

## УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОММУНИКАЦИИ

Т. В. Артюх<sup>1, 2</sup>, Е. А. Сидорович<sup>2</sup>, Д. В. Тапальский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



В статье представлена актуальная информация о феномене межклеточной коммуникации бактерий, ее роли в экспрессии генов вирулентности, в частности, распространении устойчивости к антибиотикам. Выделены базовые принципы функционирования кворума, присущие всем известным на сегодняшний день системам бактериальной коммуникации. Проанализированы основные сигнальные молекулы (аутоиндукторы) внутривидовой, межвидовой, эпинефриновой и пептидной связи. Оценена роль блокирования информационной связи (сигнальных молекул) между бактериями в качестве дополнительной стратегии против бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью.

**Ключевые слова:** чувство кворума, сигнальные молекулы, рецепторы, экспрессия генов, подавление кворума.

**Для цитирования:** Артюх, Т. В. Универсальные принципы бактериальной коммуникации / Т. В. Артюх, Е. А. Сидорович, Д. В. Тапальский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 5. С. 453-459. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-453-459>

Бактерии долгое время считались примитивными организмами, образ жизни которых был сосредоточен на выживании и размножении отдельных клеток. Однако за последние несколько десятилетий стало очевидно, что бактерии демонстрируют сложное групповое поведение посредством межклеточной коммуникации. Бактериальная коммуникация базируется на универсальных химических сигнальных молекулах, называемых аутоиндукторами, autoinductors (AI), которые регулируют экспрессию бактериальных генов под контролем плотности клеточной популяции в рамках механизма, известного как «чувство кворума», quorum sensing (QS). Термин «кворум» введен, чтобы описать идею минимального количества бактерий, необходимого для запуска группового поведения [1].

Открытие способности бактерий использовать химические сигналы для «общения» относится к 1960-1970-м гг., когда была исследована компетентность *Streptococcus pneumoniae* и биолюминесценция *Vibrio fischeri*. Уже тогда установлено, что бактериальные признаки группового поведения проявлялись во время роста культуры только после достижения определенной плотности клеток и были связаны с выработкой сигнальных молекул, позволяющих бактериям внутри популяции взаимодействовать друг с другом [2].

После 1990 г., когда секвенирование ДНК и сравнительный анализ последовательностей стали внедряться в лабораторную практику, изучение генов *LuxI* и *LuxR* показало, что все виды бактерий способны самостоятельно контролировать экспрессию генов посредством *LuxI/LuxR*-по-

добных систем. Благодаря данному открытию, названному QS концепцией, последовали поиск молекулярных деталей бактериальной коммуникации и понимание ответственности этих процессов за регуляцию разнообразного группового поведения, включающего поддержание плотности популяции, биолюминесценцию, экспрессию вирулентности, подвижность, спорообразование, конъюгацию плазмид, хемотаксис, продукцию антибиотиков и, что особенно важно в свете глобального распространения антибиотикорезистентности, – приобретение устойчивости к антибактериальным препаратам (рис. 1) [3].

Помимо вышеперечисленных свойств, функционирование механизма QS объясняет тенденцию бактерий к существованию в составе микробной биопленки. Известно, что минимальная подавляющая концентрация антибиотиков в отношении бактерий в биопленках может в тысячи раз превышать этот показатель для планктонных форм тех же бактерий. С одной стороны, внеклеточный матрикс биопленки служит барьером для действия антибактериальных веществ и иммунных клеток, с другой стороны, при высокой плотности популяции в биопленке QS-регуляция дает возможность бактериям на высоком уровне контролировать экспрессию генов, в том числе резистентности. Бактерии в составе биопленки, благодаря коммуникации, имеют пре-

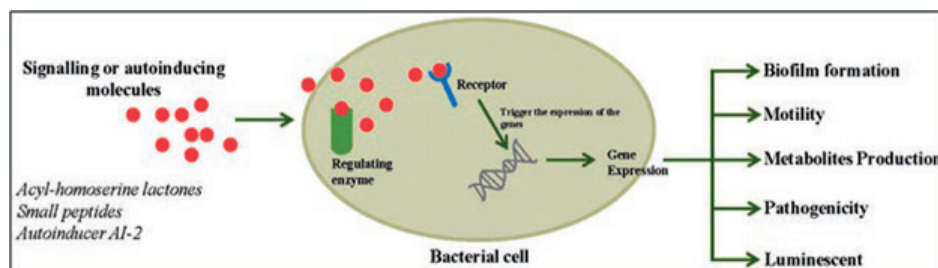


Рисунок 1. – Общий механизм кворумного сенсинга [3]

Figure 1. – General mechanism of quorum sensing [3]

имущества, проявляя сходство с «социальным» поведением многоклеточных организмов, которые не были доступны им как индивидуальным или планктонным клеткам [4].

