

细菌群体感应系统在合成生物学中的应用进展

罗博煜¹, 刘拓宇¹, 孙智², 滕越^{1*}

1. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100071;

2. 北京大学定量生物学中心, 北京大学-清华大学生命科学联合中心, 北京大学前沿学科交叉研究院, 北京 100871

* 联系人, E-mail: yueteng@me.com

2024-06-19 收稿, 2024-10-21 修回, 2024-11-28 接受, 2024-12-02 网络版发表

国家自然科学基金(32270813)资助

摘要 群体感应系统(quorum sensing system, QS)是一种感应细胞密度, 并相应地调控基因表达的自诱导系统. 细菌利用群体感应系统实现细胞间通讯, 响应邻近群落的种群密度和物种间与物种内组成的变化, 调控菌体的生理特性, 对细菌群体的稳定性具有重要作用. 群体感应系统因其结构简单、机理清晰而广泛应用于合成生物学的研究. 本综述概述了群体感应系统的工作原理, 并基于不同自诱导因子对群体感应系统进行分类, 分析了其多样性、串扰和正交性等特点, 说明了群体感应系统调控蛋白与信号分子的结合机制, 阐述了群体感应系统用于生物传感器, 特别是肠道和皮肤菌群监测以及构建合成生物学群落等合成生物学中的应用, 旨在加深对群体感应系统调控机制的理解, 以期为更加全面且深入探究群体感应系统调控机制和扩大其在合成生物学中的应用范围提供帮助.

关键词 群体感应系统, 合成生物学, 细胞间通讯, 合成微生物群落, 生物传感器

群体感应系统(quorum sensing, QS)是一种通过细胞产生、释放和感知外源性信号分子来调节群体行为和基因表达, 从而实现群体行为的通信机制. 通过这种机制实现群体行为的协调^[1]. 在此过程中, 微生物体内产生的信号分子随着细菌密度的增加而积累, 这些信号分子在达到阈值后通过配体-受体相互作用来触发细胞内的信号转导途径, 最终导致特定基因的表达或抑制. 最初群体感应系统为Nealson等人^[2]在海洋费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)中发现的LuxR/LuxI群体感应系统, 并验证了该细菌发光的现象受细菌群体感应的控制. 群体感应系统在微生物体中起着多种重要的生理和生态学功能, 包括协调生物体群体行为、形成生物膜、调控生物体的毒性和致病性、控制生物体的生长和代谢等^[3]. 因此, 群体感应系统不仅对细菌的生存和适应性至关重要, 还在生物与生物之间的相互作用、微生物在环境中的功能以及与宿主的关系中发挥着重要

作用.

合成生物学是一门旨在设计具有可预测行为的生物系统的科学, 可以为设计和操纵群体感应系统提供工具^[4-6]. 群体感应系统是合成生物学研究中常用的细胞间通讯(cell-cell communication)工具. 在当前的合成生物学中, 群体感应系统通常用于逻辑门的构建、不同种群数量的控制和细菌生物膜生成等方面^[7]. 合成生物学也利用群体感应信号进行细胞间通讯, 实现了多项功能, 包括群体共振、新型自主给药和底盘细胞扩展等^[8]. 在生物医学领域, 细胞间通信被用于肠道和皮肤微生物组的检测^[9]; 在代谢工程领域, 合成生物学通过细胞间通信构建合成微生物群落, 动态调节种群密度, 进行共培养发酵, 从而最大限度地利用底物, 提高目标产物的产量和产率^[10]. 本文旨在加深对群体感应系统调控机制的理解, 并通过合成生物学改造扩大其应用范围. 本文从合成生物学的角度研究群体感应

引用格式: 罗博煜, 刘拓宇, 孙智, 等. 细菌群体感应系统在合成生物学中的应用进展. 科学通报, 2024, 69: 5213–5224

Luo B Y, Liu T Y, Sun Z, et al. Research progress of bacterial quorum sensing systems in synthetic biology applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 5213–5224, doi: [10.1360/TB-2024-0659](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0659)

系统的不同功能和应用. 首先, 简单地介绍了群体感应的定义和分类. 对群体感应系统的原理进行了概述, 根据不同的自诱导因子对群体感应系统进行分类; 分析了其多样性、串扰和正交性等特点; 举例分析了群体感应系统的工程化改造, 并对其通过在生物传感器和合成微生物群落等合成生物学中的应用进展进行了梳理, 希望推进合成生物学技术于群体感应系统的联系, 为未来群体感应系统在更广阔领域的高效应用提供参考.

1 群体感应系统分类

1.1 AHL介导的群体感应系统

群体感应是细菌种间通讯的手段之一, 使得单个细菌能够获取关于周围环境的信息, 并与其相邻菌株协调活动. 不同的细菌使用不同的小分子信号分子来进行群体感应, 这些信号分子被称为自诱导因子(auto-inducer, AI)(图1). 在革兰氏阴性菌中, 群体感应系统通常由N-酰基高丝氨酸内酯(N-acyl-L-homoserine lactones, AHL)信号分子诱导. 目前已知的AHL信号分子有40余种, 超过70种细菌产生AHL型群体感应信号^[11]. 许多革兰氏阴性细菌利用LuxI/LuxR类群体感应系统, 产生一系列AHL信号, 每种生物体产生不同的AHL分子, 通常脂肪酸链的长度也不同, AHL分子的碳链长度不同, 短链分子(4~8个碳原子)可以通过自由扩散进出细胞, 长链分子(10~12个碳原子)需要主动运输通过细

胞膜. 生物体主要识别自身产生的AHL分子^[12]. 当这些信号与LuxR同源物结合时, 调节控制多种性状的基因的表达. 第一个AHL分子, N-3-氧己酰-L-高丝氨酸内酯(3OC6-HSL), 于20世纪80年代在海洋细菌费氏弧菌中发现, 并被证明可以控制细菌发光^[13]. 在费氏弧菌中, AHL诱导的群体感应系统由3个遗传元件组成: 自诱导因子合成酶基因*luxI*, 转录激活因子基因*luxR*以及一个双向*lux*启动子. LuxI合成的AHL分子能够自由地通过细胞膜扩散, 其浓度随着细菌密度的提高不断上升, 并在达到阈值后与LuxR结合, 结合复合物激活双向启动子, 导致荧光素酶基因*luxCDABE*的转录^[13]. 此外, 在其他物种中也存在同源群体感应系统, 包括铜绿假单胞菌和哈维弧菌. AHL分子穿过细胞膜, 而不需要特定的转运体. 因此包含AHL系统的组件是基因元件库中最常用的部件之一, 合成生物学家经常使用AHL-QS系统(由AHL诱导的群体感应系统)构建合成电路, 并通过调整群体感应信号的组合和浓度, 从而在细胞中编程存储信息. 这种方式有望为生物信息存储提供新的途径^[14].

