

С. І. Клименюк, Л. Б. Романюк, Н. І. Ткачук

ВІДЧУТТЯ КВОРУМУ БАКТЕРІЙ ЯК СПОСІБ ЇХ КОМУНІКАЦІЇ У БІОПЛІВКАХ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Вже доведено, що мікроорганізми, які формують мікробіом, на поверхні шкіри і слизових оболонок утворюють біоплівки, які є для них способом виживання під впливом багатьох факторів організму хазяїна, здатні комунікувати завдяки системі відчуття кворуму – *quorum sensing* (QS), що дозволяє їм змінювати механізми їх функціонування, залежно від щільності популяції, підвищувати вірулентність або ставати резистентними до багатьох антибактерійних препаратів.

У роботі здійснено огляд досліджень, що на молекулярному рівні описують механізми QS у грампозитивних і грамнегативних бактерій. Відповідно до різних власних сигнальних молекул, виділено декілька типів бактерійних сигнальних систем QS. Одна з них – це система QS з ацил-гомосерином лактоном як внутрішньоіндукованою молекулою, яка притаманна для грамнегативних бактерій. Другий тип пов'язують з олігопептидами, які також є індукованими молекулами та притаманні для грампозитивних бактерій. Інші типи – це системи QS, які використовують діестери фуранборату як самоіндуковані молекули та синтезуються як у грамнегативних, так і у грампозитивних бактерій. Проаналізовано роль *quorum sensing* у розвитку патогенних властивостей і резистентності до антимікробних препаратів таких збудників, як *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, що досить часто зумовлюють внутрішньолікарняні інфекції. Окреслено можливості екзогенного координованого втручання у механізми QS системи і системи гасіння відчуття кворуму з метою пригнічення вірулентних ознак і передачі генів антимікробної резистентності.

Ключові слова: кворум-сенсинг – QS, біоплівка, бактерії, вірулентність, антибіотикорезистентність, гасіння кворуму, QQ.

Зараз вже остаточно доведено, що основна маса симбіонтної мікрофлори біотопів людини перебуває в особливих біологічних структурах – приепітеліальних біоплівках – конгломератах мікроорганізмів, розташованих на будь-якій поверхні, клітини яких прикріплені одна

до одної, та в які за нормальних умов практично не проникають чужорідні мікроорганізми і сполуки. Виявилося, що така приепітеліальна біоплівка – життєво необхідний орган людини і важливий компонент захисного слизового бар'єру. Головними її складовими є угруповання симбіонтних мікроорганізмів і специфічний біологічний матрикс, в якому вони закріплюються [1]. Порівняно з чистими культурами мікроорганізмів у біоплівці по-іншому відбуваються численні фізіолого-біологічні процеси. Поведінкові функції бактерій у складі біоплівки також суттєво відрізняються від реакції кожного окремого виду в монокультурі. Така біоплівкова мікробна асоціація в біотопах людини формує єдину генетичну систему (метагеном), що встановлює правила поведінки для кожного члена біоплівки, які забезпечують оптимізацію трофічних, енергетичних та інших взаємовідносин усередині біоплівки та мікробної спільноти в цілому з макроорганізмом. Біоплівкова організація симбіонтної мікробіоти людини забезпечує функціональну багатогранність і стабільність органів мікробної екологічної системи [1].

Але в такому складному консорціумі бактерії повинні якимось чином встановлювати контакти між собою. Цей тип міжклітинного спілкування бактерій отримав назву *quorum sensing* – QS у 1994 р. [2]. Отже *quorum sensing* – це процес міжклітинної комунікації бактерій, де вони використовують різні хімічні сигнали – автоіндуктори, синхронізуючи колективну поведінку бактерій для контролю щільності своєї популяції та координації експресії генів для спільного існування. Коли рівні автоіндукторів досягають критичного порогу, бактерії колективно регулюють експресію генів для синхронізації реакції. Це дозволяє мікроорганізмам діяти як багатоклітинний організм, узгоджуючи такі дії, як формування біоплівки, вірулентність і синтез мікробоцинів чи інших речовин лише тоді, коли популяція достатньо велика, щоб такий вид діяльності був для них корисним [3].

QS або сенсор щільності контролює різноманітну фізіологічну поведінку бактерій. Незалежно від того, чи вони є грамнегативними чи грампозитивними, механізми

відчуття кворуму існують, але сигнальні молекули, які вони використовують для передачі інформації, різні. Бактерії контролюють поведінку всієї бактерійної популяції, синтезуючи та секретируючи сигнальні молекули. Система QS регулює різні клітинні процеси, а саме вплив на бактерійну люмінесценцію, фактори вірулентності, толерантності до дезінфектантів, утворення спор, продукування токсинів, рухливість, утворення біоплівки та стійкість до ліків [4–7].

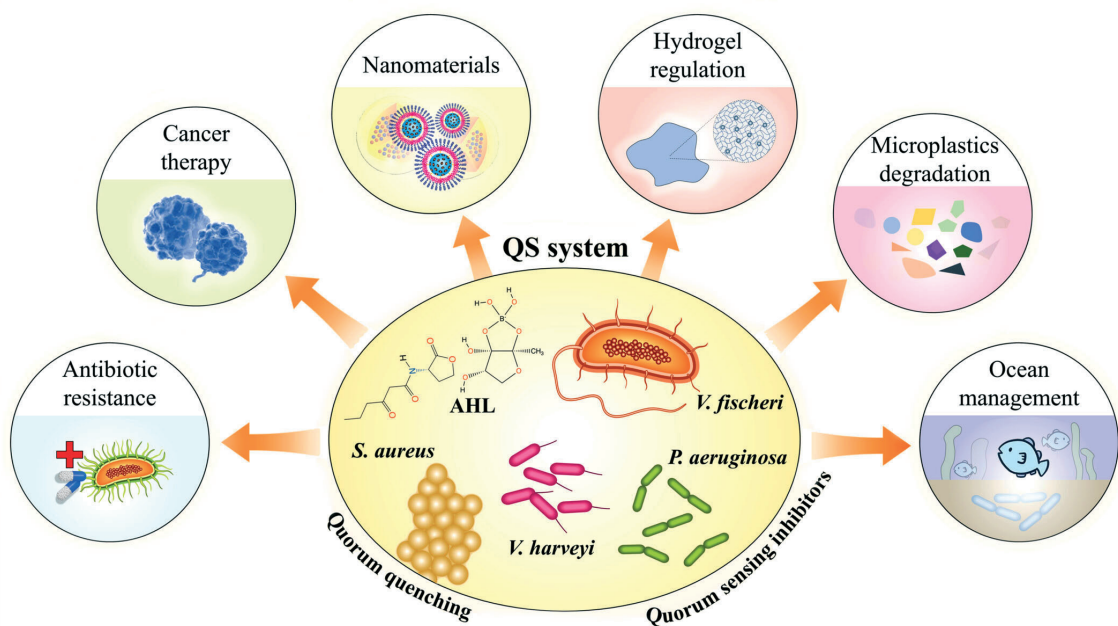
З описом QS-систем бактерії більше не розглядаються як одноклітинні живі організми, які можуть виконувати лише прості процеси. Більшість процесів, регульованих QS, є неефективними, коли їх здійснює одна ізольована бактерія. Але QS дозволяє бактеріям налагодити співпрацю між окремими клітинами, досягаючи високого рівня координації. У різних видів бактерій автоіндуктори проявляють високу специфічність, причому тип сигналу, його рецептори відображають унікальну біологію кожної бактерії. Зараз на часі розробка інноваційних підходів до регулювання QS з метою зменшення патогенності бактерій. Міжвидова комунікація дозволяє штучно втручатися в бактерійне спілкування в організмі людини. Завдяки застосуванню хімічного втручання для пригнічення комунікації між бактеріями [8] або між бактеріями та вірусами [9] в організмі людини, передбачається використання QS при лікуванні різних захворювань. Можливо, порушення шляхів QS приведе до розробки методів боротьби з інфекціями, створення біосенсорів для раннього виявлення захво-

