



## Медикаментозное ингибирование активности бактериальных двухкомпонентных систем регуляции

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(3):326-333. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132917

**Резюме.** Существует несколько способов приспособления и увеличения шансов выживания микроорганизмов. Специализированные системы, участвующие в рекогниции внешних изменений и организации соответствующей реакции микроорганизма, получили название «бактериальные сенсорные системы». Они могут активироваться как химическими, так и механическими триггерами. Данные бактериальные регуляторные системы делятся на четыре основные группы: 1) группу систем quorum sensing; 2) группу одномолекулярных автономных регуляторов; 3) группу регуляторных РНК, которые играют ключевую роль в регуляции активности транскрипции и трансляции у эукариот и бактерий; 4) группу двухкомпонентных систем регуляции (two-component systems — TCS), которые являются наиболее распространенными бактериальными регуляторными системами. В результате возбуждения сенсорной киназы сигнальные цепи, ассоциированные с TCS, приводят к активации экспрессии генов факторов вирулентности. В связи с этим медикаментозное подавление TCS может снизить уровень вирулентности бактерий и способствовать разрешению инфекционного процесса. Анти-TCS-препараты являются перспективными антимикробными лекарственными средствами, и в недалеком будущем они займут достойное место в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, вызванных антибиотикорезистентными бактериальными штаммами.

**Ключевые слова:** бактериальные регуляторные системы; заболевания респираторного тракта; анти-TCS-препараты

### Введение

Постоянные изменения условий окружающей среды требуют от бактерий соответствующих изменений метаболизма, которые способствовали бы приспособлению и увеличению шанса выживания микроорганизма. Специализированные системы, участвующие в рекогниции внешних изменений и организации соответствующей реакции микроорганизма, получили название «бактериальные сенсорные системы». Бактериальные сенсорные или регуляторные системы могут быть активированы как химическими, так и механическими триггерами [21]. Данные бактериальные регуляторные системы представляют четыре основные группы: 1) группу систем quorum sensing, которые участвуют в реакции на плотность колонии бактерий; 2) группу одномолекулярных автономных регуля-

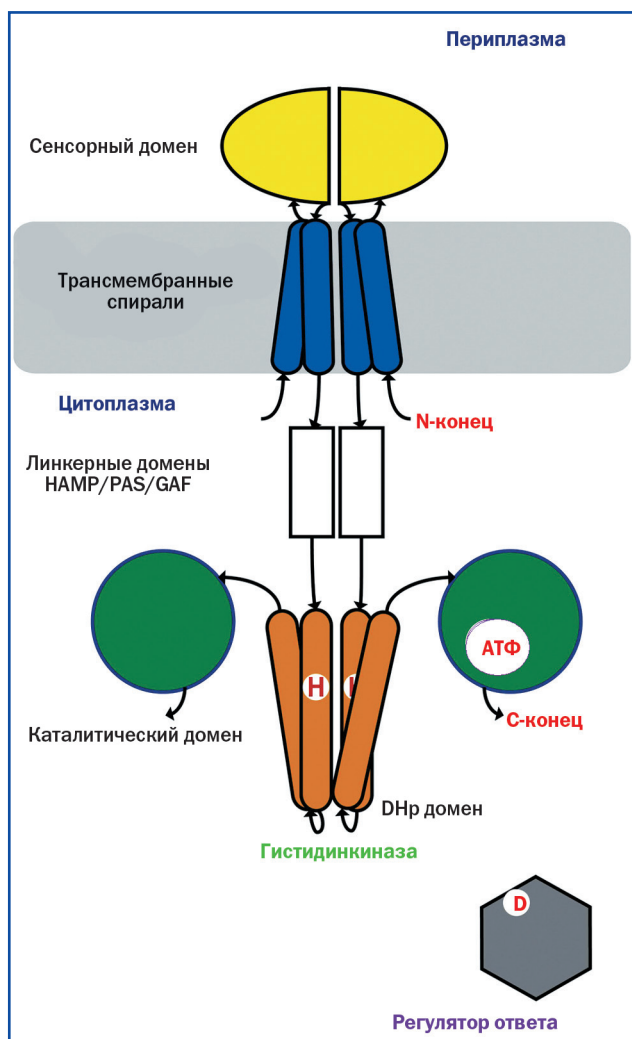
торов, молекула которых состоит из доменов распознавания сигналов и модулей связывания ДНК; 3) группу регуляторных РНК, которые играют ключевую роль в регуляции активности транскрипции и трансляции у эукариот и бактерий; 4) группу двухкомпонентных систем регуляции (two-component systems — TCS), которые являются наиболее распространенными бактериальными регуляторными системами [15, 18].