1.2 AIP介导的群体感应系统

在革兰氏阳性菌中, 群体感应系统由自身诱导肽(autoinducing peptides, AIPs)调控. AIPs为线状或环状, 5~17个氨基酸不等, 由核糖体作为前体肽合成, 然后被加工并主动运出细菌细胞^[15]. AIP传感涉及细菌膜中

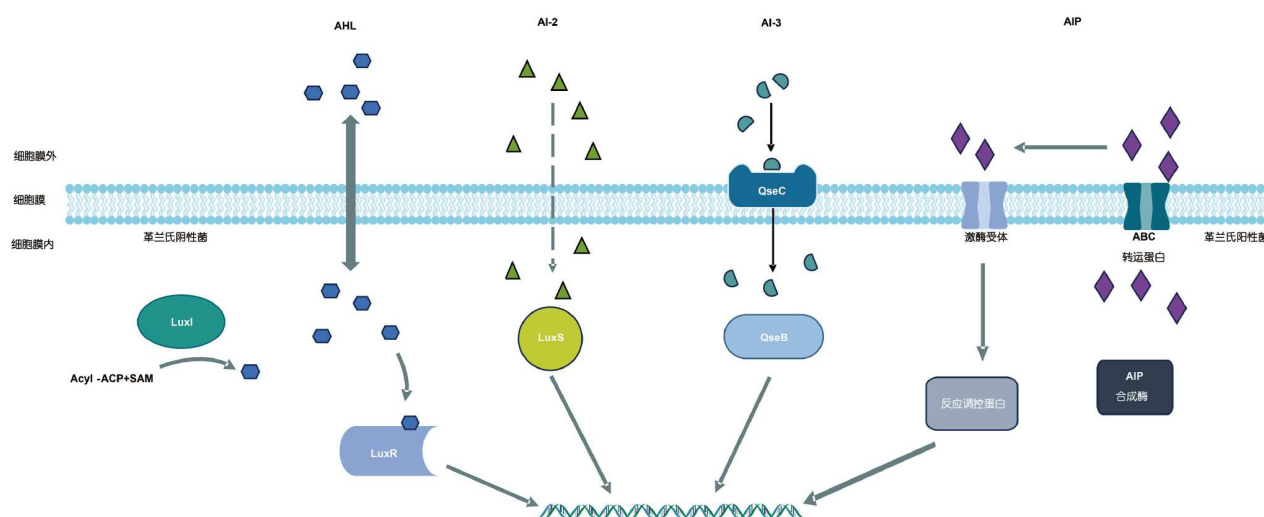


图1 群体感应系统的不同信号传导方式. AHL: N-酰基高丝氨酸内酯; AI-2: 自诱导因子2; AIP: 自身诱导肽; Acyl-ACP: 酰基载体蛋白
Figure 1 Different signal transduction modes of quorum sensing system. AHL: N-acyl-homoserine lactone; AI-2: autoinducer-2; AIP: autoinducing peptide; Acyl-ACP: acyl-carrier protein

双组分系统(two-component system, TCS), 其与组氨酸激酶受体结合, 然后磷酸化控制靶基因转录的细胞质反应调控因子^[16], 如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)中的Agr群体感应系统和链球菌(*Streptococcus* spp.)中的Com群体感应系统^[17]。革兰氏阳性菌的群体感应系统被分为两个超家族, 都是利用基因编码的多肽作为信号分子。第一种是基于长时间或翻译后修饰的肽信号和膜性组氨酸激酶受体。第二个超家族被称为RNPP(Rap、Npr、PlcR和PrgX), 是基于小的未修饰肽信号(5~10个氨基酸), 这些信号通过寡肽渗透酶导入与细胞质受体相互作用^[18]。AIPs控制着革兰氏阳性菌的一系列细菌功能, 包括枯草芽孢杆菌的产孢能力以及对金黄色葡萄球菌的毒力等。

1.3 AI-2介导的群体感应系统

除以上两种特异性信号诱导因子外, 革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌中还存在其他几种信号诱导因子, 即自诱导因子2(AI-2)、自诱导物3(AI-3)以及吲哚类化合物(indole)^[19-21]。AI-2诱导的群体感应系统最初是在生物发光的海洋哈氏弧菌(*Vibrio harveyi*)中发现的, 其使用呋喃糖基硼酸二酯作为信号^[22]。AI-2是一个分子家族, 来自高度不稳定的分子4,5-二羟基-2,3-戊二酮(DPD)。DPD是LuxS的产物, 在溶液中会自发地环化成不同的异构体。luxS在微生物世界中的流行导致AI-2是一个普遍信号的假设。目前人们普遍认为, AI-2在革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌中都是一个重要的信号, 但其信号活性仅限于具有特定AI-2受体的细菌。AI-2控制多种细菌功能, 包括哈氏弧菌的发光和许多细菌的生物膜形成。在大肠杆菌中, AI-2依赖于一种不同的机制, 并且比AHL系统包含更多的成分。LuxS合成AI-2作为活化甲基循环的副产物。由于信号转导过程相对复杂, 且AI-2不扩散过细胞膜, 与AHL系统相比, 重建AI-2系统需要更多的组件。然而, 额外的复杂性允许多个控制点来调节细胞的反应。过表达或删除级联反应中的特定基因可以导致有趣的动态。例如, 在大肠杆菌的克隆群体中, 只有一部分培养物对AI-2有反应。而删除*lsrFG*会导致细胞对AI-2更敏感, 也会改变对AI-2有反应的种群比例^[23]。

1.4 其他信号分子介导的群体感应系统

AI-3是由Kim等人^[24]在肠道出血性大肠埃希菌中发现并分离出一种新型信号分子。AI-3极性很弱, 其受

体蛋白为 QseB-QseC复合体。与AHL和AI-2诱导的群体感应系统相比, AI-3系统参与原核细胞和真核细胞之间的通信, 其参与调控大肠杆菌毒力相关的不同表型的控制。吲哚类化合物也可以作为一种信号分子激活群体感应系统, 在细菌内由色氨酸酶5'-磷酸吡哆醛(pyridoxal 5'-phosphatemonohydrate, PLP)为辅酶催化L-色氨酸生成^[25]。在大肠杆菌中, 吲哚不仅可以作为信号分子参与调控细菌内部的QS系统, 还能影响细菌对环境压力的响应, 如抗生素的耐药性。通过调控细菌生理状态和毒力因子的表达, 吲哚有助于大肠杆菌在复杂的宿主环境中的适应与生存。研究显示, 在肠出血性大肠杆菌(EHEC)中, 外源性吲哚被膜结合的组氨酸传感器激酶CpxA和响应调节剂CpxR构成的CpxAR双组分系统感知, 促进CpxA和CpxR的去磷酸化, 从而阻断LEE基因的表达, 减少肠上皮细胞上形成A/E病变的可能^[20,26]。此外还有酰基载脂蛋白(AcyI-ACP)、二酮哌嗪类化合物(DKPs)等也可作为信号分子被群体感应系统识别^[27,28]。

2 群体感应系统特性

2.1 群体感应系统的多样性

尽管不同的群体感应系统家族在所有属性上存在很大差异, 但许多系统之间的一个共同特征是一定程度的信号多样性。其中, 革兰氏阳性相关系统的多样性水平远远高于革兰氏阴性对应系统——每个超家族包含多个家族, 编码许多不同的信号变异。在这些系统中, 多样性通常是种内的, 在一个特定的物种中只有很少到几十个信号变异。这些种内变异被称为表型。表型的系统发育树往往与物种的管家系统发育和群体感应系统调控基因的系统发育有明显的差异。这表明表型可以水平转移, 并将信号多样性与群体感应系统控制的调控机制解耦。例如, 在枯草芽孢杆菌的系统中, 只有*comP*受体基因的细胞外部分和信号基因*comQ*和*comX*具有较高的多样性和水平转移^[29]。

2.2 群体感应系统的串扰与正交

由于群体感应系统蛋白的相似性, 群体感应系统间普遍存在的串扰(crosstalk)现象, 限制了基于群体感应系统的复杂线路的构建, 也限制了其在复杂环境中的应用^[30]。串扰可以分为信号分子能够与非同源的受体蛋白结合信号串扰; 启动子可以被非同源的信号分

子与受体蛋白复合物激活的启动子串扰以及信号串扰和启动子串扰同时存在的混合串扰^[30](图2(a)).