### Механизм чувства кворума

QS – это способ общения, используемый бактериями, чтобы объединить усилия по выживанию, контролируя и синхронизируя между собой экспрессию многих генов, в том числе участвующих в формировании факторов патогенности и устойчивости к противомикробным препаратам. Описываемый механизм основан на производстве малых сигнальных молекул (AI), которые могут свободно диффундировать или активно транспортироваться через мембрану клетки. Можно сказать, что механизм QS состоит из производства и восприятия бактериями сигнальных молекул. AI служат молекулярным индикатором плотности популяции, так как их концентрация прямо пропорциональна количеству бактерий. Когда внеклеточная концентрация AI превышает определенный порог, они связываются либо с трансмембранным, либо с цитоплазматическим рецептором, который активирует каскад передачи сигнала, изменяя экспрессию генов клеток в популяции [3].

Для более объективного и своевременного восприятия информации о плотности популяции и факторах внешней среды QS-системы бактерий могут включать несколько (от 2 до 5) иерархически организованных AI разной стабильности и растворимости [5]. Такие системы позволяют бактериям настроить точный ответ на воспринимаемые сигналы и организовать образ жизни, наиболее подходящий для адаптации к неблагоприятным факторам [6].

### Основные молекулы бактериального кворума

В бактериальной коммуникации обнаружено большое разнообразие химических молекул, которые по спектру действия подразделяются на специфические для вида, межвидовые, опосредующие связь между грамотрицательными бактериями, между грамположительными бактериями и универсальные [7].

По химическому строению среди наиболее изученных сигнальных молекул, используемых для межклеточной коммуникации у бактерий, выделяют четыре группы (рис. 2). Первая – производные жирных кислот (AI-1), которые используются грамотрицательными бактериями в основном для внутривидовой коммуникации. Вторая – диэфиры фуранозилбората (AI-2). Эти молекулы продуцируются как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями и, как предполагается, служат универсальными сигналами для межвидовой и внутривидовой коммуникации. Третья – пиазины (AI-3), их функция заключается в перекрестном взаимодействии с сигнальными системами эпинефрина. И, наконец, пептиды, которые выполняют свои функции в зависимости от расположения сенсора, используются в основном грамположительными бактериями [8].

Грамотрицательные бактерии в качестве аутоиндукторов в основном используют ацил-гомосерин-лактоны (AHL) или продукты S-аденозилметионина (SAM). Известно, что данные системы регулируют экспрессию более 300 генов [9].

Первая система QS, охарактеризованная у грамотрицательных бактерий, – система биолюминесцентных морских бактерий *V. fischeri*. В ней участвует аутоиндуктор – N-3-оксо-гексаилоил-L-гомосеринлактон (OHHL). Его синтез обеспечивается ферментом LuxI из SAM и белка-носителя октаноилацила. OHHL способен проникать в клетку и выходить из нее путем пассивной диффузии и при пороговой концентрации связываться с цитозольным QS-рецептором LuxR. После активации OHHL LuxR гомодимеризуется и продолжает действовать как фактор транскрипции, активируя гены, участвующие в активации биолюминесценции. Таким образом, система LuxI/LuxR представляет собой каноническую «схему» QS. [10]. Гомологи схемы QS *V. fischeri*, называемые синтазами типа LuxI и рецепторами типа LuxR, с тех пор были обнаружены у большинства бактерий.

Наиболее распространенная система управляется молекулами – AI-1, принадлежащими к семейству AHL, которые состоят из гомосеринового лактонового кольца, несущего ацильную цепь из 4-18 углеродов. Длина и модификации ацильной цепи придают каждому AHL его видовую специфичность (рис. 2). Каждый AHL продуцируется синтазой LuxI-типа и специфичен для родственного рецептора LuxR. Бактерии часто обладают несколькими парами LuxI/LuxR, что позволяет осуществлять сложную регуляцию многих QS-контролируемых генов. Кроме

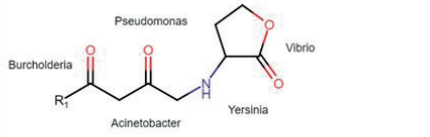
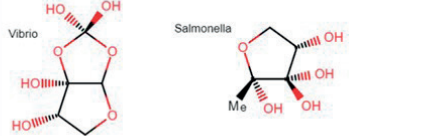
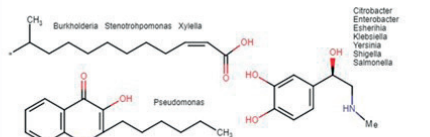
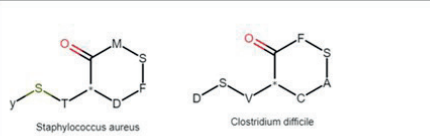
<p><b>AI-1</b> внутривидовая коммуникация грамотрицательных бактерий</p>	
<p><b>AI-2</b> межвидовая коммуникация</p>	
<p><b>AI-3</b> «эпинефриновая» коммуникация</p>	
<p><b>Peptides</b> внутривидовая коммуникация грамположительных бактерий</p>	

Рисунок 2. – Основные молекулы бактериального кворума  
Figure 2 – Basic molecules of the bacterial quorum

того, на данный момент идентифицировано несколько рецепторов типа LuxR без соответствующей AHL-синтазы [11].