рувань і запобігання утворенню біоплівки, що має вирішальне значення для подолання стійкості бактерій до антимікробних препаратів. Застосування QS може бути поширене на терапію раку з використанням цільових систем доставки ліків, що використовують механізми QS. Досягнення в регулюванні QS, наприклад, використання наноматеріалів, гідрогелів і мікропластику, забезпечить нові методи модуляції систем QS, визнаючи його значення в контролі поведінки бактерій і корекції розвитку та терапії багатьох хвороб. Інтеграція цих знань у терапевтичні стратегії й діагностику є ключовою можливістю для медичного прогресу (мал. 1) [6].

Доведено, що є відмінності функціонування QS-систем внаслідок адаптації конкретних видів збудників до певних умов життя [7].

Відповідно до різних власних сигнальних молекул, виділяють декілька типів бактерійних сигнальних систем QS. Один з них – це система QS з ацил-гомосерин лактоном (AHL) як внутрішньоіндукованою молекулою, яка є в грамнегативних бактеріях. Другий тип пов'язують з олігопептидами, які притаманні для грампозитивних бактерій. Інші типи – це системи QS, які використовують дієстери фуранборату як самоіндуковані молекули та синтезуються як у грамнегативних, так і в грампозитивних бактеріях [10].

Сигнальні молекули, представлені низькомолекулярними олігопептидами, зі збільшенням щільності бактерій починають стимулювати синтез великої кількості факторів вірулентності, тим самим збільшуючи



Мал. 1. Напрямки використання особливостей QS.

патогенність бактерій. Цей процес є реакцією сигнальних молекул олігопептиду для регуляції експресії генів і стимуляції клітин. Коли сигнальна молекула олігопептиду, що секретується назовні, досягає певної концентрації, вона зв'язується з рецепторним білком на клітинній мембрані та проходить каскад фосфорилування/дефосфорилування, щоб передати олігопептид внутрішньоклітинному промотору зв'язування, який запускає механізм транскрипції та посттрансляційні модифікації, які активують або пригнічують експресію відповідного гена [11].

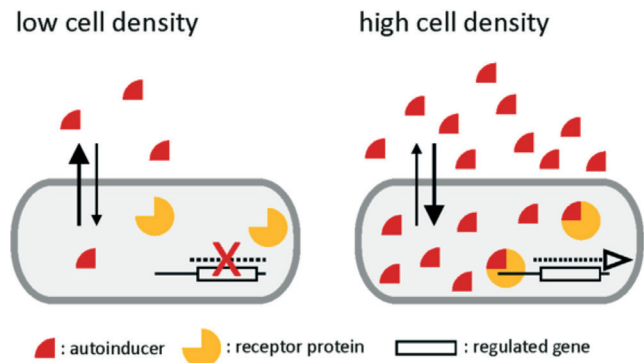
QS вперше спостерігали та описали у біолюмінесцентної бактерії *Vibrio fischeri* [12]. У них було ідентифіковано кілька видів QS систем. Спочатку була виявлена система lux, яка регулює оперон люциферази, що відповідає за світіння бактерій. LuxI була визначена як AHL-синтетаза, тоді як LuxR – як транскрипційний активатор оперону люциферази. Зазвичай процеси, що регулюються QS, корисні, коли група бактерій діє разом. Наприклад, у морських бактерій QS регулює люмінесценцію у світловому органі кальмара [12]. При низькій щільності клітин LuxO пригнічує LitR, який є позитивним регулятором експресії LuxR. Феномен пригнічення кворуму стосується механізму, за допомогою якого бактерійна комунікація може бути перервана, або це процес запобігання QS шляхом порушення сигналізації. Перша основна стратегія порушення QS, яка була досліджена, – це перешкоджання виявленню автоіндукторів AI, а друга – інактивація/деградація сигнальних молекул.

Бактерії можуть комунікувати, синтезуючи невеликий пептид. Це дозволило *V. fischeri* відчувати концентрацію самих себе, і коли щільність досягала критичного рівня, вмикати біолюмінесценцію [13]. Було висунуто гіпотезу, що люциферази, а отже, і біолюмінесценція, еволюціонували як механізм захисту бактерій від окисного пошкодження, коли атмосфера Землі стала насичуватися киснем 2,5 мільярда років тому [4, 13].

Коли бактерії використовують QS, вони постійно синтезують і секретують сигнальні молекули, які називаються автоіндукторами або феромонами. Ці бактерії мають рецептор, який може специфічно виявляти сигнальну молекулу-індуктор, і коли індуктор зв'язується з рецептором, він активує транскрипцію певних генів, включаючи систему синтезу індукторів [14].

Описано також різноманітні способи координації діяльності бактерійних популяцій, що залежить від щільності клітин у цих системах. По-перше, сигнальна молекула (пептид-феромон, що пройшов трансмембранну обробку) секретується спеціалізованим експортером АТФ-зв'язувальної касети (ABC). Роль секретованого пептидного феромону полягає у функціонуванні як вхідний сигнал для певного сенсорного компонента дво-

компонентної системи передачі сигналу [15]. Спільна експресія елементів, що беруть участь у цьому процесі, приводить до саморегуляції синтезу пептид-феромонів. Пептиди секретуються та обробляються за різних умов, які надалі розпізнаються клітиною [14]. Далі, у відповідь на феромон, клітини плавають скоординовано, тим самим утворюючи своєрідну стінку, що оточує бактерії (мал. 2) [15].



Мал. 2. Вплив щільності клітин на експресію QS.

