

Laktik asit bakterilerinde çoğunluğu algılama mekanizması

Quorum sensing mechanism in lactic acid bacteria

Hatice YILMAZ-YILDIRAN¹, Aynur Gül KARAHAN², Gülден BAŞYİĞİT-KILIÇ³

ÖZET

Uzun yıllar mikroorganizmaların sadece çoğalan, besin arayan kendi başlarına yaşayan hücreler oldukları düşünülüyordu. Ancak 50 yıl önce mikrobiyologlar tarafından bakterilerin birbirleri ve çevreleri ile iletişim kurduklarının anlaşılması ile mikroorganizmaların dünyasına bakış açısı değişmiştir. İletişimde kullanılan dil, sinyal moleküllerinden oluşmakta ve sinyal moleküllerine genel olarak "otoindükleyici" adı verilmektedir. Bakteriler üretilen sinyal moleküllerinin yoğunluğunu ölçebilmekte, bu sayede ortamdaki diğer mikroorganizmaların miktarını algılayabilmekte ve türe özgü davranışlar sergileyebilmektedirler. Yapılan çalışmalar; farklı mikroorganizmaların farklı çoğunluğu algılama (ÇA) moleküllerini kullandıklarını, hatta bazı mikroorganizmaların bir kaç çeşit sinyal molekülünü birden kullandığını ortaya koymuştur. LuxI/LuxR sistemi, oligopeptid sistemi ve hibrit sistem olmak üzere üç çeşit çoğunluğu algılama mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmalarda kullanılan sinyal molekülü ve bu molekülün algılanması birbirinden farklıdır. Çoğunluğu algılama ile ilgili ilk çalışmalar deniz suyunda yaşayan *Vibrio fischeri* ve *Vibrio harveyi* bakterileri üzerinde yapılmış ve sonraki aşamada patojen bakteriler üzerine yoğunlaşmıştır. Spor oluşturma, konjugasyon, biyoluminesans, biyofilm oluşturma, antibiyotik üretimi ve bakteriyosin üretimi gibi türe özgü pek çok davranış ÇA mekanizması ile kontrol edilmektedir. ÇA mekanizmasının anlaşılması, patojen mikroorganizmalarla etkili şekilde

ABSTRACT

For a long time, microorganisms were considered as just multiplying, finding nutrients and living by themselves organisms. But that belief changed 50 years ago along with the discovery of bacteria communication with each other and environment by microbiologists. The language used in the communication consists of signal molecules and these molecules are generally called "auto inducer". Bacteria are capable of measuring density of these molecules and by this way they are able to detect amount of the other organisms and can have specific behaviors. Studies prove that different types of bacteria use different quorum sensing molecules, and some species use several kinds of signal molecules together. There are three described quorum sensing mechanisms; LuxI/LuxR, oligopeptide and hybrid system. Among these systems, type of signal molecules and their perceptions are different from each other. The first quorum sensing studies are accomplished on *Vibrio fischeri* and *Vibrio harveyi* and then focused on pathogen microorganisms. Many specific behaviors such as spore forming, conjugation, bioluminescence, biofilm forming, antibiotic production and bacteriocin production are controlled by quorum sensing mechanisms. Understanding of QS mechanism is very important in the terms of effective struggling with pathogen microorganisms and understanding behavior of lactic acid bacteria. Because of lactic

¹ Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, İl Müdürlüğü, BURDUR

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İSPARTA

³ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, BURDUR



İletişim / Corresponding Author : Hatice YILMAZ-YILDIRAN

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, İl Müdürlüğü, BURDUR

Tel : +90 248 233 10 45

E-posta / E-mail : hayilmaz79@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02.06.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 07.01.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.04695

Yılmaz-Yıldiran H, Karahan AG, Başyığıt-Kılıç G. Laktik asit bakterilerinde çoğunluğu algılama mekanizması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(1): 79-90.

mücadele edilmesinde ve laktik asit bakterilerinin davranışlarının anlaşılmasında son derece önemlidir. Ancak laktik asit bakterilerinin ÇA mekanizmasının çok farklı sinyal moleküllerinin kullanılması ve algılamanın olaylar dizisi şeklinde gerçekleşmesi nedeniyle anlaşılması zordur. Bu derlemede, sağlık üzerine olumlu katkı sağlayan probiyotik özellikteki laktik asit bakterilerinin konakçısı ile uyumu, sindirim sistemindeki patojenlerin gelişimini ve koloni oluşturmasını engellemesi, bakteriyosin üretimi, asit koşullara ve safra tuzlarına dayanımı, epitel hücrelere tutunma gibi pek çok özelliğinin ÇA ile bağlantısı değerlendirilmiştir. Laktik asit bakterileri tarafından kullanılan ÇA mekanizmasının anlaşılması ile yeni dönem probiyotikler olarak tanımlanan metabiyotiklerin tasarlanmasında yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Laktik asit bakterileri, çoğunluğu algılama, sinyal molekülü

acid bacteria use different type of signal molecules and detection occurs as a consequence it is hard to understand their QS mechanism. In this review, connection between QS mechanism and some characteristics of lactic acid bacteria are evaluated such as concordance with its host, inhibition of pathogen development and colonization in gastrointestinal system, bacteriocin production, acid and bile resistance, adhesion to epithelium cells. Understanding QS mechanism of lactic acid bacteria will be useful to design metabiotics which is defined as novel probiotics.

Key Words: Lactic acid bacteria, Quorum sensing, Signal molecule

GİRİŞ

Mikroorganizmalar, günlük yaşantımızın hemen her alanında varlıklarını hissettirmektedirler. Mikroorganizmaların bulunmadığı bir yer düşünmek neredeyse imkânsızdır. İnsan hayatında mikroorganizmalarla sürekli iletişim ve etkileşim söz konusudur. Bu ilişki ve etkileşim sonucunda karşılıklı fayda ve zarar ortaya çıkmakta ve insanoğlu bu iletişimi kendi yararına yönelik kullanmak için çaba sarf etmektedir. Ancak bunu başarabilmenin en iyi yolu; mikroorganizmaları çok iyi tanımak, davranışlarını ve dillerini iyi anlamaktır (1).

