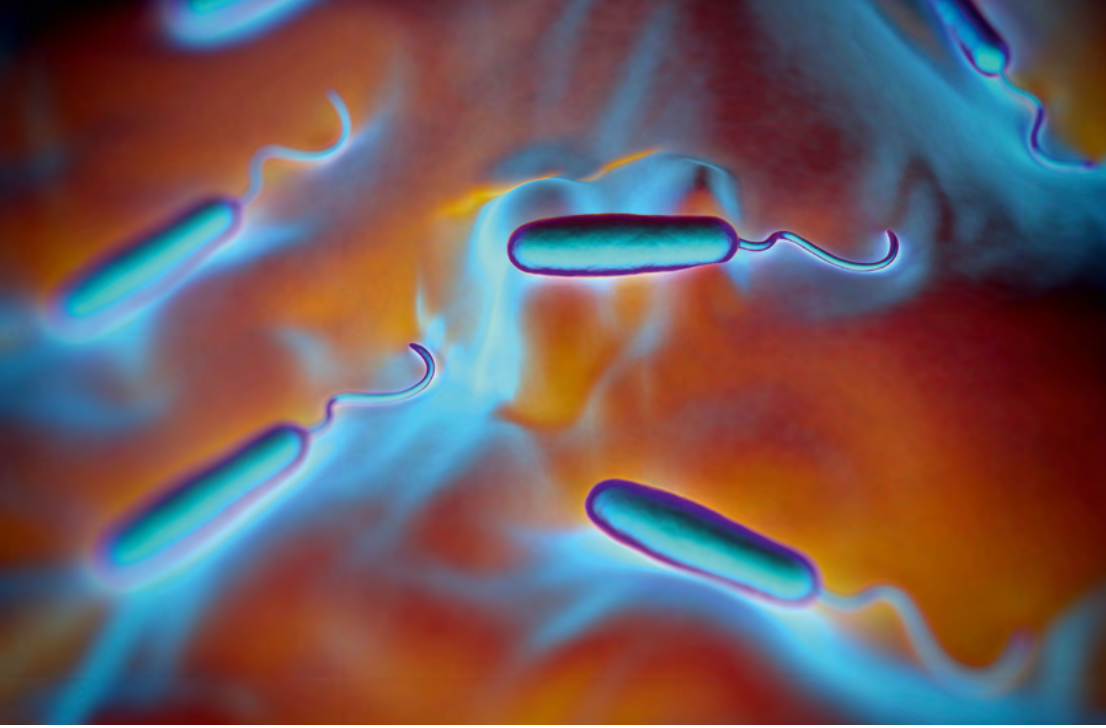


Bakteriler Konuşuyor mu?

Herkes bakterilerin basit ve ilkel canlılar olduğunu düşünür. Ancak unuttuğumuz bir şey var ki, bakteriler beş yüz milyon yıldır Dünya'da, bizler ise en iyi ihtimalle iki yüz bin yıldır. Son 15-20 yıldır yapılan araştırmalarla bakterilerin hiç de "asosyal" ve "bencil" canlılar olmadığı, birbirleriyle birkaç dille birden konuştukları, kendi içlerinde bir demokrasilerinin olduğu, hatta birbirlerinin konuşmalarını "dinleyip" birbirlerine komplolar kurdukları anlaşılmış. Bakteri hücreleri arasındaki bu iletişim mekanizması "Yeterli Yoğunluğu Algılama" (Quorum Sensing, QS) olarak biliniyor. Bu sayede bakteriler birbirleriyle iletişim kuruyor, hücre sayılarını kontrol edebiliyor, fizyolojik ve patojenik (hastalık yapma) özelliklerini değiştirebiliyorlar.





