

MİKROORGANİZMALARDA ÇOĞUNLUĞU ALGILAMA VE ÇOĞUNLUĞU ALGILAMA MEKANİZMASININ ENGELLENMESİ

Işıl Var*, Çağrı Çelik

Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği, Adana, Türkiye

Geliş / Received: 19.05.2019; Kabul / Accepted: 16.09.2019; Online baskı / Published online: 07.10.2019

Var, I., Çelik, Ç. (2019). Mikroorganizmalarda çoğunluğu algılama ve çoğunluğu algılama mekanizmasının engellenmesi. *GIDA* (2019) 44 (6): 943-953 doi: 10.15237/gida.GD19016

Var, I., Çelik, C. (2019). *Quorum sensing and quorum quenching mechanism in microorganisms. GIDA* (2019) 44 (6): 943-953 doi: 10.15237/gida.GD19016

ÖZ

Hücreler arası iletişim ya da çoğunluğu algılama olarak bilinen Quorum Sensing (QS) mekanizması ile gıda kaynaklı patojenler biyofilm, antibiyotik direnci ve virülans gibi etkileri oluşturarak halk sağlığını tehdit etmektedir. QS bakteriler, küfler ve mayalar gibi çeşitli mikroorganizmalarda görülmektedir. QS mekanizmasında hücreler arası iletişimde kullanılan iletişim molekülü olarak otoindükleyiciler görev almaktadır ve bu moleküllerin mikroorganizmalara göre çeşitlilik göstermesi QS mekanizmasının kontrolünü güçleştirmektedir. QS engelleme mekanizması olarak bilinen Quorum Quenching (QQ) konusunda ise son yıllarda birçok çalışma yapılmaktadır. QQ mekanizması enzimatik ve kimyasal olarak doğada bulunabilmekte ve bunun yanı sıra bitkisel gıdaların ekstraktları da QS mekanizması sinyallerine kimyasal olarak benzediğinden bu amaçla kullanılmakta ve onları inhibe etmektedir. Bu derlemede halk sağlığı için birçok disiplinde olduğu gibi gıda sektöründe de çok ciddi tehlikelere sebep olan mikroorganizmalardaki QS mekanizması ve bu mekanizmanın zararlı etkilerinin önlenmesini konu alan QQ mekanizması ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Mikroorganizmalarda çoğunluğu algılama, hücreler arası iletişim, küfler, mayalar, antibiyotik direnci

QUORUM SENSING AND QUORUM QUENCHING MECHANISM IN MICROORGANISMS

ABSTRACT

Quorum sensing (QS), is cell to cell communication, threatens on public health to make effects by means of biofilm, antibiotic resistance and virulence. QS observed in bacteria, molds and yeasts. Autoinducers are most important communication molecules in QS. And the diversity of these molecules according to microorganisms makes the control of the QS mechanism difficult. In recent years, there is a lot of work about Quorum Quenching (QQ) which is known as blocking mechanism of the QS. The QQ mechanism exists both enzymatically and chemically in nature and the extracts of plant-origin food has ability inhibited autoinducers owing to the fact that they are chemically similar to autoinducers. In this review, the QS mechanism in microorganisms that cause serious hazards in the food sector as well as in many disciplines for public health and the QQ mechanism intended to prevent the harmful effects of QS are discussed.

Keywords: Quorum sensing, quorum quenching, molds, yeasts, antibiotic resistance

*Yazışmadan sorumlu yazar/Corresponding author

✉ ivar@cu.edu.tr

☎ (+90) 544 827 4245

☎ +90 322 338 6614

GİRİŞ

Mikroorganizmalar çevrelerinden izole olarak yaşamayıp diğer mikroorganizmalar ile sürekli iletişim halindedir, sinyal molekülleri ile meydana gelen bu hücre-hücre iletişim mekanizmasına Quorum Sensing (QS) denilmektedir (Barriuso vd., 2018). Bu mekanizma hücre popülasyon dengesine bağlı olan hücre-hücre iletişim sistemlerinden biridir (Okutsu vd., 2016). Quorum Sensing virülans faktör, sporilasyon, mortalite, toksin üretimi ve biyofilm oluşturma gibi önemli mikrobiyal süreçleri düzenler (Duanis-Assaf vd., 2016). Kısaca hücreler arası iletişim için kullanılan dil denilebilmektedir (Deep vd., 2011). Bu hücreler arasındaki iletişim patojen bakterilerin gıdalarda olumsuz etkilerini de arttırmaktadır. Bu bağlantının inhibe edilmesi gıda güvenliği için önemli bir yöntem olabilmektedir (Duarter vd., 2016). QS'in önemi sadece gıda güvenliği için değil tıp, çevre ve tarım ile ilgili disiplinlerde de söz konusudur (Karaboz ve Sukatar, 2004).

QS mekanizması biyofilm, virülans etkinin yanı sıra antibiyotik direnci gibi etkileri oluşturması ile halk sağlığını da tehdit etmektedir (Dong vd., 2007). Özellikle patojenlerin antibiyotik direnci son yıllarda dikkate değer bir şekilde artmıştır (Bhardwaj vd., 2013). Mikroorganizmalardaki bu antibiyotik direnci tedavide çeşitli komplikasyonların, hataların ve ölümlerin oluşmasına neden olmaktadır (Wang vd., 2013).

QS mekanizmasını önlemek için kullanılan tüm sistemler Quorum Quenching (QQ) olarak isimlendirilmektedir. Bu sistem patojenlerin QS mekanizmasında ürettikleri otoindükleyicileri bloke ederek hücreler arası iletişimi engellemek temellidir (Chen vd., 2013).

Bu derlemede halk sağlığı ve özellikle gıda sektöründe çok ciddi tehlikelere sebep olan mikroorganizmalarda tanımlanan Quorum Sensing ve bu mekanizmanın zararlı etkilerini durdurabilmek için kullanılan Quorum Quenching mekanizmaları ele alınmıştır.

QUORUM SENSING MEKANİZMASI

Bakterilerde Quorum Sensing Mekanizması

Quorum Sensing ilk olarak akuatik ortamlarda ve su altında yaşayan canlılarla patojenik veya

mutualistik yaşayan bir tür olan ve ışık yayan *Photobacterium fischeri* (*Vibrio fischeri*) bakterilerinde tanımlanmıştır (Barrios vd., 2006; Amaral vd., 2015). Ken Nealson, Terry Platt ve Woody Hastings 1970 yılında yayınlanan makaleleri ile bu tanımlamayı ilk defa yaparak mikroorganizmalar hakkında devrim niteliğinde bir öngörüü oluşturmuşlardır (O'Toole, 2016). İsim olarak Quorum Sensing ifadesi ise Fuqua ve ark., tarafından 1994 yılında yapılan çalışmada geçmektedir. Hatta bu mekanizmanın neo-Darwinizmin evrim teorisinde açıklanan ilk çok hücreli organizmanın ortaya çıkmasında önemli unsurlarından biri olduğu ve bu aşamada rol oynamış olabileceği yönünde görüşler ileri sürülmektedir (Barriuso vd., 2018).

