



## Gıda ortamında hayata tutunma: Bakteriyel çoğunluk algılama

Gonca Tülüce<sup>1,a</sup>, Seran Temelli<sup>2,b</sup>, Ayşegül Eyigör<sup>2,c\*</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ORCID: 0000-0003-2280-1725<sup>a</sup>, 0000-0002-8869-4929<sup>b</sup>, 0000-0002-2707-3117<sup>c\*</sup>

### MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE  
INFORMATION:

Geliş / Received:

10 Eylül 20

10 September 20

Kabul / Accepted:

02 Kasım 20

02 November 20

Anahtar Sözcükler:

Biyofilm

Çoğunluk algılama

Gıda bozulması

Keywords:

Biyofilm

Food spoilage

Quorum sensing

### ÖZET:

Bakterilerin hücre içi ve hücreler arası iletişim amacı ile birtakım sinyal molekülleri kullanımına 'Quorum Sensing (QS) / Çoğunluk Algılama' adı verilmektedir. Gıda endüstrisi alanında, çeşitli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin ürettiği sinyal moleküllerinin varlığının ve QS sistemi ile biyofilm oluşturma mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik olarak geliştirilen biyosensör çalışmaları bulunmaktadır. Gıda bozulması ve biyofilm oluşumu, gıda endüstrisinin yüzüze kaldığı ve geleneksel yaklaşımlarla alt edilmesi neredeyse mümkün olmayan önemli sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. QS sinyallerinin bakteriyel patojenite ve gıda bozulmasında önemli görevleri olmasından dolayı gıda kaynaklı bakterilerde QS sinyallerinin bloke edilmesi yolu ile gıda bozulmasından sorumlu olan QS ilişkili fenotiplere karşı korunma sağlanabilmesi yolunda adımlar atılmaktadır. Bu derlemede, QS ve mekanizması, gıda endüstrisi yönünden önem taşıyan bazı bakteriler tarafından üretilen sinyal moleküllerinin gıda bozulmasında üstlendikleri roller, QS ve biyofilm oluşumu, biyosensörler ile QS sinyallerinin tespiti, QS inhibitörleri olarak geliştirilen yeni gıda koruyucuları konusunda yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

### *Survival in food environment: Bacterial quorum sensing*

#### ABSTRACT:

The usage of some intracellular and intercellular signal molecules by bacteria for communication is defined as Quorum Sensing (QS). There are biosensor tests that are developed towards understanding the presence of signal molecules, which are produced by various Gram negative and Gram positive bacteria, and to determine the mechanism of biofilm formation via QS mechanism in the field of food industry. The food spoilage and biofilm formation are significant problems in the food industry, and both are almost impossible to overcome with traditional approaches. Since QS signals were proven to have significant roles on bacterial pathogenicity and on food spoilage, blockage of these signals in foodborne bacteria may provide steps for protection against QS related phenotypes responsible for food spoilage. In this review, information is provided on QS and its mechanism, role of signal molecules produced by food spoilage bacteria that are important for the food industry, QS and biofilm formation, detection of QS signals via biosensors, and the new research on food preservatives developed as QS inhibitors.

## 1. Giriş

Gıda bozulması, karmaşık bir proses olup gıdada doğal olarak meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ile mikrobiyal aktivite sonucunda oluşmaktadır. Gıda bozulmaları arasında en yaygın gözlenen mikrobiyal bozulma, gıdanın hem görünüşünde hem de dokusunda bazı değişimler ile ortaya çıkarak endüstride önemli ekonomik kayıplar ve ciddi halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır (26). Mikroorganizmaların, gıda bozulması ile ilişkili olan sakkarolitik, proteolitik, pektinolitik ve lipolitik enzim aktiviteleri sonucu oluşan birtakım metabolitler, arzu edilmeyen bazı tat ve koku oluşumuna bağlı olarak bu gıdaların tüketime sunulmasına engel olmaktadır (40, 54). Son yıllarda, gıda bozulmaları ile ilgili çalışmalar, bozulma basamaklarında Quorum Sensing (QS) / Çoğunluk Algılama sinyallerinin tespiti ile yeni bir boyut kazanmıştır. Yüksek canlılarda doku, organ ve vücudun hücrel bir yanıt üretebilmesi için hücreler arası sinyalleşmeler kullanıldığı bilinmektedir (38). İnsan vücudundaki hücrelerde de gözlemlendiği gibi mikroorganizmalar ve diğer organizmalar, aktivitelerini kontrol etmek için küçük ve invaziv özellikteki sinyal moleküllerini kullanmaktadır. Hücrelerarası QS mekanizması ile mikroorganizmalar, ürettikleri sinyal moleküllerinin yoğunluğunu ölçebilmekte ve çevrelerindeki diğer mikroorganizmaların miktarını hissedebilmektedir. Bu sayede, koloni olarak göstermeleri gereken davranış şekillerini bir hücreden diğerine sinyal molekülleriyle iletebilmektedir (4, 30). Kullanılan bu biyosinyallerin yapısına bağlı olarak hücrelere giriş için farklı iz-yollarının kullanıldığı bilinmektedir (38). Hücreler arası iletişimi sağlayan bu mekanizma, kendiliğinden sinyal üretebilen ve 'Auto-Inducer (AI) / Otoindükleyici' adı verilen ve üretildikleri hücrenin metabolizması üzerinde düzenleyici etki gösteren moleküller görev almaktadır (7). Üzerinde en çok çalışma yapılmış olan düşük molekül ağırlığa sahip otoindükleyiciler; Gram negatif bakterilerdeki N-acylhomoserin, Gram pozitif bakterilerdeki oligopeptitler ile otoindükleyicilerin bir sınıfı olan ve birçok vakada 'bilinmeyen yapılar' olarak karşımıza çıkan otoindükleyici-2 (AI-2)'dir (5).

QS ile bakteriyel patojenite ilişkisi konusunda da birçok araştırma olup günümüzde QS'in bakteriyel gıda bozulmasına neden olabildiği ortaya konulmuştur (61). Besinlerin parçalanması sırasındaki proteolitik, lipolitik, kitinolitik ve pektinolitik aktivitelerin QS tarafından düzenlendiği, ayrıca sinyal moleküllerinin birkaç tipinin çeşitli bozulmuş gıda ürünüde tespit edildiği saptanmıştır (29). Bu nedenle, QS zincirinin kırılmasının insanlardaki enfeksiyonlar ve gıda bozulmasıyla ilişkili mikrobiyal gen ekspresyonu üzerinde büyük rol oynayabileceği düşünülmektedir. Öncelikle, mikrobiyal bozulmanın önlenmesi için gıda bozulmasına neden olan QS sinyal moleküllerinin hücreden hücreye iletişimindeki rolünün anlaşılması gerekmektedir. Bununla birlikte, geliştirilen QS inhibitörleri, hücrenin sinyal moleküllerini inhibe etmeye ya da gıda bozulmasına neden olan sinyal sistemleri ve gıdayla ilişkili bakteriler tarafından oluşturulan biyofilmleri bloke etmeyi amaçlamaktadır. Bu derlemede, gıda kaynaklı bakterilerdeki QS sistemi mekanizmalarının anlaşılması, gıda bozulmaları ve gıda ile ilişkili bakterilerin patojenitesindeki sinyal moleküllerin rolünün belirlenmesi, QS'in biyofilm oluşumundaki rolü, biyosensörler ile gıdadaki QS sinyallerinin tespiti ile gıda bozulmalarını önleyici veya geciktirici gıda koruyucuları olarak QS inhibitörlerinin kullanımı hakkında bilgi verilmektedir.

