

Антибио пленочная активность антиматриксных молекул

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(8):559-566. doi: 10.22141/2224-0551.15.8.2020.220355

Резюме. Внеклеточный матрикс био пленок обеспечивает фиксацию био пленки на биологической поверхности и защиту ее бактерий от внешних неблагоприятных факторов. Основным структурным компонентом био пленок является внеклеточное полисахаридное вещество. Ключевыми молекулярными структурами, поддерживающими трехмерную структуру био пленки, считают экзополисахариды и амилоидоподобные волокна. До недавнего времени предполагалось, что большинство механизмов диспергирования био пленок ассоциировано с функционированием матриксных деградирующих ферментов, таких как гликозидгидролазы, полисахаридные лиазы и протеазы. Однако продемонстрировано, что в процессе разрушения матриксных экзополисахаридов и амилоидоподобных волокон играют самостоятельную роль малые молекулы. Среди соединений, нарушающих матрикс био пленки, различают антиматриксные молекулы, соединения, взаимодействующие с микро доменами бактериальной мембраны, и бактериальные поверхностно-активные вещества (биосурфактанты). Продемонстрировано, что соединения данных групп могут ингибировать образование био пленок и способствовать их диспергированию. Из группы антиматриксных молекул полиаминное соединение норспермидин взаимодействует с экзополисахаридами, а производные бензохинона AA-861 и сесквитерпеновый лактон партенолид — с TasA-амилоидоподобными волокнами. Норспермидин предотвращает образование и диспергирует био пленки различных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Соединение AA-861 проявляет активность против био пленок, которые образованы бактериями *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, а партенолид диспергирует био пленки, сформированные *Escherichia coli* и *Bacillus cereus*. Сарагосовые кислоты, взаимодействуя с микро доменами бактериальной мембраны, нарушают функционирование рафт-ассоциированных протеинов бактерий. Малые антиматриксные молекулы и нацеленные на микро домены мембраны бактерий, иницирующие диспергирование био пленки, безусловно, станут основанием для разработки эффективных антибио пленочных терапевтических лекарственных средств.

Ключевые слова: бактериальные био пленки; диспергирование; антиматриксные молекулы

Введение

Внеклеточный матрикс био пленок состоит из внеклеточной ДНК, белков и экзополисахаридов, которые обеспечивают фиксацию био пленки на биологической поверхности и защиту бактерий от внешних неблагоприятных факторов. Основным структурным компонентом био пленок является внеклеточное полисахаридное вещество (extracellular polysaccharide substance — EPS), в то время как микроорганизмы составляют только 5–35 % ее объема [12]. Внеклеточное полисахаридное вещество создает сложные трехмерные структуры и компартмен-

тализованные кислотные структуры микроокружения бактерий. Ключевыми молекулярными структурами, поддерживающими трехмерную структуру био пленки, считают экзополисахариды и амилоидоподобные волокна [8, 10, 23]. До недавнего времени предполагалось, что большинство механизмов диспергирования био пленок ассоциировано с функционированием матриксных деградирующих ферментов, таких как гликозидгидролазы, полисахаридные лиазы и протеазы. Однако продемонстрировано, что в процессе разрушения матриксных полимеров играют самостоятельную роль

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

малые молекулы [28]. В частности, результаты сканирующей электронной микроскопии и светорассеивающих исследований показали, что полиамины, структурно связанные с норспермидином (norspermidine — NSpd), специфически взаимодействуют с экзополисахаридным компонентом биопленки [14].

Деградация или нарушение межмолекулярных взаимодействий экзополисахаридов и амилоидоподобных волокон матрикса приводит к разрушению биопленки. Среди соединений, нарушающих матрикс биопленки, различают антиматриксные молекулы, молекулы, взаимодействующие с микродоменами бактериальной мембраны, и бактериальные поверхностно-активные вещества (биосурфактанты). Продемонстрировано, что соединения данных групп могут ингибировать образование биопленок и способствовать их диспергированию [28].

Механизм действия антиматриксных молекул и молекул, взаимодействующих с микродоменами бактериальной мембраны

Основными молекулярными целями антиматриксных молекул являются экзополисахариды и амилоидоподобные волокна: с экзополисахаридами взаимодействует NSpd, а с TasA-амилоидоподобными волокнами — AA-861 и партенолид. Соединениями, взаимодействующими с микродоменами бактериальной мембраны, являются сарагосовые кислоты. Место приложения и механизм действия некоторых антиматриксных молекул, способствующих диспергированию бактериальной биопленки, представлены на рис. 1.