Okyanusların Derinliklerinden, Laboratuvarlara

“Yeterli Çoğunluğu Algılama” mekanizmasının hikâyesi Pasifik Okyanusu’nun derinlerinde yaşayan, ahtapotların Sepiolidae ailesine ait Hawaii kısa kuyruklu kalamarı (*Euprymna scolopes*) denen ilginç bir hayvanla başlıyor. Gececi olan bu canlıyı ilginç kılan şey, karnında taşıdığı ışık yayan bir organ. Geceleri avlanmak için ışığa ihtiyaç duyan bu kalamar, aynı zamanda Ay’dan gelen ışığın açısına ve miktarına göre kendi ışığını ayarlayıp denizde gölge oluşturmamaya çalışıyor, çünkü avlayacağı canlılar onu gölgesinden tanıyıp kaçabilir veya kendisi av olabilir. Bu akıllı kalamarı tanımanın ileride neler getireceğini bilerek veya bilmeyerek, bir grup bilim insanı 1960’lı yıllarda kalamarın ışığı nasıl oluşturduğunu anlamaya çalışır ve ışığı oluşturan organın içine *Vibrio fischeri* adında bir bakterinin yerleşmiş olduğunu görür. Bakteri hücreleri kalamarın karnındaki bu organın içinde hayatını sürdürür ve karşılığında kalamara ışık üretir. Bakterinin bu organın içine kalamarın gelişim süreci içinde nasıl girdiği çok iyi bilinmemekle birlikte, doğuştan var olmadıkları, sonradan yerleştikleri biliniyor.

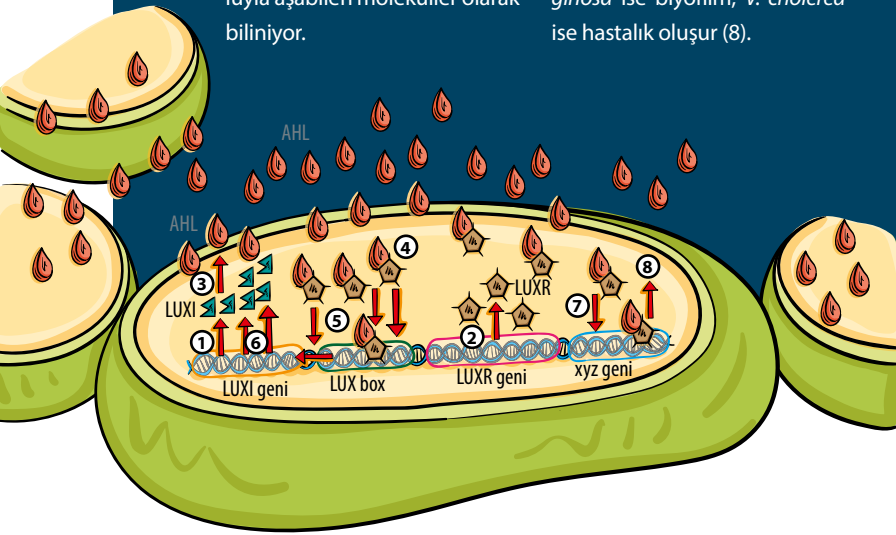
Serbest ortamda yaşayan *V. fischeri*’lerin ise ışık üretmediği görülmüş. Bunun sebebinin de, ışık üretiminin hücrenin toplam enerjisinin yarısından fazlasını alması nedeniyle, bakterinin yeterli besin kaynağı olmadan yani karşılıksız ışık üretmemesi ol-

duğu düşünülmüş. 1960’ların sonuna doğru ise sıvı kültür ortamlarında çoğaltılan *V. fischeri*’lerin ilginç bir özelliği görülmüş; ortamda belli bir yoğunlukta bakteri hücresi olunca ışık üretiyorlarmış. Bunun sebebini araştırmaya başlayan uzmanlar, 70’lerin başında bakterilerin otoindükleyici denen bir sinyal molekülü ürettiğini ve bu molekülden ortamda yeterince olunca bakterilerin ışık üretmeye başladığını saptamış. Ayrıca içinde bol otoindükleyici molekül bulunan ortamda az sayıda bakteri hücresi olsa da bakterilerin ışık ürettiği görülmüş. Yani *V. fischeri* ortamda ne kadar bakteri hücresi olduğunu anlayıp ona göre ışık üretiyor, çünkü tek başına ürettiği ışık miktarı çok az olduğundan ürettiği ışık hiçbir işe yaramayacak, hem de enerjisinin çoğunu kaybedecek. Üretilen ışığın bir işe yaraması için bakterilerin senkronize hareket etmesi gerekiyor. İşte bu, bakterilerin de sosyal varlıklar olduğunun, hatta bunun bir adım ötesinde aslında tek hücreli canlılar olarak değil, çok hücreli canlılar olarak anılmaları gerektiğine dair düşüncelerin ilk kanıtı olmuş. Bakterilerin çevrelerindeki kardeşlerinin sayısını algılayabilme mekanizmasına da böylece ilk defa “quorum sensing” (İngilizce quorum “yeterli çoğunluk”, sensing “algılama”) denmiş. *V. fischeri* tarafından üretilen otoindükleyici molekül ilk defa 1981 yılında Eberhard ve arkadaşları tarafından izole edilmiş ve bu sinyal molekülünün açıl homoserin lakton (AHL) yapısında olduğu gösterilmiş.