## 2. Çoğunluk Algılama (QS)

Mikrobiyoloji alanında son 30 yıldaki en önemli buluşlardan biri, bakteriler arası iletişimdir. Bakterilerde hücreden hücreye iletişim, çeşitli aktiviteleri kontrol eden yaygın bir durumdur. QS ile bakteride gen ekspresyonunun modülasyonu ve bakterinin gelişimi boyunca çevre şartlarına uyum gösterebilmesini sağlayan, fenotipik değişiklikler meydana gelmektedir (69). Hücreden hücreye iletişim, küçük ve invaziv sinyal molekülleri olan AI'ların üretimine, sekresyonuna ve yanıtına bağlı olarak gelişmektedir. Sinyal molekülleri, bakterinin üreme sürecinde bazal seviyede üretilip salgılanmaktadır. Bu moleküllerin çevresel şartlardaki veya bakteri matriksindeki konsantrasyonları, bakteri popülasyonuna bağlı olarak artıp bir eşik değere geldiğinde, hedef genin ekspresyonuna bağlı olarak QS tarafından düzenlenen fenotipik özellikleri uyarılmaktadır (17). Bu durum, hiçbir dış müdahaleye bağlı olmadan gerçekleşmesi nedeni ile 'otoindüksiyon' olarak tanımlanmaktadır. 1994 yılında QS olarak adlandırılan hücreden hücreye iletişimdeki çeşitli basamakların, genellikle stres koşulları altındaki bakterilere zarar gelmemesi ve hayatta kalmalarının

sağlanmasına yönelik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca QS'in, çoğunlukla virulansın düzenlenmesinde, genetik yeteneğin geliştirilmesinde, konjugatif plazmidlerin transferinde, sporulasyonda, biyofilm oluşumunda, antimikrobiyal peptit sentezinde ve simbiyoziste de rol oynadığı bildirilmektedir (61). Bakterilerde çoğunluk algılamada görevli iki grup sinyal molekülü vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak Gram pozitif bakteriler tarafından kullanılan peptit türevleri iken; diğeri Gram negatif bakteriler tarafından kullanılan yağ asidi türevleridir. QS, gıda mikrobiyolojisi yönünden önemli olan birçok bakteri türünde bulunmaktadır. *Agrobacterium*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Erwinia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Serratia*, *Vibrio* ve *Yersinia* cinslerine ait birçok insan ve bitki patojeni, virulans faktörlerinin sentezinin düzenlenmesi için QS mekanizmasını kullanmaktadır (74). *Bacillus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Streptomyces* cinsindeki bakteriler ise bu mekanizma ile genetik yeteneklerini geliştirerek, antimikrobiyal peptit ve ekzotoksin üretmekte ve biyofilm oluşturabilmektedir (52).

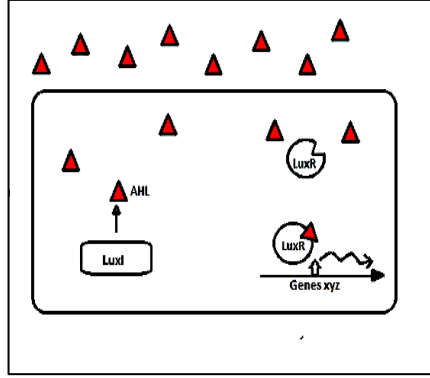
### 3. Çoğunluk Algılama Mekanizması

Bakteriler tarafından kullanılan QS sinyal molekülleri; Gram negatif bakteriler tarafından kullanılan açıl homoserin laktonlar (AI-1, AHL), Gram pozitifler bakteriler tarafından kullanılan linear (düzlemsel) ve siklik (halkasal) otoindüktör peptitler (AIP), hem Gram negatif hem de Gram pozitifler tarafından kullanılan ve bu sayede türler arası iletişimi sağlayan otoindüktör-2 (AI-2, furanosil borat diester)'dir (21,50). Son yıllarda küf (*Aspergillus flavus*, *Penicillium sclerotiorum*) ve mayalarda (*Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*) da QS mekanizmasının henüz net olarak tanımlanmasa bile varlığından bahsedilen çalışmalar bulunmaktadır (8,49).

#### 3.1. AHL mekanizması

Birçok Gram negatif bakteri, AHL sinyal molekülü sentezleyen LuxI enzimlerine sahip olup bu enzim, Şekil 1'de üçgen olarak gösterilen AHL sinyal moleküllerini üretmektedir. Üretilen AHL sinyal molekülleri serbest bir şekilde hücre içerisinden hücre dışına difüze olup, hücre dışındaki AHL sinyal moleküllerinin konsantrasyonu belirli bir seviye ulaştığında AHL molekülleri düzenleyici olarak görev yapan LuxR proteinine bağlanmaktadır. Böylelikle LuxR üzerindeki DNA bağlanma bölgesi açığa çıkmakta, LuxR ve sinyal molekülü kompleksi bakterinin eksprese etmek istediği genlerin düzenleyici bölgelerine yerleşmektedir. Bakteriler ancak topluluk oluşturduğunda gen bölgeleri aktive edilmekte, tek başına olduklarında sadece LuxI enzimi tarafından AHL sinyal molekülü üretimi söz konusu olmaktadır. Üretilen AHL molekülü, her bakteri türünde farklı olup molekülünün yapısındaki karbon zincirinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle, sadece aynı AHL molekülünü üreten bakteriler sinyale cevap verebilmektedir. Örneğin *Pseudomonas* sinyali *Vibrio fischeri*'de, *Vibrio fischeri* sinyali de *Pseudomonas*'da hiç bir cevap oluşturmamaktadır. Tür içi iletişim için kullanılan bu moleküller, anahtar kilit gibi kendi LuxR proteinlerine yerleşmekte, çapraz bir iletişim bu sistemde söz konusu olmamaktadır (9).

Gram negatif patojen bakterilerde adhezyon, biyofilm oluşturma, ekzoenzim sekresyonu, pigment üretimi gibi özelliklerin AHL'ye bağlı QS ile regüle edildiği saptanmıştır (58). Gram negatif bakterilerde tipik bir QS sisteminin 2 bileşeni bulunduğu ve bunların (1) AHL sentezinden sorumlu olan AI synthase ve transkripsiyonal aktivasyondan sorumlu AI reseptörü olduğu bilinmektedir. AHL aracılı bakteriyel iletişimde Lux IR sisteminin homoloğu olan genlere sahip 100'den fazla bakteri türü mevcut olduğu, *Serratia marcescens*'deki SmaIR, *Cromobacterium violaceum*'daki CviIR, *Halomonas anticariensis*'deki HanIR ve *Agrobacterium tumefaciens*'deki TraIR, Lux IR prensibi ile çalışmakla birlikte çok küçük değişiklikleri olan AHL'lere örnek oluşturmaktadır (70). Bunun dışında, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'da LasIR ve RhlIR'nin birbiri ardına seriler halinde dizildiği QS devreleri LasIR-RhlIR olarak bulunmaktadır (4). Bir diğer QS sistemi ise *Erwinia carotovora*'da gözlemlenen ExpIR'dir (3).



