

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014060

文章编号: 1004-0374(2014)04-0414-05

## AI-2/LuxS群体感应系统介导乳酸杆菌益生特性研究进展

姜黎明, 康子腾, 柳陈坚, 李晓然, 罗义勇\*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

**摘要:** 群体感应 (quorum sensing, QS) 是细菌间通过化学信号分子进行信息传递的一种形式。信号分子可以分为 4 大类: 寡肽 (oligopeptides)、酰基高丝氨酸内酯 (acyl-homoserine lactone, AHL)、自体诱导物 2 (autoinduction-2, AI-2) 和扩散信号因子 (diffusible signal factor, DSF), 其中 AI-2 和其生物合成关键酶 LuxS 组成的 QS 系统 (AI-2/LuxS 系统) 介导革兰氏阳性 ( $G^+$ ) 和阴性 ( $G^-$ ) 细菌的种内和种间信息交流。乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 是一种存在于人体内的益生菌, 具有抑制病原微生物、维持肠道微生态平衡和增强机体免疫力等生理功能。综述了 AI-2/LuxS QS 系统介导 *Lactobacillus* 耐酸、抑制病原微生物、对肠表皮细胞的黏附和形成生物膜以及在动物消化道中的存活性等益生特性方面的分子机制。

**关键词:** 乳酸杆菌; 群体感应; AI-2/LuxS; 益生特性

**中图分类号:** Q939.95      **文献标志码:** A

### The research advances of AI-2/LuxS quorum sensing system mediating *Lactobacillus* probiotic properties

JIANG Li-Ming, KANG Zi-Teng, LIU Chen-Jian, LI Xiao-Ran, LUO Yi-Yong\*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** Quorum sensing (QS) is a form of bacterial cell-cell communication through production and perception of chemical signal molecules. The informational molecules can be divided into four categories: oligopeptides, acyl-homoserine lactone (AHL), autoinducers-2 (AI-2) and diffusible signal factor (DSF). Among them, AI-2 and its synthase LuxS constitute the AI-2/LuxS QS system, which mediates the intraspecies and interspecies information communication among gram-positive bacteria ( $G^+$ ) and gram-negative bacteria ( $G^-$ ). *Lactobacillus* is a family of probiotics which exist in the human body, possess physiological characteristics of inhibiting pathogenic microorganisms, maintaining intestinal micro-ecological balance and enhancing the immunity of body, and etc. This article reviews the role and molecular mechanisms of the AI-2/LuxS system in the regulation of acid tolerance, inhibition of pathogenic microorganisms, adhesion and colonization to intestinal epithelial cells, formation of biofilm, and viability in the digestive tract of animals of *Lactobacillus*.

**Key words:** *Lactobacillus*; quorum sensing; AI-2/LuxS; probiotic properties

乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 是乳酸菌 (Lactic acid bacteria, LAB) 最大的一个属, 因其形态呈杆状或球状以及能发酵碳水化合物 (主要为葡萄糖) 并产生大量乳酸而得名<sup>[1]</sup>。*Lactobacillus* 是一群生活在机体内、益于宿主健康的微生物, 它维护人体健康和调节免疫功能的作用已被广泛认可<sup>[2]</sup>。*Lactobacillus* 的益生特性包括对酸的耐受能力、抑制病原微生物的生长、对肠表皮细胞的黏附和形成生物膜、调节

机体胃肠道微生态平衡以及在动物消化道中的存活性等方面。

群体感应 (quorum sensing, QS) 又称为自体诱

收稿日期: 2013-11-07; 修回日期: 2013-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31260028, 31300068); 云南省应用基础研究项目 (2010ZC056)

\*通信作者: E-mail: yyongluo168@yahoo.com; Tel: 0871-65920759

导 (autoinduction, AI), 是细菌间通过化学信号分子进行信息传递的一种形式。某些细菌在繁殖过程中会向周围环境分泌特定的信号分子 (即微生物通讯的语言), 随着特定环境中微生物数量的急剧增加, 由细菌分泌的信号分子的浓度也会相应升高, 当信号分子的浓度达到一个阈值时, 这些信号分子与转录因子结合形成复合物, 激活其下游基因的表达, 从而表现出单个细胞无法从事的某些生理功能和调节机制。这一过程称为 QS 或密度依赖的基因调控, 这一调控系统称为 QS 系统<sup>[3]</sup>。

