

Bakterilerde Sosyal Davranışlar (Bakterilerde İletişim Mekanizmaları)

İsmail Karaboz¹ Atakan Sukatar²

Özet

Bu derlemede bakterilerdeki iletişim sistemleri, mekanizmaları ve uygulamalarından söz edilmektedir. Bakterilerdeki iletişim sistemleri "Quorum Sensing" adı verilen hücrelerin yoğunluğuna bağlı bir toplu davranış sistemi şeklinde çalışmaktadır. Bakterilerde tür içi iletişimin Gram negatiflerde HSL tarzındaki otoindükleyicilerin (AI-1) indüklediği QS sistemi ile, gram pozitif bakterilerde ise iki komponentli sistemle çalışan küçük peptitlerle indüklenen QS sistemi ile sağlandığı belirlenmiştir. Buna karşın türler arası iletişim ise Lux S genine sahip olan bakterilerin oluşturduğu otoindükleyici olan AI-2 tarafından indüklenen QS sistemi ile olmaktadır. İletişim sistemlerinin mekanizmaları aydınlatıldıkça tıp, tarım, çevre v.b. alanlardaki uygulamalar açısından yeni hedeflere ulaşılacağı görülmektedir.

Giriş

Canlı sistemlerin en temel özelliklerinin: 1- Metabolizma, 2- Büyüme (üreme), 3- Farklılaşma, 4- Evrim ve 5- İletişim olduğu bilinmektedir (1). Son zamanlara dek iletişimin yüksek ökaryotlar ve çok hücreli organizmalar ile kısıtlı olduğu düşünülmekle birlikte, günümüzde tüm canlı sistemler için esas olduğu gösterilmiştir (2, 3).

Yüksek Canlılarda İletişim

Yüksek canlılarda doku, organ veya vücudun global bir hücresel yanıt üretmesi için, her zaman hücreler arası sinyalleşmeler kullandığı bilinmektedir. Biyosinyallerin yapısına bağlı olarak, hücreye giriş için farklı yol-izleri kullanılmaktadır (Örneğin: reseptörler ile kombine olan steroid hormonlar; enzimatik aktiviteler ile çalışan dışsal reseptörler; Ras proteinleri ve diğer anahtar sinyal faktörleri). Bunların yanı sıra, sinyalleşme proteinlerce yapılan iyon kanalları yoluyla da oluşabilmektedir. İyonları membrandan içeriye veya dışarıya geçişini sağlayan bu kanallar: 1-Voltajla açılıp

¹ Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir. Yazışmalardan sorumlu yazarın E-posta adresi: karaboz@sci.ege.edu.tr

² Doç. Dr., Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Hidrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir.

kapanan (potansiyel değişimlerle) veya 2- Ligandlarla açılıp kapanan (ligand bağlama ile regüle edilen) tarzda olmak üzere değişik şekillerde çalışmaktadır. Yüksek canlılarda en çok çalışılan sinyalleşme ajanları olarak da: hormonları, büyüme faktörlerini ve nörotransmitterleri görmekteyiz (4).

Bakterilerde İletişim

Son zamanlara dek bakterilerin ayrı ayrı yaşayan asosyal canlılar oldukları, enfeksiyonlarda bile “yalnız kurdu” oynadıkları düşünülürdü. Son on yılda yapılan yeni araştırmalar bakterilerin tür içi ve türler arası iletişimi sağlayan sinyalleşme sistemlerine sahip olduklarını göstermiştir (2).

Bakterilerin birçoğu izole canlılar olarak değil, komünitelerde yaşam birlikleri şeklinde yaşamaktadırlar. Buralarda kimyasal sinyaller üreterek ve bu sinyallere yanıt vererek iletişim kurmaktadır. Hücreler arasındaki bu iletişim “Quorum Sensing” (QS) adı verilen sistemler ile gerçekleştirilmektedir. Quorum sensing aslında global bir genetik regülasyon mekanizması olup, bilinen ilk örneği “biyoluminesens” (bakterilerde ışık oluşumu) ‘dur. Bu proses (QS) ile bakteriler kendi çevresini izlemekte, populasyon yoğunluğu hakkında bilgi almakta ve bu bilgileri yeri gelince gen ekspresyonunu regüle etmede kullanmaktadır. Sonuçta populasyonun fizyolojisi ve davranışlarında birçok değişiklik yapılabilmektedir (1, 3, 5, 6). Bakterilerdeki iletişim mekanizmaları, sinyalleşme moleküllerinin tür içi ve türler arasındaki farklılıklara göre ikiye ayrılmaktadır:

Türe özgü (tür içi) iletişim sistemleri

-Gram negatif bakterilerdeki: Lux I / Lux R tipindeki quorum sensing sistemi

-Gram pozitif bakterilerdeki: Oligopeptit / iki komponentli tipteki quorum sensing sistemi

Türler arası iletişim sistemleri

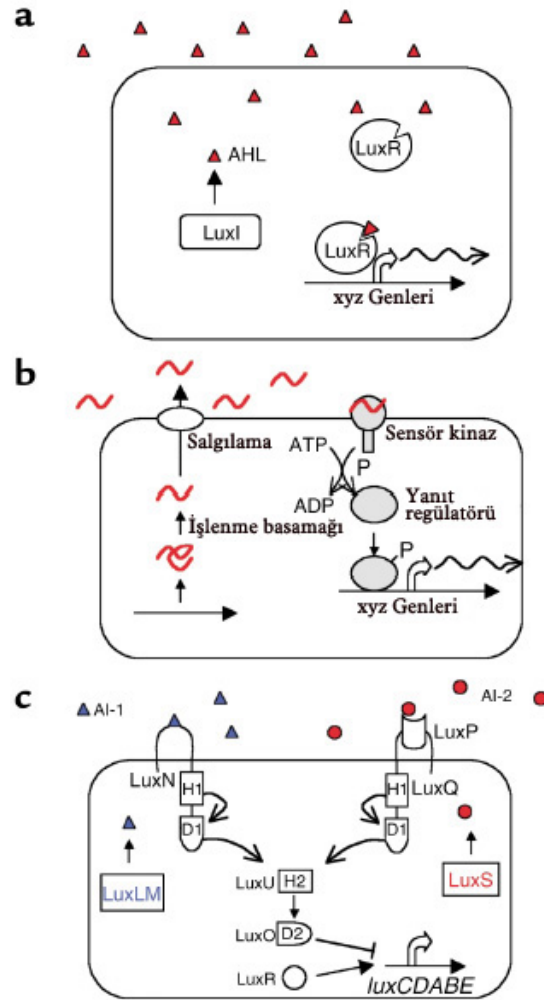
-Lux S / AI-2 tipi quorum sensing sistemi

Gram Negatif Bakterilerdeki Tür İçi İletişim

Bu sistemi oluşturan Lux I tipi proteinler, otoindükleyiciler (AI-1) olan açıl homoserin laktonların (=AHL veya HSL) üretiminden sorumlu enzimlerdir. Sistemin diğer unsuru olan Lux R ise bakterinin kendi oto indükleyici ile birleşebilen sitoplazma içindeki eşleniği olan proteindir. Her bir Gram negatif bakteri, kendine özgü bir AHL veya AHL’ler kombinasyonu üretir. Böylece, sadece kendi bireylerinin tanıyıp yanıt vermesi sağlanır. Dışarıya diffüzyon ile salınan AHL konsantrasyonu, belirli bir eşik düzeye gelince, otoindükleyici yine diffüzyonla membrandan içeriye girerek sitoplazmik eşleniği olan Lux R proteini ile bağlanır. Oluşan bu Lux I / Lux R kompleksi de spesifik DNA promotor elementlerine bağlanarak, hedef genlerin transkripsiyonuna olanak sağlar (3, 5, 7) (Şekil 1.)