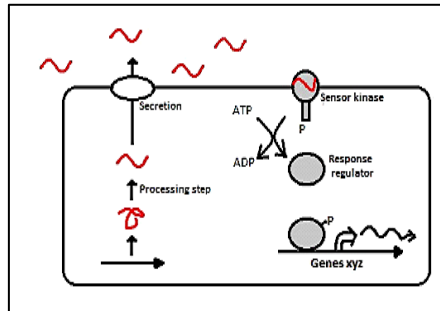
Şekil 1: Gram negatif bakterilerdeki AHL mekanizması (22)

Figure 1: AHL mechanism in Gram negative bacteria (22)

### 3.2. AIP mekanizması

Birçok Gram pozitif bakteri de Gram negatif bakteriler gibi QS sistemine sahip olup, Gram pozitif bakterilerin iletişim için kullandıkları mekanizma çeşitli farklılıklar içermektedir. Gram pozitif bakteriler, indükleyici olarak peptitleri kullanmaktadır. Peptitler genlerde kodlanmakta ve prekürsör olarak sentezlenmektedir. Bu prekürsör proteinler, başlangıçta büyük olup sonrasında bir işleme sistemi tarafından küçük peptitlere parçalanmaktadır. Ardından hücre içerisindeki peptitler, özel bir salgılama mekanizması tarafından hücre dışına gönderilmekte ve ortamda birikmeye başlamaktadır. Ortamdaki peptit konsantrasyonu kritik bir seviyeye ulaştığında ise, hücre içi ile dışı arasında köprü görevi yapan sensör niteliğindeki transmembran protein tarafından bağlanmaktadır. Peptitler bağlandığında, fosforilasyon basamaklarını başlatmaktadır. Transkripsiyon faktörü, fosforile olup ardından aktive olarak, bakterinin istediği gen bölgelerini açığa çıkarmaktadır. Bakteriler sadece topluluk halindeyken bu genleri eksprese edebilmektedir (9) (Şekil 2).

*Bacillus subtilis*'deki sporulasyon, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'un, *Listeria monocytogenes*'in, *Clostridium perfringens* ve *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)'in virülans genlerinin ekspresyonu, AIP mekanizması ile regüle edilmektedir (70). Birçok Gram pozitif bakteride iletişim sinyal molekülü ve AIP'yi tanıyan membrana bağlı ikili komponent sistemi sayesinde gerçekleşmektedir (48). Buna en iyi örnek *S. aureus*'daki iki komponentli QS sistemidir. Bunun yanında, *Bacillus subtilis*'in virülans faktörlerinden sporulasyon ve enzim üretimi ile *E. faecalis*'deki plazmid transferi bir diğer AIP QS devresi olan ekstraselüler proteazlar tarafından gerçekleştirilmektedir (53). Bunların dışında başka bir AIP QS sistemi ise yarışmacı QS sistemi olarak adlandırılmakta olup daha önce adı geçen 2 sistemin birleşmesi ile ortaya çıkmış ve *Bacillus subtilis*'in böyle bir sisteme sahip olduğu gösterilmiştir (70).



Şekil 2: Gram pozitif bakterilerdeki AIP mekanizması (22)

Figure 1: AIP mechanism in Gram positive bacteria (22)

#### 4. Gıda Bozulmasında Çoğunluk Algılama Sinyalleri

Son yıllarda, gıda bozulmasında rol oynayan QS sinyal moleküllerinin etkisi üzerinde artan bir ilginin olduğu ve AI-1 ve AI-2 gibi çeşitli sinyal moleküllerinin süt, et ve sebze gibi farklı gıdaların işlendiği tesislerde tespit edilen bazı psikrotrof bakterilerde bulunduğu bildirilmektedir (51).

Süt ve süt ürünleri, pseudomonaslar gibi psikrotrofik bakteriler tarafından bozulmaya oldukça yatkın olup, bu Gram negatif bakteriler; gıda üzerindeki etkilerini ekstraselüler proteinaz, lipaz, lesitinaz ve glikozidaz enzimleri üreterek göstermektedir. Gram pozitif psikrotrofik aerobik *Bacillus* spp. ise bazı süt ürünlerinde bozulmadan sorumlu olan fosfolipazları, *Serratia proteamaculans* suş B5a da ekstraselüler lipolitik ve proteolitik enzimleri üretmektedir (64). Bu enzimlerin üretimi, *Serratia* spp. tarafından sütün bozulmasındaki QS'i gösteren AHL temelli QS sisteminin regülasyonunun etkisi altında olmaktadır. 2003 yılında Christensen ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada, pastörize sütün vahşi tip *Serratia proteamaculans* ile inokulasyonunu takiben oda sıcaklığında 18 saat bekletme sonrasında bozulmaya neden olurken; inaktif *sprI* genine sahip olan bir mutantla yapılan inokulasyonun bozulma oluşturmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde psikrotrofik bakterilerden *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. ve *Hafnia alvei* tarafından hem çiğ hem de pastörize sütteki AHL'lerin üretimi, süt ve süt ürünlerindeki bozulmada QS sisteminin rol oynayabileceği gösterilmiştir (51). Ayrıca, düşük sayıda bakteri içeren ( $10^2$  kob/ml) günlük sütlerde, furanosil BAI-2 sinyallerinin tespiti ile süt bozulmasındaki olası türler arası iletişim fikri öne sürülmüştür (42). *Pseudomonas* spp. aynı zamanda aerobik ve soğuk (3-8 °C) şartlarda depolanmış et ve et ürünlerindeki bozulmadan da sorumlu olan bir bakteridir. 2003 yılında Jay ve ark. (35) tarafından aerobik soğuk koşullar altında depolanan taze et ürünlerinin bozulmasında et yüzeyinde sümüksü tabaka oluşumunda QS'in rol oynadığı bildirilmiştir. *Pseudomonadaceae* ( $10^8$ - $10^9$  kob/g) ve *Enterobacteriaceae* ( $10^3$ - $10^4$  kob/g) tarafından sentezlenen C4-HSL, 3-oxo-C6-HSL, C6-HSL, C8-HSL ve C12-HSL gibi AHL sinyalleri, aerobik ve soğuk şartlarda depolanmış kırmızı et kıyması ve tavukta saptanmıştır (56). Vakumlanarak paketlenmiş ette baskın türler olarak izole edilen *Hafnia alvei* ve *Serratia* spp., AHL üreten *Enterobacteriaceae* olarak tanımlanırken; pseudomonasların tespit edilebilir miktarda AHL üretmedikleri saptanmıştır (40). 2004 yılında Lu ve ark. (42)'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada, başlangıç bakteriyel yük yüksek olmasına rağmen (6,4-8 kob/ml), dana biftek, dana köfte, tavuk göğsü ve hindi köftesinde çok düşük miktarda BAI-2 aktivitesinin olduğu (negatif kontrol ile karşılaştırıldığında bir kat lüminesans indüksiyonundan daha az) bildirilmiştir. Bunun nedeninin, yağ asitlerinin AI-2 aktivitesini tam veya kısmi olarak inhibe etmesi olduğu düşünülmektedir (62). Soğuk şartlarda aerobik olarak depolanan bozulmuş domuz kıymasından elde edilen hücreden arı ekstraktın, AHL ve BAI-2 sinyalleri içerdiği, ve bu sinyallerin miktarının 5°C'de yapılan ölçümde 20°C'den daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (2). 2007 yılında taze etten elde edilen *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) ve *Serratia marcescens*'in 18 saatlik kültürüne bakteriden arı et özütü ilavesinin, *P. fluorescens*'in lag fazını ve her iki bakteri cinsinin metabolik aktivitesini artırdığı, böyle bir metabolik aktivite artışının, bakteriden arı et özütündeki QS molekülleri gibi bileşenlerin varlığı ile bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur (47). AHL'ler 5, 10, 15 ve 20°C'deki modifiye atmosferde depolanmış taze domuz kıymalarında da tespit edilmiştir. AHL üretimi 10 ve 15°C'de 2 ve 7 günlük depolamada maksimum seviyeye ulaşmış ve bu durum *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonadaceae* üyelerinin ortamda büyümesi ile ilişkilendirilmiştir (10). *Shewanella putrefaciens* ve *Pseudomonas* spp. sırasıyla dondurulmuş deniz balığı ve dondurulmuş tatlı su balıklarında spesifik bozulma yapan mikroorganizmalardır (26). AHL'ler soğuk dumanlanmış somon, balık fileto ve kıyılmış balık gibi ticari olarak farklı çeşitlilikteki balık ürünlerinde tespit edilmiştir. Vakum paketlenmiş ve soğuk dumanlanmış somondaki bozulma, *Enterobacteriaceae* ve miktarları  $10^7$ - $10^9$  kob/g gibi yüksek konsantrasyonlara çıkan laktik asit bakterilerinden *Carnobacterium* sp. ve/veya *Lactobacillus* sp. sebebiyle meydana gelmektedir (37). Gıda bozulmasına neden olan bakterilerin gıda substratında düşük konsantrasyonda dahi AHL üretebildikleri gösterilmiştir. AHL'ler (başlıca 3-oxo-C6-HSL), 5°C'deki stimule edilmiş gıda ortamında, azaltılmış O<sub>2</sub> ve % 4 NaCl varlığında *Enterobacteriaceae* ailesinin inokule edilmiş ve gıdada doğal olarak bulunan üyeleri tarafından sırasıyla  $10^6$  ve  $10^5$ - $10^6$  kob/g gibi düşük konsantrasyonlarda üretilmiştir (25). Paketlenmiş morina filetolarından izole edilen, biyoluminesans vermeyen *Photobacterium phosphoreum* ve *Aeromonas* spp.'deki kitinaz aktivitesini düzenlediği bilinen 3-hidroksi-C8-HSL'nin tespiti, kabukluların bozulmasında AHL temelli bir sistemin olası rolüne işaret etmektedir (23). 3-oxo-C6-HSL, C6-HSL, C8-HSL ve C12-HSL, gökkuşağı alabalık filetoalarının bozulmasındaki

