

Alejandra Abigail González Valdez, Uriel Gutiérrez Gómez, Estefanía Morales Ruiz y Gloria Soberón Chávez



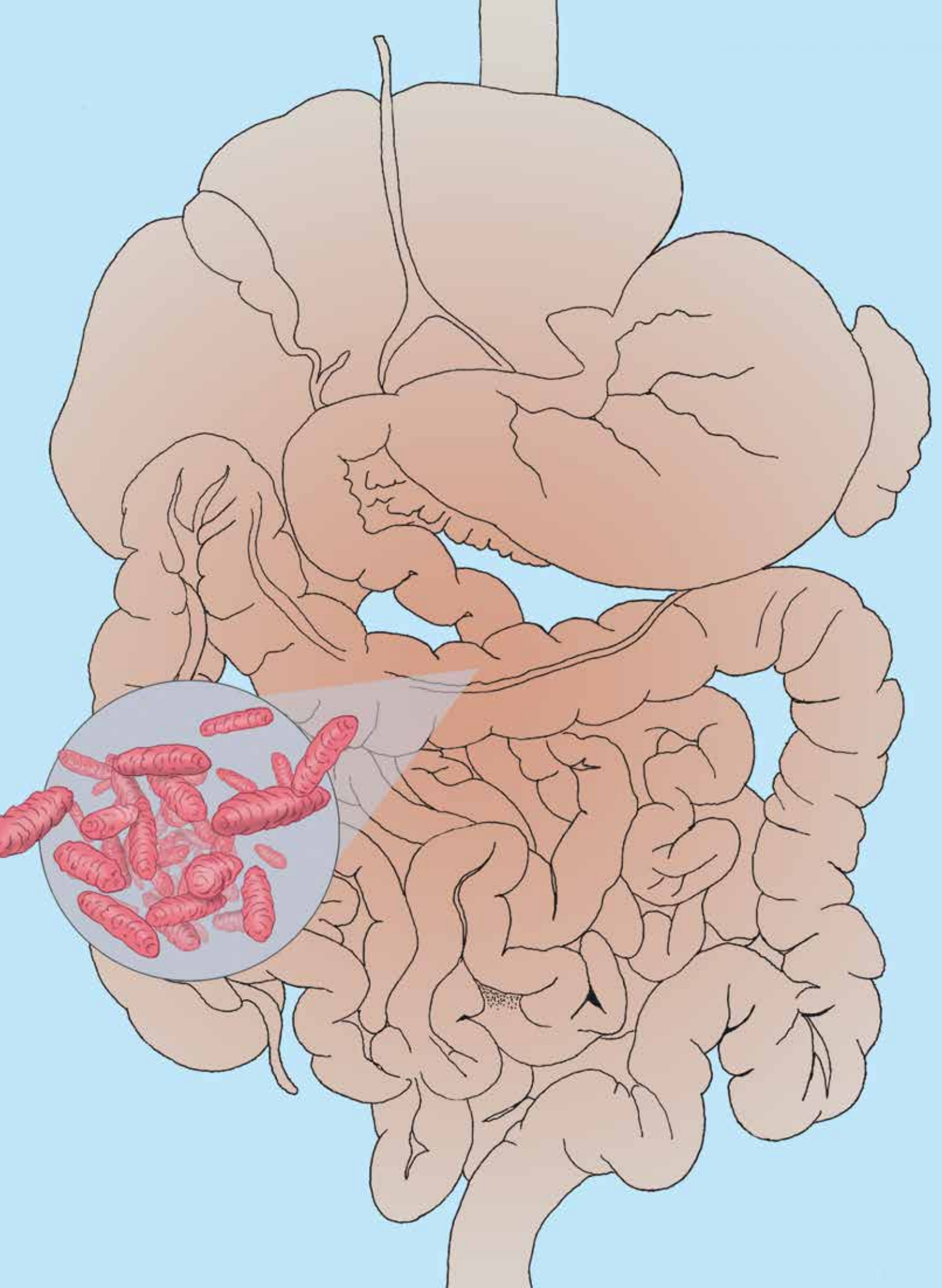
Es común que se piense que los microbios, especialmente las bacterias, son organismos que no presentan un comportamiento social. En este artículo mostramos que la capacidad de comunicación entre distintos miembros de una comunidad microbiana es un fenómeno generalizado, y presentamos algunos ejemplos de los mecanismos moleculares que permiten esta comunicación entre algunas especies bacterianas.

