

Животноводство и кормопроизводство. 2023. Т. 106, № 2. С. 185-197.
Animal Husbandry and Fodder Production. 2023. Vol. 106, no 2. P. 185-197.

Обзорная статья
УДК 577.188
doi:10.33284/2658-3135-106-2-185

Антибактериальная активность и механизмы Quorum quenching микроорганизмов рода *Bacillus*

Кристина Сергеевна Лазебник¹, Дианна Багдасаровна Косян², Инара Эскендеровна Ларюшина³
^{1,2,3}Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, Оренбург, Россия
¹christinakondrashova94@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4907-9656>
²kosyan.diana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2621-108X>
³inhip@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-4535>

Аннотация. Нарушение деятельности пищеварительного тракта животных и птицы является одной из актуальных проблем сельского хозяйства. Эффективной стратегией лечения и профилактики болезней пищеварительной системы представляется разработка и внедрение в практику ветеринарии новых высокоэффективных пробиотических препаратов. Пробиотики появились как потенциальная альтернатива антибиотикам и общепризнанно считаются безопасными для здоровья организма-хозяина. В основе межклеточной коммуникации, в том числе и между патогенными и пробиотическими бактериями, лежат сложные механизмы регуляции экспрессии генов, зависящие от плотности бактериальной популяции. Совокупность таких механизмов получила название «чувство кворума» (Quorum Sensing). Феномен чувства кворума включает в себя биосинтез и высвобождение сигнальных молекул различной химической структуры (аутоиндукторов), пороговая концентрация которых запускает биологический ответ. В обзоре представлены основные механизмы подавления бактериального чувства кворума и пути практического применения этого феномена в сельском хозяйстве. Одним из таких путей является использование бактериальных штаммов рода *Bacillus*, которые производят множество антимикробных пептидов, различных по химической структуре. Бактериоцины, продуцируемые штаммами рода *Bacillus*, можно рассматривать как вторые по значению после бактериоцинов лактобактерий. На основе штаммов бацилл создано большое количество пробиотических препаратов для медицинского и ветеринарного применения.

Ключевые слова: чувство кворума, ингибирование кворума, род *Bacillus*, бактериоцины

Благодарности: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-26-00294.

Для цитирования: Лазебник К.С., Косян Д.Б., Ларюшина И.Э. Антибактериальная активность и механизмы Quorum quenching микроорганизмов рода *Bacillus* (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2023. Т. 106, № 2. С. 185-197. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-106-2-185>

Review article

Antibacterial activity and Quorum quenching mechanisms of the genus *Bacillus*

Christina S Lazebnik¹, Dianna B Kosyan², Inara E Laryushina³
^{1,2,3}Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia
¹christinakondrashova94@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4907-9656>
²kosyan.diana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2621-108X>
³inhip@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5571-4535>

Abstract. Violation of the digestive tract of animals and poultry is one of the urgent problems in agriculture. An effective strategy for the treatment and prevention of diseases of the digestive system is the development and introduction into veterinary practice of new highly effective probiotic preparations.

Probiotics have emerged as a potential alternative to antibiotics and are generally considered safe for the health of the host. Cell-to-cell communication, including between pathogenic and probiotic bacteria, is based on complex mechanisms of regulation of gene expression, which depend on the density of the bacterial population. The combination of such mechanisms is called “quorum sensing”. The phenomenon of quorum sensing involves the biosynthesis and release of signaling molecules of various chemical structures (autoinducers), the threshold concentration of which triggers a biological response. The review presents the main mechanisms of suppression of the bacterial quorum sensing and the ways of practical application of this phenomenon in agriculture. One such route is the use of bacterial strains of the genus *Bacillus*, which produce a diverse array of antimicrobial peptides that differ in chemical structure. Bacteriocins produced by strains of the genus *Bacillus* can be considered as second in importance after bacteriocins of lactobacilli. A large number of probiotic preparations have been created for medical and veterinary use based on bacilli strains.

Keywords: quorum sensing, quorum quenching, genus *Bacillus*, bacteriocins

Acknowledgments: the work was supported by the Russian Science Foundation, Project No. 22-26-00294.

For citation: Lazebnik CS, Kosyan DB, Laryushina IE. Antibacterial activity and Quorum quenching mechanisms of the genus *Bacillus* (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2023;106(2):185-197. (In Russ.). <https://doi.org/10.33284/2658-3135-106-2-185>

Введение.

Нарушение деятельности пищеварительного тракта животных и птицы является одной из актуальных проблем сельского хозяйства. Эффективной стратегией лечения и профилактики болезней пищеварительной системы представляется разработка и внедрение в практику ветеринарии новых высокоэффективных пробиотических препаратов. Пробиотики появились как потенциальная альтернатива антибиотикам и общепризнанно считаются безопасными для здоровья организма-хозяина. Кишечник теплокровных животных заселён бактериями, генетический материал которых в 100 раз превосходит соматические клетки организма-хозяина. Эти бактерии оказывают глубокое влияние на многие физиологические функции, начиная от энергетического метаболизма и заканчивая иммунным ответом организма-хозяина. Доказаны многочисленные положительные эффекты применения пробиотиков на здоровье животных и их продуктивность (Fathima S et al., 2022; Zhang M and Wu C, 2020; Yan W et al., 2017; Xu H et al., 2019). Механизмы взаимодействия «полезных» пробиотических бактерий и патогенных микроорганизмов активно изучаются научными коллективами (Zulkhairi Amin FA et al., 2020).

В основе межклеточной коммуникации, в том числе и между патогенными и пробиотическими бактериями, лежат сложные механизмы регуляции экспрессии генов, зависящие от плотности бактериальной популяции. Совокупность таких механизмов получила название «чувство кворума» (Quorum Sensing). Впервые этот термин был введён в 1994 году (Coquant G et al., 2021; Whiteley M et al., 2017; Abisado RG et al., 2018).