Çoğunluğu Algılama (ÇA); çoğunluk (quorum) ve hissetme, algılama (sensing) kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmakta ve ilk çalışmalar 1960'li yıllara kadar dayanmaktadır. Bu alanda ilk çalışmalar deniz suyunda yaşayan *Vibrio fischeri* ve *Vibrio harveyi* bakterileri üzerinde yapılmıştır (2). Deniz suyunun mililitresinde 100'den daha az sayıda bulunan bu iki bakterinin normal şartlarda ışına yapmadığı, ancak bazı deniz balıklarının ışık

organellerinde 10^{10} - 10^{11} seviyesine ulaştıklarında ışımaya neden olduklarının tespit edilmesi ile ÇA mekanizması anlaşılmuştur. Buradaki sinyal molekülünün S-adenozil metiyonin türevi bir açıl-homoserin lakton olduğu açıklanmış ve bu sinyal molekülünün sentezinden sorumlu genler tanımlanmıştır. Bu sistem, bundan sonraki ÇA çalışmaları için model olarak kullanılmış ve çalışmalar bu doğrultuda ilerlemiştir (3). Bu derlemede, sağlık üzerine olumlu katkı sağlayan probiyotik özellikteki laktik asit bakterilerinin konakçısı ile uyumu, sindirim sistemindeki patojenlerin gelişimini ve koloni oluşturmasını engellemesi, bakteriyosin üretimi, asit koşullara ve safra tuzlarına dayanımı, epitel hücrelere tutunma gibi pek çok özelliğinin ÇA ile bağlantısı değerlendirilmiştir. Laktik asit bakterileri tarafından kullanılan ÇA mekanizmasının anlaşılması ile yeni dönem probiyotikler olarak tanımlanan metabiyotiklerin tasarlanmasında yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

1. ÇOĞUNLUĞU ALGILAMA MEKANİZMASI

Yapılan çalışmalar farklı mikroorganizmaların farklı ÇA mekanizmaları ve moleküllerini kullandıklarını, bazı durumlarda bir kaç çeşit sinyal molekülünün aynı anda kullandığını ortaya koymuştur. Farklı türde olmalarına rağmen aynı sinyal molekülünü kullanan mikroorganizmaların varlığı da ispatlanmıştır (4).

Mikroorganizmaların iletişim kurmak için ürettiği sinyal moleküllerine genel olarak “otoindükleyici-OI” adı verilmektedir. Bu moleküller besi ortamına salınır, diğer hücreler tarafından algılanır ve bu moleküllere yanıt verilir. ÇA mekanizması türe özgü farklılıklar göstermektedir. Bu mekanizmayı kullanan mikroorganizmalarda, örneğin bakterilerde, ortamda yeterince besin maddesi bulunmazsa, hücre sayısı belirli bir eşik değere ulaşmadığından, bu mekanizma aktif hale geçmez ve türe özgü davranışlar sergilenmez (5).

ÇA'nın ilk aşamasında, her türün kendine özgü genleri kullanarak, ekspanansiyel fazın sonlarına doğru artan miktarda sinyal molekülü ürettiği görülmektedir. Sinyal moleküllerinin ortama salınmasının ise hücre zarı yapısındaki özel bir sistem aracılığıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir (6). İkinci aşamada, sinyal moleküllerinin değişime uğratılması ve besi ortamına salınması protein yapısındaki özel moleküller aracılığı ile olmaktadır. Üçüncü ve son aşamada, sinyal moleküllerinin algılanması iki şekilde gerçekleşmektedir. Birinci aşama, sinyal molekülünün hücre içine alınması, ikincisi ise molekülün hücre içine alınmadan, hücre zarındaki alıcı bölgeler ile algılanmasıdır (7).

Bu mekanizma içinde kullanılan sinyal molekülleri genel olarak üç grupta toplanmaktadır. Bunlar; açıl-homoserin lakton (AHL veya HSL) türevleri, oligopeptitler ve furanosil borat diester türevleridir (8).

AHL molekülleri Gram negatif bakteriler, oligopeptit grubu sinyal molekülleri ise Gram pozitif bakteriler tarafından kullanılmaktadır.

Furan türevleri ise bazı Gram negatif veya Gram pozitif bakterilerde ikincil sinyal molekülü olarak görev alır (2).

Bu mekanizma içerisinde yer alan sinyal moleküllerinin çeşidi ve bu moleküllerin algılanma şekline göre üç çeşit ÇA mekanizması vardır. Bunlar:

1. LuxI/LuxR Sistemi (Gram negatif bakterilerde)
2. Oligopeptit Sistemi (Gram pozitif bakterilerde)
3. Hibrit Sistem (Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde) (9).

1.1. LuxI/LuxR Sistemi

Gram negatif bakterilerde bulunan bu sistemde, LuxI ve LuxR olarak adlandırılan düzenleyici iki protein rol alır. Üreme ortamına AHL'nin sentezinden sorumlu otoindükleyici sentaz olan LuxI tipi enzimler tarafından sentezlenerek salgılanan bu moleküller, ortamda birikmeye başlar ve belli bir eşik değere ulaşmadan hücrelerde bir uyarılma gerçekleşmez. Sinyal moleküllerinin hücre zarında tanınarak, sitoplazmaya alınması ile molekül algılanmış olur. Sitoplazma içindeki sinyal molekülleri, LuxR tipi transkripsiyonel düzenleyiciler tarafından algılanır (10). AHL sinyal moleküllerinin transkripsiyon faktörlerine (TF) bağlanarak aktifleşmesini sağlar. TF ise ilgili operonların promotörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Böylece her tür kendine özgü davranışı sergiler. Gram negatif bakterilerin kullandığı sinyal molekülü ilk kez *V. fischeri*'de keşfedilen N-açıl-homoserin lakton (AHL) türevleridir. Çoğunluğu algılama mekanizmalarına yönelik çalışmalar en fazla Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* türleri üzerinde yoğunlaşmıştır (8).