关于 QS 现象的研究起源于对费氏弧菌 (*Vibrio fischeri*) 生物发光现象分子机制的探究。20 世纪 60 年代, 一种海洋细菌 *V. fischeri* 的发光现象引起了微生物学家和生化家的兴趣, Eberhard<sup>[4]</sup> 和 Neelson 等<sup>[5-6]</sup> 报道了 *V. fischeri* 的菌体密度与生物发光之间的关系: 当该细菌在海水中分散生活时, 菌体浓度低, 没有发光现象出现; 当它与某些海洋鱼类的发光器官共生时, 菌体的细胞密度增加, 细菌会出现发光现象。Visiek 等<sup>[7]</sup> 进一步研究表明, 这种发光现象是受细菌本身的 QS 调节系统所控制的。随后, Bassler<sup>[8]</sup> 在另外一种发光的海洋哈氏弧菌 (*V. harveyi*) 中也发现了密度感应现象, 并把哈氏弧菌存在的信号系统分为自体诱导物 1 (autoinduction-1, AI-1)——AI-1 是酰基高丝氨酸内酯 (AHL) 类化合物, 和自体诱导物 2 (autoinduction-2, AI-2)——AI-2 就是 AI-2/LuxS QS 系统中的 AI-2, 即种内密度感应信号系统和种间密度感应信号系统。

后来, 人们陆续在其他的细菌中发现很多重要的生理过程与 QS 系统相关, 如菌体发光、抗生素的合成、酸耐受、毒力因子的产生、抑菌作用、胞外多糖的合成、细菌丛集、益生菌黏附肠表皮细胞以及生物膜形成等<sup>[9-16]</sup>。

## 1 AI-2/LuxS QS系统

根据细菌信号种类 (如 AI-2 和 DSF) 的不同, QS 系统可分为 3 种代表性的类型: (1) 革兰氏阳性 ( $G^+$ ) 细菌中的种内信号通讯使用的语言是寡肽; (2) 革兰氏阴性 ( $G^-$ ) 细菌利用 AHL 和扩散信号因子 (DSF) 作为信号分子实现种内和种间细胞通讯<sup>[16]</sup>; (3) 不同种的细菌之间也能进行交流, 交流所用的语言有 AI-2, 这种信号分子存在于大多数细菌中, 是许多细菌进行种内和种间交流的通用语言<sup>[17-18]</sup>。

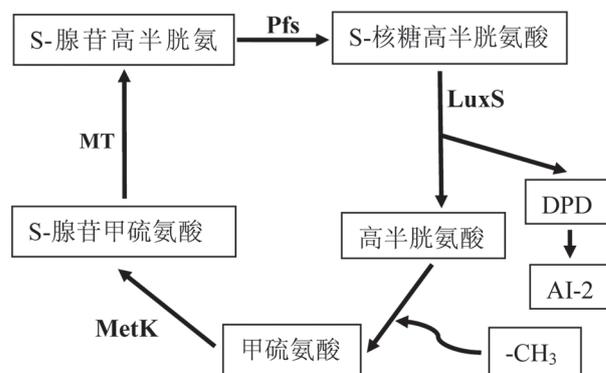
AI-2 是一种呋喃酮类化合物, 为对称的双五圆环结构的呋喃酮酰硼酸二酯 (furanosyl boratediester),

它是甲硫氨酸循环通路——甲基循环的一个副产品<sup>[19]</sup>。AI-2 在细菌体内由 LuxS 催化合成, *luxS* 基因广泛存在于  $G^+$  和  $G^-$  细菌中, 且具有很高的保守性<sup>[20]</sup>。代谢学研究发现, LuxS 是细菌硫代谢甲基循环中的一个代谢酶, 在代谢过程中 AI-2 作为副产物被合成 (图 1), 所以 LuxS 肩负着代谢和信号传递的双重功能, *luxS* 基因变异影响某些表型的改变, 至于这些表型改变的原因是密度感应 (信号传递) 的中断还是生物合成 (代谢) 途径破坏还没有明确的定论<sup>[21-24]</sup>。本文对 AI-2/LuxS QS 系统介导 *Lactobacillus* 益生特性的分子机制进行综述, 希望可以帮助对 AI-2/LuxS QS 系统的认识。

