科学通报 2023 年 第 68 卷 第 33 期: 4439 ~ 4441
亮点述评
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

群体感应激活促进抗疟蚊虫共生菌的定植

李具臻, 张礼铭, 朱毅斌, 程功*

清华大学-北京大学生命科学联合中心, 清华大学医学院, 北京 100084
* 联系人, E-mail: gongcheng@mail.tsinghua.edu.cn

Quorum sensing activation promotes the colonization of antimalarial mosquito commensal bacteria

Juzhen Li, Liming Zhang, Yibin Zhu & Gong Cheng*

Tsinghua University-Peking University Joint Center for Life Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China
* Corresponding author, E-mail: gongcheng@mail.tsinghua.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2023-1008

疟疾是一种由疟原虫感染引发的蚊媒寄生虫传染病, 给人类健康和公共卫生造成巨大威胁, 媒介按蚊是疟疾传播的主要媒介[1,2]. 疟原虫在按蚊吸食疟疾患者血液时进入蚊子肠道, 绝大多数疟原虫会在蚊虫中肠肠腔内被杀灭, 因此, 中肠是疟原虫在蚊虫体内发育和感染的主要屏障[3]. 近年来, 许多研究表明, 肠道共生微生物在拮抗病原体感染和维持蚊虫肠道稳态过程中发挥着重要作用, 是蚊虫中肠屏障的重要生物因子[4~7]. 蚊虫吸血后, 肠道微生物数量会迅速增加数千倍, 其中绝大多数是能够耐受血液消化产生的高氧化应激的共生菌, 共生菌在与宿主的长期共同进化中演化出相应的适应策略实现稳定定植. 共生菌不仅与疟原虫竞争营养资源, 还通过产生各种代谢产物对疟原虫产生不利影响[6,8,9]. 因此, 利用蚊虫肠道共生菌抑制病原体传播被认为是一种有巨大前景的疟疾防控新策略[2,10]. 然而, 蚊虫共生菌发挥抑制功能取决于其在肠道内的抗疟机制和定植能力, 这方面的研究仍有待进一步阐明.

中国科学院分子植物科学卓越创新中心王四宝团队长期致力于媒介昆虫生物互作的分子机理及虫媒病虫害防控新策略的研究. 2021年5月, 该团队在*Nat Microbiol*杂志上报道了一种具有天然抗疟活性的按蚊肠道共生菌——解脲沙雷氏菌(*Serratia ureilytica*)Su_YN1株, 其能够分泌一种具有直接杀灭疟原虫作用的脂肪酶AmLip, 并可以通过水平和垂直传播等方式在按蚊种群中快速散播来驱动疟蚊抑制疟疾感染传播[11]. Su_YN1兼具天然抗疟和快速扩散能力, 在蚊媒疾病防控实践中具有重要的应用价值. 在此基础上, 团队进一步探索了Su_YN1杀灭疟原虫的分子机制, 相关工作于2023年8月发表在*Nat Commun*杂志上. 研究首次揭示了肠道共生菌Su_YN1通过分泌外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMV), 利用疟原虫磷脂酰胆碱清除途径, 跨界递送抗疟脂肪酶AmLip靶向杀灭疟原虫的新机制[12]. 这两项研究深入揭示了肠道共生菌Su_YN1的抗疟机制, 但对其在吸血蚊虫肠道的定植机制仍不清楚.

近期, 该团队在*Cell Host Microbe*杂志在线发表了题为“Quorum sensing-activated phenylalanine metabolism drives OMV biogenesis to enhance mosquito commensal colonization resistance to *Plasmodium*”的研究论文. 该研究以天然抗疟共生菌Su_YN1为模型, 对驱动Su_YN1肠道定植的机制进行了深入探究. 研究发现, 蚊虫吸血后可以激活肠道共生菌Su_YN1的群体感应(quorum sensing, QS)系统, 诱导N-己酰基-L-高丝氨酸内酯(N-hexanoyl-L-homoserine lactone, C6-HSL)分子的合成, 激活苯丙氨酸代谢驱动合成大量的OMV, 进而促进生物被膜样聚集体(biofilm-like aggregate)的形成, 帮助共生菌Su_YN1适应肠道环境并实现定植[13].

