



Ингибиторы механизмов кворум-сенсинга бактерий *Streptococcus pneumoniae*

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(2):136-141. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165521

Резюме. В научном обзоре систематизированы сведения о системах кворум-сенсинга LuxS/AI-2 и ComABCDE бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Подчеркнуто, что биопленки бактерий *Streptococcus pneumoniae* являются одним из механизмов антибиотикорезистентности и источником высокоинвазивных бактериальных клонов. Дана краткая характеристика 5-азациитидину, синефунгину и пиримидиндиону, обладающим специфическим антибиопленочным действием.

Ключевые слова: кворум-сенсинг; *Streptococcus pneumoniae*; ингибиторы кворум-сенсинга

Введение

В настоящее время бактерии *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) являются основной этиологической причиной развития внебольничной пневмонии и отитов как у детей [1, 20], так и у взрослых людей [14]. Только в Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируется более 500 000 случаев пневмококковой пневмонии [16]. Учитывая, что развитие заболеваний, вызванных бактериями *Streptococcus pneumoniae*, как и других инфекционных заболеваний, сопровождается активацией образ-распознающих рецепторов, экспрессия которых у детей, особенно раннего возраста, может быть недостаточно выражена, пневмококковые инфекции несут особый риск для состояния здоровья в периоде раннего детства [2, 3].

Пневмококковые бактерии могут формировать биопленки и колонизировать слизистые оболочки носоглотки или горла без клинических проявлений патологического процесса. Считают, что данное состояние встречается у 60 % детей [12, 17]. Формирование бактериальной биопленки защищает бактерии *Streptococcus pneumoniae* от действия антимикробных пептидов организма и антибактериальных препаратов. При соответствующих условиях может произойти активация патогенных бактерий,

находящихся в биопленке, с последующим развитием острого инфекционно-воспалительного процесса [9, 10].

Механизмы формирования биопленки бактериями *Streptococcus pneumoniae*

А.Н. Маянский и соавторы [4] подчеркивают, что при формировании пневмококковой биопленки необходимо различать две фазы: раннюю, которая не зависит от системы компетентности (на этой стадии происходит адгезия бактерий к субстрату), и позднюю (после 8-часовой экспозиции), которая регулируется генами компетентности. В формировании биопленки бактериями *Streptococcus pneumoniae* ведущую роль играют две кворум-сенсинг-системы (quorum sensing — QS): LuxS/AI-2 и ComABCDE.

LuxS/AI-2-система

Эффекты функционирования QS-системы LuxS/AI-2 ассоциированы с действием аутоиндуктора AI-2 (autoinducer-2 — AI-2). Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что активность системы LuxS/AI-2 в большей степени связана с каталитической способностью S-рибозилгомоцистеинлиазы (S-ribosylhomocysteine lyase — LuxS), так как аутоиндуктор AI-2 является по-

бочным продуктом бактериального C_1 -метаболизма. В процессе C_1 -метаболизма происходит передача метильной группы CH_3 от S-аденозилметионина (S-adenosylmethionine — SAM) на молекулу-реципиент. В результате потери группы CH_3 SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (S-adenosylhomocysteine — SAH), который обладает высокой токсичностью. С целью детоксикации SAH под влиянием 5'-метилтиоаденозин/S-аденозилгомоцистеин нуклеозидазы (5'-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase — Pfs) превращается в аденин и S-D-рибозил-L-гомоцистеин (SRH), который в последующем при участии LuxS преобразуется в аутоиндуктор AI-2 [23]. Рецептор для AI-2 у бактерий *Streptococcus pneumoniae* остается неидентифицированным. Основным AI-2-опосредованным эффектом является формирование бактериальной биопленки. Mukesh K. Yadav и соавторы [25] установили, что экспрессия генов, участвующих в репликации и репарации ДНК, синтезе аденозинтрифосфата (АТФ), биосинтезе капсульных компонентов, делении бактерий, трансдукции сигналов, регуляции транскрипции, компетентности, вирулентности и метаболизме углеводов, ингибирована в отсутствие сигналов, ассоциированных с системой LuxS/AI-2. Продемонстрировано, что мутантные штаммы бактерий *Streptococcus pneumoniae*, лишённые гена *luxS*, не в состоянии формировать биопленку [22].