在某些含两种以上群体感应系统的菌株中, 群体感应系统间会出现交叉激活和交叉抑制的现象. 交叉激活指一个受体也可能对家族中的其他信号分子作出反应, 具有较高相似性的受体倾向于在其信号中更多地交叉相互作用^[31,32]. 交叉抑制则为在某些情况下, 非同源信号可以通过其同源信号干扰受体激活的现象. 这种交叉抑制相互作用最初是在不同的金黄色葡萄球菌表型之间进行描述, 并陆续在包括枯草芽孢杆菌的ComQXP表型家族、弧菌的*luxMN*变异现象和紫色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)表型变化中发现. 从分子角度来看, 获得交叉抑制的机制是通过竞争性抑制结合位点. 然而, 有证据表明, 在某些情况下, 非同源信号的结合可能对受体的构象有直接影响^[33].

群体感应系统也具有正交性, 即一个系统的信号将不会激活另一个变体的受体. 在许多情况下群体感应系统都可以看作是正交的, 与串扰相对应, 正交可分为信号正交、启动子正交和完全正交. 在革兰氏阴性

菌中, 这通常是高度多样化的信号分子之间的典型情况, 如短链AHL受体(C_4 - C_6)和长链受体(C_{12} - C_{14})之间, 而更多类似的分子有时会出现交叉激活的现象^[34]. 革兰氏阳性表型通常是完全正交(图2(b)). 例如, 一项对枯草芽孢杆菌Rap-Phr系统的研究发现, 10种不同的Rap-Phr表型之间几乎没有串扰^[35]. 而对来自几种链球菌群体感应系统ComRS的研究则发现不同ComRS之间存在完全正交相互作用并出现部分交叉激活的现象. 多项研究已经分析了群体感应系统变体之间特异性的分子决定因素^[33,36].

3 AHLs与群体感应调控蛋白的结合机制

细菌需要通过专门的调控蛋白来感知环境中的信号分子. 在革兰氏阴性菌中, LuxR类调控蛋白是群体感应系统的关键组件, 其在与AHL信号分子结合后, 启动相应的基因表达. 尽管LuxR类调控蛋白的功能被广泛认可, 但其具体的分子结合机制仍需深入研究. 系统性的对群体感应系统在细胞间通讯和信号传导过程中的分子结合机制进行研究, 不仅可以为开发新型群体感

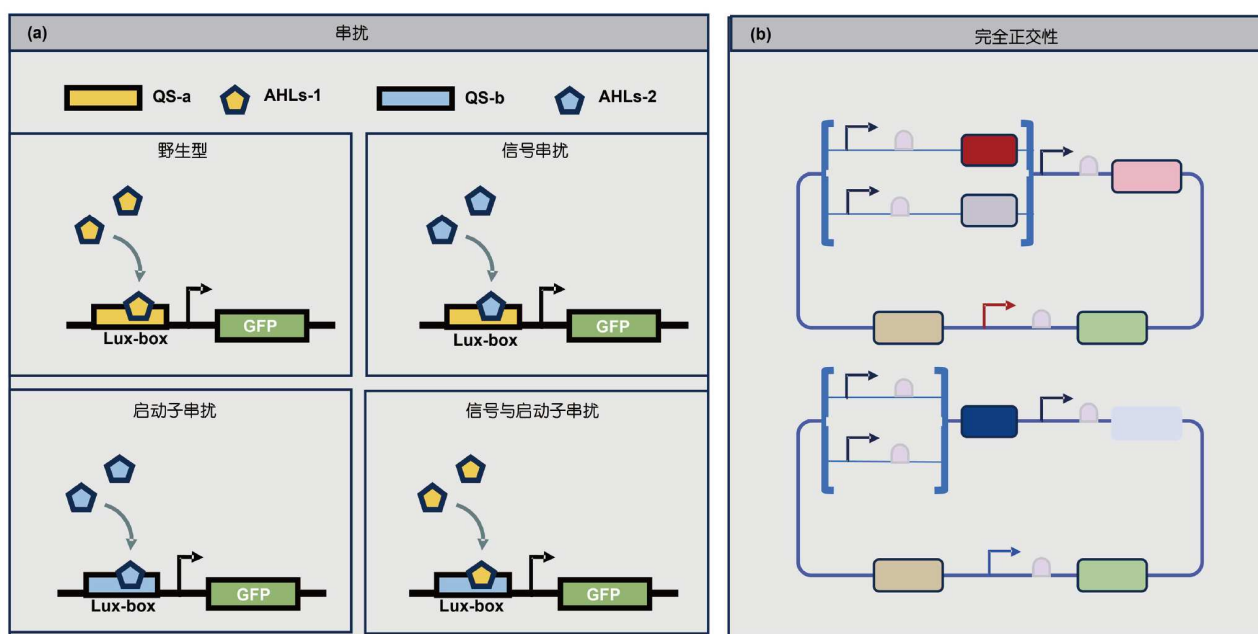


图2 群体感应系统可能发生的串扰情况与其完全正交性线路示意图. (a) 左上: QS-a蛋白结合其同源配体(AHL-1)并驱动启动子的转录. 右上: QS-a蛋白结合非同源配体(如AHL-2)时, 则发生信号串扰. 左下: 当一个系统的启动子可以被另一个系统的活性蛋白(QS-b)激活时, 发生启动子串扰. 右下: 来自一个系统的活性蛋白结合脱靶配体并激活启动子, 发生信号和启动子混合串扰. (b) 完全正交性群体感应系统的线路示意图

Figure 2 Schematic diagram of possible crosstalk situations and completely orthogonal circuitry in the quorum sensing system. (a) Top left: QS-a protein binding to its cognate ligand (AHL-1) and driving transcription of the promoter. Top right: Signal crosstalk occurs when QS-a protein binds to a non-cognate ligand (such as AHL-2). Bottom left: Promoter crosstalk occurs when the promoter of one system can be activated by the active protein of another system (QS-b). Bottom right: Signal and promoter mixed crosstalk occurs when the active protein from one system binds to an off-target ligand and activates the promoter. (b) Schematic diagram of a completely orthogonal quorum sensing system pathway

应系统促进剂和抑制剂提供了支持,还可以为扩大其在合成生物学中的应用范围奠定坚实的基础^[11,37]。

3.1 AHLs以及LuxR类调控蛋白的结构

AHLs的结构是由核心部位的高丝氨酸内酯环和长度可变的酰基链组合而成,高丝氨酸内酯环是一种含氮的环状结构,与酰基链通过酰胺键相连。酰基链由脂肪酸组成,通常是一个带有不同碳链长度(一般为4~18个碳原子)的酰基。酰基链可以是饱和的或不饱和的,并且会带有功能性修饰(如3-氧代酰基)^[38]。不同AHL的酰基链的长度和饱和程度不同,这些修饰和侧链的长度变化不仅影响AHL信号分子与调控蛋白的结合能力,还决定了它们在群体感应系统中的生物活性。

