

УДК: 57.02/.055: 579.017.32(048.83)

АУТОІНДУКЦІЯ ТА СИГНАЛЬНА ТРАНСДУКЦІЯ: КОМУНІКАТОРНІ СИСТЕМИ В МІКРОБНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

Крестецька С.Л., Нестеренко А.М.

Інститут мікробіології і імунології ім. І.І.Мечникова
АМН України

Вперше феномен координації діяльності в мікробній популяції було виявлено у грам-негативних морських бактерій *Vibrio fischeri* (Nealson *et al.*, 1970) [1]. Зокрема було доведено, що експресія генів, які забезпечують біоломінесценцію, відбувається синхронно, по досягненні популяцією певного рівня щільності. Тригером цього процесу, як з'ясувалося, є низькомолекулярний аутоіндуктор – ацилгомосеринлактон (AHL), що продукується бактерійними клітинами та накопичується в середовищі в мікромолярних концентраціях [2]. На честь осмислення факту існування раніше невідомих сенсорних можливостей, що забезпечують ауторегуляцію кількісних параметрів популяції, ця система отримала назву 'Quorum Sensing' (QS) [2], що можна перекласти як 'відчуження' кворуму¹.

Функціонально QS-система включає медіатори QS-сигналу, механізми їх синтезу, рецепції та використання регуляторами транскрипції певних комплексів генів для координації певних видів біологічної активності (зокрема таких, що забезпечують певні індивідуальні переваги кожному члену популяції виключно за умов досягнення певного кількісного рівня, бактерійного "кворуму").

За останнє десятиріччя такі сигнальні системи виявлені та охарактеризовані для багатьох видів бактерій, а також дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Показана участь QS в регуляції різноманітних фізіологічних процесів, зокрема біосинтезу антибіотиків, формування біоплівки, роїння, плазмідного трансферу, продукції факторів вірулентності, тощо [2-7]. Так, наприклад, показано, що цитотоксичність інвазивних штамів *Pseudomonas aeruginosa* та рівень продукції протеаз достовірно корелює із концентрацією в середовищі AHL ($r > 0.95$, $P < 0.05$) [7], а штами з AHL-дефектним фенотипом не здатні до розвитку продуктивної інфекції [5].

Широка розповсюдженість механізмів ауторегуляції, що базуються на QS виглядає цілком природно, оскільки біологічна доцільність багатьох форм активності, притаманних бактеріям, залежить від кількісних параметрів. Так доцільність біосинтезу антибіотиків, що може створити суттєві конкурентні переваги та підвищити колонізаційний потенціал популяції, визначається можливістю швидкого досягнення ефективної концентрації, - в умовах недостатньої кількості продуцентів ця форма активності

мала б ірраціональний характер, що в природі зустрічається не часто.

Враховуючи репродукційний потенціал мікроорганізмів, здатність популяції забезпечувати координовану експресію певних комплексів генів створює якісно новий рівень можливостей, недосяжний для сукупності автономних еукаріотичних організмів. Відповідно, імовірні перспективи засобів втручання в регуляцію QS-залежних властивостей мікроорганізмів (зокрема таких, що впливають на інфекційний патогенез), зумовлюють підвищений інтерес дослідників до цієї області. На сьогодні охарактеризовано декілька найбільш поширених типів QS сигнальних систем, показана комплексність та ієрархічність їх структури, що містять чисельні механізми позитивної та негативної регуляції [2,5,6]. Крім того показана можливість використання систем цього типу для сприйняття сигнальної інформації інших, навіть максимально віддалених еволюційно, видів [8]. Популярним напрямком є дослідження механізмів сигнальної інтерференції та пошук ефективних інгібіторів QS, особливо актуальний у відношенні збудників QS- залежних інфекцій, що, як правило, відрізняються низькою чутливістю до стандартних форм та засобів антибактеріальної терапії. Саме таким збудником є *P.aeruginosa*, QS- система якої на сьогодні охарактеризована найкращим чином та варта окремої публікації. У цьому огляді ми, у загальних рисах охарактеризуємо найбільш поширені типи QS- систем.

