

فرشاد درویشی*

دانشگاه مراغه، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش میکروبیولوژی

چکیده/ حد نصاب احساس یک فرآیند ارتباط سلول به سلول میکروبی است. سلول‌های میکروبی مولکول‌های پیام‌رسان خارج سلولی به نام خود القاگرها را تولید و رها می‌سازند. باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت به ترتیب هموسرین لاکتون‌ها و الیگوپپتیدها را به عنوان خود القاگر برای برقراری ارتباط استفاده می‌کنند. تنظیم بیان ژن در پاسخ به میزان تغییرات خود القاگر صورت می‌گیرد که به تراکم جمعیت سلولی وابسته است. سلول‌های میکروبی برای تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیکی بسیار متنوع از جمله قدرت بیماری‌زایی، رنگ‌زایی، زیست‌تابی، اسپورزایی، حرکت، تولید متابولیت‌های ثانویه و آنتی‌بیوتیکها، تشکیل بیوفیلم و غیره از حد نصاب احساس استفاده می‌کنند.

واژگان کلیدی: حد نصاب احساس؛ بیان ژن؛ خود القاگر؛ قدرت بیماری‌زایی.

مقدمه

تنش‌های محیطی فرآیندهای مختلف زیستی خود را تحت تاثیر تراکم سلولی با استفاده از سیستم حد نصاب احساس و تولید مولکول‌های پیام‌رسان کوچک تنظیم می‌کنند (۱،۳). در پروکاریوت‌ها سیستم حد نصاب احساس رفتارهای مشابه چند سلولی را برای میکروارگانیسم فراهم می‌کند. همانطور که در شکل (۱) مشاهده می‌شود، در باکتری‌ها بیان عوامل قدرت بیماری‌زایی، اسپورزایی و حرکت، تولید بیوفیلم، رنگدانه، نور، پلی‌ساکارید، متابولیت‌های ثانویه نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و حتی ارتباط با یکدیگر با مکانیسم حد نصاب احساس کنترل و تنظیم می‌شود (۴،۵).

اصطلاح حد نصاب احساس^۱، اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط فوکوآ^۲ به کار برده شد. میکروارگانیسم‌ها همواره در معرض محرک‌های محیطی قرار دارند. باکتری‌ها معمولاً بصورت گروهی زندگی می‌کنند و به منظور پاسخ هماهنگ به تحریکات و

* فرشاد درویشی، PhD

مراغه، دانشگاه مراغه، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش میکروبیولوژی

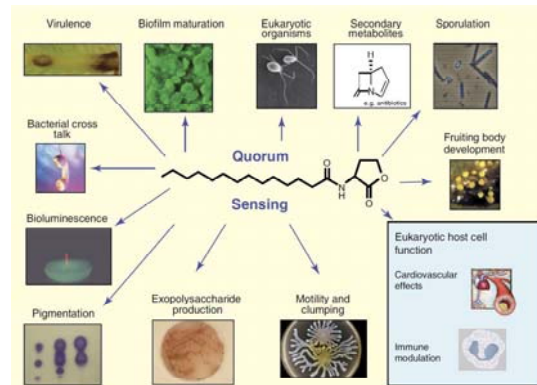
تلفن: ۰۴۲۱-۲۲۷۶۰۶۸

پست الکترونیک: f.darvishi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۹/۰۲، تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۰/۰۴

1. quorum sensing
2. Fuqua
3. Small signalling molecules.

باکتری ها انواع مختلفی از هموسرین لاکتون ها را تولید می کنند که طول زنجیره آسیل و استخلاف های آنها متفاوت است. در باکتری ها پروتئین LUXI و پروتئین های مشابه در ساخت هموسرین لاکتون ها نقش دارند. هموسرین لاکتون ها به راحتی از غشای سیتوپلاسمی عبور می کنند و با متصل شدن به یک پروتئین سیتوپلاسمی عمل خود را انجام می دهند. در باکتری های گرم مثبت خودالقاگرها، اسیدهای آمینه و پپتیدهای کوچک می باشند (۸).