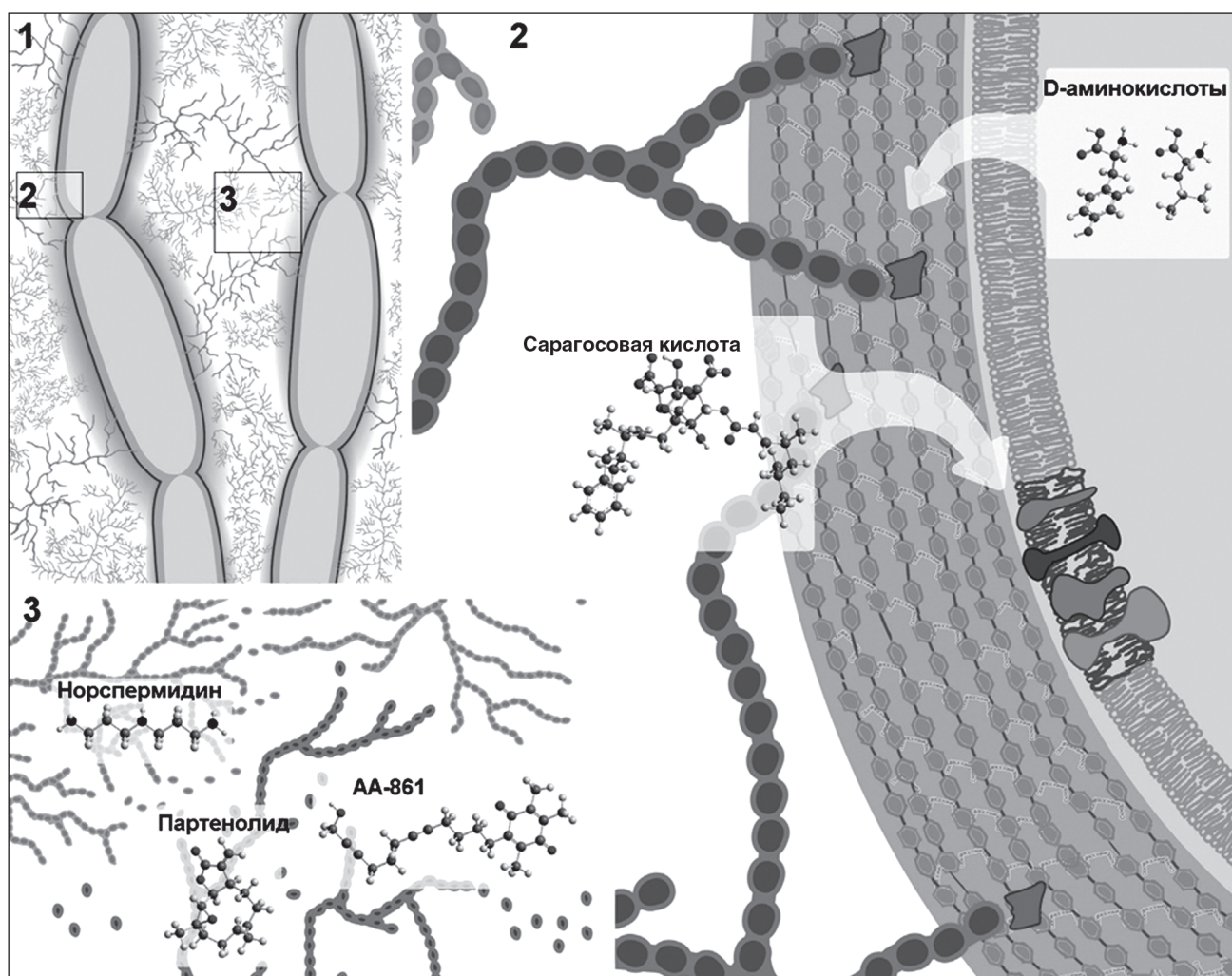


Рисунок 1. Действие некоторых диспергирующих агентов на бактериальную биопленку (например, биопленки *Bacillus subtilis*) [28]

Примечания: 1. Расположение бактерий в биопленках: экзополисахариды образуют капсулу, которая окружает бактерии, и сплетаются в сеть, амилоидоподобные волокна, взаимодействуя с разными бактериями, объединяют биопленку в цельное образование. 2. Модификация стенки и мембраны бактерии способствует диспергированию биопленок: D-тирозин и D-лейцин, включенные в мурапептид, препятствуют правильному расположению протеина TasA-амилоидоподобных волокон, а сарагосовые кислоты препятствуют сборке липидных рафтов, которые обогащены белками сигнальных путей. 3. Норспермидин разрушает экзополисахариды, а AA-861 и партенолид индуцируют деградацию амилоидоподобных волокон. 4. TasA-амилоидоподобные волокна представлены фиолетовым, а экзополисахариды — розовым цветом.

Средства, связывающиеся с экзополисахаридами

Норспермидин

Норспермидин представляет собой полиамин (молекулярный вес 131), вырабатываемый некоторыми бактериями, водорослями и растениями [11]. Полиамины представляют собой линейные органические поликатионы, которые полностью протонируются при физиологическом уровне pH. Из-за своей катионной природы полиамины способны взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами, включая ДНК, РНК, протеины и фосфолипиды, изменяя их функциональную активность, в связи с чем они регулируют многочисленные физиологические процессы. Практически все организмы, от бактерий до животных, могут из аминокислот образовывать полиамины. У большинства представителей живого мира встречаются такие полиамины, как путресцин, спермидин и спермин, у некоторых растений и микроорганизмов также были идентифицированы необычные полиамины — диаминопропан, кадаверин, термоспермин, полиамины с разветвленной цепью и полиамины с длинной цепью (рис. 2) [24].

Полиамины играют важную роль в формировании биопленки [25]. Иана Kolodkin-Gal и соавт. [14] обнаружили, что NSpd, продуцируемый бактериями *Bacillus subtilis*, индуцирует диспергирование биопленки.

Норспермидин оказывает противомикробное действие, подавляет активность механизмов кворум сенсинг (quorum sensing — QS) [30] и способствует дис-

пергированию биопленки, непосредственно растворяя EPS [14].

Норспермидин обладает выраженным аффинитетом к ДНК [27] и способен ингибировать активность экспрессии генов, ответственных за бактериальную подвижность и кодирующих AHL и лиганды QS. Норспермидин подавляет экспрессию генов *gffB*, *gffC* и *gffD*, которые кодируют глюкзилтрансферазы, участвующие в синтезе глюканов [30].

