مقاله مروری

سازوکار Quorum sensing در باکتری‌ها و سیستم بازدارندهٔ آن

فاطمه علی‌نژاد، غلام خداکرمیان

گروه گیاه‌پزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان

مسئول مکاتبات: فاطمه علی‌نژاد، ایمیل: fatemeh_alinejad91@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۹/۰۸/۱۵ ۸(۱)۸۹-۱۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۱۵

چکیده

پدیدهٔ Quorum sensing (QS) یک سیستم تنظیمی وابسته به تراکم سلولی است که برای ارتباط بین سلولی توسط باکتری‌ها استفاده می‌شود. شمار زیادی از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت از این سیستم ارتباطی برای هماهنگی بیان ژن‌ها و رفتارهای جمعی همانند ترشح فاکتورهای بیماری‌زایی، تولید آنتی‌بیوتیک، رقابت، تشکیل بیوفیلم و زیست‌تابی استفاده می‌کنند. در این پدیدهٔ ارتباط یک سلول باکتریایی با سلول باکتریایی دیگر از طریق ارسال و دریافت مولکول‌های پیام‌رسان کوچک به نام خودالقاگر انجام می‌شود. در سلول‌های باکتریایی برای جلوگیری از سیستم QS سیستم دیگری به نام Quorum quenching (QQ) گزارش شده است. در سیستم QQ، سلول باکتریایی با استفاده از تراوش ترکیبات بازدارنده و برخی آنزیم‌ها در سیستم QS اختلال ایجاد می‌کند. با توجه به پتانسیل بازدارندگی QQ در بر هم‌زدن شبکه ارتباطی سلول‌های بیمارگر باکتریایی در مراحل نخستین بیماری، این سیستم به عنوان یک راهبرد جدید برای کنترل بیماری‌های باکتریایی گیاهی معرفی شده است.

واژه‌های کلیدی: quorum quenching، اسیل هموسرین لاکتون، پپتیدهای پیام‌رسان، خودالقاگر

مقدمه

باکتری‌ها با وجود تک سلولی بودن، مانند موجودات پرسلولی، با یکدیگر و با محیط اطراف خود در ارتباط هستند. وجود ارتباط بین‌سلولی در جمعیت‌های باکتریایی، اولین بار توسط Nealson *et al.*, (1970) با مطالعه روی پدیدهٔ زیست‌تابی (Bioluminescence) در *Vibrio fischeri* مشخص شد. تولید نور در این باکتری دریازی، به وسیله ترشح مولکول‌های پیام‌رسان توسط جمعیت باکتری کنترل می‌شود که این سیستم تنظیمی(QS) Quorum sensing نامیده می‌شود. QS یک سیستم ارتباطی وابسته به تراکم سلولی در باکتری‌هاست که در آن بیان ژن‌ها از طریق تولید، ترشح و تشخیص مولکول‌های پیام‌رسان کوچک، به نام خودالقاگر (Autoinducer) تنظیم می‌شود (Fuqua *et al.*, 1994). با وجود تنوع در سیستم‌های QS، مکانیسم عمل آن‌ها یکسان بوده و شامل تولید مولکول‌های خودالقاگر داخل سلول باکتری و ترشح آن‌ها به خارج از سلول، شناسایی خودالقاگرها توسط گیرنده‌های اختصاصی غشایی یا سیتوپلاسمی پس از رسیدن آن‌ها به غلظت آستانه و در نهایت تغییر در تنظیم بیان ژن‌ها است (Sifri, 2008). این سیستم توسط هر دو گروه از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی استفاده می‌شود (Schauder *et al.*, 2001). بسیاری از رفتارهای جمعی بین گونه‌ای و درون گونه‌ای در باکتری‌ها از جمله بیماری‌زایی، اسپورزایی، رقابت، تشکیل بیوفیلم و تولید آنتی‌بیوتیک توسط این سیستم کنترل می‌شود (Monnet & Gardan, 2015; Ng & Bassler, 2009; Miller & Bassler, 2001).

باکتری‌های گرم منفی

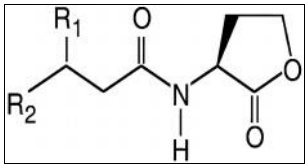
باکتری‌های گرم منفی معمولا از مولکول‌های آسیل هموسرین لاکتون (acyl-homoserine lactone=acyl-HSL) برای ارتباط درون سلولی و پایش تراکم جمعیت استفاده می‌کنند. این مولکول‌های شیمیایی توسط آنزیم‌های اختصاصی ساخته شده و از طریق گیرنده‌های اختصاصی شناسایی می‌شوند. سیستم QS در باکتری‌های گرم منفی شامل؛ مولکول‌های خودالقاگر، پروتئین‌های سنتزکننده خودالقاگرها، پروتئین‌های تنظیم‌کننده رونویسی و ژن‌های هدف است (Bassler & Losick, 2006; Fuqua *et al*., 1996).

سنتز و عملکرد مولکول‌های AHL

مولکول‌های AHL از S-adenosylmethionine (SAM) و زنجیرهٔ آسیلی متصل به پروتئین حامل آسیل (Acyl-acyl carrier protein) توسط آنزیمی از خانواده LuxI ساخته می‌شوند. گیرنده‌های اختصاصی مولکول‌های AHL متعلق به خانواده LuxR از تنظیم کننده‌های رونویسی هستند. این پروتئین‌های تنظیمی به دلیل ساختار ویژه‌ای که دارند، دارای نقش دوگانه هستند؛ بخش اِن-ترمینال زنجیره پپتیدی مسئول تشخیص و اتصال به مولکول‌های پیام‌رسان است و بخش سی-ترمینال به دی ان ای متصل می‌شود (Rutherford & Bassler, 2012; Parsek *et al*., 1999; Val & Cronan, 1998).

تنوع ساختاری مولکول‌های AHL

مولکول‌های AHL باکتری‌های گرم منفی، از لحاظ ساختاری تنوع بالایی دارند. این مولکول‌ها دارای یک حلقه هموسرین لاکتون حفاظت شده هستند و طول زنجیرهٔ جانبی آسیلی و گروه‌های عاملی مختلف، تنوع و اختصاصی بودن مولکول‌های AHL را موجب می‌شود. زنجیره آسیلی می‌تواند دارای چهار تا ۱۶ کربن در طول خود باشد، کاملا اشباع بوده و یا در کربن شماره سه دارای گروه‌های عاملی کربونیل یا هیدروکسیل باشد (Taga & Bassler, 2003). همولوگ‌های مختلف LuxI/LuxR مولکول‌های مختلفی از AHL را سنتز می‌کنند. سیستم‌های LasI/LasR و RhlI/RhlR در باکتری *Pseudomonas aeruginosa*، که به ترتیب سنتزکننده مولکول‌های N-(3-oxododecanoyl)-HSL و N-butyryl-HSL هستند، و سیستم CviI/CviR در باکتری *Chromobacterium violaceum* که سنتزکننده C10-homoserine lactone است، همولوگ‌هایی از سیستم LuxI/LuxR هستند (شکل ۱) (Rutherford & Bassler, 2012; Fuqua *et al*., 1996).



