

假单胞菌中嗜铁素类型、生物合成及应用的研究进展

曾小莉, 鲁重, 文豪, 陈剑, 朱军莉*

浙江工商大学 食品与生物工程学院, 浙江 杭州

曾小莉, 鲁重, 文豪, 陈剑, 朱军莉. 假单胞菌中嗜铁素类型、生物合成及应用的研究进展[J]. 微生物学报, 2026, 66(1): 104-114.
ZENG Xiaoli, LU Zhong, WEN Hao, CHEN Jian, ZHU Junli. Research progress in the types, biosynthesis, and application of siderophores in *Pseudomonas*[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(1): 104-114.

摘要: 嗜铁素(siderophore)是一类由细菌在缺铁环境下分泌的小分子量、高亲和力的铁螯合分子。假单胞菌可产生嗜铁素高效螯合环境中难溶性的 Fe^{3+} , 这是细菌适应铁限制环境的关键机制。本文系统综述了假单胞菌嗜铁素的类型、结构特征及其主要合成途径——非核糖体肽合成酶(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS), 重点介绍了嗜铁素合成受铁调控蛋白、 σ 因子、群体感应和双组分系统等多层级调控通路的情况。同时, 假单胞菌嗜铁素能促进植物对铁的吸收以及环境修复, 也是病原菌感染的毒力因子和致腐菌的重要因子。嗜铁素-铁复合物可被细菌特异性识别并主动摄取, 这种“特洛伊木马”机制能促使共价偶联的抗生素潜入菌体, 从而显著提升抗菌效果。未来研究需深入解析假单胞菌嗜铁素的分子调控网络及其在微生物互作机制中的作用以推动其在农业、医药和环保领域的应用开发。

关键词: 嗜铁素; 假单胞菌; 生物合成; 调控机制

Research progress in the types, biosynthesis, and application of siderophores in *Pseudomonas*

ZENG Xiaoli, LU Zhong, WEN Hao, CHEN Jian, ZHU Junli*

School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou, Zhejiang, China

Abstract: Siderophores are low-molecular-weight, high-affinity iron-chelating molecules produced by bacteria in response to iron deficiency. *Pseudomonas* secrete siderophores to efficiently chelate insoluble Fe^{3+} in the environment, which is a crucial mechanism for their adaptation to iron-limited

资助项目: 浙江省自然科学基金(LZ23C200002)

This work was supported by the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LZ23C200002).

*Corresponding author. E-mail: junlizhu0305@163.com

Received: 2025-07-20; Accepted: 2025-09-06; Published online: 2025-09-29

conditions. This article systematically reviews the types, structural characteristics, biosynthetic pathways (the non-ribosomal peptide synthetase, NRPS), and regulatory mechanisms of siderophores in *Pseudomonas*. Several regulatory factors at multiple levels were vitally elucidated, including Fur protein, σ factors, quorum sensing, and two-component system. Moreover, siderophores not only promote iron absorption in plants and bioremediation to remove pollutants but also are virulence factors in pathogen infection and factors in microbial spoilage. The siderophore-iron complex can be specifically recognized and actively taken up by bacteria, which is known as the “Trojan horse” mechanism, enabling covalently conjugated antibiotics to enter the cell and thus significantly boosting antibiotic efficacy. Future research should delve into the molecular regulatory networks and microbial interaction mechanisms to promote the application and development of siderophores in agriculture, medicine, and environmental protection.

Keywords: siderophore; *Pseudomonas*; biosynthesis; regulatory mechanism

铁是大部分微生物生长所必需的元素, 微生物需从环境中摄取铁以维持体内铁稳态。由于地球上大部分铁以氧化态 Fe^{3+} 的形式存在, 微生物难以摄取和利用。为应对铁限制环境, 多种微生物会分泌嗜铁素(siderophore)高效螯合环境中的铁离子, 并利用特异性转运系统将铁-嗜铁素复合体摄入胞内^[1]。大部分微生物以铁作为细胞氧化还原过程中各种酶转移电子的重要介质, 铁在细胞氧代谢、电子转移和 RNA 合成等诸多方面发挥重要作用, 特别是对病原菌的定殖与致病过程影响显著^[2]。

嗜铁素是一类由细菌、真菌和部分植物分泌的小分子化合物, 其主要功能是高效螯合环境中的铁离子(Fe^{3+}), 帮助微生物在铁限制条件下获取铁元素^[1]。除螯合铁外, 铁载体还可螯合许多其他金属, 包括 Cu、Co 和 Ni 等生物金属, 以及 Al、Ga 和 Pb 等有毒金属^[3]。常见的芽孢杆菌(*Bacillus*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、埃希氏菌(*Escherichia*)、链霉菌(*Streptomyces*)和部分真菌能够分泌嗜铁素^[4-6]。1892 年, Gessard^[7]首先发现细菌来源的黄绿色荧光色素, 即荧光素(fluorescin), 其后该色素被命名为荧光嗜铁素(pyoverdines, PVD)。目前已鉴定出约 500 种不同化学结构的铁载体。假单胞菌广泛分布于多种环境, 其中少部分为条件致病菌和植物致病

菌, 大部分为致病菌、生防菌等非致病菌。许多假单胞菌物种能产生荧光嗜铁素, 其由连接到可变长度和组成的肽链的二羟基喹啉荧光发色团组成^[8]。细菌通过非核糖体合成酶(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS)途径和 NRPS 非依赖性途径合成嗜铁素, 其中假单胞菌主要以 NRPS 合成途径合成嗜铁素^[8-9]。

1 假单胞菌嗜铁素的类型和结构

嗜铁素是一类低分子量化合物, 分子量大小通常在 200–2 000 Da, 对 Fe^{3+} 的亲合力极高, 而对 Fe^{2+} 相对较弱^[4]。根据 Fe^{3+} 的配体, 嗜铁素可分为羟肟酸型嗜铁素(hydroxamate)、儿茶酚型嗜铁素(catecholate)、羧酸盐型嗜铁素(carboxylate)及混合型嗜铁素^[10]。细菌和真菌均能分泌羟肟酸类物质, 细菌还可分泌儿茶酚酸类物质, 而羧酸类物质仅由根瘤菌属(*Rhizobia*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)等少数细菌属产生, 荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)主要产生混合型嗜铁素^[5,11]。嗜铁素分子包含羟基、羧基、氨基或羟肟酸基等多个供体基团, 通过与 Fe^{3+} 形成六配位的八面体络合物实现稳定结合^[12]。例如, 儿茶酚型嗜铁素通过 3 个邻苯二酚基的 6 个氧原子配位, 而羟

