

Pseudomonas aeruginosa və digər bakteriyalarda biotəbəqənin yaranma mexanizmi və Quorum Sensing Sistemi.

A.R.İlyaszadə¹; K.S.Məmmədova²; E.A.Məmmədov³

Giriş: Mikroorqanizmlərin bir səth üzərində toplanması və antibiotiklərə davamlılıq əmələ gətirmə xüsusiyyətləri son zamanların ən aktual mözvlərindən biridir. Bir çox antibiotiklər daxil olmaqla ətraf mühitin əlverişsiz şəraitinə qarşı həyatda qalmaq üçün mikroorqanizmlər biotəbəqə adlandırılan bir srtuktur əmələ gətirirlər (1).

Açar sözlər: Biotəbəqə; Quorum Sensing Sistem; autoinduktorlar, asil homoserine lakton.

Açar sözlər: Biotəbəqə; Quorum Sensing Sistem; autoinduktorlar, asil homoserine lakton.

Giriş: Mikroorqanizmlərin bir səth üzərində toplanması və antibiotiklərə davamlılıq əmələ gətirmə xüsusiyyətləri son zamanların ən aktual mözvlərindən biridir. Bir çox antibiotiklər daxil olmaqla ətraf mühitin əlverişsiz şəraitinə qarşı həyatda qalmaq üçün mikroorqanizmlər biotəbəqə adlandırılan bir srtuktur əmələ gətirirlər (1). Biotəbəqə əmələ gətirən bakteriyalar müxtəlif xroniki infeksiyalara səbəb olur (2,3,4).

Bu tip xroniki infeksiyaların mövcud antimikrob preparatlar istifadə edərək müalicəsi olduqca çətin (5). Biotəbəqə haqqında ilk məlumat 1976-ci ildə Marshal tərəfindən verilmişdir və ilk olaraq dəniz balıqları ilə simbioz həyat sürən *Vibrio Fisheri* –də aşkar edilmişdir. Biotəbəqə 97% sudan, yalnız 3%-i bakteriyalar və onların əmələ gətirdiyi ekzopolisaxariddən (EPS)-matriksdən ibarətdir. Bunun sayəsində biotəbəqə mikroorqanizmləri qurumaqdan qoruyur. Biotəbəqəni təşkil edən bir və ya bir neçə növ bakteriyalar bir-biri ilə xüsusi siqnal molekulları vasitəsilə əlaqə yaradır və bu siqnal molekulları autoinduktorlar adlanır ki, bunlar “Quorum sensing ” adlanan sistemi əmələ gətirirlər. Biotəbəqənin əmələ gəlməsi üçün mütləq matriks, bakteriyalar və substrat olmalıdır. Matriksin əsas tərkib hissəsi qlobulyar qlikoproteinlərdən, nuklein turşularından, lipid və fosfolipidlərdən ibarətdir. Lakin bu maddələr və onların nisbəti müxtəlif bakteriyaların əmələ gətirdiyi

Yazışma üçün əlaqə:

A.R.İlyaszadə;¹ K.S.Məmmədova;²

E.A.Məmmədov³

¹Xüsusi Təhlükəli İnfeksiyalara Nəzarət

Mərkəzi;

²Azərbaycan Tibb Universiteti;

³V.Axundov adına Elmi Tədqiqat Tibbi

Profilaktika İnstitutu, Bakı



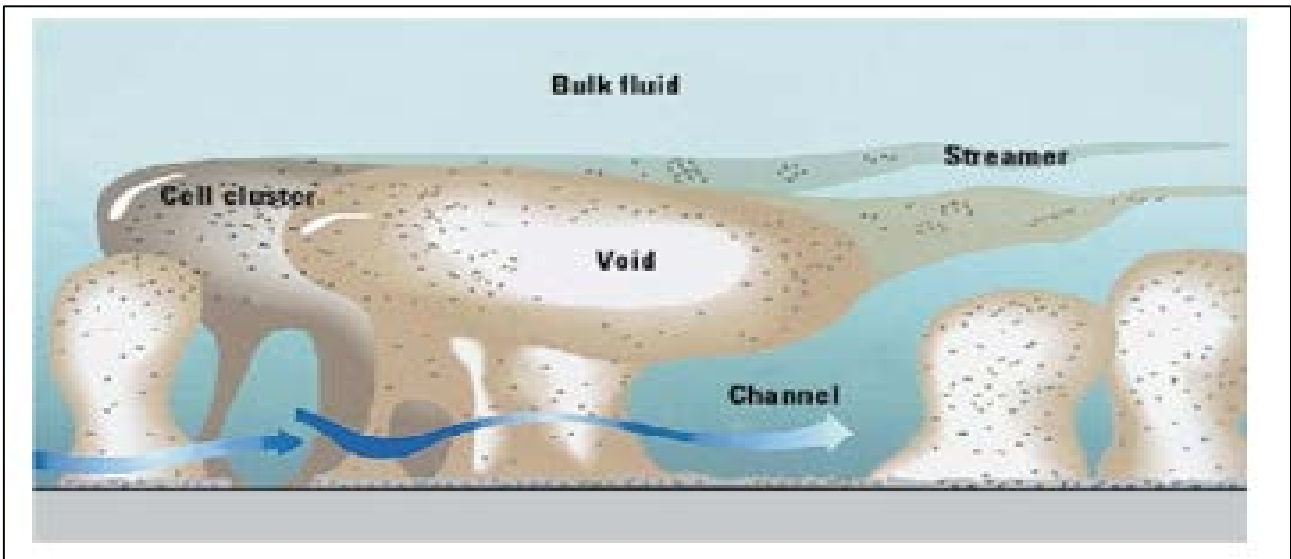
biotəbəqələrdə dəyişə bilər (6). Biotəbəqənin daxilində qidalı maddələr çatışmadıqda bakteriyalar EPS qatını dağıdaraq ondan qida maddəsi kimi istifadə edirlər. Biotəbəqəni “mikroorqanizmlərin şəhəri” adlandırırlar. Biotəbəqə əmələ gəlməsi bir neçə mərhələdə gedir:

Adheziya mərhələsi - geri dönmə mərhələsidir. Bu mərhələdə substratın səthinə yapışdır, sadəcə olaraq substratla bakteriyalar arasında elektrostatik qüvvələr, hidrofob rabitələr və Van-der-Vals qüvvələri vasitəsilə qarşılıqlı əlaqə yaranır.

Fiksasiya mərhələsi - geri dönməyən mərhələsidir. Bakteriya özü üçün uyğun yerini tapdıqda substratla dipol-dipol, ion-dipol, kovalent, ion və hidrogen rabitələri əmələ gətirir və flagella, pillələr vasitəsilə substrata yapışaraq ekzopolisaxaridlər sintez etməyə başlayırlar (7). Matriksin formalaşması prosesi başlayır. Matriks bakteriyaların səthə daha möhkəm yapışmasını təmin edir.

Amma EPS sintez etməyən bakteriyalar da digər bakteriyaların ardyca substratın səthinə yapışaraq biotəbəqə əmələ gəlməsini təmin edir (8). Bu onların pillələr, mannoz spesifik, nonspesifik və abiotik səthlərə bağlana bilmə qabiliyyəti ilə əlaqədardır (7).

3. Koloniya əmələ gətirmə mərhələsi - substratın səthinə adsorbsiya olunmuş mikroorqanizmlər yeni mikroorqanizmlərin adheziyasını asanlaşdırır. Hüceyrəxarici matriks bütün koloniyaları bir yerdə toplayır. Biotəbəqə böyüdükcə polimer matriksin daxilində kapsula əmələ gətirən (virulent ştammların) bakteriyaların sayı artır. Biotəbəqənin daxilində bakteriyalar endoplazmatik şəbəkəni xatırladan kanallar əmələ gətirirlər ki, bu kanallar vasitəsilə hüceyrələr arasında qida və informasiya mübadiləsi baş verir (şəkil 1) (9).



Şəkil 1. Biotəbəqənin quruluşu

4. Yetkinləşmə mərhələsi – tam yetkin biotəbəqə əmələ gəlir. Sadəcə ölçü və formasını dəyişir. Hüceyrəxarici matriks isə mikroorqanizmləri əlverişsiz mühit amillərindən müdafiə edir. *P.aureginosa* da EPS təbəqəsi alginatdan ibarətdir. O isə murein turşusu və qlükuronat turşusunun kompleks birləşməsidir. Bu kompleks

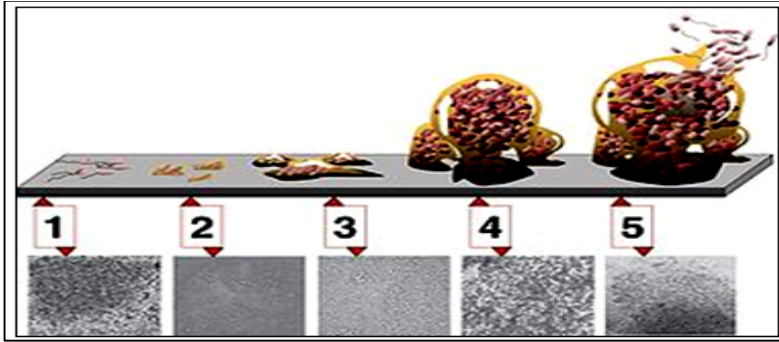
birləşmə həm antibiotiklərə davamlılığa, bakteriyaların yavaş şəkildə böyüməsinə və sahib orqanizmin təsir edən fermentlərinin yox edilməsinə cavabdehdir.

5. Dispersiya mərhələsi–biotəbəqənin tərkibinə daxil olan mikroorqanizmlər bölünüb çoxalırlar, mühitdə qidalı maddələr getdikcə tükənməyə başlayır və tədricən

mikroorqanizmlər biotəbəqni tərək etməyə və yeni biotəbəqə yaratmağa başlayırlar. Bakteriyaların bu son vəziyyəti "plankton" adlanır.

Yeni səthə yapışan bakteriya hüceyrələri antigen xüsusiyyətə malikdirlər və antitellərin sintezini sürətləndirirlər. Əmələ gələn antitellər biotəbəqə əmələ gətirən bakteriyaları öldürməkdə çox vaxt uğursuz olurlar, amma ətraf toxumalarda immun

komplekslər sahib orqanizmin toxumalarını zədələyirlər. Planktonik bakteriyalar müəyyən dərəcədə faqositlərin, antitellərin və antibiotiklərin təsirinə həssas olsalar belə, biotəbəqənin daxilində yaşayan bakteriyalara artıq bu amillər təsir etmir. Nəticədə biotəbəqənin ətrafındakı toxumalar immun komplekslərin təsiri nəticəsində zədələnmiş olurlar (10,11).



