



## Ингибирование бактериального кворум сенсинга (общие представления)

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(1):54-59. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881

**Резюме.** В научном обзоре изложены современные данные, характеризующие основные положения о функционировании механизма кворум сенсинга в системе межбактериальных коммуникаций. Представлена общая характеристика различных соединений, обладающих подавляющим влиянием на кворум сенсинг. Подчеркнуто, что по механизму ингибиторы кворум сенсинга представляют три функциональные группы: 1) группа веществ, подавляющих активность аутоиндукторных синтаз; 2) группа веществ, блокирующих аутоиндукторные рецепторы; 3) группа веществ, нарушающих взаимодействие аутоиндукторов с их специфическим рецептором.

**Ключевые слова:** кворум сенсинг; ингибиторы кворум сенсинга; обзор

### Введение

Одним из важнейших механизмов межбактериальной коммуникации является кворум сенсинг (quorum sensing — QS), который лежит в основе сложного социального поведения бактерий [2]. Бактерии, находясь в планктонном состоянии, продуцируют широкий спектр различных биологических веществ, в том числе и продукты, участвующие в передаче сигналов от бактерии к бактерии. Достигая определенной концентрации, молекулярные мессенджеры QS изменяют активность определенных бактериальных генов, предопределяя формирование оседлого образа жизни бактериальной колонии в виде биопленки [27]. Бактерии, локализованные под кожухом биопленки, защищены от действия антимикробных пептидов и антибактериальных веществ, что позволяет им сохраняться в инфицированном организме. Патоген-ассоциированные молекулярные структуры бактерий не взаимодействуют с образ-распознающими рецепторами и не индуцируют механизмы защиты макроорганизма [1]. Активация бактерий

биоопленки приводит к развитию рецидива острого инфекционного процесса. Полагают, что в основе большинства рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний лежит развитие патологической бактериальной биоопленки. Лекарственные средства, препятствующие формированию биоопленки патологическими бактериями, могут предотвратить рецидивирование и хронизацию данных заболеваний.

### Бактериальные системы кворум сенсинга

Передача сигналов от бактерии к бактерии осуществляется путем продукции небольших диффундирующих сигнальных молекул (аутоиндукторов) различных химических классов грамотрицательных, грамположительных бактерий. В настоящее время идентифицировано более 50 молекул межбактериальной коммуникации: аутоиндукторы-1 (1 autoinducer — AI-1), также известные как N-ацилгомосериновые лактоны (acyl-homoserine lactones — AHL) грамотрицательных бактерий;

аутоиндуктор-2 (2 autoinducer — AI-2) грамположительных бактерий; молекулы фурана — как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий (фуранозилборат); хинолоновый сигнал бактерий *Pseudomonas* (*Pseudomonas* quinolone signal — PQS), олигопептиды (пептиды, состоящие из 5–10 аминокислотных остатков; циклический тиолактон), известные как аутоиндукторные пептиды (autoinducer peptides — AIP); короткоцепочечные ненасыщенные жирные кислоты с цис-конфигурацией. Находясь в планктонной форме, бактерии постоянно продуцируют QS-ассоциированные сигнальные молекулы, но в небольшом количестве. Возбуждение систем QS приводит к усиленной продукции аутоиндукторов. Увеличение плотности бактериальной колонии и усиление продукции аутоиндукторов сопровождаются повышением уровня концентрации данных сигнальных молекул. После

достижения порогового уровня содержания аутоиндукторов в окружающей среде их QS-молекулы, взаимодействуя с бактериальными специфическими рецепторами, вызывают скоординированное изменение экспрессии генов в бактериальной популяции [10, 12, 19].

Необходимо отметить, что различные бактерии оснащены разными по устройству QS-системами. Некоторые особенности QS-систем грамположительных и грамотрицательных бактерий представлены на рис. 1 [3, 22].

Повышение экспрессии QS-ассоциированных генов приводит к продукции факторов вирулентности, адгезии бактерий к поверхности слизистых оболочек и формированию патологической биопленки (табл. 1).