شکل ۱: برخی از ویژگیهای فنوتیپی که بیان ژن آنها با حد نصاب احساس تنظیم می شوند. در باکتریهای بیان عوامل قدرت بیماری زایی، اسپورزایی و حرکت، تولید بیوفیلم، رنگدانه، نور، پلی ساکارید، متابولیت های ثانویه نظیر آنتی بیوتیک ها و حتی ارتباط با یکدیگر با مکانیسم حد نصاب احساس کنترل و تنظیم میشود (۴).

A) Acyl Homoserine Lactone (AHL) autoinducers	B) Oligopeptide autoinducers
<i>V. fischeri</i> /LuxI	<i>B. subtilis</i> /ComX
<i>P. aeruginosa</i> /LasI	<i>B. subtilis</i> /CSF
<i>P. aeruginosa</i> /RhlI	<i>S. aureus</i> /subgroup 1
<i>A. tumefaciens</i> /Tral	<i>S. aureus</i> /subgroup 2
<i>V. harveyi</i> /LuxLM	<i>S. aureus</i> /subgroup 3
	<i>S. aureus</i> /subgroup 4
	C) AI-2 autoinducer
	<i>V. harveyi</i> /LuxS

شکل ۲: سه دسته مختلف از خود القاگرها در باکتری ها. (A) خود القاگرهای آسیل هموسرین لاکتون که توسط باکتری های گرم منفی به کار می روند؛ (B) خود القاگرهای اولیگوپپتیدی که توسط باکتری های گرم مثبت به کار می روند؛ (C) خود القاگر AI-2 به صورت عمومی در باکتری های گرم منفی و مثبت استفاده می شود (۸).

سیستم های حد نصاب احساس در باکتری های گرم منفی و مثبت با توجه به نوع خود القاگر متفاوت است. در باکتری های گرم منفی حد نصاب احساس وابسته به آسیل هموسرین لاکتون است. خود القاگرهای آسیل هموسرین لاکتون توسط پروتئین های خانواده LuxI ساخته می شود. در جمعیت سلولی کم، غلظت آسیل هموسرین لاکتون پایین است و در نتیجه گیرنده LuxR ناپایدار تجزیه می شود. وقتی جمعیت زیاد می شود غلظت آسیل هموسرین لاکتون افزایش می یابد و در غلظت آستانه آسیل هموسرین لاکتون به گیرنده LuxR متصل و فعال می گردد.

4. autoinducers
5. threshold
6. acyl homoserine lactone (AHL)
7. S-adenosyl methionine (SAM)
8. acyl carrier protein (ACP)

حد نصاب احساس به تولید و رهاسازی مولکول های پیام رسان کوچک به نام خود القاگرها^۴ توسط میکروارگانیسم ها به محیط شان وابسته است. با رشد و افزایش جمعیت میکروارگانیسم میزان تولید خود القاگرها بیشتر می شود. وقتی که غلظت این مولکول ها به یک حد مناسب یا آستانه^۵ رسید، میکروارگانیسم ها پیام را درک و با بیان ژن های خاص پاسخ می دهند (۶). در مجموع اصول سیستم حد نصاب احساس شامل افزایش تعداد سلول ها، تولید خود القاگرها تا حد آستانه تحریک و فعال سازی یا مهار ژن ها می شود. ساخت خود القاگرها، گیرنده آنها، تنظیم کننده های پاسخ به آنها و ژن های تنظیم شونده با آنها از ویژگی های کلیدی سیستم حد نصاب احساس هستند (۷).