Yapılan çalışmalarda Quorum Sensing üç temel kısma ayrılarak incelenmektedir. İlk kısım hücre topluluğunun salgıladığı sinyal moleküllerinin oluşumudur (Hawver vd., 2016). Bu sinyal molekülleri kısaca hücre-hücre sinyal mekanizması olan Quorum Sensing sırasında otoindükleyici olarak bilinen belirli bakterilere özgü hücrel fonksiyonları harekete geçiren moleküllerdir (Almasoud vd., 2015). Genel olarak bu sinyaller hem hücre yoğunluğuna hem de biyofilm oluşumuna yardımcı olmak için çeşitli fizyolojik aktiviteleri düzenlerler (Blana vd., 2017). Örneğin QS yapan bakterilerin düşük hücre yoğunluğunda (low cell density) olduğu ortamlarda otoindükleyiciler de az miktarda bulunmakta olup hücre yoğunluğunu arttırmaya yardımcı olmak için hücre dışına salgılandıkları görülmüştür. (Rutherford ve Bassler, 2012).

Bu sinyaller temel olarak ikiye ayrılmaktadır. Birincisi aminoasitler ve kısa peptitler, yaygın olarak Gram pozitif bakteriler tarafından kullanılır ve ikincisi yağ asidi türevleri, sıklıkla Gram negatif bakteriler tarafından kullanılır (Whitehead vd., 2001). Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda bu sinyal moleküllerinin birçoğu tanımlanmıştır. Genel olarak sinyal moleküllerine N-acylated-L-homoserine lactones (AHL) Gram negatif bakteriler için, otoindükleyici peptitler (Autoinducing peptides;AIP) ise Gram pozitif bakterilerde örnek olarak verilmektedir. Bu iki temel gruba ek olarak hem Gram pozitif hem de

Gram negatif bakterilerde görülen Autoinducer-2 (AI-2) molekülleri de bulunmaktadır (Bosgelmez-Tinaz, 2013).

Bu sinyallerden AHLs homolog proteinler tarafından sentezlenmektedir (Anbazhagan, 2012). AHLs yapısında 4-18 karbonlu ve acyl zincirleri taşıyan bir homoserin lakton halkası içerir. Kısa zincirli olanları bakteri hücre membranı boyunca dağılırken, uzun zincirli olanları yüksek konsantrasyonlu bölgelere moleküllerin aktif taşınmasında kullanılır (Johansen ve Jespersen, 2017). Bunun yanında AHL'ler, S-adenosilmetionin (SAM) ile bir acyl-acly taşıyıcı protein reaksiyonuyla sentezlenir. Bu protein genellikle AHL sintazlarının LuxI ailesinin bir enzimi tarafından gerçekleştirilir ve LuxR ailesinin transkripsiyon düzenleyicileri tarafından algılanır (Skandamis ve Nychas, 2012). Hücre popülasyonuna bağlı olarak AHL konsantrasyonu hücre içinde eşik değeri konsantrasyonuna ulaşır ve genellikle LuxR reseptörlerine bağlanırlar (Zan vd., 2012). *V. fischeri* için biyoluminesans ifadesini düzenleyen temel işlem olan bu sistem ilk olarak Eberhard ve ark. (1981) tarafından tanımlanmıştır (Erzinger vd., 2018). Eberhard ve ark. (1981) HPLC ile *V. fischeri*'nin ışık yayma mekanizmasında bulunan otoindükleyicileri tespit ve sentezi için yaptıkları çalışma sonucu bu otoindükleyicilerin spesifik genetik bir regülatör olduğu ve ayrı bir enzim sistemi ile bağlantılı olduğunu gözlemlemişlerdir (Eberhard vd., 1981). Bu enzim sisteminde Lux geninin LuxP, LuxQ, LuxU ve LuxO homologlarının görev aldıkları görülmektedir. Farklı bakterilerde aynı görevi yapmalarına rağmen Lux döngülerinde farklılıklar gözlenmektedir. Örneğin Lux homologları *V. harveyi* ve *V. fischeri* bakterilerinin ikisinde de biyoluminesans özellikteyken *V. fischeri* bakterisinde biyofilm oluşumunda da görev almaktadır (Ray ve Visick, 2012). Bu gibi genetik faktörler dışında sıcaklık, pH, NaCl, gelişme ortamı, inokulum miktarı ve bakteri gelişme hızı dâhil olmak üzere AHL'lerin konsantrasyonunu ve türünü etkileyen çeşitli faktörler olabilmektedir (Skandamis ve Nychas, 2012).

Diğer bir sinyal AIPs ise 7-9 aminoasit olarak değişen uzunlukta olup 2-4 aminoasit içeren

kuyruk yapısını da bulundurmaktadır (Johnson vd., 2015). Genel olarak AIP'ler doğal ribozom sentezi yoluyla aktif olmayan pro-peptidler olarak ifade edilir ve daha sonra aktif QS sinyali üretmek üzere işlenir ve modifiye edilirler (Rampioni vd., 2014).

QS sinyali olarak AIP'leri kullanan en yaygın patojen *Staphylococcus aureus* olarak bilinmektedir (Vasquez vd., 2017). Bu patojende virülans proteinlerini kontrol eden merkez transkripsiyon gen olarak *agr* geni görev almaktadır (Traber vd., 2008). *Staphylococcus aureus* *agr* geni A'dan D'ye kadar isimlendirilerek 4 protein grubundan meydana gelmiştir (Vasquez vd., 2017). Bu gruplardan *agrB* ve *agrD* AIP'lerin sentezi, taşınması ve olgunlaşmasında rol oynarken, *agrC* geni ise bu sinyal molekülünün hücre zarı tarafından algılanmasını sağlayan AgrC proteinini kodlar (Roux vd., 2014). Meydana gelen AgrC proteini membrana bağlı olan reseptör-histidin kinaz yapıdadır (Wang vd., 2014). AgrC proteini AIP'leri algılar ve bakteri eşik yoğunluğuna ulaştığında aktifleşir (Wang vd., 2017). AgrC AIP'ler ile bağlanma işleminden sonra fosforil grubunu hücre içine aktarır (Wang vd., 2014). Bu aktarılan fosforil grubu QS mekanizmasının bir sonraki aşamasında kullanılmaktadır (Wang vd., 2017). Son grup olan *agrA* geni ise *Staphylococcus aureus*'un virülans etki yaratmasını ya da QS mekanizmasını oluşturmasını sağlar (Vasquez vd., 2017). QS mekanizmasını oluşturan *agrA* geninin kodladığı RNAII mRNA'sı ile P2 destekleyicisi AgrD proteinini sentezleyerek AIP sinyal molekülünü meydana getirir (Roux vd., 2014).