proteolitik aktiviteden sorumlu *Hafnia alvei*, *Serratia liquefaciens*, *P. fluorescens* ve *Pseudomonas putida*'da tespit edilmiştir. Benzer şekilde, AHL kontrolündeki proteolitik aktivite, gıda bozulmasındaki QS AHL sistemlerinin rolünü destekleyen ve soğuk dumanlanmış somondan izole edilen *Serratia proteamaculans* B5a suşunda rapor edilmiştir (15). Meyve ve sebzelerde pektin liyaz, pektat liyaz, poligalakturonaz ve pektin metil esteraz ile pektinolitik aktivite göstererek  $10^8$ - $10^9$  kob g/L'a kadar üreyebilen *Pseudomonadaceae* veya *Enterobacteriaceae* (çoğunlukla *Erwinia* spp.), bu tip gıdalarda doku bozulması ile beraber enzimatik esmerleşme, kötü tat, kötü kokuya yol açmaktadır. Çoğunlukla 3-oxo-C6-HSL ve C6-HSL varlığı saptanan bu gıdalarda AHL temelli QS sistemlerinin meyve sebze bozulmasındaki ilişkisini desteklemektedir (55).

Gram negatif bakterilerde AHL temelli QS sistemlerinin gıda bozulması ile ilişkisinin incelendiği çalışmalara Tablo 1'de örnekler verilmiştir. Bununla birlikte, AI-2 ile gıda bozulmasında Gram pozitif bakteriler tarafından üretilen AIP'ler hakkında bilgi bulunmamaktadır. Donmuş, vakum paketli ve modifiye atmosfer paketli pastörize süt, et ve balık ürünlerindeki QS sinyal bileşenlerinin varlığı, mevcut olan koruma tedbirlerinin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır.

**Tablo 1:** Quorum Sensing ile üremeleri regüle edilen fenotipler ve oluşan gıda bozulmaları

*Table 1: Phenotypes with growth regulated by quorum sensing and related food spoilage*

Organizma	Ürün	Sinyale bağımlı fenotipler	Sinyal molekülü	Referans
<i>Pseudomonas fluorescens</i> 395	Süt	Proteolitik	C4-HSL ve 3OCB-HSL	1
<i>Serratia proteonaculans</i> suş B5a	Süt	Lipolitik Proteolitik	3-oxo-C6-HSL	15
<i>Pseudomonas phosohorem</i> ve <i>Aeromonas</i> spp.	Morina filetoları	Kitinolitik	3-hidroksi-C8-HSL	23
<i>Pectobacterium</i> sp. A2JM	Fasülye filizleri	Pektinolitik Proteolitik	3-oxo-C6-HSL	56
<i>Serratia plymuthica</i> RVH1	Sebzeler	Kitinaz ve Proteaz aktv. Biyofilm oluşumu	3-oxo-C6-HSL ve C6-HSL	72
<i>Pseudomonas</i> spp.	Et	Proteolitik	AHLler	35
<i>Photobacterium phosphoreum</i> ve <i>Aeromonas</i> spp.	Morina filetoları	Kitinolitik	3-hidroksi-C8-HSL	23

## 5. Çoğunluk Algılama ve Biyofilm Oluşumu

Biyofilm; mikroorganizmaların birbirleriyle, buldukları yüzeylere veya buldukları yüzeylerden daha alt tabakalara yani ara yüzeylere geri dönüşümsüz olarak tutunmalarını sağlayan, aynı zamanda büyüme oranı ve gen transkripsiyonuna bağlı olarak farklı fenotipik özellikler kazanarak salgıladıkları Extracellular Polymeric Substance (EPS) / hücre dışı polimerik madde matriksi olarak adlandırılmaktadır (60). Oluşumunda QS'in de rol aldığı düşünülen biyofilmde EPS içinde gömülü olarak canlılıklarını sürdürebilen mikroorganizmalar, immun sistem elemanlarından, antibiyotiklerden, patojenlerin üretmiş olduğu antimikrobiyal ürünlerden, fiziksel, kimyasal ve biyolojik streslerden korunmaktadır (45). Biyofilm içindeki bakterilerin antibiyotiklere karşı 1000 kat daha dirençli olduğu, farklı mikroorganizmaların ise yaşadıkları çevrede planktonik formlarına göre daha fazla hayatta kalma ve büyüme şansına sahip olduğu bildirilmektedir (32).