LuxR/I сигнальна система

Цей механізм, вперше виявлений у *V. fischeri*, використовується переважно грам-негативними бактеріями. Люциферазний оперон *V.fischeri* регулюється двома протеїнами: AHL-синтетазою LuxI та рецепторним протеїном і активатором трансдукції LuxR. Гомологи LuxR/I системи, що в якості сигнальної молекули використовують AHL, в інших видів регулюють різноманітні фенотипічні властивості, наприклад біосинтез антибіотиків у *Ervinia*, формування біоплівки та синтез факторів патогенності у *P.aeruginosa* та *E.coli*, феномен роїння та міграційну активність у протеїв, тощо[9].

Структура молекули AHL включає консервативне гомосеринове кільце та варіабельний ацильний ланцюг, з'єднані амідним зв'язком. Субстратами, що використовуються LuxI для синтезу AHL є S-аденозил-метіонін (SAM) та продукти ліпідного метаболізму [10]. Ацильний ланцюг може мати від 4 до 14 атомів вуглецю з замісниками (або без них) в третьому положенні. *P. aeruginosa* продукує одночасно два види медіаторів цього типу: *N*-3-оксо-додеканоїл-гомосерин лактон (3-оксо- C_{12} -HSL) та *N*-бутаноїл-гомосерин лактон (C_4 -HSL). В той час як C_4 -HSL, що містить 4 атоми вуглецю, здатен вільно проходити через клітинну стінку, для 3-оксо- C_{12} -HSL використовується механізм активного транспорту 'multidrug efflux pump' (MexAB-OpfM) [9]. Ідентифіковано 2 AHL, що мають подвійний зв'язок: 7,8-цис-*N*-(3-гідроксітетрадеканоїл)гомосерин лактон у *Rhizobium leguminosarum* [11] та 7,8-цис-*N*-

¹ Певні складнощі перекладу пов'язані з тим, що в українській (так само як і в російській) використанні віддіслівних іменників в назві системи не є природним, тому в подальшому вважаємо за доцільне використання загальноприйнятої аббревіатури QS в тих комбінаціях, в яких вона зустрічається в англомовній літературі, зокрема: QS-система, QS-сигнал, тощо.

(тетрадеканоил)гомосерин лактон у *Rhodobacter sphaeroides* [12].

LuxR- протеїн після розпізнавання та специфічного зв'язування з AHL виконує функції індуктора транскрипції певного комплексу генів. Зв'язок з AHL стабілізує LuxR, який у відсутності сигналу підлягає деградації [13]. Більшість LuxR-протеїнів специфічно розпізнають один вид AHL, однак виявлено гомологи LuxR (наприклад SdiA у *Salmonella enterica*), що здатні до специфічної взаємодії з AHL інших видів мікроорганізмів [14], що свідчить про можливість використання QS- систем у міжвидовому «спілкуванні».

Міжвидова сигнальна інтерференція відбувається і за рахунок наявності у певних мікроорганізмів таких форм ферментативної активності, що здатні забезпечити деградацію AHL (зазвичай це ацилази або лактонази [15]). Дотепним прикладом практичного застосування цього механізму є трансгенні рослини, що експресують лактоназу *Bacillus* та мають резистентність до певних видів QS-залежних бактерійних інфекцій [15].

Показана також здатність AHL модулювати експресію певних генів в багатоклітинних організмах. Так *Medicago truncatula* (модельна рослина з сімейства бобових) у відповідь на AHL глобальним чином змінює білковий метаболізм, наслідком чого є акумуляція більш ніж 150 протеїнів, включаючи ті, що відповідальні за синтез ауксину та флавоноїдів [16]. Синтез речовин, що маскують QS-сигнал спостерігається у *Pisum sativum*, *Coronilla varia*, *Medicago truncatula* [17]. Морська мікроводорість *Delisea pulchra* при контакті з рослинним патогеном *Serratia liquifaciens* продукує галагенований фуранон, що діє як конкурентний інгібітор AHL [9].

