

## A kvórum érzékelés (*Quorum Sensing: QS*)

*Irodalmi összefoglaló Keller Nóra diplomadolgozata és Márton Rita szakdolgozata (2018)  
alapján*

### A kvórum érzékelés és szerepe

A mikroorganizmusok olyan élőlények, amelyek nem jutottak el a szövets differenciálódásig és életciklusuk jelentős részében nem láthatók szabad szemmel. A mikroorganizmusok közé tartoznak (az algák, a gombák a protozoonok és a vírusok mellett) a baktériumok is.

Egyre inkább ismert tény, hogy a baktériumok nem önálló sejtekként viselkednek, hanem bonyolult intercelluláris kommunikációs utakat használnak annak érdekében, hogy könnyebben alkalmazkodni tudjanak a változó környezeti feltételekhez. Ez a kommunikáció kémiai szignálmolekulák előállításával, azok környezetbe bocsátásával és érzékelésével valósul meg. Ezen molekulák koncentrációja egyenesen arányos a baktériumok mennyiségével, vagyis közvetlen kapcsolat van a kémiai jelátviteli molekulák és az adott környezetben jelen lévő baktériumok koncentrációja között. Ezt a jelenséget - ami lehetővé teszi a baktériumok számára, hogy kommunikáljanak - kvórum érzékelésnek (*Quorum Sensing: QS*) nevezik. A kvórum érzékelés akkor válik előnyössé a baktériumok számára, ha nem egyedül, hanem többen is jelen vannak. A kvórum érzékelés lehetett a többsejtűség korai formája (Miller és Bassler, 2001). Számos ilyen eset fordul elő az élővilágban, például a bakteriális kommunikációnak köszönhető a tengeri *Vibrio harveyi* vagy *Vibrio fischeri* baktériumok biolumineszcenciája, a *Pseudomonas aeruginosa* biofilmképzése, a *Serratia liquefaciens* rajzó mozgása és nem utolsósorban számos baktérium pigment termelése (Whitehead és mtsai, 2001). Az első bakteriális kommunikációs rendszert a tengerben élő *Vibrio fischeri* baktériumban figyelték meg (Nealson és mtsai, 1970). Ez a baktérium kétféle életmódot folytathat: növekedhet, szabad önálló sejtként a tengerben, alacsony egyedsűrűség esetén, vagy alternatív esetben, szimbiózisban élhet különböző halakkal és tintahal fajokkal. Azt is megfigyelték, hogy a baktériumok csak szimbiózisban az említett fajokkal képesek lumineszkálni, és azt a képességet az AHL (N-acil-homoszerin-lakton) jelmolekula függő kvórum érzékeléshez kötötték. Ez a rendszer a Gram-negatív baktériumok kommunikációjának paradigmája (Van Houdt és mtsai, 2007). A baktériumok életének legmeghatározóbb kvórum érzékelés által irányított folyamatai a biofilmképzés, a virulencia faktorok és pigmentek termelése, valamint a biolumineszcencia mechanizmusa.

### *Biofilmek, biofilmképzés*

A planktonikus, azaz egysejtű létforma mellett gyakran találkozhatunk biofilmekkel is a természetben illetve ember alkotta eszközökön (pl.: vízcsöveken, orvosi katétereken) egyaránt. A biofilm egy olyan külső burokkal határolt komplex, melyen belül védve helyezkednek el a sejtek (Hall- Stoodley és mtsai, 2004), (Dufour és mtsai, 2010). Létrejöttének célja a védelem és a gyors adaptációs képesség a változó környezeti körülményekhez állandó homeosztázis fenntartása mellett. Ezt az állítást alátámasztja az a tény, hogy extrém hideg, meleg, savas valamint tápanyagszegény környezetben is találtak már

biofilmeket. Felfedezésük, Anthony von Leeuwehoek nevéhez fűződik, aki saját fogáról vett mintát mikroszkóp alatt megvizsgálva felfedezett egy apró, szabad szemmel nem látható, ám mikroszkóp alatt nagyméretű komplexet. Ezt ő maga, az akkori kor tudományos állása szerint állatnak vélte, ám feltehetően ez volt az első leírás a biofilmekről (Dufour és mtsai, 2010).

A biofilmek kialakulásához egy olyan természetes vagy ember alkotta felület szükséges, mely segíti az egyedi sejtek megtapadását és kellő tápanyagot biztosít a későbbi növekedéshez valamint a szaporodáshoz. A megtapadás után a baktériumok a felületen jelen levő tápanyagokat felhasználva növekedni és szaporodni kezdenek, majd kialakítják a biofilm első rétegét. Kellő réteg felhalmozódáskor a struktúra átrendeződik, kialakulnak a víz-, és tápanyag csatornák. A biofilmek fő tömegét a poliszacharidból felépülő extracelluláris polimer mátrix külső burok alkotja. Ezen belül foglalnak helyt az egyedi sejtek, melyek az egésznek csupán 15%-át adják (Kokare és mtsai, 2009).