Як було зазначено, у грамнегативних *V. fischeri*, *V. cholerae* в організації QS було ідентифіковано систему експресії фенотипу біолюмінесценції +LuxI–LuxR та найпоширенішу сигнальну молекулу (AHL), що заклало основу для вивчення QS у грамнегативних бактерій і доказу, що такі сигнальні молекули мають високий ступінь специфічності завдяки своїм структурним особливостям [12, 16–18].

У грамнегативних бактерій сигнальні молекули АГЛ зазвичай активують реакції шляхом дифузії та зв'язування з гомологічними рецепторами LuxR. На противагу цьому система QS грамполозитивних бактерій включає двокомпонентну систему з каскадом фосфорилування та групою Rap, Rgg, NprR, PlcR і PrgX, які утворюють внутрішньоклітинні комплекси. Трансдукція сигналу залежить від перемикання між фосфорилуванням і дефосфорилуванням сенсорних білків для керування каскадними реакціями [19].

Серед грамполозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* найтісніше пов'язаний із захворюваннями людини. *S. aureus* викликає захворювання, синтезуючи токсини та ферменти, які пошкоджують тканини і призводять до захворювань, особливо у людей з ослабленою імунною системою [20]. *S. aureus* часто виявляється в нормальному мікробіомі шкіри людини [1]. Але якщо епітеліальний бар'єр порушений, за певних умов він може спричинити незначні інфекції шкіри. А вони можуть призвести до пневмонії, ендокардиту, остеомієліту, бактеріємії, сепсису тощо. Крім того *S. aureus* є основною

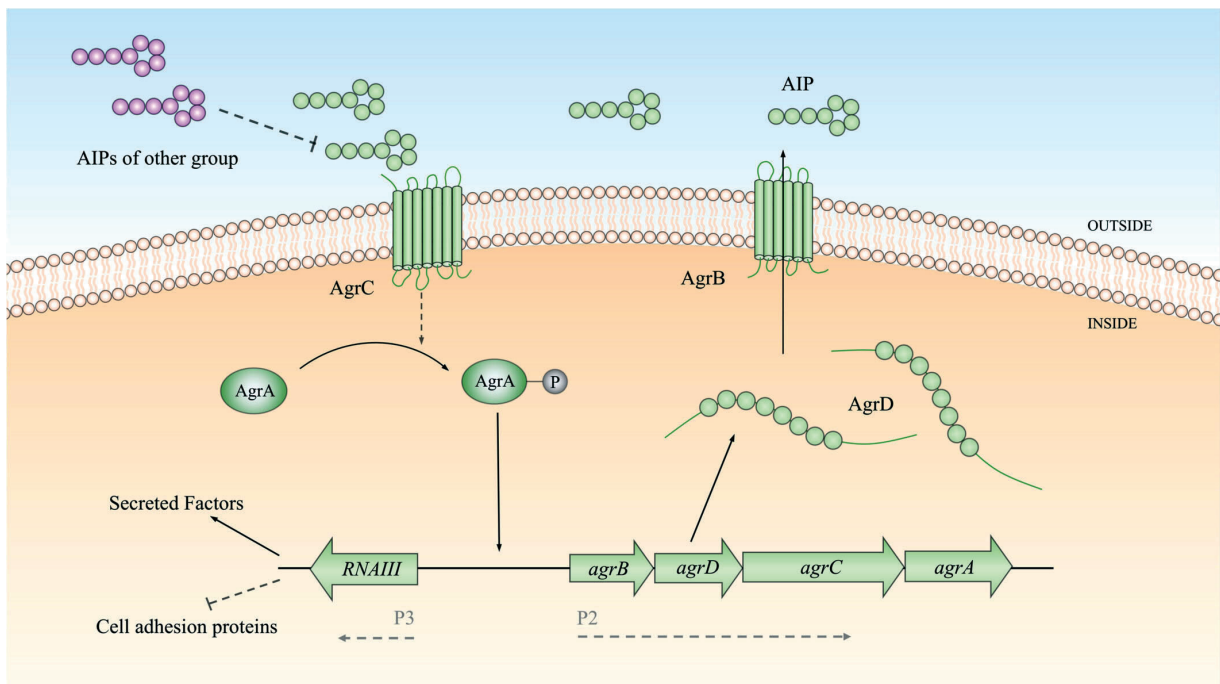
причиною госпітальних інфекцій у Сполучених Штатах [21]. Його здатність викликати захворювання залежить від експресії адгезинів, токсинів і сполук, які впливають на імунну систему. QS регулює експресію генів, що кодують ці фактори вірулентності, багато з яких знаходяться під контролем допоміжного ген-регулятора кворум-сенсорів (Agr система) [22].

Система Agr, що є частиною двокомпонентної системи *S. aureus*, яка сигналізує та сприймає сигнали [23], відіграє центральну роль у регуляції вірулентності бактерій [24]. *S. aureus* зазвичай інфікує шкіру, але система взаємодії між хазяїном і збудником, що контролює ріст бактерій, залишається незрозумілою. Вірулентність *S. aureus* регулюється системою кворум-сенсорів Agr, яка контролює фактори, включаючи фенолорозчинні модуліни (ФРМ) і групу цитотоксичних пептидів. Було виявлено різну потребу в Agr та ФРМ для росту бактерій у шкірі. У мишей з дефіцитом нейтрофілів ріст *S. aureus* на епідермісі залишався незмінним, але патоген проникав у шкіру завдяки механізмам, які потребують ФРМ. Agr обмежував окислювальне та неокислювальне знищення нейтрофілів, пригнічуючи пізню локалізацію патогена на ендосомах і сприяючи виходу з фагосом. На відміну від Agr, програма вірулентності SaeR/S була незмінною для росту в епідермісі та сприяла поширенню збудника в дермі незалежно від нейтрофілів. Таким чином, ріст та інвазія *S. aureus* регулюються диференційно, причому Agr обмежує внутрішньоклітинне зни-

щення в нейтрофілах, щоб сприяти поширенню збудника в шкірі та підшкірних тканинах [4].

Двокомпонентна система Agr у *S. aureus* складається з транскрипційних одиниць, керованих двома промоторами, P2 та P3. Вона є глобальним регулятором, який контролює синтез факторів вірулентності, особливо при переході від експоненціальної до стаціонарної фази росту. Вона складається із сенсорної гістидинкінази (AgrC) та регулятора відповіді (AgrA), причому активність системи регулюється механізмом QS, що включає пептидний сигнал (AgrD) та процесинговий фермент (AgrB). Окрім прямої регуляції, на систему Agr впливають інші регуляторні фактори, такі як SarA, SarR, CodY та SigB, а також сигнали навколишнього середовища (мал. 3).

