

生物被膜主动分散机制研究进展*

高宗良 谷元兴 赵峰 刘永生**

(中国农业科学院兰州兽医研究所家畜疫病病原生物学国家重点实验室 农业部畜禽病毒学重点开放实验室
农业部兽医公共卫生重点开放实验室 兰州 730046)

摘要 细菌生物被膜(bacterial biofilm, BBF)为微生物栖息提供了所需要的保护屏障和生长微环境。生物被膜对抗菌药物的耐受性使得它在医学治疗等领域产生了严重的危害。因此如何分散被膜显得意义重大。综述了生物被膜主动分散的几种主要机制,包括降解酶的合成、运动力的恢复、表面活性剂的产生和细胞死亡。

关键词 被膜分散 降解酶 种子分散 细胞死亡

中图分类号 Q939.93

细菌生物被膜是指细菌粘附于实体表面,自身产生胞外多聚基质包被其外形成的结构性聚生体^[1]。胞外多聚基质包含多糖、蛋白质和DNA。被膜的分散一方面将有利于细菌在营养限制之前移位到一个更加有利的环境,并可能重新定植黏附于表面形成新的生物膜,这将导致病原菌的散播,污染环境或不利于感染的控制。另一方面细菌从生物膜中分散出来成为浮游菌,将有利于抗生素等杀菌剂对生物膜的清除。一般来说,生物被膜分散机制可分为两大类:主动分散和被动分散。主动分散是指由细菌自身发起的,而被动分散是由流体剪应力、磨蚀、人为干预等外界力量介导的。主要介绍目前为止涉及到的被膜主动分散机制。

1 生物被膜的危害

与浮游菌相比,生物被膜菌胞外多聚基质的合成使得其对宿主防御和抗菌药物的耐受性增加。生物膜菌落固有的保护性质使得大多数生物膜相关感染很难或无法消除^[1]。口腔中牙齿上形成的被膜产生的酸类物质引起龋齿,龈沟中生长的被膜可导致牙周炎^[2]。在人体其他器官上形成的生物膜引起多种、通常是致命的感染,如囊性纤维化肺炎、导管相关性心内膜炎^[3]等等。

2 生物被膜分散机制

生物被膜的形成可分为三个不同的阶段:细胞粘附到一个表面,细胞生长进入固着生物膜菌落,细胞从菌落中分散并定植到新的环境中。最近发现 *C. albicans* 被膜细胞的分散贯穿于整个被膜形成周期,而且分散过程依赖于不同环境因子,如营养条件, pH 值。分散的细胞呈现不同的表型,具备更强的粘附性和毒力,而增强的粘附性利于被膜菌落的再形成^[4]。

2.1 降解酶的合成

生物被膜的形成伴随着基质的产生,这利于细胞间的粘附或粘附于表面,故逃离生物被膜的方法之一就是降解基质。另外,胞外酶对被膜菌落生长底物的降解同样能够引起被膜分散(表1)。

2.1.1 生物膜基质的降解 许多物种能够分泌针对基质成分的特异性降解酶。涉及到的降解酶包括蛋白酶、糖苷酶、脱氧核糖核酸酶。粘液铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*)菌株生物被膜胞外多糖-藻酸盐能够被海藻酸裂解酶所降解,从而导致细胞分散^[5]。变形链球菌(*Streptococcus mutans*)细胞表面表达的粘附素 P1 与唾液酸受体凝集素相互作用后粘附在牙齿表面从而引起牙菌斑。该菌产生的表面蛋白释放酶(surface protein-releasing enzyme, SPRE)通过降解 P1 介导自身细胞的分离^[6]。外源加入 SPRE 可使唾液酸包被的羟基磷灰石棒上形成的 *S. mutans* 单

收稿日期:2011-09-30 修回日期:2011-12-16

* 国家自然科学基金资助项目(31172335/C1805)

**通讯作者,电子信箱:Liuyongshengvip8@163.com

层细胞得到分离^[7]。并且发现分离的程度随着 pH 值的下降而显著增加,提示产酸能力的增加可能通过诱导 SPRE 的活性而触发 *S. mutans* 被膜的分散。

