ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):126-128.

BAKTERİLER ARASI İLETİŞİMİN ENGELLENMESİ: UMUT VAADEDEN YENİ BİR ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
makova@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Bir yandan gelişen antibiyotik direnci, diğer taraftan yeni geliştirilen antibiyotik sayısındaki azalma infeksiyon hastalıkları tedavisi açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Günümüzde yeni antimikrobiyal hedeflerin saptanmasına yönelik araştırmalar arasında, bir bakteri topluluğu içindeki tek tek hücrelerin birbirleri arasındaki iletişimin engellenmesi konusundaki çalışmalar, henüz pratiğe yansımamış olsa da, gelecek için umut vaadetmektedir. Kısaca "quorum sensing" adıyla bilinen ve bakteri hücresinin aynı topluluk içindeki türdeşlerinin yoğunluğunu algılaması ve bunun sonucunda topluluk içindeki tüm bireylerin koordine biçimde davranış değişikliği göstermesi olarak tanımlanabilecek bu özellik çok sayıda Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmada saptanmıştır. Bu mekanizmanın farklı biçimlerde inhibisyonunun antibakteriyel etki gösterebileceğine dair gözlem ve kanıtlar mevcuttur.

Anahtar sözcükler: *antibakteriyel direnç, "qourum sensing", sinyal molekülü*

SUMMARY

Blocking Bacterial Cross-Communication: A New Promising Antibacterial Treatment Approach

Increase in the incidence of multiple antibiotic resistant bacteria and decrease in the development of new antimicrobial molecules significantly pose a difficult problem in the treatment of infectious diseases. Blocking cell-to-cell communication, although not applicable for daily practice yet, represents a promising research area in designing new targets for antimicrobial activity. One of such communication mechanisms, as widely known "quorum sensing", denotes that a single bacterium in a given population detects the density of the same species and consequently all the cells in the population show a coordinated behaviour to produce different virulence determinants. Several Gram positive and negative bacteria are now known to communicate by means of that mechanism. There is now evidence that inhibition of quorum sensing may provide antibacterial activity.

Keywords: *antimicrobial resistance, quorum sensing, signal molecules*

Günümüzde çoklu antibiyotik direnci gösteren mikroorganizma infeksiyonları klinikte ciddi tedavi sorunu yaratmaktadır. Buna karşın özellikle son yıllarda yeni antibiyotik geliştirilmesi ciddi biçimde azalmıştır(1). Geliştirilen antibiyotikler içinde de yeni bir antibakteriyel mekanizma ile etkinlik gösteren hemen hiç yeni bir molekül yoktur(6). Halen kullanılan antibiyotiklere karşı yaygın direnç gelişimi ve çoğu kere gelişen direncin farklı sınıftan antibiyotiklere karşı da direnç gelişimini kolaylaştırması, yeni antibakteriyel hedeflerin bulunması ve bu hedeflere yönelik ilaç ve stratejilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır(9,10). Geleneksel olarak antibiyotik geliştirilmesinde bakteriyostatik veya bakterisidal ajanlarla bakteriyel çoğalmanın engellenmesi klasik bir yöntem olmuştur. Bu yöntem büyük ölçüde başarılı olmakla birlikte, bakterilerin antibiyotiğe gösterdikleri adaptasyon sonucu direnç geliştirmeleri hemen tüm antibiyotikler için kaçınılmaz bir sonuç haline gelmiştir. Öte yandan infeksiyona neden olan patojenin üremesinin engellenmesi, etkenin ortadan kaldırılmasını sağlamak açısından tek yol değildir. Günümüzde infeksiyon hastalıklarının tedavisinde patojenin virulansının azaltılarak etken-konak arasındaki etkileşimin ortadan kaldırılması umut veren tedavi yaklaşımlarından birisini oluşturmaktadır(4). Bakterinin konakta infeksiyon hastalığı oluşturmak amacıyla ürettiği çeşitli virülans faktörleri bu amaçla kullanılabilecek önemli hedef noktalarından birisidir.

Bu faktörlerin çoğunun çeşitli bakteriler için özgül olması ve konak organizmada bulunmayışı tedavinin özgüllüğünü sağlayabilecektir(2).