LuxR类调控蛋白主要由N-端配体结合结构域和C-端DNA结合结构域组成^[39]。N-端配体结合结构域通常包含 α 螺旋和 β 折叠结构,形成一个口袋状的结合位点,以供其与AHL相结合,并且该结构域通常具有一些保守残基,如色氨酸(Trp)、酪氨酸(Tyr)、丝氨酸(Ser)等,并通过保守残基与AHL分子进行特异性相互作用。例如,在*Pseudomonas aeruginosa*的群体感应调控蛋白LasR中,Trp60、Tyr56、Ser129等残基都参与了与AHL的结合过程^[40]。C-端DNA结合结构域则由螺旋-转角-螺旋(helix-turn-helix, HTH)结构组成,能够特异性地识别并结合DNA序列。当AHL与N-末端结合后,LuxR蛋白会发生构象变化,使其DNA结合区能够有效与目标DNA结合,激活或抑制目标基因的表达^[41]。

3.2 调控蛋白结合AHLs引起的构象变化

LuxR类调控蛋白通常处于非活性状态,无法与DNA结合。当AHL浓度达到某一阈值时,AHL进入LuxR的结合口袋,通过氢键、疏水相互作用等非共价键与N-端配体结合结构域相结合,诱导LuxR发生构象变化,使其C-末端的DNA结合域可以与特定DNA序列结合,进而激活或抑制下游基因的表达。例如,LuxR类调控蛋白与AHL结合后会形成二聚体^[42]。

研究发现,AHL与LuxR类调控蛋白的结合是可逆的。郑世超等人^[43]发现,根癌土壤杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*)中的群体感应调控蛋白TraR在与AHL结合的氨基酸残基中,Trp57和Asp70在LuxR型蛋白家族中是严格保守的。AHL的酰胺侧链通过疏水作用与多个氨基酸相互作用,从而增强结合稳定性。只有Tyr61和Trp85是严格保守的,而在TraR中,Phe62负责不可逆

结合,使AHL无法从TraR中脱离。相反,在其他LuxR型蛋白中,Phe62不保守且占据空间较小,导致AHL结合位点开放。

3.3 计算机辅助LuxR类调控蛋白结合机制的研究

LuxI/LuxR类系统已被生物工程师用于构建细菌生物传感器、人工合成微生物等。这些应用具有可靠性、灵敏度和可调性等特点,探索满足这些要求的系统工程方法具有重要意义。定向进化结合随机诱变是一种LuxR类调控蛋白结合机制的研究方法。然而,由于其本质上的随机输出和耗时的性质,定向进化在探索蛋白质序列和功能之间的关系方面受到了限制。因此,许多研究采用分子对接和分子动力学模拟等方法,探讨信号分子如何与受体结合^[44]。其中,AlphaFold通常用于预测调控蛋白的三维结构,AutoDock Vina等方法来预测配体结合姿态,并进行分子动力学(MD)来确认最终的调控蛋白-AHL复合物的稳定性。例如,Gerdt等人^[40]对LasR进行了突变分析,并结合4种不同配体的报告基因活性测定,发现Trp60、Tyr56和Ser129等位点在决定非乳脂QS调节剂是LasR的激活剂还是抑制剂方面至关重要,从而建立了一个模型,用于设计改进的信号分子工具,并控制群体感应系统及其调控的毒力表型。Li等人^[45]展示了一种稳健的多方法策略,用于理性设计和生产LuxR突变体。该方法通过计算结构建模、基于自由能的分析、稳定的MBP融合蛋白表达和生化验证,开发了可用于功能性基因电路的LuxR突变体(LuxR-I46F),并设计了一种基于LuxR-I46F的全细胞生物传感器,该生物传感器对3OC6-HSL较为敏感,可以在鼠疫耶尔森菌(*Yersinia. pestis*)早期生长阶段(培养1小时后)产生显著信号。

此外,针对病原菌的群体感应系统的机制探究也尤为关键,可能为及时检测细菌病原体的目标信号分子提供简单可靠的替代方案。Luo等人^[46]通过系统性地对假结核耶尔森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)中的LuxR类群体感应系统调控蛋白YpsR进行研究和应用。利用分子对接和表面等离子体共振(SPR)分析等方法,确认了YpsR与AHLs之间的相互作用,揭示了YpsR对不同AHL分子的选择性机制,发现Trp54、Tyr50、Tyr58、Ser32和Asp67等残基似乎参与了氢键相互作用和配体的稳定化等重要过程,并基于YpsR与AHL的相互作用构建了一种工程化的全细胞传感器,该传感器展现了对*Y. pestis*产生的信号分子3OC6-HSL的敏感

性. 这不仅阐明了 *Y. pstb* 中群体感应信号识别的分子机制, 也为未来开发针对 *Y. pstb* 感染的诊断工具提供了重要的理论基础和实用见解. 通过深入理解这些机制, 我们能够更有效地针对 *Y. pstb* 相关的感染进行监测和治疗.

4 群体感应系统在合成生物学中的应用

群体感应在监控种群和环境状态具有高效性、自适应性和鲁棒性等显著优势. 随着合成生物学技术的不断发展, 群体感应系统通过工程化改造, 已大量应用于生物传感器、代谢工程、细胞种间和种内交流等领域(表1)^[47-60]. 在农业领域, 群体感应系统通过使用特定的酶或抑制剂调节 AI-2 等信号分子, 影响细菌与其他物种(包括植物)的通讯, 从而提高作物的产量和抗病性^[61]. 在生物化工领域, 基于群体感应系统的生物传感器可以精确调控生物反应器中代谢产物的生产时间和数量. 这种控制可用于优化生产过程, 如药物、生物燃料或其他化学品的合成^[62,63].

4.1 生物传感器

许多合成生物学的研究利用群体感应电路来编程细胞行为, 并通过改造群体感应系统为生物传感器来监测菌群. 相比于其他生物传感器, 基于群体感应系统构建的生物传感器具有更好的信号特异性、实时监测性和可延展性. 此外, 它们能够利用细胞之间的通信机制, 提供更丰富的生物信息和动态响应, 适用于多种生

物检测和分析应用^[8]. 例如, Li 等人^[45]通过理性设计群体感应系统中的特定氨基酸位点, 构建了对 3OC6-HSL 的高敏感度的 LuxR/LuxI 群体感应系统, 并基于此构建了一种可检测鼠疫耶尔森氏菌产生的 3OC6 的全细胞生物传感器.

细菌间通讯对于构建多样化细菌群体的动态反应至关重要. 通过对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的同源信号分子进行重编程, 可以构建用于不同物种间通讯的生物传感器. 例如, Zeng 等人^[64]利用来自不同物种的变构 LuxR 型调节因子 (RpaR、LuxR、RhIR 和 CinR) 和合成启动子, 以识别并响应枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 不易检测到 HSLs. 并将一组枯草芽孢杆菌中 HSL 传感器用于检测四种不同 HSL 化学信号 (香豆酰-HSL、3-氧代己酰-HSL、正丁酰-HSL 和 N-(3-羟基十四酰)-HSL), 为微生物共生体内的可设计物种间通信提供了新的可能性.