В організмі людини лактоназу активність має фермент параоксоназа, що циркулює у плазмі крові у зв'язаному (з ацилкоензимом А ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)) вигляді [18]. Зважаючи на те, що ЛПНЩ є основним пластичним ресурсом для побудови мембранних структур, - ця форма транспорту потенційно здатна забезпечити будь-яку клітину в організмі певними можливостями для деградації AHL. Дослідження в цьому напрямку [19] показали не тільки наявність такого роду активності у певних тканин (зокрема епітелію легенів та colon), але і її індукцію при контакті з певними грам-негативними патогенами.

QS-системи грам-позитивних бактерій

QS- системи, характерні для більшості грам-позитивних організмів базуються на аутоіндукції короткими пептидними молекулами, що взаємодіють з двокомпонентними фосфор-залежними системами активації регуляторів транскрипції [20, 21]. Сенсорним елементом в цих системах виступає гістидінкіназа, що ініціює фосфоріляцію регуляторних протеїнів. Показана участь цих механізмів в регуляції кон'югації, плазмідного трансферу та патогенності у *Enterococcus faecalis* [22], експресії секреторних факторів вірулентності (ліпази, протеази, α -токсини, токсини I, β -гемолізіну, ентеротоксину) у *Staphylococcus aureus* [23]. QS-залежну регуляцію транскрипції у стафілококів забезпечує Agr- оперон (accessory gen regulator) [24]. В якості QS-сигналу використовується AIP (autoinducing

peptide), що кодується геном agrD. AgrB додає до AIP тіолактонне кільце та транспортує у зовнішнє середовище. Рецепторна кіназа AgrC після зв'язування з AIP забезпечує фосфорілювання регулятора транскрипції agr-оперону AgrA. Характерною рисою Agr системи *S.aureus* є високий рівень специфічності взаємодії AIP з рецептором: ініціацію фосфоріляційного каскаду та, відповідно, специфічну відповідь може забезпечити зв'язування лише з власним типом AIP. Зв'язування AgrC з AIP інших штамів *S.aureus* здатне пригнічувати ефект за рахунок конкурентної інгібіції. Виявлено чотири групи специфічності AIP, в межах кожної з яких спостерігається потенціювання індукції у відношенні штамів «своєї групи» та пригнічення QS- залежної активації у відношенні штамів всіх інших груп; певна дивергенція спостерігається і в патогенних властивостях штамів різних за AIP груп [24]. Ці дані знайшли підтвердження і на моделі коінфекції штамми різних за структурою AIP груп: один з штамів повністю пригнічував репродукцію іншого, що супроводжувалось розвитком патологічного процесу, характерного для домінуючого штаму типу [24].

Для катіонного пептиду CSP, що виконує функції аутоіндуктора у QS-системі *S.pneumoniae*, рівень специфічності взаємодії зі своєю рецепторною гістидінкіназою ComD ще вище: конкурентні взаємодії спостерігаються навіть між різними ізолятами одного штаму [25].

LuxS/AI-2 сигнальна система

QS системи окремих видів поєднують механізми, притаманні і грам-позитивним і грам-негативним бактеріям. Так *Vibrio harveyi* продукує два аутоіндуктори (AHL (AI-1) [26] і фуранозилборатдіестер (AI-2)[27]) та має два типи сенсорних кіназ LuxN і LuxQ. У відсутності сигналу ці протеїни є частиною внутрішньої системи фосфорілювання з LuxU та LuxO в якості проміжних продуктів. Фосфорильований LuxO, зв'язаний з σ^{54} , активує транскрипцію малих регуляторних РНК, що дестабілізують сигнал LuxR-протеїну та обмежують активацію транскрипції люциферазного оперону [28]. У присутності специфічного аутоіндуктора ці сенсори дефосфорилують систему, дозволяючи LuxR активувати біоломінісценцію.