## 2 AI-2/LuxS QS系统介导*Lactobacillus*益生特性的分子机制

### 2.1 AI-2/LuxS QS系统介导*Lactobacillus*的耐酸性

众所周知, 人体正常胃液的 pH 一般低于 3。益生菌要产生益生特性必须要有穿越胃肠道的能力, 也就是要有抵抗胃酸的能力, 所以对外界环境应力, 如 pH 的适应性, 是考量 *Lactobacillus* 益生特性的重要指标。利用哈氏弧菌 (*V. harveyi*) 作为检测目标菌种是否能产生 AI-2 分子的报告菌株, Moslehi-Jenabian 等<sup>[12]</sup> 研究发现, 4 种 *Lactobacillus* 菌株 [鼠李糖乳酸杆菌 (*Lb. rhamnosus*) GG、唾液乳酸杆菌 (*Lb. salivarius*) UCC118、嗜酸乳酸杆菌 (*Lb. acidophilus*) NCFM 和约氏乳酸杆菌 (*Lb. johnsonii*) NCC533] 在指数早期开始合成 AI-2。AI-2 分子浓度在指数中期继续上升, 最后在指数晚期 (*Lb.*



MetK: S-腺苷甲硫氨酸合成酶; MT: 甲基转移酶; Pfs: S-腺苷高半胱氨酸核苷酸酶; DPD (4,5-二羟基-2,3-戊二酮) 经重排产生活性 AI-2 分子。图片根据 Buck 等<sup>[10]</sup> 和 Di Cagno 等<sup>[11]</sup> 绘制。

图1 AI-2生物合成路线

*rhamnosus* GG) 或平台期 (*Lb. salivarius* UCC118、*Lb. acidophilus* NCFM 和 *Lb. johnsonii* NCC533) 达到最大值, 该结果说明 AI-2 确实是 *Lactobacillus* 的群体信号分子。同时, 作者研究了酸胁迫条件下, *Lb. acidophilus* NCFM 和 *Lb. rhamnosus* GG 的 AI-2 活性变化规律, 发现随着 pH 的降低, AI-2 活性显著增加, 说明在严峻环境下, 微生物会产生更多的 AI-2 来应对<sup>[25]</sup>。此外, *Lb. rhamnosus* GG 和 *Lb. acidophilus* NCFM 的 *luxS* 基因转录水平具有和 AI-2 活性相同的变化规律, 该结果再一次证明了 *luxS* 是 AI-2 产生路径的关键基因。综上所述, 在酸胁迫下, 某些 *Lactobacillus* 通过提高 *luxS* 基因转录水平使群体感应信号分子 AI-2 活性增强, 该现象暗示 AI-2/LuxS QS 系统可能参与某些 *Lactobacillus* 的酸适应过程, 使细菌可以通过胃肠道而存活下来, 并且可能在肠道细菌间的交流中具有一定作用。

其他 *Lactobacillus luxS* 基因和酸适应相关的证据来自于 Azcarate-Peril 等<sup>[26]</sup> 和 Lebeer 等<sup>[27]</sup> 的研究。通过全基因组芯片分析, Azcarate-Peril 等<sup>[26]</sup> 发现, 相对于 *Lb. acidophilus* NCFM 野生型菌株, 双组分信号转导系统突变菌株除了对酸更敏感外, 酸胁迫下使包括 *luxS* 在内的 80 多个基因表达水平上调; Moslehi-Jenabian 等<sup>[12]</sup> 推测 *Lb. acidophilus* NCFM 可能通过增加 *luxS* 等基因的表达介导对酸的适应。此外, Lebeer 等<sup>[27]</sup> 的研究发现, *Lb. rhamnosus* GG *luxS* 基因突变株减弱了在胃汁中的存活性, 说明 *luxS* 基因在抗胃汁胁迫 (酸胁迫) 中发挥了关键作用。

