REVIEW: Senyawa Bioaktif Penghambat Sistem *Quorum Sensing* pada Bakteri Gram Negatif

Bioactive compound that inhibits quorum-sensing system in gram-negative bacteria

NUR AINI, AHMAD DWI SETYAWAN*

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126

Korespondensi: Jl. Ir. Sutami 36a Surakarta 57126. Tel. & Fax.: +62-271-663375. e-mail: unsjournals@yahoo.com

Diterima: 27 Desember 2005. Disetujui: 2 Pebruari 2006.

Abstract. Bacteria communicate using chemical signaling molecules as words. They release, detect, and respond to the accumulation of these molecules, which are called autoinducers. Detection of autoinducers allows bacteria to distinguish between low and high cell population density, and to control gene expression in response to changes in the cell number. This process is termed quorum-sensing. Many bacterial behaviors are regulated by quorum-sensing, including virulence factors on Gram-negative bacteria. Quorum-sensing is a novel target for antimicrobial therapies. Many eukaryotes including plants, fungus, and animals produce molecules that can interfere with bacteria communication, such as halogen furanone from alga *Delisea pulchra*, N- (heptylsulfanylacetyl)-L-homoserine-lactone from *Allium sativum*, and flustramine from bryozoan *Flustra foliacea*.

Key words: quorum-sensing, inhibitors, bioactive compounds.

PENDAHULUAN

Sistem *quorum sensing* merupakan sistem komunikasi interseluler pada suatu populasi bakteri dengan menggunakan *autoinducer* atau molekul sinyal sebagai bahasa. Konsentrasi *autoinducer* di lingkungan sebanding dengan jumlah bakteri yang ada. Dengan mendeteksi *autoinducer*, suatu bakteri mampu mengetahui keberadaan bakteri lain di lingkungannya (Taga dan Bassler, 2003). Selain sebagai alat komunikasi, sistem *quorum sensing* juga mengontrol perilaku tertentu dari bakteri melalui perubahan ekspresi gen oleh molekul sinyal. Perilaku bakteri yang diatur oleh sistem *quorum sensing* antara lain: bioluminescen, sekresi virulensi, sporulasi, konjugasi, pembentukan biofilm, dan produksi pigmen (Taga dan Bassler, 2003).

Banyak bakteri yang menggunakan *quorum sensing* dalam mengontrol virulensinya terhadap organisme lain, sehingga *quorum sensing* merupakan target untuk agen kemoterapeutik (Rasch *et al*, 2004). Menurut Keivit dan Iglewski (2000), bakteri gram negatif yang virulen dapat dijadikan nonpatogen dengan menghambat sistem *quorum sensing*nya. Hal ini dapat dijadikan sebagai cara pencegahan infeksi kronis yang merusak tanpa menggunakan agen yang menghambat pertumbuhan seperti antibiotik, disinfektan yang dapat menyebabkan resistensi organisme.

Bermacam-macam organisme eukariot termasuk tumbuhan, fungi dan hewan mengeluarkan senyawa

yang mampu berinteraksi dengan komunikasi interseluler bakteri (Peter *et al.*, 2003). Berdasarkan penelitian Allison *et al.* (2005), telah teridentifikasi sejumlah tumbuhan yang mampu mengontrol sistem *quorum sensing*, sehingga dapat dijadikan sebagai alternatif cara pencegahan infeksi kronis yang merusak tanpa menggunakan agen yang menghambat pertumbuhan seperti antibiotik, disinfektan yang dapat menyebabkan resistensi mikroorganisme.

SISTEM QUORUM SENSING

Sistem *quorum sensing* ditemukan pertama kali dalam mengontrol ekspresi bioluminescen pada *Vibrio fischeri* dengan molekul sinyal N- (3-oxo-Hexanoyl)-Homoserine-Lactone, protein regulatornya berupa LuxI dan LuxR (Parsek dan Greenberg, 1997., Suga dan Smith, 2003). Sistem *quorum sensing* merupakan kemampuan bakteri untuk berkomunikasi dan mengatur perilakunya melalui molekul sinyal. Dengan sistem *quorum sensing*, bakteri mampu memonitor kehadiran bakteri lain di sekitarnya dengan memproduksi dan merespon molekul sinyal yang dikenal dengan *autoinducer*. Konsentrasi *autoinducer* sebanding dengan jumlah bakteri yang ada. Jadi dengan mendeteksi *autoinducer*, bakteri mampu mengetahui keberadaan bakteri di sekitarnya (Taga dan Bassler, 2003). *Autoinducer* direspon melalui perubahan ekspresi gen sehingga membentuk

perilaku tertentu, misalnya: Produksi enzim ekstraseluler pada *Pseudomonas aeruginosa* dan *Erwinia carotovora* (Jones *et al.*, 1993), bioluminescen pada *Vibrio fischeri* dan *Vibrio harveyi* (Bassler *et al.*, 1993), produksi antibiotik pada *E. carotovora* (Bainton *et al.*, 1992) dan pembentukan biofilm pada *P. aeruginosa* (Davies *et al.*, 1998). Menurut Eberl (1999) molekul sinyal AHL berfungsi ekologis yaitu untuk berinteraksi dengan populasi bakteri lain atau dengan inang eukariotik.