Рецептором для AI-2 є періплазматичний протеїн LuxP, що контролює LuxQ, який може функціонувати як кіназа, або як фосфатаза (в залежності від концентрації AI-2)[29]. Синтез AI-2 здійснюється LuxS – ензимом, що приймає участь у метаболізмі метіоніну та SAM, - перетворює S-рібозилгомоцистеїн у гомоцистеїн та 4,5-дігідрокси-2,3-пентандіон. Останній при взаємодії з водою циклізується та утворює декілька типів фуранонів, один з яких є прекурсором AI-2 [30].

Комплексне дослідження функцій LuxS [31] показали, що альтерація експресії певних комплексів генів у luxS- дефектних штамів пов'язана не стільки з блокуванням синтезу AI-2, скільки з порушенням цього метаболічного шляху. luxS-мутанти акумулюють S-рібозилгомоцистеїн, оскільки нездатні перетворити

його на гомоцистеїн, що є необхідним для синтезу метіоніну. Падіння рівня гомоцистеїну призводить до активізації альтернативних шляхів, зокрема його de novo синтезу з використанням оксалоацетату, який є необхідним для синтезу аспартату і т.п. Таким чином виникають порушення багатьох синтетичних та катаболічних шляхів в амінокислотному метаболізмі (<http://www.ecosal.org/ecosal/index.jsp>).

Власно, незважаючи на те, що AI-2 було виявлено і у інших видів [31], - гомологи LuxP, так саме як і гомологи цього сигнального каскаду виявлено лише у *Vibrio sp.*, а функціональна залежність від цього пептиду крім, lux-оперону *Vibrio harveyi*, була доведена лише для lsr оперону *S. typhimurium* [32,33]. Це дає підстави припускати, що для багатьох видів AI-2 може бути лише метаболітом (побічним продуктом синтезу метіоніну), що не виконує функцій аутоіндуктора.

AI-3 (адреналін/норадреналінова) система

Дослідження штамів, дефектних по LuxS дозволили виявити новий тип QS- сигналу. Було показано (M.Walters & V. Sperandio, unpublished results) [9], що luxS-мутанти багатьох видів ентеробактерій мають порушення QS, незалежне від AI-2 (в синтезі якого LuxS бере безпосередню участь), але залежне від іншого аутоіндуктора – AI-3 (синтез якого не залежить від LuxS безпосередньо, але, імовірно, є чутливим до індуктованих дефектом LuxS порушень амінокислотного метаболізму). Нечисельні дані щодо структури AI-3 (J.R. Falck & V. Sperandio, unpublished date) [9] свідчать, що це ароматична речовина без циклічних структур, характерних для інших типів аутоіндукторів.

AI-3 активність була виявлена у багатьох представників інтестинальної мікрофлори, як комменсальної (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* (M.P. Sircili & V. Sperandio, unpublished observations), так і патогенної (*E. coli* O26:H11 and O111ac:H9, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*) [34], що свідчить про імовірну участь цього медіатора у міжвидовому «спілкуванні». Але найбільш інтригуючим фактом стало виявлення агоністичних взаємодій AI-3 QS- системи з адреналіном та норадреналіном [34], що дозволяє припустити наявність у бактерій досить специфічних механізмів рецепції сигнальної інформації організму хазяїна.

Адренергічна медіація (поряд з холінергічною, серотонінергічною та пуринергічною) широко використовується в т.з. кишковій нервовій системі – enteric nerve system (ENS), що є відносно самостійним інтегративним утворенням в межах вегетативної нервової системи із широким спектром медіаторів (у т.ч. субстанція P, вазоактивний інтестинальний пептид, енкефаліни, тощо) [35]. Суміш адреналіну та норадреналіну (симпатін) виділяється кінчиками симпатичних нервових волокон ENS та забезпечує регуляцію моторної та секреторної функцій кишечника [35]. Крім того, адреналін є 'стресовим гормоном', концентрація якого в крові підвищується у відповідь на широкий спектр стресових впливів, до яких, безумовно, належить і пошкодження слизової оболонки ГІТ патогенною мікрофлорою, що за наявності чутливої до адреналового сигналу QS-системи, має забезпечувати потенціювання ефекту.

