

Л.М.Куклева, Г.А.Ерошенко

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КОММУНИКАЦИЯ QUORUM SENSING
У ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ РОДА YERSINIA

ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

В обзоре рассмотрены ключевые элементы системы *quorum sensing* у грамотрицательных бактерий, а также суммированы имеющиеся в литературе данные об особенностях функционирования системы межклеточной коммуникации у трех патогенных иерсиний – *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*.

Ключевые слова: патогенные иерсинии, система межклеточной коммуникации, сигнальные молекулы, воздействие *quorum sensing* на жизнедеятельность и вирулентные свойства.

В последние годы накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о способности бактерий осуществлять координированную деятельность, наличие которой раньше считалось прерогативой многоклеточных организмов [19]. Взаимодействие отдельных клеток в бактериальной популяции необходимо для ее выживания в меняющихся экологических условиях, а также для установления симбиотических или паразитических взаимоотношений с многоклеточными организмами – животными и растениями [45].

Координированная деятельность клеток и постоянный обмен информацией между бактериями в популяции осуществляется с помощью специализированных химических молекул – аутоиндукторов, названных так из-за способности стимулировать свой собственный синтез [12]. Сигнальные молекулы – аутоиндукторы свободно диффундируют через клеточные мембраны и обеспечивают условия, при которых клетка приобретает способность реагировать на любое изменение внутриклеточной концентрации этих веществ и включать или выключать те или иные группы генов. В целом это явление получило название *quorum sensing*, поскольку оно отражает способность бактерий контролировать экспрессию генов и синхронизировать поведение клеток при достижении определенного размера популяции (достижение «*quorum*») [12]. Система *quorum sensing* регулирует целый ряд активностей у различных бактерий, в том числе образование биопленок, биолюминесценцию, перенос плазмид, синтез антибиотиков, споруляцию, экспрессию генов вирулентности [1, 2, 7].

К настоящему времени способность к межклеточной кооперации обнаружена более чем у 50 различных видов микроорганизмов, а количество генов, контролируемых системой *quorum sensing*, у различных бактериальных видов составляет от 5 до 25 % от общего числа генов [17]. Система *quorum sensing* хорошо изучена у бактерий родов *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и других. В то же время сведения о функционировании этих систем у патогенных иерсиний весьма немногочисленны и противоречивы. В связи с этим целью настоящего обзора явилось рассмотрение ключевых элементов системы *quorum*

sensing у грамотрицательных бактерий и обобщение данных литературы об особенностях функционирования системы межклеточной коммуникации у трех патогенных иерсиний – *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*.

Основными элементами системы *quorum sensing* грамотрицательных бактерий являются: аутоиндукторы; ферменты, ответственные за синтез аутоиндукторов (белки семейства LuxI), и регуляторы транскрипции (белки семейства LuxR), активность которых модулируется самой молекулой аутоиндуктора (рис. 1) [14].

Аутоиндукторы грамотрицательных бактерий. У грамотрицательных бактерий наиболее распространенными аутоиндукторами являются низкомолекулярные химические вещества, относящиеся к классу ацильных производных лактона L-гомосерина (АГЛ), иногда обозначаемых как АИ-1 (аутоиндуктор-1). Эти сигнальные молекулы содержат в своем составе консервативное пятичленное гомосеринлактоновое кольцо и присоединенную к нему через амидную связь вариабельную ацильную боковую цепь (рис. 2) [30].

Молекулы АГЛ, синтезируемые различными бактериальными видами, варьируют по длине цепи и наличию или отсутствию различных радикалов при третьем атоме углерода в боковой цепи. Такие струк-

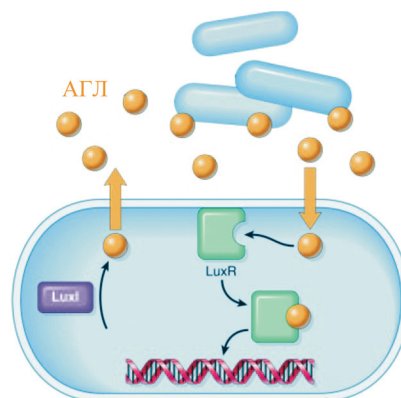


Рис.1. Схематическое представление системы *quorum sensing* у грамотрицательных бактерий:

АГЛ – ацилгомосеринлактон, *LuxI* – фермент ацилгомосерин-синтаза, *LuxR* – регулятор транскрипции [14]

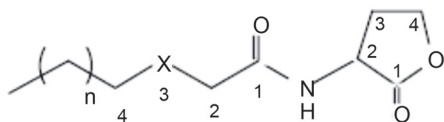


Рис. 2. Общая структура молекулы ацилгомосеринлактона:
 X – возможные замены (H, OH или O) при третьем атоме углерода в боковой цепи; n – количество атомов углерода в боковой цепи [30]

турные различия молекул АГЛ обеспечивают узнавание бактериями собственных сигнальных молекул и их дифференциацию от чужеродных АГЛ [25].

