藏过程中受到微生物的污染,从而导致乳制品腐败,货架期减低,并严重危害消费者的身体健康。与其他食品相比,乳制品的贮藏及运输往往在低温环境中进行,因此其腐败菌多为耐冷菌,如荧光假单胞菌等。耐冷菌所分泌的蛋白酶及脂酶具有良好的热稳定性,这使其在经过巴氏灭菌后依然能够对乳制品造成不利影响。Whan 等^[53]从冷藏牛奶中分离得到了荧光假单胞菌,且证明其所分泌的 C_4 -HSL 及 3-oxo- C_8 -HSL 能够通过群体感应系统调控自身蛋白酶的活性,从而对牛奶品质造成影响。食品的货架期取决于食品体系中腐败菌的生长速率以及延滞期。Dunstall 等^[54]证明,荧光假单胞菌所分泌的信号分子能有效缩短自身培养过程中的延滞期,且能够提高自身的生长速率,从而导致乳制品腐败速率加快;此外,研究表明,除了一些嗜冷菌外,沙雷氏菌也能够通过群体感应系统来调节乳制品的腐败。

Christensen 等^[55]研究发现,AHLs 合成酶基因缺失的沙雷氏菌对鲜牛乳的致腐能力相较于野生株大大减弱,而当添加外源信号分子后其致腐能力便得以恢复。但 Martins^[56]也指出,某些荧光假单胞蛋白酶的活性不受 AHLs 的调控,且在牛奶中也存在能够抑制 QS 系统的活性成分。

2.4 群体感应对果蔬腐败变质的影响

果蔬及其制品是我国居民最重要的维生素摄入来源,但果蔬制品在采后容易发生组织衰老、机械损伤以及病原菌的侵染等问题,这使得果蔬制品相较于肉制品而言更容易发生腐败现象。每年约有 20%~40% 的新鲜果蔬因采后品质劣变而失去商品价值,直接经济损失超过 1 000 亿元。研究表明,微生物在代谢过程中所分泌的果胶酶、纤维素酶等是造成果蔬组织发生软化以及腐败的重要原因之一,而与蛋白酶相似,微生物果胶酶的分泌同样能够受到群体感应系统的调控。Kwak 等^[57]研究发现,常见蔬菜致腐菌变形斑沙雷氏菌的脂肪酶及蛋白酶分泌能够受到群体感应系统的调控;Rasch 等^[58]的实验也表明 AHLs 类信号分子所介导的群体感应系统能够参与并调控豆芽的软腐过程中主要腐败菌,如肠杆菌、假单胞菌和弧菌等的果胶酶的分泌;此外,研究者在胡萝卜、番茄、南瓜、辣椒等蔬菜的提取物中均能够检测出具有活性的 AI-2 类信号分子,但 AI-2 所介导的群体感应系统是否如 AHLs-QS 系统一样直接参与了果蔬的腐败调控仍有待研究。

3 群体感应在食品工业中的应用

随着生物技术的不断发展,在食品生产中具有悠久历史的微生物在现代食品工业中正发挥着越来越重要的作用。由于群体感应系统对于微生物广泛而高效的调控作用,使其在现代食品工业中展现出强大的应用潜力。

3.1 利用群体感应淬灭的腐败微生物防控

以微生物繁殖代谢为主要诱因的高蛋白食品腐败以及果蔬产品病害对食品的流通及销售造成了巨大的障碍,并阻碍了相关产业的进一步发展,因此对于食品体系中有害微生物的防控一直是相关研究的重点。通过干预特定微生物的 QS 系统,阻碍微生物之间的“信息交流”,降低危害因子的表达水平,这种现象被称为群体感应淬灭(quorum quenching, QQ)^[59]。具有群体感应淬灭作用的活性物质则被

统称为群体感应抑制剂(quorum sensing inhibitor, QSI)。QQ 主要通过三种途径起作用,分别为抑制 AHLs 信号分子的形成,阻止 AHLs 信号分子的扩散,利用 AHLs 类似物竞争结合受体蛋白。与传统的以抑制和杀灭微生物为主要目的的防控手段相比,QQ 不会造成微生物的生长压力,也不会诱发微生物耐药性的产生。因此,以 QQ 为基础的 QSI 的研究与开发逐渐受到了广大研究人员的关注,并成为一种控制有害微生物的新策略。

