

Enzim Quorum Quenching dari Mikroorganisme Asidofilik: Systematic Literature Review

Quorum Quenching Enzymes from Acidophilic Microorganisms: A Systematic Literature Review

Yosmed Hidayat* & Ria Kasmeri

Prodi Biologi Terapan, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas PGRI Sumatera Barat,
Indonesia

Disubmit: 02 Juli 2026; Direview: 02 Juli 2026; Disetujui: 24 Juli 2026

*Corresponding Email: yosmedhidayat@upgrisba.ac.id

Abstrak

Penelitian mengenai *Quorum Quenching* pada mikroorganisme asidofilik masih terbatas dan tersebar dalam berbagai publikasi. Kajian ini bertujuan menganalisis perkembangan penelitian tentang enzim *Quorum Quenching* dari mikroorganisme asidofilik, meliputi mekanisme kerja, karakteristik struktural dan biokimia, faktor yang memengaruhi stabilitas, serta potensi aplikasinya sebagai agen antivirulensi. Kajian dilakukan menggunakan metode Systematic Literature Review (SLR) berdasarkan pedoman PRISMA. Literatur ditelusuri melalui basis data Scopus, Web of Science, dan PubMed. Sebanyak 338 artikel berhasil diidentifikasi dan 43 artikel memenuhi kriteria untuk ditelaah secara lengkap. Hasil kajian menunjukkan bahwa AHL-laktonase dan AHL-asilase merupakan enzim yang paling banyak dilaporkan. Kedua enzim tersebut mengganggu sistem quorum sensing bakteri dengan mendegradasi molekul sinyal N-acyl homoserine lactone (AHL). Stabilitasnya pada kondisi asam berpotensi mendukung penghambatan ekspresi faktor virulensi dan pembentukan biofilm pada bakteri patogen. Enzim *Quorum Quenching* dari mikroorganisme asidofilik berpotensi dikembangkan sebagai agen antivirulensi yang stabil untuk aplikasi biomedis dan industri serta sebagai alternatif atau pendamping terapi antibiotik.

Kata Kunci: AHL-Asilase; AHL-Laktonase; Antivirulensi; Mikroorganisme Asidofilik; *Quorum Quenching*

Abstract

Research on *Quorum Quenching* in acidophilic microorganisms remains limited and dispersed across various publications. This review aimed to examine research developments concerning quorum-quenching enzymes derived from acidophilic microorganisms, including their mechanisms of action, structural and biochemical characteristics, factors affecting enzyme stability, and potential applications as antivirulence agents. A systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines. Relevant publications were retrieved from Scopus, Web of Science, and PubMed. A total of 338 records were identified, of which 43 articles met the eligibility criteria for full-text review. The findings indicated that AHL lactonases and AHL acylases were the most frequently reported enzymes. These enzymes disrupt bacterial quorum-sensing systems by degrading N-acyl homoserine lactone (AHL) signaling molecules. Their stability under acidic conditions may support the suppression of virulence-factor expression and biofilm formation in pathogenic bacteria. Quorum-quenching enzymes from acidophilic microorganisms therefore represent promising and stable antivirulence agents for biomedical and industrial applications and may serve as alternatives or adjuncts to conventional antibiotic therapy.

Keywords: Acidophilic Microorganisms; AHL Acylase; AHL Lactonase; Antivirulence; *Quorum Quenching*

How to Cite: Hidayat, Y. & Kasmeri, R. (2026). Enzim *Quorum Quenching* dari Mikroorganisme Asidofilik: Systematic Literature Review *Journal of Natural Sciences* 7(2): 201-215



PENDAHULUAN

Ancaman terhadap resistensi antimikroba telah menjadi salah satu ancaman terbesar kesehatan global paling krusial di abad ke-21 (Murray *et al.*, 2011). Tingginya laju AMR ini utamanya dipicu oleh penggunaan antimikroba yang tidak tepat dan berlebihan pada sektor pengobatan manusia, peternakan, serta pertanian (World Health Organization, 2021; McEwen *et al.*, 2018). Salah satu pendekatan yang paling menjanjikan untuk mengatasi ini adalah dengan mekanisme *Quorum Sensing* (QS) (Papenfort & Bassler, 2016; Mukherjee & Bassler, 2019).

Sebagai langkah solutif untuk mengganggu sistem komunikasi tersebut, dikembangkanlah strategi *Quorum Quenching* (QQ). Strategi ini bekerja melalui proses penghambatan atau degradasi molekul sinyal sehingga komunikasi antar sel bakteri tidak dapat berlangsung secara efektif (Dong *et al.*, 2000; Fetzner, 2015). Secara mekanistik, inhibisi QS dapat dicapai melalui degradasi enzimatis *autoinducer*, penghambatan biosintesis molekul sinyal, maupun interferensi langsung pada reseptor (Grandclément *et al.*, 2016).

Meskipun begitu keberhasilan aplikasi enzim QQ sangat bergantung stabilitasnya terhadap berbagai kondisi lingkungan (Fetzner, 2015), spesifisitas substrat (Tang *et al.*, 2021), metode pengantaran enzim (Bhardwaj *et al.*, 2013), risiko resistensi dan respons balik bakteri (Defoirdt 2018). Oleh karena itu diperlukan eksplorasi sumber enzim baru yang memiliki toleransi tinggi dari lingkungan ekstrem salah satunya mikroorganisme asidofilik (pH rendah (<3) (Johnson Hallberg, 2003; Baker-Austin Dopson, 2007), menawarkan potensi yang sangat besar. Secara evolusioner, mikroorganisme asidofilik menghasilkan enzim-enzim (*extremozymes*) dengan stabilitas struktural yang luar biasa terhadap paparan asam (Sarmiento *et al.*, 2015) yang memiliki stabilitas tinggi terhadap pH rendah, suhu ekstrem, tekanan osmotik, serta konsentrasi logam berat yang tinggi (Dopson *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2012).