P2 та P3 відповідно представляють промотори транскрипції оперону *agrBDCA* та *RNAIII*. Маленькі кола із структурою лактонового кільця вказують на AIP, що утворюється в результаті обробки AgrB пропептиду AgrD, AIP – самоіндуковані пептиди. Така система дозволяє бактеріям відчувати та реагувати на зміну умов навколишнього середовища. Система функціонує, продукуючи самоіндукований сигнальний пептид (AIP), який модифікується та експортується за межі клітини. Як тільки концентрація AIP досягає порогового рівня, він зв'язується з гістидинкіназою AgrC, фосфорилуючи AgrA, яка, у свою чергу, регулює промотори P2 та P3 для індукції експресії генів. Це запускає каскад, який



Мал. 3. Двокомпонентна сенсорна система для *S. aureus*.

підвищує рівні AIP, сприяючи синтезу α -гемолізіну. Такі зміни в експресії генів дозволяють *S. aureus* переходити від адгезивного стану до дисперсійного та переходити до фази вірулентності [25]. Окрім системи Agr інші двокомпонентні системи, такі як Sae, Sar та Srr, можуть впливати на вірулентність *S. aureus*, або впливаючи на систему Agr, або безпосередньо регулюючи експресію факторів вірулентності. У результаті система Agr піддається модуляції різними факторами навколишнього середовища. Зміни в локальному середовищі під час інфекції *S. aureus* можуть впливати на їх патогенність [4]. Тому під час регулювання вірулентності за допомогою QS важливо враховувати складність змін навколишнього середовища.

У *S. aureus* також є особлива система, яка контролює ряд її характеристик. Вона називається система кворум-сенсорів LuxS/AI-2 – це механізм бактерійної комунікації, який регулює колективну поведінку бактерій на основі щільності клітин, використовуючи фермент LuxS для продукції та секреції сигнальної молекули автоіндуктор-2 (AI-2). Ця система має вирішальне значення для таких процесів, як формування біоплівки, секреція факторів вірулентності та розвиток стійкості до антибіотиків. Крім того, вона може сприяти комунікації між різними видами бактерій. Система LuxS/AI-2 є також у *S. pneumoniae*, *Vibrio harveyi*, *Escherichia coli* та *Salmonella* spp. у молочнокислих бактерій, *B. anthracis*, *B. burgdorferi*, *C. difficile* та *E. faecalis*, *P. aeruginosa* [26–28].

Domenech A. et al. [29] досліджували можливість порушення системи Com для зменшення антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* [17]. Як відомо, цей мікроорганізм є коменсалом носоглотки людини, але може також спричиняти тяжкі інфекції, якщо бактерії стійкі до антибіотиків. Антибіотики сприяють поширенню резистентності, індуючи стан компетентності *S. pneumoniae*, за якої бактерії, включаючи механізм трансформації, поглинають екзогенну ДНК з генами антибіотикорезистентності при горизонтальному переносі генів. Автори виявили потужні інгібітори компетентності *S. pneumoniae*, які називаються COM-блокаторами. COM-блокатори обмежують компетентність, пригнічуючи протонну рушійну силу, тим самим порушуючи синтез кворум-чутливого пептиду, який регулює механізм трансформації. COM-блокатори обмежують трансформацію клінічних штамів з множинною медикаментозною стійкістю та горизонтальний перенос генів у інфікованих мишей. У своїх активних концентраціях COM-блокатори не впливають на ріст, не знижують активність антибіотиків, а надають експериментальний інструмент для пригнічення компетентності і можуть допомогти зменшити поширення факторів вірулентності та стійкості до антибіотиків у бактерій [21].

Поведінка бактерій у біоплівках та їх кворум-сенсорні зв'язки тісно корелюють з вірулентністю збудників [32]. Зібрано багато матеріалу про механізми, які використовуються бактеріями для координації та регулювання проявів вірулентності. Зокрема Jaafar, F. et al. (2022) [32] звертають увагу на такі сигнальні молекули QS (автоіндуктори) як ацил-гомосеринлактоназу (AHL), автоіндукторні пептиди (AIP). Але відкриття нових молекул регуляції та їх вплив на бактерійну вірулентність все ще тривають [32].

Кожний вид збудників, напевно має власні автоіндуктори, які регулюють його QS. У *P. aeruginosa* децю інші механізми забезпечення вірулентності, зумовлені QS, ніж у *S. aureus*. Вони беруть участь у формуванні біоплівки та контролюють синтез секретованих факторів, таких як протеази, а також клітинно-асоційованих факторів, наприклад, ліпополісахаридів і джгутиків [32]. Дві системи QS las та rhl регулюють синтез різних факторів вірулентності, таких як еластаза, лужні протеази, екзотоксин А, рамноліпіди, піоціанін, лектини та супероксидаза, дисмутаза [33, 34]. Ці дві системи QS також регулюють експресію антибіотичних ефлюкс насосів і роблять *P. aeruginosa* високостійкою до антибіотиків [35].

У разі формування біоплівки гени lasI, і rhlI відіграють у ній активну роль. Активність гена lasI досягає максимуму на 4-й день і знижується між 6-м і 8-м днями розвитку [31]. LasI/Rhl-ланцюги мережі QS працюють через N-ацил-L-гомосерин-лактони (AHL) та знаходяться на вершині ієрархії QS.

Використовуючи *P. aeruginosa* PA14 як модель, автори визначили роль головного регулятора системи QS LasI/RhlI в автоагрегації біоплівки. Бактерії дикого типу були ефективнішими в протеазно-опосередкованій автоагрегації, ніж мутант lasI-/rhlI, у якого бракувало продукції молекул AHL та пов'язаних з ними ознак вірулентності. AHL-залежна комунікація впливала на характеристики клітинної оболонки, включаючи ультраструктуру та толерантність до мембраноушкоджувальних та антимікробних агентів. Крім того, система QS LasI/RhlI порушувала позаклітинну кількість загалом 545 позаклітинних білків протягом пізньої експоненціальної та ранньої стаціонарної фаз росту. Відзначено, що близько 95 % позаклітинного протеому було підвищено у мутанта lasI-/rhlI порівняно з диким типом і повернулося до статусу дикого типу після додавання AHL. Дослідники спостерігали вирішальний внесок системи QS LasI/RhlI у протеазно-опосередковану автоагрегацію спільноти у *P. aeruginosa* PA14. Механічно це супроводжувалося складним і багатофакторним процесом, диференційною експресією низки компонентів у секретованому протеомі, задіяних як у патогенно-специфічних, так і в глобальних перебудовах гомеостазу в по-

пуляції. Завдяки включенню системи LasI/RhlI, псевдомонади можуть регулювати свій патогенний потенціал і довгострокове виживання в різних хазях і середовищах існування [36, 37].