Феномен чувства кворума включает в себя биосинтез и высвобождение сигнальных молекул различной химической структуры – аутоиндукторов (АИ), пороговая концентрация которых запускает биологический ответ (Mukherjee S and Bassler BL, 2019; Liu J et al., 2018).

При помощи чувства кворума между клетками происходит обмен информацией, благодаря чему микроорганизмы имеют более высокую скорость адаптации в условиях меняющейся окружающей среды. Чувство кворума регулирует образование биоплёнок, биосинтез факторов вирулентности и пигментов, конъюгацию (Gebreyohannes G et al., 2019).

Всё вышесказанное явилось основанием для образования совершенно нового научного направления, изучающего чувство кворума и его регуляцию как потенциальной мишени, направленной на борьбу с различными инфекционными заболеваниями (Torres M et al., 2019; Sionov RV and Steinberg D, 2022; Kim MK et al., 2017).

Механизмы ингибирования чувства кворума у бактерий.

Изучение QS, проводимые в последние несколько лет, смогли показать, что использование данного свойства микроорганизмов может иметь важную роль в практическом применении. На данный момент времени по всему миру в микробиологических, иммунологических и биотехнологических лабораториях учёные разрабатывают принципиально иной подход к вопросу противодействия инфекционным заболеваниям, основываясь на ингибировании чувства кворума (Li Q et al., 2022).

Чувство кворума имеет большое значение в процессе регуляции вирулентности бактерий, подавление чувства кворума вызывает подавление синтеза факторов вирулентности у бактерий. Медицинские препараты, вызывающие угнетение QS-систем, принято обозначать как «яды патогенности», в связи с тем, что они имеют своим предназначением подавление патогенности бактерий.

В противовес классическим антимикробным средствам (таким как антибиотики) они не имеют бактерицидного или бактериостатического эффекта. Исходя из вышесказанного, необходимо отметить следующее – по этой причине отсутствует селективное давление, которое ведёт к стремительному формированию устойчивых к антибактериальным соединениям форм патогенных микроорганизмов. Обилие всевозможных бактериальных возбудителей в современном мире, которые устойчивы к классическим медикаментам, относится к главнейшим проблемам медицины.

Биоплёнки являются высокоупорядоченными бактериальными сообществами, ведущими прикрепленный образ жизни. Благодаря тому, что бактерии, являющиеся патогенными для животных микроорганизмов и человека, способны образовывать биоплёнки, они проявляют резистентность к антимикробным веществам, дезинфектантам, к средствам иммунной защиты организма хозяина. По этой причине лекарственные средства, которые основаны на подавлении QS, являются наиболее перспективными для осуществления подавления образования биоплёнок бактерий (Fleitas Martínez O et al., 2019).

Ингибирование чувства кворума может достигаться разными способами (Vadakkan K et al., 2018):

- нарушение выработки сигнальных молекул;
- внеклеточное разрушение сигнальных молекул: ферментативное, химическое;
- блокирование связывания аутоиндукторов с рецепторными белками: химические аналоги N-ацил-гомосеринлактонов или модификация *LuxR*.

К тому же необходимо учитывать следующие свойства, которыми должен обладать ингибитор чувства кворума:

- низкомолекулярное соединение;
- не токсичен для эукариотической клетки;
- воздействие только на QS-систему;
- не влияет на метаболические процессы в бактериальной клетке (синтез белка, ДНК, обмен веществ, формирование клеточной стенки);
- химически устойчив и стабилен.

Для биосинтеза сигнальных молекул необходим субстрат, которым выступает S-аденозилметионин (SAM). На данном этапе развития медицины имеются сведения о том, что всевозможные аналоги SAM, к примеру, S-аденозилгомоцистеин или S-аденозилцистеин являются сильнейшими ингибиторами синтеза сигнальных молекул у *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1).

Предшественником в большинстве биохимических путей прокариот и эукариот чаще всего является SAM, однако важно отметить также то, что взаимодействие ГСЛ-синтазы с SAM, очевидно, происходит в крайне специфичной форме. Из этого следует, что аналоги SAM возможно применять в качестве своего рода ингибиторов синтеза сигнальных молекул в QS-системе, не имеющих воздействие на ферменты эукариотов.

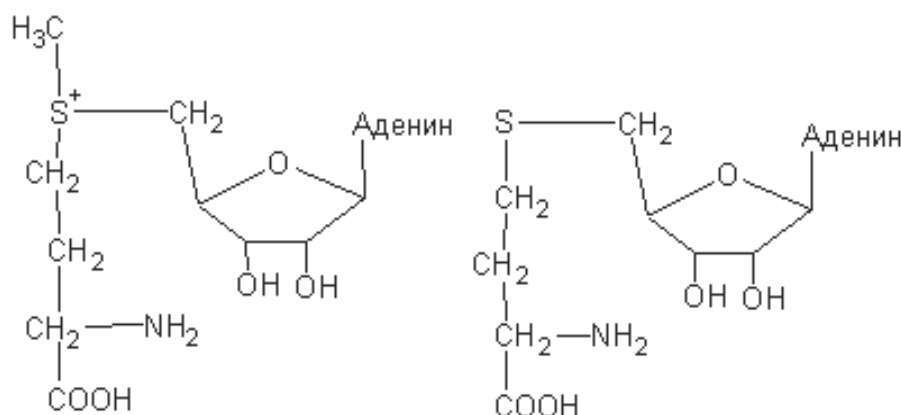


Рис. 1 – Сравнение S-аденозилметионина и аденозилгомоцистеина
Figure 1 – Comparison of S-adenosylmethionine and adenosylhomocysteine

Некоторые антибиотики, к примеру, макролиды (рис. 2), которые являются ингибиторами биосинтеза белка на рибосомах, обладают способностью к осуществлению угнетения синтеза сигнальных молекул и снижают вирулентность патогенных микроорганизмов, не влияя при этом на их фазы роста.

