Archive of SID

هوش میکروبی و استفاده از آن در زیست فن آوری

محمد جواد گل محمدی و فرشته جوکار کاشی*

کاشان، دانشگاه کاشان، دانشکده شیمی، گروه بیوتکنولوژی

چکیده

زمانی که صحبت از هوش و رفتار هوشمندانه می‌شود، اولین تصویر خطور یافته به ذهن، موجودات پیشرفته‌ای همچون پستانداران و در رتبه اول انسان است. ولی آیا موجودات غیر پیشرفته، همچون میکروارگانیسم‌ها نیز دارای هوش و رفتار هوشمندانه هستند؟ آیا استراتژی‌ها و مکانیسم‌هایی در زمان قرار گیریی در شرایط مختلف دارند؟ و آیا برای حفظ بقای خود برنامه ریزی می‌کنند؟ شایستگی‌های ارتباطی و استفاده از واژه‌های شیمیایی باکتری‌ها را قادر می‌سازد تا توسعه یابند، سازماندهی شوند و زندگی اجتماعی را با انواع مختلفی از الگوهای رفتاری شکل دهند و خود را مانند ارگانیسم‌های پُرسلولی سازماندهی کنند. آن‌ها به مدت چهار میلیارد سال وجود داشته و اکنون نیز زنده هستند، در طی تکامل سازگاری‌هایی کسب کرده‌اند. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که توانایی باکتری‌ها از ویروس‌ها برای ویرایش ژنگان حاصل شده است. در این مقاله در مورد هوش میکروارگانیسم‌ها، و حضور آن‌ها در جوامع میکروبی بحث شده و برخی راه‌های ارتباطی بین باکتری‌ها و ویروس‌ها مطرح می‌شوند، همچنین کاربرد روابط اجتماعی میکروارگانیسم‌ها در زیست فن آوری بیان می‌شود و راهبردی جدید برای مقابله با باکتری‌های بیماری زا مبتنی بر همین ویژگی‌های ارتباطی و معمول بین باکتری‌ها ارائه می‌گردد.

واژگان کلیدی: هوش میکروبی، زیست فن آوری، میکروارگانیسم ، جوامع میکروبی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: jookar@kashanu.ac.ir

مقدمه

کلنی باکتری‌ها پردازش اطلاعات را برای حل مسائل پیچیده مانند کسب مواد غذایی، تحرک به شکل سوآرم[1] و تشکیل بیوفیلم انجام می‌دهند. باکتری‌ها از سیستم‌های ارتباطی مثل پیام‌های شیمیایی برای کشف منابع یک محیط خاص استفاده می‌کنند وظایف اجتماعی و رفتاری خود را هماهنگ می‌کنند (۱).

فعالیت‌های جمعی و همکاری انجام شده توسط یک کلنی باکتری به عنوان نوعی از هوش جمعی طبقه بندی می‌شود (۲). به طوری که هر یک از باکتری‌ها قادر هستند خود و محیط اطراف خود را حس کرده و تشخیص دهند و ارتباط خود را با باکتری‌های دیگر کلنی حفظ کنند و اطلاعاتی در مورد محیط زیست و تغییرات آن به دست آورند. بنابراین می‌توان این رفتار اجتماعی و هوش عملکردی را به عنوان یک سیستم محاسباتی در نظر گرفت و محاسبات آن در برخورد با متغیرهای موجود را در قالب الگوریتم‌هایی به منظور فهم بهتر ارائه داد (۳). همچنین این روابط باکتری‌ها و زندگی جمعی می‌تواند در قالب استفاده‌های زیست فن آوری در صنعت و همچنین راهبردهای نوین درمانی به منظور مقابله با باکتری‌های بیماری زا مورد استفاده قرار گیرد.

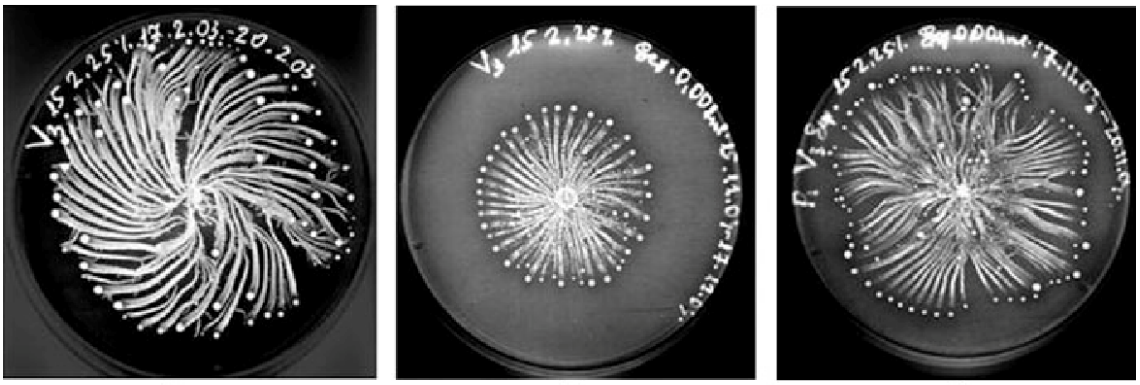
کلنی باکتری‌ها دارای الگوهای رفتاری متفاوت، از جمله تغذیه، تولید مثل، برقراری ارتباط، اسپورزایی و تحرک هستند(۴, ۵). آن‌ها پردازش اطلاعات توزیع شده را انجام می‌دهند. هر باکتری یک سیستم مستقل است که قادر به ارسال، ذخیره، پردازش و تفسیر اطلاعات است تا پاسخ خود را با توجه به پیام‌های دریافت شده از کلنی به صورت مواد شیمیایی، انتخاب کند.

ارتباط میان باکتری‌ها از طریق پیام‌های شیمیایی رخ می‌دهد. ارکان اصلی دراین ارتباط‌ها، سلول پیام دهنده، سلول هدف، مولکول پیام رسان و پروتئین گیرنده هستند. سلول پیام دهنده، پیام شیمیایی را که توسط مولکول پیام‌رسان ارائه شده، به یک یا چند سلول هدف ارسال می‌کند. سلول‌های هدف مولکول پیام رسان را از طریق گیرنده‌های پروتئینی می‌خوانند و سپس پیام را به ژل داخل سلولی ارسال می‌کنند (۶).

[1] Swarming mobility

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱ – یادگیری باکتری. پاسخ باکتری *Paenibacillus vortex* به دوز غیر کشنده آنتی بیوتیک. در شکل A یک رشد طبیعی از کلنی درغیاب آنتی بیوتیک دیده می‌شود. تأثیر نخستین مواجهه کلنی با آنتی بیوتیک در شکلB، و پاسخ به مواجهه ثانویه در شکل C نشان داده شده است. شکل C این واقعیت را نشان می‌دهد که بعد از مواجهه ثانویه با آنتی بیوتیک، کلنی سریع و با ساختار پیچیده‌ای رشد می‌کند(۲).

آزمایش‌های انجام شده بر روی بیوفیلم‌ها نشان داده پتاسیم به عنوان نشانگر از سلول‌های گرسنه خارج می‌شود. هنگامی‌که یون‌ها به سلول‌های نزدیک می‌رسند، این سلول‌ها نیز پتاسیم آزاد می‌کنند و پیام را بازسازی می‌کنند. پیام به این ترتیب به سمت خارج حرکت کرده تا به لبه بیوفیلم برسد. در پاسخ به پیام ارسالی ، تقسیم سلول‌های لبه متوقف شده تا سلول‌های درونی تغذیه کرده و پیام پتاسیم قطع شود (۷).

هوش میکروارگانیسم‌ها

قرن‌هاست بشر با بررسی ماهیت دقیق و تعریف ویژگی‌های هوش دست به گریبان است. بحث بر سر چگونگی تعریف و اندازه گیری میزان هوش در بخش‌هایی از جهان زیستی (و غیر زیستی) مدت‌هاست که وجود دارد. به عنوان مثال، آلن تورینگ یک آزمایش معروف برای ارزیابی عملکرد هوش مصنوعی پیشنهاد داد (۸) مدت‌هاست بحث‌های فلسفی در مورد آنچه که می‌تواند «هوش» در نظر گرفته شود، وجود دارد. در تعدادی از مطالعه‌ها بررسی شده که آیا اختلاف در هوش بین جمعیت‌های انسانی (۹) در حیوانات (۱۰) و حتی گیاهان (۱۱) وجود دارد؟ و آیا در رفتارهای هوشمندانه‌ای که نشان می‌دهند، و یا در مورد سیستم‌های مصنوعی غیر انسانی (۱۲) و یا حتی اخیراً در مورد ساده‌ترین میکروارگانیسم‌ها وجود دارد (۱۳-۱۶) ؟

« هوش » چیست؟

دید زیستی جدیدی که در مورد «هوش» وجود دارد حتی در سطح بنیادی خود، تمایل دارد که آن را با مغز انسان مرتبط سازد. در این مورد، «هوش» یک ویژگی مغز انسان است، یا یک ویژگی که به نوعی از فعالیت آن پدیدار می‌شود. با این حال، این فرض نیز به وجود می‌آید که هوش ممکن است تنها به یک ارگان زیستی خاص مانند مغز یا سیستم عصبی مرتبط نباشد. مغز و سیستم عصبی ممکن است برای بروز و یکی کردن رفتارهای هوشمند چندگانه، سازگار شده باشند. برخی از این رفتارها ممکن است توسط سایر سیستم‌های سازگار پیچیده موجود در موجودات زنده که سیستم مغزی یا عصبی ندارند نمایش داده شوند(۱۴).