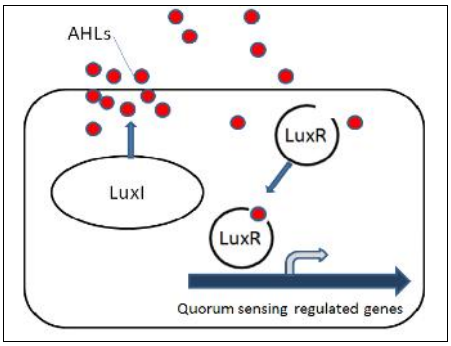
R_2 ($-CH_3$، $-(CH_2)_{2-10}CH_3$- و یا - $((CH_2)_3CH=CH(CH_2)_5CH_3$) (Leadbetter & Greenberg, 2000)

شکل ۱- ساختار مولکول آسیل هموسرین لاکتون؛ R_1 (هیدروژن، اکسیژن و یا هیدروکسیل در کربن شماره ۳ زنجیره آسیلی)

Fig 1. Acyl-homoserine lactone structure; R_1 (hudrogen, oxygen or hydroxyl on C_3 of acyl chain)

مکانیسم عمل QS در باکتری‌های گرم منفی

با وجود تفاوت در مکانیسم‌های مولکولی و ترکیبات تنظیمی، همه سیستم‌های QS دارای عملکرد یکسانی هستند. مولکول‌های القاگر توسط باکتری ساخته شده و به صورت غیرفعال از غشای سلولی به محیط اطراف انتشار می‌یابند و پس از تجمع در فضای بیرون از سلول و رسیدن به غلظت آستانه، امکان تشخیص آن‌ها توسط گیرنده‌های سیتوپلاسمی یا غشایی فراهم می‌شود. در نهایت فعال‌کننده‌های رونویسی یا پروتئین‌های R موجب رونویسی از ژن‌های هدف می‌شوند. تشخیص مولکول‌های پیام‌رسان، علاوه بر بیان ژن‌های مرتبط با رفتارهای جمعی، موجب ساخت خود مولکول‌های پیام‌رسان نیز می‌شود و به این دلیل خودالقاگر نامیده می‌شوند (شکل ۲) (Rutherford & Bassler, 2012; Fuqua *et al*., 1994).



شکل۲- سیستم QS در باکتری‌های گرم منفی (Yin *et al*., 2012)

Fig 2. QS system in Gram negative bacteria (Yin *et al*., 2012)

باکتری‌های گرم مثبت

سیستم QS در باکتری‌های گرم مثبت در مقایسه با باکتری‌های گرم منفی تا حدودی متفاوت است. برخلاف باکتری‌های گرم منفی که مولکول‌های آسیل هموسرین لاکتون به عنوان پیام‌رسان‌های شیمیایی معرفی شده‌اند (Whitehead *et al*., 2001)، باکتری‌های گرم مثبت از الیگوپپتیدهای اصلاح شده کوچک، بنام خودالقاگرهای پپتیدی (Autoinducing peptides) (AIP) برای ارتباط بین سلولی استفاده می‌کند (Ji *et al*., 1995).

مسیرهای QS در باکتری‌های گرم مثبت

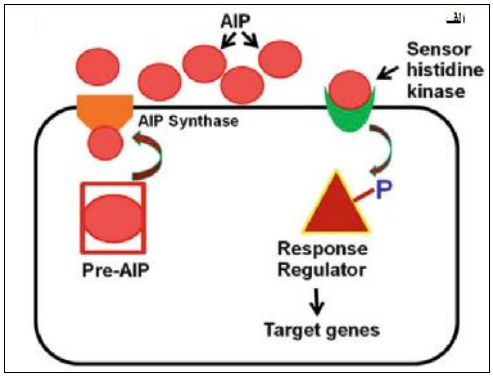
-مسیر تنظیمی دو جزئی (Two component pathway)

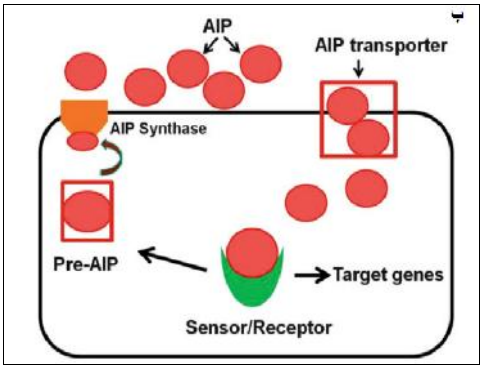
شناسایی و دریافت خودالقاگرها می‌تواند در سطح یا داخل سلول باکتری انجام شود. عمده‌ترین مسیرتنظیمی در باکتری‌های گرم مثبت، مسیر تنظیمی دو جزئی است که شامل؛ خودالقاگرهای پپتیدی، یک انتقال‌دهنده-ATP binding cassette transporter (ABC) برای ترشح پپتیدها و یک سیستم دوجزئی شامل حسگر کینازی موجود در غشا و تنظیم کننده پاسخ سیتوپلاسمی، برای دریافت این پپتیدهاست (Sturme *et al*., 2002; Grebe & Stock, 1999). در این مسیر، پپتیدهای پیش‌ساز به صورت ریبوزومی سنتز شده و توسط انتقال‌دهنده ABC به خارج از سلول ترشح می‌شوند. در حین انتقال از غشای سلولی، پیش‌پپتیدها تحت تاثیر پروتئازهای ترشحی برش خورده و تبدیل به پپتیدهای خودالقاگر فعال و پایدار می‌شوند. زمانی که غلظت این پپتیدها در خارج از سلول به حد آستانه رسید، با اتصال به حسگرهای کینازی، آن‌ها را فسفریله کرده و سپس گروه فسفات به تنظیم کنندهٔ پاسخ، که یک پروتئین سیتوپلاسمی اتصالی به دی.ان.ای است، انتقال می‌یابد و در نهایت رونویسی از ژن‌های ساختاری خودالقاگر، ژن‌های تنظیمی و ژن‌های انتقال‌دهنده را فعال می‌کند (Kleerebezem *et al*., 1997). اسپورزایی و رقابت در *Bacillus subtilis* (Kleerebezem *et al*., 1997)، تولید فاکتورهای بیماریزایی در باکتری *Listeria monocytogenes* (Autret *et al*., 2003) و باکتری *Staphylococcus aureus* (Thoendel *et al*., 2011) مثال‌هایی از این نوع سیستم تنظیمی هستند (شکل۳- الف).