Поверхностно-ассоциированные микробные кооперации, получившие название «биопленка», являются примером

пространственно структурированной бактериальной колонии, жизнь которой защищена физическими и химическими барьерами.

### Лекарственные средства, подавляющие развитие активности механизмов бактериального кворум сенсинга

Система QS участвует в регуляции активности синтеза бактериальных факторов вирулентности, систем транспорта T3SS, T6SS и в формировании бактериальной биопленки, определяя уровень патогенности бактерий. Таким образом, медикаментозное нарушение функционирования системы QS представляет собой эффективный способ ингибирования вирулентности патогенов, снижения уровня выживаемости патогенных бактерий в макроорганизме. Среди многочисленных молекул, подавляющих систему QS, различают ингибиторы QS и анти-вирулентные агенты [9,

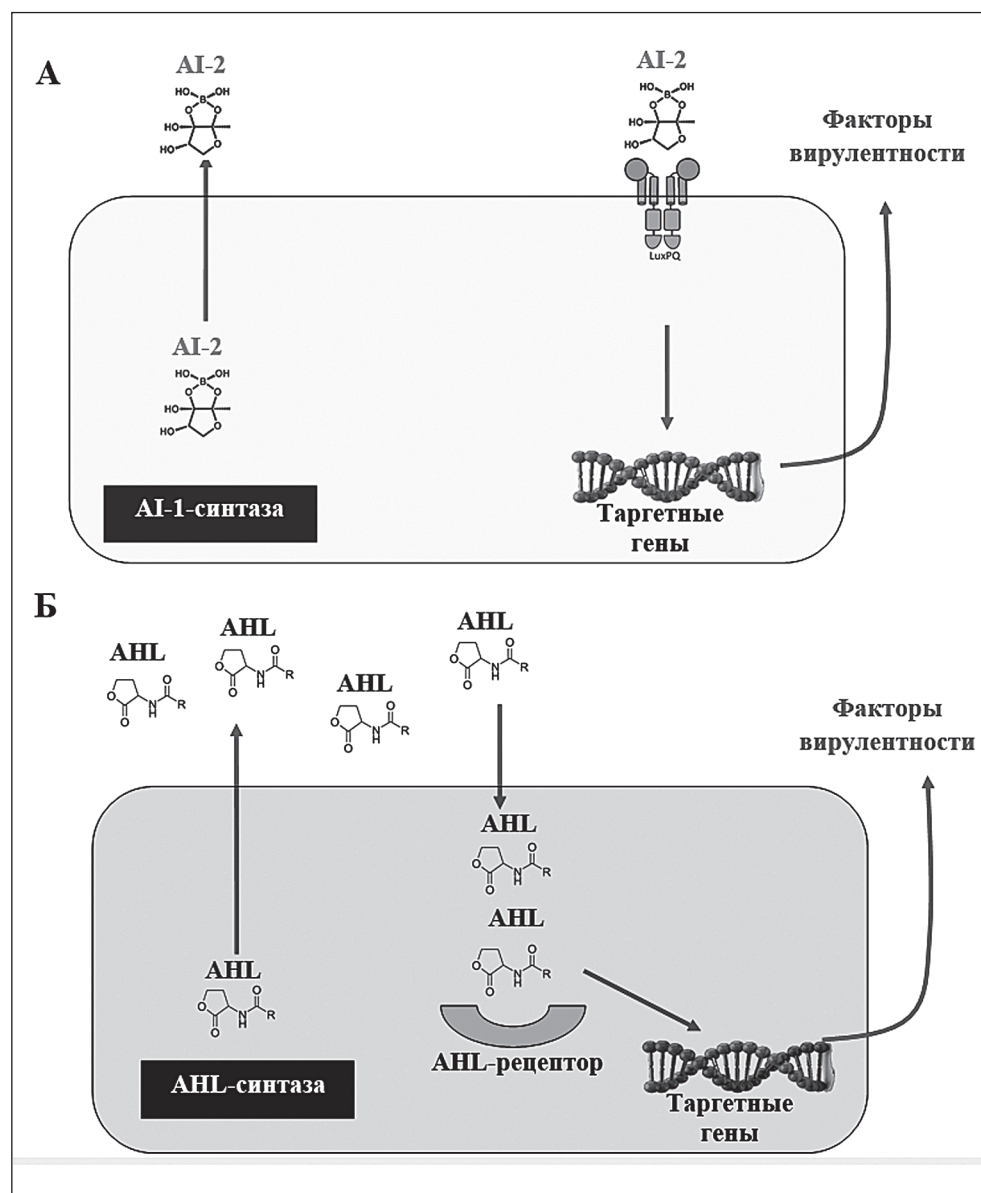


Рисунок 1. Функционирование QS-систем у грамположительных (А) и грамотрицательных бактерий (Б)