یکی از ویژگی‌های اساسی هر سیستم هوشمند ذخیره سازی اطلاعات و استفاده از آن برای حل مشکلات است . به طور کلی، هر چه یک سیستم قادر به حل مشکلات پیچیده‌تری باشد، هوشمندتر در نظر گرفته می‌شود. برخی از شبکه‌های میکروبی توانایی حل مسئله‌هایی را دارند که می‌تواند با آنچه توسط انسان‌ها انجام می‌شود مطابقت کند و یا حتی از آن پیشی بگیرد (۱۷).

www.SID.ir

Archive of SID

شناسایی اطلاعات میکروبی می‌تواند به ما اجازه دهد تا به طور بالقوه شبکه‌های میکروبی (microbialnetworks) را اصلاح کرده یا برای توسعه شبکه‌های میکروبی جدید که قادر به ارائه راه حل‌های هوشمندانه برای حل مشکلات خاص انسان است اقدام کنیم (۱۸).

پدیده سنجش

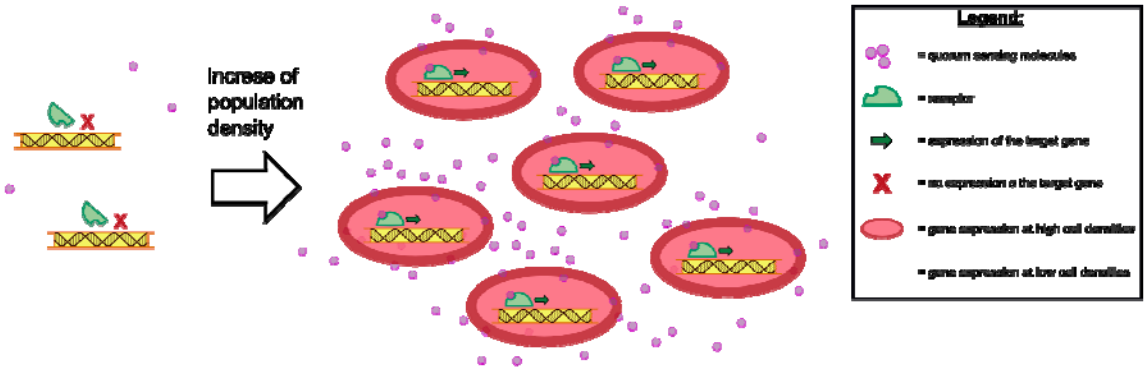
حدِ نصاب جمعیت (Quorum Sensing) در باکتری‌ها

پدیده سنجش حدِنصاب، کوئوروم سنسینگ (QS) یا ارتباط سلول- سلول، فرایندی وابسته به تراکم سلولی است که در آن مولکول خودالقاکننده‌ها (AI) (Autoinducers) به عنوان فرمون‌های (Phermone) باکتریایی عمل می‌کند. زمانی که یک سلول باکتری این مولکول‌های پیام دهنده یا خودالقاکننده‌ها را به محیط آزاد می‌کند غلظت آن کمتر از حدی است که بوسیله دیگر سلول‌ها تشخیص داده شود. زمانی که سلول‌های باکتری به تعداد قابل قبولی برسند و غلظت این مولکول‌های پیام دهنده به سطح آستانه برسد، باکتری یک توده سلولی بحرانی را تشخیص داده و در پاسخ به آن ژن‌های هدف بیان و یا خاموش می‌شوند (۱۹).

اتواینديوسرها در باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی ساختار متفاوتی دارند. در باکتری‌های گرم مثبت اغلب الیگوپپتیدهای تغییر یافته و پردازش شده هستند که توسط آشکارساز شناسایی می‌گردند. در باکتری‌های گرم منفی گروه‌های مختلفی از این مولکول‌ها شناسایی شده است که ساختار آنها بر پایه N- آسیل هموسرین لاکتون (AHLs) است. هر کدام از مولکول‌های پیام دهنده تولید شده توسط یک گونه خاص فقط بوسیله پروتئین‌های فعال کننده نسخه‌برداری (R پروتئین) همجنس خود را شناسایی می‌کنند و در واقع این پیام‌ها زبان اختصاصی برای هرگونه هستند که باعث ارتباط بین سلول‌های یک گونه می‌شوند (۱۹, ۲۰). (شکل ۲).

ارتباط‌های زیستی

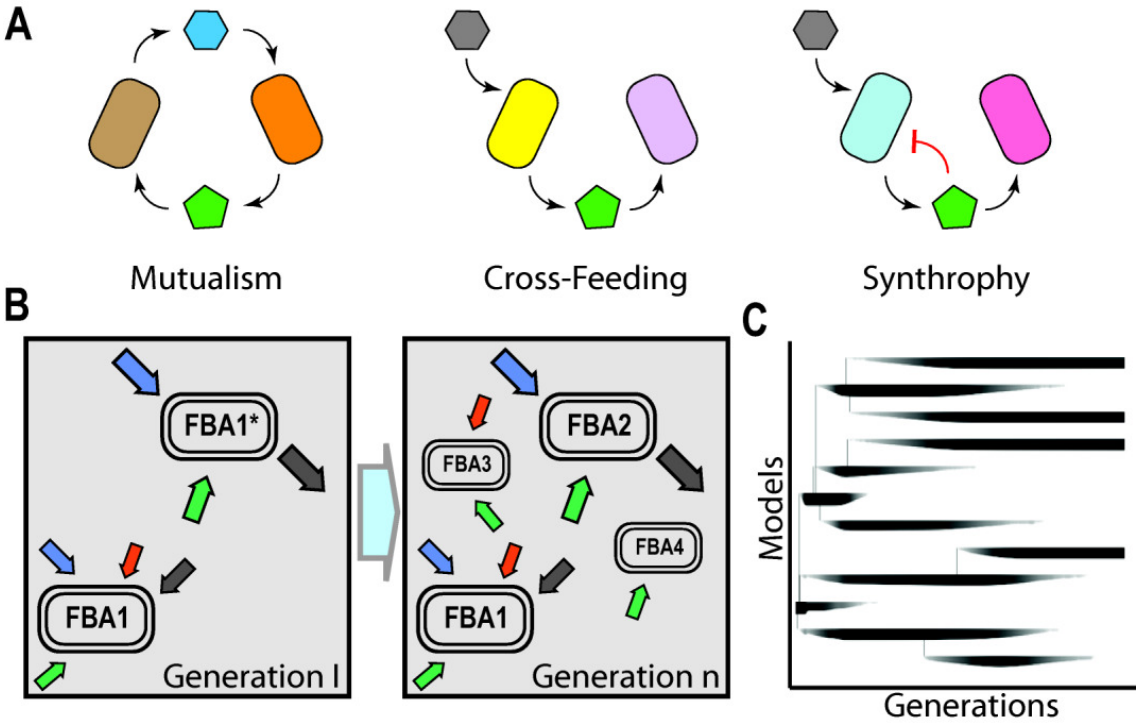
مثل یک موجود پُرسلولی باکتری‌ها با برقراری ارتباط قادر به سازمان‌دهی و هماهنگی رفتار خود هستند (۲۲, ۲۳). اکثر باکتری‌ها ارگانیسم‌های همزیستی هستند که طیف وسیعی از همزیستی متقابل و انگلی را تشکیل می‌دهند. آن‌ها ممکن است برای میزبان (یوکاریوتی) خود مفید باشند و بدون آن‌ها بقای میزبان ممکن نباشد(۲۴). گروه دیگری از باکتری‌ها خنثی هستند، به این معنی که به میزبان آسیب نمی‌رسانند. بسیاری از آن‌ها همچنین، با برخی خصوصیات اپیدمیک و مسری باعث بیماری شده که اغلب پیامدهای مرگباری دارند . ظهور و رشد یوکاریوت‌های چند سلولی (حیوانات، قارچ‌ها، گیاهان) یک مزیت اساسی برای شیوه زندگی باکتری‌ها به وجود می‌آورد تا بتوانند در میزبان‌های خود کلنیزه شوند و فضای مناسبی را به دست آورند (۲۵). باکتری‌ها در جوامع باکتریایی می‌توانند روابط متفاوتی با یکدیگر داشته باشند که در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۲ – مکانیسم پدیده Quorum Sensing . با افزایش تعداد سلول‌های جمعیت پیام تولید شده توسط هر سلول نیز افزایش می‌یابد. افزایش میزان پیام تولید شده باعث درک سلول‌ها از حضور در یک جمعیت با دانسیته بالای سلولی شده، و بیان ژن‌های مورد نظر را سبب می‌شود.(۲۱)

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۳ – A. تعاملات متابولیکی که می‌تواند در یک جمعیت رخ دهد. رابطه متقابل، رابطه به شکل کراس فید، رابطه سینتروفی، B. نسل ۱، نسل nام سلول‌ها می‌توانند متابولیت‌های موردنیاز برای رشد یکدیگر را طی رابطه متقابل (Mutualism) مبادله کنند (شکل سمت چپ) یکی از سلول‌ها می‌تواند از متابولیت تولید شده توسط سلول دیگر استفاده کند که این خود نوعی روش دفعی برای متابولیت تولید شده توسط سلول تولید کننده است (شکل وسط) زمانی که متابولیت تولید شده اثر مهاری روی تولید کننده دارد (زیرا سبب تعادل ترمودینامیکی می‌شود) رابطه با سلول تجزیه کننده متابولیت مهاری به صورت دو طرفه مفید می‌باشد و تحت عنوان رابطه سینتروفی (syntrophy) یاد می‌شود (شکل سمت راست).

B. مدلی پویا از شبکه‌های متابولیکی. سلول‌ها می‌توانند به عنوان شبکه‌های متابولیکی در نظر گرفته شوند که متابولیت‌ها را با دیگر سلول‌ها در جمعیت مبادله می‌کنند. در این شکل سلول‌ها با مدل FBA (Flux Balance Analysis model) نشان داده شده‌اند. این مدل‌ها می‌توانند در طول زمان تکثیر یابند و همچنین تحول یافته و تولید جمعیت‌هایی متشکل از ترکیبی از مدل‌های متفاوت برای ترشح متابولیت‌ها نماید.