1.2. Oligopeptit Sistemi

Bu sistemde otoindükleyici peptitler (OIP) olarak bilinen oligopeptitler salgılanır. Bunlar 5-17 aminoasitten oluşmaktadır. Oligopeptit sisteminde sinyal moleküllerinin algılanma mekanizması ise iki bileşenli algılama sisteminden oluşur. Bu sistemi

oluşturan proteinlerden biri hücre zarına yerleşmiş olan bir histidin kinazdır. Diğeri ise histidin kinazın aktif olmasına bağlı olarak çalışan bir TF'dir (11). Salgılanan sinyal molekülü miktarı eşik değere ulaştığı zaman, hücre yüzeyindeki alıcı bölgeler ile sinyal molekülü etkileşimi sonucunda histidin kinaz proteinleri aktifleşir. Bu şekilde aktifleşen yüzey proteinleri sistemin ikincil bileşeni olan TF proteini fosforlayarak aktifleştirir. Böylece ÇA mekanizmasına bağlı davranışların gerçekleşmesi sağlanır. Gram pozitif bakterilerde, Gram negatif bakterilerde olduğu gibi AHL aracılığıyla oluşan ÇA sistemi bulunmamaktadır. Gram pozitif bakterilerin oligopeptit sistemini kullandıkları bildirilmiştir (12). *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes* ve *Staphylococcus* türü bakteriler bu sistemi kullanan ve üzerinde en çok çalışma yapılan bakterilerdir (13).

1.3. Hibrit Sistem

Hibrit sistem bazı özellikleri açısından LuxI/LuxR sistemine, bazı özellikleriyle de oligopeptit sistemine benzerlik göstermektedir. Hibrit sistemde, iki çeşit sinyal molekülü kullanılır. Birincisi Gram negatif bakterilerde görülen AHL türevleridir. İkinci sinyal molekülü ise furan türevlerinden oluşur. Sinyal molekülleri diğer sistemlerde olduğu gibi belli eşik değere ulaştığı zaman hücreler tarafından algılanır. Algılama sisteminde her iki sinyal molekülü oligopeptit sistemine benzer şekilde, hücre zarında yer alan iki bileşenli sistemler tarafından algılanır. Bu sistem, sinyal moleküllerinin hücre içine alınmayıp hücre zarından algılanması yönüyle oligopeptit sistemine benzemektedir (14).

Hibrit sistemde, LuxLM proteini tarafından üretilen OI-1 sinyal molekülü LuxN proteini tarafından alınır. OI-2 sinyal molekülü ise luxS geninde kodlanan LuxS proteininin LuxP'ye bağlanması ile oluşan LuxQ proteini tarafından alınır. Her iki sistemde de membrana bağlı histidin kinazlar olan LuxN ve LuxQ, sinyal molekülü hücre içine alınırken sinyal molekülüne çok basamaklı bir izyolu

ile fosfat gruplarını ekler. Bu yolla iletilen sinyal molekülü düşük hücre yoğunluğunda LuxO proteini ile birleşir ve luxCDABE genlerinin transkripsiyonunu engeller. Yüksek hücre yoğunluğunda ise LuxN ve LuxQ, LuxO üzerindeki fosfat gruplarını alır. Böylece alıcı proteinin sentezi gerçekleşmeyeceğinden transkripsiyon aktivatörü olan LuxR, luxCDABE gen ekspresyonunu uyarır. Böylece türe özgü davranışlar gerçekleşir (3, 11).

Bakterilerde türler arası iletişimi sağlayan molekül OI-2 olup, birçok Gram negatif ve Gram pozitif bakteri tarafından üretilmektedir. OI-2'nin varlığı ilk kez *V. harveyi*'de, daha sonra *E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella flexneri* ve *Salmonella typhimurium* gibi birçok bakteri kültürünün üst kısımlarında gösterilmiştir (15).

2. ÇA MEKANİZMASINI KULLANAN CANLILAR VE BU MEKANİZMA İLE KONTROL EDİLEN DAVRANIŞLAR

ÇA mekanizması başlangıçta sadece bakteriler tarafından kullanılan bir mekanizma olarak düşünülse de aynı türe ait bakteriler arasında farklı bakteri türleri arasında ve prokaryot canlı ile ökaryot konakçısı arasında da görülmektedir (16, 17).

ÇA mekanizması ile kontrol edilen pek çok fenotipik özellik, hücre konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan mekanizmanın ve mikroorganizmalar tarafından sergilenen davranışların anlaşılabilmesi için üreme eğrilerinden yararlanılmaktadır (18). Hücreler üreme ortamına uyum sağladıktan sonra bölünmeye başlar ve sayıları artmaya devam eder. Bölünme hızı başlangıçta yavaşken, eksponansiyel faza doğru gidildikçe artar. Ancak bu aşamada da hücre yoğunluğu ve ortama salınan sinyal molekülü yoğunluğu azdır. Bu nedenle ÇA genleri henüz aktif değildir. Hücre sayısındaki artışla doğru orantılı olarak ÇA sinyal molekülü ve bu mekanizmanın kontrolü altında sentezlenen moleküller de giderek artar. Durağan fazın

başlangıcında, hem sinyal molekülleri hem de bu moleküller sayesinde sentezlenen diğer moleküller en yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu aşamadan sonra ÇA mekanizması ile kontrol edilen türe özgü fenotipik davranışlar sergilenmeye başlar (9).

ÇA mekanizması her tür için farklı olduğu gibi her tür için kullanım amacı da farklıdır. Bu farklılığın nedeni, her türün sahip olduğu genetik bilginin farklı olmasıdır. Bu mekanizma ile spor oluşturma, konjugasyon, biyoluminesans (19), hücre bölünmesi, lag fazından çıkma, biyofilm oluşturma (14, 20-22), hücre dışı enzimlerin salgılanması, virülans faktörlerinin oluşumu (23), antibiyotik üretimi, kommensal-patojen formlar arasında dönüşüm (24), bakteriyosin üretimi (25-27) gibi birçok türe özgü davranış kontrol edilmektedir. Yapılan çalışmalarda; *E. coli* O157:H7'nin virülans özelliklerinin ortaya çıkmasında (28), dişlerde plak oluşumunda (29) ÇA mekanizmasının kullanıldığı belirtilmiştir.

Gıda endüstrisi ve sağlık açısından çok önemli olan biyofilm oluşumu da ÇA mekanizması ile kontrol edilmektedir (13). Biyofilm oluşumu ile ilgili yapılan genetik incelemeler sonucunda, hücre dışı sinyallerin ve ÇA mekanizmasının biyofilm oluşumunda etkili olduğu ortaya konmuştur. *Pseudomonas aeruginosa*'nın biyofilm oluşturmaya ile ilgili bir çalışmada; mikrobiyal yük arttıkça biyofilm oluşumunun da arttığı tespit edilirken (17, 30), *S. aureus*'un ÇA mekanizması bloke edildiğinde, biyofilm oluşumunda artış gözlemlendiği bildirilmiştir. *S. aureus*'un daha az sayıda iken biyofilm oluşumunu arttırdığı, yüksek sayıya ulaştığında biyofilm oluşturmaktan vazgeçerek konakçı hücreye saldırdığı düşünülmektedir (31, 32).