Двухкомпонентные системы регуляции бактерий представляют собой регуляторные системы трансдукции сигнала, которые состоят из мембраносвязанной сенсорной киназы и цитоплазматического регулятора ответа. Двухкомпонентные системы регуляции идентифицированы у бактерий, грибов, водорослей и растений, но не встречаются в клетках млекопитающих. В результате возбуждения

сенсорной киназы сигнальные цепи, ассоциированные с TCS, приводят к активации экспрессии генов факторов вирулентности [2, 26, 31]. Следовательно, медикаментозное подавление TCS может снизить уровень вирулентности бактерий и способствовать разрешению инфекционного процесса [5, 19, 45].

### Краткая характеристика бактериальных двухкомпонентных систем регуляции

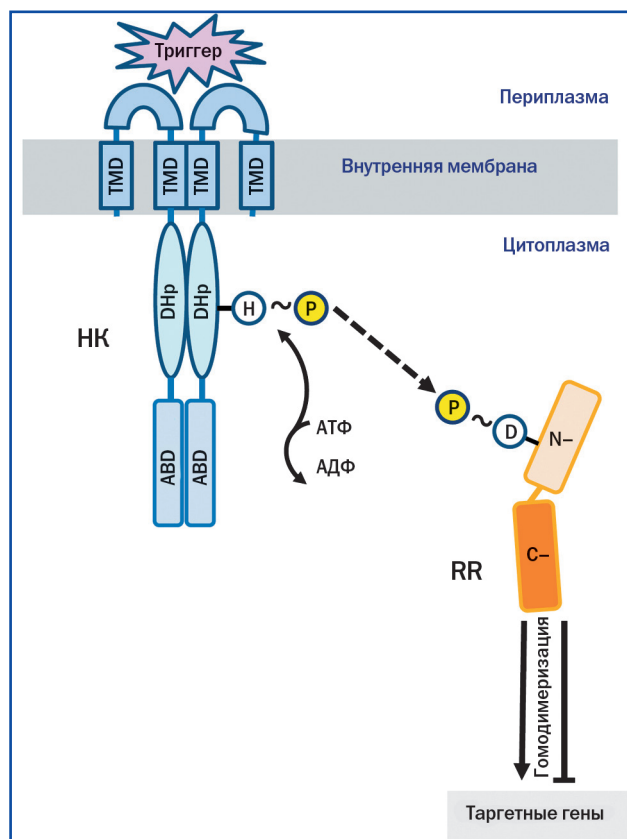
Бактериальные двухкомпонентные системы регуляции характерны для большинства бактерий, для которых являются самой распространенной системой внутриклеточной трансдукции внешних сигналов возбуждения. Количество TCS в бактериях различных видов коррелирует с размером генома и шириной диапазона изменений внешних факторов. Бактериальные двухкомпонентные системы регуляции состоят из гистидинкиназы (histidine kinase — НК) и регулятора ответа (response regulator — RR) [5]. Гистидинкиназы представляют собой протеины, прикрепленные к внутренней клеточной мембране при помощи трансмембран-



**Рисунок 1. Компоненты бактериальной канонической двухкомпонентной системы регуляции [6]**

ных доменов (transmembrane domains — TMD) [6]. Протеин типичной НК состоит из трех функциональных доменов: 1) сенсорного домена, расположенного в N-терминальном регионе молекулы, в качестве открытой петли; 2) промежуточной линкерной области, соединяющей периплазматический N-терминальный регион с 3) C-терминальным цитоплазматическим доменом, выполняющим каталитическую функцию. C-терминальный регион содержит домен димеризации и гистидиновой фосфотрансферной системы (dimerization and histidine phosphotransfer system — DHp), каталитический и АТФ-связывающий домены (ATP-binding domains — ABD) [2, 14, 35]. Канонические регуляторы ответа обладают двумя N- и C-терминальными доменами, связанными с линкерной областью. N-терминальный регион содержит домен с консервативным аспартатным остатком (Asp), который осуществляет прием фосфатной группы от НК. Когда остаток Asp фосфорилируется, происходят конформационные изменения в C-терминальном домене протеина RR, обуславливая возможность взаимодействия с молекулярными мишенями (ДНК, РНК или протеинами) (рис. 1) [28].

Гистидинкиназы функционируют как сенсор, распознающий внешний сигнал, и в ответ на возбуждение аутофосфорилируют консервативный гистидиновый остаток, а в последующем переносят фосфатную группу в консервативный аспартатный остаток родственного партнера RR. Степень фосфо-



**Рисунок 2. Функционирование бактериальных двухкомпонентных систем регуляции [28]**

Таблица 1. Некоторые двухкомпонентные системы регуляции респираторнотропных бактерий [8, 11, 18, 20, 23, 24, 30, 43, 46]