Las bacterias son organismos unicelulares vinculados históricamente al desarrollo de enfermedades y a problemas industriales como el de la corrosión. Sin embargo, cada vez es más notorio que las bacterias desempeñan un papel primordial en un gran número de procesos naturales, y que su actividad –tanto benéfica como dañina– está íntimamente ligada a la fisiología de los organismos multicelulares, incluido el ser humano.

Recientemente ha habido una revolución con respecto a cómo se conciben las interacciones que ocurren entre los microorganismos, así como entre éstos y otros organismos. En los últimos años se ha llegado a describir que los microbios –y en especial las bacterias– que están asociados al cuerpo humano constituyen verdaderos tejidos, llamados microbiomas. Esto muestra que aunque sean organismos unicelulares, las bacterias no actúan como células aisladas.

Algunos microbiomas están conformados por poblaciones bacterianas muy características y que tienen una estrecha relación con ciertas patologías, como la diabetes. Aún conocemos muy poco acerca de cómo funcionan las interacciones de estos microorganismos, por ejemplo, en el microbioma intestinal o en el oral; pero seguramente en los próximos años estos mecanismos serán motivo de una investigación intensa.

En esta búsqueda, se ha comenzado por describir cómo funciona la comunicación celular de algunas especies de bacterias que producen moléculas llamadas autoinductores. Este tipo de comunicación celular se denomina respuesta de detección de quórum (QSR, por sus siglas en inglés). El objetivo del presente artículo





es revisar algunos ejemplos de los mecanismos moleculares involucrados en este tipo de flujo de información. No se trata de hacer una revisión exhaustiva, por lo que nos enfocaremos en los casos de estudio de la QSR en la bacteria *Xanthomonas campestris* y en algunas especies del género *Vibrio*.

La comunicación de las bacterias

De manera tradicional se ha considerado que los microbios, y en particular las bacterias, al ser organismos unicelulares, son incapaces de establecer una comunicación para que sus poblaciones tengan una respuesta coordinada. Sin embargo, esta visión cambió

de manera radical en las últimas décadas del siglo pasado, cuando se detectó que las bacterias producen diversas señales de manera específica, llamadas autoinductores, que permiten que una población responda de manera coordinada en ciertas condiciones ambientales y al alcanzar una alta densidad celular. Los autoinductores (véase la Figura 1) son producidos de manera constante por cada una de las bacterias de una población, y cuando estas señales alcanzan una concentración umbral, interactúan con una proteína que puede modificar directamente la expresión de ciertos genes bacterianos (**factor transcripcional**) o alternativamente mediante un sistema de señalización llamado de dos componentes (TCS, por sus siglas en inglés).

Factor transcripcional

Proteína que controla la expresión de los genes.

Señal	Estructura	Organismo
Gramnegativos		
<i>N</i> -acil homoserín lactonas (AHL)		<i>Vibrio fischeri</i> (n=1, R=H) <i>Agrobacterium tumefaciens</i> (n=2, R=O) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=4; R=O)
Familia AI-2		<i>Vibrio harveyi</i> (A) <i>Salmonella Typhimurium</i> (B)
Metil ester ácido hidroxi-palmitico (PAME)		<i>Ralstonia solanacearum</i>
Señal quinolona de <i>Pseudomonas</i> (PQS)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Familia DSF		<i>Xanthomonas campestris</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cenocepacia</i> <i>Xylella fastidiosa</i>
Grampositivos		
γ -butirolactonas		<i>Streptomyces griseus</i>

Figura 1. Estructuras químicas de diversas señales de comunicación bacteriana (autoinductores). Modificado de He y Zhang, 2008.