ComABCDE-система

При формировании биопленки бактерии *Streptococcus pneumoniae* используют компетентностимулирующую ComABCDE-систему кворум-сенсинга, основным лигандом которой является компетентностимулирующий пептид (competing stimulating peptide — CSP), участвующий в формировании клонов компетентных пневмококков. Основным отличием данных пневмококковых клонов является их способность продуцировать гидролитические ферменты, участвующие в высвобождении ДНК из некомпетентных бактерий, которая в последующем подлежит рекомбинации с ДНК компетентных пневмококков [4, 9]. Естественная трансформация и хромосомная интеграция экзогенной ДНК являются основным механизмом горизонтального переноса генов и геномного преобразования у пневмококков. Raphaël Laurenceau и соавторы [13] определили, что компетентные пневмококки высвобождают спиральные нити, которые морфологически и композиционно похожи на пили 4-го типа (type 4 pili — T4P) грамотрицательных бактерий и выполняют роль рецептора ДНК. Авторы считают, что данные нити, сплетенные из полимеров, представляют собой спиромеры — макромолекулярные платформы для сборки ацетальдегиддегидрогеназы AdhE (acetaldehyde-alcohol dehydrogenase), наличие которой характерно для широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Пептид CSP является дериватом протеина — предшественника ComC (competence stimulating

peptide (CSP) precursor). После отщепления от протеина — предшественника ComC пептид CSP экспортируется из бактерий при помощи АТФ-связывающей кассетной транспортной системы ComAB. При достижении пептидом CSP критической внеклеточной концентрации индуцируется взаимодействие CSP с рецепторной гистидинкиназой ComD, которая передает сигнал возбуждения, перенося фосфатную группу на молекулы регуляторов родственного ответа ComE и ComX [6, 28]. В связи с этим индукция компетентности в бактериях *Streptococcus pneumoniae* делится на две фазы: фазу раннего ответа, индуцируемую ComE, и фазу позднего ответа, индуцируемую ComX. Фосфорилированная молекула ComE активирует транскрипцию обязательных Com-генов: *ComCDE*, *ComAB*, *ComX* и *ComW*, способствующих развитию компетентного состояния, и необязательных генов, в частности гена *comW*. Протеин ComW является положительным регулятором компетентности, который способствует сборке эффекторного комплекса, состоящего из регулятора ComX и РНК-полимеразы (RNAP). Продукт ComX, кодируемый двумя идентичными генами, действует как альтернативный сигма-фактор, который инициирует транскрипцию генов, необходимых для поглощения и рекомбинации ДНК, а также для активации поздних Com генов. Группа генов поздней фазы содержит более 80 представителей, но только 14 из них были определены как необходимые для осуществления трансформации бактерий. Максимальная активность экспрессии генов, индуцированных регулятором ComE, отмечается через 7,5–10 минут, а генов, индуцированных ComX, — примерно через 12,5–15 минут после индукции CSP (рис. 1) [7, 19].

Активация QS-ассоциированных генов приводит к изменению спектра продукции факторов вирулентности и формированию биопленки (табл. 1).

Биопленку формируют неинвазивные пневмококковые клоны, которые, как правило, инфицируют носоглотку, откуда образующиеся планктонные инвазивные формы могут транслоцироваться в другие компартменты организма. В связи с этим пневмококковая инфекция протекает в виде двух клинических вариантов: клоны неинвазивного биопленочного фенотипа вызывают хроническое течение инфекционного процесса носоглотки; клоны инвазивных пневмококков индуцируют развитие острых заболеваний (отитов, пневмоний). Согласно современным представлениям развитие системной инвазивной пневмококковой инфекции должно включать: 1) формирование хронического биопленочного процесса в носоглотке; 2) возникновение в биопленке инвазивных клонов; 3) проникновение инвазивных клонов в легкие с последующим возникновением бактериемии [4, 5, 9].