Sistem *quorum sensing* pada bakteri dibedakan menjadi 2 macam yaitu: gram positif oligopeptida dan gram negatif lux IR. (i) *Gram positif oligopeptida*. Pada bakteri gram positif molekul sinyalnya adalah oligopeptida. Prekursor peptida disintesis, diproses dan dimodifikasi menjadi molekul oligopeptida yang matang, kemudian dikeluarkan melalui kompleks transport *ATP binding cassette*. Konsentrasi *autoinducer* meningkat sejalan dengan pertambahan jumlah sel. Pada konsentrasi tinggi, *autoinducer* dapat dideteksi oleh *sensor kinase*. Informasi ini dikirim ke dalam sel melalui fosforilasi, dan berhenti pada perubahan yang sesuai untuk ekspresi gen target (Taga dan Bassler, 2003). (ii) *Gram negatif Lux IR*. LuxI merupakan protein yang mengkatalis pembentukan *autoinducer* AHL (*Acyl Homoserine Lactone*) yang tersebar ke dalam dan keluar sel. LuxR adalah tipe protein yang berikatan dengan *autoinducer* yang spesifik ketika konsentrasi *autoinducer* mencapai tingkat tertentu. Ikatan antara LuxR dengan AHL akan mengenali sekuen DNA tertentu sehingga mengaktifkan transkripsi dari sekuen gen tersebut (Gambar 1) (Taga dan Bassler, 2003). Masing-masing bakteri mempunyai molekul sinyal dan protein regulator yang spesifik (Tabel 1) (Hentzer dan Givskov, 2003).

Gambar 1. Sistem *quorum sensing* Lux IR pada bakteri gram negatif. Protein Lux I mengkatalis pembentukan molekul *autoinducer* (pentagon hijau). *Autoinducer* berdifusi secara bebas melewati membran sel dan berakumulasi. Pada konsentrasi *autoinducer* tinggi, protein LuxR akan berikatan dengan *autoinducer*. Ikatan antara *autoinducer* dengan LuxR ini akan mengaktifkan transkripsi gen target (Schauder dan Bassler, 2001).

Gambar 2. Contoh molekul sinyal: C₄-HSL – molekul sinyal pada bakteri *Aeromonas hydrophila*.

Pada bakteri gram negatif, sistem *quorum sensing* berkaitan dengan asosiasinya dengan inang, termasuk metabolit sekunder dan produksi faktor virulen (Finch *et al.*, 1998).

Tabel 1. Berbagai molekul sinyal bakteri gram negatif (Voloshin dan Kaprelyant, 2004).

No	Spesies bakteri	Molekul sinyal	Perilaku yang diatur
1	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	N- (3-oxooctanoyl)-Homoserine Lactone	konjugasi
2	<i>Erwinia carotovora</i>	N- (3-oxohexanoyl)-Homoserine Lactone	Sintesis antibiotik karbapenem
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N- (3-oxododecanoyl)-Homoserine Lactone	Produksi enzim yang virulen, pembentukan biofilm
4	<i>Vibrio fischeri</i>	N- (3-oxohexanoyl)-Homoserine Lactone	bioluminescen
5	<i>Vibrio harveyi</i>	N- (3-hydroxytanoyl)-Homoserine Lactone	bioluminescen
6	<i>Erwinia stewartii</i>	N- (3-oxooctanoyl)-Homoserine Lactone	Sintesis eksopolisakarida
7	<i>Ersinia pseudotuberculosis</i>	N- (3-oxooctanoyl)-Homoserine Lactone	motilitas
8	<i>Pseudomonas aureofaciens</i>	N- (3-Hexanoyl)-Homoserine Lactone	Produksi antibiotik phenazin
9	<i>Pseudomonas carboxydoflava</i>	Alkyl oxybenzen	hipometabolisme
10	<i>Aeromonas hydrophila</i>	N-Butanoyl-L-Homoserine Lactone	Produksi enzim eksoprotease

MEKANISME PENGHAMBATAN SISTEM QUORUM SENSING BAKTERI GRAM NEGATIF

Banyak bakteri yang menggunakan *quorum sensing* dalam mengontrol virulensinya terhadap organisme lain, sehingga *quorum sensing* merupakan target baru untuk agen kemoterapeutik (Rasch *et al.*, 2004). Menurut Keivit dan Iglewski (2000), bakteri gram negatif yang virulen dapat

dijadikan nonpatogen dengan cara menghambat sistem *quorum sensing*nya. Hal ini dapat dijadikan sebagai cara pencegahan infeksi kronis yang merusak tanpa menggunakan agen yang menghambat pertumbuhan seperti antibiotik, disinfektan yang dapat menyebabkan resistensi organisme.

