

JAN KOŁODYŃSKI¹, STANISŁAW JANKOWSKI²

Systemy międzykomórkowej sygnalizacji u bakterii

The Systems of Intercellular Communication in Bacteria

¹ Instytut Genetyki i Mikrobiologii UWr. we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wytwarzanie cząstek sygnalizacyjnych (autoinduktorów) umożliwiających koordynację ekspresji genów w odpowiedzi na zmiany liczebności komórek w populacji bakterii określa się terminem *quorum sensing*. Wyjaśnienie mechanizmów *quorum sensing* budzi nadzieje na opracowanie nowych leków umożliwiających skuteczne zwalczanie patogenów bez selekcji form opornych. Dlatego w prezentowanej pracy szczególną uwagę zwrócono na *quorum sensing* u bakterii chorobotwórczych dla człowieka (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 343–348).

Słowa kluczowe: *quorum sensing*, autoinduktory, bakterie Gram-ujemne, bakterie Gram-dodatnie.

Abstract

The generation of signal molecules (autoinductors), enabling the coordination at the gene expression in response to a change of the number of cells in a microbial culture, is termed *quorum sensing*. Understanding of the mechanisms of *quorum sensing* creates a possibility of elaboration at new drugs efficient against pathogens irrespective to the selection of the resistant forms. Therefore the mechanisms of *quorum sensing* in the bacteria pathogenic for man is the treated as a main objective at the present work (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 343–348).

Key words: *quorum sensing*, autoinductors, Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria.

Kolonizacja zakażanego przez bakterie organizmu wymaga adaptacji do nowego środowiska. Procesy dostosowawcze dotyczą zarówno zmian kontroli genów odpowiedzialnych za wzrost i podziały komórkowe, jak i przebiegu patogenez.

Wyniki oddziaływań między organizmem gospodarza a bakteriami zależą od liczebności populacji bakterii. Jednoczesna aktywacja systemów kontroli zjadliwości po osiągnięciu odpowiedniej „masy krytycznej” patogenów ułatwia przełamanie mechanizmów obronnych gospodarza i rozwój procesu chorobowego. Dlatego *quorum sensing*, czyli zdolność bakterii do wyczuwania liczebności własnej populacji, ma szczególne znaczenie w opanowywaniu nowego środowiska i umożliwia Procaryota skoordynowane działanie przypominające reakcje wielokomórkowych organizmów.

W międzykomórkowej komunikacji pośredniczą małe cząsteczki sygnalizacyjne zwane autoinduktorami. Po przekroczeniu progowego stężenia autoinduktora w środowisku (co świadczy o osią-

gnięciu przez bakteryjną populację odpowiedniej liczebności, czyli *quorum*) dochodzi do skoordynowanej zmiany ekspresji genów niezbędnej do wywołania odpowiedniej reakcji całej populacji.

Większość opisanych systemów *quorum sensing* charakteryzuje się swoistością gatunkową co, jak się przypuszcza, zapobiega możliwości pomyłki w miejscach występowania różnych gatunków bakterii. Wyniki ostatnich badań wskazują jednak na możliwość istnienia uniwersalnych systemów komunikacji umożliwiających przekaz i odbiór sygnałów między bakteriami należącymi do różnych gatunków.

Rys historyczny

W latach 70. XX w. wykazano, że morskie przecinkowce, należące do dwóch gatunków bioluminescencyjnych *Vibrio harveyi* i *Vibrio fischeri*, zaczynają emitować światło po osiągnięciu okre-

lonego stężenia komórek w narządach świetlnych morskich ryb i mięczaków. Podczas gdy liczba wymienionych bakterii w 1 ml wody morskiej nie przekracza 100, to w narządach świetlnych osiąga wartość, 10^{10} – 10^{11} ml. Jak wykazano, przyczyną emisji światła było przekroczenie progowego stężenia uwalnianych do otoczenia cząsteczek sygnalizujących zmiany w liczebności populacji [1, 2].

Związkami sygnalizacyjnymi, czyli autoinduktorami, nazwanymi tak ze względu na wywierany efekt, okazały się cząsteczki laktonu N-acylo-L-homoseryny (AHL – *A-acyl-L-homoserine lactone*). AHLs wykazują swoistość gatunkową, wynikającą ze zróżnicowania podstawników, dołączanych do bocznego łańcucha N-acylowego. Bakterie emitowały światło po osiągnięciu odpowiedniego stężenia przez wytwarzany przez siebie AHL (*V. fischeri* lakton 3-okso-C6-homoseryny, *V. harveyi* lakton 3-hydrokso-C4-homoseryny).