Otoindükleyici (Autoinducer-2;AI-2) ise spesifik olmayan bir molekül olup birçok farklı bakteri türünün AI-2'nin metabolik öncülü olan 4,5-dihidroksi-2,3-pentandion'u (DPD) salgıladığı bildirilmiştir. Bu molekülden türeyen AI-2 sinyali molekülü ya bakterilerin kendileri tarafından salgılanmakta ya da bir başka bakteri tarafından salgılanarak diğer bakterilerin kullanımına sunulmaktadır. Bakterilerdeki bu mekanizma spontane olarak gerçekleştiği gibi ortamda karışık yapıda bulunan bileşiklerin bir başka bakteri tarafından algılanması ile de gerçekleşebilmektedir (Song vd., 2014). Genel olarak *E. coli* ve *Salmonella*

türleri hücre dışı olarak hem kendi türleri arasında hem de başka türler arasında QS mekanizması için AI-2 sinyal moleküllerini salgılamaktadır (Kendal ve Sperandio, 2014). Yapılan çalışmalarda AI-2 otoindükleyicinin üretiminde bir genin görev aldığı görülmekte ve bu görev alan genin luxS geni olduğu bildirilmektedir (Wang vd., 2005).

QS mekanizmasının ikincisi kısmı ise otoindükleyicilerin sitoplazmada veya zar içerisinde bulunan reseptörler tarafından tespit edilmesidir (Hawver vd., 2016). Reseptör ve otoindükleyiciler arasındaki ilişkiye bakıldığında *Hafnia alvei* gibi bakteriler tarafından salgılanan AHLs molekülleri hem hücre içinde hem de hücre dışında diğer bakterilerin reseptörleri ile algılanır (Blana vd., 2017). *H. alvei*, bitkiler ve sebzelere ek olarak memelilerin gastrointestinal sistemlerinde de bulunan bir gram-negatif bakteridir (Litrenta ve Oetgen, 2017). Bu bakterinin ürettiği AHLs molekülleri hücre dışında *Salmonella enterica* hücrelerindeki reseptörler tarafından algılanır ve biyofilm oluşumu başlatılır. *Hafnia alvei* hücresinde LuxI tarafından üretilen AHLs, *Salmonella* hücresi içinde LuxR tarafından üretilen AHL reseptörü SdiA proteini tarafından algılanır (Blana vd., 2017). *Salmonella* doğrudan AHLs molekülleri üretmediğinden SdiA reseptör proteininin algıladığı bu moleküller *Salmonella* dışındaki bakteriler tarafından salgılanır. Bilinen örnekler bakarsak kaplumbağalarda *Aeromonas hydrophila*, farelerde ise *Yersinia enterocolitica* bakterileri *Salmonella*'nın biyofilm oluşum mekanizmasını harekete geçiren AHLs moleküllerini salgırlar (Habyarimana vd., 2014). Sinyal molekülü AHLs üretemeyen *Salmonella enterica* bakterileri gibi *E. coli* bakterileri de aynı şekilde AHLs molekülünü üretmediği bilinmektedir (Nguyen vd., 2015).

AI-2 reseptörleri için analiz yöntemlerinin sınırlı olmasından dolayı bir çok bakteri türünde tanımlaması yapılamamıştır (Zhang vd., 2017). Fakat AI-2 otoindükleyiciler için LsrB reseptörü birbirine yakın enterik bakteri *E. coli* için karakterize edilmiştir (Pereira vd., 2009). LsrB yüksek affiniteli bir substrat bağlayıcı periplazmik proteindir (Pereira vd., 2012). Bu proteinin AI-2'leri hücre dışında algılama özelliği olduğu

bilinmekteyse de AI-2'leri hücre içine aktarma fonksiyonu tespit edilememiştir (Hegde vd., 2011). Hedge ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada *E. coli* bakterilerinin *lsrB* mutant türevleri kullanılmış ve *lsrB* geni deaktive olmuş türlerin hala AI-2'leri hücre içine transfer ettiği gözlenmiştir (Hegde vd., 2011). Bir başka çalışmada ise farklı konsantrasyonlardaki AI-2 molekülleri 5 mg/mL LsrB proteini ile inkübe edilmiştir. Zhang ve ark. 2017'de yaptıkları çalışmada LsrB proteininin ortamdaki AI-2 moleküllerini bağladığı ve LsrB proteinleri denatüre edildiği zaman ise AI-2 moleküllerini bağlayamadığı gözlenmiştir.

QS mekanizmasının üçüncü kısmında ise bakterilerin biyoluminesans üretimi, biyofilm oluşumu, genetik değişim ve virülans faktörü için gerekli genlerin ekspresyonunu aktive etme süreci bulunmaktadır (Hawver vd., 2016).

SdiA'nın hücre içindeki fonksiyonlarında AHLs moleküllerinin reseptör proteini etkilidir. SdiA sayesinde biyofilm ve virülans etki gibi hücre fonksiyonları aktif hale gelir. Fakat bunlara ek olarak SdiA'nın, *E. coli* kolonilerinin bağırsakta rektal-anal mukoza rahatsızlığında önemli rol oynayan LEE genini hücre içinde etkinleştirdiği de bilinmektedir. Bu yüzden AHL otoindükleyicilerin olmadığı bir ortamda SdiA çalışmamaktadır ve sırasıyla LEE geni aktif olamamaktadır. Böylece *E. coli* patojenleri koloni oluşturmamaktadır (Kendal ve Sperandio, 2014).

AIPs otoindükleyicileri için QS mekanizmasının üçüncü aşaması ise genel olarak *S. aureus* hücreleri baz alınarak incelenmiştir (Vasquez vd., 2017). QS mekanizmasının ikinci aşaması olan AIP'lerin hücre membranında bulunan AgrC proteini tarafından algılanmasından sonra fosforil grup hücre içine transfer edilerek AgrA proteinini aktif eder (Wang vd., 2017). Bu fosforil grup ile elde edilen fosforilasyonun *S. aureus*'un virülans etkisi ve hücre içindeki toksinlerin karakterizasyonu ile bağlantılı olduğu görülmektedir (Rajasree vd., 2016).

