

A kvórum érzékelés (QS) gátlása, a kvórum csillapítás (QQ)

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

Mi a kvórum csillapítás

A kvórum csillapítás (QQ, Quorum Quenching) azt a folyamatot jelenti, mely során gátló anyagokkal (QSI, Quorum Sensing Inhibitors) a baktériumok közötti jelátvitelt csökkentik, szélsőséges esetben gátolják, a szignál molekula blokkolásával. Ennek következtében a mikroorganizmusok nem érzékelik egymás jelenlétét, így nem indulnak be a sejtsűrűséghez kapcsolt folyamataik.

A kvórum érzékelés ismerete és befolyásolása az ember számára eszközzé válhat széles embertömegekre hatást gyakorló problémák megoldására. A kommunikáció gátlása, vagy befolyásolása segíthet a multidrog rezisztens baktériumok és biofilmek elleni küzdelemben.

A kvórum csillapítás módja

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). Ezek a módszerek nem pusztítják el a baktériumokat, csak blokkolják a virulens faktorok termelődését, ráadásul az ilyen módszerek használata nem segíti elő a rezisztens mutánsok kialakulását a hagyományos antibiotikumokkal szemben (Allen és mtsai, 2014).

A kvórum érzékelést befolyásoló anyagok

A kvórum érzékelő rendszerek gátlásáért felelős molekulákat QS inhibitoroknak nevezik. Az inhibitorok csoportosítására több lehetőség nyílik hatásmechanizmus és eredetük alapján.

Inhibitorok csoportosítása a gátlás módja alapján

A folyamat több pontján van lehetőség beavatkozásra (Kalia 2013):

1. Szintáz fehérje aktivitásának csökkentésével, mely által kevesebb jelmolekula keletkezik,
2. A keletkező szignál enzimatis degradációjával, mely több úton történhet:
 - a. lakton gyűrű hidrolízise laktonáz vagy dekarboxiláz enzimekkel,
 - b. acil lánc lehasítása aciláz vagy deamináz enzimekkel,
3. Gram-pozitív baktériumoknál a transzporter blokkolással, így a keletkezett jelmolekula nem képes kijutni a sejtől,
4. A szignál bezárásával vagy antitesttel való megkötéssel, mely által a jelmolekula nem képes bekapcsolódni a receptorba,
5. Szignál analógok használatával, melyek strukturális hasonlóságaik miatt képesek bekapcsolódni a receptorba, ám nem indukálják a génátírást.

A jövőbeli alkalmazhatóság érdekében több preferenciát is meghatároztak a lehetséges inhibitorokkal szemben. Az ideális gátlószer kis molekulatömegű, specifikus, kémiaiilag stabil és ellenáll a gazdaszervezet védelmi rendszerének, valamint lehetőség szerint hosszabb, mint az eredeti jelmolekula (Rasmussen és mtsai, 2005).

Inhibitorok csoportosítása eredet alapján

A természetes életközösségekben sok faj él egy időben, egy helyen együtt, ahol folyamatos küzdelem folyik túlélésért, az élettérért és azon belül a tápanyagokért.

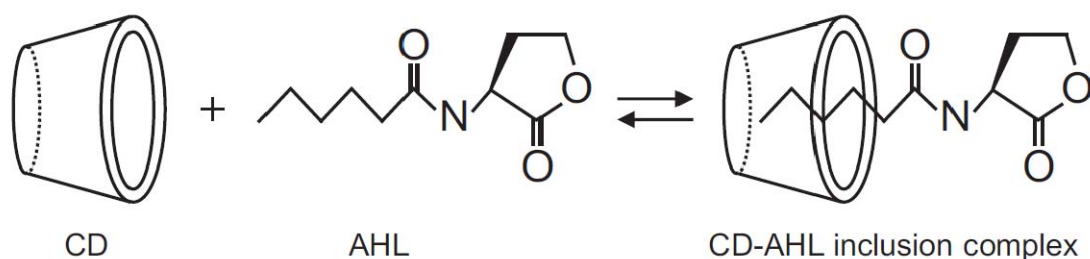
Ennek tudatában nem csoda, hogy a baktériumok kommunikációjának befolyásolására számos természetes – bakteriális, gomba, növényi, állati – eredetű anyagot fedeztek már fel. Ezek az anyagok az élőlények másodlagos anyagcsere termékei, melyek például növények esetében fenolok vagy annak oxidált származékai, mint a kinonok, szaponinok, tanninok, terpenoidok vagy alkaloidok lehetnek. Bizonyos fűszernövényekről (pl: kurkuma, fokhagyma, fahéj), citrusféléről (pl.: grapefruit) már megállapították inhibíciós képességüket, de további lehetőségek lehetnek a növényi gátlószer vizsgálatában (Kalia, 2013).