TCS (НК/RR)	Бактерии	Основные функции	Регулируемые гены	Ассоциированные заболевания
1	2	3	4	5
<b>Эссенциальные TCS</b>				
Wak/WalR (wall metabolism)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Метаболизм клеточной стенки	<i>isaA, ssaA, lytM</i>	Оппортунистические инфекции
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Метаболизм клеточной стенки	<i>pcsB, lytN, fabK, pspA, piaBCDA</i>	Пневмония
YhcS/YhcR	<i>Staphylococcus aureus</i>	Неизвестно	Неизвестно	Оппортунистические инфекции
<b>Неэссенциальные TCS</b>				
AgrC/AgrA (accessory gene regulator)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Адгезия, инвазия	<i>cap5, cap8, spa, fnbA, fnbB, hla, hlb, hld, hlgA, hlgCB, luk-PV, lukED, tst, seb, sec, sed, eta, etb, sspA; slpA, B, C, D, E, F</i>	Оппортунистические инфекции
SaeR/SaeS ( <i>S. aureus</i> exoprotein expression)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Синтез факторов вирулентности	<i>hla, hlb, hlgABC, lukED, coa</i>	
SrrA (SrhS)/SrrB (SrhR) (Staphylococcal respiratory response)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Энергетической обмен, кислородзависимая продукция некоторых факторов вирулентности, в частности $\alpha$ -токсина	<i>cap8, spa, fnbA, fnbB, cna, agr A, B, C, D, hla, hld, hlgA, hlgCB, lpv, lukED, tst, seb, sspA</i>	Оппортунистические инфекции
PtvABC/PtvR (phenotypic tolerance to vancomycin)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			Ванкомицинрезистентность
ComD/ComE (communication involves the role of autoinducer molecules)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Метаболизм клеточной стенки, формирование биопленки	<i>cps</i>	
AlgR1/AlgR2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Регулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса	<i>algD, algC</i>	
BfiR/BfiS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Контролирует фазу необратимой адгезии при формировании биопленки	Малые регуляторные РНК	
GacS/GacA (Gac/Rsm cascade)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Синтез липазы, эластазы, факторов вирулентности, формирование систем секреции	<i>pvd, pch, plt, amb, hcn, rsmY, rsmZ, speA</i> , малые регуляторные РНК	Оппортунистические инфекции
CrbS/CrbR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Контроль над метаболизмом ацетата в метаболических каскадах	<i>acsA</i>	
MifR/MifS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Регулирует созревание биопленки от 3-й до 4-й стадии		
PmrA/PmrB	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>pmrCAB, arnBCADTEF-pmrE</i>	Колистинрезистентность
PhoP/PhoQ	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			Резистентность к карбапенемам
PhoP/PhoQ	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Контроль над реакцией на гипоксию обеспечивает ответ на низкие внеклеточные концентрации Mg (II), секрецией основного Т-клеточного антигена ESAT-6, стресс-ответом, синтезом патогенных липидов и персистенцией бактерий посредством регуляции транскрипции гена фермента изоцианат-лиазы	Около 100 генов	

рилирования RR строго регулируется активностью белка НК. Регулятор ответа, получая фосфатную группу, в свою очередь, претерпевает конформационные изменения и взаимодействует с протеиновыми мишенями, а транслоцируясь в ядро — с соответствующими генными мишенями (рис. 2) [6, 9, 10].

Фосфорилированный димер RR действует как фактор транскрипции, изменяя уровень экспрессии генов вирулентности и других генов, участвующих в формировании клеточной стенки, метаболизме, развитии стресс-реакций, транспорте биологически активных веществ бактерий [41].

В процессе эволюционного развития бактерии приобрели многочисленные TCS, функционирование которых позволяет им выживать в постоянно изменяющихся условиях окружающей среды. Около 30 двухкомпонентных систем идентифицировано у бактерий *Escherichia coli* и *Salmonella* (табл. 1) [32].

Необходимо отметить, что TCS участвуют в формировании антибиотикорезистентности, используя самые разные молекулярные механизмы: изменяют сборку клеточной стенки бактерии, уменьшая аффинитет ее компонентов к молекуле антибиотика; увеличивают активность эффлюксных помп, тем самым способствуя снижению внутриклеточной концентрации антибиотиков во внутреннем континууме бактерий; регулируют экспрессию поринов

грамотрицательных бактерий, участвующих в регуляции уровня проницаемости наружных мембран бактерий для малых молекул, включая антибиотики карбапенемы, тетрациклины, стрептомицин и спектиномицин (табл. 2) [5].

### Медикаментозное подавление функциональной активности двухкомпонентных систем регуляции респираторнотропных бактерий

В отличие от антибиотиков, которые нарушают функционирование определенных бактериальных протеинов, лекарственные средства, ингибирующие активность TCS, подавляют продукцию широкого спектра жизненно важных белков. Таким образом, анти-TCS-препараты могут оказывать эффективное действие на разнообразные бактериальные штаммы, в том числе и те, которые обладают антибиотикорезистентными свойствами, в частности метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA), ванкомицинрезистентные энтерококки (vancomycin-resistant *Enterococcus* — VRE) [19]. Разработанные лекарственные средства и испытываемые молекулярные соединения, подавляющие активность двухкомпонентных систем регуляции респираторнотропных бактерий, представлены в табл. 3.

