

УДК 577.218, 579.22

QUORUM SENSING И КОММУНИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ

И.А. Хмель, А.С. Белик, Ю.В. Зайцева, Н.Н. Данилова

(Институт молекулярной генетики РАН)

Феномен quorum sensing (QS) регуляции был обнаружен впервые около 30 лет назад при изучении биоломинесценции у светящейся морской бактерии *Vibrio fischeri*. Долгое время считалось, что QS регуляция используется только этой бактерией и только для регуляции весьма необычного в микробном мире процесса — биоломинесценции. Однако в последние 10 лет выяснилось, что QS регуляция широко распространена у бактерий различных грамотрицательных и грамположительных таксономических групп и что QS системы участвуют в контроле большого количества клеточных процессов. В настоящее время QS регуляция обнаружена у более чем 50 видов бактерий (Fuqua et al., 1996; Завильгельский, Манухов, 2001; Miller, Bassler, 2001; Гинцбург и др., 2003; Veselova et al., 2003; Ahmer, 2004; Waters, Bassler, 2005; Хмель, Метлицкая, 2006).

QS системы включают по крайней мере два обязательных компонента: 1) низкомолекулярные сигнальные молекулы — аутоиндукторы (АИ), легко диффундирующие через клеточную стенку, и 2) рецепторные белки, с которыми аутоиндукторы связываются. При низкой плотности популяции бактерии продуцируют базальный уровень аутоиндукторов. При повышении популяции до критического уровня количество АИ увеличивается, сигнальные молекулы накапливаются в среде. Когда их концентрация доходит до определенного порогового значения, АИ взаимодействуют с рецепторными белками; комплексы рецепторный белок — АИ связываются с промоторными областями генов-мишеней, и в результате происходит активация (индукция) экспрессии специфических наборов генов у бактерий.

В последние годы феномен QS вызывает огромный интерес исследователей, работающих в области микробиологии и генетики микроорганизмов, а также в прикладных областях (медицина, сельское хозяйство и др.). Было показано, что регуляторные системы типа QS играют ключевую роль во многих процессах бактериальной клетки. Они участвуют во взаимодействии бактерий с высшими организмами, регуляции вирулентности бактерий, формировании биопленок, регуляции экспрессии генов, связанных с синтезом токсинов, антибиотиков и других вторичных метаболитов, а также различных ферментов, в споруляции бактерий и т.д. QS системы функционируют как глобальные факторы регуляции. Особый интерес вызывает роль QS в регуляции процессов взаимодействия патогенных бактерий с эука-

риотическим организмом. Как известно, инфекционный процесс происходит при достижении достаточно больших популяций патогенных бактерий, когда начинают функционировать QS системы регуляции. Увеличение концентрации сигнальных молекул в среде приводит к синхронному синтезу факторов вирулентности, способствующих разрушению тканей организма при инфекции. Такие скоординированные действия бактерий способствуют успешному преодолению ими иммунного ответа инфицированного организма.

С помощью АИ осуществляется коммуникация (межклеточная передача информации) бактерий, принадлежащих к одному или разным видам, родам и даже семействам. Часто в литературе QS называют “языком” бактерий, а аутоиндукторы — “словами”. Благодаря коммуникации бактерии могут скоординированно регулировать экспрессию генов во всей популяции, что способствует выживанию бактерий в неблагоприятных условиях среды. Такое поведение бактерий часто называют “социальным”, в нем проявляются черты сходства с многоклеточными организмами. Изучение QS систем регуляции, коммуникации бактерий обеспечивает принципиально новые возможности и подходы при исследовании поведения бактерий в природных условиях.

Ниже будут кратко рассмотрены наиболее изученные QS системы бактерий. В качестве аутоиндукторов QS систем бактерии используют широкий ассортимент сигнальных молекул различной химической природы (таблица); количество описанных аутоиндукторов неуклонно растет. Интересно, что один вид бактерий может использовать и узнавать более чем один тип сигнальных молекул и содержать QS системы различных типов.