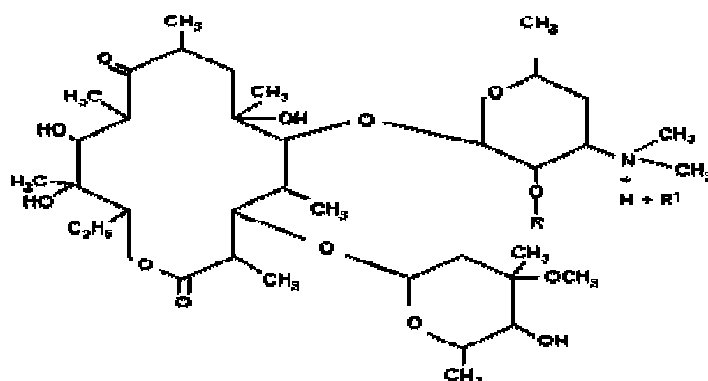
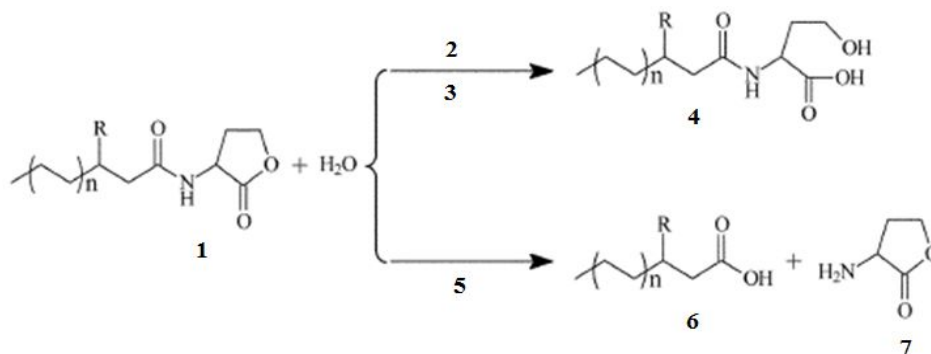


Рис. 2 – Структура эритромицина
Figure 2 – The structure of erythromycin

Микроорганизмы, подвергаемые воздействию антибиотика, обладают более слабым вирулентным воздействием на лабораторных мышей. Эти факты согласовываются с данными, которые были получены посредством лабораторных исследований, демонстрирующих степень эффективности использования малых концентраций эритромицина и других макролидов при заболеваниях, которые вызывают микроорганизмы вида *P. aeruginosa*, устойчивые к данным антимикробным препаратам. Азитромицин, взятый в концентрации 2 мкг/мл, которая не ингибирует фазы роста *P. aeruginosa*, осуществляет подавление выработки ГСЛ, а также соединений факторов вирулентности. Процесс восстановления данных факторов осуществляется при экзогенной добавке в культуру ГСЛ, это подтверждает то, что, в частности, выработка ГСЛ явилась первичной мишенью для действия антибиотика.

Полная деградация или инактивация молекул ГСЛ может быть достигнута одним из следующих способов: путём химической деградации или ферментативной деструкции. Ферменты, которые воздействуют на ГСЛ, были выявлены у патогенных микроорганизмов *A. tumefaciens* и *P. aeruginosa*. Выделяют три класса ферментов, инактивирующих сигнальные молекулы: лактоназа, ацилаза и параоксоназа (Dong W et al., 2018; Zhang JW et al., 2019; Murugayah SA and Gerth ML, 2019; Paluch E et al., 2020) (рис. 3).

В условиях эксперимента показано, что существует возможность гидролиза лактонного кольца молекулы АГЛ. Такой процесс получил название лактолиза и возможен при увеличении pH выше 7,0.



Примечание: 1 – ГСЛ; 2 – ГСЛ-лактоназа; 3 – параоксаназа; 4 – ацил-гомосерин; 5 – ГСЛ-ацилаза; 6 – жирные кислоты; 7 – гомосеринлактон
 Note: 1 – HSL; 2 – HSL-lactonase; 3 – paraoxanase; 4 - acyl-homoserine; 5 - HSL-acylase; 6 - fatty acids; 7 - homoserine lactone

Рис. 3 – Пути ферментативной деградации ГСЛ
Figure 3 - Pathways of enzymatic degradation of HSL

Однако есть фермент – лактоназа, который действует похожим образом (рис. 4). Установлено, что грамположительная почвенная бактерия *Bacillus thuringiensis* экспрессирует фермент лактоназу (*AiiA*), который разрушает ГСЛ *P. aeruginosa* путём гидролиза лактонового кольца. Этот белок стал предметом изучения, поскольку результатом его ферментативной деятельности является нарушение способности *P. aeruginosa* (и других грамотрицательных бактерий) к коммуникации, а следовательно, прекращается экспрессия нежелательного фенотипа. В дальнейшем подобные ферменты были обнаружены у других представителей рода *Bacillus*, включая *Bacillus mycoides* и *Bacillus cereus* (Djokic L et al., 2022; Bergonzi C et al., 2018; Dong W et al., 2018; Malesevic M et al., 2020).

Для некоторых других бактериальных штаммов имеется гомологичный фермент лактоназа, но эти ферменты имеют другие гены кодирования, такие как например *aaiB* для штамма *A. tumefaciens*.



а – лактоназа; б – ацилаза
 a – lactonase; b – acylase

Рис. 4 – Структура ферментов
Figure 4 – The structure of enzymes

В клетки микроорганизма *Erwinia carotovora*, являющегося патогенным для растений, был введён клонированный ген *aaiA*, это привело к снижению синтеза ГСЛ, и в итоге происходило снижение активности пектолитических ферментов, и у растения наблюдались иные симптомы заболе-

вания. Наличие данного фермента в клетках бактерий придаёт им способность к ингибированию фитопатогенных микроорганизмов, у которых регуляция вирулентности происходит под контролем чувства кворума в присутствии ГСЛ. Это открывает широкий спектр возможностей для разработки высокоэффективных средств на основе микроорганизмов для борьбы с заболеваниями растений (Vesuna A and Nerurkar AS, 2018; Dor S et al., 2021; Rodríguez M et al., 2020).

