

# ZWIĄZKI INTERFERUJĄCE Z BAKTERYJNYMI SYSTEMAMI WYCZUWANIA LICZEBNOŚCI I ICH POTENCJALNA FUNKCJA TERAPEUTYCZNA

Krystyna I. Wolska<sup>1\*</sup>, Anna M. Grudniak<sup>1</sup>, Katarzyna Markowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki Bakterii, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Wpłynęło w styczniu 2016 r.  
Zaakceptowano w kwietniu 2016 r.

1. Wprowadzenie. 2. Wyczuwanie liczebności jako sposób komunikowania się bakterii. 3. Organiczne inhibitory QS. 3.1. Inhibitory roślinne. 3.2. Inhibitory pochodzenia zwierzęcego. 3.3. Inhibitory produkowane przez bakterie. 4. Hamowanie QS przez nanocząstki. 5. Uwagi końcowe

## Inhibitors of bacterial quorum sensing systems and their role as potential therapeutics

**Abstract:** Quorum sensing (QS) is a commonly used way of cell-to-cell communication which plays a role in the regulation of gene expression and, therefore, controls bacterial social behavior and pathogenicity. The inhibition of QS, called quorum quenching (QQ), is considered as a promising strategy to combat bacterial infections without severe influence on bacterial survival. To date, several anti-QS approaches have been documented. In this article, two groups of potent QS inhibitors are described: 1) natural, organic compounds isolated from plants, animals and bacteria and 2) various types of nanoparticles. The ability of the sublethal concentration of these compounds to inhibit QS autoinducers synthesis as well as various steps of QS-regulated cellular response, and thus virulent traits of bacterial pathogens such as biofilm development, are discussed. QS inhibitors can constitute the promising future alternative to antibiotics, especially since until now, the development of bacterial resistance to neither group of these compounds has been reported.

1. Introduction. 2. Quorum sensing as a system of bacterial communication. 3. Organic inhibitors of QS. 3.1. Plant compounds. 3.2. Inhibitors of animal origin. 3.3. Inhibitors synthesized by bacteria. 4. QS inhibition by nanoparticles. 5. Concluding remarks

**Słowa kluczowe:** inhibitory organiczne, nanocząstki, wyczuwanie liczebności, znaczenie terapeutyczne

**Key words:** organic inhibitors, nanoparticles, quorum sensing, therapeutic potential

## 1. Wprowadzenie

Rozprzestrzeniająca się oporność bakterii na antybiotyki i brak pojawiania się na rynku nowych związków tego typu zmuszają do poszukiwania innych substancji i opracowywania strategii antybakteryjnych [48, 53]. Duży i dobrze udowodniony potencjał antybakteryjny posiadają związki organiczne, głównie pochodzenia roślinnego [17] oraz nanocząstki, zwłaszcza metali ciężkich i ich tlenków [63, 85]. Oba wymienione czynniki wywierają efekt plejotropowy na komórki bakteryjne, a różnorodne cele i mechanizmy ich działania w wielu wypadkach nie zostały do końca poznane. Do antybakteryjnej aktywności przyczynia się, między innymi, zdolność tych związków do zahamowania systemu przekazywania sygnału opartego na wyczuwaniu liczebności, QS (*quorum sensing*), często określane angielskim terminem *quorum quenching*, QQ. Zjawisko QQ zachodzi w różnych środowiskach, włączając wewnątrz makroorganizmów. Z globalnych czynników mających wpływ na ten proces należy wymienić stopień uwodnienia środowiska, pH i temperaturę [7]. Ze względu na olbrzymie znaczenie QS w fizjologii komórek bakteryjnych, a co za tym idzie adaptacji do

różnych środowisk, zachowań zbiorowych (np. zdolności do tworzenia biofilmu), jak również wirulencji bakterii patogennych, możliwości zahamowania tej drogi przekazywania sygnału mają duże znaczenie biologiczne, a w ostatnim czasie również aplikacyjne. Należy nadmienić, że związki hamujące QS wpływają na wirulencję bakterii, a nie ich podstawowe funkcje, szczególnie jeśli są stosowane w w subletalnych stężeniach [49]. W następnych rozdziałach pracy przedstawiona zostanie krótka charakterystyka QS. Następnie wymienione zostaną organiczne inhibitory QS i różne rodzaje nanocząstek, w miarę możliwości zostanie podany mechanizm ich działania.

## 2. Wyczuwanie liczebności jako sposób komunikowania się bakterii

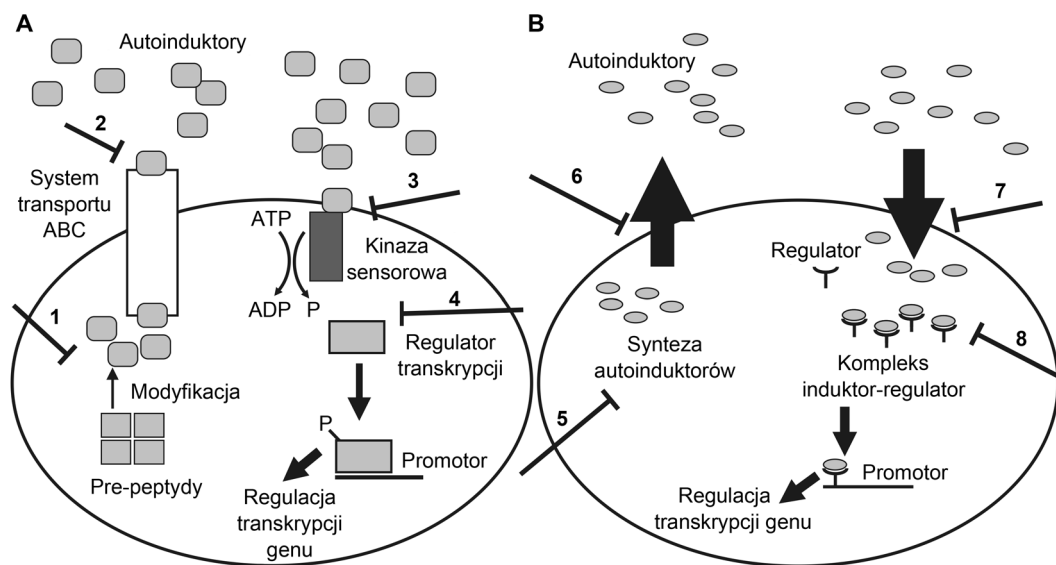
Bakterie wielu gatunków komunikują się ze sobą, wykorzystując system wyczuwania liczebności [72]. Mechanizm QS został po raz pierwszy opisany prawie 50 lat temu u morskiej bakterii, *Vibrio fischeri* [71]. Od tego czasu ten sposób porozumiewania się komórek jest intensywnie badany, a uzyskane wyniki