脞酸盐型依赖羟脞酸的氧、氮原子协同螯合铁离子^[13]。嗜铁素的多样性主要体现在 N 端谷氨酸(L-Glu)的修饰和酰基侧链的差异^[8]。

不同细菌产生的铁载体类型有所差异, 革兰氏阴性菌铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 分泌荧光嗜铁素(PVD)和螯铁蛋白(pyochelin, PCH), 大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 分泌肠杆菌素(enterobactin); 革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 分泌葡萄铁蛋白(staphyloferrin)^[14-15]。根据是否产生 pyoverdine, 假单胞菌属可分为 2 类: 一类是荧光类假单胞菌, 能够产生 pyoverdine, 包括铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌 (*P. fluorescens*)、绿针假单胞菌 (*P. chlororaphis*)、恶臭假单胞菌 (*P. putida*)、丁香假单胞菌 (*P. syringae*) 等; 另一类是非荧光类假单胞菌, 即不能产生 pyoverdine^[16]。Butaitė 等^[17] 从土壤中分离出一株不产荧光嗜铁素的假单胞菌, 该菌却能摄取环境中其他假单胞菌所分泌的嗜铁素, 从而利用其螯合铁元素。

已报道的大多数假单胞菌能合成至少一种嗜铁素。丁香假单胞菌 B728a 能产生荧光嗜铁素, 还分泌 achromobactin^[18]。当铜绿假单胞菌 PAO1 处于低铁环境时先合成 PCH 来维持生命活动, 当铁离子浓度持续降低后菌体再合成高螯合能力的 PVD, 表明 PVD 是主要铁载体, PCH 则被认为是次级铁载体^[19]。维罗尼假单胞菌 (*P. veronii*) 2E 菌株产生的铁载体为儿茶酚和羟脞酸盐的混合型, 均属于 pyoverdine 家族^[20]。假单胞菌的主要嗜铁素类型和化学结构如表 1 所示。

2 铁载体的生物合成

微生物中嗜铁素的生物合成是由细胞内铁缺乏引发的, 这些对铁具有高亲和力的小分子由细胞进入环境以螯合铁^[7]。铁载体的生物合成依赖一系列复杂的酶促反应, 且相关合成酶的

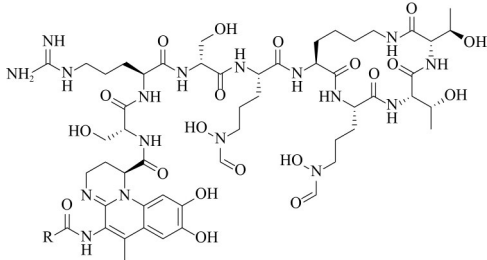
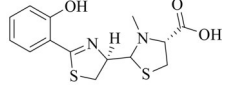
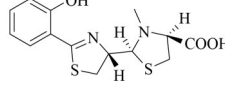
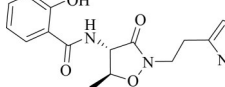
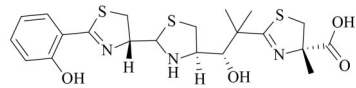
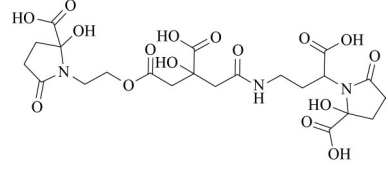
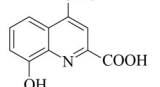
表达受到铁可用性及其某些转录调节因子的调控^[8,25]。这里重点介绍假单胞菌嗜铁素合成的主要途径——NRPS。

NRPS 途径是细菌或真菌通过非核糖体肽合成酶催化合成小分子肽类(如嗜铁素、抗生素)的生物合成路径。NRPS 是模块化的多结构域酶, 其中腺苷酸化、硫醇化和缩合结构域以协调且连续的方式发挥作用, 通过硫醇基中间体连接氨基酸^[26]。NRPS 模块对所利用的底物具有高度选择性, 腺苷酸化结构域也是如此, 且每个模块通常将一种底物氨基酸整合到产物中^[27]。除氨基酸外, NRPS 酶还参与抗生素等多种次生代谢物的生物合成, 以类似的协调方式连接脂肪酸、 α -酮酸和 α -羟基酸^[9]。铜绿假单胞菌 PVD 的 NRPSs 途径涉及 *pvdA*、*pvdD* 等多个基因, 编码的 NRPS 酶催化氨基酸的聚合和修饰^[8]。其中, PvdL、PvdI、PvdJ 和 PvdD 是合成途径的 4 种主要酶, 这些酶的相互作用和空间组织可优化铁载体前体的转移, 并减少其在整个细胞质中的扩散, 以防止有害的细胞内金属螯合^[8]。

嗜铁素合成过程包括肽链的组装、荧光发色团的形成和侧链修饰^[28-30]。以典型的儿茶酚酸盐型铁载体为例, 合成起始于分支酸, 经一系列酶促反应转化为 2,3-二羟基苯甲酸, 随后通过 NRPS 途径组装成线性寡聚体, 最终经酯键环化形成成熟的铁载体^[31]。羟脞酸盐型铁载体的合成则涉及羟脞酸前体的活化与连接, 如 L-谷氨酸经氧化和酰基转移反应生成羟脞酸基团, 再通过 NRPS 或独立的多酶系统聚合成链^[32]。PVD 等混合型铁载体则整合了多步代谢途径, 需协同儿茶酚酸和羟脞酸模块的合成与组装, 表现出复杂的合成机制。PVD 生物合成始于细胞质, 其中 NRPS (如 PvdL、PvdI 和 PvdD) 组装最初酰化的铁蛋白, 即 PVD 肽前体, 也称为 ferribactin^[8]。Ferribactin 经脱酰基产生荧光二羟基喹啉环, 将铁氧体素转化为 PVD^[28]。最初的羟基化和氧化步骤由含铜酪氨酸酶 PvdP