A biofilmek környezeti feltételektől függően változatos felépítésűek lehetnek, jellemző rájuk az oxigén-, és tápanyag gradiens: felszíntől befelé haladva az aerob viszonyokat anaerob körülmények váltják fel. A biofilmek ősi megjelenési formák. A legkorábbi leletek Észak-Afrikából származnak, melyek korát 3 milliárd évesre becsülték, mely bizonyítékul szolgálhat a bakteriális kommunikáció ősi létére is (Hall-Stoodley és mtsai, 2004).

#### *Virulencia faktorok termelése*

A virulencia faktorok olyan, a baktériumok által termelt molekulák, melyek segítik a gazdaszervezet külső vagy belső felszínén való megtapadást, a mélyebb régiókba bejutást, a szaporodást és a védekezést a gazda immunválaszával szemben. A baktériumok a virulencia faktorok széles tárházát birtokolják, melyek rendszertani csoportonként igen eltérőek lehetnek. Mivel a patogenitás szempontjából igen fontos a virulencia faktorok ismerete, ezért 2004-ben létrehozták a VFDB adatbázist, (<http://www.mgc.ac.cn/VFs/main.htm>), mely tartalmazza a jelen tudás szerint legfontosabb patogének virulencia faktorait, géntérképpel és hatásmechanizmussal együtt. A fertőzések kezdeti szakaszában adhezinek és kolonizációs faktorok aktiválódnak, melyek biztosítják a gazdaszervezettel való kapcsolat létrejöttét. Érzékelve a gazdaszervezet közelségét a mikroorganizmusokban fizikai-kémiai változások mennek végbe. Csillók és flagellák keletkeznek, így a baktérium már képes a felülethez kapcsolódni és mozogni rajta (Stones és Krachler, 2016). A megtapadt sejteket ezután az inváziós faktorok segítik, melyek enzim tulajdonságú molekulaként a gazdasejtbe való bejutásért felelnek. A kórokozó bejutásával a gazdaszervezetben immunválasz indul be, melyre egyes fajok enzimtermeléssel (pl.: *Cryptococcus neoformans* ureáz enzime) reagálnak (Cox, 2000), más fajok pedig tokkal védekeznek. A tok, mint első védelmi vonal funkcionál a gazda immunrendszerével szemben. Az első találkozás után a felszíni struktúrájukat mutációkkal változtatják, így elérve azt, hogy a gazdaszervezet nehezebben vagy egyáltalán ne ismerje fel a „betolakodókat” (Peterson, 1996).

A baktériumnak is vannak fegyverei: toxinok és sziderofórok. Az endotoxinok a baktériumok külső membránján található lipopoliszacharidok. A legtöbb baktérium rendelkezik ilyen anyagokkal. Strukturálisan 3 nagyobb egységből épülnek fel, melyekből a legfontosabb a molekula szélén a toxicitásért felelős *lipid A* egység. A toxinok másik csoportja az exotoxinokat foglalja magába: ezek olyan peptid típusú anyagok, melyeket a baktériumok kiválasztanak magukból. Faj-specifikusak és nem is minden faj képes a termelésükre. Hatásuk

speciális, az általánosan ható endotoxinokhoz képest egy adott területre fókuszálnak, mely alapján külön elnevezésük is lett: neurotoxinok, citotoxinok avagy enterotoxinok (Peterson, 1996). A toxinok nem létszükségletűek a sejt életben maradásának szempontjából, de fontos szerepet töltenek be a betegség kialakulásában. Ismert exotoxinnal rendelkező fajok olyan komoly megbetegedésekért felelősek, mint a kolera (*Vibrio cholerae*) vagy a diftéria (*Corynebacterium diphtheriae*) (Casadevall és Pirofski, 2009). Híres toxintermelő törzs továbbá a *Bacillus anthracis*, melynél 3 fehérje (protektív antigén, ödéma faktor, letális faktor) együttese alkotja az exotoxin komplexet (Collier és Young, 2003).

A tápanyag m. megléte és hozzáférhetősége kulcskérdés a növekedés és a szaporodás szempontjából. A növekedéshez szükség van fémekre, mint például vasra, amiből alaphelyzetben rengeteg megtalálható a vérben hemoglobinhoz vagy a plazmában transzferrinhez kapcsolva illetve jelen van szekretált tejben is lactoferrint képezve.

Fertőzéskor a gazdaszervezet igyekszik visszatartani a vasat, megakadályozva ezzel a baktériumok növekedését. Ám erre a baktériumoknak is van fegyvere, melyeket sziderofóroknak neveznek. Ha nincs elég vas, a baktérium környezetében beindul a sziderofórok szintézise, melyek „elveszik” a vasat a különböző vaskötő fehérjékről (Peterson, 1996).