Взаимодействуя с отрицательно заряженными остатками сахаров или с нейтральными сахарами, обладающими полярными группами, NSpd вызывает деструкцию экзополисахаридов. Норспермидин, по-видимому, связывается с отрицательно заряженными группами через кулоновское притяжение и водородные связи [32]. Норспермидин может предотвращать образование и нарушать структуру биопленок различных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii* [6], *Bacillus subtilis* [5], *Escherichia coli* [26], *Klebsiella pneumoniae* [15], *Pseudomonas aeruginosa* [31], *Staphylococcus aureus* [5], *Staphylococcus epidermidis* [32]. Из клинически значимых патогенов наиболее чувствительными к действию NSpd являются изоляты *Acinetobacter baumannii* [6]. Примечательно, что NSpd проявляет способность ингибировать и диспергировать биопленки, сформированные клиническими изолятами с множественной лекарственной устойчивостью, которые ассоциированы с рецидивирующими раневыми инфекциями [6]. Созданы соединения, которые структурно имитируют NSpd и способны ингибировать образование биопленок бактериями *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Полиамины могут стать основой для разработки лекарственных средств для подавления различных инфекций, течение которых сопровождается образованием биопленок. В идеале полиаминные препараты должны обладать направленностью на определенные штаммы бактерий с точки зрения специфичности внеклеточного матрикса биопленки, контроля транскрипции и токсичности [4, 15].

Средства, связывающиеся с TasA-амилоидоподобными волокнами

В настоящее время установлено, что амилоидоподобные волокна являются не результатом простого аберрантного сворачивания, а специальной формой сворачивания молекулы протеинов, которое придает белкам определенные свойства, необходимые для обеспечения выживания (нитевидные бактерии), адгезии к клеткам макроорганизма, детоксикации, переноса электронов и в качестве элемента структурного каркаса матрикса биопленки. Амилоидоподобные волокна являются важнейшим компонентом матрикса биопленки, так как они устойчивы к денатурирующим условиям и в большинстве случаев не могут быть разрушены протеазами. Также полимеризация амилоидных белков происходит без энергозатрат, что является существенным фактором при дефиците энергообеспечения в условиях биопленки [3, 9, 21, 36, 40].

В настоящее время идентифицировано два биопленочных ингибитора, которые деградируют TasA-

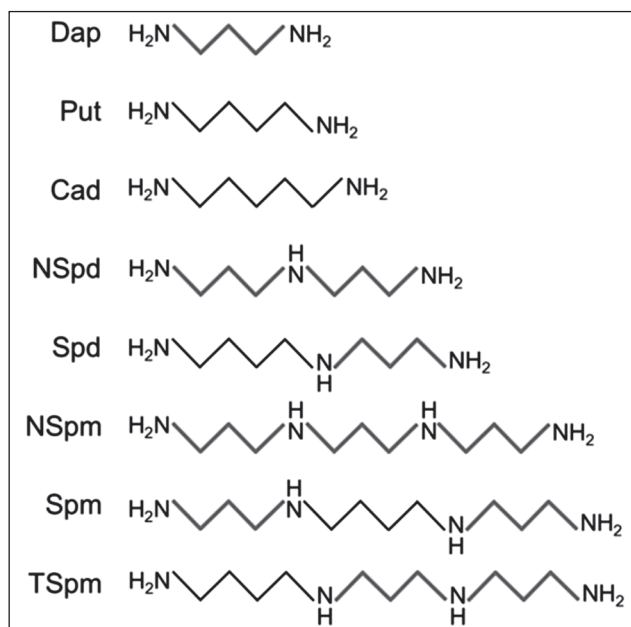


Рисунок 2. Химическая структура некоторых полиаминов [24]

Примечания: толстая черная линия в химической структуре представляет аминопропильные группы, в то время как тонкая черная линия — аминобутильные или аминопентильные группы. Dap — диаминопропан; Put — путресцин; Cad — кадаверин; NSpd — норспермидин; Spd — спермидин; NSpm — норспермин; Spm — спермин; TSpm — термоспермин.

амилоидоподобные волокна: AA-861 и партенолид [33]. Обе эти молекулы взаимодействуют с TasA, основным протеиновым компонентом биопленок бактерий *Bacillus*, который полимеризуется в амилоидоподобные волокна [7]. Также показана антибиопленочная активность гибридных графеновых наноструктур — графен-квантовых точек, которые образуют надмолекулярные комплексы с фенолрастворимыми модулинами, пептидными мономерами амилоидных волокон [39].

AA-861

Соединение AA-861 является производным бензохинона с противовоспалительной активностью (рис. 3) [33].

Антибиопленочный эффект соединения AA-861 обусловлен предотвращением взаимодействия протеина TasA с амилоидоподобными волокнами, что лишает их способности связывать бактерии в один конгломерат. Однако вполне вероятно, что прямое взаимодействие AA-861 с различными формами амилоидных белков может препятствовать полимеризации волокон, как это наблюдается у рифампицина, который обладает антиамилоидной активностью против амилина и α -синуклеина, пептида, ответственного за болезнь Паркинсона [33].

Показана активность соединения AA-861 против биопленок, сформированных бактериями *Streptococcus mutans* [2], *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* [33]. До настоящего времени не продемонстрировано возможности применения AA-861 как противобиопленочного средства при респираторных заболеваниях. Также соединение AA-861 обладает противовоспалительной активностью, в основе которой лежит его способность конкурировать с 5-липоксигеназой. Оттеснение 5-липоксигеназы от субстрата вызывает снижение уровней лейкотриенов и, как следствие, снижение уровня активности воспаления [17].

