

Bakterilere Karşı Yeni Silahımız

Penisilinin keşfiyle 1928'de hayatımıza giren antibiyotikler, yıllar boyunca tıpta önemli bir yere sahip oldu. Hücre duvarının sentezini durdurmak, hücre zarının işlevini bozmak, protein sentezini ve nükleik asit sentezini engellemek gibi etki mekanizmaları olan antibiyotikler, milyonlarca insanın hayatını kurtardı. Fakat hızla artan bilinçsiz ve aşırı antibiyotik kullanımı, günümüzde antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden oluyor. Dirençli bakterilerin gittikçe yayılması ise sahip olduğumuz bütün antibiyotiklerin yakın bir gelecekte etkisiz kalması anlamına gelebilir. İşte bu duruma yeni bir çözüm önerisi: “Yeterli çoğunluğu algılama” engelleyiciler.



Yeterli Çoğunluğu Algılama Nedir?

Bakterilerin birbirleriyle iletişim kurması çevreye belirli kimyasal maddelerin salınmasıyla gerçekleşir. Bakteri hücrelerinin sayısı arttıkça salınan sinyal molekülleri bakterilerin yüzeyindeki ya da içindeki almaç proteinlere bağlanacak yoğunluğa ulaşır.

Bakteri hücreleri biyoluminesans, enfeksiyon oluşumu, biyofilm ve spor oluşumu gibi süreçler için yeterli popülasyon yoğunluğuna sahip olduklarını algılayarak ilgili sürece katılır (Aydar, A. Ö., *Bilim ve Teknik*, Sayı 558, s. 80, Mayıs).

Yeterli Çoğunluk Algılamayı Baskılama ve Engelleme

Yeterli çoğunluk algılamayı baskılama, mikroorganizmalar arası sinyal iletişiminin bozularak mikroorganizma topluluklarının kontrol altında tutulmasıdır. Yeterli çoğunluk algılama engelleyiciler de bakterilerin iletişim kurarak yeterli çoğunluğa ulaştıklarını anlamasını engelleyen moleküllerdir. Yeterli çoğunluk algılama engelleyiciler sinyal molekülünün üretimini, sinyalin etkinliğini, sinyal molekülünün uygun almaç tarafından algılanmasını ya da yeterli çoğunluk algılama mekanizmasını kontrol eden genlerin ifadesini yani DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi sürecini hedef alır.

Yeterli çoğunluk algılamayı engelleyici moleküller organik kaynaklardan, örneğin bitkilerden ve mantarlardan elde edilebilir ya da sentetik olarak hazırlanabilir. İdeal engelleyici moleküller, ilgili genlerin ifadesini engelleyebilen düşük kütleli moleküller olmalı, ilgili genlere özel olmalı, ökaryotik konakçıya zararlı olmamalı, bakterilerin temel metabolik etkinliklerine müdahale etmemeli ve onlara zararlı olmamalı, kimyasal olarak kararlı olmalı ve konakçı tarafından hemen parçalanmamalıdır.

Neden Yeterli Çoğunluk Algılamayı Baskılama?

Bakterileri çeşitli şekillerde öldüren ya da onların çoğalmasını engelleyen antibiyotikler, bakteriler üzerinde seçim baskısı yaratır. Ortam koşullarına en iyi uyum sağlayan bakterinin hayatta kalıp çoğalmaya devam edeceği doğal seçim kuramına uygun olarak, bu antibiyotiklere farklı şekillerde direnç gösterebilen bakteriler hayatta kalarak çoğalır ve hastalık yapmaya devam eder. Fakat yeterli çoğunluk algılamayı engelleyiciler, sadece bakterilerin birbirleriyle iletişim kurarak hastalık oluşturmak için yeterli sayıda olup olmadıklarını belirlemesini engeller. Dolayısıyla bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirme ihtimali de azalır. Ayrıca yeterli çoğunluk algılama mekanizması insanlarda bulunmadığı için, bu baskılama sadece bakterileri hedef alan özgün bir tedavi yöntemidir.