QS системы LuxI-LuxR типа

Лучше всего изучены QS системы грамотрицательных бактерий, функционирующие с участием аутоиндукторов N-ацил-гомосеринлактонов (АГЛ, или АИ-1). Молекулы АГЛ содержат гомосеринлактоновое кольцо и боковые ацильные цепи (таблица). В настоящее время описаны более 40 видов АГЛ, которые различаются количеством ацильных групп в боковых цепях (от C4 до C18) и наличием замещающих группировок; эти различия определяют специфичность действия АИ. Рецепторные белки, с которыми взаимодействуют АГЛ, и синтазы АГЛ гомологичны LuxR и LuxI белкам *Vibrio fischeri* и

Типы аутоиндукторов Quorum Sensing систем регуляции

Типы АИ	Структура АИ	Бактерия / АИ
АГЛ		<i>Vibrio fischeri</i> / N-3-оксогексаноил-гомосерин-лактон
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / N-3-оксо-додеканоил-гомосерин-лактон
АИП	ADPITRQWGD	<i>Bacillus subtilis</i> / ComX
	YSTCYFIM 	<i>Staphylococcus aureus</i> / АИП-I
АИ-2		<i>Salmonella typhimurium</i>
		<i>Vibrio harveyi</i>
Бутиролактон		<i>Streptomyces griseus</i> / бутиролактон (А-фактор)
PQS		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

составляют семьи LuxR и LuxI-подобных белков. QS системы LuxI-LuxR типа описаны у большого количества грамотрицательных бактерий, среди них — патогенные и фитопатогенные бактерии.

QS регуляция *lux* оперона *Vibrio fischeri* исследована наиболее подробно (Fuqua et al., 1996; Завильгельский, Манухов, 2001; Miller, Bassler, 2001) (рисунок). Клетки *V. fischeri* синтезируют аутоиндуктор N-(3-оксогексаноил)-гомосеринлактон (3OC6-HSL). Комплекс рецепторного белка LuxR с 3OC6-HSL связывается с промоторной областью *lux* оперона и индуцирует его транскрипцию, что приводит к синтезу люциферазы и эмиссии света. При рос-

те культуры с увеличением популяции количество 3OC6-HSL в среде повышается, его концентрация достигает порогового уровня (~ 1–10 мг/мл), достаточного, чтобы могла произойти активация LuxR, связывание его с промоторной областью *lux* оперона и индукция этого оперона. Интересно, что ген *luxI*, кодирующий синтазу 3OC6-HSL, входит в состав *lux* оперона, поэтому количество АГЛ при индукции *lux* оперона резко увеличивается. Подобная локализация генов синтаз АГЛ наблюдается в других QS системах, но не всегда.

В нескольких изученных QS системах LuxR-подобные белки содержали два домена. С-концевой

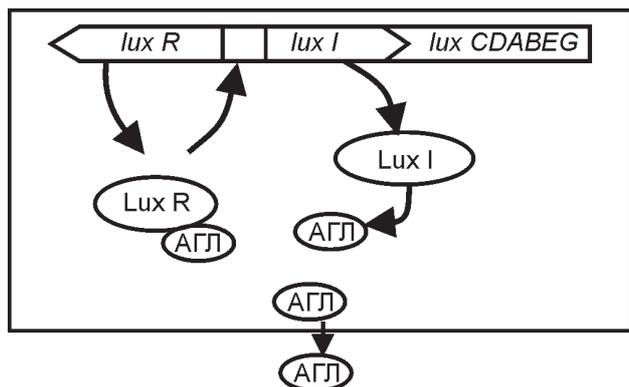


Схема QS регуляции *lux* оперона *Vibrio fischeri*.

luxR — ген рецепторного белка LuxR, *luxI* — ген синтазы LuxI, *luxCDABEG* — гены *lux*-оперона. АГЛ — N-ацил-гомосеринлактон, N-3-оксогексаноил-гомосерин лактон

Домен необходим для связывания с ДНК, N-концевой взаимодействует с АГЛ. Связывание рецепторного белка с эффектором АГЛ увеличивает его стабильность, устойчивость к протеолитической деградации. При присоединении АГЛ изменяется конфигурация LuxR, происходит его правильное сворачивание. С промоторной областью связывается димер рецепторного белка с АГЛ, обычно со специфическим *lux*-сайтом размером 20 нуклеотидов, содержащим инвертированные повторы. Строгой видоспецифичности действия АГЛ не наблюдается. Рецепторный белок лучше всего связывается с «собственным» АГЛ, компонентом той же QS системы, и хуже — с АГЛ «чужими», отличающимися по структуре. Описаны случаи, когда одни и те же типы АГЛ могут продуцироваться и узнаваться бактериями разных видов и родов.