Партенолид

Партенолид (parthenolide) представляет собой сексквитерпеновый лактон (рис. 4) растения *Tanacetum*

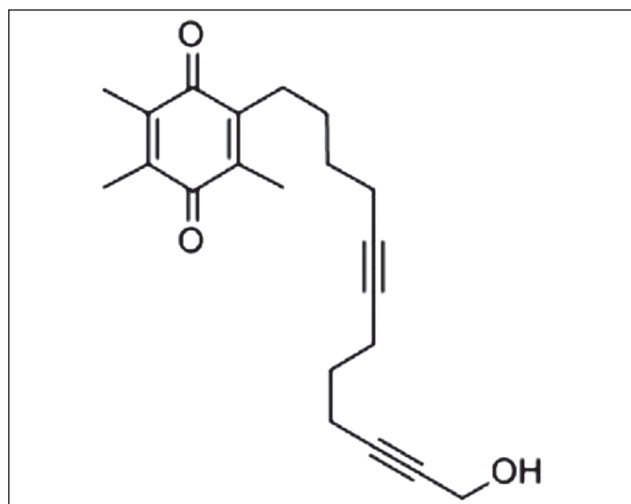


Рисунок 3. Химическая структура соединения AA-861 [33]

parthenium, обладающий антибиопленочным, противовоспалительным и противораковым действием [22, 35, 38].

Партенолид также обладает антибиопленочной активностью, уменьшая образование амилоидных волокон и разрушая предварительно сформированные биопленки. Партенолид проявляет активность против биопленок, сформированных бактериями *Escherichia coli* и *Bacillus cereus* [33].

Так как биопленки бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* не содержат TasA-амилоидных белков, они невосприимчивы к действию AA-861 и партенолида. Однако продемонстрировано, что партенолид подавляет продукцию аутоиндуцирующей синтазы (lasI, rhII) и ее рецепторов (lasR и rhIR) бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Manmohit Kalia и соавт. [13] полагают, что партенолид может быть использован при разработке новых ингибиторов QS, практически сочетаемых с антибиотиками.

Гибридные наноструктуры графен-квантовые точки

Гибридные наноструктуры графен-квантовые точки (graphene quantum dots — GQD) представляют собой однослойный комплекс графеновых структур диаметром несколько нанометров. Установлено, что GQD способствуют образованию активных кислородсодержащих метаболитов, которые приводят к гибели бактерий. Применительно к биопленкам GQD могут образовывать «приманочные» комплексы с ключевыми структурными компонентами EPS, тем самым ингибируя образование биопленки. Кроме того, GQD нарушают структуру и морфологию зрелых амилоидных волокон биопленки, что приводит к диспергированию зрелых биопленок, сформированных бактериями *Staphylococcus aureus*. Компьютерное моделирование показало, что GQD взаимодействуют с N-терминальным регионом молекул фенолрастворимых модулинов (phenol-soluble modulins — PSM) и изменяют их конформацию. Некоторые PSM являются ключевыми детерминантами вирулентности, особенно у высоковирулентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Известно, что PSM являются компонентами, из которых формируются амилоидоподобные волокна. PSM, являясь небольшими α -спиральными амфипатическими пептидами, придают биопленкам устойчивость к диспергированию протеиназой K, дисперзином B, ДНКазой и додецилсульфатом натрия [29, 34, 39].

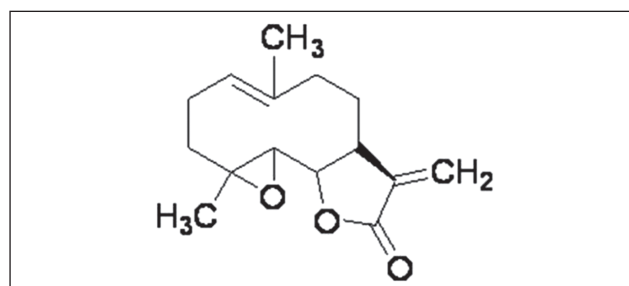


Рисунок 4. Химическая структура соединения партенолида [33]

Yichun Wang и соавт. [39] считают, что наноструктуры GQD, с учетом их специфичности для богатых амилоидами биопленок и отсутствия прямой бактериальной токсичности, могут рассматриваться как потенциальное антибиопленочное терапевтическое средство, которое может быть использовано в широкой практической врачебной деятельности.

Средства, связывающиеся с микродоменами бактериальной мембраны

Клеточная мембрана бактерий является центральным компонентом их клеточной оболочки. Как и клеточная стенка, мембрана бактерий участвует в формировании биопленки. Целостность мембранных микродоменов бактериальной мембраны играет ключевую роль в функционировании рафт-ассоциированных протеинов [28]. До определенного времени считалось, что наличие липидных плотиков характерно исключительно для мембран эукариотиче-

ских клеток. Однако относительно недавно было установлено, что мембраны микробов достаточно высоко компартиментализированы и содержат функциональные мембранные микродомены (functional membrane microdomains — FMM), которые концентрируют протеины, ассоциированные с сигнальной трансдукцией (сенсорные киназы), транспортом протеинов (системы секреции протеинов) и др. (рис. 5) [19, 37].

С учетом того, что архитектура FMM стафилококковой мембраны преимущественно защищена агрегатами полиизопrenoидных липидов (каротиноидов), ингибирование синтеза каротиноидов при помощи сарагосовых кислот приводит к нарушению функционирования FMM мембран бактерий, в том числе *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Нарушение FMM приводит к делокализации сигнальных протеинов, которые необходимы для синтеза факторов вирулентности и сохранения целостности биопленки [20].