-مسیر خودسیگنالینگ (Self-signaling pathway in RNPP family)

در برخی از باکتری‌های گرم مثبت، پپتیدها پس از انتقال به بیرون از سلول، دوباره وارد سلول شده و مستقیما به فاکتورهای رونویسی متصل می‌شوند. در این نوع سیستم تنظیمی پیش‌پپتیدها پس از ترشح توسط سیستم وابسته به‌SecA، توسط پروتئازهای خارج سلولی پردازش می‌شوند و فرم فعال آن‌ها توسط پرمئازهای اولیگوپپتیدی وارد سلول شده و با اتصال به فاکتورهای رونویسی، آن‌ها را فعال یا مهار می‌کنند (Slamti & Lereclus, 2002; McQuade *et al*., 2001). تنظیم‌کننده‌های سیستم QS مستقیم، دارای چهار عضو Rap، NprR،PlcR و PrgX بوده که در یک خانواده پروتئینی بنام RNPP گروه‌بندی شده‌اند (Declerck *et al*., 2007). این پروتئین‌ها در دمین سی-ترمینال خود دارای تکرارهای تتراتریکوپپتید (Tetratricopeptide repeats) (TPRs) هستند که تعاملات پروتئینی را میانجیگری می‌کنند. این تنظیم‌کننده‌ها فعالیت رونویسی نیز دارند و دارای یک دمین ان-ترمینال مارپیچ هلیکس (Helix-turn-helix) (HTH) اتصالی به دی.ان.ای هستند (Aravind *et al*., 2005; D'Andrea & Regan, 2003). انتقال پلاسمید در باکتری *Enterococcus faecalis*

(Dunny, 2007)، اسپورزایی، تولید آنزیم و رقابت در *B. subtilis* (Pottathil & Lazazzera, 2003) توسط این مسیر تنظیمی کنترل می‌شوند (شکل ۳- ب).





شکل ۳- الف؛ مسیر تنظیمی دو جزئی ب؛ مسیر خودسیگنالینگ در باکتری‌های گرم مثبت (Darkoh & Ameyaw, 2015)

Fig 3. Up) Two component pathway; Down) Self-signaling pathway in Gram negative bacteria (Darkoh & Ameyaw, 2015)

ساختار پپتیدهای پیام‌رسان در باکتری‌های گرم مثبت

پپتیدهای خودالقاگر یافت‌شده در باکتری‌های گرم مثبت از لحاظ ساختاری بسیار متنوع هستند.

- پپتیدهای ضدمیکروبی کلاس I مانند nisin در *Lactococcuslactis* یا subtilin در *B. subtilis* که دارای اصلاحات درون سلولی ویژه از جمله آمینواسیدهای دهیدراته در ساختار خود هستند (Kleerebezem *et al.*, 2004; De Vos *et al.*, 1995).

- پپتیدهای خودالقاگر درگیر در تولید باکتریوسین‌ها (مانند PlnA ترشحی توسط *Lactobacillus plantarum* C11) و توسعه رقابت

(مانند ComC تولیدی توسط *Streptococcus pneumoniae*) خطی بوده و حاوی یک پپتید رهبر نوع گلایسین دوبل ویژه هستند که هنگام خروج از سلول توسط سیستم انتقالی ABC جدا می‌شود (Håvarstein *et al.*, 1995; Diep *et al.*, 1996).

- پپتیدهای خودالقاگر حاوی لاکتون یا تیولاکتون حلقوی: سیستم (Accessory gene regulator) (agr) در *S. aureus* به عنوان سیستم QS، اصلی‌ترین تنظیم‌کننده تولید فاکتورهای بیماری‌زایی است. سیگنال‌های AIP تولیدی توسط سویه‌های *S. aureus* در چهار گروه قرار می‌گیرند که همگی دارای حلقه تیولاکتونی پنج عضوی یکسان با یک دمین ان-ترمینال کوتاه هستند، اما نوع آمینواسیدها متفاوت است (Novick & Geisinger, 2008; Ji *et al.*, 2005; Jarraud *et al.*, 2000). پپتید پیام‌رسان در سیستم fsr از *E. faecalis* نیز یک لاکتون حلقوی بنام Gelatinase biosynthesis-activating pheromone (GBAP) است (Nakayama *et al.*, 2006; Nakayama *et al.*, 2001).

- سنتز فرمون‌های مسئول رقابت در *B. subtilis* نیز توسط سیستم QS کنترل می‌شود. فرم فعال این فرمون‌ها یک پپتید خطی ده آمینواسیدی است که از انتهای سی-ترمینال پیش‌ساز ۵۵ آمینواسیدی مشتق شده‌است (Ansaldi *et al.*, 2002; Magnuson *et al.*, 1994).

تنوع سیستم‌های QS در باکتری‌های گرم مثبت

چندشکلی ژنتیکی (Polymorphism) زیادی در ژن‌های تنظیم‌کننده سیستم‌های QS بین گونه‌ها و سویه‌ها وجود دارد. بیشترین تنوع توالی در ان-ترمینال و بخش پیونددهنده گیرنده کینازی و ژن‌های کدکننده پپتیدهای خودالقاگر و پردازشگر پپتیدها مشاهده شده است (Novick & Geisinger, 2008; Dufour *et al.*, 2002; Jarraud *et al.*, 2000). پپتیدهای خودالقاگر علاوه بر گونه‌های مربوطه،

می‌توانند توسط سویه‌های مختلف از همان گونه یا گونه‌های مرتبط نیز شناسایی شوند که این ارتباط متقاطع بین و درون گونه‌ای می‌تواند القاکننده یا مهارکننده باشد (Lyon *et al*., 2002; Otto *et al*., 2001). برخی از پپتیدهای خودالقاگر دارای عملکرد دوگانه پیام‌رسانی و فعالیت ضدمیکروبی هستند. برای مثال لانتی‌بیوتیک نیسین (Lantibiotic nisin) تولید شده توسط *L. lactis* باعث ایجاد منفذ در غشای سیتوپلاسمی می‌شود که این فعالیت ضدمیکروبی به دلیل ویژگی‌های ساختاری آن است، در حالی که فعالیت پیام‌رسانی آن حاصل تعامل دمین‌های آمینواسیدی اختصاصی با دمین ان-ترمینال از پروتئین حسگر است (Kleerebezem & Quadri, 2001; Van Kraaij *et al*., 1998).

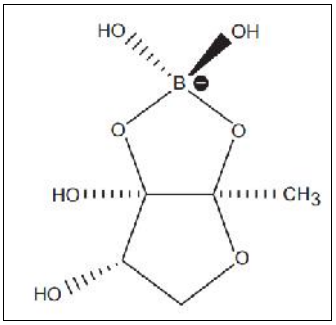
ارتباطات بین گونه‌ای در باکتری‌ها

باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی علاوه بر خودالقاگرهای خودی، قادر به تشخیص مولکول‌های پیام‌رسان ترشح شده توسط دیگر جنس‌های باکتریایی نیز هستند و همچنین با سلول‌های میزبان یوکاریوتی خود در تعامل هستند (Jayaraman & Wood, 2008). خودالقاگر Autoinducer-2 (AI-2) به عنوان پیام‌رسان‌های غیراختصاصی، توسط هر دو گروه باکتریایی ترشح و احساس می‌شوند. ساختار شیمیایی و مسیر سنتز این خودالقاگرها صرف نظر از نوع باکتری، یکسان است (Federle, 2009; Vendeville *et al*., 2005).

سنتز خودالقاگر AI-2

خودالقاگر AI-2 همانند خودالقاگرهای اختصاصی acyl-HSL از SAM حاصل شده‌اند. در اثر فعالیت آنزیم متیل ترنسفراز روی SAM، محصول میانی S-adenosylhomocysteine (SAH) تولید می‌شود. SAH در اثر فعالیت Pfsnucleosidase و حذف آدنین تبدیل به S-ribosyl homocysteine (SHR) می‌شود. آنزیم LuxSenzyme، SHR را به هموسیستئین و 4,5-dihydroxy-2,3-pentandione (DPD) کاتالیز می‌کند. مولکول‌های مختلفی از DPD مشتق شده‌اند که به عنوان AI-2 عمل می‌کنند.