Gr(-) Bakterilerde İletişim Mekanizması

Gr(-) bakterilerde yeterli çoğunluğu algılama mekanizması AHL'ye bağlı olarak gerçekleşiyor, ayrıca LuxI ve LuxR adlı iki gen bölgesi de mekanizmadan sorumlu. Luxbox bölgesi, LuxI genini kontrol eden DNA dizisi; herhangi bir protein sentezi yok. LuxI geninin sentezlediği (1) LuxI proteini "otoindükleyici" görevi gören AHL'yi üretir (3). Ortamda yeterince bakteri varsa her biri AHL ürettiğinden ortamdaki AHL konsantrasyonu da haliyle fazla olur. Bu arada LuxR gen bölgesi de amaç görevi gören LuxR proteinini üretir (2). AHL'ler hücre zarını herhangi bir taşıyıcı protein olmadan yalnızca difüzyon yoluyla aşabilen moleküller olarak biliniyor.

Bu yüzden hücre içine girebilmelerinin tek şartı hücre dışında yüksek konsantrasyonda olmaları. İçeri giren AHL'ler hücre içinde LuxR proteiniyle birleşir (4). LuxR/AHL kompleksi DNA'da Luxbox bölgesine oturur (5) ve LuxI geninin sentezini artırır (6). Zaten bu yüzden bu moleküllere kendi kendini uyarıcı anlamında "otoindükleyici"ler deniyor. Son olarak da LuxR/AHL kompleksi asıl amaç olan ve senkronize yapılması gereken işlevlerini etkinleştirir (7). Etkileşen bu genlerin işlevleri organizmaya göre farklılıklar gösterir. Örneğin söz konusu olan bakteri *V. fischeri* ise ışık, *P. aeruginosa* ise biyofilm, *V. cholerae* ise hastalık oluşur (8).



Bu yüzden *V. fischeri* tarafından üretilen otoindükleyicilere AHL de deniyor. *V. fischeri*'nin yeterli çoğunluğu algılama olayında hangi genleri kullandığına dair ilk çalışmalar ise 1983 yılında Engebrecht ve arkadaşları tarafından yapılmış. Böylece *V. fischeri* ileride birçok bakteride gösterilecek olan yeterli çoğunluğu algılama mekanizmasının temel modelini oluşturmuş.

Önceleri yeterli çoğunluğu algılama mekanizmasının yalnızca *V. fischeri*'ye ait olduğu düşünülürken Nottingham Üniversitesi'nden yine çok ilginç bir haber gelmiş. 1990'ların başında Barrie Bycroft ve Paul Williams *Erwinia carotovora* adlı, bitkilerde hastalık yapan bir bakteriyle çalışmaktadır. Bugün elimizde bulunan beta laktamazlara karşı dirençli, penisilin türevi antibiyotiklerden olan karbapenemi diğer bakterilerle rekabet etmek için ürete-