Медикаментозное влияние на QS бактерий *Streptococcus pneumoniae* может способствовать

предупреждению развития рецидивирующих заболеваний и выздоровлению после острых пневмококковых инфекций.

Лекарственные средства, подавляющие развитие биопленки у бактерий *Streptococcus pneumoniae*

Создание лекарственных средств, оказывающих ингибирующее влияние на формирование биопленок бактерий *Streptococcus pneumoniae*, связано с разнообразием штаммов. Установлено, что различные штаммы S-бактерий *Streptococcus pneumoniae* характеризуются особенностями функционирования механизмов, образующих биопленку [8].

Продемонстрировано, что рост биопленки бактерий *Streptococcus pneumoniae* подавляют гипометилирующее соединение 5-азацитидин [27], аналог SAM синефунгин [24] и ингибитор Dam — пиримидинион [26].

Соединение 5-азацитидин (5-azacytidine) ингибирует синтез наиболее распространенной сигнальной молекулы QS грамположительных бактерий аутоиндуктора AI-2 [21]. Соединение 5-азацитидин является производным цитидина, которое вызывает гипометилирование ДНК и ингибирует ДНК-метилтрансферазу. SAM-зависимые метилтрансферазы играют критическую роль в различных биологических реакциях, включая метилирование

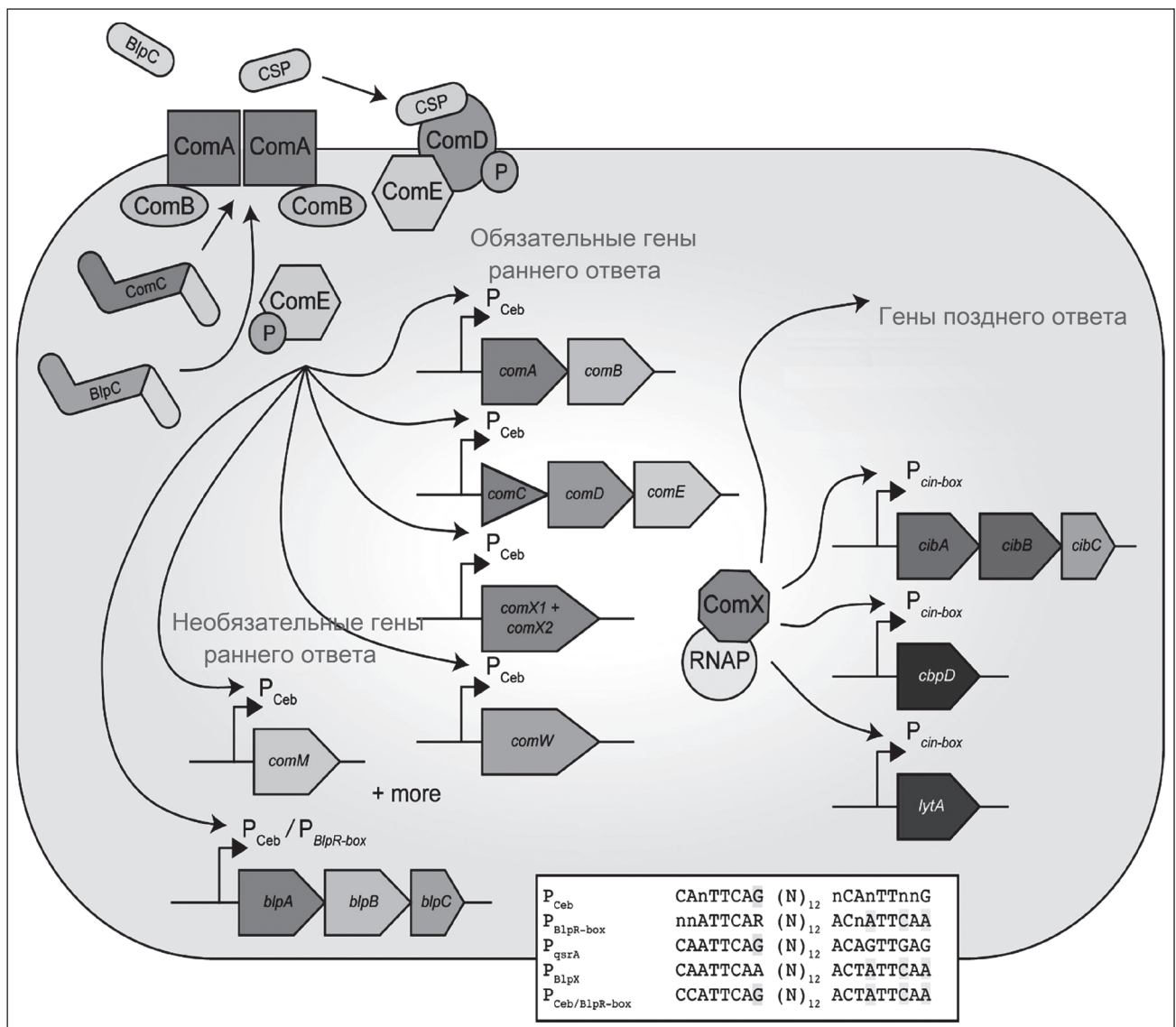


Рисунок 1. Функционирование CSP системы кворум-сенсинга бактерий *Streptococcus pneumoniae* [19]
 Примечание: фазы развития компетентности контролируются регуляторами ComE, индуцирующими гены раннего ответа, и ComX, индуцирующими гены позднего ответа. Ранние гены, необходимые для компетентности, включают comE, comAB, comCDE, comX1/comX2 и comW. Фосфорилированный фактор ComE связывается промоторным сайтом, содержащим сайт связывания ComE (Cbe), гена PCeb. Оперон b1pABC может регулироваться при помощи как