Şəkil 2. Biotəbəqənin əmələ gəlmə mərhələləri

Tam formalaşmış bir biotəbəqə daxilində mikroorqanizmlərin çoxalması heç vaxt dayanmır. Xüsusən də biotəbəqədən qopan hüceyrələrin yeri mütləq doldurulur.

2. QUORUM SENSİNG SİSTEM (QSS)

Biotəbəqə əmələ gətirən bakteriyalar bir-biri ilə kimyəvi maddələr olan autoinduktorlar (AİS) vasitəsilə əlaqə saxlayırlar. Autoinduktorların əmələ gətirdiyi mürəkkəb kimyəvi sistem "Quorum sensing sistem" adlanır. İlk dəfə Quorum sensing sistemi *V.fischeri*-də tapılmışdır. Onlar fotobakteriyalarla simbioz həyat keçirirlər və bu simbioz həyat balıqların qidalanmasına köməkçi olur. Belə ki, bakteriyalar autoinduktorlar vasitəsilə bir-birilə əlaqə yaradır və lütsiferazanın sintezini kodlayan genlərin ekspressiyası başlayır və onlar lüminessensiya qabiliyyəti əldə edirlər. Bakteriyaların lüminessensiya qabiliyyəti əldə etməsi üçün minimum 10⁷ CFU/ml bakteriya olmalıdır. *Vibrio fischeri*-nin autoinduktoru AHL-dir (asil-homosistein-lakton). Lüminessensiya qabiliyyətinə malik

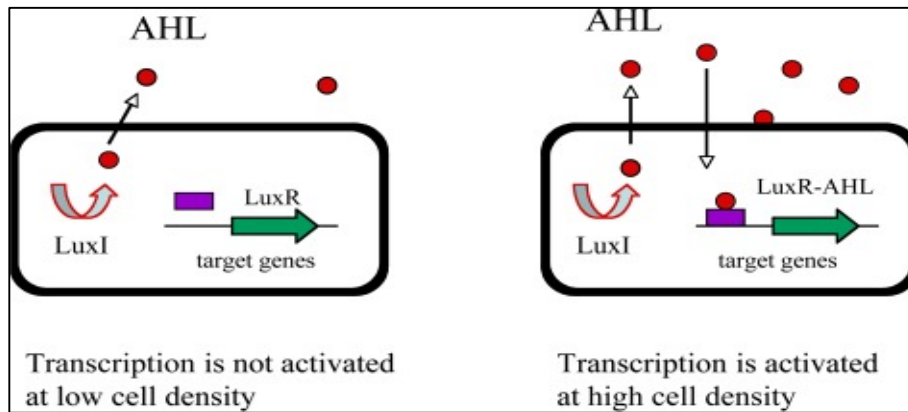
olmayan vəhşi tip bakteriya koloniyasına bu maddəni əlavə etdikdə onlar lüminessensiya qabiliyyəti əldə edirlər (12). QSS olmasa biotəbəqənin formalaşması qeyri-mümkündür. Qram müsbət və qram mənfi bakteriyalarda "Quorum sensing sistem"i əmələ gətirən autoinduktorlar müxtəlif kimyəvi tərkibə malikdirlər. Elə autoinduktorlar var ki, onlar həm qram müsbət, həm də qram mənfi bakteriyalar üçün eynidirlər. Əgər bakteriyalar eyni autoinduktorlardan istifadə etməzsə onlar arasında kimyəvi əlaqə yaranmır və biotəbəqə əmələ gəlmir. Bir bakteriyanın sintez etdiyi autoinduktorun miqdarı çox az olduğu üçün digər bakteriyalar tərəfindən məlumat qəbul edilə bilmir. Lakin biotəbəqə daxilində bütün bakteriyalar autoinduktor sintez edərək bir-birilə "əhüceyrədən-hüceyrəyə" prinsipi ilə əlaqə saxlayırlar. Autoinduktorlar bakteriyalarda repressiya olunmuş genləri aktivləşdirmək xüsusiyyətinə malikdirlər. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, Quorum sensing sistemi

biotəbəqənin əmələ gəlməsində əsas rol oynayır. Autoinduktorların sintezini kodlayan genlər bakteriyanın xromosom və ya plazmidlərdə kodlanır. Bakteriyaların spor əmələ gətirməsi, proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü (apoptoz), bakteriosinlərin sintezi - bütün bu proseslər Quorum sensing sisteminin fəaliyyəti ilə əlaqədardır.

Quorum sensing sisteminin 3 forması var:

1. Qram müsbət bakteriyalarda QSS (ikikomponentli oliqopeptid sistemi)
2. Qram mənfi bakteriyalarda QSS (LUX I-type acyl- HSLsintaza/ LuxR transcriptional aktivator vasitəsilə)
3. Həm qram müsbət, həm də qram mənfi bakteriyalarda QSS (LuxS sistem)

