

**М.Б. Галкін, С.В. Водзінський, М.С. Джура, Л.М. Стрезєва,
Б.М. Галкін, Т.О. Філіпова**

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, тел.: +38 (0482) 63 57 61,
тел.: +38 (048) 765 33 61, e-mail: kgalkin@onu.edu.ua

ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВКИ ШТАМАМИ *SALMONELLA ENTERITIDIS* ЗА ПРИСУТНОСТІ СИНТЕТИЧНИХ АНАЛОГІВ 2-ГЕПТИЛ-3-ГІДРОКСИ-4-ХІНОЛОНУ

Мета роботи – дослідити формування біоплівки клітинами *S. enteritidis* за впливу оригінальних похідних 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолону (PQS) з різною довжиною алкільного ланцюга. **Методи.** Клітини тест штамів інкубували у 96-лункових планшетах за присутності 20, 40 та 80 мкМ досліджуваних сполук. Сполуки були поділені на дві групи – зі скороченою та подовженою відносно PQS довжиною алкільного ланцюга. Вміст планктонних клітин визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 600 нм. Формування біоплівки оцінювали за допомогою CV-тесту (crystal violet-тесту) спектрофотометрично при довжині хвилі 592 нм. **Результати.** Отримані результати показали що аналоги PQS зі скороченою довжиною алкільного ланцюга, у більшості випадків знижують вміст планктонних клітин, тоді як похідні з подовженим алкільним ланцюгом виявили тенденцію до стимулювання планктонної культури. PQS і його синтетичні аналоги зі скороченою довжиною алкільного ланцюга або не впливали, або помірно стимулювали формування біоплівки тест-штамами *S. enteritidis*. На противагу цьому похідні з подовженим алкільним ланцюгом достовірно знижували масу біоплівки на 50–70% у порівнянні з контролем. **Висновок.** Показано, що аналоги сигнального хінолону *Pseudomonas aeruginosa* з подовженим алкільним ланцюгом є ефективними пригнічувачами утворення біоплівок різними штамами *S. enteritidis*.

Ключові слова: 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолон (PQS), синтетичні аналоги PQS, *S. enteritidis*, біоплівки.

Salmonella enterica – внутрішньоклітинний грамнегативний збудник, який заражає різних господарів, і включає понад 2500 сероварів. Одним з таких, що найчастіше пов'язані з інфекціями людини, є серовар *Salmonella enteritidis*. Сальмонела може викликати захворювання у домашніх тварин, тяжкість яких може коливатися у широкому діапазоні: від безсимптомної форми до діареї, ентериту та, навіть, до системного синдрому, і спричиняти величезні економічні втрати у свинарстві та птахівництві. Важливою для поширення сальмонельозів є здатність збудника до утворення біоплівки, оскільки бактерії в її складі стійкі до антибіотиків, дезінфікуювальних засобів, хіміч-

© М.Б. Галкін, С.В. Водзінський, М.С. Джура, Л.М. Стрезєва, Б.М. Галкін, Т.О. Філіпова, 2019



них, фізичних та механічних чинників [6]. Нещодавно було показано, що у разі спільного культивування *Salmonella enteritidis* з *Pseudomonas aeruginosa* кількість сальмонел у складі біоплівки є достовірно меншою у порівнянні з моновидовою біоплівкою [8]. Скоріше за все, вплив псевдомонад опосередковується якимись регуляторними молекулами, зокрема аутоіндукторами, що контролюють формування біоплівок. Одним з кандидатів на цю роль може бути сигнальний хінолон.

