

# 葡萄球菌毒力调控中的群体感应系统

朱洪伟<sup>1</sup> 朱战波<sup>1</sup> 崔玉东<sup>2\*</sup>(黑龙江八一农垦大学,<sup>1</sup>动物科技学院,<sup>2</sup>生命科学技术学院,大庆 163319)

**摘要** 葡萄球菌细胞密度依赖性的多基因表达调控(群体感应)系统,是通过自身诱导与信号转导途径使其感知环境信息,调节多种毒力因子的表达。这些毒力因子的表达受 *agr*、*sae* 以及 *arl* 等多种基因表达系统的紧密调控,同时也受 Sar 家族蛋白的调节。此外,葡萄球菌毒力及抗性密切相关的生物膜形成与发育,也受群体感应系统的影响。对群体感应系统的自身诱导作用的干扰,原则上可成为寻找新型抗菌药物较适合的途径。

**关键词** 群体感应;葡萄球菌;自身诱导;毒力因子

群体感应(quorum sensing, QS),即细菌细胞密度依赖性的多基因表达调控,是革兰氏阴性和阳性细菌调节多种生理活动的一种方式。群体感应系统是通过被称作自身诱导物(autoinducer)的信号分子与感受器分子相互作用把细菌细胞浓度与基因表达联系起来。革兰氏阴性细菌一般应用五种或更多的信号分子,而革兰氏阳性细菌主要靠特殊的寡肽介导特殊的信号反应。这些具有独特化学性质的信号分子包括革兰氏阴性菌的 N-乙酰-L-高丝氨酸内酯(N-acyl-L-homoserine lactones, AHLs)和革兰氏阳性菌的翻译后修饰肽<sup>[1-4]</sup>。

研究表明葡萄球菌(*Staphylococcus*)应用群体感应系统来调节细胞内及细胞间通讯,在细菌的定居、复杂群落的建立、毒力因子调控等方面起重要作用。例如群体感应在金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)生物膜(biofilm)的形成、毒力因子调控以及组织入侵等方面的作用都是至关重要的<sup>[5]</sup>。

葡萄球菌能够适应不同的环境主要是依赖于一些基因座的调节作用。例如:*agr*、*sar*、*arlRS*、*saeRS*、*srrAB* 及 *sigB* 等调节基因系统产物组成了复杂的调节网络,控制着表面蛋白和外膜蛋白等多种毒力因子的表达。

## 1 多基因表达的协同调节系统

在体外,葡萄球菌的群体感应系统即多基因表达的协同调节系统(accessory gene regulator, *agr*),可减少一些细胞表面蛋白和增加对数生长后期至稳定期分泌型毒力因子的表达,是葡萄球菌群体感应的基本调节单元(表 1)。

### 1.1 *agr* 基因座结构及功能

*agr* 基因座由两个分开的转录单元 RNA II 和 RNA III 组成,分别从 P2 和 P3 启动子上启动转录。其中 RNA III 部分含有一编码  $\delta$  溶血素的开放阅读框架 *hld*。RNA II 编码一个四基因(*agrA*, *agrB*, *agrC* 和 *agrD*)的操纵子,包括一个感应信息素浓度并做出反应的双成分系统(two-component systems, TCS): AgrA-AgrC。RNA II 基因产物的主要功能是活化 P2 和 P3 启动子。从 P3 上起始转录的 RNA III 分子是 *agr* 基因座毒力基因调控的效应分子。它主要在转录水平调节靶基因,也可影响某些基因 mRNA 的翻译<sup>[6,7]</sup>。

P2 操纵子编码的四个基因组成了一个群体感应自身诱导回路:其中, AgrC 是一个跨膜感受器激酶,而 AgrA 是一个反应调节物。AgrC 结合胞外自身诱导肽(autoinducing peptide, AIP),然后反过来调节 AgrA 活性。有活性的 AgrA 可结合到 RNA III-*agr* 基因间区域,使对数生长后期 P2 和 P3 转录显著升高。AgrD 是一种 N 末端以双亲性  $\alpha$  螺旋模体整合到细胞膜上的前体 AIP。而 AgrB 是一种膜蛋白,具有肽链内切酶活性,其上的两个氨基酸残基(Cys84 和 His77)可形成一个半胱氨酸肽链内切酶催化活性中心,可裂解加工 AgrD 的 C 末端而成熟 AIP<sup>[8]</sup>。