Сигнальний ланцюг хінолонів *P. aeruginosa* – ще один тип ланцюга QS секретує 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолон як AI для контролю експресії генів факторів вірулентності [38, 39]. AI належить до родини 2-алкіл-4-хінолонів, що продукуються PqsA, PqsB, PqsC, PqsD та PqsH, й ідентифікуються регулятором PqsR. LasR активує експресію pqsH, pqsR і pqsR [21, 40]. PqsR контролює сам pqs оперон і призводить до позитивного зворотного зв'язку [21, 38, 39]. Отже, ланцюг PQS взаємодіє із системами lasI/LasR та RhlI/RhlR QS та впливає на продукцію факторів вірулентності [31]. Тоді як RhlR-C4HSL пригнічує pqsABCD сигнальний ланцюг хінолонів *Pseudomonas* (PQS). Третій тип ланцюга QS секретує 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолон (HHQ) як AI для контролю експресії генів факторів вірулентності [21].

Неодноразово відзначалося широке і часто нераціональне застосування антибіотиків, що призвело до виникнення та всеосяжного і швидкого поширення антибіотикорезистентності бактерій в усьому світі [41–43]. З моменту появи першого промислового пеніциліну зараз використовуються мільйони тонн антибіотиків у рік, що спричиняє значний селективний тиск на бактерії, сприяючи відбору стійких штамів. Це призвело до серйозних проблем, пов'язаних з мікробною стійкістю [42, 43]. В останні роки у світі з'явилися «супербактерії», які здатні протистояти різним популярним антибіотикам [44]. Така зростаюча стійкість бактерій до антибактерійних сполук і поширення стійких патогенів стали серйозною загрозою для здоров'я людини [45]. Так, у Великобританії уряд оцінив, що до 2050 р. резистентність до антимікробних препаратів може спричинити 10 млн смертей щороку та зумовить додаткові втрати світового ВВП у розмірі 100 трильйонів доларів США [46, 47].

Ретельні експериментальні дослідження підкреслюють, що система QS може бути пов'язана з розвитком бактерійної стійкості [43, 48–50]. Таким чином, пригнічення бактерійного QS може стати новою перспективною антибактерійною стратегією, яка зможе не тільки запобігти розвитку бактерійної стійкості, але й усунути експресію генів і факторів вірулентності, пов'язаних зі щільністю популяції [43].

Масштабне використання антибіотиків дозволило описати існування відповідних механізмів формування мультирезистентності бактерій до них [50]. Серед зазначеного виділяють зміну структури антибіотиків шляхом їх хімічної модифікації, активне виведення антибіотиків з бактерій спеціальним ефлюксным насосом і модифікація мішеней, з якими взаємодіють препарати. Важли-

вим є конкуренція за поживні речовини та уникнення атак молекул, які синтезуються іншими бактеріями [43, 51–53].

Згаданий *S. aureus* синтезує β-лактамазу, яка руйнує антибіотики пеніцилінового ряду. У *P. aeruginosa*, крім здатності утворювати різні ефлюкс-насоси для виведення ліків [54], реалізуються шляхи горизонтального переносу генів стійкості [55].

В останні роки доведено, що особливо важливим є формування щільної бактерійної біоплівки, яка зумовлює опірність бактерій до антибіотиків. Такий механізм резистентності достатньо складний [43, 56]. По-перше, сама біоплівка є ефективним бар'єром, який може значно зменшити її проникність для антибіотиків. Бактерії, пов'язані одна з одною через білки і позаклітинні полісахариди, утворюють нездоланий бар'єр, який може значно зменшити проникність препаратів і покращити рівень виживання бактерій у біоплівці. По-друге, особливе мікрооточення в біоплівці призводить до гетерогенності популяції бактерій на поверхні слизової оболонки та регулює їхню антибіотикорезистентність. По-третє, екстремальне середовище поза біоплівкою сприяє медикаментозній резистентності всередині мембрани. Деякі різкі зміни навколишнього середовища поза біоплівкою, наприклад, зміни температури, рН та концентрації певних хімічних речовин, можуть впливати на функції бактерій у біоплівці, регулюючи її фізіологічні та біохімічні особливості [43]. Саме тому слід ретельно вивчати можливості гальмування бактерійної стійкості шляхом пошуку методів пригнічення утворення бактерійних біоплівок, гасіння QS їх бар'єрного ефекту та пригнічення фенотипних змін бактерій у біоплівках [43].

Як зазначалось, відкриття мікробних QS-систем дало суттєву надію на вивчення регуляторних механізмів формування медикаментозної резистентності та її подолання. Активні бактерійні ефлюксні насоси можуть ефективно вивільняти антибіотики зі збудників, відіграючи особливо важливу роль у становленні медикаментозної резистентності. Такі ефлюксні насоси зазвичай складаються з трьох частин: зовні всередину розташований каналний білок зовнішньої мембрани, білок злиття та білок ефлюксу цитоплазматичної мембрани. Білок злиття з'єднує каналцевий білок зовнішньої мембрани та ефлюкс-білок цитоплазматичної мембрани. Деякі речовини, включаючи антибіотики, та їх метаболіти вибірково або неселективно видаляються з бактерій. Наразі підтверджено регуляторний вплив системи QS на бактерійний ефлюксісний насос [58].

З другого боку, система QS може регулювати експресію генів ефлюксного насоса. Наприклад, Wang, Y. et al. (2019) культивували *in vitro* *Bacteroides fragilis* ATCC25285 у присутності або за відсутності самоінду-

кованих молекул C6-HSL і C8-HSL. Була оцінена експресія їх чутливого до ліків гена ефлюксного насоса *bmeB*, та структура біоплівки. Авторами було показано, що LuxR-рецептор самоіндукованої молекули системи QS може реагувати на екзогенний AHL, підвищувати експресію ефлюксного насоса *bmeB* та формувати стійкість бактерій до антибіотиків [59]. Було виявлено, що автоіндуктор може підвищувати регуляцію насоса мультирезистентності *MexAB-OpM*, що призводить до розвитку мультирезистентності у *Bacteroides fragilis* [60]. Крім того, сама система QS також залежить від рівня експресії ефлюксного насоса. Однак деякі дослідники виявили, що надмірна експресія насоса мультирезистентності *MexCD-OpJ* вимикає відповідь QS *P. aeruginosa* [61]. Хоча деякі ефлюксні насоси (такі як RND) виштовхують препарат з клітини, формуючи антибіотикорезистентність, самоіндуковані молекули системи QS також можуть видалятися з клітини, збільшуючи концентрацію позаклітинних самоіндукованих молекул, що проявляється загостренням бактерійних інфекцій [62]. Це свідчить про те, що висока експресія ефлюксного насоса може сприяти подальшій активації системи QS, допомагати регулюванню системою QS синтезу токсинів та експресії ефлюксного насоса, а також посилювати інфекційність та інвазивність бактерій [43]. У присутності імпенему ген резистентності *ampC* може бути високо експресований у біоплівках [43, 63].

