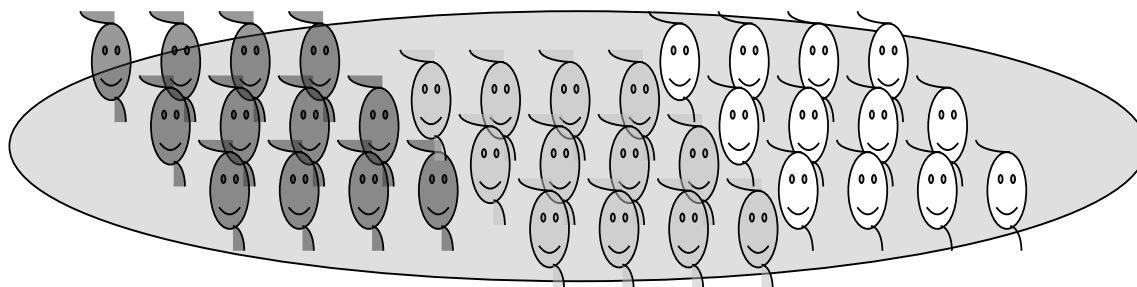


Межфакультетский курс лекций
Коммуникация у микроорганизмов: значение
для физического и психического здоровья
человека

Профессор А.В. Олескин
Кафедра общей экологии и гидробиологии,
Биологический факультет МГУ
e-mail aoleskin@Rambler.ru



ЛИТЕРАТУРА

Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С. СОЦИАЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОБИОТА-ХОЗЯИН: РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ. — Москва: Изд-во МГУ, 2020. — 286 с.

Дополнительные источники:

1. А. В. Олескин, Е. В. Сорокина, Г. А. Шиловский. Взаимодействие катехоламинов с микроорганизмами, нейронами и с клетками иммунной системы. Успехи современной биологии, 141(1):1, 2021.
2. А. В. Олескин, Б. А. Шендеров. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация, (2):18–28, 2020.
3. **Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2020). Microbial Communication and Microbiota-Host Interactivity: Neurophysiological, Biotechnological, and Biopolitical Implications. New York: Nova Science Publishers.**
4. Oleskin, A. V., & Shenderov, B. A. (2019). Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. Probiotics & Antimicrobial Proteins, 11(4), 1071–1085.
5. Oleskin, A. V., Shenderov, B. A., & Rogovsky, V. S. (2017). Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. Probiotics & Antimicrobial Proteins, 9(3), 215-234.

ЛЕКЦИЯ 3.

КОНТАКТНАЯ И ХИМИЧЕСКАЯ КОММУНИКАЦИЯ У МИКРООРГАНИЗМОВ. КВОРУМ-ЗАВИСИМЫЕ (QUORUM SENSING, QS) СИСТЕМЫ

Из книги (Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С.
СОЦИАЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В
СИСТЕМЕ МИКРОБИОТА-ХОЗЯИН: РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ. —
Москва: Изд-во МГУ, 2020):

Вступление, Глава первая, раздел 1.2 (особенно 1.2.3)

Эта лекция (ее вторая половина) включает несколько более
сложный для не-биологов материал. Вспомните школьную
биологию и как работает ДНК. Я снижу темп рассказа и буду
давать минуты для рассматривания текстовых слайдов и
иллюстраций

Коммуникация между живыми организмами обычно трактуется в литературе как **обмен информацией между индивидами и/или их группами.**

Это существенный компонент любого социального поведения, потому что трудно представить себе социальное поведение без обмена информацией. Точно также трудно представить себе систему передачи информации, которая не была бы социальной.

Например, особи в группе шимпанзе передают друг другу информацию, касающуюся новых объектов (являются ли они пищевыми продуктами, врагами или нейтральными объектами?), расстояние между объектами и самими собой, а также число объектов (Дерягина и Бутовская, 2004).

Независимо от типа задействованной биосистемы, коммуникация может быть описана в терминах модифицированной модели **"отправитель-канал-приемник" (SMCR)**, первоначально предложенной Дэвидом Берло (1960), который расширил более раннюю линейную модель коммуникации (Shannon and Weaver, 1949).

Коммуникация включает в себя следующее:

- **Отправитель**
- **Сообщение**
- **Канал (или посредник)**
- **Приемник**
- **Код**

Во время общения отправитель и получатель могут многократно менять свои роли и даже выполнять эти две роли одновременно.



Под влиянием сигнальной молекулы сAMP одиночные амебы *Dictyostelium discoideum* образуют многоклеточное тело (псевдоплазмодий), которое превращается в грибовидное плодовое тело с ножкой и шляпкой. Превращение многоклеточного тела в “гриб” регулируется, помимо сAMP, еще одной сигнальной молекулой, называемой ДМГ, или 1-(3,5-дихлор-2,6-гидрокси-4-метоксифенил)-1-гексафеноном. **Программируемая клеточная смерть (ПКС)** является предпосылкой для образования “грибной ножки», состоящей из мертвых клеток.