C. تجزیه و تحلیل پویا از مدل شجره نامه‌ای. فرکانس هر مدل در جمعیت در طول زمان تغییر می‌کند. تیره‌ترین خطها مربوط به مدل‌هایی است که بیشتر از مدل‌های دیگر در جمعیت حضور دارند. به سبب جهش، مدل‌های جدیدی ایجاد می‌شوند و به شکل شاخه‌های جدید در فیلوژنی نمایش داده می‌شوند (۲۶, ۲۷).

ارتباط‌های فراگونه‌ای باکتری‌ها

با شروع همزیستی سودمند بین باکتری‌ها و گیاهان، شبکه‌های ارتباطی پیچیده‌ای بین باکتری‌های خاک، قارچ‌های همزیست و ریشه گیاهان شکل می‌گیرد(۲۸–۳۰). قارچ‌های همزیست ریشه، مولکول‌هایی را در محیط پیرامون ترشح می‌کنند که به عنوان مواد غذایی برای باکتری‌های خاک عمل می‌کنند و فعالیت آن‌ها را در جهت تخریب مواد غذایی ویژه‌ای به کار می‌اندازند تا کنون این مواد در اختیار قارچ‌های همزیست ریشه قرار گیرند. رشدهیف های آن‌ها به عنوان حوزه رشد و توسعه ریشه‌های گیاه به کار می‌رود، و خود گیاهان نیز وابسته به مواد مغذی هستند که توسط قارچ‌های همزیست تهیه می‌شوند. ریشه‌های گیاهان همچنین می‌توانند مولکول‌های نشانه‌ای باکتری را تقلید کنند، یا برای فعال کردن باکتری‌ها در جهت تولید مولکول‌های خاص و یا برای متوقف کردن مسیرهای ارتباطی باکتریایی اقدام کنند. رابطه دوطرفه باکتری و قارچ می‌تواند یک حوزه زیستی مناسب را برای گیاه فراهم کند. با توجه به موادی که قارچ برای گیاه فراهم می‌کند و رابطه‌ای که با آن دارد (۳۱–۳۳).

www.SID.ir

Archive of SID

فرایندهای حیاتی موفقیت آمیز یوکاریوت‌های پیشرفته بدون همزیستی مفید با باکتری‌ها ممکن نیست . توده سلولی یک انسان بالغ ۲۰٪ از منشاء انسانی و تا ۸۰٪ از مهاجران اگزوژن تشکیل می‌شود(۳۴)، که بیشتر آنها باکتری‌ها هستند.

تکامل باکتریایی و عوامل اصلاح ذاتی ژنگان

برای تشریح توانایی‌های ارتباطی باکتری‌ها، باید نقش ویروس‌ها و ارتباط آن‌ها با باکتری‌ها را نیز بررسی کرد. ویروس‌ها مدت‌هاست که تنها به عنوان عامل بیماری، پدیده اپیدمی‌به وسیله لیتیک و در نتیجه عواقب بسیار خطرناک برای موجودات آلوده پذیرفته شده‌اند. با این حال، تحقیقات جدید این تصویر را تصحیح کرده است. ویروس‌ها بخشی از جهان زیستی هستند، در اغلب موارد، به سیتوپلاسم و یا نوکلئوپلاسمای سلول‌ها بدون آسیب رساندن به میزبان وارد می‌شوند. ویروس‌ها به نوبه خود بهترین نمونه‌های روابط همزیستی هستند(۳۵).

چنانچه مشخص شده است، عواقب ناشی از عفونت ویروسی یک مورد خاص است، در مواردی که ویروس‌ها قادر به ایجاد یک شیوه زندگی ثابت بدون آسیب رساندن به میزبان نیستند. در اکثر موارد، ویروس‌هایی که درون موجودات زنده زندگی می‌کنند، برای دفع کردن انگل‌های رقیب از میزبان و تبدیل شدن به بخشی از تاریخ تکاملی آن به کار می‌روند. ویروس‌های ماندگار و غیر لیتیک برای تنظیم تنوع گونه‌ها و ویرایش ژنگان میزبان تصمیم گیری می‌کنند. به نظر می‌رسد تقریباً تمامی‌توانایی‌های ذاتی ویرایش ژنگان که در حفظ بیان، رونویسی، ترجمه و نوترکیبی با تمام مراحل دقیقش دخیل است، از توانایی‌های ویروسی حاصل شده باشد(۳۶–۳۸). ویروس‌ها توانایی‌های فنوتیپی به میزبان می‌دهند که میزبان‌های غیر آلوده همان گونه این توانایی‌ها را ندارند(۳۹).

باکتری به عنوان منشأئی برای ویرایش ذاتی ژنگان

زمانی که سن اقیانوس و فراوانی حیات باکتری و ویروس در نظر گرفته شود می‌توان نتیجه گرفت، نوآرایی و مبادله ژنتیکی، نیاز به دوره‌های طولانی برای ایجاد سطوح پیچیده‌ای از حیات ندارد، زیرا نرخ تبادلات نجومی‌است. تصور کنید یک میلی لیتر آب دریا حاوی یک میلیون باکتری و ده برابر بیشتر توالی‌های ویروسی است، می‌توان تعیین کرد که 10^{31} باکتریوفاژ 10^{24} باکتری را در ثانیه آلوده می‌کند(۴۰). از زمان آغاز حیات این الگوی رفتاری یک فرآیند مداوم بوده است. به نظر می‌رسد تنوع ژنتیکی ویروسی در اقیانوس‌ها راه‌هایی برای ادغام مجموعه داده‌های کامل و پیچیده ژنتیکی در ژنگان میزبان ایجاد کرده است(۴۱).

همان طور که تجزیه و تحلیل‌های فیلوژنتیکی نشان می‌دهد، آنزیم‌های اصلی برای ویرایش ذاتی ژنگان سنتز شده توسط ویروس‌ها هستند و منشأ سلولی ندارند(۳۹, ۴۲). همچنین به نظر می‌رسید که منشأ هسته‌ی یوکاریوتی یک پروکاریوت اجدادی باشد اما تجزیه و تحلیل‌های فیلوژنتیکی نشان می‌دهد که اجداد آن یک DNA ویروس بزرگ است (۴۳–۴۵).

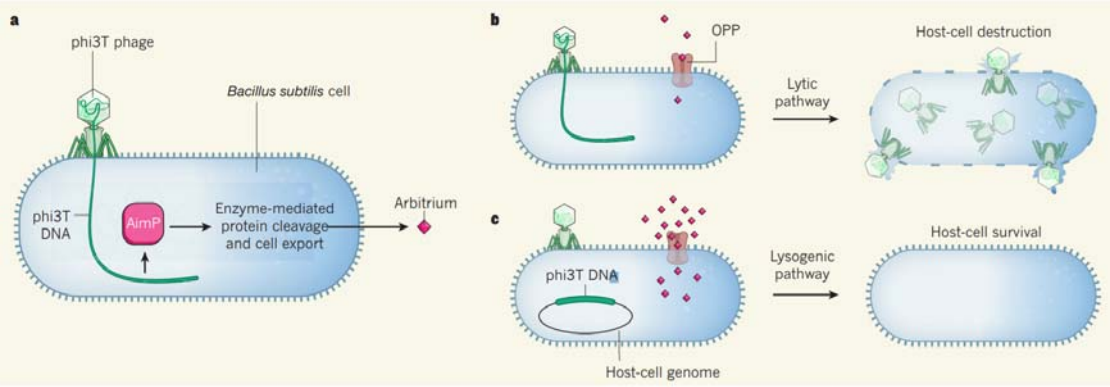
ارتباطات ویروسی

فاژها جنبه‌های تعاملاتی برای انجام فرآیند تصمیم گیری پیشرفته دارند و تعاملات بین سلولی از طریق استفاده از پپتیدهای ویروسی اتفاق می افتد. ارتباطات مولکولی بین سلولی در بین ویروس‌ها پیش از این مشاهده نشده بود و این مطالعه یک فرآیند ناشناخته از عملکرد ویروسی را روشن می‌سازد.

پس از تزریق ژنگان فاژ به یک سلول میزبان باکتریایی، بیشتر فاژها دو انتخاب برای چرخه زندگی خود دارند. فاژ می‌تواند وارد چرخه لیتیک شده و در نهایت میزبان باکتریایی خود را تخریب کند و طی آن ذرات فاژی جدید بسیاری را به محیط آزاد کند. از طرف دیگر می‌تواند مسیر لیزوژنی شامل غنیمت شمردن سلول‌های میزبان، حفاظت از آن در مقابل ذرات فاژی بعدی، و ادغام ژنگان فاژ در ژنگان میزبان پیش بگیرد (۴۶). بسته به شرایط غالب، مسیر لیتیک و یا لیزوژنی ممکن است برای زنده ماندن جمعیت فاژی سودمند باشد. تصمیم گیری بین مسیر لیتیک و لیزوژنی برای موفقیت تکاملی فاژها حائز اهمیت است که آن نیز مکانیسم‌های تنظیمی در این رابطه را می‌طلبد (۴۷).

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۴ – فاژها از پپتیدهای کوچک برای ارتباط با یکدیگر استفاده می‌کنند.