Gram negatif bakterilerde bulunan QS sistemleri ile belirlenen davranış biçimleri arasında: biyoluminesens, virülens, biyofilm oluşumu, hareketlilik, antibiyotik üretimi, ekzoenzim salgılanması, bazı pigment üretimleri, plazmidlerin konjugasyonla

transferi, durağan faza geçiş, nodül oluşumu, swarwing, sporulasyon ve fruktifikasyon oluşumu v.b. davranışlara rastlanılmıştır



Şekil 1. Bakterilerdeki üç farklı Quorum Sensing döngüsü. a) Gram negatif bakterilerde quorum sensing, b) Gram pozitif bakterilerde quorum sensing, c) *Vibrio harveyi* 'de quorum sensing (3)

Son zamanlarda 70 'den fazla Gram negatif bakteride çeşitli prosesleri kontrol etmede, dört, beş veya daha farklı kimyasal sınıftan sinyal moleküllü, benzer LuxI / LuxR tipi QS sistemi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca , daha keşfedilmemiş bazı farklı sinyalleşme moleküllerinin bulunabileceği de öne sürülmektedir (3, 8, 9).

Gram Pozitif Bakterilerdeki Tür İçi İletişim

Gram pozitif bakterilerde AHL aracılığıyla oluşan QS sistemi bulunmamaktadır. Bunun yerine Gram pozitif bakterilerin kısa oligopeptit otoindükleyicileri yaptığı ve taşıdığı belirlenmiştir. Otoindükleyici peptitler (= AIP) olarak bilinen bu oligopeptitler

5-17 amino asitten oluşup, bazen alışılmışın dışında yan zincir modifikasyonları göstermektedir.

AHL sinyalinin aksine, bakteri hücre membranı AIP için geçirgen değildir. Hücreden dış çevreye AIP sekresyonunun taşınması hücre yüzeyindeki oligopeptid taşıyıcılar ile, aranmaları ise iki komponentli sensör transdüksiyon sistemleri ile olmaktadır (3, 10, 11).

İki komponentli sistemler çeşitli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde mevcut olup, bu sayede hücre dışındaki değişimler izlenip, çevredeki değişikliğe uygun yanıtı verecek gen ifadesi için gerekli bilgi iletişimi sağlanmaktadır (3).

İki komponentli tüm bakteriyal sistemler; 1-Sensör kinaz ve 2- Respons regülatörü olmak üzere bir çift komponent ile fonksiyon göstermektedir (Şekil 1). Bu çift oluşup, fosforillendiği zaman, hedef gen ifadesini değiştirebilmektedir.

AIP 'ler, iki komponentli sensör kinaz için bir ligand durumundadır. Örneğin, *S. aureus* thiolaktan halkası içeren modifiye bir AIP kullanmaktadır. *Bacillus subtilis* ve *Streptococcus pneumoniae* bakteriyal yeteneğin gelişimini; *Enterococcus faecalis* konjugasyonu; *S. aureus* virülensi regüle etmede QS sistemlerini kullanırken, bu genetik temel:

- agr (=accessory gene regulator)
- sar /=Staphylococcal accessory gene regulator)
- v.b regülatör gen lokuslarıyla bağıntılıdır (3, 11).

Farklı bir örnek olarak Gram negatif bir üriner sistem patojeni olan *Providencia stuartii* Gram negatif olmasına rağmen, ilk kez Gram pozitiflerdeki gibi salgılanan peptidler kullanarak hücreler arası iletişim kurmaktadır (3).

