

Andrej Steyer¹

Interakcije med mikrobi

Interactions among Microbes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bakterije, signal prenos, feromoni, celica komunikacija

Pregledni članek obravnava interakcije v zapleteni mikrobni združbi in razlaga nekatere vidike komuniciranja, kakor tudi interakcije med različnimi medicinsko pomembnimi bakterijami. Mikrobi lahko pozitivno vplivajo drug na drugega in s tem sodelovanjem uspešno premagujejo neugodne razmere v določenem okolju. Vpliv interakcij je lahko tudi negativen, saj številne bakterije in glive s svojimi produkti zavirajo rast ali celo uničijo drugo mikrobno celico. Preučevanje teh vplivov je lahko velikega pomena pri iskanju novih alternativnih snovi proti mikrobom za zdravljenje bolezni, ki jih povzročajo.

ABSTRACT

KEY WORDS: bacteria, signal transduction, pheromones, cell communication

This review discusses interactions in the complex microbial population and explains some views on communication within the population of medically important microbes. Interactions between various microbes can help them survive in an unfavourable environment, but the influence of microbial interactions can also be negative. Some bacterial and fungal excretion products exert an inhibitory action on other microbes. Investigation of these interactions can be useful for finding alternative antimicrobial agents. This is of great importance in regard to antimicrobial activity and treatment of infectious diseases.

¹ Andrej Steyer, univ. dipl. mikrobiolog, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

UVOD

Dolgo časa so bakterije obravnavali kot samostojne celice z osnovno in edino nalogo, da poiščejo ustrezno hranilno molekulo in jo po metabolni poti predelajo ter izločijo končne produkte metabolnih poti. Z razvojem molekularne biologije, biokemije in mikrobne genetike se je znanje o mikrobih nasploh močno povečalo. Prav tako so znanstveniki pridobili širši vpogled v celotno mikrobiologijo. Postalo je vse bolj jasno, da mikrobi vplivajo drug na drugega, bodisi na pozitiven ali negativen način. Značilen primer je Flemingovo odkritje antibiotika, ko je po nesreči kontaminiral bakterijsko gojišče z glivo *Penicillium notatum* in videl zavirajoč učinek plesni na bakterije. Prava revolucija v mikrobiologiji je bila odkritje sporočanja med bakterijami, imenovanega Quorum sensing (QS). Odkrili so, da bakterije z izločanjem signalnih molekul ob ustrezno veliki gostoti spremenijo vzorec izražanja genov. V medicinski bakteriologiji je to velikega pomena, saj prav to inducira virulenco (1). Velik pomen ima tudi prenos genetskega materiala med bakterijami. Ta proces poteka tako med sorodnimi kot manj sorodnimi bakterijskimi vrstami, največkrat pa je pod kontrolo QS (2). V bakteriologiji so odkrili še en presenetljiv način medsebojnega sporočanja, ki poteka s feromoni (3). Seveda pa v mikrobnem ekosistemu obstaja tudi interakcija na nivoju presnovkov, t.i. metabolo komunikiranje. Metabolne produkte enega mikroba lahko naprej uporabi drug mikrob, s čimer se ustvari specifična mikrobna združba glede na metabolne sposobnosti mikrobov (4). Mikrobov torej ne moramo obravnavati kot posameznih celic, ampak kot pravo združbo celic, ki se odzivajo na okolje ter delujejo uravnano, usmerjeno in nenaključno.

SIGNALIZIRANJE IN KOMUNIKACIJA MED MIKROBI

Quorum sensing

QS je način komunikacije med bakterijami in zaznavanje gostote bakterijskih celic s signalno molekulo, ki jo bakterije sintetizirajo in sproščajo v okolje. Signalna molekula ali

samosprožitelj (avtoinducer) se razlikuje med po Gramu negativnimi in po Gramu pozitivnimi bakterijami (5).