هدف اولیه Erez و همکارانش این بود که ببینند آیا باکتری آلوده شده به وسیله فاژ ممکن است مولکول‌هایی را تولید و ترشح کند تا بدین وسیله به سلول‌های باکتری دیگر عفونت فاژی را اخطار بدهد. برای سنجش این فرضیه باکتری *Bacillus subtilis* را با ۴ فاژ مختلف آلوده کردند و محیط کشت را ۳ ساعت بعد با فرض یافتن مولکول‌هایی که می‌توانند آلودگی فاژی را مهار کنند بررسی کردند. به طرز شگفت آوری، به جای تشخیص مولکول تولید شده توسط باکتری، یک مولکول سنتز شده توسط یکی از فاژها را یافتند، *phi3T* این مولکول ویروسی از سلول‌های *B. subtilis* در برابر عفونت با *phi3T* محافظت می‌کند، ولی در برابر سایر فاژهای مورد سنجش خیر. آزمایشات تکمیلی نشان داد که این مولکول یک پپتید کوچک است که از سلول‌های باکتریایی در برابر لیز شدگی فاژی با راه اندازی مسیر لیزوژنی فاژ محافظت می‌کند(۴۷).

a. Erez و همکارانش(۴۸) سلول‌های باکتریایی *Bacillus subtilis* که با فاژ *phi3T* آلوده شده بودند را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها دریافتند یک پروتئین فاژی، AimP ، که در معرض قطعه قطعه شدن توسط آنزیم قرار می‌گیرد قطعه پپتیدی را شکل می‌دهد که از سلول باکتریایی صادر می‌شود. این قطعه، arbitrium نامیده می‌شود و ارتباط بین سلولی ویروس‌ها را سبب می‌شود، پدیده‌ای که پیش از این مشاهده نشده بود. arbitrium.b توسط سلول‌های باکتریایی همسایه، از طریق پروتئین انتقال دهنده OPP دریافت می‌شود. اگر سطح پایینی از arbitrium به یک سلول باکتریایی عرضه شود، آلودگی فاژی احتمال بیشتری دارد که از چرخه لیتیک پیروی کند، که در نهایت سلول میزبان را تخریب کرده و ذرات فاژی بیشتری را به محیط آزاد می‌سازد. c. سطح بالای arbitrium در سلول باکتریایی احتمال این را افزایش می‌دهد که آلودگی فاژی از مسیر لیزوژنی پیروی کند، نتیجه آن اینکه، ژنگان فاژ در ژنگان سلول میزبان وارد شده و در سلول میزبان به بقا می‌پردازد (۴۷).

Erez و همکارانش دریافتند arbitrium از طریق اتصال به یک پروتئین فاژی داخل سلولی، AimR ، و مهار فعالیت آن استراتژی تغییر فازی خود را اعمال می‌کند. AimR می‌تواند به یک مکان خاص از ژنگان فاژ متصل شود و رونویسی از ژن aimX را فعال کند، که باعث القای فاز لیتیک از طریق مکانیسم نامشخصی می‌شود. آنان مشاهده کردند که arbitriumدر سلول‌های باکتریایی بیان aimX را کاهش می‌دهد، و بنابراین احتمال لیزوژنی را افزایش می‌دهد. علی رغم پیچیدگی سیستم arbitrium، استدلال ساده است. در طول دوره ابتدایی آلودگی فاژی، زمانی که غلظت ذرات فاژی کم است و باکتری زیاد، تولید ذرات فاژی از طریق مسیر لیتیک می‌تواند راهبرد مناسبی برای آلودگی باکتری باشد. با این حال، همین طور که تعداد ذرات فاژی افزایش می‌یابد، تعداد سلول‌های میزبان ممکن است به حدی کاهش یابند که دیگر ذرات فاژی نتوانند سلول میزبانی برای آلوده کردن پیدا کنند. در این صورت، اتخاذ یک رویکرد برای حفظ سلول‌های میزبان و ژنگان فاژ با به کارگیری مسیر لیزوژنی رجحان می‌یابد (۴۷).

جالب توجه است، در فاژ *lambda* احتمال پیشبرد مسیر لیزوژنی زمانی افزایش می‌یابد که چندین فاژ به طور

www.SID.ir

Archive of SID

همزمان یک سلول را آلوده کنند(۴۹). آنان همچنین پی بردند که سیستم‌های ارتباطی نظیر arbitrium در بیش از ۱۰۰ فاژ وجود دارد که ابزار جامع آن‌ها برای بقای فاژ است. علاوه بر این، Erez و همکارانش نشان دادند که سیستم arbitrium در فاژهای دیگر رفتار مشابهی دارد، با این تفاوت که از توالی پپتیدی متفاوتی استفاده می‌کند. این پپتیدهای arbitrium تنها فاژی که آن را تولید می‌کند را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ارتباط مولکولی بین فاژها، ویروس‌ها را به شدت قادر می‌سازد که تصمیمات فرزندان خود را تحت تأثیر قرار دهند. علی رغم بررسی گسترده پیرامون ژنگان فاژی، بیشترشان ژن‌های بسیاری دارند که هنوز عملکردشان شناخته نشده است. اکتشافات Erez و همکارانش بدین نکته اشاره می‌کند که برخی از ژن‌های فاژی شناخته نشده ممکن است در مکانیسم‌هایی که سازگاری تکاملی را سبب می‌شوند دخیل باشند. شاید در آینده پی برده شود که فاژها می‌توانند در بسیاری موضوعات دیگر نیز با یکدیگر ارتباط برقرار کنند(۴۷).

الگوریتم بهینه سازی تغذیه‌ای باکتری‌ها (BFO[1])

در حال حاضر تعدادی الگوریتم الهام گرفته از باکتری‌ها وجود دارد. الگوریتم بهینه سازی تغذیه‌ای باکتری‌ها (BFO) یک استراتژی تغذیه‌ای *Escherichia coli* را شبیه سازی می‌کند و در اصل برای حل مشکلات بهینه سازی در محیط‌های مداوم طراحی شده است که الهام بخش مکانیسم‌های زیست شناختی شامل : کماتوکسی، تولید مثل، حذف و پراکندگی می‌باشد(۵۰-۵۲).

الگوریتم ۱ مراحل اصلی الگوریتم BFO را برای حل یک مسئله و وظیفهٔ کوچک‌سازی شده، خلاصه می‌کند. با ورود تمام پارامترهای ورودی کار شروع می‌شود: یک کلنی P با باکتری Bac_{num}[2] (تعداد باکتری‌ها در یک جمعیت) از یک نوع اندازه و ابعاد؛ تعداد مراحل حذف و پراکندگی(N_{ed})[3] ؛ تعداد مراحل تولید مثل(N_{RE})[4] ؛ تعداد مراحل کموتاکسی (N_c)[5]؛ تعداد مراحل شنا(N_s)[6] ؛ احتمال پراکندگی-حذف (P_{ed})[7]؛ و تعداد باکتری‌هایی که برای تولید مثل انتخاب می‌شوند (S_r)[8] (۵۲).

الگوریتم در ابتدا کموتاکسی و تکثیر را به کار می‌گیرد تا زمانی که به حد آستانه برسد و سپس به دنبال حذف - پراکندگی می‌رود. در طی مرحله تکثیر، باکتری بدون وقوع هیچ گونه جهشی کلون شده و تکثیر می‌یابد. در طول کموتاکسی، سلامت (تناسب) هر یک از باکتری‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و عدد S_r از سالم‌ترین آنها کلون می‌شود، در حالی که دیگران از جمعیت حذف می‌شوند. سپس باکتری‌ها اجازه داده می‌شوند که شنا کنند (N_s)، و به مکان‌های مختلفی بروند. اگر محل جدید به باکتری‌های بهبود یافته (سالم) منجر شود، سپس آنها در همان مسیر شنا می‌کنند؛ در غیر این صورت با حرکت تصادفی و اتفاقی به دنبال مکان مناسب دیگری می‌گردند. در نهایت، باکتری‌ها می‌توانند با احتمال P_{ed} نجات یافته یا از جمعیت حذف شوند. هر گاه باکتری از بین برود، یکی دیگر در موقعیت تصادفی (پراکنده) ایجاد می‌شود(۵۲).

BFO الگوریتم الهام گرفته از باکتری‌ها می‌باشد که برای حل مشکلات در موقعیت‌های مختلف (۵۳، ۵۴) از جمله global optimization (۵۵)، طراحی مهندسی شده[9] (۵۶)، سیستم قدرت[10] (۵۷-۵۹)، طراحی بهینه[11] (۶۰)، برنامه ریزی شبکه[12] (۶۱)، و تجزیه و تحلیل داده‌ها[13] به کار می‌رود (۶۲-۶۴).

همکاری میکروارگانیسم‌ها و کاربردهای آن در زیست فن آوری

طراحی و بهینه سازی میکروارگانیسم‌ها برای اهداف زیست فن آوری ، اغلب با جدا کردن سلول‌های میکروبی همراه است. در حالی که این وضعیت به ندرت در طبیعت اتفاق می‌افتد. میکروارگانیسم‌ها در محیط طبیعی خود، در جوامعی پیچیده رشد می‌کنند که در آن سازگاری سلول‌ها بستگی به تعامل با دیگر سلول‌های جمعیت دارد (وست و همکاران، ۲۰۰۶).

[1] Bacterial Foraging Optimization
[2] Number of bacteria in a popultion
[3] Number of elimination and dispersal steps
[4] Number of reproduction steps
[5] Number of chemotactic steps
[6] Number of swim steps

[7] Probability of elimination-dispersal
[8] Number of bacteria to be selected for reproduction
[9] engineering design
[10] power system
[11] optimal design
[12] network planning
[13] data analysis

www.SID.ir

Archive of SID

```
procedure [P] = BFO(Bac_num, N_ed, N_re, N_c, N_s, P_ed, S_r)
initialize P(Bac_num)
for l=0 to N_ed do          //Elimination-dispersal loop
  for k=0 to N_re do        //Reproduction loop
    for j=0 to N_c do       //Chemotaxis loop
        Apply chemotaxis
        foreach Bacterium in P do
            if Fitness(Bacterium) ≥ Fitness(Bac_best) then
                Bac_best ⟵ Bacterium
            end if
        end foreach
    end for   //Chemotaxis
    P_selected ⟵ SortByCellFitness(P, S_r)
    P = Clone(P_selected)
  end for       //Reproduction
  foreach Bacterium in Population do
     if Random() ≤ P_ed then
          Bacterium ⟵ BacteriumAtRandLocation()
     end if
  end foreach
end for       //Elimination-dispersal
return Bac_best
end procedure
```

شکل ۵- الگوریتم۱ الگوریتم بهینه سازی تغذیه‌ای باکتری‌ها (BFO)(۵۲)

این سناریو همچنین برای زیست فرایندهایی صادق است که در آن کارایی فرآیند به تولید محصولات عرضه شده (عمومی) بستگی دارد، که باعث می‌شود سلول‌ها وظایف‌شان را به صورت عمومی‌ایفا کنند (۶۵)، مثال خوبی از محصولات عرضه شده، سلولازهایی هستند که در فرایند تولید اتانول سلولزی ترشح می‌شوند(۶۶).