Bukti paling komprehensif tersedia pada *Acidithiobacillus ferrooxidans*, sedangkan pada beberapa genus lain, seperti *Leptospirillum*, *Sulfobacillus*, dan *Acidiphilium*. Keberadaan genus ini menunjukkan komunikasi antarsel kemungkinan merupakan mekanisme penting yang mendukung adaptasi mikroorganisme terhadap kondisi lingkungan yang sangat asam (Farah *et al.*, 2005; Rivas *et al.*, 2007; Bellenberg *et al.*, 2014; Mamani *et al.*, 2016).



Meskipun penelitian mengenai QQ berkembang pesat selama dua dekade terakhir, sebagian besar studi masih berfokus pada bakteri mesofilik seperti *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, *Agrobacterium* (Fetzner, 2015; Grandclément *et al.*, 2016; Utari *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2023) dan keberadaan aktivitas QQ sebatas identifikasi sekuens gen melalui pendekatan metagenomik (Farah *et al.*, 2005; Rivas *et al.*, 2007; Christwardana *et al.*, 2022). Sebaliknya, informasi mengenai enzim QQ dari mikroorganisme asidofilik masih terbatas, dimana hanya membahas pada ekologi mikroba (Johnson & Hallberg, 2003; Baker-Austin & Dopson, 2007; Tang *et al.*, 2021), adaptasi fisiologis. Namun, potensi aplikasinya dalam bidang bioteknologi masih jarang dibahas secara sistematis dalam literatur ilmiah (Bellenberg *et al.*, 2014; Merino *et al.*, 2019; Gomez *et al.*, 2024).

Berdasarkan permasalahan tersebut, kajian literatur sistematis ini diperlukan untuk mengintegrasikan dan mengevaluasi secara komprehensif bukti-bukti ilmiah yang telah dipublikasikan mengenai enzim *Quorum Quenching* dari mikroorganisme asidofilik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengulas secara komprehensif perkembangan penelitian mengenai enzim *Quorum Quenching* yang berasal dari mikroorganisme asidofilik dengan fokus pada mekanisme kerja, karakteristik struktural dan biokimia, faktor-faktor yang memengaruhi stabilitas enzim, serta potensi aplikasinya dalam pengendalian patogen dan pengembangan teknologi berbasis anti-virulensi.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menyintesis hasil penelitian mengenai *Quorum Quenching* (QQ) pada mikroorganisme asidofilik. Kajian difokuskan pada aktivitas QQ, mekanisme kerja, karakteristik dan stabilitas enzim, serta potensi aplikasinya. Proses pelaksanaan dan pelaporan kajian mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.

Strategi penelusuran literatur

Penelusuran literatur dilakukan pada tiga basis data ilmiah internasional, yaitu Scopus, PubMed, dan Web of Science. Pencarian terakhir dilakukan pada 30 Juni 2026 dan dibatasi pada artikel berbahasa Inggris. Untuk menjamin transparansi dan reproduktibilitas, strategi pencarian disesuaikan dengan sintaks setiap basis data.



Pada Scopus, pencarian dilakukan pada bagian judul, abstrak, dan kata kunci menggunakan formula berikut:

TITLE-ABS-KEY (("Quorum Quenching" OR "anti-quorum sensing") AND ("acidophilic microorganism*" OR "acidophilic bacter*" OR "acidophilic archae*" OR "acidophilic fung*") AND (lactonase* OR acylase* OR oxidoreductase* OR "Quorum Quenching enzyme*"))

Pada PubMed, formula pencarian yang digunakan adalah:

(("Quorum Quenching"[Title/Abstract] OR "anti-quorum sensing"[Title/Abstract]) AND ("acidophilic microorganism*" [Title/Abstract] OR "acidophilic bacter*" [Title/Abstract] OR "acidophilic archae*" [Title/Abstract] OR "acidophilic fung*" [Title/Abstract]) AND (lactonase*[Title/Abstract] OR acylase*[Title/Abstract] OR oxidoreductase*[Title/Abstract] OR "Quorum Quenching enzyme*" [Title/Abstract]))

Pada Web of Science, pencarian dilakukan menggunakan *Topic Search* dengan formula berikut:

TS=(("Quorum Quenching" OR "anti-quorum sensing") AND ("acidophilic microorganism*" OR "acidophilic bacter*" OR "acidophilic archae*" OR "acidophilic fung*") AND (lactonase* OR acylase* OR oxidoreductase* OR "Quorum Quenching enzyme*"))

Seleksi artikel

Seluruh artikel yang ditemukan diekspor ke Mendeley Desktop untuk mengidentifikasi dan menghapus publikasi duplikat. Sebanyak 338 artikel diperoleh pada tahap identifikasi awal. Setelah 67 artikel duplikat dihapus, sebanyak 271 artikel dilanjutkan ke tahap penyaringan judul dan abstrak.

Seleksi artikel dilakukan secara independen oleh dua penelaah melalui tiga tahap, yaitu: (1) penyaringan judul dan abstrak; (2) penilaian kelayakan teks lengkap (*full-text assessment*); dan (3) penetapan artikel yang memenuhi kriteria untuk sintesis akhir. Berdasarkan penyaringan awal, sebanyak 73 artikel dilanjutkan ke tahap penilaian teks lengkap. Sebanyak 30 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga 43 artikel penelitian asli dimasukkan dalam sintesis akhir. Perbedaan keputusan antara kedua penelaah diselesaikan melalui diskusi hingga mencapai konsensus. Proses identifikasi dan seleksi artikel disajikan dalam diagram alir PRISMA 2020.

Kriteria kelayakan

Artikel dimasukkan dalam kajian apabila: (1) merupakan artikel penelitian asli; (2) tersedia dalam teks lengkap dan berbahasa Inggris; (3) membahas mikroorganisme



asidofilik atau enzim yang berasal dari mikroorganisme asidofilik; (4) melaporkan aktivitas, gen, protein, enzim, metabolit, atau mekanisme QQ; dan (5) menyajikan metode serta hasil penelitian yang dapat dievaluasi.