#### *Pigmentek termelése*

A pigmentek a baktériumok szekunder metabolitjai, az elsődleges anyagcsere termékekből vagy intermedierekből jönnek létre, keletkezésük nem növekedéshez kapcsolt folyamat. A színanyagok szerepe, akár csak az ember életében az UV sugárzás okozta DNS és szövetkárosodás mérséklése. Számos baktérium faj képes a színanyagok termelésére, melyek közül legismertebbek a melanin, a narancssárga karotinoidok, a vörös prodigiosin, a lila violacein és a kék piocianin. Az utolsó három anyag termelése bizonyítottan szignál molekulákhoz kötött. A kvórum érzékelés mechanizmusának kutatásában előszeretettel alkalmaznak pigment termelő törzseket, melyek közül a legismertebbek az antibakteriális hatású violaceint termelő *Chromobacterium violaceum*, a prodigiosint előállító *Serratia marcescens* és a piocianinnal rendelkező *Pseudomonas aeruginosa*. A pigment termelő fajokkal végzett kísérletek előnye, hogy a szignál molekula gátlása látványos, szabad szemmel látható, könnyen detektálható (Soliev és mtsai, 2011).

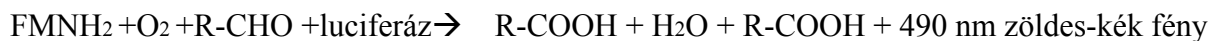
#### *Biolumineszcencia*

A biolumineszcencia nem egyedül az *Aliivibrio fischeri* különleges tulajdonsága, találkozhatunk vele magasabb rendű szervezeteknél is a tengervizekben (pl.: medúza) és a szárazföldön (pl.: szentjánosbogár) egyaránt. A biolumineszcencia genetikai és molekuláris hátterét már hosszú évtizedek óta kutatják a biológiai aktivitás mellett, ám míg az első kettőre már elfogadott magyarázatok vannak, a biológiai jelentőségre továbbra is hipotézisek léteznek, ám mindegyik elmélet védelmi funkciót társít a fénykibocsátáshoz. Korábbi tanulmányokban alternatív elektron útvonalként tekintettek a biolumineszcenciára, mely alacsony oxigénszint esetén segíti a baktérium túlélését (Nealson és mtsai, 1979). Újabb feltevések szerint azonban az UV fény káros hatásának mérséklésében és az ehhez kapcsolódó DNS helyreállító folyamatok beindításában van szerepe (Czyz és mtsai, 2000). Más

publikációban az oxidatív stresszhez való jobb alkalmazkodásról számolnak be (Szpilewska és mtsai, 2003).

A fénykibocsátás egy fluoreszcens szubsztrát elhasítása révén jön létre, melynek a neve luciferin. A munkát a Lux operonról átíródó luciferáz enzim végzi. Az operonon belül az ún. LuxCDABE gének felelősek a látható fény elnyeléséért és átalakításáért, a LuxI és LuxR gének pedig magát az operon működését szabályozzák. A Lux A és B kódolják a luciferázt, a Lux C,D, és E gének pedig azokat az enzimeket, melyek a luciferáz szubsztrátját szintetizálják és regenerálják. A fénykibocsátás redukált flavin mononukleotid (FMNH<sub>2</sub>) és hosszú szénláncú aldehid (R-CHO) oxidációja révén, oxigén (O<sub>2</sub>) jelenlétében megy végbe. A reakció termékeként flavin mononukleotid (FMN), hosszú szénláncú szerves sav (R-COOH) és víz (H<sub>2</sub>O) keletkezik a 490 nm hullámhosszon detektálható zöldes-kék fény mellett (<http://photobiology.info/Lin.html>).

A reakciót az alábbi reakcióegyenlet írja le:



### **A kvórum érzékelés emberi vonatkozásai és gyakorlati hasznosítása**

Mivel a baktériumok szinte mindenhol megtalálhatóak a környezetünkben a kvórum érzékelés irányította folyamataik akarva-akaratlanul is hatást gyakorolnak az emberek életére. A kommunikáció megértése és befolyásolása komoly problémák kezelésére jelenthet megoldást az orvosi-, mezőgazdasági-, vagy a környezetvédelmi területeken egyaránt.

Napjaink egyik legfontosabb orvosi problémája a multi-drog rezisztens törzsek elleni hatékony védelem felkutatása. Ezeket a baktériumokat olyan komoly kórházi megbetegedésekért teszik felelőssé, mint például a krónikus húgyúti fertőzések, cisztás fibrózisos tüdőgyulladás vagy a súlyos kimenetelű sebfertőzések. A rezisztencia kialakulását a baktériumok biofilmmé rendeződése segíti-, és idézi elő, mellyel egy olyan kompakt védelmi struktúra jön létre, ami ellen sem a gazdaszervezet saját védelmi rendszere, sem az antibiotikumok nagy része nem bizonyul hatásosnak. A biofilm kialakulásában szerepet játszanak az olyan orvosi eszközök (protézisek, katéterek), melyeken az egyedi bakteriális sejtek képesek megtapadni. További problémát jelent az antibiotikum kiválasztása, ugyanis egy nem megfelelően felállított kórkép esetén a gyógyszeres kezelés szelekciós nyomást indít be mellyel az előzőnél jóval erősebb populáció jön létre. A kvórum érzékelést gátló szerek előnye, hogy nem ölik meg a sejteket csak az egymás közötti kommunikációjukat blokkolja.