Показано, что бактерии синтезируют как короткоцепочечные АГЛ (4–8 атомов углерода в ацильной группе), свободно диффундирующие через клеточную мембрану, так и длинноцепочечные АГЛ (10–18 углеродных атомов), которые встраиваются в мембрану клетки [13, 31]. Патогенные бактерии, способные к существованию в нескольких экологических нишах, продуцируют различные АГЛ, отличающиеся по своей структуре [46].

Помимо участия в функционировании системы *quorum sensing*, АГЛ могут непосредственно влиять и на поведение клеток эукариотических организмов, в частности, регулируя образование цитокинов, являющихся модуляторами иммунного ответа [32].

АГЛ-синтазы семейства LuxI. Основным классом ферментов, ответственных за синтез АГЛ у грамотрицательных бактерий, являются белки, принадлежащие к семейству LuxI [23]. Система *quorum sensing* впервые обнаружена у морских бактерий *Vibrio fischeri*, у которых она определяет интенсивность биолюминесценции клеток. По названию ключевых элементов *lux*-регулона – *luxI* и *luxR* в настоящее время все подобные системы относят к типу «*luxI-luxR*» [13].

Для синтеза сигнальных молекул АГЛ-синтазы используют S-аденозинметионин и продукты липидного метаболизма [30]. Отличительной особенностью белков этого семейства (описано свыше 100 белков) является наличие в их молекуле одинаковой последовательности из десяти аминокислотных остатков в аминотерминальной части белка [14]. Вариабельность последовательности других участков молекулы определяет специфичность действия АГЛ-синтаз у различных микроорганизмов [44].

Регуляторы транскрипции генов-мишеней *quorum sensing*. Регуляция экспрессии различных бактериальных генов системой *quorum sensing* осуществляется через белки семейства LuxR, которые активируются при связывании с молекулой аутоиндуктора. Белки типа LuxR содержат два функциональных домена. Аминотерминальный (N-терминальный) домен обеспечивает связывание с молекулой АГЛ, а карбокситерминальный (C-терминальный) домен, который составляет две трети длины всей полипептидной цепи, содержит участок связывания с ДНК (рис. 3) [28].

Связывание АГЛ приводит к конформационным изменениям молекулы LuxR и димеризации белка,

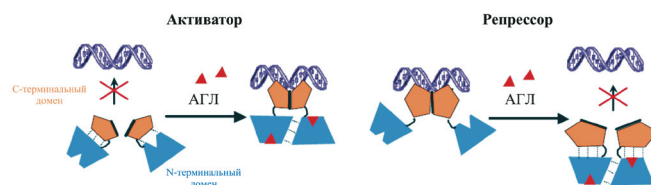


Рис. 3. Схема, представляющая структурные модификации, возникающие в результате связывания АГЛ с активаторными или репрессорными белками семейства LuxR [24]

что является необходимым для прикрепления регулятора к промоторному участку гена-мишени [42, 35]. Белки семейства LuxR взаимодействуют с двухцепочечной ДНК в сайте, получившем название «*lux box*», и имеющем сходное строение у разных видов бактерий. Он представляет собой палиндромные последовательности ДНК размером 20 п.н., расположенные примерно на расстоянии 40 п.н. от начала транскрипции гена-мишени [11].

Большинство белков семейства LuxR являются активаторами. В этом случае N-терминальный домен в отсутствие АГЛ маскирует C-терминальный ДНК, связывающий домен регулятора. Присоединение молекулы АГЛ к активатору индуцирует конформационные изменения, приводящие к активированию ДНК-связывающего домена, прикреплению РНК-полимеразы к промотору и транскрипции генов-мишеней (рис. 3) [33, 35, 42].

Однако некоторые белки типа LuxR являются репрессорами, у которых в отсутствие АГЛ C-терминальный домен в комплексе с ДНК выполняет репрессорные функции. Присоединение молекулы АГЛ к N-терминальному домену приводит к димеризации молекулы и диссоциации комплекса репрессор-ДНК (рис. 3) [24].

Гены, кодирующие гомологи LuxR и LuxI, могут быть расположены на хромосоме или мобильных генетических элементах (плазмиды и транспозоны) и часто локализованы вблизи друг друга [17].

