



## Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<http://dergipark.gov.tr/cusbed>

### Bakterilerde Quorum Sensing ve Antimikrobiyal Dirence Olan Etkisi Mikail YENİÇERİ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Kırşehir

Geliş Tarihi / Received  
10.03.2018

Kabul Tarihi / Accepted  
20.04.2018

Yayın Tarihi / Published  
31.07.2017

**Özet:** Bakterilerde de, diğer canlılar gibi algılama veya bulunduğu çevreye adapte olmasını sağlayan bazı mekanizmalar olduğu bilinmektedir. Quorum Sensing (QS) olarak bilinen bu iletişim kurma aracı bazı bakterilerde özellikle virülans ve biyofilm oluşumu gibi önemli bakteriyel fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bakteriler bilinen tüm antimikrobiallere karşı dirence geliştirmede olağanüstü bir kabiliyete sahiptirler. Bu nedenle, QS'nin engellenmesi, virülansı, biyofilm oluşumunu ve bakteriyel dirence mekanizmalarını azaltarak bakterilerden kaynaklı hastalıkların önlenmesinde önemli bir araç olarak kullanılması gelecekte antimikrobiyal dirence için umut vadetmektedir. Bu derleme çalışmasında, Mikroorganizmalar arasındaki iletişim mekanizması olan Quorum Sensing'in (QS) incelenmesi ve bu iletişim mekanizmasının antimikrobiyal dirence olan etkisi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bakteri, Quorum Sensing, Antimikrobiyal Dirence

#### Quorum Sensing in Bacteria and The Effect of Antimicrobial Resistance

**Abstract:** Bacteria are also known to have some mechanisms that allow them to be perceived or adhered to the surrounding environment, like other living things. This communication tool, known as Quorum Sensing (QS), has been associated with important bacterial phenotypes, particularly virulence and biofilm formation, in some bacteria. In addition, bacteria have an exceptional ability to develop resistance to all known antimicrobials. Therefore, the use of QS as an important tool in the prevention of bacterial diseases by reducing virulence, biofilm formation and bacterial resistance mechanisms is promising for antimicrobial resistance in the future. In this review study, the investigation of Quorum Sensing (QS), the communication mechanism between microorganisms and the effect of this communication mechanism on antimicrobial resistance is discussed.

**Keywords:** Bacteria, Quorum Sensing, Antimicrobial Resistance

Sorumlu yazar: Mikail Yeniçeri,  
Adres: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi,  
e-mail: myeniceri@ahievran.edu.tr

#### 1. GİRİŞ

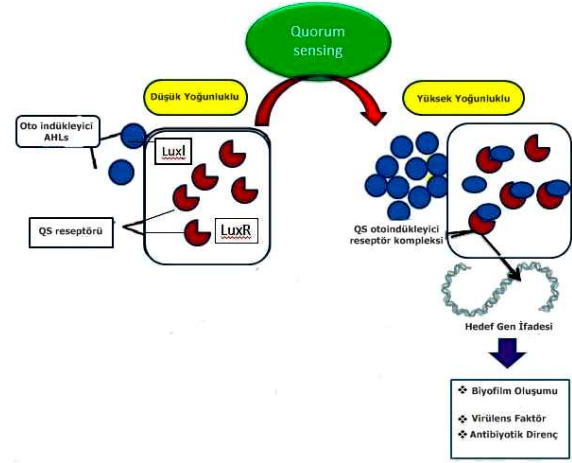
Yüksek canlılarda doku, organ ve vücudun hücresel bir yanıt üretebilmesi için her zaman hücreler arası sinyalleşmeler kullandığı bilinmektedir. İnsan vücudundaki hücrelerde de gözlemlendiği gibi mikroorganizmalar ve diğer organizmalar, aktivitelerini kontrol etmek için küçük ve yayılabilir özellikteki sinyal moleküllerini kullanırlar. Hücreler arası "çoğunluk algılanması" ya da "quorum sensing" (QS) olarak adlandırılan bu mekanizma ile mikroorganizmalar ürettikleri sinyal moleküllerinin yoğunluğunu ölçebilmekte ve