Примечание: модель рецептора LuxPQ Amanda Hurley и Bonnie L. Bassler [13].

21]. Ингибиторами QS считают вещества, которые непосредственно ингибируют активность ферментов, участвующих в продукции аутоиндукторов, или рецепторов аутоиндукторов. Антивирулентные агенты представляют собой соединения, которые ингибируют активность бактериальных факторов вирулентности или проявление вирулентно-ассоциированных фенотипов бактерий [26].

### Ингибиторы кворум сенсинга

Ингибиторы кворум сенсинга (quorum sensing inhibitors — QSI) являются наиболее изученной группой препаратов альтернативной антимикробной терапии, которая, вероятно, будет использована для преодоления проблемы толерантности бактериальных патогенов к антибиотикам. Некоторые естественные и синтетические QSI приведены в табл. 2 [9].

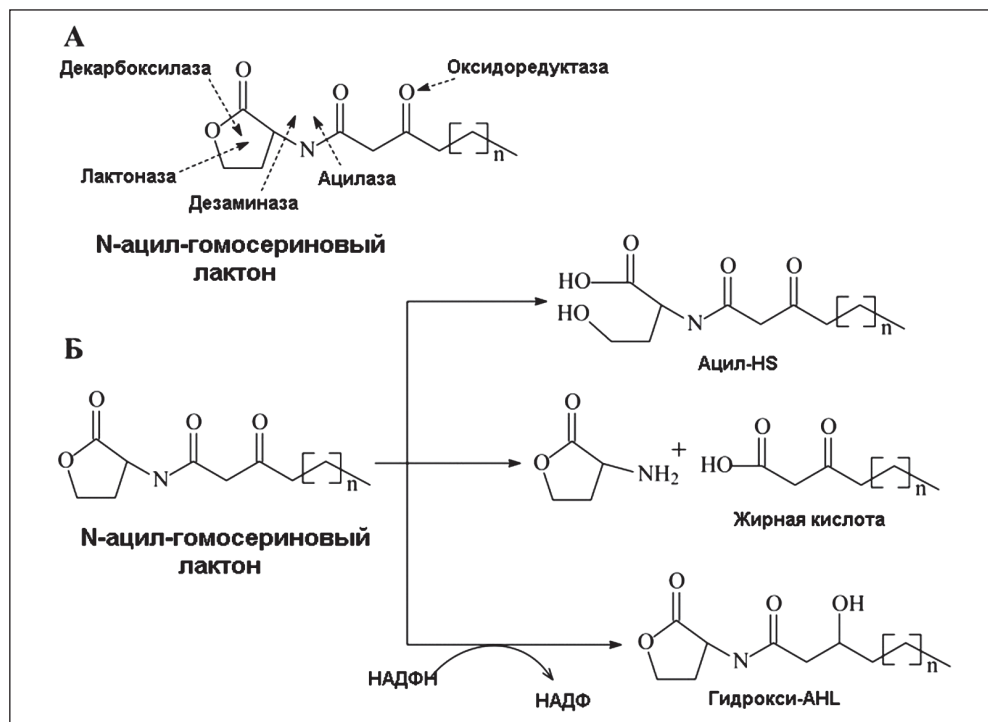
**Таблица 1. Бактериальные вирулентные факторы, контролируемые регуляторными протеинами систем QS (на примере патогенных аквакультур) [28]**