“... Бактерии, как и все другие живые организмы, обрабатывают и используют информацию об окружающей среде во время своей жизнедеятельности. **Обмен информацией и получение ее от других живых организмов называется коммуникацией**” (Николаев, 2000, с. 597, курсив мой – О. А.).

Задание:
Приведите
примеры
систем
коммуникации
в Вашей
области науки

Коммуникация у микроорганизмов, как и в любых других видах биологических систем, включает в себя три основных этапа (Zhao et al., 2017):

- (1) **обнаружение сигнала**, например, через его связывание с родственным рецептором;
- (2) **распознавание сигнала**; например, циклическая молекула аденозинмонофосфата (сАМР) интерпретируется клеткой миксомицета как инструкция “начать агрегацию клеток”;
- (3) **принятие решения** относительно реакции на сигнал.

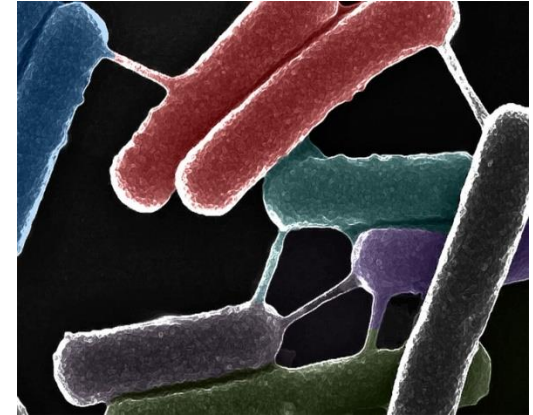
Коммуникация между индивидами включает в себя несколько эволюционно сохраненных каналов:

• Коммуникация, основанная на прямом контакте между живыми организмами (между клетками, если участвующие организмы являются одноклеточными) [у животных этот канал связи называется **тактильным каналом**. В частности, приматы активно общаются, прикасаясь, обнимая, целуя и ухаживая друг за другом].

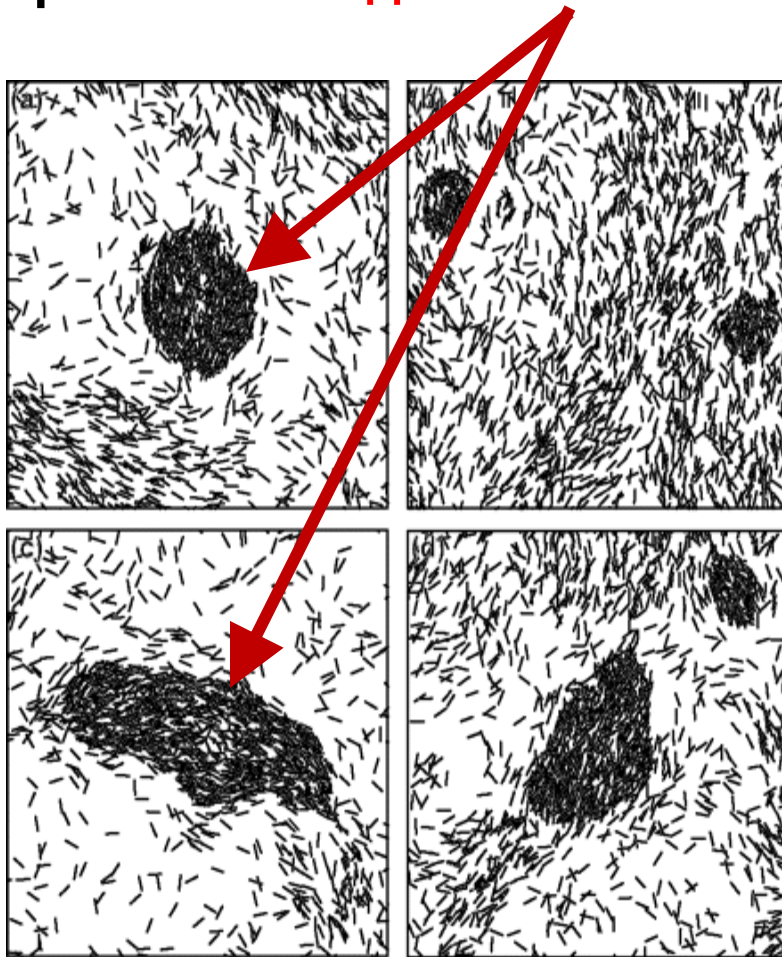


Контактная коммуникация у микроорганизмов основана на межклеточных контактах, которые представляют собой цитоплазматические мостики (плазмодезмы), участки слияния наружной мембраны (у грамотрицательных бактерий) или участки слияния пептидогликанов (у грамположительных бактерий).

Цитоплазматические мостики, или **нанотрубки**, соединяющие бактериальные клетки, могут функционировать как волновые проводники для передачи электромагнитных волн (принадлежащих к различным диапазонам длин волн) между бактериальными клетками.