çevrelerindeki diğer mikroorganizmaların miktarını da hissedebilmektedir. Bu sayede koloni olarak göstermeleri gereken davranış şekilleri, bir hücreden diğerine sinyal molekülleri ile iletilebilmektedir. Kullanılan bu biyo-sinyallerin yapısına bağlı olarak, hücrelere giriş için farklı iz-yollarının kullanıldığı bilinmektedir (Gülgör ve ark., 2014). Quorum sensing, ilk defa Neelson ve ark. tarafından *Vibrio fischeri* ve *Vibrio harveyi* biyoluminesansları araştırılırken bulunmuştur. O zamandan beri QS'in biyofilm formasyonu, virülans adaptasyonu, antimikrobiyal madde üretimi,

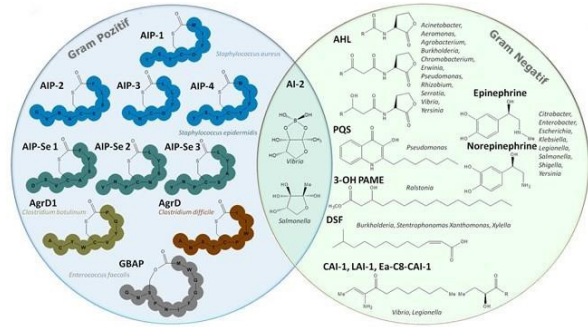
hareket, sporulasyon gibi gen düzenlenmesinin çok çeşitli mekanizmalarında rol aldığı belirlenmiştir (Kaya ve ark., 2014). Bu hücreler arası iletişimi sağlayan mekanizma, kendiliğinden sinyal üretebilen ve "Otoindükleyici" adı verilen moleküllerden oluşmaktadır ve bu moleküller üretildikleri hücrenin metabolizması üzerinde düzenleyici etki göstermektedirler. Bazı mikroorganizmaların ise birden fazla sayıda ve farklı QS molekülü kullandıkları bilinmektedir. Çoğunluk algılanması, mikroorganizmalarda türler arası ve tür içi olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Gram negatif bakterilerde türe göre değişmekle birlikte, oto-indükleyici olarak N-açil homoserin ve oligopeptidler, gram pozitif bakterilerde ise çoğunlukla oligopeptidler kullanılmaktadır. QS araştırmalarının temel noktası, mikrobiyel olarak çoğunluk algılanması mekanizmasının işleyişini belirlemek olup, bu sistemi engelleme ya da mekanizmanın işleyişini bozma gibi işlemler ile mikroorganizma topluluklarının kontrol altında tutulmasına olanak sağlanmasıdır (Gülgör ve ark., 2014).

### Gram Negatif ve Gram Pozitif Bakterilerde Quorum Sensing Mekanizmaları

Quorum sensing (QS) bakterileri çevreleyen ortamda hücre yoğunluğuna göre birbirleriyle iletişim kurmalarını sağlayan moleküler mekanizmadır. (Şekil 1). Bu iletişim sisteminde düşük hücre yoğunluğunda bakterilerin etkili olmayan süreçleri üstlenmesini sağlamak ancak yüksek hücre yoğunluğunda ise virülans faktör üretimi, biyofilm, proteaz ve siderefor üretimi ile bütün kominiteye yarar sağlamaktadır (Rémy ve ark., 2018). Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde Quorum Sensing mekanizmasında kullanılan moleküller farklılık göstermekle beraber bir furanosil borat diesteri olan AI-2, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde kullanılmaktadır (Remy ve ark., 2018).



Şekil 1. Quorum Sensing Mekanizması (Abraham ve ark., 2018)



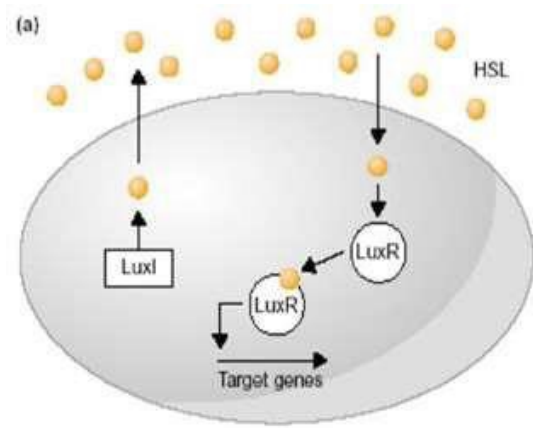
Şekil 2. Gram pozitif ve Gram Negatif Bakterilerde Quorum Sensing Molekülleri (Rémy ve ark., 2018)