该研究首先确认了蚊虫吸血可以促进Su_YN1快速增殖并形成生物被膜样聚集体定植于蚊子肠道, 同时通过透射电子显微镜发现生物被膜样聚集体中含有大量的OMV, 提示OMV可能在促进Su_YN1中肠存活和定植方面发挥作用. 进一步研究发现, 血餐后Su_YN1的快速增殖激活了密度依赖的LuxI-AHL型QS系统. 群体感应是指细菌间通过化学信号分子彼此感知、交流、相互协调的一种机制, 用于协调群体行为, 行使单个细胞无法完成的生理功能或社会行为[14]. 该系统由QS信号分子合成酶SueI和QS受体蛋白SueR组成. 研究人员分别构建了SueI-KO和SueR-KO突变株, 并定量测定突变株生物被膜样聚集体变化, 结果发现SueI-KO突变体中

© 2023《中国科学》杂志社

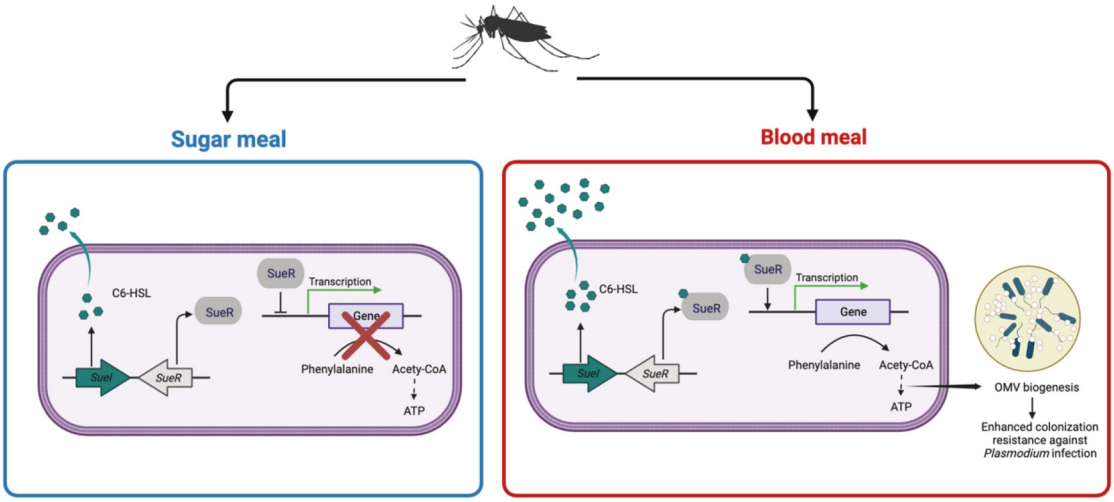


图 1 (网络版彩色)OMV生成及其介导蚊虫肠道共生菌定殖抗疟原虫感染的调控机制(使用BioRender绘图)
Figure 1 (Color online) OMV biogenesis and its regulatory mechanism mediating the colonization of mosquito intestinal commensal bacteria against *Plasmodium* infection (created with BioRender)

的细菌聚集显著减少，而SueR-KO突变体中的细菌聚集显著增加, 说明QS参与调控肠道共生菌在蚊虫定植.

研究人员接着通过质谱鉴定了QS的信号分子——C6-HSL，其具有促进OMV产生和生物被膜样聚集体形成的功能. 一旦Su_YN1的QS系统被激活，SueI便负责产生大量QS信号分子C6-HSL. 转录组分析表明，QS系统通过C6-HSL调控着一个苯丙氨酸代谢基因簇，添加C6-HSL或敲除SueR会导致该基因簇表达显著上调. 分析发现，缺乏C6-HSL时，SueR结合在苯丙氨酸代谢基因簇的启动子上并抑制该基因的表达. 当QS激活后，大量产生的C6-HSL直接与SueR结合，解除了SueR对苯丙氨酸代谢基因簇的抑制作用, 激活了苯丙氨酸代谢基因簇的表达. 随后通过构建苯丙氨酸代谢基因簇相关基因敲除株并检测, 结果表明敲除株的OMV产生和生物被膜聚集体形成显著减少, 证明苯丙氨酸代谢参与调控OMV的生成. 深入研究发现，苯丙氨酸代谢基因簇参与了苯丙氨酸代谢转化为乙酰辅酶A以及进一步产生ATP的过程，从底物和能量供给两个方面驱动了OMV的生物发生(图1).