AI-2 otoindükleyicileri ile yapılan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır AI-2 otoindükleyicile-

rinin biyofilm ve virülans faktörünü aktive eden genlerle ilişkisi tartışmalı konulardan biridir (Kendal ve Sperandio, 2014). Çünkü bu yapı bakterilere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin *Salmonella Typhimurium* ve *Streptococcus* bakterilerinin meydana getirdiği AI-2'leri salgılayan luxS geni biyofilm oluşumu bakımından önemli bir rol almaktadır (Wang vd., 2005). Fakat *E. coli* bakterilerinde AI-2'leri salgılayan luxS geninin biyofilm oluşumunda herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (Wang vd., 2005). Gonzalez-Barrios ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada luxS geninin AI-2'leri salgılamasına rağmen biyofilm oluşumunda etkisinin olmadığı tespit edilmiş ve B3022 proteini sayesinde AI-2'lerin biyofilm yapısını oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada mqsR geni olarak yeniden isimlendirilmiş gen ile kodlanan proteinlerin de virülans etkiyi aktive ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalar AI-2 otoindükleyicilerin hücre fonksiyonunun bakteri türlerine göre farklılık gösterebileceğini düşündürmüştür (Wang vd., 2005).

Otoindükleyici sinyal moleküllerinin dışında bakteriyosinlerin de bağırsak florasında QS molekülü olarak kullanıldığı görülmüştür (Arqués vd., 2015). Özellikle laktik asit bakterilerinde QS mekanizmasının bakteriyosinlerle olduğu düşünülmektedir (Rizzello vd., 2012). Rizzello ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada *Lactobacillus plantarum* türünün bakteriyosin oluşumuna başlama mekanizması incelenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmada, havuç suyunda bulunan *L. plantarum* ve *Bacillus megaterium* arasındaki ilişki PCR ile incelenmiş ve *L. plantarum* türünün bakteriyosinler ile *B. megaterium* üzerine inhibisyon etkisi olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada uygunsuz çevre koşullarında yüksek hücre konsantrasyonunda bakteriyosinlerin ortamda gözlenmediği fakat düşük hücre yoğunluğunda bakteriyosinlerin üretiminin olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun QS mekanizmasının bir örneği olabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Sinyal moleküllerinin tespit yöntemlerine bakıldığında ise literatürde çeşitli QS saptama sistemleri tarif edilmiş olup, çoğunluğu farklı moleküllerin saptanması için farklı bir afiniteye

sahip raportör gen soylarının kullanılmasıyla yapılmaktadır. Raportör genleri QS'yi uyarıcı bir promotörün kontrolü altına sokularak bu türlerin genetik olarak modifiye edilmesi sağlanabilmiştir (Kumar vd., 2016).

QS, bakterilerin belirli bir gen dizisinin ifadesi ile ilgili kolektif kararlar almasını sağlayan düzenleyici bir mekanizmadır ve davranışı koordine etmek için bir iletişim mekanizması olarak, QS'nin biyofilm oluşumu üzerinde bir etkisi olduğu da bulunmuştur (Kumar vd., 2016). Biyofilm oluşumu doğal ortamlarda, klinik ortamlarda ve hastalıklarda kısaca *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda bakterilerin kendilerini dış etkenlere karşı korumak için geliştirdiği baskın bir büyüme şekli olarak görülmektedir (Var ve Sağlam, 2017).

Küflerde ve Mayalarda Quorum Sensing Mekanizması

QS mekanizmasının genel olarak bakterilerde meydana geldiği düşünülse de son yıllarda küfler ve mayalarda da bu mekanizmanın görüldüğü gözlenmiştir (Padder vd., 2018; Barriuso vd., 2018). Fakat küfler ve mayalarda görülen QS mekanizmasının ve bu mekanizmada görev alan sinyal moleküllerinin özellikleri henüz net olarak tanımlanamamıştır (Barriuso vd., 2018). Küfler için ise QS mekanizması spesifik olmadığı gibi çeşitliliği de oldukça fazladır (Padder vd., 2018).

Aspergillus türlerinde QS mekanizmasının ikincil metabolitlerin oluşumu ve ortam koşullarına göre hücre yapısını değiştirme olan morfogenez gibi popülasyona bağlı davranışları düzenlediği düşünülmektedir (Barriuso vd., 2018). Bu mekanizmayı sağlayan sinyal molekülünün oksilipinler olduğu bilinmesine rağmen oksilipinlerin nasıl algılandığı ve iletilmesi hakkında bilgiler sınırlıdır (Affeldt vd., 2012). Oksilipinler 3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-ol yapısında olup farnesol adı ile bilinmektedir (Bacon vd., 2017). Affeldt ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada *A. flavus* kültürlerinin QS mekanizmasında sinyal molekülü olarak oksilipinleri kullanıyor olduklarını belirtmişlerdir. QS mekanizması oksilipinlerin GprC ve GprD genlerini uyarmak üzerine olup bu genlerin

uyarılmasıyla *A. flavus*'un aflotoksin sentezlenmesi durdurulmaktadır.

Farnesol sinyal molekülünün görev aldığı maya ve küfler arasında *Penicillium sclerotiorum*, *Histoplasma capsulatum*, *Ceratocystis ulmi*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Ustilago maydis*, *Penicillium* spp., *Fusarium* spp., *Pleurotus* sp., *Leptomitus* sp., *Achlya* sp., *Saprolegnia* sp. sayılabilmektedir (Bacon vd., 2017, Raina vd., 2010).

Yapılan bazı gözlemlere göre *S. cerevisiae* mayalarında gerçekleşen QS mekanizması amino asitlerden türetilen aromatik alkoller aracılığı ile gerçekleşmektedir. Çoğalan mayaların triptofan ve feniletıl alkol üreterek biyofilm ve virülans etkiyi kontrol ettiği düşünülmektedir (Barriuso vd., 2018). Bu mekanizmanın *S. cerevisiae* mayalarında ARO9 ve ARO10 anahtar genlerinin yüksek hücre yoğunluğu ile uyarıldığı ve triptofan ve feniletıl alkol üretilerek sinyal molekülü olarak kullanılması ile gerçekleştiği teorisi öne sürülmektedir (Chen ve Fink, 2006).