### Gram Negatif Bakterilerde Quorum Sensing Mekanizması

#### LuxI-LuxR Sistemi

Gram negatif bakterilerin kullandığı quorum sensing mekanizmasıdır. En iyi bilinen ve anlaşılan quorum sensing mekanizmasıdır. Bu sistemde gram negatif bakteriler için temel sinyal molekülü olan N-açil homoserin lakton (AHL)'lar kullanılır. Bunun yanında, luxI ve luxR genleri tarafından sentezlenen LuxR ve LuxI gibi proteinler görev yapar. Bu sistem AHL sinyal moleküllerinin sentezlenmesinin yanısıra geri alınmasında dayanmaktadır. Bu sistem iki aşamalı bir sistemdir. İlk aşamada LuxI proteini AHL sinyal molekülünün

sentezlenmesinden, ikinci aşamada ise LuxR proteini AHL sinyal moleküllerine bağlanarak bu moleküllerin alınmasından sorumlu olmaktadır. LuxI proteininin sentezlediği AHL sinyal molekülleri difüzyonla ortama yayılır. Popülasyon yoğunluğunun artması ile çevrede biriken AHL sinyal molekülleri difüzyonla hücre içine alınarak LuxR proteinine bağlanır. Bu sinyal molekülü LuxR transkripsiyon aktivatöre bağlanır ve bu moleköl kompleksi hedef genin transkripsiyonunu aktive ederek bir yandan ışık üreten genleri aktive ederken diğer yandan daha fazla AHL sinyal molekülü oluşması için LuxI proteininin üretilmesini sağlayan genleri aktive eder. (Hamidi, 2015).



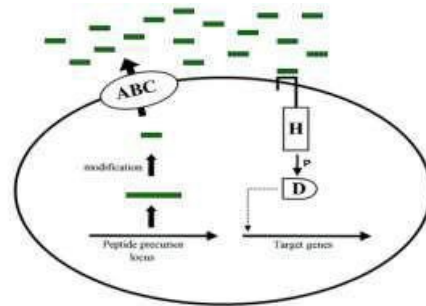
Şekil 3. Gram negatif bakterilerde LuxI-LuxR sistemi (Hamidi, 2015)

### Gram Pozitif Bakterilerde Quorum Sensing Mekanizması

#### Oligopeptid Sistemi

Oligopeptid sinyalizasyonu gram pozitif bakteriler tarafından kullanılan quorum sensing mekanizmasıdır. Bu sistem gram negatif bakteriler tarafından kullanılan sistemden daha gelişmiş ve daha farklıdır. Bu sistemde ilk olarak oligopeptid yapıdaki sinyal molekülü öncü peptid olarak sentezlenir. Daha sonra hücre içinde modifiye edilerek olgun oligopeptid otoindükleyici moleköl haline getirilir. Olgun hale getirilen bu sinyal

molekülleri ATP-Binding Casette (ABC) taşıyıcı kompleksinin yardımı ile ortama salınır. Hücre sayısındaki artışla birlikte dışarıdaki oligopeptid sinyal moleköl miktarı artarak kritik eşik değere ulaşması sonucunda, sinyal molekülü algılama mekanizmasındaki bileşenleri, bu molekülleri tanımlar. Bu bileşenlerin birincisi protein yapısında hücre zarına yerleşmiş reseptör görevinde olan histidinkinazlar (H) iken ikincisi histidinkinazın aktive ettiği transkripsiyon faktörü (D) denilen protein yapılarıdır. Sinyal molekülleriyle etkileşen histidinkinazlar hücre içine doğru fosforile olurlar. Daha sonra fosforile olan bu histidinkinazlar ilişkili oldukları TF'yi fosfatlayarak aktive ederler. Aktive olan bu TF'ler ilgili genleri aktive edip ekspresyonlarını sağlarlar. Böylece bakteri türüne özgü olan quorum sensing davranışları ortaya çıkar (Hamidi, 2015).