Бактерии	Регуляторные протеины или сигнальные молекулы	Бактериальные вирулентные факторы и патогенные процессы
<i>Vibrio harveyi</i>	LuxS/AI-2, LuxM/AHL	Внеклеточный токсин ↑, металлопротеаза ↑, белок T3SS ↓, хитиназа ↓
	LUXo	Казеиназа ↑, желатиназа ↑, фосфолипаза ↓, vhr металлопротеиназа ↓
	AI-2	Гемолизин ↑
<i>Vibrio anguillarum</i>	RpoS, VanT (гомолог LuxR)	Внеклеточная протеаза (EmpA и PrtV) ↑, гемолизиновый сывороточный белок (Hcp) ↓
<i>Vibrio vulnificus</i>	SmcR (гомолог LuxR)	Протеаза ↑, цитолизин (VvhA) ↓, биопленка ↑
	LuxS/AI-2	Протеаза (VvpE) ↑, гемолизин (VvhA) ↓
	LuxS, SmcR	Zn-зависимая протеаза ↑, фосфоманномутаза ↑
	LuxO (подавляет SmcR)	Цитотоксины VvhA и RtxA1 ↑
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	OpaR (гомолог LuxR)	T3SS ↓, T6SS1 ↓, T6SS2 ↑
<i>Vibrio mimicus</i>	Luxo	Гомолог Protease ↓
<i>Vibrio alginolyticus</i>	Гомолог LuxR	Полная внеклеточная протеазная активность (особенно внеклеточная щелочная сериновая протеаза A) ↑, внеклеточный полисахарид ↑, гемолизиновый сывороточный белок (Hcp1) ↓
	Гомолог LuxO	Экстрацеллюлярная протеаза ↓, гемолитические продукты ↓, продукция сидерофоров ↑, фактор вирулентности MviN ↓, гемолизин ↑
	LuxT	Внеклеточная протеаза ↑
	LuxS	Протеаза ↑, внеклеточный полисахарид ↓, формирование биопленки ↓
	Hfq	Подвижность ↑, формирование биопленки ↑, стрессовая резистентность ↑, RpoS ↑, щелочная сериновая протеаза Asp ↓, LuxR ↓
<i>Aeromonas hydrophila</i>	AHL	Формирование биопленки ↑
	AhyR	Протеазы ↑, амилаза ↑, ДНКаза ↑, гемолизин ↑, S-слой ↑
	Ahyl	Формирование биопленки ↑
	Ahyl, AhyR	T6SS-ассоциированные эффекторы (гемолизиновый сывороточный белок и валин-глицин-повторное семейство белков) ↓, протеаза ↓, биопленка ↓
<i>Aeromonas salmonicida</i>	AsaI	Протеаза AsaP1 ↑, цитотоксический фактор ↑
<i>Edwardsiella tarda</i>	EdwI	Флагеллин FlhC ↓
	LuxS	T3SS ↑, формирование биопленки ↑, сериновая протеаза (DegPEt) ↑
	RPOS	LuxS ↓, EdwI ↓, формирование биопленки ↓
	QseC	Гемагглютинация ↑, элементы T3SS EseB и EsaC ↑, жгутиковая подвижность ↑
	QseB	Гемагглютинация ↓, жгутиковая подвижность ↑, элементы T3SS EseB и EsaC ↑

Основными химическими группами QSI являются: фураноны и их родственные структурные аналоги [8, 20], висмутовые комплексы порфиринов [11], гликозилированные флавоноиды (изоориентин, ориентин, изовитексин, витексин и рутин) [4], гликомонотерпенолы [18], тяжелые металлы [24], наноматериалы [23].