*Pseudomonas aeruginosa* обладает несколькими QS системами. Хорошо изучены системы LasI/LasR и RhlI/RhlR, которые контролируют экспрессию генов вирулентности и образование биопленки. *P. aeruginosa* продуцирует и воспринимает два AHL: N-(3-оксододеcanoил)-L-гомосеринлактон (3-оксо-C12-HSL) и N-бутирил-L-гомосеринлактон (C4-HSL) [8].

Другие молекулы, участвующие в QS грамотрицательных бактерий, также специфичны для вида бактерий. Ненасыщенные жирные кислоты, такие как DSF (диффузный сигнальный фактор), используются бактериями *Xanthomonas*, *Burkholderia* spp. и *Xylella* spp.; кетоны (CAI-1 (холерный аутоиндуктор-1) и LAI-1 (аутоиндуктор легионеллы-1)) используются бактериями *Vibrio* spp. и *Legionella*; эпинефрин и его производные обнаружены у энтерогеморрагических кишечных палочек [12].

Некоторые AI могут использоваться как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями, например диэфир фуранозилбората, получаемый в результате рециркуляции S-аденозил-гомоцистеина в гомоцистеин и называемый аутоиндуктором-2 (AI-2). Он существует в борированной форме (у *Vibrio* spp.) или неборированной форме (у *Escherichia coli* или *Salmonella* spp.). Установлено, что AI-2-зависимая передача сигналов происходит при низких значениях pH и высокой осмоляльности, поскольку низкая осмоляльность вызывает деградацию сигнала [13]. Этот аутоиндуктор играет ключевую роль в регуляции образования биопленки, деления клеток, подвижности и вирулентности у комменсальных и патогенных бактерий [13].

В настоящее время AI-2 используется широким спектром бактерий и рассматривается как межвидовая сигнальная молекула [8,11]. Кроме того, установлено, что кишечный эпителий продуцирует имитатор AI-2. Эта молекула обнаруживается рецептором AI-2 бактерий, активируя гены, связанные с ощущением кворума. А. Sholpan и соавт. предполагают, что это производство имитатора AI-2 может стимулировать некоторые бактериальными механизмами, демонстрируя передачу сигналов между хозяином и бактериями и его потенциальную роль в кишечных симбиозах [13].

Другие грамотрицательные системы QS включают молекулы AI-3, которые составляют пиразиноны бактериального происхождения. Система определения кворума AI-3 регулирует жгутиковые гены и патогенность, а также участвует в передаче сигналов между царствами с помощью эукариотических гормонов адреналина/норадреналина. Аналоги AI-3 продуцируются не только грамотрицательными, но и разными грамположительными бактериями. Эти небольшие молекулы могут либо диффундировать через клеточную мембрану и связываться с цитоплазматическими рецепторами типа LuxR, которые опосредуют регуляцию транскрипции, либо обнаруживаются трансмембранными гистидинкиназами (ГК) в процессе, сходном с таковым у грамположительных бактерий (представлено на рис. 3) [10].

Существуют и другие молекулы, способные восприниматься рецепторами QS. К ним относятся феромоны, ионы сульфатов и фосфатов, фукоза и хинолоны [8, 13, 9]. Некоторые исследователи рассматривают индол в качестве сигнальной молекулы QS. Индол вырабатывается грамотрицательными и грамположительными комменсальными и патогенными бактериями, проявляющими активность триптофаназы, из экзогенно поступающего триптофана.

Кишечные бактерии ощущают градиент концентраций индола в кишечнике и регулируют подвижность, образование биопленок, лекарственную устойчивость. Исследования А. Kumar и соавт. указывают на то, что индол не просто бактериальный побочный продукт, а сигнальная молекула, участвующая в бактериальной коммуникации [14, 31].

Грамположительные бактерии в качестве аутоиндукторов в основном используют модифицированные олигопептиды, которые обнару-