Qram neqativ bakteriyalarda QSS-i



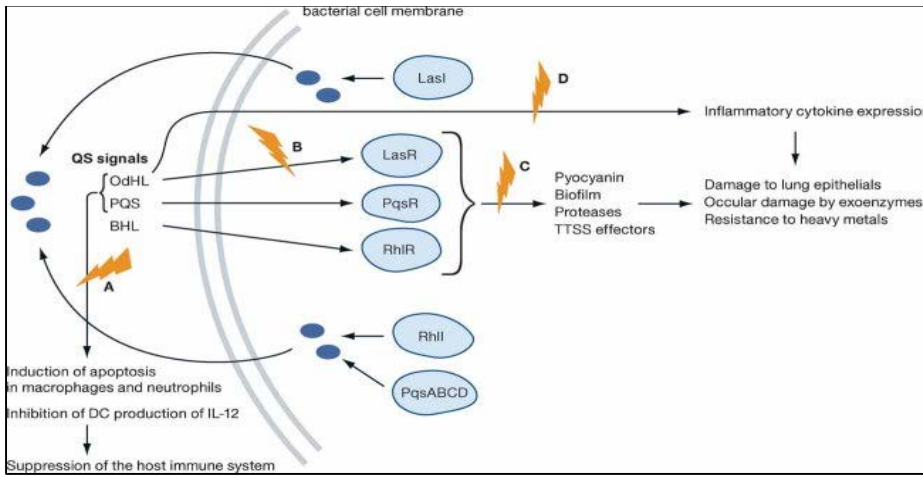
Şəkil 3. Qram neqativ bakteriyalarda QSS-in mexanizmi

Qram neqativ bakteriyalarda autoinduktor Asil homoserin laktondur (AHL). AHL-nun sintezi LuxI enziminin iştirakı ilə baş verir. Bu maddənin sintezini bir bakteriya biotəbəqənin daxilində bakteriyaların əlaqəsini təmin edən kanallara ekspressiya edir və digər bir qram mənfi bakteriya bu siqnalı heç bir transpeptidazaya ehtiyac olmadan, yəni diffuziya prosesi nəticəsində qəbul edir. Autoinduktor sadə diffuziya prosesi vasitəsilə siqnalı qəbul edən bakteriyanın membranından keçir və sitoplazmada olan Lux R peptidi ilə birləşərək bakteriya DNT-də qeyri-aktiv vəziyyətdə olan genlərin sintezini stimule edir. AHL növ spesifikliyinə malikdir. Belə ki, bir növ bakteriyanın sintez etdiyi AHL ancaq həmin növdən olan digər bakteriyalar tərəfindən tanınır. Əks halda bakteriyalar arasında əlaqə yaranmır və biotəbəqə əmələ gəlmir. Buna "interferensiya" hadisəsi deyilir. *Pseudomonas aureginosa* - QSS-i.

QSS-lə əlaqəli olaraq meydana çıxan virulentliyi *P.aureginosa* üzərində nəzərdən keçirək. 1998-ci ildə Grinberq və onun kollegaları *P.aureginosa*-nin biotəbəqə əmələ gətirməsində las QSS-in rolunu öyrənmişlər. İnsanın infeksiyon xəstəliklərində opportunistik patogenlərdən *P.aureginosa* əsas yeri tutur. Bu bakteriyada QSS N-asil homoserin laktondan ibarətdir. Bu maddə transkripsiya və posttranskripsiya mərhələlərinin bir çoxunu idarə edir. Bu maddənin sintezini LasI geni idarə edir. LasI genində mutasiya baş verdikdə 3-oxo-C12-homoserin lakton (HSL) sintezi pozulur, biotəbəqə əmələ gəlmir və bakteriya detergentlərin təsirinə həssas olur. Lakin təcrübələrdə göstərilir ki, 3-oxo-C12-HSL sistemə əlavə edildikdə biotəbəqə formalaşması baş verir. *P.aureginosa*da QSS-lə onun virulentliyi arasında böyük əlaqə vardır. Belə ki, ekzooproteazalar, sideroforlar, ekzotoksinlər və ramnolipidlərin

sintezi hamısı QSS-in fəaliyyəti ilə əlaqəlidir. Həmçinin 2001-ci ildə apardığı tədqiqatlarda Whitely göstərmişdir ki, *P.aureginosa*nın biotəbəqə matriksi antibiotikləri daxilə keçirmir və ağır metallar da həmçinin bu matriksi keçə bilmir. Bilirik ki, *P.aureginosa*da membranında III tip sekresiya sistemi var ki, dərman maddələrinin hüceyrəyə daxil olması üçün qapı rolunu oynayır. AHL-asılı QSS əmələ gəldikdə biotəbəqənin əmələ gəlməsini təmin edən genlər aktivləşir III tip sekresiya sistemini kodlaşdıran genlərin ekspressiyası inhibə olur. Ona görə *P.aureginosa*