\* Autor korespondencyjny: Zakład Genetyki Bakterii, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel. 22 554 13 02; e-mail: izabelaw@biol.uw.edu.pl

były przedmiotem ogromnej liczby publikacji, w tym również przeglądowych [18, 27, 68, 89, 103]. Przekroczenie przez liczbę bakterii wartości progowej, różnej dla różnych gatunków a nawet szczepów, i zależnej od środowiska, przekłada się na osiągnięcie wartości progowej stężenia drobnocząsteczkowych substancji sygnałowych – autoinduktorów. Sygnał ten odbierany jest przez bakterie obecne w danym środowisku, co skutkuje zmianą ekspresji genów, w czym kluczową rolę odgrywają regulatory transkrypcji. Liczba genów kontrolowanych przez QS jest duża, może przekraczać 10% genomu [102]. Zgodnie z podziałem przedstawionym w pracy Grandclément i wsp. [25], geny kontrolowane przez QS mogą być podzielone na 4 kategorie funkcjonalne. Do pierwszej należą niektóre geny kodujące funkcje konieczne do życia i wzrostu komórek, do drugiej geny rządzące zachowaniem się komórek w danym środowisku, do trzeciej geny warunkujące horyzontalny transfer DNA, w końcu do czwartej geny, których ekspresja umożliwia interakcje z innymi organizmami (np. przez syntezę czynników wirulencji). Postulowana jest także dodatkowa rola QS, a mianowicie jako sygnału pozwalającego poszczególnym komórkom na monitorowanie swojego umiejscowienia w grupie [82]. Sposób komunikowania się oparty na QS jest powszechny wśród organizmów żywych. Sygnały QS produkowane przez bakterie mogą być odbierane nie tylko przez prokarioty. Na przykład opisano ich

percepcję przez drożdże *Candida albicans* [32], rośliny z rodzaju *Arabidopsis* [66] oraz zwierzęta [35]. Molekularne mechanizmy działania systemów u poszczególnych bakterii różnią się zarówno chemiczną naturą autoinduktorów, jak i sposobem wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów; różnice są szczególnie wyraźne między bakteriami Gram-ujemnymi a Gram-dodatnimi. Schematy sygnalizacji QS u tych dwóch grup bakterii zostały przedstawione na Rys. 1. Do najlepiej poznanych należą systemy opisane u *Pseudomonas aeruginosa*: [73, 78], u *Staphylococcus aureus* [11, 59], *Staphylococcus epidermidis* [101] i u bakterii z rodzaju *Vibrio* [72].

Rolę cząsteczek sygnałowych u  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -proteobakterii pełnią laktony N-acetylo-homoserynowe (*N-acetylhomoserine lactones*, AHL) syntetyzowane przez dodanie łańcucha acylowego do cząsteczki S-adenozylometioniny – SAM [77]. Te cząsteczki lub ich pochodne, pełnią również rolę autoinduktorów u archeonów [109]. Prototypami sygnalizacji przy udziale AHL są 2 podobne systemy u *P. aeruginosa*: las, w którym rolę autoinduktora pełni 3-oxo-C12-AHL a regulatorem transkrypcji jest LasR oraz rhl, gdzie autoinduktorem jest C4-AHL a regulatorem RhlR [38]. Trzecią cząsteczką sygnałową funkcjonującą w systemach las, a szczególnie rhl, jest PQS – 2-heptyl-3-hydroxy-4(1H)-chinolon; cząsteczka ta jest syntetyzowana w późnej wykładniczej i wczesnej-stacjonarnej fazie



Rys. 1. Przekazywanie sygnału QS u bakterii Gram-dodatnich (A) i Gram-ujemnych (B)

A. Induktorami QS są krótkie peptydy, które syntetyzowane w formie pre-peptydów podlegają modyfikacji (często cyklizacji) i eksporcie na zewnątrz komórki za pośrednictwem systemu transportu ABC (ang. *ATP binding cassette*). Cząsteczki autoinduktorów, po osiągnięciu progowego stężenia w środowisku, zostają związane przez białka sensorowe o aktywności kinazowej. Po fosforylacyjnej aktywacji kinazy, grupa fosforanowa zostaje przekazana na regulator transkrypcji, co skutkuje regulacją (najczęściej aktywacją) transkrypcji genów kontrolowanych przez QS. B. Induktorami QS są AHL i inne związki swobodnie dyfundujące zarówno na zewnątrz, jak i do wnętrza komórki. Po przekroczeniu progowego stężenia w środowisku cząsteczki sygnałowe wiążą się z regulatorami transkrypcji o funkcji receptorowej. Powstały kompleks induktor – regulator łączy się z obszarem promotorowym genu, co skutkuje regulacją transkrypcji. Na rysunku graficznie (tępo zakończonymi liniami) zaznaczono kolejne etapy hamowane przez inhibitory QS: bakterie Gram-dodatnie (A) 1 – modyfikacja pre-peptydów, 2 – transport cząsteczek sygnałowych, 3 – wiązanie autoinduktorów przez kinazy, 4 – fosforylacja regulatora transkrypcji; bakterie Gram-ujemne (B), 5 – synteza autoinduktorów, 6 i 7 – transport cząsteczek sygnałowych, 8 – tworzenie kompleksu induktor-regulator transkrypcji.

wzrostu hodowli [80]. Liczne bakterie Gram-ujemne i niektóre Gram-dodatnie produkują inny rodzaj cząsteczek sygnałowych, znanych pod ogólną nazwą AI-2, a będących borowanymi tetrafuranami, nie u wszystkich gatunków udowodniono jednak ich bezpośrednią rolę w komunikacji QS [79]. Z pozostałych cząsteczek sygnałowych należy wymienić cyklopeptydy syntetyzowane przez bakterie Gram-dodatnie [68] i pochodne kwasów tłuszczowych lub aminokwasów produkowane przez niektóre proteobakterie [28, 31].

### 3. Organiczne inhibitory QS

Liczba naturalnych i syntetycznych związków hamujących QS działających w sposób mniej lub bardziej specyficzny, jest bardzo duża [40]. Według klasyfikacji podanej przez Bhardwaja i wsp. [4] kryteria, które musi spełniać idealny inhibitor są następujące: 1) mała masa cząsteczkowa, 2) aktywność skierowana tylko przeciwko sygnalizacji QS, 3) brak toksyczności dla komórek eukariotycznych, 4) brak interferencji z podstawowymi procesami metabolicznymi komórki, co zmniejsza selekcyjną presję wywieraną na bakterie, a w konsekwencji obniża powstanie oporności na te związki.