Aynen farklı insan topluluklarının farklı diller kullanması gibi farklı mikroorganizmalar da farklı ÇA molekülleri kullandıklarından anlaşamazlar. Hatta bazı mikroorganizmalar birkaç çeşit sinyal molekülünü birden kullanmaktadır. Farklı türde olmalarına rağmen aynı sinyal molekülünü kullanan mikroorganizmaların varlığı da ispatlanmıştır.

Bu tarz çapraz iletişim, çeşitli mikroorganizma gruplarının bir arada bulunduğu sistemlerde (biyofilm gibi) yaygındır (3). Özellikle aynı ekolojik niş içerisinde yer alan türler tarafından, ÇA moleküllerinin ortak olarak kullanıldığı bildirilmiştir (4).

3. LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNDE (LAB) ÇA MEKANİZMASI

Probiyotik özellik gösteren mikroorganizmalar arasında önemli bir yere sahip olan laktik asit bakterileri (LAB) Gram pozitifdir. LAB pek çok fermente gıdada, insan ve hayvanların bağırsak sistemlerinde bulunmaktadır. LAB arasında geniş ve çeşitli bir grup olan *Lactobacillus* cinsi bakteriler sağlık üzerinde olumlu etkilere sahiptir (26). Laktik asit bakterilerinin hangi mekanizmaları kullanarak sağlık üzerine olumlu etki gösterdiği pek çok araştırmaya konu olmuştur. İnhibe edici maddeler üretmek, toksin reseptörlerinin yıkımı, besin maddeleri için rekabet, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve sindirim sistemi boyunca patojenlerin tutunma bölgelerini bloke etmek, probiyotiklerin etki mekanizmaları olarak gösterilmektedir (33).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; sadece insanlar ve sahip oldukları mikroflora arasındaki karmaşık ilişkinin genel hatları belirlenbilmiştir. Bunun yanı sıra genetik araştırmalar yapıldıkça, konakçı-mikroflora etkileşiminin daha karmaşık olduğu belirlenmektedir. Laktik asit bakterileri hakkında yapılan genomik çalışmalarla bazı sorulara cevap bulunurken, elde edilen bulgular yeni soruların da ortaya çıkmasına neden olmaktadır (34).

Probiyotik özellikteki LAB'ın kullandığı ÇA mekanizması farklılık göstermektedir. Aynı amaçla kullanılsa bile farklı mekanizmalar devreye girmekte ve mekanizma tek bir molekül ile yürütülmemekte, olaylar bileşimi şeklinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle de karmaşık ve anlaşılması zor bir alan olarak kabul edilmektedir (17). LAB genellikle oligopeptit yapıdaki sinyal molekülleri ile iletişim kurmaktadır. Öncelikle aktif olmayan formdaki

öncül moleküller sentezlenmekte, daha sonra bu öncül moleküller translasyon modifikasyonu ile (proteolitik yıkım ve/veya glikozilasyon gibi) aktif alıcılara dönüşmektedir. Aktifleşen sinyal molekülleri bakteriler ve/veya hücre yüzeylerinde özel alıcı bölgeler vasıtasıyla tanınmaktadır. Bakteri ve konakçısı arasındaki çapraz iletişim de genellikle aynı yolla gerçekleşmektedir (35).

LAB'da çevreyi algılama ve çevreye uyum, bakteriyosin üretimi, patojenlerin inhibisyonu ve gıda sistemlerindeki ÇA mekanizması üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır.

3.1. Çevreyi Algılama ve Uyum Özelliği

LAB uygun şekilde koloni oluşturmak ve değişen çevre koşullarına etkin olarak uyum sağlayıp, canlılığını sürdürebilmek için çevreye özgü sinyalleri algılama sistemlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu bakterilerde yaygın olarak kullanılan TCS (two-component regulatory system) adı verilen iki bileşenli düzenleyici bir sistem mevcuttur. Bu sistem içindeki bileşenlerden biri membrana bağlı olan histidin protein kinaz (HPK), diğeri ise sitoplazmik cevapları düzenleyici olarak adlandırılan RR (cytoplasmic response regulator)'dir. Bu bileşenlerden HPK, sinyali alır ve RR'ye iletir, RR ise belirli gen ekspresyonlarının oluşmasını sağlar. Sistem fosfat grubunun yer değiştirmesi yoluyla sinyal iletimini gerçekleştirir. Her iki sistem bileşeni de bir operon yapısı içindedir. LAB'daki bu sistem ile çevredeki ozmotik basınç değişimleri, besin elementlerinin miktarları (C, N, P) ve sıcaklık algılanarak gerekli cevap oluşturulur (36).

LAB tarafından ÇA mekanizmasında kullanılan iki bileşenli düzenleyici sistem, *L. acidophilus* için tanımlanmıştır. Bu sistemin, bakterinin safra tuzlarına tolerans ve asit direnci özellikleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki özellik de sindirim sistemindeki canlılığın devamı ve probiyotik işlevlerin belirlenmesi açısından son derece önemlidir (37, 38).

LAB'ın yüzeye tutunma ve diğer mikroorganizmalar ile rekabet etme özelliğinin de ÇA mekanizması ile kontrol edildiği belirlenmiştir. *L. plantarum* WCFS1 ile gerçekleştirilen in silico bir çalışma sonucunda, bu mikroorganizmanın oldukça yüksek sayılabilecek peptit temelli ÇA-TCS'lerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum, bu türün çevrede daha yaygın olarak bulunmasının ve uyum yeteneğinin diğer türlere göre daha iyi olmasının sebebi olarak bildirilmiştir (39, 36).

Çeşitli çevresel etkenler karşısında canlılığını sürdürme, asit koşullara dayanım ve biyofilm oluşumunun laktik asit bakterilerinde bulunan luxS geni ile kontrol edildiği bildirilmektedir. *L. rhamnosus* GG, *L. salivarius* UCC118, *L. acidophilus* NCFM ve *L. johnsonii* NCC5334 gibi dört farklı suşun düşük asitliğe karşı verdiği cevapların araştırıldığı bir çalışmada; luxS geninin asidik strese karşı cevap vermede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Asidik stres karşısında laktobasiller tarafından salgılanan OI-2 sinyal moleküllerinin aktivitesinin arttığı saptanmıştır (38).

