

Бактериальное «общение»

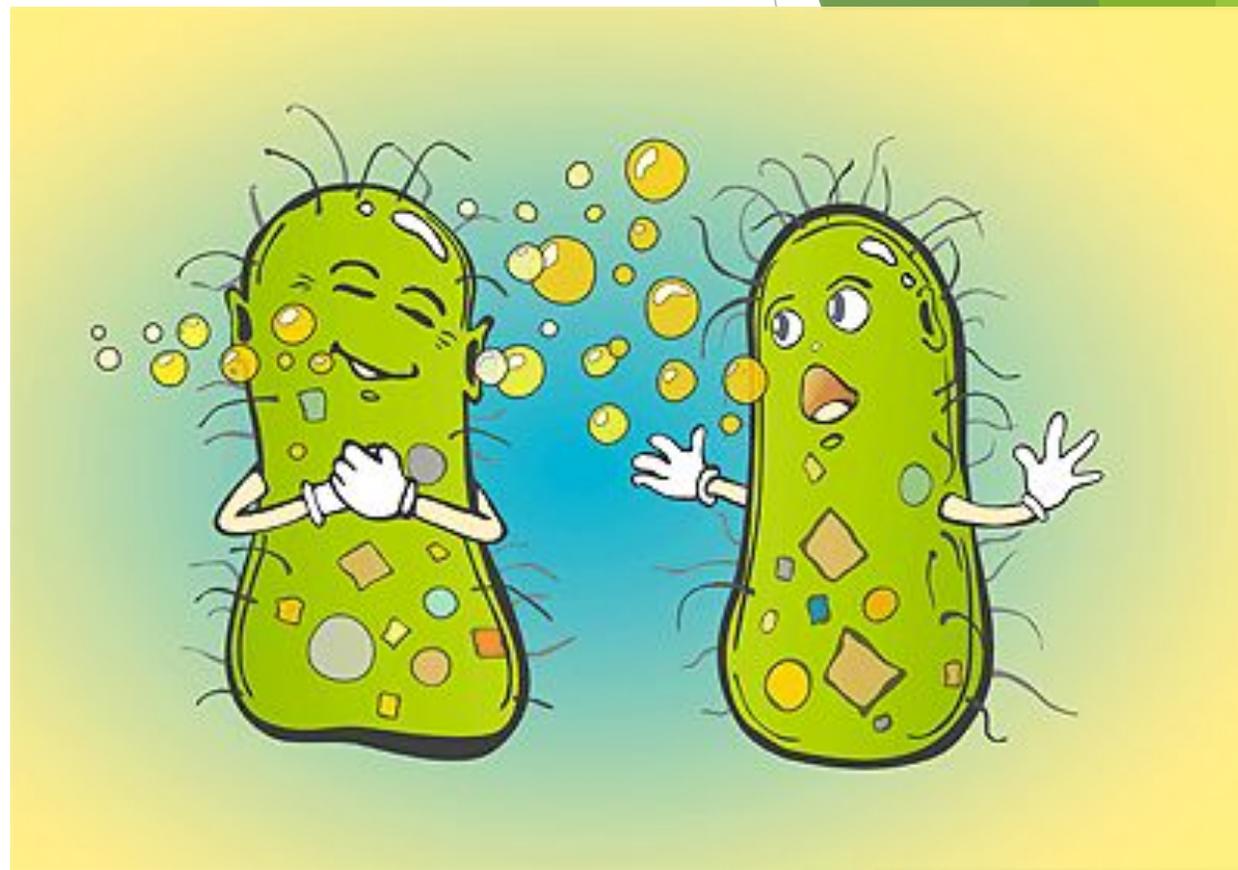
Подготовила студентка II курса

5-а группы

Гулиева Эфсане

Еще с 1960-го года, ученые, исследуя свойство люминесценции бактерий *Vibrio fischeri* заметили, что те начинают излучать свет только после того, как достигают определенной численности. Таким свойством обладают практически все бактерии, включая патогенные для организма человека.