مبانی و مکانیسم عمل حد نصاب احساس

ارتباط بین سلول های باکتریایی، بر اساس تولید و تشخیص خود القاگرها قابل انتشار می باشد. باکتری ها طیف وسیعی از این مولکول های، سیستم های تشخیصی و انتقال پیام را به کار می گیرند. در باکتری های گرم منفی آسیل هموسرین لاکتون ها عمده ترین خود القاگرها با وزن مولکولی پائین هستند و می توانند ارتباط های داخل گونه ای را برقرار نمایند. هموسرین لاکتون ها ترکیبی از اسید آمینه و اسید چرب هستند که سوبستراهای اصلی و اولیه برای تولید آن، اس-آدنوزیل متیونین^۶ و پروتئین حامل آسیل^۷ می باشد.

باکتری گرم مثبت رشته ای استرپتومایسس گریژئوس^{۱۲} فاکتور A را به عنوان خود القاگر فرآیند حد نصاب احساس تولید می کند که باعث بیان چندین فنوتیپ نظیر تشکیل میسلیم های هوایی، بیگمان، اسپور، تولید آنتی بیوتیک استرپتومایسین و مقاومت به این آنتی بیوتیک در این باکتری می شود (۱۰). ژن های دخیل در تولید فاکتور A می تواند در شناسایی دقیق و سریع این گونه از باکتری استرپتومایسس به کار رود (۱۱،۱۲).

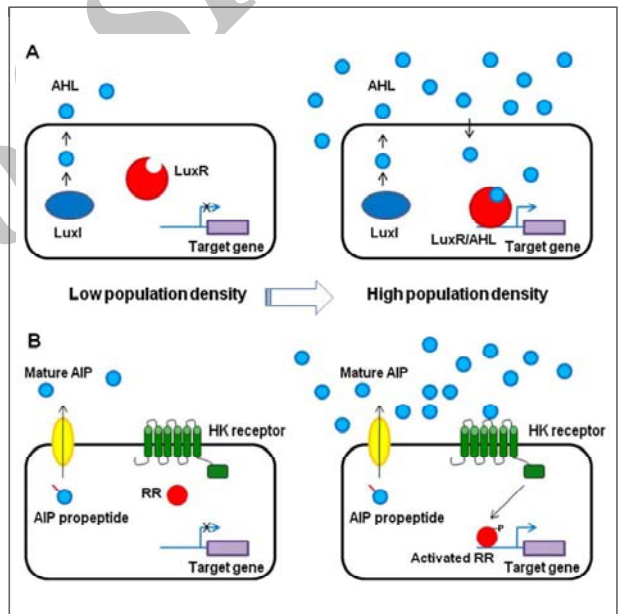
اولین بار در اوایل دهه ۱۹۷۰ سیستم ارتباطی سلول به سلول با حد نصاب احساس در باکتری نور افشان دریایی ویبریو فیشری^{۱۳} مشاهده شد (۱۳). این باکتری در اندام نور افشانی اختصاصی همزیست برخی از جانوران دریایی وجود دارد که در رابطه همزیستی جانور میزبان غذا برای باکتری فراهم می کند و در مقابل باکتری در میزبان نور ایجاد می نماید. نور افشانی زیستی^{۱۴} باکتری در نتیجه افزایش جمعیت تا حدود 10^{11} سلول در هر میلی لیتر و تولید آنزیم لوسیفراز از اپرون lux شامل ژن های luxICDBE است (۱۴). رونوشت ژن luxR پروتئینی با دو نقش گیرنده پیام خودالقاگر و تنظیم کننده پاسخ به پیام را کد می نماید. این پروتئین یک پلی پپتیدی با ۲۵۰ اسید آمینه با یک ناحیه متصل شونده به خودالقاگر آسیل هموسرین لاکتون و یک ناحیه متصل شونده به DN جهت تنظیم بیان ژن ها است (۱۵).

خودالقاگر، آن -۳- اکسوهگزانویل- ال - هموسرین لاکتون (3-oxo-C6-HSL)^{۱۵} توسط پروتئین LuxI تولید می شود که خود این پروتئین توسط اولین ژن اپرون lux یعنی luxI کد می گردد. همانطور که در شکل (۴) مشاهده می شود، در تراکم پایین جمعیت و غلظت پایین خودالقاگر تولیدی، پروتئین LuxR فعال نمی گردد. اما با افزایش جمعیت باکتری در محیط کشت یا اندام نور افشانی اختصاصی میزبان جانوری نظیر هشت پا و افزایش غلظت خودالقاگر به حد آستانه، باعث فعال شدن پروتئین LuxR می گردد.

