

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>

# Молекулярно-генетический портрет вирулентности *Stenotrophomonas maltophilia*

Михайлович В.М.<sup>1</sup>, Гейдаров Р.Н.<sup>1</sup>, Бочарова Ю.А.<sup>2</sup>, Чеботарь И.В.<sup>2✉</sup><sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Россия;<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** *Stenotrophomonas maltophilia* является условно-патогенным микроорганизмом, обладающим природной устойчивостью к широкому спектру антибиотиков. Бактерия ассоциирована с рядом серьёзных заболеваний и вносит значимый вклад в патогенез полимикробных инфекций. *S. maltophilia* обладает широким набором факторов вирулентности, информация о которых к настоящему времени представлена в виде разрозненных и необобщённых данных.

**Цели и задачи:** критически проанализировать и обобщить актуальные данные, затрагивающие молекулярно-генетические аспекты вирулентности *S. maltophilia*, для более глубокого понимания патогенеза инфекций, связанных с этим возбудителем.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ информации из 80 современных литературных источников, посвящённых изучению вирулентных свойств *S. maltophilia* на молекулярно-генетическом уровне. Анализ сфокусирован на механизмах продукции факторов вирулентности и определяющих их генетических детерминантах.

**Результаты.** Проанализированы и обобщены молекулярные механизмы вирулентности, детерминирующие вызванный *S. maltophilia* инфекционный процесс, включая адгезивную функцию поверхностных структур бактериальной клетки (липополисахариды, пили/фимбрии, флагеллы), продукцию внеклеточных энзимов, способность формировать биоплёнки на абиотических поверхностях и на тканях макроорганизма, функционирование эффлюкс-помп, секрецию во внешнюю среду малых молекул системой межклеточного обмена информацией Quorum Sensing, а также влияние метаболизма железа на вирулентные свойства *S. maltophilia*.

**Заключение.** Адаптационные механизмы, позволяющие *S. maltophilia* приспосабливаться к новым нишам обитания, выживать в организме человека и неблагоприятных условиях окружающей среды, изучены недостаточно. Аналитический обзор, обобщающий актуальные сведения о молекулярно-генетических аспектах вирулентности *S. maltophilia*, будет интересен клиническим специалистам и исследователям, изучающим фундаментальные механизмы вирулентности.

**Ключевые слова:** *Stenotrophomonas maltophilia*, факторы вирулентности, адгезины, биоплёнки, Quorum Sensing

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственному заданию «Молекулярно-генетические механизмы возникновения и утраты антибиотикорезистентности у актуальных оппортунистических патогенов» (ЕГИСУ НИОКТР № 121060200152-8).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Михайлович В.М., Гейдаров Р.Н., Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В. Молекулярно-генетический портрет вирулентности *Stenotrophomonas maltophilia*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2023;100(5):380–390. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417> EDN: <https://www.elibrary.ru/uvszan>

Review

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>

## Molecular-genetic portrait of virulence of *Stenotrophomonas maltophilia*

Vladimir M. Mikhailovich<sup>1</sup>, Rustam N. Heydarov<sup>1</sup>, Julia A. Bocharova<sup>2</sup>, Igor V. Chebotar<sup>2✉</sup><sup>1</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** *Stenotrophomonas maltophilia* is an opportunistic pathogen that is intrinsically resistant to a wide range of antibiotics. The bacterium is associated with a number of serious diseases and makes a significant contribution to the pathogenesis of polymicrobial infections. *S. maltophilia* has a wide range of virulence factors, information about which is currently presented in the form of scattered and unconsolidated data.

**Purposes and objectives:** critically analyze and summarize current data regarding the molecular-genetic aspects of *S. maltophilia* virulence for better understanding of the pathogenesis of infections associated with this pathogen.

**Materials and methods.** An analysis of information from 80 modern literary sources devoted to the study of the virulent properties of *S. maltophilia* at the molecular-genetic level has been carried out. The analysis focuses on the mechanisms of production of virulence factors and their genetic determinants.

**Results.** The molecular mechanisms of virulence that determine the infectious process caused by *S. maltophilia* have been analyzed and summarized, including the adhesive function of the surface structures of the bacterial cell (lipopolysaccharides, pili/fimbriae, flagella), the production of extracellular enzymes, the ability to form biofilms on abiotic surfaces and on the tissues of the macroorganism, the functioning of efflux pumps, secretion of small molecules into the external environment by the intercellular information exchange system Quorum Sensing, as well as the influence of iron metabolism on the virulence properties of *S. maltophilia*.

**Conclusion.** The adaptation mechanisms that allow *S. maltophilia* to adapt to new habitat niches and survive in the human body and unfavorable environmental conditions have been poorly studied. An analytical review summarizing current information on the molecular-genetic aspects of *S. maltophilia* virulence will be of interest to clinicians and researchers studying the fundamental mechanisms of virulence.

**Keywords:** *Stenotrophomonas maltophilia*, virulence factors, adhesins, biofilms, Quorum Sensing

**Funding source.** The work has been carried out with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation under the State Assignment "Molecular-genetic mechanisms of the emergence and loss of antibiotic bacterial resistance in current opportunistic pathogens" (Number in the Integrated state information system for recording research, development and technological work for civil purposes (EGISU NIOKTR No.) 121060200152-8).

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Mikhailovich V.M., Heydarov R.N., Bocharova J.A., Chebotar I.V. Molecular-genetic portrait of virulence of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(5):380–390.  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>  
EDN: <https://www.elibrary.ru/uvszan>

## Введение

*Stenotrophomonas maltophilia* — грамотрицательный микроорганизм, который широко распространён в природе и часто выделяется из водных источников, почвы, образцов растительного и животного происхождения [1]. Согласно классификатору Берджи<sup>1</sup> род *Stenotrophomonas* включает три вида. Современные же альтернативные таксономические ресурсы причисляют к данному роду по меньшей мере 19 видов, которые демонстрируют широкое многообразие метаболических путей, а также генетическую и фенотипическую гетерогенность как внутри рода, так и между штаммами каждого отдельно взятого вида [2–4].

*S. maltophilia* хорошо адаптирована к существованию в различных условиях обитания, включая среды с низким содержанием питательных субстратов, способна утилизировать большой спектр источников углерода (включая трихлорэтилен, бензин, хлороформ) и обладает природной устойчивостью к солям тяжёлых металлов [5, 6].

*S. maltophilia* является условно-патогенным (оппортунистическим) агентом, обладающим природной множественной лекарственной устойчивостью к широкому спектру антибиотиков. Микроорганизм ассоциирован с рядом серьёзных заболеваний и выделяется при респираторных, урологических инфекциях, бактериемии, эндокардитах и др. [7]. Бактерия представляет интерес и как активный член полимикробных бактериальных сообществ, который воздействует на метаболизм окружающих микроорганизмов, в том числе путём антагонистического подавления представителей других видов (межвидовой антагонизм). Яркий пример такого сообщества наблюдается при муковисцидозе, где *S. maltophilia* колонизирует респираторный тракт пациентов и часто сосуществует с *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cenocepacia*, микобактериями нетуберкулёзного комплекса и др. [8, 9].