野油菜黄单胞菌野油菜致病变种(*Xanthomonas campestris pathovar campestris*, Xcc)的被膜可以被野油菜黄单胞菌(*X. campestris*)基因编码的 ManA 酶即 β -(1,4)-甘露聚糖内切酶分散^[8]。目前尚未在 *X. campestris* 被膜上发现 ManA 酶特异性底物的存在,而被膜形成和细胞聚集所需要的胞外多糖成分黄原胶也不能被 ManA 降解,这使得对于 ManA 分散被膜的机制尚未明了。

P. aeruginosa 产生的顺-2-癸烯酸是一种 DSF 样分子,向 *P. aeruginosa* PAO1 被膜中外源加入 2.5 n mol/L 浓度的顺-2-癸烯酸可引起被膜微菌落的分散。此外,该分子还能引起大肠杆菌(*Escherichia coli*),肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*),奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*),酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*),枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *P. aureus*)和酵母白色念珠菌(*yeast Candida albicans*)等被膜的分散^[9],提示脂肪酸信号可能是诱导 BBF 分散的一种常用机制。David 推测顺-2-癸烯酸是在被膜形成过程中产生的,微菌落由于顺-2-癸烯酸的扩散而不发生分散,大菌落其产生速率大于扩散速率故可发生分散^[9]。

分散蛋白 B(DspB)是一种 β -己糖苷酶,能水解 β -1,6-乙酰氨基葡聚糖(PNAG)的糖苷键^[10]。PNAG 是 *E. coli* 及其他细菌被膜基质中的胞外多糖组分。*E. coli* 的某些菌株,以及 *S. aureus*,表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*),荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*),博德特菌属(*Bordetella*)等生物被膜的形成可完全被 DspB 抑制^[11-13]。这种酶先后在人的牙周炎病原伴放射菌放线杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)和猪呼吸道病原胸膜肺炎放线杆菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)中被发现。这两种细菌的生物被膜基质都包含可被 DspB 降解的 PNAG,从而导致被膜的分散。然而目前只发现 DspB 的同源染色体存在于放线杆菌属^[14]。自然界中虽然混合物种被膜可能很普遍,并且某一物种产生的酶能够降解其他物种的基质,然而许多基质中含有 PNAG 的细菌却未必与含有 DspB 的细菌生长于同一微环境中。合理的推测便是编码 PNAG 水解活性的物种可能与那些合成 PNAG 但其基因组无 dspB 同源染色体的物种共生^[15]。此外,商品化的 α -淀粉酶复合物也能抑制并去

除 *S. aureus* 的被膜^[16]。

在枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)产生一种抑制被膜产生、分解被膜的 D-亮氨酸、酪氨酸和 D-色氨酸混合物。此混合物由外消旋酶类产生,可断开细胞与被膜之间的淀粉样蛋白纤维,从而实现被膜细胞的分散。许多细菌都能产生 D-氨基酸,提示可能是被膜分散的一种普遍信号^[17]。耐热核酸酶、微球菌核酸酶等脱氧核糖核酸酶能够介导(*S. aureus*)被膜细胞的分散。地衣芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)分泌的胞外 DNase 具有快速分散革兰氏阳性、阴性菌被膜的能力^[18]。向 *S. aureus* 中加入热核酸酶后其被膜得到分散,说明胞外 DNA 是该菌被膜基质的一种主要粘附素。连续培养装置中 *S. aureus* 热核酸酶缺失株与野生株相比,其被膜形成明显增加^[19]。提示热核酸酶可能是 *S. aureus* 被膜分散的外源调控介质。

2.1.2 生物膜生长底物的降解 被膜菌落生长底物的降解需胞外酶的参与。口腔病原中链球菌(*Streptococcus intermedius*)产生的透明质酸酶能够降解胞外基质相关组织中的粘多糖透明质酸(glycosaminoglycan hyaluronan, HA)。透明质酸酶降解相关组织可能为细菌提供营养物质或利于其扩散以及允许毒素进入深层组织。研究显示透明质酸酶能够促进被膜细胞的分离和解聚,推测可能在 *S. intermedius* 被膜分散中有一定作用^[20]。在肠道病原霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)中,血凝素蛋白酶(hemagglutinin protease, HAP)能够通过消化结合到 *V. cholerae* 细胞配基上的上皮细胞配体而促进 *V. cholerae* 与人肠道上皮细胞的分离。突变体的实验也支持这个结果:缺失 HAP 的 *vibro* 突变株仍然与培养的肠道细胞粘连,而野生株出现分离^[21]。

