

QUORUM SENSING MODIFIKÁCIÓ BAKTÉRIUM KULTÚRÁKBAN.

Ph.D. Disszertáció

Varga Zoltán Gábor

**Szegedi Tudományegyetem,
Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet**

Szeged, Magyarország

2014

A „quorum” egy görög eredetű szó, igazán jó magyar megfelelője nincsen. Az ókori görög és római fórumokkal lehet összefüggésbe hozni. A döntéshozás ezen színterein, egy törvény elfogadásához vagy elvetéséhez létre kellett jönnie a quorumnak, azaz egy minimális többségnek ami a szavazás eredményességéhez szükséges. A quorum sensing, lényegében a mikrobák között sem zajlik másként, rengeteg olyan bakteriális gént ismerünk, amely csak bizonyos sejtkoncentráció felett aktiválódik. Számos különféle QS rendszert és jelmolekulát ismerünk, de a működési elvük minden esetben azonos alapokon nyugszik. A baktériumok egy alap szinten mindig termelnek jelmolekulákat. Alacsony mikrobaszámnál a szignálmolekulák száma is alacsony marad, és nem indukálnak változást a génkifejeződésben. A baktériumszám növelésével a jelmolekulák száma is növekszik, amint eléri a küszöbkoncentrációt kötődnek a receptoraikhoz. A receptor típusok és szignál transzdukciós utak szintén nagyon változatosak, de végső soron minden esetben egyrészt a jelmolekulák termeléséért felelős gének, másrészt a struktúrgének transzkripcióját indukálják. A pozitív visszacsatolás hatására egyre több jelmolekula kerül a környezetbe, egyre több struktúrgén is íródik át, és bekövetkezik a baktériumpopuláció fenotípusbeli változása. Rendszerint a jelmolekulák szintézisének növelése együtt jár a receptorok szintézisének csökkenésével, így téve szabályozottá a reakciót. A szignál molekulák többsége 3 nagy csoportba sorolható: a Gram-pozitívokra jellemző autoinducer peptidekre, a Gram-negatívokra jellemző acyl homoszerin laktonokra és az interbakteriális kommunikációban szerepet játszó autoinducer 2-re. Egyre több szignál molekulát ismerünk meg, amely nem sorolható be egyik csoportba sem, ilyenek például az AI-3, DSF, PQS és HHQ szignálok. Quorum sensing rendszerükkel az egysejtű élőlények is képesek bizonyos mértékben többsejtűként viselkedni. Az adott mikrobaközösségek egy egységként képesek organizálni biológiai folyamataikat. Napjaink egyik legnagyobb, minél sürgetőbb megoldást igénylő mikrobiológiai problémáját az egyre szélesebb körben terjedő antibiotikum rezisztencia jelenti. Ennek leküzdésére a különféle quorum sensing gátló szerek jelenthetnek alternatívát. A QS rendszerek a baktériumok legkülönbözőbb tulajdonságait befolyásolják. Szerepük lehet az antibiotikum rezisztenciában, biofilm képződésben, a kompetencia kialakításában, virulencia faktorok termelésében, az antibiotikum termelésben, a biolumineszcenciában, a konjugációban, sporulációban, motilitásban és még számos egyéb tulajdonság kialakításában. Így egy hatásos QS blokkolóval meggátolhatjuk az antibiotikum rezisztencia terjedését, a biofilmek létrejöttét, vagy a virulencia faktorok termelését is. Ezáltal a kórokozók zöme elveszítené, vagy csökkentené az

antibiotikum rezisztenciáját, virulenciáját és más QS mediált tulajdonságait. Munkám során célul tűztem ki, a quorum sensing gátlási lehetőségeinek vizsgálatát, különféle gátló anyagok keresését és tanulmányozását, a mikrobák egymás kommunikációs rendszereire való hatásának megfigyelését. Kísérleteim alapját a CV026 (*Chromobacterium violaceum* 026) szenzortörzs jelentette, mely rövid szénláncú AHL-ek jelenlétében lila pigmentet, violaceint termel. Segítségével több baktériumtörzsnél is detektáltunk AHL termelést, melyek közül a *P.aeruginosa* 49010-et és az *E. cloacae* 31298-at és az akkor még identifikálatlan EZF 10-17-et használtuk a további munkákhoz. Kísérleteimben elsőként különféle illóolajok QS-re kifejtett hatását vizsgáltam. Az irodalmakban már említett (fokhagyma, kakukkfű) kivonatokon kívül is számos esetben mutattam ki QS gátlást, így például a rózsa, citrom, levendula, gólyaorr és rozmaringolaj esetében is. Két vegyületcsoport az ABC transzporter gátló háromgyűrűs vegyületek és a proton pumpa gátló trifluorometil ketonok többsége esetében szintén erőteljes QS gátlás volt tapasztalható. A háromgyűrűs vegyületek közül az amitriptilin fejtette ki a legerősebb hatást az AHL termelő törzsek segítségével végzett kísérletek esetében. A C6 HSL jelmolekula és a háromgyűrűs vegyületek direkt interakcióján alapuló vizsgálatoknál pedig az imipramin gátolta legeredményesebben a QS-et. A vizsgált 12 protonpumpa gátló trifluorometil keton közül 6 bizonyult erős QS gátlónak. A trifluoro keton proton pumpa gátló TF vegyületek efflux pumpákra kifejtett hatását is vizsgáltuk. A legeredményesebb efflux pumpa gátlóknak ugyanazok a vegyületek bizonyultak, mint a legeredményesebb QS inhibitorok (TF-1, 2, 3, 4, 5, 9). A különféle baktériumok egymás QS rendszereire való hatásának tanulmányozása során pedig a vizsgált 15 *E. coli* törzs közül 14 bizonyult hatásosnak. A jövőben a különféle QS gátló szerek óriási jelentőségre tehetnek szert a komplikált bakteriális fertőzések kezelésénél.