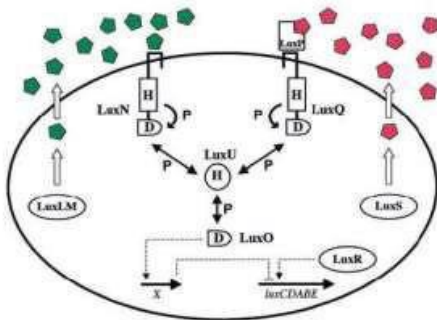


Şekil 4. Gram pozitif bakterilerdeki quorum sensing mekanizması (Hamidi, 2015).

### Hibrit Sistemi

Bu sistem özellik bakımından hem gram negatif bakterilerdeki LuxI/LuxR sisteminin hem de gram pozitif bakterilerdeki oligopeptid sisteminin özelliklerini taşımaktadır. Bu sistemde AHL sinyal moleküllerinin yanısıra ikinci sinyal molekülü olarak otoindükleyici-2 (AI-2)'ler kullanılmaktadır. Bu otoindükleyici-2 (AI-2) tip sinyal molekülü ilk kez V. harveyi'de tanımlanmış olup gram negatif ve gram pozitif birçok bakteri tarafından üretilen luxS

geninde kodlanmaktadır. Bu sinyal molekülünün 3(2H)-furanon yapısında olduğu tespit edilmiş olup daha sonra *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella flexneri*, *Salmonella Typhimurium* gibi birçok mikroorganizmanın süpernatantlarında gözlenmiştir. *Vibrio harveyi*'deki hibrit sistemde AHL sinyal molekülleri kullanıldığından dolayı gram negatiflerdeki LuxI/LuxR sistemi ile benzerlik gösterirken çevredeki sinyal moleküllerinin iki bileşenli protein sistemlerinde algılanmasıyla da gram pozitif bakterilerdeki oligopeptid sistemi ile benzerlik gösterir. Bu sistemde AHL sinyal moleküllerinin sentezi gram negatif bakterilerde olduğu gibi LuxI proteinlerine bağlı olarak salgılanmaz. Burada LuxLM proteinlerinde AHL molekülleri (AI-1) sentezlenir ve LuxN proteini tarafından algılanır. LuxS proteinlerinde AI-2 sinyal molekülleri sentezlenir ve LuxP, LuxQ iki proteinin birlikte fonksiyonu ile de algılanır. LuxN ve LuxQ hücre membranına bağlı histidinkinaz (H) olarak görev yaparlar ve aldıkları sinyalleri hücre içine fosforilasyon basamakları ile iletirler. Daha sonra sistemin diğer basamaklarının çalışması sonucu ilgili genler aktive olur ve QS mekanizmasına bağlı türe özgü davranış meydana gelir (Hamidi, 2015).



**Şekil 5.** *Vibrio harveyi*'nin hibrit quorum sensing sistemi. AI-1 sinyal molekülleri (yeşil), AI-2 sinyal molekülleri (kırmızı) (Hamidi, 2015)

### Quorum Sensing ve Antimikrobiyal İlişki

Quorum Sensing bakteriyal gen ifadesini ve hücre fizyolojisinde global değişikliği içerdiği gibi antibiyotik dirençlilikle çok yönlü ilişkisi bulunmaktadır. Örneğin karbenisilin ve siprofloksasin tedavisi sonrası *P. aeruginosa* logaritmik kültürüne Açıl Homoserin Lakton eklendikten sonra hücre popülasyonunda artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca *P. aeruginosa*'daki Quorum Sensing transkripsiyon düzenleyicileri olan MvfR (PqsR)'ın transkriptomik analizlerinde, PA14'de ortaya çıkarak b-laktam antibiyotikleri ve reaktif oksijen türlerine karşı peroksidaz ekspresyonu için Quorum Sensing'i uyardığı bildirilmiştir. *P. aeruginosa* PAO1'da, VqsM'in QS uyarıcı global düzenleyici olduğu, antibiyotik toleransına aracılık eden nfxB ekspresyonunu uyararak, mexC-mexD-oprJ operonu ekspresyonu üzerinden kinolon, tetrasiklin ve kanamisin toleransın artmasını sağlayarak, antibiyotik direncini düzenlediği bildirilmiştir. Buna rağmen antibiyotik toleransa Quorum Sensing'in aracılık ettiği bazı fizyolojik durumlarda, antibiyotik toleransında bakterilerde biyofilm oluşumu klinik enfeksiyonların tedavisinde birçok zorluğa sebep olduğundan çok önemlidir. Bu etkiler sıklıkla *P. aeruginosa*'nın hem örneklerinin hem de klinik türlerinin yanı sıra *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi diğer türlerde de gözlemlenmiştir. Özellikle biyofilm durumu bakterilerde hücresel fizyolojik durum (hücre yenilemesi gibi), gen modifikasyonları, fiziksel bariyer gibi farklı savunma mekanizmaları gelişmesini sağlamaktadır. *P. aeruginosa*'da, rhl ve las QS sistemleri başlıca biyofilm oluşumu ile