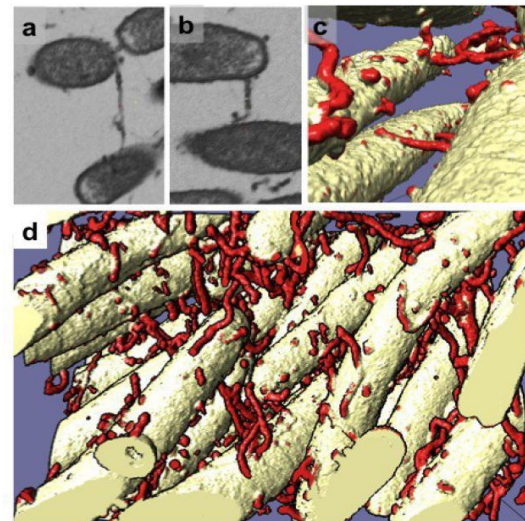
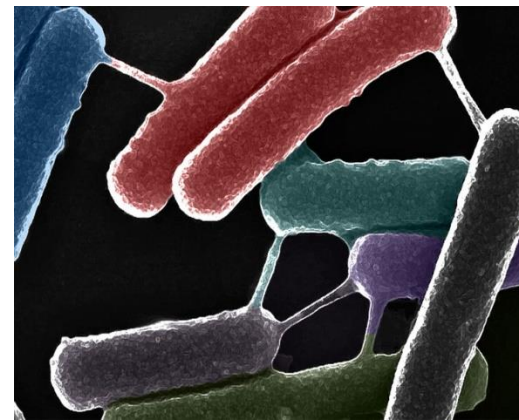
Клетки грамотрицательной бактерии *Мухосoccus xanthus* агрегируют и впоследствии образуют плодовые тела в условиях недостатка питательных веществ. На более поздних стадиях этого процесса клетки плотно упаковываются, что дает возможность спорообразованию. Эти события развития регулируются контактным **фактором С**. Фактор С индуцирует экспрессию генов, участвующих в созревании **плодовых тел** со спорами.



Межклеточные контакты включают в себя широкий спектр поверхностных структур, включая микрофибриллы, конусообразные выступы, эвагинаты клеточной стенки и гликокаликсы.

Установлено, что некоторые бактерии образуют **мембранные нанотрубки** для переноса макромолекул (белков, ДНК и РНК) в соседние клетки. Такие нанотрубки образуются между клетками одного и того же вида (*Bacillus subtilis*) и клетками разных видов, например, между клетками *B. subtilis* и *E. coli*. Подобным же образом сети межклеточных мембранных нанотрубок соединяют клетки млекопитающих.

Большое количество протеобактерий продуцируют **мембранные везикулы (пузырьки)**. Помимо других функций (секреция фактора вирулентности и иммуномодуляция), они, подобно нанотрубкам, используются для переноса химических агентов.



•Дистантная коммуникация с использованием химических сигналов (феромонов)

Этот канал играет важную роль как у микро-, так и в макроорганизмов. У животных обмен химическими сигналами называется обонятельной коммуникацией.

Самка зайца распространяет сексуально привлекательный запах, который заставляет самцов следовать за ней.



ДИСТАНТНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ КОММУНИКАЦИЯ МЕЖДУ ПРОСТРАНСТВЕННО РАЗДЕЛЕННЫМИ КЛЕТКАМИ

Многие химические сигналы участвуют в координации микробного роста, процессов развития и перехода между стадиями жизненного цикла микробной культуры (онтогенез культуры, Иерусалимский, 1952). Такие сигналы называются **ауторегуляторными веществами, или ауторегуляторами**. Это микробные метаболиты, которые высвобождаются клеточной популяцией или ее частью в среду. **Многие ауторегуляторы не используются в конструктивном или энергетическом метаболизме, но выполняют основные коммуникативные функции** и, следовательно, влияют на физиологическое состояние и репродуктивный потенциал вовлеченных клеток (El'-Registan, 1988).



**Г.И. Эль-
Регистан**

Ауторегуляторные факторы - «микробные метаболиты, выделяемые целой клеточной популяцией или ее частью в окружающую среду, которые не участвуют в метаболических процессах и выполняют сигнальную функцию, т. е. влияют на физиологическое состояние и способность к размножению микроорганизмов»

Примеры:

Факторы d_1 - это алкилгидроксibenзолы (резорцины). Они индуцируют состояние глубокого покоя и образование цистообразных клеток у различных видов микроорганизмов.

Факторы d_2 - это ненасыщенные жирные кислоты. Они снижают вязкость мембран и вызывают аутолиз («саморастворение») клеток.

Установлено, что на начальных стадиях роста культуры, лаг-фазе и экспоненциальной фазе культура кишечной палочки *E. coli* высвобождает вещества (**аутостимуляторы**), которые при добавлении к другой культуре *E. coli* стимулируют ее рост; на более поздних стадиях роста, стадии замедления роста и стационарной фазе, культура *E. coli* высвобождает **аутоингибиторы**, подавляющие рост другой культуры (Вахитов и др., 2003).



Т. Я. Вахитов

Кворум-зависимые системы (Quorum sensing, QS)

контролируют большое количество важных событий и процессов; их функционирование зависит от плотности микробной популяции.