Inhibitory QS mogą interferować z różnymi etapami komunikacji QS [89]. Duża ich grupa hamuje syntezę autoinduktorów lub ich prekursorów. Szczególnie wiele z nich hamuje syntezę AHL, np. analogi SAM, takie jak sinefungina [77] lub kwas indolo-3-octowy hamujący syntetazę AHL [15]. Znane są również inhibitory innych typów autoinduktorów. Enzym MTAN (*5'-methylthioadenosine/S-adenosinehomocysteine nucleosidase*) mający aktywność nukleazy hamuje syntezę AI-2 [26], z kolei synteza PQS (*Pseudomonas quinolone signal*), chinolonowego autoinduktora *P. aeruginosa* jest zmniejszona przez antranilany [10]. Induktory peptydowe u bakterii Gram-dodatnich hamowane są między innymi przez drugorzędowe metabolity produkowane przez grzyby [69]. Jeszcze inne inhibitory, głównie enzymy lub przeciwciała, unieczynnają a nawet degradują cząsteczki induktorów [41]. Na przykład AHL-laktonazy hydrolizują laktony homoserynowe, a oksydoreduktazy redukują grupy karbonylowe lub hydroksylowe [91], z kolei induktory zawierające długie łańcuchy acylowe degradowane są przez AHL-acylazy [34]. Udowodniono także, że monoklonalne przeciwciała skutecznie inaktywują induktory QS *S. aureus* [75] i *P. aeruginosa* [74]. Osobna grupa inhibitorów hamuje zarówno odbiór sygnałów jak i inicjowaną przez nie odpowiedź transkrypcyjną komórek. Odbywa się to zazwyczaj przez blokowanie receptorów odbierających sygnał od różnych autoinduktorów. I tak, sygnalizacja za pośrednictwem acylowanych laktonów homoseryny

hamowana jest przez analogi tiolaktonów [65], alkaloid solanopsynę lub ekstrakty z kilku owoców, ziół i przypraw, np. goździków, którego głównym składnikiem jest eugenol należący do grupy terpenów [36, 100]. Mechanizm działania tych inhibitorów polega na zablokowaniu wiązania induktora z receptorem, choć znane są przypadki indukcji proteolitycznej degradacji kompleksu induktor – receptor [59]. Przekazywanie sygnału QS przez inne rodzaje induktorów, takie jak AI-2 lub PQS może być również zahamowane, odpowiednio przez aldehyd cynamonowy [9] lub farnesol syntetyzowany przez *C. albicans* [33]. Szczególnie podatne na inhibicję jest przekazywanie sygnału u bakterii Gram-dodatnich, które zazwyczaj zachodzi przy udziale cyklicznych peptydów i dwuskładnikowego systemu przekazywania sygnału, kinaza – regulator transkrypcji. Wykazano, że u *S. aureus* kinaza ArgC hamowana jest przez modyfikowane (skrótowe) peptydy, pochodne induktorów peptydowych, AIP (*arg-signalling peptide*) [59], natomiast regulator transkrypcji ArgA przez niskocząsteczkowy inhibitor, sawarynę (*S. aureus* virulence inhibitor) [97].

Tradycyjna izolacja inhibitorów QS opiera się na selekcji organizmów (komórek, tkanek) lub przeszukiwaniu bibliotek związków chemicznych, czemu służą liczne metody zazwyczaj posługujące się biosensorymi. Spis literatury dotyczącej tego zagadnienia zawarty jest w pracy przeglądowej [25]. Jako biosensory stosuje się często takie organizmy jak: (i) *Chromobacterium violaceum* z wykorzystaniem jego zdolności do QS-zależnej syntezy fioletowego barwnika – wiołaceiny [14], (ii) *Yersinia enterocolitica*, gdzie monitoruje się ruch [3] lub (iii) *P. aeruginosa*, u którego mierzy się syntezę barwników np. piowerdyny [1]. Do monitorowania aktywności QQ wykorzystuje się także zdolność badanych związków do hamowania tworzenia biofilmów przez różne gatunki mikroorganizmów [98]. Wszystkie tradycyjne metody mają ograniczony zasięg (niską przepustowość) i dlatego obecnie do poszukiwania inhibitorów QS preferuje się metod wysoko-przepustowe. Przykładem jest metoda identyfikacji inhibitorów QS u bakterii Gram-dodatnich oparta na pomiarze ekspresji genów kodujących lucyferazę i genów kodujących białko zielonej fluorescencji będących pod kontrolą QS-zależnego promotora *arg* [19]. Wysoko-przepustowe metody pozwalają na analizę całych bibliotek złożonych z ogromnej liczby związków. Za ich pomocą zbadano 1,7 miliona związków, wśród których zidentyfikowano 12 zdolnych do inhibicji induktorów AI-2 u *Vibrio harveyi* [34]. Należy również nadmienić, że poznanie struktury naturalnie występujących inhibitorów QS stwarza możliwość chemicznej syntezy ich analogów o jeszcze większym potencjale anty-QS. Na przykład zsyntetyzowano, a następnie udowodniono silną inhibicję QS przez peptydy tiolaktonowe będące analogami autoinduktorów *S. aureus* [58].

Tabela I  
Przykłady organicznych inhibitorów QS

Pochodzenie	Związek	Producent	Hanowanie QS u:	Piśmiennictwo
Rośliny	Furanony	Glon <i>D. pulchra</i>	<i>Ervinia carotovora</i>	[60]
	Fluorokumaryny	Grejfrut (owoce)	Liczne gatunki	[29]
	Triterpenoidy	Kasztan jadalny	<i>S. aureus</i>	[84]
Zwierzęta	Metabolity wtórne	Koralowce, gąbki	<i>P. aeruginosa</i>	[95]
	Alkaloidy	Mrówka ogniowa	<i>P. aeruginosa</i>	[76]
	Kwasy tłuszczowe	Ryby morskie, drób	<i>Vibrio harveyi</i>	[104]
	Paraksonazy	Człowiek	<i>P. aeruginosa</i>	[21]
Bakterie	Indol	Liczne gatunki	Bakterie Gram-ujemne	[30, 45, 51]
	Polisacharydy	Np. <i>E. coli</i> , LAB	Liczne gatunki	[88]
	Laktonazy	Np. <i>Agrobacterium</i>	Bakterie Gram-ujemne	[108]
	Amidazy	<i>Ralstonia</i> XJ12B	Bakterie Gram-ujemne	[55]
	Dioxygenazy	<i>Arthrobacter nitrogualacolicus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	[83]

LAB – bakterie kwasu mlekowego (*lactic acid bacteria*). Szerszy opis w tekście

Poniżej opisano niektóre z naturalnych, organicznych inhibitorów. Lista przykładowych związków została również przedstawiona w Tabeli I, gdzie podano nazwy ich producentów i gatunki bakterii, u których udowodniono hamowanie QS.

### 3.1. Inhibitory roślinne

Największa grupa naturalnych inhibitorów QS syntetyzowana jest przez rośliny, zwłaszcza rośliny wyższe. Wśród nich znajdują się gatunki lecznicze i jadalne, co sprawia, że roślinne związki antagonistyczne uważane są za nietoksyczne lub o znikomej toksyczności [100]. Inhibitory izolowane są ze wszystkich części roślin: korzeni, łodyg, liści, owoców i nasion [23, 39, 46]. Największą ich grupę stanowią związki cykliczne, np. fenole i ich pochodne, choć znane są także związki niecykliczne np. organiczne związki siarki [8]. Związki antagonistyczne izolowane z roślin zdolne są hamować sygnalizację QS na wszystkich etapach opisanych w poprzednim rozdziale. Najlepiej poznane są furanony, oryginalnie izolowane z morskiego glona *Delisea pulchra*. Wykazano, że halogenowane furanony zdolne są do usuwania AHL z komórek *E. coli* nadprodukujących LuxR, przez co hamują funkcje QS-zależne, poza tym zwiększają degradację LuxR [60, 61]. Furanony oraz zawarte w soku grejpfruta fluorokumaryny interferują także z działaniem induktorów AI-1 i AI-2 [24, 29]. Ostatnio wykazano, że ekstrakt z liści kasztana jadalnego zawierający pochodne kwasów oleanolowego i ursolowego interferuje z systemem Agr (*accessory gene regulator*) *S. aureus*, który pełni zasadniczą rolę w funkcjonowaniu sygnalizacji QS u tej bakterii [84]. Stwierdzono, że hamowanie QS może być pomocne w terapii ostrej infekcji wywołanych przez ten gatunek, ale nie infekcji przewlekłych związanych z tworzeniem się