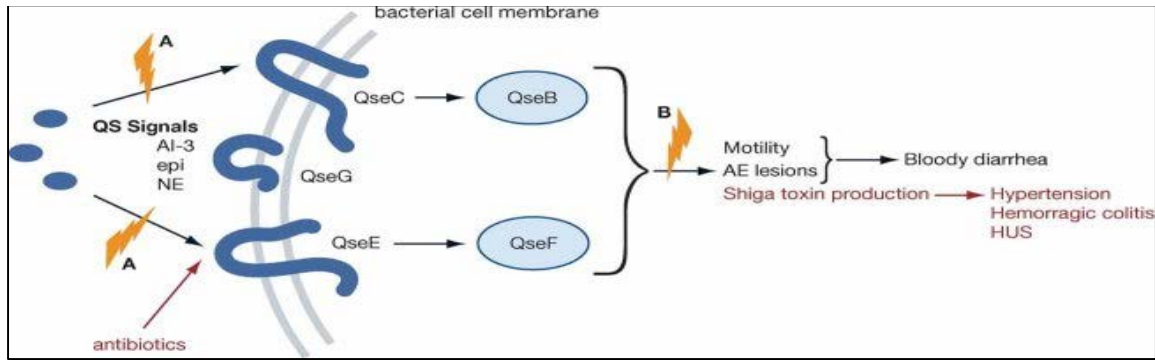
antibiotiklərə davamlılıq əldə edir. Biotəbəqənin daxilində tək-tək *P.aureginosa* koloniyalarından fərqli olaraq antibiotikə davamlılıq 200-500 dəfə artıq olur. 2006-cı ildə Muh öz laboratoriyasında 200,000 kiçik molekullu birləşmələrin skriningini aparmış və QSS-in fəaliyyətini inhibə edən 2 kimyəvi maddə aşkar etmişdir. PD 12(tetrazol 12-C zəncirli quyruğu ilə) və V-06-018 (fenil həlqəsi 12 C zəncirli alkil quyruğu ilə). Bu 2 maddə QSS-lə rəqulə edilən virulentlik faktoru olan piosianin sintezini inhibə edir və LasR-ə qarşı antoqonist təsir edir.



Şəkil 4. *P.aureginosa*-da QSS-in fəaliyyəti

Enterohemorragik *E.coli* (O157:H7) Bilirik ki, qida maddələri və çirklənmiş sulardan enterohemorragik *E.coli* ilə yoluxmaq olar. Bu ştam qastroenteritlərə, meningit və septisemiyaya yol açır. Qram-neqativ, fakultativ anaerob bakteriyadır, qanlı diareya törədir. Yoğun bağırsağı kolonizasiya edir və intestinal epitel hüceyrələrini dağıdır. Lakin bununla yanaşı EHEC sintez etdiyi şıqa toksinə qarşı mərkəzi sinir sistemində və böyrək epitel hüceyrələrində reseptorlar vardır. Enterohemorragik *E.coli*nin patogenliyini kodlaşdıran genlər xromosomda LEE

(locus of enterocyte effacement) lokusunda yerləşir. EHEC-nin sintez etdiyi şıqa toksin zülal sintezinin inhibitorudur, həm bağırsaq hüceyrələrində, həm də mərkəzi sinir sistemində və böyrəklərdə spesifik reseptorlarla birləşərək protein sintezini inhibə edir və serebral ödemə, tutmalara və komaya səbəb ola bilər. EHEC-ni müalicə etmək üçün kəskin şəkildə antibiotik istifadə etmək olmaz. Çünki antibiotiklərin istifadəsi QSS-in aktivləşməsinə virulentlik genlərinin ekspressiyasının başlanmasına və bakteriyanın toksin sintez etməsinə yol açır.



Şəkil 5. EHEC-də QSS-in fəaliyyəti

Antibiotikin təsiri 3 trigger siqnal molekulundan (Aromatik autoinduktor (Aİ)-3, epinefrin/norepinefrin) daha qısa bir zamanda baş verir. Belə ki, antibiotik siqnal molekulu kimi birinci QseC molekuluna deyil QseE molekuluna təsir edir. Şiqa toksini sintezini təmin edən gen L-bakteriofaqın (lambda bakteriofaq) plazmidlərində kodlaşır və siqnal molekullarının təsiri nəticəsində bakteriofaq geni EHEC-yə ötürür. Şəkildən görüldüyü kimi EHEC-nin virulentlik genlərinin transkripsiyasını aktivləşdirmək üçün 3 siqnal lazımdır: bizim bağırsağın normal florası tərəfindən sintez edilən aromatik autoinduktor-3 (Aİ-3), və sahib orqanizm tərəfindən sintez olunan 2 hormon (epinefrin və norepinefrin) lazımdır. Bu siqnallardan hər biri bakteriya membranı ilə birləşmiş vəziyyətdə olan QseC sensor kinazını aktivləşdirir və o da zəncirvari olaraq kaskad reaksiyaları aktivləşdirir və toksinin sintezini təmin edən genlər transkripsiya olunmağa başlayır. Autoinduktorların membranda yerləşən QseC kinaza ilə birləşməsinin qarşısını alan inhibitorlar EHEC-nin toksin sintez etməsinin qarşısını alır (Rasko et al 2008). QseC-nin bitki və insan patogenlərində 25 müxtəlif homoloqları var. QseC mutants EHEC-də (Clark, 2006) ,*Salmonella typhimurium* (Spector et al, 1999) və *Franciella tularensis* (Wanger et al, 2007) müəyyən edilmişdir və onların törətdiyi xəstəliklərin heyvanlar üzərində modeli yaradılmışdır. Rasko, LED209 (N-phenyl-4-

[[[(phenylamino)thioxomethyl]amino]-benzenesulfonamide) molekulunun strukturunu öyrənmiş və bu maddənin spesifik olaraq siqnal molekullarının QseC molekuluna birləşməsinə inhibə etdiyini göstərmişdir. Bu maddə EHEC-ni öldürmür sadəcə olaraq onun toksin sintez etməsinin, yəni virulent ştamma çevrilməsinin qarşısını alır. LED 209-un digər bir müsbət cəhəti ondan ibarətdir ki, insan orqanizminə mənfi təsiri yoxdur (16).

Qram müsbət bakteriyalarda QSS-in xüsusiyyətləri.