antimikrobiyal bileşikler ve konakçının yüksek hassasiyetli immün sistemi ile korelasyon yaparak bozulmasını sağlamaktadır. Üstelik *P. aeruginosa*'daki diğer QS sistemi olan pqs sistemi aracılığı ile programlanmış hücre ölümü sonucu ile DNA'nın hücre dışına serbest bırakılmasına aracılık ederek biyofilm oluşumunu ve antibiyotik toleransını düzenleyerek, hücre popülasyonunun geri kalanına yarar sağladığı gösterilmiştir. Klinik isolat *Acinetobacter baumannii*'de, levofloksasin veya meropenem antibiyotiklerinin varlığının, AHL salınımını uyaran bir efüzyon pompasının aşırı ekspresyonunu indüklediği ve böylece Quorum Sensing aracılığı ile biyofilm oluşumu ile antibiyotik toleransının arttığı bildirilmiştir (Remy ve ark., 2018).

## 2. SONUÇ

Sonuçta, quorum sensing mekanizmasının detaylarına bakıldığında, global bir düzenleyici olarak hücrelere gen transfer yeteneğini artırmakta ve biyofilm oluşumu, pilus biyogenezi, çeşitli çoklu virülans faktörlerin üretimi, antibiyotik direnç gelişimi gibi bazı fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlamaktadır. Quorum Sensing mekanizması mikroorganizmalar arasında iletişim kurmalarını sağlayarak mikroorganizmaların, belirli bir çoğunluğa ulaşip ulaşmadıklarını kontrol etmelerine ve yeterli çoğunluğa ulaştıkları anda ise virülans faktörleri, antibiyotik direnç gibi kritik gen ekspresyonlarını tetiklemektedir. Bu durum sonucunda ise antibiyotiklere karşı gelişen direnç önemli bir sorunu teşkil etmektedir. Böylelikle, mikroorganizmalar için konakta başarılı bir enfeksiyon süreci gelişmektedir. Bununla birlikte ilaçlara karşı kazanılan direnç sonucunda gelişen hastane enfeksiyonları hastanelerde kalış süresini artırmakta, bununla birlikte ölüm oranı da artmaktadır. Yine kazanılan direnç sonucu yeni

ilaçlar geliştirilmesi gerekmekte bu durum ise fazladan ek maliyete neden olmaktadır

Diğer yandan ise Quorum Sensing molekülleri aracılığı ile gerçekleştirilen iletişime müdahale edilmesine yönelik yapılan ve yapılacak çalışmalarda ise mikroorganizmaların iletişim kurmaları engellenerek enfeksiyon süreci oluşmayacaktır. Bu alanda yapılan çalışmaların gelecekte antimikrobiyal dirence karşı geliştirilecek ilaç ve moleküllere etkisi olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1. Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E. ve Daudé, D.** Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, Vol 9, 2018.
- 2. Kaya, İ., B., Yardımcı, H.** Quorum Sensing, *Etlık Vet Mikrobiyol Derg*, 2014, 25 (1): 25-31.
- 3. Hamıdı, S.** Bazı Sentetik Kimyasal Maddelerin ve Doğal Ekstraktların Antimikrobiyal ve Anti-Quorum Sensing Aktivitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, 2015, Trabzon.
- 4. Gülgör, G., Korukluoğlu, M.** Mikroorganizmalar Arasında Çoğunluk Algılanması (Quorum Sensing), *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2014, Cilt 28, Sayı 2, 83-92.