群体感应系统可以在微生物群落存在的生态位中发挥重要作用, 如胃肠道 (GI) 或植物微生物群^[19]. 合成生物学已经开始通过群体感应系统研究在肠道中工程细胞-细胞信号传导的相关机制, 并用于探测病原体或阻止依赖群体感应启动毒力的病原体感染. 例如, 霍乱弧菌利用多个群体感应系统来控制毒力因子的产生以及生物被膜的形成和扩散. 在细胞密度较低时, 霍乱弧菌附着在肠壁上并产生毒力因子. 在高细胞密度下, 霍乱弧菌 (*V. cholerae*) 扩散^[65]. 基于群体感应系统的生物传感器也多用于肠道菌群的监测. 例如, Mimee 等人^[66]

表 1 群体感应系统功能及其工程化改造实例^[47-60]

Table 1 The function and examples of engineering modifications of quorum sensing systems

群体感应系统	所属细菌	调控基因	改造实例
LuxR/LuxI	<i>Vibrio fischeri</i>	<i>luxI/luxR</i> 、 <i>luxS/luxP</i>	生物发光; 检测酚类化合物 ^[47] ; 神类化合物 ^[48] ; 动态调控异丙醇产量 ^[49] ; 构建生产甜没药烯(bisabolene)的动态代谢调节系统 ^[50]
LuxQ/LuxS	<i>Vibrio fischeri</i>	<i>luxS-luxP/Q</i>	设计逻辑门, 用于光传感器, 精准识别明暗边界并定量感知光的图像 ^[51]
LasR/LasI	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>lasI/lasR</i> 、 <i>rhlI/rhIR</i> 、 <i>pqsABCDE</i>	检测和反映铜绿假单胞菌感染 ^[52] ; 与绿色荧光蛋白结构构建无细胞传感检测系统 ^[53]
EsaI/EsaR	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>esaI/esaR</i>	改造启动子, 获得更加灵敏的群体感应系统 ^[54]
QseB/QseC	<i>Escherichia coli</i>	<i>qseB/qseC</i>	感知类肾上腺素类物质 ^[55]
QssR	<i>Clostridium saccharoperbutylacetonicum</i>	<i>qssR</i>	感知羟基苯甲酸等外源信号分子 ^[56]
AgrC/AgrA	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>agrBCDA</i>	基于 agr-QS 体系构建在大肠杆菌和巨大芽孢杆菌之间的正交合成通信系统 ^[57]
MerR	<i>Escherichia coli</i>	<i>merR</i>	汞特异性全细胞生物传感器 ^[58]
Sal	<i>Escherichia coli</i>	<i>sal</i>	构建自调控的水杨酸群体感应系统 ^[59]
BjaI/BjaR, EsaI/TraR	<i>Brucella</i> 、 <i>Agrobacterium</i>	<i>bjaI/bjaR</i> 、 <i>bsaI/braR</i>	正交性群体感应系统组合 ^[60]

通过设计益生工程菌,将感受AHL的群体感应控制系统与Lux荧光报告系统耦联,并与可摄取电子胶囊联合使用,通过电信号和数字信号的转换,达到可以原位检测肠道菌群生存状态的目的。

群体感应系统在口腔和皮肤微生物组对人类健康关系中也起着重要作用^[67]。皮肤微生物群的组成也被认为是各种疾病的一个促成因素,包括常见的皮肤病特应性皮炎。Williams等人^[68]发现,金黄色葡萄球菌群体感应控制的蛋白酶的产生导致皮肤炎症,可以被表皮葡萄球菌分泌的肽抑制。群体感应可能对促进其他重要的生态微生物群落中物种间的相互作用也很重要。例如,在珊瑚微生物群中,受空白带病影响的群落的微生物群组成不同,这可能部分是由于有和没有疾病的群落之间的群体感应差异。在疾病状态下流行的蓝藻细菌可产生代谢产物林合二酸,它能够抑制哈维弧菌的群体感应系统,并可能导致该疾病^[69]。

4.2 合成微生物群落

构建种群水平人工合成微生物群落(synthetic microbial communities)是合成生物学的一个重要研究方向,是指通过在不同菌株或者物种之间建立某种联系,并通过细胞信号机制来调节多种细胞类型的基因表达,使其在同一培养条件下共同生存。微生物通常在自然或人工生态系统中建立一个复杂的微生物相互作用网络,微生物的相互作用模式主要涉及合作和竞争关系,直接影响和驱动微生物群落^[70]。QS主要通过调节交叉喂养和分泌抗菌物质来决定微生物的相互作用模式。例如,Luo等人^[71]通过在微流控装置中调节群体感应信号分子,使得上游种群可以向下游种群发出调控信号,实现了遥远种群之间的细胞间通信。此外,群体感应也可以调控一个种群聚集到某一特定范围中。Wu等人^[72]通过设计AI-2合成酶,合成的AI-2既可以作为一种浓度下招募细胞的分子信标,也可以作为另一种浓度下改变基因转录的自动诱导剂,在AI-2与癌细胞受体对接后,可驱使细菌种群集中至特定区域。

群体感应系统利用群体感应系统信号分子能够在群体中快速扩散这一特点,通过调控不同细菌之间的共生,竞争和捕食等关系,构建人工合成微生物群落。合成微生物群落可以在代谢工程领域发挥重要作用。例如,Doong等人^[73]基于玉米细菌性枯萎病菌(*Pantoeastewartii*)中esa-QS系统的“途径独立”策略与使用肌醇作为中间代谢物传感器的“途径特异”策略,构建

了一种涉及两个正交且可调控的动态调节控制机制,有效提高了D-葡萄糖酸的产量。此外,微生物共培养发酵可以避免异源过表达的代谢负荷过高,表达所有途径酶的功能障碍等问题在代谢工程领域亟需解决^[74]。合成微生物群落共培养可以将长的复杂的合成途径分配到不同的菌株中,通过同时减少代谢负担和优化单独的代谢途径,提高产物的产量和产率^[75]。而基于群体感应系统的重编程电路能够很好地通过动态调控实现菌体的稳定生产。例如,Marchand和Collins^[76]使用来自金黄色葡萄球菌中基于AIPs的产生和识别的Agr-QS体系,实现了在革兰氏阴性菌(大肠杆菌)和革兰氏阳性菌(巨大芽孢杆菌)之间构建正交合成通信系统。Chen等人^[77]基于两种不同的细菌群体感应系统来构建一个“激活”菌株和一个“阻遏”菌株,两个菌株在群体水平上形成复杂耦合的正反馈环路和负反馈环路。当在微流体装置中将两个菌群共培养时,会产生协同振荡现象,且振荡相位的同步化水平具有鲁棒性,从而揭示了双反馈回路拓扑在产生和维持群体水平的遗传振荡中的作用,说明通过对多种菌株进行基因编程设计群体水平动力学行为的能力,可以为工程化具有多种细胞类型的复杂合成组织和器官提供了新思路。