3.1.1 抑制 AHLs 的合成

在典型的 LuxI/R 群体感应系统中,AHLs 的合成不仅需要 LuxI 家族合成酶,还需要酰基载体蛋白(ACP)和 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)底物的共同作用,其中烯酰基-ACP 还原酶 FabI 和酰基载体蛋白(ACP)酶在这一过程中发挥着重要作用。Dong 等^[60]研究发现,三氯生(triclosan)能够有效降低 FabI 酶的活性,从而阻止酰基-ACP 被还原,并最终起到抑制 AHLs 信号分子合成的作用;Morohoshi 等^[61]研究发现,人工合成的 N-九酰环戊胺(C_9 -CPA)对黏质沙雷氏菌(*Serratia narcescens*)中 QS 介导的毒力基因表达具有显著的抑制作用;另外研究发现,人参提取物能够有效抑制铜绿假单胞菌中 AHLs 的合成,并以此抑制 LasA、LasB 蛋白酶的产生^[62];同样,假单胞菌 JM2 的无细胞上清液也对铜绿假单胞菌的绿脓素以及上述两种蛋白酶的产生展现出较强的抑制作用^[63];除此之外,红霉素、阿司匹林和姜黄酮等物质均已被证明具有抑制 AHLs 合成的作用^[64]。

3.1.2 抑制 AHLs 的扩散

阻止 AHLs 的扩散主要通过降解 AHLs 实现,从而使其胞外浓度达不到发生调控作用的阈值,以此阻碍 AHLs 与受体蛋白的结合,并起到群体感应淬灭的效果,这被认为是最直接也是最高效的一种群体淬灭方法。AHLs 的降解主要分为化学降解和生物降解两大类,其中化学降解是利用某些合成化合物对 AHLs 进行体外降解,如氧化卤素(HClO)、2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮(PQS)等;而生物降解则是利用微生物自身分泌的某些具有降解 AHLs 活性的酰化酶或内酯酶对 AHLs 进行水解。Michels 等^[65]的研究表明,HClO 能够与 3-oxo-HSL 发生卤代反应产生 2, 2-二卤代-3-氧-AHL,并在 pH 值为 8 时进一步水解为 2, 2-二卤代-N-乙酰基-L-高丝氨酸和脂肪酸,从而实现对 3-oxo-HSL 的降解,且反应效率较高,仅 1 min 便能实现约 75% 的有效降解。研究发现,某些

微生物如肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、根癌农杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)、芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等能够分泌具有降解 AHLs 能力的酰基转移酶以及内脂酶。如芽孢杆菌所分泌的 AiiA 内脂酶能够有效降解 N-酰基高丝氨酸内酯环中的内酯键,形成相应的 N-酰高丝氨酸并使 AHLs 丧失活性。Yang 等^[66]研究发现,对氧磷酶(paraoxonase, PON)及其同工酶 PON1、PON2 及 PON3 同样能够促使长链 AHLs 的高丝氨酸内酯环开环,从而使酰基侧链和高丝氨酸内酯环分离,并最终导致 AHLs 活性发生钝化。此外,链霉菌(*Streptomyces* sp.)及假单胞菌(*Pseudomonas* sp.)中的 β -内酰胺酰基酶类同样能够水解长链 AHLs 的酰胺键。

3.1.3 利用 AHLs 类似物竞争结合受体蛋白

AHLs 主要由高丝氨酸内酯环以及酰基侧链组成,而自然界中具有相似结构的化合物众多。研究表明,这种结构类似物能够竞争性地与 AHLs 的特异性受体蛋白的活性位点进行结合,从而阻断微生物的 QS 作用通路,以此降低其调控的生物性状的表达。这种具有间接抑制微生物群体感应能力的 AHLs 类似物被称为群体感应拮抗剂。这类物质最早发现于海洋红藻(*Delisea pulchra*)中,其提取物中的卤化呋喃酮(halogenated furanones)能够竞争性地与叶表沙雷氏菌(*Serratia* sp.)中的 LuxR 型 AHLs 受体蛋白进行结合,从而阻断其 QS 系统,导致其不能在叶片表面形成生物被膜^[67]。研究发现,AHLs 结构类似物 N-癸酰基-L-高丝氨酸内酯能够显著抑制铜绿假单胞菌中群体感应相关基因 *lasR*、*lasI*、*rhlR* 和 *rhlI* 的表达,并以此降低铜绿假单胞菌的抗生素抗性;此外,大黄素、香芹酚等 AHLs 结构类似物均被证明能够抑制假单胞菌的群体感应现象;笔者研究团队通过计算机辅助的分子筛选技术从天然化合物中筛选得到了众多具有群体感应活性的化合物,如肉桂醛、香芹酚等,并证明了其在食品保鲜中的应用潜力^[68]。