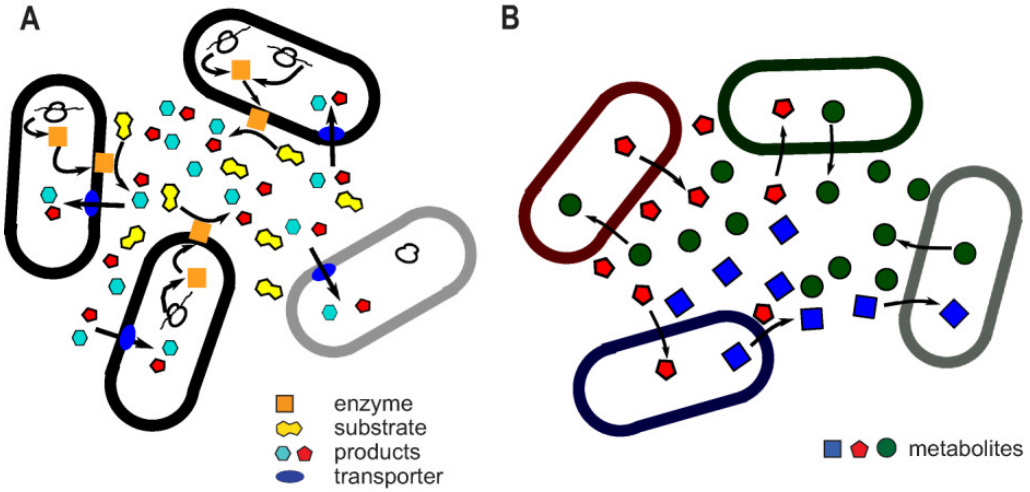
نکته کلیدی این است که وجود تعاملات، بین گونه‌ها سبب شکل گیری یک تصویر تکاملی پیچیده‌تر می‌شود که در آن سازگاری سلول نه تنها به فنوتیپ آن، بلکه به ترکیب کلی جمعیت نیز بستگی دارد. گسترش یک صفت فنوتیپی مشخص می‌تواند سازگاری سایر اعضای جامعه را تغییر دهد و این تغییرات ممکن است به نوبه خود بازخوردش بر روی هر کدام از سلول‌ها اعمال شود(۶۷).

درگیری تکاملی بین سلول‌های تعاملی[1] و سلول‌های بهره ور[2] در طیف وسیعی از مطالعات میکروبی بررسی شده است از جمله این موارد می‌توان به تبدیل ساکاروز به گلوکز به وسیله مخمر *Saccharomyces cerevisiae* و تشکیل هاگدان[3] در *Myxobacteria* اشاره کرد. سلول‌های تعاملی، سلول‌هایی هستند که خودشان و همچنین همسایه‌هایشان را به کمک تولید آنزی‌می‌که دارند تغذیه می‌کنند. این سلول‌ها می‌توانند توسط سلول‌های بهره ور که بیان آنزی‌می‌ندارد و تنها بر روی تولید غذا توسط سلول‌های تعاملی تکیه می‌کنند مورد استفاده قرار گیرند (شکل- ۶A).

[1] cooperative cells
[2] cheating cells
[3] fruiting bodies

www.SID.ir

Archive of SID

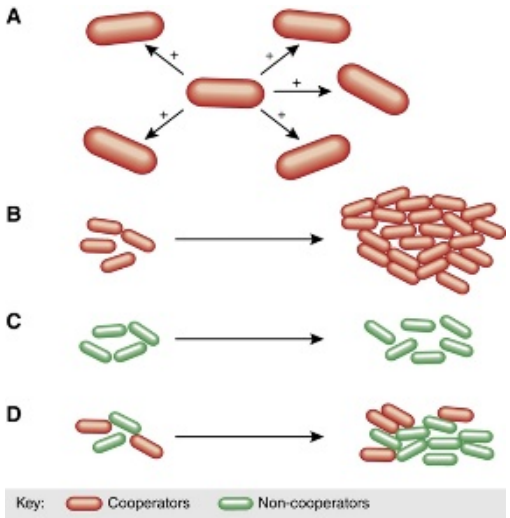


شکل ۶ - A . تعاملات مبتنی بر محصولات عمومی‌عرضه شده. بعضی از سلول‌ها (سلول‌های تعاملی، نشان داده شده به رنگ سیاه) یک آنزیم تولید می‌کنند که برای شکستن سوبسترا به محصولات قابل تجزیه لازم است. سلول‌های دیگر (بهره وران، نشان داده شده به رنگ خاکستری) آنزیم تولید نمی‌کنند، بلکه از محصولات تولید شده توسط دیگران استفاده می‌کند.

B . تعاملات براساس تغذیه متقابل. برخی از سلول‌های موجود در اجتماع، متابولیت‌هایی را تولید می‌کنند که می‌تواند توسط سلول‌های دیگر جذب شده و موجب شکل گیری شبکه‌ای از تعاملات گردد (۲۷).

آنزیم‌هایی که مسئول تجزیه ماکرومولکول‌هایی همچون لیپازها و پروتئازهای خارج سلولی هستند نیز مثال‌هایی از محصولات عرضه شده‌اند تولیدشان توسط جوامع پیچیده میکروبی تحت تأثیر روابط بین اعضای آن است (۶۸). آنزیم‌های تولید شده بدین شکل همچنین می‌توانند مسئول تجزیه پلیمرهای پلاستیکی منشأ گرفته از نفت همچون پلی‌اتیلن ترفتالات (PET) (Polyethylene terephthalate) باشند. شناسایی گونه‌های باکتریایی تولید کننده آنزیم‌هایی با توانایی دپلیمریزه کردن PET ، در نتیجه تولید مولکول‌هایی که توسط جوامع میکروبی ساخته می‌شوند(۶۹, ۷۰)، مسیر بازیافت زباله‌های منشأ گرفته از PET و استفاده از آن به عنوان سوبسترای زیست فرایند را هموار می‌سازد (۷۱).

میکروارگانیسم‌های تعاونی توزیع کار را نشان می‌دهند: یک مجموعه بزرگ از رفتارهای فنوتیپی متمایز، که در زیر مجموعه‌هایی در یک جمعیت سازمان یافته است و می‌تواند برای انجام برخی کارهای پیچیده به روش جمعی هماهنگ شود(۲۷) مثالی از این دست، گستره پیچیده‌ای از وظایف در رابطه با کنترل رشد بیوفیلم با توجه به شرایط محیطی است (۷۳, ۷۴). این نوع تعامل معمولاً در فرایندهای زیست تخریب پذیر توسط بیوفیلم‌های بین گونه‌ای مشاهده می‌شود. به عنوان مثال، حضور یک جلبک در یک کنسرسیوم میکروبی با بیش از نه گونه باکتریایی، که تخریب آفت کش دیکلوفوپ متیل[1] را افزایش می‌دهد(۷۵).



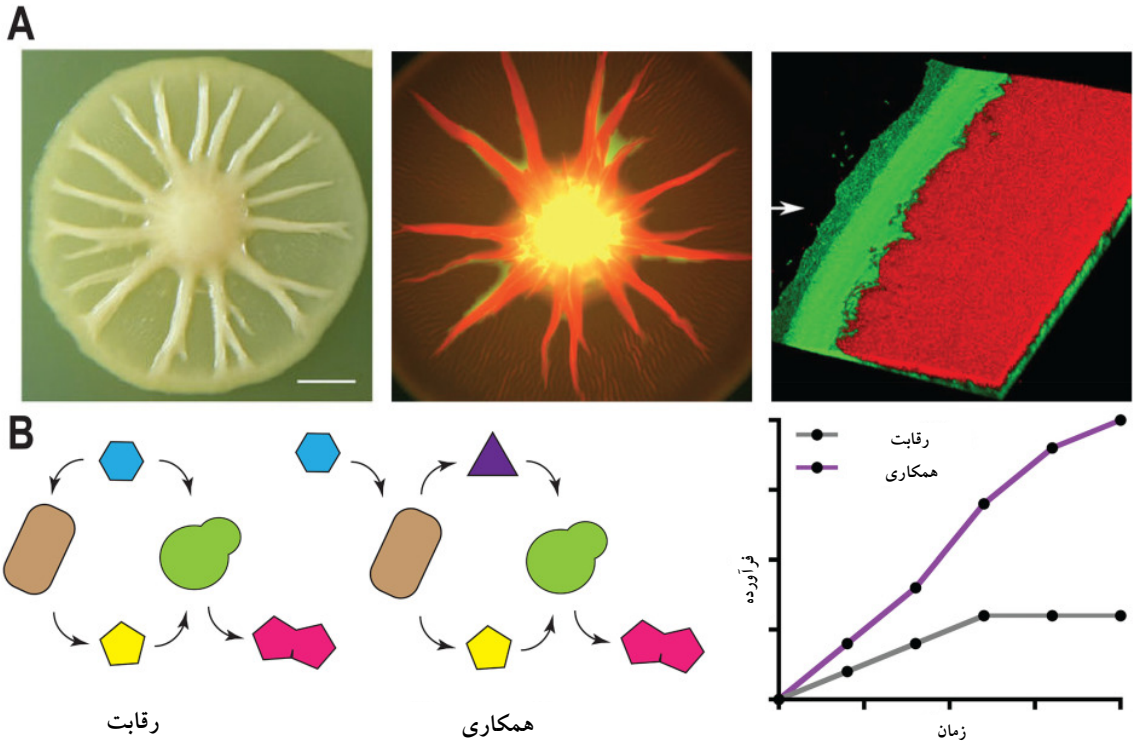
شکل ۷– سودمندی روابط اجتماعی در بین باکتری‌ها. A . روابط تعاونی، سازگاری مناسبی را برای سلول‌های گیرنده فراهم می‌کند. B.یک جمعیت تعاونی، بهره وری بیشتری نسبت به C .یک جمعیت غیر تعاونی دارد. D . سلول‌های غیر تعاونی در جمعیت مرکب از هر دو نوع، می‌توانند بدون مشارکت، از سلول‌های تعاونی بهره ببرند(۷۲).