Esszenciális olajokkal végzett vizsgálatokból kiderült, hogy számos olaj antimikrobiális hatása mellett QS blokkoló képességgel is rendelkezik (pl.: rózs-, rozmaring-, levendulaolaj), melyet *Chromobacterium violaceum* sejtsűrűségfüggő pigment termelés gátlásával igazoltak (Varga, 2014).

Sajnos a gyakorlatban a természetes gátlószernek vannak hátrányai is: gyakran csak kis koncentrációban érhetőek el illetve mérgezőek lehetnek a célszervezetre, ebből adódóan egyre nagyobb lehet az igény a szintetikus inhibitorokra. A mesterséges gátlószer egy része az eredeti szignálok módosításával jön létre. Kialakításukkor ügyelni kell a molekula térszerkezetére, kiralitására, a ráhelyezett funkciók számára, telítetlen kötésekre valamint az oldallánc hosszára, melyek a későbbi hatékonyságot meghatározzák. Az első természetes inhibitor a *Delisea pulchra* bentoszlakó vörös algánál fedezték fel, mely egy halogénezett furán vegyülettel képes a bakteriális kommunikációt gátolni. Azóta ennek az anyagnak több szintetikus módosulását állították elő, melyet előszeretettel alkalmaznak a mesterséges gátlószerrel végzett kísérletekben (Kalia 2013).

A növények és állatok által termelt vegyületeken kívül a nehézfémek, mint például a nikkal és a kadmium (Vega és mtsai, 2014), vagy nanoanyagok (Miller és mtsai, 2015, Singh és Ray, 2014) is rendelkezhetnek QS gátló hatással.

Ezek mellett a ciklikus oligoszacharidok egy csoportjának - a ciklodextrineknek - kvórum érzékelést gátló hatásáról is készültek már tanulmányok. A ciklodextrinek különleges komplexképző tulajdonsága lehetővé teszi a kvórum érzékeléshez használt szignálmolekulák reverzibilis megkötését is (1. ábra), ezért ezek a ciklikus oligoszacharidok képesek gátolni a bakteriális kommunikációt (Morohoshi és mtsai, 2013).



1. ábra: AHL komplexálása ciklodextrinnel (Forrás: Morohoshi és mktárs., 2013)

Irodalmi hivatkozások

Allen, B., Nowak, M. A., Wilson, E. O. (2014) Limitations of inclusive fitness, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110:20135–20139.

Kalia, V. C. (2013) Quorum sensing inhibitors: an overview, *Biotechnol Adv*, 32(2) 224–245.

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, K. P.; Wang, L.; Chen, Y. P.; Pellechia, P. J.; Benicewicz, B. C.; Decho, A.W. (2015) Engineering nanoparticles to silence bacterial communication, *Front Microbiol*, 6 (189) 1-7.

Morohoshi, T.; Tokita, K.; Ito, S.; Maeda, S.; Kato, N.; Ikeda, T. (2013) Inhibition of quorum sensing in gram-negative bacteria by alkylamine-modified cyclodextrins, *J Biosci Bioeng*, 116 (2) 175-179.

Rasmussen, T. B.; Bjarnsholt, T.; Skindersoe, M. E.; Hentzer, M.; Kristoffersen, P.; Kôte, M. (2005) Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector, *J Bacteriol*, 187 (5), 1799–1814.

Singh, R. and Ray, P. (2014) Quorum sensing-mediated regulation of staphylococcal virulence and antibiotic resistance, *Future Microbiology* 9: 669–681.

Varga Z. G (2014) Modifications of Quorum sensing in bacterial cultures, Ph.D. Thesis, University of Szeged.

Vega, L. M., Mathieu, J., Yang, Y., Pyle, B. H., McLean, R.J. C., Alvarez, P. J. J. (2014) Nickel and cadmium ions inhibit quorum sensing and biofilm formation without affecting viability in *Burkholderia multivorans*. *International Biodetermiantion and Biodegradation* 91:82–84.