Biyofilm oluşumunun tüm aşamalarında rol alan QS ile, olgunlaşmış bir biyofilmde, besin ihtiyacı ve kaynakların yeterliliğine göre uyum sağlamak için popülasyon yoğunluğu ve metabolik aktivite düzenlenmektedir. Biyofilmdeki bakteriler, serbest yaşayan aynı soydaki planktonik bakterilerden farklı transkripsiyonel programlara sahiptir (6). Bakteriler, çevrelerinde yer alan diğer bakteri hücrelerini biyofilm oluşturma yönünde uyarabilmek için,

ortama küçük, diffuze olabilen moleküller yaymaktadır. Böylece QS, bakteriyel populasyonun davranışlarını kontrol etmektedir (18). Bu aşamada gerçekleşen yüzeye tutunma, kimyasal bağlanmadan ziyade elektrostatik bir etkileşimle olduğu için geri dönüşümlüken, hücrelerin bazılarının daha sıkı bağ kurmak amacıyla bazı yapılar oluşturması sonucu biyofilmin diğer bir basamağı olan geri dönüşümsüz bağlanmaya geçilebilmektedir (16). EPS üretimi ile bakterilerin yüzeye geri dönüşümsüz bağlanması, membrana bağlı uyarıcı proteinlerin uyarılması sonucu şekillenmektedir. Böylelikle hücreler arası köprüler kurularak bakteri kümeleri oluşmaktadır (31). Bakteriler biyofilm bileşiminde bulunan Biyofilm Associated Protein (BAP) / Birleşmiş Protein yapısı ile yüzeye kolonize olabilmekte ve burada sürekli kalabilmektedir (67). Tutunma sonrasında, biyofilm oluşturma yönünde farklılaşmanın başlaması, QS sisteminden gelen sinyallere bağlı olarak şekillenmektedir. QS ile bakteriler çevrelerindeki bakteri popülasyon yoğunluğunu belirlemekte ve yüzeye tutunan her bakteri ortama sinyal veren bir molekül salgılamaktadır. Yüzeye tutunan bakterilerin sayısı arttıkça, bu sinyalin lokal konsantrasyonları da artmaktadır. Bu sinyal molekülünün (AI) konsantrasyonundaki artış ile birlikte biyofilm oluşumuna yönelik bir dizi işlem başlatılmış olmaktadır. Hücre yoğunluğuna bağlı olarak QS, küçük işaret moleküllerinin birikimine yanıt verip, ortamı tarayıp salınımında bulunmakta, bu tür etkileşimler sonucunda da bir grup hedef gen regülasyonu ile belirli bir sinyal yoğunluğuna erişildiğinde bazı genlerin ekspresyonu sağlanmaktadır (19). Sonuçta oluşan biyofilm ile sağlanan izole ortam, bakterinin yer aldığı ekstraselüler matriksten ayrılmasına engel olmaktadır. Biyofilm içi popülasyon yoğunluğu arttığında ise bakteriler biyofilm tabakasından ayrılarak ortama salınabilmektedir. Stafilkokların polisakkarit intraselüler adezin üretimini azaltmak için AI-2 sinyallerini kullandığı ve böylelikle bakterilerin biyofilmden ayrılmasına izin verdiği düşünülmektedir. Ayrıca hücre yoğunlukları yüksek olduğunda, çekirdek algılama kontrolü altında olan deterjan özelliklerine sahip kısa peptitler, biyofilmdeki bakterilerin ortama verilmesi için kullanılmaktadır. Biyofilmdeki bakteriler, bakteri popülasyonu genişlerken planktonik bakteriler için sürekli bir kaynak sağlamaktadır (46). Süt, et ve balık ürünlerinden sıklıkla izole edilen *Hafnia alvei* (73)'nin biyofilm oluşumunda önemli bir potansiyele sahip olduğu Viana ve ark. (72) tarafından rapor edilmiştir. *Vibrio cholerae* ve *Serratia liquefaciens* sinyal moleküllerinin EPS ve biyofilm oluşumu için gerekli olan hücre birikimini kontrol ettiği görüşünün aksine Van Houdt ve ark. (71), gıda işleme ortamından izole edilen Gram negatif bakterilerde QS üretimi ile biyofilm oluşumu arasında bir korelasyon olmadığını bildirmiştir. Biyofilmlerdeki sinyal moleküllerinin tespit edilmesine rağmen QS'in henüz biyofilm oluşumundaki rolü kesin olarak açıklanamamaktadır. Biyofilmler, gıdanın işlendiği ortamlarda bulunan inatçı bir problem olup QS'in inhibe edilmesi ile biyofilm oluşumu önlenmektedir. Böylece gıda bozulmaları geciktirilerek gıda üretimi ve güvenliği için faydalı olunabilecektir (4).

## 6. Biosensörler ile Gıdada Çoğunluk Algılama Sinyallerinin Tespiti

QS sinyal molekülleri; hücreden ari süpernatant (cell-free supernatant), gıda örneği özütleri ile gıdadan izole edilmiş bakterilerin süpernatantında (spent culture supernatant) tespit edilebilmektedir (2). Yüksek performanslı sıvı kromatografi-MS, gaz kromatografi-MS ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi gibi kütle spektrometrisi (MS) kullanılarak daha önce tanımlanmış AHL'lerin yapıları belirlenmiştir (12). Ancak farklı AHL tiplerine spesifik geliştirilen biosensörler sayesinde ölçümü daha kolay, ekonomik ve hızlı bir hale gelmiştir. Biosensörler; sadece eksojen AHL'lerin varlığında fenotipik bir yanıtı kodlayan haberci bir genin ekspresyonunu düzenleyen soydaş bir hedef promotörüyle (genellikle soydaş LuxI sentazın promotörü) klonlanmış fonksiyonel bir LuxR ailesi proteininden oluşmaktadır. Sinyal moleküllerini üretmeyip onların eşlenik reseptörlerine sahiptir (63).

## 7. Çoğunluk Algılama İnhibitörlerinin Gıda Endüstrisinde Kullanımı

Günümüzde QS sistemine müdahale etme amacı ile bakterilerin, AI aktivite blokajında QS inhibitörleri (QSI)'nin ve sinyal moleküllerini parçalamada ise Quorum Quenching (QQ) enzimlerinin kullanıldığına dair bulgular mevcuttur (57). Yakın geçmişe ait bu stratejilerin uygulanabilirliğinin test edildiği çalışmalar bakteriyel patojenitenin azaltılması, biyofilm oluşumunun minimize edilmesi, antimikrobiyal ajanlara ve makrofajlara karşı duyarlılığın artırılması yönünde umut verici sonuçlar vermektedir. Bazı fırsatçı insan ve bitki patojenlerindeki virulans faktörlerinin

regülasyonuna AHL'lerin katılması, spesifik olarak AHL iletişimini bloke eden bileşenlerin yoğun olarak araştırılmasının önünü açmıştır. Hücreler arası QS'in engellenmesinde önemli bir yaklaşım olan QQ, özellikle klinik mikrobiyoloji ve gıda mikrobiyolojisinde istenmeyen mikrobiyal gelişim ve biyofilm oluşumunun bertaraf edilmesi açısından oldukça önemlidir. QS mekanizmasının işleyişinin engellenmesi amacı ile (a) QS reseptör inaktivasyonu, (b) sinyal sentezi inhibisyonu, (c) sinyal degradasyonu ile (d) sinyal blokajı'nın hedeflendiği stratejiler bulunmaktadır (36).

QS reseptör inaktivasyonunda; flavonoidlerin QS reseptörlerine bağlanması sonrası *P. aeruginosa*'nın virulans gen ekspresyonunda belirgin azalma görüldüğü, böylelikle etkenin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklerin terapötik dozlarının azaltılabildiği belirlenmiştir (11). Bu tür reseptör inhibitörlerinde karşılaşılan en önemli sorunun, bu maddelerin alkali ortamda yapılarının instabil hale gelmesi ve degrades olması olduğu bildirilmiştir (36). Sinyal sentezi inhibisyonuna ilişkin olarak; AHL aracılı virülans faktörlerinin inhibe edilmesi ile ökaryotik hücrelerdeki patolojik hasarın azaltılması hedef alınmıştır (65). Sinyal degradasyonu; QS sinyallerinin parçalanmasında (enzimatik QQ) sinyal moleküllerini parçalayan enzimler (1) lactonase enzimleri (lactonase aracılı QQ), (2) acylase enzimleri (acylase aracılı QQ) ile (3) oxydoreductase enzimleri (oxydoreductase aracılı QQ) olmak üzere 3 kategoride incelenmektedir (70). Bunlar içerisinde özellikle, AHL lactonase' ların antibiyotiklere karşı bakteriyel duyarlılığı artırıp, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin üremesini etkilemediği belirlenmiştir (14, 28). Bu enzimin ayrıca *P. aeruginosa*'nın (59), ve karideslerde *Vibrio parahaemolyticus*'un biyofilm oluşturmasının önlenmesi (66) ile balıklarda *Aeromonas hydrophila* enfeksiyonunun engellenmesinde kullanıldığı bildirilmiştir (41). İnsan hekimliğinde problem yaratan *P. aeruginosa* ile *S. aureus*'un inhibisyonuna yönelik olarak hedef antikör kullanımı ile QS sinyal blokajı (39); ayrıca anti QS ajanları ile antibiyotiklerin kombine kullanıldığı ve bu iki etken maddenin sinerjistik etkisinin olduğu tespit edilmiştir (24).