3.2. Bakteriyosin Üretimi

LAB'da ÇA mekanizması ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir bölümü, bazı laktobasil türleri tarafından üretilen ve bakteriyosin olarak adlandırılan antimikrobiyal peptit üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu bakteriyosinler genellikle aynı ekolojik niş içerisinde yer alan bakteriler üzerinde aktif etki gösterirler. Laktobasiller tarafından üretilen bakteriyosinlerin çoğu küçük, ısıya dayanıklı ve yüksek izoelektrik noktaya sahip proteinlerdir. Çoğu suşta bakteriyosin üretimi bakteri yoğunluğuna bağlı bir şekilde salgılanan bir feromon peptiti ile kontrol edilir (26).

Bakteriyosin üretiminde ÇA mekanizmasının etkili olmasına ilaveten, bazı bakteriyosin moleküllerinin sinyal molekülü olarak görev yaptığı da bilinmektedir. Gram pozitif bakterilerde bakteriyosinlerin de içinde yer aldığı peptitler sinyal molekülü

olarak rol oynamaktadır. Bu nedenle en azından bazı bakteriyosinler; yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etken, düşük konsantrasyonlarda ise sinyal molekülü olarak iki görevi birlikte üstlenmektedir. Böylece probiyotik suşlar tarafından üretilen bakteriyosinler; ÇA mekanizması içerisinde yer alan sinyal molekülü veya otoindükleyici peptitler olarak bağırsak florası üzerine etkili olurlar. Otoindükleyici peptitler genellikle sinyal rolü dışında bir işleve sahip değilken, bazı peptitler aynı zamanda antimikrobiyal olarak da görev alırlar. Buna en iyi örnek nisindir. Nisin hem antimikrobiyal etkiye sahip bir molekül, hem de hücre yoğunluğuna bağlı olarak kendi biyosentezinde rol alan sinyal molekülüdür (27). Bu özellik, *L. salivarius* UCC118 tarafından üretilen salivarisin Abp118 ve *L. plantarum* C11 tarafından üretilen plantarisin A için de geçerlidir (40).

LAB'da tespit edilen ve ÇA mekanizması ile kontrolü sağlanan ekspresyon sistemlerinden biri, nisinin sinyal molekülü olarak görev yaptığı nisin-kontrollü ekspresyon sistemidir (41). *Lactococcus lactis*'in nisin üretimi (42) iki bileşenli düzenleyici bir sistem ile kontrol edilir. Bu sistemdeki bileşenler NisK ve NisR'dir (43-45). İspanya'ya özgü kırmızı şaraplardan izole edilen *L. plantarum* J51'de bakteriyosin üretimine ait genetik bilgiyi içeren pln lokusları tanımlanmış (46) ve bakteriyosin üretme özelliğinin ÇA ile kontrol edildiği tespit edilmiştir (47).

LuxS geni ile kontrol edilen ÇA mekanizmasının araştırıldığı bir diğer çalışmada; Çin'de geleneksel olarak doğal fermantasyon yolu ile üretilen kremadan izole edilen, *L. plantarum* KLDS1.0391 tarafından sentezlenen plantarisin MG'nin, *L. helveticus* KLDS1.9207, *Enterococcus faecium* KLDS4.0352, *L. reuteri* KLDS1.0737 ve *E. faecalis* KLDS4.0313 suşlarına etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar; plantarisin MG üretiminin *L. plantarum* KLDS1.0391 hücre konsantrasyonuna bağlı olarak arttığını göstermiştir. Hücre konsantrasyonundaki artışın yanı

sıra diğer dört suşun bakteriyosin üretimini teşvik ettiği de belirlenmiştir. *L. plantarum* KLDS1.0391'in ÇA sisteminin luxS temelli bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (48).

LAB ile yapılan bir diğer çalışmada; şarap üretimi sırasında starter kültür olarak kullanılan *L. reuteri* DSMZ 20016'nın gliserol fermantasyonu yolu ile oluşturduğu 3-hidroksipropiyonaldehit (3-HPA) üretiminin ÇA mekanizması ile kontrol edildiği ortaya konmuştur. 3-HPA'nın, 1988 yılında reuterin ismi ile patenti alınmış ve gıdalarda koruyucu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışma sonundaki veriler 3-HPA'nın üretiminin bu molekülün kendi konsantrasyonu ile bağlantılı olarak ÇA mekanizması ile kontrol edildiğini göstermiştir (49).

3.3. Patojenlerin Engellenmesinde ÇA Sistemi

Laktik asit bakterilerinin patojen mikroorganizmaları inhibe ederek sağlık üzerine olumlu etki gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde tavuk körbağırsağından izole edilip tanımlanan 36 adet *Lactobacillus* suşundan 25 adedinin *E. coli* ve *S. typhimurium* üzerinde değişik oranlarda inhibe edici etki gösterdiği tespit edilmiştir (50).

Probiyotik özellik gösteren mikroorganizmaların aynı zamanda patojenlerin sinyal moleküllerinin oluşmasını engelleyen düşük molekül ağırlıklı biyoaktif bileşenleri ürettikleri de bildirilmiştir. Bu biyoaktif bileşenler arasında kısa zincirli yağ asitleri, bakteriyosin benzeri bileşikler, organik asitler, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve sinyal molekülleri sayılabilir. Bu moleküllerin patojenler tarafından oluşturulan toksinleri, zararlı metabolitleri ve sinyal moleküllerini etkisiz hale getirerek ya da üretimlerini baskılayarak patojenlerin aktivitelerini engellediği bildirilmiştir (35).

Patojenlerin rekabetle engellenmesi açısından da ÇA sistemi önem taşımaktadır. *L. acidophilus* ve *L. monocytogenes* birlikte geliştirdiklerinde,

L. acidophilus'un mukozaya tutunma özelliğinin olumlu yönde geliştiği belirlenmiştir. Konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, *L. monocytogenes* tarafından salgılanan bir molekülün *luxS* genini aktive ederek sindirim sistemindeki rekabette *L. acidophilus* lehine bir durum oluşturduğu gösterilmiştir. Benzer bir ilişkinin *L. reuteri* ve *E. coli* O157:H7 arasında da olduğu bildirilmiştir (51).