2.2 运动力的诱导

运动型细菌被膜的形成往往伴随着鞭毛蠕动的消失,因而被膜分散的起始伴随着运动力的恢复也就不足为奇。例如,大肠杆菌生物膜 RNA 结合蛋白 CsrA(carbon storage regulator)的诱导可导致被膜分散^[23]。此蛋白是鞭毛合成主操纵子 flhDC 的正调控因子。因此,鞭毛合成和运动力的恢复可能是该生物被膜分散所必需的。另一项研究表明,在连续培养装置内形成的成熟铜绿假单胞菌生物膜经历了结构上的变化,最终在生物膜的中央产生蘑菇状的中空外壳。此中空与外界流体相通,是被膜中部的细胞鞭毛蠕动游走后再生的。而被膜外层的细胞仍无运动能力^[24]。这种现象

表 1 被膜主动分散涉及的细菌酶^[22]

Table 1 Bacterial enzymes implicated in active biofilm dispersal

酶	分子量(kDa)	底物	细菌
海藻酸裂解酶	43	藻酸盐	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
溶菌素	33	未知	<i>Staphylococcus aureus</i>
Dispersin B	42	PNAG	<i>Actinobacillus Actinomycetemcomitans</i>
β-(1,4)-甘露聚糖内酶	33	未知	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
表多糖裂解酶	未知	未知	<i>Vibrio cholerae</i>
HAP	66	人肠道细胞细菌受体	<i>Streptococcus intermedius</i>
透明质酸酶	117	透明质酸	恶臭假单胞菌(<i>Pseudomonas putida</i>)
LapG 蛋白酶	24	Lap 多糖结合蛋白	<i>Streptococcus mutans</i>
Spl 蛋白酶	23	未知	<i>Staphylococcus aureus</i>
表面蛋白释放酶	未知	抗原 P1	<i>Xanthomonas campestris</i>
热核酸酶	32	胞外 DNA	<i>Staphylococcus aureus</i>

被称为“种子分散”(seeding dispersal)。随后在 *S. aureus*、青紫色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)、海洋单胞菌(*Marinomonas mediterranea*)等多种动植物、水生细菌中同样观察到了种子分散^[25-26]。该研究还表明,菌落一旦达到一定大小(直径 80μm)便会起始种子分散。因此,实验条件下当菌落超过一定大小时不利于被膜的定植。此外,群体感应对种子分散很重要,铜绿假单胞菌 PAO1 *lasR rhIR* 基因缺陷型菌株无法产生脂肪酰基高丝氨酸内酯(acyl homoserine lactones,AHL)自诱导物,故没有表现出此表型(种子分散)。在这项研究中,鼠李糖脂(rhamnolipids,rhl)并没有出现有助于种子分散;然而,rhlA 突变被膜塌陷成扁平、匀质的结构,说明 rhlA 对维持被膜中央空腔有重要作用。临床上囊性纤维化(cystic fibrosis,CF) *P. aeruginosa* 分离株并没有出现种子分散,提示细菌被膜分散可能有多种机制^[27]。对于在没有其他分散过程情况下细胞的主动游动是否是分散的常用机制仍不得而知。细胞从中空游走使得形成内部菌落,表明高密度基质的缺失不利于鞭毛的蠕动。因而对于基质的降解是否先于运动力的恢复仍有待证明。

2.3 表面活性剂的产生

P. aeruginosa 所产生的表面活性剂 rhl 可引起自身被膜的分散。能够产生超量 rhl 的 *P. aeruginosa* 菌株其被膜在第 2 天出现分散,而同等条件下形成的野生型生物膜直到第 10 天也没有出现分散。该被膜分散同样出现了上述的种子分散^[28]。向被膜外源加入纯化的 rhl 可引起菌落的中央空洞,提示这些分子可能作为诱导被膜分散的外部信号。Rhl 诱导产生中央空洞的机制尚不清楚,推测可能是通过干扰被膜菌落中各种胞内基质之间的相互作用。*P. aeruginosa* 被膜中鼠李脂糖的增加可降低细菌表面张力从而增加其运动能