(2S, 4S)-2-methyl-2,3,3,4 tetrahydroxy-tetrahydrofuran borate به‌عنوان AI-2 در *V. Harveyi* شناسایی شده است که از DPD حاصل شده‌است (شکل ۴) (Pereira *et al*., 2013; Waters & Bassler, 2005).



شکل ۴- ساختار AI-2 در *Vibrio harveyi* (Jayaraman & Wood, 2008)
Fig 4. AI-2 structure in *Vibrio harveyi* (Jayaraman & Wood, 2008)

Quorum Quenching

به فرایند ایجاد اختلال در سیستم QS، quorum quenching (QQ) گفته می‌شود (Dong *et al*., 2001). انواع آنزیم‌ها (QQ enzymes) و ترکیبات شیمیایی (QS inhibitors (QSIs)) قادر به ایجاد اختلال در سیستم QS هستند و می‌توانند هر یک از مراحل تولید، انتشار، تجمع و تشخیص مولکول‌های پیام‌رسان را هدف قراردهند. این ترکیبات توسط دامنهٔ وسیعی از موجودات یوکاریوت و پروکاریوت تولید می‌شوند (Zhang *et al*., 2017; Rasmussen & Givskov, 2006; Rémy *et al*., 2018).

چهار گروه آنزیمی که قادر به تجزیه و یا تغییر مولکول‌های AHL هستند، شناسایی‌شده‌اند. آنزیم لاکتوناز؛ حلقه هموسرین لاکتون را باز می‌کند (Uroz *et al*., 2008)، آنزیم آسیلاز (آمیداز)؛ موجب شکسته شدن پیوند آمیدی در ساختار AHL و جدا شدن دو بخش هموسرین لاکتون و اسید چرب می‌شود (Lin *et al*., 2003)، آنزیم اکسیدوردوکتاز؛ گروه کربونیل کربن شماره سه را با گروه

هیدروکسیل جابجا کرده و سبب تغییر ساختار مولکول AHL می‌شود (Bijtenhoorn *et al*., 2011a, b) و آنزیم سیتوکروم اکسیداز؛ که اکسیداسیون زنجیره آسیلی را کاتالیز می‌کند (Chowdhary *et al*., 2007). گروه‌های مختلف باکتریایی ازجمله جنس‌های *Bacillus* (Lee *et al*., 2002)، *Streptomyces* (Park *et al*., 2005)، *Pseudomonas* (Sio *et al*., 2006)، *Melaleuca bracteata*Th120 (Wang *et al*. 2019a) قادر به تولید آنزیم لاکتوناز هستند. همچنین تولید آنزیم آسیلاز توسط باکتری‌های *Ralstonia* sp. (Lin *et al*., 2003) و *Streptomyces* sp. (Park *et al*., 2005) گزارش‌شده است. ردوکتاز P-450/NADPH-P450 reductase نیز از *B. megaterium* CYP102A1 جداشده است (Chowdhary *et al*., 2007).

بیمارگر گیاهی *Erwinia carotovora* subsp. *atroseptica* عامل بیماری ساق سیاه و پوسیدگی نرم روی ساقه و غده‌های سیب‌زمینی است که تولید فاکتورهای بیماری‌زایی در این بیمارگر توسط سیستم QS کنترل می‌شود. دو ترکیب piericidin A و glucopiericidin A تولیدشده توسط *Streptomyces xanthocidicus* KPP01532 به‌عنوان بازدارنده‌های سیستم QS معرفی‌شده‌اند که قادر به سرکوب بیان ژن‌های مرتبط با بیماری‌زایی در این بیماگر بودند و موجب کنترل پوسیدگی نرم روی برش‌های سیب‌زمینی شدند (Kang *et al*., 2016). داده‌های کروماتوگرافی گازی-طیف سنج جرمی(GC-MS) مشخص کرد باکتری‌های *Pseudomonas*، *Bacillus* و *Erwinia* قادر به تجزیه آنالوگ‌های آسیل هموسرین لاکتون بوده و *Pseudomonas rhizosphaerae* موجب کاهش پوسیدگی نرم ناشی از *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum* روی برش‌های سیب زمینی شد (Alinejad *et al*., 2020). باکتری فتوسنتز کننده *Rhodopseudomonas palustris* برای ارتباط بین سلولی از مولکول‌های p-Coumaroyl-homoserine lactone (pC-HSL) استفاده می‌کند که p-coumarate به‌عنوان یک ترکیب تولیدی توسط گیاهان شناخته می‌شود و احتمال می‌رود که این باکتری از یک مکانیسم مرتبط با گیاهان برای فعال‌سازی مکانیسم QS بهره می‌برد. مولکول‌های pC-HSL قادر به القای مقاومت سیستمیک در برابر ویروس موزاییک تنباکو (TMV) در *Nicotiana benthamiana* هستند. استفاده از تیمار pC-HSL باعث فعال شدن ژن‌های پروتئین کیناز مرتبط با میتوژن Mitogen-associated protein kinase (MAPK) و افزایش بیان تنظیم‌کننده رونویسی *WRKY8* و ژن‌های نشانگر پاسخ دفاعی (*NbPR1* و *NbPR10*) می‌شود. افزایش بیان این ژن‌های دفاعی موجب افزایش تجمع گونه‌های فعال اکسیژن Reactive oxygen species (ROS) در گیاه آلوده به TMV می‌شود (Du *et al*., 2020). عصاره سلولی *Lactobacillus crustorum* ZHG 2-1 با تجزیه مولکول‌های AHL مانع سنتز پروتئین‌های LasI/R و RhlI/R و تولید فاکتورهای بیماری‌زایی ازجمله پلی ساکاریدهای خارج سلولی و پروتئازها در *P. aeruginosa* شده و سبب افزایش حساسیت بیوفیلم بیمارگر به غلظت‌های کمتری از آزیترومایسین می‌شود و به‌عنوان یک باکتری QQ برای کنترل بیماری‌ها معرفی‌شده است (Cui *et al*., 2020). بیان فاکتورهای بیماری‌زایی و ایجاد عفونت توسط بیمارگر انسانی *S. aureus* توسط سیستم تنظیمی Accessory gene regulator (agr)، با تولید و ترشح خودالقاگرهای پپتیدی و گیرنده‌های هیستدین کینازی AgrC غشایی کنترل می‌شود. آنالوگ‌هایی که با تغییر نوع آمینواسیدها و حذف دم خودالقاگرهای ترشحی توسط *S. aureus* ساخته شدند، با ممانعت از فعال‌سازی گیرنده کینازی غشایی، موجب بازدارندگی از سیستم QS می‌شوند (Tal-Gan *et al*., 2014). همچنین مشخص‌شده است که پپتیدهای خودالقاگر تولیدی توسط *S.epidermidis* و *S. lugdunensis* قادر به ایجاد اختلال در سیستم QS سویه‌های *S. aureus* هستند. درنتیجه فرمون‌های ترشح‌شده توسط *S. epidermidis* می‌توانند به‌عنوان الگویی در ساخت درمان‌های بازدارنده از تولید فاکتورهای بیماری‌زایی در *S. aureus* مورداستفاده قرار گیرند (Otto *et al*., 1999). مولکول‌های اسیل