ComE, так и B1pR. Гены позднего ответа непосредственно регулируются комплексом ComX/RNAP (РНК-полимераза). Данная группа генов включает гены, участвующие в поглощении ДНК, и литические гены (cibABC, cbpD и lytA), кодирующие эффекторный фратрицид. ComAB-комплекс экспортирует и процессингурует ComC в зрелый пептидный феромон CSP.

Таблица 1. Эффекты, ассоциированные с активностью QS-ассоциированных генов бактерий [27]

Гены	Протеин и функции
<i>luxS</i>	Фермент, катализирующий гидролиз S-рибозилгомоцистеина до гомоцистеина и AI-2
<i>pfs</i>	5'-метилтиоаденозин/S-аденозилгомоцистеина нуклеозидаза
<i>metE</i>	Фермент, катализирующий перенос метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин с образованием метионина
<i>metK</i>	Фермент, катализирующий образование S-аденозилметионина
<i>comA</i>	Фактор компетентности, транспортирующий АТФ-связанную пермеазу ComA
<i>comB</i>	Транспортный протеин ComB
<i>comD</i>	Сенсор гистидинкиназы ComD
<i>comX1</i>	Компетентностный глобальный транскрипционный модулятор (сигма-фактор)
<i>MutL</i>	Репаратор молекулы ДНК
<i>cmK</i>	Фермент, фосфорилирующий цитидинмонофосфат до цитидиндифосфата
<i>mraW</i>	S-аденозилметионинзависимая метилтрансфераза, участвующая в биогенезе клеточной оболочки

ДНК. Известно, что метилирование цитозина (С-5 и N-4) и аденина (N-6) оказывает регуляторный эффект на активность транскрипции генов. Также накопление токсичных метилтиоаденозина и S-рибозилгомоцистеина может привести к гибели бактериальной клетки. Учитывая, что детоксикация SAH бактериями *Streptococcus pneumoniae* осуществляется с помощью нуклеозидазы MTA/SAH (*pfs*), участвующей в синтезе AI-2, применение 5-азацидина вызывает не только подавление формирования биопленки, но и гибель микроорганизмов [27].