### 1.2 AIP 结构与活性

*agrD* 编码的前肽经 N 末端和 C 末端加工,形成具有独特硫代内酯结构的 AIP,该环化内酯对 AIP 的

收稿日期:2006-10-31 接受日期:2006-12-26

国家“十五”科技攻关计划项目资助(No.2002BA518A04)

\*通讯作者。Tel/Fax: 0459-6819290, E-mail: cuiyudong@yahoo.com

表1 已知的 *S. aureus* 基因的协同转录调节单元

调节单元	描述	作用
AgrACDB / <i>rna III</i>	肽自身诱导的 TCS	调节多种胞外与胞质蛋白附加基因表达
SaePQRS	肽自身诱导的 TCS	调节多种胞外蛋白基因表达
ArlRS	TCS	调节自溶以及某些附加基因表达
SrrAB	TCS	低溶解氧时调节某些附加基因表达
$\sigma B$	$\sigma$ 因子	指数生长后期活化; 调节多种附加基因表达
SarA	转录因子	情况下协助 <i>agr</i> 自身诱导; 多效抑制物
SarS	转录因子	活化 <i>spa</i> 及其他可能表面蛋白基因的转录
SarT	转录因子	抑制 <i>hla</i> 及其他可能胞外蛋白基因的转录
SarR	转录因子	<i>sarA</i> , 可能也是 <i>sarS</i> 的次要转录因子
Rot	转录因子	<i>hla</i> 及其他胞外蛋白基因的主要转录因子

活性是必需的。*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. lugdunensis* 等多种葡萄球菌的 AIP 都已经测序并/或在体外合成。多数葡萄球菌 AIP 长度是 7~9 个氨基酸, 形成保守结构, 从 N 末端至 C 末端疏水性呈梯度增强, C 末端是两个大的疏水残基, 仅限于 FLVY, 偶尔会多一个 M<sup>[9, 10]</sup>。结构功能分析显示, AIP 受体激活肽和抑制肽之间的相互作用是严格竞争性的。

### 1.3 AgrC-AgrA TCS

序列分析表明 AgrC 是一个组氨酸蛋白激酶, 具有一个多起点跨膜 N 末端区。研究表明 AgrC 是唯一具有 AIP 结合能力的微孔蛋白, 是 *agr* 的信号受体。AgrC 在受 AIP 刺激后需进行反式自身磷酸化作用<sup>[11]</sup>。通常认为 AIP 与受体分子间专一性作用包括两个反应: 首先, 受环内疏水性氨基酸驱动, AIP 结合到受体的袋蛋白上, 该结合对于同源和非同源 AIP 都是竞争性的。AgrC 的活化伴随着受体和/或 AIP 的分子重排, 之后 AIP 传递信号来活化 AgrC 的 HK(同型丝氨酸激酶)区, 随后磷酸化 AgrA<sup>[11]</sup>。

AgrA 具有顺序反应调节物特性, 可活化 P2 和 P3 启动子来完成自身诱导<sup>[12]</sup>。Koenig 等<sup>[13]</sup>证明纯化的 AgrA 以很高的亲和力结合到 RNA III-*agr* 基因间区域。DNase I 保护实验显示该结合位点在 P2 和 P3 启动子间一对正向重复序列上(大约在 P2 启动子的一 44 bp 区域)。但 AgrA 在 *agr* 启动子活化及 *agr* 特异性磷酸转移酶途径中的确切作用尚不清楚。