Функціональні можливості QS AI-3- типу чудово ілюструє патогенна ешерихія *E. coli* O157:H7 (EHEC), що має дуже низьку інфекційну дозу (від 50 КУО) із відповідним епідемічним значенням, яке усугубляється наявністю клінічних проблем, пов'язаних з суперечливістю даних щодо доцільності етиотропної терапії цієї інфекції (з урахуванням підвищення ризику розвитку гемолітичного уремичного синдрому[36]).

Більшість факторів патогенності EHEC контролює LEE- регулон, що містить п'ять основних оперонів, які кодують секреторну систему третього типу (TTSS), адгезин (інтімін) та рецептор для цього адгезину Tir, який транслокується у епітеліальну клітину завдяки бактерійній TTSS[37]. Було показано[34], що для активації експресії LEE та флагелярного оперону використовуються характерні для QS двокомпонентні системи, індукція яких відбувається під впливом AI-3, а також адреналіну та норадреналіну. Оскільки AI-3 продукується резидентною інтестинальною мікрофлорою, принаймні на ранніх етапах інфекції експресія QS-контрольованих генів у EHEC може відбуватися відносно незалежно від кількісних параметрів популяції, що імовірно і пояснює низьку інфекційну дозу. Проте, нескладно припустити, що підвищення концентрації адреналіну та норадреналіну більше корелює з щільністю популяції та інтенсивністю синтезу Stx (шигтоксину EHEC), відповідального за більшість симптомів геморагічного коліту та гемолітичного уремичного синдрому). Крім того, показано, що ефект індукції катехоламінами росту EHEC, а також *Salmonella enterica* та *Yersinia enterocolitica* блокують антагоністи адренергічних і допамінергічних рецепторів [38], що може мати певне прикладне значення.

Наявність AI-3 типу QS у нормальної інтестинальної мікрофлори може надбавати клінічне значення і при хронічних стресах та симпатикотонії різноманітного походження, що може пояснити патогенетичні механізми розвитку стійких кількісних та якісних порушень кишкового бактеріоценозу у певних категорій пацієнтів.

На закінчення можна сказати, що бактерійні QS-системи, з певними припущеннями, можна вважати найдревнішим прототипом досить складних регуляторних систем вищих організмів (зокрема нейроендокринної та імунної), що використовують медіатори для координації функцій різноманітних типів клітин для досягнення адекватної адаптаційної реакції на тканинному, органному та організменному рівнях.

Література

1. Neilson, K.H., Platt, T., Hastings, J.W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system // *J. Bacteriol.* - 1970.- Vol.104.-P. 313–322.
2. Fuqua, W.C., Winans, S.C., and Greenberg, E.P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density responsive transcriptional regulator // *J. Bacteriol.* - 1994.-Vol.176.- P.269–275.