2-Гептил-3-гідрокси-4-хінолон, що носить назву PQS (*P*seudomonas *Q*uinolon *S*ignal) [13], є однією з найбільш вивчених сигнальних молекул серед бактерій. Ця сполука є унікальною для *Pseudomonas aeruginosa*, у якій вона грає роль регулятора однієї з трьох ланок системи міжклітинної комунікації – quorum sensing (QS). Ця система у *P. aeruginosa* побудована за принципом аутоіндукції та складається з трьох пов'язаних між собою ланок: *las*-, *rhl*- та *pqs*-, в кожній з яких використовується своя сигнальна молекула [7, 9]. Саме регулятором ланки *pqs*- і є 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолон. Загалом ця молекула грає величезну роль у функціонуванні клітин *P. aeruginosa*, регулюючи роботу всіх ланок системи QS [7], синтез вторинних метаболітів, таких як рамноліпіди та феназинові пігменти [5], та, навіть, використовується як зброя у конкурентній боротьбі з іншими видами мікроорганізмів [14].

У зв'язку з тим, що молекула 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолону має з одного боку великий потенціал для хімічних модифікацій, а з іншого, її синтез не є надто складним, синтетичні аналоги цієї сполуки з різними замісниками [12] є досить перспективними для створення на їх основі нових антимікробних препаратів. Існують чисельні публікації, які вказують на значну ефективність похідних PQS як модуляторів формування біоплівки та роботи системи QS *P. aeruginosa* [1, 3, 12]. Однак, сьогодні практично не існує інформації щодо впливу таких сполук на інші грамнегативні та грампозитивні бактерії.

Таким чином, метою даної роботи, було дослідити формування біоплівок клітинами *S. enteritidis* за впливу оригінальних похідних 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолону (PQS) з різною довжиною алкільного ланцюга.

Матеріали та методи

У роботі було досліджено синтетичні похідні 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолону з різною довжиною алкільного ланцюга. Сполуки були синтезовані у Біотехнологічному науково-навчальному центрі Одеського національного університету імені І.І. Мечникова за методикою [11]. Структурні формули досліджених сполук наведені у табл.

В роботі були використані штами *Salmonella enteritidis* ONU 262, ONU 465 та ONU 466 з колекції культур кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології ОНУ імені І.І. Мечникова. Штами культивували на м'ясо-пептоному агарі при 37 °С та зберігали при 4 °С.

Усі експерименти проводили на рідкому середовищі LB з таким складом (г/л): пептон – 15,0; дріжджовий екстракт – 10,0; хлорид натрію – 5,0.

Визначення маси біоплівки та кількості планктонних клітин проводили за культивування у 96-лункових плоскодонних планшетах Nuclon. У дослідні лунки додавали по 4 мкл розчинів досліджуваних сполук у димети-



Таблиця 1

Структурні формули та хімічні назви похідних 2-гептил-3-гідрокси-4-хінолону, що використовувалися у дослідженні

Table 1

Structure formula and chemical names of 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolon derivatives, used in this study

Назва сполуки	Структурна формула
2-пропіл-3- гідрокси-4-хінолон, C3Q	
2-ізопропіл-3- гідрокси-4-хінолон, iC3Q	
2-пентил-3- гідрокси-4-хінолон, C5Q	
2-гептил-гідрокси-4-хінолон, PQS	
2-октил-3-гідрокси-4-хінолон, C8Q	
2-ноніл-3-гідрокси-4-хінолон, C9Q	
2-ундодеканоїл-3-гідрокси-4-хінолон, C11Q	

лсульфоксиді (ДМСО) до кінцевих концентрацій 20, 40 та 80 мкМ, 20 мкл суспензій клітин тест-штамів *S. enteritidis* (10^3 КУО/мл) та 180 мкл середовища LB. У контрольні лунки замість сполук додавали 4 мкл ДМСО. Планшети інкубували при 37 °C впродовж 24 годин.

Кількість клітин у планктоні оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі 600 нм.



Після ретельного відмивання лунок планшетів від неприкріплених клітин біоплівки фіксували 96% етанолом впродовж 10 хв, висушували і забарвлювали 1% розчином кристалічного фіолетового. Через 15 хвилин барвник видаляли, лунки промивали і після висушування додавали по 200 мкл лізувального розчину, що містив 0,1 М NaOH і 1% додецилсульфату натрію. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 592 нм [4].

Спектрофотометричні вимірювання здійснювали на спектрофотометрі SmartSpec Plus (Bio-Rad, Hungary).