Los dos componentes de dicho sistema son: una proteína que se ubica en la membrana celular y otra que se encuentra en el citoplasma. Las proteínas de la membrana son las responsables de recibir la señal e ir transfiriendo el mensaje a través de moléculas de fosfato hacia el interior de la célula –como si estuvieran en una carrera de relevos– hasta que un grupo fosfato se une (fosforila) a la proteína del citoplasma para que lleve a cabo la respuesta, y se completa así la comunicación. En muchos casos, la respuesta es un factor transcripcional que promueve la expresión de los genes que participarán en la producción de los autoinductores, así como de otras proteínas involucradas en la comunicación entre las bacterias.

La QSR en algunas bacterias Grampositivas

Desde finales del siglo XIX se usa el método de tinción Gram para distinguir entre dos grandes grupos de bacterias: Grampositivas y Gramnegativas. Las diferencias en su coloración mostraron tener una relación con los antibióticos que se podían usar para erradicar las infecciones bacterianas, por lo que esta clasificación se mantuvo como un criterio taxonómico. Actualmente existen otros métodos basados en técnicas moleculares con los cuales se ha determinado que las bacterias Grampositivas sí representan un grupo taxonómico congruente, aunque éste engloba una gran variedad de linajes muy distintos.

De manera general, en las bacterias Grampositivas las feromonas (moléculas que funcionan como

hormonas, pero que comunican estímulos fisiológicos entre distintos individuos) y las moléculas de señalización/comunicación que funcionan como autoinductores son pequeñas proteínas, llamadas péptidos. Estos péptidos son producidos de manera constante y en pequeñas cantidades durante el crecimiento bacteriano y, a su vez, son expulsados al exterior de la célula. En algunos casos, los péptidos expulsados están ya maduros y son activos, pero en otros casos son modificados fuera de la célula para ser funcionales.

Cuando la población celular se incrementa, la concentración de los péptidos maduros también se eleva y es a partir de este punto cuando comienza propiamente la QSR. De manera general, los péptidos externos son detectados por una proteína localizada en la membrana celular. Entonces se inicia una serie de reacciones bioquímicas sobre algunos factores de transcripción localizados dentro de la célula, y finalmente se expresan uno o varios genes (véase la Figura 2).

En los dos sistemas de comunicación que se han caracterizado en las bacterias Grampositivas existe una diferencia importante en cuanto a la función de los péptidos. En el sistema TCS, los péptidos maduros permanecen fuera de la célula y no vuelven a ser transportados al interior (Figura 2A); mientras que en la unión de péptidos a factores de transcripción, los péptidos maduros son transportados de nuevo al interior de la célula para continuar con la QSR (Figura 2B).