QS inhibitörlerinden biri olan Avustralya kırmızı algı (*Delisea pulchra*) tarafından sentezlenen halojenlenmiş furanonlar AHL reseptör proteinlerine müdahale ederek sinyal sentezinin blokajına neden olmaktadır (43). Bu bileşenlerin uygulanması ile, AHL tarafından regüle edilen *P. aeruginosa* ve *Serratia liquefaciens* virulans faktörlerinin ekspresyonu engellenerek biyofilm oluşumu azaltılmıştır (33). Halojenlenmiş furanonların sitotoksik özellikleri ve kimyasal olarak kararsız yapıda olmaları, diğer doğal kaynaklarda toksik olmayan başka QS inhibitörlerinin aranmasına neden olmuştur. Biyolojik olarak aktif bileşenlerin araştırılmasında en umut verici olanlardan biri, geleneksel tedavide kullanılan bitkilerdir (34). 2015 yılında Truchado ve ark (68) tarafından yapılan bir çalışmada, bitkilerde sağlığa yararlı ve antimikrobiyal aktivitesi olduğu bilinen bazı fitokimyasalların subletal konsantrasyonlarda QS inhibitör aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir. Benzer şekilde Duarte ve ark (20) tarafından kişniş esansiyel yağı ile bu yağ içerisinde en yüksek düzeyde bulunan linaloolun *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli* üzerinde antimikrobiyal aktivitesinin yanısıra biyofilm oluşumunu engellenmesi ve oluşan biyofilmin dağılmasının sağlaması üzerinde etkili olduğu ortaya konulmuştur. Baharat ve çeşni olarak yaygın kullanım alanı bulan vanilyanın da bakteriyel QS'i inhibe edebildiği tespit edilmiştir (13). 2008 yılında Girennavar ve ark (27) tarafından greyfurt suyundan elde edilen doğal furokumarinlerin, AI-1 ve AI-2 aktivitesi ve *Salmonella* Typhimurium, *Escherichia coli* ile *P. aeruginosa* tarafından oluşturulan biyofilmlerin potansiyel inhibitörü olarak davrandıkları rapor edilmiştir. Bu durum greyfurt suyunun, halojenlenmiş furonanalara alternatif olarak mikrobiyal QS'de hedef strateji geliştirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca insanlarda bulunan bazı hormonların da mikroorganizmalar üzerine inhibisyon etkisi ve QS'i baskılayıcı durumlarının olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)'nin QS mekanizmasının insan vücudunda sentezlenen hormonlar ile çapraz etkileşimi olduğu gösterilmiştir (1). QS inhibitör bileşenlerinin bitkilerden bu çeşitlilikte elde edilebiliyor olması gıda koruma yönünden oldukça umut vericidir. QS inhibitörleri, gıda kaynaklı bakterilerin gıda yüzeylerinde kolonizasyonu, toksin oluşumu ve çoğalmasını engellemektedir. Bununla birlikte, QS inhibitörlerinin doğal oluşu, toksikolojik etkilerinin ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir.

## 8. Sonuç

Biyokimyasal değişiklikler ve mikrobiyal aktivite sonucu oluşan gıda bozulması karmaşık bir süreçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, önceleri sadece mikrobiyal virulans ve patojenite ile ilgili olduğu düşünülen QS'in, gıda



bozulmasında da önemli bir role sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Gram negatif bakteriler ile ilişkili AHL ve AI-2 temelli QS sistemleri farklı gıda ekosistemlerinde tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Gram pozitif bakterilerin oynadığı rolün tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. QS inhibitörlerinin gıda güvenliğinin sağlanması ve raf ömrünün uzatılması için gıda koruyucusu olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır. Mikroorganizmalar arası QS’de olumlu ve olumsuz tüm etkenler göz önüne alındığında, tıp alanında ve gıda endüstrisinde patojen ve gıda bozulmasına yol açan mikroorganizmaların inhibisyonunun sağlanması ve yeni antimikrobiyel maddelerin geliştirilmesi için mikroorganizmalara ait QS ve inhibisyon sistemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Makalenin yazarları arasında bu derleme çalışması kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Yazar Katkısı Beyanı

Fikir/kavram: Ayşegül Eyigör

Deney tasarımı: Seran Temelli

Denetleme/Danışmanlık: Ayşegül Eyigör

Veri toplama: Gonca Tülüce

Veri analizi ve yorum: Seran Temelli

Kaynak taraması: Gonca Tülüce

Makalenin yazımı: Gonca Tülüce, Seran Temelli, Ayşegül Eyigör

Eleştirel inceleme: Ayşegül Eyigör

### Kaynaklar

1. **Açıkgöz E** (2012): *Quorum quenching*. Orlab Online Mikrobiyol Derg TR, **10**, 27-44.
2. **Ammor MS, Michaelidis C, Nychas EGJ** (2008): *Insights into the role of quorum sensing in food spoilage*. J Food Prot, **71**, 1510-1525.
3. **Andersson RA, Eriksson ARB, Heikinheimo R, Mäe A, Pirhonen M, Kõiv V, Hyytiäinen H, Tuikkala A, Palva ET** (2014): *Quorum sensing in the plant pathogen Erwinia carotovora subsp. carotovora: the role of expR Ecc*. Mol Plant Microbe Interact, **13**, 384-393.
4. **Annous BA, Fratamico PM, Smith JL** (2009): *Quorum sensing in biofilms: why bacteria behave the way they do*. J Food Sci, **74**, 24-37.
5. **Antunes LC, Ferreira RB** (2009): *Intercellular communication in bacteria*. Crit Rev Microbiol, **35**, 69-80.
6. **Asad S, Opal SM** (2008): *Bench-to-bedside review: quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection*. Crit Care, **12**, 236-246.
7. **Bai AJ, Rai VR** (2011): *Bacterial quorum sensing and food industry*. Compr Rev Food Sci Food Saf, **10**, 184-194.
8. **Barriuso J, Hogan DA, Keshavarz T, Martinez MJ** (2018): *Role of quorum sensing and chemical communication in fungal biotechnology and pathogenesis*. FEMS Microbiol Rev, **42**, 627-638.
9. **Bassler B** (2010): *Bonnie Bassler (Princeton) Part 1: Bacterial Communication via Quorum Sensing*. [https://www.youtube.com/watch?time\\_continue=17&v=saWSxLU0ME8&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?time_continue=17&v=saWSxLU0ME8&feature=emb_logo) (date accessed: 01 09 2020)
10. **Blana V, Stamatiou A, Michaelidis C, Stergiou V, Nychas EGJ** (2007): *Qualitative evaluation of QS compounds produced in pork and beef samples at different storage conditions; possible effect on kinetic characteristics on spoilage bacteria*. Athens, Greece: Second Panhellenic Congress: Biotechnology and Food Technology.
11. **Capilato JN, Philippi SV, T. Reardon, McConnell, Oliver DC, Warren A, Adams JS, Wu C, Perez LJ** (2017): *Development of a novel series of non-natural triaryl agonists and antagonists of the Pseudomonas aeruginosa LasR*