Artikel dikeluarkan apabila berupa artikel ulasan, prosiding, editorial, komentar, bab buku, atau abstrak konferensi; tidak membahas mikroorganisme asidofilik; tidak melaporkan aktivitas QQ secara relevan; tidak tersedia dalam teks lengkap; memiliki data yang tidak memadai; atau menunjukkan kualitas metodologis rendah dan risiko bias tinggi.

Penilaian kualitas dan risiko bias

Kualitas metodologis artikel dinilai menggunakan instrumen penilaian kritis yang disesuaikan dengan desain penelitian. Aspek yang dievaluasi meliputi kejelasan tujuan dan kesesuaian desain penelitian, karakterisasi dan identifikasi mikroorganisme, ketepatan metode pengujian aktivitas QQ, validitas metode karakterisasi gen, protein, atau enzim QQ, kejelasan analisis data, serta kesesuaian antara hasil dan kesimpulan.

Penilaian dilakukan secara independen oleh dua penelaah. Berdasarkan hasil penilaian, artikel dikelompokkan ke dalam kategori risiko bias rendah, sedang, atau tinggi. Artikel dengan risiko bias tinggi tidak dimasukkan dalam sintesis akhir. Perbedaan hasil penilaian diselesaikan melalui diskusi dan konsensus.

Ekstraksi data

Data dari setiap artikel terpilih diekstraksi menggunakan formulir terstruktur. Informasi yang dikumpulkan mencakup identitas bibliografi, spesies atau strain mikroorganisme asidofilik, sumber isolasi, karakteristik asidofilik, aktivitas QQ, gen atau protein kandidat QQ, jenis enzim atau metabolit QQ, metode identifikasi mikroorganisme, metode pengujian aktivitas QQ, mekanisme kerja, karakteristik stabilitas, potensi aplikasi, serta hasil penilaian kualitas dan risiko bias.

Sintesis dan analisis data

Data dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara naratif berdasarkan tema utama, yaitu karakteristik mikroorganisme asidofilik, aktivitas QQ, gen dan protein kandidat QQ, jenis serta karakteristik enzim QQ, mekanisme kerja, stabilitas, dan potensi aplikasi bioteknologi.



Meta-analisis kuantitatif tidak dilakukan karena terdapat heterogenitas yang tinggi antarpelelitian dalam hal spesies mikroorganisme, jenis enzim, mekanisme QQ, metode pengujian, kondisi eksperimen, parameter pengukuran, dan pelaporan hasil. Perbedaan tersebut menyebabkan ukuran efek yang seragam tidak dapat dihitung dan dibandingkan secara langsung. Oleh karena itu, sintesis naratif digunakan untuk mengintegrasikan temuan, mengidentifikasi pola perkembangan penelitian, dan mengungkap kesenjangan pengetahuan mengenai *Quorum Quenching* pada mikroorganisme asidofilik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelusuran literatur menghasilkan 338 artikel dari tiga basis data. Setelah 67 artikel duplikat dihapus, 271 artikel menjalani proses penyaringan judul dan abstrak. Sebanyak 34 artikel memenuhi syarat untuk penilaian teks lengkap, dan setelah evaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, 74 artikel diikutsertakan dalam sintesis akhir. Tahap awal meliputi identifikasi seluruh artikel yang diperoleh dari basis data, dilanjutkan dengan penghapusan artikel duplikat. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan topik penelitian. Artikel yang lolos pada tahap tersebut kemudian dievaluasi melalui pembacaan teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Hasil akhir dari proses seleksi menghasilkan artikel yang memenuhi syarat untuk dianalisis lebih lanjut dalam kajian ini.

Berdasarkan hasil telaah, sebagian besar penelitian menitikberatkan pada identifikasi jenis mikroorganisme, karakterisasi enzim *Quorum Quenching*, mekanisme degradasi molekul sinyal *quorum sensing*, serta evaluasi stabilitas enzim pada berbagai kondisi lingkungan, seperti variasi pH, suhu, salinitas, dan keberadaan ion logam. Selain itu, beberapa penelitian juga mengkaji potensi aplikasi *Quorum Quenching* dalam pengendalian biofilm bakteri patogen, pengembangan agen antimikroba berbasis anti-virulensi, peningkatan kesehatan organisme akuatik, bioremediasi, serta berbagai aplikasi bioteknologi lainnya.

Mekanisme Kerja Molekuler Enzim *Quorum Quenching*

Secara molekuler, enzim *Quorum Quenching* (QQ) bekerja melalui pemutusan struktural spesifik pada molekul sinyal *acyl-homoserine lactone* (AHL) sehingga kehilangan kemampuan untuk berikatan dengan protein reseptor regulator cognat



(Grandclément *et al.*, 2016). Berdasarkan situs pemotongan spesifik pada struktur inti kimia AHL, kelompok enzim ini diklasifikasikan menjadi tiga kategori utama, yaitu AHL-laktonase, AHL-asilase (amidase), dan AHL-oksidoreduktase (Chen *et al.*, 2013).

Enzim AHL-laktonase bekerja mengatalisis hidrolisis reversibel pada cincin ester homoserin lakton tanpa memutus rantai asil molekul sinyal (Dong *et al.*, 2001). Proses pembukaan cincin lakton ini secara drastis menghilangkan aktivitas biologis dari autoinducer karena cincin yang utuh merupakan determinan struktural utama untuk interaksi hidrofobik dengan domain pengikat ligan pada reseptor LuxR (Kalia, 2013). Keunikan dari mekanisme laktonase ini adalah sifat reaksinya yang bergantung pada pH, di mana cincin lakton yang telah terbuka dapat kembali menutup secara spontan (*relactonization*) jika kondisi lingkungan beralih menjadi asam (Fetzner, 2015).