هموسرین با زنجیره بلند آسیلی مانند 3-oxo-C12-HSL که توسط *P. aeruginosa* ترشح می‌شوند، به دلیل ماهیت آمفی‌پاتیکی که دارند با ایجاد اختلال در نفوذپذیری غشای سیتوپلاسمی *S.aureus* مانع ترشح و یا سنجش AIP شده و درنتیجه موجب کاهش تولید توکسین‌های خارج سلولی می‌شوند (Qazi *et al.*, 2006). پپتید حلقوی Avellanin C جداشده از قارچ *Hamigera ingelheimensis* قادر به ایجاد اختلال و تضعیف سیستم تنظیمی *agr* در *S. aureus* است. این ترکیب با قابلیت کاهش شدت نوردهی (Luminescence) در سویه جهش‌یافته‌ی *S. aureus* که حامل یک پلاسمید کدکننده ژن لوسیفراز (Luciferase) در پرموتور agrP3 بود، به‌عنوان یک ترکیب QQ معرفی شد (Igarashi *et al.*, 2015). ساخت پروتئازهای خارج سلولی در *Enterococcus faecalis* توسط سیستم تنظیمی *fsr* و پپتیدهای پیام‌رسان GBAP تنظیم می‌شود. پپتیدهای آنتاگونیست ZBzl-YAA5911، که حاصل جابجایی آمینواسیدها در ناحیه حلقوی سیگنال‌های GBAP بودند، با ممانعت از اتصال GBAP به گیرنده‌های مربوطه و تداخل در سیستم QS توانستند آسیب‌های شبکه‌ای ناشی از این بیمارگر فرصت‌طلب را در شرایط آزمایشگاهی کاهش دهند (Nakayama *et al.*, 2013). تشکیل بیوفیلم و تولید فاکتورهای بیماری‌زایی در *P. aeruginosa* توسط سیستم QS کنترل می‌شود و با مقاومت این بیمارگر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مرتبط است. ترکیبات 3-amino-2-oxazolidinone سنتز شده که پروتئین‌های تنظیمی رونویسی سیستم QS را در باکتری گزارشگر *C. violaceum* CV026 هدف قرار می‌دهند، روی تولید فاکتورهای بیماری‌زایی و تشکیل بیوفیلم در *P. aeruginosa* PAO1 نیز اثر بازدارنده دارند و به‌عنوان روشی برای تولید داروهای ضد باکتریایی جدید موردتوجه قرارگرفته است (Jiang *et al.*, 2020)؛ همچنین اثر کورکومین تولیدشده توسط *Curcuma longa* به‌عنوان یک ترکیب QSI روی این باکتری فرصت‌طلب که عامل بسیاری از عفونت‌های شایع بیمارستانی و آلودگی ریشه گیاهان است، بررسی شد. این ترکیب باعث تضعیف تشکیل بیوفیلم و کاهش تولید فاکتورهای بیماری‌زایی و AHL در *P. aeruginosa* PAO1 شد. استفاده از این ترکیب سبب کاهش بیماری حاصل از این بیمارگر روی *Arabidopsis thaliana* و *Caenorhabditis elegans* به‌عنوان مدل نیز شد. استفاده از این ترکیب مانع تشکیل بیوفیلم در سطح ریشه آرابیدوپسیس و کاهش مرگ‌ومیر در این گیاه شده و همچنین نماتدهای تغذیه‌شده با باکتری‌های تحت تیمار کورکومین، میزان مرگ‌ومیر کمتری را نسبت به باکتری‌های تیمار نشده، نشان دادند. با توجه به نتایج، پیشنهادشده است که کورکومین با ممانعت از سنتز HSL و یا دریافت این سیگنال‌ها، پاسخ‌های مرتبط با QS ازجمله تشکیل بیوفیلم و تولید فاکتورهای بیماری‌زایی را سرکوب می‌کند (Rudrappa & Bais, 2008). باکتری *Salmonella enterica* یکی از مهم‌ترین بیمارگرهایی است که از طریق مواد غذایی آلوده انتقال می‌یابد و قادر به تشکیل بیوفیلم مقاوم به ترکیبات ضدمیکروبی روی انواع سطوح غیرزنده هست. WK2 (یک پپتید کاتیونی سنتز شده) روی *S. enterica* که مقاوم به چندین دارو (Multidrug-resistant) است، دارای فعالیت ضدمیکروبی و ضدبیوفیلمی است. فعالیت ضد میکروبی این پپتید به علت اتصال آن به دی.ان.ای باکتری و مهار سنتز و تحرک فیمبریا و تاژک و تداخل در سیستم QS است (Ma *et al.*, 2019). ترکیبات pyrogallol جداشده از *Emblica officinalis* و آنالوگ‌های آن به‌عنوان عوامل آنتاگونیست AI-2، قادر به ایجاد اختلال در سیستم QS در *V. harveyi* و مهار پدیده زیست تابی بودند (Ni *et al.*, 2008). فیتواسترول‌های به‌دست‌آمده از عصارهٔ گونه‌های مختلف درخت Dalbergia که به دلیل فعالیت ضد میکروبی در طب سنتی استفاده می‌شوند و عصارهٔ گیاه *Terminalia bellerica* با تداخل در سیستم QS و ممانعت از بیان ژن‌های تحت تنظیم این سیستم، مانع تولید pyocyanin و پلی ساکاریدهای خارج سلولی و تشکیل بیوفیلم در *P.aeruginosa* شده است (Sanker Ganesh & Ravishankar Rai, 2017; Rasamiravaka *et al.*, 2013). همچنین ترکیبات به‌دست‌آمده از برگ‌های *Melaleuca bracteata* دارای فعالیت anti-QS هستند. این ترکیبات با تأثیر روی

پروتئین‌های تنظیمی و ممانعت از تولید N-hexanoyl-L-homoserine lactone (C6-HSL) و همچنین تجزیه C6-HSL باعث تداخل در تشکیل بیوفیلم و تولید رنگ‌دانه ویولاسین در *C. violaceum* می‌شوند (Wang *et al*., 2019b). امروزه توسعه روش‌های درمانی مبتنی بر QQ به‌عنوان جایگزین و یا مکمل، در کنار کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها و ترکیبات شیمیایی، در زمینه‌های مختلف پزشکی، کشاورزی و بیوتکنولوژی موردتوجه قرارگرفته است (Utari *et al*., 2018; Palmer *et al*., 2014; Chen *et al*., 2011). به دلیل آنکه استراتژی‌های مبتنی بر QQ مکانیسم‌های غیرضروری برای حیات باکتری از جمله تولید فاکتورهای بیماری‌زایی را هدف قرار می‌دهد، برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها فشار انتخابی محدودی را برای گسترش مقاومت اعمال می‌کند (Rasko & Sperandio, 2010).