Začetki odkrivanja segajo v šestdeseta leta 20. stoletja, ko so ta sistem prvič zaznali pri *Vibrio fischeri*, ki s signalno molekulo sproži bioluminiscenco (tvorbo svetlobe). Ta sistem pri *Vibrio fischeri* uporabljajo kot model razlage za QS. V *Vibrio fischeri* sta produkta genov luxR/luxI ključna za bioluminiscenco. Gen luxR kodira transkripcijski aktivator lux operona. Ta operon vsebuje gene, katerih produkti so vključeni v bioluminiscenco. Gen luxI kodira sintazo samosprožitelja ali signalne molekule, ki je v tem primeru homoserinlaktan. Ko koncentracija bakterij in s tem koncentracija signalne molekule naraste, se le-ta prenese v celico, kjer ob vezavi na protein LuxR sproži prepisovanje lux operona. LuxR je le ob vezavi s signalno molekulo sposoben sprožiti prepisovanje lux operona (1).

QS pri po Gramu negativnih bakterijah

Pri velikem številu različnih rodov po Gramu negativnih bakterij so odkrili homologe genov luxR/luxI (1). QS pri po Gramu negativnih bakterijah temelji na signalni molekuli, ki je v večini primerov aciliran homoserinlaktan. Ta se prenese v bakterijsko celico, kjer ob vezavi na aktivator transkripcije omogoča prepisovanje določenih genov, katerih prepisovanje je pod nadzorom QS-sistema (5, 6).

Kot primer QS je pri po Gramu negativnih bakterijah največkrat opisan sistem pri *Pseudomonas aeruginosa*. Pri tej bakteriji so do sedaj odkrili dva QS-sistema. Prvi se imenuje Las QS-sistem. Homolog gena luxI je v tem primeru gen lasI, saj kodira sintazo homoserinlaktana (3-okso-C₁₂-homoserinlaktan). Homolog gena luxR pa je lasR in kodira aktivator transkripcije številnih genov, vključenih v virulenco bakterije, npr. elasta-za, proteaza LasA, eksotoksin A. Prav tako LasR ob vezavi s signalno molekulo sproži prepisovanje gena za transkripcijski aktivator RhlR in sintazo signalne molekule RhlI, ki sta sestavini drugega QS-sistema (Rhl QS-sistem). Signalna molekula za Rhl QS-sistem se razlikuje od signalne molekule Las QS-sistema in je C₄-homoserinlaktan. Signalna molekula Las QS-sistema ni sposobna aktivirati Rhl QS-sistem in obratno. Lahko pa

signalna molekula Las QS-sistema tekmuje za vezavo na transkripcijski aktivator Rhl QS-sistema in s tem onemogoča vezavo Rhl-signalne molekule in sprožitev Rhl QS-sistema. Oba sistema torej delujeta v hierarhični ureditvi, pri čemer je Las QS-sistem dominanten. Avtorji ugotavljajo, da je to zaporedno delovanje obeh QS-sistemov pomembno pri postopnem in časovno usklajenem izražanju virulentnih dejavnikov (5, 6).

QS pri po Gramu pozitivnih bakterijah

QS pri po Gramu pozitivnih bakterijah se po naravi signalne molekule razlikuje od QS, ki je opisan pri po Gramu negativnih bakterijah. V tem primeru je signalna molekula kratek peptid. Po prevajanju se preoblikuje in sprosti v zunanost celice. Te molekule potem ne preidejo v celico, ampak se vežejo na transmembranski encim, histidinsko kinazo, ki je del dvokomponentnega sistema. Ta namreč fosforilira v notranjosti bakterijske celice odzivni regulator. Odzivni regulator po fosforilaciji lahko sam deluje kot transkripcijski aktivator ali pa naprej fosforilira in s tem aktivira drug dejavnik transkripcije (7).