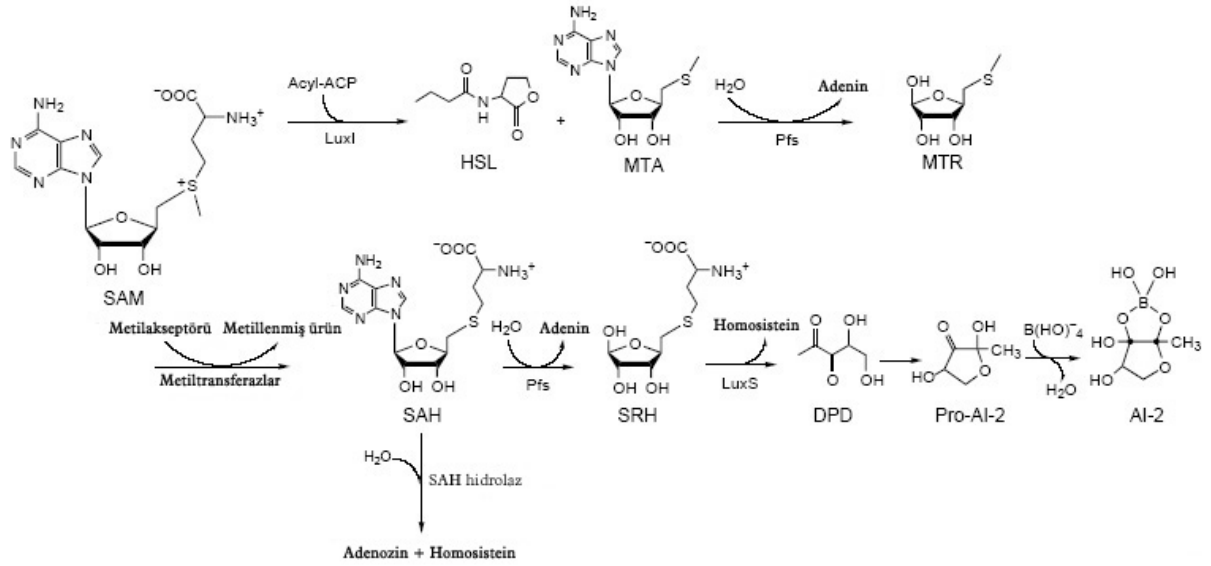
Bakterilerde Türler Arası İletişim

Bakterilerde türler arası iletişimi sağlayan otoindükleyici molekül AI-2 olup, AI-2 üretiminden sorumlu olan gen de Lux S 'dir (3).

AHL' lere benzer şekilde AI-2 de SAM (S-adenozilmethionin) 'dan türevlenmektedir (11). (Şekil 2).

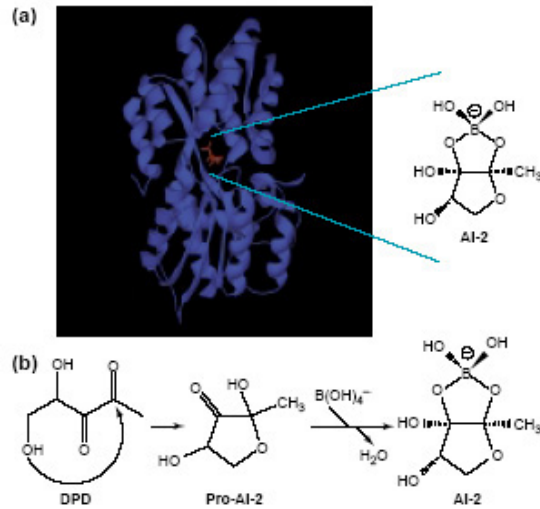
Chen ve ark. (2001) tarafından AI-2 'nin yapısı aydınlatıldığında, sürpriz bir durumla karşılaşılmıştır. AI-2 'nin yapısında ilk kez biyolojik bir molekülde "boron" atomu olduğu görülmüş ve AI-2 molekülünün kimyasal olarak bir (furanosil borat diester) olduğu ortaya konmuştur (3, 12). (Şekil 3). Boronla ilgili olarak:

- Biosferde oldukça bol bulunduğu,
- Kritik bir rol üstlenen bir element olduğu,
- Cyanobacteria 'yı da içeren çeşitli organizmalar için esas olduğu,
- Bitki hücre çeperinde rhamnogalakturonan polisakkaritinin çapraz bağlanmasında önemli olduğu bilinmektedir.



Şekil 2. Homoserin lakton (HSL) ve AI-2 Biyosentezi (9)

Bakterilerde türler arası iletişimi sağlayan molekülün yapısında bor atomunun ortaya çıkmış olması, bakterilerde konuşmayı sağlayan dilin boron olduğunun ileri sürülmesine yol açmıştır (12).