A gátlóanyagok hagyományos medicinába való bevitelével időben kitolható vagy csökkenthető lenne a gyógyszer rezisztencia kialakulása, mellyel a hatékonyságnövelés mellett a gyógyszerfejlesztési költségeket is minimalizálni lehetne (Dufour és mtsai, 2010).

A szignálok ismerete is komoly lehetőségeket rejt a jövő orvoslásában: rájötték ugyanis, hogy a molekulák egy csoportja immunszuppresszív hatással bír. Ezáltal maga a molekula termeltetése és kinyerése vagy annak szintetikus analógja alkalmas lehetne autoimmun betegségek (pl.: *rheumatoid arthritis*, *sclerosis multiplex*) kezelésére a jelenleg használt kevésbé szelektív szteroidok vagy a neurotoxikus ciklosporin-A alternatívájaként (Chhabra, 2003). További lehetőség rejlik a kvórum érzékelés hatására termelt pigmentek, mint a

prodigiozin, piocianin és violacein használatában is, mivel kimutatták, hogy antibakteriális és rákellenes hatással is bírnak (Soliev és mtsai, 2011).

Környezetvédelmi területeken is több lehetőség van a kvórum érzékelés irányította folyamatok emberi célra való felhasználásában. Szennyvízkezelésnél alkalmazott biofilmek optimalizálásával – melyek kellően stabil, aerob és tápanyagokban gazdag struktúrát jelentenek – csökkenhetnek lennének a fenntartási költségek a szennyező anyagok lebontási hatékonyság növelése mellett. Más területen, ahol a biofilmek a csőszerkezetek, membránok eldugulását idézik elő, kvórum érzékelés gátló szereket lehetne alkalmazni (Zhang és mtsai, 2015).

A vizek védelmét is lehetne segíteni a bakteriális kommunikáció befolyásolása által, példaként említve a vörös ár problémakörét, melyet az algák túlzott elszaporodása okoz tengervizekben. A nagy egyedszám eredményeként a vizekben akkora mennyiségű algatoxin jelenik meg, mely mérgező lehet vízi élőlényeken kívül az emberre egyaránt. A természetes környezetben megtalálhatóak olyan baktériumok, melyek algákra káros anyagokat, úgynevezett algicideket termelnek. Chi és munkatársai (2017) tengervízből származó mintából *Prorocentrum donghaiense* mikroalga mellett élő *Ponticoccus sp* PD-2 algicidet termelő baktériumtörzset izoláltak, melynél a kvórum érzékelésben szignálként funkcionáló N-acil-homoszerin lakton (AHL) típusú molekulákat azonosítottak. Az inokulumhoz  $\beta$ -ciklodextrint adva az algicid hatás csökkent. Nakashima és munkatársai (2006) Japán partjainál izolált, algicid hatású, prodigiozin típusú pigmentet termelő  $\gamma$ -proteobaktériumot vizsgáltak. Az algicid aktivitás  $\beta$ -ciklodextrin hozzáadással csökkent ám AHL adagolással helyreállt. Így feltételezhető hogy az algicid termelése kvórum érzékelés irányította folyamat, tehát az ilyen anyagokat előállító baktériumok kvórum érzékelésének ismerete alternatívaként szolgálhat a vörös ár kezelésére.

Mezőgazdasági növények és baktériumok között gyakori a kölcsönösen hasznos együttélés, melynek egyik gyakori példája a pillangós virágúak (pl.: bab, borsó) és a gyökérszimbiotájuk kapcsolata. A szimbiózis a növény gyökerén létrejövő gümőkben valósul meg, mely kialakulásában számos növényi és bakteriális faktor (pl: Nod faktor, flavonoidok) részt vesz. Genetikai vizsgálatok során felfedeztek számos fajnál (pl: *Shinorhizobium meliloti*, *Rhizobium lemumisarium*) olyan génszakaszokat, melyek homológiát mutatnak a biolumineszcenciáért felelős LuxI-LuxR génekkel. Ezen kívül azonosítottak olyan jelmolekulákat, melyek a plazmid transzfert, exopoliszacharid termelést, gyökérgümő kialakulását és a nitrogénfixálást irányítják. A kvórum érzékelés erősítése egy stabilabb és hatékonyabb szimbiotikus kapcsolat kialakulásához vezethetne, ami hosszútávon akár a terméshozam javulást és költségcsökkenést jelenthetne a mezőgazdasági szférában (González és mtsai, 2003).