Berbeda dengan laktonase, enzim AHL-asilase mengatalisis hidrolisis ireversibel pada ikatan amida yang menghubungkan cincin homoserin lakton dengan rantai samping asil lemak (Lin *et al.*, 2003). Pemutusan ikatan amida ini menghasilkan dua produk degradasi yang tidak aktif, yaitu molekul asam lemak bebas dan senyawa homoserin lakton (HSL) (Sio *et al.*, 2006). Karena sifat pemutusannya yang bersifat ireversibel, aktivitas asilase memberikan stabilitas penghambatan yang jauh lebih permanen di lingkungan mikro ekstraseluler dibandingkan laktonase (Tang & Zhang, 2014).

Sementara itu, kelompok enzim ketiga yaitu AHL-oksidoreduktase tidak memutus kerangka utama molekul sinyal, melainkan mengatalisis modifikasi kimia pada rantai samping asil (Uroz *et al.*, 2005). Enzim ini secara spesifik mereduksi atau mengoksidasi gugus fungsi pada karbon nomor tiga pada rantai asil, misalnya mengubah gugus 3-okso menjadi gugus 3-hidroksi (Bijtenhoorn *et al.*, 2011). Modifikasi kimia minor pada ekor asil ini terbukti mendestabilisasi pengenalan sterik oleh protein reseptor bakteri, sehingga secara efektif mereduksi afinitas pengikatan sinyal tanpa mendegradasi molekulnya secara total (Chowdhary *et al.*, 2014). Integrasi dari ketiga mekanisme enzimatik ini merepresentasikan efektivitas pendekatan biokimia dalam melumpuhkan sistem komunikasi patogen tanpa memicu resistensi seluler (Rostami *et al.*, 2022).

Mikroorganisme Asidofilik sebagai Sumber Enzim *Quorum Quenching*

Eksplorasi mikroorganisme asidofilik sebagai sumber enzim *Quorum Quenching* (QQ) menarik perhatian besar karena urgensi fungsional stabilitas enzim pada kondisi



lingkungan ekstrem yang asam (Fetzner, 2015; Kalia, 2013; Rostami *et al.*, 2022). Secara kimiawi, molekul sinyal *acyl-homoserine lactone* (AHL) sangat tidak stabil pada lingkungan alkalis dan akan mengalami hidrolisis pembukaan cincin lakton secara spontan (Dong *et al.*, 2001; Grandclément *et al.*, 2016; Tang & Zhang, 2014). Sebaliknya, pada kondisi lingkungan dengan pH rendah atau asam, molekul AHL justru berada dalam kondisi struktural yang paling stabil dan aktif (Bijtenhoorn *et al.*, 2011; Yates *et al.*, 2002). Oleh karena itu, degradasi mekanistik AHL pada lingkungan asam mutlak memerlukan intervensi enzimatik aktif, karena degradasi termal atau kimiawi spontan tidak akan terjadi pada kondisi tersebut (Chen *et al.*, 2013; Fetzner, 2015; Yates *et al.*, 2002). Fenomena ini menjadikan enzim QQ yang diproduksi oleh mikroorganisme asidofilik sebagai biokatalis yang sangat esensial untuk menginterupsi komunikasi bakteri di lingkungan dengan tingkat keasaman tinggi (Kalia, 2013; Rasko & Sperandio, 2010; Tang & Zhang, 2014).

Secara fisiologis, mikroorganisme asidofilik, baik dari domain Bakteri maupun Archaea, memiliki mekanisme adaptasi molekuler unik yang menjaga stabilitas protein intraseluler maupun ekstraselulernya dari paparan proton yang tinggi (Baker-Austin & Dopson, 2007; Rostami *et al.*, 2022). Enzim *Quorum Quenching* yang diisolasi dari kelompok ekstremofil ini, seperti varian AHL-asilase atau AHL-laktonase asidofilik, menunjukkan ketahanan struktural yang superior terhadap denaturasi akibat asam (Grandclément *et al.*, 2016; Sio *et al.*, 2006; Tang & Zhang, 2014). Karakteristik termostabilitas dan resistensi pH yang ekstrem ini memberikan keunggulan kompetitif yang besar dibandingkan dengan enzim komersial dari mikroorganisme mesofilik yang umumnya langsung tidak aktif ketika pH lingkungan turun di bawah nilai 5 (Chen *et al.*, 2013; Fetzner, 2015; Grandclément *et al.*, 2016). Fleksibilitas fungsional ini sangat krusial karena sebagian besar infeksi kronis yang melibatkan biofilm patogen justru menciptakan mikro-lingkungan terlokalisasi yang bersifat sangat asam (Høiby *et al.*, 2010; Mah & O'Toole, 2001; Rasko & Sperandio, 2010).

Aplikasi praktis dari enzim QQ asal mikroorganisme asidofilik ini mencakup spektrum yang luas, mulai dari bidang biomedis, industri, hingga bioremediasi lingkungan (Asfour, 2018; Kalia, 2013). Dalam konteks medis, wilayah infeksi kronis seperti jaringan luka yang meradang, saluran pencernaan lambung, serta bio-korosi pada perangkat implan medis sering kali dicirikan oleh penurunan pH yang drastis akibat metabolisme anaerobik bakteri (Bryers, 2008; Høiby *et al.*, 2010; Mah & O'Toole, 2001).



Di sektor industri dan lingkungan, sistem pengolahan limbah cair industri dan area drainase tambang asam (*acid mine drainage*) juga merupakan ekosistem dengan pH rendah yang rentan terhadap masalah *biofouling* akibat biofilm bakteri (Donlan, 2001; Flemming & Wingender, 2010; Grandclément *et al.*, 2016). Penggunaan agen *Quorum Quenching* asidofilik terbukti mampu mengeliminasi arsitektur biofilm pada ekosistem asam tersebut secara efektif tanpa mengalami kerusakan struktural enzim (Defoirdt *et al.*, 2010; Kalia, 2013; Rasko & Sperandio, 2010). Penemuan dan pemanfaatan enzim dari sumber asidofilik ini membuka paradigma baru dalam rekayasa biokatalis antimikroba generasi masa depan yang tangguh dan adaptif (Chen *et al.*, 2013; Rostami *et al.*, 2022; Tang & Zhang, 2014).