Сарагосовые кислоты А, В, С (рис. 6) впервые были получены из стерильной грибковой культуры *Sporormi-*

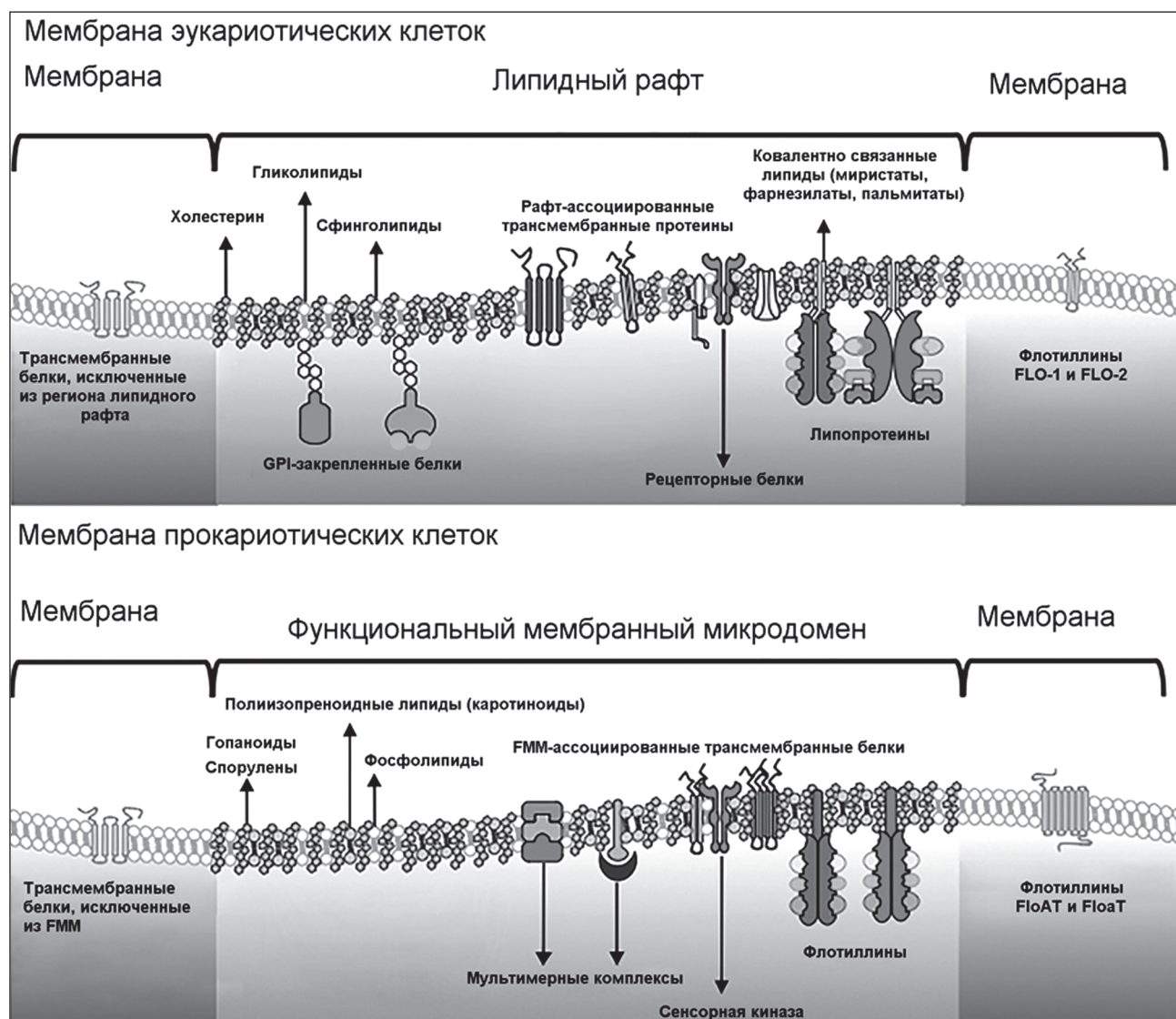


Рисунок 5. Структурные отличия липидных плотиков от функциональных мембранных микродоменов [37]