## 2.2 AI-2/LuxS QS系统介导*Lactobacillus*的抑菌作用

能够抑制病原微生物生长是衡量 *Lactobacillus* 能否作为益生菌的另外一个重要指标。近年来, 有些实验支持“AI-2/LuxS QS 系统参与了 *Lactobacillus* 的抑菌过程”这样一个结论。2011 年, Moslehi-Jenabian 等<sup>[13]</sup> 研究发现, 病原菌单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 与 *Lb. acidophilus* NCFM 共培养后, 其生长明显受到影响, 而 *Lb. acidophilus* NCFM 的生长几乎没有变化。进一步研究发现, 活的 *L. monocytogenes* 或无细胞上清液与 *Lb. acidophilus* NCFM 共培养, *Lb. acidophilus* NCFM *luxS* 基因转录水平在指数生长中期显著增加; 但与热致死的 *L. monocytogenes* 共培养时, *Lb. acidophilus* NCFM *luxS* 基因转录没有变化, 说明 *L. monocytogenes* 分泌的化合物可以增加 *Lb. acidophilus* NCFM *luxS* 基因的

转录水平。由于 *luxS* 基因是 AI-2 合成途径的一个关键基因, *luxS* 基因转录水平增加应该会造成 AI-2 信号分子浓度增加, 因此推测 AI-2/LuxS QS 系统可能在 *Lb. acidophilus* 对某些病原菌的抑制过程中起作用。

## 2.3 AI-2/LuxS QS系统介导*Lactobacillus*对肠道的黏附和形成生物膜

*Lactobacillus* 在肠表皮细胞上的黏附性直接影响其定植于肠道并形成生物膜的能力。然而, 目前 AI-2/LuxS QS 系统与 *Lactobacillus* 黏附并定植于肠道直接相关的报道很少。利用基因敲除等分子生物学技术, Buck 等<sup>[10]</sup> 发现, 相对于野生型菌株, *Lb. acidophilus luxS* 基因缺失突变株虽然生长状况没有变化, 但已经丧失了产生 AI-2 的能力。随后的研究发现, 该 *luxS* 基因缺失突变株黏附肠表皮 Caco-2 细胞的能力下降了 58%。Buck 等<sup>[10]</sup> 推测, AI-2/LuxS QS 系统在 *Lb. acidophilus* 黏附肠表皮中发挥了重要作用。

生物膜是指由许多微生物细胞黏附在一起形成的膜。细菌生物膜的形成一般受 QS 系统所调控<sup>[14]</sup>, 同时有文献报道, 细菌形成生物膜有利于它们在所生长的环境中生存<sup>[28]</sup>, 因此, 益生菌通过 QS 系统介导生物膜形成对其发挥益生特性应该具有重要作用。Lebeer 等<sup>[14]</sup> 发现 *Lb. rhamnosus* CMPG5412 和 *Lb. rhamnosus* CMPG5413 *luxS* 基因缺失突变株在 AOAC 介质 (15 g/L 脲化牛奶、5 g/L 酵母膏、10 g/L 葡萄糖、5 g/L 番茄汁、2 g/L 磷酸二氢钾、1 g/L 聚山梨酯 80) 中形成生物膜的能力都下降; 但 *luxS* 基因回补实验却显示不同的结果: *Lb. rhamnosus* CMPG5412 *luxS* 基因缺失突变株生物学形状的改变可以完全被有功能的 *luxS* 基因回补, 并且在培养液中添加 *Lb. rhamnosus* CMPG5412 野生型菌株上清液至 10% 的浓度或添加不同浓度 (1 nmol/L~1 μmol/L) 人工合成的 DPD(4,5-二羟基-2,3-戊二酮, AI-2 的前体分子, 见图 1 说明), 可以部分回补 *Lb. rhamnosus* CMPG5412 *luxS* 基因缺失突变株生物膜的形成; 而 *Lb. rhamnosus* CMPG5413 *luxS* 基因缺失突变株不能通过遗传 (突变株中表达野生型菌株 *luxS* 基因) 和营养 (培养基中添加 AI-2 分子等) 方法进行回补。这些结果说明, 在 *Lb. rhamnosus* CMPG5412 生物膜形成过程中, AI-2/LuxS QS 系统具有一定功能, 而 *Lb. rhamnosus* CMPG5413 *luxS* 基因只行使甲基代谢功能。此外, 同样利用基因敲除和回补等方法对 *luxS* 基因的生物学功能进行研