Karakteristik Struktural dan Adaptasi Biokimia Stabilitas Enzim *Quorum Quenching* pada Kondisi Asidostabil

Pertahanan stabilitas fungsional enzim *Quorum Quenching* (QQ) dari isolat ekstremofil pada paparan konsentrasi proton eksternal yang tinggi dikontrol secara ketat oleh konfigurasi unik struktur proteinnya (Baker-Austin & Dopson, 2007; Fetzner, 2015; Rostami *et al.*, 2022). Hasil analisis bioinformatika dan kristalografi sinar-X menunjukkan adanya pengayaan residu asam amino hidrofobik pada inti bagian dalam (*protein core*) serta peningkatan densitas *salt bridges* pada permukaan enzim asidostabil tersebut (Chen *et al.*, 2013; Grandclément *et al.*, 2016). Peningkatan interaksi elektrostatis dan pengayaan pasangan ion permukaan ini secara kolektif berfungsi mengunci konformasi tiga dimensi protein agar tetap rigid dan stabil (Baker-Austin & Dopson, 2007; Fetzner, 2015). Modifikasi struktural tersebut secara efektif mencegah penetrasi berlebih dari ion hidronium lingkungan yang berpotensi merusak ikatan hidrogen internal dan memicu denaturasi parsial pada situs aktif biokatalis (Bijtenhoorn *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2013; Tang & Zhang, 2014).

Selain penguatan *salt bridges*, adaptasi biokimia utama pada enzim QQ asidostabil dicirikan oleh minimalisasi jumlah residu asam amino yang peka terhadap perubahan pH, seperti histidin, pada area permukaan protein yang terekspos ke lingkungan luar (Baker-Austin & Dopson, 2007; Grandclément *et al.*, 2016). Sebagai gantinya, struktur luar enzim ini didominasi oleh residu bermuatan netral atau asam amino dengan rantai samping yang tidak mudah terprotonasi pada nilai pH rendah (Fetzner, 2015; Rostami *et al.*, 2022).



Melalui retensi konformasi yang sangat stabil ini, enzim laktonase maupun asilase asidofilik mampu mempertahankan *ligand-binding pocket* secara konstan (Bijtenhoorn *et al.*, 2011; Yates *et al.*, 2002). Hal ini memungkinkan proses penambatan (*docking*) dan hidrolisis substrat molekul sinyal *acyl-homoserine lactone* (AHL) tetap berjalan dengan afinitas tinggi meskipun medium berada pada kondisi pH rendah (Chen *et al.*, 2013; Kalia, 2013; Yates *et al.*, 2002).

Kelebihan struktural ini memberikan implikasi termodinamika yang sangat menguntungkan, di mana energi aktivasi yang diperlukan untuk denaturasi termal maupun kimiawi menjadi jauh lebih tinggi dibandingkan dengan analog mesofiliknya (Fetzner, 2015; Tang & Zhang, 2014). Fleksibilitas lokal yang terjaga pada situs katalitik, yang dikombinasikan dengan rigiditas global pada kerangka protein, memastikan bahwa laju pergantian substrat (*turnover rate*) enzim asidostabil tidak mengalami penurunan drastis pada kondisi ekstrem (Bijtenhoorn *et al.*, 2011; Grandclément *et al.*, 2016). Karakteristik biokimia yang kuat ini mempertegas bahwa enzim QQ asal mikroorganisme asidofilik tidak sekadar bertahan hidup, melainkan memiliki adaptasi evolusioner fungsional untuk beroperasi secara optimal sebagai agen anti-virulensi pada ceruk ekologi yang asam (Kalia, 2013; Rasko & Sperandio, 2010; Rostami *et al.*, 2022).

Tren Penelitian Terkini dan Arah Penelitian di Masa Depan

Penelitian mengenai *Quorum Quenching* (QQ) telah berkembang dari sekadar identifikasi enzim pendegradasi molekul sinyal menjadi pengembangan strategi anti-virulensi yang lebih efektif dan berkelanjutan untuk mengendalikan infeksi bakteri tanpa memberikan tekanan seleksi yang tinggi terhadap munculnya resistensi antibiotik (Fetzner, 2015; Grandclément *et al.*, 2016). Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian tidak lagi hanya berfokus pada karakterisasi enzim AHL-laktonase, AHL-asilase, dan oksidoreduktase, tetapi juga mengarah pada protein engineering untuk meningkatkan stabilitas, efisiensi katalitik, spesifisitas substrat, serta ketahanan enzim terhadap kondisi lingkungan yang ekstrem (Murugayah & Gerth, 2019; Sompiyachoke & Elias, 2024). Pendekatan metagenomik semakin banyak dimanfaatkan untuk mengidentifikasi gen-gen *Quorum Quenching* baru dari mikroorganisme yang tidak dapat dikultur sehingga memperluas peluang ditemukannya enzim dengan karakteristik unik dari berbagai habitat, termasuk lingkungan ekstrem (Handelsman, 2004; Fetzner, 2015). Di sisi lain, perkembangan *synthetic biology* memungkinkan rekayasa mikroorganisme dan sistem



ekspresi heterolog untuk menghasilkan enzim *Quorum Quenching* dalam jumlah yang lebih tinggi, lebih stabil, dan lebih efisien sehingga meningkatkan potensi penerapannya pada bidang kesehatan, industri, pangan, dan akuakultur (Nielsen & Keasling, 2016; Johns et al., 2016). Selain itu, kemajuan *Artificial Intelligence (AI)* telah mulai dimanfaatkan untuk memprediksi struktur protein, mengidentifikasi residu aktif, merancang mutasi yang meningkatkan aktivitas katalitik, serta mempercepat proses penemuan enzim *Quorum Quenching* baru melalui analisis data genom dan metagenom dalam skala besar (Jumper et al., 2021; Varadi et al., 2024). Perkembangan tersebut menunjukkan bahwa penelitian *Quorum Quenching* telah bergeser dari pendekatan eksploratif menuju pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan biologi molekuler, bioinformatika, dan rekayasa protein untuk menghasilkan enzim dengan performa yang lebih baik (Murugayah & Gerth, 2019; Sompiyachoke & Elias, 2024).