مجموعه خودالقاگر و پروتئین LuxR باعث نسخه برداری از پرموتور اپرون lux می شود. سپس سطح بیان luxI بیشتر و همچنین میزان

کمپلکس آسیل هموسرین لاکتون و LuxR نسخه برداری ژن های هدف را تنظیم می کنند.

در باکتری های گرم مثبت حدنصاب احساس وابسته به الیگوپپتید است. خود القاگرهای اولیگوپپتیدی^{۱۶} به صورت پیش پروتئین تولید و معمولا دچار تغییرات پس از ترجمه می شوند و سپس از طریق انتقال دهنده های اختصاصی به خارج سلول ترشح می گردند. پس از افزایش جمعیت و رسیدن غلظت خود القاگر به حد آستانه، خود القاگرهای اولیگوپپتیدی تغییر یافته بالغ به گیرنده هیستیدین کیناز^{۱۷} درون غشای متصل و آن را فعال می کنند و در ادامه تنظیم کننده پاسخ^{۱۱} در پایین دست را فعال می نماید. تنظیم کننده پاسخ فعال شده، نسخه برداری ژن های هدف را هدایت می کند (۹).

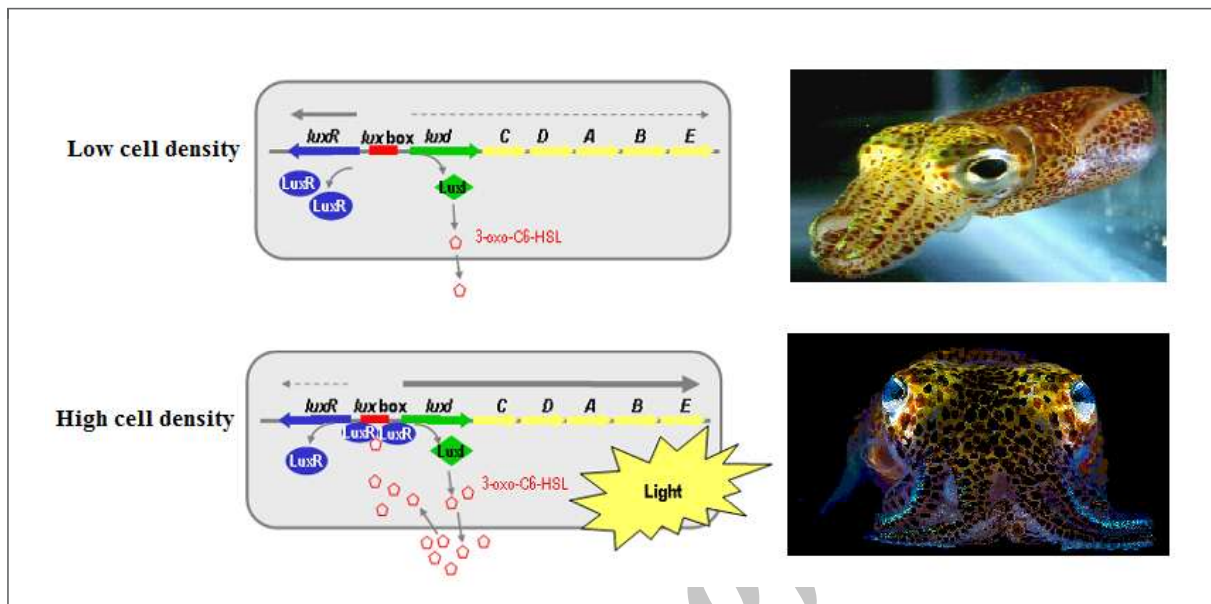


شکل ۳: سیستم های حد نصاب احساس در باکتریها. (A) حدنصاب احساس وابسته به آسیل هموسرین لاکتون در باکتریهای گرم منفی. خود القاگرهای آسیل هموسرین لاکتون (AHL) توسط پروتئین های خانواده LuxI ساخته می شود. در جمعیت سلولیکم، غلظت آسیل هموسرین لاکتون پایین است و در نتیجه گیرنده LuxR ناپایدار تجزیه میشود. وقتی جمعیت زیاد میشود غلظت آسیل هموسرین لاکتون افزایش مییابد و در غلظت آستانه آسیل هموسرین لاکتون به گیرنده LuxR متصل و فعال میگردد. کمپلکس آسیل هموسرین لاکتون و LuxR نسخه برداری ژن های هدف را تنظیم میکنند؛ (B) حدنصاب احساس وابسته به الیگو پپتیدی در باکتریهای گرم مثبت. خود القاگرها یا ولیگوپپتیدی (AIP) به صورت پیشساز تولید و معمولا دچار تغییرات پس از ترجمه