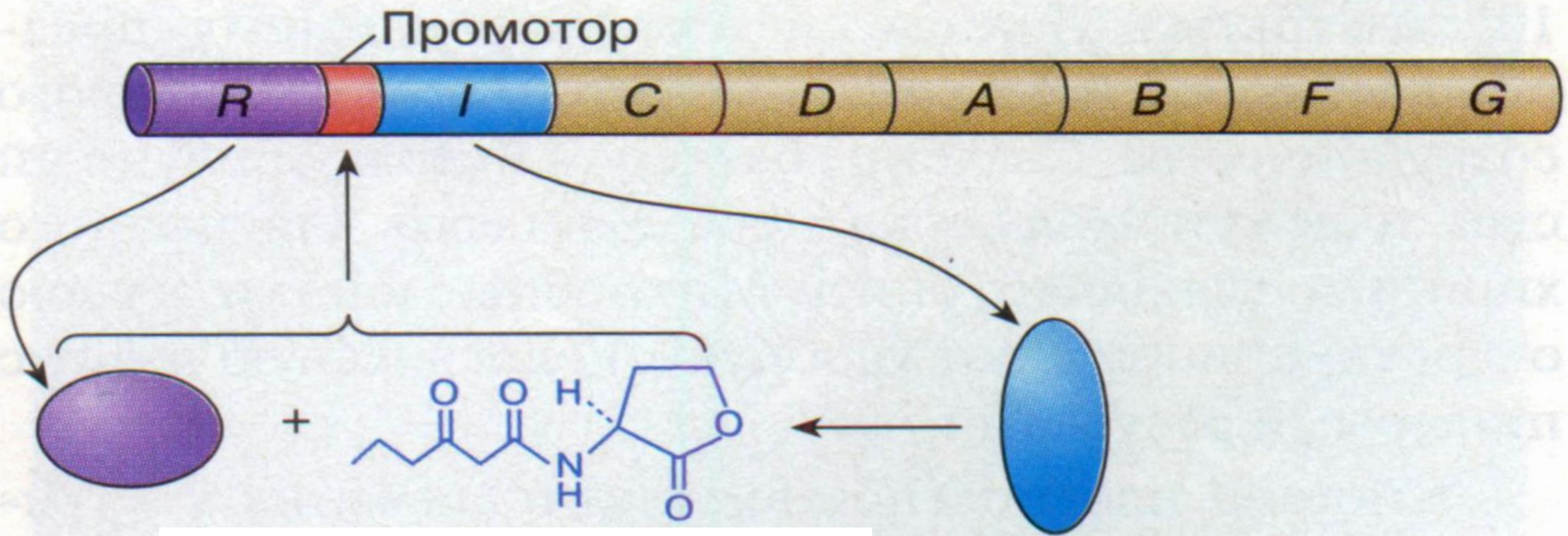
Увеличение плотности популяции приводит к увеличению концентрации сигналов, образующихся микробными клетками. Сигнал (аутоиндуктор) связывается с регулятором белковой реакции.

Полученный комплекс связывается со специфическими оперонами и стимулирует или подавляет их экспрессию.

Микробные популяции оценивают плотность своей популяции по концентрации сигнальных молекул QS, выделяемых каждой клеткой популяции. После того, как концентрация QS сигнала достигает определенного порогового уровня, соответствующих QS система активизируется или подавляется. Многие системы QS функционируют по принципу положительной обратной связи (аутоиндукции).

Некоторые важные процессы, которые регулируются системами **quorum sensing** (чувства кворума):

- Биолюминесценция,
- Синтез антибиотиков, ферментов и факторов вирулентности (например, токсинов, гемолизинов, супрессоров иммунной системы)
- Межклеточный перенос генетической информации (трансформация и конъюгация)
- Агрегация клеток
- Секреция белка
- **Образование и рассеивание биопленки**
- Спорообразование

