

## Artículo de revisión

# El impacto biológico de los autoinductores bacterianos

Marcos Flores-Encarnación<sup>a,\*</sup>, Germán Rubén Aguilar Gutiérrez<sup>c</sup>, Carlos Cabrera-Maldonado<sup>b</sup>,  
José Enrique Guzmán-Flores<sup>a</sup>, María del Socorro Flores-Encarnación<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular y Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

<sup>b</sup>Depto. de Microbiología, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. <sup>c</sup>Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.

Recibido 2 de marzo de 2011; aceptado 12 de septiembre de 2011

**Resumen:** Las bacterias, a pesar de ser organismos unicelulares, presentan una gran complejidad. Durante mucho tiempo fueron consideradas como organismos asociales cuyas funciones principales eran el nutrirse y el reproducirse. Sin embargo, se ha observado que las bacterias son los microorganismos con la mayor capacidad de adaptación a ambientes diversos, además responden a múltiples estímulos, tanto nutricionales como ambientales (pH, disponibilidad de oxígeno, osmolaridad, etc.). En las últimas décadas se ha reportado que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas son capaces de comunicarse entre sí mediante sistemas especializados de comunicación celular. A tales sistemas se les ha denominado “sistemas de señalización” y “autoinductores” a las moléculas señal que desencadenan diferentes respuestas celulares, como la formación de biopelículas, la transformación bacteriana, la producción de bioluminiscencia, la producción de antibióticos o de factores de virulencia, entre otras. En este trabajo se presentan los aspectos más relevantes relacionados a los autoinductores de bacterias grampositivas y gramnegativas, así como su participación en diferentes procesos biológicos.

**Palabras clave:** autoinductor, señalización bacteriana, acil-homoserin-lactona.

## The biological impact of bacterial autoinducers

**Abstract:** Bacteria, in spite of being unicellular organisms, present great complexity. During a long time they were considered as asocial organisms whose main functions were feeding and reproducing. Nevertheless, it has been observed that bacteria are the microorganisms with the greatest capacity for adapting to diverse environments, also responding to multiple stimuli, both nutritional and environmental (pH, oxygen availability, osmolarity, etc.). During the last decades it has been reported that bacteria, both gram negative and gram positive, are capable of communicating among them through specialized cell-communication systems. These systems have been called “signaling systems” and the signaling molecules which unchain the various cell responses such as biofilm formation, bacterial transformation, luminescence production, antibiotic production, or virulence factor production, among others, have been called “autoinducers”. This paper presents the most relevant aspects related with gram positive and gram negative bacteria autoinducers, as well as their participation in different biological processes.

**Keywords:** autoinducer, bacterial signaling, acyl-homoserine-lactone.

\* Correspondencia:

E-mail: mflores31@hotmail.com

### Introducción

Las bacterias, a pesar de su aparente simplicidad, poseen una elaborada organización celular que les confiere importantes propiedades funcionales, así como la capacidad para establecer comunicación con otras bacterias y su entorno [1]. Por muchos años se consideró que en los cultivos bacterianos cada célula se desarrollaba independientemente de las demás y que su única función era nutrirse y dividirse para garantizar su existencia. En la actualidad este concepto

ha cambiado y cada vez cobra mayor importancia la idea de que las poblaciones bacterianas son comunidades celulares altamente organizadas y en constante interacción [2]. Los microorganismos interactúan física y químicamente constituyendo “complejos supracelulares”, en los cuales pueden difundir libremente diversas moléculas que funcionan como señales químicas de comunicación celular [3]. Así, las bacterias son capaces de comunicarse entre ellas y detectar diversos estímulos del entorno [1,4]. Algunos de estos procesos se llevan a cabo mediante sistemas especializados