表1 假单胞菌产生的铁载体及其化学结构

Table 1 Secondary siderophores produced by *Pseudomonas* and their chemical structure

Siderophores	Chemical formula	Source strain	Structural formula	References
Pyoverdine	$C_{52}H_{78}O_{20}N_{17}$	<i>P. aeruginosa</i>		[8]
Pyochelin	$C_{14}H_{16}O_3N_2S_2$	<i>P. aeruginosa</i>		[10]
Enantio-pyochelin	$C_{14}H_{16}O_3N_2S_2$	<i>P. fluorescens</i>		[21]
Pseudomonine	$C_{16}H_{18}O_4N_4$	<i>P. fluorescens</i>		[22]
Yersiniabactin	$C_{21}H_{27}O_4N_3S_3$	<i>P. syringae</i>		[10]
Achromobactin	$C_{22}H_{29}O_{16}N_3$	<i>P. syringae</i>		[23]
(Thio) quinolobactin	$C_{11}H_9O_4N$	<i>P. fluorescens</i>		[24]

催化, 促进二氢 PVD 的环化和形成^[29]。这些合成与分泌的高度协调性确保了微生物在严苛环境中高效获取铁元素, 同时避免能量浪费; 不同菌株合成的铁载体在类型和结构多样性上存在显著差异, 这直接影响其对 Fe^{3+} 的螯合能力和特异性^[21]。革兰氏阴性菌普遍依赖 TonB 系统驱动外膜受体的构象变化以完成铁载体-铁复合物的摄取, 铜绿假单胞菌产生的 pyoverdine 对其自身外膜受体 FpvA 具有高度特异性, 亲和力远高于外源铁载体^[30]。

3 假单胞菌铁摄取途径

通常情况下, 环境中铁离子的生物可利用浓度约为 10^{-9} – 10^{-18} mol/L, 低于细胞进行最佳生长以及重要生理和代谢所需的浓度^[10]。细菌在铁限制环境中分泌铁载体, 能以极高亲和力螯合环境中的 Fe^{3+} 。由于 Fe^{3+} 在中性或碱性条件下极易形成难溶的氢氧化铁沉淀, 铁载体通过特异性结合 Fe^{3+} 将其转化为可溶性复合物^[5]。假单胞菌的铁摄取不仅依赖于嗜铁素的分泌, 还涉及一系列复杂的转运和调控机制。在铜绿假

单胞菌中三聚体外排系统 PvdRT-OpmQ (ABC 型)合成新铁载体, 而恶臭假单胞菌 KT2440 则同时利用 2 种三聚体外排系统 PvdRT-OpmQ 和 MdtABC-OpmB (RND 型)^[12,33]。当嗜铁素与 Fe^{3+} 结合后形成的 Pvd- Fe^{3+} 螯合物需要通过细菌细胞表面的 FpvA/B 特异性受体进入细胞。如图 1 所示, 当 Pvd 在细菌环境中螯合铁时该复合物被 FpvA 和 FpvB 2 个 TonB 依赖性转运蛋白(TonB-dependent transporter, TBDT)识别并跨膜转运, 其中 FpvA 是主要的转运蛋白, 而 FpvB 是次要的转运蛋白^[8]。复合物通过能量依赖的转运系统实现跨膜内化, 如 ABC 转运体或 TonB-ExbB-ExbD 系统^[25]。在周质中, Pvd- Fe^{3+} 复合物与 2 种周质蛋白 FpvF 和 FpvC 结合, 其中 FpvF 为铁载体结合蛋白, FpvC 属于铁结合蛋白; FpvF-PVD- Fe^{3+} -FpvC 复合物进一步与内膜复合物 FpvGHJK 结合, 其中 FpvG 为还原酶, 而其他 3 种蛋白能保持 FpvG 的酶活性^[34]。进入胞质后 Pvd- Fe^{3+} 螯合物在酸性环境或还原酶(如铁载体

酶)作用下解离, 释放 Fe^{3+} 并被还原为细胞可利用的 Fe^{2+} ^[8]。

铜绿假单胞菌与荧光假单胞菌的 PVD 基因簇具有较高的相似性, 不同假单胞菌的 pyoverdines 结构和 NRPS 基因的序列会存在差异。已报道铜绿假单胞菌中有 2 个基因簇, 荧光假单胞菌中 PVD 有 3 个基因簇, 丁香假单胞菌中仅有 1 个大基因簇^[34]。荧光假单胞菌 PF08 中 PVD 生物合成基因簇涉及 32 个基因, 其中 PvdL、PvdI、PvdJ 和 PvdD 是非核糖体肽合成酶(NRPS), 负责 PVD 的合成和修饰^[35]。

近年来还发现铜绿假单胞菌的 VI 型分泌系统(type VI secretion system, T6SS)产生一种名为 TseF 的效应蛋白, 该蛋白与细胞间信号分子 2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮(2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone, PQS)结合后能够促进外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)中的铁被细菌细胞利用^[36]。该机制不仅增强了细菌在贫铁环境中的生存能力, 也是病原菌突破宿主铁限制屏障的