QS регуляция у патогенной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* также подробно исследована. У этой бактерии, вызывающей тяжелые инфекции дыхательных путей, идентифицированы две QS системы, LasI/LasR и RhlI/RhlR. Синтаза LasI первой QS системы отвечает за продукцию аутоиндуктора N-3(оксодеканонил)-гомосеринлактона (3OC12-HSL). Эта система регулирует синтез факторов вирулентности, ответственных за разрушение тканей организма при инфекции *P. aeruginosa*: эластазы, экзотоксина, протеазы, щелочной фосфатазы, а также активирует вторую QS систему *P. aeruginosa*. RhlI-синтаза определяет продукцию второго АГЛ этой бактерии — N-бутирил-гомосеринлактона (C4-HSL). Комплекс рецепторного белка RhlR с C4-HSL принимает участие в контроле экспрессии нескольких генов, важных для вирулентности бактерий и их выживания в природных условиях: генов эластазы и щелочной фосфатазы, генов, участвующих в синтезе пиоцианина, а также гена *rpoS*, который кодирует сигму S субъединицу РНК-полимеразы, ключевой фактор регуляции транскрипции различных генов, экспрессирующихся при переходе клеток в

стационарную фазу роста. Было показано, что экспрессия более 600 генов *P. aeruginosa* контролируется QS системами (Pearson et al., 1997; De Kievit, Iglewski, 2000; Schuster et al., 2003).

Обнаружено, что аутоиндуктор 3OC12-HSL может оказывать непосредственное действие на эукариотический организм и без бактерии *P. aeruginosa*, подавляя иммунную систему организма. Инъекции этого соединения вызывали у мышей воспалительный процесс (Telford et al., 1998).

У *P. aeruginosa* был описан аутоиндуктор иной природы — 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон (названный PQS) (таблица). Он образуется из антрацилатов, интермедиата пути биосинтеза триптофана. PQS частично регулирует экспрессию гена эластазы *lasB* вместе с двумя описанными выше QS системами. Для экспрессии PQS необходим белок LasR, а PQS в свою очередь активирует транскрипцию гена *rhlI*. Таким образом, QS системы принимают участие в контроле вирулентности *P. aeruginosa* в сложной, иерархической сети регуляции (Miller, Bassler, 2001).

Не все грамотрицательные бактерии могут использовать QS системы, функционирующие с участием АГЛ. Однако в некоторых случаях бактерии, не способные синтезировать свой собственный сигнал (например, *E. coli*, *Salmonella*), могут отвечать на сигналы других бактерий, взаимодействуя таким образом с ними. У *E. coli* и *Salmonella* обнаружены белки-рецепторы SdiA, способные отвечать на сигналы АГЛ. Эти рецепторные белки взаимодействуют с сигнальными молекулами, синтезируемыми другими бактериями (Ahmer, 2004).

У нескольких изученных QS систем различных бактерий (*V. fischeri*, *Agrobacterium tumefaciens*, *P. aeruginosa*) в биосинтезе АГЛ участвует S-аденозил метионин (SAM) и белок АСР, переносчик ацильных групп. Синтаза связывает ацил-АСР с SAM через формирование амидной связи между ацильной цепью ацил-АСР и аминогруппой гомоцистеиновой части SAM. Затем происходит лактонизация интермедиата, образуется гомосеринлактонное кольцо, в результате образуется АГЛ. Этот путь синтеза АГЛ, по-видимому, консервативен для синтаз, гомологов LuxI (Miller, Bassler, 2001; Waters, Bassler, 2005).