Pada bakteri gram negatif, sistem *quorum sensing*nya menggunakan molekul sinyal AHL, maka beberapa cara yang dapat mengganggu sistem *quorum sensing* adalah: (i) penghambatan pembentukan sinyal AHL, (ii) penghambatan penyebaran sinyal AHL, dan (iii) penghambatan penerimaan sinyal AHL (Gambar 3).

Penghambatan Pembentukan Sinyal AHL

Pembentukan AHL dikatalis oleh protein LuxI. Prosesnya meliputi mekanisme reaksi yang berurutan yang menggunakan *S-Adenosyl Methionine* (SAM) sebagai donor asam amino untuk pembentukan cincin *homoserine lactone*, dan *Acyl Carrier Protein* (ACP) sebagai precursor untuk rantai *acyl* dari molekul sinyal AHL. Beberapa analog SAM seperti *S-adenosylhomosistein*, *S-adenosylcysteine*, dan *sinefungin* dapat digunakan sebagai inhibitor pembentukan AHL yang dikatalis oleh protein RhlI pada *Pseudomonas aeruginosa* (Hentzer dan Givskov, 2003). Antibiotik yang termasuk dalam *macrolide antibiotic* mampu menekan sintesis AHL pada *P. aeruginosa* ketika diberikan pada konsentrasi penghambatan di bawah minimal (Hentzer dan Givskov, 2003).

Penghambatan Penyebaran Sinyal AHL

Komunikasi antar sel bakteri dapat dihambat oleh adanya penurunan konsentrasi molekul sinyal yang aktif di lingkungan. Kerusakan AHL dapat terjadi secara nonenzimatik, misalnya molekul sinyal AHL dapat dihidrolisis pada pH tinggi. Beberapa bakteri mampu mendegradasi molekul sinyal AHL secara spesifik. Dong *et al.* (2002) menemukan bahwa *AiiA*, enzim yang diproduksi oleh bakteri *Bacillus* sp dapat mempercepat reaksi hidrolisis molekul AHL. Ekspresi dari gen *AiiA* pada *Erwinia carotovora*, bakteri patogen pada tanaman menunjukkan penurunan pelepasan sinyal AHL, menurunkan aktivitas enzim pektolitik ekstraseluler dan melemahkan gejala infeksi pada tanaman (Hentzer dan Givskov, 2003).

AHL merupakan suatu senyawa ekstraseluler, sehingga dapat dijadikan sebagai target inaktivasi dan destruksi. Suatu antibody khusus dapat mengikat dan mencegah aktivitas *N*-(3-oxododecanoyl)-L-Homoserine-Lactone atau 3O-C₁₂-HSL pada *Pseudomonas aeruginosa*. Pengetahuan ini dapat dijadikan dasar untuk mencari agen kemoterapeutik yang dapat mengikat dan mencegah molekul sinyal yang mengaktifkan faktor transkripsi gen target (Smith dan Iglewski, 2003).

Penghambatan penerimaan sinyal AHL

Penghambatan penghantaran molekul sinyal *quorum sensing* dapat dilakukan oleh molekul

antagonis yang mampu bersaing atau bercampur dengan sinyal AHL asli untuk berikatan dengan reseptor LuxR. Inhibitor kompetitif strukturnya mirip dengan molekul sinyal AHL sehingga berikatan dan mengambil tempat berikatan AHL tetapi gagal untuk mengaktifkan LuxR. Inhibitor nonkompetitif mempunyai struktur kurang mirip atau tidak mirip dengan molekul sinyal AHL, molekul ini mengikat pada sisi yang berbeda pada protein reseptor. (Hentzer dan Givskov, 2003).

Gambar 3. Penghambatan sistem *quorum sensing* pada *Pseudomonas aeruginosa*. Protein regulator LasI pada *P. Aeruginosa* menggunakan *S*-adenosyl methionine (SAM) dan acyl-ACP dalam sintesis 3O-C₁₂-HSL. B. Pengikatan AHLs analog pada LasR akan mencegah pengaktifan faktor transkripsi. C. Antibodi khusus mengikat AHLs saat disekresikan ke lingkungan sehingga mencegah masuknya kembali AHLs ke dalam sel bakteri. D. Proses laktonasi akan mendegradasi AHLs saat disekresikan ke lingkungan dan mencegah AHLs mengikat protein regulator LasR. E. Penargetan ekspresi substrat LasI akan mencegah produksi 3O-C₁₂-HSL. F. Senyawa obat diketahui dapat menghambat berbagai faktor yang mengontrol ekspresi LasI dan LasR. G. Antisense spesifik oligonukleotida (oligos) dapat berpasangan dengan RNA LasR dan LasI serta menghambat translasi gen yang pada akhirnya menurunkan produksi protein (Hentzer dan Givskov, 2003).