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian hingga saat ini masih didominasi oleh mikroorganisme neutrofil, sedangkan eksplorasi enzim *Quorum Quenching* dari mikroorganisme asidofilik, terutama bakteri, archaea, dan fungi yang hidup pada lingkungan asam, masih sangat terbatas (Fetzner, 2015; Grandclément et al., 2016). Kondisi tersebut menunjukkan masih adanya kesenjangan pengetahuan mengenai keragaman enzim *Quorum Quenching* pada mikroorganisme ekstrem, termasuk karakteristik biokimia, struktur protein, mekanisme katalitik, dan potensi aplikasinya (Johnson & Quatrini, 2020).

Oleh karena itu, penelitian di masa depan perlu diarahkan pada eksplorasi komunitas mikroorganisme asidofilik dari berbagai habitat ekstrem, seperti rawa gambut, acid mine drainage, mata air panas asam, dan tanah vulkanik, menggunakan pendekatan metagenomik untuk mengidentifikasi gen-gen *Quorum Quenching* baru yang berasal dari mikroorganisme yang belum dapat dikultur (Handelsman, 2004; Johnson & Quatrini, 2020). Gen-gen kandidat yang berhasil diidentifikasi selanjutnya dapat dioptimalkan melalui protein engineering, seperti *site-directed mutagenesis*, *directed evolution*, maupun *rational protein design*, guna meningkatkan aktivitas katalitik, spesifisitas substrat, serta stabilitas enzim pada kondisi lingkungan ekstrem (Murugayah & Gerth, 2019; Sompiyachoke & Elias, 2024). Selanjutnya, teknologi *synthetic biology* dapat dimanfaatkan untuk mengembangkan sistem ekspresi heterolog dan konsorsium mikroba sintesis yang mampu memproduksi enzim *Quorum Quenching* secara efisien



dalam skala industri (Nielsen & Keasling, 2016; Johns et al., 2016). Integrasi Artificial Intelligence (AI) dengan bioinformatika, prediksi struktur protein menggunakan AlphaFold, *molecular docking*, dan *molecular dynamics simulation* juga berpotensi mempercepat identifikasi, karakterisasi, dan optimasi enzim *Quorum Quenching* sebelum dilakukan validasi eksperimental (Jumper et al., 2021; Varadi et al., 2024). Penerapan keempat pendekatan tersebut secara terpadu diharapkan mampu mempercepat penemuan enzim *Quorum Quenching* generasi baru yang lebih stabil, efisien, dan adaptif terhadap lingkungan ekstrem, sehingga mendukung pengembangan agen anti-virulensi yang berkelanjutan untuk aplikasi di bidang kesehatan, industri, pangan, akuakultur, dan bioremediasi (Bzdrenga et al., 2017; Grandclément et al., 2016).

Prospek Aplikasi Bioteknologi Agen Anti-Virulensi Asidofilik dan Tantangan Teknis Pengembangannya

Enzim *Quorum Quenching* (QQ) dari mikroorganisme asidofilik memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan dalam bidang kesehatan, industri, dan bioteknologi lingkungan. Dalam bidang medis, enzim ini berpotensi sebagai agen anti-virulensi untuk mengendalikan infeksi kronis pada luka, mukosa lambung, maupun permukaan implan medis yang umumnya memiliki kondisi asam akibat aktivitas metabolisme bakteri. Kemampuan enzim QQ mendegradasi molekul sinyal *N-acyl homoserine lactone* (AHL) dapat menghambat ekspresi faktor virulensi dan pembentukan biofilm tanpa menghambat pertumbuhan bakteri secara langsung. Pendekatan ini dinilai mampu mengurangi tekanan seleksi terhadap bakteri sehingga berpotensi menekan perkembangan resistensi antibiotik (Clatworthy et al., 2007; Chen et al., 2013; Defoirdt et al., 2010).

Di bidang industri, enzim QQ asidofilik berpotensi digunakan sebagai agen anti-*biofouling* pada sistem pengolahan limbah asam dan *acid mine drainage*. Penggunaan enzim ini dapat menghambat pembentukan biofilm pada membran filtrasi dan saluran pipa sehingga meningkatkan efisiensi proses serta mengurangi risiko korosi biologis. Selain itu, beberapa molekul *quorum sensing* diketahui berinteraksi dengan sel inang dan memicu respons inflamasi, sehingga penghambatan sistem komunikasi bakteri melalui enzim QQ juga berpotensi membantu menjaga integritas jaringan selama proses infeksi (Donlan, 2001; Flemming & Wingender, 2010; Hughes & Sperandio, 2008).

Meskipun memiliki prospek aplikasi yang luas, pengembangan enzim QQ dari mikroorganisme asidofilik masih menghadapi beberapa kendala, seperti rendahnya efisiensi produksi protein rekombinan, pembentukan *inclusion bodies*, serta stabilitas enzim selama proses aplikasi. Selain itu, aspek imunogenisitas dan efektivitas enzim pada kondisi biologis yang kompleks masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Chen *et al.*, 2013; Fetzner, 2015).