- quorum sensing receptor*. *Bioorg Med Chem*, **25**, 153-165.
- 12. Cataldi TR, Bianco G, Palazzo L, Quaranta V** (2007): *Occurrence of N-acyl-L-homoserine lactones in extracts of some gram-negative bacteria evaluated by gas chromatography–mass spectrometry*. *Anal Biochem*, **361**, 226-235.
- 13. Choo JH, Rukayadi Y, Hwang JK** (2006): *Inhibition of bacterial quorum sensing by vanilla extract*. *Lett Appl Microbiol*, **42**, 637-641.
- 14. Chow JY, Yang Y, Tay SB, Chua KL, Yew WS** (2014): *Disruption of biofilm formation by the human pathogen acinetobacter baumannii using engineered quorum-quenching lactonases*. *Antimicrob Agents Chemother*, **58**, 1802-1805.
- 15. Christensen AB, Riedel K, Eberl L, Flodgaard LR, Molin S, Gram L, Givskov M** (2003): *Quorum sensing-directed protein expression in Serratia proteamaculans B5a*. *Microbiology*, **149**, 471-483.
- 16. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR** (2004): *Biofilm in implant infections: its production and regulation*. *Int Journal of Artificial Organs*, **28**, 1062-1068.
- 17. Czajkowski R, Jafra S** (2009): *Quenching of acyl-homoserine lactone-dependent quorum sensing by enzymatic disruption of signal molecules*. *Acta Biochim Pol*, **56**, 1-16.
- 18. Davies D** (2003): *Understanding biofilm resistance to antibacterial agents*. *Nat Rev Drug Discov*, **2**, 114-122.
- 19. Dong YH, Zhang LH** (2005): *Quorum sensing and quorum-quenching enzymes*. *J Microbiol*, **43**, 101-109.
- 20. Duarte A, Luis A, Oleastro M, Domingues FC** (2016): *Antioxidant Properties of coriander essential oil and linalool and the irpotential to control Campylobacter spp*. *Food Control*, **61**, 115-122.
- 21. Eickhoff MJ, Bassler BL** (2018): *SnapShot: Bacterial Quorum Sensing*. *Cell*, **174**, 1328-1328.
- 22. Federle MJ, Bassler BL** (2003): *Interspecies communication in bacteria*. *J Clin Invest*, **112**, 1291-1299.
- 23. Flodgaard LR, Dalgaard P, Andersen JB, Nielsen KF, Givskov M, Gram L** (2005): *Nonbioluminescent strains of Photobacterium phosphoreum produce the cell-to-cell communication signal N-(3-hydroxyoctanoyl)homoserine lactone*. *Appl Environ Microbiol*, **71**, 2113-2120.
- 24. Fong J, Yuan M, Jakobsen TH, Mortensen KT, May Santos MSD, Chua SL, Yang L, Tan CH, Nielsen TE, Givskov M** (2017): *Disulfide bond-containing ajoene analogues as novel quorum sensing inhibitors of Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Chem*, **60**, 215-227.
- 25. Gram L, Christensen AB, Ravn L, Molin S, Givskov M** (1999): *Production of acylated homoserine lactones by psychrotrophic members of the Enterobacteriaceae isolated from foods*. *Appl Environ Microbiol*, **65**, 3458-3463.
- 26. Gram L, Ravn L, Rasch M, Bruhn JB, Christensen AB, Givskov M** (2002): *Food spoilage interactions between food spoilage bacteria*. *Int J Food Microbiol*, **78**, 79-97.
- 27. Girenavar B, Cepeda ML, Soni KA, Vikram A, Jesudhasan P, Jayaprakash GK, Pillai SD, Patil BS** (2008): *Grapefruit juice and its furocoumarin inhibits autoinducer signaling and biofilm formation in bacteria*. *Intl J Food Microbiol*, **125**, 204-208.
- 28. Guendouze A, Plener L, Bzdrenga J, Jacquet P, Remy B, Elias M, Lavigne JP, Daude D, Chabriere E** (2017): *Effect of quorum quenching lactonase in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa and comparison with quorum sensing inhibitors*. *Front Microbiol*, **8**, 227.
- 29. Gülgör G, Korukluoğlu M** (2014): *Mikroorganizmalar Arasında Çoğunluk Algılanması (Quorum Sensing)*. *J Agr Fac Uludag Univ*, **28**, 83-92.
- 30. Gün İ, İkinci FY** (2009): *Biyofilmler: yüzeylerdeki mikrobiyal yaşam*. *GIDA*, **34**, 165-173.
- 31. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P** (2004): *Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases*. *Nat Rev Microbiol*, **2**, 95-108.
- 32. Hassan A, Usman J, Kaleem F, Omair M, Khalid A, Iqbal M** (2011): *Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates*. *Braz J Infect Dis*, **15**, 305-311.
- 33. Hentzer M, Riedel K, Rasmussen TB, Heydorn A, Andersen JB, Parsek MR, Rice SA, Eberl L, Molin S, Hoiby n, Kjellberg S, Givskov M** (2002): *Inhibition of Pseudomonas aeruginosa quorum sensing biofilm bacteria by a halogenated furanone compound*. *Microbiology*, **148**, 87-102.
- 34. Jamuna Bai A, Rai VR, Pradeepa VS** (2011): *Evaluation of the antimicrobial activity of three medicinal plants*

of South India. *Malays J Microbiol*, **7**, 14-18.

**35. Jay JM, Vilai JP, Hughes ME** (2003): *Profile and activity of the bacterial biota of ground beef held from freshness to spoilage at 5-7 °C*. *Int J Food Microbiol*, **81**, 105-111.

**36. Jiang Q, Chen J, Yang C, Yin Y, Yao K** (2019): *Quorum Sensing: A Prospective Therapeutic Target for Bacterial Diseases*. *Hindawi BioMed Res Int*, **2019**, 1-15.

**37. Jorgensen LV, Huss HH, Dalgaard P** (2000): *The effect of biogenic amine production by single bacterial cultures and metabiosis on cold-smoked salmon*. *J Appl Microbiol*, **89**, 920-934.

**38. Karaboz İ, Sukatar A** (2004): *Bakterilerde sosyal davranışlar (bakterilerde iletişim mekanizmaları)*. *Orlab On-Line Mikrobiyol Derg*, **2**, 23-32.

**39. Koul S, Prakash J, Mishra A, Kalia VC** (2016): *Potential emergence of multi-quorum sensing inhibitor resistant (MQSIR) bacteria*. *Indian J Microbiol*, **56**, 1-18.

**40. Liu M, Gray JM, Griffiths MW** (2006): *Occurrence of proteolytic activity and N-acyl-homoserine lactone signals in the spoilage of aerobically chill-stored proteinaceous raw foods*. *J Food Protect* **69**, 2729-2737.

**41. Liu W, Ran C, Liu Z, Gao Q, Xu S, Ringø E, Myklebust R, Gu Z, Zhou Z** (2016): *Effects of dietary Lactobacillus plantarum and AHL lactonase on the control of Aeromonas hydrophila infection in tilapia*. *Microbiologyopen*, **5**, 687-699.