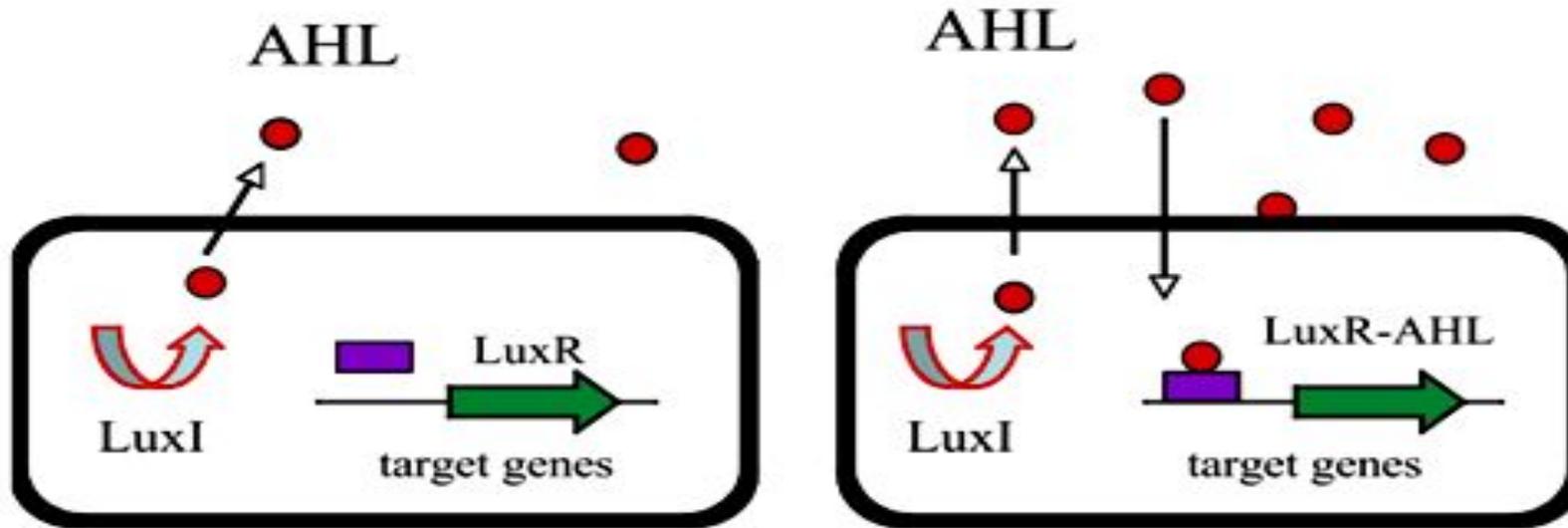
Большинство исследуемых механизмов основывается на том, что бактерии при определенных условиях среды могут синтезировать вещества (аутоиндукторы), устанавливающие коммуникационную связь между бактериями одного вида для совместного выполнения каких-либо действий. Такой механизм коммуникации получил название «чувство кворума» (англ. «quorum sensing», QS).



Актуальность



На данный момент перед человечеством стоит огромнейшая проблема - ускоренное приобретение патогенными бактериями антибиотикорезистентности и образование биопленок патогенными микроорганизмами, что является причиной большинства внутрибольничных инфекций. Изучение «чувства кворума» позволит в будущем перейти на новый этап борьбы с патогенными микроорганизмами, который, возможно, окажется более эффективным.



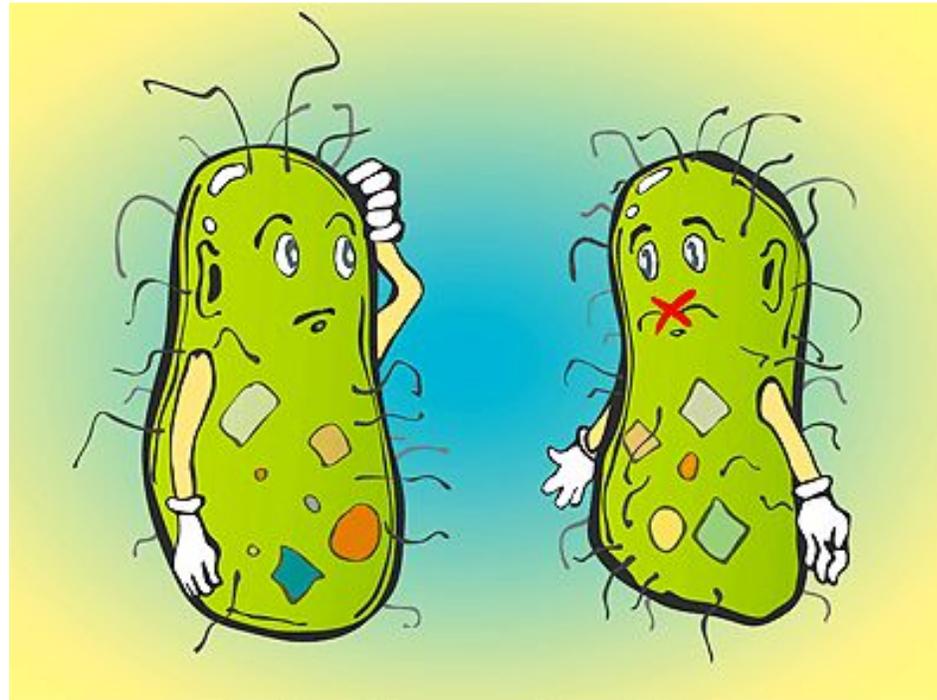
Поскольку число бактериальных клеток в популяции вследствие их размножения возрастает, то пропорционально повышается и концентрация АИ в окружающей эти клетки среде. Определяя внеклеточную концентрацию АИ, бактерии измеряют плотность собственной популяции (внутривидовая коммуникация), а в ряде случаев и популяций, сосуществующих с ними других видов бактерий (межвидовая коммуникация).