**Таблица 2. Участие двухкомпонентных систем регуляции в регуляции бактериальной резистентности к действию антибиотиков [5]**

Бактерия	Антибактериальные средства, к которым развивается резистентность	TCS
<i>Staphylococcus aureus</i>	Фторхинолон	ArlS/R
	Бацитрацин и низин	BraSR
	Ванкомицин	VraRS, GraRS, VanSR
	Катионные антимикробные пептиды	GraSR, Stk1/Stp1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Тетрациклин, налидиксовая кислота, тобрамицин, стрептомицин и спектиномицин	PhoBR
	Хлорамфеникол, эритромицин, налидиксовая кислота и триметоприм	LysR (oxyRKP)
	$\beta$ -лактамы и хлорамфеникол	CpxAR
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин, триметоприм	AdeSR
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Карбапенем	CzcRS
Вариант небольшой колонии (SCV) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Аминогликозиды	PhoPQ
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Множественная антибиотикорезистентность	MtrAB
<i>Enterococcus faecalis</i>	Цефтриаксон	CroRS
<i>Salmonella typhimurium</i>	Катионные антимикробные пептиды	PhoPQ, PmrAB
	Ципрофлоксацин	BaeSR
<i>Escherichia coli</i>	Новобиоцин и дезоксихолат	BaeSR
	Множественная антибиотикорезистентность	ArcBA
	$\beta$ -лактамы и новобиоцин	BaeR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Аминогликозиды, $\beta$ -лактамы, фторхинолоны	SmeSR



**Лекарственные средства, ингибирующие гистидинкиназы**

Молекулярной мишенью большинства ингибиторов функциональной активности TCS является каталитический домен НК [25, 37].

Одним из первых соединений, которые ингибировали каталитический домен НК, было производное тирамина RWJ-49815, который проявлял бактерицидную активность против нескольких грамположительных бактерий, включая MRSA, бактерии *E. faecium*, резистентные к ванкомицину [3]. В последующем было установлено действие на НК клозантела, циклогексена, бензимидазола, бензоксанина, бисфенола [27].

Продемонстрировано, что производное имидазола с шестнадцатичленным жирным хвостом NH125 ингибирует аутофосфорилирование нескольких НК, включая AlgR1, YucG, PhoQ, EnvZ, EvgS и BvgS, оказывая бактерицидную активность против нескольких грамположительных организмов, в том числе против *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* [45]. Akash Basak и соавт. [4] на основании биологических исследований коллекции из 30 разнообразных аналогов NH125 показали, что несколько аналогов NH125 обладают мощной антибактериальной и противогрибковой активностью, которая превосходит возможности препарата ВАС-16 и даптомицина. Авторы считают, что аналоги соединения NH125 могут оказать решающее влияние в борьбе с персистирующей инфекцией.

Также установлено, что аналоги N-ариллированного NH125 являются мощными ингибиторами

формирования бактериальных биопленок, вызванных MRSE и VRE [1].

В настоящее время разработано несколько препаратов, которые подавляют активность эссенциальной гистидинкиназы WalK.

Одним из препаратов данной группы является тиазолидинон (thiazolidinone), который ингибирует WalK *Staphylococcus epidermidis* [33].

Активностью, ингибирующей гистидинкиназу WalK *Staphylococcus aureus*, включая MRSA, обладают валкмицин В (Walkmycin В) и валдиомицин (Waldiomycin). Установлено, что валкмицин В по химическому строению является диантраценоном (C(44)H(44)Cl(2)O(14)), который обладает высокой степенью гомологии с соединением BE40665A. Валкмицин В ингибирует аутофосфорилирование WalK путем связывания с цитоплазматическим доменом молекулы WalK [29]. Masayuki Igarashi и соавт. [22] установили, что валдиомицин ингибирует WalK *Staphylococcus aureus* при МПК<sub>50</sub> 8,8 мкМ и проявляет антибактериальную активность при МПК в диапазоне от 4 до 8 мкг/мл (–1) против бактерий MRSA. Согласно результатам исследования Md. Fakhruzzaman и соавт. [13], валдиомицин, ингибируя гистидинкиназу WalK, подавляет экспрессию генов регулона WalR, что приводит к нарушению метаболизма клеточной стенки, деления бактерий *Staphylococcus aureus*.

Особое место среди анти-TCS-препаратов занимает сигнермицин В (signermycin В), который связывается с доменом димеризации С-терминального региона молекулы WalK у бактерий *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* и блокирует аутофосфорилирование НК [42].