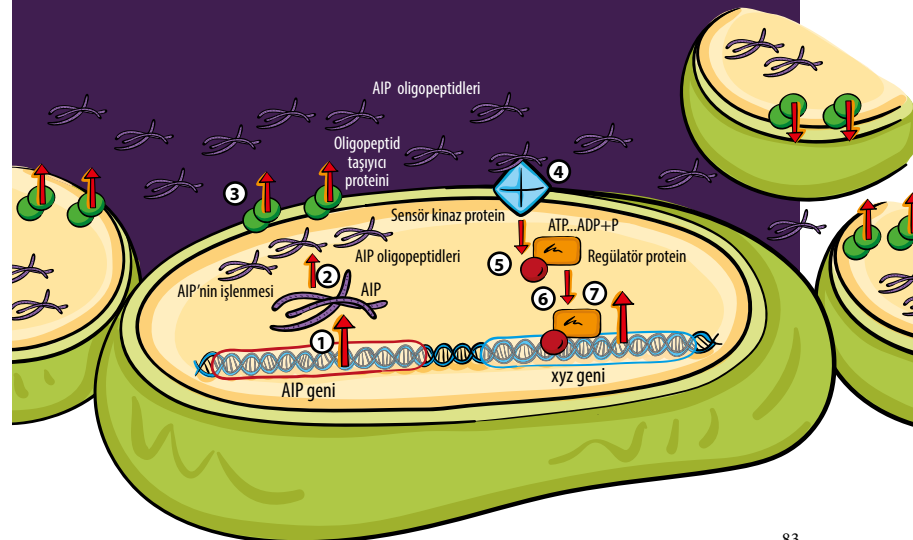


bilen *E. carotovora*'nın da, ancak ortamdaki kardeşlerinin sayısı belli bir yoğunluğa ulaştığında ürettiği görülmüş. Daha sonra yapılan çalışmalar *E. carotovora*'nın da *V. fischeri* gibi AHL ailesinden sinyal moleküllerine ihtiyaç duyduğunu göstermiş. 1991'de neredeyse aynı zamanda Gambello ve Igwesi, *Pseudomonas aeruginosa* adı verilen, normalde neredeyse her yerde bulunan ama özellikle bağışıklık sistemi iyi çalışmayan kişilerde görülen kistik fibrozis gibi hastalıkların ve zorlu hastane enfeksiyonlarının sebebi olan, hastanelerin başının belası patojen bir bakterinin de elastaz, hemolizin gibi virulans yani hastalık yapıcı faktörlerini yeterli çoğunluğu algılama mekanizmasıyla ürettiği görülmüş. Böylece yeterli çoğunluğu algılama mekanizmasının yalnızca *V. fischeri*'ye özgü olmadığı, daha sonra yapılan araştırmalarla birçok Gr(-) bakterinin bu mekanizmayı kullandığı ve çoğunda benzer moleküllerin ve genlerin yer aldığı bir mekanizma olduğu anlaşılmış. Yeterli çoğunluğu algılama mekanizması daha sonraki yıllarda Gr(+) bakterilerde de keşfedilmiş. Böylece iletişimin neredeyse tüm bakteri âleminde olduğu ortaya konulmuş.

Gr(+) Bakterilerde İletişim Mekanizması

Gr(+) bakterilerde yeterli çoğunluğu algılama mekanizması temelde işlevleri aynı olsa da işleyiş açısından farklı gerçekleşir. AIP otoindükleyici proteindir. AIP geni tarafından sentezlendikten sonra (1) birtakım işlemlerden geçerek (2) daha küçük parçalara bölünür. AIP, AHL'den farklı olarak hücre zarından rahatça geçemez, bu yüzden onu zarın dış tarafına atan taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyar (3). Ortamdaki bakteri sayısı fazla olduğunda, ortamdaki AIP yoğunluğu da artar.