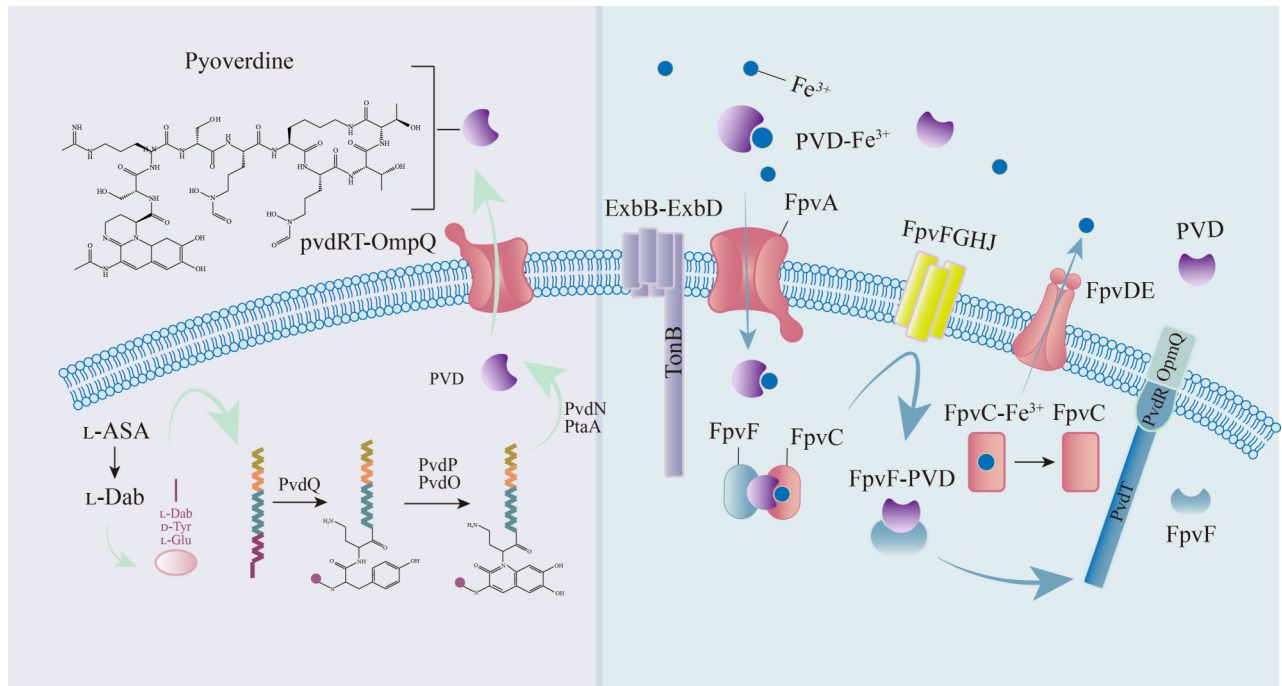


图1 铜绿假单胞菌荧光嗜铁素合成和摄取铁途径^[8,12]

Figure 1 Iron synthesis and acquisition by pyoverdine in *Pseudomonas aeruginosa*^[8,12].

关键毒力策略。

4 嗜铁素合成的调控机制

4.1 Fur 与 σ 因子

全局调控因子 Fur 蛋白是细菌铁摄取系统的核心组分。在大多数细菌中 Fur 蛋白直接参与涉及铁吸收、利用和储存相关基因的转录以维持胞内铁离子浓度的动态平衡^[37]。大肠埃希氏菌的 Fur 蛋白可逆地结合铁硫簇, 感知细胞内游离 Fe^{2+} 含量, 调控细胞内铁代谢稳态^[37]。进一步研究发现, Fur 主要通过 2 个细胞质 σ 因子 *pvdS* 和 *FpvI* 间接调控 PVD 的合成和铁摄取^[38]。在铜绿假单胞菌中 *FpvA* 的表达需要 *FpvI*, 而 *pvdS* 是 σ 因子, 能够在转录水平调控 PVD 的合成^[38]。当细菌在富含铁的培养基中生长时 Fur 抑制 *pvdS* 的表达, 阻止 PVD 合成基因的表达; 当细菌在缺铁的环境下生长时 Fur 作为阻遏物无活性, *pvdS* 正常合成, 从而使 PVD 合成基因正常表达^[39]。同时, *pvdS* 还调节一种编码细胞内切蛋白酶 PrpL 的基因, 与铜绿假单胞菌野生型相比 *pvdS* 缺失株的胞外蛋白酶活性降低, 从而影响致病能力^[39]。此外, 丁香假单胞菌的胞外功能(extracytoplasmic function, ECF) σ 因子 *AcsS* 是参与 achromobactin 铁载体生物合成和分泌基因的主要调节因子^[18]。

4.2 群体感应

铁载体作为细菌的公共物品, 在某些细菌中其合成受群体感应(quorum sensing, QS)的调节。QS 是细菌群体的一种细胞间交流方式, 细菌通过合成及接受能扩散的信号分子来感应细菌的群体密度, 并调控毒力因子、运动性及生物膜形成^[40-41]。假单胞菌中的群体感应主要包括 Las、Rhl、Pqs 3 条级联通路, 这些系统通过直接或间接的方式影响嗜铁素合成基因的表达, 如 Pqs 直接调控铁载体 PVD 的合成, 而 Las 和

Rhl 通过交叉调控间接影响其合成^[42]。Stintzi 等^[43]报道, 当 QS 的转录调控因子 *lasR* 基因被敲除后荧光嗜铁素的产量显著下降, 表明 Las 通路通过 *lasR* 正调控 PVD 的合成; 而螯铁蛋白则不受 QS 信号影响。此外, 信号分子 2-庚基-4-喹诺酮(2-heptyl-4-quinolones, HHQ)和 2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮(PQS)具有螯合 Fe^{3+} 的功能, 可辅助细菌捕获铁, 是铁吸收的媒介^[44]。

4.3 双组分系统

研究表明双组分系统在调控假单胞菌铁吸收中起着重要作用。假单胞菌在高渗环境下 BfmRS 可直接激活 *pvd*、*fpv* 和 *femARI* 等铁载体基因的转录, 促进铁载体的合成^[45]。同时, BfmS 能调控 PVD 的重要载体外膜囊泡(OMVs), 影响嗜铁素的分泌, 而 BfmS 缺失会使 OMV 产量显著增加, 从而增强嗜铁素的释放, 还能调控 OMV 相关蛋白 *OmpA* 等的表达, 间接影响铁载体的合成和分泌^[46]。此外, 荧光假单胞菌(*P. fluorescens*)和恶臭假单胞菌(*P. putida*)等也有类似的 BfmRS 双组分系统, 其中荧光假单胞菌的 GacS/GacA 双组分系统影响嗜铁素合成的多个基因表达, 进而调节细菌的次级代谢产物和胞外酶的产生, 包括 GacA 正调控 2,4-二乙酰基间苯三酚、氢氰酸、蛋白酶和生物膜, 而负调控嗜铁素分泌^[47]。此外, 第二信使环二鸟苷酸(cyclic-di-GMP, c-di-GMP)以及铁离子浓度等也参与其中, 共同维持细菌在不同环境下的铁摄取功能^[48]。