Усі експерименти проводили у 3-х незалежних дослідах з 8 повторами у кожному. Статистичне опрацювання результатів досліджень проводили з використанням загальноприйнятих методів варіаційного аналізу. Розраховували середні значення показників ($\bar{X}$) та їх стандартну помилку ($S\bar{X}$). Достовірність відмінностей між середніми значеннями визначали за критерієм Стюдента, оцінюючи вірогідність отриманих результатів на рівні значимості не менше 95% ($p \leq 0,05$). Математичні розрахунки проводили за допомогою комп'ютерної програми Excel [2].

Результати та їх обговорення

На першому етапі роботи було досліджено вплив похідних PQS на планктонні культури тест-штамів *S. enteritidis* Одержані дані (рис. 1 А–В) показали, що PQS та його аналоги C3Q і C5Q знижують кількість планктонних клітин *S. enteritidis* 262, і *S. enteritidis* 465 у 1,6–6 разів. При цьому чутливішим до цих сполук виявився штам *S. enteritidis* 465. Сполука іC3Q, яка має розгалужений алкільний радикал, не чинила впливу на цей показник. На вміст клітин у планктоні *S. enteritidis* 466 впливав лише сигнальний хінолон, який знижував їх кількість на 23% незалежно від концентрації. Аналоги зі зменшеною довжиною алкільного ланцюга не змінювали вміст клітин у планктоні (рис. 1В).

Дані щодо активності похідних з більшою ніж у PQS довжиною алкільного ланцюга наведені на рис. 2.

Встановлено, що усі три сполуки цієї групи – C8Q, C9Q, C11Q, на відміну від PQS і його аналогів зі зменшеною довжиною алкільного ланцюга, суттєвих змін не викликали. Лише у концентрації 80 мкМ сполуки C8Q і C9Q достовірно зменшували вміст планктонних клітин у штамів *S. enteritidis* 262, і *S. enteritidis* 465.

У деяких випадках за дії сполук C8Q, C9Q, C11Q спостерігалось зростання кількості планктонних клітин, але воно не було достовірним (рис. 2 А, Б, В).

Визначення впливу досліджених сполук на утворення біоплівки *S. enteritidis* 262, 465 і 466 показало, що PQS та його синтетичні похідні C3Q, іC3Q і C5Q різним чином змінюють цей показник у досліджуваних штамів (рис. 3). Так, у разі *S. enteritidis* 262 за концентрацій цих сполук 20 і 40 мкМ спостерігається тенденція до зменшення маси біоплівок, а за концентрації 80 мкМ – її достовірне зниження на 35–40%.



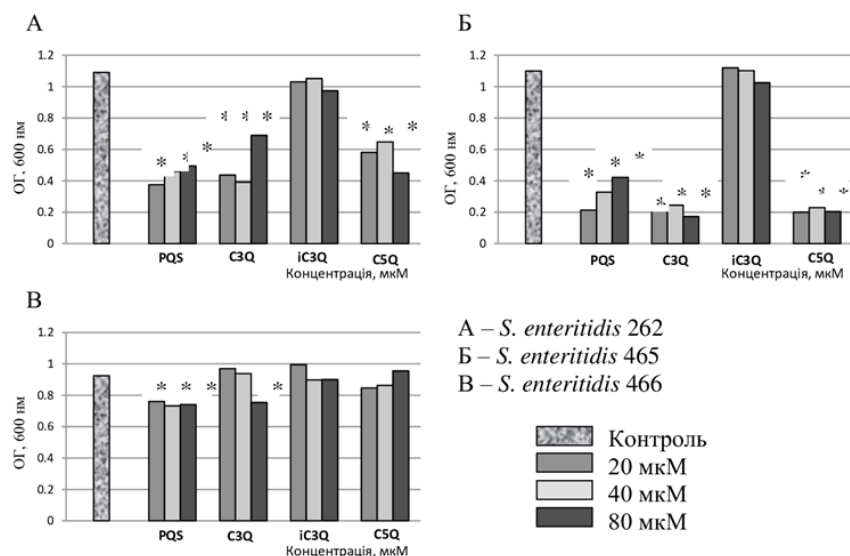


Рис. 1. Вплив синтетичних аналогів PQS зі скороченою довжиною алкільного ланцюга на вміст планктонних клітин тест-штамів *S. enteritidis*
Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з контролем