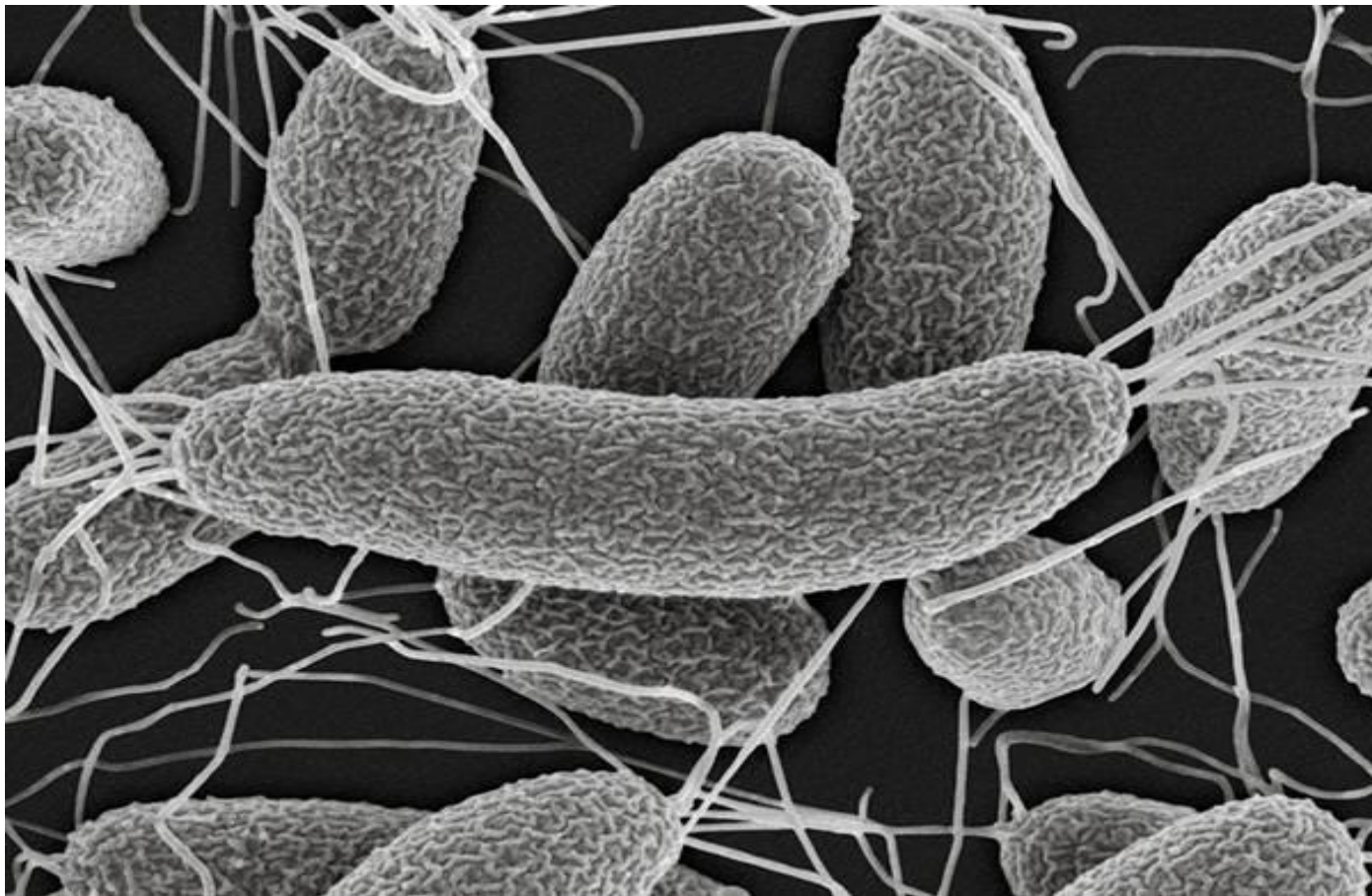


Сигнал (Феромон) (N-AHL)

Кластер генов *lux* у морской светящейся бактерии *Vibrio fischeri*. Гены *C*, *D*, *A*, *B*, *F* и *G* кодируют компоненты люциферазного комплекса, который совместно считывается с геном *I*, он катализирует синтез феромона QS (N-ацилгомосерин лактон, N-AHL). Все эти гены эффективно транскрибируются при условии, что продукт гена *R* образует комплекс с феромоном. Этот комплекс связывается с промотором и активирует его.



**Короткохвостый
кальмар**



***Vibrio fischeri*,**
электронная микрофотография

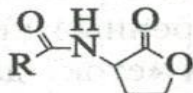
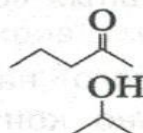
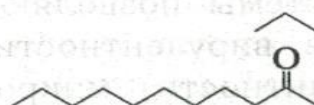
Бактерии используют чувство кворума для общения как внутри вида, так и между видами. Существуют как видоспецифические, так и видонеспецифические сигналы (**аутоиндукторы**). Некоторые вещества, продуцируемые микробами, например N-ацилгомосерин-лактоны, действуют только как QS-сигналы. Однако существуют и многофункциональные соединения, в том числе фактор AI-2, который, помимо работы в качестве межвидового QS-сигнала, используется в качестве поглотителя метаболических отходов. Как правило, сигналы QS составляют часть спектра эволюционно консервативных биологически активных веществ: большое их количество является многофункциональным.