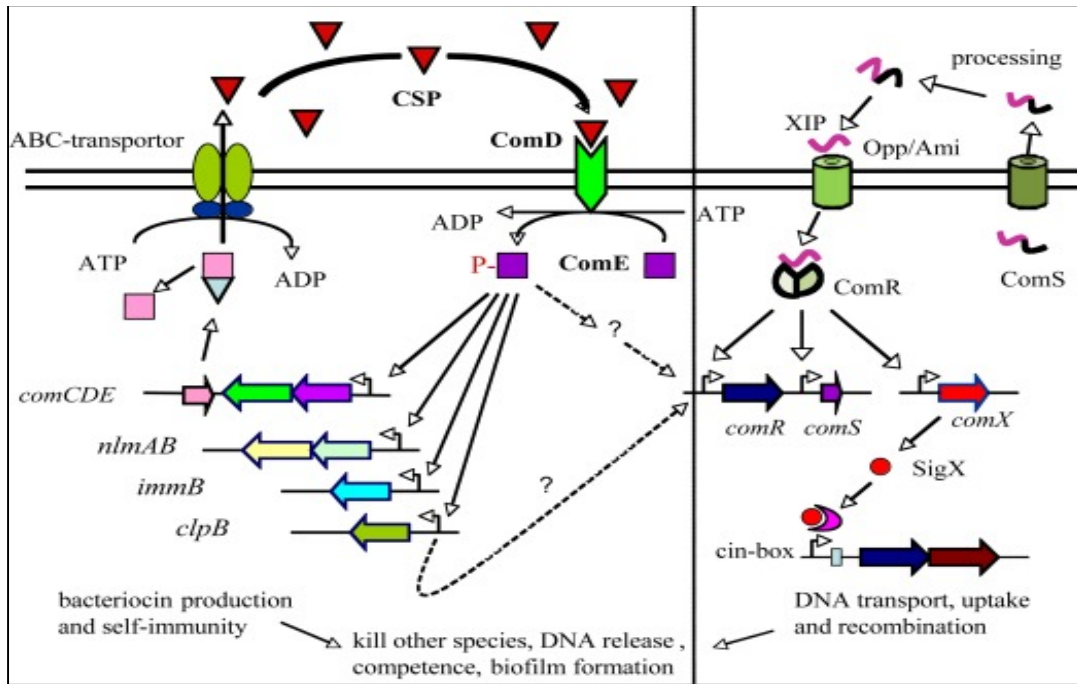
Qram müsbət bakteriyalarda iki tip QSS mövcuddur:

- I. ComCDE
- II. ComRS

I. ComCDE- QSS-də autoinduktor rolunu siqnal peptidlər (AİP) oynayır. Onu tanıyan sistem isə ikikomponentli siqnal transduksiyadır. Qram-mənfi bakteriyaların QSS-dən fərqli olaraq qram-müsbət bakteriyaların siqnal peptidi membrana diffuziya edə bilmir və onun membrandan xaric olması üçün ABC transporter sistemi lazımdır. Bu transporter sistemi AİP-i hüceyrədən xaric mühitə ifraz edir. Adətən AİP qeyri-aktiv vəziyyətdə sintez olunur və ondan doublet ayrıldıqdan sonra aktivləşir və aktiv AİP peptid spesifik ABC transporter vasitəsilə hüceyrədən xaric edilir. Əksər qram müsbət bakteriyalarda siqnal peptidlər 5-25 amin turşularından ibarət olur. Siqnalı qəbul edən bakteriyanın membranında isə 2 komponentli siqnal

transduksiya sistemin özü də 2 hissədən-membranla əlaqəli histidin-kinaza və sitoplazmda yerləşən reqlulyator protein, hansı ki hüceyrədə AİP-ə cavab olaraq genlərin ekspressiyasını təmin edir (13-17). Bakteriosinin sintezi bu mexanizmlə əlaqədardır. Streptokok. Son illərdə qram-müsbət bakteriyalarda (*Streptococcus salivarius*, *pyogenes*,

mutans, *bovis* və s.) ikinci bir QSS aşkar edilmişdir (18,19). Bu siqnal sisteminin adı ComRS siqnal sistemidir. Bu sisteme tərkibinə kiçik molekullu sensor dabl-triptofan daxil olan XİP siqnal peptid feromonu (autoinduktor rolunu oynayır) və Opp/Ami transport sistemi daxildir. Bu sistemdə ABC transporter zülalın vəzifəsini Opp/Ami zülal sistemi görür.



Şəkil 6. Qram müsbət bakteriyalarda iki tip QSS var(22)

XİP Opp/Ami transporter sistem vasitəsilə hüceyrəyə daxil olduğdan sonra transkripsiyanın reqlulyatoru olan ComR ilə birləşir və kaskad reaksiyaların başlanğıcını qoyur. Ən sonda SigX (ComX) (siqma faktor) aktivləşərək öz növbəsində genetik transformasiyaya kompetent olan genlərin aktivləşməsini təmin edir. Nəticədə DNT-nin transportu, qəbulu və rekombinasiyası baş verir. ComS isə XİP zülalını hüceyrədən xaricə çıxardır. *S. mutans*-da hələ mexanizmi tam aydın olmayan şəkildə ComCDE və ComRS QSS sistemləri bir-birilə əlaqəli şəkildə bakteriosinlərin sintezini və hüceyrənin genetik kompetentliyini,

proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümünü tənzim edirlər. *S. aureus* Stafilokokcus aureusda agr QSS aşkar edilmişdir. Agr QS sistem 4 gen operonundan ibarətdir (agrA, agrB, agrC, agrD). Bunlar siklin autoinduktor olan tiolakton peptidinin sintezini kodlaşdırır. (AİPs) (Novick, 1995). AİPs AgrBD vasitəli sintez və sekresiya olunur və membranla birləşmiş histidin kinaza olan AgrC vasitəsilə qonşu hüceyrələr vasitəsilə qəbul edilir. AgrC öz növbəsində fosforlaşaraq AgrA-nı aktivləşdirir, bu isə RNT molekulunun translyasiyasını tənzim edir və lipaza, proteaza və toksinlərin sintezini reqlule edir (George və Mur, 2007, Peterson, 2008). AİPs