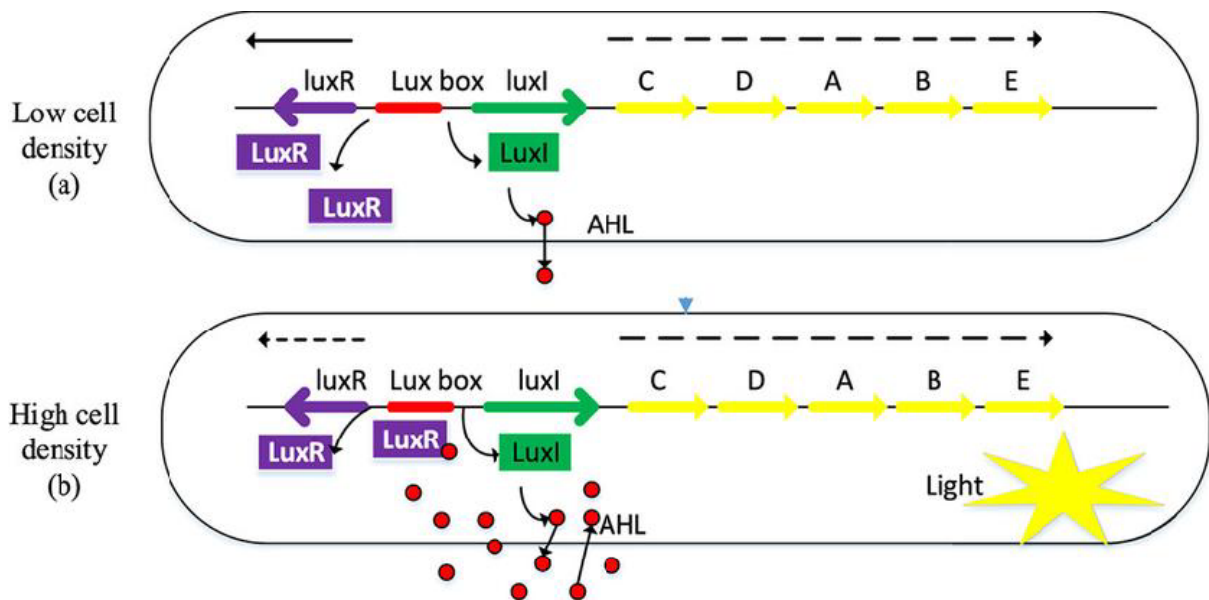
### **A kvórum érzékelés genetikai háttere**

A bakteriális kommunikáció létrejötté mögött komoly genetikai szabályozás áll. Alapja a szignál molekula, mely struktúráját, funkcióját és keletkezését tekintve igen különböző lehet. Minden jelmolekulára jellemző, hogy folyamatosan termelődik kis mennyiségben. Egyéb megnevezésükre használják az autoinducer kifejezést, mivel receptorba kötésük újabb

szignálok keletkezését idézi elő, melynek szabályozása a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumoknál eltérő.

### Gram-negatív baktériumok QS rendszere

A Gram-negatív baktériumok N-acil-homoszerin lakton típusú molekulával kommunikálnak egymással, melynek termelődése LuxI-LuxR rendszereken történik. A LuxI-LuxR rendszer (3. ábra) az *Aliivibrio fischeri* fény kibocsátásáért felelős fehérjét állítja elő.