biofilmów [50]. Inhibitory QS izolowane były również z grzybów żyjących w symbiozie z korzeniami roślin, ich hamujące działanie polega na degradacji laktonów homoserynowych [99]. Należy zaznaczyć, że niekiedy hamujący efekt inhibitorów QS widoczny jest dopiero w obecności dwóch i więcej związków, jak na przykład w przypadku łącznego działania betonicyny, floridozyny i kwasu izotionowego izolowanych z glona *Ahmfel-tipsis flabelliformis* [56].

### 3.2. Inhibitory QS pochodzenia zwierzęcego

Stosunkowo niewiele inhibitorów QS izolowano ze zwierząt, te znane pochodzą zwłaszcza od organizmów morskich, w tym głównie koralowców, gąbek, myszowiołów i meduz. Wykazano między innymi, że pochodne alkaloidów izolowane z myszowiołów blokują ekspresję genów indukowanych przez AHL u różnych bakterii [81]. Również wtórne metabolity syntetyzowane przez gąbkę *Luffariella variabilis* mają zdolność do inhibicji QS [95]. Z innych zwierząt, należy wymienić mrówkę ogniową, produkowany przez nią alkaloid jest bardzo silnym inhibitorem QS u *P. aeruginosa* [76]. Jeszcze innymi inhibitorami QS są paraksonazy produkowane przez człowieka i inne kręgowce, a to dzięki swej zdolności do hydrolizy AHL [21]. Z kolei długocuchowe kwasy tłuszczowe izolowane z mrożonych ryb i drobiu zdolne są do hamowania induktorów AI-2 u *Vibrio harveyi* [104].

### 3.3. Inhibitory produkowane przez bakterie

Inhibitory QS produkowane są przez liczne gatunki bakteryjne np. należące do rodzajów *Bacillus*, *Pseudomonas* i *Rhizobium* [31]. Do najlepiej poznanych należą fenolo-etylamidy i cyklo-L-prolina-L-tyrozyna [79].



Wykazano również, że indol, cząsteczka biorąca udział w przekazywaniu sygnału między licznymi gatunkami bakterii, może silnie zahamować QS u szczepów nie mających zdolności do jej produkcji, szczególnie jeśli autoinduktorami QS są AHL. Inhibicję QS przez indol wykazano u *P. aeruginosa* [51], *Chromobacterium violaceum* [30] oraz *Acinetobacter oleivorans* [45]. Udowodniono, że u tej ostatniej bakterii indol hamuje prawidłowe sfałdowanie, a więc przybranie właściwej konformacji przez białko AqsR, które jest regulatorem transkrypcji [45]. Hamująca aktywność indolu przyczynia się do zmniejszenia zjadliwości bakteryjnych patogenów, co wyraża się inhibicją tworzenia biofilmu i syntezy kilku czynników wirulencji [51]. Liczną grupą czynników QQ syntetyzowanych przez bakterie są enzymy degradujące induktory, w tym głównie laktony homoserynowe. Enzymy te należą do czterech klas: laktonazy, hydrolizujące pierścień laktonowy [109], amidazy, zwane inaczej acylazami odcinające resztę kwasów tłuszczowych od pierścienia laktonowego [55], reduktazy, degradujące tylko laktony zawierające grupę 3-oxo, co zachodzi na drodze jej konwersji do grupy hydroksylowej [5] oraz oksydazy cytochromowe [10]. Inne rodzaje induktorów np. PQS u *P. aeruginosa* mogą być rozkładane przez enzymy należące do grupy dioksygenaz [83]. Enzymy QQ produkowane przez bakterie pełnią ważną biologiczną rolę, zarówno w środowisku, gdzie działają hamująco na wzrost konkurentów jak i podczas infekcji makroorganizmów [20].

#### 4. Nanocząstki

##### 3.1. Ogólna charakterystyka i antybakteryjne działanie

Nanocząstki, NPs (*nanoparticles*) definiowane są jako skupiska atomów o średnicy od 1 do 100 nm charakteryzujące się dużym stosunkiem powierzchni do objętości [85]. Różnorodność NPs jest bardzo duża, jednak szczególne zainteresowanie skupione jest na nanocząstkach metali, a zwłaszcza srebra [105]. Potencjał antybakteryjny NPs jest znaczny, generalizując, działają silniej na bakterie Gram-ujemne niż Gram-dodatnie [44, 63]. Przykładami nanocząstek nieorganicznych o dużym potencjale antybakteryjnym są: nanocząstki srebra, złota oraz tlenków tytanu, cynku, żelaza, miedzi magnezu, aluminium i azotu. Z nanocząstek organicznych należy wymienić poli-ε-lizynę, czwartorzędowe sole amonowe, triklosan, 5-chloro-8-hydroksychinolię, polimery organometaliczne, chitosan i nanocząstki polikationowe. Z terapeutycznym zastosowaniem nanocząstek wiąże się duże nadzieje, głównie ze względu na fakt, że są również aktywne wobec szczepów opornych na antybiotyki. Jednak, jak

dotąd, używane są głównie w higienie osobistej i leczeniu infekcji powierzchniowych. Być może przyczyną tego zjawiska leży w nie do końca poznanym mechanizmie ich działania na komórki bakteryjne, jak również w braku specyficzności działania – opisano ich wpływ także na komórki eukariotyczne. W dodatku antybakteryjne działanie NPs zależy od bardzo wielu czynników związanych zarówno z ich fizykochemicznym charakterem, np. wielkością, kształtem, rodzajem odczynnika stosowanego do sporządzania zawiesin, jak i ze środowiskiem, np. obecnością tlenu, pH i temperaturą [27].