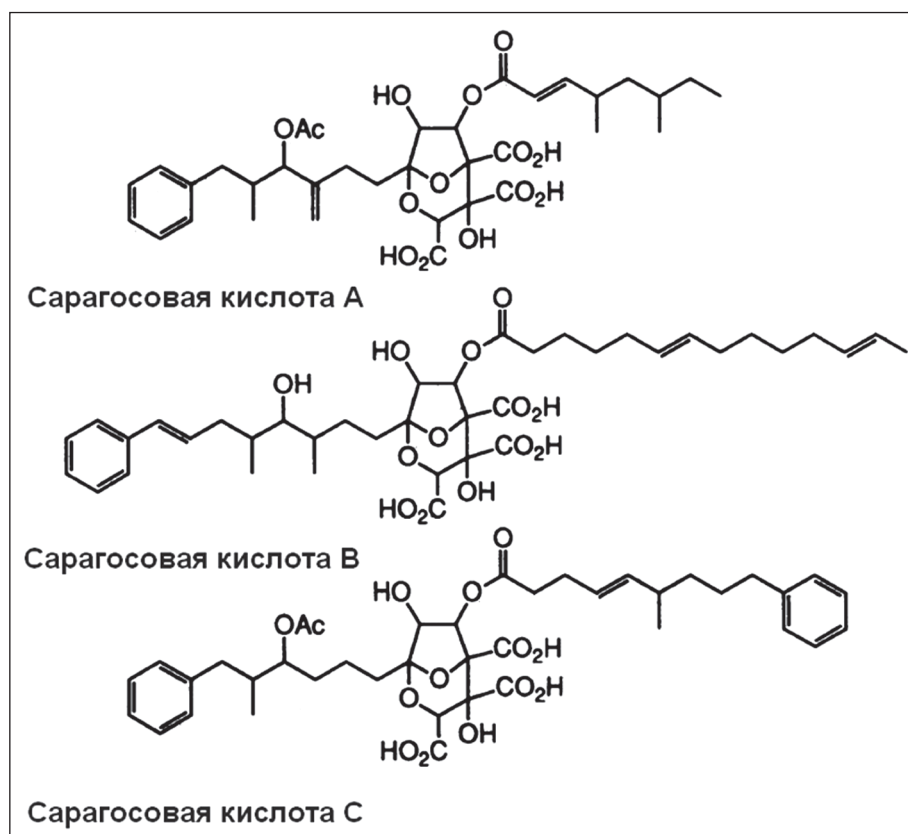


Рисунок 6. Химическая структура сарагосовых кислот А, В, С [1]

ella intermedia и *Leptodontium elatius*. Данные три близкородственных метаболита грибов являются активными ингибиторами сквален-синтазы [1] и вызывают диспергирование биопленки, нарушая архитектуру микродоменов, расположенных внутри бактериальной мембраны, в частности, бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*.

Сарагосовые кислоты также ингибируют дегидроскваленсинтазу *Staphylococcus aureus*, функционирование которой ведет к образованию дегидросквалена, предшественника стафилоксантина. Снижение уровня продукции стафилоксантина уменьшает активность детоксикации активных кислородсодержащих метаболитов [18].

Таким образом, соединения, которые способны модифицировать стенки и мембраны бактериальных клеток, могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве антибиопленочных агентов.

Необходимо отметить, что ингибирование скваленсинтазы человека сарагосовыми кислотами сопровождается накоплением фарнезилдифосфата, фарнезола и органических кислот. Считают, что сарагосовые кислоты представляют собой класс терапевтических агентов, обладающих потенциалом для лечения гиперхолестеринемии [16].

Заключение

Малые молекулы могут участвовать в диспергировании бактериальных биопленок за счет взаимодействия с экзополисахаридами, амилоидоподобными волокнами, микродоменами бактериальной мембраны. Антиматриксные молекулы взаимодействуют и деградируют экзополисахариды и амилоидоподобные

волокна. Полиаминное соединение норспермидин взаимодействует с экзополисахаридами, а производные бензохинона АА-861 и сесквитерпеновый лактон партенолид — с TasA-амилоидоподобными волокнами. Сарагосовые кислоты, взаимодействуя с микродоменами бактериальной мембраны, нарушают функционирование рафт-ассоциированных протеинов бактерий. Малые антиматриксные молекулы и нацеленные на микродомены мембраны бактерий, инициирующие диспергирование биопленки, безусловно, станут основой для разработки эффективных антибиопленочных терапевтических лекарственных средств.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Bergstrom JD, Kurtz MM, Rew DJ, et al. Zaragozic acids: a family of fungal metabolites that are picomolar competitive inhibitors of squalene synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jan 1;90(1):80-4. doi: 10.1073/pnas.90.1.80.
2. Besingi RN, Wenderska IB, Senadheera DB, et al. Functional amyloids in *Streptococcus mutans*, their use as targets of biofilm inhibition and initial characterization of SMU_63c. *Microbiology*. 2017 Apr;163(4):488-501. doi: 10.1099/mic.0.000443.
3. Blanco LP, Evans ML, Smith DR, Badtke MP, Chapman MR. Diversity, biogenesis and function of microbial amyloids. *Trends Microbiol*. 2012 Feb;20(2):66-73. doi: 10.1016/j.tim.2011.11.005.
4. Boncher T, Bi X, Varghese S, Casero RA Jr, Woster PM. Polyamine-based analogues as biochemical probes and potential therapeutics. *Biochem Soc Trans*. 2007 Apr;35(Pt 2):356-63. doi: 10.1042/BST0350356.
5. Böttcher T, Kolodkin-Gal I, Kolter R, Losick R, Clardy J. Synthesis and activity of biomimetic biofilm disruptors. *J Am Chem Soc*. 2013 Feb 27;135(8):2927-30. doi: 10.1021/ja3120955.
6. Cardile AP, Woodbury RL, Sanchez CJ Jr, et al. Activity of Norspermidine on Bacterial Biofilms of Multidrug-Resistant Clinical Isolates Associated with Persistent Extremity Wound Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2017;973:53-70. doi: 10.1007/5584_2016_93.
7. Duanis-Assaf D, Duanis-Assaf T, Zeng G, et al. Cell wall associated protein TasA provides an initial binding component to extracellular polysaccharides in dual-species biofilm. *Sci Rep*. 2018 Jun 19;8(1):9350. doi: 10.1038/s41598-018-27548-1.