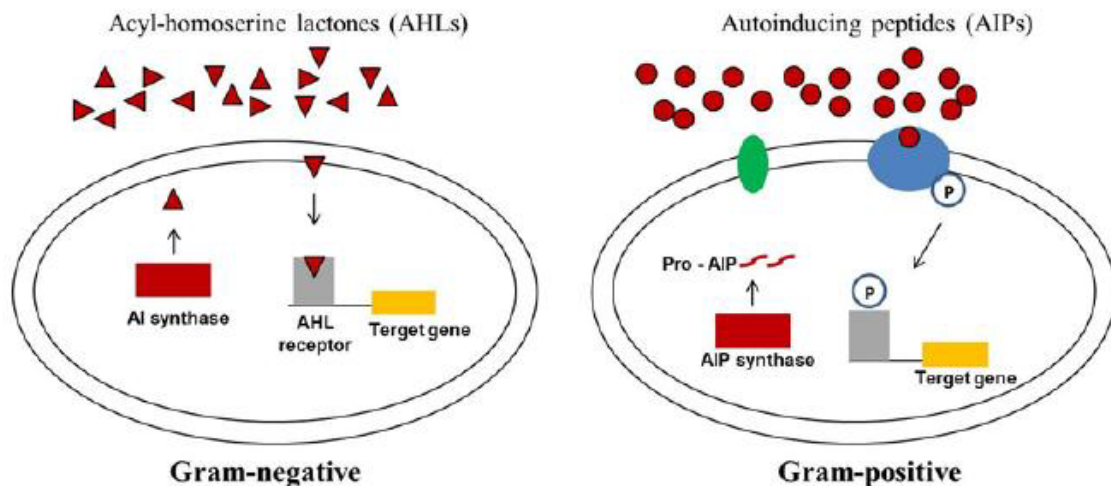


**3. ábra: LuxI-LuxR rendszer**  
 Forrás: <https://www.researchgate.net>

A fénykibocsátást előidéző gének a LuxCDABE expressziós kazettán belül helyezkednek el, melyet luciferáz operonnak is hívnak. A LuxI fehérje egy autoinducer szintáz, ami a jelemolekulát termeli. A szignál szabadon diffundál a sejtől a sejtől kívüli térbe, aminek befogadását a LuxR citoplazmatikus autoinducer receptor végzi, mely egy transzkripció aktivátor is egyben. Kellően nagy sejtsűrűség esetén nagy mennyiségű szignál molekula kerül a sejtől kívüli térbe, ami bekapcsolódva a LuxR receptorba kialakítja a LuxI-LuxR komplexet. A komplex létrejötte indukálja az expressziós kazettát, melyről megindul a luciferáz enzim gének átíródása és a baktérium elkezd világítani. Maga az operon is tartalmazza a LuxI fehérje géneket, tehát az expresszió beindulásával a szignál molekula termelődése is intenzívebbé válik. Az *Aliivibrio fischeri* LuxI-LuxR rendszere volt az első, melyet a bakteriális kommunikáció kapcsán feltérképeztek, melyet manapság is az egyik legjobban karakterizált rendszerként tartanak számon. Azóta számos Gram-negatív mikroorganizmusnál felfedeztek LuxI-LuxR homológokat, melyek kvórum érzékelés mediálta folyamatokat irányítanak: pl.: az *Agrobacterium tumefaciens* növénypatogén TraI-TraR rendszere vagy a *Pseudomonas aeruginosa* kettős rendszere a LasI-LasR és RhII-RhIR, amik mind bizonyos virulencia faktorok termeléséért felelősek (Waters és Bassler, 2005).

### Gram-pozitív baktériumok QS rendszere

A Gram-pozitív baktériumok QS rendszere néhány ponton eltér a Gram negatívoknál ismertektől (4. ábra). A szignálok oligopeptidek, melyek egy prekursorból képződnek sejten belüli módosítások révén. A jelmolekula nagy mérete miatt nem szabadon diffundál ki a sejtéből, szállítása aktív transzporttal, energiát igénylő ATP-kötött transzportterrel (ABC-transzporter) történik. A szignál érzékelése a Gram-negatív baktériumokhoz hasonlóan sejtsűrűség függő, azaz minél több jelmolekula kerül a sejtén kívüli térbe, annál nagyobb valószínűsége, hogy a receptorba köt. A jelfelfogást egy membránkött kináz fehérje végzi, mely a szignálhoz kapcsolódva foszforilálja a DNS kötő fehérjét. A foszforil csoporttal aktivált fehérje transzkripció regulátorként a cél DNS-hez köt, mely által megindul a kvórum érzékelés irányította folyamatok génjeinek átírása. A génátírás addig tart, amíg a fehérje foszforilált, tehát defoszforilálással a folyamat leállítható. Ilyen elven működik a *Staphylococcus aureus* AgrC/AgrA virulenciáért felelős vagy a *Streptococcus pneumoniae* ComD/ComE kompetenciát biztosító rendszere (Miller és Bassler, 2001).



4. ábra: A Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok QS rendszere

Forrás: <https://www.researchgate.net>

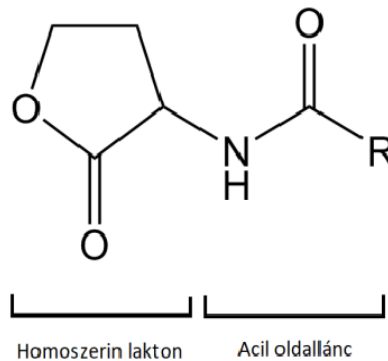
### Szignál molekulák a kvórum érzékelésben

A bakteriális kommunikáció kulcsszereplői a szignálok, melyek információt szolgáltatnak a populáció egyedsűrűségéről. Tipikusan három fő kvórum érzékelésben szerepet játszó jelzőmolekula típust különböztetünk meg. Az N-acil-homoszerin-lakton (AHL) típusú rendszerek a legelterjedtebbek, melyek túlnyomó részt Gram-negatív baktériumokban találhatóak. A Gram-pozitív baktériumok leggyakrabban autoindukáló peptideket (oligopeptidek) használnak, míg a nem faj specifikus furanozil-bór-diészter jelzőmolekulát mindkettőben megfigyelték, illetve a fajok egymás között is képesek információ átadásra, melyhez Autoinducer-2 (AI-2) szignálokot bocsátanak ki.



### *N*-acil-homoszerinlakton

Legelterjedtebb szignálok, melyeket a Gram-negatív baktériumok használnak információtovábbításra, első képviselője az *Aliivibrio fischeri* 3-oxo hexanoilhomoszerinlaktonja (C6-AHL) volt. 2 nagyobb egységből épül fel: egy konzervált lakton gyűrűből és egy specifikus acil oldalláncból (5. ábra).



**5. ábra: Az AHL szignál molekula alapszerkezete**

Az AHL molekula bioszintézise S-adenozil-metionin (SAM) és acilált acil hordozó fehérje átalakításával történik a LuxI szintáz fehérje segítségével. A folyamat melléktermékeként toxikus metiltioadenozin (MTA) keletkezik, mely tovább alakul nukleozidáz enzim által nem toxikus adeninné és metiltioribózzá (MTR) (Bassler, 2002).