References

Alinejad, F., Shahryari, F., Eini, O., Shekari, A. & Setareh, M. 2020. Screening of quorum-quenching bacteria associated with rhizosphere as biocontrol agents of *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum*. Archives of Phytopathology and Plant Protection, 53: 509-523.

Ansaldi, M., Marolt, D., Stebe, T., Mandic-Mulec, I. & Dubnau, D. 2002. Specific activation of the *Bacillus* quorum-sensing systems by isoprenylated pheromone variants. Molecular Microbiology, 44: 1561–1573.

Aravind, L., Anantharaman, V., Balaji, S., Babu, M.M. & Iyer, L.M. 2005. The many faces of the helix-turn-helix domain: transcription regulation and beyond. FEMS Microbiology Reviews, 29: 231–262.

Autret, N., Raynaud, C., Dubail, I., Berche, P. & Charbit, A. 2003. Identification of the agr locus of *Listeria monocytogenes*: Role in bacterial virulence. Infection and Immunity, 71: 4463–4471.

Bassler, B.L. & Losick, R. 2006. Bacterially speaking. Cell, 125: 237–246.

Bijtenhoorn, P., Mayerhofer, H., Mueller-Dieckmann, J., Utpatel, Ch., Schipper, Ch., Hornung, C., Szesny, M., Grond, S., Thürmer, A., Brzuszkiewicz, E., Daniel, R., Dierking, K., Schulenburg, H. & Streit, R.W. 2011a. A novelmetagenomic short-chain dehydrogenase/reductase attenuates *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulenceon *Caenorhabditis elegans*. PLoS One, 6:e26278.

Bijtenhoorn, P., Schipper, C., Hornung, C., Quitschau, M., Grond, S., Weiland, N. & Streit, R.W. 2011b. BpiB05, a novel metagenome-derived hydrolase acting on N-acylhomoserine lactones. Journal of Biotechnology, 155: 86–94.

Chen, G., Swem, L.R., Swem, D.L., Stauff, D.L., OLoughlin, C.T., Jeffrey, P.D., Bassler, B.L. & Hughson, F.M. 2011. A strategy for atagonizing quorum sensing. Molecular Cell, 42: 199–209.

Chowdhary, P.K., Keshavan, N., Nguyen, H.Q., Peterson, J.A., González, J.E. & Haines, D.C. 2007. *Bacillus megaterium* CYP102A1 oxidation of acyl homoserine lactones and acyl homoserines. Biochemistry, 46: 14429–14437.

Cui, T., Bai, F., Sun, M., Lv, X., Li, X., Zhang, D. & Du, H. 2020. *Lactobacillus crustorum* ZHG 2-1 as novel quorum-quenching bacteria reducing virulence factors and biofilms formation of *Pseudomonas aeruginos*a. LWT - Food Science and Technology, 117: 108696.

D'Andrea, L.D. & Regan, L. 2003. TPR proteins: the versatile helix. Trends in Biochemical Sciences, 28: 655–662.

Darkoh, C. & Ameyaw, G. 2015. Quorum sensing systems in clostridia. pp. 133-305. in Chandra, V. & Kalia (ed), Quorum Sensing vs Quorum Quenching: a Battle with no End in Sight. Springer, New Delhi.

De Vos, W.M., Kuipers, O.P., van der Meer, J.R. & Siezen, R.J. 1995. Maturation pathway of nisin and other lantibiotics: post-translationally modified antimicrobial peptides exported by Gram-positive bacteria. Molecular Microbiology, 17: 427–437.

Declerck, N., Bouillaut, L., Chaix, D., Rugani, N., Slamti, L., Hoh, F., Lereclus, D. & Arold, S.T. 2007. Structure of PlcR: Insights into virulence regulation and evolution of quorum sensing in Gram-positive bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, USA, 104: 18490–18495.

Diep, D.B., Håvarstein, L.S. & Nes, I.F. 1996. Characterization of the locus responsible for the bacteriocin production in *Lactobacillus plantarum* C11. Journal of Bacteriology, 178: 4472–4483.

Dong, Y.H., Wang, L.H., Xu, J.L., Zhang, H.B., Zhang, X.F. & Zhang, L.H. 2001. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. Nature, 411: 813–817.

Du, X., Huang, R., Zhang, Z., Zhang, D., Cheng, J., Tian, P., Wang, Y., Zhai, Z., Chen , L., Kong, X., Liu., Y. & Su, p. 2020. *Rhodopseudomonas palustris* quorum sensing molecule pC-HSL induces systemic resistance to

TMV infection via up-regulation of NbSIPK/NbWIPK expressions in *Nicotiana benthamiana*. Phytopathology, 1-30.

Dufour, P., Jarraud, S., Vandenesch, F., Greenland, T., Novick, R.P., Bes, M., Etienne, J. & Lina, G. 2002. High genetic variability of the agr locus in *Staphylococcus species*.Journal of Bacteriology, 184: 1180–1186.

Dunny, G.M. 2007. The peptide pheromone-inducible conjugation system of Enterococcus faecalis plasmid pCF10: Cell-cell signalling, gene transfer, complexity and evolution.Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 362: 1185–1193.

Federle, M.J. 2009. Autoinducer-2-based chemical communication in bacteria: complexities of interspecies signaling. Contributions to Microbiology, 16: 18–32.

Fuqua, W.C., Winans, S.C. & Greenberg, E.P. 1994. Quorum-sensing in bacteria: theLuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. Journal of Bacteriology, 176: 269–275.

Fuqua, C., Winans, S.C. & Greenberg, E.P. 1996. Census and consensus in bacterial ecosystems: theLuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. Annual Review of Microbiology, 50: 727–751.

Grebe, T.W. & Stock, J.B. 1999. The histidine protein kinase superfamily. Advances in Microbial Physiology, 41: 139–227.

Håvarstein, L.S., Coomaraswamy, G., & Morrison, D.A. 1995. An unmodified heptadecapeptide pheromone induces competence for genetic transformation in *Streptococcus pneumonia.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92: 11140–11144.

Igarashi, Y., Gohda, F., Kadoshima, T., Fukuda, T., Hanafusa, T., Shojima, A., Nakayama, J., Bills, G.F. & Peterson, S. 2015. Avellanin C, an inhibitor of quorum-sensing signaling in *Staphylococcus aureus*, from *Hamigera ingelheimensis*. The Journal of antibiotics (Tokyo), 68: 707–710.

Jarraud, S., Lyon, G.J., Figueiredo, A.M.S., Lina, G.,Vandenesch, F.,Etienne, J., Muir, T.W. & Novick, R.P., 2000. Exfoliatin-producing strains define a fourth agr specificity group in *Staphylococcus aureus*. Journal of Bacteriology, 182: 6517–6522.

Jayaraman, A.& Wood, T.K. 2008. Bacterial quorum sensing: signals, circuits, and implications for biofilms and disease. Annual Review of Biomedical Engineering, 10: 145–167.

Ji, G., Beavis, R.C. & Novick, R.P. 1995. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92: 12055–12059.

Ji, G., Pei, W., Zhang, L., Qiu, R., Lin, J., Benito, Y., Lina, G.& Novick, R.P. 2005. *Staphylococcus intermedius* produces a functional agrautoinducing peptide containing a cyclic lactone. Journal of Bacteriology, 187: 3139–3150.