У многих видов микроорганизмов, например, у *Klebsiella pneumoniae*, *A. tumefaciens*, *P. aeruginosa* также есть гомологичный ген *aiiA*, и он является одним из механизмов защиты от различных патогенов. Реакция лактолиза обратима только при кислых значениях pH, в связи с этим необходимо соблюдать осторожность с выбором ингибиторов. Кристаллическая структура лактоназы указывает на наличие у фермента двух ионов цинка в активном участке, т. е. он является металлопротеином. Лактоназа является маленьким пептидом, состоящим из 250-264 аминокислот (Kumar L et al., 2022).

Таблица 1. Ферменты некоторых видов микроорганизмов, деградирующих АГЛ
Table 1. Enzymes for some types of microorganisms degrading AHL

Бактериальный штамм / <i>Bacterial strain</i>	Ген/белок / <i>Gene/enzyme</i>	Размер белка, кДа / <i>Enzyme size, kDa</i>	Количество аминокислот / <i>Number of amino acids</i>	Ферментативная активность / <i>Enzymatic activity</i>
<i>Arthrobacter sp</i>	<i>ahlD/AhlD</i>	31	273	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>A. tumefaciens</i>	<i>attM/AttM</i>	29	264	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>A. tumefaciens</i>	<i>aiiB/AiiB</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>Rhodococcus sp.</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>R. erythropolis</i>	<i>qsda/QsdA</i>	36	323	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>V. paradoxus</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>R. eutropha</i>	<i>aiiD/AiiD</i>	84	794	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>pvdQ/PvdQ</i>	80	762	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>quiP/QuiP</i>	90	847	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>Anabaena sp.</i>	<i>all/3924/AiiC</i>	нет данных / <i>no data</i>	847	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>Streptomyces sp.</i>	<i>ahlM/AhlM</i>	86	804	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>Comamonas sp.</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>R. erythropolis</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	ГСЛ-ацилаза / <i>HSL-acylase</i>
<i>Acinetobacter sp.</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>
<i>Ochrobactrum sp.</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>	нет данных / <i>no data</i>
<i>Bacillus sp.</i>	<i>aiiA/AiiA</i>	28	250	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>
<i>B. thuringiensis</i>	<i>aiiA/AiiA</i>	28	250	ГСЛ-лактоназа / <i>HSL-lactonase</i>

Другим ферментом, который способен инактивировать АГЛ, является ацилаза. Сообщалось, что *Ralstonia solanacearum* продуцирует ацилазину-А-ацилазу с отчётливой антикворумной активностью.

Кроме того, способность синтезировать ацилазу выявлена у *Variovorax*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Shewanella*, *Streptomyces* а также у *Comamonas*. Под действием ацилазы происходит расщепление АГЛ до гомосеринового лактона и фрагмента свободной жирной кислоты (Velasco-Bucheli R et al., 2020; Nain Z et al., 2020).

Заметный интерес вызывают следующие факты – клетки эпителия дыхательных путей человека имеют способность инактивировать ГСЛ *P. aeruginosa* C₁₂-ГСЛ, но не C₄-ГСЛ. Данная инактивация является следствием ферментативной природы. Разрушению подвергаются и некоторые иные ГСЛ, к примеру, C₆-ГСЛ. Способность к деградации АГЛ была обнаружена и у некоторых других клеток млекопитающих. Доказан факт, что очищенная рекомбинантная человеческая параоксоназа (PON₂) эффективно разрушает ГСЛ молекулы (Faisal AJ et al., 2021; Parween F et al., 2022)

Ингибирование QS бактериями рода *Bacillus*.

На основе штаммов бацилл создано большое количество пробиотических препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Именно поэтому род *Bacillus* привлекает к себе особое пристальное внимание. Как уже было отмечено выше, первые данные о том, что у бактерий имеется ферментативный путь деградации молекул N-ацилгомосерин лактон были получены в 2000 году с открытием ГСЛ-лактоназы у *Bacillus thuringiensis*.

ГСЛ-лактоназы (*Bacillus spp.*) расщепляют лактоновое кольцо с образованием соответствующего ацила. Анализ аминокислотной последовательности этого фермента выявил присутствие в нём консервативного мотива НХНХДН, что позволило отнести ГСЛ-лактоназу к суперсемейству металло-β-лактамаз. В двухядерном активном центре фермента присутствует цинк (Zn²⁺), а структура белка представляет собой так называемый αβ/βα сэндвич (Wang D et al., 2023; Bergonzi C et al., 2018).

ГСЛ-лактоназы, полученные из *Bacillus spp.*, обладают широкой субстратной специфичностью в отношении длины углеводородной цепи и заместителей, но в то же время демонстрируют строгую селективность для (S)-конфигурации. Гены *aiiA*, которые кодируют фермент ГСЛ-лактоназу *AiiA*, широко распространены среди группы *Bacillus cereus*, включая *B. thuringiensis*, *B. cereus*, *B. anthracis*, *B. mycoides*, *B. amyloliquefaciens* и *B. Weihenstephanensi* (Anandan K and Vittal RR, 2019).