Кроме специфических для грамотрицательных бактерий сигнальных молекул класса АГЛ, у многих из них выявлен неспецифический аутоиндуктор – АИ-2, действующий как универсальный сигнал *quorum sensing*, обеспечивающий межвидовые взаимодействия бактерий. Он найден как у грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [40]. По химическому строению АИ-2 является производным фуранозидов, его продукция контролируется геном *luxS*. Распознавание АИ-2 осуществляет двухкомпонентная система LuxP/LuxQ, которая запускает каскад фосфорилирования, что приводит к изменению транскрипции генов-мишеней [47]. Функция системы *quorum sensing*, сигнальной молекулой которых является АИ-2, для многих бактерий остается невыясненной [7].

В качестве сигнальных молекул могут выступать 4-хинолоны, жирные кислоты и их эфиры, а также ряд других соединений, каждое из которых является специфичным для отдельных видов бактерий [17].

У большинства патогенных бактерий система *quorum sensing* участвует в модулировании экспрессии генов, необходимых для существования бактерий в организме хозяина [46]. Координированная экспрессия факторов вирулентности всеми клетками бактериальной популяции позволяет возбудителю выживать в организме хозяина и успешно преодолевать систему защиты макроорганизма [37].

Наличие системы *quorum sensing* выявлено и у патогенных видов рода *Yersinia* – *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*. В их геноме обнаружены гены, кодирующие белки-гомологи LuxI и LuxR, а в клеточных супернатантах этих возбудителей выявлены различные АГЛ [3, 38, 41].

У всех трех патогенных видов иерсиний система *quorum sensing* изучена недостаточно. Тем не менее, выявлено наличие одной АГЛ-зависимой системы у *Y. enterocolitica* и по две системы у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* [5].

Система *quorum sensing* у возбудителя кишечного иерсиниоза. Первым видом иерсиний, у которого обнаружена система *quorum sensing*, является возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica*. При выяснении функциональной роли системы *quorum sensing* у возбудителя кишечного иерсиниоза было установлено ее влияние на способность клеток *Y. enterocolitica* к активному движению, которое необходимо на начальных этапах развития энтеропатогенной инфекции для обеспечения контакта с клетками кишечного эпителия и проникновения в них [49]. Данные об участии системы *quorum sensing* в патогенезе кишечного иерсиниоза подтверждены фактом выявления аутоиндукторов из группы гомосеринлактонов в тканях мышей, зараженных вирулентным штаммом *Y. enterocolitica* 0:8 серогруппы, что свидетельствует о функционировании системы во время развития инфекционного процесса, вызываемого этим микробом [18].

В клетках *Y. enterocolitica* выявлено два типа аутоиндукторов из группы гомосеринлактонов, которые идентифицированы как 3-окси-С6-ГСЛ и С6-ГСЛ, причем их соотношение в клетке составляет 1:1 [41]. Установлено наличие двух генов, участвующих в реализации межклеточной коммуникации [38, 41]. Продукт одного из этих генов, обозначенного как *yenI*, обладает гомологией с генами белков семейства LuxI и является АГЛ-синтазой, тогда как второй ген – *yenR* детерминирует синтез регуляторного белка, принадлежащего к семейству LuxR. Последующий анализ нуклеотидной последовательности генома штамма *Y. enterocolitica* 8081, представленного в базе данных NCBI GenBank, показал, что YenI является единственным гомологом LuxI, что подтверждает предположение о наличии у возбудителя кишечного иерсиниоза только одной системы *quorum sensing* [5]. Инактивация гена *yenI* приводит к прекращению синтеза АГЛ клетками *Y. enterocolitica*. Дальнейшими исследованиями показано, что YenI, помимо двух короткоцепочечных молекул, обеспечивает синтез

и длинноцепочечных молекул АГЛ, в которых число атомов углерода в боковых цепях составляет 10, 12 и 14 [5]. Длинноцепочечные АГЛ обладают сильной воспалительной и иммуномодулирующей активностью, а также способны непосредственно воздействовать на стенки кровеносных сосудов [36]. В культуральных супернатантах клеток *Y. enterocolitica* обнаружен и неспецифический аутоиндуктор АИ-2, а в геноме – наличие гена *luxS*, детерминирующего синтез этой молекулы [26].