میشوند و سپس از طریق انتقال دهنده های اختصاصی ترشح میگرددند. پس از افزایش جمعیت و رسیدن غلظت خود القاگر به حد آستانه، خود القاگرها یا ولیگوپپتیدی تغییر یافته بالغ به گیرنده هیستیدین کیناز (HK) درون غشای متصل و آن را فعال میکنند و در ادامه تنظیم کننده پاسخ (RR) در پایین دست را فعال مینمایند. تنظیم کننده پاسخ فعال شده، نسخه برداری ژن های هدف را هدایت میکند (۹).

9. auto-inducing peptide (AIP)
10. histidine kinase (HK)
11. response regulator (RR)
12. *Streptomyces griseus*
13. *Vibrio fischeri*
14. bioluminescence
15. N-3-oxohexanoyl-L-homoserine lactone (3-oxo-C6-HSL)

(۱۸)، تولید آنتی بیوتیک در باکتری های استرپتومایسس و اروینیا، پدیده لقاح در باکتری های آگروباکتریوم تومفسینس و انترکوکوس فکالیس،

غلظت خودالقاگر افزایش می یابد. به خاطر این بازخورد^{۱۶} مثبت مولکول های خودالقاگر که باعث افزایش میزان تولید خودشان می گردند، اصطلاح "خود القاگر" برای این مولکول ها به کار می رود.



شکل ۴: حد نصاب احساس در باکتری ویبریو فیشری و نور افشانی در اندام همزیست هشت پا. برای توضیحات بیشتر به متن مراجعه شود.

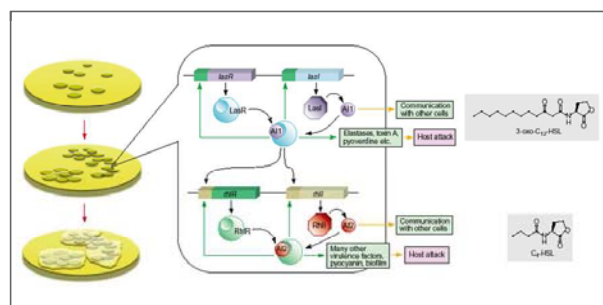
تولید مواد فعال در سطح زیستی^{۱۹} باکتری ها از جمله سرراوتتین^{۲۰} سراسیا ماسسنس و سورفکتین^{۲۱} باسیلوس سابتلیس، تولید لنتی بیوتیک نایسین و سوبتیلین برخی از فرآیندهایی است که حد نصاب احساس در تنظیم و بیان ژن های آنها در باکتری ها نقش دارد (۱۹،۲۰).

در ادامه حد نصاب احساس در فرآیند تولید بیوفیلم و عوامل بیماریزا در باکتری سودوموناس آئرجینوزا به عنوان نمونه بارز بررسی می گردد.