–in 4 tipi vardır, lakin AİP1 tip bakteriyalar arasında daha geniş yayılmışdır. Peterson 2008-ci ildə apardığı tədqiqatlarda göstərmişdir ki, Apolipoprotein B AİP1 QS siqnalının qarşısını alır və MRSA ştammlarında Agr sistemdən asılı virulentlik faktorlarının üzə çıxmasını inhibə edir.

Qram mənfi və qram müsbət bakteriyaların QSS-i.

Bu QSS-də autoinduktor Aİ-2 (autoinduktor 2)dır. Bu sistemin digərlərindən fərqli cəhəti ondan ibarətdir ki, bu siqnal sistemi növ daxili deyil növ arası əlaqələri təmin edir və “universal dil” adlanır. Aİ-2 ilk dəfə dəniz bakteriyaları olan *V.harveyi*-də tapılmışdır. Bu bakteriyalarda Aİ-2-nin kimyəvi tərkibi furanosil boratdır, hansı ki, bioluminesensiyaya cavabdehdir. Aİ-20nin sintezi LuxS geninin kodlaşdırdığı sintezadan asılıdır ki, məhz bu ferment ribozil-homosisteini homosisteinə və 4,5-dihidroksi- 2,3,-pentadenoin-ə parçalayır. Sonuncu maddə Aİ-2-nin sələfidir. LuxR protein isə sitoplazmatik reseptor olub, transkripsiyanın aktivatoru rolunu oynayır. LuxS bir çox bakteriyalarda aşkar edilmişdir. Ona görə də Aİ-2 QSS-nin prokariotlar arasında geniş yayıldığı güman edilir (20,21).

Yekun: Bakteriyalarda QSS-in mexanizminin kəşf edilməsi QSS-in fəaliyyətini inhibə edən birləşmələrin və fermentlərin kəşf olunmasına gətirib çıxartdı. Təəccüblüsü də odur ki, bu maddələr təbiətdə mövcuddur. Bitki və yosunlar bakteriyaların QSS-nə daxil olan autoinduktorlara analoq olan və QS-in aktivliyini idarə edən maddələr ifraz edirlər. Məsələn, dəniz yosunu olan *Delisea pulchra* (Greville) feromonlar adlanan bioloji aktiv maddələr ifraz edir. Bu təbii birləşmələr asil-HSL-nun antogonisti olmaqla, Aİ-2 antoqonosti qram müsbət və qram mənfi bakteriyaların yaratdıqları biotəbəqənin antoqonistidir. Hal-hazırda interferensiyada

QSS-in fəaliyyətinin qarşısını alan 4 mexanizm ayırd edilir:

1. Siqnalın yaranmasının inhibisiyası
2. Siqnalın yayılmasının inhibisiyası
3. Siqnal reseptorlarının blok edilməsi
4. Siqnalı qəbul edən sistemin inhibisiyası

Bu kimyəvi birləşmələrin antibiotiklərdən böyük üstünlüyü ondan ibarətdir ki, bakteriyanın inkişafını birbaşa inhibə etmir və ya bakteriyayı öldürmür. Bunun nəticəsində də rezistent mikrobların ştammları yaranmır. Biz apardığımız araşdırma nəticəsində belə qərara gəldik ki, təkce antibakterial dərmanlar ilə infeksiya xəstəlikləri hal-hazırkı dövrdə müalicə etmək düzgün deyil. Çünki uzun müddət antibiotiklərlə müalicə davamlı ştammların yaranmasına və son nəticədə həmin antibiotiklərin effektivliyinə gətirib çıxarır. Müalicə zamanı bu faktor nəzərə alınmasa, müalicənin effektivliyi yüksək olmaz.

Əlavə məlumatlar.

Minnətdarlıq.

Bu məqalə milli səviyyədə aparılmış araşdırma və təhlil nəticəsində ərəşəyə gəlmişdir; hazırlanmasında iştirak edən bütün həmkarlarımı təşəkkür edirəm.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn: A.I.,K.M.,E.M. Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsiri: A.I.,K.M.,E.M. Əlyazmanın tərtibi: A.I.,K.M.,E.M. Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi: A.I.,K.M.,E.M. Statistik təhlil: A.I.,K.M.,E.M. Məlumatların idarə edilməsi: A.I.,K.M.,E.M. Araşdırma: A.I.,K.M.,E.M. Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: A.I.,K.M.,E.M. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Bu məqalə Azərbaycan Tibb Universitetinin təşkil etdiyi “Təbabətin Aktual Problemləri üzrə Beynəlxalq Konqres” üçün hazırlanmışdır. Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması,

idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (ATU, Azərbaycan) və Konqresin Elmi Komitəsi bu təhlili təsdiq edib.