Bakteri hücreleri arasında iletişim (Yetersayı farkındalığı, "Quorum sensing")

Kelime anlamı olarak "quorum sensing" hücre yoğunluğuna bağımlı gen ekspresyonunun kontrolü olarak açıklanabilir[11]. Bu tür iletişimin esası, bakteri hücresinin otoindükleyici olarak işlev gören bazı sinyal molekülleri sentezleyerek çevresinde bulunan aynı türden diğer bakterilerin sayısını/yoğunluğunu izlemesine dayanmaktadır[12]. Belli bir ortamdaki otoindükleyici yoğunluğu, o ortamda bulunan bakteri sayısı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bir bakterinin ortamdaki otoindükleyici miktarını "hissetmesi" ortamdaki diğer bakterilerin sayısı hakkında fikir sahibi olmasını sağlamaktadır. Otoindükleyicilere karşı bakterinin gen ekspresyonunu değiştirerek yanıt vermesi, bir bakteri topluluğu içinde her bir hücrenin bir diğeri ile koordine bir biçimde davranması sonucunu doğurmaktadır. "Quorum sensing" aracılığı ile kontrol edilen davranış biçimleri, ancak bir grup bakteri tarafından gerçekleştirildiğinde fonksiyonel olabilmektedir. Bu davranış biçimleri arasında bazı *Vibrio* türlerinde ışık oluşturulması, *Pseudomonas aeruginosa*'da biyofilm yapımı, *Photorhabdus luminescences*'de antibiyotik üretimi, ayrıca değişik tür bakterilerde çeşitli virülans faktörlerinin sekresyonu, sporülasyon, konjugasyon ve pigment üretimi sayılabilir[13]. Bakteri topluluğu içindeki tek tek hücrelerin oluşturduğu bu koordine davranış biçimi, bu topluluğa aynen çok hücreli organizmaların bazı davranışlarına benzer özellik kazandırmaktadır.

"Quorum sensing"e ilişkin ilk gözlemler 1970'li yıllarda *Vibrio harveyi* ve *Vibrio fischeri* isimli iki deniz bakterisinde yapılmıştır[3]. Bu iki bakteri türünün bazı balık ve mürekkep balıklarının ışık üreten (biyolüminesan) organlarında yüksek yoğunlukta bulunduklarında lüsiferaz enzim sentezi aracılığıyla ışık ürettikleri gözlenmiştir. Bu bakteriler deniz suyunda 10^2 bakteri/ml yoğunluğunda saptanırken, ışık organlarında 10^{10}-10^{11}/ml yoğunlukta bulunmaktadırlar ve ancak yüksek yoğunlukta bulunduklarında ışık yaymaktadırlar. Adı geçen bakteriler etraflarındaki bakteri yoğunluğunu ortamdaki besin madddelerinin azalmasını saptayarak değil, aksine ortamdaki bir molekülün yüksek yoğunlukta bulunması aracılığıyla farketmektedirler. Her vibrio kendine özgü N-açilhomoserin lakton (AHL) molekülünü sentezlemekte, bu molekül de tür yoğunluğuna işaret eden bir indikatör rolü oynamaktadır[3]. Şaşırtıcı biçimde *V.harveyi* ve *V.fischeri* kendi türlerine özgül yüksek konsantrasyonda AHL saptamadan ışık yaymamaktadırlar. Dolayısıyla her bakteri hücresi kendi türünden diğer bakteriler yeterli yoğunluğa ulaştığında belli bir davranışı sergilemektedir. "Quorum sensing" olarak adlandırılan bu davranış biçimi deniz vibriolarına özgü değildir. Bazıları insan patojeni olan 20'den fazla bakterinin farklı moleküller aracılığıyla bu özelliği sergilediği gösterilmiştir. Bu bakteriler arasında Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia, Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Serratia marcescens, Aeromonas hydrophila* ve *Brucella melitensis*; Gram pozitif bakterilerden ise *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis* sayılabilir[2]. Gram pozitif bakterilerdeki "quorum sensing" sinyal molekülleri Gram negatiflerdeki AHL moleküllerinden farklı olarak genellikle küçük modifiye peptidlerdir[8].

Temel işleyiş sistemi

Vibriolarda tanımlanan sistemde *luxI* ve *luxR* adı verilen iki temel gen söz konusudur. *LuxI*'nin kodladığı enzim bir otoindükleyici AHL sentezler. Sentezlenen AHL vibrio hücresinin içine ve dışına diffüze olarak *luxR* geni tarafından sentezlenen LuxR proteininine bağlanır. Otoindükleyici ile bağlanan LuxR proteini bir yandan ışık üretimini sağlayan genlerin, öte yandan da daha fazla AHL sentezlenmesini sağlayacak LuxI proteini üretimini sağlayan genlerin eksprese olmasına neden olur. Bu iki parçalı gen sistemi temel olarak diğer bakteri türlerinde de farklı isim ve moleküllerle benzer şekilde çalışır[3].

Bu mekanizmanın temel mantığı, bir bakteri hücresinde her hangi bir metabolik değişimin ancak o tür bakteriler ortamda yeterli yoğunlukta olduklarında bakteriye yarar sağlaması esasına dayanmaktadır. Örneğin *S.pneumoniae* diğer pnömokoklardan DNA alımını ancak belli bakteri yoğunluklarında sağlayabilmekte, bu sayede örneğin penisiline direnç genlerini elde edebilmektedir. Dolayısıyla bakteri hücresi belli bir işlem için enerjisini, ancak bu işlemden elde edeceği sonuç kendine bir avantaj sağlayacaksa harcamaktadır [3].