Препараты на основе бацилл показали многообещающие результаты в борьбе с инфекцией, опосредованной фитопатогенами (Jamal MT et al., 2019). Большинство пробиотиков, используемые в аквакультуре, относятся к видам *Bacillus*. Некоторые виды *Bacillus* действуют как иммуностимуляторы, активируя иммунный ответ и выработку антител у рыб и моллюсков (Kuebutornye FKA et al., 2019). Пробиотики *Bacillus* увеличивают рост культивируемых видов креветок и рыб (Olmos J et al., 2020). Рекомбинантные лактоназы, которые вводили в виде внутривентральных инъекций или в качестве добавок к корму ослабляли инфекцию такими патогенами, как *A. hydrophila* и *Vibrio parahaemolyticus* (Chen B et al., 2020). ГСЛ-лактоназа из *Bacillus* также может быть использована для деградации микотоксинов, имеющих сходную структуру с гомосеринлактоном (Pereyga MG et al., 2019)

Большинство изученных бактерий рода *Bacillus* синтезируют именно ГСЛ-лактоназу, однако есть работы, демонстрирующие способность штаммов рода *Bacillus* также продуцировать ГСЛ-ацилазу (James G et al., 2021).

Свойства бактериоцинов рода *Bacillus*.

Важно отметить, что бактерии рода *Bacillus* проявляют антибактериальную активность не только путём инактивации сигнальных молекул QS. Другим механизмом, позволяющим *Bacillus spp.* влиять на патогенную микрофлору, является биосинтез бактериоцинов.

Бактериоцины штаммов *Bacillus* широко распространены в природе и играют важную роль в ингибировании патогенных бактерий за счёт продукции противомикробных соединений широкого спектра действия. Бактериоцины, обладая выраженной противомикробной активностью, позволяют бактериям рода *Bacillus* выживать в естественной среде. Эти соединения проявляют бактерицидную и бактериостатическую активности по отношению к видам, которые часто тесно связаны с бактериями-продуцентами. Бактериоцины часто обладают широким спектром действия и демонстрируют свою эффективность в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам (Meade E et al., 2020).

Именно эти свойства позволяют рассматривать бактериоцины в качестве альтернативы традиционным антибиотикам (Mercado V and Olmos J, 2022; Chen B et al., 2020; Kachhadia R et al., 2022).

Бактериоцины представляют собой разнообразную группу пептидов, синтезируемых бактериями на рибосомах, и обладают уникальными свойствами, которые позволяют использовать их в пищевой промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Бактериоцины признаны безопасными веществами, они нетоксичны для эукариотических клеток, легко усваиваются в желудочно-кишечном тракте животных и человека, действуют на цитоплазматическую мембрану бактерий и не обладают перекрёстной резистентностью к антибиотикам, а кроме этого бактериоцины удобны для генетических манипуляций (Erpartti P et al., 2022; Caulier S et al., 2019; Choi HJ et al., 2020).

Антимикробное действие бактерицинов грамм-положительных бактерий обычно связано с нарушением целостности бактериальной мембраны, что приводит к гибели клеток. Среди различных возможных механизмов этот эффект может быть результатом прямого взаимодействия с компонентом липида II бактериальной мембраны, системой маннозофосфотрансферазы (Man-PTS) или без участия специфического рецептора. Различные бактериоцины класса II (например, педиоцин PA-1, сакацин P, лактококцин A нацелены на рецептор Man-PTS, транспортную систему, используемую для связывания импорта и фосфорилирования сахаров.

Продукция бактериоцина может быть смертельной для штамма-продуцента, если не используются специфические механизмы защиты. Бактериоцины быстро удаляются с мембраны бактерии-продуцента транспортной системой ABC, чтобы защитить штамм-продуцент от уничтожения собственным бактериоцином. Следует отметить, что транспортёр ABC, используемый для самозащиты, отличается от транспортёра, участвующего в транспорте бактериоцина вне клетки, и кодируется другими генами. Например, в случае продукции мерсацидина *Bacillus amyloliquefaciens* предшественник мерсацидина MrsA модифицируется при помощи MrsM с образованием тетрациклической структуры, а затем процессируется и экспортируется MrsT в виде зрелого мерсацидина (Simons A et al., 2020).

Первоначально считалось, что бактериоцины синтезируются только *Lactobacillus*. Однако в настоящее время можно предположить, что более 99 % бактерий могут продуцировать хотя бы один тип бактериоцинов, хотя большинство из них ещё предстоит идентифицировать.

Бактерии рода *Bacillus* способны синтезировать большое количество антимикробных веществ, в том числе бактериоцинов (Halami PM, 2019). Некоторые бактериоцины, которые продуцируются штаммами рода *Bacillus*, по своей химической структуре схожи с бактериоцинами молочнокислых бактерий. Однако достаточное число бактериоцинов *Bacillus* имеют уникальные строение и свойства (Zou J et al., 2018; Vaindara P et al., 2018; Shao Y et al., 2021)

Так, например, *Bacillus cereus* состоит из нескольких близкородственных видов, таких как *B. anthracis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis* и *B. pseudomycoides*. В настоящее время для *Bacillus cereus* идентифицированы десятки бактериоцинов, таких как лантибиотики (цередины, цередин, турицин, турицин 4A-4, тицин, псевдомикоцидин, бицерейцин и тузин), сактибиотики (турицин H, турицин CD и турицин Z), кольцевые бактериоцины (цередицин) и немодифицированные бактериоцины (церейцин H, цереуцин V, цереуцин X и VtCspB). Некоторые из них продемонстрировали эффективную противомикробную активность в отношении нескольких патогенов пищевого происхождения или конкретных патогенов человека и представляют собой потенциальную альтернативу

химическим консервантам и/или антибиотикам (Xin B et al., 2020; Xin B et al., 2021; Xiang YZ et al., 2021).

Ещё один представитель рода *Bacillus* – *Bacillus subtilis*. *Bacillus subtilis* представляет собой грамположительную спорообразующую почвенную бактерию, которая производит более двадцати различных структурно-разнообразных противомикробных соединений (Sharma D et al., 2020; Wei Z et al., 2021).

Большинство этих соединений представляют собой антибиотики на основе пептидов. Существует два основных пути биосинтеза антибиотиков у *B. subtilis*: нерибосомный синтез пептидов нерибосомными пептидсинтетазами и рибосомный биосинтез антимикробных пептидов.