Патогенетический базис бактерии определяется факторами вирулентности — молекулярными структурами, обеспечивающими развитие инфекционного процесса. *S. maltophilia* обладает достаточно широким спектром факторов вирулентности (или факторов, потенциально связанных с вирулентностью), в число которых входят поверхност-

<sup>1</sup> Palleroni N.J. *Stenotrophomonas* // *Bergey's Manual of Systematic of Archaea and Bacteria*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm01237>

ные структуры бактериальной клетки (липополисахариды (ЛПС), пили/фимбрии и флагеллы (жгутики), продукция внеклеточных энзимов (в частности, протеаз, эластаз, липаз, ДНК- и РНКаз, фибринолизина), способность формировать биоплёнки на абиотических поверхностях и на тканях макроорганизма и осуществлять секрецию во внешнюю среду малых молекул через QS-системы (quorum sensing), получившие название «диффузный сигнальный фактор» (diffusible signal factor — DSF) [6, 11].

### Адгезины как фактор вирулентности

Ключевым этапом первоначального взаимодействия «микроорганизм–хозяин» служит адгезия — присоединение бактерии к клеткам ткани макроорганизма. Уже на фазе адгезии бактерии иницируют собственные биохимические процессы, направленные на пролиферацию, инвазию, секрецию токсинов и активацию ответных сигнальных каскадов клеток хозяина.

Бактериальные факторы адгезии (адгезины) представлены белками и ЛПС. Белковые адгезины подразделяются на фимбриальные и афимбриальные. Липополисахаридные и полисахаридные адгезины ассоциированы с клеточной оболочкой (клеточной стенкой, наружной мембраной и капсулой). Следует отметить, что функции ЛПС в патогенезе не ограничиваются первичным взаимодействием «бактерия–макроорганизм»: их значимая роль сохраняется и на последующих этапах инфекционного процесса.

ЛПС (эндотоксин) *S. maltophilia* состоит из липида А, корового олигосахарида и О-антигена (О-полисахарида) [12, 13]. Липид А в составе ЛПС является потенциальным индуктором продукции макрофагами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что было продемонстрировано V.J. Waters и соавт. на мышинной модели [14]. Несмотря на относительно невысокую инвазивность *S. maltophilia*, уровень ФНО- $\alpha$  после стимуляции клеточной линии макрофагов RAW очищенным липидом А *S. maltophilia* был значительно выше уровня, полученного при стимуляции липидом А, выделенным из референсного штамма *P. aeruginosa* PAO1 [14]. Коровые олигосахариды играют важную роль в формировании структуры ЛПС, а следовательно, и вирулентности. Для многих микроорганизмов установлено, что дефектные формы коровых олигосахаридов приводят к существенному снижению вирулентности или возникновению авирулентных штаммов, например, *P. aeruginosa* [15] и *Bordetella bronchiseptica* [16]. Не менее важный вклад в формирование вирулентности вносят О-антигены, полная утрата которых или наличие дефектов в их структуре, обусловленных нарушением биосинтеза, может снижать вирулентность микроорганизма, что продемонстрировано, в частности, на видах *Burkholderia pseudomallei* [17], *P. aeruginosa* [15], *Brucella abortus* [18]. ЛПС раз-

личных штаммов *S. maltophilia* отличаются значительной гетерогенностью: известен по меньшей мере 31 вариант О-антигена [19].

В процессах метаболизма сахаров и включения их в ЛПС у *S. maltophilia* задействованы ряд генов. Ген *spgM*, кодирующий бифункциональный энзим фосфоглюкомутазу/фосфоманномутазу, аналогичен гену *algC*, ответственному за синтез алгината у *P. aeruginosa* [13, 20]. В биосинтезе О-антигена важная роль отводится двум оперонам: *rmlBACD* и *xanAB*. Т.Р. Huang и соавт., выполнив анализ SDS-PAGE очищенных ЛПС из штаммов *S. maltophilia* с мутациями в генах *rmlA*, *rmlC* и *xanB*, установили, что эти гены непосредственно участвуют в контроле биосинтеза О-антигена, а ген *xanB* также задействован в синтезе коровой компоненты ЛПС [21]. Авторами показано, что оба оперона также влияют на синтез продуцируемых *S. maltophilia* экзополисахаридов — ключевых составляющих биоплёнок.

Кроме поверхностных ЛПС, в стадии адгезии задействованы флагеллы (жгутики). *S. maltophilia* имеет от одной до нескольких флагелл, расположенных на полюсе(ах) бактериальной клетки, которые, в частности, способствуют первичному присоединению к клеткам слизистой трахеи мышей и индуцируют специфический иммунный ответ макроорганизма [22, 23]. При инфицировании мышей линии BALB/c очищенным флагеллином *S. maltophilia* через 4 ч у животных регистрировали повышенный уровень цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) -1 $\beta$ , -10 и ФНО- $\alpha$ . Также увеличивалось число нейтрофилов, лейкоцитов и моноцитов, что повышало неспецифическую защиту мышей как от *S. maltophilia*, так и от *Staphylococcus aureus* [24].

А. Pompilio и соавт. сравнивали тяжесть заболевания мышей при аэрозольном инфицировании диким штаммом *S. maltophilia* SM111 и мутантным вариантом ( $\Delta$ *fliI*), лишённым флагелл. Авторы не обнаружили статистически значимых отклонений в потере животными массы, равно как и в повреждении лёгочной ткани и уровне смертности, хотя значения ФНО- $\alpha$  были выше у животных, инфицированных диким штаммом. В результате авторы сделали своеобразное предположение, что наличие флагелл (следовательно, и подвижность) могут быть не связаны с вирулентными свойствами *S. maltophilia* в патогенезе заболеваний лёгких [25]. Гипотетически допустимо, что при хронической инфекции микроорганизм, лишённый такого значимого иммуногенного фактора, как флагеллин, будет иметь преимущества за счёт снижения иммунного ответа хозяина, что, в частности, наблюдали у не продуцирующих флагеллы штаммов *P. aeruginosa* от пациентов с мукковисцидозом [26]. Однако большинство работ указывают на позитивную корреляцию между подвижностью и первичной адгезией, например [22, 23, 27].

По всей видимости, упомянутое выше предположение об отсутствии связи между наличием флагелл и вирулентными свойствами *S. maltophilia* может распространяться только на более поздние, хронические стадии инфекции, когда предшествующие заболеванию этапы адгезии микроорганизма уже пройдены.

Подвижность *S. maltophilia* и уровень экспрессии флагеллинов зависят от факторов внешней среды и контролируются сложной и не полностью изученной генетической системой. Достаточно давно установлено, что в регуляции экспрессии участвует циклический дигуанозинмонофосфат (с-di-GMP) — важная сигнальная молекула (вторичный мессенджер), контролирующая физиологию микроорганизма, его подвижность и процесс образования биоплёнок [28]. Высокая концентрация с-di-GMP в клетке ассоциирована со снижением подвижности [29].

Внутриклеточная концентрация с-di-GMP регулируется изменением активности двух классов энзимов: дигуанилатциклаз и фосфодиэстераз. Первые синтезируют с-di-GMP из 2 молекул гуанозинтрифосфата, а фосфодиэстеразы гидролизуют с-di-GMP до линейного дигуанозинмонофосфата или гуанозинмонофосфата (GMP) [30–32].