ubicados en la membrana plasmática y en el citoplasma, que detectan los estímulos y propician una respuesta de la bacteria [1,5,6]. Se puede sugerir que las comunidades bacterianas se asemejan a los tejidos de los organismos eucariontes en virtud de que: 1) Las células se encuentran en íntimo contacto; 2) Mantienen una organización especializada; 3) Conservan una comunicación continua con las células adyacentes y distantes; 4) Utilizan señalización química cuya acción es similar a la de las hormonas de mamíferos; 5) Las señales químicas son liberadas al medio extracelular y son reconocidas por receptores específicos; 6) Desencadenan diversas respuestas celulares; 7) Ejercen su acción en la célula que las produce o en otros tipos de células, similar a como ocurre en los eventos autócrinos y parácrinos de los organismos superiores [1,7]. Actualmente hay una larga serie de hallazgos cada vez más sorprendentes sobre la comunicación entre estos microorganismos que incluyen casos evidentes de cooperación y hasta el altruismo. En este trabajo se presentan los aspectos más relevantes relacionados con los autoinductores, la señalización en bacterias y su importancia biológica.

### Las moléculas de señalización bacterianas

En los últimos años se han realizado diversos estudios que han puesto de manifiesto la existencia de diversas moléculas de señalización bacteriana. Estas moléculas constituyen el lenguaje predominante por el que se pueden comunicar las bacterias entre sí. En muchos de los casos el lenguaje químico bacteriano parece actuar de manera autócrina [7]. El primer ejemplo de ello se describió en *Streptomyces griseus* en 1970. En este caso, se observó que los estreptomicetos secretaban una sustancia a la que se le llamó "Factor A"; luego se comprobó que dicho factor funcionaba como un autorregulador, ya que una vez excretado al medio de cultivo se iniciaba la producción de estreptomycin [8]. A estas diferentes moléculas de comunicación bacteriana se les ha denominado "autoinductores o feromonas" [1]. Los autoinductores bacterianos realizan funciones similares a las descritas para el Factor A en *S. griseus* [8]. Son sustancias de bajo peso molecular que se excretan y se acumulan en el ambiente extracelular; en segundo término, no requieren ser modificadas para expresar su actividad, la cual depende de la densidad celular (*quorum sensing*) [9]. Los autoinductores parecen estar involucrados en el control de diferentes procesos biológicos bacterianos, como por ejemplo: la síntesis de antibióticos como la estreptomycin, carbapenems y la bioluminiscencia observada en *Vibrio fischeri* [1,9-12].

Los autoinductores o feromonas se han reportado tanto en especies grampositivas como negativas [1,5,12]. En las bacterias grampositivas están constituidos, en su mayoría, por sideróforos, penta y decapeptidos en *Bacillus* sp., aminoácidos y ácidos grasos en *Myxococcus* sp., octapeptidos en *Staphylococcus aureus*, heptadecapeptidos en *Streptococcus pneumoniae*, oligopeptidos en *Enterococcus faecalis*, otras proteínas como Rpf en *Micrococcus luteus* y una proteína de 48 kDa reportada en *Xanthomonas maltophilia*, además