W badaniach genetycznych wykazano, że system *quorum sensing* u przecinkowców obejmuje też 2 geny *luxI* i *luxR*. Produkowane przez przecinkowce cząstki AHL wiążą się z białkiem kodowanym przez gen *luxR*, co umożliwia transkrypcję genów odpowiedzialnych za produkcję emitującej światło lucyferazy oraz za syntezę białka LuxI, wzmagającego syntezę autoinduktora [3].

W przypadku *Vibrio harveyi* wytwarzanie światła jest kontrolowane przez dwa niezależne systemy. Jeden w roli autoinduktora wykorzystuje pochodną homoserynowego laktonu AI-1, natomiast chemiczna budowa autoinduktora drugiego systemu AI-2 nie została jeszcze poznana, wiadomo jednak, że jego wydzielanie zależy od genu *luxS*. Według potwierdzonej doświadczalnie hipotezy *V. harveyi* wykorzystują AI-1 w wewnątrzgatunkowej, międzykomórkowej komunikacji, podczas gdy AI-2 jako sygnał w komunikacji międzygatunkowej [4]. Opisane u przecinkowców systemy znaleziono u wielu innych gatunków bakterii, także u patogenów kręgowców i roślin [5].

Bakterie Gram-ujemne

Już u ponad 25 gatunków bakterii Gram-ujemnych zidentyfikowano system *quorum sensing* zbliżony do modelowego układu funkcjonującego u *V. fischeri* [6]. We wszystkich przypadkach *quorum sensing* jest warunkowane przez autoinduktory, stanowiące rodzinę N-acylhomoserynowych cząsteczek laktonowych, których synteza zależy od białka podobnego do LuxI. Cząsteczki te swobodnie dyfundują przez błonę komórkową, a ich stężenie w otoczeniu zależy od liczby mnożących się komórek. Po przekroczeniu stężenia progowego wiążą się z białkiem podobnym do LuxR, które

odpowiada za rozpoznanie gatunkowo swoistego autoinduktora, a powstające kompleksy LuxR–autoinduktor aktywują transkrypcję docelowych genów efektorowych. Opisany mechanizm międzykomórkowego przekazu informacji może kontrolować wiele procesów fizjologicznych, takich jak: zjadliwość, wytwarzanie biofilmu, syntezę antybiotyków, mechanizmy ruchliwości komórek, a nawet przekazywanie plazmidów na drodze koniugacji [6, 7].

Wśród Gram-ujemnych bakterii wykorzystujących różne homoserynowe laktony zidentyfikowano wiele oportunistycznych dla człowieka patogenów, jak: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Burkholderia cepacia*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Serratia marcescens* [8–10].

Ze względu na wytwarzanie różnych czynników zjadliwości i wtórnych metabolitów obiektem intensywnych badań stały się szczepy *P. aeruginosa*. Okazało się, że komórki *P. aeruginosa* dysponują dwoma zespołami *quorum sensing* homologicznymi do LuxR1: system *las* obejmujący białka LasR i LasI i system *rhl* obejmujący białka RhlR i RhlI [10].

Regulacji przez *quorum sensing* podlegają geny odpowiedzialne za ekspresję czynników zjadliwości, takich jak elastaza (*lasB*), proteaza LasA (*lasA*), proteaza alkaliczna (*aprA*), ramnolipidy, lektyny, wodorocyjanek, katalaza, dysmutaza nadtlenkowa oraz egzotoksyna A (*toxA*), zdolność do ruchu zależna od pili typu IV, typ II sekrecji białek, synteza piowerdyny, piocyjaniny oraz wytwarzanie i dojrzewanie biofilmu [10].

Stwierdzono ponadto, że *P. aeruginosa* i niektóre inne Gram-ujemne pałeczki do międzykomórkowej sygnalizacji, oprócz AHL, mogą wykorzystywać również inne związki chemiczne, np. przypominające antybiotyki cząsteczki chinolonowe (PQS – *pseudomonas quinolone signal molecule*) [11] i cykliczne dwupeptydy (DKPs – *diketopiperazines*) [12]. Jak szacują Whiteley et al., ponad 4% ogółu genów *P. aeruginosa* podlega kontroli *quorum sensing* [13].