### 1.4 Agr-RNA III: *agr* 的效应物

Agr 自身诱导的直接结果就是 P3 转录物——RNA III 的产生, 它是 *agr* 调节单元的细胞内效应物。RNA III 含量丰富, 具有复杂的二级结构, 在多种葡萄球菌中都高度保守。RNA III 除编码  $\delta$  溶血素外, 它可与其他因子相互作用, 正调控许多胞外蛋白基因的转录, 负调控多种表面蛋白的表达<sup>[10]</sup>。

特别重要的是 RNA III 可增加几种分泌型毒力因子包括中毒性休克毒素-1(TSST-1)和其他溶血素等基因的转录。内毒素 A 和 K 通常在对数生长期产生的量很少, 不受 RNA III 调控。而其他一些分泌型毒素(如肠毒素 B、C 和 D)只是部分受 RNA III 正调控, 在高浓度时不依赖 *agr*<sup>[6, 10]</sup>。

RNA III 调节转录的机制尚不清楚, 其一种可能是 RNA III 分子具有抗 S-D 序列活性, 通过干扰其他调节蛋白起作用。另一种可能是 RNA III 上富 C 环(C-rich loops)作为结合调节蛋白的“诱饵”, RNA III 结合到转录因子上, 引起变构修饰, 影响其结合到靶向序列上的能力。RNA III 在翻译水平调节至少两种产物, 即  $\alpha$  溶血素和蛋白 A<sup>[10]</sup>。其他 *agr* 调节蛋白的翻译是否受 RNA III 的影响目前尚不清楚。

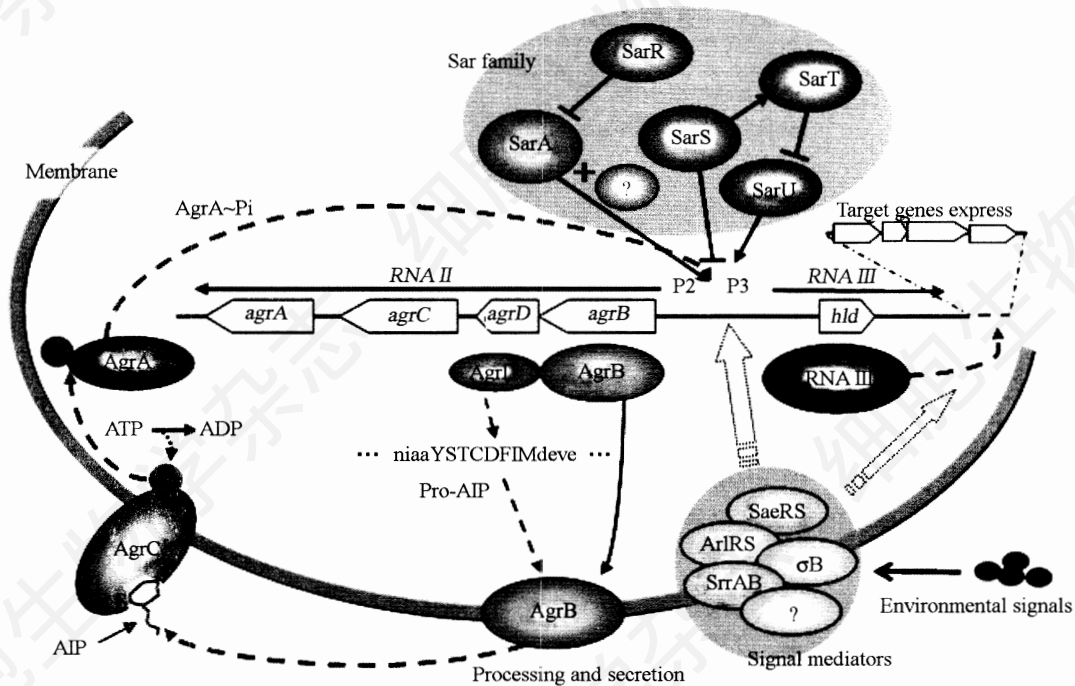
整个 *agr* 毒力因子调节系统及其与其他 TCS 等信号媒介、Sar 家族的相互作用如图 1 所示。