Şekil 3. Otoindükleme-2 (AI-2)'nin yapısı. a) LuxP-A2 kompleksinin genel görünümü. b) AI-2 oluşumu için önerilen yol izi (10)

AI-2 'nin SAM 'dan üç enzimatik adımla üretildiği görülmektedir. Şimdilik sadece *Vibrio harveyi* 'nin AI-2 yapısı belirlenmiştir, fakat 30'dan fazla farklı bakteri türünün oldukça korunmuş Lux S geni içerdiği bilinmektedir (12). (Tablo 1). AI-2'nin karakterizasyonu birçok bakımdan önemlidir:

- Doğada oldukça yaygın ve bilinen diğer tip otoindükleme-2'lerden farklı olması,
- Oldukça geniş bir aralıktaki bakterilerce yapılan ve tanınan yegane otoindükleme-2 olmasıdır. Bu yüzden farklı bakteriler arasında iletişimi sağladığı bilinen ilk moleküldür.

Tablo 1. Lux S geni içeren bakteriler (3)

<i>Actinobacillus pleuropneumonia</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Bacillus halodurans</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Sinorhizobium meliloti</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Borrellia burgdorferi</i>	<i>Leuconostoc oenos</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Listeria innocua</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Clostridium acetobolyticum</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Oceanobacillus iheyensis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Oenococcus oeni</i>	<i>Vibrio anguillarum</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Vibrio harveyi</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Haemophilus somnus</i>		<i>Yersinia pestis</i>
<i>Helicobacter hepaticus</i>		

Hem Gram negatif ve hem de Gram pozitif bakteriler AI-2 'i bir sinyal olarak kullanmaktadır. Bu nedenle AI-2 'nin evrensel veya türler arası atasal bir sinyal olduğu önerilmektedir (12).

LuxS/AI2 tarafından düzenlenen davranışlar arasında virülens, hareketlilik, toksin üretimi, antibiyotik üretimi, biyofilm oluşumu, biyoluminesens, v.b pek çok davranışın yer aldığı görülmektedir (Tablo 2).

***Vibrio harveyi* 'deki Hibrit QS Döngüsü**

Vibrio harveyi biyoluminesensi rüğüle etmede hem AI-1 ve hem de AI-2 'yi kullanır. Bu organizmadaki sinyalleşme iki paralel sensör yol izleri ile olmaktadır (10, 12). (Şekil 1). Bu nedenle bunlardaki quorum bazlı sistemlerde önemli ölçüde bir komplekslik vardır. *Vibrio harveyi* 'de 2 farklı otoindükleyici bulunmasına karşın; bir insan patojeni olan *Pseudomonas aeruginosa* 'da ise kimyasal bakımdan farklı en azından 4 adet QS sinyali bulunmuştur. Bunlardan ikisi AHL tarzında biri DKP= diketopiperazin tarzında ve birisi de PQS = quinolon tarzındadır. (3, 11, 13).

AI-2 büyüme çevresinin hem hücre yoğunluğu ve hem de metabolik potansiyeli ile iletişim sağladığı için, olasılıkla biyoteknolojik proseslerde bir rol üstleneceği ön görülmektedir. AI-2 üretiminin büyük oranda sigma 32 ile olduğu kadar GroEL ve GroES (stres proteinleri) ile bağlantılı olduğunun bulunmuş ve bu kanıtlara dayalı olarak AI-2 üretimi ve parçalanmasının, hücre içinde çaperonlar yardımıyla folding (=katlanma) yol izleriyle örtüştüğü görülmüştür (10).

Tablo 2. Lux S/AI 2 tarafından düzenlenen davranışlar (3)

Türler	Fonksiyon
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Virülens
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	Hareketlilik
<i>Clostridium perfringens</i>	Toksin üretimi
<i>Escherichia coli</i> W3110	Hücre bölünmesi, hareketlilik, metabolizma
<i>E. coli</i> , EHEC ve EPEC	Virülens, Tip III sekresyon
<i>Neisseria meningitidis</i>	Bakteremik enfeksiyon
<i>Photorhabdus luminescens</i>	Antibiyotik üretimi (Karbapenem)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Biyofilm oluşumu, proteaz üretimi
<i>Salmonella typhi</i>	Biyofilm oluşumu
<i>Salmonella typhimurium</i>	ABC taşıyıcı ifadesi
<i>Shigella flexneri</i>	Virülansla bağlantılı transkripsiyon faktörü
<i>Streptococcus mutans</i>	Biyofilm oluşumu
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Virülens
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Virülens faktör ifadesi
<i>Vibrio cholerae</i>	Virülens faktör ifadesi
<i>Vibrio harveyi</i>	Biyoluminesens, proteaz üretimi, tip III sekresyon, koloni morfolojisi
<i>Vibrio vulnificus</i>	Virülens