Bunun yanında insanlarda önemli bir patojen olan *Candida albicans* mayalarında gerçekleşen QS mekanizmasında tyrosol, farnesol ve volatile gibi birçok QS molekülünün rol aldığı rapor edilmiştir (Padder vd., 2018). Hornby ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada farnesolün *C. albicans*'ın virülans etkisini yüksek hücre yoğunluğunda harekete geçirdiğini fakat klinik bulgularda hastalardan alınan dokularda farnesolün tespit edilmediğini belirtmişlerdir. Bu da farnesolün sadece QS mekanizmasını başlatan sinyal molekülü olasılığını gösterdiğini belirtmişlerdir (Hornby vd., 2001). Bunun yanında tyrosolün *C. albicans*'ta görülen QS mekanizmasındaki fonksiyonu ise farnesolün sınırlı sayıda olduğu zamanlarda devreye girmesi ve farnesol gibi sinyal molekülü görevini üstlenmesi şeklinde düşünülmektedir (Kruppa, 2008). Farnesolün fazla miktarda üretilmesi durumunda QS mekanizması baskılanmakta ve Volatile devreye girerek sinyal molekülü görevini devralmaktadır. Volatilenin bu mekanizması da diğer sinyal molekülleri gibi tam olarak açıklanamamıştır (Schmidt vd., 2015).

QUORUM QUENCHING

Bu mekanizma ilk kez Dong ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları çalışmada *Bacillus* sp. türünde gözlenen AiiA enziminin AHL'leri inhibe ettiğini gözlemleri ve bu olayı QS bastıran mekanizma olarak tanımlamalarıyla ortaya konmuştur (Dong vd., 2007).

QQ mekanizması enzimatik ve kimyasal olarak doğada bulunabilmektedir (Grandclement vd., 2016). Son zamanlarda enzimatik QQ mekanizması hakkında yapılan incelemeler sonucunda bu mekanizmada iki farklı grubun yer aldığını göstermiştir. Bu iki gruptan Sınıf I olarak adlandırılan AHL laktonaz, AHL-asilaz ve paraoksonaz içeren enzim kırıcı AHL molekülü olarak tanımlanmıştır. Sınıf II olarak adlandırılan grupta ise, oksidoredüktazı içeren karbonili hidrokstile indirgeyen bir enzimin rol oynadığı görülmüştür. (Chen vd., 2013).

Bunun yanı sıra bitkisel gıdaların ekstraktları da QS mekanizması sinyallerine kimyasal olarak benzemekte ve onları inhibe etmektedir. Bu işlemi, sinyal moleküllerinin sentezlenmesini ya da reseptör proteinlerinin aktivitesini azaltarak, sinyal moleküllerini inhibe ederek, sinyal moleküllerini reseptör proteinlerinden ayırarak ve sinyal molekülleri yerine geçerek gerçekleştirir (Truchado vd., 2015).

Bitkisel gıdaların QQ mekanizmasına örnek olarak Almasoud ve ark.'nın 2015 yılında yaptıkları çalışma verilebilir. Bu çalışmada; laktik ve malik organik asitlerinin *E. coli* O157:H7 ve *Salmonella* patojenlerinin QS'deki AI-2 molekülleri üzerine inhibe edici özellikleri gösterilmiştir. *E. coli* O157:H7'ye ait AI-2'ler laktik asidin %4 çözeltisinde %80 oranında inhibe olurken, *Salmonella* AI-2'leri %76.6 oranında inhibe olmuştur. Malik asit için ise, *E. coli* O157:H7'ye ait AI-2'ler malik asidin %4 çözeltisinde %37.5 oranında inhibe olurken, *Salmonella* AI-2'leri %37.5 oranında inhibe olmuştur (Almasoud vd., 2015).

Bir başka çalışmada ise Luciardi ve ark. tarafından 2016 yılında mandalina esansiyel yağının QS mekanizmasında görev alan otoindükleyicilerden

AHL molekülüne etkisi incelenmiştir. Mandalina esansiyel yağının *Pseudomonas aeruginosa* bakterisinin QS mekanizmasında kullanılan AHL molekülleri üzerine etkisi bakılırken aynı zamanda, biyofilm ve bakteri gelişmesi üzerine olan inhibisyon etkisi de incelenmiştir. Çalışmada mandalina esansiyel yağın bakteri gelişiminde inhibe etkisi olmadığı görülmüştür. Bunun yanı sıra, mandalina esansiyel yağların AHL moleküllerini %33, biyofilm yapısını ise %41 oranında inhibe ettiği görülmüştür.

Duarte ve ark. 2016 yılında, Kışniş esansiyel yağı ve onun majör maddesi olan linaloolun *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* ve bunun yanı sıra QS sistemi üzerine antimikrobiyal ve antibiyofilm etkilerini araştırmışlardır. Her iki bileşiğin de anti-Campylobacter aktivitesi gösterdiğinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, kışniş yağı ve linalool'un ayrıca, QS inhibisyonu yoluyla biyosensör olarak kullanılan *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472 suşunun (*C. violaceum* ATCC 12472, N-asilhomoserin laktonları (AHL) tarafından düzenlenen QS'ye cevaben mor bir pigment olan violaceini sentezleyen bir Gram-negatif bakteridir. AHL, bazı *Campylobacter* türleri için de tanımlanmış olan Gram negatif bakterilerde QS'ye katılan başlıca indüktör moleküllerdir) üretmekte olduğu violacein üretimini inhibe ederken *in vitro* biyofilm oluşumunu da inhibe ettiği ve biyofilm dağılımına neden olduğunu göstermişlerdir.

Son yıllarda patojenlere karşı birçok QQ etkili doğal ve kimyasal ürünler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Fakat henüz QQ etkili ürünlerin patojenlere spesifik etkileri, uygulama süresi, şekli ve oranı bilinmemektedir ve bu konu hakkında çalışmalar devam etmektedir (Tang ve Zhang, 2014).

Bir başka QQ mekanizmasını sağlayan moleküller ise küflerin meydana getirdiği ikincil metabolitlerdir. Son yıllarda yaklaşık 33 *Penicillium* spp'nin salgıladığı patulin ve penisilik asit gibi mikotoksinlerle QS mekanizmasının inhibe edilebildiği belirlenmiştir (Kalia, 2013). Ayrıca bir çok bitki türünde etkili olan ve buna bağlı olarak hayvancılık, kümes hayvancılığı ve insanlarda da

toksik etki yaratan *Fusarium* türlerinin ürettiği fumonisin mikotoksinin patojen mikroorganizmaların QS mekanizmasında görev alan AHL sinyal moleküllerini inhibe edebildiği düşünülmektedir (Bacon vd., 2017). Küflerin QQ mekanizmasını sağlaması hakkında Kong ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada su kaynaklı bir patojen olan *C. violaceum*, LuxI/LuxR tarafından sentezlenen virülans etki yaratan sinyal moleküllerinin *Penicillium* sp. SCS-KFD08 tarafından salgılanan ikincil metabolitler (penicitor A, aculene E ve penicitor B) ile inhibe olduğunu gözlemişlerdir.