Одни АИ связываются с мембранными рецепторами, расположенными на поверхности бактериальной клетки, в то время как другие способны проникать через мембрану и связываться с внутриклеточными рецепторами. После связывания с рецептором АИ активируют широкий спектр эффекторных систем, через посредство которых осуществляется регуляция экспрессии множества бактериальных генов, в том числе генов, кодирующих сигнальные белки, ответственные за передачу генерируемого АИ сигнала.

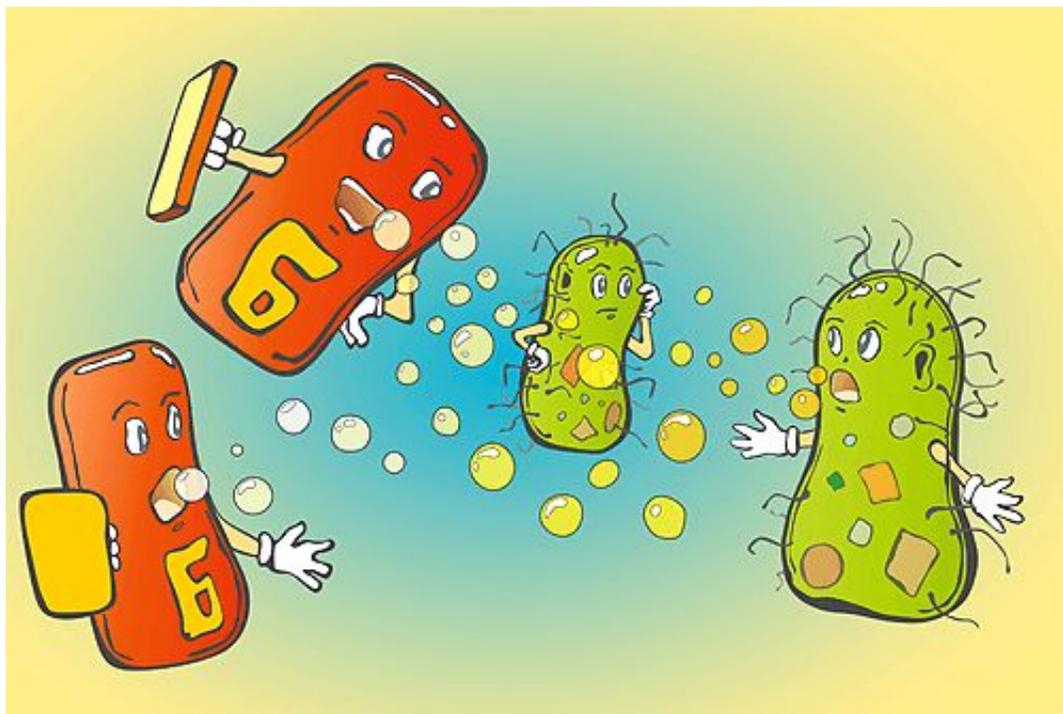
Название системы	Сигнальная молекула	Рецепция	Запуск транскрипции	Синтаза(фермент)	Пример
Система первого типа (AI-1), также известная, как AHL-зависимая	Ацилгомосеринлактоны (AHL)	Гомологи белка Lux-R	-	Гомологи белка Lux-L и AinS	Грамотрицательные бактерии (в том числе холерный вибрион – <i>Vibrio cholerae</i> и Синегнойная палочка – <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Система второго типа (AI-2)	Циклические производные дигидроксипентадиона (DPD)	Поверхностный или внутриклеточный фермент с киназной активностью (Lux-P, LsrB)	Цитоплазматический фермент с фосфатазной активностью (дефосфорилирует сигнальную молекулу)	Гомологи белка Lux-S	Впервые описана у <i>Vibrio harvei</i> , затем обнаружена у многих грамотрицательных и грамположительных бактерий
Система третьего типа (AI-3)	Соединения близкие по структуре адреналину и норадреналину	Белки семейства Qse	Неизвестно	Сигнальные молекулы продуцирует хозяин (!)	Представители семейства Enterobacteriaceae (<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i>)
Пептидная система регуляции	Короткие циклические регуляторные пептиды	Гистидиновая киназа (у золотистого стафилококка – AgrC) + цитоплазматический регулятор	Множество факторов транскрипции	В синтезе участвуют продукты генов agrD(золотистый стафилококк)или fsrD(энтерококк)	Грамположительные бактерии (наиболее изучены у <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Enterococcus faecalis</i>)