3. Reading, N.C., V.Sperandio. Quorum sensing: the many languages of bacteria // FEMS Microbiol Lett 254 (2006) 1–11
4. Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. Whitehead, N.A., Barnard, M.L., Slater, H., Simpson, N.J.L., Salmond, G.P.C.// FEMS Microbiol Rev.- 2001.- Vol.25.- P.365–404.
5. Camara, M., Williams, P., Hardman, A. Controlling infection by tuning and turning down the volume of bacterial small-talk // Lancet Infect Dis.- 2002.-Vol. 2.- P.667–676.
6. Fuqua, C., and Greenberg, E.P. Listening on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling // Nat Rev Mol Cell Biol.- 2002.-Vol.3.- P.685–695.
7. Invasive strains of *Pseudomonas aeruginosa* are able to cause epithelial cell cytotoxicity that is dependent on bacterial cell density. H Zhu, SJ Thuruthyl, Willcox // Clinical & Experimental Ophthalmology.-2000.-28 (3), 201–204.
8. Bacteria–host communication: the language of hormones. Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB // Proc Natl Acad Sci USA.- 2003.-100.- P.8951–8956.
9. Quorum sensing: the many languages of bacteria. Nicola C. Reading, Vanessa Sperandio // FEMS Microbiology Letters.- 2006.- V.254.- P.1-11.
10. Enzymatic synthesis of a quorum-sensing autoinducer through use of defined substrates More M.I., Finger L.D., Stryker J.L., Fuqua C., Eberhard A., Winans S.C. // Science.- 1996.- V. 272.-P.1655–1658.
11. Cell-to-cell signaling in the symbiotic nitrogen-fixing bacterium *Rhizobium leguminosarum*: autoinduction of stationary phase and rhizosphere-expressed genes. Gray, K. M., J. P. Pearson, J. A. Downie, B. E. A. Boboye, and E. P. Greenberg.// J. Bacteriol.- 1996.- V.178.- P.372-376
12. A quorum-sensing system in the free-living photosynthetic bacterium *Rhodobacter sphaeroides*. Puskas, A., E. P. Greenberg, S. Kaplan, and A. L. Schaefer. //J. Bacteriol.- 1997.- V.179.- P.7530-7537
13. Zhu J., Winans S.C. Autoinducer binding by the quorum sensing regulator TraR increases affinity for target promoters in vitro and decreases TraR turnover rates in whole cells // Proc Natl Acad Sci USA.-1999.-96: 4832–4837.
14. SdiA of *Salmonella enterica* is a LuxR homolog that detects mixed microbial communities. Michael B., Smith J.N., Swift S., Heffron F., Ahmer B.M. // J Bacteriol.- 2001.- V.183.- P.5733–5742.
15. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. Dong Y.H., Wang L.H., Xu J.L., Zhang H.B., Zhang X.F., Zhang L.H. // Nature.- 2001.- V. 411.- P.813–817.
16. Gao, M., Teplitski, M., Robinson, J.B., and Bauer, W.D. Production of substances by *Medicago truncatula* that affect bacterial quorum sensing. Mol Plant Microbe Interact.- 2003.-V.16.-P. 827–834.
17. Extensive and specific responses of a eukaryote to bacterial quorum-sensing signals. Mathesius U, Mulders S, Gao M, Teplitski M, Caetano-Anolles G, Rolfe BG & Bauer W.D. // Proc Natl Acad Sci USA.- 2003.-V.100.- P.1444–1449.
18. Analysis of active-site amino-acid residues of human serum paraoxonase using competitive substrates. David T. Yeung, David E. Lenz, Douglas M. Cerasoli// FEBS Journal.- 2005.- V.272.- P. 2225–2230.
19. Inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia. Chun CK, Ozer EA, Welsh MJ, Zabner J & Greenberg EP // Proc Natl Acad Sci USA .-2004.- 101: 3587–3590.
20. Cell-cell communication in Gram-positive bacteria. Dunny, G. M., and B. A. B. Leonard.//Annu. Rev. Microbiol. -1997.-51:527-564
21. Thinking and decision making, bacterial style: Bacterial Neural Networks, Obernai, France, 7th–12th June 2002. Judith P. Armitage, Charles J. Dorman, Klaas Hellingwerf, Rudiger Schmitt //Molecular Microbiology. -2003.- V.47.- N2.- P.583–593
22. Dunny, G. M., H. Hirt, and S. Erlandsen. Multiple roles for enterococcal sex pheromone peptides in conjugation, plasmid maintenance and pathogenesis, p. 117-138. In R. England, G. Hobbs, N. Bainton, and D. M. Roberts (ed.), Microbial signalling and communication. University Press, -1999.Cambridge, United Kingdom.
23. Teresa R. de Kievit ,Barbara H. Iglewski. Bacterial Quorum Sensing in Pathogenic Relationships . //Infection and Immunity.- 2000.- V.68.- N9.-P. 4839-4849.
24. Novick R.P. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence // Mol. Microbiol.- 2003.- 48: 1429–1449.
25. Natural competence in the genus streptococcus: evidence that streptococci can change phenotype by interspecies recombinational exchanges. Havarstein LS, Hakenbeck R & Gaustad P // J Bacteriol.- 1997.- 179: 6589–6594.
26. Bassler B.L.,Wright M., Silverman M.R. Multiple signaling systems controlling expression of luminescence in *Vibrio harveyi*: sequence and function of genes encoding a second sensory pathway. //Mol Microbiol.- 1994.-V.13.- P. 273–286.
27. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorssealaer A, Pelczer I, Bassler BL., Hughson F.M. // Nature.- 2002.-V.415.- P. 545–549.
28. The small RNA chaperone Hfq and multiple small RNAs control quorum sensing in *Vibrio harveyi* and *Vibrio cholerae*. Lenz DH, Mok KC, Lilley BN, Kulkarni RV, Wingreen N.S., Bassler B.L.// Cell.- 2004.- V.118.- P. 69–82.
29. Freeman J.A., Bassler B.L. A genetic analysis of the function of LuxO, a two-component response regulator involved in quorum sensing in *Vibrio harveyi*. Mol Microbiol 1999;31: 665–677.
30. Regulation of LuxPQ receptor activity by the quorum-sensing signal autoinducer-2. Neiditch M.B., Federle M.J., Miller S.T., Bassler B.L., Hughson F.M. //Mol.Cell.- 2005.-V.18.- P. 507–518.
31. Xavier K.B., Bassler B.L. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. //Curr Opin Microbiol.- 2003.- V.6.- P.191–197.
32. Taga M.E., Semmelhack J.L., Bassler B.L. The LuxS-dependent autoinducer AI-2 controls the