LAB'ın enteropatojenlerin bağırsaklarda tutunma ve koloni oluşturma özelliğine etkileri *in vitro* bir çalışma ile incelenmiştir. Araştırma sonucunda; *L. acidophilus* LA-5 tarafından üretilen protein benzeri moleküllerin enterohemorajik *E. coli* O157:H7'nin engellenmesinde, aynı zamanda patojen mikroorganizmanın bağırsaklarda koloni oluşturmada ve ÇA mekanizmasında etkili olan enteropatojenik gen transkripsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (52).

Patojenlerin engellenmesine dış yüzeyine yapışmak suretiyle sakkarozdan çözünmeyen glukoz ve asit oluşturarak dış plaklarının oluşmasında etkili olan *Streptococcus mutans* ile probiyotik özellik gösteren *Lactococcus lactis* arasındaki ilişki de örnek verilebilir. *L. lactis*'in besin azlığında yarışmalı olarak *S. mutans*'ı engellediği ve bunun yanı sıra *S. mutans* tarafından salgılanan hücre dışı sinyal moleküllerinin *L. lactis*'in nisin üretimini teşvik ettiği belirlenmiştir. Yapılan pek çok çalışmada, tükürükte bulunan *S. mutans* sayısının probiyotikler tarafından antimikrobiyal özellikteki proteinler yolu ile azaltıldığı gösterilmiştir (29).

Son yıllarda, su ürünlerinde antibiyotik kullanmadan bakteriyel enfeksiyonların kontrol altına alınmasında probiyotiklerden yararlanılması ile ilgili çalışmalar giderek artmakta ve ilgi çekmektedir. Enfeksiyona neden olan bakterilerin iletişimlerini sağlamak amacıyla sentezledikleri AHL türü ÇA moleküllerini etkisiz hale getirme özelliğindeki inhibitörlerin probiyotik suşlar tarafından sentezlendiği, özellikle *Bacillus* cinsleri

tarafından sentezlenen ÇA-inhibitörleri tarafından balık patojenlerinin ürettiği AHL miktarında belirgin şekilde azalma olduğu gösterilmiştir (53-55).

Laktobasil cinsinden farklı probiyotik suşların *P. aeruginosa* üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; birkaç farklı ÇA mekanizması belirlenmiştir. Bu mekanizmalardan biri, probiyotik özellik taşıyan suşlar tarafından *P. aeruginosa*'nın ÇA gen ekspresyonlarını engelleyen bazı moleküllerin üretilmesidir. Özellikle *L. paracasei* spp. *paracasei* CMGB 18 ile yapılan çalışmada, bu suşun patojen *P. aeruginosa*'nın gelişimini, yüzeye tutunmasını ve ÇA mekanizmasında rol alan moleküllerin üretimini gerçekleştirecek gen ekspresyonlarını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca probiyotikler tarafından üretilen asetik asit ve laktik asit gibi organik asitlerin özellikle ilaçlara karşı direnç genlerinin oluşmasını engellediği yani ÇA inhibitörleri olarak rol oynadıkları ortaya konmuştur (56).

Bu konudaki çalışmalar genellikle, fırsatçı patojen olan ve hastane enfeksiyonlarının gelişmesinde rol alan *P. aeruginosa* üzerine yoğunlaşmıştır (30, 17). Ancak LAB'a yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Fermente gıdalarda yaygın olarak tespit edilen aynı zamanda aroma üzerinde olumlu katkı sağlayan *Enterococcus faecalis*, bazı durumlarda virülans özellik göstererek septisemiye ya da bakteriyemiye neden olabilmektedir. Bu mikroorganizmadaki virülans etkenlerin ekspresyonları ÇA mekanizması ile kontrol edilmektedir. Ancak LAB'da virülans özelliklerin ortaya çıkması çok rastlanan bir özellik değildir (57).

3.4. Gıda Sistemlerindeki Laktik Asit Bakterilerinde ÇA Mekanizması

Fermantasyon yolu ile üretilen gıdalarda, mikroorganizmaların birbirleri ile kurdukları iletişimin anlaşılması, fermantasyonun tasarlanmasına ve sistemin başarılı şekilde

çalışmasına katkı sağlayacaktır. Gıda sistemlerinde birlikte gelişen mikroorganizmalar tarafından üretilen aroma maddeleri, yağ asitleri gibi teknolojik açıdan oldukça önemli olan metabolitlerin üretiminin de ÇA mekanizmaları temeline dayandığı bildirilmiştir (58).

L. helveticus, *L. plantarum*, *L. paraplantarum*, *L. sanfranciscensis*, *E. faecalis*'in de aralarında bulunduğu bakterilerle yapılan bir çalışmada; (5H)-furanonun sinyal molekülü olarak rol oynadığı ve gıda fermantasyonlarında patojenlerle antagonistik ilişkinin anlaşılmasında önemli olduğu bildirilmiştir. Aslında 5H-furanon uçucu ve suda/ yağda çözünebilir aromatik bir bileşiktir. Piyasada sotolon (çemen kokusuna benzer bir kokuya sahip) gibi kimyasal olarak üretilmiş ticari analogları da bulunmaktadır. Patojenlerin gelişimlerinin kontrol altına alınmasında, biyofilm oluşturmalarının engellenmesinde ve laktobasiller tarafından oluşturulan fermente gıdalarda başlatıcı kültür ile gıdada doğal olarak bulunan LAB arasındaki ilişkilerin düzenlenmesinde bu sinyal molekülünün etkin olduğu bildirilmiştir (59).

Saccharomyces cerevisiae LBS ve *L. sanfranciscensis* LSCE1'in birlikte geliştirildikleri ekşi hamurda yapılan çalışma sonucunda; bazı stres faktörleri karşısında salgılanan metabolitlerin ve sinyal moleküllerinin mikroorganizmaların birbirleri ile kurdukları iletişimde etkili olduğu ortaya konmuştur. Ekşi hamur örneğinde özellikle aroma oluşumunda ÇA mekanizmasının oldukça etkili olduğu ve bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. Teknolojik açıdan önemli bazı metabolitlerin üretiminde hücre yoğunluğuna bağlı olarak harekete geçen ÇA sisteminin etkili olduğu düşünülmektedir (58).