С точки зрения взаимодействия микробиоты и хозяина, **QS системы играют глобальную регуляторную роль в вирулентности бактерий**. Они синхронизируют экспрессию множества факторов вирулентности, **контролируют и модулируют системы толерантности бактерий к антибиотикам и защитные механизмы хозяина**.

a

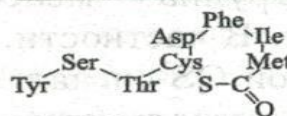
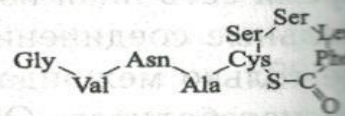
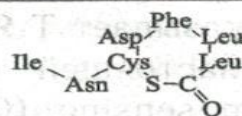
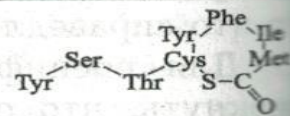
N-Ацилгомосеринлактоны

«Скелет»

Варианты
R-группLuxI (*V. fischeri*)LuxM (*V. harveyi*)RhII (*R. aeruginosa*)LasI (*R. aeruginosa*)

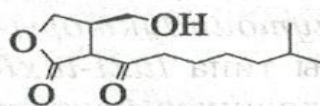
б

Олигопептидные QS-сигналы

AIP-I (*S. aureus*)AIP-II (*S. aureus*)AIP-III (*S. aureus*)AIP-IV (*S. aureus*)ADPITRQWGD ComX (*B. subtilis*)ERGMT CSF (*B. subtilis*)EMRLSKFFRDFILQRKK CSP (*S. pneumoniae*)

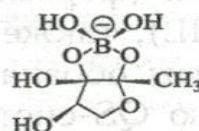
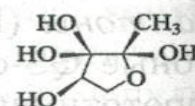
в

Бутиролактоны стрептомицетов

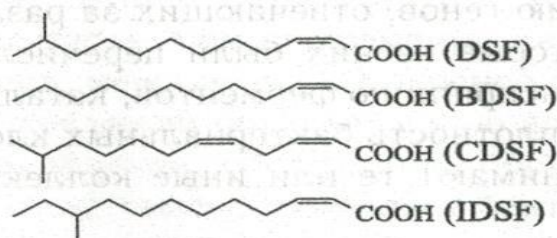
А-фактор (*S. griseus*)

г

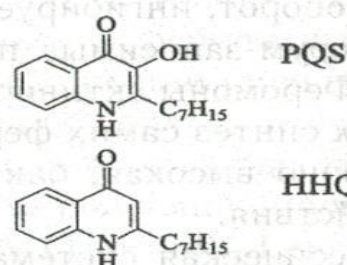
QS-Сигналы AI-2

*V. harveyi**S. typhimurium*

д



е



PQS

HHQ

Рис. 3. Некоторые типы QS-сигналов: а — N-ацилгомосеринлактоны (сигналы AI-1) грамотрицательных бактерий; б — пептидные сигналы грамположительных бактерий; в — бутиролактон стрептомицетов; г — сигналы AI-2; д — DSF-факторы; е — хинолоны

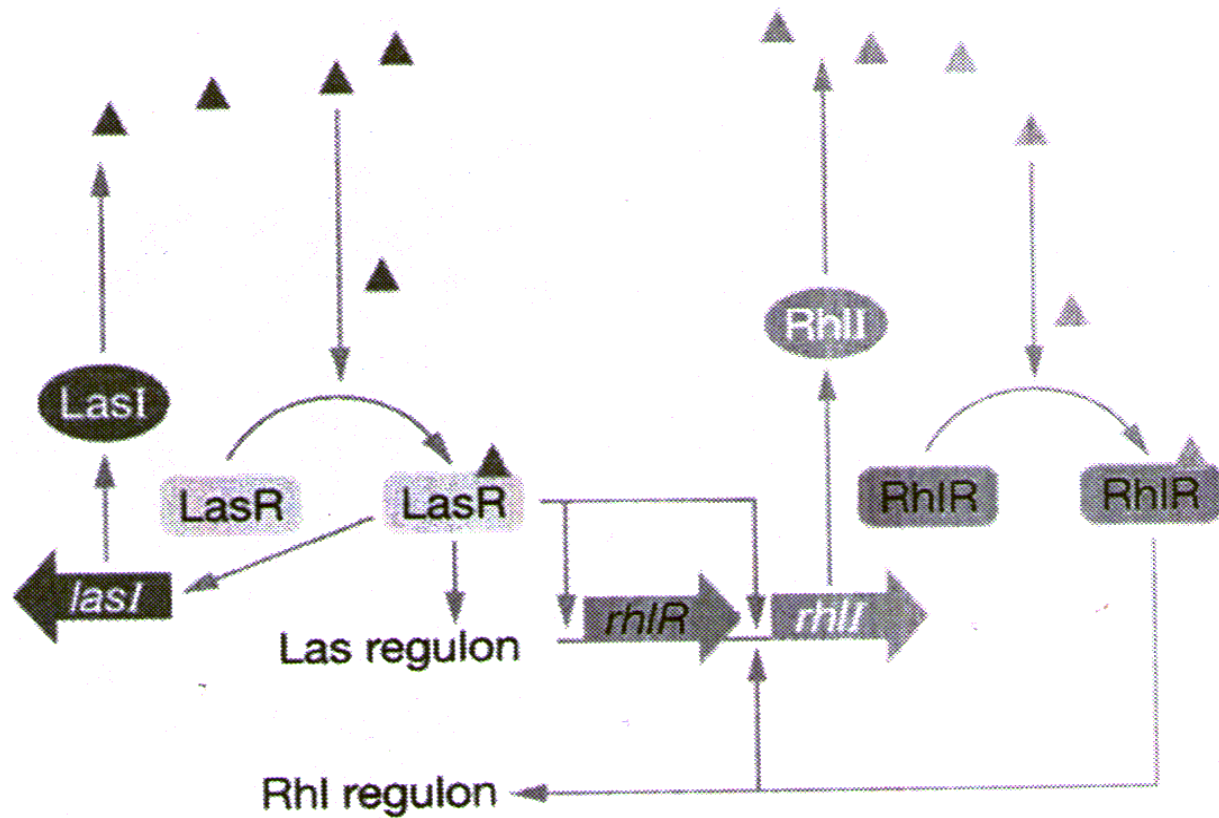
Некоторые бактерии рода *Erwinia* (*Erw. carotovora*, *Erw. chrysanthemii* и др.) вызывают мягкую гниль картофеля, хризантем и других растений. Они разрушают клеточные стенки растений с помощью пектиназ и целлюлаз. При высокой плотности бактериальных клеток синтез этих ферментов происходит настолько быстро, что растительные клетки разрушаются прежде, чем их иммунная система среагирует на патоген. *Erwinia* **содержит систему *exl-expR***, аналог системы *luxI-LuxR* у *V. fischeri*. Белок Exl, частично гомологичный белку LuxI, необходим для синтеза диффузного коммуникативного сигнала 3-OHHL (тот же сигнал используется *V. fischeri*).