Uogólniając, antybakteryjne działanie NPs opiera się na dwóch, niewykluczających się sposobach: zniszczeniu struktury i zahamowaniu funkcji osłon bakteryjnych oraz indukowaniu tworzenia się reaktywnych form tlenu, ROS (*reactive oxygen species*) [6]. NPs wiążą się elektrostatycznie z powierzchnią komórek bakteryjnych, co prowadzi do zmian potencjału błonowego, depolaryzacji osłon, a nawet przerwania ich integralności, a w konsekwencji do zaburzeń transportu, funkcjonowania łańcucha oddechowego i ewentualnej lizy komórek. Z kolei produkcja ROS powoduje stres oksydacyjny prowadzący do uszkodzenia wszystkich makromolekuł i zahamowania wielu funkcji komórkowych [70]. U *E. coli* obserwowano uszkodzenia DNA prowadzące do śmierci komórki lub powstania mutacji, co wiąże się z inhibicją działania systemów naprawy DNA [86], peroksydację lipidów osłonowych skutkującą zaburzeniami w funkcjonowaniu łańcucha oddechowego [62] oraz destrukcją białek, głównie przez oddziaływanie z białkami zawierającymi siarkę [85]. U tej bakterii stwierdzono także zahamowanie syntezy i funkcji takich białek jak poriny błony zewnętrznej, OmpA i OmpC, oraz białka szoku cieplnego IbpA i IbpB [48, 57]. Na specjalne podkreślenie zasługuje zdolność nanocząstek do hamowania tworzenia się biofilmów bakteryjnych, u podstaw czego leży obniżenie adhezji komórek do kolonizowanej powierzchni [42]. Obserwowano również zmniejszenie żywotności komórek w biofilmie [86]. Nanocząstki nie tylko charakteryzują się działaniem antybakteryjnym, lecz również zdolnością do synergistycznego oddziaływania z antybiotykami, co prowadzi do spotęgowania ich aktywności i sprawia, że antybiotyk może być skuteczny wobec szczepu uznanego za oporny [64, 107].

Istnieje spora liczba doniesień literaturowych wskazujących, że różne rodzaje nanocząstek zdolne są do hamowania QS, co skutkuje ich negatywnym wpływem na funkcje kontrolowane przez ten system, takie jak synteza czynników wirulencji i tworzenie biofilmu bakteryjnego [106]. Publikowane dane dotyczą głównie dwóch patogenów – *P. aeruginosa* i *S. aureus*, których genetyka i wpływ QS na fizjologię komórek są najlepiej poznane. Na przykład udowodniono, że u *P. aeruginosa* QS kontroluje głównie syntezę ramnolipidów

(składników macierzy biofilmu) i autolizę komórek w biofilmie [52]. Wykazano, że nanocząstki srebra syntetyzowane przez grzyb *Rhizopus arrhizus* w wyniku tzw. „zielonej syntezy” obniżają poziom ekspresji genów związanych z QS u *P. aeruginosa* – *lasIR* i *rhlIR*, a co za tym idzie hamują produkcję nie tylko autoregulatorów, lecz także wielu QS-zależnych czynników wirulencji takich jak: proteaza LasA, elastyna LasB, piocyjanina, piowerdyna, piochelina, ramnolipidy i alginian. Udowodniono również znaczną, bo sięgającą nawet 96%, inhibicję tworzenia się biofilmu, po dodaniu subletalnych stężeń nanocząstek [99]. U innej Gram-ujemnej bakterii, *E. coli*, obserwowano znaczne zahamowanie tworzenia się biofilmu w obecności nanocząstek srebra, a przy większym ich stężeniu nawet eradykację już utworzonego biofilmu [86]. Natomiast u *S. aureus* po dodaniu AgNPs stwierdzono uwalnianie się komórek z dojrzałej struktury biofilmu, co doprowadza do możliwości kolonizacji innych powierzchni. Powyżej przytoczono wyniki badań *in vitro*, znacznie mniej eksperymentów było prowadzonych w układzie *in vivo*. Do ciekawszych osiągnięć należy wykazanie na modelu królików, że nanocząstki tlenku srebra skompleksowane z hydroksyapatytem zapobiegają wywołanym przez *S. aureus* infekcjom zdarzającym się po operacjach ortopedycznych [2], jednak w tym wypadku związek między antybakteryjnym działaniem nanocząstek, a ich aktywnością QQ nie został eksperymentalnie udowodniony [16].

Obecnie dostępne metody biotechnologiczne pozwalają na zaprojektowanie nanocząstek skutecznie i specyficznie hamujących QQ, a zarazem stosunkowo mało interferujących z podstawowymi funkcjami komórki. Na przykład otrzymano nanocząstki dwutlenku silikonu pokryte  $\beta$ -cyklodekstryną, która wiąże laktony homoserynowe i hamuje QS u bakterii Gram-ujemnych [43]. Wykazano, że zależna od QS luminescencja u *Vibrio fischeri* jest hamowana wydajniej przez te koniugaty niż przez samą cyklodekstrynę [67].

## 5. Uwagi końcowe

Antybakteryjny potencjał omówionych w artykule związków organicznych i nanocząstek oparty jest zarówno na ich destrukcyjnym działaniu na struktury komórek bakteryjnych, jak i hamowaniu przez nie funkcji fizjologicznych, w tym zależnych od QS, co jest obserwowane nawet, gdy inhibitory obecne są w subletalnych, niskich stężeniach. Badania dotyczące aktywności QQ, a co za tym idzie modulacji wirulencji bakterii przez związki opisane w pracy eksperymenty do tej pory nie zostały zastosowane w praktyce. Jednak już teraz wiadomo, że zwalczanie infekcji bakteryjnych przez interferencję z QS ma dwie duże zalety [92]. Jest

metodą mało cytotoksyczną i zarazem ograniczającą rozwój oporności na użyte związki [87, 90]. Stosowanie związków organicznych i nanocząstek stanowi alternatywę do podejmowanych prób hamowania QS przy pomocy monoklonalnych przeciwciał, które mogą być użyte do zablokowania działania autoinduktorów QS u *S. aureus* i *P. aeruginosa* [74, 75]. Na zakończenie należy wspomnieć, że także niektóre antybiotyki: erytromycyna, cefalosporyna, fluorochinolony i azytromycyna mają zdolność do hamowania QS przez interferencję z syntezą autoinduktorów [94, 96]. Ta ostatnia, jako jedyna, pozytywnie przeszła testy kliniczne w terapii infekcji wywołanych przez *P. aeruginosa* [37]. Hamowanie QS przez antybiotyki jest uważane za alternatywny i drugorzędny sposób przeciwbakteryjnej aktywności tych związków. Co więcej, na przykładzie azytromycyny wykazano, że zakończenie terapii antybiotykowej prowadzi do niepożądanego zaostrzenia infekcji powodowanych przez *P. aeruginosa*, ta wielce niebezpieczna obserwacja dostarcza argumentu przeciwko stosowaniu antybiotyków jako inhibitorów QS [12, 47].