По данным S. Atkinson *et al.* [4], мутация по гену *yenI* (АГЛ-синтаза) не влияет на экспрессию генов *yenR* (регулятор транскрипции), *flhDC* (главный регулятор жгутикового оперона) и *fliA* (регулятор экспрессии белков, участвующих в формировании жгутиков и хемосенсорной системы). Однако в клетках, дефектных по гену АГЛ-синтазы *yenI*, отсутствует основной структурный белок жгутиков – флагеллин FleB, что свидетельствует о влиянии системы *quorum sensing* на синтез этого компонента жгутикового аппарата [2]. Установлено, что регуляция гена *fleB* системой *quorum sensing* осуществляется как на трансляционном, так и на посттрансляционном уровне. Высказано предположение, что регуляция на уровне гена *fleB* через АГЛ-зависимую систему представляет собой эффективный механизм контроля секреции белков жгутикового аппарата, обеспечивающих колонизацию бактериями тканей организма хозяина [4].

Для целого ряда бактерий установлена связь между образованием жгутиков и способностью к формированию биопленки, поскольку штаммы, обладающие сниженной подвижностью, дефектны по образованию биопленки [16, 22]. Однако у *Y. enterocolitica* не выявлено зависимости формирования биопленки от функционирования генов *luxS* и *yenI*, определяющих синтез аутоиндукторов АГЛ и АИ-2 [20]. Возможно, что у *Y. enterocolitica* образование биопленки не находится под контролем системы *quorum sensing*.

Системы *quorum sensing* *Yersinia pseudotuberculosis*. При изучении системы *quorum sensing* у другого патогенного вида рода *Yersinia* – *Y. pseudotuberculosis* – было выявлено наличие, по меньшей мере, 24 различных молекул аутоиндукторов (АГЛ) с боковыми цепями, содержащими от 4 до 15 атомов углерода [29]. Однако подавляющее большинство этих соединений присутствуют в клетке в количестве менее 1 % от общего числа молекул АГЛ и, следовательно, они не могут играть значительную роль в осуществлении межклеточной коммуникации у возбудителя псевдотуберкулеза (рис. 4) [29]. Наибольшее биологическое значение из обнаруженных соединений имеют молекулы АГЛ с 6 и 8 атомами углерода в боковых цепях (рис. 4) [29], что подтверждается их высоким содержанием в бактериальной клетке.

Две из обнаруженных сигнальных молекулы идентичны аутоиндукторам, выявленным у *Y. enterocolitica* (3-окси-С6-ГСЛ и С6-ГСЛ), а молекула 3-охо-С7-АГЛ выявлена только у *Y. pseudotuberculosis*.

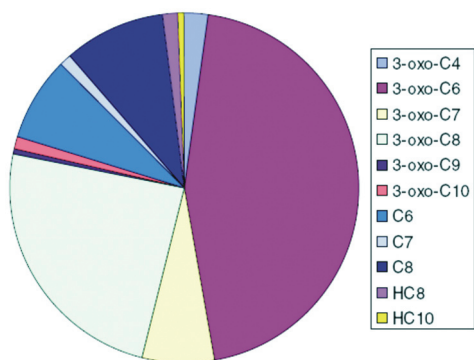


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая соотношение количества различных АГЛ, синтезируемых возбудителем псевдотуберкулеза [29]

sis и отсутствует у других бактерий [5]. Высказано предположение, что способность к синтезу широкого спектра АГЛ с различной длиной ацильной боковой цепи обеспечивает возбудителю псевдотуберкулеза большие преимущества при адаптации к изменяющимся условиям внешней среды [39].

При сравнении профилей АГЛ при различных температурах культивирования *Y. pseudotuberculosis* было установлено, что наибольший уровень продукции этих молекул наблюдается при температуре 22 °С. Он существенно ниже при 28 °С и почти отсутствует при 37 °С. Различия в синтезе АГЛ у возбудителя псевдотуберкулеза не зависят ни от активности АГЛ-синтаз, ни от доступности субстратов для их действия, а определяются чувствительностью лактонового кольца молекулы АГЛ к изменению кислотности окружающей среды [48].

В функционировании системы *quorum sensing* у возбудителя псевдотуберкулеза, как и у других грамотрицательных бактерий, важную роль играют белки семейства LuxR/L. Однако в отличие от *Y. enterocolitica*, возбудитель псевдотуберкулеза содержит две пары LuxR/L гомологов, обозначенных как YpsR/L и YtbR/L [3].