- expression of an ABC transporter that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. //Mol. Microbiol.- 2001.- 42.-P. 777–793.
33. Taga M.E., Miller S.T., Bassler B.L. Lsr-mediated transport and processing of AI-2 in *Salmonella typhimurium*.// Mol. Microbiol.- 2003.-50.- P.1411–1427.
34. Bacteria–host communication: the language of hormones. Sperandio V, Torres A.G., Jarvis B., Nataro J.P., Kaper J.B. //Proc Natl Acad Sci USA.- 2003.- V.100.- P. 8951–8956.
35. Заболевания вегетативной нервной системы. А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, Л.Г.Голубев и др./Под ред А.М.Вейна.- М.: Медицина, 1991.- 624 с.
36. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol.- 2004.- V.2.- P.123–140.
37. Jarvis K.G., Giron J.A., Jerse A.E., McDaniel T.K., Donnenberg MS, Kaper JB Enteropathogenic *Escherichia coli* contains a putative type III secretion system necessary for the export of proteins involved in attaching and effacing lesion formation.// Proc Natl Acad Sci USA -1995.-V.92.- P.7996–8000.
38. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. Primrose P.E. Freestone, Richard D. Haigh, Mark Lyte //BMC Microbiology.- 2007, 7:8 <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/7/8>

УДК: 57.02/.055: 579.017.32(048.83)

**АУТОИНДУКЦІЯ ТА СИГНАЛЬНА
ТРАНСДУКЦІЯ: КОМУНІКАТОРНІ СИСТЕМИ В
МІКРОБНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ.**

Крестецька С.Л., Нестеренко А.М.