Primer QS-sistema po Gramu pozitivnih bakterij je pri bakteriji *Staphylococcus aureus*. Edini do sedaj znan QS-sistem pri *Staphylococcus aureus* je sistem agr, ki ga kodira operon agrBCDA. Sestavljen je iz dvokomponentnega sistema za posredovanje signala v celico (AgrC/AgrA) ter sistema za tvorbo signalne molekule. V celici se sintetizira kratek peptid AgrD, ki ga encim AgrB spremeni v aktiven oktapeptid. Ta signalna molekula se sedaj prenese v zunanost bakterijske celice. Ko koncentracija signalne molekule v zunanosti naraste, se le-ta veže na zunanji del transmembranskega proteina AgrC. Ob tej vezavi se AgrC avtofosforilira in prenese fosfatno skupino na odzivni regulator – AgrA, ki stimulira prepisovanje molekule RNAIII. Ta molekula deluje kot transkripcijski aktivator za številne gene, vključene v virulenco bakterije (7).

Odkrili so, da obstajajo različni tipi signalne molekule. Signalne molekule istih tipov so sposobne navzkrižne aktivacije QS-sistema pri različnih sevih bakterije *Staphylococcus aureus* z istim tipom signalne molekule. Ugotovili so tudi, da signalne molekule enega tipa zavira-

jo sprožitev virulence pri bakterijskih sevih drugih tipov (7).

Feromoni

Feromone so v sedemdesetih letih 20. stoletja prvič odkrili pri *Enterococcus faecalis*, ko so preučevali konjugativni prenos plazmidov. Komunikacija bakterij s feromoni je ključnega pomena za konjugativni prenos genetskega materiala in s tem tudi za prenos genetskih zapisov za virulentne dejavnike, ki se lahko širijo med bakterijami. Feromoni so hidrofolni linearni peptidi iz 7- ali 8-aminokislinskih ostankov in so kodirani na kromosomu. Sintetizirajo in izločajo jih sevi enterokokov, ki ne nosijo t. i. sex plazmida. Te celice imenujemo receptorske celice. V donorski celici je prisoten sex plazmid, ki ima zapis za adhezine za zlepljanje celic in zapise za nekatere druge proteine, ki omogočajo konjugativni prenos sex plazmida iz donorske v receptor-sko celico (dejavniki konjugacije). Če feromoni niso prisotni, do prenosa ne pride, saj je v donorski celici učinkovit mehanizem zaviranja izražanja genov za dejavnike konjugacije. Feromoni v donorski celici vežejo in blokirajo protein, ki deluje kot zaviralec prepisovanja pozitivnih regulatorjev za izražanje dejavnikov konjugacije. Tako se ob prisotnosti feromonov sproži zlepljanje celic in prenos plazmida iz donorske v receptorsko celico. Bakterijske celice imajo tudi varnostni sistem, ki prepreči prenos plazmida v okolju z nizko koncentracijo celic. Na plazmidu je zapis za inhibitor feromona (angl.: anti-sex pheromone). Feromoni so namreč brez inhibitorja za feromon sposobni že v zelo nizki koncentraciji sprožiti prenos sex plazmida (3, 8, 9).

Drugi načini komunikacije in signaliziranja med mikrobi

Pri mikrobih poznamo še druge načine komunikacije in signaliziranja. Poleg signaliziranja s signalnimi molekulami poznamo še naslednje sisteme:

- izmenjava metabolitov,

To je značilno za kompleksne bakterijske združbe, kot tudi za združbe bakterij z nekaterimi evkariotskimi mikrobi (paraziti, glive). Značilen primer je zobni plak, ki ga tvorijo številne različne bakterije. Njihova organizi-

ranost je poleg specifičnih povezav ligand – receptor pogojena še z metabolnim komuniciranjem (10). Substrat, ki pronica preko biofilma skozi glikokaliks, se na zunanji plasti biofilma v bakterijah metabolno pretvori. Stranski produkt ali končni produkt, ki ga te bakterije sproščajo, je kot začetni substrat v metabolnem procesu drugih bakterij. Na sestavo in organiziranost različnih mikroorganizmov v biofilmu vplivajo metabolne sposobnosti mikrobov in medsebojno prepoznavanje mikrobov pri neposrednih stikih (11).