Показано, что обе синтазы – YpsI и YtbI принимают участие в образовании молекул аутоиндукторов, поскольку мутации в любом из генов АГЛ-синтаз – *ypsI* или *ytbI* приводят к прекращению синтеза молекул аутоиндукторов. Установлено, что экспрессия обеих систем *quorum sensing* *Y. pseudotuberculosis* (YpsR/L и YtbR/L) взаимосвязана и осуществляется по иерархическому принципу. Так, гены *ypsRI* осуществляют негативную собственную регуляцию и в то же время позитивно регулируют экспрессию генов *ytbRI*. Система *ytbRI*, в свою очередь, позитивно регулирует собственную экспрессию на уровне генов *ytbI* и *ytbR*, но не влияет ни на экспрессию гена *ypsR*, ни на *ypsI* (рис. 5) [6].

Установлено, что обе системы *quorum sensing* у возбудителя псевдотуберкулеза участвуют в проявлении ряда фенотипических признаков, в том числе способности к клеточной агрегации и подвижности, обусловленной наличием жгутиков (рис. 5) [6].

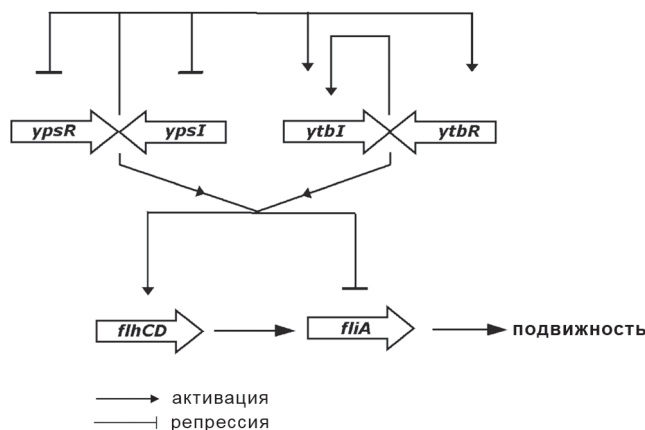


Рис. 5. Модель регуляторного каскада, связанного с *ypsRI* и *ytbRI* генами *quorum sensing* и их воздействием на подвижность *Y. pseudotuberculosis* [6]

Контроль подвижности осуществляется путем изменения экспрессии генов *flhDC* и *fliA* – главных регуляторов жгутикового оперона. АГЛ, синтезируемые при участии белка YtbI, играют двойную роль, активируя *flhDC* (в комплексе с белком YpsR), но репрессируя ген *fliA* (в комплексе с белками YtbR и YpsR). Утрата функциональной активности гена *flhDC* приводит к значительному снижению плавательной активности клеток *Y. pseudotuberculosis*. Таким образом, полученные данные указывают на функциональное взаимодействие двух систем *quorum sensing* у возбудителя псевдотуберкулеза, которое модулирует плавательную активность клеток посредством контроля главных регуляторных генов жгутикового оперона.

Изменение функции гена *flhDC* приводит к снижению не только подвижности, но и способности к образованию биопленки на различных поверхностях [43]. О наличии взаимосвязи между системой *quorum sensing* *Y. pseudotuberculosis* и способностью к образованию биопленки свидетельствует тот факт, что на биотической поверхности клетки «дикого» типа образуют биопленку через 24 часа, а двойные мутанты *ypsI/ytbI* и *ypsR/ytbR* такой способностью не обладают [5].

По-видимому, у *Y. pseudotuberculosis* образование биопленки находится под контролем двух систем *quorum sensing*, в отличие от *Y. enterocolitica*, для которого взаимосвязи между системой *quorum sensing* и образованием биопленки не обнаружено [20].

Система *quorum sensing* у возбудителя чумы. Третий патогенный представитель рода *Yersinia* – возбудитель чумы – отличается от других патогенных иерсиний тем, что он является возбудителем кровяной инфекции, которая передается через укусы инфицированной блохи и существенно отличается по эпидемическим проявлениям от болезней, вызываемых *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Тем не менее, возбудитель чумы, как и псевдотуберкулезный микроб, обладает двумя парами LuxR/L гомологов, кодируемых генами, получившими обозначение

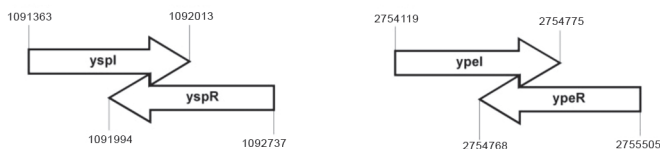


Рис. 6. Сравнительный анализ структуры оперонов *ypsI-ypsR* (*Y. pseudotuberculosis*) и *ypeI-ypeR* (*Y. pestis*) [38]

ypeR/I и *ypR/I*, которые на 99 % идентичны соответствующим генам *Y. pseudotuberculosis* [3, 10].