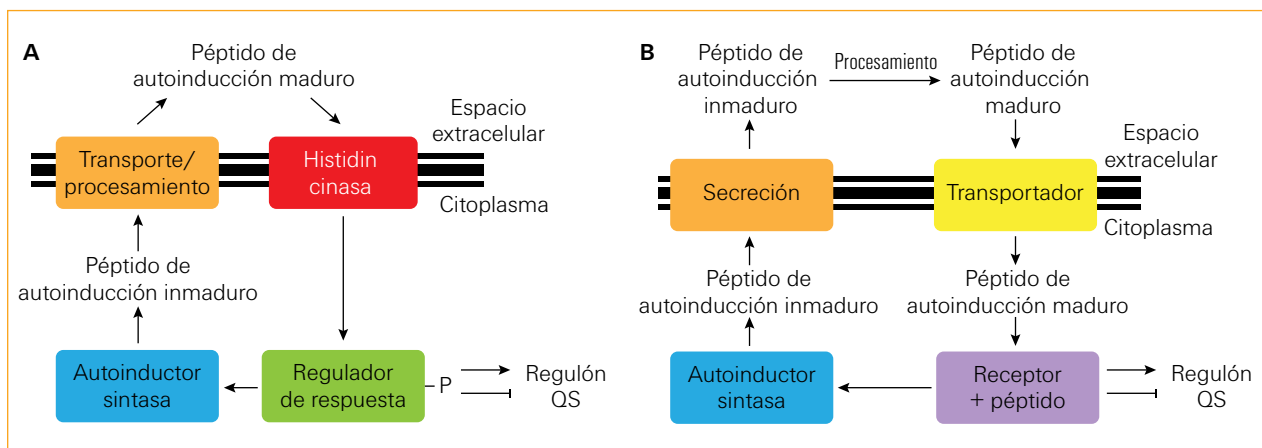


Figura 2. Circuitos de regulación de péptidos autoinductores en bacterias Grampositivas por: (A) señalización de dos componentes; y (B) unión de péptidos a factores de transcripción. Modificado de Rutherford y Bassler, 2012.



En algunas de las bacterias Grampositivas que son de los principales patógenos para el ser humano, la regulación por la QSR controla la producción de toxinas y otros compuestos que intervienen para que se genere una enfermedad, a los que llamamos factores de virulencia. Como modelo de este tipo de regulación en bacterias Grampositivas se han estudiado dos organismos: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.

La primera especie, *Staphylococcus aureus*, aunque principalmente infecta las vías respiratorias, también puede provocar infecciones cutáneas localizadas e, incluso, infecciones sistémicas. En la QSR de esta bacteria (véase la Figura 3) se regula la expresión de ciertos factores de virulencia, tales como toxinas y enzimas, a través de la señalización con péptidos. En este caso, el péptido maduro no vuelve a ser transportado al interior la célula.

Por otra parte, recientemente se ha caracterizado un nuevo sistema de QSR en la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, conocida también como neumococo. En este caso (véase la Figura 4), la molécula de señalización madura es transportada de nuevo al interior de la célula. En este sistema el péptido funciona también como un “inhibidor de inhibidor”. Como resultado final, se expresan moléculas conocidas como lantibióticos –compuestos que actúan como antibióticos contra otras bacterias–, de tal manera que se facilita la infección y el reemplazo del microbioma natural del humano por neumococos patógenos.

La QSR en bacterias Gramnegativas

A diferencia de lo que ocurre con las bacterias Grampositivas que usan péptidos para comunicarse, las bacterias Gramnegativas usan como autoinductores unas pequeñas moléculas como son las

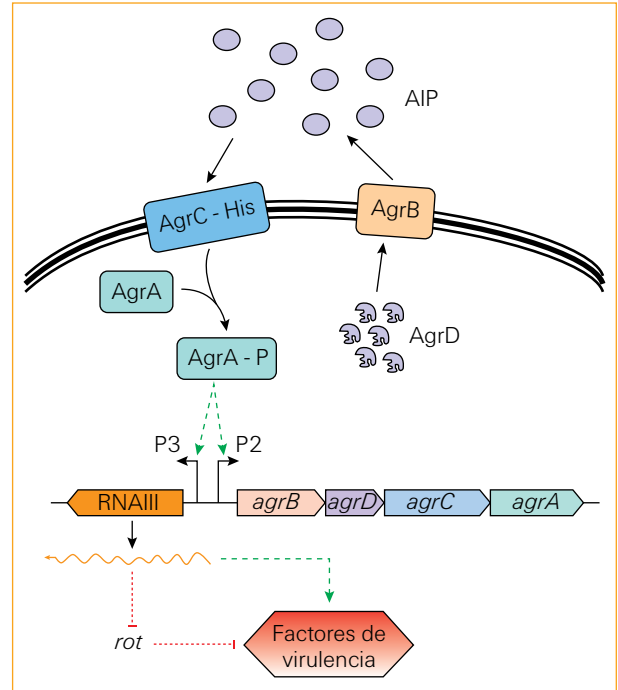


Figura 3. Esquema del circuito de regulación Agr en *S. aureus*. Modificado de Lyon y Novick, 2004; Rutherford y Bassler, 2012.