值得注意的是, 研究发现按蚊体表接触C6-HSL可以提高Su_YN1的肠道定植丰度和抗疟效能，这为提高共生菌在恶劣蚊虫肠道中的定植和增殖效率提供了新思路. 利用QS分子操控肠道细菌群体的性质, 开发环境友好的QS信号分子调节剂, 将具有巨大的应用前景. 此外, 研究还发现其他肠道共生菌，如黏质沙雷氏菌AS1(*Serratia marcescens* AS1)和成团泛菌(*Pantoea agglomerans*)，也可以在吸血蚊虫的肠道内形成生物被膜样聚集体. 这一结果表明，OMV介导的生物被膜样聚集体形成可能是肠道共生菌在吸血昆虫肠道环境存活的普遍机制, 进一步研究OMV的生物发生和生物被膜样聚集体形成机制可能可以回答这一关键问题.

该研究是王四宝研究团队继发展基于按蚊肠道共生菌来阻断疟疾传播策略[6,12,13,15]以来，在相关研究方向上取得的又一重要成果，也为肠道共生菌研究引入许多新的研究思路和研究方法. 这项工作一方面加深了我们对于肠道共生菌胞外囊泡的代谢调控机制及其适应性定植吸血昆虫肠道策略的理解; 另一方面, 利用QS信号分子操控肠道共生菌为提高共生菌定植效率提供了新的思路，以期开发更多高效且特异性强的QS分子, 推进抗疟蚊虫肠道共生菌阻断策略的实际应用.

参考文献

1 World Health Organization. World Malaria Report 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898
2 Barillas-Mury C, Ribeiro J M C, Valenzuela J G. Understanding pathogen survival and transmission by arthropod vectors to prevent human disease. Science, 2022, 377: 2710.1126
3 Cansado-Utrilla C, Zhao S Y, McCall P J, et al. The microbiome and mosquito vectorial capacity: Rich potential for discovery and translation. Microbiome, 2021, 9: 110.1186
4 Wang M, An Y, Gao L, et al. Glucose-mediated proliferation of a gut commensal bacterium promotes *Plasmodium* infection by increasing mosquito midgut pH. Cell Rep, 2021, 35: 108992
5 Wu P, Sun P, Nie K, et al. A gut commensal bacterium promotes mosquito permissiveness to arboviruses. Cell Host Microbe, 2019, 25: 101–112.e5

6 Wang S, Dos-Santos A L A, Huang W, et al. Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. Science, 2017, 357: 1399–1402

7 Kajla M K. Symbiotic bacteria as potential agents for mosquito control. Trends Parasitol, 2020, 36: 4–7

8 Cirimotich C M, Dong Y, Clayton A M, et al. Natural Microbe-Mediated Refractoriness to *Plasmodium* Infection in *Anopheles gambiae*. Science, 2011, 332: 855–858

9 Nouzova M, Clifton M E, Noriega F G. Mosquito adaptations to hematophagia impact pathogen transmission. Curr Opin Insect Sci, 2019, 34: 21–26

10 Gao H, Cui C, Wang L, et al. Mosquito microbiota and implications for disease control. Trends Parasitol, 2020, 36: 98–111

11 Gao H, Bai L, Jiang Y, et al. A natural symbiotic bacterium drives mosquito refractoriness to *Plasmodium* infection via secretion of an antimalarial lipase. Nat Microbiol, 2021, 6: 806–817

12 Gao H, Jiang Y, Wang L, et al. Outer membrane vesicles from a mosquito commensal mediate targeted killing of *Plasmodium* parasites via the phosphatidylcholine scavenging pathway. Nat Commun, 2023, 14: 5157

13 Jiang Y, Gao H, Wang L, et al. Quorum sensing-activated phenylalanine metabolism drives OMV biogenesis to enhance mosquito commensal colonization resistance to *Plasmodium*. Cell Host Microbe, 2023, doi: 10.1016/j.chom.2023.08.017

14 Mukherjee S, Bassler B L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. Nat Rev Microbiol, 2019, 17: 371–382

15 Wang S, Ghosh A K, Bongio N, et al. Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 12734–12739