Yeni bir antibakteriyel tedavi yaklaşımı olarak "quorum sensing" inhibisyonu

Bakteri hücresinde virülans genlerinin ekspresyonunun engellenmesinin ve bu sayede bakteri virülansının azaltılmasının infeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli bir strateji olabileceği kabul edilmektedir[5]. Bu amaçla örneğin *P.aeruginosa*'da AHL sinyal moleküllerinin tahrip edilmesi veya sentezlerinin inhibisyonu veya LuxR/AHL kompleksinin oluşumunun blokajı ile "quorum sensing" inhibisyonu yeni bir tedavi şekli oluşturabilecektir[2,5,11]. Bu amaçla üzerinde çalışılan moleküllerden halojenlenmiş furanon türevleri en çok umut vaadedenler arasındadır. *Delisea pulchra* adı verilen bir deniz yosunu tarafından üretilen doğal madddeler olan halojenlenmiş furanonlar, bu yosunların bakteriler tarafından kolonize edilmesini önlemektedir. Bu tipte furanon türevlerinin çeşitli bakterilerde biyofilm üretimi dahil çeşitli AHL-aracılığı ile gelişen virülans faktörlerinin sentezini engelleyebildiği gösterilmiştir. Bu moleküllerin temel etki mekanizması LuxR proteininin degredasyonunu artırması

olarak saptanmıştır. Ne yazık ki furanon türevleri insan ve diğer memelilerde toksik etki göstermektedir. Ancak temel etki mekanizmalarından hareketle toksik olmayan yeni türevlerin elde edilebilmesi için çalışmalar sürmektedir. Bazı çalışmalarda makrolid antibiyotiklerin *P.aeruginosa*'da AHL sentezini baskıladıkları gösterilmiştir. Örneğin eritromisin *P.aeruginosa*'da hemaglütininlerin, proteaz, hemolizin sentezini ve AHL sinyallerini baskılamaktadır[5]. Ancak bu antibiyotiklerin "quorum sensing" mekanizmasının hangi aşamasında etkili oldukları henüz bilinmemektedir. Benzer şekilde bu antibiyotiklere karşı gelişen direncin, antibiyotiğin "quorum sensing" inhibe edici etkisi üzerinde yaratacağı etki de bilinmeyenler arasındadır.

Öte yandan "quorum sensing" inhibisyonu her zaman antibakteriyel etki de yaratmayabilmektedir. Örneğin stafilokokal infeksiyonlarda bu tür bir inhibitörün yarardan çok daha fazla zarara yol açabileceği biçimindeki gözlemler rapor edilmiştir. Bu bakteride "quorum sensing" inhibisyonu biyofilm oluşumunu artırabilmekte ve bu sayede yabancı cisim infeksiyonlarında bakteriyel yapışmayı güçlendirebilmektedir[7].

Sonuç olarak, henüz klinikte pratiğe yansımamış olsa da "quorum sensing" inhibisyonu veya regülasyonu aracılığıyla antibakteriyel etki elde etme çalışmaları yeni ve gelecek için umut vaadeden bir alan olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bush K: Antibacterial drug discovery in the 21st century, Clin Microbiol Infect 2004;10 (Suppl 4):10-7.
2. Camara M, Williams P, Hardman A: Controling infection by tuning in and turning down the volume of bacterial small-talk, Lancet Infect Dis 2002;2(11):667-76.
3. Donabedian H: Quorum sensing and its relevance to infectious diseases, J Infect 2003;46(4):207-14.
4. Hancock RE: The role of fundamental research and biotechnology in finding solutions to the global problem of antibiotic resistance, Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 1):S148-50.
5. Hentzer M, Givskov M: Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections, J Clin Invest 2003;112 (9):1300-7.
6. Norrby SR, Nord CE, Finch R, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health, Lancet Infect Dis 2005;5(2):115-9.
7. Otto M: Quorum-sensing control in staphylococci-a target for antimicrobial therapy? FEMS Microbiol Lett 2004;241:135-41.
8. Podbielski A, Kreikemeyer B: Cell density-dependent regulation: basic principles and effects on the virulence of Gram-positive cocci, Int J Infect Dis 2004;8(2):81-95.
9. Powers JH: Antimicrobial drug development-the past, the present, and the future, Clin Microbiol Infect 2004;10 (Suppl 4):23-31.
10. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr: Trends in antimicrobial drug development: implications for the future, Clin Infect Dis 2004;38(9):1279-86.
11. Suga H, Smith KM: Molecular mechanism of bacterial quorum sensing as a new drug target, Curr Opin Chem Biol 2003;7(5):586-91.
12. Taga ME, Bassler BL: Chemical communication among bacteria, PNAS 2003;100 (Suppl 2):14549-54.
13. Xavier KB, Bassler BL: LuxS quorum sensing: more than just a number game, Curr Opin Microbiol 2003;6(2):191-7.