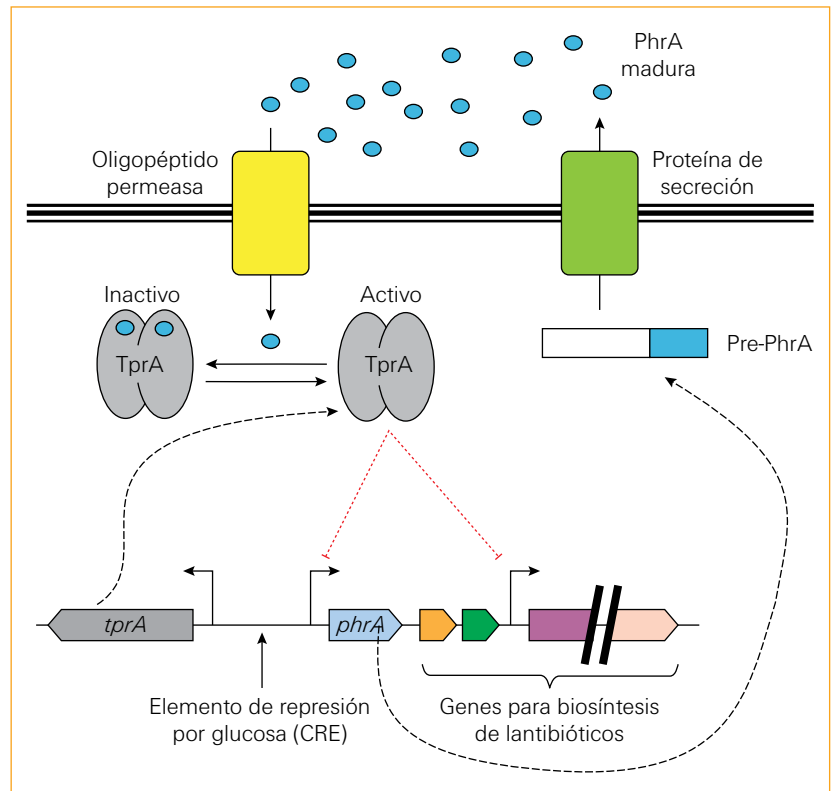


Figura 4. Modelo del sistema TprA/PhrA en *S. pneumoniae*. Modificado de Hoover y cols., 2015.

acilhomoserina lactonas (véase la Figura 1). En muchas ocasiones la QSR de las bacterias Gramnegativas se relaciona con la capacidad de estas bacterias para producir enfermedades tanto en plantas –tal es el caso de *Xanthomonas campestris*– como en animales –por ejemplo, en los peces por *Vibrio anguillarum*– y humanos –como *Pseudomonas aeruginosa* y *Vibrio cholerae*–. A continuación presentamos una descripción muy general de algunos de estos casos, acompañada por figuras detalladas, por si algún lector quiere ahondar en el tema.

El caso de *Xanthomonas campestris*

Xanthomonas campestris pv. *campestris* (Xcc) es una bacteria Gramnegativa causante de la enfermedad conocida como podredumbre negra, que a nivel mundial afecta a numerosas verduras como el brócoli, la coliflor, el rábano y la col. Asimismo, produce una goma –un exopolisacárido (EPS) llamado xantana– que se usa como espesante y emulsionante en la industria farmacéutica, cosmética y de alimentos.

Diversas investigaciones han mostrado que Xcc posee una QSR muy particular que participa en la re-

gulación de la producción de xantana y en la virulencia de la bacteria. Esta especie bacteriana produce una molécula autoinductora llamada DSF (*diffusible signal factor*, en inglés) (véase la Figura 1). La QSR de Xcc (véase la Figura 5) posee un mecanismo para regular la síntesis de su molécula autoinductora diferente al que se presenta en el caso de los vibrios (como veremos más adelante), ya que la regulación de la síntesis de la DSF recae en la interacción de dos proteínas, RpfC y RpfF, sin que se involucre la modificación de un factor transcripcional y, por lo tanto, la activación de nuevos genes. A bajas densidades celulares, la enzima RpfF se encuentra “secuestrada” por la proteína RpfC, lo que evita que se sintetice la DSF en grandes cantidades. Pero a altas densidades poblacionales, la DSF se acumula, y entonces se activa un factor transcripcional que culmina en la expresión de los genes que participan en la síntesis de la xantana, así como en la formación del flagelo que da movilidad a la bacteria y en la multirresistencia a antibióticos, por lo que se incrementa la virulencia de esta bacteria.