3.2 群体感应在生物合成方面的应用

生物合成作为 21 世纪最具发展潜力的一种生物技术,能够有效地解决目的产物大量生产所带来的环境污染以及经济成本问题。生物合成在未来食品原辅料生产中同样扮演着至关重要的作用,但研究表明,对生物反应器的过度改造会给天然细胞带来严重的代谢负担。此外,工程途径会与天然代谢

竞争碳通量、ATP 和氧化还原辅助因子,并可能导致有毒化合物的积累,最终导致抑制微生物的生长,从而限制了产品的效价;同时,计算机模拟预测的许多具有最佳生产效率的基因缺失或过表达策略在体内是不可行的,因为它们同样会对细胞生长或存活造成限制。目前研究者普遍采用在工程途径中引入诱导表达系统,以期将工程菌的生长阶段与生产阶段进行分离,但这种表达策略依然不能实现对代谢过程的动态调控。此外,许多诱导剂昂贵的价格也降低了其在工业生产中的可行性。群体感应系统能够大规模且高效地调控目的基因的表达,且具有明显的自诱导特点,使其成为解决上述问题的理想工具。目前,研究者已经在这方面进行了积极的尝试,如 Williams 等^[69]通过在目的基因前串联受群体感应调控的 PFUS1J2 启动子,实现了对酿酒酵母中代谢途径的动态调节,并以此提高了莽草酸途径中对羟基苯甲酸的产量;Zou 等^[70]通过将群体感应启动子与工程菌中的裂解基因相连,并将改造后的工程菌封装入微胶囊内,以此构成能够根据菌密度进行自行裂解并释放目的蛋白的生物合成体系。同样,Anand 等^[71]将 QS 系统应用于胞外酶的产生,从而使细胞只有在高密度时才能产生胞外酶。由此可见,群体感应系统的引入确实在生物合成发酵领域具有广阔前景。

4 展 望

群体感应作为微生物研究中的一个新兴研究领域,直到 20 世纪 90 年代才逐渐受到关注,目前许多相关研究仍不完善,而食品领域对于群体感应的研究又相对较晚,虽然前人已经做出了大量卓有成效的工作,但群体感应对于多数食品腐败的相关调节机制尚不明晰。由此可见,未来群体感应在食品领域的研究既充满机遇,又极具挑战。笔者认为,为了更好地适应这种发展,今后对于食品领域群体感应的研究应主要集中在以下方面。

- 1) 鉴于目前群体感应相关调控机制的不完整性,应借助分子生物学手段进一步完善相关研究;
- 2) 鉴于食品腐败体系的复杂性,应着重加强菌间群体感应的相关研究;
- 3) 鉴于目前信息群体感应抑制剂筛选的低效性,应着重建立新型高效的群体感应抑制剂筛选技术;

4) 鉴于群体感应系统在合成生物学上的广阔前景,应着重研究发掘多元的群体感应调控组件,实现对目的基因的严谨调控,以适应实际生产中工程菌的多样性。

尽管目前对于群体感应的研究尚存在诸多不足,但随着分子生物学、合成生物学以及组学等技术的不断成熟,未来对于群体感应的研究必将进入一个崭新的阶段,而这也必将对我国食品行业的发展作出新的贡献。

参考文献:

- [1] WATERS C M, BASSLER B L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2005, 21(1):319–346.
- [2] FUQUA W C, WINANS S C, GREENBERG E P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR–LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators[J]. Journal of Bacteriology, 1994, 176(2):269.
- [3] ENGBRECHT J, NEALSON K, SILVERMAN M. Bacterial bioluminescence: isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*[J]. Cell, 1983, 32(3):773–781.
- [4] CAMILLI A, BASSLER B L. Bacterial small-molecule signaling pathways[J]. Science, 2006, 311(5764):1113–1116.
- [5] RUMBAUGH K P, TRIVEDI U, WATTERS C, et al. Kin selection, quorum sensing and virulence in pathogenic bacteria[J]. Proceedings of the Royal Society B Biological Sciences, 2012, 279(1742):3584–3588.
- [6] MILLER M B, BASSLER B L. Quorum sensing in bacteria[J]. Annual Review Microbiology, 2001, 55:165–199.
- [7] NG W L, BASSLER B L. Bacterial quorum-sensing network architectures[J]. Annual Review Genetics, 2009, 43(1):197–222.
- [8] 王立燕, 刘永生. 细菌群体感应种类及其信号分子的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2015, 37(4):318–320.
- [9] FUQUA C, PARSEK M R, GREENBERG E P, et al. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing[J]. Annual Review of Genetics, 2001, 35(1):439–468.
- [10] WATERS C M, BASSLER B L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria[J]. Annual Review of Cell & Developmental Biology, 2005, 21(21):319.
- [11] PAPENFORT K, BASSLER B L. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(9):576–588.
- [12] NG W L, BASSLER B L. Bacterial quorum-sensing network architectures[J]. Annual Review Genetics, 2009, 43(1):197.
- [13] KAI P, BASSLER B. Quorum-sensing signal-response systems in gram-negative bacteria[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(9):576.
- [14] MIYASHIRO T, OEHLERT D, RAY V A, et al. The putative oligosaccharide translocase SypK connects biofilm formation with quorum signaling in *Vibrio fischeri*[J]. Microbiology Open, 2015, 3(6):836–848.
- [15] KASPER S H, BONOCORA R P, WADE J T, et al. Chemical inhibition of kynureninase reduces *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing and virulence factor expression[J]. ACS Chemical Biology, 2016, 11(4):1106.
- [16] SIEHNEL R, TRAXLER B, AN D D, et al. A unique regulator controls the activation threshold of quorum-regulated genes in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(17):7916–7921.
- [17] LIU Y C, CHAN K G, CHANG C Y. Modulation of host biology by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecules: messengers or traitors[J]. Frontiers in Microbiology, 2015(6):e44034.
- [18] GOBBETTI M, ANGELIS M D, CAGNO R D, et al. Cell-cell communication in food related bacteria[J]. International Journal of Food Microbiology, 2007, 120(1/2):34–45.
- [19] XIAO G, DÉZIEL E, HE J, et al. MvfR, a key *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity LTTR-class regulatory protein, has dual ligands[J]. Molecular Microbiology, 2006, 62(6):1689–1699.
- [20] SYVITSKI R T, TIAN X L, SAMPARA K, et al. Structure-activity analysis of quorum-sensing signaling peptides from *Streptococcus mutans*[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(4):1441–1450.
- [21] SULLY E K, MALACHOWA N, ELMORE B O, et al. Selective chemical inhibition of agr quorum sensing in *Staphylococcus aureus* promotes host defense with minimal impact on resistance[J]. Plos Pathogens, 2014, 10(6):e1004174.
- [22] VASQUEZ J K, TAL-GAN Y, CORNILESCU G, et al. Simplified AIP-II peptidomimetics are potent inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC quorum sensing receptors[J]. Chembiochem, 2017, 18(4):413–423.
- [23] STURME M H J, KLEEREBEZEM M, NAKAYAMA J, et al. Cell to cell communication by autoinducing peptides in gram-positive bacteria[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2002, 81(1):233–243.
- [24] SLAMTI L, PERCHAT S, GOMINET M, et al. Distinct mutations in PlcR explain why some strains of the *Bacil-*