Крім системи відчуття кворуму, була описана система гасіння (пригнічення) відчуття кворуму – *quorum quenching* – QQ. [10]. Таке пригнічення досягається шляхом або порушення функціонування сигнальних молекул бактерій, або шляхом їх ферментативного розщеплення, або за допомогою хімічних інгібіторів, які блокують утворення чи прийом сигналу. Вивчення особливостей функціонування системи QQ – це перспективна стратегія для її медичного застосування, включаючи розробку методів боротьбу з інфекціями, адже вона також відіграє важливу роль у функціонуванні механізмів бактерійної резистентності до ліків, регулюючи формування біоплівок і пряму регуляцію насосів виведення ліків. Активні речовини системи QQ називають інгібіторами кворум-сенсорів. Втручання у систему кворум-га-

сіння певних мікроорганізмів, перешкоджаючи обміну інформацією між мікроорганізмами та знижуючи рівень експресії факторів небезпеки надає нові можливості для подолання й розв'язання проблеми мікробної резистентності [64–67]. Тому дослідження та пошук можливостей втручання в систему QQ поступово привернули увагу дослідників і стали новою стратегією боротьби зі збудниками. На відміну від широко використовуваних антибіотиків, агенти, що гасять кворум, зменшують мікробні інфекції, пригнічуючи індукцію кворуму мікробів, і вони, зазвичай, не впливають на ріст бактерій. Виділяють такі основні спроби пригнічення системи QQ: гальмування синтезу сигнальних молекул, деградація сигнальних молекул і пригнічення провідності сигнальних молекул або їх зв'язування з рецепторами [10, 58, 65, 67]. Вважають, що, порівняно з традиційними методами профілактики та контролю, які в основному спрямовані на пригнічення та знищення мікроорганізмів, QQ не буде гальмувати ріст мікроорганізмів, а також не викликати розвиток мікробної резистентності [10].

Висновки

1. Мікробіом людини на поверхні слизових оболонок і шкіри представлений у вигляді приєпітеліальних біоплівок, які виявилися життєво необхідним і важливим органом людини та вагомим компонент захисного слизового бар'єру.

2. Для комунікації між собою в біоплівках бактерії розробили систему відчуття кворуму, в якій вони використовують різні хімічні сигнали, синхронізуючи колективну поведінку бактерій для контролю щільності своєї популяції та координації експресії відповідних генів, регуляції вірулентності. Механізми, що забезпечують QS різних видів бактерій, відрізняються між собою.

3. Масштабне використання антибіотиків у клініці дозволило описати відповідні механізми формування мультирезистентності бактерій через систему QS, що дозволить розробити шляхи її подолання.

4. Крім системи QS, у бактерій була описана система гасіння відчуття кворуму – QQ. Ретельне вивчення механізмів функціонування цієї системи також допоможе знайти шляхи пригнічення вірулентності бактерій, створить можливість подолання їх антибіотикорезистентності.

Література

1. Климнюк, С. І., & Романюк, Л. Б. (2025). Біоплівки як форма існування мікроорганізмів в організмі людини. *Інфекційні хвороби*, (1), 55–72. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2025.1.15155>

2. Fuqua, W. C., Winans, S. C., & Greenberg, E. P. (1994). Quorum sensing in bacteria: The LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *Journal of Bacteriology*, 176(2), 269–275. <https://doi.org/10.1128/jb.176.2.269-275.1994>

3. Wu, L., & Luo, Y. (2021). Bacterial quorum-sensing systems and their role in intestinal bacteria–host crosstalk. *Frontiers in Microbiology*, 12, 611413. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611413>

4. Brackman, G., Cos, P., Maes, L., Nelis, H. J., & Coenye, T. (2011). Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. *Antimicrobial*