Fig. 1. Effect of PQS and its synthetic analogs with shortened alkyl chain on *S. enteritidis* test-strains planktonic cells content
Note: * – the differences were significant in comparison with control

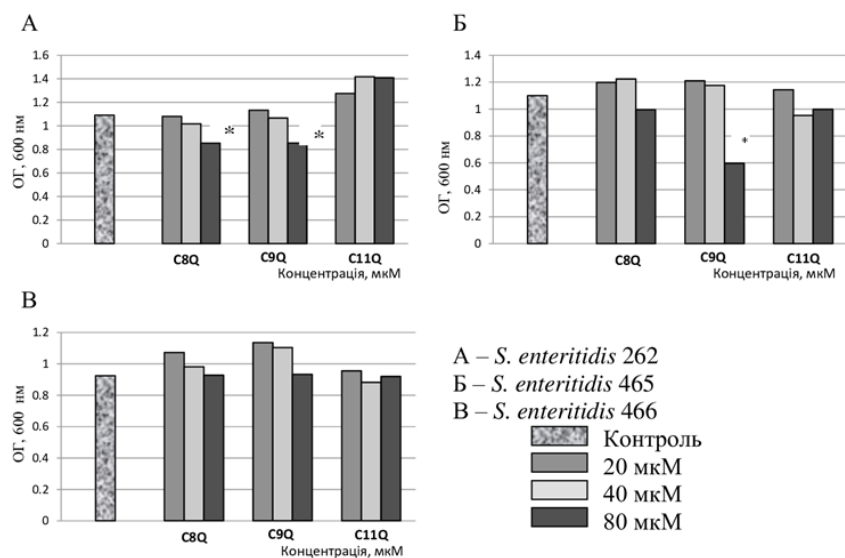


Рис. 2. Вплив синтетичних аналогів PQS з подовженим алкільним ланцюгом на вміст планктонних клітин тест-штамів *S. enteritidis*
Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з контролем

Fig. 2. Effect of synthetic analogs of PQS with extended alkyl chain on *S. enteritidis* test-strains planktonic cells content
Note: * – the differences were significant in comparison with control