Для ряда микроорганизмов известны некоторые генетические детерминанты, так называемые мастер-регуляторы и их гомологи, которые инициируют и регулируют экспрессию генов флагеллинов, например, *flaA* (*fleQ*) у *P. aeruginosa* и *Vibrio cholera*, *flaK* и *flaM* у *V. parahaemolyticus* [33–36]. Для *S. maltophilia* механизмы, которыми с-di-GMP контролирует синтез и количество флагелл, остаются малоизученными, и лишь считанные работы посвящены фундаментальным аспектам их функционирования.

В 2014 г. J. Yang и соавт. установили, что регулирование экспрессии флагеллярных генов у *S. maltophilia* осуществляется гомологичным с *P. aeruginosa* мастер-регулятором FleQ (Smlt2295) [37]. Этот транскрипционный фактор (энхансер-связывающий белок), действующий в комплексе с предполагаемой АТФазой FleN, ингибируется, связываясь с с-di-GMP, что, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии флагеллярных генов и способствует инициации формирования биоплёнок. В отсутствие с-di-GMP, т.е. в несвязанном состоянии, ситуация меняется на противоположную: FleQ способствует повышению экспрессии флагеллинов и, соответственно, снижает способность к «оседлому» образу жизнедеятельности в биоплёнках.

W. Liu и соавт. продемонстрировали наличие корреляции между повышенной экспрессией гена *bsmR* (регуляторного белка, фосфодиэстеразы с EAL-связывающим доменом) и увеличением подвижности, а также снижением способности к агрегации у штамма *S. maltophilia* CGMCC 1.1788 [38]. Таким образом, BsmR выступает в роли негатив-

ного регулятора образования биоплёнок. Оперон *bsmR* контролирует экспрессию по меньшей мере 349 генов, 34 из которых участвуют в синтезе флагеллинов под позитивной регуляцией транскрипционного фактора FsnR, который инициирует транскрипцию, связываясь с промотерными регионами двух оперонов: *smlt2303* и *smlt2318* [39, 40].

В 2022 г. X. Zhang и соавт. проанализировали гены, потенциально влияющие на уровень с-di-GMP у *S. maltophilia*, а именно кодирующие белки, содержащие домены GGDEF, EAL и HD-GYP [41]. Авторы обнаружили в геноме микроорганизма 33 гена с искомыми последовательностями и сконструировали мутантные штаммы с инактивированными генами. Из 33 мутантных штаммов 13 обладали пониженной подвижностью, что свидетельствовало о потенциальной роли соответствующих генов в её регуляции. Кроме того, в результате анализа дигуанилатциклаз и фосфодиэстераз авторы идентифицировали новую Fe<sup>2+</sup>-зависимую фосфодиэстеразу SisP, которая при повышении концентрации катионов железа прямо пропорционально увеличивала свою ферментативную активность, т.е. дозозависимо гидролизовала с-di-GMP.

Фимбрии типа I (SMF-1) играют роль адгезинов, обеспечивая закрепление *S. maltophilia* на эпителиальных клетках. В частности, было показано, что адгезия к биотическим и абиотическим поверхностям ингибируется в присутствии анти-SMF-1-антител [42]. Фимбрии также вовлечены в гемагглютинацию и формирование биоплёнок [42], а введение фимбрина мышам линии BALB/c стимулировало у последних выработку ИЛ-1β, ФНО-α и увеличение активности фагоцитов [43]. Важно отметить, что, в отличие от клинических изолятов, штаммы *S. maltophilia*, выделенные из окружающей среды, были лишены подобных фимбрий [44], что предполагает их значимую роль в адгезии/колонизации респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом.

Производство фимбрий у *S. maltophilia* контролируется опероном *smlt0706–smlt0709* [45]. Несмотря на то что аминокислотные последовательности фимбрина у *S. maltophilia* схожи с последовательностями патогенных штаммов *E. coli*, N-терминальный регион белка SMF-1 у *S. maltophilia* значительно отличается от других бактериальных семейств (50–61% соответствия), что предполагает достаточно сильную филогенетическую удалённость данного вида [42].

Пили IV типа также играют важную роль при адгезии *S. maltophilia* к биотическим и абиотическим поверхностям, в том числе при формировании биоплёнок [46]. Невзирая на то что пили IV типа рассматриваются многими авторами как важный фактор вирулентности, значимых корреляций между вирулентностью и наличием семейства генов *pil*, ассоциированных с формированием пилей, у

*S. maltophilia* не обнаружено. Феномен формирования более массивных биоплёнок у штаммов с повышенной подвижностью был описан А. Pompilio и соавт., но данное явление наблюдали на малой выборке штаммов, выделенных из образцов мокроты больных муковисцидозом [5]. Из 9 изученных штаммов, не обладающих подвижностью, только 2 не образовывали биоплёнки. Авторы сделали заключение о том, что подвижность не является обязательным фактором, влияющим на способность образовывать биоплёнки. В то же время штаммы *S. maltophilia*, выделенные при других заболеваниях, обладали повышенной способностью формировать биоплёнки в сравнении с изолятами от больных муковисцидозом. Очевидно, здесь следует уточнить, что многие авторы под подвижностью подразумевают как «плавательную активность», так и «подёргивание» бактериальной клетки.

### Системы секреции и экстрацеллюлярные энзимы

Клинические штаммы *S. maltophilia* продуцируют сидерофоры, протеазы (StmPr1-4), липазы (включая фосфолипазы С и D), нуклеазы, желатиназу, эластазу, фибролизин/стрептокиназу, эстеразы, гиалуронидазы, гемолизин и цитотоксины, которые выступают как факторы вирулентности и способствуют колонизации и персистенции микроорганизма, участвуя в адгезии, повреждении и уничтожении клеток хозяина, захвате ионов железа, необходимых для бактериального размножения [47, 48].

Основываясь на данных геномного секвенирования, из 9 известных бактериальных систем секреции у *S. maltophilia* обнаружены системы типов I, II, IV, V и VI [45, 49, 50]. Если для многих микроорганизмов роль систем секреции в формировании вирулентности хорошо известна, то для *S. maltophilia* она достаточно подробно описана только для систем II (Xps type II) и IV типов.

Клинический штамм *S. maltophilia* K279a обладает системой T2SS (гены *gsp* и *xps*), посредством которой секретируются по меньшей мере 7 белков, в число которых входят три сериновые протеазы StmPr1-3, которые вызывают цитотоксический эффект в эпителиальных клетках лёгких, деградацию фибронектина, фибриногена и ИЛ-8 [51, 52]. Известна и продуцируемая *S. maltophilia* протеаза StmPr4, но функциональная её роль пока не выяснена [53, 54].