Nəşr üçün razılıq.

Nəzərdə tutulmur.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

¹ Azərbaycan Tibb Universiteti, ictimai fənnlər kafedrası, Bakı şəhəri, Azərbaycan Respublikası

Göndərilib: 10 aprel 2023-cü il. **Qəbul edilib:** 27 aprel 2023-cü il. **Elektron nəşr:** 14 iyun 2023-cü il.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Rather MA, et al. *Braz J Microbiol.* 2021. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. PMID: 34558029
2. Jose Luis Del Pozo. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jan, Biofilm-related disease, PMID: 29235402
3. Ranita Roy et al. *Virulence.* 2018, Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action, PMID: 28362216
4. Lasse Kvich et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020, Do Mixed-Species Biofilms Dominate in Chronic Infections?- Need for in situ Visualization of Bacterial Organization, PMID: 32850494
5. Li Ding et al. *Int J Pharm.* 2021. Pulmonary biofilm-based chronic infections and inhaled treatment strategies PMID: 34089796
6. Muhsin Jamal et al. *J Chin Med Assoc.* 2018 Jan, Bacterial biofilm and associated infections, PMID: 2904218
7. Pratt L, Kolter R, Genetic analyses of bacterial biofilm formation *Curr. Opin. Microbiol.* (1999), 2, 598-603
8. Poulsen LV. Microbial biofilm in food processing. *Lebensm. Wiss. u. Techn.*, 1999, 32 (6): 321-326.
9. Gün İ. Ekinci F.Y. *Biyofilmler: Yüzeylelerdeki mikrobiyal yaşam, GIDA* (2009) 34 (3):165-173
10. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM.. *Microbial biofilms. Annu R1ev Microbiol.* 1995, 49: 711-745.
11. Mah TFC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Elsevier, Trends in Microbiol* 2001;9:34-39
12. Eberhard A, Burlingame AL, Eberhard C, Kenyon GL, Nealson KH, Oppenheimer NJ. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry.* 1981;20:2444-9.
13. Rasko DA, Moreira CG, Li de R, Reading NC, Ritchie JM, Waldor MK, et al. Targeting QseC signaling and virulence for antibiotic development. *Science.* 2008;321:1078-80.
14. Cell-cell communication in gram-positive bacteria. Dunny GM, Leonard BA *Annu Rev Microbiol.* 1997; 51():527-64.
15. The languages of bacteria. Schauder S, Bassler BL *Genes Dev.* 2001 Jun 15; 15(12):1468-80.
16. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. Novick RP *Mol Microbiol.* 2003 Jun; 48(6):1429-49.

17. Induction of competence regulons as a general response to stress in gram-positive bacteria. Claverys JP, Prudhomme M, Martin B *Annu Rev Microbiol.* 2006; 60():451-75.
18. A novel double-tryptophan peptide pheromone controls competence in *Streptococcus* spp. via an Rgg regulator. Mashburn-Warren L, Morrison DA, Federle MJ *Mol Microbiol.* 2010 Nov; 78(3):589-606.
19. Rgg proteins associated with internalized small hydrophobic peptides: a new quorum-sensing mechanism in streptococci. Fleuchot B, Gitton C, Guillot A, Vidic J, Nicolas P, Besset C, Fontaine L, Hols P, Leblond-Bourget N, Monnet V, Gardan R *Mol Microbiol.* 2011 May; 80(4):1102-19.
20. Interspecies communication in bacteria. Federle MJ, Bassler BL, *J Clin Invest.* 2003 Nov; 112(9):1291-9.
21. Making 'sense' of metabolism: autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria. Vendeville A, Winzer K, Heurlier K, Tang CM, Hardie KR, *Nat Rev Microbiol.* 2005 May; 3(5):383-96
22. Yung-Hua Li and Xiaolin Tian 2012, Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms. PMID: 22736963

Механизм образования биопленки у *Pseudomonas aeruginosa* и других бактерий и система Quorum sensing

А.Р.Илясзадэ; К.С.Мамедова; Е.А.Мамедов

Резюме

Развитие биопленки и определение кворума (QS) — тесно взаимосвязанные процессы. Биопленка относится к сложным сидячим сообществам микробов, которые обнаруживаются либо прикрепленными к поверхности, либо прочно погруженными во внеклеточный матрикс в виде агрегатов. QS представляет собой механизм

межклеточной коммуникации, который синхронизирует экспрессию генов в ответ на плотность клеток популяции. Наша цель — определить этапы формирования биопленки, роль системы кворум-сенсинга в ее создании и то, как система кворум-сенсинга устроена у грамотрицательных и положительных бактерий.

Ключевые слова: Biofilm; Quorum Sensing System; autoinducers, acyl homoserine lactone.

Biofilm formation mechanism in pseudomonas aeruginosa and other bacteria and Quorum Sensing System

A.R.Ilyaszade; K.C.Mammadova; E.A.Mammadov

Summary

Biofilm development and quorum sensing (QS) are closely interconnected processes. Biofilm refers to the complex, sessile communities of microbes found either attached to a surface or buried firmly in an extracellular matrix as aggregates. QS is a cell-cell communication mechanism that synchronizes gene expression in response to population cell density. Our aim is to determine the stages of biofilm formation, the role of the quorum sensing system in its creation, and how the quorum sensing system is in gram negative and positive bacteria.

Keywords: биопленка; Система определения кворума; аутоиндукторы, ацилгомосеринлактон.