به مجموعه میکروارگانیسم ها و محصولات میکروبی که به يك سطح چسبیدند بیوفیلم گفته می شود. بیوفیلم ها در طبیعت از جمله در فسیل ها، دریاچه های برفی، رسوبات، گیاهان و جانوران و همچنین در صنایع و پزشکی و... پراکندگی زیادی دارند.

در تشکیل بیوفیلم، ابتدا سلول های منفرد و شناور به يك سطح می چسبند و تشکیل میکروکلنی می دهند و سپس تحت تاثیر

نسخه برداری و بیان سایر ژن های اپرون lux از جمله ژن های luxB سبب تولید آنزیم لوسیفراز و ژن های luxCDE باعث تولید سوبسترا برای آنزیم لوسیفراز می شود که در نتیجه اثر آنزیم بر روی سوبسترا نور افشانی به وجود می آید (۱۶).



شکل ۵: حد نصاب احساس در تولید عوامل بیماری زا و بیوفیلم باکتری سودوموناس آئرجینوزا. برای توضیحات بیشتر به متن مراجعه شود.

حد نصاب احساس در عمل

تولید بیوفیلم و عوامل بیماریزا باکتری ها از جمله رامنولیپید و الاستاز سودوموناس آئرجینوزا^{۱۷} (۱۷) و سموم خارجی استافیلوکوکوس آئروس^{۱۸}

16. feedback
17. *Pseudomonas aeruginosa*
18. *Staphylococcus aureus*
19. biosurfactant
20. serrawettin
21. surfactin

جهش یافته های LasI، نمی توانند خود القاگر را سنتز نمایند و در نتیجه نمی توانند بیوفیلمی بالغ را از حالت میکروکلنی تشکیل دهند. با افزودن خود القاگر به محیط، این بیوفیلیم ها می توانند به حالت اولیه برگردند. علامت دهی Rhl، نقش مهمی را در وقایع اولیه تشکیل بیوفیلیم دارد زیرا جهش ها در ژن rhlI باعث نقص در تولید پپلی نوع IV می شود که در تشکیل بیوفیلیم نقش مهمی دارد (۲۵).

علاوه بر پروکاریوت ها و باکتری ها، حد نصاب احساس در تنظیم و بیان ژن های یوکاریوت ها نیز نقش دارد که از جمله می توان به تولید گلوکان به عنوان عامل بیماریزا در قارچ انگل های هیستوپلاسما کپسولاتوم، ریخت زایی^{۳۳} مخمر کاندیدا آلبیکنس و ساکارومایسس سرویزیه اشاره کرد (۲۸،۲۶).

نتیجه گیری

مکانیسم حد نصاب احساس در کنترل و تنظیم بیان عوامل قدرت بیماریزایی، اسپورزایی و حرکت، تولید بیوفیلیم، رنگدانه، نور، پلی ساکارید، متابولیت های ثانویه نظیر آنتی بیوتیک ها و حتی ارتباط با یکدیگر توسط میکروارگانیسم ها نقش دارد. در نتیجه شناخت دقیق این مکانیسم می تواند در کنترل و بهبود بیماری ها و درمان ضد میکروبی کمک شایانی نماید (۳۰،۲۹). برای مثال مطالعه دقیق فرآیند تشکیل بیوفیلیم و نقش پدیده حد نصاب احساس سودوموناس آئروجینوزا از لحاظ ژنتیکی برای درمان و کاهش مرگ و میر بیماری فیروز سیستمیک بسیار مفید و موثر خواهد بود (۲۵). علاوه بر این مطالعاتی در زمینه کاربرد حد نصاب احساس در بیوتکنولوژی و به منظور تولید محصولات با ارزش اقتصادی آغاز شده است (۹). در مجموع حد نصاب احساس زمینه جدیدی برای تحقیق های کاربردی در زیست شناسی و پزشکی ایجاد نموده است.