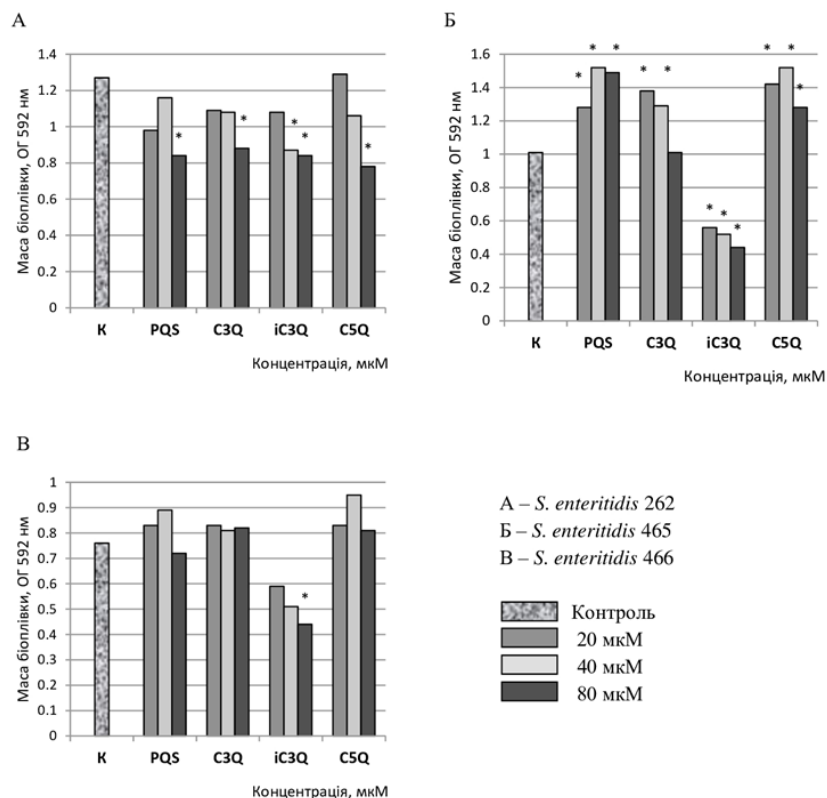


Рис. 3. Вплив PQS та його синтетичних аналогів з скороченою довжиною алкільного ланцюга на формування біоплівки тест-штамами *S. enteritidis*
Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з контролем

Fig. 3. Effect of PQS and its synthetic analogs with extended alkyl chain action on *S. enteritidis* test-strains biofilm formation

Note: * – the differences were significant in comparison with control

Протилежна спрямованість дії PQS, C3Q і C5Q зареєстрована для штаму *S. enteritidis* 465 (рис. 3Б). За їх присутності у середовищі культивування формування біоплівок було найефективнішим, а маса зростала на 20–50%. У той же час, iC3Q сповільнював цей процес і маса утворених біоплівок складала лише 40–55% від контролю. Співставлення змін кількості планктонних клітин і маси біоплівок даного штаму за присутності PQS та його аналогів зі зниженою довжиною алкільного замісника свідчить про різноспрямований характер їх впливу на дані показники.

Аналоги сигнального хінолону C8Q, C9Q і C11Q, навпаки, чинили односторонню дію на формування біоплівок усіма штамами (рис. 4 А, Б, В).

Найбільший пригнічувальний ефект спостерігався у разі *S. enteritidis* 262 і *S. enteritidis* 465. Сполуки C8Q і C9Q знижували масу біоплівок цих штамів у 2,8–3 рази. Вплив C11Q був дещо слабкішим і маса сформованих за його присутності біоплівок складала 50–60% від контрольного рівня (рис. 4 А, Б).

Штам *S. enteritidis* 466, як і в інших випадках (рис. 2), виявився більш стійким до впливу аналогів зі збільшеною довжиною алкільного ланцюга. За