Znaczenie *quorum sensing* w przypadku szczepów *P. aeruginosa* zostało ocenione w badaniach na zwierzętach. Tang et al. w doświadczeniach na noworodkach mysich wykazali utratę zjadliwości mutantu *lasR* – ujemnego szczepu w porównaniu ze szczepem rodzicielskim wywołującym ostre zapalenie płuc [14]. Osłabienie zjadliwości mutantów *lasR*, *lasI*, *rhlI*, szczególnie widoczne w przypadku mutantów podwójnych *lasI-rhlI*, w doświadczalnych zakażeniach ran oparzeniowych u myszy wykazali Rumbaugh et al. [15]. Zmniejszenie zjadliwości w przypadku mutantów *lasI* i *rhlI* i całkowitą jej utratę u podwójnych mutantów *lasI-rhlI* opisali również Pearson

et al. na modelu zapalenia płuc u noworodków mysich [16]. Podobne wyniki, uzyskane w badaniach na innych modelach doświadczalnych, potwierdzają, że *quorum sensing* *P. aeruginosa* jest mechanizmem odpowiedzialnym za ekspresję zjadliwości u różnych gospodarzy [17].

Obecność AHLs wykazano w płwocinie chorych na mukowiscydę zarażonych szczepami *P. aeruginosa* i *B. cepacia*. System *quorum sensing* decyduje o wytwarzaniu dojrzałego biofilmu, tak ważnego w utrzymywaniu się chronicznych zakażeń płucnych u tej grupy chorych [10]. Obecność autoinduktorów, wytwarzanych przez *P. aeruginosa*, indukuje wytwarzanie czynników zjadliwości przez *B. cepacia*, tłumaczy to w pewnym stopniu porządek sukcesji chorobotwórczych gatunków zasiedlających osoby chore na mukowiscydę [7].

Chociaż nie stwierdzono wytwarzania autoinduktorów typu AHL u *Escherichia coli* ani u *Salmonella typhimurium*, to te ostatnie wykazywały reakcję na obecność egzogennych laktonów, co wskazuje na obecność receptora wrażliwego na AHL [18]. Brak zdolności do wytwarzania AHL przez *E. coli* nie wyklucza istnienia systemu *quorum sensing* wrażliwego na inne autoinduktory. Surette et al. wykazali, że *E. coli* hodowane w obecności określonych źródeł węgla, w logarytmicznej fazie wzrostu, wykazują aktywność AI-2, która zanika po rozpoczęciu fazy stacjonarnej [19]. Choć, jak wspomniano wyżej, budowa AI-2 nie jest całkowicie wyjaśniona, to wykazano, że niektóre gatunki bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, jak *E. coli*, a zwłaszcza EHEC O157:H7, wytwarzają AI-2, działające na funkcje kodowane przez gen *luxS* [20].

Bakterie Gram-dodatnie

Również u bakterii Gram-dodatnich *quorum sensing* kontroluje różne funkcje komórkowe [21–23]. Bakterie te nie wytwarzają AHLs, a jako cząstki sygnalizacyjne wykorzystują zmodyfikowane, wydzielane do otoczenia, oligopeptydy [24]. Zmiany ich stężenia, odzwierciedlające stopień zagęszczenia populacji w środowisku, są odbierane przez dwuskładnikowy system translacji.

Sensorowe białko o aktywności kinazy po rozpoznaniu swoistego autoinduktora ulega fosforylacji. Zmieniony fragment cząsteczki łączy się z białkiem regulacyjnym, powodując również jego fosforylację. Dopiero połączenie tak zmodyfikowanego białka regulacyjnego z docelowym promotorem powoduje zmianę ekspresji genów kontrolowanych przez system *quorum sensing* [7].

Opisany mechanizm jest wykorzystywany przez szczepy *Staphylococcus aureus* do regulacji

syntezy egzogennych czynników zjadliwości, zależnych od dwu plejotropowych loci regulatorowych *agr* (*accessory gene regulator*) i *sar* (*staphylococcal accessory gene regulator*), jak lipazy, proteazy, α -toksyny, β -hemolizyny i enterotoksyny oraz powierzchniowe peptydy, np. białko A oraz białka wiążące kolagen i fibronektynę [22, 25, 26]. Szczególnie ciekawym aspektem *quorum sensing* u *S. aureus* jest możliwość aktywacji własnego systemu zjadliwości *agr* przy jednoczesnej blokadzie systemów zjadliwości innych szczepów tego samego gatunku. W ten sposób zakażający gospodarza *S. aureus* zapobiega konkurencji innych szczepów tego samego gatunku [7]. Szczepy *S. aureus* podzielono na cztery grupy (I–IV) na podstawie swoistości wytwarzanych peptydów, które u jednych szczepów mogą indukować kontrolowane przez *agr* wytwarzanie czynników zjadliwości, blokować natomiast ich wytwarzanie u innych [3, 7].