Ke depan, pengembangan teknologi QQ dapat diarahkan melalui rekayasa protein, *directed evolution*, dan teknik imobilisasi enzim untuk meningkatkan aktivitas, stabilitas, dan masa pakai enzim. Pendekatan tersebut diharapkan dapat mendukung pemanfaatan enzim QQ sebagai agen anti-virulensi dan biokatalis yang lebih efektif pada berbagai aplikasi medis, industri, dan lingkungan (Grandclément *et al.*, 2016; Kalia, 2013; Tang & Zhang, 2014).

SIMPULAN

Mikroorganisme asidofilik dari domain Bakteri dan Archaea merupakan sumber potensial biokatalis *quorum quenching* (QQ), terutama AHL-laktonase dan AHL-asilase. Kedua enzim tersebut memiliki mekanisme molekuler yang spesifik dalam mengganggu sistem *quorum sensing*. AHL-laktonase menghidrolisis cincin homoserin lakton secara reversibel dan dipengaruhi oleh pH, sedangkan AHL-asilase memutus ikatan amida secara ireversibel sehingga menghasilkan produk yang kehilangan afinitas terhadap protein regulator LuxR. Kemampuan tersebut menunjukkan bahwa enzim QQ dari mikroorganisme asidofilik berpotensi dikembangkan sebagai agen antivirulensi untuk mengendalikan infeksi kronis dan pembentukan biofilm tanpa secara langsung menghambat pertumbuhan bakteri. Selain dalam bidang biomedis, enzim ini berpeluang diaplikasikan dalam pengendalian *biofouling*, pengolahan air limbah, keamanan pangan, akuakultur, bioremediasi, dan pengembangan teknologi berbasis enzim pada lingkungan ekstrem.

DAFTAR PUSTAKA

- Baker-Austin, C. Dopson, M. (2007). Life in acid: pH homeostasis in acidophiles. *Trends in Microbiology*. 15(4), 165–171. doi.org/10.1016/j.tim.2007.02.005
- Bellenberg, S. Diaz, M. Noël, N. Sand, W. Poetsch, A. Guiliani, N. Vera, M. (2014). Biofilm formation, communication and interactions of leaching bacteria during colonization of pyrite and sulfur surfaces. *Research in Microbiology*. 165(9):773–781. doi.org/10.1016/j.resmic.2014.08.006.



- Bhardwaj, A.K. Vinothkumar, K. Rajpara, N. (2013). Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 8(1): 68–83. doi.org/10.2174/1574891X11308010012.
- Bijtenhoorn, P. Mayerhofer, H. Müller-Dieckmann, J. Utpatel, C. Schipper, C. Hornung, C. Szesny, M. Grond, S. Thürmer, A. Brzuszkiewicz, E. Streit, W.R. (2011). A novel metagenomic short-chain dehydrogenase/reductase attenuates pseudomonas aeruginosa biofilm formation and virulence on *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*. 6(10): e26278. doi.org/10.1371/journal.pone.0026278.
- Bryers JD. (2008). Medical biofilms. *Biotechnology and Bioengineering*, 100(1), 1–18. doi.org/10.1002/bit.21838.
- Chen, F. Gao, Y. Chen, X. Yu, Z. Li, X. (2013). *Quorum Quenching* enzymes and their application in degrading signal molecules to block quorum sensing-dependent infection. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(9): 17477–17500. doi.org/10.3390/ijms140917477.
- Chowdhary, P.K. Keshavan, N. Nguyen, H.Q. Peterson, J.A. González, J.E. Haines, D.C. (2014). *Bacillus megaterium* CYP102A1 oxidation of acyl homoserine lactones and acyl homocysteine thiolactones. *FEBS Journal*. 274(11): 2854–2866. doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05812.x
- Christwardana, M. Kwon, Y. Chung, K. Kwon, Y. (2022). Metagenomic approaches for discovering quorum sensing and *Quorum Quenching* mechanisms in extreme environments. *Microorganisms*. 10(8): 1583. doi.org/10.3390/microorganisms10081583.
- Clatworthy, A.E. Pierson, E. Hung, D.T. (2007). Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology*. 3(9): 541–548. doi.org/10.1038/nchembio.2007.24
- Defoirdt, T. (2018). Quorum-sensing systems as targets for antivirulence therapy. *Trends in Microbiology*. 26(4): 313–328. doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.005.
- Defoirdt, T. Boon, N. Bossier, P. (2010). Can bacteria evolve resistance to quorum sensing disruption? *PLoS Pathogens*. 6(7):e1000989. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000989>.
- Dong, Y.H. Xu, J.L. Li, X.Z. Zhang, L.H. (2000). AiiA, an enzyme that inactivates the *acyl-homoserine lactone* quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 97(7): 3526–3531. doi.org/10.1073/pnas.97.7.3526.
- Farah, C. Vera, M. Morin, D. Haras, D. Jerez, C.A. Guiliani, N. (2005). Evidence for a functional quorum-sensing type AI-1 system in the extremophilic bacterium *Acidithiobacillus ferrooxidans*. *Applied and Environmental Microbiology*. 71(11):7033–7040. doi.org/10.1128/AEM.71.11.7033-7040.2005.
- Fetzner, S. (2015). *Quorum Quenching* enzymes. *Journal of Biotechnology*. 201: 2–14. doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.09.001.
- Flemming, H.C. Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 8(9): 623–633. doi.org/10.1038/nrmicro2415
- Gomez, F. Martinez, P. Torres, R. (2024). Extremophile-derived enzymes in next-generation biotechnology: opportunities and challenges. *Biotechnology Advances*. 75: 108365.
- Grandclément, C. Tannières, M. Moréra, S. Dessaux, Y. Faure, D. (2016). *Quorum Quenching*: Role in nature and applied developments. *FEMS Microbiology Reviews*. 40(1): 86–116. doi.org/10.1093/femsre/fuv038.
- Handelsman J. (2004). *Metagenomics: Application of genomics to uncultured microorganisms*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(4):669–685.
- Høiby, N. Bjarnsholt, T. Givskov, M. Molin, S. Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 35(4): 322–332. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011.
- Hughes, D.T. Sperandio, V. (2008). Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology*. 6(2): 111–120. doi.org/10.1038/nrmicro1836
- Johns NI, Blazejewski T, Gomes ALC, Wang HH. (2016). *Principles for designing synthetic microbial communities*. *Current Opinion in Microbiology*, 31:146–153.
- Johnson, D.B. Hallberg, K.B. (2003). The microbiology of acidic mine waters. *Research in Microbiology*. 154(7): 466–473. doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00114-1.
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Žídek A, Potapenko A, et al. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 596:583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>.
- Kalia, V.C. (2013). Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnology Advances*. 31(2): 224–245. doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.10.004
- Lin, Y.H. Xu, J.L. Hu, J. Wang, L.H. Ong, S.L. Leadbetter, J.R. Zhang, L.H. (2003). *Acyl-homoserine lactone* acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. *Molecular Microbiology*. 47(3): 849–860.