پدیده حد نصاب احساس این میکروکلنی ها بیوفیلیم بالغ را ایجاد می کنند. باکتری ها در بیوفیلیم در یک ماده پلیمری خارج سلولی از جنس پلی ساکارید، پروتئین و یا اسید نوکلئیک قرار دارند که جنس آنها در باکتری های مختلف تفاوت دارد. برای مثال در اشریشیا کلی پلیمری از اسید کولانیک، در سودوموناس آئروجینوزا پلیمری از آلژینات و در ویبریو کلرا پلیمری از پروتئین است (۲۲،۲۱).

سودوموناس آئروجینوزا بیوفیلیم های ضخیم تشکیل می دهد که در صنعت و پزشکی مشکلات فراوان ایجاد می نماید. سیستم حد نصاب احساس سودوموناس آئروجینوزا به خوبی شناخته شده است، دو سیستم Las و Rhl نقش دارند که به ترتیب الاستاز و رامنولپید را سنتز می کنند در تشکیل بیوفیلیم این باکتری نقش دارند. همانطور که در شکل (۵) مشاهده می شود در سیستم Las، پروتئین LasI خود القاگر نوع یک (AI1) را تولید می کند با افزایش غلظت این خود القاگر تا حد آستانه به LasR متصل می شود. مجموعه I1 و LasR باعث نسخه برداری و بیان ژن های بیماریزای آنزیم الاستاز، سم و رنگدانه پیوریدین که در تهاجم باکتری به میزبان و ایجاد بیماری اولیه نقش دارند. خود القاگر نوع یک (I1) همچنین در فعال سازی سیستم Rhl نقش دارد که موجب بیان پروتئین RhlI و ساخت خود القاگر نوع دو (AI2) می شود. با افزایش غلظت این خود القاگر تا حد آستانه به پروتئین تنظیم کننده RhlR متصل می شود. مجموعه I2 و RhlR باعث نسخه برداری و بیان سایر ژن های بیماریزا و رنگدانه پیوسیانین و در نهایت تولید بیوفیلیم می گردد که در تهاجم باکتری به میزبان و همچنین مقاومت به سیستم ایمنی میزبان نقش دارند (۲۳).

فیروز سیستمیک بیشتر یک بیماری ژنتیکی معمول در سفید پوستان است که در اثر یک جهش ژنتیکی در کانال های کلرید به وجود می آید. عفونت ریه سودوموناسی مزمن عامل اصلی مرگ در بیماران فیروز سیستمیک است که در اثر ایجاد بیوفیلیم بواسطه پدیده حد نصاب احساس به وجود می آید. تشکیل بیوفیلیم توسط سودوموناس آئروجینوزا در بیماری فیروز سیستمیک اهمیت زیادی دارد، زیرا بیوفیلیم در مقابل عوامل سیستم ایمنی و آنتی بیوتیک درمانی ۱۰۰۰ برابر نسبت به باکتری های شناور و منفرد مقاوم می گردد، در نتیجه درمان و ممانعت از پیشرفت بیماری بسیار مشکل می شود (۲۴).

بیوفیلیم حاصل از موتانت lasI، در مقایسه با بیوفیلیم نوع وحشی، ضخامتی نازکتر داشته و نسبت به بیوسایدها، حساس تر می باشد.