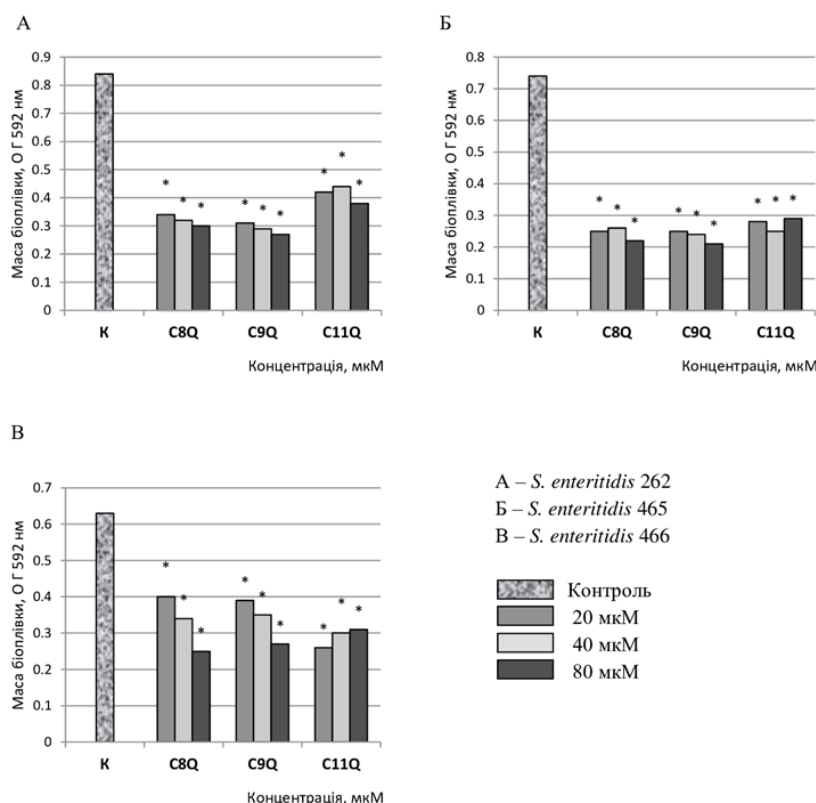


Рис. 4. Вплив PQS та його синтетичних аналогів з подовженим алкільним ланцюгом на формування біоплівки тест-штамами *S. enteritidis*
 Примітка: * – різниця достовірна у порівнянні з контролем

Fig. 4. Effect of synthetic analogs of PQS with extended alkyl chain on *S. enteritidis* test-strains biofilm formation

Note: * – the differences were significant in comparison with control

присутності C8Q, C9Q і C11Q маса біоплівок була меншою у 1,5–2,5 разів.

Підсумовуючи одержані результати, можна зробити висновок про перспективність створення на основі аналогів PQS зі збільшеною довжиною алкільного ланцюга нових антимікробних засобів з антибіоплівковими властивостями. Зокрема, відомо, що сальмонели здатні утворювати біоплівки на поверхні жовчних каменів і завдяки цьому тривалий час зберігається загроза розвитку гострого сальмонельозу [10]. Здатність PQS і його аналогів зі зменшеною довжиною алкільного ланцюга стимулювати утворення біоплівки штамом *S. enteritidis* 466 може бути використана для створення на його основі родентоцидних препаратів. З цієї точки зору представляє інтерес дослідження впливу даних сполук на утворення біоплівки штамом *Salmonella enteritidis* var. Issatchenko, на основі якого виготовляється препарат «Бактороденцид-М».

Таким чином, показано, що аналоги сигнального хінолону *Pseudomonas aeruginosa* з подовженим алкільним ланцюгом є ефективними пригнічувачами утворення біоплівок бактеріями різних штамів *S. enteritidis*.

**Н.Б. Галкин, С.В. Водзинский, М.С. Джура, Л.М. Стрезева,
Б.Н. Галкин, Т.О. Филиппова**

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина,
тел.: +38 (048) 765 33 61, e-mail: kgalkin@onu.edu.ua

ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЁНКИ ШТАММАМИ *SALMONELLA ENTERITIDIS* В ПРИСУТСТВИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ СИГНАЛЬНОГО ХИНОЛОНА

Реферат

Цель работы – изучить формирование биопленки клетками *S. enteritidis* под влиянием оригинальных производных 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолона (PQS) с разной длиной алкильной цепи. **Методы.** Клетки тест штаммов инкубировали в 96-луночных планшетах в присутствии 20, 40 и 80 мкм исследуемых соединений. Соединения были разделены на две группы: с укороченной и удлинённой относительно PQS алкильной цепью. Содержание планктонных клеток определяли спектрофотометрически при длине волны 600 нм. Формирование биопленки оценивали с помощью CV-теста (crystal violet-теста) спектрофотометрически при длине волны 592 нм. **Результаты.** Полученные результаты показали, что аналоги PQS с укороченной длиной алкильной цепи в большинстве случаев снижали содержание планктонных клеток, тогда как производные с удлинённой алкильной цепью показали тенденцию к стимулированию планктонной культуры. PQS и его синтетические аналоги с укороченной длиной алкильной цепи либо не влияли, либо умеренно стимулировали формирование биопленки тест-штаммами *S. enteritidis*. В противоположность этому производные с удлинённой алкильной цепью достоверно снижали массу биопленки на 50–70% по сравнению с контролем. **Выводы.** Показано, что аналоги сигнального хинолона *Pseudomonas aeruginosa* с удлинённой алкильной цепью являются эффективными ингибиторами образования биопленок разными штаммами *S. enteritidis*.