QS системы, включающие аутоиндуктор АИ-2

Эти QS системы функционируют как в грамотрицательных, так и в грамположительных бактериях. Аутоиндуктор АИ-2 был обнаружен в клетках *Vibrio harveyi*; его химическая структура необычна, в молекуле АИ-2 присутствует бор (таблица) (Chen et al., 2002). Аутоиндуктор накапливается во второй половине экспоненциальной фазы роста, и содержание его резко уменьшается при входе культуры в

стационарную фазу. Синтазы АИ-2 кодируются генами *luxS*; эти гены консервативны у разных бактерий. Ген *luxS* присутствует в половине всех секвенированных бактериальных геномов (Miller, Bassler, 2001; Ahmer, 2004; Waters, Bassler, 2005). На основании гомологии белков LuxS у бактерий различных таксономических групп было высказано предположение, что АИ-2 у разных бактерий является одним и тем же веществом, универсальным регулятором. Однако впоследствии была определена структура еще одной сигнальной молекулы этого типа у *Salmonella typhimurium*; оказалось, что она отличается от АИ-2 *V. harveyi*. Сигнальная молекула *S. typhimurium* не содержала атома бора (таблица). Было показано, что АИ-2 двух типов могут легко взаимопревращаться (Waters, Bassler, 2005).

О роли АИ-2 в регуляции клеточных процессов в настоящее время известно немного. QS системы этого типа являются глобальными регуляторами экспрессии бактериальных генов: так, было показано, что АИ-2 участвует в регуляции транскрипции 242 генов *E. coli*, составляющих 5,6% генома этой бактерии. QS системы, включающие АИ-2, участвуют в контроле вирулентности ряда бактерий, например возбудителя холеры *Vibrio cholerae*, энтеропатогенных штаммов *E. coli*, в регуляции споруляции у *Bacillus subtilis* (Ahmer, 2004; Waters, Bassler, 2005).

Из QS систем, включающих АИ-2, лучше всего в настоящее время изучена система, участвующая в регуляции экспрессии *lux* оперона *V. harveyi*. Контроль продукции люциферазы у этой бактерии осуществляют фактически три QS системы, взаимодействующие между собой; одной из них является система, включающая АИ-2. Функционирование QS системы осуществляется через каскад фосфорилирования/дефосфорилирования. В регуляции этого очень сложного процесса участвует большое количество белков, в том числе рецепторный белок для АИ-2 LuxP, три сенсорные киназы и др., а также пять маленьких нетранслируемых регуляторных РНК, которые, взаимодействуя с РНК-шапероном белком Hfq, связываются с мРНК LuxR белка и дестабилизируют ее, что приводит к подавлению люминесценции (Waters, Bassler, 2005).

QS системы грамположительных бактерий, включающие АИ пептидной природы

У грамположительных бактерий функционируют QS системы, в которых используются аутоиндукторы иной природы — секретлируемые пептиды (АИП), линейные и содержащие тиолактонное кольцо (таблица). В большинстве случаев происходит процессирование из большего предшественника и модификация пептидных аутоиндукторов. Системы QS, включающие АИП, принимают участие в контроле вирулентности у *Staphylococcus aureus*, регуляции ком-

петентности (т.е. способности принимать экзогенную ДНК при трансформации) у *Streptococcus pneumoniae*, регуляции компетентности и споруляции у *Bacillus subtilis*.

Лучше всего изучена система QS у *S. aureus*, она весьма сложна. Эта система участвует в регуляции синтеза факторов вирулентности, белков, способствующих адгезии и колонизации бактерий, синтезе токсинов, протеаз и др. Показано, что QS регуляция у *S. aureus* включает функционирование большого количества специфических белков, ингибиторный пептид РИП, регуляторную РНК III. Внутри вида *S. aureus* описаны четыре группы, синтезирующие АИП различного аминокислотного состава. Интересно, что каждый тип АИП активирует собственный рецепторный белок, но подавляет активацию рецепторных белков у трех остальных групп. Вследствие этого АИП каждой группы стафилококков подавляет вирулентность остальных трех групп *S. aureus* (Gov et al., 2001; Lyon, Novick, 2004; Waters, Bassler, 2005).