力,进而影响被膜的形成与分散^[29]。提示被膜分散的诱导可能与细胞表面性质的变化和生物膜内粘附力的下降有关^[30]。另一种表面活性剂,十二烷基硫酸钠也能引起 *P. aeruginosa* 被膜产生中央空洞,提示不同类型的表面活性剂可引起生物被膜分散。

2.4 细胞死亡和细胞溶解

研究表明,菌落成熟被膜的分散后或者伴随着细胞亚群的溶解。在连续流体细胞培养条件下,可以观察到 PA 生物膜菌落中央出现细胞的死亡和溶解形成空洞,且有存活细菌游离出来^[30]。Ma 等^[31]发现种子分散中央空腔出现游动的细胞以及死亡的细胞和胞外 DNA 的集聚,敲除控制细胞死亡和自溶的基因后影响了空腔的形成和菌落的分散。此外,*P. aeruginosa* 中的丝状溶原菌 PF1 原噬菌体感染也可引起细胞裂解。丝状噬菌体一般并不裂解宿主菌,故推测这种溶原性噬菌体的增多可能是成熟被膜菌落中央细胞突变率的增加引起的。因为菌落中心的营养限制和活性氧积累导致的 SOS 反应会引起适应性突变。此应激条件下引起的遗传变异可最大限度增加细菌本身的生存几率。适应性突变可能导致溶原性噬菌体的裂解和超感染,从而产生细胞裂解表型。目前尚不清楚被膜中溶原性噬菌体的诱导是如何导致健康活细胞的分散。

在 Mai-Prochnow 等^[32]的研究中,假交替单胞菌属被囊类(*Pseudoalteromonas tunicata*)被膜形成 48h 后菌落中央出现大量的细胞死亡,细胞溶解后被膜与基质发生分离。细胞溶解依赖于胞外自溶蛋白 AlpP (Autolytic Protein),它具有抗革兰氏阴性、阳性菌的活性,而 AlpP 突变株产生的被膜不呈现上述表型。AlpP 可能对假交替单胞菌属有着双重作用,既可作为抑制剂又能在需要的时候作为自体中毒蛋白引起假交替单胞菌属的溶解。他还认为在被膜分散之前细胞亚群的

溶解为剩余活细胞提供营养和能量,剩余细胞利用这些能量进行分散并定植在新环境中。在随后研究中发现随着时间变化野生型假交替单胞菌属被囊类从被膜中分散的细胞增多,并在8日出现大量分散,而AlpP突变株被膜仅少量分散。上述实验已经证明至少在某些情况下被膜分散伴随着细胞死亡和细胞溶解,但具体机制仍不清楚。Cid/lrg系统的研究揭示了其在被膜分散中潜在的作用。CidABC和lrgAB操纵子可调节胞壁质水解酶的活性,此酶具有切割肽的能力,因而对于细胞生长、细胞分裂和细胞裂解是必需的。CidA和lrgA基因分别编码类似于噬菌体的holins和antiholins蛋白。胞质膜内holins的寡聚化可通过影响胞壁质水解酶的活性引起细胞死亡,antiholins可抑制holins的寡聚化。Holins和antiholins通过调节胞壁质水解酶的活性而控制噬菌体诱导的宿主细胞溶解。Holins和cidA是胞壁质水解酶活性的正调控蛋白,而antiholins和lrgA则是其负调控蛋白。金黄色葡萄球菌cid和lrg操纵子通过调控细胞溶解和DNA的释放参与被膜形成,cidA/和LrgA蛋白在被膜形成过程中具有调控细胞死亡、溶解的作用^[33]。在假单胞菌、大肠杆菌、弧菌属、葡萄球菌属等众多物种体内cid/lrg系统是保守的,提示cid/lrg系统可能被不同细菌用于调节介导被膜分散的细胞溶解活动(图1)^[34]。

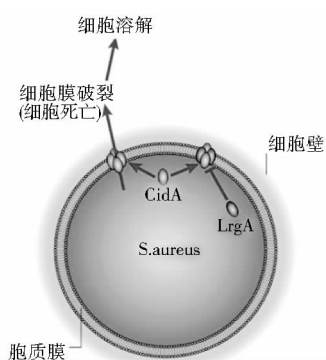


图1 细胞死亡机制模式图^[34]