SENYAWA BIOAKTIF TUMBUHAN PENGHAMBAT SISTEM QUORUM SENSING

Beberapa tumbuhan telah diketahui dapat menghambat sistem *quorum sensing*, sehingga dapat dijadikan sebagai cara pencegahan infeksi kronis yang merusak tanpa menggunakan agen yang menyebabkan resistensi mikroorganisme (Allison *et al.*, 2005). Tumbuhan yang mampu menghambat sistem *quorum sensing* antara lain: *Delisea pulchra* dan *Allium sativum* Linn. Pada bagian berikut dibahas sistem *quorum sensing* pada kedua tumbuhan tersebut sebagai contoh kasus pada dunia tumbuhan.

Delisea pulchra

Delisea pulchra merupakan makroalga laut dari Australia. Termasuk ke dalam kelompok alga merah. Alga ini menghasilkan halogen furanon yang menunjukkan aktivitas terhadap bakteri yang cukup kuat seperti anti pembusukan dan antimikrobia (De Nys *et al.*, 1993; Hentzer *et al.*, 2002; Kazlauskas *et al.*, 1977). Senyawa furanon *D. pulchra* terdiri dari struktur cincin furan dengan rantai *acyl* pada posisi C3 dan substitusi bromin pada posisi C4, sedangkan pada posisi C5 mempunyai rantai samping yang bermacam-macam dan bersifat halogen seperti *bromin*, *Iodine*, dan *chloride* (Schauer, 1978). *Delisea pulchra* menghasilkan 30 jenis senyawa halogen furanon yang disimpan pada permukaan talus dengan konsentrasi 1-100 ng/cm². Furanon pada permukaan talus ini berhubungan dengan kolonisasi bakteri laut (Maximilien, 1998).

Delisea pulchra mempunyai metabolit sekunder, halogen furanon ((z)-5 (bromomethylene)-Furan-2 (5H)-one) (Gambar 4) yang mampu menghambat sistem *quorum sensing* (Lonn, 2005). Halogen furanon ini mempunyai struktur kimia mirip dengan molekul sinyal *Acyl-Homoserine-Lactone* (AHL) pada bakteri gram negatif sehingga bersaing dengan molekul sinyal AHL untuk berikatan dengan protein regulator LuxR. Apabila yang halogen furanon berhasil berikatan dengan LuxR, maka LuxR gagal mengaktifkan gen target (Hentzer dan Givskov, 2003).

Gambar 4. Struktur halogen furanon ((Z)-5 (bromomethylene)-Furan-2 (5H)-one)

Halogen furanon yang mempunyai struktur yang mirip dengan AHL dapat mencegah molekul sinyal AHL pada *Serratia liquefaciens* untuk berikatan dengan protein regulator LuxR (Rasmussen *et al.*, 2000). Furanon mengontrol transkripsi gen *SwaA* dengan cara berkompetisi dengan molekul sinyal *N-Butanoyl-L-Homoserine-Lactone* (C₄-HSL) sehingga mengurangi produksi komponen aktif *serrawetin W2* yang berperan penting untuk translokasi permukaan dari sel yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa furanon berhubungan dengan komunikasi interspesies selama swarming dari kultur campuran, dan bukan melalui penghambatan sintesis *autoinducer* (Rasmussen *et al.*, 2000).

Selain pada *S. liquefaciens*, halogen furanon (brominated furanon) juga menghambat motilitas pada bakteri *Proteus mirabilis* (Gram *et al.*, 1996). Di samping itu, Furanon tidak hanya mampu mempengaruhi komunikasi sel-sel bakteri dalam suatu spesies, namun juga antar spesies dalam proses kolonisasi komunitas bakteri (Manefield *et al.*, 2002). Furanon juga dapat menghambat *Acyl Homoserine Lactone* yang mengontrol produksi

faktor virulensi dan patogenitas *Pseudomonas aeruginosa* (Hentzer dan Givskov, 2003). Halogen furanon mampu memodulasi konsentrasi seluler dari protein LuxR yang bertanggung jawab menerima AHL pada *Vibrio fischeri* (Manefield, 2002).

Berdasarkan penelitian Hentzer *et al.* (2002), halogen furanon mampu berinteraksi dengan komunikasi antar sel pada *P. aeruginosa*. Furanon ini mengurangi ekspresi gen yang dikontrol *quorum sensing*, tetapi tidak mempengaruhi sintesis protein dan pertumbuhan. Halogen furanon mengurangi produksi faktor virulensi dan pembentukan biofilm pada *P. aeruginosa* tersebut (Hentzer *et al.*, 2002). Sedangkan penelitian Manefield *et al.* (1999) furanon mampu menghambat AHL yang mengatur bioluminescen *Vibrio fischeri*, faktor virulensi pada *Vibrio harveyi*, *P. aeruginosa*, dan *Erwinia carotovora*.