Перечисленные выше типы аутоиндукторов QS систем грамотрицательных и грамположительных бактерий не исчерпывают все известные в настоящее время. Например, стрептомицеты, грамположительные бактерии, в отличие от стафилококков и бацилл, в качестве аутоиндукторов QS систем используют соединения непептидной природы — γ -бутиролактоны (таблица). QS системы, включающие их, участвуют в регуляции морфологической дифференциации стрептомицетов и продукции вторичных метаболитов, в том числе антибиотиков (Waters, Bassler, 2005). Интересно, что эти соединения структурно сходны с АГЛ грамотрицательных бактерий. Поэтому не исключено, что в природной среде может происходить коммуникация между этими таксономически далекими группами бактерий с помощью указанных сигнальных молекул. Сведения об этом в литературе отсутствуют. У *E. coli* и *Salmonella* обнаружен аутоиндуктор АИ-3 пептидной природы (Ahmer, 2004).

Коммуникация бактерий в природных условиях с участием QS систем

Как уже указывалось выше, с помощью АИ осуществляется коммуникация бактерий. АИ, продуцируемые одной клеткой, могут взаимодействовать с рецепторным белком другой бактерии и индуцировать в ней экспрессию определенных генов. В результате происходит скоординированная экспрессия этих генов во всем сообществе бактерий. Таким образом, именно благодаря коммуникации, обусловленной действием сигнальных молекул, бактерии осуществляют контроль экспрессии генов на уровне популяции.

Коммуникация бактерий с участием QS систем изучалась в случае систем, использующих АГЛ в ка-

честве сигнальных молекул. Поскольку рецепторные белки могут взаимодействовать с различными АГЛ, в том числе не относящимися к собственной QS системе, возможна коммуникация между бактериями различных таксономических групп.

Одним из первых примеров межвидовой коммуникации (в данном случае даже межродовой) была коммуникация между *Pseudomonas aeruginosa* и другой патогенной бактерией — *Burkholderia cepacia*. В клетках *B. cepacia* функционирует QS система, включающая два вида АГЛ, которые синтезируются в небольших количествах; эта система участвует в регуляции синтеза факторов патогенности. При совместном инфицировании *P. aeruginosa* и *B. cepacia* патогенность *B. cepacia* усиливалась за счет АГЛ *P. aeruginosa* (McKenney et al., 1995; Lewenza et al., 2002). Т.е., бактерия одного рода могла усиливать синтез факторов патогенности за счет АГЛ бактерией другого рода. Эти результаты показывают, что изучение коммуникации бактерий в природных сообществах с участием QS регуляции открывает новые аспекты, чрезвычайно важные для эпидемиологии. Вполне возможны ситуации, когда взаимодействие непатогенных бактерий — продуцентов аутоиндукторов — и слабо патогенных (или практически непатогенных в конкретных условиях) может привести к развитию инфекции.

Имеются данные о том, что бактерии, обитающие в ризосфере растений, в этих условиях продуцируют АГЛ и способны с помощью этих АИ обмениваться информацией, важной для конкурентных отношений между микроорганизмами в ризосфере (Wood et al., 1997; Pierson et al., 1998).

Большой интерес вызывает изучение роли QS в формировании сообществ бактерий, получивших название биопленок. Биопленки — физические структуры, образуемые связанными с поверхностями микробными сообществами; они могут содержать бактерии одного и разных видов. Показано, что QS регуляция играет важнейшую роль в формировании биопленок (Davies et al., 1998; Costerton et al., 1999; Hentzer, Givskov, 2003; Ильина и др. 2004). Коммуникация с помощью сигнальных молекул в биопленках происходит более эффективно, чем у планктонно растущих бактерий. Существование бактерий в составе биопленок повышает их резистентность к действию антибактериальных препаратов, дезинфектантов, действию системы иммунной защиты организма человека и животных. Поэтому образование биопленок патогенными бактериями создает большие трудности для медицинской практики.