Fig.1 Strategie that control the onset of cell death

3 讨论与展望

最近十几年来对于生物被膜的组成及形成过程进行了比较深入透彻的研究,但被膜的分散机制正处于起步阶段,而关于分散的研究都是在体外实验条件下、而且大多是在混合物种被膜中进行的。因此,将来迫切需要在具备宿主与被膜之间复杂关系的动物模型体

内进行进一步的研究。

利用特异性酶降解被膜基质及生长底物是最直观的方法。Dispersin B等其他基质降解酶的优点是不会杀死细菌或者抑制其生长,这无疑会减少细菌对这些抗菌剂的抗性演化。噬菌体有助于被膜细胞裂解这一思路有前途,可发展针对被膜相关感染的新疗法。

乙二胺四乙酸(EDTA)是有力的 *Pseudomonas aeruginosa* 生物膜的分散剂和杀菌剂。EDTA和庆大霉素联用对PA生物膜的清除能力比单独EDTA要好得多,两者有协同作用。提示在当今生物被膜高度耐药、缺乏有效抗生素治疗的情况下,开发促进生物膜分散、与抗生素有强大协同作用的物质,有潜力成为根治生物膜感染的一种有效治疗方法。随着被膜分散机制研究的深入,被膜分散引起的问题有望得到改善。

参考文献

- [1] Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(4):322-332.
- [2] Marsh P D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health*, 2006, 6 (Suppl 1):14.
- [3] Costerton J W, Stewart P S, Greenberg E P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, 284 (5418):1318-1322.
- [4] Uppuluri P, Chaturvedi A K, Srinivasan A, et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathog*, 2010, 6(3):e1000828.
- [5] Boyd A, Chakrabarty A M. Role of alginate lyase in cell detachment of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol*, 1994, 60(7):2355-2359.
- [6] Brady L J, Piacentini D A, Crowley P J, et al. Differentiation of salivary agglutinin-mediated adherence and aggregation of mutans streptococci by use of monoclonal antibodies against the major surface adhesin P1. *Infect Immun*, 1992, 60(3):1008-1017.
- [7] Vats N, Lee S F. Active detachment of *Streptococcus* mutans cells adhered to epon-hydroxylapatite surfaces coated with salivary proteins *in vitro*. *Arch Oral Biol*, 2000, 45(4):305-314.
- [8] Dow J M, Crossman L, Findlay K, et al. Biofilm dispersal in *Xanthomonas campestris* is controlled by cell-cell signaling and is required for full virulence to plants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19):10995-10000.
- [9] Davies D G, Marques C N. A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms. *J Bacteriol*, 2009, 191(5):1393-1403.