## 2 群体感应的其他 TCS

典型的 TCS 由两个蛋白质组成, 感受器激酶(组氨酸磷酸化)和效应蛋白(天冬氨酸磷酸化)。感受器通常含有一跨膜区和激酶区<sup>[14]</sup>。多种 TCS 可与 *agr* 系统相互作用协调毒力因子的表达。

### 2.1 SaeR-SaeS

SaeR-SaeS 是继 AgrC-AgrA 后第二个被发现的涉及毒力因子调控的双成分信号转导系统。Northern 印记分析表明, *S. aureus* 在指数生长后期合成一大一小约 2.4 kb 的 *saeR* 与 *saeS* 共转录物<sup>[15]</sup>, 它们可正向调节几种胞外蛋白的转录。在 *agr* 突变体中, 至少一个 *sae* 转录减弱, 表明 *sae* 系统在 *agr* 系统的下游作用。而且它与 *agr* 系统一起协调信号转导, 调节多种毒力基因的转录, 包括对 *fnbA*、*coa* 和 *hla* 转录的活化及对 CP5 表达的抑制<sup>[16]</sup>。*sae* 系统可对高盐、低 pH



**Fig.1** The accessory gene regulator (*agr*) system in *Staphylococcus* (based on the reference 6 and 10)

The pro-AIP is processed and secreted by AgrB, binding to an extracellular loop in the receptor-HPK, AgrC, activating autophosphorylation (or dephosphorylation), followed by phosphorylation or dephosphorylation of the response regulator, AgrA, which, in conjunction with SarA, activates the two *agr* promoters, P2 and P3, leading to the production of RNA III, which controls transcription of the target genes via one or more intracellular regulatory mediators. The AgrC-AgrA autoinducing circuit is indicated by the dash lines.

值、葡萄糖和抑制浓度的抗生素等多种环境刺激做出反应<sup>[6]</sup>。

*sae* 是在转录水平上影响靶基因的。SaeS 具有跨膜组氨酸激酶感受器的功能, 感受适当信号后, 自身磷酸化并活化同源细胞反应调节物 SaeR。活化的 SaeR 可能通过一特异性 DNA- 结合区域作为转录调节子, 识别靶基因启动子序列附近的模体。

## 2.2 ArlS-ArlR

ArlRS 组成了第三个 TCS, 这个系统可通过抑制溶血素和胞外酶的产生来拮抗 *agr* 自身诱导。ArlS 表现出与组蛋白激酶高度的相似性, 与上游基因 *arlR* 组成操纵子。在 *agr* 突变体中, *arlRS* 的表达是自身诱导的, 但 *agr* 系统和 SarA 可促进它的表达<sup>[6]</sup>。

*arlS* 突变体可在聚苯乙烯表面形成生物膜。此外, *arlS* 突变体可呈现自溶活性及肽聚糖水解酶活性的不同变化。这说明 ArlS-ArlS TCS 可能通过影响肽聚糖水解酶活性来控制葡萄球菌向多聚物表面的附着<sup>[17]</sup>。实验表明, *arl* 操纵子通过负调控相关基因的转录来降低毒力因子( $\alpha$  毒素、 $\beta$  溶血素、凝固酶、丝氨酸蛋白酶尤其是蛋白 A)的产生<sup>[17]</sup>。

*arlS-arlR* 与 *agr* 系统形成一个自身抑制回路。

例如 *arlS-arlR* 可抑制 *agr* 系统的自身诱导, 与之相符的是 *arlS-arlR* 对所有胞外蛋白的负调控作用, 推测该抑制是对 *agr* 系统负调控的结果<sup>[18]</sup>。

## 2.3 SrrAB

第四个参与葡萄球菌 TCS 的是 *srrAB*, 或称作 *srhSR*<sup>[19]</sup>。人们发现该系统能够抑制 RNA III 的表达并且其自身能够被 *agr* 系统抑制。*srrAB* 突变体在厌氧条件下不能正常生长, 而且 *srrAB* 的表达表现出对能量代谢的调控。这个系统的信号可能是氧化呼吸途径中的一种甲基萘醌类中间物<sup>[6]</sup>。