[1] diclofop methyl

www.SID.ir

Archive of SID

مسیرهای بیوشیمیایی گاهی با دو اپرون ژنی متمایز سازماندهی می‌شوند: یکی مسئول انجام واکنش اولیه و دیگری واکنش ثانویه است. به عنوان مثال، مسیر TOL در *Pseudomonas putida* مسئول تخریب تولوئن و زایلن است، ابتدا تولوئن به بنزوات تبدیل می‌شود و سپس تخریب بنزوات صورت می‌گیرد(۷۶). در اصل، هنگامی‌که یک جمعیت از کلونی *P.Putida* در حضور تولوئن کشت داده می‌شود، انتظار می‌رود که تمام سلول‌ها هر دو اپرون را بیان کنند، اما در عین تعجب، دیده می‌شود که بسیاری از سلول‌ها توزیع بیان را نشان داده و تنها یکی از این دو اپرون را بیان می‌کنند(۷۷).



شکل ۸- A. تقسیم کار در جمعیت‌های میکروبی. رقابت[1]، همکاری[2]، محصول، زمان. کلنی‌های *Pseudomonas fluorescens* Pf0-1 متشکل از سلول‌هایی با دو مورفولوژی مختلف موکوئید و خشک می‌باشند (تصویر سمت چپ). کلنی‌هایی که از ترکیبی از دو فنوتیپ تشکیل شده‌اند، سریعترتوسعه می‌یابند و در مناطق وسیع‌تر و در مدت زمان کوتاه‌تری کلنیزه می‌شوند، در مقایسه با کلنی‌های تشکیل شده از هر یک از فنوتیپ‌ها به صورت مجزا. دو مورفوتایپ، همانطور که با نشانگرهای فلورسنت برچسب گذاری شده است، مناطق مختلفی از کلنی را اشغال می‌کنند (تصویر وسط). سلول‌های خشک (قرمزرنگ) توزیع شعاعی را در بالای سلول‌های موکوئیدی (سبزرنگ) نشان می‌دهند. میکروسکوپ Confocal مشخص می‌سازد که در لبه کلنی (تصویر سمت راست) یک سازماندهی فضایی متمایزی وجود دارد که در آن سلول‌های موکوئیدی نوار نازکی را در لبه‌ی خود تشکیل می‌دهند. تفکیک و جداسازی فضایی سبب تقسیم کار در جمعیت می‌شود: سلول‌های موکوئیدی یک پلیمر روان کننده را در لبه تولید می‌کنند، در حالی که سلول‌های خشک عقب ایستاده و هر دو نوع سلول را به سمت جلو حرکت می‌دهد(۲۷, ۷۴).

B. جمعیت‌های مهندسی شده می‌توانند زیست فرآیندها را بهبود ببخشند. دو سویه به منظور سنتز محصول مورد نظر ترکیب شده‌اند (پنج ضلعی قرمز رنگ) به گونه‌ای که این محصول نمی‌تواند توسط هریک از سویه‌ها به صورت جداگانه تولید شود. این فرآیند مستلزم آن است که یک سویه تولید محصول میانی را داشته باشد (پنج ضلعی زرد رنگ) که توسط سویه دیگر به منظور سنتز محصول نهایی استفاده می‌شود. اگر دو سویه برای منابع مشابه رقابت کنند (برای مثال منبع کربن که توسط شش ضلعی آبی، شکل سمت چپ، نشان داده شده است)، در نهایت، جمعیت با سازگاری کمتر از بین می‌رود. با این حال، زمانی که دو جمعیت به گونه‌ای مهندسی شده باشند که یکی به خرج دیگری رشد کند (به عنوان مثال از طریق cross-feed یا سینتروفی که با مثلث بنفش نشان داده شده است)، دو جمعیت با یکدیگرهمکاری کرده (شکل وسط) و سنتز محصول مورد نظر برای مدت زمان طولانی‌تر و با بازده بیشتری صورت می‌گیرد (شکل سمت راست)(۲۷, ۷۸).

[1] Competition
[2] Cooperation

www.SID.ir

Archive of SID

توزیع کار همچنین در متابولیسم بی هوازی ترکیبات آروماتیک در *Rhodopseudomonas palustris* ظاهر می‌شود. تک کشت‌های این گونه در سه زیرمجموعه مختلف در هنگام استفاده از p-coumarate یا بنزوات به عنوان منبع کربن سازمان یافته است(۷۹).

تقسیم کار همچنین می‌تواند به شکل مهندسی شده در قالب جمعیت‌های «سنتتیک» که با یکدیگر همکاری می‌کنند شکل گیرد(شکل – B ۸) مثالی از این دست کشت همزمان سویه‌های مهندسی شده‌ی باکتری *E. coli* و مخمر *S.cerevisiae* است که به صورت مصنوعی با یکدیگر همزیستی دارند. هر یک از این سویه‌ها برای بیان یکی از واحدها در مسیر بیوسنتز ترکیب ضد توموری مورد نظر به کار می‌روند (پیش ماده acetylated diol paclitaxel). همکاری بین این گونه‌ها امکان تولید تاکسان[1]ها را با بازدهی بیشتر نسبت به استفاده از *E. coli* به تنهایی فراهم می‌کند. کشت ترکیبی، توانایی‌های *E. coli* برای تولید تاکسادین[2] حد واسط را، با خواص برتر *S. cerevisiae* برای کاتالیز واکنش‌های اکسیداسیون مورد نیاز برای تولید ترکیب نهایی همراه می‌کند (۷۸).

مثالی دیگر، جوامع مصنوعی طراحی شده برای تولید ایزوبوتانول از زیست توده سلولزی ترکیب شده با قارچ *Trichoderma reesei* و یک سویه مهندسی شده *E. coli* است. در این کنسرسیوم، *T. reesei* به عنوان یک همکار نقش ایفا می‌کند و باعث ترشح سلولاز مورد نیاز برای تجزیه پلیمرهای لیگنوسلولزی می‌شود. ساکاریدهای حاصل برای تغذیه سویه *E. coli* که محصول نهایی را عرضه می‌کند استفاده می‌شوند (۸۰). جوامع سنتتیک همچنین می‌توانند فرآیندهای تجزیه زیستی را در مقایسه با تک کشت بهبود ببخشند. تجزیه نفت خام یک مثال خوب است که در آن جوامع میکربی ارتباطات تعاملی‌شان در طبیعت را نشان می‌دهند و به شکل گیری بیوفیلم‌های بین گونه‌ای می‌انجامد(۸۱).

علاوه بر این، این تعاملات را می‌توان برای تولید جوامع مصنوعی با قابلیت‌های تجزیه کنندگی بالا برای حذف ترکیبات نفتی به کار برد(۸۲). تعاملات تعاونی در جوامع میکروبی می‌تواند منجر به مقاومت بیشتری نسبت به فشارهای زیست محیطی شود. مشاهدات تجربی با استفاده از جوامع مصنوعی مخمر نشان می‌دهد که این مقاومت در طیف وسیعی از شرایط رخ می‌دهد(۸۳). از دست دادن این تعامل و همکاری، جوامع سلولی را شکننده‌تر (۸۴) و نسبت به ترکیبات آنتی بیوتیکی آسیب پذیرتر می‌کند(۸۵).

راهبردهای جدید درمانی

به دنبال پیدایش پدیده تهدیدآمیز مقاومت به آنتی بیوتیک در باکتری‌های بیماری‌زا، تلاش به دنبال دستیابی به استراتژی‌های جایگزین، به جای استفاده از آنتی بیوتیک‌های فعلی و به منظورکاهش پیشرفت مکانیسم‌های مقاومتی صورت گرفته است. یکی از این استراتژی‌ها ایجاد تداخل در مسیرهای پیام رسانی باکتری‌هاست که در رفتارهای اجتماعی شامل بیماری زایی، مقاومت به دارو و تشکیل بیوفیلم دخیل هستند. مکانیسم‌های QS یک روش کاربردی جایگزین با روش‌های عمومی‌استفاده از آنتی بیوتیک است. هرچند وجود سیستم‌های چندگانه QS در گونه‌های باکتریایی باعث ایجاد چالش در این راهبرد شده است. مهارکننده‌های QS (QSI)[3] و آنزیم‌های فرو نشاننده QS (QQE)[4] توانایی تداخل در فرآیند QS را دارند (۸۶).

پیام‌های QS مبتنی بر Acylhomoserine lactone (AHL) در بیش از ۷۰ گونه باکتری یافت شده است، که بسیاری از آنها بیماری‌زا هستند (۸۷, ۸۸). سویه‌های جهش یافته با سیستم معیوب QS ، خاصیت ویرولانس کاهش یافته‌ای در مقایسه با سویه‌های وحشی دارند؛ همچنین توانایی ایجاد بیماری در چندین نمونه حیوانی را ندارند(۸۹–۹۱).