8. Erskine E, MacPhee CE, Stanley-Wall NR. Functional Amyloid and Other Protein Fibers in the Biofilm Matrix. *J Mol Biol.* 2018 Oct 12;430(20):3642-3656. doi: 10.1016/j.jmb.2018.07.026.
9. Evans ML, Gichana E, Zhou Y, Chapman MR. Bacterial Amyloids. *Methods Mol Biol.* 2018;1779:267-288. doi: 10.1007/978-1-4939-7816-8_17.
10. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Sep;8(9):623-33. doi: 10.1038/nrmicro2415.
11. Hogley L, Kim SH, Maezato Y, Wyllie S, Fairlamb AH, Stanley-Wall NR, Michael AJ Norspermidine is not a self-produced trigger for biofilm disassembly. *Cell.* 2014 Feb 13;156(4):844-54. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.012.
12. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Chin Med Assoc.* 2018 Jan;81(1):7-11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
13. Kalia M, Yadav VK, Singh PK, Sharma D, Narvi SS, Agarwal V. Exploring the impact of parthenolide as anti-quorum sensing and anti-biofilm agent against *Pseudomonas aeruginosa*. *Life Sci.* 2018 Apr 15;199:96-103. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.013.
14. Kolodkin-Gal I, Cao S, Chai L, Böttcher T, Kolter R, Clardy J, Losick R. A self-produced trigger for biofilm disassembly that targets exopolysaccharide. *Cell.* 2012 Apr 27;149(3):684-92. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.055.
15. Konai MM, Adhikary U, Samaddar S, Ghosh C, Haldar J. Structure-Activity Relationship of Amino Acid Tunable Lipidated Norspermidine Conjugates: Disrupting Biofilms with Potent Activity against Bacterial Persisters. *Bioconj Chem.* 2015 Dec 16;26(12):2442-53. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00494.
16. Li HY, Appelbaum FR, Willman CL, Zager RA, Banker DE. Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood.* 2003 May 1;101(9):3628-34.
17. Li L, Liu YR, Gao S, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway attenuates acute liver failure by inhibiting macrophage activation. *J Immunol Res.* 2014;2014:697560. doi: 10.1155/2014/697560.
18. Liu CI, Jeng WY, Chang WJ, Ko TP, Wang AH. Binding modes of zaragozic acid A to human squalene synthase and staphylococcal dehydrosqualene synthase. *J Biol Chem.* 2012 May 25;287(22):18750-7. doi: 10.1074/jbc.M112.351254.
19. Lopez D, Koch G. Exploring functional membrane microdomains in bacteria: an overview. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Apr;36:76-84. doi: 10.1016/j.mib.2017.02.001.
20. López D, Kolter R. Functional microdomains in bacterial membranes. *Genes Dev.* 2010 Sep 1;24(17):1893-902. doi: 10.1101/gad.1945010.
21. Lyons SM, Anderson P. RNA-Seeded Functional Amyloids Balance Growth and Survival. *Dev Cell.* 2016 Oct 24;39(2):131-132. doi: 10.1016/j.devcel.2016.10.005.
22. Mathema VB, Koh YS, Thakuri BC, Sillanpää M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. *Inflammation.* 2012 Apr;35(2):560-5. doi: 10.1007/s10753-011-9346-0.
23. Maunders E, Welch M. Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett.* 2017 Jul 6;364(13):fnx120. doi: 10.1093/femsle/fnx120.
24. Michael AJ. Polyamine function in archaea and bacteria. *J Biol Chem.* 2018 Nov 30;293(48):18693-18701. doi: 10.1074/jbc.TM118.005670.
25. Michael AJ. Polyamines in Eukaryotes, Bacteria, and Archaea. *J Biol Chem.* 2016 Jul 15;291(29):14896-903. doi: 10.1074/jbc.R116.734780.
26. Nesse LL, Berg K, Vestby LK. Effects of norspermidine and spermidine on biofilm formation by potentially pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* wild-type strains. *Appl Environ Microbiol.* 2015 Mar;81(6):2226-32. doi: 10.1128/AEM.03518-14.
27. Nishio T, Yoshikawa Y, Shew CY, Umezawa N, Higuchi T, Yoshikawa K. Specific effects of antitumor active norspermidine on the structure and function of DNA. *Sci Rep.* 2019 Oct 18;9(1):14971. doi: 10.1038/s41598-019-50943-1.
28. Oppenheimer-Shaanan Y, Steinberg N, Kolodkin-Gal I. Small molecules are natural triggers for the disassembly of biofilms. *Trends Microbiol.* 2013 Nov;21(11):594-601. doi: 10.1016/j.tim.2013.08.005.
29. Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int J Med Microbiol.* 2014 Mar;304(2):164-9. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.019.
30. Ou M, Ling J. Norspermidine changes the basic structure of *S. mutans* biofilm. *Mol Med Rep.* 2017 Jan;15(1):210-220. doi: 10.3892/mmr.2016.5979.
31. Qu L, She P, Wang Y, Liu F, Zhang D, Chen L, Luo Z, Xu H, Qi Y, Wu Y. Effects of norspermidine on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and eradication. *Microbiologyopen.* 2016 Jun;5(3):402-12. doi: 10.1002/mbo3.338.
32. Ramón-Peréz ML, Díaz-Cedillo F, Contreras-Rodríguez A, et al. Different sensitivity levels to norspermidine on biofilm formation in clinical and commensal *Staphylococcus epidermidis* strains. *Microb Pathog.* 2015 Feb;79:8-16. doi: 10.1016/j.micpath.2014.12.004.
33. Romero D, Sanabria-Valentín E, Vlamakis H, Kolter R. Biofilm inhibitors that target amyloid proteins. *Chem Biol.* 2013 Jan 24;20(1):102-10. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.10.021.
34. Schwartz K, Syed AK, Stephenson RE, Rickard AH, Boles BR. Functional amyloids composed of phenol soluble modulins stabilize *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002744. doi: 10.1371/journal.ppat.1002744.
35. Taleghani A, Nasser MA, Iranshahi M. Synthesis of dual-action parthenolide prodrugs as potent anticancer agents. *Bioorg Chem.* 2017 Apr;71:128-134. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.01.020.
36. Van Gerven N, Klein RD, Hultgren SJ, Remaut H. Bacterial amyloid formation: structural insights into curli biogenesis. *Trends Microbiol.* 2015 Nov;23(11):693-706. doi: 10.1016/j.tim.2015.07.010.
37. Wagner RM, Krick L, Lopez D. Functional Membrane Microdomains Organize Signaling Networks in Bacteria. *J Membr Biol.* 2017 Aug;250(4):367-378. doi: 10.1007/s00232-016-9923-0.
38. Wang M, Li Q. Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects. *Nat Prod Res.* 2015;29(12):1092-101. doi: 10.1080/14786419.2014.981541.
39. Wang Y, Kadiyala U, Qu Z, et al. Anti-Biofilm Activity of Graphene Quantum Dots via Self-Assembly with Bacterial Amyloid Proteins. *ACS Nano.* 2019 Apr 23;13(4):4278-4289. doi: 10.1021/acs.nano.8b09403.
40. Zhou Y, Blanco LP, Smith DR, Chapman MR. Bacterial amyloids. *Methods Mol Biol.* 2012;849:303-20. doi: 10.1007/978-1-61779-551-0_21.