*agr* 系统与 *srrAB* 系统代表相互交叉抑制的信号回路。该 TCS 也调节多种参与能量代谢的基因, 并在厌氧条件下调节能量转移。因而, 这个 TCS 可能将 *agr* 信号途径与细胞的总能量代谢联系起来<sup>[20]</sup>。

通过以上这三个 TCS 可以看出, *saeRS* 与 *agr* 是正向调控的, *srrAB* 与 *agr* 是负向调控的, 而 *arlRS* 与 *agr* 则组成了自身抑制回路。这些相互作用可能是间接的, 但原则上代表了一个以 *agr* 系统为中心的调节网络体系。

## 2.4 TRAP

RNA III 增强表达 RAP 的靶蛋白(target of RAP,

TRAP), 在葡萄球菌中高度保守并包含 3 个保守的磷酸化组氨酸残基(His66, His79, His154)。这 3 个组氨酸在 TRAP 活性方面有重要作用。TRAP 与 RAP 构成 TCS。但 TRAP 的磷酸化模式、结构以及基因的组织与目前已知的信号分子有所不同, 属于一种非典型的信号转导体。与典型感受器不同的是, TRAP 缺乏跨膜区和激酶区, 推测 TRAP 可能锚定在细胞膜上疏水残基表面或结合到膜内在蛋白质上<sup>[14]</sup>。用突变试验和互补试验抑制 TRAP 磷酸化, 可使葡萄球菌失去感染能力<sup>[21]</sup>。

*agr* 系统活化的过程部分需要 TRAP 参与, TRAP 正向调节 *agr* 基因座的转录, 大多数 TRAP 调控的毒力因子也受 *agr* 系统调节<sup>[22]</sup>, 因而可以推断 TRAP 对毒力因子的调控是通过 *agr* 系统实现的。

### 3 转录因子 Sar 及其同系物

#### 3.1 Sar 家族

葡萄球菌附属调节物(staphylococcal accessory regulator, Sar)及其类似物属于 DNA 结合蛋白, 在群体感应中起转录因子作用。该家族蛋白所有 DNA 结合区都含有高度保守的 KXRXXDER 模体, 而蛋白质的其他部分则没有这么保守<sup>[23]</sup>。SarA 以二聚体形式结合在一起, 与该家族其他成员(SarS、SarU 和 SarY)具有三维结构和序列上的相似性。SarA 可以二聚体形式结合到葡萄球菌基因组富含 AT 的序列上, 包括一些基因的 5' 区域。

现在普遍认为 SarA 可刺激 *agr* P2、P3 启动子的转录, 参与 *agr* 基因座的活化表达, 并可依赖 *agr* 系统影响一些毒力因子的调节。然而, 还有一些人认为其他因子(如 ORF3, RAP 和 RIP), 而不是 SarA 参与 *agr* 转录调控<sup>[24,25]</sup>。Chakrabarti 等<sup>[26]</sup>发现体外纯化转录体系内 SarA 却抑制了 *agr* 操纵子的表达。因而, 可以推测 SarA 是与一个/些未知因子共同作用来活化 *agr* 操纵子的, 或者 SarA 调节一个/些因子的表达, 然后它们再活化 *agr* 的表达。

#### 3.2 Rot

毒素抑制物(repressor of toxins, Rot)是一种从 *agr* 系统阴性菌株中检测到的 SarA 的同系物。Saïd-Salim 等<sup>[27]</sup>发现 Rot 不仅是一个 *agr* 系统抑制物, 而且对 *agr* 调节基因具有广泛的调节作用。它主要负调控分泌蛋白基因而对表面蛋白却有正调控作用, 此种作用可能是通过对 SarS 及 RNA III 的调控实现的。

### 4 群体感应与葡萄球菌生物膜形成关系

许多葡萄球菌感染是由生物膜引起的。细菌以生物膜的形式附着于其他物质表面, 并由自身产生的基质所包被。膜内细菌的生长方式和基因表达特征通常都发生了改变, 对抗生素治疗和宿主防御具有很强的抵抗力。在葡萄球菌感染过程中, 可导致包括心内膜炎、乳房炎、医疗器械植入感染等疾病<sup>[6,28]</sup>。