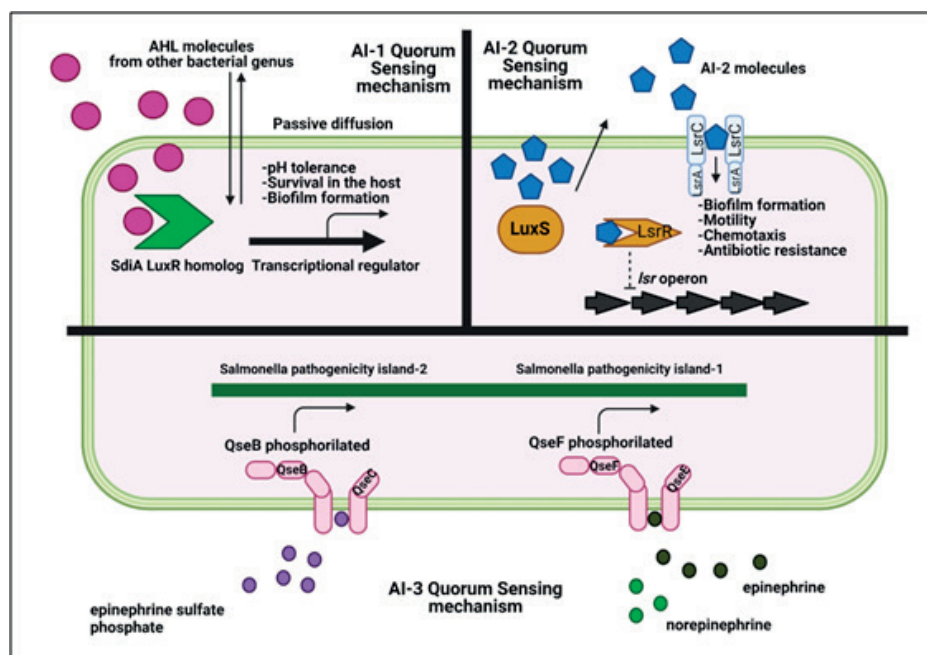


Рисунок 3. – Упрощенные схемы QS механизмов AI-1, AI-2, AI-3 [13]  
Figure 3. – Simplified diagrams of QS mechanisms AI-1, AI-2, AI-3 [13]

живаются мембранными рецепторами, принадлежащими к семейству гистидинкиназ. В литературе пептидные аутоиндукторы обозначаются как AIP (peptide autoinducers) молекулы [8].

Поскольку биологические мембраны непроницаемы для пептидов, секреция чувствительных к кворуму пептидов обычно опосредуется специализированными транспортерами. Одно из основных различий между системами определения кворума на основе LuxI/LuxR и олигопептидов – расположение родственных рецепторов. В то время как рецепторы типа LuxR – цитоплазматические, рецепторы для олигопептидных аутоиндукторов у грамположительных бактерий связаны с мембраной. Связанные с мембраной рецепторы, так называемые двухкомпонентные сенсорные киназы, передают информацию посредством каскада реакций фосфорилирования [9].

Наиболее изученной QS-системой на основе пептидов является Agr-система *S. aureus*. В условиях высокой плотности продукция факторов вирулентности стафилококка находится под контролем системы распознавания кворума дополнительного гена (*agr*). Agr-система играет решающую роль в патогенезе стафилококковых инфекций, регулируя факторы вирулентности, образование биопленок и гетерогенную устойчивость метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [15].

В состав локуса *agr* входят транскрипты RNAII и RNAPIII, управляемые промоторами P2 и P3, соответственно. Сигнал AIP производится предшественником AgrD, в то время как локализованный в мембране фермент AgrB участвует в созревании и экспорте AIP [16]. При достижении пороговой концентрации AIP активирует двухкомпонентную систему передачи сигнала AgrC-AgrA и вызывает фосфорилирование AgrA. После фосфорилирования AgrA связывается с промоторными областями P2 и P3, а также с промоторами PSM- $\alpha$  и PSM- $\beta$ , что приводит к транскрипции системы Agr. В процессе участвуют также регуляторы SarA, SarX, SarR, которые могут усиливать или ингибировать экспрессию гена *agr* [17].

Недавние исследования указывают на то, что центральная регуляция состояния компетентности представителей рода *Streptococcus* осуществляется QS системами ComD/ComE и ComR/ComS на основе пептидов. Так, *S. mitis* – резервуар генов устойчивости к антибиотикам, а также источник полисахаридов для капсулы *S. pneumoniae* [18].

Еще один тип воздействия на QS описан через систему ComP/ComA *Bacillus subtilis*. Исследование показало, что новая система RapA4-PhrA4 регулирует синтез вторичных метаболитов и спорообразование посредством взаимодействия с регуляторным белком ComA, тем самым поддерживая выживание *B. subtilis* в конкурентной среде [19].

Известно также, что *Streptomyces* spp. продуцируют  $\gamma$ -бутиролактоны как сигналы, контролируемые метаболизм и выработку антибиотиков [20];  $\gamma$ -бутиролактоны и их рецепторы были

обнаружены и у некоторых других бактерий, что позволяет предположить, что это общая система регуляции производства антибиотиков.

Определение роли молекул бактериального кворума – растущая область исследований, расширяющая понимание коллективного поведения бактерий на стыке кворум/абиотические факторы (питательные вещества, температура) и кворум/биотические (хозяин, бактериофаги, антагонистические бактерии) факторы внешней среды [21].

Результат влияния разных соединений на вирулентность бактерий, при котором наблюдается изменение экспрессии генов, необходимо исследовать в том числе как вариант воздействия через систему кворума [22, 23].