Jiang, k., Yan, X., Yu, j., Xiao, Z., Wu, H., Zhao, M., Yue, Y., Zhou, X., Xiao, J. & Lin, F. 2020. Design, synthesis, and biological evaluation of 3-amino-2 oxazolidinone derivatives as potent quorum-sensing inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. European Journal of Medicinal Chemistry, 194: 112252.

Kang, J.E., Han, J.W., Jeon, B.J. & Kim, B.S. 2016. Efficacies of quorum sensing inhibitors, piericidin A and glucopiericidin A, produced by *Streptomyces xanthocidicus* KPP01532 for the control of potato soft rot caused by *Erwiniacarotovora* subsp. *Atroseptica*. Microbiological Research, 184: 32–41.

Kleerebezem, M., Quadri, L.E., Kuipers, O.P. & de Vos, W.M. 1997. Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal-transduction systems in Gram-positive bacteria. Molecular Microbiology, 24: 895–904.

Kleerebezem, M. & Quadri, L.E.N. 2001. Peptide pheromone dependent regulation of antimicrobial peptide production in Gram-positive bacteria; a case of multicellular behavior. Peptides, 22: 1579–1596.

Kleerebezem, M., Bongers, R., Rutten, G., de Vos, W.M. & Kuipers, O.P. 2004. Autoregulation of subtilin biosynthesis in *Bacillus subtilis*: the role of the spa-box in subtilin-responsive promoters. Peptides, 25: 1415–1424.

Leadbetter, J.R. & Greenberg, E.P. 2000. Metabolism of Acyl-Homoserine Lactone Quorum-Sensing Signals by Variovorax paradoxus. Journal of Bacteriology, 182: 6921–6926.

Lee, S.J., Park, S.Y., Lee, J.J., Yum, D.Y., Koo, B.T. & Lee, J.K. 2002. Genes encoding the N-acyl homoserine lactone-degrading enzyme are widespread in many subspecies of *Bacillus thuringiensis.* Applied and Environmental Microbiology, 68: 3919–3924.

Lin, Y.H., Xu, J.L., Hu, J., Wang, L.H., Ong, S.L., Leadbetter, J.R. & Zhang, L.H. 2003. Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. Molecular Microbiology, 47: 849–860.

Lyon, G.J., Wright, J.S., Christopoulos, A., Novick, R.P. & Muir, T.W. 2002. Reversible and specific extracellular antagonism of receptor-histidine-kinase signaling. Journal of Biological Chemistry, 277: 6247–6253.

Ma, Z., Zhanga, R., Hai, D., Lu, Z., Lv, F., Zhao, H., Zhang, C., McAllister, TA., Stanford, K. & Bie, X. 2019. Antibiofilm activity and modes of action of a novel β-sheet peptide against multidrug-resistant *Salmonella enteric*. Food Research International, 125: 108520.

Magnuson, R., Solomon, J. & Grossman, A.D. 1994. Biochemical and genetic characterization of a competence pheromone from *B. subtilis*. Cell, 77: 207–216.

McQuade, R.S., Comella, N. & Grossman, A.D. 2001. Control of a family of phosphatase regulaory genes (phr) by the alternate sigma factor sigma-H of *Bacillus subtilis*. Journal of Bacteriology, 183: 4905–4909.

Miller, M.B. & Bassler, B.L. 2001. Quorum sensing in bacteria. Annual Review of Microbiology, 55: 165–199.

Monnet, V. & Gardan, R. 2015. Quorum-sensing regulators in gram-positive bacteria: 'Cherchez le peptide'. Molecular Microbiology, 97: 181–184.

Nakayama, J., Yokohata, R., Sato, M., Suzuki, T., Matsufuji, T., Nishiguchi, K., Kawai, T., Yamanaka, Y., Nagata, K., Tanokura, M. & Sonomoto, K. 2013. Development of a peptide antagonist against fsr quorum sensing of *Enterococcus faecalis*. ACS Chemical Biology, 8: 804–811.

Nealson, K.H, Platt, T. & Hastings, JW. 1970. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. Journal of Bacteriology, 104: 313–322.

Nakayama, J., Cao, Y., Horii, T., Sakuda, S., Akkermans, A.D.L., de Vos, W.M. & Nagasawa, H. 2001. Gelatinase biosynthesis-activating pheromone: a peptide lactone that mediates a quorum sensing in *Enterococcus faecalis*. Molecular Microbiology, 41: 145–154.

Nakayama, J., Chen, S., Oyama, N., Nishiguchi, K., Azab, E.A., Tanaka, E., Kariyama, R. & Sonomoto, K. 2006. Revised model for *Enterococcus faecalis*fsr quorum sensing system: The small open reading frame fsrD encodes the gelatinase biosynthesisactivating pheromone propeptide corresponding to staphylococcal agrd. Journal of Bacteriology, 188: 8321–8326.

Ng, W.L. & Bassler, B.L. 2009. Bacterial quorum-sensing network architectures. Annual Review of Genetics, 43: 197–222.

Ni, N., Choudhary, G., Li, M.& Wang, B. 2008. Pyrogallol and its analogs can antagonize bacterial quorum sensing in *Vibrio harveyi*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18: 1567–1572.

Novick, R.P. & Geisinger, E. 2008. Quorum sensing in staphylococci. Annual Review of Genetics, 42: 541–564.

Otto, M., Sussmuth, R., Vuong, C., Jung, G. & Gotz, F. 1999. Inhibition of virulence factor expression in *Staphylococcus aureus* by the *Staphylococcus epidermidis*agr pheromone and derivatives. FEBS Letters, 450: 257–262.

Otto, M., Echner, H., Voelter, W. & Götz, F. 2001. Pheromone crossinhibition between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Infection and Immunity, 69: 1957–1960.

Palmer, A.G., Senechal, A.C., Mukherjee, A., Ané, J.M. & Blackwell, H.E. 2014. Plant responses to bacterial N-acyl L-homoserine lactones are dependent on enzymatic degradation to L-homoserine. ACS Chemical Biology, 9: 1834–45.

Park, S.Y., Kang, H.O., Jang, H.S., Lee, J.K., Koo, B.T. & Yum, D.Y. 2005. Identification of extracellular N-acylhomoserine lactone acylase from a *Streptomyces* sp. and its application to quorum quenching. Applied and Environmental Microbiology, 71: 2632–2641.

Parsek, M.R., Val, D.L., Hanzelka, B.L., Cronan, J.r. J.E. & Greenberg, E.P. 1999. Acyl homoserine lactone quorum-sensing signal generation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96: 4360–4365.

Pereira, C.S., Thompson, J.A. & Xavier, K.B. 2013. AI-2-mediated signaling in bacteria. FEMS Microbiology Reviews, 37: 156–181.

Pottathil, M. & Lazazzera, B.A. 2003. The extracellular Phrpeptide-Rap phosphatase signaling circuit of *Bacillus subtilis*. Frontiers in Bioscience, 8: d32–d45.

Qazi, S., Middleton, B., Muharram, S.H., Cockayne, A., Hill, P., O'shea, P., Chhabra, S.R., Camara, M. & Williams, P. 2006. N-acylhomoserine lactones antagonize virulence gene expression and quorum sensing in *Staphylococcus aureus*. Infection and Immunity, 74: 910–919.