Еще одним интересным аспектом взаимодействия бактерий, связанным с QS регуляцией, является способность ряда бактерий синтезировать ферменты, разлагающие АГЛ. Оказалось, что они продуцируются разными бактериями. Среди них — ферменты, разрушающие гомосеринлактонное коль-

цо в молекулах АГЛ (лактоназы), и ферменты, отщепляющие ацильные цепи АГЛ (ацилазы). Обнаружены бактерии, деградирующие АГЛ при использовании их в качестве единственного источника углерода и азота. Было показано, что введение клонированного гена, кодирующего АГЛ-лактоназу, в клетки фитопатогенной бактерии *Erwinia carotovora* снижало синтез АГЛ и в результате уменьшало синтез факторов вирулентности, в том числе активность пектолитических ферментов, и заболеваемость растений (Dong et al., 2000; 2004; March, Bentley, 2004). Предполагают, что ингибирование QS систем с помощью указанных ферментов является широко распространенным механизмом, который бактериями используют для конкуренции друг с другом.

QS регуляция — мишень для борьбы с патогенными бактериями

Одним из важнейших прикладных аспектов изучения QS регуляции является развиваемая сейчас во многих лабораториях и биотехнологических компаниях новая стратегия создания лекарственных препаратов, направленных на подавление QS систем патогенных бактерий (Hentzer, Givskov, 2003; Хмель, Метлицкая, 2006).

Вследствие того, что QS играет важную роль в регуляции вирулентности бактерий, ингибирование QS приводит к подавлению синтеза факторов вирулентности бактерий. Лекарственные средства, действие которых связано с подавлением QS систем, предложено называть “антипатогенными ядами” (Hentzer, Givskov, 2003), так как они предназначены для подавления именно патогенности бактерий, в отличие от антибиотиков и других классических антимикробных средств. Кроме того, подобные лекарственные препараты будут подавлять образование биопленок, которые чрезвычайно усложняют лечение инфекционных заболеваний.

Ингибирование функционирования QS систем может быть достигнуто несколькими способами (Hentzer, Givskov, 2003; Хмель, Метлицкая, 2006). Наибольшее внимание уделяется скринингу и изучению агентов, подавляющих связывание АГЛ с рецепторными белками, и, прежде всего, конкурентным ингибиторам, структурно сходным с АГЛ; такие ингибиторы взаимодействуют с сайтом связывания АГЛ с рецепторным белком, но не активируют этот белок. Среди них — природные антагонисты QS аутоиндукторов, производные фуранонов. Первым примером подобных антагонистов были галогенизированные фураноны, синтезируемые австралийской водорослью *Delisea pulchra*; они подавляли QS у *P. aeruginosa* (Hentzer, Givskov, 2003). Впоследствии были получены многочисленные химически синтезированные вещества, производные фуранонов, ингибирующие QS.

Производные фуранонов перспективны для получения на их основе терапевтических агентов — ингибиторов QS. Однако испытанные соединения этой природы были токсичными для организма, поэтому актуальной задачей является их модификация и поиски новых, нетоксичных веществ для применения на практике.

Другим подходом к поиску ингибиторов QS систем является поиск веществ, которые подавляют синтез АГЛ. Большинство работ по подавлению синтеза АГЛ связаны с изучением действия различных аналогов S-аденозилметионина, являющегося субстратом для синтеза АГЛ.

Еще одним перспективным путем получения терапевтических агентов, направленных на борьбу с бактериальными инфекциями, может быть поиск и изучение ферментов, деградирующих АГЛ.

Имеются данные, показывающие, что этот подход может быть применен и для борьбы с фитопатогенными бактериями. Примером действия АГЛ-лактоназ *in vivo* могут быть данные о том, что при переносе клонированного гена лактоназы в геном трансгенных растений последние становились существенно менее чувствительными к инфекции *E. carotovora* (March, Bentley, 2004). Специфические механизмы деградации АГЛ обнаружены также и у высших организмов (Chun et al., 2004).

Для подавления вирулентности грамположительных бактерий, регулируемой QS, например у стафилококков, могут быть использованы природные пептиды (РИП) и их химически синтезированные аналоги. Эффективность использования пептидов была показана на моделях различных животных, инфицированных *S. aureus*.

Лекарственные средства, направленные на подавление QS, могут применяться для включения в материал, из которого изготавливают имплантируемые устройства (например, искусственные клапаны сердца, линзы), катетеры и др. В этом случае они могут ингибировать образование биопленок на подобных устройствах, что часто является причиной ряда тяжелых, трудно излечиваемых хронических заболеваний.