*S. maltophilia* продуцирует 13 потенциальных антибактериальных белков-эффекторов. При этом кодирующие их нуклеотидные последовательности высоко консервативны для разных штаммов *S. maltophilia* [55]. Данные эффекторы вырабатываются системой секреции IV типа (T4SS), которая обнаружена как у штаммов, выделенных из природных источников, так и у клинических изолятов

*S. maltophilia* [56]. Эта система, называемая VirB/D4 T4SS, схожа с T4SS у бактерий наиболее близкого рода *Xanthomonas* и кодируется хромосомными генами *virB1-virB11* и *virD4*. Белки-эффекторы секретируются системой T4SS в окружающую среду или прямым контактным путем непосредственно в бактериальную клетку-конкурент, реализуя тем самым межвидовой антагонизм.

Межвидовой антагонизм, присущий *S. maltophilia*, изящно описали М.У. Nas и соавт. [56]. Авторы показали, что штаммы *S. maltophilia*, используя T4SS, вызывали гибель природного изолята *P. aeruginosa* 7700, штаммов *P. aeruginosa* PAO1 и *P. aeruginosa* ПАК. Интересно, что *S. maltophilia* оказывает влияние и на некоторые другие виды рода *Pseudomonas*, но весьма избирательно. Например, *S. maltophilia* убивает *P. mendocina*, но не *P. fluorescens*, *P. putida* или *P. stutzeri*.

Заслуживает внимания факт выделения из упомянутых выше 13 антибактериальных эффекторов *S. maltophilia* двух потенциальных белков — RS14245 и RS14255, обладающих бактерицидными свойствами в отношении представителей родов *Pseudomonas* и *Escherichia*. Нейтрализованные при помощи блокирующих белков эффекторы RS14245 и RS14255 при добавлении в среду не приводили к гибели лабораторных и клинических штаммов *P. aeruginosa* и *E. coli*. Мутантные штаммы, лишённые этих белков или системы T4SS, обладали значительно сниженными бактерицидными свойствами [55].

Полученные данные интересны с различных точек зрения. С одной стороны, секреция эффекторов, подавляющих иные бактериальные виды, является значимым фактором, повышающим вирулентность *S. maltophilia*; с другой — выделение и изучение таких эффекторов потенциально может быть использовано для создания новых противомикробных препаратов для таргетной (адресной) терапии инфекций, вызванных псевдомонадами и эшерихиями.

Следует отметить, что система T4SS используется *S. maltophilia* не только для конкурентного межвидового ингибирования. Продукты данной системы выполняют и другие важные функции — ингибируют апоптоз в эпителиальных клетках хозяина и иницируют его в макрофагах [56].

### Биоплёнки

При формировании биоплёнок первичная адгезия (слабое обратимое присоединение) планктонных форм *S. maltophilia* наступает уже в течение 30–60 мин. Вторая стадия развивается после 4 ч, при которой с участием полугибких фимбрий, филаментов флагелл и поверхностных ЛПС микроорганизм прочно закрепляется на поверхности. Закрепившиеся клетки начинают продуцировать экзополисахариды, формируя внеклеточный матрикс, а приблизительно через 10 ч образуют первые по-

верхностные микроколонии. Через 18–24 ч процесс переходит в третью стадию, на которой в созревающих биоплёнках происходит дифференциация клеток, образуются микроканалы для транспорта воды, солей, питательных веществ и обмена коммуникационными сигнальными молекулами (QS), о которых будет сказано ниже. На последней стадии созревшие биоплёнки порционно «отпочковывают» планктонные формы бактерий, которые за счёт присущей им подвижности начинают распространяться и колонизировать новые ниши [20].

В 2020 г. L. Ramos-Negazy и соавт., проанализировав созданную ими библиотеку мутантных транспозонов, идентифицировали ген *gpmA*, кодирующий фосфоглицератмутаза — гликолитический фермент, потенциально участвующий в начальных стадиях формирования биоплёнок как на полистироле, так и на линии человеческих эпителиальных клеток бронхов [57]. Штаммы *S. maltophilia* с нокаутированным геном *gpmA* в первые часы обладали существенно сниженной скоростью образования биоплёнок в сравнении со штаммом дикого типа. Интересно, что через 6 ч разница в скорости образования биоплёнок у штаммов дикого и мутантного типов полностью нивелировалась, что предполагает участие гена *gpmA* как медиатора на начальных этапах адгезии и образования биоплёнок [57, 58].

A. Pomilio и соавт. проанализировали 85 штаммов, выделенных как от больных муковисцидозом, так и при других инфекциях. Подавляющее большинство всех штаммов (88,2%) образовывали биоплёнки в тесте на планшетах. При этом штаммы, ассоциированные с муковисцидозом, демонстрировали меньшую оптическую плотность биоплёнок, но обладали большей множественной устойчивостью в сравнении с «немукковисцидозными» штаммами [59]. Вероятно, усиленное образование биоплёнок может служить защитным механизмом выживания именно для чувствительных микроорганизмов.

Анализ транскриптомных профилей клеток из биоплёнок (в сравнении с планктонными формами) показал, что лишь относительно малая доля генов вовлечена в переход к существованию в биоплёнках: уровень экспрессии снижается у 1–3% генов и увеличивается у 6–9% генов [60]. Тем не менее анализ имеющихся сведений о роли многочисленных факторов вирулентности приводит к заключению о том, что переход клеток от планктонного образа жизни к «оседлому» в биоплёнках инициируется множеством механизмов, которые требуют дальнейшего изучения.

### Эффлюкс-помпы как факторы вирулентности

Как правило, эффлюкс-помпы принято рассматривать в числе механизмов, обеспечивающих ми-

кроорганизму устойчивость к противомикробным препаратам. Тем не менее функции некоторых типов эффлюкс-помп более широкие — они выходят за рамки, определённые термином «антибиотикорезистентность», и вовлечены в молекулярные механизмы формирования вирулентных свойств.

Эффлюкс-помпы вносят существенный вклад в природную устойчивость *S. maltophilia* к противомикробным препаратам. Обнаруженные у бактерии помпы различных типов выводят широкий спектр препаратов: фторхинолоны, тетрациклин и доксорубин под контролем SmrA-помпы; аминогликозиды, макролиды и полимиксины — посредством принадлежащей к этому же семейству ABC-помп (от ATP-binding cassette) MacABCsm [61].

Помпа EmrCABsm из суперсемейства транспортеров MFS (major facilitator superfamily) ответственна за вывод налидиксовой кислоты, эритромицина, карбонил-цианид-3-хлорфенилгидразона и тетрахлорсалициланилида [62]. FusA (тип ABC) выводит фузариевую кислоту [63]. Кроме того, *S. maltophilia* имеет 8 типов помп RND-типа (Sme\*), для 7 из которых (кроме SmeMN) их роль в формировании антибиотикорезистентности уже установлена. Кроме перечисленных выше противомикробных препаратов они также участвуют в транспорте сульфаметоксазола, хлорамфеникола, триметоприма и триметоприм-сульфаметоксазола [64].

Интересно отметить, что эффлюкс-помпы SmeYZ и MacABCsm, кроме известной (и считающейся в настоящее время основной) функции вывода ксенобиотиков из бактериальной клетки, оказывают влияние и на формирование флагелл, подвижность *S. maltophilia* и образование биоплёнок. При этом MacABCsm отличается от гомологичных помп других микроорганизмов. В частности, экспрессия её оперона конститутивна, имеет «врождённую» природу, и помпа обладает собственным оригинальным внешним мембранным белком MacCsm. Кроме того, в сравнении с гомологичной помпой MacAB-TolC из *E. coli*, она, как уже отмечалось, имеет расширенный спектр выводимых антибиотиков, включая макролиды, аминогликозиды и полимиксины [61].