充足证据表明 *agr* 表型和表达模式可能影响生物膜行为的多个方面, 包括细胞的黏附、生物膜的分散甚至生物膜感染的慢性本质等。在体外, 生物膜发育的许多产物包括  $\alpha$  毒素、表面黏附素、 $\delta$  溶血素及 *S. epidermidis* 自溶素等都是受 *agr* 系统调控的<sup>[29,30]</sup>。

最近, Kong 等<sup>[31]</sup>认为葡萄球菌中 *agr* 系统和 *luxS* (QS 系统中的一个调节基因)降低了生物膜及其感染的毒力因子的形成: *agr* 系统通过上调去垢剂样多肽的表达而增强生物膜的分离, 而 *luxS* 通过下调生物膜菌表多糖的表达而降低细胞间的黏附。Xu 等<sup>[32]</sup>也通过 *S. epidermidis* 的生物膜形成模型证实 *luxS* 通过基于自身诱导物 2(AI-2)的细胞间信号转导来抑制生物膜的形成。

### 5 基于群体感应的治疗策略与应用前景

由于葡萄球菌产生了越来越广泛的耐药性, 抗生素治疗已不能有效控制葡萄球菌感染。随着葡萄球菌信号转导研究的不断深入, 有针对性地对群体感应自身诱导的阻断或打乱其信号转导途径有望成为后抗生素时代新的治疗靶向。目前的研究正深入阐明群体感应的作用机制并着手设计具有生物稳定性的群体感应抑制肽, 最终将其应用于临床治疗<sup>[33]</sup>。种间信号分子的交叉抑制、RNA III 抑制肽(RNA III-inhibiting peptide, RIP)的抑制作用及 TRAP 的免疫原性方面的研究已成为目前该领域的研究热点。

通过种间信息素(如 AIP)的交叉抑制可干扰 AgrC-AgrA 自身诱导, 进而控制葡萄球菌急性感染<sup>[34]</sup>, 但该治疗方法的可行性和稳定性还有待于进一步探讨。革兰氏阴性菌信号分子 AHL 的氧取代物在亚生长抑制浓度下可与 *S. aureus* 细胞膜相互作用, 下调外毒素的产生及 *sarA* 和 *agr* 的表达<sup>[35]</sup>。另外, 特异性群体感应抑制物如 RIP 及其与其他抗菌肽、抗生素、化学制剂等联合应用都可有效地抑制葡萄球菌感染<sup>[36-38]</sup>。

另一方面,群体感应体系所涉及的蛋白质或多肽大多数为胞外蛋白、表面蛋白或膜蛋白,因而可以考虑筛选具有免疫原性的蛋白质作为抗原,免疫后刺激机体产生的抗体可阻断或打乱群体感应的信号途径,从而达到预防葡萄球菌感染的目的。Yang等<sup>[39]</sup>应用噬菌体展示技术筛选到可结合RAP分子的良好免疫抗原,同时表明TRAP分子也可作为制备新型预防葡萄球菌感染的免疫抗原。Rasmussen等<sup>[40]</sup>构建了一种新的群体感应抑制剂(quorum sensing inhibitor, QSI)筛选体系——QSI Selector,并用其鉴定出多种QSI,这些研究也为葡萄球菌QSI筛选体系的构建以及有效药物的鉴定方面提供了新的思路。