Получено/Received 25.08.2020

Рецензировано/Revised 02.09.2020

Принято в печать/Accepted 09.09.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; http://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Абатур О.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Антибіоплівкова активність антиматриксних молекул

Резюме. Позаклітинний матрикс біоплівок забезпечує фіксацію біоплівки на біологічній поверхні та захист її бактерій від зовнішніх несприятливих чинників. Основним структурним компонентом біоплівок є позаклітинна полісахаридна речовина. Ключовими молекулярними структурами, що підтримують тривимірну структуру біоплівки, вважають екзополісахариди й амілоїдоподібні волокна. До недавнього часу передбачалося, що більшість механізмів диспергування біоплівок асоційована з функціонуванням матриксних деградуючих ферментів, таких як глікозидгідролази, полісахаридні ліази та протеази. Однак продемонстровано, що в процесі руйнування матриксних екзополісахаридів та амілоїдоподібних волокон відіграють самостійну роль малі молекули. Серед сполук, що порушують матрикс біоплівки, розрізняють антиматриксні молекули, сполуки, що взаємодіють із мікродоменами бактеріальної мембрани, і бактеріальні поверхнево-активні речовини (біосурфаканти). Продемонстровано, що сполуки даних груп можуть пригнічувати утворення біоплівок і сприяти їх диспергуванню. Із групи антиматриксних

молекул поліамін норспермідин взаємодіє з екзополісахаридами, а похідний бензохінона AA-861 і сесквітерпеновий лактон партенолід — з TasA-амілоїдоподібними волокнами. Норспермідин запобігає утворенню та диспергує біоплівки різних бактерій, включаючи *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Сполука AA-861 проявляє активність проти біоплівок, що утворені бактеріями *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, а партенолід диспергує біоплівки, сформовані *Escherichia coli* і *Bacillus cereus*. Сарагосові кислоти, взаємодіючи з мікродоменами бактеріальної мембрани, порушують функціонування рафт-асоційованих протеїнів бактерій. Малі антиматриксні молекули і націлені на мікродомени мембрани бактерій сполуки, що ініціюють диспергування біоплівки, безумовно, стануть підставою для розробки ефективних антибіоплівкових терапевтичних лікарських засобів.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; антиматриксні молекули

A.E. Abatur

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Anti-biofilm activity of anti-matrix molecules

Abstract. The extracellular matrix of biofilms ensures the fixation of the biofilm on the biological surface and the protection of its bacteria from external adverse factors. The main structural component of biofilms is an extracellular polysaccharide substance. Exopolysaccharides and amyloid-like fibers are considered key molecular structures that support the three-dimensional structure of biofilms. Until recently, it was assumed that most biofilm dispersion mechanisms are associated with the functioning of matrix degrading enzymes, such as glycoside hydrolases, polysaccharide lyases, and proteases. However, it has been demonstrated that small molecules play an independent role in the process of destruction of matrix exopolysaccharides and amyloid-like fibers. Among the compounds that violate the biofilm matrix, anti-matrix molecules, compounds interacting with microdomains of the bacterial membrane and bacterial surfactants (biosurfactants) are distinguished. It has been demonstrated that compounds of these groups can inhibit the formation of biofilms and contribute to the dispersion of

biofilms. From the group of anti-matrix molecules, the polyamine compound norspermidine interacts with exopolysaccharides, and the derivatives of benzoquinone AA-861 and sesquiterpene lactone parthenolide interact with TasA-amyloid-like fibers. Norspermidine prevents the formation and dispersion of biofilms of various bacteria, including *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Compound AA-861 is active against biofilms, which are formed by the bacteria *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*. Parthenolide disperses biofilms formed by *Escherichia coli* and *Bacillus cereus*. Zaragozic acid, interacting with microdomains of the bacterial membrane, disrupts the functioning of raft-associated bacterial proteins. Small anti-matrix molecules and bacterial membranes aimed at microdomains that initiate biofilm dispersion will certainly become the basis for the development of effective antibiofilm therapeutic drugs.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; anti-matrix molecules