Считается, что в среднем 4 и 5 % генома *B. subtilis* участвуют в биосинтезе различных противомикробных соединений. Таким образом, виды из рода *Bacillus* представляют собой большой пул для скрининга и открытия новых бактериоцинов. На основании различных структурных и функциональных характеристик бактериоцины можно разделить на разные классы. Бактериоцины класса I также называют лантибиотиками. Большинство бактериоцинов, продуцируемых видами *Bacillus*, относятся к бактериоцинам класса I (Qin Y et al., 2019). Таким образом, бактериоцины имеют большой потенциал для использования их в качестве биологически синтезированных антибиотиков или пищевых консервантов в сельском хозяйстве и пищевой промышленности (Dehghanifar S et al., 2019).

Заключение.

В обзоре представлены основные механизмы подавления бактериального чувства кворума и пути практического применения этого феномена в сельском хозяйстве. Пробиотики, созданные на основе бактерий рода *Bacillus*, могут быть полезны в лечении и профилактике различных заболеваний сельскохозяйственных животных и птицы, а также оказывать положительное влияние на их рост и продуктивность через воздействие на микробиом желудочно-кишечного тракта.

Список источников

References

1. Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. MBio. 2018;9(3):e02331-17. doi: 10.1128/mBio.02331-17
2. Anandan K, Vittal RR. Quorum quenching activity of AiiA lactonase KMM117 from endophytic *Bacillus thuringiensis* KMCL07 on AHL-mediated pathogenic phenotype in *Pseudomonas aeruginosa*. Microb pathog. 2019;132:230-242. doi: 10.1016/j.micpath.2019.05.015
3. Baidara P, Korpole S, Grover V. Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. Appl Microbiol and Biotechnol. 2018;102(24):10393-11048. doi: 10.1007/s00253-018-9420-8
4. Bergonzi C, Schwab M, Naik T, Daudé D, Chabrière E, Elias M. Structural and biochemical characterization of AaL, a quorum quenching lactonase with unusual kinetic properties. Scientific Reports. 2018;8(1):11262. doi: 10.1038/s41598-018-28988-5
5. Caulier S, Nannan C, Gillis A, Licciardi F, Bragard C, Mahillon J. Overview of the antimicrobial compounds produced by members of the *Bacillus subtilis* group. Front Microbiol. 2019;10:302. doi: 10.3389/fmicb.2019.00302
6. Chen B, Peng M, Tong W, Zhang Q, Song Z. The quorum quenching bacterium *Bacillus licheniformis* T-1 protects zebrafish against *Aeromonas hydrophila* infection. Probiotics Antimicrob. Proteins. 2020;12:160-171. doi: 10.1007/s12602-018-9495-7
7. Choi HJ, Shin D, Shin M, Yun B, Kang M, Yang HJ, Oh S. Comparative genomic and functional evaluations of *Bacillus subtilis* newly isolated from Korean traditional fermented foods. Foods. 2020;9(12):1805. doi: 10.3390/foods9121805

8. Coquant G, Aguanno D, Pham S, Grellier N, Thenet S, Carrière V, Seksik P. Gossip in the gut: Quorum sensing, a new player in the host-microbiota interactions. *World J Gastroenterol.* 2021;27(42):7247-7270. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7247
9. Dehghanifar S, Keyhanfar M, Emtiazi G. Production and partial purification of thermostable bacteriocins from *Bacillus pumilus* ZED17 and DFAR8 strains with antifungal activity. *Mol Biol Res Commun.* 2019;8(1):41-49. doi: 10.22099/mbrc.2019.31563.1367
10. Djokic L, Stankovic N, Galic I, Moric I, Radakovic N, Šegan S, Senerovic L. Novel quorum quenching YtnP lactonase from *Bacillus paralicheniformis* reduces *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and increases antibiotic efficacy in vivo. *Front Microbiol.* 2022;13:906312. doi: 10.3389/fmicb.2022.906312
11. Dong W, Zhu J, Guo X, Kong D, Zhang Q, Zhou Y, Ruan Z. Characterization of AiiK, an AHL lactonase, from *Kurthia huakui* LAM0618T and its application in quorum quenching on *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Scientific Reports.* 2018;8(1):6013. doi: 10.1038/s41598-018-24507-8
12. Dor S, Prusky D, Afriat-Jurnou L. Bacterial quorum-quenching lactonase hydrolyzes fungal mycotoxin and reduces pathogenicity of *penicillium expansum*—suggesting a mechanism of bacterial antagonism. *J Fungi.* 2021;7(10):826. doi: 10.3390/jof7100826
13. Epparti P, Eligar SM, Sattur AP, Kumar BG, Halami PM. Characterization of dual bacteriocins producing *Bacillus subtilis* SC3. 7 isolated from fermented food. *LWT.* 2022;154:112854. doi: 10.1016/j.lwt.2021.112854
14. Faisal AJ, Said LA, Ali MR. Quorum quenching effect of recombinant Paraoxonase-1 enzyme against quorum sensing genes produced from *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene Reports.* 2021;25:101412. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101412
15. Fathima S, Shanmugasundaram R, Adams D, Selvaraj RK. Gastrointestinal microbiota and their manipulation for improved growth and performance in chickens. *Foods.* 2022;11(10):1401. doi: 10.3390/foods11101401
16. Fleitas Martínez O, Cardoso MH, Ribeiro SM, Franco OL. Recent advances in anti-virulence therapeutic strategies with a focus on dismantling bacterial membrane microdomains, toxin neutralization, quorum-sensing interference and biofilm inhibition. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:74. doi: 10.3389/fcimb.2019.00074
17. Gebreyohannes G, Nyerere A, Bii C, Sbhatu DB. Challenges of intervention, treatment, and antibiotic resistance of biofilm-forming microorganisms. *Heliyon.* 2019;5(8):e02192. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02192
18. Halami PM. Sublichenin, a new subtilin-like lantibiotics of probiotic bacterium *Bacillus licheniformis* MCC 2512^T with antibacterial activity. *Microb Pathog.* 2019;128:139-146. doi: 10.1016/j.micpath.2018.12.044
19. Jamal MT, Abdulrahman IA, Al Harbi M, Chithambaran S. Probiotics as alternative control measures in shrimp aquaculture: a review. *J Appl Biol Biotechnol* 2019;7(3):69-77. doi: 10.7324/JABB.2019.70313
20. James G, Das BC, Jose S, VJ RK. *Bacillus* as an aquaculture friendly microbe. *Aquacul Int.* 2021;29:323-353. doi: 10.1007/s10499-020-00630-0
21. Kim MK, Zhao A, Wang A, Brown ZZ, Muir TW, Stone HA, Bassler BL. Surface-attached molecules control *Staphylococcus aureus* quorum sensing and biofilm development. *Nat Microbiol.* 2017;2(8):17080. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.80
22. Kachhadia R, Kapadia C, Singh S, Gandhi K, Jajda H, Alfarraj S, Datta R. Quorum sensing inhibitory and quenching activity of *Bacillus cereus* RC1 extracts on Soft Rot-Causing Bacteria *Lelliottia amnigena*. *ACS omega.* 2022;7(29):25291-25308. doi: 10.1021/acsomega.2c02202
23. Kuebutornye FKA, Abarikea ED, Lu Y. A review on the application of *Bacillus* as probiotics in Aquaculture. *Fish Shellfish Immun.* 2019;87:820-828. doi: 10.1016/j.fsi.2019.02.010