مفهوم QS نه تنها در پزشکی و مراقبت‌های بهداشتی بلکه در بیوراکتورهای غشایی صنعتی[5]، آبزی پروری و تولید محصولات کشاورزی نیز حائز اهمیت هستند. این امر می‌تواند با ایجاد تداخل در مسیرهای پیام رسان QS (مولد پیام و گیرنده آن) و یا با جدا کردن مولکول‌های پیام رسان از این مسیر حاصل شود(۹۲, ۹۳). آنزیم‌های فرونشاننده، آنزیم‌هایی هستند که پیام‌های QS را غیر فعال می‌کنند و مواد شیمیایی که در این مسیر اختلال ایجاد می‌کنند و

[1] taxane
[2] taxadiene

[3] quorum sensing inhibitors
[4] quorum quenching enzymes
[5] industrial membrane bioreactors

www.SID.ir

Archive of SID

باعث کاهش بیان ژن‌های کنترلی این مسیر می‌شوند مهارکننده‌های QS نامیده می‌شوند (۹۳). آزمایش انجام گرفته در این زمینه نشان می‌دهد که با ترکیب دو کلاس QSI و QQE می‌توان به چندین نقطه از مسیر پیام رسان باکتری حمله کرد و باعث مسدود شدن مسیرهای پیام رسان باواسطه QS شد(۸۶).

نتیجه گیری

برای مدت زمان طولانی، باکتری‌ها به عنوان موجودات اولیه تک سلولی در نظر گرفته می‌شدند که توسط واکنش‌های ورودی–خروجی مثل یک ماشین عمل می‌کنند. در حال حاضر این تصویر به آرامی‌تغییر کرده است. امروزه ما می‌دانیم که باکتری‌ها بخشی از یک جامعه هستند که با شیوه بسیار پیچیده‌ای ارتباط برقرار می‌کنند. هر کدام از هماهنگی‌های باکتریایی به وسیله این ارتباط‌ها است. طیف گسترده‌ای از مولکول‌های شیمیایی به عنوان نشانه‌هایی برای تبادل اطلاعات جوامع باکتریایی به کار می‌روند و در رسیدن به یک «حدِنصاب»، که نقطه شروع تصمیم گیری است، نقش دارند. پژوهش‌ها نشان داده است که ویروس‌ها نیز می‌توانند به نوعی با یکدیگر ارتباط برقرار کنند، روی تصمیمات یکدیگر تأثیر بگذارند و راهبرد مناسبی برای ادامه حیات خود به عنوان یک انگل اتخاذ کنند. همچنین در این مقاله با بیان چندین مثال به کاربردهای زیست فنّاوری روابط اجتماعی باکتری‌ها در صنعت اشاره شد، طراحی کنسرسیوم‌های میکروبی می‌تواند منجر به شکل گیری جوامع میکروبی مهندسی شده با طیف وسیعی از توانایی‌ها شود که برای اهداف زیست فن آوری به کار می‌روند.

همه‌ی این ارتباطات و همه‌ی این راهبردهای هوشمندانه برای ادامه حیات توسط میکروارگانیسم‌ها اتخاذ می‌شوند که نشاندهنده هوش و استعداد در این موجودات است، این بدان معناست که در طول حیات طولانی خود بر روی زمین بیکار نبوده‌اند و خود را به نحوی مناسب سازماندهی کرده‌اند و اجتماعاتی شکل داده و راه‌های ارتباطی برای پیشبرد اهداف خود به کار برده‌اند. اکنون ما می‌توانیم با دیدگاه جدید و شناخت بیشتر ویژگی‌ها به آن‌ها بنگریم و روابط خود را با این موجودات که تاثیرشان در زندگی ما به هیچ وجه قابل انکار نیست به شکلی بهتری تنظیم کنیم.

منابع

1- Matsushita, M. and H. Fujikawa, *Diffusion-limited growth in bacterial colony formation*. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 1990. 168(1): p. 498-506.

2- BenJacob, E., *Learning from bacteria about natural information processing.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2009. 1178(1): p. 78-90.

3- Xavier, R.S., N. Omar, and L.N. de Castro. *Bacterial colony: Information processing and computational behavior*. in *2011 Third World Congress on Nature and Biologically Inspired Computing*. 2011 .IEEE.

4- Giguère, S., J.F. Prescott, and P.M. Dowling, *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 2013: John Wiley & Sons.

5- Habibi, I., E.S. Emamian, and A. Abdi, *Quantitative analysis of intracellular communication and signaling errors in signaling networks.* BMC systems biology, 2014. 8(1): p. 89.

6- Alberts, B.M.B.o.t.C.N.Y.G.S.

7- Popkin, G., *Bacteria Use Brainlike Bursts of Electricity to Communicate.* quantamagazine, 2017.

8- Turing, A.M., *I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE.* Mind, 195 .۰LIX(236): p. 433-460.

9- Neisser, U., et al., *Intelligence: Knowns and unknowns.* American Psychologist, 1996. 51(2): p. 77-101.

10- Thorndike, E.L., *Animal intelligence: An experimental study of the associate processes in animals.* American Psychologist ,1998 .10(53) :p. 1125-1127.

11- Trewavas, A., *Plant intelligence: Mindless mastery.* Nature, 2002. 415: p. 841.

12- Brooks, R.A., *Intelligence without representation.* Artificial Intelligence, 1991. 47(1): p. 139-159.

13- Bruggeman Frank, J., et al., *Macromolecular Intelligence in Microorganisms*, in *Biological Chemistry*. 2000. p. 965.

14- Hellingwerf, K.J., et al., *Signal transduction in bacteria: phospho-neural network(s) in Escherichia coli?* FEMS Microbiology Reviews, 1995. 16(4): p. 309-321.

15- Hoffer ,S.M., et al., *Autoamplification of a Two-Component Regulatory System Results in "Learning" Behavior*. Journal of Bacteriology, 2001. 183(16): p. 4914-4917.

16- Jacob, E.B., et al., *Bacterial linguistic communication and social intelligence*. Trends in Microbiology, 2004. 12(8): p. 366-372.

17- Nakagaki, T., H. Yamada, and T. Ueda, *Interaction between cell shape and contraction pattern in the Physarum plasmodium*. Biophysical Chemistry, 2000. 84(3): p. 195-204.

www.SID.ir

Archive of SID

18- Westerhoff, H.V., et al., *Macromolecular networks and intelligence in microorganisms.* Frontiers in Microbiology, 2014. 5(379).

۱۹- مهر, م. مژگان, پدیده *Quorum Sensing* در باکتری‌ها. مجله دانشکده پیراپزشکی علوم پزشکی ارتش-بهار ۸۶, ۲۰۱۲.

20- Dunny, G.M., Winans, Stephen Carlyle., *Cell-cell signaling in bacteria*, ed. G.M. Dunny and S.C. Winans. 1999, Washington, D.C.: ASM Press.

21-https://www.kisspng.com/png-quorum-sensing-bacteria-secretion-the-expression-o-1773859/preview.html.

22- Bassler, B.L. and R. Losick, *Bacterially speaking.* Cell, 2006 .(2)125 :p. 237-246.

23- Ben-Jacob, E. and H. Levine, *Self-engineering capabilities of bacteria.* Journal of the Royal Society Interface, 2006. 3(6): p. 197-214.

24- Hughes, D.T. and V. Sperandio, *Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts.* Nature reviews. Microbiology, 2008. 6(2): p. 111-120.

25- Witzany, G., *Bio-communication of bacteria and their evolutionary roots in natural genome editing competences of viruses.* Open Evol. J, 2008. 2: p. R44-R54.

26- Großkopf, T., et al. ,*Metabolic modelling in a dynamic evolutionary framework predicts adaptive diversification of bacteria in a long-term evolution experiment.* BMC Evolutionary Biology, 2016. 16(1): p. 163.

27- Cavaliere, M., et al., *Cooperation in microbial communities and their biotechnological applications.* Environmental microbiology, 2017. 19(8): p. 2949-2963.

28- Walker, T.S., et al., *Root exudation and rhizosphere biology.* Plant physiology, 2003. 132(1): p. 44-51.

29- Bais, H.P., et al., *How plants communicate using the underground information superhighway.* Trends in plant science, 2004. 9(1): p. 26-32.

30- Imaizumi-Anraku, H., et al., *Plastid proteins crucial for symbiotic fungal and bacterial entry into plant roots.* Nature, 2005. 433(7025): p. 527.

31- Teplitski, M. ,J.B. Robinson, and W.D. Bauer, *Plants secrete substances that mimic bacterial N-acyl homoserine lactone signal activities and affect population density-dependent behaviors in associated bacteria.* Molecular Plant-Microbe Interactions, 2000. 13(6): p. 637-648

32- Bauer, W.D. and J.B. Robinson, *Disruption of bacterial quorum sensing by other organisms.* Current opinion in biotechnology, 2002. 13(3): p. 234-237.

33- Greenberg, E.P., *Bacterial communication: tiny teamwork.* Nature, 2003. 424(6945): p. 134.

34- Blech, J., *Leben auf dem Menschen.* Die Geschichte unserer Besiedler. Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag, 2000.

35- Witzany, G., *Natural genome-editing competences of viruses.* Acta Biotheoretica, 2006. 54(4): p. 235-253.

36- Forterre, P., *The origin of DNA genomes and DNA replication proteins.* Current opinion in microbiology, 2002. 5(5): p. 525-532.

37- Forterre, P., *The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells.* Biochimie, 2005. 87(9-10): p. 793-803.

38- Forterre, P., *The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions.* Virus research, 2006. 117(1): p. 5-16.