Minden AHL alapszerkezete (6. ábra) hasonló, de a szignál hossza (4–18 szénatom), telítettsége (telítetlen, egyszeres, kétszeres) valamint a harmadik szénatom szubsztituensei (nincs, 3-oxo, 3-hidroxi) különbözőek lehetnek, mely által receptor specifikus molekulák jönnek létre (Otori és mtsai, 2001).

Schaeffer és munkatársai (1996) a szignál-receptor kapcsolatot *Aliivibrio fischeri* különböző analógokkal vizsgálták, azaz a jelmolekula egyes részein módosításokat hajtottak végre. A legtöbb analóg nem volt képes kapcsolódni a LuxR fehérjéhez, és a kapcsolódó molekulák egyike sem tudott olyan intenzív biolumineszcenciát generálni, mint az eredeti szignál, mely feltételezi a szignál és receptor kötődés specifikusságát.

### *Oligopeptidek*

A Gram-pozitív baktériumok fazon belüli kommunikációja oligopeptidekkel történik. Bioszintézisük első lépéseként egy nagyobb prekursor jön létre, mely posztranszlációs módosítások révén alakul aktív jelmolekulává. Az átalakulás jellemzően részek leszakadását illetve lakton vagy tiolakton gyűrű beépülését jelenti (Bassler, 2002).

### *AI-2*

Az interspecifikus kommunikációt biztosító szignál szintézise az AHL-hoz hasonlóan SAM szubsztrát átalakításával indul toxikus S-adenozil-homocisztein detoxifikálásán át, míg végtermékként keletkezik adenin és S-ribozol-homocisztein mellett az AI-2 molekula (Bassler, 2002). Surette és munkatársai (1998) *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* és



*Vibrio harveyi* fajokon végzett kísérletek során azonosították a LuxS gént, mely a fajok közötti kommunikációért felelős jelmolekulákat termeli.

#### *Egyéb QS szignál molekulák*

A baktériumok egy része nem a fentebb bemutatott 3 nagy csoportba tartozó szignálokat használja kvórum érzékelés irányította folyamataik szabályozására.

Ilyenek például az AI-3 (Autoinducer-3), AHK ( $\alpha$ -hidroxiketon), PQS (Pseudomonas quinolone signal, Pseudomonas kinolon szignál) vagy DSF (Diffúziós szignál faktor), szignálok, melyek csak egy fajra vagy a mikroorganizmusok szűk csoportjára jellemzőek.

A *Pseudomonas aeruginosa* patogén mikroorganizmus speciális kinolon szignálja biofilmek kialakulásáért és virulencia faktorok (piocianin, elasztáz enzim, ramnolipidek) termelődéséért felelős a QS-en keresztül. Érdekesség, hogy magáról a molekula prekursoráról is megállapították, hogy szignálként funkcionál. Termelődése az AHL előállításáért is felelős Las és RhI rendszer mellék ágán történik (Hodgkinson és mtsai, 2010).

A Xanthomonas és Burkholderia nemzetség tagjai diffúziós szignál faktorokkal (DSF) kommunikálnak. A DSF faktorok cisz-2- telítetlen zsírsavak, jellemzően 12–14 hosszúságú szénlánccal. Szignál szabályozta folyamataik virulencia faktorokat termelnek (pl.: xantán), melyek képesek elnyomni a gazda immunválaszát (Kakkar és mtsai, 2015).

#### **A QS csillapítása**

A QS gátlása többféle módon érhető el. Beleavatkozhatunk a kvórum érzékelésbe azáltal, hogy a jelmolekulák szintézisét gátoljuk, vagy akár a már elkészült jelmolekulák lebontásával is. A jelmolekulákat megkötő receptorokat is blokkolhatjuk, vagy a jelmolekula-receptor komplex kialakulásának gátlásával is csillapíthatjuk a kvórum érzékelést (Lade és mtsai, 2014).

#### **Irodalmi hivatkozások**

Bassler, B. L. (2002) Small talk: Cell-to-Cell Communication in Bacteria, *Cell*, 109 (4), 421–424.

Casadevall, A.; Pirofski, L. A. (2009) Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage–response framework, *J Water Health*, 7(1), 2–18.

Chi, W.; Zheng, L.; He, C.; Han, B.; Zheng, M.; Gao, W.; Sun, C.; Zhou, G.; Gao X. (2017) Quorum sensing of microalgae associated marine *Ponticoccus sp.* PD-2 and its algicidal function regulation, *AMB Expr*, 7 (59), 1-10.

Chhabra, S.R.; Harty, C.; Hooi, D.S.; Daykin, M.; Williams, P.; Telford, G.; Pritchard, D.I.; Bycroft, B.W. (2003) Synthetic analogues of the bacterial signal (quorum sensing) molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone as immune modulators, *J Med Chem*, 46(1), 97–104.