Bir mikroorganizmanın bir başka mikroorganizmanın QS mekanizmasında görev alan sinyal moleküllerini inhibe edebildiğini gösteren bazı çalışmalar ile karşılaşmıştır. Örneğin, Sarfraz ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada patateslerde "Siyah Ayak" hastalığına sebep olan *Pectobacterium atrosepticum* bakterisinin QS mekanizmasında görev alan AHL sinyal molekülünün *Bacillus* spp. tarafından inhibe edildiği tespit edilmiş olup bu hastalığın *Bacillus* spp. ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir.

SONUÇ

Halk sağlığı açısından tehdit oluşturan patojenler hakkında yapılan çalışmalar kesintisiz olarak devam etmesine rağmen patojenlerin verdiği zararlar tam anlamıyla kontrol altına alınamamaktadır. Patojenlerin kontrol altına alınamamasına neden olan biyofilm, antibiyotik direnci ve virülans etken gibi etkilerin QS mekanizması sayesinde gerçekleştiği bilinmektedir. Hücre-hücre iletişimi olarak bilinen QS mekanizmasında iletişim molekülü olarak otoindükleyiciler görev almaktadır ve bu moleküller mikroorganizmalara göre çeşitlilik göstermektedir. Bu çeşitlilik QS mekanizmasının önemini arttırmakta ve otoindükleyiciler hakkında çalışmaların genişletilerek her bir patojene özgü moleküllerin tanımlanması gerekmektedir. Böylece patojenler ile mücadelede daha kesin çözümler alınabilecektir.

QS mekanizması patojen bakterilerin yanı sıra laktik asit bakterilerinde, küflerde ve mayalarda da gözlenmiştir. QS hakkındaki son çalışmalar

böylelikle belirli bakteriler ile sınırlı kalmayıp diğer mikroorganizmalarla da gerçekleştirilmeye başlanmıştır.

Bu konulardaki çalışmaların artması, QS mekanizmasının ve bunun patojen mikroorganizmalarda biyofilm yapma süreçleri ve virülans etkilerin ortaya çıkıştaki rolleri bu sistemin kontrol altına alınmasıyla önlenebileceği yönünde bilgilerin ulaşmasını sağlamıştır.

Patojenler ile mücadelede mikroorganizmalardaki QS mekanizmasının kontrol altına alınması QQ mekanizması ile QS mekanizmasında görev alan otoindükleyici moleküllerin inhibisyonunu temel almaktadır. Bu kapsamda QQ mekanizması hakkında birçok çalışma yapılmaktadır. Bu mekanizma hakkında çalışmaların ilerleyen yıllarda artmasıyla yeni QS mekanizmasını inhibe eden maddelerin gözleneceği düşünülmektedir.

Her ne kadar QS mekanizması sinyal moleküllerini engelleyen QQ mekanizması patojenlerin verdiği zararları engelleme konusunda umut verici olsa da mikroorganizmalarda stres yaratan bu çevresel koşullara karşı genetik mekanizmaların varlığı, onları bu etkileşimleri metabolik aktiviteleri ile dengelemek üzere evrimleşirebilir.

QS mekanizmasının sinyal moleküllerinin biyofilm, virülans etki, antibiyotik dirençliliği ve toksin üretimi dışında varsa başka fonksiyonları da olup olmadığı yönünde farklı çalışmalar kurgulanmalıdır. Buna ek olarak patojenlerin bilinenler ve çalışılanların dışında QS mekanizmasında kullanılan sinyal moleküllerinin varlığı da sorgulanmalıdır. Küfler ve mayalarda QS mekanizması tam olarak tanımlanmamış olması bu konuda çalışmaların çoğaltılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle QS ve QQ mekanizmalarıyla küflerde toksin sentezinin durdurulmasına yönelik elde edilecek veriler özellikle gıda ve tarım ürünlerindeki en önemli problemlerden biri olan mikotoksin problemlerinin çözümüne de katkı sunacaktır.

KAYNAKLAR

Affeldt, K. J., Brodhagen, M., Keller, P. N. 2012. *Aspergillus* oxylipin signaling and quorum sensing

pathways depend on G protein-coupled receptors. *Toxin*, 4: 695-717.

Almasoud, A., Hettiarachchy, N., Rayaprolu, S., Babu, D., Kwon, Y. M., Mauromoustakos, A. (2015). Inhibitory effects of lactic and malic organic acids on autoinducer type 2 (AI-2) quorum sensing of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* Typhimurium. *LWT - Food Sci Technol*, 66 (2016): 560-564.

Anbazhagan, D., Mansor, M., Yan, G. O. S., Yusof, M. Y. M., Hassan, H., Sekaran, D. S. (2012). Detection of quorum sensing signal molecules and identification of an autoinducer synthase gene among biofilm forming clinical isolates of *Acinetobacter* spp., *PLoS ONE*, 7(7): 1-12.

Amaral, G. R. S., Campeao, M. E. (2015). Finding diagnostic phenotypic features of *Photobacterium* in the genome sequences. *Antonie Leeuwenhoek*, 107: 1351-1358.

Arqués, J. L., Rodríguez, E., Langa, S., Landete, J. M., Medina, M. (2015). Antimicrobial activity of lactic acid bacteria in dairy products and gut: effect on pathogens. *BioMed Res International*, 1-9.

Bacon, C. W., Hinton, D. M., Mitchell, T. R. (2017). Is quorum signaling by mycotoxins a new risk-mitigating strategy for bacterial biocontrol of *Fusarium verticillioides* and other endophytic fungal species? *J Agric. Food Chem.*, 65 (33): 7071-7080.

Barrios, A. F. G., Zuo, R., Hashimoto, Y., Yang, L., Bentley, W. E., Wood, T. K. (2006). Autoinducer 2 controls biofilm formation in *Escherichia coli* through a novel motility quorum-sensing regulator (MqsR, B3022). *J Bacteriol*, 188 (1): 305-316.

Barrios, G. F. A., Zuo, R., Hashimoto, Y., Yang, L., Bentley, W. E., Wood, T. K. (2006). Autoinducer 2 controls biofilm formation in *Escherichia coli* through a novel motility quorum-sensing regulator (MqsR, B3022). *J Bacteriol*, 188 (1): 305-316.