Senyawa furanon ini juga terdapat secara alami sebagai di alam sebagai *pheromone*, *flavour compound*, dan metabolit sekunder (Martinelli *et al.*, 2004). Butenolids (2 (5H)-Furanon) telah diisolasi dari *Streptomyces* sp. atau dari *Hortonia* sp. Furanon juga diproduksi oleh alga hijau, alga merah, dan alga coklat, sponge, fungi, dan ascidian. Pada kecoa jantan, furanon digunakan sebagai *sex pheromone*. Furanon ini terdapat secara alami pada nanas dan strawberry dan membuat senyawa cita rasa pada keju dan wine (Martinelli *et al.*, 2004; Hauck *et al.*, 2003).

Senyawa furanon alami mempunyai efek yang kecil terhadap sistem *quorum sensing* *P. aeruginosa* sehingga furanon alami dimodifikasi dengan proses sintesis kimia dan diskriminasi untuk meningkatkan efisiensinya (Hentzer and Givskov, 2003). Furanon sintesis misalnya C30 dan C56 berinteraksi dengan aksi AHL dan menghambat ekspresi gen yang dikontrol oleh sistem *quorum sensing* pada *P. aeruginosa* secara in vivo. Furanon sintetik secara signifikan menaikkan ketahanan hidup mencit yang diinfeksi dengan *P. aeruginosa*, sehingga mengurangi pataloginya pada paru-paru mencit. Furanon sintesis C30 dan C56 berhasil menekan transkripsi *lasR-PlasB-gfp* pada paru-paru tikus (Wu *et al.*, 2004).

Allium sativum Linn.

Allium sativum Linn. (bawang putih) termasuk dalam familia liliacea (Tjitrosoepomo, 2002). Di beberapa negara, bawang putih dikenal dengan nama yang beragam, di antaranya: *garlic* (Inggris), *Vitlok* (Swedia), *thoam* (Arab), *ajo* (Spanyol), *Commun* (Perancis), dan *Aglio* (Italia). Sedangkan di Indonesia, bawang putih mempunyai nama daerah yang sangat banyak, antara lain disebut *bawang bodas* (Sunda), *bawang* (Jawa), *bhabang pote* (Madura), *Larun* (Gayo), *bawang hdanak* (Lampung), *Dasun putih* (Minang), *Kasuna* (Bali), *Langsuna* (Sasak), *ncuna* (Bima), *Kalfeofolen* (Timor), *bawang pulak* (Tarakan) (Rukmana, 1995).

Bawang putih merupakan tanaman herba perennial yang membentuk umbi lapis, tumbuh secara berumpun dan berdiri tegak sampai setinggi

30-75 cm, mempunyai batang semu yang terdiri dari pelepah-pelepah daun. Sedangkan batang yang sebenarnya berada di dalam tanah. Akar bawang putih terdiri dari serabut-serabut kecil yang berjumlah banyak (Thomas, 1989). Umbi lapis bawang putih mengandung lebih dari 100 metabolit sekunder yang secara biologi sangat beragam (Challem, 1995; Manitto, 1981). Senyawa ini kebanyakan mengandung belerang yang bertanggung jawab atas asa, aroma, dan sifat-sifat farmakologi bawang putih (Ellmore dan Feklderg, 1994; Herbert, 1995).

Berbagai penelitian yang telah dikembangkan untuk mengeksplorasi aktivitas biologi umbi bawang putih yang terkait dengan farmakologi antara lain sebagai antidiabetes, anti hipertensi, anti kolesterol, anti atherosclerosis, antioksidan, anti agregasi sel platelet, pemacu fibrinolisis, antimikrobia dan anti kanker (Hernawan dan Setyawan, 2003). Persson et al. (2005) mengemukakan bahwa *Allium sativum* mempunyai aktivitas sebagai penghambat sistem *quorum sensing*.

Berdasarkan penelitian Persson et al. (2005), *Allium sativum* mempunyai senyawa aktif yang mampu menghambat sistem *quorum sensing* yang potensial yaitu *N*-(Heptylsulfanylacetyl)-*L*-Homoserine-Lactone (Gambar 5). Dilihat dari struktur senyawa tersebut, dapat disimpulkan bahwa mekanisme penghambatan *quorum sensing* oleh *Allium sativum* ini melalui penghambatan kompetitif dengan regulator transkripsi LuxR dan lasR sehingga menghambat molekul sinyal untuk berikatan dengan LuxR sehingga gen target tidak terekspresi.

Gambar 5. *N*-(heptylsulfanylacetyl)-*L*-homoserine-lactone.

Ekstrak bawang putih efektif menghambat *quorum sensing* pada *Pseudomonas aeruginosa*. Analisis genechip menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih secara spesifik berhubungan dengan ekspresi *quorum sensing* yang mengontrol gen penyandi faktor virulen. Ekstrak bawang putih mampu menghambat pembentukan biofilm dan patogenisitas dari *Pseudomonas aeruginosa*, dan juga mengurangi toleransi biofilm *P. aeruginosa* terhadap tobramisin. Selain itu juga mengurangi virulensi pada *Caenorhabditis elegans* (Rasmussen et al., 2005).