Ещё одна заслуживающая внимания функция эффлюкс-помп была описана C.J. Wu и соавт., которые показали, что помпы SmeYZ, SmeDEF и SbiAB оказывают влияние на секрецию сидерофора стенобактина и утилизацию ионов железа [65].

Для некоторых микроорганизмов продемонстрирована роль эффлюкс-помп, в частности, их внешних мембранных структур — поринов — в увеличении инвазивных свойств бактерий [66] и защите последних от фагоцитоза [67], но для *S. maltophilia* такой информации не опубликовано.

Новые полученные данные свидетельствуют о том, что сложившееся у нас представление об основной функции эффлюкс-помп, сводящейся толь-

ко к выводу из клетки ксенобиотиков, не является абсолютной догмой и требует критического пересмотра и дальнейшего изучения.

### Связь факторов вирулентности с доступностью железа

Железо является жизненно необходимым элементом для нормального метаболизма неферментирующих глюкозу грамотрицательных бактерий, включая *S. maltophilia*. Конкуренция за железо между бактериями и организмом хозяина при хронических инфекциях может негативно влиять на организм хозяина. Захват железа бактериями может сопровождаться как местными повреждениями тканей, так и системными поражениями, например, выраженными анемиями. Поэтому системы, обеспечивающие захват и транспорт железа внутрь бактериальной клетки, рассматриваются как значимые факторы вирулентности [68].

У *S. maltophilia* обнаружены сидерофор- и гем-опосредованные системы транспорта в бактериальную клетку ионов железа. Опероном *entAFDBEC* кодируется синтез сидерофора энтеробактина, относящегося к классу катехоламинов, связывающего и переносащего  $Fe^{3+}$  в бактериальную клетку. Гем-опосредованная система находится под контролем оперонов *hgbBC* и, вероятно, *hmuRSTUV* [69].

Очень интересно, что система захвата железа не только сама является фактором вирулентности, но и может индуцировать активность других механизмов, ответственных за вирулентные свойства. Это происходит при дефиците железа в окружающей среде. Например, в лёгочной ткани при наличии в микроокружении железосвязывающих белков человека (трансферрин, лактоферрин), снижающих уровень свободного железа в среде, микроорганизм становится более вирулентным [70, 71]. В частности, при дефиците железа референс-штамм *S. maltophilia* K279a продуцировал повышенное количество экзополисахаридов, сигнальных молекул DSF и формировал более утолщённые и массивные биоплёнки [69, 71]. Установлено, что в регуляции такого метаболического изменения задействованы железообеспечивающая система *Fur* и транскрипционный регулятор  $\sigma$ -фактор, а от биодоступности железа потенциально зависит ответ микроорганизма на окислительный стресс и секреция экстрацеллюлярных энзимов [69, 71].

### Система Quorum Sensing

Как большинство грамотрицательных бактерий, *S. maltophilia* (в частности, референс-штамм K279a) обладает QS-системой — уникальным сигнальным механизмом межклеточного бактериального обмена информацией [72]. Система отвечает за продукцию внеклеточных сигнальных молекул,

называемых аутоиндукторами, их детекцию и ответ (изменение экспрессии определённых генов) на появление сигнальных молекул в среде. Аутоиндукторы накапливаются в среде, и при достижении некоей пороговой концентрации окружающие бактериальные клетки способны их детектировать. Посредством такого обмена сигнальными молекулами клетки регулируют свои метаболические механизмы, отвечающие за колонизацию и вирулентность, включая изменение подвижности, образование биоплёнок, продукцию экстрацеллюлярных эффекторов и резистентные свойства [73, 74].

T.P. Huang и соавт. установили, что основной молекулой в QS-системе у *S. maltophilia* является аутоиндуктор DSF, представляющий собой *cis*- $\Delta^2$ -11-метил-лауриновую кислоту — одноосновную насыщенную жирную кислоту, синтез которой регулируется генами *rpfF* и *rpfB* (от regulation of pathogenicity factors) [72]. За синтез собственного DSF и узнавание «чужих» сигнальных молекул ответственен генный кластер *rpf* — регулятор факторов вирулентности, для которого известны два варианта: *rpf1* и *rpf2*, делящие всю популяцию *S. maltophilia* на фено- и генотипически отличающиеся субпопуляции [74]. Кластер *rpf* кодирует синтез RpfF-синтазы и двукомпонентной системы RpfC/RpfG, отвечающих за детекцию и трансдукцию DSF. В активной форме RpfG-фосфодиэстераза гидролизует *c*-di-GMP до линейного GMP, таким образом регулируя экспрессию ряда генов вирулентности [75]. Здесь необходимо отметить, что только штаммы с вариантом гена *rpf-1* изначально способны продуцировать DSF в детектируемом количестве без внешнего стимула и, следовательно, контролировать образование биоплёнок, а также подвижность и вирулентность окружающих бактерий [74, 76]. У штаммов с *rpf-2* N-терминальный (сенсорный) конец RpfF-синтазы укорочен. Предполагается, что таким штаммам с редуцированным сенсорным доменом для выработки в среде собственных сигнальных молекул (DSF) требуется предварительная активация иэвне (например, под воздействием DSF от других бактерий или от штаммов *S. maltophilia* с системой *rpf-1*) [76].

Интересно отметить, что штаммы, несущие *rpf-2*-вариант гена (в частности, генотипы C), проявляли больший уровень устойчивости к численности и повышенную вирулентность в отношении личинок восковой моли *Galleria mellonella*, которые используются в качестве одной из моделей для оценки вирулентности. По всей видимости, это связано с повышенной способностью *rpf-2*-штаммов образовывать биоплёнки [77]. В то же время на другой модели определения вирулентности, в которой используются нематоды *Caenorhabditis elegans*, такой ассоциации не выявлено [77]. Генотипирование и идентификация варианта *rpf* являются полезными

и важными инструментами эпидемиологического мониторинга, при котором следует учесть, что штаммы *S. maltophilia* потенциально могут обмениваться кластерами *rpf* путём рекомбинации при горизонтальном переносе генов [76].

У *S. maltophilia* обнаружена двухкомпонентная сигнальная система трансдукции, названная BfmA–BfmK (Smlt4209–Smlt4208). Транскрипционный фактор BfmA, входящий в систему, связывается с промотерным регионом *bfmA–bfmK* и *Smlt0800 (acoT)* — геном, кодирующим ацил-коэнзим А-тиоэстеразу, которая ассоциирована с образованием биоплёнок [40].