Ключевые слова: 2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон (PQS), синтетические аналоги PQS, *S. enteritidis*, биопленки.

**M.B. Galkin, S.V. Vodzinsky, M.S. Dzhura, L.M. Strezeva,
B.M. Galkin T.O. Filipova**

Odesa I.I. Mechnykov National University,
2, Dvoryanska str, Odesa, 65082, Ukraine,
tel.: +38 (048) 765 33 61, e-mail: kgalkin@onu.edu.ua

BIOFILM FORMATION BY *SALMONELLA ENTERITIDIS* STRAINS IN PRESENCE OF SIGNAL QUINOLON SYNTHETIC ANALOGUES

Summary

Aim. Study of the biofilm formation of *S. enteritidis* in presence of original derivatives of 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolon with different length of alkyl chain.



Methods. Test strain cells were incubated in 96-well plates in presence 20, 40 and 80 μM of discovered compounds. The compounds were divided into two groups – with shortened length of alkyl chain then in PQS, and with extended length of alkyl chain then in PQS. Planktonic culture growth was determined spectrophotometrically on the wave length 600 nm. Biofilm formation was studied by CV-test (crystal violet-test) spectrophotometrically on the wave length 592 nm. **Results.** Obtained results showed that in presence of the PQS analogs with shortened length of alkyl chain decreased content of planktonic cells in most cases. In the same time PQS analogues with extended length of alkyl chain stimulated planktonic cells accumulation. PQS and its analogues with shortened length of alkyl chain were not active, or moderately stimulate biofilm formation of *S. enteritidis* test-strains. In the other hand, PQS analogues with extended alkyl chain significantly decrease *S. enteritidis* biofilm mass approximately by 50–70% and higher compare the control. **Conclusions.** It was shown that analogues of *Pseudomonas aeruginosa* signal quinolone with the extended alkyl chain are the effective inhibitors of biofilm formation by different strains of *S. enteritidis*.

Key words: 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolon (PQS), PQS synthetic analogs, *S. enteritidis*, biofilms.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Галкін М.Б., Водзінський С.В., Стрезєва Л.М., Джура М.А., Галкін Б.М., Філіпова Т.О. Формування біоплівки штамами *Pseudomonas aeruginosa* з різним рівнем внутрішньоклітинного цикло-ди-ГМФ за присутності синтетичних аналогів сигнального хінолону // Мікробіологія і біотехнологія. – 2018. – № 42. – С. 26–38.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2001. – 260 с.
3. Мухлис Абедалабас, Галкин Н.Б., Семенец А.С., Филиппова Т.О. Образование биоплёнки и синтез рамнолипидов *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15692 в присутствии сигнального хинолона и его синтетических аналогов // Мікробіологія і біотехнологія. – 2013. – № 22. – С. 32–40.
4. Christensen G.D., Simpson W.A., Younger J.J. et al. Adherence of coagulase-negative *Staphylococci* to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of *Staphylococci* to medical devices // J. clin. microbiol. 1985. – V. 22. – № 6. – P. 996–1006.
5. Dietrich L.E.P., Price-Whelan A., Petersen A., et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signaling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa* // Molecular Microbiology. – 2006. – V. 61. – P. 1308–1320.
6. Marin C., Hernandez A., Lainez M. Biofilm development capacity of *Salmonella* strains isolated in poultry risk factors and their resistance against disinfectants // Poult. Sci. – 2009. – V. 88. – P. 424–431.
7. McKnight S.L., Iglewski B.H., Pesci E.C. The *Pseudomonas* quinolone signal regulates rhl quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* // Journal of Bacteriology. – 2000. – V. 182. – P. 2702–2708.
8. Pang X., Yuk H.-G. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* on the sanitizer sensitivity of *Salmonella enteritidis* biofilm cells in chicken juice // Food Control.



– 2017. doi: 10.1016/j.foodcont.2017.11.012.

9. Pesci E. C., Iglewski B. H. The chain of command in *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing // Trends Microbiol. – 1997. – Vol. 5. – P. 132–134.