## Piśmiennictwo

1. Adonizio A., Kong K.-F., Mathee K.: Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by south Florida plant extracts. *Antimicrob. Agents Chem.* **52**, 198–203 (2008)
2. Akiyama T., Miyamoto H., Yonekura Y., Tsukamoto M., Ando Y., Noda I., Sonohata M., Mawatari M.: Silver oxide-containing hydroxyapatite coating has *in vivo* antibacterial activity in the rat tibia. *J. Orthop. Res.* **31**, 1195–1200 (2013)
3. Atkinson S., Chang C., Sockett R., Cámara M., Williams P.: Quorum sensing in *Yersinia enterocolitica* controls swimming and swarming motility. *J. Bacteriol.* **188**, 1451–1461 (2006)
4. Bhardwaj A.K., Vinothkumar K., Rajpara N.: Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* **8**, 68–83 (2013)
5. Bijtenhoorn P., Streit W.R. i wsp.: A novel metagenomic short-chain dehydrogenase/reductase attenuates *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence on *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, **6**, e26278 (2011)
6. Blecher K., Nasir A., Friedman A.: The growing role of nanotechnology in combating infectious disease. *Virulence*, **2**, 395–401 (2011)
7. Boller T., Felix G.: A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu. Rev. Plant Biol.* **60**, 379–406 (2009)
8. Borchardt S.A., Allain E.J., Michels J.J., Stearns G.W., Kelly R.F., McCoy W.F.: Reaction of acylated homoserine lactone bacterial signaling molecules with oxidized halogen antimicrobials. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**, 3174–3179 (2001)
9. Brackman G., Defoirdt T., Miyamoto C., Bossier P., van Calenberg S., Nelis H., Coenye T.: Cinnamaldehyde and cinnamaldehyde derivatives reduce virulence in *Vibrio* spp. by decreasing the DNA-binding activity of the quorum sensing response regulator LuxR. *BMC Microbiol.* **8**, 149 (2008)

10. Calfee M.W., Coleman J.P., Pesci E.C.: Interference with *Pseudomonas* quinolone signal synthesis inhibits virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 11633–11637 (2001)
11. Cegelski L., Marshall G.R., Eldridghe G.R., Hultgren S.J.: The biology and future prospects of antivirulence therapies. *Nat. Rev. Microbiol.* **6**, 17–27 (2008)
12. Chatterjee M., Anju C.P., Biswas L., Anil Kumar V., Gopi Mohan C., Biswas R.: Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int. J. Med. Microbiol.* **306**, 48–58 (2015)
13. Chowdhary P.K., Keshavan N., Nguyen H.Q., Peterson J.A., Gozález J.E., Hainez D.C.: *Bacillus megaterium* CYP102A1 oxidation of acyl homoserine lactones and acyl homoserines. *Biochemistry*, **46**, 14429–14437 (2007)
14. Chu W., Vattem D.A., Maitin V., Barnes M.B., McLean R.J.: Bioassays of quorum sensing compounds using *Agrobacterium tumefaciens* and *Chromobacterium violaceum*. *Methods Mol. Biol.* **692**, 3–19 (2011)
15. Christensen Q.H., Grove T.L., Booker S.J., Greenberg E.P.: A high-throughput screen for quorum-sensing inhibitors that target acyl-homoserine lactone synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 13815–13820 (2013)
16. Chung P.Y., Toh Y.S.: Anti-biofilm agents: recent breakthrough against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathog. Dis.* **70**, 231–239 (2014)
17. Cowan M.M.: Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 564–582 (1999)
18. de Kievit T.R., Iglewski B.H.: Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect. Immun.* **68**, 4839–4849 (2000)
19. Desouky S.E., Nishiguchi K., Zendo T., Igarashi Y., Williams P., Sonomoto K., Nakayama J.: High-throughput screening of inhibitors targeting Agr/Fsr quorum sensing in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **77**, 923–927
20. Dong Y.H., Gusti A.R., Zhang Q., Xu J.L., Zhang L.H.: Identification of quorum-quenching N-acyl homoserine lactonases from *Bacillus* species. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 1754–1759 (2002)
21. Draganov D.I., Teiber J.F., Speelman A., Osawa Y., Sunahara R., La Du B.N.: Human paroxonases (PON1, PON2 and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J. Lipid. Res.* **46**, 1239–1247 (2005)
22. Fuqua W.C., Winans S.C., Greenberg E.P.: Quorum sensing in bacteria – LuxR-LuxI family of cell density response transcriptional regulators. *J. Bacteriol.* **176**, 269–275 (1994)
23. Giménez-Bastida J.A., Truchado P., Larrosa M., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A., Allende A., García-Conesa M.T.: Urolithins, ellagitannin metabolites produced by colon microbiota, inhibit quorum sensing in *Yersinia enterocolitica*: phenotypic response and associated molecular changes. *Food Chem.* **132**, 1465–1474 (2012)
24. Givskov M., de Nys R., Manefield M., Gram L., Maximilien R., Eberl L., Molin S., Steinberg P.D., Kjelleberg S.: Eukaryotic interference with homoserine lactone-mediated prokaryotic signaling. *J. Bacteriol.* **178**, 6618–6622 (1996)
25. Grandclément C., Tannières M., Moréra S., Dessaux Y., Faure D.: Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol. Rev.* **40**, 86–116 (2015)
26. Gutierrez J.A., Crowder T., Rinaldo-Matthis A., Ho M.C., Almo S.C., Schramm V.L.: Transition state analogs of 5'-methylthioadenosine nucleosidase disrupt quorum sensing. *Nat. Chem. Biol.* **5**, 251–257 (2009)
27. Hajipour M.J., Fromm K.M., Ashkarran A.A., Jimenez de Aberasturi D., de Larramendi I.R., Rojo T., Serpooshan V., Parak W.J., Mahmoudi M.: Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends Microbiol.* **30**, 499–511 (2012)
28. He Y.W., Zhang L.H.: Quorum-sensing and virulence regulation in *Xanthomonas campestris*. *FEMS Microbiol. Rev.* **32**, 842–857 (2008)
29. Heggers J.P., Cottingham J., Gusman J., Reagor L., McCoy L., Carino E., Cox R., Zhao J.G.: The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: II. Mechanism of action and *in vitro* toxicity. *J. Altern. Complement. Med.* **8**, 333–340 (2002)
30. Hidalgo-Romano B., Gollihar J., Brown S.A., Whiteley M., Valenzuela E. Jr., Kaplan H.B., Wood T.K., McLean R.J.: Indole inhibition of N-acylated homoserine lactone mediated quorum signalling is widespread in Gram-negative bacteria. *Microbiology*, **160**, 2464–2473 (2014)
31. Holden M.T., Williams P. i wsp.: Quorum-sensing cross talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative bacteria. *Mol. Microbiol.* **33**, 1254–1266 (1999)
32. Hogan D.A., Vik A., Kolter R.: A *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule influences *Candida albicans* morphology. *Mol. Microbiol.* **54**, 1212–1223 (2004)
33. Hornby J.M., Jensen E.C., Lisec A.D., Tasto J.J., Jahnke B., Shoemaker R., Dussault P., Nickerson K.W.: Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**, 2982–2992 (2001)
34. Huang J.J., Han J.L., Zhang L.H., Leadbetter J.R.: Utilization of acyl-homoserine lactone quorum signals for growth by a soil pseudomonad and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Appl. Environ. Microbiol.* **69**, 5941–5949 (2003)
35. Hughes D.T., Sperandio V.: Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* **6**, 111–120 (2008)
36. Husain F.M., Ahmad I., Asif M., Tahseen Q.: Influence of clove oil on certain quorum-sensing-regulated functions and biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* and *Aeromonas hydrophila*. *J. Biosci.* **38**, 835–844 (2013)
37. Imperi F., Leoni L., Visca P.: Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front. Microbiol.* **5**, 178 (2014)
38. Jimenez P.N., Koch G., Thompson J.A., Xavier K.B., Cool R.H., Quax W.J.: The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **76**, 46–65 (2010)
39. Jakobsen T.H., Givskov M. i wsp.: Ajoene, a sulfur-rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 2314–2325 (2012)
40. Kalia V.C.: Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol. Adv.* **31**, 224–245 (2013)
41. Kalia V.C., Purohit H.J.: Quenching the quorum sensing system: potential antibacterial drug targets. *Crit. Rev. Microbiol.* **37**, 121–140 (2011)
42. Kalishwaralal K., BarathManiKanth S., Pandian S.R., Deepak V., Gurunathan S.: Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. *Coll. Sur. B. Biointerfaces* **79**, 340–344 (2010)
43. Kato N., Morohoshi T., Nozawa T., Matsumoto H., Ikeda T.: Control of gram-negative bacterial quorum-sensing with cyclodextrin immobilized cellulose ether gel. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **56**, 55–59 (2006)
44. Kim J.S., Cho M. H. i wsp.: Antibacterial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*, **3**, 95–101 (2007)
45. Kim J., Park W.: Indole inhibits bacterial quorum sensing transmission by interfering with quorum sensing regulator folding. *Microbiology*, **159**, 2616–2625 (2013)