Barriuso, J., Hogan, D. A., Keshavarz, T., Martinez, M. J. (2018). Role of quorum sensing and chemical communication in fungal

- biotechnology and pathogenesis. *FEMS Microbiol Rev*, 42(5): 627-638.
- Bhardwaj, A. K., Vinothkumar, K., Rajpara, N. (2013). Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discov*, 8(1): 68-83.
- Blana, V., Georgomanou, A., Giaouris, E. (2017). Assessment of the effect of a *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium culture supernatant on the single-cell lag time of foodborne pathogens. *Food Control*, 80: 83-91.
- Bosgelmez-Tinaz, G. (2013). Disruption of bacterial cell-to-cell communication (quorum sensing): a promising novel way to combat bacteria-mediated diseases. *MÜSBED*, 3(3): 159-163.
- Chen, H., Fink, G. R. 2006. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols. *Genes Dev*, 20(9): 1150–1161.
- Chen, F., Gao, Y., Chen, X., Yu, Z., Li, X. (2013). Quorum quenching enzymes and their application in degrading signal molecules to block quorum sensing-dependent infection. *Int J Mol Sci*, 14:17477-17500.
- Deep, A., Chaudhary, U., Gupta, V. (2011). Quorum sensing and bacterial pathogenicity: from molecules to disease. *J Lab Phys*, 3(1): 4-11.
- Dong, Y., Wang, L., Zhang, L. (2007). Identification of quorum-quenching n-acyl homoserine lactonases from *Bacillus* species. *Appl Environ Microbiol*, 68(4): 1754-1759.
- Dong, Y., Wang, L., Zhang, L. (2007). Quorum-quenching microbial infections: mechanisms and implication. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 362: 1201-1211.
- Duanis-Assaf, D., Steinberg, D., Chai, Y., Shemesh, M. (2016). The Lux S based quorum sensing governs lactose induced biofilm formation by *Bacillus subtilis*. *Microbiol*. 6: 151.
- Duarter, A., Luis, A., Oleastro, M., Domingues, F. C. (2016). Antioxidant Properties of coriander essential oil and linalool and the irpotential to control *Campylobacter* spp.. *Food Control*, 61(2016): 115-122.
- Eberhard, A., Burlingame, A. L., Eberhard, C., Kenyon, G. L., Nealson, K. H., Oppenheimer, N. J. (1981). Structural identification of autoinducer of photobacterium fischeri luciferase. *Biochem*, 20(9): 2444-2449.
- Erzinger, G. S., Schmoeller, F., Pinto, L. H., Ame´rico1, L., Hemmersbach, R., Hauslage, J., H ¨ader, D. (2018). Bioluminescence systems in environmental biosensors. *Bioassays*, 241–262.
- Fuqua, W. C., Winans, S. C., Greenberg, E. P. (1994). Quorum Sensing in Bacteria: the LuxR-LuxI Family of Cell Density-Responsive Transcriptional Regulators. *J Bacteriol*, 176(2): 269-275.
- Grandclement, C., Tannieres, M., Morera, S., Dessaux, Y., Faure, D. (2016). Quorum Quenching: Role in Nature and Applied Developments. *FEMS Microbiol Rev*, 40: 86–116.
- Habyarimana, F., Sabag-Daigle, A., Ahmer, B. M. M. (2014). The SdiA-regulated gene *sygE* encodes a type III secreted effector. *J Bacteriol*, 196(12): 2301-2312.
- Hawver, L. A., Jung, S. A., Ng, W. (2016). Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS Microbiol Rev*, 40(5): 738-752.
- Hegde, M., Englert, D. L., Schrock, S., Cohn, W. B., Vogt, C., Wood, T. K., Manson, M. D., Jayaraman, A. (2011). Chemotaxis to the Quorum-Sensing Signal AI-2 Requires the Tsr Chemoreceptor and the Periplasmic LsrB AI-2-Binding Protein. *J Bacteriol*, 193(3): 768–773.
- Hornby, J. M., Jensen, E. C., Lisec, A. D., Tasto, J. J., Jahnke, B., Shoemaker, R., Dussault, P., Nickerson, K. W. 2001. Quorum Sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol*, 67(7): 2982-2992.
- Johansen, P., Jespersen, L. (2017). Impact of quorum sensing on the quality of fermented foods. *Curr Opin Food Sci*, 13:16-25.
- Johnson, J. G., Wang, B., Debelouchina, G. T., Novick, R. P., Muir, T. W. (2015). Increasing AIP