5 总结和展望

群体感应系统是一种细菌用于相互沟通和协调行为的信号传导机制。这种机制的作用原理如下:通过细菌释放特定的信号分子,并随着细菌数量的增加而积累到浓度阈值,进而触发特定的调节机制,调控细菌的一系列生理活性和行为。群体感应系统参与调节细菌的多向生理行为,生物膜形成、细胞内和细胞间相互作用以及生物毒素产生等。在自然环境中,群体感应系统对细菌的适应性和生存至关重要,细菌细胞可以通过相互通信来协调基因表达,从而作为细菌群体对环境条件的变化作出反应。它们也被广泛应用于合成生物学和生物技术领域,用于控制细菌群体的行为,并实现特定的应用目标。

群体感应系统因其优异的细胞间信号通讯功能和易于工程化改造的特性,得到了广泛的关注和研究。群体感应系统作为合成生物学研究中常用的诱导系统和细胞间通讯工具,并拓展了合成生物学的工具箱。目前,群体感应系统的研究仍然存在一些未解决的问题,主要包括:(1)群体感应系统的多样性。虽然一些群体感应系统的信号分子已被鉴定,但在自然环境中存在大

量尚未发现的信号分子。此外,如假结核耶尔森氏菌等特殊病原菌的群体感应系统仍有很大的探索空间。因此,对信号分子的多样性和功能的全面了解仍然是一个挑战;(2) 群体感应系统机制的复杂性。对于目前已知群体感应系统机制的了解还不够透彻,细菌群体感应系统的整体复杂性仍然需要更深入地理解,群体感应系统分子间的信号优化、交叉激活、交叉抑制以及完全正交性等现象的发生机制仍需深入探究,并在此基础上构建低cross-talk现象的群体感应系统;(3) 群体感应系统的生态学意义。关于微生物群系如何形成,它

们的组成如何随着时间的推移而变化是基于QS构建的合成群落体系的设计是稳定可行的,但研究仍处于发展的初期,且尚不清楚群体感应系统在微生物群落形成和菌群失调中发挥了多大程度的作用以及如何构建具有此类功能的跨物种信号传导系统^[11]。综上所述,关于群体感应系统在微生物群落中的作用和利用群体感应系统建立合成菌群的研究仍处于发展的早期阶段。通过合成生物学技术,可以使得基于群体感应系统的基因通路趋于稳定和可控,并扩大其在生物传感器、优化代谢工程学等多个领域的应用。

参考文献

- Lee D H, Kim S B. Quorum quenching potential of *Reyranella* sp. isolated from riverside soil and description of *Reyranella humidisoli* sp. nov. *J Microbiol*, 2024, 62: 449–461
- Nealson K H, Platt T, Hastings J W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J Bacteriol*, 1970, 104: 313–322
- Chunxiao D, Ma F, Wu W, et al. Metagenomic analysis reveals indole signaling effect on microbial community in sequencing batch reactors: Quorum sensing inhibition and antibiotic resistance enrichment. *Environ Res*, 2023, 229: 115897
- Webster L J, Villa-Gomez D, Brown R, et al. A synthetic biology approach for the treatment of pollutants with microalgae. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1379301
- Teng Y, Yang S, Liu R. Progress on neuromorphic computing based on biomolecules. *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3944–3951
- Wang H, You X Y, Zhao G P. Microbial volatile communication in human 3D intestinal organotypic models. *Sci Bull*, 2023, 68: 1353–1358
- Zhou Y S, Wang H Q, Qiao J J, et al. Progress in design and application of quorum sensing gene circuits (in Chinese). *Microbiol China*, 2024, 51: 4311–4326 [周永胜, 王海娇, 乔建军, 等. 群体感应基因电路的设计与应用进展. 微生物学通报, 2024, 51: 4311–4326]
- Li X M, Jiang W, Liang Q F, et al. Application of bacterial quorum sensing system in intercellular communication and its progress in synthetic biology (in Chinese). *Syn Biol J*, 2020, 1: 540–555 [李晓萌, 姜威, 梁泉峰, 等. 细菌群体感应系统在细胞间通讯中的应用及其合成生物学研究进展. 合成生物学, 2020, 1: 540–555]
- Li S J, Lian S Q, Yan L, et al. Intestinal innate immune barrier and genetic regulatory mechanisms employed by enteropathogenic bacteria to evade innate immune system in intestines (in Chinese). *Chin J Veterin Sci*, 2024, 44: 1299–1306, 1315 [李思嘉, 连思琪, 闫丽, 等. 肠道固有免疫屏障与致病菌逃避肠道固有免疫清除的基因调控策略. 中国兽医学报, 2024, 44: 1299–1306, 1315]
- Liu J Y, Yang Z H, Yang L, et al. Advances in the development of *Clostridium tyrobutyricum* cell factories driven by synthetic biotechnology (in Chinese). *Syn Biol J*, 2022, 3: 1174–1200 [刘家宇, 杨智晗, 杨蕾, 等. 合成生物技术驱动酪丁酸梭菌细胞工厂开发的研究进展. 合成生物学, 2022, 3: 1174–1200]
- Huang S Y, Fang B S. Quorum sensing and its application in genetic circuits (in Chinese). *Chem Life*, 2024, 44: 1249–1260 [黄世阳, 方柏山. 群体感应系统及其在基因线路中的应用. 生命的化学, 2024, 44: 1249–1260]
- Zhang Z, Zheng Y, Han P, et al. N-acyl-homoserine lactones (AHLs) in intertidal marsh: Diversity and potential role in nitrogen cycling. *Plant Soil*, 2020, 454: 103–119
- Engelbrecht J, Nealson K, Silverman M. Bacterial bioluminescence: Isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*. *Cell*, 1983, 32: 773–781
- Gao Y, Wang L, Wang B. Customizing cellular signal processing by synthetic multi-level regulatory circuits. *Nat Commun*, 2023, 14: 8415
- Maha Swetha B R, Saravanan M, Piruthivraj P. Emerging trends in the inhibition of bacterial molecular communication: An overview. *Microb Pathog*, 2024, 186: 106495
- Rusic D, Kumric M, Seselj Perisin A, et al. Tackling the antimicrobial resistance “pandemic” with machine learning tools: A summary of available evidence. *Microorganisms*, 2024, 12: 842
- Yu T, Jiang X, Xu X, et al. Cross-phosphorylation between AgrC histidine kinase and the noncognate response regulator Lmo1172 in *Listeria monocytogenes* under *Benzalkonium* chloride stress. *Microorganisms*, 2024, 12: 392
- Ramírez-Pool J A, Calderón-Pérez B, Ruiz-Medrano R, et al. *Bacillus* strains as effective biocontrol agents against phytopathogenic bacteria and