Помимо *exl-expR*, *Erw. carotovora* обладает **генной системой *carI-carR***. Система *carI-carR* контролирует синтез антибиотика карбапенема кворумзависимым образом. Активация синтеза антибиотика при высокой плотности популяции через систему *carI-carR* помогает *Erw. carotovora* устранить бактериальных конкурентов, которые пытаются использовать продукты деградации растительных клеток экзоферментами *Erw. carotovora*.

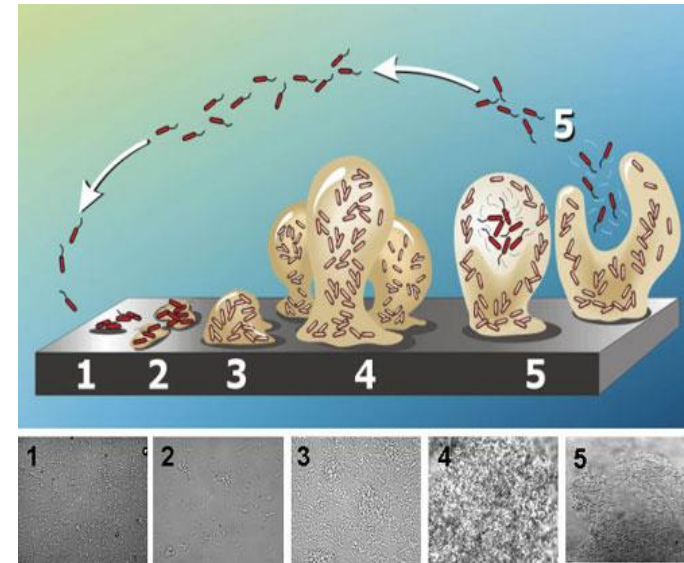
Большое количество тестируемых бактерий содержит несколько систем QS. У морской бактерии *Vibrio harveyi* свечение **регулируется тремя системами**. Несколько систем QS могут взаимодействовать как последовательно, так и параллельно. Системы QS могут конкурировать или препятствовать работе друг друга.

Синегнойная палочка *Ps. aeruginosa* образует биопленки и высвобождает факторы вирулентности (участвующие во вторжении в организм человека-хозяина и разрушении тканей человека) под воздействием нескольких последовательных систем QS, включая LasI-LasR и RhII-RhIR (также называемые VsmI-VsmR). Функционирование системы LasI-LasR приводит к активации RhII-RhIR путем стимулирования синтеза белка RhIR, который связывает сигнал N-AHL. Дополнительная система *Ps. aeruginosa* зависит от хинолонового сигнала MvfR (PqsR), который участвует в регуляции вирулентности этого патогена и его взаимодействии с защитными системами организма хозяина. Эта система будет кратко рассмотрена ниже.

У бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) QS-системы работают последовательно. Темные треугольники – сигнал LasI; светлые – сигнал RhlI.



АHL-зависимые кворум-чувствительные системы участвуют в регуляции образования биопленок, как это показано на примере *P. aeruginosa*. Эта бактерия обладает двумя системами этого типа, называемыми *lasI-lasR* и *rhlI-rhlR*. Мутант с поврежденной системой *lasI-lasR*, а также двойной мутант, лишенный обеих систем, образовали аномальные тонкие плоские биопленки. Штамм дикого типа и мутант с нарушенной системой *rhlI-rhlR* образовали трехмерные биопленки с грибовидными или столбообразными структурами, разделенными заполненными водой полостями. Из этих данных было очевидно, что только QS система *lasI-lasR* необходима для формирования биопленки у *P. aeruginosa* (Davies et al., 1998).