Установлено, что каждый из LuxR и LuxI гомологов, выявленных у иерсиний, обладает значительным сходством друг с другом. Генетические локусы организованы сходным образом и так, что гены гомологов LuxR и LuxI транскрибируются конвергентно и частично совпадают на участках от 8 до 20 пар нуклеотидов (рис. 6) [34, 38]. Кроме того, у возбудителя чумы, как и у других патогенных иерсиний, обнаружен ген *luxS*, детерминирующий синтез аутоиндуктора АИ-2, который на 89 % идентичен аналогичным генам, выявленным у других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [6].

Клетки *Y. pestis*, как *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, синтезируют короткоцепочечные (6 и 8 атомов углерода в составе ацильной боковой цепи) и длинноцепочечные (10–14 атомов углерода) АГЛ [8, 21].

Сведения об участии системы *quorum sensing* в процессах жизнедеятельности клеток *Y. pestis* крайне незначительны. По данным S. Swift *et al.* [38], гены *ypeI* и *ypeR* не участвуют в экспрессии таких факторов вирулентности как V-антиген, рН6 антиген, активатор плазминогена и липополисахарид. Однако вопрос об участии системы *quorum sensing* в регуляции экспрессии факторов вирулентности возбудителя чумы остается до конца не выясненным, поскольку в 2009 г. H. Gelhaus *et al.* показали, что внесение в среду культивирования *Y. pestis* аутоиндукторов С8- и охС8-АГЛ приводит к подавлению экспрессии гена *lcrV* и снижению продукции соответствующего белка. Кроме того, выявлено еще 14 генов системы секреции III типа, транскрипция которых существенно снижается под воздействием АГЛ, в то время как 44 гена этого аппарата секреции подвержены воздействию этих сигнальных молекул в меньшей степени.

О возможном влиянии системы *quorum sensing* на факторы патогенности возбудителя чумы свидетельствует тот факт, что титры антител к фракции I, рН6 антигену, каталазе, образуемых в ответ на введение кроликам штамма, мутантного по системе *quorum sensing*, ниже, чем титры, индуцируемые штаммом «дикого» типа. Это позволило высказать предположение, что экспрессия этих белков у *Y. pestis* все же контролируется системой *quorum sensing* [9]. Кроме того, показано, что система *quorum sensing* возбудителя чумы прямо или косвенно регулирует синтез сериновой протеазы HtrA, являющейся глобальным регулятором ответа на стрессорные воздействия.

Этот фермент отсутствовал в клетках, дефектных по системе межклеточной коммуникации, что приводило к повышению чувствительности бактерий к окислительному стрессу [9, 27]. При изучении течения чумной инфекции у мышей наблюдали увеличение продолжительности жизни животных, зараженных мутантными по системе *quorum sensing* вариантами, по сравнению с родительским штаммом. Так, при заражающей дозе 10^4 КОЕ средняя продолжительность жизни мышей повысилась от 5,4 (для животных, зараженных родительским штаммом) до 6,7 дней (для мышей, инфицированных *ypeR* мутантом) [38].

Также установлено, что мутанты по генам *ypeI/R*, *ypsI/R* и *luxS* обладают сниженной способностью к образованию биопленки по сравнению с родительскими штаммами, что позволяет предположить участие системы *quorum sensing* в формировании биопленки у возбудителя чумы [8].

Суммируя представленные литературные данные можно сделать заключение, что плотность бактериальной популяции является важным параметром жизнедеятельности клеток, который патогенные иерсинии используют при адаптации к существованию в различных экологических условиях. Для всех трех патогенных иерсиний установлено опосредованное действие системы *quorum sensing* на их патогенные свойства. У *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* это влияние проявляется через воздействие на жгутиковый аппарат, функционирование которого необходимо для эффективного развития энтеропатогенных инфекций. У *Y. pestis* система *quorum sensing*, по-видимому, участвует в регуляции экспрессии некоторых факторов вирулентности, необходимых для инфицирования организма хозяина, а также образования биопленки (чумного блока) в желудочно-кишечном тракте насекомого-переносчика и, следовательно, для эффективной трансмиссии возбудителя. Однако воздействие системы *quorum sensing* на процессы жизнедеятельности патогенных бактерий рода *Yersinia* изучено далеко не достаточно и требует проведения дальнейших разносторонних исследований.