В отличие от *P. aeruginosa*, у *S. maltophilia* не обнаружено полноценной канонической QS-системы LuxI/LuxR, основанной на сигнальных молекулах ацил-гомосерин лактонов. Тем не менее Р. Martínez и соавт., выполнив сравнительный анализ геномов, показали, что у *S. maltophilia* присутствует схожий с регулятором LuxR ген *smlt1839*, кодирующий регулятор SmoR (*Stenotrophomonas maltophilia* orphan regulator), который *in vitro* связывал синтетический лактон охo-C8-HSL, природный аналог которого синтезирует *P. aeruginosa*. Добавление же концентрированного супернатанта среды, на которой культивировалась *P. aeruginosa*, продуцирующая лактоны, стимулировало повышенную подвижность *S. maltophilia* на чашках Петри [78]. Другими словами, несмотря на отсутствие канонической системы LuxI/LuxR, собственные гомологичные системы межклеточного обмена позволяют *S. maltophilia* распознавать QS-сигнальные молекулы других видов с системой LuxI/LuxR. Гипотетически возможно, что эти системы связаны с T4SS и в определённых условиях могут инициировать секрецию эффекторов, нацеленных на ингибирование роста конкурентов (см. выше).

Рассматривая систему DSF у *S. maltophilia*, следует упомянуть феномен секреции через везикулы внешней мембраны [79]. Везикулы представляют собой малые наноструктуры, секретируемые бактериями, способные переносить нуклеиновые кислоты, белки и иные молекулы, например β-лактамазы. S. Devos и соавт. обнаружили, что в присутствии имипенема *S. maltophilia* секреция этих везикул резко увеличивается [80]. Интересен и состав обнаруженных переносимых в них молекул: это были кодируемые хромосомами два типа β-лактамаз, белки внешней мембраны и флагеллины Smlt0387 и Smlt0184. Эти флагеллины являются гомологами Ax21 — белка, влияющего на подвижность и образование биоплёнок у *Xanthomonas oryzae*. Функциональная роль этого белка для *S. maltophilia* пока не установлена, но предполагается, что его секреция инициируется DSF. Саму же систему секреции через везикулы относят к потенциальным факторам вирулентности на основе данных, что она

влияет на подвижность и образование биоплёнок *X. oryzae* [81].

## Заключение

В последнее десятилетие изучению механизмов вирулентности *S. maltophilia* уделяется пристальное внимание. Природная множественная лекарственная устойчивость микроорганизма, его быстрая адаптация к неблагоприятным условиям окружающей среды и к новым нишам обитания, изящное переключение бактерией метаболических процессов — всё это вызывает немалый интерес как у специалистов, изучающих фундаментальные механизмы вирулентности, так и у клинических исследователей.

Обсуждая вирулентные свойства *S. maltophilia*, необходимо учитывать, что эта бактерия характеризуется выраженной внутривидовой вариабельностью: штаммы, выделенные в одном госпитале и даже от одного пациента, могут принадлежать к достаточно отдалённым филогенетическим группам и иметь разные фенотипы [4]. В качестве вероятных причин такой гетерогенности рассматривается быстрое накопление адаптивных мутаций, возникающих под влиянием селективного давления госпитальных условий или организма-хозяина, и горизонтальный перенос генов. Понимание молекулярных процессов, обеспечивающих быструю адаптацию и, соответственно, выживание микроорганизма в неблагоприятных условиях, позволит обнаружить потенциальные мишени для разработки новых антибактериальных препаратов, а также лучше понять межвидовые взаимодействия при полимикробных инфекциях и установить механизмы переключения метаболических путей при переходе оппортунистических патогенов от «природного» образа жизни к инфекционной интервенции.

В настоящем обзоре мы в кратком изложении представили актуальные данные, затрагивающие молекулярные аспекты факторов вирулентности *S. maltophilia*, для краткости не касаясь при этом механизмов антибиотикорезистентности. Надеемся, что обзорная статья будет интересна молекулярным биологам, клиническим микробиологам и биохимикам.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Gröschel M.I., Meehan C.J., Barilar I., et al. The phylogenetic landscape and nosocomial spread of the multidrug-resistant opportunist *Stenotrophomonas maltophilia*. *Nat. Commun.* 2020;11(1): 2044. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15123-0>
2. Ryan R.P., Monchy S., Cardinale M., et al. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009;7(7):514–25. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2163>
3. Turrientes M.C., Baquero M.R., Sánchez M.B., et al. Polymorphic mutation frequencies of clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* populations. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010;76(6):1746–58. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.02817-09>