References / منابع

1. Platt TG, Fuqua C. What's in a name? The semantics of quorum sensing. *Trends in Microbiology*. 2010;18(9):383-7.
2. Williams P, Cámara M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Current Opinion in Microbiology*. 2009;12(2):182-91.
3. Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria-the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *Journal of Biotechnology*. 1994;176:269-75.
4. Diggle SP, Cruz SA, Cámara M. Quorum sensing. *Current Biology*. 2007;17(21):907-10.
5. Silva AJ, Benitez JA, Wu JH. Attenuation of bacterial virulence by quorum sensing-regulated lysis. *Journal of Biotechnology*. 2010;150(1):22-30.
6. Hooshangi S, Bentley WE. From unicellular properties to multicellular behavior: bacteria quorum sensing circuitry and applications. *Current Opinion in Biotechnology*. 2008;19(6):550-5.
7. Di cagno R, De angelis M, Calasso M, Gobetti M. Proteomics of the bacterial cross-talk by quorum sensing. *Journal of Proteomics*. 2011;74(1):19-34.
8. Schauder S, Bassler BL. The languages of bacteria. *Genes and Development*. 2001;15:1468-80.
9. Choudhary S, Schmidt-Dannert C. Applications of quorum sensing in biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2010;86(5):1267-79.
10. Hojati Z, Motovali-bashi M, Darvishi F, Golbang N. Detection of cloned strR, an antibiotic regulatory gene, using RFLP and Nested PCR. *Pakistan journal of biological science*. 2007;10(18):3079-84.
11. Darvishi F, Hojati Z, Motovali-bashi M. Rapid isolation and molecular detection of streptomycin-producing streptomycetes. *Journal of Shaeed Sdoughi University of Medical Sciences* 2006;14(2):51-5.
12. Darvishi F, Golbang N, Hojati Z, Motovali-bashi M. Isolation of the Streptomycin antibiotic production regulatory gene (strR) by PCR. *Iranian Journal of Biology*. 2006;19(3):264-71.
13. Neelson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *Journal of Bacteriology*. 1970;104:313-22.
14. Khmel I, Metlitskaya A. Quorum sensing regulation of gene expression: A promising target for drugs against bacterial pathogenicity. *Molecular Biology*. 2006;40(2):169-82.
15. Van Houdt R, Moons P, Aertsen A, et al. Characterization of a luxI/luxR-type quorum sensing system and N-acyl-homoserine lactone-dependent regulation of exo-enzyme and antibacterial component production in *Serratia plymuthica* RVH1. *Research in Microbiology*. 2007;158(2):150-8.
16. Milton DL. Quorum sensing in vibrios: Complexity for diversification. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006;296(2-3):61-71.
17. Wagner VE, Frelinger JG, Barth RK, Iglewski BH. Quorum sensing: dynamic response of *Pseudomonas aeruginosa* to external signals. *Trends in Microbiology*. 2006;14(2):55-8.
18. Kong KF, Vuong C, Otto M. *Staphylococcus* quorum sensing in biofilm formation and infection. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006;296(2-3):133-9.
19. Swift S, Rowe MC, Kamath M. Quorum Sensing. In: El-Sharoud W, editor. *Bacterial Physiology*: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 179-232.
20. Michiel K. Quorum sensing control of lantibiotic production; nisin and subtilin autoregulate their own biosynthesis. *Peptides*. 2004;25(9):1405-14.
21. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Micro*. 2004;2(2):95-108.
22. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Micro*. 2010;8(9):623-33.

23. Schuster M, Greenberg EP. A network of networks: Quorum-sensing gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006;296(2-3):73-81.
24. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4:3-5.
25. Willcox MDP, Zhu H, Conibear TCR, et al. Role of quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* in microbial keratitis and cystic fibrosis. *Microbiology*. 2008;154(8):2184-94.
26. Han TL, Cannon RD, Villas-Bôas SG. The metabolic basis of *Candida albicans* morphogenesis and quorum sensing. *Fungal Genetics and Biology*. 2011;48(8):747-63.
27. Raina S, De Vizio D, Keshavarz T. Quorum sensing in filamentous fungi. *Journal of Biotechnology*. 20;10, 150 Supplement:76.
28. Sprague GF, Winans SC. Eukaryotes learn how to count: quorum sensing by yeast. *Genes and Development*. 2006;20:1045-9.
29. Taganna JC, Quanicco JP, Perono RMG, Amor EC, Rivera WL. Tannin-rich fraction from *Terminalia catappa* inhibits quorum sensing (QS) in *Chromobacterium violaceum* and the QS-controlled biofilm maturation and LasA staphylytic activity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;134(3):865-71.
30. Michael O. Quorum-sensing control in Staphylococci – a target for antimicrobial drug therapy? *FEMS Microbiology Letters*. 2004;241(2):135-41.

Archive of SID