Синефунгин является естественным нуклеозидом и структурным аналогом SAM. Он ингибирует реакции трансметилирования, ассоциированные с ДНК, РНК, протеинами и другими молекулами [24]. Синефунгин обладает противовирусной [11] и противогрибковой [15] активностью. Синефунгин достоверно подавляет колонизацию пневмококками среднего уха у экспериментальных крыс. Синефунгин на 92 % подавляет продукцию AI-2 и ингибирует не только рост пневмококковой биопленки *in vitro*, процесс колонизации *Streptococcus pneumoniae in vivo*, но и экспрессию генов *luxS*, *pfs* и *speE* [24].

Перспективными ингибиторами QS являются соединения, подавляющие активность бактериальной ДНК-аденин-метилтрансферазы (DNA adenine methyltransferase — Dam), в частности пиримидиндиона. Бактериальный фермент Dam катализирует перенос метильной CH₃ группы от SAM на аденин, расположенный в шестом положении в дуплексной ДНК. Данное метилирование аденина является уникальным процессом, характерным феноменом исключительно для бактерий. SAM-опосредованное метилирование ДНК необходимо для биосинтеза некоторых QS-ассоциированных молекул и вторичных метаболитов, в частности полиаминов, которые играют определенную роль в образовании биопленки [18].

Пиримидиндион эффективно ингибирует рост пневмококковой биопленки как на ранней, так и на

поздней стадии ее формирования. Также пиримидиндион подавляет рост биопленок, образованных и другими бактериями, в том числе золотистым стафилококком, метициллинрезистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* [26]. Пиримидиндион подавляет экспрессию не менее 13 генов бактерий *Streptococcus pneumoniae*, в том числе генов, кодирующих факторы вирулентности (*ply*, *srtA*, *ptrA*, *lytB*, *nrc* и *SPD_1295*), определяющие развитие инфекционного процесса. Так, ген *ply* кодирует пневмолизин, который вызывает клеточный лизис и играет ключевую роль в пневмококковой инвазии; ген *srtA* кодирует адгезин, ответственный за адгезию бактерий к эпителиоцитам глотки человека; ген *ptrA* кодирует ассоциированную со стенкой пневмококков сериновую протеазу А, которая предопределяет тяжесть внутрибрюшинных инфекций; ген *lytB* кодирует холинсвязывающий протеин, а гены *nrc* и *spd_1295* кодируют гемолитические протеины [26].

Mukesh Kumar Yadav и соавторы [26] полагают, что пиримидиндиониндуцированное ингибирование роста биопленки обусловлено подавлением экспрессии генов системы компетентности и генов, ассоциированных с формированием биопленки. Так, пиримидиндион подавляет экспрессию гена *ComC*, который кодирует ключевой лиганд CSP-1 компетентностимулирующей системы ComABCDE бактерий *Streptococcus pneumoniae*.

Выводы

Бактерии *Streptococcus pneumoniae* занимают ведущее место в этиологии острых бактериально-ассоциированных заболеваний респираторного тракта у детей. Бактерии *Streptococcus pneumoniae* обладают способностью формировать биопленки, которые обеспечивают им защиту от действия антибиотиков, антимикробных пептидов и возникновение инвазивных бактериальных клонов. Органи-