- lus cereus* group are nonhemolytic[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(11):3531.
- [25] LSP T, ITOH Y, NAGAI T. Divergent structure of the ComQXPA quorum-sensing components: molecular basis of strain-specific communication mechanism in *Bacillus subtilis*[J]. Molecular Microbiology, 2010, 37(5): 1159 – 1171.
- [26] LEE M, MORRISON D. Identification of a new regulator in *Streptococcus pneumoniae* linking quorum sensing to competence for genetic transformation[J]. Journal of Bacteriology, 1999, 181(16):5004 – 5016.
- [27] CALIVER A. Secondary education for Negroes [J]. School Review, 1933, 41(3): 231 – 232.
- [28] 郭秀春, 郑立, 崔志松, 等. 海绵共栖细菌 NJ6-3-1 基于群体感应调控的抗菌活性[J]. 微生物学报, 2008, 48(4):545 – 550.
- GUO X C, ZHENG L, CUI Z S, et al. Antibacterial activity of sponge associated marine bacterium *Pseudalteromonas sp.* NJ6-3-1 regulated by quorum sensing [J]. Acta Microbiologica Sinica, 2008, 48(4):545 – 550.
- [29] 赖柏民, 汪美贞, 沈东升. 细菌群体感应“合作-欺骗”研究进展[J]. 应用生态学报, 2017, 28(5): 1735 – 1742.
- LAI B M, WANG M Z, SHEN D S. Bacterial quorum sensing: cooperation and cheating[J]. Chinese Journal of Applied Ecology, 2017, 28(5):1735 – 1742.
- [30] DANDEKAR A A, CHUGANI S, GREENBERG E P. Bacterial quorum sensing and metabolic incentives to cooperate[J]. Science, 2012, 338:264 – 266.
- [31] KÜMMERLI R, BROWN S P. Molecular and regulatory properties of a public good shape the evolution of cooperation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107: 18921 – 18926.
- [32] SMITH J N, AHMER B M M. Detection of other microbial species by *Salmonella*: expression of the SdiA regulon[J]. J Bacteriol, 2003, 185:1357 – 1366.
- [33] LERAT E, MORAN N A. The evolutionary history of quorum sensing systems in bacteria[J]. Molecular Biology Evolution, 2004, 21:903 – 913.
- [34] CASE R J, LABBATE M, KJELLEBERG S. AHL-driven quorum sensing circuits: their frequency and function among the proteobacteria[J]. ISME Journal, 2008(2): 345 – 349.
- [35] 高学文, 齐放军, 姚仕义, 等. 枯草芽孢杆菌和苏云金芽孢杆菌的共培养及其对生物活性物质产生的影响[J]. 南京农业大学学报, 2003, 26(3):32 – 35.
- GAO X W, QI F J, YAO S Y, et al. Co-culture of *Bacillus subtilis* and *Bacillus thuringiensis* and its influence on production of bioactive substances[J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2003, 26(3):32 – 35.
- [36] CHANDLER J R, HEILMANN S, MITTLER J E, et al. Acyl-homoserine lactone-dependent eavesdropping promotes competition in a laboratory co-culture model[J]. The ISME Journal, 2012, 6(12):2219 – 2228.
- [37] KENDALL M M, SPERANDIO V. Quorum sensing by enteric pathogens[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2007, 23(1):10 – 15.
- [38] CLARKE M B, HUGHES D T, ZHU C, et al. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103(27):10420 – 10425.
- [39] BARBER C E, TANG J L, FENG J X, et al. A novel regulatory system required for pathogenicity of *Xanthomonas campestris* is mediated by a small diffusible signal molecule[J]. Molecular Microbiology, 1997, 24(3):555 – 566.
- [40] RYAN R P, DOW J M. Communication with a growing family: diffusible signal factor (DSF) signaling in bacteria [J]. Trends in Microbiology, 2011, 19(3):145 – 152.
- [41] HOLDEN M T G, RAM CHHABRA S, DE NYS R, et al. Quorum-sensing cross talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria[J]. Molecular Microbiology, 1999, 33(6): 1254 – 1266.
- [42] DIGGLE S P, CORNELIS P, WILLIAMS P, et al. 4-Quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*: old molecules, new perspectives [J]. International Journal of Medical Microbiology, 2006, 296(2):83 – 91.
- [43] KELLY R C, BOLITHO M E, HIGGINS D A, et al. The *Vibrio cholerae* quorum-sensing autoinducer CAI-1: analysis of the biosynthetic enzyme CqsA [J]. Nature Chemical Biology, 2009, 5(12):891 – 895.
- [44] FLODGAARD L R, DALGAARD P, ANDERSEN J B, et al. Nonbioluminescent strains of *Photobacterium phosphoreum* produce the cell-to-cell communication signal N-(3-Hydroxyoctanoyl) homoserine lactone[J]. Applied & Environmental Microbiology, 2005, 71(4):2113.
- [45] ROMERO M, AVENDAÑO HERRERA R, MAGARIÑO S B, et al. Acylhomoserine lactone production and degradation by the fish pathogen *Tenacibaculum maritimum*, a member of the cytophaga-flavobacterium-bacteroides (CFB) group [J]. Fems Microbiology Letters, 2010, 304(2):131 – 139.
- [46] 黄旭镇, 朱军莉, 赵二科, 等. LC-MS/MS 检测水产品源致病菌和腐败菌群体感应 AHLs 信号分子[J].