Koagulazoujemne gronkowce, jak *Staphylococcus epidermidis*, mogą wytwarzać peptydy blokujące kierowaną przez *agr* ekspresję genów zjadliwości u *S. aureus* [27].

U innych Gram-dodatnich bakterii, np. *Bacillus subtilis* *quorum sensing* reguluje proces sporulacji, u *Streptococcus pneumoniae* rozwój stanu kompetencji do transformacji, a u *Enterococcus faecalis*, podobnie jak u gronkowców, syntezę czynników zjadliwości [22, 23].

Międzygatunkowa wymiana sygnałów *quorum sensing*

Jak dotąd nie wyjaśniono, dlaczego w roli autoinduktorów bakterie Gram-ujemne wykorzystują cząsteczki acyl-HSLs, podczas gdy bakterie Gram-dodatnie cząsteczki oligopeptydów, ani jakie korzyści wynikają ze stosowania właśnie takich, a nie innych cząsteczek. Wiadomo jednak, że zarówno Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie bakterie wytwarzają cząsteczki typu AI-2, które różnią się od autoinduktorów AI-1 biosyntezą i funkcją [4, 7].

Badania biosyntezy AI-2 wykazały, że cząsteczka ta powstaje z przekształceń, podstawowego dla komórkowego metabolizmu związku, jakim jest S-adenozylmetionina (SAM). W kolejnym etapie SAM zostaje przekształcony w S-adenozylhomocysteinę, a następnie w S-rybosylhomocysteinę, syntazą dla AI-2 jest białko LuxS, katalizujące powstawanie 4,5-dihydroksy-2,3-pentanedienu przekształcającego się spontanicznie w cykliczny furanon [28].

Chociaż nie udało się ostatecznie wyjaśnić szczegółów budowy AI-2 furanonu, to potwierdzono eksperymentalnie jego wytwarzanie u Gram-ujemnych i Gram-dodatnich gatunków bakterii, takich jak: *E. coli*, *S. typhimurium*, *V. harveyi*, *V. cholerae* i *E. faecalis*, u których indukcja mutacji w genie *luxS* blokowała jego syntezę [7]. Na podstawie analizy baz danych wykazano, że oprócz tu wymienionych, homologi LuxS można znaleźć u ponad 30 innych gatunków bakterii, np.: *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria meningitidis*, *Yersinia pestis*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio vulnificus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* i *Clostridium difficile* [19, 21].

Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie nieswoistego i bardziej uniwersalnego czynnika sygnalizacji, wykorzystywanego przez różne bakterie w międzygatunkowej komunikacji. Reakcja na zmiany stężenia takich cząstek sygnalizacyjnych może ułatwiać wzajemne oddziaływania i zwiększać przeżywalność w opanowanych przez różne gatunki niszach ekologicznych, np. w przewodzie pokarmowym ssaków.

Zdolność do wytwarzania AI-2 przez tak różne gatunki bakterii pozwala na stwierdzenie, że to najstarszy, w sensie ewolucyjnym, autoinduktor, który powstał jeszcze przed rozdzieleniem się Gram-ujemnych i Gram-dodatnich bakterii [7]. Dopóki nie ma danych potwierdzających bezpośredni udział AI-2 w regulacji procesów zjadliwości, nie można jednak wykluczyć, że wymieniony związek jest tylko ubocznym produktem wewnątrzkomórkowego metabolizmu lub czynnikiem jego regulacji [29, 30].

Możliwości wykorzystania *quorum sensing* w terapii

Odkrycie, że wiele gatunków chorobotwórczych bakterii wykorzystuje *quorum sensing* do kontroli czynników zjadliwości może mieć duże znaczenie z medycznego punktu widzenia. Konkurencja między bakteriami a wrażliwymi gospodarzami doprowadziła do rozwoju mechanizmów

zwalczających systemy *quorum sensing* przez niszczenie autoinduktorów lub wytwarzanie antagonistycznych związków. Blokowanie lub zakłócanie międzykomórkowej sygnalizacji w przypadku patogenów korzystających z takiej drogi regulacji zjadliwości może prowadzić do częściowej lub całkowitej atenuacji chorobotwórczych bakterii.