зация биопленок колониями бактерий *Streptococcus pneumoniae* связана с функционированием QS-систем — LuxS/AI-2 и ComABCDE. Препараты, подавляющие возникновение и рост биопленки бактерий *Streptococcus pneumoniae*, представлены 5-азациитидином, синефунгином и пиримидиндином. Разработка новых лекарственных средств, направленных на подавление формирования биопленок, позволит повысить эффективность антистрептококковой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Abaturov AE, Bolbot YuK, Alifanova SV, et al. [Pneumococcal infection in children (monograph)]. Khmel'nitskiy: FLPstorozhuk; 2016. 200 p. (in Russian).
2. Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. The role of Toll-like receptors in the reacciation of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents in the development of inflammation, Part 1: Family TLR. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(40):116-121. (in Russian).
3. Abaturov AE, Nikulina AA, Petrenko LL. [The development of the immune response in pneumococcal pneumonia (part 1)]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;4(76):47-56. doi: 10.15574/SP.2016.76.47. (in Russian).
4. Mayanskiy AN, Chebotar IV, Lazareva AV, Mayanskiy NA. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae*. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2015;30(3):124-131.
5. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Jan 13;4:194. doi: 10.3389/fcimb.2014.00194.
6. Chao Y, Bergenfelz C, Håkansson AP. In Vitro and In Vivo Biofilm Formation by Pathogenic Streptococci. *Methods Mol Biol*. 2017;1535:285-299. doi: 10.1007/978-1-4939-6673-8_19.
7. Cvitkovitch DG, Li YH, Ellen RP. Quorum sensing and biofilm formation in Streptococcal infections. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(11):1626-32. doi: 10.1172/JCI20430.
8. Domenech M, García E, Moscoso M. Biofilm formation in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Biotechnol*. 2012 Jul;5(4):455-65. doi: 10.1111/j.1751-7915.2011.00294.x.
9. Galante J, Ho AC, Tingey S, Charalambous BM. Quorum sensing and biofilms in the pathogen, *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Pharm Des*. 2015;21(1):25-30. doi: 10.2174/1381612820666140905113336.
10. Hakansson AP, Orihuela CJ, Bogaert D. Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):781-811. doi: 10.1152/physrev.00040.2016.
11. Hercik K, Brynda J, Nencka R, Boura E. Structural basis of Zika virus methyltransferase inhibition by sinefungin. *Arch Virol*. 2017 Jul;162(7):2091-2096. doi: 10.1007/s00705-017-3345-x.
12. Koliou MG, Andreou K, Lamnisos D, et al Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children. *BMC Pediatr*. 2018 Apr 26;18(1):144. doi: 10.1186/s12887-018-1119-6.
13. Laurenceau R, Krasteva PV, Diallo A, et al. Conserved *Streptococcus pneumoniae* spiroosomes suggest a single type of transformation pilus in competence. *PLoS Pathog*. 2015 Apr 15;11(4):e1004835. doi: 10.1371/journal.ppat.1004835.
14. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, et al. Invasive Pneumococcal Disease: Still Lots to Learn and a Need for Standardized Data Collection Instruments. *Can Respir J*. 2017;2017:2397429. doi: 10.1155/2017/2397429.
15. McCarthy MW, Walsh TJ. Amino Acid Metabolism and Transport Mechanisms as Potential Antifungal Targets. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 19;19(3). pii: E909. doi: 10.3390/ijms19030909.
16. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Epidemiology of pneumococcal disease in a national cohort of older adults. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):19-33. doi: 10.1007/s40121-014-0025-y.
17. Nelson KN, Grijalva CG, Chochua S, et al. Dynamics of Colonization of *Streptococcus pneumoniae* Strains in Healthy Peruvian Children. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Feb 17;5(3):ofy039. doi: 10.1093/ofid/ofy039.
18. Parveen N, Cornell KA. Methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase, a critical enzyme for bacterial metabolism. *Mol Microbiol*. 2011 Jan;79(1):7-20. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07455.x.
19. Shanker E, Federle MJ. Quorum Sensing Regulation of Competence and Bacteriocins in *Streptococcus pneumoniae* and mutants. *Genes (Basel)*. 2017 Jan 5;8(1). pii: E15. doi: 10.3390/genes8010015.
20. Silva-Costa C, Brito MJ, Pinho MD, et al. Pediatric Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines, Portugal, 2010-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jul;24(7):1307-1314. doi: 10.3201/eid2407.180029.
21. Trappetti C, McAllister LJ, Chen A, et al. Autoinducer 2 Signaling via the Phosphotransferase FruA Drives Galactose Utilization by *Streptococcus pneumoniae*, Resulting in Hypervirulence. *MBio*. 2017 Jan 24;8(1). pii: e02269-16. doi: 10.1128/mBio.02269-16.
22. Trappetti C, Potter AJ, Paton AW, et al. LuxS mediates iron-dependent biofilm formation, competence, and fratricide in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2011 Nov;79(11):4550-8. doi: 10.1128/IAI.05644-11.
23. Wang Y, Sun L, et al. The LuxS/AI-2 system of *Streptococcus suis*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Sep;102(17):7231-7238. doi: 10.1007/s00253-018-9170-7.
24. Yadav MK, Park SW, Chae SW, Song JJ. Sinefungin, a natural nucleoside analogue of S-adenosylmethionine, inhibits *Streptococcus pneumoniae* biofilm growth. *Biomed Res Int*. 2014;2014:156987. doi: 10.1155/2014/156987.
25. Yadav MK, Vidal JE, Go YY, et al. The LuxS/AI-2 Quorum-Sensing System of *Streptococcus pneumoniae* Is Required to Cause Disease, and to Regulate Virulence- and Metabolism-Related Genes in a Rat Model of Middle Ear Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 May 4;8:138. doi: 10.3389/fcimb.2018.00138.
26. Yadav MK, Go YY, Chae SW, Song JJ. The Small Molecule DAM Inhibitor, Pyrimidinedione, Disrupts *Streptococcus pneumoniae* Biofilm Growth In Vitro. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139238. doi: 10.1371/journal.pone.0139238.
27. Yadav MK, Chae SW, Song JJ. Effect of 5-azacytidine on in vitro biofilm formation of *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathog*. 2012 Nov-Dec;53(5-6):219-26. doi: 10.1016/j.micpath.2012.08.003.
28. Yang Y, Koirala B, Sanchez LA, et al. Structure-Activity Relationships of the Competence Stimulating Peptides (CSPs) in *Streptococcus pneumoniae* Reveal Motifs Critical for Intra-group and Cross-group ComD Receptor Activation. *ACS Chem Biol*. 2017 Apr 21;12(4):1141-1151. doi: 10.1021/acscchembio.7b00007.