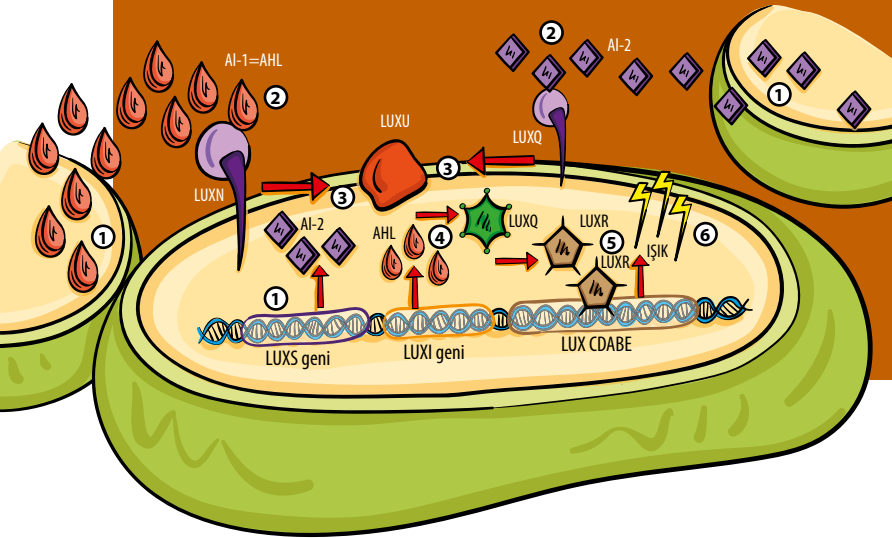
Böylece AIP zarın iç tarafıyla dış tarafını birbirine bağlayan kinaz proteinine bağlanır (4). Bu protein, düzenleyici proteine bir fosfat bağlar (5). Böylece etkinleşen düzenleyici protein, senkronize yapılacak olan işlem neyse ona ait genleri açar (6). Örneğin *Staphylococcus aureus*'ta toksin üretimini sağlar (7). Böylece normalde vücudumuza zararı olmayan *S. aureus* bakterisi ancak belli bir yoğunlukta ortamda bulununca bizi hasta yapabilecek hale gelir.



Vibrio harveyi'de İletişim Mekanizması

V. harveyi'deki başka türlerle iletişim kurma imkânı sağlayan hibrit sistem, henüz başka bir bakteride detaylı bir şekilde gösterilmemiş. Ancak *V. cholerae*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Neisseria meningitidis*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* gibi çok önemli hastalıklara sebep olan patojen bakterilerde AI-2 üreten LuxS genine rastlanmıştır. Mekanizmayı açıklayacak olursak, LuxS geni AI-2 üretir (1), bu başka bir bakteri türünden gelen AI-2 de olabilir.

AI-2, AI-2 ortamda azken fosfat bağlayan (kinaz), ortamda fazlayken fosfat alan (fosfataz) LuxQ adında bir proteine bağlanır (2). Fosfatlanmış LuxQ, LuxU'yu uyarır (3). LuxU, LuxO'yu uyarır (4). LuxO arada LuxR'in serbest kalmasını sağlar, LuxR da ışık üreten gen olan luxCDABE'yi açar (5). Böylece ışık oluşur (6). Ya da klasik AHL molekülleri bu sefer LuxN proteinini uyararak aynı yola girer. Böylece bakteriler türler arasında iletişim sağlarken AI-2 molekülünü, kendi aralarında konuşurken AHL'yi ya da oligopeptit yolunu kullanır.



Her Bakterinin Dili Kendine Özgü

Gr(-) bakteriler yeterli yoğunluğu algılama mekanizması için AHL kullanırken, Gr(+) bakteriler oligopeptit dizileri kullanır. Yani Gr(-) ve Gr(+) bakterilerin konuştuğu diller birbirinden farklı. Ama Gr(-) bakterilerin ve Gr(+) bakterilerin de kendi içlerinde konuştuğu diller birbirinden farklı. Örneğin her Gr(-) bakteri türünün kullandığı AHL molekülü birbirinden farklı. Bu yüzden bu iletişim sistemi türlerin kendi içlerinde anlaşmasını ve diğer türlerin onları anlamasını sağlayan bir sistem. Ama işte bu noktada *V. fischeri*'nin yakın akrabalarından *V. harveyi*'de bulunan bir sistem bizi farklı bir noktaya getirdi.

Uluslararası Bakteri Dili (Hibrit Sistem)