W przeciwieństwie do tradycyjnych bakterio-bójczych lub bakteriostatycznych czynników antybakteryjnych, potencjalne inhibitory *quorum sensing* ułatwiają eliminację patogenów przez mechanizmy obronne gospodarza, co zapobiega selekcji form opornych [31, 32]. Zanim jednak zastąpienie antybiotyków inhibitorami *quorum sensing* rozwiąże problem narastającej lekooporności trzeba opracować nowe metody diagnostyczne do oceny ich skuteczności, ponieważ brak bakterio-bójczej aktywności uniemożliwia tradycyjne badanie MIC w warunkach *in vitro*.

Przez blokadę regulacji *quorum sensing* w warunkach *in vivo* będzie można zapobiegać uwalnianiu bakteryjnych endotoksyn, a tym samym chronić przed rozwojem szoku toksycznego podczas zakażenia. Ponieważ jednak skuteczność działania potencjalnych inhibitorów *quorum sensing* zależy od indywidualnej odporności gospodarza, to wymienionej metody prawdopodobnie nie będzie można stosować u osób z zaburzoną funkcją układu immunologicznego. Ograniczenia te nie wykluczają jednak możliwości wykorzystania inhibitorów *quorum sensing* w profilaktyce przeciwwskażnej [31, 32].

Blokowanie systemów *quorum sensing* nie jest futurystyczną koncepcją, ponieważ zjawiska takie występują w przyrodzie. Przypadki skutecznej konkurencji przez hamowanie ekspresji genów kontrolowanych przez *quorum sensing* opisano między gatunkami bakterii chorobotwórczych dla roślin [26]. Także organizmy eukariotyczne, np. wodorost morski *Delisea pulchra*, wytwarzają inhibitory blokujące kontrolowaną przez AHL ruchliwość i zdolności do kolonizacji fitopatogennych bakterii *Serratia liquefaciens* [7, 10]. Dlatego badania prowadzone przez firmy biotechnologiczne skupiają się na uzyskaniu cząstek strukturalnie podobnych do autoinduktorów wytwarzanych przez bakterie, które będą mogły znaleźć zastosowanie jako terapeutyki przeciwko patogenom wykorzystującym *quorum sensing* do kontroli własnej zjadliwości [7, 10, 33].

Piśmiennictwo

- [1] Neelson KH, Hastings JW: Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. J Bacteriol 1979, 43, 496–518.
- [2] Fuqua C, Winans CS, Greenberg EP: Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. Annu Rev Microbiol 1996, 50, 727–751.