Получено 01.12.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Інгібітори механізмів кворум-сенсингу бактерій *Streptococcus pneumoniae*

Резюме. У науковому огляді систематизовані відомості про системи кворум-сенсингу LuxS/AI-2 і ComABCDE бактерій *Streptococcus pneumoniae*. Підкреслено, що біоплівки бактерій *Streptococcus pneumoniae* є одним із механізмів антибіотикорезистентності і джерелом високоінва-

зивних бактеріальних клонів. Дана коротка характеристика 5-азацитидину, синефунгіну й піримідиніону, що справляють специфічну антибіоплівкову дію.

Ключові слова: кворум-сенсинг; *Streptococcus pneumoniae*; інгібітори кворум-сенсингу

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Quorum sensing inhibitors of bacteria *Streptococcus pneumoniae*

Abstract. The scientific review systematizes information on LuxS/AI-2 and ComABCDE quorum sensing systems of bacteria *Streptococcus pneumoniae*. It is emphasized that biofilms of bacteria *Streptococcus pneumoniae* are one of the mechanisms of antibiotic resistance and a source of highly invasive bacte-

rial clones. A brief description of 5-azacytidine, sinefungin and pyrimidinedione, which have a specific anti-biofilm effect, is given.

Keywords: quorum sensing; *Streptococcus pneumoniae*; quorum sensing inhibitors