- Agents and Chemotherapy*, 55(6), 2655–2661. <https://doi.org/10.1128/AAC.00045-11>
5. Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), a012427. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>
 6. Bäuerle, T., Fischer, A., Speck, T., & Bechinger, C. (2018). Self-organization of active particles by quorum-sensing rules. *Nature Communications*, 9(1), 3232. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05675-7>
 7. Liu, D., Lu, Y., Li, Z., Pang, X., & Gao, X. (2025). Quorum sensing: Not just a bridge between bacteria. *MicrobiologyOpen*, 14(1), e70016. <https://doi.org/10.1002/mbo3.70016>
 8. Deng, Z., Luo, X. M., Liu, J., & Wang, H. (2020). Quorum sensing, biofilm, and intestinal mucosal barrier: Involvement of the role of probiotics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 538077. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.538077>
 9. Silpe, J. E., Duddy, O. P., Johnson, G. E., Beggs, G. A., Hussain, F. A., Forsberg, K. J., & Bassler, B. L. (2023). Small protein modules dictate prophage fates during polylysogeny. *Nature*, 620(7974), 625–633. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06376-y>
 10. Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 8(3), 425. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>
 11. Monnet, V., & Gardan, R. (2015). Quorum-sensing regulators in Gram-positive bacteria: Cherchez le peptide. *Molecular Microbiology*, 97(2), 181–184. <https://doi.org/10.1111/mmi.13060>
 12. Bose, J. L., Wollenberg, M. S., Colton, D. M., Mandel, M. J., Septer, A. N., Dunn, A. K., & Stabb, E. V. (2011). Contribution of rapid evolution of the luxR–luxI intergenic region to the diverse bioluminescence outputs of *Vibrio fischeri* strains isolated from different environments. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(7), 2445–2457. <https://doi.org/10.1128/AEM.02643-10>
 13. Gupta, R., & Gupta, N. (2021). Fundamentals of bacterial physiology and metabolism (pp. 289–305). *Springer*. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0723-3>
 14. Abisado, R. G., Benomar, S., Klaus, J. R., Dandekar, A. A., & Chandler, J. R. (2018). Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *mBio*, 9(1), e02331-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>
 15. Chong, G., Kimyon, Ö., & Manefield, M. (2013). Quorum sensing signal synthesis may represent a selective advantage independent of its role in regulation of bioluminescence in *Vibrio fischeri*. *PLOS ONE*, 8(6), e67443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067443>
 16. Engebrecht, J., Nealson, K., & Silverman, M. (1983). Bacterial bioluminescence: Isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*. *Cell*, 32(3), 773–781. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90063-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90063-6)
 17. Jung, S. A., Chapman, C. A., & Ng, W. L. (2015). Quadruple quorum-sensing inputs control *Vibrio cholerae* virulence and maintain system robustness. *PLOS Pathogens*, 11(4), e1004837. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004837>
 18. Pereira, C. S., Thompson, J. A., & Xavier, K. B. (2013). AI-2-mediated signalling in bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(2), 156–181. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00345.x>
 19. Neiditch, M. B., Capodagli, G. C., Prehna, G., & Federle, M. J. (2017). Genetic and structural analyses of RRNPP intercellular peptide signaling of Gram-positive bacteria. *Annual Review of Genetics*, 51(1), 311–333. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120116-023507>
 20. Turner, N. A., Sharma-Kuinkel, B. K., Maskarinec, S. A., Eichenberger, E. M., Shah, P. P., Carugati, M., ... Fowler, V. G., Jr. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4), 203–218. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
 21. Touaitia, R., Mairi, A., Ibrahim, N. A., Basher, N. S., Idres, T., & Touati, A. (2025). *Staphylococcus aureus*: A review of the pathogenesis and virulence mechanisms. *Antibiotics*, 14(5), 470. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050470>
 22. Periasamy, S., Joo, H. S., Duong, A. C., Bach, T. H. L., Tan, V. Y., Chatterjee, S. S., ... & Otto, M. (2012). How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31), 1281–1286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115006109>
 23. Bleul, L., Francois, P., & Wolz, C. (2022). Two-component systems of *S. aureus*: Signaling and sensing mechanisms. *Genes*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.3390/genes13010034>
 24. Matsumoto, M., Nakagawa, S., Zhang, L., Nakamura, Y., Villaruz, A. E., Otto, M., ... & Núñez, G. (2021). Interaction between *Staphylococcus Agr* virulence and neutrophils regulates pathogen expansion in the skin. *Cell Host & Microbe*, 29(6), 930–940. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.001>
 25. Dastgheyb, S. S., Villaruz, A. E., Le, K. Y., Tan, V. Y., Duong, A. C., Chatterjee, S. S., ... & Otto, M. (2015). Role of phenol-soluble modulins in formation of *Staphylococcus aureus* biofilms in synovial fluid. *Infection and Immunity*, 83(7), 2966–2975. <https://doi.org/10.1128/IAI.00394-15>
 26. Mao, Y., Liu, P., Chen, H., Wang, Y., Li, C., & Wang, Q. (2023). Baicalein inhibits the *Staphylococcus aureus* biofilm and the LuxS/AI-2 system in vitro. *Infection and Drug Resistance*, 16, 2861–2882. <https://doi.org/10.2147/IDR.S406243>
 27. Meng, F., Zhao, M., & Lu, Z. (2022). The LuxS/AI-2 system regulates the probiotic activities of lactic acid bacteria. *Trends in Food Science & Technology*, 127, 272–279. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.05.014>
 28. Sharma, S., Kumar, S., Kumar, P., & Tripathi, V. N. (2024). Quorum sensing in Gram-negative pathogens: A fresh look. *The Microbe*, 4, 100108. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100108>
 29. Domenech, A., Brochado, A. R., Sender, V., Hentrich, K., Henriques-Normark, B., Typas, A., & Veening, J. W. (2020). Proton motive force disruptors block bacterial competence and horizontal gene transfer. *Cell Host & Microbe*, 27(4), 544–555. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.002>
 30. Zhou, J. F., Liang, Z. W., Yin, K. Y., Wang, Y., Li, W., Wang, T., ... & Guo, Z. Y. (2024). Quorum sensing inhibitor: An effective strategy to attenuate the virulence and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Food & Medicine Homology*. <https://doi.org/10.26599/fmh.2025.9420066>
 31. Jaafar, F. N., Al-Bayati, M. A., Musafar, H. K., Azeez, M. A., & Raheem, Z. K. (2022). Quorum sensing and its correlation with virulence factors. *South Asian Research Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 60–69. <https://doi.org/10.36346/sarjps.2022.v04i03.003>
 32. Yarwood, J. M., Bartels, D. J., Volper, E. M., & Greenberg, E. P. (2004). Quorum sensing in *Staphylococcus aureus* biofilms. *Journal of Bacteriology*, 186(6), 1838–1850. <https://doi.org/10.1128/JB.186.6.1838-1850.2004>
 33. Swift, S., Downie, J. A., Whitehead, N. A., Barnard, A. M., Salmond, G. P., & Williams, P. (2001). Quorum sensing as a population-density-dependent determinant of bacterial physiology. *Advances in Microbial Physiology*, 45, 199–270. [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(01\)45005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(01)45005-3)
 34. Wagner, V. E., Bushnell, D., Passador, L., Brooks, A. I., & Iglewski, B. H. (2003). Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: Effects of growth phase and environment. *Journal of Bacteriology*, 185(7), 2080–2095. <https://doi.org/10.1128/JB.185.7.2080-2095.2003>