Другой тип сигналов QS, характерный для большого числа грамотрицательных бактерий, включая *Xanthomonas campestris*, *Xylella fastidiosa*, *Lysobacter enzymogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и *Ps. aeruginosa*, называется **DSF (диффундирующие сигнальные факторы)**.

Они представляют собой ненасыщенные жирные кислоты, такие как цис-2-додеценовая, цис-11-метилдодека-2,5-диеновая и цис-11-метил-2-додеценовая кислоты. Такие системы QS **регулируют экспрессию генов вирулентности и устойчивости к антибиотикам, подвижность клеток и стимулируют распад биопленок, например, у *X. campestris***. Предположительно, DSF представляют собой межвидовые сигналы, участвующие в инфекции; например, они продуцируются условно-патогенными бактериями *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* в легких людей с муковисцидозом (наследственное заболевание, характеризующееся избыточным образованием слизи в легких).

Большинство систем QS грам-положительных бактерий основаны на пептидных сигналах, которые либо линейны, либо содержат тиолактоновое кольцо. Грамположительные бактерии используют **аутоиндуцирующий пептид (AIP)** в качестве своих сигналов (аутоиндукторов). AIP при высокой концентрации в окружающей среде связывается с рецептором для активации **киназы**.

Киназа фосфорилирует фактор транскрипции, который регулирует транскрипцию генов. Это называется двухкомпонентной системой.

Пептидный сигнал QS вырабатывается путем редукции более длинного пептида-предшественника и последующего высвобождения его из клетки с помощью АТФ-зависимого ABC-транспортера. Такие системы QS состоят из двух частей:

Сенсорная гистидинкиназа связывает сигнал и фосфорилирует регулятор ответа.

Иницируется каскад киназ, который в конечном итоге приводит к фосфорилированию и тем самым активации белка, индуцирующего транскрипцию соответствующего оперона ДНК.

Задание: Есть ли в Вашей области науки примеры передачи информации по эстафете? Создайте эссе!

Потенциальный патоген *Staphylococcus aureus* использует пептид с тиолактоновым кольцом (AIP) в качестве аутоиндуктора. Эта чувствительная к кворуму система отрицательно регулирует (т.е. подавляет) образование биопленок, поскольку AIP, связанный с белком AgrC (регулятором ответа), активирует транскрипцию РНК III, кодирующей белок гемолизин (он как детергент разрушает биопленку), и, кроме того, **стимулирует синтез внеклеточных протеаз Agr и Spl, участвующих в деградации биопленок.**

Итак, эта система QS подавляет образование биопленки у стафилококка. Она также регулирует синтез токсинов и экзоферментов, тем самым усиливая инфекции, вызванные этим возбудителем.

Вопрос: Как Вы думаете, почему разрушение своей биопленки выгодно стафилококку с точки зрения инфекции?

Широко распространенным в микробном мире является **QS-сигнал AI-2**, участвующий в регуляции образования биопленок у ряда грамположительных и отрицательных бактерий и образующийся с помощью фермента LuxS.

AI-2 - это 2-метил-2,3,3,4-тетрагидрокситетрагидрофуран (ТГМФ).

Такой QS-сигнал, участвующий в продуцировании фактора вирулентности и образовании биопленки у синегнойной палочки *Ps. aeruginosa*, синтезируется у пациентов с муковисцидозом легких нормальной микробиотой дыхательных путей, что, следовательно, стимулирует *Ps. aeruginosa*-зависимую инфекцию. Это, по-видимому, объясняет клинические данные о том, что антибиотики, которые не устраняют *P. aeruginosa*, тем не менее, улучшают состояние больного.

Антибиотики убивают нормальную микробиоту, так что синегнойная палочка остается без своих микробных “друзей”.

Этот пример создает связь с темой основного курса лекций, посвященного роли сигнальных молекул (в первую очередь веществ, выполняющих нейромедиаторные функции в нервной системе) в формировании биопленки симбиотической микробиотой человека и животных.

В этом контексте мы также рассмотрим похожий на нейромедиаторы **сигнал AI-3, о котором мы еще не упоминали.**

Таким образом, кворум-зависимая регуляция экспрессии генов позволяет микроорганизмам корректировать свое поведение с учетом плотности их популяции, а также разнообразных факторов окружающей среды. Кроме того, системы QS обеспечивают согласованную экспрессию функциональных оперонов в рамках популяции или, с межвидовыми сигналами, всего микробного сообщества, которое, следовательно, сопоставимо с многоклеточным организмом

QS-подобные соединения продуцируются эукариотическими клетками. Эукариоты, вероятно, “блефуют”, заставляя бактерии бесцельно выполнять дорогостоящие процессы, зависящие от кворума, даже если плотность клеток на самом деле слишком мала, чтобы бактерии могли быть “кворумом”. По-видимому, именно поэтому галогенированные фураноны, образующиеся **красными водорослями** рода *Delysea*, являются эффективными антимикробными агентами (Givskov et al., 1998). Фуранон красной водоросли *D. pulchra* подавляет кворум-зависимое роение у *Serratia liquefaciens* и других видов бактерий