Необходимо отметить, что глюкокортикоиды обладают выраженным противобиопленочным действием. Известно, что формирование биопленки яв-

ляется постоянным механизмом патогенеза хронического риносинусита у лиц с полипозом слизистой оболочки полости носа. Интраназальное применение кортикостероидов и солевого раствора является возможным вариантом профилактики и лечения хронического бактериально-ассоциированного риносинусита. Использование инстилляций флутиказона, мометазона, изотонического и гипертонического раствора в носовую полость предотвращает образование биопленки бактериальными штамма-



**Рисунок 2. Действие природных соединений QQ, подавляющих AHL [6]**  
**Примечание: А — возможные точки взаимодействия соединений QQ и молекул N-ацил-гомосерин-лактонов; Б — соответствующий механизм деградации ферментами QQ.**

ми в 66, 50, 84 и 38 % случаев соответственно. Наиболее чувствительными к лечению глюкокортикоидами являются биопленки, организованные бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [7].

В настоящее время синтезировано множество различных соединений, обладающих подавляющим влиянием на активность функционирования QS-систем: 1) ингибиторы аутоиндукторных синтаз; 2) ингибиторы аутоиндукторных рецепторов; 3) вещества, нарушающие взаимодействие аутоиндукторов с их специфическим рецептором [16].

**Таблица 2. Естественные и синтетические ингибиторы кворум сенсинга [9]**

Агент	Целевая бактерия	Молекулярная мишень
<b>Природные соединения</b>		
Аджоен	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Малые регуляторные РНК, ингибирующие
Лимониды цитрусовых	<i>Vibrio harveyi</i>	Сигнальные молекулы трансдукции
Флавоноиды	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AHL-рецептор
Индол-3-уксусная кислота	<i>Vibrio harveyi</i>	
Нарингенин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Синтаза AHL
<b>Синтетические соединения</b>		
Бромированные тиофенолы	<i>Vibrio harveyi</i>	Сигнальные молекулы трансдукции
Тиазолидиндионы и диоксазабораны	<i>Vibrio harveyi</i>	Рецептор AI-2
3-ацилпиррол	<i>Vibrio cholera</i>	Рецептор CAI-1
Лактоназа	<i>Bacillus sp. QSI-1</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i>	Молекулы сигналов AHL
Модифицированная ацилаза PvdQ	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Сигнальные молекулы AHL
Антитела MAb HSL-2 и HSL-4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сигнальные молекулы AHL

## Антивирулентные агенты

Другим медикаментозным направлением лечения бактериальных инфекций, связанных с формированием биопленки, является ингибирование активности аутоиндукторов и деградация их молекул [5].

Считают, что использование соединений, нарушающих функционирование аутоиндукторов за счет подавления активности или деградации молекул аутоиндукторов, может стать новой стратегией предотвращения формирования биопленки [15]. Известными примерами природных соединений QQ, деградирующих АНЛ, являются: 1) АНЛ-лактоназы, гидролизующие сложноэфирную связь гомосеринлактонового кольца (homoserine lactone — HL), инактивируя сигнальную молекулу; 2) АНЛ-ацилазы, инактивирующие сигналы АНЛ за счет расщепления их амидной связи; 3) АНЛ-оксиредуктазы (рис. 2) [6, 14, 15, 17]. Из соединений QQ, подавляющих активность AI-2, — антагонисты AI-2 [25].

Nancy Weiland-Bräuer и соавторы [25] идентифицировали соединение QQ-2, которое одинаково эффективно нарушает функционирование как АНЛ, так и AI-2. Данное соединение оказывает самое выраженное ингибирующее действие на образование биопленки грамположительными бактериями. Ферменты QQ индуцируют снижение активности вирулентности микроорганизмов, не способствуя развитию резистентности. Применение ферментов QQ совместно с антибиотиками может представлять собой новое направление терапии респираторных инфекционных заболеваний, вызванных различными бактериями.

## Выводы

За последние два десятилетия радикально изменились представления об организации и функционировании межбактериальной коммуникационной системы, что позволило разработать новые лекарственные средства, нарушающие продукцию и рецепцию сигнальных аутоиндукторных молекул. Michael A. Welsh и Helen E. Blackwell [26] полагают, что создание ингибиторов синтаз аутоиндукторов и блокаторов аутоиндукторных рецепторов откроет новые подходы к решению вопроса лечения рецидивирующих бактериальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными биопленкообразующими бактериями.