上述这些调节机制体现了假单胞菌利用 Fur 蛋白、QS、双组分因子等多条通路的协同作用, 实现精细调控嗜铁素合成, 使细菌能够根据环境条件动态调整嗜铁素的合成和分泌, 从而保证假单胞菌能在不同环境条件下高效地获取铁离子以适应不同的生存需求。

5 假单胞菌铁载体的功能及应用

5.1 植物种植与环境修复

铁是农业中重要的微量营养素，对植物的生长和发育至关重要。在农业中，铁载体通过溶解土壤中 Fe^{3+} 氧化物等难溶性铁缓解植物缺铁性黄化症，尤其对碱性土壤中的作物增产效果显著^[49]。假单胞菌等根际促生菌分泌的铁载体还可抑制病原真菌生长，实现生物防治^[50]。氧化锌纳米颗粒(ZnO-NP)可以增强荧光假单胞菌 NK4 分泌铁载体，铁载体能抑制铜绿假单胞菌 NK2 增殖，并促进黄瓜幼苗的生长^[51]。从土壤中分离的番茄根际细菌施氏假单胞菌 (*Pseudomonas stutzeri*) KRP8 具有很强的产铁载体能力，不仅有效地拮抗真菌维管束枯萎病病原体，还促进西红柿对铁的吸收，对重金属表现出良好的耐受性^[52]。假单胞菌分泌的铁载体可高效整合石棉水泥中的铁(Fe^{3+})，通过形成可溶性复合物将铁从石棉纤维和水泥基质中溶出，利用铁载体可开发无需高温或化学处理的石棉水泥生物修复技术，减少填埋需求^[53]。铜绿假单胞菌 PM389 通过提高铁载体的合成和对磷酸盐的溶解来促进珍珠粟生长^[54]。Singh 等^[55]发现枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)铁载体能够改善好氧水稻在高 pH 条件下的根系结构和铁吸收，存在转运蛋白 YSL15 将铁载体- Fe^{3+} 从水稻根际转运至根部。

5.2 毒力因子

铁载体作为病原微生物的关键毒力因子，能抢夺宿主铁资源，增强致病菌的感染力。铜绿假单胞菌中的嗜铁素 PCH 也是信号分子，能诱导毒力因子表达，影响其致病性。在宿主体内，铁通常被转铁蛋白或乳铁蛋白结合以限制病原体获取，而铜绿假单胞菌分泌高亲和力 PVD 竞争性结合铁离子，并通过特异性膜受体将铁运输至胞内^[35]。在低铁环境下，PVD 诱导

TonB、碱性蛋白酶、PrpL 蛋白酶、外毒素 A 以及富马酸酶 C、超氧化物歧化酶 SodA、铁氧还蛋白、铁氧还蛋白还原酶及氧化还原酶和脱氢酶的多种基因表达量升高，从而对抗外界环境的氧化应激及宿主细胞毒性作用^[19]。铜绿假单胞菌 PAO1 敲除 *pvdI*、*pvdJ* 和 *pvdL* 引起 PVD 分泌缺陷，单突变株 *pvdI* 和 *pvdL* 生物膜厚度显著降低， $\Delta pvdI/\Delta pvdJ$ 双突变株生物膜厚度却增加，且编码 NRPS 的 *pvdI*、*pvdJ*、*pvdL* 基因突变还抑制酚嗪的合成，证实了嗜铁素会影响该菌的生物膜结构及致病性^[56]。

5.3 抗生素耐药

近年来，由于抗生素的滥用已出现了大量的多重耐药细菌。铁载体因其在复杂系统内递送生物活性药效团的选择性而被广泛用作药物载体，这些偶联物利用微生物膜上的铁运输系统穿过铁受体并发挥抗菌作用^[3]。“特洛伊木马策略”是将铁载体与抗生素结合，通过铁载体将其运输给细菌，从而增强抗生素的杀菌效果，并消除耐药性^[53]。铁载体将抗生素释放到细胞中后最大限度地减少病原细胞内的铁获取，从而降低病原体的毒力。“特洛伊木马策略”研究主要聚焦于改变传统耐药的潜力，但还存在化学稳定、宿主代谢、细菌逃逸和模型失真等困难。大多数数据仍来源于体外低铁培养基或急性感染小鼠模型，难以模拟人类病灶中复杂的微环境、宿主整合蛋白的竞争以及免疫系统的协同或拮抗作用。

医学领域通过仿生铁载体机制开发靶向疗法：(1) 将抗生素与铁载体偶联(如 Cefiderocol)，利用病原体铁吸收系统实现药物精准递送，克服耐药性；(2) 合成人工铁载体(如去铁胺)治疗铁过载疾病，通过螯合过量游离铁减轻器官损伤；(3) 将铁载体与放射性核素或化疗药物结合，靶向高表达铁摄取受体的肿瘤细胞，用于癌症成像或治疗^[53]。此外，铁载体在免疫调节和抗炎药物研发中也展现出潜力，拓展了其在精准医疗中的应用场景。