Ингибиторы продукции сигнала («кляп»)

Такие вещества заставят бактерию замолчать в прямом смысле, так как клетка просто перестанет производить сигнальные молекулы. Зная путь биосинтеза индуктора, можно подобрать аналоги предшественников, которые будут нарушать работу ферментов-синтаз.



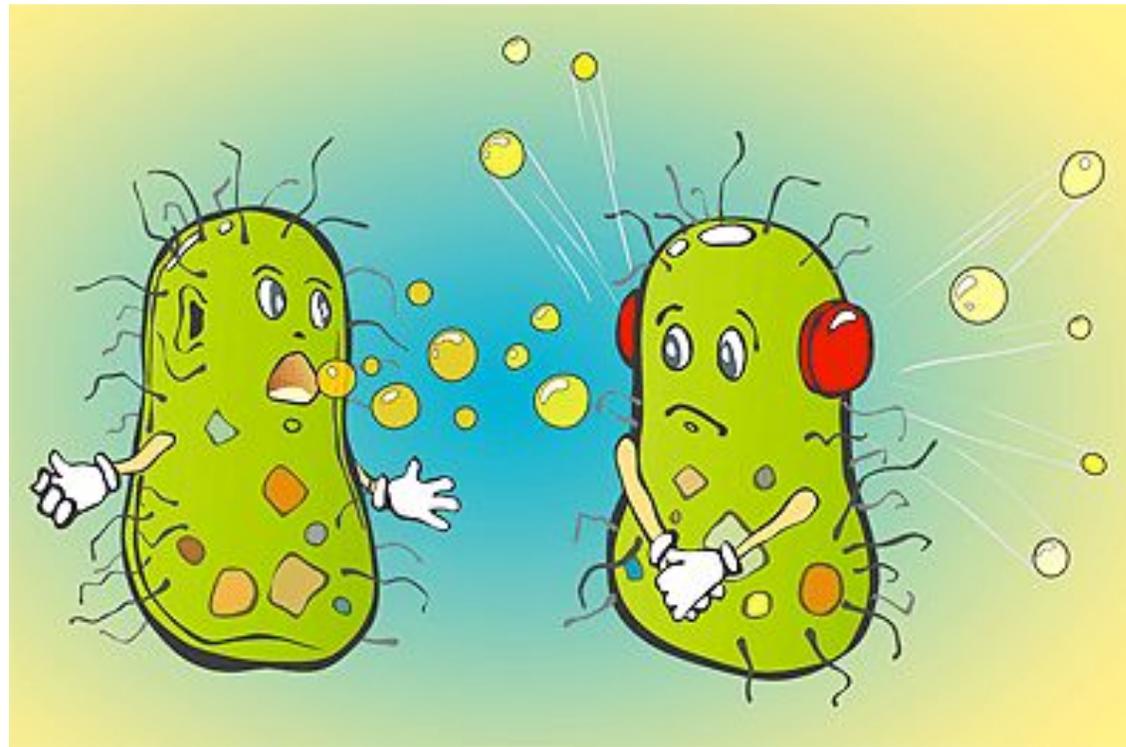
Ингибиторы распространения сигнала («глушилка»)



Если бактерию нельзя заставить просто замолчать, то можно — тоже с помощью химических агентов — значительно подпортить качество межклеточной связи. Перспективным инструментом могут быть ферменты, разлагающие сигнальные молекулы. В частности, AHL могут разлагаться лактоназами, ацилазами и оксидоредуктазами.