Elde edilen bu bilgilerden global bir genetik regülasyon mekanizması olan QS'in diğer global genetik regülasyon mekanizmalarından olan " alternatif sigma faktörleri " ve "çaperonlar" ile bağlantılı oluşunu da göstermektedir (1, 10).

Bakteriyal AI-2 'nin kimyasal yapısının belirlenmesi, bakteriyal QS'in hem mekanistik ve hem de uygulamalı yönünü çalışan araştırmacılar için bir dönüm noktası olmuştur. *E. coli* ve diğer birçok bakterideki otoindüklemenin genetik ve biyokimyasal ayrıntıları ortaya çıktıkça, konunun anlaşılması kolaylaşacaktır.

Sonuç ve Uygulamalar

QS ve diğer düzenleyici döngüler ile bilgilerin artması ve her bir proteinin bu döngülerdeki rolünün belirlenmesi , hücre fonksiyonlarının geliştirilmesi açısından metabolizma mühendisliğinin yeni stratejiler oluşturmasına katkılar sağlayacaktır (10).

QS sistemlerini kullanan bakteri listesi devamlı arttığı için, bu regülasyonlara dayalı mekanizmaların keşfedilme olasılığı da artmaktadır.

Bazı önemli bitki ve hayvan patojenleri, virülansı regüle etmede QS'i kullandığı için, bu sinyalleşme sistemlerine engel olmak için tasarlanan stratejiler, hastalık oluşturan organizmaların biyolojik kontrolü için geniş bir uygulama alanı bulmuş olacaktır (13).

P. aeruginosa 'nın biyofilm oluşumu için QS'i kullandığının keşfi, QS'i bloke edebilen ajanların aynı şekilde biyofilm oluşumunu engellemede de yararlı olabileceğini ortaya atmıştır (7,13).

Son yıllarda AHL'lerin bitkilerde üretimi ekin hastalıklarının kontrol edilmesinde heyecan verici yeni bir yaklaşım olmuştur. AHL oluşturan transgenik bir tütün bitkisi üretilerek, bir bitki patojeni olan *Erwinia carotovora* 'ya olan dayanıklılık artırılmıştır (13,14,15).

Çeşitli bakterilerde QS ile regüle edilen biyosümfaktan üretimi *Serratia liquefaciens*, *Bacillus subtilis* ve *Burkholderia cepacia* 'da gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu bakterilerde biyosümfaktan biyosümfaktan üretimi ile swarming arasında bağlantı olduğu da gösterilmiştir (7).

Yine bakterileri swarming davranışının etkilenmesinin, uygulama açısından kök kolonizasyonu ve hücre içine alınımı yoluyla patojenlerin kontrolüne yardımcı olabileceği ve tarım için önemli bir uygulama olabileceği belirtilmektedir. Aynı şekilde, QS-aracılığıyla swarming kontrolü de endüstriyel ve ekolojik çevrelerdeki (örneğin, içme suyu dağıtım sistemi) ve halk sağlığı ile daha yakın olan çevrelerdeki biofilmlerde daha anlamlı olabilir (5).

Bakterilerde tür içi ve türler arası iletişime engel olan doğal ve sentetik stratejiler geliştirilerek, bakteriyal hastalıklar için yeni tedavi şekilleri ortaya çıkarılabilir (3).

Elde edilen bilgilerle patojenlerin virulansını azaltan QS inhibitörleri tasarlanabilir ve tedavi etmedeki yetenekleri ölçülebilir (7).

AI-2 ile ilgili yapılan ayrı ayrı çalışmalar ile bu önemli moleküle yanıt, arama, üretim ve yapısal çalışmalar, boronun biyolojik kullanımı ile ilgili yeni arayışlar ortaya çıkarabilir (12).