- medsebojno prepoznavanje (neposreden stik),

Temelji na povezavah med ligandom in receptorjem. Ligand je molekula na površini bakterije in se zaradi svoje konformacije in aminokislinskega zaporedja idealno prilega z vezavnim mestom receptorske molekule. Receptor je lahko transmembranski protein, ki se ob vezavi liganda aktivira in v notranjosti celice sproži signal (10). To je samo enostaven prikaz tega dogodka, saj je odziv bakterije rezultat zapletenih in večinoma še nejasnih dogodkov in reakcij, ki se odvijajo v celici.

- izmenjava genetskega materiala,

To je eden od pomembnejših dogodkov v mikrobnem svetu. Obravnavajo ga kot samostojen pojav v signalizaciji, čeprav je to lahko posledica signaliziranja. To je najbolj preučeno pri bakteriji *Bacillus subtilis*, ki v gosti bakterijski kulturi v stacionarni fazi rasti postane dovzetna (kompetentna) za privzem tujega genetskega materiala iz okolja. Prenos in sprejem ter priključitev proste DNK iz okolja imenujemo transformacija. Kompetenca kot tudi sporulacija se pri tej bakteriji razvije kot posledica signaliziranja med bakterijami s sistemom QS (12). Genetski material se tako lahko prenaša med bakterijami brez neposrednega stika ali neposredno s konjugacijo. Konjugacija je prenos DNK iz ene bakterijske celice v drugo ob neposrednem stiku dveh bakterij. Pomembno vlogo pri konjugaciji imajo nekateri geni na konjugativnem plazmidu, ki so odgovorni za konjugativni prenos plazmida (13). Pogost je tudi posredovan prenos – transdukcija, kjer se genetski material prenaša med bakterijami z bakteriofagom (14).

POMEN INTERAKCIJ MED MIKROBI

V naravi so v normalnih pogojih mikrobnega združbe z manjšim ali večjim številom različnih mikrobnih vrst. Vprašanje, ki si ga lahko zastavimo, je, ali mikrobi vplivajo drug na drugega in kako. Ali obstaja signaliziranje in sporočanje tudi med različnimi vrstami in rodovi bakterij ter ali to sporočanje presega meje med bakterijami, glivami in paraziti?

Na temo teh vprašanj je bilo opravljenih veliko raziskav. Okvirno bi lahko medsebojni vpliv interakcij med mikrobi razdelili na pozitiven in negativen.

Pozitiven medsebojni vpliv interakcij med mikrobi

Med pozitivne medsebojne vplive spadajo vse interakcije, pri katerih mikrobi pridobijo neko prednost za preživetje v primerjavi z drugimi, ki teh interakcij nimajo.

Prvi takšen primer je indukcija virulence s QS. Pri *Pseudomonas aeruginosa* se virulenčni dejavniki izrazijo šele ob ustrezni gostoti celic, kar je zelo pomembno zaradi večjega učinka. Če bi jih bakterija izražala od samega začetka okužbe, bi jih naš imunski sistem zgodaj odkril in uspešno odstranil (5). Tako pa se virulenčni dejavniki pojavijo nenadoma, in to pri višji koncentraciji bakterij. Virulenčni dejavniki pri *Pseudomonas aeruginosa* so lahko encimi elastaze, proteaze in tudi proteinske molekule z antigenskimi lastnostmi, ki delujejo v našem organizmu kot tujki, npr. eksotoksin A.

Znan je tudi primer komuniciranja med *Pseudomonas aeruginosa* in *Burkholderia cepacia*. Signalna molekula las QS-sistema pri *Pseudomonas aeruginosa* lahko deluje tudi na QS-sistem bakterije *Burkholderia cepacia*, pri čemer poveča sintezo proteaze in inhibira sintezo sideroforov. Obe bakteriji pa lahko soobstajata v biofilmu ob kolonizaciji pljuč, predvsem pri bolnikih s cistično fibrozo (6).