10. Prouty A.M., Schwesinger W.H., Gunn J.S. Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella* spp. // Infect Immun. – 2002. – V. 70. – P. 2640–2649.

11. Somanathan R., Smith K.M. Synthesis of some 2-alkyl-4-quinolone and 2-alkyl-4-methoxyquinoline alkaloids // J. heterocycl. Chem. – 1981. – V. 18, № 6. – P. 1077–1079.

12. Soukarieh F., Oton E.V., Dubern J-F., et al. In silico and in vitro-guided identification of inhibitors of alkylquinolone-dependent quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* // Molecules. – 2018. – V. 23. – P. 257–272.

13. Welch M., Hodgkinson J.T., Gross J., et al. Ligand binding kinetics of the quorum sensing regulator PqsR // Biochemistry. – 2013. – V. 52. – P. 4433–4438.

14. Zaborina O., Lepine F., Gaoping Xiao, et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa* // PLoS pathogens. – 2007. – V. 3. – № 3. – P. 1–15.

References

1. Galkin MB, Vodzinsky SV, Strezeva LM, Dzhura MA, Galkin BM, Filipova TO. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* strains with different level of the intracellular C-DI-GMP in presence of signal quinolon synthetic analogs. Microbiology and Biotechnology. 2018;42(2):26-38. (in Ukrainian)

2. Lapach CN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyach s ispolsovaniem Excel. – K.: Morion. – 2001. – 260 p. (in Russian)

3. Muchlis Abedalabas, Galkin NB, Semenets AS., Filipova TO. Biofilm formation and rhamnolipids biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15692 in presence of signal quinolon and its synthetic analogs. Microbiology and Biotechnology. 2013;22(2):32-40 (in Ukrainian)

4. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, et al. Adherence of coagulase-negative Staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of Staphylococci to medical devices. J. clin. microbiol. 1985;22(6):996–1006

5. Dietrich LEP, Price-Whelan A, Petersen A, et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signaling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. Mol. Microbiol. 2006;6:1308–1320. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05306.x

6. Marin C, Hernandez A, Lainez M. Biofilm development capacity of *Salmonella* strains isolated in poultry risk factors and their resistance against disinfectants. Poult Sci. 2009;88:424–431.

7. McKnight S L, Iglewski BH, Pesci EC. The *Pseudomonas* quinolone signal regulates rhl quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Bact.2000;182:2702–2708.

8. Pang X. & Yuk H.-G., Effect of *Pseudomonas aeruginosa* on the sanitizer sensitivity of *Salmonella Enteritidis* biofilm cells in chicken juice. Food Control (2017), doi: 10.1016/j.foodcont.2017.11.012.



9. Pesci EC, Iglewski BH. The chain of command in *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing. Trends Microbiol. 1997;5:132-134. doi: 10.1016/S0966-842X(97)01008-1

10. Prouty AM, Schwesinger WH, Gunn JS. Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella* spp. *Infect Immun*. 2002;70:2640–2649.

11. Somanathan R, Smith KM. Synthesis of some 2-alkyl-4-quinolone and 2-alkyl-4-methoxyquinoline alkaloids J. heterocycl. Chem. 1981;18(6):1077-1079. doi: 10.1002/jhet.5570180603

12. Soukarieh F, Oton EV, Dubern J-F, et al. In Silico and in Vitro-Guided Identification of Inhibitors of Alkylquinolone-Dependent Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. Molecules. 2018;23:257-272. doi: 10.3390/molecules23020257

13. Welch M, Hodgkinson JT, Gross J, et al. Ligand binding kinetics of the quorum sensing regulator PqsR. Biochemistry. 2013;52:4433–4438. doi: 10.1021/bi400315s

14. Zaborina O, Lepine F, Gaoping Xiao, et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. PLoS pathogens. 2007;3(3):1-15. doi:10.1371/journal.ppat.0030035

Стаття надійшла до редакції 28.11.2019 р.