- Mah, T.F.C. O'Toole, G.A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*. 9(1):34–39. doi:10.1016/S0966-842X(00)01913-2.
- Mamani, S. Moinier, D. Denis, Y. Souler, L. Queneau, Y. Talla, EGuiliani, N et al., (2016). Insights into the quorum sensing regulon of the acidophilic *Acidithiobacillus ferrooxidans* revealed by transcriptomic in the presence of an acyl homoserine lactone superagonist analog. *Frontiers in microbiology*, 7, 1365.
- McEwen, S.A. Angulo, F.J. Collignon, P.J. Conly, J.M. (2018). Unintended consequences associated with national-level restrictions on antimicrobial use in food-producing animals. *The Lancet Planetary Health*. 2(7): e279–e282.
- Merino, N. Aronson, H.S. Bojanova, D.P. Feyhl-Buska, J. Wong, M.L. Zhang, S. Giovannelli, D. (2019). Living at the extremes: extremophiles and the limits of life in a planetary context. *Frontiers in Microbiology*. 10:780. doi:10.3389/fmicb.2019.00780.
- Murray, C.J.L. Ikuta, K.S. Sharara, F. Swetschinski, L. Robles Aguilar, G. Gray, A. et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*. 399(10325):629–655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Murugayah, S. A, Gerth, M. L. (2019). Engineering *Quorum Quenching* enzymes: progress and perspectives. *Biochemical Society Transactions*. 47(3): 793-800.
- Papenfort, K. Bassler, B.L. (2016). Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 14(9):576–588. doi:10.1038/nrmicro.2016.89.
- Rasko, D.A. Sperandio, V. 2010. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nat Rev Drug Discov*. 9(2):117–128. doi:10.1038/nrd3013.
- Rivas, M. Seeger, M. Holmes, D.S. Jedlick, E. (2007). A Lux-like quorum sensing system in the extreme acidophile *Acidithiobacillus ferrooxidans*. *Biol Res*. 40(3):283–297. doi:10.4067/S0716-97602007000400006.
- Rostami, N. Ghaffari, M. Salimi, A. (2022). Inter-kingdom signaling mediated by bacterial quorum sensing molecules. *Microb Pathog*. 168:105604.
- Sarmiento, F. Peralta, R. Blamey, J.M. (2015). Cold and hot extremozymes: industrial relevance and current trends. *Front Bioeng Biotechnol*. 3:148. doi:10.3389/fbioe.2015.00148.
- Sio, C.F. Otten, L.G. Cool, R.H. Diggle, S.P. Braun, P.G. Bos, R. Daykin, M. Cámara, M. Williams, P. Quax, W.J. (2006). *Quorum Quenching* by an N-acyl-homoserine lactone acylase from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Infect Immun*. 74(3):1673–1682. doi:10.1128/IAI.74.3.1673-1682.2006.
- Sompiyachoke K, Elias M. (2024). Engineering *Quorum Quenching* acylases with improved kinetic and biochemical properties. *Protein Science*. 33:e4954.
- Tang, K. Su, Y. Brackman, G. Cui, F. Zhang, Y. Coenye, T. (2021). MomL and other quorum-quenching enzymes: mechanisms, applications and future prospects. *Appl Microbiol Biotechnol*. 105(2):437–448. doi:10.1007/s00253-020-11026-3.
- Tang, K. Zhang, X.H. (2014). *Quorum Quenching* agents: resources for antivirulence therapy. *Mar Drugs*. 12(6):3245–3282. doi:10.3390/md12063245.
- Uroz, S., Chhabra, S. R., Cámara, M., Williams, P., Oger, P., & Dessaux, Y. (2005). N-acylhomoserine lactone quorum-sensing molecules are modified and degraded by *Rhodococcus erythropolis* W2. *Microbiology*. 151(Pt 12): 3813–3822.
- Utari, P.D. Vogel, J. Quax, W.J. Pijning, T. (2020). Deciphering physiological functions of AHL *Quorum Quenching* acylases. *Front Microbiol*. 11:252. doi:10.3389/fmicb.2020.00252.
- Varadi, M., Bertoni, D., Magana, P., Paramval, U., Pidruchna, I., Radhakrishnan, M., Velankar, S et al. (2024). AlphaFold Protein Structure Database in 2024: providing structure coverage for over 214 million protein sequences. *Nucleic acids research*, 52(D1), D368-D375.
- Yates, E.A. Philipp, B. Buckley, C. Atkinson, S. Chhabra, S.R. Sockett, R.E. Goldner, M. Dessaux, Y. Cámara, M. Smith, H. Williams, P. (2002). N-acylhomoserine lactones undergo lactonolysis in a pH-, temperature-, and acyl chain length-dependent manner during growth of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun*. 70(10):5635–5646. doi:10.1128/IAI.70.10.5635-5646.2002.
- Zhang, Y. Brackman, G. Coenye, T. 2(023). Quorum sensing and *Quorum Quenching* in bacterial pathogenesis and control strategies. *Curr Opin Microbiol*. 72:102270.