Biyoteknolojide ve İlaç Üretiminde Kullanımları

İnsanlarda ve farelerde hastalık yapan *P. aeruginosa* bakterisinin *C. elegans* adlı nematodda da (solucan benzeri mikroskobik organizma) hastalık yapabildiği keşfedildikten sonra, bu patojen (yani hastalık yapıcı

organizma) ve konakçı ilişkisi, yeterli çoğunluk algılamayı engelleyicileri incelemek için kullanıldı. Normal *P. aeruginosa* hücreleri enfekte ettiği nematodların %100'ünü öldürürken, yeterli çoğunluk algılama mekanizması zarar görmüş bakteriler nematodların sadece %10'unu öldürdü.

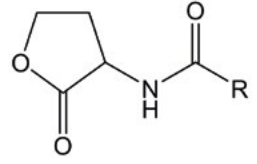
Başka bir çalışmada, AHL (bakteri iletişimde önemli rolü olan bir sinyal molekülü) parçalayıcı enzimler tanımlayan genetik yapısı değiştirilmiş bitkilerin, etkin bir şekilde bakteriyel yeterli çoğunluk sinyallerini durdurabildiği ve bakteri topluluğu yoğunluğuna bağlı enfeksiyonları yok edebildiği, fakat kontrol bitkilerinin ciddi hastalık belirtileri gösterdiği keşfedildi.

Gen ifadesinin moleküler mekanizması daha fazla incelenmeli ve elde edilecek bilgiler, yeterli çoğunluk algılama sinyal moleküllerinin parçalanmasının erken etkinleştirilmesi için yeni yollar tanımlanması ve tasarlanması için kullanılmalıdır. Baskılama enzimlerinin ilaç üretiminde kullanılmaya başlanmasından önce enzim gönderimi, kararlılığı, etkinliği, zehirliliği ve yan etkileri gibi konularda yapılması gereken daha pek çok çalışma var. Yine de AHL parçalayıcı enzimler insan hücrelerinde de bulunduğu ve çalıştığı için AHL-parçalayıcılık insan vücuduna “yabancı” bir işlev değil.

Engelleyiciler ve Antibiyotikler

Yeterli çoğunluk algılamayı engelleyiciler bitki patojenlerini, nematodları ve farelerde akciğer enfeksiyonlarını kontrol etmede yararlı oldu. Bu moleküller sadece bakterilerin enfeksiyon yapma yeteneklerini engellemekle kalmadı aynı zamanda bakterilerin antibiyotiklere ve konakçının bağışıklık sistemine karşı daha duyarlı olmasını sağlayarak bakteriyel biyofilm-lerin etkisini de azalttı. Bu engelleyici moleküller patojenleri doğrudan öldürmez, fakat antibiyotiklerle ve konakçının bağışıklık sistemiyle birlikte çalışarak işgalci bakteriler üzerinde tam bir kontrol sağlar. Yeterli çoğunluk algılama engelleyicilerin geniş bir uygulama alanı olabileceği için, sinyal ve engelleyici moleküller arasındaki yapı ve işlev uyumunu ve bu engelleyicilerin etki mekanizmalarını anlamak çok önemli.

Yeterli çoğunluk algılama engelleyiciler, çeşitli hayvan deneylerinde ve laboratuvar koşullarında etkili oluyor, ancak klinik deneylere geçilmesi ve insanlar tarafından kullanılmaya başlanması için çok fazla çalışma yapılması gerekiyor.



Kaynaklar

- Bhardwaj, A. K., K., Vinothkumar, N., Rajpara, “Bacterial Quorum Sensing Inhibitors: Attractive Alternatives for Control of Infectious Pathogens Showing Multiple Drug Resistance”, *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, Cilt 8, Sayı 1, s. 68-83, 2013.
- Açıkgöz, E., “Quorum Quenching”, *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*, Cilt 10, Sayı 2, s. 27-44, 2012.
- <http://phys.org/news/2014-08-bacterial-medical-applications.html>
- Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., Jackson, R. B., *Campbell Biyoloji*, Palme Yayıncılık, 2013.