- [3] **Donabedian H:** *Quorum sensing* and its relevance to infectious diseases. *J Infect* 2003, 46, 207–214.
- [4] **Bassler BL:** How bacteria talk to each other: Regulation of gene expression by *quorum sensing*. *Curr Opin Microbiol* 1999, 2, 582–587.
- [5] **Gray KM, Garey JR:** The evolution of bacterial LuxI i LuxR *quorum sensing* regulators. *Microbiology* 2001, 147, 2379–2387.
- [6] **Williams P, Camara M, Hardman A, Swift S, Milton D, Hope VJ, Winzer K, Middleton B, Pritchard DI, Bycroft BW:** *Quorum sensing* and the population-dependent control of virulence. *Phil Trans Roy Soc London Series B – Biol Sci* 2000, 355, 667–680.
- [7] **Schauder S, Bassler BL:** The languages of bacteria. *Gen and Development* 2001, 15, 1468–1480.
- [8] **Withers H, Swift S, Williams P:** *Quorum sensing* as an integral component of gene regulatory networks in Gram-negative bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001, 4, 186–193.
- [9] **Fuqua C, Parsek M, Greenberg EP:** Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acylhomoserine lactone *quorum sensing*. *Ann Rev Genet* 2001, 35, 439–468.
- [10] **Winzer K, Williams P:** *Quorum sensing* and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria. *Int J Med Microbiol* 2001, 291, 131–143.
- [11] **Pesci EC, Milbank JB, Pearson JP, McKnight S, Kende AS, Greenberg EP, Iglewski BH:** Quinolone signaling in the cell-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 11229–11234.
- [12] **Holden MTG, Chhabra SR, de Nys R, Stead P, Bainton NJ, Hill PJ, Manefield M, Kumar N, Labatte M, England D, Rice S, Givskov M, Salmond GPC, Steward GSAB, Bycroft BW, Kjelleberg S, Williams P:** *Quorum sensing* cross-talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and the other Gram-negative bacteria. *Mol Microbiol* 1999, 33, 1254–1266.
- [13] **Whiteley M, Lee KM, Greenberg EP:** Identification of genes controlled by *quorum sensing* in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 13904–13909.
- [14] **Tang HB, Dimango E, Bryan R, Gambello MJ, Iglewski BH, Goldberg JB, Prince A:** Contribution of specific *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors to pathogenesis of pneumonia in neonatal mouse model of infection. *Infect Immun* 1996, 64, 37–43.
- [15] **Rumbaugh KP, Griswold JA, Iglewski BH, Hamood AN:** Contribution of *quorum sensing* to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in bourn wound infections. *Infect Immun* 1999, 67, 5854–5862.
- [16] **Pearson JP, Feldman M, Iglewski BH, Prince A:** *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection. *Infect Immun* 2000, 68, 4331–4334.
- [17] **Tan M-W, Rahme LG, Sternberg JA, Tompkins RG, Ausubel FM:** *Pseudomonas aeruginosa* killing of *Caenorhabditis elegans* used to identify *P. aeruginosa* virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 2408–2413.
- [18] **Michael B, Smith JN, Swift S, Heffron F, Ahmer BMM:** SdiA of *Salmonella enterica* is a LuxR homolog that detects mixed microbial communities. *J Bacteriol* 2001, 183, 5733–5742.
- [19] **Surette MG, Miller MB, Bassler BL:** *Quorum sensing* in *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Vibrio harveyi*: a new family of genes responsible for autoinducer production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 1639–1644.
- [20] **Anand SK, Griffiths MW:** *Quorum sensing* and expression of virulence in *Escherichia coli* O157:H7. *Int J Food Microbiol* 2003, 85, 1–9.
- [21] **Miller MB, Bassler BL:** *Quorum sensing* in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001, 55, 165–199.
- [22] **Dunny GM, Leonard BAB:** Cell-cell communication in Gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 1997, 51, 527–564.
- [23] **Novick RP, Muir TW:** Virulence gene regulation by peptides in staphylococci and other Gram-positive bacteria. *Curr Opin Microbiol* 1999, 2, 40–45.
- [24] **Kleerebezem M, Quadt LEN, Kulpers OP, de Vos WM:** *Quorum sensing* by peptide pheromones and two-component signal transduction systems in Gram-positive bacteria. *Mol Microbiol* 1997, 24, 895–904.
- [25] **Cheung AL, Koomey JM, Butler CA, Projan SJ, Fischetti VA.:** Regulation of exoprotein expression in *Staphylococcus aureus* by a locus (*sar*) disting from *agr*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89, 6462–6466.
- [26] **de Kievit TR, Iglewski BH:** Bacterial *quorum sensing* in pathogenic relationships. *Infect Immun* 2000, 68, 4839–4849.
- [27] **Otto M, Sussmuth R, Vuong C, Jung G, Gotz F:** Inhibition of virulence factor expression in *Staphylococcus aureus* by the *Staphylococcus epidermidis* *agr* pheromone and derivatives. *FEBS Lett* 1999, 450, 257–262.
- [28] **Schauder S, Shokat K, Surette MG, Bassler BL:** The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. *Mol Microbiol* 2001, 41, 463–476.
- [29] **Winzer K, Hardie KR, Williams P:** Bacterial cell-to-cell communication: sorry, can't talk now – gone to lunch! *Curr Opin Microbiol* 2002, 5, 216–222.
- [30] **Williams P.:** *Quorum sensing*: an emerging target for antibacterial chemotherapy? *Exp Opin Therap Targets* 2002, 6, 257–274.
- [31] **Taga ME, Bassier BL:** Chemical communication among bacteria. *PNAS* 2003, 100, Suppl. 2, 14549–14554.
- [32] **Camara M, Williams P, Hardman A:** Controlling infection by tuning in and turning down the volume of bacterial small-talk. *Lancet Infect Dis* 2002, 2, 667–676.
- [33] **Smith KM, Bu Y, Suga H:** Induction and inhibition of *Pseudomonas aeruginosa quorum sensing* by syntetic autoinducer analogs. *Chem Biol* 2003, 10, 81–89.

Adres do korespondencji:

Jan Kołodyński
Instytut Genetyki i Mikrobiologii UW.
ul. Przybyszewskiego 63/77
51-148 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.04.2004 r.

Po recenzji: 1.06.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 7.06.2004 r.

Received: 27.04.2004

Revised: 1.06.2004

Accepted: 7.06.2004