SENYAWA BIOAKTIF HEWAN PENGHAMBAT SISTEM QUORUM SENSING

Hewan-hewan tertentu juga mampu menghasilkan senyawa bioaktif yang mampu menghambat sistem *quorum sensing* pada mikrobia, misalnya *Flustra foliacea*. Pada bagian berikut

dibahas sistem *quorum sensing* pada hewan ini sebagai contoh kasus pada dunia hewan.

Flustra foliacea

Flustra foliacea merupakan Bryozoa laut, bersifat foliaceus, termasuk ke dalam familia Flustridae, ordo Cheilostomatida (Connaughey dan Harlow, 1983). Merupakan invertebrata yang hidupnya bersifat sesil, berasal dari perairan Kanda dan tersebar di Laut Utara. *Flustra foliacea* mempunyai senyawa biologi aktif yaitu *Brominated alkaloid* (senyawa 3) dan monoterpen (senyawa 50). Menurut Dyrinda (1985), ekstrak *F. foliacea* mempunyai efek toksik terhadap larva dari berbagai invertebrata lain, ikan, dan bakteri. Ekstrak *F. foliacea* mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas kuat melawan *Bacillus subtilis*, sedangkan alkaloidnya mampu melawan bakteri gram negatif seperti *Enterobacter cloacae*, *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, dan juga melawan kandungan G+C yang rendah pada bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* dan *S. epidermidis* (Laycock et al., 1986). *Flustra foliacea* juga mengandung flustramine (senyawa 12) yang aktif melawan *Botrytis cinerea* dan *Rhizoctonia solani* (Holst et al., 1994). *Flustra foliacea* menghasilkan *Deformylflustrabromine* yang bersifat sitotoksik pada sel kanker kolon manusia (Anonim., 2004).

Berdasarkan penelitian Peter et al. (1999) terdapat 12 senyawa metabolit sekunder pada *F. foliacea* (Gambar 6).

Gambar 6. Senyawa metabolit sekunder *F. foliacea*.

Dari kedua belas metabolit sekunder *F. foliacea*, senyawa yang mampu berinteraksi dengan system komunikasi interseluler bakteri adalah senyawa

3,6,8,9 dan 10. Senyawa 8 dan 10 mempunyai aktivitas antagonis AHL dan mempunyai kemampuan secara spesifik untuk menghambat AHL yang mengatur ekspresi gen. Senyawa 8 dan 10 bersifat antagonis dengan AHL pada *Pseudomonas aeruginosa* yang mengatur produksi enzim eksoprotease ekstraseluler pada *P. aeruginosa* (Passador *et al.*, 1993; Riedel *et al.*, 2001).