### **Подавление кворума, quorum quenching (QQ)**

Подавление кворума – это блокирование информационно-связи между бактериями. Так как QS-системы дают возможность бактериям скоординированно контролировать экспрессию многих генов патогенности, современные исследования направлены на поиск стратегий ингибирования механизмов QS [24]. Обезвреживание вирулентности бактерий, а не их прямое уничтожение – это многообещающая терапевтическая стратегия. Процесс QQ может осуществляться на внеклеточном уровне (воздействие на сигнальные молекулы) и внутриклеточном уровне (нарушение синтеза AI, блокирование рецепторов).

Многие QS ингибиторы выделены из натуральных продуктов, таких как чай, мед, чеснок и морские организмы [25]. Другие выделены и синтезированы в лаборатории (антитела, ферменты и др.), имитируя структуру AI для создания схожих, но антагонистических молекул [26].

Особое внимание уделяется роли ферментов, поскольку для достижения QQ им не требуется прямой контакт с бактериями. В отличие от синтетических ингибиторов, ферменты могут каталитически разлагать AHL без необходимости проникновения в клетки, и дополнительно проявлять бактерицидные эффекты. Основные представители ингибирующих QS ферментов – лактоназы, ацилазы, реже изучались оксидоредуктазы.

Присутствие флавоноидов изменяет транскрипцию промоторов-мишеней *P. aeruginosa*, контролируемых определением кворума, и подавляет выработку факторов вирулентности, подтверждая их потенциал в качестве противоифекционных средств, которые не действуют за счет традиционных бактерицидных или бактериостатических механизмов [27, 28].

Для изучения QQ Всемирной организацией здравоохранения были отмечены несколько штаммов, устойчивых к антибиотикам. Этот список включает разные грамотрицательные бактерии с AHL-опосредованной вирулентностью, среди приоритетных: *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* [29].

Результаты поиска публикаций в базе данных PubMed на запрос «quorum sensing inhibitors» (за 2017 г. было найдено 119 результатов с тен-

денцией роста исследований до 160 к 2022 г.) показывают возрастающий интерес к данному механизму. Он рассматривается как альтернативный или дополняющий подход для терапии инфекций, вызванных преимущественно грамотрицательными бактериями, в том числе с множественной и экстремальной антибиотикоустойчивостью [30]. Преимущество QQ заключается в том, что данный процесс создает низкое давление отбора мутантных штаммов патогенов и не способствует распространению резистентности в отличие от применения антибиотиков.

### Заключение

Основная роль бактериальной коммуникации заключается в координировании и потенцировании возможностей по адаптации микроорганизмов в неблагоприятных условиях, синхронизации экспрессии многих генов, в том числе участвующих в формировании факторов патогенности и распространении устойчивости к противомикробным препаратам.