Asimismo, en la QSR de Xcc se han encontrado genes homólogos a los que se presentan en otras

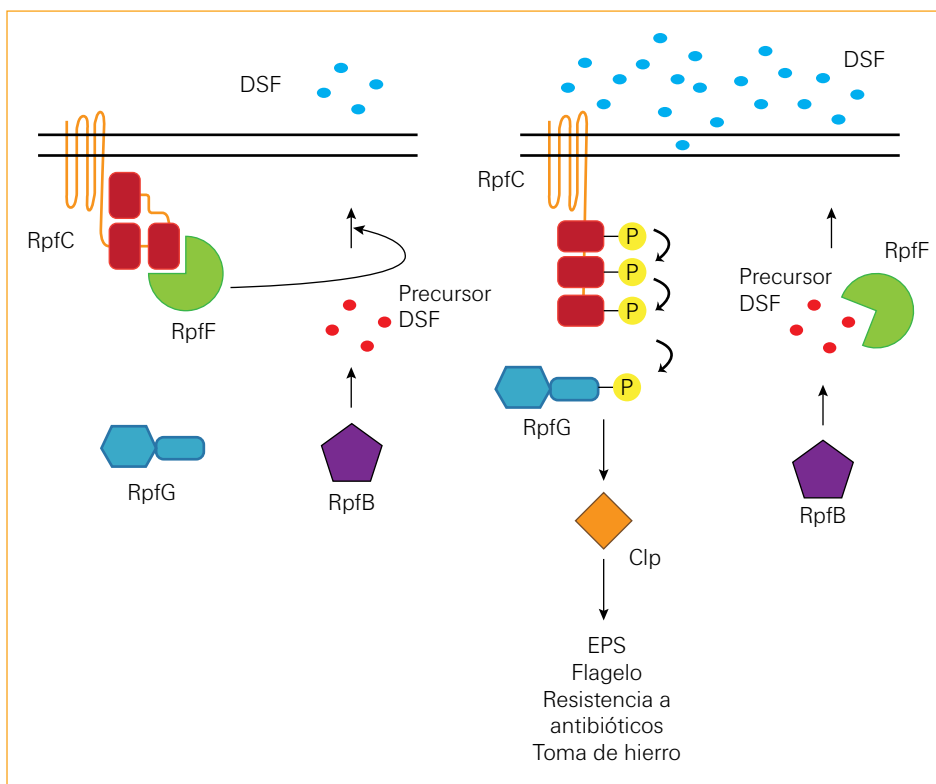


Figura 5. Esquema representativo de la QSR de Xcc. Modificado de He y Zhang, 2008.



especies de los géneros *Xanthomonas*, *Xylella*, *Stenotrophomonas*, *Methylobacillus*, *Thiobacillus* y *Leptospirillum*. También se han encontrado moléculas con una estructura química parecida a la DSF en miembros de los géneros *Burkholderia* y *Pseudomonas*. Estos hallazgos sugieren que existe comunicación celular mediante el sistema DSF entre especies bacterianas no relacionadas a Xcc.

QSR en algunas especies de *Vibrio*

En el caso de los vibrios, la proteína involucrada en la QSR es sintetizada por diferentes sistemas de señalización TCS, de modo que el regulador de quórum está presente en la membrana y puede interactuar con su molécula autoinductora para regular sus blancos.