Tudi nastanek biofilma, ki so ga poleg bakterije *Pseudomonas aeruginosa* sposobne tvoriti še številne druge bakterije, je pod kontrolo QS. Biofilm bakterije v organizmu še dodatno zaščiti pred imunskim odgovorom in zunanjimi vplivi. Dokazali so, da so bakterije v biofilmih veliko bolj odporne proti

antibiotikom. Hkrati je bakterije v biofilmih zelo težko odstraniti, kar v praksi mnogokrat predstavlja veliko težavo, npr. pri zdravljenju bolnikov z vstavljenimi katetri (7, 15).

Pozitiven vpliv mikrobnih interakcij je tudi zagotavljanje ustreznega metabolita v mikrobnih združbi. Metabolno sporočanje ni vezano na en sev bakterije ali na eno vrsto bakterij; poteka med različnimi vrstami in rodovi bakterij ter prestopi celo mejo med prokarioti in evkarioti (10).

Med pozitivne vplive bi lahko prav tako prišeli medsebojno sporočanje bakterij s feromoni. S feromoni npr. bakterija *Enterococcus faecalis* usmerja prenos genetskega materiala v prejemnika, ki mu lahko dobljena informacija koristi za preživetje v okolju. Pri tem prenosu se ne prenaša le specifični plazmid, ampak se lahko hkrati s plazmidom prenašajo tudi drugi mobilni genetski elementi, npr. transpozoni (3, 8). Ti pogosto nosijo zapise za odpornost proti antibiotikom.

Na nivoju feromonov so odkrili še komuniciranje med različnimi rodovi bakterij. Tak primer je *Staphylococcus aureus*, ki sintetizira kratek peptid, močno podoben feromonu bakterije *Enterococcus faecalis*. Ima enak učinek: sproži »zlepljanje« celic in prenos genetskega materiala med njimi (16). Plazmidi, na katere ima vpliv feromon iz *Enterococcus faecalis*, ne morejo preiti v *Staphylococcus aureus*, saj se lahko prenašajo le med bakterijami iste vrste. Tudi pomnoževanje sex plazmida je mogoče le v bakterijah *Enterococcus faecalis*. Korist, ki ga ima *Staphylococcus aureus* s sprožitvijo konjugacije v *Enterococcus faecalis*, je, da lahko prejme od *Enterococcus faecalis* transpozon. Dokazan je prenos transpozona Tn918 iz *Enterococcus faecalis* v *Staphylococcus aureus* (17). S tem odkritjem se je pojavila bojazen, da bi *Staphylococcus aureus* od *Enterococcus faecalis* pridobil zapis odpornosti za vankomicin. Ta strah je bil upravičen, saj so leta 2002 v ZDA odkrili za vankomicin odporen sev stafilokoka, katerega genom je vseboval identičen gen (*vanA*) kot so ga našli pri enterokoku (18).

Negativen medsebojni vpliv interakcij med mikrobi

Že vrsto let raziskujejo učinke probiotikov na naše zdravje. Mikrobnna združba v probioti-

kih učinkuje proti različnim patogenom, ki lahko povzročijo poškodbe sluznice sečil, spolovil in prebavil (19–21). Probiotična kultura preprečuje okužbe sluznic z različnimi patogeni. Deluje tako, da (22):

- prekrije sluznice in s tem prepreči vezanje patogenih mikrobov na receptorje v sluznici;
- zavira rast patogenih mikrobov z bakteriocini, bakteriocinom podobnimi snovmi, spremembo pH, stranskimi produkti metabolizma;
- odvzame hranila.

Večina teh domnev še ni dokazana.

Z *in vitro* poskusi so dokazali protimikrobno aktivnost kvasovk in laktobacilov iz jogurta proti patogeni bakteriji *Helicobacter pylori*, ki povzroča razjede v želodčni sluznici, povezujejo pa jo tudi z razvojem raka na želodcu. Najverjetneje gre za topne stranske produkte fermentacije. Z visokotlačno tekočinsko kromatografijo (angl. *HPLC – high pressure liquid chromatography*) so ugotovili, da so to nekatere organske kisline in etanol. Ne izključujejo pa možnosti antimikrobnega delovanja z bakteriocini, saj laktobacili lahko izločajo različne bakteriocine, ki so učinkoviti tako proti po Gramu pozitivnim kot negativnim bakterijam. Zanimiva je bila ugotovitev, da bodisi kvasovki sami (*Kluyveromyces lactis*, *Issatchenkia orientalis*) ali le laktobacili iz jogurta nimajo tako močnega in učinkovitega antimikrobnega delovanja na *Helicobacter pylori*, kot če so skupaj v združbi (23).