- 水产学报, 2014, 38(7):1040-1046.
- HUANG X Z, ZHU J L, ZHAO E K, et al. Detection of N-acylated-L-homoserine lactones of quorum sensing secreted by pathogen and spoilage bacteria from aquatic product using liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry[J]. Journal of Fisheries of China, 2014, 38(7):1040-1046.
- [47] 朱素芹, 张彩丽, 孙秀娇, 等. 食品腐败的关键调控机制之群体感应的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(10):3859-3864.
- ZHU S Q, ZHANG C L, SUN X J, et al. Research progress of the key regulation mechanism of quorum sensing on food spoilage[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2016, 7(10):3859-3864.
- [48] 张彩丽, 朱素琴, 汪映, 等. 一株沙雷氏菌的分离及其群体感应现象[J]. 生物技术通报, 2014(7):150-155.
- ZHANG C L, ZHU S Q, WANG Y, et al. Isolation, identification and quorum sensing of a *Serratia* spp. [J]. Biotechnology Bulletin, 2014(7):150-155.
- [49] LI T, CUI F, BAI F, et al. Involvement of acylated homoserine lactones (AHLs) of *Aeromonas sobria* in spoilage of refrigerated turbot (*Scophthalmus maximus* L.) [J]. Sensors, 2016, 16(7):1083.
- [50] BRUHN J B, CHRISTENSEN A B, FLODGAARD L R, 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 & Environmental Microbiology, 2004, 70(7):4293-4302.
- [51] NYCHAS G J, DOUROU D, SKANDAMIS P, et al. Effect of microbial cell-free meat extract on the growth of spoilage bacteria[J]. Journal of Applied Microbiology, 2009, 107(6):1819-1829.
- [52] 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.
- [53] WHAN L, DUNSTALL G, ROWE M T. A study of the growth kinetics of two *Pseudomonads* from pasteurized milk and the possible role of quorum sensing[J]. Milchwissenschaft-Milk Science International, 2000, 55(7):371-373.
- [54] DUNSTALL G, ROWE M T, WISDOM G B, et al. Effect of quorum sensing agents on the growth kinetics of *Pseudomonas* spp. of raw milk origin[J]. Journal of Dairy Research, 2005, 72(3):276-280.
- [55] CHRISTENSEN A B, RIEDEL K, EBERL L, et al. Quorum-sensing-directed protein expression in *Serratia proteamaculans* B5a[J]. Microbiology, 2003, 149(2):471-483.
- [56] MARTINS M L, PINTO U M, RIEDEL K, et al. Lack of AHL-based quorum sensing in *Pseudomonas fluorescens* isolated from milk[J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2014, 45(3):1039-1046.
- [57] KWAK J Y, LEE D H, PARK Y D, et al. Polyphasic assignment of a highly proteolytic bacterium isolated from a spider to *Serratia proteamaculans* [J]. Journal of Microbiology & Biotechnology, 2006, 16(10):1537-1543.
- [58] RASCH M, ANDERSEN J B, NIELSEN K F, et al. Involvement of bacterial quorum-sensing signals in spoilage of bean sprouts[J]. Applied & Environmental Microbiology, 2005, 71(6):3321-30.
- [59] CHANG P, LI H H, LIU J, et al. *In vitro* synergy of baicalein and gentamicin against vancomycin-resistant *Enterococcus* [J]. Journal of Microbiology Immunology & Infection, 2007, 40(1):56-61.
- [60] DONG Y H, GUSTI A A R, XU J L, et al. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an Nacyl homoserine lactonase [J]. Nature, 2001, 411(6839):813-821.
- [61] MOROHOSHI T, SHIONO T, TAKIDOUCHI K, et al. Inhibition of quorum sensing in *Serratia marcescens* AS-1 by synthetic analogs of N-acylhomoserine lactone[J]. Applied & Environmental Microbiology, 2007, 73(20):6339.
- [62] SONG Z, KONG K F, WU H, et al. Panax ginseng has antiinfective activity against opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* by inhibiting quorum sensing, a bacterial communication process critical for establishing infection [J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2010, 17(13):1040-1046.
- [63] WENG L, ZHANG Y, YANG Y, et al. Isolation of the autoinducer-quenching strain that inhibits LasR in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(4):6328.
- [64] 孙琦, 梁经纬, 王琳, 等. 细菌群体感应抑制剂的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2016(2):15-21.
- SUN Q, LIANG J W, WANG L, et al. Research progress on bacterial quorum sensing inhibitors[J]. Chemistry Bioengineering, 2016(2):15-21.
- [65] 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]. Journal of Chromatography A, 2000, 898(2):153-165.
- [66] YANG F, WANG L H, WANG J, et al. Quorum