- promoters of plant growth. *Microb Ecol*, 2024, 87: 76
- 19 Markus V, Paul A A, Terali K, et al. Conversations in the gut: The role of quorum sensing in normobiosis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3722
 - 20 Mayer C, Borges A, Flament-Simon S C, et al. Quorum sensing architecture network in *Escherichia coli* virulence and pathogenesis. *FEMS Microbiol Rev*, 2023, 47: fuad031
 - 21 Cheng X, Li X, Tong M, et al. Indole-3-acetic acid as a cross-talking molecule in algal-bacterial interactions and a potential driving force in algal bloom formation. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1236925
 - 22 Zhou Y, Lee Z L, Zhu J. On or off: Life-changing decisions made by *Vibrio cholerae* under stress. *Infect Microbes Dis*, 2020, 2: 127–135
 - 23 Sahreen S, Mukhtar H, Imre K, et al. Exploring the function of quorum sensing regulated biofilms in biological wastewater treatment: A review. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 9751
 - 24 Kim C S, Gatsios A, Cuesta S, et al. Characterization of autoinducer-3 structure and biosynthesis in *E. coli*. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 197–206
 - 25 Holodovskiy L, Meijler M M. Synthesis and evaluation of indole-based autoinducers on quorum sensing in *Vibrio cholerae*. *ACS Infect Dis*, 2020, 6: 572–576
 - 26 Kumar A, Sperandio V, Casadevall A. Indole signaling at the host-microbiota-pathogen interface. *mBio*, 2019, 10: e01031-19
 - 27 Rizzo M, Baggs E, Chowdhury A S, et al. Backbone 1H, 13C and 15N assignments of the apo-acyl carrier protein (ACP1) of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomol NMR Assign*, 2023, 17: 183–188
 - 28 Yin L, Chen X, Chen Q, et al. Diketopiperazine modulates *Arabidopsis thaliana* root system architecture by promoting interactions of auxin receptor TIR1 and IAA7/17 proteins. *Plant Cell Physiol*, 2022, 63: 57–69
 - 29 Ansaldi M, Dubnau D. Diversifying selection at the *Bacillus* quorum-sensing locus and determinants of modification specificity during synthesis of the ComX pheromone. *J Bacteriol*, 2004, 186: 15–21
 - 30 Daer R, Barrett C M, Melendez E L, et al. Characterization of diverse homoserine lactone synthases in *Escherichia coli*. *PLoS One*, 2018, 13: e0202294
 - 31 Wahlenmayer E R, Hammers D E. Streptococcal peptides and their roles in host-microbe interactions. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1282622
 - 32 Miller E L, Kjos M, Abrudan M I, et al. Eavesdropping and crosstalk between secreted quorum sensing peptide signals that regulate bacteriocin production in *Streptococcus pneumoniae*. *ISME J*, 2018, 12: 2363–2375
 - 33 Ke X, Miller L C, Bassler B L. Determinants governing ligand specificity of the *Vibrio harveyi* LuxN quorum-sensing receptor. *Mol Microbiol*, 2015, 95: 127–142
 - 34 Jiang W, He X, Luo Y, et al. Two completely orthogonal quorum sensing systems with self-produced autoinducers enable automatic delayed cascade control. *ACS Synth Biol*, 2020, 9: 2588–2599
 - 35 Tripathi S, Purchase D, Govarthanan M, et al. Regulatory and innovative mechanisms of bacterial quorum sensing-mediated pathogenicity: A review. *Environ Monit Assess*, 2023, 195: 75
 - 36 Shanker E, Morrison D A, Talagas A, et al. Pheromone recognition and selectivity by ComR proteins among streptococcus species. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005979
 - 37 Song W T, Xing M J, Lin Y Y, et al. Advance in AHL analogues as an agonist of bacterial quorum sensing system (in Chinese). *J Microbiol*, 2023, 43: 99–107 [宋文涛, 邢梦洁, 蔺妍妍, 等. AHL类似物作为细菌群体感应系统促进剂的研究进展. 微生物学杂志, 2023, 43: 99–107]
 - 38 Sheng H J, Song Y, Bian Y R, et al. Advance in study on methods for analysis of N-acyl-homoserine lactones (in Chinese). *Acta Pedol Sin*, 2016, 53: 832–844 [生弘杰, 宋洋, 卞永荣, 等. 信号分子N-酰基高丝氨酸内酯分析方法研究进展. 土壤学报, 2016, 53: 832–844]
 - 39 Zhang N, Dong Y, Zhou H, et al. Effect of PAS-LuxR family regulators on the secondary metabolism of streptomycetes. *Antibiotics*, 2022, 11: 1783
 - 40 Gerdt J P, McInnis C E, Schell T L, et al. Mutational analysis of the quorum-sensing receptor LasR reveals interactions that govern activation and inhibition by nonlactone ligands. *Chem Biol*, 2014, 21: 1361–1369
 - 41 Chen W, Liu Y Y, Zhu L. Bioinformatics analysis of LuxR family regulatory proteins of sulfate-reducing bacteria class (in Chinese). *Hubei Agric Sci*, 2022, 61: 177–184 [陈伟, 刘晓艳, 朱镭. 硫酸盐还原细菌类LuxR家族调控蛋白生物信息学分析. 湖北农业科学, 2022, 61: 177–184]
 - 42 Zhang T Z, Liu L P, Li W C, et al. Advances in quorum sensing regulating formation of biofilm (in Chinese). *Chin J Bioprocess Eng*, 2020, 18: 177–183 [张天震, 刘伶普, 李文超, 等. 群体感应系统介导细菌生物膜形成的研究进展. 生物加工过程, 2020, 18: 177–183]
 - 43 Zheng S C, Luo Y, Lu T. The structure and function of LuxR-family regulators (in Chinese). *Life Sci*, 2010, 22: 886–895 [郑世超, 罗瑛, 鲁涛. LuxR家族调控蛋白的结构及功能. 生命科学, 2010, 22: 886–895]
 - 44 Zou Y, Nair S K. Molecular basis for the recognition of structurally distinct autoinducer mimics by the pseudomonas aeruginosa lasR quorum-sensing signaling receptor. *Chem Biol*, 2009, 16: 961–970
 - 45 Li J, Liu R, Chen Y, et al. Computer-aided rational engineering of signal sensitivity of quorum sensing protein LuxR in a whole-cell biosensor. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 729350
 - 46 Luo B, Wu S, Liu W, et al. Mechanistic insights into the orthogonal functionality of an AHL-mediated quorum-sensing circuit in *Yersinia*