PENUTUP

Sistem *quorum sensing* merupakan sistem komunikasi interseluler bakteri yang juga mengatur produksi faktor virulen dari bakteri gram negatif, sehingga sistem *quorum sensing* ini dapat dijadikan sebagai target baru senyawa antimikrobia dengan cara menghambat sistem *quorum sensing* ini. Berbagai senyawa aktif mampu menghambat sistem *quorum sensing* bakteri gram negatif, diantaranya halogen furanon dari alga *Delisea pulchra*, *N*-(Heptylsulfanylacetyl)-*L*-Homoserine-Lactone dari *Allium sativum*, dan flustramine dari bryozoan *Flustra foliacea*. Dengan ditemukannya berbagai senyawa penghambat sistem *quorum sensing*, dapat digunakan sebagai suatu cara untuk mencegah timbulnya infeksi bakteri gram negatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Allison, A., K. Downum., B. Bennett., and K. Mathee. 2004. *Identification of Quorum sensing Inhibitor in South Florida Medicinal Plant: an Understanding Aspect of Officicacy*. Florida: Center of Etnobotany and Natural Products, Departemen of Biological Science, International University Miami, USA
- Anonim. 2004. **Flustra foliacea**. http://192.171.163.164/species/adult_gen_flustrafoliacea.htm
- Bainton, N.J., B.W. Bycroft., S.R. Chhabra., and 8 Others Author. 1992. A general role for the *lux* autoinducer in bacterial cell signalling: control of antibiotic biosynthesis in **Erwinia**. *Gene* 116: 87-91
- Bassler, B.L., M. Wright., R.C. Showalter., and M.R. Silverman. 1993. Intercellular signalling in **Vibrio harveyi**: sequence and function of gene regulating expression of luminescence. *Molecular Microbiology* 2: 773-786.
- Challem, J. 1995. *The Wonders of Garlic*. www.jrthorns.com/challem/garlic.htm
- Christopersen, and J.S. Carle. 1978. Chemical signals from marine Bryozoa. *Naturwissenschaften* 65: 440-441
- Connaughey, Mc. and B. Harlow. *Pengantar Biologi Laut 2*. Missouri: C.V. Mosby Company
- Davies, D.G., M.R. Parsek, J.P. Pearsson, B.H. Iglewski, J.W. Costerton, and E.P. Greenberg,. 1998. The involvement of cell to cell signals in the development of bacterial biofilm. *Science*. 280: 295-298.
- De Nys, R., A.D. Wright, G.M. Konig, and O. Stiecher. 1993. New halogen furanones from marine alga **Delisea pulchra** (*cf* fimbriata). *Tetrahedron* 49: 1213-1220
- Dong, Y.H., A.R. Gusti, Q. Zhang, J.L. Xu, and L.H. Zhang. 2002. Identification of quorum quenching N-acyl-homoserine lactone from **Bacillus** species. *Applied and Environmental Microbiology* 64 (4): 1754-1759
- Dwarjayn, S.A., R. de Nys, and P.D. STEinberg. 1999. Localization and surface quantification of secondary metabolites in the red algae **Delisea pulchra**. *Marine Biology* 133: 727-736.
- Dyrynda, P.E.J. 1985. Functional alleochemistry in temperate waters; chemical defences of bryozoans. In Nielsen, C. and G.P. Larwood. *Bryozoa: Ordovician to Recent*. Fredensborg, Ge.: Olsen and Olsen.
- Eberl, L. 1999. N-Acyl homoserine lactone mediated genes regulation in gram negative bacteria. *Systematics and Applied Microbiology* 22 (4): 493-506.
- Ellmore, G. and R. Feldberg. 1994. Allisin lyase localisation in bundle sheaths of garlic clove (**Allium sativum**). *American Journals of Botany* 81: 89-95.
- Finch, R.G., D.I. Pritchard, B.W.P. Williams, and G.S.A.B. Stewart. 1998. Quorum sensing: a novel target for anti infective therapy. *Jurnal of Antimicrobiology Chemotherapy* 42: 569-571.
- Hauck, T, F. Bruhlmann, and W. Schwab. 2003. Foramation of 4-hydroxy-2,5-dimetil 3 (2H) furanon by **Zygosaccharomyces rouxii** identification of an intermediete. *Applied and Environmental Microbiology* 69 (7): 3911-3918.
- Hentzer, M. and M. Givskov. 2003. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infection. *Journal of Clinical Investigation* 112: 1300-1307.
- Hentzer, M., K. Riedel, T.B. Rasmussen, A. Heydorn, J.B. Anderson, M.R. Parsek, S.A. Rice, L. Eberl, S. Molin, N. Hoiby, S. Kjelleberg, and M. Givskov. 2002. Inhibition of quorum sensing in **Pseudomonas aeruginosa** biofilm bacteria by a halogenated furanone compound. *Microbiology* 148: 87-102.
- Herbert, R.B. 1995. *Biosintesis Metabolit Sekunder*. Edisi ke-2. London: Chapman and Hall.
- Hernawan, U.E. and A.D. Setyawan. 2003. Review: Senyawa organosulfur bawang putih (**Allium sativum**) dan aktivitas biologinya. *Biofarmasi* 1 (2): 65-76.
- Holst, P.B., U. Anthony, C. Christophersen, and P.H. Nielsen. 1994. Two alkaloids, flustramine E and debromoflustramine B from the marine bryozoan **Flustra foliacea**. *Canadian Journal of Chemistry* 64: 1312-1316.
- Jones, S., B. Yu, N.J. Bainton, and 11 others authors. 1993. The *lux* autoinducer regulates the production of exoenzyme virulence determinants in **Erwinia carotovora** and **Pseudomonas aeruginosa**. *EMBO Journal* 12: 2477-2482.
- Kazlauskas, R., P. Murthy, R. Quin, and R. Wells. 1977. A new class of halogenated lactones from the red alga **Delisea fimbriata**. *Tetrahedron Letter* 1: 37-40.
- Kievit, T.R and B.H. Iglewski. 2000. Bacterial quorum sensing in phatogenic relationship. *Infect and Immunology* [September 2000]: 4839-4849.
- Laycock, M.V., J.I.C. Wright, J.A. Findlay, and A.D. Patil. 1986. New physostigmine related bromoalkaloids from the marine bryozoan **Flustra foliacea**. *Canadian Journal of Chemistry* 64: 1312-1316.
- Lonn, J. 2005. *May We Fight Bacteria by Inhibitting Cell-Cell Signaling UsingFuranon?* Institute of Oral Biology. Dental Faculty, Universitas of Oslo Norway. www.odont.uio.no/forsking/uldanning
- Manefield, M., R. de Nys, N. Kumar, R. Read, M. Givskov, P. Steinberg, and S. Kjelleberg,. 1999. Evidence that halogenated furanones from **Delisea pulchra** inhibit acylated homoserine lactone (AHL) mediated gene expression by displacing the AHL signal from its receptor protein. *Microbiology* 145: 283-291.
- Manefield, M., M. Welch, M. Givskov, G.P.C. Salmond, and S. Kjelleberg. 2002. Halogenated furanones from the red alga, **Delisea pulchra** inhibit carbapenem antibiotic synthesis and exoenzym virulence factor