- [10] Itoh Y, Wang X, Hinnebusch B J, et al. Depolymerization of beta-1,6-N-acetyl-D-glucosamine disrupts the integrity of diverse bacterial biofilms. *J Bacteriol*, 2005, 187(1):382-387.
- [11] Itoh Y, Wang X, Hinnebusch B J, et al. Depolymerization of beta-1,6-N-acetyl-D-glucosamine disrupts the integrity of diverse bacterial biofilms. *J Bacteriol*, 2005, 187(1):382-387.
- [12] Kaplan J B, Ragunath C, Velliyagounder K, et al. Enzymatic detachment of *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(7):2633-2366.
- [13] Parise G, Mishra M, Itoh Y, et al. Role of a putative polysaccharide locus in *Bordetella* biofilm development. *J Bacteriol*, 2007, 189(3):750-760.
- [14] Itoh Y, Wang X, Hinnebusch B J, et al. Depolymerization of beta-1,6-N-acetyl-D-glucosamine disrupts the integrity of diverse bacterial biofilms. *J Bacteriol*, 2005, 187(1):382-387.
- [15] Itoh Y, Wang X, Hinnebusch B J, et al. Depolymerization of beta-1,6-N-acetyl-D-glucosamine disrupts the integrity of diverse bacterial biofilms. *J Bacteriol*, 2005, 187(1):382-387.
- [16] Craigen B, Dashiff A, Kadouri D E. The use of commercially available alpha-amylase compounds to inhibit and remove *Staphylococcus aureus* biofilms. *Open Microbiol J*, 2011, 5:21-31.
- [17] Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, et al. D-amino acids trigger biofilm disassembly. *Science*, 2010, 328(5978):627-629.
- [18] Nijland R, Hall M J, Burgess J G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15668.
- [19] Mann E E, Rice K C, Boles B R, et al. Modulation of cDNA release and degradation affects *Staphylococcus aureus* biofilm maturation. *PLoS One*, 2009, 4(6):e5822.
- [20] Pecharki D, Petersen F C, Scheie A A. Role of hyaluronidase in *Streptococcus intermedius* biofilm. *Microbiology*, 2008, 154(Pt3):932-938.
- [21] Finkelstein R A, Boesman-Finkelstein M, Chang Y, et al. *Vibrio cholerae* hemagglutinin/protease, colonial variation, virulence, and detachment. *Infect Immun*, 1992, 60(2):472-478.
- [22] Kaplan J B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *J Dent Res*, 2010, 89(3):205-218.
- [23] Jackson D W, Suzuki K, Oakford L, et al. Biofilm formation and dispersal under the influence of the global regulator CsrA of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 2002, 184(1):290-301.
- [24] Purevdorj-Gage B, Costerton W J, Stoodley P. Phenotypic differentiation and seeding dispersal in non-mucoid and mucoid *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbiology*, 2005, 151(Pt 5):1569-1576.
- [25] Ma L, Conover M, Lu H, et al. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathog*, 2009, 5(3):e1000354.
- [26] Mai-Prochnow A, Lucas-Elio P, Egan S, et al. Hydrogen peroxide linked to lysine oxidase activity facilitates biofilm differentiation and dispersal in several gram-negative bacteria. *J Bacteriol*, 2008, 190(15):5493-5501.
- [27] Purevdorj-Gage B, Costerton W J, Stoodley P. Phenotypic differentiation and seeding dispersal in non-mucoid and mucoid *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbiology*, 2005, 151(Pt 5):1569-1576.
- [28] Boles B R, Thoendel M, Singh P K. Rhamnolipids mediate detachment of *Pseudomonas aeruginosa* from biofilms. *Mol Microbiol*, 2005, 57(5):1210-1223.
- [29] Glick R, Gilmour C, Tremblay J, et al. Increase in rhamnolipid synthesis under iron-limiting conditions influences surface motility and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2010, 192(12):2973-2980.
- [30] Webb J S, Thompson L S, James S, et al. Cell death in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J Bacteriol*, 2003, 185(15):4585-4592.
- [31] Ma L, Conover M, Lu H, et al. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathog*, 2009, 5(3):e1000354.
- [32] Mai-Prochnow A, Webb J S, Ferrari B C, et al. Ecological advantages of autolysis during the development and dispersal of *Pseudoalteromonas tunicata* biofilms. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(8):5414-5420.
- [33] Ranjit D K, Endres J L, Bayles K W. *Staphylococcus aureus* CidA and LrgA proteins exhibit holin-like properties. *J Bacteriol*, 2011, 193(10):2468-2476.
- [34] Priya Uppuluril, Ashok K Chaturvedil. The biological role of death and lysis in biofilm development. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(9):721-726.

Advance in Active Biofilm Dispersal Mechanism

GAO Zong-liang GU Yuan-xing ZHAO Feng LIU Yong-sheng

(Key Laboratory of Veterinary Public Health of the Ministry of Agriculture, Key Laboratory of Animal Virology of the Ministry of Agriculture,
State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, Lanzhou Veterinary Research Institute Chinese Academy of Agricultural Sciences,
Lanzhou 730046, China)

Abstract Microbial biofilms are composed of a hydrated matrix of biopolymers including polypeptides, polysaccharides and nucleic acids and act as a protective barrier and microenvironment for the inhabiting microbes. The resistance of biofilms to antimicrobial agents leads to a range of problems, including medical treatment, which highlights the significance of biofilm dispersal. The mechanisms that result in active dispersal of bacteria from biofilm, which include the synthesis of enzymes, the return of motility, surfactant production and cell lysis were reviewed.

Key words Biofilm dispersal Degrading enzymes Seeding dispersal Cell lysis