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 07-04-00100, 08-04-00731.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленка как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. Генетика. 2004; 40(11):1–12.
2. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Системы коммуникаций у бактерий и их роль в патогенезе. Мол. генет., микробиол. и вирусол. 2006; 3:22–9.
3. Atkinson S., Throup J., Stewart G., Williams P. A hierarchical quorum-sensing system in *Yersinia pseudotuberculosis* is involved in the regulation of motility and clumping. Mol. Microbiol. 1999; 33:1267–77.
4. Atkinson S., Chang C., Sockett R. *et al.* Quorum sensing in *Yersinia enterocolitica* controls swimming and swarming motility. J. Bacteriol. 2006; 188:1451–61.
5. Atkinson S., Sockett R., Camara M., Williams P. Quorum sensing and lifestyle of *Yersinia*. Curr. Issues Mol. Biol. 2006; 8(1):1–10.
6. Atkinson S., Chang C., Patrick H. *et al.* Functional interplay between the *Yersinia pseudotuberculosis* YpsRI and YtbRI quorum

- sensing systems modulates swimming motility by controlling expression of *flhDC* and *flhA*. *Mol. Microbiol.* 2008; 69(1):137–51.
7. Bassler B. Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. *Cell.* 2002; 109(4):421–4.
 8. Bobrov A., Bearden S., Fetherston J. et al. Functional quorum sensing systems affect biofilm formation and protein expression in *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:178–97.
 9. Chen Z., Li B., Zhang J. et al. Quorum sensing affects virulence-associated proteins Fl, LcrV, KatY and pH6 etc of *Yersinia pestis* as revealed by protein microarray-based antibody profiling. *Microbes Infect.* 2006; 8(9–10):2501–8.
 10. Deng W., Burland V., Plunkett G. et al. Genome sequence of *Yersinia pestis* KIM. *J. Bacteriol.* 2002; 184:4601–11.
 11. Eglund K., Greenberg E. Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: elements of the luxI promoter. *Mol. Microbiol.* 1999; 31:1197–204.
 12. Fukua W., Winans S., Greenberg E. Quorum sensing in bacteria: the LuxR LuxI family of cell density responsive transcriptional regulators. *J. Bacteriol.* 1994; 176:269–75.
 13. Fukua W., Winans S., Greenberg E. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR LuxI family of quorum sensing transcriptional regulators. *A. Rev. Microbiol.* 1996; 50:727–51.
 14. Fukua C., Parsek M., Greenberg E. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu. Rev. Genet.* 2001; 35:439–68.
 15. Gelhaus H., Rozak D., Nierman W. et al. Exogenous *Yersinia pestis* quorum sensing molecules N-octanoyl-homoserine lactone and N-(3-oxooctanoyl)-homoserine lactone regulate the LcrV virulence factor. *Microb. Pathog.* 2009; 46(5):283–7.
 16. Girón J., Torres A., Freer E., Kaper J. The flagella of enteropathogenic *Escherichia coli* mediate adherence to epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2002; 44(2):361–79.
 17. Gonzalez J., Keshavan N. Messing with bacterial quorum sensing. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2006; 70:859–75.
 18. Jacobi C., Bach A., Eberli L. et al. Detection of N-(3-oxohexanoyl)-L-homoserine lactone in mice, infected with *Yersinia enterocolitica* serotype 0:8. *Infect. Immun.* 2003; 71:6624–6.
 19. Kievit T., Iglewsky B. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect. Immun.* 2000; 68(9):4839–49.
 20. Kim T., Young B., Young G. Effect of flagellar mutations on *Yersinia enterocolitica* biofilm formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74(17):5466–74.
 21. Kirwan J., Gould T., Schweizer H. et al. Quorum sensing signal synthesis by *Yersinia pestis* acyl-homoserine lactone synthase YspI. *J. Bacteriol.* 2006; 188(2):784–8.
 22. Lemon K., Higgins D., Kolter R. Flagellar motility is critical for *Listeria monocytogenes* biofilm formation. *J. Bacteriol.* 2007; 189:4418–24.
 23. Lerat E., Moran N. The Evolutionary history of quorum-sensing systems in Bacteria. *Mol. Biol. Evol.* 2004; 21(5):903–13.
 24. Lazdunski A., Ventre I., Sturgis J. Regulatory circuits and communication in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2:581–92.
 25. McLean R.J., Pierson L.S. 3rd, Fuqua C. A simple screening protocol for the identification of quorum signal antagonists. *J. Microbiol. Methods.* 2004; 58:351–60.
 26. Miller M., Bassler B. Quorum sensing in bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55:165–99.
 27. Morton M., Garmory H., Perkins S. et al. A *Salmonella enterica* serovar Typhi vaccine expressing *Yersinia pestis* F1 antigen on its surface provides protection against plague in mice. *Vaccine.* 2004; 22:2524–32.
 28. Nasser W., Reverchon S. New insights into the regulatory mechanisms of the LuxR family of quorum sensing regulators. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 387:381–90.