**Інститут мікробіології і імунології ім.І.І.Мечникова
АМН України**

Відкриття механізмів міжклітинної комунікації в бактерійних популяціях похитнуло традиційні уявлення про автономність еукаріотичного існування, в межах яких вважалося, що спектр доступної для сприйняття інформації у мікроорганізмів обмежено екзогенними сигналами, які стосуються виключно придатності умов зовнішнього середовища для існування (зокрема, доступності пластичних і енергетичних ресурсів, рН, температури, тощо). Більш ніж 30 років тому була виявлена здатність бактерій координувати свою поведінку в межах популяції. На сьогодні у багатьох видів описано різноманітні механізми продукції, рецепції та використання сигнальної інформації для регуляції експресії певних комплексів генів. Доведена наявність міжвидової сигнальної інтерференції. Більш того, показано, що в процесі еволюції саме ці механізми стали використовуватись для сприйняття та використання сигнальної інформації багатоклітинних організмів, що дозволяє говорити про існування принципово нового рівня регуляції адаптаційної поведінки в мікробних популяціях. До вашої уваги пропонується короткий огляд загальних положень та окремих напрямків дослідження в галузі, що небезпідставно вважається сферою найбільш динамічного розвитку в сучасній мікробіології.

Ключові слова: QS, аутоіндуктор, міжклітинна сигнальна трансдукція

УДК: 57.02/.055: 579.017.32(048.83)

**АУТОИНДУКЦИЯ И СИГНАЛЬНАЯ
ТРАНСДУКЦИЯ: КОМУНИКАТОРНЫЕ
СИСТЕМЫ В МИКРОБНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ.**

Крестецкая С.Л., Нестеренко А.М.

**Институт микробиологии и иммунологии им.
И.И.Мечникова АМН Украины**

Открытие механизмов межклеточной коммуникации в бактериальных популяциях пошатнуло традиционные представления об автономности эукариотического существования, в рамках которых считалось, что спектр доступной для восприятия информации у микроорганизмов ограничен экзогенными сигналами, характеризующими пригодность внешней среды для существования (в частности, доступности пластических и энергетических ресурсов, рН, температуры и т.п.). Более 30 лет назад была обнаружена способность бактерий координировать своё поведение в рамках популяции. Н сегодня у многих видов описаны разнообразные механизмы продукции, рецепции и использования сигнальной информации для регуляции определённых комплексов генов. Доказано наличие межвидовой сигнальной интерференции. Более того, показано, что в процессе эволюции именно эти механизмы стали использоваться для восприятия и использования сигнальной информации многоклеточных организмов, что позволяет говорить о существовании принципиально нового уровня регуляции адаптационного поведения в микробных популяциях. Вашему вниманию предлагается краткий обзор общих положений и отдельных направлений исследования в области, которая небезосновательно считается сферой наиболее динамичного развития в современной микробиологии.

Ключевые слова: QS; аутоиндуктор; межклеточная сигнальная трансдукция

UDC: 57.02/.055: 579.017.32(048.83)

**AUTOINDUCTION AND SIGNAL
TRANSDUCTION: COMMUNICATION SYSTEMS
IN MICROBIAL POPULATIONS**

Krestetska S.L., Nesterenko A.M

**The Mechnikov Institute of microbiology and
immunology**

The discovery of intercellular communication mechanisms in bacterial populations has shaken the conception of eukaryotic autonomous existence, according to which it was considered that the spectrum of information, that is available for perception in microorganisms is restricted to exogenous signals, concern only the surrounding conditions for existence (in particular, availability of plastic and energetic resources, pH, temperature, and so on). More than 30 years ago the ability of bacterial population to coordinate their behavior was discovered. At present in many species various mechanisms of production, reception and utilization of signal information for regulation of expression of certain genetic complexes were described. The existence of interspecies signal

interference was demonstrated. Moreover, it was shown that in evolution process these very mechanisms were used for signal information perception and utilization in multicellular organisms, which allows speaking about existence of principally new level of adaptation behavior regulation in microbial populations. We call your attention to a short review of general theses and separate trends of research in the field that is considered for good reason to be the sphere of the most dynamic development in modern microbiology.

Key words: quorum sensing; autoinducer; cell-to-cell signalling.