24. Kumar L, Patel SKS, Kharga K, Kumar R, Kumar P, Pandohee J, Chhibber S. Molecular mechanisms and applications of N-Acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing in bacteria. *Molecules*. 2022;27(21):7584. doi: 10.3390/molecules27217584
25. Li Q, Mao S, Wang H, Ye X. The molecular architecture of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors. *Mar Drugs*, 2022;20(8):488. doi: 10.3390/md20080488
26. Liu J, Fu K, Wu C, Qin K, Li F, Zhou L. “In-Group” communication in marine vibrio: a review of N-acyl homoserine lactones-driven quorum sensing. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:139. doi: 10.3389/fcimb.2018.00139
27. Malesevic M, Stanisavljevic N, Novovic K, Polovic N, Vasiljevic Z, Kojic M, Jovcic B. Burkholderia cepacia YtnP and Y2-aiiA lactonases inhibit virulence of *Pseudomonas aeruginosa* via quorum quenching activity. *Microb Pathogenesis*. 2020;149:104561. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104561
28. Meade E, Slattery MA, Garvey M. Bacteriocins, potent antimicrobial peptides and the fight against multi drug resistant species: resistance is futile? *Antibiotics*. 2020;9(1):32. doi: 10.3390/antibiotics9010032
29. Mercado V, Olmos J. Bacteriocin production by *Bacillus* species: Isolation, characterization, and application. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022;14(6):1151-1169. doi: 10.1007/s12602-022-09966-w
30. Mukherjee S, Bassler BL. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(6):371-382. doi: 10.1038/s41579-019-0186-5
31. Murugayah SA, Gerth ML. Engineering quorum quenching enzymes: progress and perspectives. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(3):793-800. doi: 10.1042/BST20180165
32. Nain Z, Adhikari UK, Abdulla F, Hossain N, Barman NC, Mansur FJ, Karim MM. Computational prediction of active sites and ligands in different AHL quorum quenching lactonases and acylases. *J Biosci*. 2020;45(1):26. doi: 10.1007/s12038-020-0005-1
33. Olmos J, Acosta M, Mendoza G, Pitones V. *Bacillus subtilis*, an ideal probiotic bacterium to shrimp and fish aquaculture that increase feed digestibility, prevent microbial diseases, and avoid water pollution. *Arch Microbiol*. 2020;202:427-435. doi: 10.1007/s00203-019-01757-2
34. Paluch E, Rewak-Soroczyńska J, Jędrusik I, Mazurkiewicz E, Jermakow K. Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(5):1871-1881. doi: 10.1007/s00253-020-10349-w
35. Parween F, Yadav P, Singh K, Gupta RD. Production of highly soluble native human paraoxonase 2 with potential anti-biofilm property. *Prep Biochem Biotechnol*; 2022:1-10. doi: 10.1080/10826068.2022.2101000
36. Pereyra MG, Martínez MP, Cavaglieri LR. Presence of aiiA homologue genes encoding for N-Acyl homoserine lactone-degrading enzyme in aflatoxin B₁-decontaminating *Bacillus* strains with potential use as feed additives. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:316-323. doi: 10.1016/j.fct.2018.12.016
37. Qin Y, Wang Y, He Y, Zhang Y, She Q, Chai Y, Shang Q. Characterization of subtilin L-Q11, a novel class I bacteriocin synthesized by *Bacillus subtilis* L-Q11 isolated from orchard soil. *Front Microbiol*. 2019;10: 484. doi: 10.3389/fmicb.2019.00484
38. Rodríguez M, Torres M, Blanco L, Béjar V, Sampedro I, Llamas I. Plant growth-promoting activity and quorum quenching-mediated biocontrol of bacterial phytopathogens by *Pseudomonas segetis* strain P6. *Sci Rep*. 2020;10(1):4121. doi: 10.1038/s41598-020-61084-1
39. Shao Y, Wang X, Qiu X, Niu L, Ma Z. Isolation and purification of a new *Bacillus subtilis* strain from deer dung with anti-microbial and anti-cancer activities. *Curr Med Sci*. 2021;41(4):832-849. doi: 10.1007/s11596-021-2383-5
40. Sharma D, Singh SS, Baidara P, Sharma S, Khatri N, Grover V, Korpole S. Surfactin like broad spectrum antimicrobial lipopeptide co-produced with sublancin from *Bacillus subtilis* strain A52: dual reservoir of bioactives. *Front Microbiol*. 2020;11:1167. doi: 10.3389/fmicb.2020.01167