**Таблица 3. Лекарственные средства и молекулярные соединения, подавляющие активность двухкомпонентных систем регуляции респираторнотропных бактерий [5, 41]**

Ингибитор	Ингибируемая TCS	Таргетные бактерии
Производные тиазола	Algr1/Algr2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
а) бисамидин-индол (соединение свинца); б) амидинобензимидазолы (23 соединения)	KinA/Spo0F	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA
Производное тираминов (RWJ-49815)	KinA/Spo0F	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , MRSA
6-окса-изостеры анакардиновых кислот (11 соединений)	KinA/Spo0F, NRII/NRI	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA
Гексапептиды (N-ацетилированная С-амидированная D-аминокислота), 2 пептида	CheA	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Цианоацетоацетамид (CAA)	HpkA77 (WalK, VanRS)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Фенил-кумариновое производное	DosRS	<i>Mycobacterium tuberculosis (nonreplicating)</i>
а) производные тиазолидинона (3 соединения), б) производные бензамида (2 соединения), с) производное фурана (1 соединение), д) производное пиримидинона (1 соединение)	WalK	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Аналоги диарилтриазола (15 соединений)	KinA/Spo0F	<i>S. epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA
Тиоридазин	VraRS	MRSA
Валкмицин В (Walkmycin В)	WalK/R	<i>Staphylococcus aureus</i>
Валдиомицин (Waldiomycin)	WalK/R	<i>Staphylococcus aureus</i>

Дериват пиридина — препарат тиенопиридин (thienopyridine — ТЕР) ингибирует активность АТФ-связывающего домена НК YucG *Streptococcus pneumoniae* [17].

Kaelyn E. Wilke и соавт. [44] на основании результатов проведенного высокопроизводительного скрининга около 53 000 различных небольших молекул, обладающих карманом для связывания с АТФ, выявили девять соединений, которые за счет взаимодействия с АТФ-связывающими доменами ингибируют каталитическую активность двух или более гистидинкиназ.

### Лекарственные средства, ингибирующие регулятор ответа

Согласно мнению Roberta J. Worthington и соавт. [45] лекарственные средства, ингибирующие регулятор ответа, обладают преимуществом перед ингибиторами НК, так как именно RR непосредственно контролирует экспрессию гена и, следовательно, бактериальное поведение. При ингибировании определенной НК родственной RR может быть фосфорилирована НК, принадлежащей другой TCS.

В 1993 году S. Rouchoudhury и соавт. [36] был идентифицирован один из первых ингибиторов RR — (2,3,4)-трифторфенилизотиазолон ((2,3,4)-trifluorphenylisothiazolone), который, предотвращая прием фосфатной группы RR с НК, подавляет экспрессию генов, контролируемых RR системы AlgR1 бактерий *Pseudomonas aeruginosa*.

Продемонстрировано, что дериват фенотиазина — антипсихотический препарат тиоридазин (thioridazine) подавляет транскрипцию нескольких генов, принадлежащих регулону VraRS и участвующих в биосинтезе аминокислот, транспортеров, компонентов стенки бактерий *Staphylococcus aureus* [7, 40]. Применение тиоридазина повышает восприимчивость бактерий MRSA к действию β-лактамов антибиотиков [34, 38, 39]. Mette Thorsing и соавт. [40] предполагают, что применение тиоридазина приводит к дефициту внутриклеточных аминокислот, включая глицин, который необходим для синтеза нормальных предшественников пептидогликана с ветвями пентаглицина, правильного субстрата пенициллинсвязывающих белков (penicillin-binding proteins — PBPs) и бактерий *Staphylococcus aureus*.

Также активность RR подавляют несколько производных 2-аминоимидазола (2-aminoimidazole — 2-AI) из класса малых молекул. Установлено, что соединения на основе 2-AI эффективно предотвращают формирование бактериальных биопленок, диспергируют существующие биопленки и восстанавливают чувствительность бактерий с множественной лекарственной резистентностью к антибиотикам разных фармакологических групп [12, 16].

### Выводы

С учетом постоянного увеличения доли антибиотикорезистентных штаммов в этиологической структуре респираторных заболеваний, вызван-

ных патогенными бактериями, и дефицита новых антибактериальных средств разработка лекарственных средств, подавляющих активность двухкомпонентных систем регуляции, может стать поворотным моментом в решении проблемы лечения тяжелых инфекций. Agnieszka E. Bem [5] считает, что анти-TCS-препараты являются перспективными антимикробными лекарственными средствами, и около 20 независимых исследовательских групп продемонстрировали многообещающие предварительные результаты доказательно-го уровня.