Pri številnih bakterijah so odkrili sintezo in izločanje bakteriocinov. To so večina linearne proteinske molekule, ki v membranah tvorijo pore ali fizično preprečijo vzpostavljane vezi med posameznimi enotami peptidoglikana (preprečijo transglikozilacijo). Bakteriocin ne deluje na bakterijo, ki ga je izločila, ampak na druge bakterije, ki so lahko zelo sorodne bakteriocin producirajoči bakteriji. Bakteriocini so lahko tudi bolj širokospektralni in delujejo na veliko različnih bakterij. Takšen je bakteriocin nizin, ki ga izločajo nekateri sevi bakterije *Lactococcus lactis* in je do sedaj edini bakteriocin, ki ga uporabljamo kot antimikrobno snov, predvsem v prehranski industriji (24, 25).

S študijo, ki so jo naredili na Novi Zelan-
diji pri otrocih, starih do 5 let, so v nosno-
žrelnem prostoru dokazali nekatere strepto-
koke, predvsem *Streptococcus salivarius*, ki
producirajo bakteriocinom podobne snovi
(angl. BLIS – bacteriocin-like inhibitory substan-
ces). BLIS delujejo zaviralno na nekatere
patogene bakterije, ki povzročajo pogosto
vnetje srednjega ušesa pri otrocih (*S. pneumo-
niae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*).
V kliničnih poskusih so skupini otrok na
nosno sluznico z razpršilom nanašali bakte-
rije, ki so izločale BLIS. Glede na kontrolno
skupino so ugotovili, da se je pri skupini
otrok z nanešeno kulturo bakterij na nosno
sluznico, ki so izločale BLIS, pojavnost akut-
nega vnetja srednjega ušesa znižala (26).
Nadaljnje raziskave bodo usmerjene pred-
vsem na ugotavljanje zaščitne vloge teh
streptokokov pri akutnem bakterijskem vnet-
ju srednjega ušesa.

Nekatere vrste bakterij kot tudi gliva *Claviceps purpurea* tvorijo širokospektralno
antimikrobno molekulo ϵ -poli-L-lizin. Delu-
je na veliko različnih mikrobov in prav zaradi
tega so jo pričeli uporabljati v živilih kot
zaščitno sredstvo pred namnoževanjem
mikrobov in kvarjenjem živila. Mehanizem
delovanja tega lizinskega polimera še ni
znan (27).

Najstarejši znan negativni vpliv interak-
cij med mikrobi je še vedno produkcija
antibiotikov. Že zelo zgodaj so odkrili, da
nekateri mikrobi (predvsem plesni in nekatere
bakterije) v določenih pogojih sintetizirajo
antimikrobne snovi. To so s pridom izkoriš-
čali v bioreaktorjih, kjer so te pogoje umetno
ustvarili in jih spreminjali, tako da so dobili
čim večjo produktivnost uporabnih anti-
mikrobnih snovi. V ozadju je seveda zapleten
sistem komunikacije in interakcije med temi
mikrobi ter regulacijski sistem, ki mikrobom
omogoča, da sinteza antibiotika poteka
v točno določenih pogojih, ko je ta sinteza
upravičena in potrebna (28).

ZAKLJUČEK

Ob vseh teh prikazanih dejstvih in znanstve-
nih dokazih lahko zaključimo, da je mikrobni
svet zapleten splet povezav med bakterijami,
virusi, glivami in paraziti. Medsebojni odno-

si, kakršne so dolgo pripisovali le evkariont-
skim večceličnim organizmom, verjetno
veljajo tudi za mikrobne celice.