Son zamanlarda dental plak için *Porphyromonas gingivalis* + *Streptococcus gordonii* 'nin karışık kültürü ile biyofilm oluşumu için AI-2 'nin gerekli olduğu ortaya konmuştur (11).

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) serotip O157:H7 'de daha önce tanımlanmamış başka bir otoindükleyici (AI-3) üretildiği görülmüş ve bunun sentezinin de Lux S ile bağıntılı olduğu belirlenmiştir (16).

QS ile bağıntılı biyofilmlerin *Vibrio cholerae* 'de kolonizasyonu arttırdığı saptanmıştır (17).

Rhizobium sp.'nin özel bir straininde (NGR234), QS 'in konjugal transfer (tra) gen ifadesini düzenlediği ve büyüme oranını etkilediği belirlenmiştir (18).

Bakteriyal QS'in moleküler mekanizması, yeni bir ilaç hedefi olarak gösterilmektedir. Bu amaçla elde edilecek olan bilgilerin, birçok patojene karşı üretilebilecek yeni ilaçlar için bir kaynak oluşturabileceği görülmektedir (7, 8).

Doğal veya sentetik AI-antagonistlerin, QS sistemini bozan bileşikler olarak, potansiyel bir antibakteriyal tedavi için ümitkar olduğu görülmektedir (7, 8, 13). Örneğin, Azithromycin 'in *Pseudomonas aeruginosa* 'da QS'i inhibe ettiği görülmüştür (19).

Bazı yüksek bitkilerin ve alglerin, bakterilerce kullanılan QS sinyallerine benzer bileşikler üretmesi, bazı bakterilerin de QS'i teşvik etmesi, engellemesi ve inaktif hale getirmesi, QS 'in tıp, tarım ve çevre ile ilgili uygulamalar açısından yeni fırsatlar yaratabilir. Örneğin, kırmızı bir deniz algi olan *Delisea pulchra* Gram negatif bakterilerin AHL sinyaline benzer olan, halojenlenmiş furanonlar yapısında bir madde üretmektedir (20, 21).

AHL'ler biyolojik olarak parçalanabilirler. Tek enerji ve azot kaynağı olarak AHL kullanabilen organizmalarına örnek bir toprak bakterisi olarak izole edilen *Variovorax paradoxus* 'dur. Radioetiketli yapılan denemelerle degradasyonun yol izi belirlenmiştir (22, 23).

Bakterilerdeki QS sistemlerinin tek hücrelilikten çok hücreliliğe geçişte atılan ilk adımlardan birisi olduğu da ileri sürülmektedir (24).

Ökaryotik sistem içinde QS davranışına sahip olduğu gösterilen ilk organizma dimorfik bir fungus olan *Candida albicans* 'dır Bu mayadaki QS molekülünün bir sesquiterpen famesol olan 3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatriene-1-ol olduğu ve famesolün birikiminin maya formundan misel formuna geçişi baskıladığı görülmüştür. (25).

Bu konuyla bağlantılı cazip hedefler arasında, bakterilerdeki sigma faktörleri ve makromoleküler sentetik prosesleri kontrol eden moleküler regülatörler veya bağlantılı kompleksler de (örneğin, çaperonlar) bulunmaktadır (10).

Kaynaklar

1. Madigan,M.T., Martinko,J.M. and Parker, J. 2000. Biology of microorganisms. Prentice – Hall Int. Ltd. London.
2. Grebberg,E.P. 2003. Bacterial communication and group behavior. The Journal of Clinical Investigation, 112 (9), 1288-1290.
3. Federle, M.J. and Bassler, B. 2003. Interspecies communication in bacteria . The Journal of Clinical Investigation , 112 (9), 1291-1299.
4. Perbal, B. 2003. Communication is the key. Cell Communication and Signaling, 1 (3). 1-4.
5. Daniels, R., Vanderleyden, J. And Michiels, J. 2003. Quorum sensing and swarming migration in bacteria. FEMS Microbiology Reviews (in press).
6. Mandic-Mulec, I., Kraigher, B., Cepon, U.and Mahne, I. 2003. Variability of the quorum sensing in natural isolates of *Bacillus* sp. Food Technol. Biotechnol. 41 (1), 23-28.
7. Camara, M., Williams, P. and Hardman, A.2002. Controlling infection by tuning in and turning down the volume of bacterial small-talk. The Lancet Infectious Diseases , 2, 667-676.