4. Pompilio A., Crocetta V., Ghosh D., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* phenotypic and genotypic diversity during a 10-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Front. Microbiol.* 2016;7:1551.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01551>
5. Pompilio A., Pomponio S., Crocetta V., et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis: Genome diversity, biofilm formation, and virulence. *BMC Microbiol.* 2011;11:159.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-159>
6. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* — a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2019;51(3):168–78.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1531145>
7. Brooke J.S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25(1):2–41.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
8. Goss C.H., Mayer-Hamblett N., Aitken M.L., et al. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):955–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2003.017707>
9. Coutinho H., Falcão-Silva V.S., Gonçalves G. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *Int. Arch. Med.* 2008;1(1):24.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-7682-1-24>
10. Looney W.J. Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *Br. J. Biomed. Sci.* 2005;62(3):145–54.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732702>
11. Brooke J. Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021;34(3):e0003019.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00030-19>
12. Neal D.J., Wilkinson S.G. Lipopolysaccharides from *Pseudomonas maltophilia* structural studies of the side-chain, core, and lipid-a regions of the lipopolysaccharide from strain NCTC 10257. *Eur. J. Biochem.* 1982;128(1):143–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1982.tb06944.x>
13. McKay G.A., Woods D.E., MacDonald K.L., Poole K. Role of phosphoglucomutase of *Stenotrophomonas maltophilia* in lipopolysaccharide biosynthesis, virulence, and antibiotic resistance. *Infect. Immun.* 2003;71(6):3068–75.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3068-3075.2003>
14. Waters V.J., Gómez M.I., Soong G., et al. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect. Immun.* 2007;75(4):1698–703.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.01469-06>
15. Goldberg J.B., Coyne M.J., Neely A.N., Holder I.A. Avirulence of a *Pseudomonas aeruginosa* algC mutant in a burned-mouse model of infection. *Infect. Immun.* 1995;63(10):4166–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.63.10.4166-4169.1995>
16. West N.P., Jungnitz H., Fitter J.T., et al. Role of phosphoglucomutase of *Bordetella bronchiseptica* in lipopolysaccharide biosynthesis and virulence. *Infect. Immun.* 2000;68(8):4673–80.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.68.8.4673-4680.2000>
17. DeShazer D., Brett P.J., Woods D.E. The type II O-antigenic polysaccharide moiety of *Burkholderia pseudomallei* lipopolysaccharide is required for serum resistance and virulence. *Mol. Microbiol.* 1998;30(5):1081–100.  
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01139.x>
18. Ugalde J.E., Czibener C., Feldman M.F., Ugalde R.A. Identification and characterization of the *Brucella abortus* phosphoglucomutase gene: role of lipopolysaccharide in virulence and intracellular multiplication. *Infect. Immun.* 2000;68(10):5716–23.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.68.10.5716-5723.2000>
19. Winn A.M., Wilkinson S.G. Structures of the O4 and O18 antigens of *Stenotrophomonas maltophilia*: a case of enantiomeric repeating units. *Carbohydr. Res.* 2001;330(2):215–21.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)00287-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)00287-1)
20. Flores-Treviño S., Bocanegra-Ibarias P., Camacho-Ortiz A., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: its role in infectious diseases. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2019;17(11):877–93.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1685875>
21. Huang T.P., Somers E.B., Wong A.C.L. Differential biofilm formation and motility associated with lipopolysaccharide/exopolysaccharide-coupled biosynthetic genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Bacteriol.* 2006;188(8):3116–20.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.188.8.3116-3120.2006>
22. de Oliveira-Garcia D., Dall'Agnol M., Rosales M., et al. Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Emerg. Infect. Dis.* 2002;8(9):918–23.  
DOI: <https://doi.org/10.3201/eid0809.010535>
23. Zgair A.K., Chhibber S. Adhesion of *Stenotrophomonas maltophilia* to mouse tracheal mucus is mediated through flagella. *J. Med. Microbiol.* 2011;60(7):1032–7.  
DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.026377-0>
24. Zgair A.K., Chhibber S. *Stenotrophomonas maltophilia* flagellin restricts bacterial colonization in BALB/c mouse lung in vivo. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012;66(2):191–200.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00999.x>
25. Pompilio A., Crocetta V., Di Bonaventura G. *Stenotrophomonas maltophilia* mutant lacking flagella remains virulent in DBA/2N mice but is less efficient in stimulating TNF- $\alpha$  expression. *FEMS Microbiol. Lett.* 2018;365(19).  
DOI: <https://doi.org/10.1093/femsle/fny205>
26. Mahenthalingam E., Campbell M.E., Speert D.P. Nonmotility and phagocytic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically colonized patients with cystic fibrosis. *Infect. Immun.* 1994;62(2):596–605.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.62.2.596-605.1994>
27. Pompilio A., Crocetta V., Confalone P., et al. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol.* 2010;10(1):102.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-102>
28. Ross P., Weinhouse H., Aloni Y., et al. Regulation of cellulose synthesis in *Acetobacter xylinum* by cyclic diguanylic acid. *Nature*. 1987;325(6101):279–81.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/325279a0>
29. Cheng S.T., Wang F.F., Qian W. Cyclic-di-GMP binds to histidine kinase RavS to control RavS-RavR phosphotransfer and regulates the bacterial lifestyle transition between virulence and swimming. *PLOS Pathog.* 2019;15(8):e1007952.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007952>
30. Chan C., Paul R., Samoray D., et al. Structural basis of activity and allosteric control of diguanylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(49):17084–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0406134101>
31. Christen M., Christen B., Folcher M., et al. Identification and characterization of a cyclic di-GMP-specific phosphodiesterase and its allosteric control by GTP. *J. Biol. Chem.* 2005;280(35):30829–37.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M504429200>
32. Caly D., Bellini D., Walsh M., et al. Targeting cyclic di-GMP signalling: a strategy to control biofilm formation? *Curr. Pharm. Des.* 2014;21(1):12–24.  
DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140905124701>
33. Arora S.K., Ritchings B.W., Almira E.C., et al. A transcriptional activator, FleQ, regulates mucin adhesion and flagellar gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* in a cascade manner. *J. Bacteriol.* 1997;179(17):5574–81.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.179.17.5574-5581.1997>
34. Hickman J.W., Harwood C.S. Identification of FleQ from *Pseudomonas aeruginosa* as a c-di-GMP-responsive transcription factor. *Mol. Microbiol.* 2008;69(2):376–89.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06281.x>
35. Klose K.E., Mekalanos J.J. Distinct roles of an alternative sigma factor during both free-swimming and colonizing phases

- of the *Vibrio cholerae* pathogenic cycle. *Mol. Microbiol.* 1998;28(3):501–20.  
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00809.x>
36. Stewart B.J., McCarter L.L. *Vibrio parahaemolyticus* FlaJ, a homologue of FlhS, is required for production of a flagellin. *Mol. Microbiol.* 1996;20(1):137–49.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02496.x>
37. Yang J.G., Shih M.S., Kuo W.T., et al. Crystallization of the N-terminal regulatory domain of the enhancer-binding protein FleQ from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Acta Crystallogr. F. Struct. Biol. Commun.* 2014;70(Pt. 3):326–30.  
DOI: <https://doi.org/10.1107/S2053230X14001514>
38. Liu W., Tian X.Q., Wei J.W., et al. BsmR degrades c-di-GMP to modulate biofilm formation of nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4665.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04763-w>
39. Kang X.M., Wang F.F., Zhang H., et al. Genome-wide identification of genes necessary for biofilm formation by nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* reveals that orphan response regulator FsnR is a critical modulator. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015;81(4):1200–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.03408-14>
40. Zheng L., Wang F.F., Ren B.Z., et al. Systematic mutational analysis of histidine kinase genes in the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* identifies BfmAK system control of biofilm development. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016;82(8):2444–56.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.03951-15>
41. Zhang X., Wang Y., Wu Y., et al. Dual regulatory role exerted by cyclic dimeric GMP To control FsnR-mediated bacterial swimming. *MBio.* 2022;13(5):e0141422.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.01414-22>
42. de Oliveira-Garcia D., Dall'Agnol M., Rosales M., et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Microbiol.* 2003;5(9):625–36. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00306.x>
43. Zgair A.K., Al-Adressi A.M.H. *Stenotrophomonas maltophilia* fimbrin stimulates mouse bladder innate immune response. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;32(1):139–46.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1729-0>
44. Nicoletti M., Iacobino A., Prosseda G., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* strains from cystic fibrosis patients: Genomic variability and molecular characterization of some virulence determinants. *Int. J. Med. Microbiol.* 2011;301(1):34–43.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.07.003>
45. Crossman L.C., Gould V.C., Dow J.M., et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol.* 2008;9(4):R74.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-4-r74>
46. Giltner C.L., Nguyen Y., Burrows L.L. Type IV pilin proteins: versatile molecular modules. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012;76(4):740–72.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00035-12>
47. Travassos L.H., Pinheiro M.N., Coelho F.S., et al. Phenotypic properties, drug susceptibility and genetic relatedness of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains from seven hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Appl. Microbiol.* 2004;96(5):1143–50.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02248.x>
48. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* — a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect. Dis.* 2019;51(3):168–78.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1531145>
49. Adamek M., Linke B., Schwartz T. Virulence genes in clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: a genome sequencing and gene expression approach. *Microb. Pathog.* 2014;67–68:20–30.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.02.001>
50. Alavi P., Starcher M.R., Thallinger G.G., et al. *Stenotrophomonas* comparative genomics reveals genes and functions that differentiate beneficial and pathogenic bacteria. *BMC Genomics.* 2014;15(1):482.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-482>
51. DuMont A.L., Karaba S.M., Cianciotto N.P. Type II secretion-dependent degradative and cytotoxic activities mediated by *Stenotrophomonas maltophilia* serine proteases StmPr1 and StmPr2. *Infect. Immun.* 2015;83(10):3825–37.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00672-15>
52. DuMont A.L., Cianciotto N.P. *Stenotrophomonas maltophilia* serine protease StmPr1 induces matrilysis, anokis, and protease-activated receptor 2 Activation in human lung epithelial cells. *Infect. Immun.* 2017;85(12):e00544-17.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00544-17>
53. Windhorst S., Frank E., Georgieva D.N., et al. The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Biol. Chem.* 2002;277(13):11042–9.  
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109525200>
54. Ribitsch D., Heumann S., Karl W., et al. Extracellular serine proteases from *Stenotrophomonas maltophilia*: screening, isolation and heterologous expression in *E. coli*. *J. Biotechnol.* 2012; 157(1):140–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.09.025>
55. Nas M.Y., Gabell J., Cianciotto N.P. Effectors of the *Stenotrophomonas maltophilia* Type IV secretion system mediate killing of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio.* 2021; 12(3):e0150221. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01502-21>
56. Nas M.Y., White R.C., DuMont A.L., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* encodes a VirB/VirD4 type IV secretion system that modulates apoptosis in human cells and promotes competition against heterologous bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 2019;87(9).  
DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00457-19>
57. Ramos-Hegazy L., Chakravarty S., Anderson G.G. Phosphoglycerate mutase affects *Stenotrophomonas maltophilia* attachment to biotic and abiotic surfaces. *Microbes Infect.* 2020;22(1): 60–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.08.001>
58. Di Bonaventura G., Picciani C., Lupetti V., Pompilio A. Comparative proteomic analysis of protein patterns of *Stenotrophomonas maltophilia* in biofilm and planktonic lifestyles. *Microorganisms.* 2023;11(2):442.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020442>
59. Pompilio A., Savini V., Fiscarelli E., et al. Clonal diversity, biofilm formation, and antimicrobial resistance among *Stenotrophomonas maltophilia* strains from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(1):15.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010015>
60. Alio I., Gudzuhn M., Pérez García P., et al. Phenotypic and transcriptomic analyses of seven clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates identify a small set of shared and commonly regulated genes involved in the biofilm lifestyle. *Appl. Environ. Microbiol.* 2020;86(24):e02038-20.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.02038-20>
61. Lin Y.T., Huang Y.W., Liou R.S., et al. MacABCsm, an ABC-type tripartite efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* involved in drug resistance, oxidative and envelope stress tolerances and biofilm formation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69(12):3221–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dku317>
62. Huang Y.W., Hu R.M., Chu F.Y., et al. Characterization of a major facilitator superfamily (MFS) tripartite efflux pump EmrCABsm from *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68(11):2498–505.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkt250>
63. Hu R.M., Liao S.T., Huang C.C., et al. An inducible fusaric acid tripartite efflux pump contributes to the fusaric acid resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *PLoS One.* 2012;7(12):e51053. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051053>
64. Gil-Gil T., Martínez J.L., Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of cur-