Vibrio harveyi es capaz de emitir luz en asociación con algunos peces; este fenómeno, llamado bioluminiscencia, se regula a través de la QSR. La proteína

responsable de activar a los genes involucrados en la bioluminiscencia es el regulador LuxR. Para que éste se produzca, *V. harveyi* presenta tres sistemas de señalización TCS (véase la Figura 6) que responden a distintos autoinductores: el hidroxibutanoil homoserina lactona (HAI-1), el autoinductor-2 (AI-2) y el (S)-3-hidroxitridecano-4-uno, que fue identificado primero en *V. cholerae*, por lo que se denomina autoinductor 1 de cólera (CAI-1, por sus siglas en inglés) (véase la Figura 1). Las proteínas que detectan estos autoinductores son: LuxN, LuxPQ y CqsS, respectivamente. Cuando hay pocas células, y en ausencia de alguna de estas señales, LuxR no se produce; sucede lo contrario cuando hay muchas células: LuxR se produce y, por lo tanto, hay bioluminiscencia.

V. cholerae es una bacteria muy conocida por producir la toxina del cólera, responsable de la enfermedad que lleva el mismo nombre. Esta especie tam-

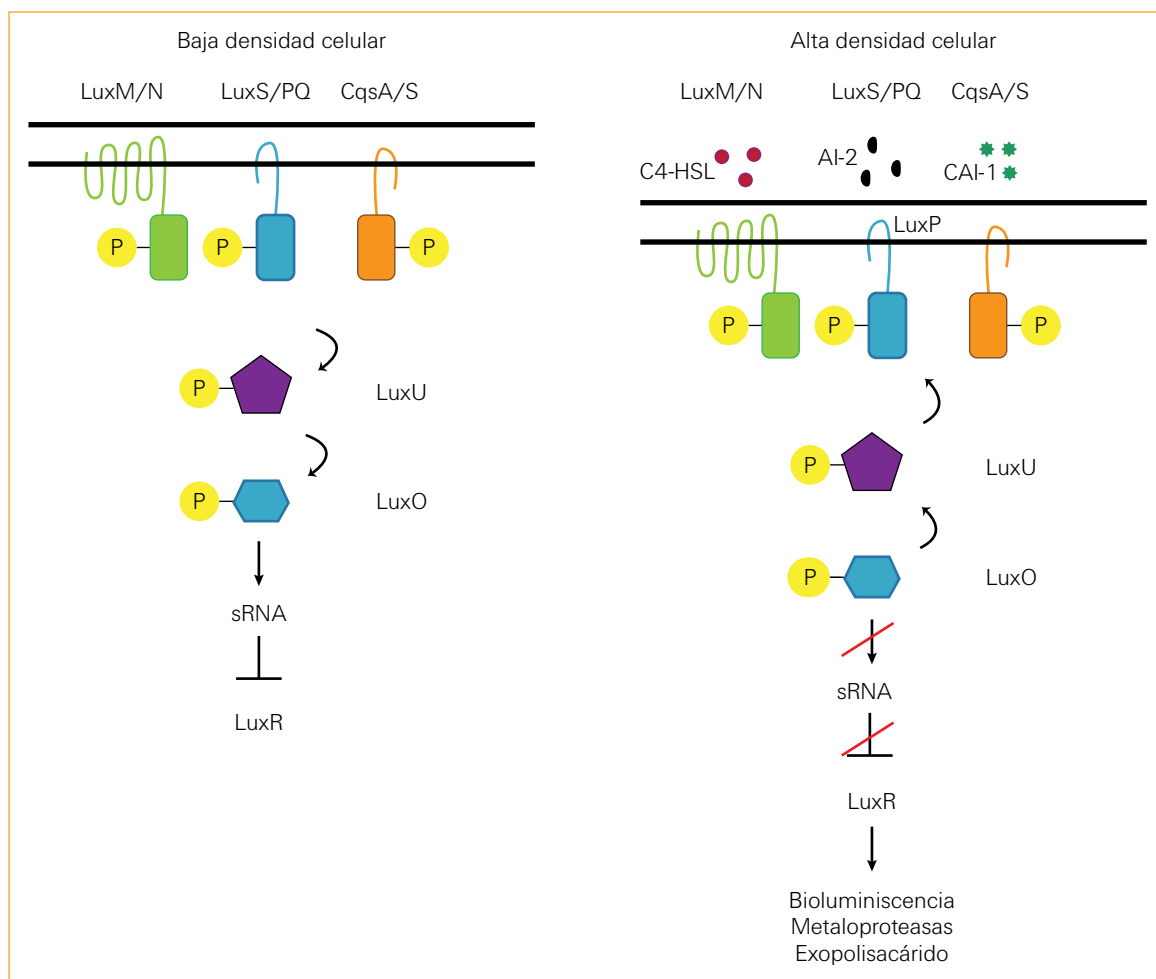


Figura 6. Diagrama de la QSR de *Vibrio harveyi*. Modificado de Milton, 2006.