41. Simons A, Alhanout K, Duval RE. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2020;8(5):639. doi: 10.3390/microorganisms8050639
42. Sionov RV, Steinberg D. Targeting the holy triangle of quorum sensing, biofilm formation, and antibiotic resistance in pathogenic bacteria. *Microorganisms*. 2022;10(6):1239. doi: 10.3390/microorganisms10061239
43. Torres M, Dessaux Y, Llamas I. Saline environments as a source of potential quorum sensing disruptors to control bacterial infections: a review. *Mar Drugs*. 2019;17(3):191. doi: 10.3390/md17030191
44. Vadakkan K, Choudhury AA, Gunasekaran R, Hemapriya J, Vijayanand S. Quorum sensing intervened bacterial signaling: pursuit of its cognizance and repression. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):239-252. doi: 10.1016/j.jgeb.2018.07.001
45. Velasco-Bucheli R, Hormigo D, Fernández-Lucas J, Torres-Ayuso P, Alfaro-Urena Y, Saborido AI, de la Mata I. Penicillin acylase from *Streptomyces lavendulae* and aculeacin A acylase from *Actinoplanes utahensis*: two versatile enzymes as useful tools for quorum quenching processes. *Catalysts*. 2020;10(7):730. doi: 10.3390/catal10070730
46. Vesuna A, Nerurkar AS. Enzymatic quorum quenching for virulence attenuation of phytopathogenic bacteria. In: Kalia V, editor. *Biotechnological applications of quorum sensing inhibitors*. Singapore: Springer. 2018;21:447-473.
47. Wang D, Cui F, Ren L, Li J, Li T. Quorum-quenching enzymes: Promising bioresources and their opportunities and challenges as alternative bacteriostatic agents in food industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2023;22(2):1104-1127. doi: 10.1111/1541-4337.13104
48. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature*. 2017;551(7680):313-320. doi: 10.1038/nature24624
49. Wei Z, Shan C, Zhang L, Wang Y, Xia X, Liu X, Zhou J. A novel subtilin-like lantibiotics subtilin JS-4 produced by *Bacillus subtilis* JS-4, and its antibacterial mechanism against *Listeria monocytogenes*. *LWT*. 2021;142:110993. doi: 10.1016/j.lwt.2021.110993
50. Xiang YZ, Li XY, Zheng HL, Chen JY, Lin LB, Zhang QL. Purification and antibacterial properties of a novel bacteriocin against *Escherichia coli* from *Bacillus subtilis* isolated from blueberry ferments. *LWT*. 2021;146:111456. doi: 10.1016/j.lwt.2021.111456
51. Xin B, Liu H, Zheng J, Xie C, Gao Y, Dai D, Sun M. In silico analysis highlights the diversity and novelty of circular bacteriocins in sequenced microbial genomes. *Msystems*. 2020;5(3):e00047-20. doi: 10.1128/mSystems.00047-20
52. Xin B, Xu H, Liu H, Liu S, Wang J, Xue J, Zhang F, Deng S, Zeng H, Zeng X, Xu D, Zhao Y, Li F, Wang G. Identification and characterization of a novel circular bacteriocin, bacicyclicin XIN-1, from *Bacillus* sp. Xin1. *Food Control*. 2021;121:107696. doi: 10.1016/j.foodcont.2020.107696
53. Xu H, Huang W, Hou Q, Kwok L Y, Laga W, Wang Y, Zhang H. Oral administration of compound probiotics improved canine feed intake, weight gain, immunity and intestinal microbiota. *Front Immunol*. 2019;10:666. doi: 10.3389/fimmu.2019.00666
54. Yan W, Sun C, Yuan J, Yang N. Gut metagenomic analysis reveals prominent roles of *Lactobacillus* and cecal microbiota in chicken feed efficiency. *Sci Rep*. 2017;7:45308. doi: 10.1038/srep45308
55. Zhang JW, Xuan CG, Lu CH, Guo S, Yu JF, Asif M, Zhang LQ. AidB, a novel thermostable N-acylhomoserine lactonase from the bacterium *Bosea* sp. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(24):e02065-19. doi: 10.1128/AEM.02065-19
56. Zhang M, Wu C. The relationship between intestinal goblet cells and the immune response. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20201471. doi: 10.1042/BSR20201471
57. Zou J, Jiang H, Cheng H, Fang J, Huang G. Strategies for screening, purification, and characterization of bacteriocins. *Int J Biol Macromol*. 2018;117:781-789. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.233

58. Zulkhairi Amin FA, Sabri S, Ismail M, Chan KW, Ismail N, Mohd Esa N, Zawawi N. Probiotic properties of *Bacillus* strains isolated from stingless bee (*Heterotrigona itama*) honey collected across Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):278. doi: 10.3390/ijerph17010278

Информация об авторах:

Кристина Сергеевна Лазебник, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29.

Дианна Багдасаровна Косян, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29.

Инара Эскендеровна Ларюшина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории селекционно-генетических исследований в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29.

Information about the authors:

Christina S Lazebnik, Post-graduate student, Researcher, Laboratory of Breeding and Genetic Research in Animal Husbandry, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29, 9 Yanvarya St., Orenburg, 460000.

Dianna B Kosyan, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Breeding and Genetic Research in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29, 9 Yanvarya St., Orenburg, 460000.

Inara E Laryushina, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Breeding and Genetic Research in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29, 9 Yanvarya St., Orenburg, 460000.

Статья поступила в редакцию 31.01.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 13.06.2023.

The article was submitted 31.01.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 13.06.2023.