- rent knowledge. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2020;18(4):335–47. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730178>
65. Wu C.J., Chen Y., Li L.H., et al. Efflux systems in iron homeostasis of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbiol. Spectr.* 2022;10(3):e0244821. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02448-21>
  66. Hirakata Y., Srikumar R., Poole K., et al. Multidrug efflux systems play an important role in the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Exp. Med.* 2002;196(1):109–18. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20020005>
  67. Brunson D.N., Maldosevic E., Velez A., et al. Porin loss in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates impacts production of virulence factors and survival within macrophages. *Int. J. Med. Microbiol.* 2019;309(3-4):213–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.04.001>
  68. Jurado R.L. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin. Infect. Dis.* 1997;25(4):888–95. DOI: <https://doi.org/10.1086/515549>
  69. Kalidasan V., Joseph N., Kumar S., et al. Iron and virulence in *Stenotrophomonas maltophilia*: all we know so far. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018;8:401. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00401>
  70. Nairz M., Schroll A., Sonnweber T., Weiss G. The struggle for iron — a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol.* 2010;12(12):1691–702. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x>
  71. García C.A., Alcaraz E.S., Franco M.A., Passerini de Rossi B.N. Iron is a signal for *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm formation, oxidative stress response, OMPs expression, and virulence. *Front. Microbiol.* 2015;6:926. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00926>
  72. Huang T.P., Lee Wong A.C. A cyclic AMP receptor protein-regulated cell-cell communication system mediates expression of a FecA homologue in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73(15):5034–40. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00366-07>
  73. Papenfort K., Bassler B.L. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14(9):576–88. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
  74. Huedo P., Yero D., Martínez-Servat S., et al. Two different rpf clusters distributed among a population of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains display differential diffusible signal factor production and virulence regulation. *J. Bacteriol.* 2014;196(13):2431–42. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.01540-14>
  75. Huedo P., Kumar V.P., Horgan C., et al. Sulfonamide-based diffusible signal factor analogs interfere with quorum sensing in *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *Future Med. Chem.* 2019;11(13):1565–82. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0015>
  76. Huedo P., Yero D., Martínez-Servat S., et al. Decoding the genetic and functional diversity of the DSF quorum-sensing system in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front. Microbiol.* 2015;6:761. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00761>
  77. Yero D., Huedo P., Conchillo-Solé O., et al. Genetic variants of the DSF quorum sensing system in *Stenotrophomonas maltophilia* influence virulence and resistance phenotypes among genotypically diverse clinical isolates. *Front. Microbiol.* 2020;11:1160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01160>
  78. Martínez P., Huedo P., Martínez-Servat S., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* responds to exogenous AHL signals through the LuxR solo SmoR (Smlt1839). *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015;5:41. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00041>
  79. McCarthy Y., Dow J.M., Ryan R.P. The Ax21 protein is a cell-cell signal that regulates virulence in the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Bacteriol.* 2011;193(22):6375–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.05949-11>
  80. Devos S., Van Oudenhove L., Stremersch S., et al. The effect of imipenem and diffusible signaling factors on the secretion of outer membrane vesicles and associated Ax21 proteins in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front. Microbiol.* 2015;6:298. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00298>
  81. Park H.J., Lee S.W., Han S.W. Proteomic and functional analyses of a novel porin-like protein in *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. *J. Microbiol.* 2014;52(12):1030–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-014-4442-0>

### Информация об авторах

Михайлович Владимир Михайлович — д.б.н., с.н.с., зам. зав. лаб. биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4894-1304>

Гейдаров Рустам Николаевич — старший лаборант лаб. биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4971-2629>

Бочарова Юлия Александровна — к.м.н., в.н.с. лаб. молекулярной микробиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0197-0255>

Чеботарь Игорь Викторович<sup>✉</sup> — д.м.н., зав. лаб. молекулярной микробиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, [nizarnn@yandex.ru](mailto:nizarnn@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6691-2171>

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 06.10.2023;  
принята к публикации 03.10.2023;  
опубликована 28.10.2023

### Information about the authors

Vladimir M. Mikhailovich — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Deputy Head, Laboratory of biological microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4894-1304>

Rustam N. Geydarov — senior laboratory assistant, Laboratory of biological microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4971-2629>

Julia A. Bocharova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of molecular microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0197-0255>

Chebotar Igor Viktorovich<sup>✉</sup> — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [nizarnn@yandex.ru](mailto:nizarnn@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6691-2171>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 06.10.2023;  
accepted for publication 03.10.2023;  
published 28.10.2023