**42. Lu L, Hume ME, Pillai SD** (2004): *Autoinducer-2-like activity associated with foods and its interaction with food additives*. *J Food Protect*, **67**, 1457-1462.

**43. Manefield M, Rasmussen TB, Hentzer M, Andersen JB, Steinberg P, Kjellberg S, Givskov M** (2002): *Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover*. *Microbiology*, **148**, 1119-1127.

**44. Mukherjee S, Moustafa D, Smith CD, Goldberg JB, Bassler L** (2017): *The RhlR quorum-sensing receptor controls Pseudomonas aeruginosa pathogenesis and biofilm development independently of its canonical homoserine lactone autoinducer*. *PLOS Pathog*, **2017**, 13:e1006504.

**45. Nouraldin AAM, Baddaour MM, Harfous AH, Essa AAM** (2016): *Bacteriophage-antibiotic synergism to control planktonic and biofilm producing clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. *Alexandria J Med*, **52**, 99-105.

**46. Novick RP** (2003): *Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence*. *Mol Microbiol*, **48**, 1429-1449.

**47. Nychas GJE, Douglas LM, Sofos JN** (2007): *Meat, poultry, and seafood*, 105-140. In: Doyle MP, Beuchat LR (Ed). *Food microbiology: fundamentals and frontiers*. Washington DC: ASM Press.

**48. Olson ME, Todd DA, Schaeffer CR, Paharik AE, Van Dyke MJ, Büttner H, Dunman PM, Rohde H, Cech NB, Fey PD, Horswill AH** (2014): *Staphylococcus epidermidis agr quorum-sensing system: signal identification, cross talk, and importance in colonization*. *J Bacteriol*, **196**, 3482-3493.

**49. Padder SA, Prasad R, Shah AH** (2018): *Quorum sensing: a less known mode of communication among fungi*. *Microbiol Res*, **210**, 51-58.

**50. Papenfort K, Bassler BL** (2016): *Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria*. *Nat Rev Microbiol*, **14**, 576-588.

**51. Pinto UM, de Souza VE, Martins ML, Vanetti MCD** (2007): *Detection of acylated homoserine lactones in gram-negative proteolytic psychrotrophic bacteria isolated from cooled raw milk*. *Food Control*, **18**, 1322-1327.

**52. Podbielski A, Kreikemeyer B** (2004): *Cell density-dependent regulation: basic principles and effects on the virulence of Gram-positive cocci*. *Int J Infect Dis*, **8**, 81-95.

**53. Pottathil M, Lazazzera B** (2003): *The extracellular Phr peptide-Rap phosphatase signaling circuit of Bacillus subtilis*. *Front Biosci*, **8**, 32-45.

**54. Ragaert P, Devlieghere F, Debevere J** (2007): *Role of microbiological and physiological spoilage mechanisms during storage of minimally processed vegetables*. *Postharvest Biol Technol*, **44**, 185-194.

**55. Rasch M, Rasmussen TB, Larsen TO, Givskov M, Gram L** (2005): *Effect of quorum sensing inhibitors on food spoilage*, 42-43 [abstract]. In: Institute of Food Technologists Annual Meeting. Chicago: Institute of Food Technologists.

**56. Ravn L, Christensen AB, Molin S, Givskov M, Gram L** (2003): *Influence of food preservation parameters and*

*associated microbiota on production rate, profile and stability of acylated homoserine lactones from food-derived Enterobacteriaceae.* Int J Food Microbiol, **84**, 145-156.57

**57. Rémy B, Mion S, Plener L, Elias M, Chabrière E, Daudé D** (2018): *Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective.* Front Pharmacol, **9**, 203.

**58. Schuster M, Sexton D, Diggle S, Greenberg E** (2013): *Acyl-homoserine lactone quorum sensing: from evolution to application.* Annu Rev Microbiol, **67**,43-63.

**59. Sakr MM, Aboshanab KM, Elkhatib WF, Yassien MA, Hassouna NA** (2018): *Overexpressed recombinant quorum quenching lactonase reduces the virulence, motility and biofilm formation of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolates.* Appl Microbiol Biotechnol, **102**, 10613-10622.

**60. Shunmugaperumal, T** (2010): *Biofilm Eradication and Prevention: A Pharmaceutical Approach to Medical Device Infections*, John Wiley and Sons, Inc.

**61. Smith JL, Fratamico PM, Novak JS** (2004): *Quorum sensing: a primer for food microbiologists.* J Food Protect, **67**, 1053-1070.

**62. Soni KA, Jesudhasan P, Cepeda M, Widmer K, Jayaprakasha GK, Patil BS, Hume ME, Pillai SD** (2008): *Identification of ground beef-derived fatty acid inhibitors of autoinducer-2 based cell signaling.* J Food Protect, **71**, 134-138.

**63. Steindler L, Venturi V** (2007): *Detection of quorum-sensing N-acyl homoserine lactone signal molecules by bacterial biosensors.* FEMS Lett Microbiol, **266**, 1-9.

**64. Stepaniak L** (2004): *Dairy enzymology.* Int J Dairy Technol, **57**, 153-171.

**65. Tomioka H, Sano C, Tatano Y** (2017): *Host-directed therapeutics against mycobacterial infections*, Curr Pharm Des, **23**, 2644-2656.

**66. Torres M, Reina JC, Fuentes-Monteverde JC, Fernández G, Rodríguez J, Jiménez C, Llamas I** (2018): *AHL-lactonase expression in three marine emerging pathogenic Vibrio spp. reduces virulence and mortality in brine shrimp (Artemia salina) and Manila clam (Venerupis philippinarum).* PLoS One, **13**, ID e0195176.

**67. Tormo MA, Marti M, Valle J, Manna AC, Cheung AL, Lasa I, Penadés JR** (2005): *SarA is an essential positive regulator of Staphylococcus epidermidis biofilm development.* J Bacteriol, **187**, 2348-2356.

**68. Truchado P, Larrosa M, Castro-Ibanez I, Allende A** (2015): *Plant food extracts and phytochemicals: their role as quorum sensing inhibitors.* Trends Food Sci Technol, **43**, 189-204.

**69. Turovskiy Y, Kashtanov D, Paskhover B, Chikindas ML** (2007): *Quorum sensing: fact, fiction, and everything in between.* Adv Appl Microbiol, **62**, 191-234.

**70. Vadakkan K, Choudhury AA, Gunasekaran R, Hemapriya J, Vijayanand S** (2018): *Quorum sensing intervened bacterial signaling: Pursuit of its cognizance and repression.* J Genet Eng Biotechnol, **16**, 239-252.

**71. Van Houdt R, Aertsen A, Jansen A, Quintana AL, Michiels CW** (2004): *Biofilm formation and cell-to-cell signaling in gram-negative bacteria isolated from a food processing environment.* J Appl Microbiol, **96**, 177-184.

**72. Viana ES, Campos MEM, Ponce AR, Mantovani HC, Vanetti MCD** (2009): *Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in Hafnia alvei isolated from raw milk.* Biol Res, **42**, 427-436.

**73. Vivas J, Padilla D, Real F, Bravo J, Grasso V, Aacosta F** (2008): *Influence of environmental conditions on biofilm formation by Hafnia alvei strains.* Vet Microbiol, **129**, 150-155.

**74. Williams P** (2007): *Quorum sensing, communication and cross-kingdom signaling in the bacterial world.* Microbiology, **153**, 3923-3938.