8. Suga, H. And Kristina, M.S. 2003. Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 586-591.
9. Podbielski, A . and Kreikemeyer, B. 2004. Cell density-dependent regulation: basic principles and effect on the virulence of Gram-positive cocci. *International Journal of Infectious Diseases*, 8 (2), 81-95.
10. Delisa, M.P. and Bentley ,W.E. 2002. Bacterial autoinduction: looking outside the cell for new metabolic engineering targets. *Microbial Cell Factories*. 1 (5), 1-9.
11. Xavier, K.B. and Bassler, B.L. 2003. LuxS quorum sensing: more just a numbers game. *Current Opinion in Microbiology*, 6, 191-197.
12. Coulthurst,S.J., Whitehead, N.A., Welch, M. And Salmond, G.P.C. 2002. Can bacteria get bacteria talking? *Trends in Biochemical Sciences*. 27 (5), 217-219.
13. Kievit, T.R. and Iglewski, B.H. 2000. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infection and Immunity*, 68 (9), 4839-4849.
14. Montesano, M.A., Koiv, M. And V Palva ,E.T. 2001. Transgenic plants producing the bacterial pheromone N-acyl-homoserine lactone exhibit enhanced resistance to the bacterial phytopathogen *Erwinia carotovora*. *Animal and Plant Science*, 14 (9), 1-3.
15. Fray, R.G., Throup, J.P., Daykin, KM. Wallace,A., Williams, P., Steward, G.S.A.B., Grierson,D. 1999. Plants genetically modified to produce N-acylhomoserine lactones communicate with bacteria. *Nature Biotechnology*, 17 (10), 1017-1020.
16. Sperandio, V., Torres, A.G., Jarvis, B., Nataro, J.P. and James B. 2003. Bacterial-host communication: the language of hormones. *Proceeding of the National Academy of Science of U.S.A.* ,100 (15), 8951-8956.
17. Jun, Z. And Mekalanos, J.J. 2003. Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*. *Developmental Cell*, 5 (4), 647-656.
18. Xuesong, H., Williams, C., Deanne, L.P., Laura, S., Jennifer, W. and Clay,F. 2003. Quorum sensing in *Rhizobium* sp. Strain NGR234 regulates conjugal transfer (tra) gene expression and influences growth rate. *Journal of Bacteriology*, 185 (3), 809-822.
19. Tateda, K., Comte, R., Pechere, J.C., Kohler, T.and Yamaguchi, K. D. 2001. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob. Agents Chemother.*,45 (6), 1930-3.
20. Xu, F., Byun, T., Dussen, H.J. and Duke, K.R. 2003. Degradation of N-acylhomoserine lactones, the bacterial quorum-sensing molecules , by acylase. *Journal of Biotechnology*, 101, 89-96.
21. Bauer, W.D. and Robinson, J.B. 2002, Disruption of bacterial quorum sensing by other organisms . *Current Opinion in Biotechnology*, 13, 234-237.
22. Leadbetter, J.R. and Greenberg, E.P. 2000. Metabolism of acyl-homoserine lactone quorum sensing signals by *Variovorax paradoxus*. *Journal of Bacteriology*, 182(24), 6921-6926.
23. Molina, L., Florica, C., Laurent, M., Cornelia, R., Brion, D. And Genevieve, D. 2003. Degradation of pathogen quorum sensing molecules by soil bacteria : a preventive and curative biological control mechanism. *FEMS Microbiology Ecology*, 45, 71-81.
24. Miller, M.B. and Bassler, B.L. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annu. Rev. Microbiolog.*, 55 (1), 165-199.
25. Shchepi, R., Hornby, J.M., Burger, E., Niessen, T., Dussault, P. and Nickerson, K.W. 2003. Quorum sensing in *Candida albicans*: Probing Farnesol's mode of action with 40 natural and synthetic farnesol analogs. *Chemistry and Biology*, 10,743-750.