5.4 腐败因子

假单胞菌属(I群)是一类重要的生鲜食品腐败菌,具有耐冷性,分泌高活性的蛋白酶和脂肪酶,表现出较强的代谢活性,并产生生物膜^[57]。研究表明荧光假单胞菌生物被膜的形成与营养物质、温度及嗜铁素分泌有关。Chen等^[35]构建荧光假单胞菌PF08的 $\Delta pvdA$ 和 $\Delta pvdE$ 突变体,均表现出增强的运动性,降低胞外多糖(exopolysaccharides, EPSs)的分泌,减弱生物被膜的形成。莓实假单胞菌(*P. fragi*) MS-10铁载体合成基因 $luc2609$ 缺失导致生物膜、胞外基质和酰化高丝氨酸内酯类(acyl-homoserine lactones, AHLs)信号显著减少。致腐性假单胞菌能分泌嗜铁素,并高效螯合铁离子以满足菌体生长需求,并显著调控其腐败能力^[58]。在单菌和双菌体系中嗜铁素合成基因 $pvdA$ 与转运基因 $fpvA$ 的表达水平直接影响铁的获取效率,进而增强韦氏假单胞菌(*P. weihenstephanensis*)等腐败菌的生物膜形成、肌原纤维蛋白降解效率^[59]。该菌与解酪蛋白巨大球菌(*Macrococcus caseolyticus*)共存时,它可利用*M. caseolyticus*释放的血红素铁减少自身嗜铁素分泌,优化铁获取途径,从而提升在低温环境下的腐败优势,凸显了嗜铁素在腐败微生物生态中的调控作用^[60]。然而,致腐性假单胞菌中嗜铁素在致腐能力及菌群互动中的调控仍有待于进一步研究。

6 总结与展望

近年来,假单胞菌嗜铁素的研究取得了显著进展,已鉴定了多种嗜铁素的化学结构、合成基因簇和转运通路。铜绿假单胞菌中已阐明PVD和PCH合成及摄取铁的通路,其中PVD依赖NRPS途径合成。铁载体化学结构的多样性和铁载体获取铁所涉及系列分子机制也反映了微生物与其环境之间错综复杂的相互作用。此外,假单胞菌嗜铁素合成与分泌受Fur-PvdS/

FpvI σ 因子级联、Las/Rhl/Pqs群体感应系统等多层级网络精细调控,整合铁信号、群体密度与环境胁迫,实现高效且经济的铁获取。然而,铁载体在分子调控网络、微生物群落互作以及实际应用开发等方向的作用仍有待于进一步研究。未来的研究方向应聚焦于深入解析调控因子之间的信号传导网络,探索假单胞菌与其他微生物的互作机制。

作者贡献声明

曾小莉:初稿撰写、图片绘制、表格制作;鲁重:参与框架讨论、给予写作指导、修改和补充;文豪:查找资料、校对;陈剑:提供了该领域内的专业见解和建议;朱军莉:参与文献的深入分析和讨论,对综述草稿进行修改和补充,并进行校对。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] KRAMER J, ÖZKAYA Ö, KÜMMERLI R. Bacterial siderophores in community and host interactions[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18: 152-163.
- [2] SCHMIDT IHE, GILDHORN C, BÖNING MAL, KULOW VA, STEINMETZ I, BAST A. *Burkholderia pseudomallei* modulates host iron homeostasis to facilitate iron availability and intracellular survival[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018, 12(1): e0006096.
- [3] ZŁOCH M, THIEM D, GADZAŁA-KOPCIUCH R, HRYNKIEWICZ K. Synthesis of siderophores by plant-associated metallotolerant bacteria under exposure to Cd^{2+} [J]. *Chemosphere*, 2016, 156: 312-325.
- [4] WANG MX, LI HL. Structure, function, and biosynthesis of siderophores produced by *Streptomyces* species[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(8): 4425-4439.
- [5] KÜMMERLI R. Iron acquisition strategies in pseudomonads: mechanisms, ecology, and evolution[J]. *BioMetals*, 2023, 36: 777-797.
- [6] PECORARO L, WANG X, SHAH D, SONG XX, KUMAR V, SHAKOOR A, TRIPATHI K, RAMTEKE PW, RANI R. Biosynthesis pathways, transport mechanisms and biotechnological applications of fungal siderophores[J]. *Journal of Fungi*, 2022, 8(1): 21.
- [7] GESSARD MC. Sur la fonction fluorescigene des