35. Whitehead, N. A., Barnard, A. M., Slater, H., Simpson, N. J., & Salmond, G. P. (2001). Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 25(4), 365–404. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00583.x>
36. Eriksson, A., Turkina, M. V., Ntzouni, M., Magnusson, K. E., & Vikström, E. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* LasI/RhlI quorum sensing system controls protease-mediated autoaggregation behavior, cell envelope characteristics and extracellular proteome responses. *Frontiers in Microbiology*, 10, 613. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00613>
37. Ren, Y., You, X., Zhu, R., Li, D., Wang, C., He, Z., ... & Li, Y. (2024). Mutation of *Pseudomonas aeruginosa* lasI/rhlI diminishes its cytotoxicity, oxidative stress, inflammation, and apoptosis on THP-1 macrophages. *Microbiology Spectrum*, 12(10), e04146-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04146-23>
38. Kiratisin, P., Tucker, K. D., & Passador, L. (2002). LasR, a transcriptional activator of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes, functions as a multimer. *Journal of Bacteriology*, 184(17), 4912–4919. <https://doi.org/10.1128/JB.184.17.4912-4919.2002>
39. Gallagher, L. A., McKnight, S. L., Kuznetsova, M. S., Pesci, E. C., & Manoil, C. (2002). Functions required for extracellular quinolone signaling by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 184(23), 6472–6480. <https://doi.org/10.1128/JB.184.23.6472-6480.2002>
40. Déziel, E., Lépine, F., Milot, S., He, J., Mindrinos, M. N., Tompkins, R. G., & Rahme, L. G. (2004). Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(5), 1339–1344. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307694100>
41. Abdula, N., Macharia, J., Motsoaledi, A., Swaminathan, S., & VijayRaghavan, K. (2016). National action for global gains in antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387(10014), e3–e5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00668-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00668-6)
42. Liao, X., Ma, Y., Daliri, E. B. M., Koseki, S., Wei, S., Liu, D., ... & Ding, T. (2020). Interplay of antibiotic resistance and food-associated stress tolerance in foodborne pathogens. *Trends in Food Science & Technology*, 95, 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.11.006>
43. Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 8(3), 425. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>
44. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
45. Ma, Y., Lan, G., Li, C., Cambaza, E. M., Liu, D., Ye, X., ... & Ding, T. (2019). Stress tolerance of *Staphylococcus aureus* with different antibiotic resistance profiles. *Microbial Pathogenesis*, 133, 103549. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103549>
46. Munguia, J., & Nizet, V. (2017). Pharmacological targeting of the host–pathogen interaction: Alternatives to classical antibiotics to combat drug-resistant superbugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(5), 473–488. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.02.003>
47. O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
48. Haque, S., Ahmad, F., Dar, S. A., Jawed, A., Mandal, R. K., Wahid, M., ... & Akhter, N. (2018). Developments in strategies for quorum sensing virulence factor inhibition to combat bacterial drug resistance. *Microbial Pathogenesis*, 121, 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.046>
49. Jiang, Q., Chen, J., Yang, C., Yin, Y., & Yao, K. (2019). Quorum sensing: A prospective therapeutic target for bacterial diseases. *BioMed Research International*, 2019, 2015978. <https://doi.org/10.1155/2019/2015978>
50. Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. In *Virulence mechanisms of bacterial pathogens* (pp. 481–511). <https://doi.org/10.1128/9781555819286.ch17>
51. Rajput, A., Thakur, A., Sharma, S., & Kumar, M. (2018). aBiofilm: A resource of anti-biofilm agents and their potential implications in targeting antibiotic drug resistance. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D894–D900. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1157>
52. Wasaznik, A., Grinholc, M., & Bielawski, K. P. (2009). Active efflux as the multidrug resistance mechanism. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 63, 123–133.
53. Sauvage, E., & Terrak, M. (2016). Glycosyltransferases and transpeptidases/penicillin-binding proteins: Valuable targets for new antibacterials. *Antibiotics*, 5(1), 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5010012>
54. Shriram, V., Khare, T., Bhagwat, R., Shukla, R., & Kumar, V. (2018). Inhibiting bacterial drug efflux pumps via phyto-therapeutics to combat threatening antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02990>
55. Martínez, J. L. (2018). Ecology and evolution of chromosomal gene transfer between environmental microorganisms and pathogens. *Microbiology Spectrum*, 6(1), MTBP-0006-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MTBP-0006-2016>
56. Balcázar, J. L., Subirats, J., & Borrego, C. M. (2015). The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1216. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01216>
57. Bäuerle, T., Fischer, A., Speck, T., & Bechinger, C. (2018). Self-organization of active particles by quorum-sensing rules. *Nature Communications*, 9(1), 3232. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05675-7>
58. Subhadra, B., Oh, M. H., & Choi, C. H. (2019). RND efflux pump systems in *Acinetobacter*, with special emphasis on their role in quorum sensing. *Journal of Bacteriology and Virology*, 49(1), 1–11. <https://doi.org/10.4167/jbv.2019.49.1.1>
59. Wang, Y., Liu, B., Grenier, D., & Yi, L. (2019). Regulatory mechanisms of the LuxS/AI-2 system and bacterial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(10), e01186-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01186-19>
60. Pumbwe, L., Skilbeck, C. A., & Wexler, H. M. (2008). Presence of quorum-sensing systems associated with multidrug resistance and biofilm formation in *Bacteroides fragilis*. *Microbial Ecology*, 56(3), 412–419. <https://doi.org/10.1007/s00248-007-9358-3>
61. Maseda, H., Sawada, I., Saito, K., Uchiyama, H., Nakae, T., & Nomura, N. (2004). Enhancement of the MexAB-OprM efflux pump expression by a quorum-sensing autoinducer and its cancellation by a regulator, MexT, of the MexEF-OprN efflux pump operon in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(4), 1320–1328. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.4.1320-1328.2004>
62. Alcalde-Rico, M., Olivares-Pacheco, J., Alvarez-Ortega, C., Cámara, M., & Martínez, J. L. (2018). Role of the multidrug resistance efflux pump MexCD-OprJ in the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing response. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02752>
63. Li, X. Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337–418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>
64. Saurav, K., Bar-Shalom, R., Haber, M., Burgsdorf, I., Oliviero, G., Costantino, V., ... & Steindler, L. (2016). In search of alternative

antibiotic drugs: Quorum-quenching activity in sponges and their bacterial isolates. *Frontiers in Microbiology*, 7, 416. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00416>

65. Dong, Y. H., Wang, L. H., Xu, J. L., Zhang, H. B., Zhang, X. F., & Zhang, L. H. (2001). Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. *Nature*, 411(6839), 813–817. <https://doi.org/10.1038/35081101>

66. Ćirić, A. D., Petrović, J. D., Glamočlija, J. M., Smiljković, M. S., Nikolić, M. M., Stojković, D. S., & Soković, M. D. (2019). Natural

products as biofilm formation antagonists and regulators of quorum sensing functions: A comprehensive review update and future trends. *South African Journal of Botany*, 120, 65–80. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.09.010>

67. Sarkar, K., & Das, R. K. (2019). A review on quorum sensing inhibitors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 5224–5233.

BACTERIAL QUORUM SENSING AS A MEANS OF COMMUNICATION IN BIOFILMS

S. I. Klymnyuk, L. B. Romanyuk, N. I. Tkachuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. *There is no doubt that the bacteria forming human microbiome exist in biofilms. This is a way for bacteria to survive under the influence of many unfavorable host's factors and the environment. Within biofilms bacteria can communicate through a special quorum sensing (QS) system, which allows them to change their functioning mechanisms depending on population density, increase their virulence, or to maintain their resistance to a range of antibacterial agents.*

*Some molecular mechanisms of QS both of n Gram-positive and Gram-negative bacteria has been described. According to the different intrinsic signaling molecules, several types of bacterial QS signaling systems have been identified. One of them is the QS system with acyl-homoserine lactone as an intrinsically induced molecule, which exists in Gram-negative bacteria. The second type is associated with oligopeptides and exists in Gram-positive bacteria. The other types are QS systems using furanborate diesters as self-induced molecules are synthesized both in Gram-negative and Gram-positive bacteria. The role of QS system in the development of pathogenic properties and antimicrobial resistance of pathogens such as *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, which quite often cause nosocomial infections, was analyzed. The possibilities of exogenous coordinated intervention in QS mechanisms and quorum quenching system to suppress bacterial virulence and prevent transfer antimicrobial resistance genes, were outlined.*

Keywords: quorum sensing – QS; biofilm; bacteria; virulence; antibiotic resistance; quorum quenching; QQ.

Відомості про авторів:

Климнюк Сергій Іванович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: klymnyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1308-3250

Романюк Лідія Богданівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-8844-8082

Ткачук Наталія Іллівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: tkachuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-3046-3009

Information about the authors:

Klymnyuk S. – DSc (Medicine), Professor, the Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: klymnyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-1308-3250

Romanyuk L. – PhD (Medicine), Associated Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-8844-8082

Tkachuk N. – PhD (Medicine), Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: tkachuk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-3046-3009

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Перше надходження статті до видання 4.12.2025 р.

Прийняття статті до друку після рецензування 21.01.2026 р.

Опубліковано 1.04.2026 р.