### Литература

- Whiteley, M. Bacterial quorum sensing: the progress and promise of an emerging research area / M. Whiteley, S. P. Diggle, E. P. Greenberg // *Nature*. – 2017. – Vol. 15, № 551. – P. 313-320. – doi: 10.1038/nature24624.
- Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase / A. Eberhard [et al.] // *Biochemistry*. – 1981. – Vol. 20, № 9. – P. 2444-2449. – doi: 10.1021/bi00512a013.
- Subramani, R. Bacterial quorum sensing: biofilm formation, survival behavior and antibiotic resistance / R. Subramani, M. Jayaprakashvel // *Implication of Quorum Sensing and Biofilm Formation in Medicine, Agriculture and Food Industry* / ed.: P. V. Bramhachari. – Singapore, 2019. – P. 21-37.
- Артюх, Т. В. Особенности резистентности клинических изолятов *E.coli* и *S.albicans*, образующих биопленку / Т. В. Артюх, Т. Н. Соколова, О. Б. Островская // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 46-54. – doi: 10.22263/2312-4156.2021.1.46. – edn: HODBXP.
- Wellington, S. Quorum sensing signal selectivity and the potential for interspecies cross talk / S. Wellington, E. P. Greenberg // *mBio*. – 2019. – Vol. 10, № 2. – Art. e00146-19. – doi: 10.1128/mBio.00146-19.
- Dimension-reduction simplifies the analysis of signal crosstalk in a bacterial quorum sensing pathway / T. Miller [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, iss. 1. – Art. 19719. – doi: 10.1038/s41598-021-99169-0.
- DSF-family quorum sensing signal-mediated intraspecies, interspecies, and inter-kingdom communication / Y. W. He [et al.] // *Trends Microbiol*. – 2023. – Vol. 31, iss. 1. – P. 36-50. – doi: 10.1016/j.tim.2022.07.006.
- Quorum sensing and quorum quenching: how to disrupt bacterial communication to inhibit virulence? / S. Mion [et al.] // *Med Sci*. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 31-38. – doi: 10.1051/medsci/2018310.
- Giannakara, M. Evolution of two-component quorum sensing systems / M. Giannakara, V. L. Koumandou // *Access Microbiol*. – 2022. – Vol. 4, № 1. – Art. 000303. – doi: 10.1099/acmi.0.000303.
- Gossip in the gut: Quorum sensing, a new player in the host-microbiota interactions / G. Coquant [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 27, № 42. – P. 7247-7270. – doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7247.
- Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions / R. G. Abisado [et al.] // *mBio*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – Art. e02331-17. – doi: 10.1128/mBio.02331-17.
- Holoïdovsky, L. Synthesis and evaluation of indole-based autoinducers on quorum sensing in *vibrio cholerae* / L. Holoïdovsky, M. Meijler // *ACS Infect Dis*. – 202. – Vol. 6, № 4. – P. 572-576. – doi: 10.1021/acsinfectdis.9b00409.
- Salmonella spp. quorum sensing: an overview from environmental persistence to host cell invasion / A. Sholpan [et al.] // *AIMS Microbiology*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 238-256. – doi: 10.3934/microbiol.2021015.
- Defoirdt, T. Quorum-sensing systems as targets for antivirulence therapy / T. Defoirdt // *Trends Microbiol*. – 2018. – Vol. 26, № 4. – P. 313-328. – doi: 10.1016/j.tim.2017.10.005.
- Derakhshan, S. Antibiotic susceptibility of human-associated *Staphylococcus aureus* and its relation to agr typing, virulence genes, and biofilm formation / S. Derakhshan, M. Navidinia, F. Hagh // *BMC Infect Dis*. – 2021. – Vol. 21, № 627. – Art. 627. – doi: 10.1186/s12879-021-06307-0.
- Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) system / L. Tan [et al.] // *Front Microbiol*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 55. – doi: 10.3389/fmicb.2018.00055.
- Staphylococcus aureus* RNAlII and its regulon link quorum sensing, stress responses, metabolic adaptation, and regulation of virulence gene expression / D. Bronesky [et al.] // *Ann Rev Microbiol*. – 2016. – Vol. 70. – P. 299-316. – doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095708.
- Competence in *Streptococcus pneumoniae* and Close Commensal Relatives: Mechanisms and Implications / G. Salvadori [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – Vol. 9. – Art. 94. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00094.
- A novel Rap-Phr system in *Bacillus velezensis* NAU-B3 regulates surfactin production and sporulation via interaction with ComA / Z. Liang [et al.] // *Appl Microbiol*