- microbes[J]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1982: 801-823.
- [8] HIDER RC, KONG XL. Chemistry and biology of siderophores[J]. *Natural Product Reports*, 2010, 27(5): 637-657.
- [9] CARROLL CS, MOORE MM. Ironing out siderophore biosynthesis: a review of non-ribosomal peptide synthetase (NRPS)-independent siderophore synthetases[J]. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 53(4): 356-381.
- [10] CUI FC, FAN RS, WANG DF, LI JR, LI TT. Research progress on iron uptake pathways and mechanisms of foodborne microorganisms and their application in the food sector[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(24): 8892-8910.
- [11] GASSER V, GUILLON L, CUNRATH O, SCHALK IJ. Cellular organization of siderophore biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for siderosomes[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015, 148: 27-34.
- [12] CORNELIS P. Iron uptake and metabolism in pseudomonads[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, 86(6): 1637-1645.
- [13] EGBERS PH, ZURHELLE C, KOCH BP, DÜRWARD A, HARDER T, TEBBEN J. Selective purification of catecholate, hydroxamate and α -hydroxycarboxylate siderophores with titanium dioxide affinity chromatography[J]. *Separation and Purification Technology*, 2023, 307: 122639.
- [14] GHSSEIN G, EZZEDDINE Z. A review of *Pseudomonas aeruginosa* metallophores: pyoverdine, pyochelin and pseudopaline[J]. *Biology*, 2022, 11(12): 1711.
- [15] CHEUNG J, MURPHY MEP, HEINRICHS DE. Discovery of an iron-regulated citrate synthase in *Staphylococcus aureus*[J]. *Chemistry & Biology*, 2012, 19(12): 1568-1578.
- [16] CEZARD C, FARVACQUES N, SONNET P. Chemistry and biology of pyoverdines, *Pseudomonas* primary siderophores[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2015, 22(2): 165-186.
- [17] BUTAITÈ E, BAUMGARTNER M, WYDER S, KÜMMERLI R. Siderophore cheating and cheating resistance shape competition for iron in soil and freshwater *Pseudomonas* communities[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 414.
- [18] GREENWALD JW, GREENWALD CJ, PHILMUS BJ, BEGLEY TP, GROSS DC. RNA-seq analysis reveals that an ECF σ factor, AcsS, regulates achromobactin biosynthesis in *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* B728a[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34804.
- [19] SCHIESSL KT, JANSSEN EM, KRAEMER SM, MCNEILL K, ACKERMANN M. Magnitude and mechanism of siderophore-mediated competition at low iron solubility in the *Pseudomonas aeruginosa* pyochelin system[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1964.
- [20] FERREIRA ML, RAMIREZ SA, VULLO DL. Chemical characterization and ligand behaviour of *Pseudomonas veronii* 2E siderophores[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2018, 34(9): 134.
- [21] GREENWALD J, HOEGY F, NADER M, JOURNET L, MISLIN GLA, GRAUMANN PL, SCHALK IJ. Real time fluorescent resonance energy transfer visualization of ferric pyoverdine uptake in *Pseudomonas aeruginosa* a role for ferrous iron[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(5): 2987-2995.
- [22] MATTHIJS S, LAUS G, MEYER JM, ABBASPOUR-TEHRANI K, SCHÄFER M, BUDZIKIEWICZ H, CORNELIS P. Siderophore-mediated iron acquisition in the entomopathogenic bacterium *Pseudomonas entomophila* L48 and its close relative *Pseudomonas putida* KT2440[J]. *BioMetals*, 2009, 22(6): 951-964.
- [23] HOEGY F, LEE XY, NOEL S, ROGNAN D, MISLIN GLA, REIMMANN C, SCHALK IJ. Stereospecificity of the siderophore pyochelin outer membrane transporters in fluorescent pseudomonads[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(22): 14949-14957.
- [24] MATTHIJS S, TEHRANI KA, LAUS G, JACKSON RW, COOPER RM, CORNELIS P. Thioquinolobactin, a *Pseudomonas* siderophore with antifungal and anti-pyothium activity[J]. *Environmental Microbiology*, 2006, 9(2): 425-434.
- [25] XIE PL, XU YY, TANG JX, WU SH, GAO HC. Multifaceted regulation of siderophore synthesis by multiple regulatory systems in *Shewanella oneidensis*[J]. *Communications Biology*, 2024, 7: 498.
- [26] BARRY SM, CHALLIS GL. Recent advances in siderophore biosynthesis[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2009, 13(2): 205-215.
- [27] GULICK A. Nonribosomal peptide synthetase biosynthetic clusters of ESKAPE pathogens[J]. *Natural Product Reports*, 2017, 34(8): 981-1009.
- [28] SUGUE MF, BURDUR AN, RINGEL MT, DRÄGER G, BRÜSER T. PvdM of fluorescent pseudomonads is required for the oxidation of ferribactin by PvdP in periplasmic pyoverdine maturation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(8): 102201.
- [29] RINGEL MT, DRÄGER G, BRÜSER T. PvdO is required for the oxidation of dihydropyoverdine as the last step of fluorophore formation in *Pseudomonas fluorescens*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(7): 2330-2341.
- [30] HARTNEY SL, MAZURIER S, KIDARSA TA, QUECINE MC, LEMANCEAU P, LOPER JE. TonB-dependent outer-membrane proteins and siderophore utilization in *Pseudomonas fluorescens* Pf-5[J]. *BioMetals*, 2011, 24: 193-213.
- [31] MANKO H, STEFFAN T, GASSER V, MÉLY Y, SCHALK I, GODET J. PvdL orchestrates the assembly of the nonribosomal peptide synthetases involved in pyoverdine biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024,