- Collier, R.G. and Young, J.A.T. (2003) Anthrax toxin, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, Vol. 19: 45-70
- Cox, G. M.; Mukherjee, J.; Cole, G. T.; Casadevall, A.; Perfect, J. R. (2002) Urease as a Virulence Factor in Experimental Cryptococcosis, *Infect Immun*, 68 (2), 443–448.
- Dufour, D.; Leung V., Lévesque, C. M. (2010) Bacterial biofilm:structure, function and antimicrobial resistance, *Endodontic Topics*, 22, (1) 2–16.
- González, J. E.;Marketon, M. M. (2003) Quorum sensing in nitrogen-fixing rhizobia, *Micro Biol Mol Biol Rev*, 67 (4), 574–592.
- Hall-Stoodley, L.; Costeron, J. W.; Stoodley, P. (2004) Bacterial biofilms:from the natural environment to infectious diseases, *Nat Rev Microbiol*, 2 (2), 95-108.
- Hodgkinson, J.; Bowden, S. D.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R.; Welch, M. (2010) Structure-Activity Analysis of the Pseudomonas Quinolone Signal Molecule, *J Bacteriol*, 192 (4), 3833–3837.
- Kakkar, A.; Nizampatman, N. R.; Kondreddy, A.; Pradhan, B. B.; Chatterjee, S. (2015). *Xanthomonas campestris* cell–cell signalling molecule DSF (diffusible signal factor) elicits innate immunity in plants and is suppressed by the exopolysaccharide xanthan, *J Exp Bot*, 66 (21) 6697–714.
- Kokare, C. R.; Chakraborty, S.; Khopade, A. N.; Mahadik, K. R. (2009) Biofilm: importance and applications,*Indian J Biotechnol*, 22 (1), 2–16.
- Lade, H., Paul, D., Kweon, J.H. (2014) Quorum quenching mediated approaches for control of membrane biofouling, *International Journal of Biological Sciences* 10:550–565.
- Miller, M. B.; Bassler, B. L. (2001) Quorum sensing in bacteria, *Annu Rev Microbiol*, 55, 165-199.
- Nakashima, T.; Miyazaki, Y.; Matsuyama, Y.; Muraoka, W.; Yamaguchi, K.; Oda, T. (2006) Producing mechanism of an algicidal compound against red tide phytoplankton in a marine bacterium gamma-proteobacterium, *Appl Microbiol Biotechnol.*, 73(3), 684-90.
- Nealson, K. H.; Platt, T; Hastings, J. W. (1970) Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial bioluminescent system, *J Bacteriol*, 104(1), 313-22.
- Otori, C. A.; Dubern, J. F.; Chhabra, S. R.; Cámara, M.; Hardie, K.; Williams, P.; Barrett, D. A. (2011) Simultaneous profiling of N-acyl-L-homoserine lactone and 2-alkyl-4(1H)-quinolone families of quorum-sensing signaling molecules using LC-MS/MS,

*Anal Bioanal Chem*, 399(2), 830-50.

Peterson, J. W. (1996) Bacterial Pathogenesis – In Book: Medical Microbiology 4th Edition (Ed: Baron S), Chapter 7 pp: 1-29, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston.

Schaefer, A.L.; Hanzelka, B.L.; Eberhard, A.; Greenberg, E. P. (1996) Quorum Sensing in *Vibrio fischeri*: probing autoinducer-LuxR interactions with autoinducer analogs, *J Bacteriol*, 178 (10) 2897-2901.

Soliev, A. B.; Hosokawa, K.; Enomoto, K.: (2011) Bioactive Pigments from Marine Bacteria: Applications and Physiological Roles, *Evid-Based Compl Alt*, 2011, 17.

Stones DH, Krachler AM (2016) Against the tide: the role of bacterial adhesion in host colonization. *Biochem Soc Trans* 44: 1571–1580.

Surette, M. G.; Miller, M. B.; Bassler, B. L. (1999) Quorum sensing in *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, and *Vibrio harveyi*: A new family of genes responsible for autoinducer production, *Proc Natl Sci USA*, 96 (4), 1639-1644.

Van Houdt R, Moons P, Aertsen A, Jansen A, Vanoirbeek K, Daykin M, Williams P & Michiels CW (2007) Characterization of luxI/luxR type quorum sensing system and N-acyl homoserine lactone-dependent regulation of exoenzyme and antibacterial component production in *Serratia plymuthica* RVH1. *Res Microbiol* 158: 150–158.

Zhang, W.; Li, C. (2015) Exploiting Quorum Sensing Interfering Strategies in Gram-Negative Bacteria for the Enhancement of Environmental Applications, *Front Microbiol.*; 6 (1) 1–15.

Waters, C. M.; Bassler, B. L. (2005) Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria, *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 21, 319-46.

Whitehead, N. A., Barnard, A. M. L., Slater, H., Simpson, N. J. L., Salmond, G. P. C., (2001) Quorum-Sensing in Gram-Negative Bacteria. *FEMS Microbiology Reviews* 25: 365–404.