- Biotechnol. – 2020. – Vol. 104, iss. 23. – P. 10059-10074. – doi: 10.1007/s00253-020-10942-z.
20. Three 4-monosubstituted butyrolactones from a regulatory gene mutant of *Streptomyces rochei* 7434AN4 / Y. Misaki [et al.] // *J Biosc Bioeng.* – 2022. – Vol. 133, № 4. – P. 329-334. – doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.01.006.
  21. Mukherjee, S. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments / S. Mukherjee, B. L. Bassler // *Nat Rev Microbiol.* – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 371-382. – doi: 10.1038/s41579-019-0186-5.
  22. Salicylic acid stabilizes *Staphylococcus aureus* biofilm by impairing the agr quorum-sensing system / C. Dotto [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, iss. 1. – Art. 2953. – doi: 10.1038/s41598-021-82308-y.
  23. Chung, L. K. Probiotic fengycins dis(Agr)ee with *Staphylococcus aureus* colonization / L. K. Chung, M. Raffatellu // *Cell Res.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 93-94. – doi: 10.1038/s41422-018-0126-3.
  24. Singh, S. Quorum sensing inhibitors: curbing pathogenic infections through inhibition of bacterial communication / S. Singh, S. Bhatia // *Iran J Pharm Res.* – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 486-514. – doi: 10.22037/ijpr.2020.113470.14318.
  25. Quorum sensing inhibitors from marine microorganisms and their synthetic derivatives / J. Chen [et al.] // *Mar Drugs.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – Art. 80. – doi: 10.3390/md17020080.
  26. PvdQ quorum quenching acylase attenuates *Pseudomonas aeruginosa* virulence in a mouse model of pulmonary infection / P. D. Utari [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2018. – Vol. 8. – Art. 119. – doi: 10.3389/fcimb.2018.00119.
  27. Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors / J. E. Paczkowski [et al.] // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol. 292, № 10. – P. 4064-4076. – doi: 10.1074/jbc.M116.770552.
  28. Repurposing Dimetridazole and Ribavirin to disarm *Pseudomonas aeruginosa* virulence by targeting the quorum sensing system / Y. Yuan [et al.] // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 978502. – doi: 10.3389/fmicb.2022.978502.
  29. Engineering acyl-homoserine lactone-interfering enzymes toward bacterial control / R. Billot [et al.] // *JBC.* – 2020. – Vol. 295, № 37. – P. 12993-13007. – doi: 10.1074/jbc.REV120.013531.
  30. Recent advances in anti-virulence therapeutic strategies with a focus on dismantling bacterial membrane microdomains, toxin neutralization, quorum-sensing interference and biofilm inhibition / O. Fleitas Martínez [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – Art. 74. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00074.
- ### References
1. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature.* 2017;551(7680):313-320. doi: 10.1038/nature24624.
  2. Eberhard A, Burlingame AL, Eberhard C, Kenyon GL, Nealson KH, Oppenheimer NJ. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry.* 1981;20(9):2444-9. doi: 10.1021/bi00512a013.
  3. Subramani R, Jayaprakashvel M. Bacterial quorum sensing: biofilm formation, survival behavior and antibiotic resistance. In: Bramhachari PV, editor. *Implication of Quorum Sensing and Biofilm Formation in Medicine, Agriculture and Food Industry.* Singapore: Springer; 2019. p. 21-37.
  4. Artsiukh TV, Sokolova TN, Astrowskaja AB. The resistance peculiarities of *E.coli* and *C.albicans* clinical isolates forming a biofilm. *Vitebsk medical journal.* 2021;20(1):46-54. doi: 10.22263/2312-4156.2021.1.46. edn: HODBPX. (Russian).
  5. Wellington S, Greenberg EP. Quorum Sensing Signal Selectivity and the Potential for Interspecies Cross Talk. *mBio.* 2019;10(2):e00146-19. doi: 10.1128/mBio.00146-19.
  6. Miller T, Patel K, Rodriguez C, Stabb EV, Hagen SJ. Dimension-reduction simplifies the analysis of signal crosstalk in a bacterial quorum sensing pathway. *Sci Rep.* 2021;11(1):19719. doi: 10.1038/s41598-021-99169-0.
  7. He YW, Deng Y, Miao Y, Chatterjee S, Tran TM, Tian J, Lindow S. DSF-family quorum sensing signal-mediated intraspecies, interspecies, and inter-kingdom communication. *Trends Microbiol.* 2023;31(1):36-50. doi: 10.1016/j.tim.2022.07.006.
  8. Mion S, Rémy B, Plener L, Chabrière É, Daudé D. Quorum sensing and quorum quenching: how to disrupt bacterial communication to inhibit virulence? *Med Sci (Paris).* 2019;35(1):31-38. doi: 10.1051/medsci/2018310.
  9. Giannakara M, Koumandou VL. Evolution of two-component quorum sensing systems. *Access Microbiol.* 2022;4(1):000303. doi: 10.1099/acmi.0.000303.
  10. Coquant G, Aguanno D, Pham S, Grellier N, Thenet S, Carrière V, Grill JP, Seksik P, Gossip in the gut: Quorum sensing, a new player in the host-microbiota interactions. *World J Gastroenterol.* 2021;27(42):7247-7270. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7247.
  11. Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *mBio.* 2018;9(3):e02331-17. doi: 10.1128/mBio.02331-17.
  12. Holoidovsky L, Meijler MM. Synthesis and Evaluation of Indole-Based Autoinducers on Quorum Sensing in *Vibrio cholerae*. *ACS Infect Dis.* 2020;6(4):572-576. doi: 10.1021/acsfeddis.9b00409.
  13. Sholpan A, Lamas A, Cepeda A, Franco CM. *Salmonella* spp. quorum sensing: an overview from environmental persistence to host cell invasion. *AIMS Microbiol.* 2021;7(2):238-256. doi: 10.3934/microbiol.2021015.
  14. Defoirdt T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends Microbiol.* 2018;26(4):313-328. doi: 10.1016/j.tim.2017.10.005.
  15. Derakhshan S, Navidinia M, Haghi F. Antibiotic susceptibility of human-associated *Staphylococcus aureus* and its relation to agr typing, virulence genes, and biofilm formation. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):627. doi: 10.1186/s12879-021-06307-0.
  16. Tan L, Li SR, Jiang B, Hu XM, Li S. Therapeutic Targeting of the *Staphylococcus aureus* Accessory Gene Regulator (agr) System. *Front Microbiol.* 2018;9:55. doi: 10.3389/fmicb.2018.00055.
  17. Bronesky D, Wu Z, Marzi S, Walter P, Geissmann T, Moreau K, Vandenesch F, Caldelari I, Romby P. *Staphylococcus aureus* RNAIII and Its Regulon Link Quorum Sensing, Stress Responses, Metabolic Adaptation, and Regulation of Virulence Gene Expression. *Annu Rev Microbiol.* 2016;70:299-316. doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095708.
  18. Salvadori G, Junges R, Morrison DA, Petersen FC. Competence in *Streptococcus pneumoniae* and Close Commensal Relatives: Mechanisms and Implications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:94. doi: 10.3389/fcimb.2019.00094.