究, Tannock 等<sup>[29]</sup>发现, *Lb. reuteri*100-23C *luxS* 基因缺失突变株在塑料固体表面形成的生物膜比野生型菌株要厚, 并且体内实验结果显示, 突变株在小鼠前胃肠表皮细胞表面形成的生物膜厚度是野生型菌株的 2 倍; 但添加 AI-2 并不能使 *luxS* 基因缺失突变株恢复到野生型菌株生物膜的厚度。以上结果表明, AI-2/LuxS QS 系统在 *Lactobacillus* 体内外环境下单菌株生物膜形成中具有一定的作用, 但该作用可能具有物种或菌株特异性, 需要对更多不同微生物 *luxS* 基因进行深入的功能研究才能获得更加明确的结果。

#### 2.4 AI-2/LuxS QS系统介导*Lactobacillus*在动物消化道的存活过程

众所周知, 益生菌在动物消化道的存活能力是其发生益生功能的前提条件。Lebeer 等<sup>[27]</sup>发现 *Lb. rhamnosus* GG *luxS* 基因缺失突变株在模拟胃液中的抵抗力下降, 并且给小鼠喂食相同数量的野生型和 *luxS* 基因缺失突变株, 90 min 后检测粪便中的细菌数, 结果发现 *luxS* 基因缺失突变株数量仅是野生型菌株的 10%, 说明 *luxS* 基因影响 *Lb. rhamnosus* GG 在小鼠胃肠道中的持久性和存活率, 进一步推测 AI-2/LuxS QS 系统可能与 *Lactobacillus* 在动物消化道中的适应性密切相关。

另外, 同样利用基因敲除方法研究 *luxS* 基因的生物功能, 2005 年, Tannock 等<sup>[29]</sup>发现, 在指数生长期, *Lb. reuteri* 100-23C *luxS* 基因缺失突变株的 ATP 产量是野生型菌株的 65%。Kaper 和 Sperandio<sup>[30]</sup>发现, 与野生型菌株相比, *luxS* 基因缺失突变株在盲肠生态系统中的竞争性能下降, 该竞争力的下降可能归因于磷酸化底物水平和 S-腺苷甲硫氨酸相关代谢过程发生改变, 或自体诱导分子 AI-2 产量的下降。由此可以推测, *Lb. reuteri* 100-23C AI-2/LuxS QS 系统在动物消化道的存活过程中可能有比较重要的作用。

### 3 问题与展望

目前, AI-2/LuxS QS 系统介导病原微生物致病机理等方面的研究比较多, 如 AI-2/LuxS QS 系统介导肠病原大肠杆菌 (*Enteropathogenic E. coli*) 毒力基因的表达和生物膜生成<sup>[31-33]</sup>、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 的能动性<sup>[34]</sup>、*L. monocytogenes* 的生物膜生成<sup>[35]</sup>、变异链球菌 (*Streptococcus mutans*) 耐酸和抗氧化性<sup>[36-37]</sup>等。而 AI-2/LuxS QS 系统介导益生菌, 特别是 *Lactobacillus* 在抑菌效果、黏附性、

耐酸性及在动物消化道中的存活性等这些益生特性方面的研究比较少, 并且 AI-2/LuxS QS 系统介导 *Lactobacillus* 对胆盐的耐受、调节肠道微生态平衡以及对机体的免疫调节等益生特性还未见报道。在前期的研究中, 本实验室从云南传统发酵豆制品——豆豉中, 分离鉴定了一株益生效果较好的 *Lb. plantarum*。利用焦磷酸测序测定了其全基因组序列 (结果未显示), 生物信息学分析发现, 该菌种具有两个 *luxS* 基因, 由图 1 可知 *luxS* 基因编码产生的 LuxS 蛋白酶既参与甲基循环, 又参与群体感应信号分子 AI-2 的合成, 因此推测本实验室分离的这株 *Lb. plantarum* 中两个 *luxS* 基因: 一个参与甲基代谢, 另外一个参与群体感应, 该部分的证明工作正在进行中。至于 AI-2 群体感应相关的 *luxS* 基因和参与甲基循环代谢相关的 *luxS* 基因是不是同一个基因还不得而知。