- quenching enzyme activity is widely conserved in the sera of mammalian species [J]. *Febs Letters*, 2005, 579(17):3713–3717.
- [67] GIVSKOV M, DE N R, MANEFIELD M, et al. Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signalling [J]. *Journal of Bacteriology*, 1996, 178(22): 6618–6622.
- [68] DING T, LI T, LI J. Identification of natural product compounds as quorum sensing inhibitors in *Pseudomonas fluorescens* P07 through virtual screening[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, 26: 4088–4099.
- [69] WILLIAMS T C, AVERESCH N J H, WINTER G, et al. Quorum-sensing linked RNA interference for dynamic metabolic pathway control in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Metabolic Engineering*, 2015, 29:124–134.
- [70] ZOU Z, LI S, HE D, et al. A versatile stimulus-responsive metal-organic framework for size/morphology tunable hollow mesoporous silica and pH-triggered drug delivery[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(11):2126–2132.
- [71] ANAND P, YU T, LINGCHONGY Y. Optimality and robustness in quorum sensing (QS) mediated regulation of a costly public good enzyme[J]. *PNAS*, 2012, 109(48):19810–19815.

Research Progress on Microbial Quorum Sensing System and Its Application in Modern Food Industry

LI Jianrong^{1,2}, LI Tingting³, WANG Dangfeng⁴

(1. College of Food Science and Technology/National & Local Joint Engineering Research Center of Storage, Processing and Safety Control Technology for Fresh Agricultural and Aquatic Products, Bohai University, Jinzhou 121013, China;

2. Collaborative Innovation Center of Seafood Deep Processing, Dalian Polytechnic University, Dalian 116634, China;

3. College of Life Science, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China;

4. College of Food, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: The quorum sensing system is a gene expression regulation system widely existing in a variety of microorganisms. It can realize the targeted regulation of related genes by the density perception of specific signal molecules, and exhibit different behaviors and characteristics in comparison with that in low density conditions, which helps to adapt the changes of environment. Due to the obvious biological universality, unique mechanism and high efficiency of quorum sensing regulation, it had become a research hotspot in the field of microbiology in recent years. As an important research object in food industry, microorganisms played important roles in research fields such as food preservation, probiotics production, food fermentation, green biosynthesis, microbial preservative and flavor agent production, etc. Therefore, to clarify the role of quorum sensing system in the above fields might be helpful to promote the further development of microorganisms in food production. This review focused on the main types of quorum sensing and the related regulatory mechanisms and summarized its important role in food spoilage and potential application in the future food industry. The future development of quorum sensing in food research was prospected, which might provide theoretical basis for the development of new food related technology based on quorum sensing.

Keywords: microorganisms; quorum sensing; regulatory mechanism; food spoilage; signal molecular; quorum quenching