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

## References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish YeI. Role of toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogen agents and development of inflammation. Part 1. The family of TLR. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(40):116-121.

2. Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *MBio*. 2018 May 22;9(3). pii: e02331-17. doi: 10.1128/mBio.02331-17.
3. Banerjee G, Ray AK. Quorum-sensing network-associated gene regulation in Gram-positive bacteria. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017 Dec 1;64(4):439-453. doi: 10.1556/030.64.2017.040.
4. Brango-Vanegas J, Costa GM, Ortmann CF, et al. Glycosylflavonoids from *Cecropia pachystachya* Trécul are quorum sensing inhibitors. *Phyto-medicine*. 2014 Apr 15;21(5):670-5. doi: 10.1016/j.phymed.2014.01.001.
5. Castillo-Juárez I, Maeda T, Mandujano-Tinoco EA, et al. Role of quorum sensing in bacterial infections. *World J Clin Cases*. 2015 Jul 16;3(7):575-98. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.575.
6. Chen F, Gao Y, Chen X, Yu Z, Li X. Quorum quenching enzymes and their application in degrading signal molecules to block quorum sensing-dependent infection. *Int J Mol Sci*. 2013 Aug 26;14(9):17477-500. doi: 10.3390/ijms140917477.
7. Cirkovic I, Pavlovic B, Bozic DD, Jotic A, Bakic L, Milovanovic J. Antibiofilm effects of topical corticosteroids and intranasal saline in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps depend on bacterial species and their biofilm-forming capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Apr;274(4):1897-1903. doi: 10.1007/s00405-017-4454-6.
8. de Nys R, Givskov M, Kumar N, Kjelleberg S, Steinberg PD. Furanones. *Prog Mol Subcell Biol*. 2006;42:55-86.
9. Defoirdt T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends Microbiol*. 2018 Apr;26(4):313-328. doi: 10.1016/j.tim.2017.10.005.
10. Du Y, Li T, Wan Y, Long Q, Liao P. Signal molecule-dependent quorum-sensing and quorum-quenching enzymes in bacteria. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2014;24(2):117-32.
11. Galkin M, Ivanitsia V, Ishkov Y, Galkin B, Filipova T. Characteristics of the *Pseudomonas aeruginosa* PA01 Intercellular Signaling Pathway (Quorum Sensing) Functioning in Presence of Porphyrins Bismuth Complexes. *Pol J Microbiol*. 2015;64(2):101-6.
12. Giaouris E, Heir E, Desvaux M, et al. Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2015 Aug 20;6:841. doi: 10.3389/fmicb.2015.00841.
13. Hurley A, Bassler BL. Asymmetric regulation of quorum-sensing receptors drives autoinducer-specific gene expression programs in *Vibrio cholera*. *PLoS Genet*. 2017 May 26;13(5):e1006826. doi: 10.1371/journal.pgen.1006826.
14. Kalia VC, Raju SC, Purohit HJ. Genomic analysis reveals versatile organisms for quorum quenching enzymes: acyl-homoserine lactone-acylase and -lactonase. *Open Microbiol J*. 2011;5:1-13. doi: 10.2174/1874285801105010001.
15. Kusada H, Tamaki H, Kamagata Y, Hanada S, Kimura N. A novel quorum-quenching enzyme mediates antibiotic resistance. *Appl Environ Microbiol*. 2017 Jun 16;83(13). pii: e00080-17. doi: 10.1128/AEM.00080-17.
16. Lade H, Paul D, Kweon JH. Quorum quenching mediated approaches for control of membrane biofouling. *Int J Biol Sci*. 2014 May 14;10(5):550-65. doi: 10.7150/ijbs.9028.
17. Lord DM, Baran AU, Wood TK, Peti W, Page R. BdcA, a protein important for *Escherichia coli* biofilm dispersal, is a short-chain dehydrogenase/reductase that binds specifically to NADPH. *PLoS One*. 2014 Sep 22;9(9):e105751. doi: 10.1371/journal.pone.0105751.
18. Mukherji R, Prabhune A. A new class of bacterial quorum sensing antagonists: glycomonoterpenols synthesized using linalool and alpha terpineol. *World J Microbiol Biotechnol*. 2015 Jun;31(6):841-9. doi: 10.1007/s11274-015-1822-5.
19. Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug 11;14(9):576-88. doi: 10.1038/nrmicro.2016.89.
20. Park JS, Ryu EJ, Li L, Choi BK, Kim BM. New bicyclic brominated furanones as potent autoinducer-2 quorum-sensing inhibitors against bacterial biofilm formation. *Eur J Med Chem*. 2017 Sep 8;137:76-87. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.05.037.