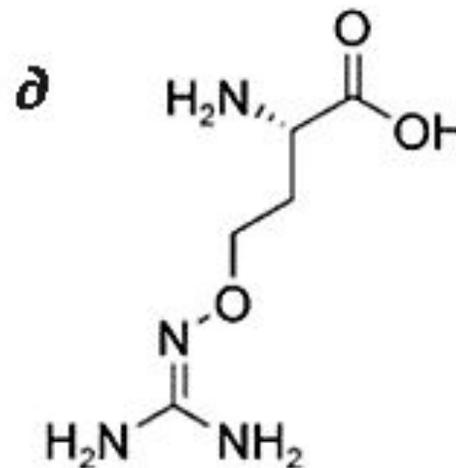
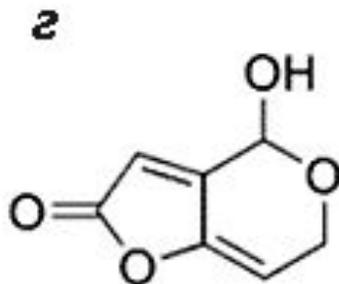
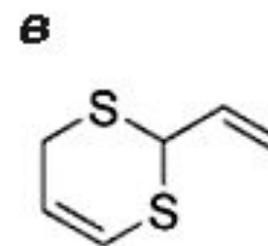
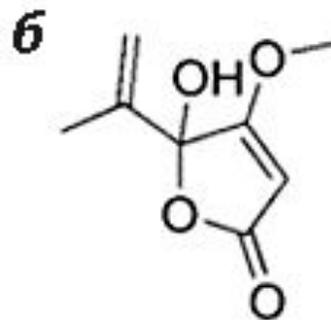
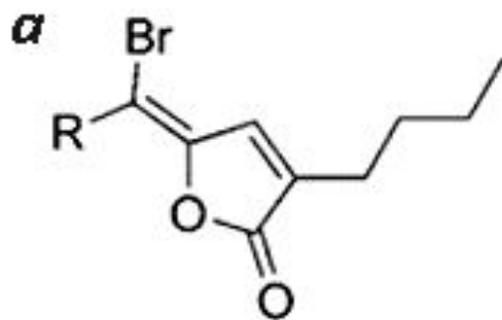
Ингибиторы рецепции сигнала («затычка»)

А еще можно заставить бактерию не воспринимать посылаемые соседями сигналы. Для этого нам нужно ингибировать рецепцию за счет конкурентного связывания со специфическим сайтом рецептора. В случае AHL порой достаточно изменить (желательно в большую сторону) длину ацильного хвоста сигнальной молекулы. Хвост можно сделать не только длиннее, но и жестче, обогатив его ненасыщенными связями.



Блокаторы природного происхождения

а — Бромированный фуранон из водоросли *Delisea pulchra*. б — Пеницилловая кислота из грибов рода *Penicillium*. в — Циклическое серосодержащее соединение, выделенное из чеснока. г — Патулин из *Penicillium*. д — L-канаванин из люцерны усеченной (*Medicago truncatula*).



«Антикворумная» прививка

Среди ингибиторов QS животного происхождения особый интерес представляют моноклональные антитела, полученные с применением гаптенных (полуантигенов – соединений, способных вызывать синтез антител только в связке с другой молекулой), содержащих лактамное кольцо. Было показано, что иммунизация мышей, зараженных синегнойной палочкой, бычьим сывороточным альбумином, связанным с сигнальной молекулой (3-оксододеканоилгомосеринлактоном), приводит к существенному увеличению их выживаемости.



Таким образом, «антикворумные» прививки могут предупреждать заражение организма патогенными микроорганизмами, а также, если они все же попали в него, предотвратить увеличение их количества.

Выводы

Несмотря на то, что структура сигнальных молекул у некоторых бактерий до сих пор не ясна, механизм бактериальной коммуникации уже известен. Путем синтеза *de novo* и из природных материалов получено огромное количество соединений, способных блокировать бактериальное общение на самых разных стадиях. «Антикворумные» препараты многими рассматриваются как альтернатива антибиотикам, как новое поколение лекарств будущего.