- pseudotuberculosis*. *Synth Syst Biotechnol*, 2025, 10: 174–184
- 47 He J, Zhang X, Qian Y, et al. An engineered quorum-sensing-based whole-cell biosensor for active degradation of organophosphates. *Biosens Bioelectron*, 2022, 206: 114085
- 48 Liu C, Yu H, Zhang B, et al. Engineering whole-cell microbial biosensors: Design principles and applications in monitoring and treatment of heavy metals and organic pollutants. *Biotechnol Adv*, 2022, 60: 108019
- 49 Soma Y, Hanai T. Self-induced metabolic state switching by a tunable cell density sensor for microbial isopropanol production. *Metab Eng*, 2015, 30: 7–15
- 50 Kim E M, Woo H M, Tian T, et al. Autonomous control of metabolic state by a quorum sensing (QS)-mediated regulator for bisabolene production in engineered *E.coli*. *Metab Eng*, 2017, 44: 325–336
- 51 Elahi Y, Baker M A B. Light control in microbial systems. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 4001
- 52 Seto J. On a robust, sensitive cell-free method for pseudomonas sensing and quantification in microfluidic templated hydrogels. *Micromachines*, 2019, 10: 506
- 53 Wen K Y, Cameron L, Chappell J, et al. A cell-free biosensor for detecting quorum sensing molecules in *P. aeruginosa*-infected respiratory samples. *ACS Synth Biol*, 2017, 6: 2293–2301
- 54 Ma Q, Xia L, Wu H, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for efficient osmotic stress-free production of compatible solute hydroxyectoine. *Biotech Bioeng*, 2022, 119: 89–101
- 55 Lv J, Zhu J, Wang T, et al. The role of the two-component QseBC Signaling system in biofilm formation and virulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ATCC43816. *Front Microbiol*, 2022, 13: 817494
- 56 Feng J, Zong W, Wang P, et al. RRNPP-type quorum-sensing systems regulate solvent formation, sporulation and cell motility in *Clostridium saccharoperbutylacetonicum*. *Biotechnol Biofuels*, 2020, 13: 84
- 57 Polaske T J, West K H J, Zhao K, et al. Chemical and biomolecular insights into the *Staphylococcus aureus* agr quorum sensing system: Current progress and ongoing challenges. *Israel J Chem*, 2023, 63: e202200096
- 58 Cai S, Shen Y, Zou Y, et al. Engineering highly sensitive whole-cell mercury biosensors based on positive feedback loops from quorum-sensing systems. *Analyst*, 2018, 143: 630–634
- 59 Yang J, Bowring J Z, Krusche J, et al. Cross-species communication via agr controls phage susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Cell Rep*, 2023, 42: 113154
- 60 Kylilis N, Tuza Z A, Stan G B, et al. Tools for engineering coordinated system behaviour in synthetic microbial consortia. *Nat Commun*, 2018, 9: 2677
- 61 Majdura J, Jankiewicz U, Gałazka A, et al. The role of quorum sensing molecules in bacterial–plant interactions. *Metabolites*, 2023, 13: 114
- 62 Chakraborty S, Bashir Y, Sirotiya V, et al. Role of bacterial quorum sensing and quenching mechanism in the efficient operation of microbial electrochemical technologies: A state-of-the-art review. *Heliyon*, 2023, 9: e16205
- 63 Efremenko E, Senko O, Stepanov N, et al. Quorum sensing as a trigger that improves characteristics of microbial biocatalysts. *Microorganisms*, 2023, 11: 1395
- 64 Zeng M, Sarker B, Howitz N, et al. Synthetic homoserine lactone sensors for gram-positive *Bacillus subtilis* using LuxR-type regulators. *ACS Synth Biol*, 2024, 13: 282–299
- 65 Bridges A A, Bassler B L, Sourjik V. The intragenus and interspecies quorum-sensing autoinducers exert distinct control over *Vibrio cholerae* biofilm formation and dispersal. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000429
- 66 Mimee M, Nadeau P, Hayward A, et al. An ingestible bacterial-electronic system to monitor gastrointestinal health. *Science*, 2018, 360: 915–918
- 67 Szafranski S P, Deng Z L, Tomasz J, et al. Quorum sensing of *Streptococcus mutans* is activated by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and by the periodontal microbiome. *BMC Genomics*, 2017, 18: 238
- 68 Williams M R, Costa S K, Zaramela L S, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaat8329
- 69 Meyer J L, Gunasekera S P, Scott R M, et al. Microbiome shifts and the inhibition of quorum sensing by Black Band Disease cyanobacteria. *ISME J*, 2016, 10: 1204–1216
- 70 Zhen H T, Li C F, Liu L X, et al. Design, optimization and application of synthetic carbon-negative phototrophic community (in Chinese). *Syn Biol J*, 2024, 5: 286–307 [郑皓天, 李朝凤, 刘良叙, 等. 负碳人工光合群落的设计、优化与应用. *合成生物学*, 2024, 5: 286–307]
- 71 Luo X, Tsao C Y, Wu H C, et al. Distal modulation of bacterial cell–cell signalling in a synthetic ecosystem using partitioned microfluidics. *Lab Chip*, 2015, 15: 1842–1851
- 72 Wu H, Tsao C, Quan D N, et al. Autonomous bacterial localization and gene expression based on nearby cell receptor density. *Mol Syst Biol*, 2013, 9: 636
- 73 Doong S J, Gupta A, Prather K L J. Layered dynamic regulation for improving metabolic pathway productivity in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad*

- [Sci USA](#), 2018, 115: 2964–2969
- 74 Jones J A, Wang X. Use of bacterial co-cultures for the efficient production of chemicals. [Curr Opin Biotechnol](#), 2018, 53: 33–38
- 75 Liu X, Li X B, Jiang J, et al. Convergent engineering of syntrophic *Escherichia coli* coculture for efficient production of glycosides. [Metab Eng](#), 2018, 47: 243–253
- 76 Marchand N, Collins C H. Peptide-based communication system enables *Escherichia coli* to *Bacillus megaterium* interspecies signaling. [Biotech Bioeng](#), 2013, 110: 3003–3012
- 77 Chen Y, Kim J K, Hirning A J, et al. Emergent genetic oscillations in a synthetic microbial consortium. [Science](#), 2015, 349: 986–989

Summary for “细菌群体感应系统在合成生物学中的应用进展”

Research progress of bacterial quorum sensing systems in synthetic biology applications

Boyu Luo¹, Tuoyu Liu¹, Zhi Sun² & Yue Teng^{1*}

¹ Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China;

² Center for Quantitative Biology, Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China

* Corresponding author, E-mail: yueteng@me.com

Quorum sensing (QS) is a self-regulatory mechanism that allows bacteria to control gene expression based on their population density. This form of cell-cell communication enables bacteria to detect and respond to the concentration of signaling molecules called autoinducers (AIs). As the bacterial population grows, the concentration of AIs increases, triggering coordinated physiological responses. These responses can include behaviors such as biofilm formation, virulence factor production, and the synthesis of antimicrobial compounds, all of which are crucial for bacterial survival, adaptation, and population stability. Due to its simple structure and clear mechanism, quorum sensing systems are widely used in synthetic biology. Researchers typically classify quorum sensing systems based on the type of autoinducer involved. In general, Gram-negative bacteria use N-acyl homoserine lactones (AHLs) as their autoinducers, while Gram-positive bacteria rely on peptides. This classification highlights the diversity of quorum sensing systems across different bacterial species, each evolving unique signaling molecule. Moreover, crosstalk between different quorum sensing systems, particularly across species, can occur, adding complexity to regulation but also creating opportunities for engineering multi-species synthetic communities. One of the key advantages of quorum sensing systems is their orthogonality, meaning they can be engineered to function independently of one another. This property allows for the construction of complex, modular genetic circuits where the systems do not interfere with each other, enabling precise control over microbial behavior. Such features make quorum sensing systems highly suitable for applications in environmental monitoring, health diagnostics, and drug development. A prominent application of quorum sensing in synthetic biology is in the design of biosensors to monitor microbial communities, such as those in the human gut or on the skin. These biosensors can detect changes in microbial composition by responding to specific autoinducers, providing real-time feedback on microbial status. For example, bacteria engineered to respond to certain autoinducers can act as indicators of disease or microbial imbalances, offering the potential for early diagnosis and monitoring of health conditions. In conclusion, quorum sensing systems offer vast potential for advancing synthetic biology by enabling the precise regulation of microbial behaviors. Their applications in biosensors, environmental monitoring, and synthetic community construction open new possibilities for biotechnological innovations. Understanding the complex regulatory mechanisms of quorum sensing will be key to expanding its application scope and advancing synthetic biology.

quorum sensing systems, synthetic biology, cell-cell communication, synthetic microbial communities, biosensors

doi: [10.1360/TB-2024-0659](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0659)