Benzer şekilde *L. plantarum*'un ÇA mekanizmasının araştırılması için yapılan diğer bir çalışmada, *L. sanfranciscensis* DPPMA174 ve *L. rossiae* gibi ekşi hamurdan izole edilen laktobasiller birlikte geliştirildiklerinde, aralarında ÇA mekanizması içinde yer alanlar da dahil, bazı gen ve protein ekspresyonlarının etkilendiği tespit edilmiştir. *L. plantarum* DC400 suşunun tek başına ve *L. sanfranciscensis* DPPMA174 ya da *L. rossiae* A7 suşları ile birlikte geliştirildiğinde yaklaşık olarak sırasıyla 2,5 ve 3,5 kat daha fazla luxS gen ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir (60).

SONUÇ

Mikroorganizmaların birbirleri ve konakçısı ile kurdukları iletişimin anlaşılması ile genetik, metabolik ve fizyolojik pek çok aktivite hem anlaşılır, hem de yeni amaçlar için kullanılabilir hale gelecektir. Ancak, özellikle LAB tarafından kullanılan ÇA mekanizması üzerinde yapılacak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Probiyotik özellik taşıyan mikroorganizmaların birbirleri ve konakçıları ile kurdukları iletişimin anlaşılması ve kullanılması ile bağırsak florası ve insan sağlığı ilişkisi önemli ölçüde aydınlanacaktır.

Gıda bozulmalarının ve mikrobiyal kaynaklı gıda zehirlenmelerinin önüne geçilmesi açısından da mikroorganizmaların ÇA mekanizmalarının anlaşılması son derece önemlidir. Raf ömrünün uzatılmasıyla üretim masrafları ve gıda kayıpları azaltılmış olacaktır. Bu noktada hem patojenlerle mücadele, hem gıda koruyucularının doğal yollarla üretimi, hem de yeni nesil probiyotiklerin tasarımında ÇA sistemlerinden yararlanmanın doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gobbetti M, De Angelis M, Di Cagno R, Minervini F, Limitone A. Cell-cell communication in food related bacteria. *Int J Food Microbiol*, 2007; 120, 34-45.
2. Bassler BL. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. *Curr Opin Microbiol*, 1999; 2, 582-87.
3. Saraçlı MA. "Quorum sensing": mikroorganizmalar iletişim mi kuruyor? *Gülhane Tıp Derg*, 2006; 48, 244-50.
4. Smid EJ, Lacroix C. Microbe-microbe interactions in mixed culture food fermentations. *Curr Opin Biotechnol*, 2013; 24: 148-54.
5. Daniels R, Vanderleyden J, Michiels J. Quorum sensing and swarming migration in bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 2004; 28: 261-89.
6. Schauder S, Bassler BL. The languages of bacteria. *Genes Dev*, 2001; 15: 1468-80.
7. Eriş R. Gül (*Rosa damascena* mill.) yağı, absölütü ve gül suyunun *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472, CV026 ve CVIR 07 suşlarının çevreyi algılama sistemleri (quorum sensing) üzerine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.
8. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 2001; 55: 165-99.
9. Avcı MK. Quorum sensing odaklı yenilikler ve biyoteknolojik uygulamalar. MBG 617 Bbiyoteknolojide yeni gelişmeler, www.quorumsensing.net, 2009.
10. LaSarre B, Federle MJ. Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2013; 77 (1): 73.
11. Kleerebezem M, Quadri LEN, Kuipers OP, de Vos WM. Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal transduction systems in Gram-positive bacteria. *Mol Microbiol*, 1997; 24 (5): 895-904.
12. Xavier KB, Bassler BL. LuxS quorum sensing: more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol*, 2003; 6: 191-97.
13. Abee T, Kovacs AT, Kuipers OP, van der Veen S. Biofilm formation and dispersal in Gram-positive bacteria. *Curr Opin Biotechnol*, 2011; 22: 172-79.
14. Jaraman A, Wood TK. Bacterial quorum sensing: signals, circuits, and implications for biofilms and disease. *Annu Rev Biomed Eng*, 2008; 10: 145-67.
15. Winzer K, Hardie KR, Burgess N. LuxS: its role in central metabolism and the *in vitro* synthesis of 4-hydroxy- 5-methyl-3(2H)-furanone. *J Gen Microbiol*, 2002; 148: 909-22.
16. Shiner EK, Rumbaugh KP, Williams SC. Interkingdom signalling: the language of acylhomoserine lactones. *FEMS Microbiol Rev*, 2005; 29: 935-47.
17. Di Cagno R, De Angelis M, Calasa M, Gobbetti M. Proteomics of the bacterial cross-talk by quorum sensing. *J Proteomics*, 2011; 74: 19-34.
18. Baskın H. İnsan florası ve "quorum sensing". Klimik 13. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Mart, 23-27, Antalya-Türkiye. 2007.
19. Hayes SH, Low DA. Signals of growth regulation in bacteria. *Curr Opin Microbiol*, 2009; 12: 667-73.
20. Simoes M, Simoes L.C, Vieira M.J. A review of current and emergent biofilm control strategies. *Lebenson Wiss Technol*, 2010; 43: 573-83.
21. Lazar V. Quorum sensing in biofilms - How to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe*, 2011; 17: 280-285.
22. Oppenheimer-Shaanan Y, Steinberg N, Kolodkin-Gal I. Small molecules are natural triggers for the disassembly of biofilms. *Trends Microbiol*, 2013; 21(11): 591-601.
23. Sifri CD. Quorum sensing: Bacteria talk sense. *Clin Infect Dis*, 2008; 47: 1070-6.
24. Mc.Gowan SJ, Barnard AM, Boşgelmez G, Sebahia M, Simpson NJ, Thomson NR, et al. Carbepenem antibiotic biosynthesis in *Erwinia carotovora* is regulated by physiological and genetic factors modulating the quorum sensing-depent control pathway. *Mol Microbiol*, 2005; 2: 526-45.
25. Kleerebezem M. Quorum sensing control of lantibiotic production; nisin and subtilin autoregulate their own biosynthesis. *Peptides*, 2004; 25: 1405-14.
26. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2008; 72: 728-64.

27. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait?. *Appl Environ Microbiol*, 2012; 78(1): 1-6.
28. Carey CM, Kostrzynska M, Thompson S. Escherichia coli O157:H7 stress and virulence gene expression on Romaine lettuce using comparative real-time PCR. *J Microbiol Methods*, 2009; 77: 235-42.
29. Tong Z, Zhou L, Li J, Kuang R, Lin Y, Ni L. An *in vitro* investigation of Lactococcus lactis antagonizing cariogenic bacterium Streptococcus mutans. *Arch Oral Biol*, 2012; 57: 376-82.
30. Karatuna O, Yağcı A. Pseudomonas aeruginosa'da virülans faktörleri ve quorum sensing. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 2008; 38(1): 42-51.
31. Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect*, 2003; 46: 207-14.
32. Karaman M, Yılmaz O, Bayrakal V, Bahar İH. Gentamisin ve imipenem etkisinde Pseudomonas aeruginosa quorum sensing yanıtları ve biyofilm üretimi: In-vivo modelleme. *ANKEM*, 2010; 24(2): 76-81.
33. Çakır İ, Karahan AG, Çakmakçı ML. Probiyotikler ve etki mekanizmaları. *Gıda Müh Derg*, 2002; 6 (12): 15-9.
34. Schroeter J, Klaenhammer T. Genomics of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 2009; 292: 1-6.
35. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*, 2011; 1: 490-5.
36. O'Flaherty S, Klaenhammer TR. The role and potential of probiotic bacteria in the gut, and the communication between gut microflora and gut/host. *Int Dairy J*, 2010; 20: 262-8.
37. Pfeiler EA, Azcarate-Peril MA, Klaenhammer TR. Characterization of a novel bile-inducible operon encoding a two-component regulatory system in Lactobacillus acidophilus. *J Bacteriol*, 2007; 189: 4624-34.
38. Moslehi-Jenabian S, Gori K, Jespersen L. AI-2 signalling is induced by acidic shock in probiotic strains of Lactobacillus spp.. *Int J Food Microbiol*, 2009; 135: 295-302.
39. Sturme MHJ, Francke C, Siezen RJ, de Vos WM, Kleerebezem M. Making sense of quorum sensing in lactobacilli: a special focus on Lactobacillus plantarum WCF51. *Microbiology*, 2007; 153: 3939-47.
40. Messaoudi S, Manai M, Kergourlay G, Prévost H, Connil N, Chobert JM, et al. Lactobacillus salivarius: bacteriocin and probiotic activity. *Food Microbiol*, 2013; 36: 296-304.
41. Douillard FP, Mahony J, Campanacci V, Cambillau C, van Sinderen D. Construction of two Lactococcus lactis expression vectors combining the gateway and the nisin controlled expression systems. *Plasmid*, 2011; 66: 129-135.
42. Alkhatib Z, Abts A, Mavaro A, Schmitt L, Smits HJS. Lantibiotics: How do producers become self-protected? *J Biotechnol*, 2012; 159: 145-54.
43. Kuipers OP, de Ruyter PGGA, Kleerebezem M, de Vos WM. Quorum sensing-controlled gene expression in lactic acid bacteria. *J Biotechnol*, 1998; 64: 15-21.
44. Kim JH, Mills DA. Improvement of a nisin-inducible expression vector for use in lactic acid bacteria. *Plasmid*, 2007; 58: 275-83.
45. Zhou XX, Li WF, Ma GX, Pan YJ. The nisin-controlled gene expression system: Construction, application and improvements. *Biotechnol Adv*, 2006; 24: 285- 95.
46. Navarro L, Rojo-Bezarez B, Sáenz Y, Díez L, Zarazaga M, Ruiz-Larrea F, et al. Comparative study of the pln locus of the quorum-sensing regulated bacteriocin-producing. *L. plantarum* J51 strain. *Int J Food Microbiol*, 2008; 128: 390-4.
47. Diep DB, Straume D, Kjos M, Torres C, Nes I. An overview of the mosaic bacteriocin pln loci from Lactobacillus plantarum. *Peptides*, 2009; 30: 1562-74.
48. Man LL, Meng XC, Zhao RH. Induction of plantaricin MG under co-culture with certain lactic acid bacterial strains and identification of LuxS mediated quorum sensing system in Lactobacillus plantarum KLDS1.0391. *Food Control*, 2012; 23: 462-9.
49. Bauer R, du Toit M, Kossmann J. Influence of environmental parameters on production of the acrolein precursor 3-hydroxypropionaldehyde by Lactobacillus reuteri DSMZ 20016 and its accumulation by wine lactobacilli. *Int J Food Microbiol*, 2010; 137: 28-31.
50. Karahan AG, Çakmakçı ML. Determination of some properties of Lactobacillus strains isolated from cecum. *J Agri Sci*, 1998; 4: 59-64.

51. Moslehi-Jenabian S, Vogensen FK, Jespersen L. The quorum sensing luxS gene is induced in *Lactobacillus acidophilus* NCFM in response to *Listeria monocytogenes*. *Int J Food Microbiol*, 2011; 149: 269-73.
52. Tabasco R, de Palencia PF, Fontecha Peláez C, Requena T. Competition mechanisms of lactic acid bacteria and bifidobacteria: fermentative metabolism and colonization. *LWT - Food Sci Technol*, 2014; 55: 680-4.
53. Chu W, Lu F, Zhu W, Kang C. Isolation and characterization of new potential probiotic bacteria based on quorum-sensing system. *J Appl Microbiol*, 2010; 110: 202-8.
54. Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol Adv*, 2013; 31: 224-45.
55. Tuan TN, Duc PM, Hatai K. Overview of the use of probiotics in aquaculture. *Int J Res Fish Aquac*, 2013; 3(3): 89-97.
56. Cotar AI. Quorum sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs in the fight against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol*, 2013; 2(4): 1-2.
57. Lenz CA, Hew Ferstl CM, Vogel RF. Sub-lethal stress effects on virulence gene expression in *Enterococcus faecalis*. *Food Microbiol*, 2010; 27: 317-26.
58. Guerzoni ME, Vernocchi M, Ndagijimana M, Gianotti A, Lanciotti R. Generation of aroma compounds in sourdough: effects of stress exposure and lactobacilli-yeasts interactions. *Food Microbiol*, 2007; 24: 139-48.
59. Vannini L, Ndagijimana M, Saracino P, Vernocchi P, Corsetti A, Vallicelli M, et al. New signaling molecules in some Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Int J Food Microbiol*, 2007; 120: 25-33.
60. Di Cagno R, De Angelis M, Coda R, Minervini F, Gobbetti M. Molecular adaptation of sourdough *Lactobacillus plantarum* DC400 under co-cultivation with other lactobacilli. *Res Microbiol*, 2009; 160: 358-66.