Не вызывает сомнения, что ингибиторы TCS в недалеком будущем займут достойное место в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, вызванных антибиотикорезистентными бактериальными штаммами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

### References

1. Abouelhassan Y, Basak A, Yousaf H, Huigens RW 3rd. Identification of N-Arylated NH125 Analogues as Rapid Eradicating Agents against MRSA Persister Cells and Potent Biofilm Killers of Gram-Positive Pathogens. *Chembiochem*. 2017 Feb 16;18(4):352-357. doi: 10.1002/cbic.201600622.
2. Abriata LA, Albanesi D, Dal Peraro M, de Mendoza D. Signal Sensing and Transduction by Histidine Kinases as Unveiled through Studies on a Temperature Sensor. *Acc Chem Res*. 2017 Jun 20;50(6):1359-1366. doi: 10.1021/acs.accounts.6b00593.
3. Barrett JF, Goldschmidt RM, Lawrence LE, et al. Antibacterial agents that inhibit two-component signal transduction systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Apr 28;95(9):5317-22.
4. Basak A, Abouelhassan Y, Zuo R, Yousaf H, Ding Y, Huigens RW. Antimicrobial peptide-inspired NH125 analogues: bacterial and fungal biofilm-eradicating agents and rapid killers of MRSA persisters. *Org Biomol Chem*. 2017 Jul 5;15(26):5503-5512. doi: 10.1039/c7ob01028a.
5. Bem AE, Velikova N, Pellicer MT, Baarlen Pv, Marina A, Wells JM. Bacterial histidine kinases as novel antibacterial drug targets. *ACS Chem Biol*. 2015 Jan 16;10(1):213-24. doi: 10.1021/cb5007135.
6. Bhat MP, Molnar KS, Goulian M, DeGrado WF. Signal transduction in histidine kinases: insights from new structures. *Structure*. 2015 Jun 2;23(6):981-94. doi: 10.1016/j.str.2015.04.002.
7. Bonde M, Højland DH, Kolmos HJ, Kallipolitis BH, Klitgaard JK. Thioridazine affects transcription of genes involved in cell wall biosynthesis in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett*. 2011 May;318(2):168-76. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02255.x.
8. Bronner S, Monteil H, Prévost G. Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*: complexity and applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2004 May;28(2):183-200. doi: 10.1016/j.femsre.2003.09.003.
9. Cai Y, Su M, Ahmad A, et al. Conformational dynamics of the essential sensor histidine kinase WalK. *Acta Crystallogr D Struct Biol*. 2017 Oct 1;73(Pt 10):793-803. doi: 10.1107/S2059798317013043.
10. Casino P, Rubio V, Marina A. The mechanism of signal transduction by two-component systems. *Curr Opin Struct Biol*. 2010 Dec;20(6):763-71. doi: 10.1016/j.sbi.2010.09.010.
11. Choi MJ, Kim S, Ko KS. Pathways Regulating the *pbpP* Operon and Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Strains. *J Microbiol Biotechnol*. 2016 Sep 28;26(9):1620-8. doi: 10.4014/jmb.1604.04016.