46. Koh K.H., Tham F.Y.: Screening of traditional Chinese medicinal plants for quorum-sensing inhibitors activity. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **44**, 144–148 (2011)
47. Köhler T., Perron G.G., Buckling A., van Delden C.: 2010. Quorum sensing inhibition selects for virulence and cooperation in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog.* **6**, e1000883 (2010)
48. Kurek A., Grudniak A.M., Krackiewicz-Dowjat A., Wolska K.I.: New antibacterial therapeutics and strategies. *Pol. J. Microbiol.* **60**, 3–12 (2011)
49. LaSarre B., Federle M.J.: Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **77**, 73–111 (2013)
50. Le K.Y., Otto M.: Quorum-sensing regulation in staphylococci – an overview. *Front. Microbiol.* **6**, 1174 (2015)
51. Lee J.H., Wood T.K., Lee J.: Roles of indole as an interspecies and interkingdom signalling molecule. *Trends Microbiol.* **23**, 707–718 (2015)
52. Lequette Y., Greenberg E.P.: Timing and localization of rhamnolipid synthesis gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* **187**, 37–44 (2005)
53. Levy S.B.: The challenge of antibiotic resistance. *Sci. Am.* **278**, 46–53 (1998)
54. Li M.Y., Ni N.T., Chou H.T., Lu C.D., Tai P.C., Wang B.: Structure-based discovery and experimental verification of novel AI-2 quorum sensing inhibitors against *Vibrio harveyi*. *Chem-medchem.* **3**, 1242–1249 (2008)
55. Lin Y.H., Xu J.L., Hu J., Wang L.H., Ong S.L., Leadbetter J.R., Zhang L.H.: Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. *Mol. Microbiol.* **47**, 849–860 (2003)
56. Liu H.B., Koh K.P., Kim J.S., Seo Y., Park S.: The effects of betonicine, floridoside and isethionic acid from the red alga *Ahnfeltiopsis flabelliformis* on quorum-sensing activity. *Biotechnol. Bioproc. E*, **13**, 458–463 (2008)
57. Lok C.N., Ho C.M., Chen R., He Q.Y., Yu W.Y., Sun H., Tam P.K. Chiu J.F., Che C.M.: Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *J. Prot. Res.* **5**, 916–924 (2006)
58. Lyon G.J., Maryville P., Muir T.W., Novick R.P.: Rational design of a global inhibitor of the virulence response in *Staphylococcus aureus* based in part on localization of the site of inhibition to the receptor-histidine kinase, ArgC, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **97**, 13330–13335 (2000)
59. Lyon G.J., Wright J.S., Christopoulos A., Novick R.P., Muir T.W.: Reversible and specific extracellular antagonism of receptor-histidine kinase signaling. *J. Biol. Chem.* **277**, 6247–6253 (2002)
60. Manefield M., de Nys R., Kumar N., Read R., Givskov M., Steinberg P., Kjelleberg S.: Evidence that halogenated furanones from *Delisea pulchra* inhibit acylated homoserine lactone (AHL)-mediated gene expression by displacing the AHL signal from its receptor protein. *Microbiology*, **145**, 283–291 (1999)
61. Manefield M., Rasmussen T.B., Henzter M., Andersen J.B., Steinberg P., Kjellenberg S., Givskov M.: Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiology*, **148**, 1119–1127 (2002)
62. Maness P.C., Smolinski S., Blake D.M., Huang Z., Wolfrum E.J., Jacoby W.A.: Bactericidal activity of photocatalytic TiO<sub>2</sub> reaction: Toward an understanding of its killing mechanism. *Appl. Environ. Microbiol.* **65**, 4094–4098 (1999)
63. Markowska K., Grudniak A.M., Wolska K.I.: Silver nanoparticles as an alternative strategy against bacterial biofilms. *Acta Biochim. Pol.* **60**, 523–530 (2013)
64. Markowska K., Grudniak A.M., Krawczyk K., Wróbel I., Wolska K.I.: Modulation of antibiotic resistance and induction of a stress response in *Pseudomonas aeruginosa* by silver nanoparticles. *J. Med. Microbiol.* **63**, 849–854 (2014)
65. McInnis C.E., Blackwell H.E.: Thiolactone modulators of quorum sensing revealed through library design and screening. *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 4820–4828 (2011)
66. Miao C., Liu F., Zhao Q., Jia Z., Song S.: A proteomic analysis of *Arabidopsis thaliana* seedling responses to 3-oxo-octanoyl-homoserine lactone, a bacterial quorum-sensing signal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **427**, 293–298 (2012)
67. Miller K.P., Wang L., Chen Y.P., Pellechia P.J., Benicewicz B.C., Decho A.W.: Engineering nanoparticles to silence bacterial communication. *Front. Microbiol.* **6**, 189 (2015)
68. Monnet V., Juillard V., Gardan R.: Peptide conversations in Gram-positive bacteria. *Crit. Rev. Microbiol.* **8**, 1–13 (2014)
69. Nakayama J., Uemura Y., Nishiguchi K., Yoshimura N., Igarashi Y., Sonomoto K.: Ambuic acid inhibits the biosynthesis of cyclic peptide quorumones in gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chem.* **53**, 580–586 (2009)
70. Nathan C., Cunningham-Bussel A.: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat. Rev. Immunol.* **13**, 349–361 (2013)
71. Nealon K.H., Platt T., Hastings J.W.: Cellular control of synthesis and activity of bacterial luminescent system. *J. Bacteriol.* **104**, 313–322 (1970)
72. Ng W.L., Bassler B.L.: Bacterial quorum-sensing network architectures. *Annu. Rev. Genet.* **43**, 197–222 (2009)
73. Oschner U.A., Koch A.K., Flechter A., Reiser J.: Isolation and characterisation of a regulatory gene affecting rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* **176**, 2004–2054 (1994)
74. Palliyil S., Downham C., Broadbent I., Charlton K., Porter A.J.: High-sensitivity monoclonal antibodies specific for homoserine lactones protect mice from lethal *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Appl. Environ. Microbiol.* **80**, 462–469 (2014)
75. Park J., Jagasia R., Kaufmann G.F., Mathison J.C., Ruiz D.I., Moss J.A., Meijler M.M., Ulevitch R.J., Jada K.D.: Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling. *Chem. Biol.* **14**, 1119–1127 (2007)
76. Park J., Kaufmann G.F., Bowen J.P., Arbiser J.L., Janda K.D.: Solenopsin A, a venom alkaloid from the fire ant *Solenopsis invicta*, inhibits quorum-sensing signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* **198**, 1198–1201 (2008)
77. Parsek M.R., Val D.L., Hanzelka B.L., Cronan J.E., Greenberg E.P.: Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 4360–4365 (1999)
78. Passador L., Cook J.M., Gambello M.J., Rust L., Iglewski B.H.: Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell-to-cell communication. *Science*, **260**, 1127–1130 (1993)
79. Pereira C.S., Thompson J.A., Xavier K.B.: AI-2-mediated signaling in bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* **37**, 156–181 (2013)
80. Pesci E.C., Milbank J.B., Pearson J.P.: Quinolone signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 11229–11234 (1999)
81. Peters L., Konig G.M., Wrigh A.D.: Secondary metabolites of *Flustra foliacea* and their influence on bacteria. *Appl. Environ. Microb.* **69**, 3469–3475 (2003)
82. Platt T.G., Fuqua C.: What's in the name? The semantics of quorum sensing. *Trends Microbiol.* **18**, 383–387 (2010)
83. Pustelny C., Albers A., Büldt-Karentzopoulos K., Parschat K., Chhabra S.R., Cámara M., Williams P., Fetzner S.: Dioxxygenase-mediated quenching of quinolone-dependent quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem. Biol.* **16**, 1259–1267 (2009)
84. Quave C.L., Plano L.R., Pantuso T., Bennett B.C.: Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ethnopharmacol.* **118**, 418–428 (2008)