bién produce biopelículas y proteasas que le ayudan a generar la enfermedad, lo cual realiza a través de la QSR. El caso de *V. cholerae* es muy interesante porque a diferencia de *V. harveyi*, donde la bioluminiscencia se produce cuando hay muchas células, la toxina del cólera se produce cuando hay pocas células; esto se debe a las diferentes proteínas involucradas: LuxR en el caso de *V. harveyi*, y HapR en el caso de *V. cholerae*.

Por otra parte, *V. anguillarum* es una bacteria que se encuentra en la microbiota normal de los peces marinos y de agua dulce. Cuando el sistema inmune de los peces está comprometido, o bien cuando las superficies mucosas están dañadas, *V. anguillarum* causa un cuadro de septicemia hemorrágica conocido como vibriosis, que tiene repercusiones económicas en la acuicultura. *V. anguillarum* tiene una proteína –llamada VanT– homóloga a LuxR. La proteína VanT permite que se produzcan proteasas extracelulares, pigmentos y biopelículas. Se han encontrado tres circuitos dependientes de la QSR en *V. anguillarum*: dos de ellos son homólogos a los de *V. harveyi* (LuxN/3-hidroxi-C6-HSL o C6-HSL; LuxPQ/AI-2) y en el tercero, la molécula señal es 3-oxo-C10-HSL y la proteína que interacciona con esta molécula es VanR.

■ Conclusiones

■ Existen avances importantes en el entendimiento de los mecanismos moleculares mediante los cuales se comunican algunas especies de bacterias; sin embargo, es poco lo que entendemos de las señales y los mecanismos moleculares involucrados en la comunicación entre los microorganismos que presentan interacciones más complejas que involucran diversas especies bacterianas, como es el caso del llamado microbioma. Ésta es, por lo tanto, un área de investigación con un enorme potencial.

Alejandra Abigail González Valdez

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
abigaila@biomedicas.unam.mx

Uriel Gutiérrez Gómez

Estudiante del doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM.
urielugg@iibiomedicas.unam.mx

Estefanía Morales Ruiz

Estudiante del doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM.
esmoru@gmail.com

Gloria Soberón Chávez

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
gloria@biomedicas.unam.mx

Lecturas recomendadas

- Cani, P. D. y A. Everard (2015), "Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs", *Molecular Nutrition and Food Research*, 60(1):58-66.
- He, Y. W. y L. H. Zhang (2008), "Quorum sensing and virulence regulation in *Xanthomonas campestris*", *FEMS Microbiology Reviews*, 32:842-857.
- Hoover, S. E., A. J. Pérez, H. C. T. Tsui, et al. (2015), "A new quorum-sensing system (TprA/PhrA) for *S. pneumoniae* D39 that regulates a lantibiotic biosynthesis gene cluster", *Mol. Microbiol.*, 97(2):229-243.
- Lyon, G. J. y R. P. Novick (2004), "Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other Gram-positive bacteria", *Peptides*, 25:1389-1403.
- McLean, J. S. (2014), "Advancements toward a systems level understanding of the human oral microbiome", *Frontiers in Cellular Infection and Microbiology*, 4:98.
- Milton, D. L. (2006), "Quorum sensing in vibrios: Complexity for diversification", *International Journal of Medical Microbiology*, 296:61-71.
- Rutherford, S. T. y B. L. Bassler (2012), "Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11):a012427.
- Ryan, R. P. y R. P. Dow (2011), "Communication with a growing family: diffusible signal factor (DSF) signaling in bacteria", *Trends in Microbiology*, 19(3): 145-153.