由于 LAB 在发酵食品营养和风味等方面所作出的杰出贡献, 以及在食品工业、人类健康和疾病预防中的巨大应用潜力, 对 LAB 益生特性的分子机制研究显得非常重要<sup>[2]</sup>。目前, *Lactobacillus* AI-2/LuxS QS 系统与益生特性的研究主要集中在两者间是否确实存在直接联系和 *luxS* 基因的生物功能两方面。*luxS* 基因仅仅是在甲基循环中发挥作用, 还是作为信号分子 AI-2 的关键合成基因行使 QS 功能是研究的热点, 同时也是难点。目前, 基因组、转录组和代谢组等组学技术已经被成功应用在多种微生物中<sup>[38]</sup>, 这为成功研究 LAB 益生特性的分子机制提供了有利手段和可靠保证。通过基因敲除方法和各种组学技术研究 *Lactobacillus* QS 系统的功能, 可以为揭示 AI-2/LuxS QS 系统介导 LAB 益生特性的分子机制提供理论支撑。

#### [参 考 文 献]

- [1] 刘振民, 骆承庠. 乳酸菌发酵剂生物工程技术. 食品与发酵工业, 2000, 26(4): 68-72
- [2] 刘振民. 乳酸菌益生特性及应用 [C]. 杭州: 中国奶业协会年会议论文集(下册), 2009: 5-30
- [3] Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. Annu Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 319-46
- [4] Eberhard A. Inhibition and activation of bacterial luciferase synthesis. J Bacteriol, 1972, 109(3): 1101-5
- [5] Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. J Bacteriol, 1970, 104(1): 313-22
- [6] Nealson KH, Hastings JW. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. Microbiol Res, 1979, 43(4): 496-518