39- Villarreal, L.P., *Can viruses make us human?* Proceedings of the American Philosophical Society, 2004. 148(3): p. ۳۲۳-۲۹۶.

40- Tettelin, H., et al., *Genome analysis of multiple pathogenic isolates of Streptococcus agalactiae: implications for the microbial "pan-genome".* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. 102(39): p.13950-13955.

41- Ryan, F.P., *Genomic creativity and natural selection: a modern synthesis.* Biological journal of the Linnean Society, 2006. 88(4): p. 655-672.

42- Villarreal, L.P., *Viruses and the evolution of life*. 2005: ASM press.

43- Bell, P.J.L., *Viral eukaryogenesis: was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus?* Journal of Molecular Evolution, 2001. 53(3): p. 251-256.

44- Takemura, M., *Poxviruses and the origin of the eukaryotic nucleus.* Journal of Molecular Evolution, 2001. 52(5): p. 419-425.

45- Bell, P.J.L., *Sex and the eukaryotic cell cycle is consistent with a viral ancestry for the eukaryotic nucleus.* Journal of theoretical biology, 2006. 243(1): p. 54-63.

46- Oppenheim, A.B., et al., *Switches in Bacteriophage Lambda Development.* Annual Review of Genetics, 2005. 39(1): p. 409-429.

47- Davidson, A.R., *Phages make a group decision.* Nature, 2017. 541: p. 466.

48- Erez, Z., et al., *Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions.* Nature, 2017. 541(7638): p. 488-493.

49- Kourilsky, P., *Lysogenization by bacteriophage lambda.* Molecular and General Genetics MGG, 1973. 122(2): p. 183-195.

50- Passino, K.M., *Biomimicry of bacterial foraging for distributed optimization and control.* IEEE control systems magazine, 2002. 22(3): p. 52-۶۷.

51- Passino, K.M., *Bacterial foraging optimization.* International Journal of Swarm Intelligence Research (IJSIR), 2010. 1(1): p. 1-16.

52- Cunha, D.S.d., et al., *Bacterial Colony Algorithms for Association Rule Mining in Static and Stream Data.* Mathematical Problems in Engineering, 2018. 2018.

53- Das, S., et al., *Bacterial foraging optimization algorithm: theoretical foundations, analysis, and applications*, in *Foundations of Computational Intelligence Volume 3*. 2009, Springer. p. 23-55.

54- Xing, B. and W.-J. Gao, *Bacteria inspired algorithms*, in *Innovative Computational Intelligence: A Rough Guide to 134 Clever Algorithms.* 2014, Springer. p. 21-38.

55- Biswas, A., et al., *A synergy of differential evolution and bacterial foraging optimization for global optimization.* Neural Network World, 2007. 17(6): p. 607.

www.SID.ir

Archive of SID

56- Mezura-Montes, E. and B. Hernández-Ocaña, *Modified bacterial foraging optimization for engineering design*, in *Intelligent engineering systems through artificial neural networks*. 2009, ASME Press.

57- Abd-Elazim, S. and E. Ali, *Bacteria foraging optimization algorithm based SVC damping controller design for power system stability enhancement.* International Journal of Electrical Power & Energy Systems, 2012. 43(1): p. 933-940.

58- Kumar, K.S. and T. Jayabarathi, *Power system reconfiguration and loss minimization for an distribution systems using bacterial foraging optimization algorithm.* International Journal of Electrical Power & Energy Systems, 2012. 36(1): p. 13-17.

59- Abd-Elazim, S. and E. Ali, *A hybrid particle swarm optimization and bacterial foraging for optimal power system stabilizers design.* International Journal of Electrical Power & Energy Systems, 2013. 46: p. 334-341.

60- Abd-Elazim, S. and E. Ali, *Synergy of particle swarm optimization and bacterial foraging for TCSC damping controller design.* Int J WSEAS Trans Power Syst, 2013. 8(2): p. 74-84.

61- Chen, H., Y. Zhu, and K. Hu, *Multi-colony bacteria foraging optimization with cell-to-cell communication for RFID network planning* .Applied Soft Computing, 2010. 10(2): p. 539-547.

62- Majhi, R., et al., *Efficient prediction of stock market indices using adaptive bacterial foraging optimization (ABFO) and BFO based techniques.* Expert Systems with Applications, 2009. 36(6): p. 10097-.۱۰۱۰۴

63- Olesen, J.R., J. Cordero, and Y. Zeng. *Auto-clustering using particle swarm optimization and bacterial foraging.* in *International Workshop on Agents and Data Mining Interaction*. 2009. Springer.

64- Wan, M., et al., *Data clustering using bacterial foraging optimization.* Journal of Intelligent Information Systems, 2012. 38(2): p. 321-341.

65- Lindemann, S.R., et al., *Engineering microbial consortia for controllable outputs.* The ISME journal, 2016. 10(9): p. 2077.

66- Zomorrodi, A.R. and D. Segre, *Synthetic ecology of microbes: mathematical models and applications.* Journal of molecular biology, 2016. 428(5): p. 837-861.

67- West, S.A., et al., *Social evolution theory for microorganisms.* Nature reviews microbiology, 2006. 4(8): p. 597.

68- Willsey, G.G. and M.J. Wargo, *Extracellular lipase and protease production from a model drinking water bacterial community is functionally robust to absence of individual members.* PloS one, 2015. 10(11): p. e0143617.

69- Chen, S., et al., *Biochemical characterization of the cutinases from Thermobifida fusca.* Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2010. 63(3-4): p. 121-127.

70- Yoshida, S., et al., *A bacterium that degrades and assimilates poly (ethylene terephthalate).* Science, 2016. 351(6278): p. 1196-1199.

71- Wierckx, N., et al., *Plastic waste as a novel substrate for industrial biotechnology.* Microbial biotechnology, 2015. 8(6): p. 900.

72- Xavier, J.B., *Social interaction in synthetic and natural microbial communities.* Molecular systems biology, 2011. (1) 7 :p. 483.

73- Liu, J., et al., *Metabolic co-dependence gives rise to collective oscillations within biofilms.* Nature, 2015. 523(7562): p. 550.

74- Kim, W., S.B. Levy, and K.R. Foster, *Rapid radiation in bacteria leads to a division of labour.* Nature communications, 2016. 7: p. 10508.

75- Wolfaardt, G.M., et al., *The role of interactions, sessile growth, and nutrient amendments on the degradative efficiency of a microbial consortium.* Canadian Journal of Microbiology, 1994. 40(5): p. 331-340.

76- Franklin, F., et al., *Molecular and functional analysis of the TOL plasmid pWWO from Pseudomonas putida and cloning of genes for the entire regulated aromatic ring meta cleavage pathway.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1981. 78(12): p. 7458-746.

77- Nikel, P.I., et al., *The private life of environmental bacteria: pollutant biodegradation at the single cell level.* Environmental microbiology, 2014. 16(3): p. 628-642.

78- Zhou, K., et al., *Distributing a metabolic pathway among a microbial consortium enhances production of natural products.* Nature biotechnology, 2015. 33(4): p. 377.

79- Karpinets, T.V., et al., *Phenotype fingerprinting suggests the involvement of single-genotype consortia in degradation of aromatic compounds by Rhodopseudomonas palustris.* PLoS One, 2009. 4(2): p. e4615.

80- Minty, J.J., et al., *Design and characterization of synthetic fungal-bacterial consortia for direct production of isobutanol from cellulosic biomass.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. 110(:۳۶p. 14592-14597.

81- McGenity, T.J., et al., *Marine crude-oil biodegradation: a central role for interspecies interactions.* Aquatic Biosystems, 2012. 8(1): p. 10.

82- Gallego, J.L.R., et al., *Biodegradation of Oil Tank Bottom Sludge using Microbial Consortia.* Biodegradation, 2007. 18(3): p. 269-281.

83- Gore, J., H. Youk, and A. van Oudenaarden, *Snowdrift game dynamics and facultative cheating in yeast.* Nature, 2009. 459: p. 253.

84- Sanchez, A. and J. Gore, *feedback between population and evolutionary dynamics determines the fate of social microbial populations.* PLoS biology, 2013. 11(4): p. e1001547.

85- Liu, J., et al., *Metabolic co-dependence gives rise to collective oscillations within biofilms.* Nature, 2015. 523: p. 550.

86- Fong, J., et al., *Combination Therapy Strategy of Quorum Quenching Enzyme and Quorum Sensing Inhibitor in Suppressing Multiple Quorum Sensing Pathways of P. aeruginosa.* Scientific Reports, 2018. 8(1): p. 1155.

87- Withers, H., S. Swift, and P. Williams, *Quorum sensing as an integral component of gene regulatory networks in Gram-negative bacteria.* Current opinion in microbiology, 2001. 4(2): p. 186-193.

www.SID.ir

Archive of SID

88- Williams, P., et al., *Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world.* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2007. 362(1483): p. 1119-1134.

89- Pearson, J.P., et al., *Pseudomonas aeruginosa cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection.* Infection and immunity, 2000. 68(:۷)p. 4331-4334.

90- Hentzer, M., et al., *Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa biofilm bacteria by a halogenated furanone compound.* Microbiology, 2002. 148(1): p. 87-102.

91- Hentzer, M., et al., *Attenuation of Pseudomonas aeruginosa virulence by quorum sensing inhibitors.* The EMBO journal, 2003. 22(15): p. 3803-3815.

92- Yeon, K.-M., et al., *Quorum sensing: a new biofouling control paradigm in a membrane bioreactor for advanced wastewater treatment.* Environmental science & technology, 2008 .(2) 43 :p. 380-385.

93- Grandclément, C., et al., *Quorum quenching: role in nature and applied developments.* FEMS microbiology reviews, 2015. 40(1): p. 86-116.

www.SID.ir