Заключение

В последние годы стало известно, что QS регуляция широко распространена у бактерий различных таксономических групп. Обнаружен широкий спектр низкомолекулярных регуляторов с различной структурой, участвующих в процессах QS регуляции;

количество выявленных соединений с подобной активностью возрастает. Показано, что QS системы играют важную роль в регуляции большого количества клеточных процессов у бактерий. Однако несмотря на очень интенсивные исследования различных аспектов QS регуляции QS системы изучены достаточно подробно лишь у небольшого количества бактерий; мало исследованы молекулярные механизмы QS регуляции различных типов и роль QS систем в метаболизме бактерий. Безусловно, феномен QS регуляции требует дальнейших глубоких и детальных исследований.

Большой интерес представляет изучение возможностей использования QS систем как мишени для создания антибактериальных препаратов, направленных на подавление функционирования QS регуляции. Контролируя синтез факторов патогенности бактерий, подобные препараты “превращают” патогенные бактерии в непатогенные, мешают их размножению в организме и в результате препятствуют развитию инфекции. Препараты с таким механизмом действия могут найти применение в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, пищевой промышленности.

В настоящее время проводятся активные поиски соединений различной природы, антагонистов QS регуляции. Показано, что кроме соединений — производных фуранонов, подобным действием обладают дикетопиперазины, вещества хинолоновой природы, некоторые антибиотики-макролиды. В последние годы выяснилось, что ауторегуляторы QS систем могут участвовать в контроле клеточных процессов не только в бактериях, но и в эукариотических организмах, растениях и животных. Было показано, например, что растительный организм способен отвечать на АГЛ, образуемые фитопатогенными и симбиотическими бактериями. Под воздействием АГЛ изменяется продукция растительных белков и индуцируется секреция растениями веществ, которые ингибируют или стимулируют QS у бактерий (Bauer, Mathesius, 2004). По-видимому, эукариотические организмы в процессе эволюции приобрели способность узнавать сигналы QS и синтезировать вещества, подавляющие функционирование QS систем и разрушающие сигнальные молекулы.

* * *

Работа частично финансировалась Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 06—04—48585).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. 2003. “Quorum sensing” или социальное поведение бактерий // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. № 5. 86—93.

Завильгельский Г.Б., Манухов И.В. 2001. “Quorum sensing”, или Как бактерии “разговаривают” друг с другом // Молекуляр. биология. 35. 268—277.

Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. 2004. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. **40**. 1445—1456.

Хмель И.А., Метлицкая А.З. 2006. Quorum sensing регуляция экспрессии генов — перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий // Молекуляр. биология. **40**. 195—210.

Ahmer B.M.M. 2004. Cell-to-cell signaling in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* // Molecular. Microbiol. **52**. 933—945.

Bauer W.D., Mathesius U. 2004. Plant responses to bacterial quorum-sensing signals // Curr. Opin. Plant Biol. **7**. 429—433.

Chen X., Schauder S., Potler N., Van Dorselaer A., Pelscher I., Bassler B.L., Hughson F.M. 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron // Nature. **415**. 545—549.

Chun C.K., Ozer E.A., Welsh M.J., Zabner J., Greenberg E.P. 2004. Inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **101**. 3587—3590.

Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. **284**. 1318—1322.

Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P., Iglewski B.H., Costerton J.W., Greenberg E.P. 1998. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm // Science. **280**. 295—298.

De Kievit T.R., Iglewski B.H. 2000. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships // Infection and Immunity. **68**. 4839—4849.

Dong Y.H., Xu J.L., Li X.Z., Zhang L.H. 2000. AiiA, an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **97**. 3526—3531.

Dong Y.H., Zhang X.F., Xu J.L., Zhang L.H. 2004. Insecticidal *Bacillus thuringiensis* silences *Erwinia carotovora* virulence by a new form of microbial antagonism, signal interference // Appl. Environ. Microbiol. **70**. 954—960.

Fuqua W.C., Winans S.C., Greenberg E.P. 1996. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators // Ann. Rev. Microbiol. **50**. 727—751.