- macrocycle size reveals key features of agr activation in *Staphylococcus aureus*. *ChemBioChem*, 16: 1093–1100.
- Kalia, V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol Adv*, 31: 224–245.
- Karaboz, İ., Sukatar, A., (2004). Bakterilerde sosyal davranışlar (bakterilerde iletişim mekanizmaları). *Orlab On-Line Mikrobiyol Derg*, 2(5): 23-32.
- Kendal, M. M., Sperandio, V. (2014). Cell-to-cell signaling in *E. coli* and *Salmonella*. *EcoSal Plus.*, 6(1): 1-22.
- Kong, F. D., Zhou, L. M., Ma, Q. Y., Huang, S. Z., Wang, P., Dai, H. F., Zhao, Y. X. (2017). Metabolites with gram-negative bacteria quorum sensing inhibitory activity from the marine animal endogenous fungus *Penicillium* sp. SCS-KFD08. *Arch Pharm Res*, 40(1): 25-31.
- Kruppa, M. 2008. Quorum sensing and *Candida albicans*. *Mycoses*, 52: 1-10.
- Kumar, J. S., Umsha, S., Prasa, K. S., Niranjana, P. (2016). Detection of quorum sensing molecules and biofilm formation in *Ralstonia solanacearum*. *Curr Microbiol*, 72: 297–305.
- Litrenta, J., Oetgen, M. (2017). *Hafnia alvei*: a new pathogen in open fractures. *Trauma Case Rep*, 8: 41–45.
- Luciardi, M. C., Blazquez, M. A., Cartagena, E., Bardon, A., Arena, M. A. (2016). Mandarin essential oils inhibit quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa*. *LWT - Food Science and Technology*, 68: 373-380.
- Nguyen, Y., Nguyen, N. X., Rogers, J. L., Liao, J., MacMillan, J. B., Jiang, Y., Sperandio, V. (2015). Structural and mechanistic roles of novel chemical ligands on the SdiA quorum-sensing transcription regulator. *M Biol*, 6(2): 1-10.
- Okutsu, N., Morohosi, T., Xie, X., Kato, N., Ikeda, T. (2016). Characterization of N-acylhomoserine lactones produced by bacteria isolated from industrial cooling water systems. *Sensors*, 16(44): 1-9.
- O'Toole, G. A. (2016). Classic spotlight: quorum sensing and the multicellular life of unicellular organisms. *J Bacteriol*, 198(1): 601.
- Padder, S. A., Prasad, R., Shah, A. H. (2018). Quorum sensing: a less known mode of communication among fungi. *Microbiol Res*, 210: 51-58.
- Pereira, C. S., Regt, A. K., Brito, P. H., Miller, S. T., Xavier, K. B. (2009). Identification of functional LsrB-Like autoinducer-2 receptors. *J Bacteriol*, 191(22): 6975-6987.
- Pereira, C. S., Thompson, J. A., Xavier, K. B. (2012). AI-2-mediated signalling in bacteria. *FEMS Microbiol Rev.*, 37: 156–181.
- Raina, S., Odell, M., Keshavarz, T. 2010. Quorum sensing as a method for improving 643 sclerotiorin production in *Penicillium sclerotiorum*. *J. Biotechnol*, 148: 91-98.
- Rajasree, K., Fasim, A., Gopal, B. (2016). Conformational features of the *Staphylococcus aureus* agrA-promoter interactions rationalize quorum-sensing triggered gene expression. *Biochem Biophys Rep*, 6: 124-134.
- Rampioni, G., Leoni, L., Williams, P. (2014). The art of antibacterial warfare: deception through interference with quorum sensing-mediated communication. *Bioorg Chem*, 55: 60-68.
- Ray, V. A., Visick, K. L. (2012). LuxU connects quorum sensing to biofilm formation in *Vibrio fischeri*. *Mol Microbiol*, 86(4), 954–970.
- Rizzello, C. G., Filannino, P., Cagno, R., Calasso, M., Gobetti, M. (2014). Quorum-sensing regulation of constitutive plantaricin by *Lactobacillus plantarum* Strains under a model system for vegetables and fruits. *Appl Environ Microbiol*, 80(2): 777-787.
- Roux, A., Todd, D. A., Velazquez, J. V., Cech, N. B., Sonenshein, A. L. (2014). CodY mediated regulation of the *Staphylococcus aureus* Agr system integrates nutritional and population density signals. *J Bacteriol*, 196(6):1184-1196.
- Rutherford, S. T. and Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and

- possibilities for its control. *Cold Spring Harbor Perspect Med*, (2): 1-25.
- Sarfraz, S., Sahi, S. T., Rehman, A., Rajput, N. A., Alam, M. W., Hameed, A., Riaz, K. (2018). Antagonistic potential of *Bacillus* spp. associated with potato rhizosphere for controlling pectobacterium based infections in potato. Uluslar arası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresi, 26-28 Ekim, Aydın, Türkiye.
- Schmidt, R., Etalo, D. W., Jager, V., Gerards, S., Zweers, H., Boer, W., Garbeva, P. 2016. Microbial small talk: volatiles in fungal–bacterial interactions. *Front Microbiol*, 6(1495): 1-12.
- Skandamis, P. N., Nychas, G. E. (2012). Quorum sensing in the context of food microbiology. *Appl Environ Microbiol*, 78(16): 5473-5482.
- Song, X., Qiu, H., Xiao, X., Cheng, Y., Li, W., Sheng, G., Li, X., Yu, H. (2014). Determination of autoinducer-2 in biological samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection using pre-column derivatization. *J Chromatogr A*, 1361: 162–168.
- Tang, K., Zhang, X. (2014). Quorum quenching agents: resources for antivirulence therapy. *Mar Drugs*, 12: 3245-3282.
- Traber, K. E., Lee, E., Benson, S., Corrigan, R., Cantera, M., Shopsin, B., Novick, R. P. (2008). Agr function in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Microbiol*, 154: 2265-2274.
- Truchado, P., Larrosa, M., Castro-Ibanez, I., Allende, A. (2015). Plant food extracts and phytochemicals: their role as quorum sensing inhibitors. *Trends in Food Science & Technology*, 43: 189-204.
- Vasquez, J. K., Tal-Gan, Y., Cornilescu, G., Tyler, K. A., Blackwel, H. E. (2017). Simplified AIP-II peptidomimetics are potent inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC quorum sensing receptors. *ChemBioChem*, 18(4): 413-423.
- Var, I., Sağlam, S. 2017. "Biofilm Structure of Foodborne Pathogens". Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and educational programs Microbiology Book Series, No: 6-Formatex Research center. Edited by A.Mendez-Vilas. Printed in Spain. s.301-307.
- Wang, B., Zhao, A., Novick, R., Muir, T. W. (2014). Activation and inhibition of the receptor histidine kinase AgrC occurs through opposite helical transduction motions. *Mol Cell*, 53(6): 929–940.
- Wang, B., Zhao, A., Xie, Q., Olinares, P. D., Chait, B. T., Novick, R., Muir, T. W. (2017). Functional plasticity of the AgrC receptor histidine kinase required for Staphylococcal virulence. *Cell Mic Biol*, 24: 1-11.
- Wang, H., Tu, F., Gui, Z., Lu, X., Chu, W. (2013). Antibiotic resistance profiles and quorum sensing-dependent virulence factors in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Indian J Microbiol*, 53(2): 163–167.
- Wang, L., Li, J., March, J. C., Valdes, J. J., Bentley, W. E. (2005). *luxS*-Dependent gene regulation in *Escherichia coli* K-12 revealed by genomic expression profiling. *J Bacteriol*, 187(24): 8350–8360.
- Whitehead, N. A., Barnard, A. M. L., Slater, H., Simpson, N. J. L., Salmond, G. P. C. (2001). Quorum-sensing in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 25: 365-404.
- Zan, J., Cicirelli, E. M., Mohamed, N. M., Sibhatu, H., Kroll, S., Choi, O., Uhlson, C. L., Wysoczinski, C. L., Murphy, R. C., Churchill, M. E. A., Hill, R. T., Fuqua, C. (2012). A complex Luxr–Luxi type quorum sensing network in a roseobacterial marine sponge symbiont activates flagellar motility and inhibits biofilm formation. *Mol Microbiol*, 85(5): 1-17.
- Zhang, Y., Qi, K., Jing, Y., Zuo, J., Hu, J., Lv, X., Chen, Z., Mi, R., Huang, Y., Yu, S., Han, X. (2017). LsrB-based and temperature-dependent identification of bacterial AI-2 receptor. *AMB Expr*, 7(188): 1-10.