19. Liang Z, Qiao JQ, Li PP, Zhang LL, Qiao ZX, Lin L, Yu CJ, Yang Y, Zubair M, Gu Q, Wu HJ, Borriss R, Gao XW. A novel Rap-Phr system in *Bacillus velezensis* NAU-B3 regulates surfactin production and sporulation via interaction with ComA. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):10059-10074. doi: 10.1007/s00253-020-10942-z.
20. Misaki Y, Takahashi Y, Hara K, Tatsuno S, Arakawa K. Three 4-mono-substituted butyrolactones from a regulatory gene mutant of *Streptomyces rochei* 7434AN4. *J Biosci Bioeng*. 2022;133(4):329-334. doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.01.006.
21. Mukherjee S, Bassler BL. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(6):371-382. doi: 10.1038/s41579-019-0186-5.
22. Dotto C, Lombarte Serrat A, Ledesma M, Vay C, Ehling-Schulz M, Sordelli DO, Grunert T, Buzzola F. Salicylic acid stabilizes *Staphylococcus aureus* biofilm by impairing the agr quorum-sensing system. *Sci Rep*. 2021;11(1):2953. doi: 10.1038/s41598-021-82308-y.
23. Chung LK, Raffatellu M. Probiotic fengycins dis(Agr) ee with *Staphylococcus aureus* colonization. *Cell Res*. 2019;29(2):93-94. doi: 10.1038/s41422-018-0126-3.
24. Singh S, Bhatia S. Quorum Sensing Inhibitors: Curbing Pathogenic Infections through Inhibition of Bacterial Communication. *Iran J Pharm Res*. 2021;20(2):486-514. doi: 10.22037/ijpr.2020.113470.14318.
25. Chen J, Wang B, Lu Y, Guo Y, Sun J, Wei B, Zhang H, Wang H. Quorum Sensing Inhibitors from Marine Microorganisms and Their Synthetic Derivatives. *Mar Drugs*. 2019;17(2):80. doi: 10.3390/md17020080.
26. Utari PD, Setroikromo R, Melgert BN, Quax WJ. PvdQ Quorum Quenching Acylase Attenuates *Pseudomonas aeruginosa* Virulence in a Mouse Model of Pulmonary Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:119. doi: 10.3389/fcimb.2018.00119.
27. Paczkowski JE, Mukherjee S, McCreedy AR, Cong JP, Aquino CJ, Kim H, Henke BR, Smith CD, Bassler BL. Flavonoids Suppress *Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. *J Biol Chem*. 2017;292(10):4064-4076. doi: 10.1074/jbc.M116.770552.
28. Yuan Y, Yang X, Zeng Q, Li H, Fu R, Du L, Liu W, Zhang Y, Zhou X, Chu Y, Zhang X, Zhao K. Repurposing Dimetridazole and Ribavirin to disarm *Pseudomonas aeruginosa* virulence by targeting the quorum sensing system. *Front Microbiol*. 2022;13:978502. doi: 10.3389/fmicb.2022.978502.
29. Billot R, Plener L, Jacquet P, Elias M, Chabrière E, Daudé D. Engineering acyl-homoserine lactone-interfering enzymes toward bacterial control. *J Biol Chem*. 2020;295(37):12993-13007. doi: 10.1074/jbc.REV120.013531.
30. Fleitas Martinez O, Cardoso MH, Ribeiro SM, Franco OL. Recent Advances in Anti-virulence Therapeutic Strategies with a Focus on Dismantling Bacterial Membrane Microdomains, Toxin Neutralization, Quorum-Sensing Interference and Biofilm Inhibition. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:74. doi: 10.3389/fcimb.2019.00074.

## GENERAL PRINCIPLES OF BACTERIAL COMMUNICATION

T. V. Artsiukh<sup>1,2</sup>, E. A. Sidorovich<sup>2</sup>, D. V. Tapalskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*This article presents up-to-date information on the phenomenon of intercellular communication in bacteria, its role in the expression of virulence genes and, in particular, in the spread of antibiotic resistance. The basic principles of quorum functioning inherent in all currently known bacterial communication systems are highlighted. The main signaling molecules (autoinducers) of intraspecies, interspecies, epinephrine and peptide communication have been analyzed. The role of blocking information communication (signaling molecules) between bacteria as an alternative to the discovery of new antibiotics against bacteria with extreme and complete antibiotic resistance have been evaluated.*

**Key words:** quorum sensing, signaling molecules, receptors, gene expression, quorum suppression.

**For citation:** Artsiukh TV, Sidorovich EA, Tapalskiy DV. General principles of bacterial communication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(5):453-459. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-453-459>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Артюх Татьяна Валерьевна / Artsiukh Tatiana, e-mail: taniaartsiukh@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7368-0623

Сидорович Елена Анатольевна / Sidorovich Elena, e-mail: elenasidm@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6829-447X

Тапальский Дмитрий Викторович / Tapalskiy Dmitry, e-mail: tapalskiy@gsmu.by, ORCID: 0000-0002-9484-7848

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.03.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 28.09.2023