 29. Ortori C., Atkinson S., Chhabra S. et al. Comprehensive profiling of N-acylhomoserine lactones produced by *Yersinia pseudotuberculosis* using liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole-linear ion trap mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007; 387:497–511.
 30. Parsek M., Val D., Hanzelka B. Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. *PNAS.* 1999; 96:4360–5.
 31. Pearson J., Van Delden C., Iglewsky B. Active efflux and diffusion are involved in transport of *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signals. *J. Bacteriol.* 1999; 181:1203–10.
 32. Popat R., Crusz S., Diggle S. The social behaviours of bacterial pathogens. *British Medical Bulletin.* 2008; 87:63–75.
 33. Qin Y., Luo Z., Smyth A., et al. Quorum-sensing signal binding results in dimerization of TraR and its release from membranes into the cytoplasm. *EMBO J.* 2000; 19(19):5212–21.
 34. Salmund G., Bycroft B., Stewart G., Williams P. The bacterial “enigma”: cracking the code of cell-cell communication. *Mol. Microbiol.* 1995; 16:615–24.
 35. Schuster M., Urbanowski M., Greenberg E. Promoter specificity in *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing revealed by DNA binding of purified LasR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(45):15833–9.
 36. Smith R., Harris S., Phipps R., Iglewsky B. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation *in vivo*. *J. Bacteriol.* 2002; 184:1132–9.
 37. Smith R., Iglewsky B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003; 6(1):56–60.
 38. Swift S., Isherwood K., Atkinson S. et al. Quorum sensing in *Aeromonas* and *Yersinia*. In: England R., Hobbs G., Bainton N., Roberts D. Microbial signaling and communication. Society for general microbiology symposium 57. Cambridge, 1999. P. 85–104.
 39. Swift S., Downie J., Whitehead N. et al. Quorum sensing as a population density dependent determinant of bacterial physiology. *Adv. Microb. Physiol.* 2001; 45:199–270.
 40. Taga M., Bassler B. Chemical communication among bacteria. *PNAS.* 2003; 100(Suppl. 2):14549–54.
 41. Throup J., Camara M., Briggs G. et al. Characterization of the *yenI/yenR* locus from *Yersinia enterocolitica* mediating the synthesis of two quorum sensing signal molecules. *Mol. Microbiol.* 1995; 17:345–56.
 42. Urbanowski M., Lostroh C., Greenberg E. Reversible acyl-homoserine lactone binding to purified *Vibrio fischeri* LuxR protein. *J. Bacteriol.* 2004; 186(3):631–7.
 43. Wang Y., Ding L., Hu Y. et al. The *flhDC* gene affects motility and biofilm formation in *Yersinia pseudotuberculosis*. *Sci. China C. Life Sci.* 2007; 50(6):814–21.
 44. Watson W., Minogue T., Val D. et al. Structural basis and specificity of acyl homoserine lactone signal production in bacterial quorum sensing. *Mol. Cell.* 2002; 9:685–94.
 45. Whitehead N., Barnard A., Slater H. et al. Quorum sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2001; 25:365–404.
 46. Williams P., Camara M., Hardman A. et al., Quorum sensing and the population-dependent control of virulence. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2000; 355:667–80.
 47. Winzer K., Hardie K., Williams P. LuxS and autoinducer-2: their contribution to quorum sensing and metabolism in bacteria. *Adv. Appl. Microbiol.* 2003; 53:291–396.
 48. Yates E., Philipp B., Buckley C. et al. N-acylhomoserine lactones undergo lactonolysis on pH-, temperature-, and acyl chain length-dependent manner during growth of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 2002; 70:5635–46.
 49. Young G., Badger J., Miller V. Motility is required to initiate host cell invasion by *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* 2000; 68:4323–6.

Об авторах:

Куклева Л.М., Ерошенко Г.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: microbe@san.ru

L.M.Koukleva, G.A.Eroshenko

**Intercellular Communication Quorum Sensing
in Pathogenic Bacteria of the Genus *Yersinia***

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov.

The present review considered key elements of *quorum sensing* system of gram-negative bacteria and summarized the existing literature data on functioning features of intercellular communication system in three pathogenic *Yersinia* – *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* and *Y. pestis*.

Key words: pathogenic *Yersinia*, intercellular communication system, signal molecules, *quorum sensing* effect upon housekeeping and virulent properties.

Authors:

Koukleva L.M., Eroshenko G.A. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 410005, Saratov, Universitetskaya St., 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 06.07.09.