12. Draughn GL, Allen CL, Routh PA, et al. Evaluation of a 2-aminoimidazole variant as adjuvant treatment for dermal bacterial infections. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Jan 16;11:153-162. doi: 10.2147/DDDT.S111865.
13. Fakhruzaman M, Inukai Y, Yanagida Y, et al. Study on in vivo effects of bacterial histidine kinase inhibitor, Waldiomycin, in *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. *J Gen Appl Microbiol.* 2015;61(5):177-84. doi: 10.2323/jgam.61.177.
14. Ferris HU, Dunin-Horkawicz S, Hornig N, et al. Mechanism of regulation of receptor histidine kinases. *Structure.* 2012 Jan 11;20(1):56-66. doi: 10.1016/j.str.2011.11.014.
15. Galperin MY. Structural classification of bacterial response regulators: diversity of output domains and domain combinations. *J Bacteriol.* 2006 Jun;188(12):4169-82. doi: 10.1128/JB.01887-05.
16. Gill RK, Kumar V, Robijns SCA, Steenackers HPL, Van der Eycken EV, Bariwal J. Polysubstituted 2-aminoimidazoles as anti-biofilm and antiproliferative agents: Discovery of potent lead. *Eur J Med Chem.* 2017 Sep 29;138:152-169. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.06.043.
17. Gilmour R, Foster JE, Sheng Q, et al. New class of competitive inhibitor of bacterial histidine kinases. *J Bacteriol.* 2005 Dec;187(23):8196-200. doi: 10.1128/JB.187.23.8196-8200.2005.
18. Gmez-Mejia A, Gmez G, Hammerschmidt S. *Streptococcus pneumoniae* two-component regulatory systems: The interplay of the pneumococcus with its environment. *Int J Med Microbiol.* 2017 Nov 26. pii: S1438-4221(17)30382-X. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.11.012.
19. Gotoh Y, Eguchi Y, Watanabe T, Okamoto S, Doi A, Utsumi R. Two-component signal transduction as potential drug targets in pathogenic bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2010 Apr;13(2):232-9. doi: 10.1016/j.mib.2010.01.008.
20. Guo H, Hall JW, Yang J, Ji Y. The SaeRS Two-Component System Controls Survival of *Staphylococcus aureus* in Human Blood through Regulation of Coagulase. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 May 29;7:204. doi: 10.3389/fcimb.2017.00204.
21. Harapanahalli AK, Younes JA, Allan E, van der Mei HC, Busscher HJ. Chemical Signals and Mechanosensing in Bacterial Responses to Their Environment. *PLoS Pathog.* 2015 Aug 27;11(8):e1005057. doi: 10.1371/journal.ppat.1005057.
22. Igarashi M, Watanabe T, Hashida T, et al. Waldiomycin, a novel Walk-histidine kinase inhibitor from *Streptomyces* sp. MK844-mF10. *J Antibiot (Tokyo).* 2013 Aug;66(8):459-64. doi: 10.1038/ja.2013.33.
23. Jacob K, Rasmussen A, Tyler P, et al. Regulation of acetyl-CoA synthetase transcription by the CrbS/R two-component system is conserved in genetically diverse environmental pathogens. *PLoS One.* 2017 May 18;12(5):e0177825. doi: 10.1371/journal.pone.0177825.
24. Jayol A, Poirel L, Brink A, Villegas MV, Yilmaz M, Nordmann P. Resistance to colistin associated with a single amino acid change in protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* isolates of worldwide origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58(8):4762-6. doi: 10.1128/AAC.00084-14.
25. Johnson BK, Abramovitch RB. Small Molecules That Sabotage Bacterial Virulence. *Trends Pharmacol Sci.* 2017 Apr;38(4):339-362. doi: 10.1016/j.tips.2017.01.004.
26. Jung K, Fried L, Behr S, Heermann R. Histidine kinases and response regulators in networks. *Curr Opin Microbiol.* 2012 Apr;15(2):118-24. doi: 10.1016/j.mib.2011.11.009.
27. Matsushita M, Janda KD. Histidine kinases as targets for new antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.* 2002 Apr;10(4):855-67.
28. Mattos-Graner RO, Duncan MJ. Two-component signal transduction systems in oral bacteria. *J Oral Microbiol.* 2017 Nov 27;9(1):1400858. doi: 10.1080/20002297.2017.1400858.
29. Okada A, Igarashi M, Okajima T, et al. Walkmycin B targets Walk (YycG), a histidine kinase essential for bacterial cell growth. *J Antibiot (Tokyo).* 2010 Feb;63(2):89-94. doi: 10.1038/ja.2009.128.
30. Olaitan AO, Diene SM, Kempf M, et al. Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Dec;44(6):500-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020.
31. Padilla-Vaca F, Mondragón-Jaimes V, Franco B. General Aspects of Two-Component Regulatory Circuits in Bacteria: Domains, Signals and Roles. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(10):990-1004. doi: 10.2174/1389203717666160809154809.
32. Pullinger GD, van Diemen PM, Dziva F, Stevens MP. Role of two-component sensory systems of *Salmonella enterica* serovar Dublin in the pathogenesis of systemic salmonellosis in cattle. *Microbiology.* 2010 Oct;156(Pt 10):3108-22. doi: 10.1099/mic.0.041830-0.
33. Qin Z, Zhang J, Xu B, et al. Structure-based discovery of inhibitors of the YycG histidine kinase: new chemical leads to combat *Staphylococcus epidermidis* infections. *BMC Microbiol.* 2006 Nov 10;6:96. doi: 10.1186/1471-2180-6-96.
34. Rasmussen KS, Poulsen MØ, Jacobsen K, et al. Combination of thioridazine and dicloxacillin as a possible treatment strategy of staphylococci. *New Microbiol.* 2017 Apr;40(2):146-147.
35. Rivera-Cancel G, Ko WH, Tomchick DR, Correa F2, Gardner KH3. Full-length structure of a monomeric histidine kinase reveals basis for sensory regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 16;111(50):17839-44. doi: 10.1073/pnas.1413983111.
36. Roychoudhury S, Zielinski NA, Ninfa AJ, et al. Inhibitors of two-component signal transduction systems: inhibition of alginate gene activation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Feb 1;90(3):965-9.
37. Schreiber M, Res I, Matter A, et al. Protein kinases as antibacterial targets. *Curr Opin Cell Biol.* 2009 Apr;21(2):325-30. doi: 10.1016/jceb.2009.01.026.
38. Stenger M, Hendel K, Bollen P, Licht PB, Kolmos HJ, Klitgaard JK. Assessments of Thioridazine as a Helper Compound to Dicloxacillin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In Vivo Trials in a Mouse Peritonitis Model. *PLoS One.* 2015 Aug 12;10(8):e0135571. doi: 10.1371/journal.pone.0135571.
39. Stenger M, Behr-Rasmussen C, Klein K, et al. Systemic thioridazine in combination with dicloxacillin against early aortic graft infections caused by *Staphylococcus aureus* in a porcine model: In vivo results do not reproduce the in vitro synergistic activity. *PLoS One.* 2017 Mar 9;12(3):e0173362. doi: 10.1371/journal.pone.0173362.
40. Thorsing M, Klitgaard JK, Atilano ML, et al. Thioridazine induces major changes in global gene expression and cell wall composition in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e64518. doi: 10.1371/journal.pone.0064518.
41. Tiwari S, Jamal SB, Hassan SS, et al. Two-Component Signal Transduction Systems of Pathogenic Bacteria As Targets for Antimicrobial Therapy: An Overview. *Front Microbiol.* 2017 Oct 10;8:1878. doi: 10.3389/fmicb.2017.01878.
42. Watanabe T, Igarashi M, Okajima T, et al. Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase Walk. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jul;56(7):3657-63. doi: 10.1128/AAC.06467-11.
43. Wei X, Huang X, Tang L, Wu D, Xu Y. Global control of GacA in secondary metabolism, primary metabolism, secretion systems, and motility in the rhizobacterium *Pseudomonas aeruginosa* M18. *J Bacteriol.* 2013 Aug;195(15):3387-400. doi: 10.1128/JB.00214-13.
44. Wilke KE, Francis S, Carlson EE. Inactivation of multiple bacterial histidine kinases by targeting the ATP-binding domain. *ACS Chem Biol.* 2015 Jan 16;10(1):328-35. doi: 10.1021/cb5008019.
45. Worthington RJ, Blackledge MS, Melander C. Small-molecule inhibition of bacterial two-component systems to combat antibiotic resistance and virulence. *Future Med Chem.* 2013 Jul;5(11):1265-84. doi: 10.4155/fmc.13.58.
46. Zheng Y, Zhang X, Wang X, Wang L, Zhang J, Yin Y. ComE, an Essential Response Regulator, Negatively Regulates the Expression of the Capsular Polysaccharide Locus and Attenuates the Bacterial Virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2017 Mar 7;8:277. doi: 10.3389/fmicb.2017.00277.