- 25(11): 6013.
- [32] KHAN A, SINGH P, SRIVASTAVA A. Synthesis, nature and utility of universal iron chelator-siderophore: a review[J]. Microbiological Research, 2018, 212: 103-111.
- [33] HUSSEIN KA, JOO JH. Stimulation, purification, and chemical characterization of siderophores produced by the rhizospheric bacterial strain *Pseudomonas putida*[J]. Rhizosphere, 2017, 4: 16-21.
- [34] GANNE G, BRILLET K, BASTA B, ROCHE B, HOEGY F, GASSER V, SCHALK IJ. Iron release from the siderophore pyoverdine in *Pseudomonas aeruginosa* involves three new actors: FpvC, FpvG, and FpvH[J]. ACS Chemical Biology, 2017, 12(4): 1056-1065.
- [35] CHEN J, SUN ZH, JIN JM, WANG FF, YANG Q, YU HJ, YU JY, WANG YB. Role of siderophore in *Pseudomonas fluorescens* biofilm formation and spoilage potential function[J]. Food Microbiology, 2023, 109: 104151.
- [36] LIN JS, ZHANG WP, CHENG JL, YANG X, ZHU KX, WANG Y, WEI GH, QIAN PY, LUO ZQ, SHEN XH. A *Pseudomonas* T6SS effector recruits PQS-containing outer membrane vesicles for iron acquisition[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14888.
- [37] FOKT H, CLETO S, OLIVEIRA H, ARAÚJO D, CASTRO J, CERCA N, VIEIRA MJ, ALMEIDA C. Bacteriocin production by *Escherichia coli* during biofilm development[J]. Foods, 2022, 11(17): 2652.
- [38] CORNELIS P, TAHRIQUI A, LESOUHAITIER O, BOUFFARTIGUES E, FEUILLOLEY M, BAYSSE C, CHEVALIER S. High affinity iron uptake by pyoverdine in *Pseudomonas aeruginosa* involves multiple regulators besides Fur, PvdS, and FpvI[J]. BioMetals, 2023, 36(2): 255-261.
- [39] WILDERMAN PJ, VASIL AI, JOHNSON Z, WILSON MJ, CUNLIFFE HE, LAMONT IL, VASIL ML. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Infection and Immunity, 2001, 69(9): 5385-5394.
- [40] WHITELEY M, DIGGLE SP, GREENBERG EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research[J]. Nature, 2017, 551(7680): 313-320.
- [41] 李盼欣, 成娟丽, 张恒, 林金水. 铜绿假单胞菌群体感应信号分子PQS的功能多样性研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(9): 3500-3519.
- LI PX, CHENG JL, ZHANG H, LIN JS. Research progress in functional diversity of quorum sensing signaling molecule PQS in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(9): 3500-3519 (in Chinese).
- [42] MOULD DL, BOTELHO NJ, HOGAN DA. Intraspecies signaling between common variants of *Pseudomonas aeruginosa* increases production of quorum-sensing-controlled virulence factors[J]. mBio, 2020, 11(4): e01865-20.
- [43] STINTZI A, EVANS K, MEYER JM, POOLE K. Quorum-sensing and siderophore biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*: lasR/lasI mutants exhibit reduced pyoverdine biosynthesis[J]. FEMS Microbiology Letters, 1998, 166(2): 341-345.
- [44] DIGGLE SP, MATTHIJS S, WRIGHT VJ, FLETCHER MP, CHHABRA SR, LAMONT IL, KONG XL, HIDER RC, CORNELIS P, CÁMARA M, WILLIAMS P. The *Pseudomonas aeruginosa* 4-quinolone signal molecules HHQ and PQS play multifunctional roles in quorum sensing and iron entrapment[J]. Chemistry & Biology, 2007, 14(1): 87-96.
- [45] SONG YJ, WU XY, LI Z, MA QQ, BAO R. Molecular mechanism of siderophore regulation by the *Pseudomonas aeruginosa* BfmRS two-component system in response to osmotic stress[J]. Communications Biology, 2024, 7: 295.
- [46] KIM SY, KIM MH, KIM SI, SON JH, KIM S, LEE YC, SHIN M, OH MH, LEE JC. The sensor kinase BfmS controls production of outer membrane vesicles in *Acinetobacter baumannii*[J]. BMC Microbiology, 2019, 19(1): 301.
- [47] YU XY, CHEN M, JIANG Z, HU Y, XIE ZX. The two-component regulators GacS and GacA positively regulate a nonfluorescent siderophore through the Gac/Rsm signaling cascade in high-siderophore-yielding *Pseudomonas* sp. strain HYS[J]. Journal of Bacteriology, 2014, 196(18): 3259-3270.
- [48] WANG TT, HUA CF, DENG X. c-di-GMP signaling in *Pseudomonas syringae* complex[J]. Microbiological Research, 2023, 275: 127445.
- [49] ZHU XX, SHI LN, SHI HM, YE JR. Characterization of the *Priestia megaterium* ZS-3 siderophore and studies on its growth-promoting effects[J]. BMC Microbiology, 2025, 25(1): 133.
- [50] XIE BK, WEI XP, WAN C, ZHAO W, SONG RF, XIN SQ, SONG K. Exploring the biological pathways of siderophores and their multidisciplinary applications: a comprehensive review[J]. Molecules, 2024, 29(10): 2318.
- [51] AL-KARABLIEH N, AL-SHOMALI I, AL-ELAUMI L, HASAN K. *Pseudomonas fluorescens* NK4 siderophore promotes plant growth and biocontrol in cucumber[J]. Journal of Applied Microbiology, 2022, 133(3): 1414-1421.
- [52] SHAO ZY, GU SH, ZHANG XN, XUE J, YAN T, GUO SS, POMMIER T, JOUSSET A, YANG TJ, XU YC, SHEN QR, WEI Z. Siderophore interactions drive the ability of *Pseudomonas* spp. consortia to protect tomato against *Ralstonia solanacearum*[J]. Horticulture Research, 2024, 11(9): uhae186.
- [53] DAVID SR, JAOUEN A, IHIWAKRIM D, GEOFFROY VA. Biodeterioration of asbestos cement by siderophore-producing *Pseudomonas*[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 403: 123699.
- [54] GUPTA G, PANWAR J, JHA PN. Natural occurrence of *Pseudomonas aeruginosa*, a dominant cultivable

- diazotrophic endophytic bacterium colonizing *Pennisetum glaucum* (L.) R. Br.[J]. *Applied Soil Ecology*, 2013, 64: 252-261.
- [55] SINGH P, KUMAR R, KHAN A, SINGH A, SRIVASTAVA A. Bacillibactin siderophore induces iron mobilisation responses inside aerobic rice variety through YSL15 transporter[J]. *Rhizosphere*, 2023, 27: 100724.
- [56] DÍAZ-PÉREZ SP, SOLIS CS, LÓPEZ-BUCIO JS, VALDEZ ALARCÓN JJ, VILLEGAS J, REYES-DELA CRUZ H, CAMPOS-GARCIA J. Pathogenesis in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm-associated is dependent on the pyoverdine and pyocyanin siderophores by quorum sensing modulation[J]. *Microbial Ecology*, 2023, 86(1): 727-741.
- [57] 鲁重, 刘静聪, 吴诗媛, 冯立芳, 陈剑, 朱军莉. 生鲜食品致腐假单胞菌生物被膜形成及其调控机制研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(17): 278-285.
- LU Z, LIU JC, WU SY, FENG LF, CHEN J, ZHU JL. Biofilm formation and its regulatory mechanism in *Pseudomonas*, a spoilage bacterium in fresh foods[J]. *Food Science*, 2023, 44(17): 278-285 (in Chinese).
- [58] CUI FC, WANG QQ, LIU JY, WANG DF, LI JR, LI TT. Effects of deletion of siderophore biosynthesis gene in *Pseudomonas fragi* on quorum sensing and spoilage ability[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2023, 396: 110196.
- [59] ZHANG WD, NI YS, MA YH, XIE Y, LI XM, TAN LJ, ZHAO JS, LI C, XU BC. *Pseudomonas weihenstephanensis* through the iron metabolism pathway promotes *in situ* spoilage capacity of prepared beef steaks during cold storage[J]. *Food Microbiology*, 2024, 120: 104466.
- [60] ZHANG WD, MA YH, XIE Y, LIU XY, TAN LJ, ZHAO JS, NI YS, WANG ZM, LI C, XU BC. Interaction and cross-contamination potential of prepared beef steak isolates *Pseudomonas weihenstephanensis* and *Macroccoccus caseolyticus* in biofilms of dual-species[J]. *Food Microbiology*, 2025, 127: 104685.