- [7] Visiek KL, Foster J, Doino J, et al. *Vibrio fischeri lux* genes play an important role in colonization and development of the host light organ. *J Bacteriol*, 2000, 182(16): 4578-86
- [8] Bassler BL. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. *Curr Opin Microbiol*, 1999, 2: 582-7
- [9] 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): 269-75
- [10] Buck BL, Azcarate-Peril MA, Klaenhammer TR. Role of autoinducer-2 on the adhesion ability of *Lactobacillus acidophilus*. *J Appl Microbiol*, 2009, 107(1): 269-79
- [11] Di Cagno R, De Angelis M, Calasso M, et al. Proteomics of the bacterial cross-talk by quorum sensing. *J Proteomics*, 2011(1), 74: 19-34
- [12] Moslehi-Jenabian S, Gori K, Jespersen L. AI-2 signalling is induced by acidic shock in probiotic strains of *Lactobacillus* spp. *Int J Food Microbiol*, 2009, 135(3): 295-302
- [13] Moslehi-Jenabian S, Vogensen F, Jespersen L. The quorum sensing *luxS* gene is induced in *Lactobacillus acidophilus* NCFM in response to *Listeria monocytogenes*. *Int J Food Microbiol*, 2011, 149(3): 269-73
- [14] Lebeer S, De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, et al. Functional analysis of *luxS* in the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals a central metabolic role important for growth and biofilm formation. *J Bacteriol*, 2007, 189(3): 860-71
- [15] Zottola EA, Sasahara KC. Microbial biofilms in the food processing industry-should they be a concern? *Int J Food Microbiol*, 1994, 23(2): 125-48
- [16] Deng YY, Wu JE, Tao F, et al. Listening to a new language: DSF-based quorum sensing in gram-negative bacteria. *Chem Rev*, 2011, 111(1): 160-73
- [17] 赵丽萍. 金黄色葡萄球菌AI-2群体感应系统的调控 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2010: 4-8
- [18] Chen X, Schauder S, Potier N. et al. Structural identification of a bacterial quorum sensing signal containing boron. *Nature*, 2002, 415(6871): 545-9
- [19] De Keersmaecker SC, Varszegc, van Boxel N, et al. Chemical synthesis of (S)-4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione, a bacterial signal molecule precursor, and validation of its activity in *Salmonella typhimurium*. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19563-8
- [20] De Keersmaecker SC, Sonck K, Vanderleyden J. Let LuxS speak up in AI-2 signaling. *Trends Microbiol*, 2006, 14(3): 114-9
- [21] Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6(2): 191-7
- [22] Winzer K, Hardie KR, Williams P. LuxS and autoinducer-2: their contribution to quorum sensing and metabolism in bacteria. *Adv Appl Microbiol*, 2003, 53: 291-396
- [23] Hardie KR, Heurlier K. Establishing bacterial communities by word of mouth: LuxS and autoinducer 2 in biofilm development. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(8): 635-43
- [24] Vendeville A, Winzer K, Heurlier K, et al. Making 'sense' of metabolism: autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(5): 383-96
- [25] Rogers PD, Liu TT, Barker KS, et al. Gene expression profiling of the response of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin. *J Antimicrob Chemoth*, 2007, 59(4): 616-26
- [26] Azcarate-Peril MA, McAuliffe O, Altermann E, et al. Microarray analysis of a two-component regulatory system involved in acid resistance and proteolytic activity in *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(10): 5794-804
- [27] Lebeer S, Claes IJ, Verhoeven TL, et al. Impact of *luxS* and suppressor mutations on the gastrointestinal transit of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(15): 4711-8
- [28] Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofilms. *Ann Rev Microbiol*, 1995, 49: 711-45
- [29] Tannock GW, Ghazally S, Walter G, et al. Ecological behavior of *Lactobacillus reuteri* 100-23 is affected by mutation of the *luxS* gene. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(12): 8419-25
- [30] Kaper JB, Sperandio V. Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. *Infect Immun*, 2005, 73(6): 3197-209
- [31] Medellin-Peña MJ, Griffiths MW. Effect of molecules secreted by *Lactobacillus acidophilus* strain La-5 on *Escherichia coli* O157:H7 colonization. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(4): 1165-72
- [32] Sperandio V, Li CC, Kaper BJ. Quorum-sensing *Escherichia coli* regulator A: a regulator of the LysR family involved in the regulation of the locus of enterocyte effacement pathogenicity island in enterohemorrhagic *E. coli*. *Infect Immun*, 2002, 70(6): 3085-93
- [33] Kjelleberg S, Givskov M. The biofilm mode of life: mechanisms and adaptations [M]. Denmark: Horizon Bioscience, 2007: 122-39
- [34] Elvers KT, Park SF. Quorum sensing in *Campylobacter jejuni*: detection of a *luxS* encoded signalling molecule. *Microbiology*, 2002, 148(5): 1475-81
- [35] Challan Belval S, Gal L, Margiewes S, et al. Assessment of the roles of LuxS, S-ribosyl homocysteine, and autoinducer 2 in cell attachment during biofilm formation by *Listeria monocytogenes* EGD-e. *Appl Environ Microbiology*, 2006, 72(4): 2644-50
- [36] Wen ZT, Burne RA. LuxS-mediated signaling in *Streptococcus mutans* is involved in regulation of acid and oxidative stress tolerance and biofilm formation. *J Bacteriol*, 2004, 186(9): 2682-91
- [37] Sztajer H, Lemme A, Vilchez R, et al. Autoinducer-2-regulated genes in *Streptococcus mutans* UA159 and global metabolic effect of the *luxS* mutation. *J Bacteriol*, 2008, 190(1): 401-15
- [38] Wilson CM, Aggio RB, Toole PW, et al. Transcriptional and metabolomic consequences of *luxS* inactivation reveal a metabolic rather than quorum-sensing role for LuxS in *Lactobacillus reuteri* 100-23. *J Bacteriol*, 2012, 194(7): 1743-6