V. fischeri'nin yakın akrabalarından *V. harveyi* de okyanuslarda serbest olarak yaşayan ama yine de ışık üreten bir bakteri. Serbest olarak yaşadığından laboratuvar çalışmaları için elde edilmesi daha kolay olan bir bakteri. 1993'te yeterli yoğunluğu algılama mekanizması denince akla gelen ilk isim olan Princeton Üniversitesi'nden Bonnie Bassler, *V. harveyi*'de iki tür otoindükleyici sistem olduğunu keşfeder. Hibrit sistem de denilen bu sistemde moleküllerden biri Gr(-) bakterilerden zaten alışık olduğumuz AHL iken diğeri ise daha önce bilinmeyen bir moleküldür, bu yüzden buna AI-2 (otoindükleyici-2) adı verilir. İki otoindükleyicinin farklı bilgi taşıdığını düşünen Bassler ve ekibi, AI-2'yi farklı bakteri türleri üzerinde dener ve bu bakterilerin AI-2'ye cevap verdiğini görür. Böylece farklı bakteri türleri arasında konuşulan ortak diller olduğuna dair ilk fikirler ortaya atılır. Gerçekten de *V. harveyi*'nin ürettiği AI-2 molekülünün *Salmonella typhimurium* bakterisini uyardığı ve virulans yani hastalık yapıcı faktörler üretmesine yol açtığı görülür. Ama bakteriler arası ortak dille ilgili çalışmalar henüz çok fazla değil, zaten o yüzden günümüzde araştırılan yeterli yoğunluğu algılama mekanizması konularından biri de bu.





Bakterilerin İletişimi ve Sütü Deniz Etkisi

Sütü deniz etkisi, biyoluminesan bakterilerle dolu açık denizlerde geceleri görülen gizemli beyaz-mavi renkte ışıklara verilen bir isim. Bu durum yıllarca denizcilerin hikâyelerinde anlatılmış, hatta Jules Verné'nin *Denizler Altında 20.000 Fersah* adlı romanında da bu olaydan bahsedilir. 2005 yılında uydu fotoğraflarıyla da gösterilen bu olay en fazla Endonezya ve Hint Okyanusu kıyılarında görülür. 1985'te sütü deniz etkisi gözlenen bölgeden su örnekleri alan bir araştırma ekibi, yoğun olarak *V. harveyi* bakterisine rastlamış.

İletişim Mekanizmasının Geleceği

Yeterli çoğunluğu algılama mekanizmasıyla ilgili olarak günümüzde en fazla yapılan çalışmalardan biri anti-QS moleküller üretmek. Böylece artık neredeyse bakterilere karşı antibiyotikleri kullanarak yaptığımız savaşta beyaz bayrağı çekecek noktaya gelmişken, en azından bakteriler dillerini değiştirmeden anti-QS moleküllerle onları sağır ve dilsiz yapmayı başarabiliriz. Yalnız tek akıllı biz değiliz, bakteriler zaten bunu yüzyıllar önce bulmuş; birbirlerine karşı savaşırken, birbirlerinin otoindükleyici moleküllerini fagosite ediyor yani yiyorlar ya da farklı mutasyonlar geliştirerek birbirlerinin konuşmalarını dinliyorlar. Böylece o bölgeye yerleşen bakteri olmaya çalışıyorlar. Belki de ileride antibiyotik veya anti-QS ilaçlar yerine uygun otoindükleyici moleküller kullanarak istediğimiz bakterileri birbirlerine karşı savaşırabilir hale geleceğiz. Bakterilere karşı savaş bitmeyecek, çünkü bu doğanın bir parçası, bizi güçlendiren ve daha çok şey öğrenmemizi sağlayan bir savaş. Ama bakterilerle ne kadar savaşsak da, onlarsız da yapamıyoruz. Vücudumuzda bir trilyon insan hücresi varken, 10 trilyon bakteri olduğunu biliyor muydunuz? Yani hepimiz sadece %10 insanız. Bakteriler bizi adeta çevreye karşı koruyan bir kalkan gibi davranıyor. Aynı zamanda her gün yediğimiz ekmeği yapanlar, insülin gibi bazı ilaçları elde etmemizi sağlayanlar da bakteriler. Bu yüzden bilim insanları sadece anti-QS değil, iyi bakterileri desteklemek için pro-QS moleküller de üretmeye çalışıyor.

Çizimler: Rabia Alabay

Kaynaklar

- <http://www.hhmi.org/bulletin/nov2009/chronicle/exploring.html>
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527407000264> <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001>
- <https://wiki.dcs.shef.ac.uk/wiki/pub/VT/Mod/WinHarWil02.pdf>
- http://www.its.caltech.edu/~skopf/ESE_Bi168/files/10A.%20Bassler-AdoMet.pdf
- <http://www.ibioseminars.org>
- <http://www.nottingham.ac.uk/quorum/what2.htm>
- <http://www.quorumsensing.net>