Gov Y., Bitler A., Dell'Acqua G., Torres J.V., Balaban N. 2001. RNAIII inhibiting peptide (RIP), a global inhibitor of *Staphylococcus aureus* pathogenesis: structure and function analysis // Peptides. **22**. 1609—1620.

Hentzer M., Givskov M. 2003. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections // J. Clin. Invest. **112**. 1300—1307.

Lewenza S., Visser M.B., Sokol P.A. 2002. Interspecies communication between *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* // Can. J. Microbiol. **48**. 707—716.

Lyon G.J., Novick R.P. 2004. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria // Peptides. **25**. 1389—1403.

March J.C., Bentley W.E. 2004. Quorum sensing and bacterial cross-talk in biotechnology // Current Opinion in Biotechnology. **15**. 495—502.

McKenney D., Brown K.E., Allison D.G. 1995. Influence of *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts on virulence factor production in *Burkholderia cepacia*: evidence of interspecies communication // J. Bacteriol. **177**. 6989—6992.

Miller M.B., Bassler B.L. 2001. Quorum sensing in bacteria / Ann. Rev. Microbiol. **55**. 165—199.

Pearson J.P., Pesci E.C., Iglewski B.H. 1997. Roles of *Pseudomonas aeruginosa las* and *rhl* quorum-sensing systems in control of elastase and rhamnolipid biosynthesis genes // J. Bacteriol. **179**. 5756—5767.

Pierson E.A., Wood D.W., Cannon J.A., Blashere F.M., Pierson L.S. III. 1998. Interpopulation signaling via N-acyl-homoserine lactones among bacteria in the wheat rhizosphere // Mol. Plant-Microbe Interact. **11**. 1078—1084.

Schuster M., Lostroh C.P., Ogi T., Greenberg E.P. 2003. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-controlled genes: a transcriptome analysis // J. Bacteriol. **185**. 2066—2079.

Telford G., Wheeler D., Williams P., Tomkins P.T., Appleby P., Sewell H., Stewart G.S., Bycroft B.W., Pritchard D.I. 1998. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl)-l-homoserine lactone has immunomodulatory activity // Infection and Immunity. **66**. 36—42.

Veselova M., Kholmeckaya M., Klein S., Voronina E., Lipasova V., Metlitskaya A., Mayatskaya A., Lobanok L., Khmel I., Chernin L.S. 2003. Production of N-acylhomoserine lactone signal molecules by gram-negative soil-borne and plant-associated bacteria // Folia Microbiol. **48**. 794—798.

Waters C., Bassler B. 2005. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. **21**. 319—346.

Wood D.W., Gong F., Daykin M.M., Williams P., Pierson L.S. III. 1997. N-acyl-homoserine lactone — mediated regulation of phenazine gene expression by *Pseudomonas aureofaciens* 30—84 in the wheat rhizosphere // J. Bacteriol. **179**. 7663—7670.

QUORUM SENSING AND COMMUNICATION OF BACTERIA

I.A. Khmel, A.S. Belik, U.V. Zaitseva, N.N. Danilova

Bacteria are capable “to sense” an increase of cell density population and to reply on it by the induction of special sets of genes. This type of the regulation named quorum sensing (QS)

includes the production and excretion from cells into the medium low-molecular-weight signaling molecules (autoinducers, AI) which readily diffuse through a cell wall. As the bacterial population reaches a critical level of density, the concentration of these signaling molecules in medium increases as a function of density population. On reaching a critical threshold concentration, AIs bind to the specific receptor regulatory proteins which induce the expression of target genes. By means of AIs bacteria accomplish communication that is transmission of the information between bacteria belonging to the same or different species, genera, and even families — signaling molecules of some bacteria act on the receptors of others, resulting in coordinated reply of bacterial cells in population. Bacteria of different taxonomic groups use QS systems in the regulation of the broad range of physiological activities. These processes involve virulence, symbiosis, conjugation, biofilms formation, bioluminescence, synthesis of enzymes, antibiotic substances etc. Here we review the different QS systems of bacteria, the role of QS in bacteria communication and some applied aspects of QS regulation application.