Rasamiravaka, T., Jedrzejowski, A., Kiendrebeogo, M., Rajaonson, S., Randriamampionona, D., Rabemanantsoa, S., Andriantsimahavandy, A., Rasamindrakotroka, A., El Jaziri, M. & Vandeputte, O.M. 2013. Endemic *Malagasy Dalbergia* species inhibit quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Microbiology, 159: 924–938.

Rasko, D.A. & Sperandio, V. 2010. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. Nature Reviews Drug Discovery, 9: 117–28.

Rasmussen, T.B. & Givskov, M. 2006. Quorum-sensing inhibitors as antipathogenic drugs. International Journal of Medical Microbiology, 296: 149–161.

Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E. & Daudé, D. 2018. Interference in bacterial quorum sensing: a biopharmaceutical perspective. Frontiers in Pharmacology, 9: 203.

Rudrappa, T. & Bais, H.P. 2008. Curcumin, a known phenolic from Curcuma longa, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56: 1955–1962.

Rutherford, S.T. & Bassler, B.L. 2012. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2: a012427.

Sanker Ganesh, P. & Ravishankar Rai, V. 2017. Attenuation of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation by medicinal plants against antibiotic resistant Pseudomonas aeruginosa. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 8: 170–177.

Schauder, S., Shokat, K., Surette, M.G. & Bassler, B.L. 2001. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule. Molecular Microbiology, 41: 463–476.

Sifri, C.D. 2008. Healthcare epidemiology: quorum sensing: bacteria talk sense. Clinical Infectious Diseases, 47: 1070–1076.

Sio, C.F., Otten, L.G., Cool, R.H., Diggle, S.P., Braun, P.G., Bos, R., Daykin, M., Camara, M., Williams, P. & Quax, W.J. 2006. Quorum quenching by an N-acyl-homoserine lactone acylase from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Infection and Immunity, 74: 1673–1682.

Slamti, L. & Lereclus, D. 2002. A cell–cell signaling peptide activates the PlcR virulence regulon in bacteria of the *Bacillus cereus* group. The EMBO Journal, 21: 4550–4559.

Sturme, M.H., Kleerebezem, M., Nakayama, J., Akkermans, A.D., Vaugha, E.E.& de Vos, W.M. 2002. Cell to cell communication by autoinducing peptides in gram-positive bacteria. Antonie Van Leeuwenhoek, 81:233–43.

Taga, M.E. & Bassler, B.L. 2003. Chemical communication among bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100: 14549 –14554.

Tal-Gan, Y., Stacy, D.M. & Blackwell, H.E. 2014. N-Methyl and peptoid scans of an autoinducing peptide reveal new structural features required for inhibition and activation of AgrC quorum sensing receptors in *Staphylococcus aureus*. Chemical Communications, 50: 3000–3003.

Thoendel, M., Kavanaugh, J.S., Flack, C.E. & Horswill, A.R. 2011. Peptide signaling in the staphylococci. Chemical Reviews, 111: 117–151.

Uroz, S., Oger, P.M., Chapelle, E., Adeline, M.T., Faure, D. & Dessaux, Y. 2008. A RhodococcusqsdA-encodedenzyme defines a novel class of large-spectrum quorum-quenching lactonases. Applied and Environmental Microbiology, 74:1357–66.

Utari, P.D., Setroikromo, R., Melgert, B.N. & Quax, W.J. 2018. PvdQ quorum quenching acylase attenuates Pseudomonas aeruginosa virulence in a mouse model of pulmonary infection.Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 8: 119.

Val, D.L. & Cronan, J.r. J.E. 1998. In vivo evidence that S-adenosylmethionine and fatty acid synthesis intermediates are the substrates for the LuxIfamily of autoinducer substrates. Journal of Bacteriology, 180: 2644–2651.

Van Kraaij, C., Breukink, E., Noordermeer, M.A., Demel, R.A., Siezen, R.J., Kuipers, O.P. & de Kruijff, B.1998. Pore formation by nisin involves translocation of its C-terminal part across the membrane. Biochemistry, 37: 16033–16040.

Vendeville, A., Winzer,K., Heurlier,K., Tang,C.M. & Hardie, K.R. 2005. Making ‘sense’ of metabolism: Autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria. Nature Reviews Microbiology, 3: 383–396.

Wang, J., Lin, J., Zhang, Y., Zhang, J., Feng, T., Li, H., Wang, X., Sun, Q., Zhang, X. & Wang, Y. 2019a. Activity improvement and vital amino acid identification on the marine-derived quorum quenching enzyme MomLby protein engineering. Marine Drugs, 17: 300.

Wang, W., Huang, X., Yang, H., Niu, X., Li, D., Yang, C., Li, L., Zou, L., Qiu, Z., Wu, S. & Li,Y. 2019b. Antibacterial activity and anti-quorum sensing mediated phenotype in response to essential oil from *Melaleuca bracteata* leaves. International Journal of Molecular Sciences, 20 :5696.

Waters, C.M. & Bassler, B.L. 2005. Quorum sensing cell-to-cell communication in bacteria. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 21: 319–346.

Whitehead, N.A., Barnard, A.M., Slater, H., Simpson, N.J. & Salmond, G.P. 2001. Quorum-sensing in Gram negative bacteria. FEMS Microbiology Reviews, 25: 365–404.

Yin, W.F., Purmal, K., Chin, S., Chan, X.Y., Koh, C.L., Sam, C.K. & Chan, K.G. 2012. N-Acyl homoserine lactone production by *Klebsiella pneumonia* isolated from human tongue surface. Sensors, 12: 3472-3483.

Zhang, Y., Brackman, G. & Coenye, T. 2017. Pitfalls associated with evaluating enzymatic quorum quenching activity: the case of MomL and its effect on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacterbaumannii* biofilms. Peer J, 5: e3251.

Quorum sensing mechanism in bacteria and its inhibitory system

Fatemeh Alinejad, Gholam Khodakaramian

Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran
Corresponding author: Fatemeh Alinejad, email: fatemeh_alinejad91@yahoo.com

Received: Nov., 05, 2020 8(1) 89-100 Accepted: Apr., 04, 2021

Abstract

Quorum sensing (QS) phenomenon is a cell density-dependent regulatory system that bacteria use to communicate with each other as a multicellular organism. Numerous Gram-negative and Gram-positive bacteria use this signaling system to synchronize genes expression and group behaviors including virulence factor secretion, antibiotic production, competence, biofilm formation, and bioluminescence. In this signaling system, bacterial cell-to-cell communication mediated by sending and sensing small signaling molecules known as autoinducers (AIs). For the prohibition of the quorum-sensing system in the bacterial cell, there is another regulatory system named quorum quenching (QQ). The function of this system is through the secretion of inhibitors (QSIs) and some enzymes (QQ enzymes) which interfere with communication in the quorum-sensing system. Due to the inhibitory potential of the QQ system to disrupt the communication network provided by the QS system, it introduced as a novel strategy to control plant bacterial diseases.

Keywords: quorum quenching, acyl-homoserine lactone, signaling peptides, autoinducer