21. Parveen N, Cornell KA. Methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase, a critical enzyme for bacterial metabolism. *Mol Microbiol*. 2011 Jan;79(1):7-20. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07455.x.
22. Passos da Silva D, Schofield MC, Parsek MR, Tseng BS. An Update on the Sociomicrobiology of Quorum Sensing in Gram-Negative Biofilm Development. *Pathogens*. 2017 Oct 21;6(4). pii: E51. doi: 10.3390/pathogens6040051.
23. Singh RP. Attenuation of quorum sensing-mediated virulence in Gram-negative pathogenic bacteria: implications for the post-antibiotic era. *Med. Chem. Commun*. 2015;(6):259-272. doi: 10.1039/C4MD00363B.
24. Vega LM, Mathieua J, Yang Y. Nickel and cadmium ions inhibit quorum sensing and biofilm formation without affecting viability in *Burkholderia multivorans*. *Int Biodeter Biodegr*. 2014;91:82-87. doi: 10.1016/j.ibiod.2014.03.013.
25. Weiland-Bräuer N, Kisch MJ, Pinnow N, Liese A, Schmitz RA. Highly Effective Inhibition of Biofilm Formation by the First Metagenome-Derived AI-2 Quenching Enzyme. *Front Microbiol*. 2016 Jul 13;7:1098. doi: 10.3389/fmicb.2016.01098.
26. Welsh MA, Blackwell HE. Chemical probes of quorum sensing: from compound development to biological discovery. *FEMS Microbiol Rev*. 2016 Sep;40(5):774-94. doi: 10.1093/femsre/fuw009.
27. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature*. 2018 Feb 28;555(7694):126. doi: 10.1038/nature25977.
28. Zhao J, Chen M, Quan CS, Fan SD. Mechanisms of quorum sensing and strategies for quorum sensing disruption in aquaculture pathogens. *J Fish Dis*. 2015 Sep;38(9):771-86. doi: 10.1111/jfd.12299.

Получено 20.11.2018 ■

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**Інгібування бактеріального кворум сенсінгу (загальні уявлення)**

**Резюме.** У науковому огляді викладені сучасні дані, що характеризують основні положення про функціонування механізму кворум сенсінгу в системі міжбактеріальних комунікацій. Подано загальну характеристику різних поєднань, що мають переважний вплив на кворум сенсінг. Підкреслено, що за механізмом інгібітори кворум сенсінгу являють три

функціональні групи: група речовин, що пригнічують активність автоіндукторних синтаз; група речовин, що блокують автоіндукторні рецептори; група речовин, що порушують взаємодію автоіндукторів з їх специфічним рецептором.

**Ключові слова:** кворум сенсінг; інгібітори кворум сенсінгу; огляд

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**Inhibition of bacterial quorum sensing (general concept)**

**Abstract.** The scientific review outlines current data characterizing the main provisions on the functioning of the mechanism of the sensory quorum in the system of interbacterial communications. A general characteristic of various compounds possessing an overwhelming influence on quorum sensory is presented. It is emphasized that the mechanism of sensory quorum

inhibition is represented by three functional groups: a group of substances that suppress the activity of autoinducer synthases; a group of substances that block the autoinducer receptors; a group of substances that interfere with autoinducers interaction with their specific receptor.

**Keywords:** quorum sensing; quorum sensing inhibitors; review