- production in phyttopatogenic **Erwinia carotovora**. *FEMS Microbiology Letters* 205: 131-138.
- Manitto, P. 1981. *Biosintesis Produk Alami*. New York: John Wiley and Sons.
- Martinelli, D., G.U. Sequin, H. Brdanl, and R. Bachosen. 2004. Effect of natural and chemichally synthesised furanones on quorum sensing in **Chromobacterium violaceum**. *BMC Microbiology* 4: 25.
- Maximilien, R. 1998. Chemical mediation of bacterial surface colonisation by secondary metabolites from the red algae **Delisea pulchra**. *Aquatic Microbiology and Ecology* 15: 233-246.
- Parsek, M.R., and E.P. Greenberg. 1997. *Acyl Homoserine Lactone Quorum Sensing in Gram Negative Bacteria: A Signalling Mechanism Involved Association With Higher Organism*.
www.pnas.org/cgi/content/full/96/16/8789=fn152
- Passador, L., J.M. Coole, M.J. Gambello, L. Rust, and B.H. Iglewski. 1993. Expression of **Pseudomonas aeruginosa** virulence genes require cell to cell communication. *Science* 260: 1127: 1130.
- Persson, T., T.H. Hansen, T.B. Rasmussen, S.E. Skindersoe, M. Givskov, and J. Nielsen. 2005. Rational design and synthesis of new quorum sensing inhibitors derived from acylated homoserine lactone and natural product from garlic. *Royal Society* 3 (2): 253-262.
- Peters, L., G.M. Konig, A.D. Wright, R. Pukall, E. Stakebrandt, L. Eberl, and K. Riedel. 2003. Secondary metabolites **Flustra foliacea** and their influence on bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 3469-3475.
- Rasch, M., C. Buch, B. Austin, W.J. Slierendrecht, K.S. Ekmann, J.L. Larsen, C. Johansen, K. Riedel, L. Eberl, M. Givskov, and L. Gram. 2004. An inhibitor of bacterial quorum sensing reduces mortality caused by vibriosis in rainbow trout (**Oncorhynchus mykiss wal-baum**). *Sistematic and Applied Microbiology* 24 (3): 350-359.
- Rasmussen, T.B., M. Manefield, J.B. Danerson, L. Eberl, U. Anthoni, C. Christophersen, P. Steinberg, S. Kjelleberg, and M. Givskov. 2000. How **Delisea pulchra** furanones affect quorum sensing and swarming motility in **Serratia liquefaciens** MGJ. *Microbiology* (146): 3237-3244.
- Rasmussen, T.B., T. Bajarnsholt, M.E. Skindersoe, M. Hentzer, P. Kristoffersen, M. Kote, J. Nilesen, L. Eberl, and M. Givskov. 2005. Screening for quorum sensing inhibitor by use of a novel genetic system the quorum sensing selector. *Journal of Bacteriology* 185 (5): 1799-1814.
- Riedel, K., T. Ohnesong, K.A. Krogfit, T.S. Hansen, K. Omeri, M. Givskov, and L. Eberl. 2001. N-Acyl homoserine lactone mediated regulation of the up secretion system in **Serratia liquefaciens** MG1. *Journal of Bacteriology* 183: 1805-1809
- Rukmana, R. 1995. *Budidaya Bawang Putih*. Yogyakarta: Kanisius.
- Santoso, H.B. 2000. *Bawang Putih*. Edisi ke-12. Yogyakarta: Kanisius.
- Schauder, S., and B.L. Bassler. 2001. The language of bacteria. *Journal of Microbiology* 15 (12): 1468-1480.
- Schauer, P.J. 1978. *Produk Alami Lautan dari Segi Kimiawi dan Biologi Jilid 1*. New York: Academic Press.
- Smith, R.S. and B.H. Iglewski. 2003. **Pseudomonas aeruginosa** quorum sensing as a potensial antimicrobial target. *Journal of Clinical Investigation* 112: 1460-1465
- Suga, H. and K.M. Smith. 2003. Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target. *Current Opinion in Chemical Biologi* 7: 586-591.
- Taga, M.E. and B.L. Bassler. 2003. Chemical communication among bacteria. *Proceeding of the National Academy of Science USA* 100 (2): 14549-14554.
- Thomas, A.N.S. 1989. *Tanaman Obat Tradisional*. Yogyakarta: Kanisius
- Tjitrosoepomo, G. 2002. *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Voloshin, S.A. and A.S. Kaprelyants. 2004. Cell-cell interactions in bacterial populations. *Biochemistry* 69 (11): 1268-1275
- Wu, H., Z. Soang, M. Hentzer, J.B. Anderson, S. Molin, M. Givskov, and N.H.A. iby. 2004. Synthetic furanones inhibits quorum sensing and enhance bacterial clearance in **Pseudomonas aeruginosa** lung infection in mice. *JAC* 53: 1054-1061.