Получено 13.03.2018 ■



Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Крючко Т.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

### Медикаментозне інгібування активності бактеріальних двокомпонентних систем регуляції

**Резюме.** Існує декілька способів пристосування і збільшення шансів до виживання мікроорганізмів. Спеціалізовані системи, що беруть участь у рекогніції зовнішніх змін й організації відповідної реакції мікроорганізму, отримали назву «бактеріальні сенсорні системи». Вони можуть бути активовані як хімічними, так і механічними тригерами. Дані бактеріальні регуляторні системи поділяються на чотири основні групи: 1) групу систем quorum sensing; 2) групу одномолекулярних автономних регуляторів; 3) групу регуляторних РНК, які відіграють ключову роль у регуляції активності транскрипції і трансляції в еукаріот і бактерій; 4) групу двокомпонентних систем регуляції (two-component systems — TCS), які є найбільш пошире-

ними бактеріальними регуляторними системами. У результаті порушення сенсорної кінази сигнальні ланцюги, асоційовані з TCS, призводять до активації експресії генів факторів вірулентності. У зв'язку з цим медикаментозне придушення TCS може знизити рівень вірулентності бактерій і сприяти розрешенню інфекційного процесу. Анти-TCS-препарати є перспективними антимікробними лікарськими засобами, та в недалекому майбутньому вони займуть гідне місце в терапії інфекційно-запальних захворювань респіраторного тракту, викликаних антибіотикорезистентними бактеріальними штамми.

**Ключові слова:** бактеріальні регуляторні системи; захворювання респіраторного тракту; анти-TCS-препарати

A.E. Abaturov<sup>1</sup>, T.A. Kryuchko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

### Drug inhibition of bacterial two-component regulatory systems

**Abstract.** There are several ways to adapt and increase the chances of survival of microorganisms. Specific systems involved in the recognition of external changes and the organization of the corresponding reaction of the microorganism are called bacterial sensory systems. Bacterial sensory or regulatory systems can be activated by both chemical and mechanical triggers. These bacterial regulatory systems are divided into four main groups: 1) a group of quorum sensing systems; 2) a group of single-molecule autonomous regulators; 3) a group of regulatory RNAs that play a crucial role in regulating the activity of transcription and translation in eukaryotes and bacteria; 4) a group of two-component systems (TCS), which are

the most common bacterial regulatory systems. As a result of excitation of the sensory kinase, the signal chains associated with TCS lead to the activation of expression of the virulence factor genes. Therefore, drug suppression of TCS can reduce the level of bacterial virulence and contribute to the resolution of the infectious process. Anti-TCS drugs are promising antimicrobial drugs, and in the near future they will take a worthy place in the therapy of infectious inflammatory diseases of the respiratory tract caused by antibiotic-resistant bacterial strains.

**Keywords:** bacterial regulatory systems; respiratory tract diseases; anti-TCS drugs