### 参考文献 (References)

- [1] Williams P *et al.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000, **355**: 667
- [2] Raffa RB *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **312**: 417
- [3] Podbielski A *et al.* *Int J Infect Dis*, 2004, **8**: 81
- [4] Winzer K *et al.* *Int J Med Microbiol*, 2001, **291**: 131
- [5] Bassler BL *et al.* *Curr Opin Microbiol*, 1999, **2**: 582
- [6] Yarwood JM *et al.* *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1620
- [7] Bischoff M *et al.* *J Bacteriol*, 2001, **183**: 5171
- [8] Qiu R *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 16695
- [9] Lyon GJ *et al.* *Biochemistry*, 2002, **41**: 10095
- [10] Novick RP. *Mol Microbiol*, 2003, **48**: 1429
- [11] Wright III JS *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 16168
- [12] Morfeldt E *et al.* *FEMS Microbiol Lett*, 1996, **143**: 195
- [13] Koenig RL *et al.* *J Bacteriol*, 2004, **186**: 7549
- [14] Gov Y *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 14665
- [15] Giraudo AT *et al.* *Curr Microbiol*, 2003, **46**: 246
- [16] Novick RP *et al.* *Microbiology*, 2003, **149**: 2709
- [17] Fournier B *et al.* *J Bacteriol*, 2000, **182**: 3955
- [18] Fournier B *et al.* *Mol Microbiol*, 2001, **41**: 247
- [19] Throup JP *et al.* *Biochemistry*, 2001, **40**: 10392
- [20] Yarwood JM *et al.* *J Bacteriol*, 2001, **183**: 1113
- [21] Balaban N *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 2658
- [22] Korem M *et al.* *Infect Immun*, 2005, **73**: 6220
- [23] Cheung AL *et al.* *J Bacteriol*, 1997, **179**: 3963
- [24] ChienYT *et al.* *J Biol Chem*, 1998, **273**: 2645
- [25] Lina G *et al.* *Mol Microbiol*, 1998, **28**: 655
- [26] Chakrabarti SK *et al.* *J Bacteriol*, 2000, **182**: 5893
- [27] Saïd-Salim B *et al.* *J Bacteriol*, 2003, **185**: 610
- [28] Götz F. *Mol Microbiol*, 2002, **43**: 1365
- [29] Yarwood JM *et al.* *J Bacteriol*, 2004, **186**: 1838
- [30] Otto M. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, **241**: 135
- [31] Kong KF *et al.* *Int J Med Microbiol*, 2006, **296**: 133
- [32] Xu L *et al.* *Infect Immun*, 2006, **74**: 488
- [33] Gorske BC *et al.* *Org Biomol Chem*, 2006, **4**: 1441
- [34] Wright JS 3rd *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 1691
- [35] Qazi S *et al.* *Infect Immun*, 2006, **74**: 910
- [36] Balaban N *et al.* *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, **48**: 2544
- [37] Balaban N *et al.* *J Infect Dis*, 2003, **187**: 625
- [38] Domenico P *et al.* *Peptides*, 2004, **25**: 2047
- [39] Yang G *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 27431
- [40] Rasmussen TB *et al.* *J Bacteriol*, 2005, **187**: 1799

## Quorum Sensing System in the Regulation of Staphylococcal Virulence

Hong-Wei Zhu<sup>1</sup>, Zhan-Bo Zhu<sup>1</sup>, Yu-Dong Cui<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Animal Science and Technology, <sup>2</sup>College of Life Science and Technology, Heilongjiang August First Land Reclamation University, Daqing 163319, China)

**Abstract** Cell-density-dependent multi-gene regulation system (quorum sensing) in bacteria enables staphylococcal cells to sense the environmental information and regulate the expression of numerous virulence factors via the autoinduction and signal transduction pathway. Expression of these virulence factors is tightly controlled by numerous regulatory loci such as *agr*, *sae*, and *arl* etc, as well as by proteins with homology to Sar family. In addition, quorum sensing is required for the formation and development of biofilm which is close related to the staphylococcal virulence and drug resistance. Targeting to disrupt the autoinduction of quorum sensing systems might in principle constitute a reasonable way to find novel antibacterial drugs.

**Key words** quorum sensing; *Staphylococcus*; autoinduction; virulence factors

Received: October 31, 2006 Accepted: December 26, 2006

This work was supported by the National Key Technologies R&D Program of China during the 10th Five-Year Plan Period (No. 2002BA518A04)

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-459-6819290, E-mail: cuiyudong@yahoo.com