Medsebojno sporočanje in interakcija ter
usklajeno delovanje celic s tem ni več lastnost
izključno evkariontskih večceličnih struktur,
ampak prav tako lastnost mikrobnih celic. Ti
sistemi komuniciranja in signaliziranja med
mikrobi so se razvijali skozi evolucijo. Mikro-
bi so s tem pridobili lastnost prilagajanja na
okolje, kar je predstavljalo veliko prednost pri
preživetju neugodnih razmer. S tem so se
izoblikovale nekatere vrste simbioz in interak-
cij tudi med filogenetsko manj sorodnimi
mikroorganizmi. Mikrobi so se v evoluciji
prilagodili celo do take mere, da so zmožni
popolnoma spremeniti fiziološke procese
v celici ali celo preiti v mirujoče stanje in tvori-
ti spore. V človeškem organizmu so mikrobi
lahko v zelo neugodnih razmerah in tudi na
to življenje oz. preživetje znotraj evkariont-
skega organizma so se prilagodili. Prav to
okolje je za mikrobe signal, ki sproži posebne
mehanizme za preživetje. Hkrati si med
seboj sporočajo in v najustreznejšem tren-
utku sintetizirajo virulencne dejavnike,
s katerimi se izognejo uničenju s strani gosti-
telja in pridobijo hranilne snovi.

Sinteza ter izločanje citocidnih in citostat-
skih snovi s strani mikrobov je prav tako pod
kontrolno sistemov, s katerimi se mikrobi spo-
razumevajo med seboj ali zaznavajo pogoje
v okolju, v katerem se nahajajo. To jim omo-
goča uspešno uravnavanje sinteze teh snovi,
ki delujejo na druge mikrobe inhibitorno ali
mikrobicidno. S tem mikrobi dosežejo največji
možni učinek antimikrobnih snovi. Poznava-
nje regulacije izražanja antimikrobnih snovi
že leta uspešno izrabljajo v bioreaktorjih,
kjer tudi s pomočjo genskega inženiringa
poskušajo doseči čim boljši izkoristek produk-
cije teh snovi. S tem pridobivajo antimikrobne
snovi, ki služijo kot zdravilo pri zdravljenju
mikrobnih bolezni.

V prihodnosti bo vedno več raziskav,
namenjenih mikrobni interakcijam. Meha-
nizmi in tarče teh interakcij nam lahko prinesejo
nova spoznanja o odzivu mikrobov na stre-
sne pogoje in o načinu preživetja. Lahko
bodo spoznali idealne tarče za delovanje
novih generacij antimikrobnih snovi. Poleg
neposrednega delovanja na celico in na nje-

no uničenje bi lahko delovali tudi na komunikacijske sisteme. S tem bi preprečili zaznavanje razmer v okolju in medsebojno sporočanje ter interakcijo med mikrobi, s čimer mikrobi velikokrat uspejo prelisičiti gostitelja, da jih ta ni zmožen uničiti in odstraniti. Do sedaj so bile narejene *in vitro* študije vpliva določenih snovi za preprečevanje komunikacije bakterij s QS-sistemom. Rezultati teh raziskav kažejo, da nekatere od teh snovi učinkovito preprečujejo izražanje virulencnih dejavnikov, ki so pod nadzorom QS-sistema (29). Klinični poskusi uporabe in terapevtski pomen teh snovi pa še ni preizkušen. Za uničenje patogenega mikroba bi lahko izrabili še negativne vplive interakcij med mikrobi z neko drugo mikrobo celico, ki v gostitelju ne povzroča škode.

Ob odkritju ter začetku široke in masovne uporabe penicilina so mnogi znanstveniki napovedovali nadzor nad bakterijskimi povzročitelji bolezni. Na žalost se je že nekaj let po tem pojavila ovira pri uresničevanju teh napovedi – razvoj in širjenje mehanizmov odpornosti proti penicilinu. Tudi proti novim vrstam antibiotikov, ki so prišli na trg pozneje, so se kmalu pojavili učinkoviti mehanizmi odpornosti. Čeprav se medsebojno sporočanje in interakcija med mikrobi kaže kot zelo učinkovito mesto delovanja antimikrobnih snovi nove generacije, lahko ob pregledu odziva mikrobov na dosedanje antimikrobne snovi pričakujemo tudi v tem primeru podoben odziv. Zato je pomembna racionalna in nadzorovana raba antimikrobnih snovi.