85. Rai M., Yadav A., Gade A.: Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* **27**, 76–83 (2009)
86. Radzig M.A., Nadtochenko V.A., Koksharova O.A., Kiwi J., Lipasova V.A., Khmel I.A.: Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, **102**, 300–306 (2013)
87. Rasko D.A., Sperandio V.: Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 117–128 (2010)
88. Rendueles O., Kaplan J.B., Ghigo J.M.: Antibiofilm polysaccharides. *Environ. Microbiol.* **15**, 334–346 (2013)
89. Reuter K., Steinbach A., Helms V.: Interfering with bacterial quorum sensing. *Perspect. Medicin. Chem.* **8**, 1–15 (2016)
90. Schuster M., Sexton D.J., Diggle S.P., Greenberg E.P.: Acyl-homoserine lactone quorum sensing: from evolution to application. *Annu. Rev. Microbiol.* **67**, 43–63 (2013)
91. Scutera S., Zucca M., Savoia D.: Novel approaches for the design and discovery of quorum-sensing inhibitors. *Expert. Opin. Drug Discov.* **9**, 353–366 (2014)
92. Singh P.K., Schaefer A.L., Parsek M.R., Moninger T.O., Welsh M.J., Greenberg E.P.: Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature*, **407**, 762–764 (2000)
93. Singh B.R., Singh B.N., Singh A., Khan W., Naqvi A.H., Singh H.B.: Mycofabricated biosilver nanoparticles interrupt *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing systems. *Sci. Rep.* **5**, 13719 (2015)
94. Skindersoe M.E., Alhede M., Phipps R., Yang L., Jensen P.O., Rasmussen T.B., Bjarnsholt T., Tolker-Nielsen T., Høiby N., Giskov M.: Effects of antibiotics on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 3648–3663 (2008)
95. Skindersoe M.E., Ettinger-Epstein P., Rasmussen T.B., Bjarnsholt T., de Nys R., Givskov M.: Quorum sensing antagonism from marine organisms. *Mar. Biotechnol.* **10**, 56–63 (2008)
96. Sofer D., Gilboa-Garber N., Belz A., Garber N.C.: „Subinhibitory” erythromycin represses production of *Pseudomonas aeruginosa* lectins, autoinducer and virulence factors. *Chemotherapy*, **45**, 335–341 (1999)
97. Sully E.K., Gresham H.D. i wsp.: Selective chemical inhibition of *agr* quorum sensing in *Staphylococcus aureus* promotes host defense with minimal impact on resistance. *PloS Pathog.* **10**, e1004174 (2014)
98. Themmozhi R., Nithyanad P., Rathna J., Pandin S.: Antibiofilm activity of coral-associated bacteria against different clinical M serotypes of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **57**, 284–294 (2009)
99. Uroz S., Heinonsalo J.: Degradation of N-acyl homoserine lactone quorum sensing signal molecules by forest root-associated fungi. *FEMS Microbiol. Ecol.* **65**, 271–278 (2008)
100. Vatter D.A., Mihalik K., Crixell S.H., McLean R.J.: Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors. *Fitoterapia*, **78**, 302–310 (2007)
101. Vuong C., Gerke C., Somerville G.A., Fischer E.R., Otto M.: Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*. *J. Infect. Dis.* **188**, 706–718 (2003)
102. Wagner V.E., Bushnell D., Passador L., Brooks A.I., Iglewski B.H.: Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: effects of growth phase and environment. *J. Bacteriol.* **185**, 2080–2095 (2003)
103. Whitehead N.A., Barnard A.M., Slater H., Simpson N.J., Salmund G.P.: Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* **25**, 365–404 (2001)
104. Widmer K.W., Soni K.A., Hume M.E., Beier R.C., Jesudhasan P., Pillai S.D.: Identification of poultry meat-derived fatty acids functioning as quorum-sensing signal inhibitors to auto-inducer-2 (AI-2). *J. Food Sci.* **72**, M363–368 (2007)
105. Wolska K.I., Grudniak A.M., Kamiński K., Markowska K.: The potential of metal nanoparticles for inhibition of bacterial biofilms (w) Nanotechnology in Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Infectious Diseases, red. M. Rai, K. Kon, Elsevier, Amsterdam, 2015, s. 119–132
106. Wolska K.I., Grudniak A.M., Rudnicka Z., Markowska K.: Genetic control of bacterial biofilms. *J. Appl. Genetics*, DOI: 10.1007/s13353-015-0309-2 (2015)
107. Wolska K.I., Grześ K., Kurek A.: Synergy between novel antimicrobials and conventional antibiotics and bacteriocins. *Pol. J. Microbiol.* **61**, 95–104 (2012)
108. Zhang H.B., Wang L.H., Zhang L.H.: Genetic control of quorum-sensing signal turnover in *Agrobacterium tumefaciens*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 4638–4643 (2002)
109. Zhang G., Zhang F., Ding G., Li J., Guo X., Zhu J., Zhou L., Cai S., Liu X., Luo Y., Zhang G., Shi W., Dong X.: Acyl homoserine lactone-based quorum sensing in a methanogenic archaeon. *ISME J.* **6**, 1336–1344 (2012)