LITERATURA

1. Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol* 1994; 176 (2): 269–75.
2. Cvitkovitch DG. Genetic competence and transformation in oral streptococci. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12 (3): 217–43.
3. Saunders JR. Sex pheromones in bacteria. *Nature* 1978; 275 (5682): 692–4.
4. Shapiro JA. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu Rev Microbiol* 1998; 52: 81–104.
5. Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect Immun* 2000; 68 (9): 4839–49.
6. Riedel K, Hentzer M, Geisenberger O, Huber B, Steidle A, Wu H, et al. N-Acylhomoserine-lactone-mediated communication between *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in mixed biofilms. *Microbiology* 2001; 147: 3249–62.
7. Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M. Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*. *J infect dis* 2003; 188: 706–18.
8. Wirth R. Sex pheromones and gene transfer in *Enterococcus faecalis*. *Res Microbiol* 2000; 151: 493–96.
9. Dunny GM, Antiporta MH, Hirt H. peptide pheromone-induced transfer of plasmid pCF10 in *Enterococcus faecalis*: probing the genetic and molecular basis for specificity of the pheromone response. *Peptides* 2001; 22: 1529–39.
10. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJ. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol R* 2002; 66 (3): 486–505.
11. Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol R* 2000; 64 (4): 847–867.
12. Tortosa P, Logsdon L, Kraigher B, Itoh Y, Mandic-Mulec I, Dubnau D. Specificity and genetic polymorphism of the *Bacillus* competence quorum-sensing system. *J Bacteriol* 2001; 183 (2): 451–60.
13. Pembroke JT, MacMahon C, McGrath B. The role of conjugative transposons in the Enterobacteriaceae. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (12): 2055–64.
14. Davis BM, Waldor MK. Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholerae*. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6 (1): 35–42.
15. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Ch* 2001; 45 (4): 999–1007.
16. Muscholl-Silberhorn A, Samberger E, Wirth R. Why does *Staphylococcus aureus* secrete an *Enterococcus faecalis*-specific pheromone? *FEMS Microbiol Lett* 1997; 157 (2): 261–66.
17. Poyart C, Trieu-Cuot P. Heterogenic conjugal transfer of the pheromone-responsive plasmid pIP964 (IncHlyI) of *Enterococcus faecalis* in the apparent absence of pheromone induction. *FEMS Microbiol Lett* 1994; 122: 173–79.
18. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *New Engl J Med* 2003; 348 (14): 1342–47.
19. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–19.
20. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998; 66 (5): 1985–89.

21. Sullivan A, Nord CE. The place of probiotics in human intestinal infections. *Int J Antimicrob Ag* 2002; 20: 313–19.
22. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microb Inf* 2002; 4: 319–24.
23. Oh Y, Osato MS, Han X, Benett G, Hong WK. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2002; 93: 1083–88.
24. Riley MA, Wertz JE. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 117–37.
25. Joerger RD. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult Sci* 2003; 82 (4): 640–7.
26. Wals T, Power D, Tagg J. Bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) production by the normal flora of the nasopharynx: potential to protect against otitis media? *J Med Microbiol* 2003; 52: 829–33.
27. Nishikawa M, Ogawa K. Distribution of microbes producing antimicrobial ϵ -poly-L-lysine polymers in soil microflora determined by a novel method. *Appl Environ Microb* 2002; 68 (7): 3575–81.
28. Padma PN, Rao AB, Yadav JS, Reddy G. Optimization of fermentation conditions for production of glycopeptide antibiotic vancomycin by *Amycolatopsis orientalis*. *Appl Biochem Biotechnol* 2002; 102–103 (1–6): 395–405.
29. Hentzer M, Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112 (9): 1300–07.

Prispelo: 15. 1. 2004