de tiolactonas, homocisteína ribosa y diésteres de borato de furanosilo [5,13-19]. Estas moléculas de señalización se caracterizan por no atravesar la membrana plasmática; sus receptores se localizan en la superficie externa de la membrana. Así, el primer evento de señalización ocurre fuera de la bacteria, posteriormente la señal se interioriza por medio de un sistema de transducción de dos componentes, en el que participa como receptor una proteína cinasa (histidin cinasa) y un regulador de respuesta o proteína reguladora citoplasmática [14]. En general, los sistemas de señalización extracelulares son utilizados por las bacterias grampositivas para estimular el crecimiento, la esporulación, la conjugación, la formación del cuerpo fructificante en *Mixococcus* sp., la transformación y la virulencia bacterianas [1,5,14]. En las bacterias gramnegativas el proceso de señalización es intracelular; las proteínas receptoras se localizan en el citoplasma. La gran mayoría de las moléculas de señalización están constituidas de acil-homoserin-lactonas (HSL). Estas sustancias difunden libremente a través de las dos membranas bacterianas, interactúan con las proteínas receptoras citoplasmáticas e inducen su unión al ADN para modular la expresión de los genes de respuesta [8,9]. Como ejemplos de autoinductores se puede citar a: N-(3-oxo-octanoil)-HSL, que induce la síntesis de enzimas de virulencia, la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* y la conjugación en *Agrobacterium tumefaciens*; N-(3-oxo-hexanoil)-HSL induce la producción de bioluminiscencia en *Vibrio fischeri*, la motilidad en *Yersinia pseudotuberculosis*, la síntesis de carbapenems en *Erwinia carotovora* y la síntesis de exopolisacáridos en *Erwinia stewartii*. Los alquil-oxibencenos generan un estado de hipometabolismo en *Pseudomonas carboxydoflava* [9,17,20-24]. Además de los oligopeptidos y de las HSL, las furanonas también se han reportado como moléculas de señalización bacterianas [5,17]. El grupo de las furanonas constituye un sistema de señalización universal abundante entre bacterias grampositivas y gramnegativas. Las moléculas de furanona parecen constituir un lenguaje universal de comunicación bacteriana [17]. *V. harveyi*, por ejemplo utiliza las HSL y las furanonas. El sistema de señalización de las HSL y los oligopeptidos parecen representar un lenguaje más específico, empleado solamente por comunidades bacterianas de la misma especie [5,8,10].

La señalización desencadena diferentes respuestas en las células bacterianas cuando los autoinductores alcanzan una concentración crítica en el medio; una de ellas es la formación de agregados, la cual tiene su origen a partir de interacciones físicas entre las bacterias. Para efectos de la señalización bacteriana, la formación de agregados es importante ya que las bacterias se mantienen estrechamente unidas entre sí, lo cual les facilita su adaptación a diferentes entornos hostiles. Además, los agregados favorecen la alta concentración de moléculas de señalización en espacios localizados. Se ha propuesto que de esa forma las bacterias son capaces de responder con más rapidez y eficiencia ante situaciones adversas [1,2,4,6,7]. Por ejemplo, en el género *Myxococcus* se ha observado que la agregación

bacteriana es determinante para promover la morfogénesis y la diferenciación celular a través de los cuerpos fructíferos [21]. Otros ejemplos de agregación celular están presentes en las típicas colonias bacterianas, así como en los flóculos observados en los medios de cultivo líquidos y en las biopelículas (*biofilms*) [13,18-20]. La formación de agregados permite que las bacterias puedan interactuar entre ellas. En los agregados bacterianos, tanto las moléculas de señalización como las interacciones físicas, son promotores de la adaptación de los microorganismos a su entorno [21].

### Participación de los autoinductores bacterianos en el control de procesos biológicos

Los autoinductores bacterianos participan en múltiples procesos biológicos como la formación de biopelículas, la estimulación del crecimiento bacteriano, la producción y excreción de antibióticos, bioluminiscencia, esporulación, transformación, producción de enzimas de virulencia, y otros [1,5,8,10,18]. A continuación se presentan las características relevantes de algunos de esos procesos.

*Las biopelículas:* Los microorganismos se asocian formando biopelículas, las cuales son comunidades complejas de organismos que se encuentran agregadas en un exopolisacárido compuesto de glucocálix (75%), formando colonias fuertemente adheridas a diferentes superficies, tanto bióticas como abióticas [1,2,18,19]. Además de contener microorganismos, las biopelículas contienen agua, proteínas, ácidos nucleicos y productos de lisis bacteriana [19]. Los exopolisacáridos bacterianos juegan un papel muy importante en las biopelículas, ya que sirven como elementos de anclaje para que las bacterias se adhieran a las superficies que infectan como pueden ser los tejidos, órganos u objetos; también forman una barrera protectora contra diversos agentes bactericidas. Los exopolisacáridos pueden estar constituidos de alginatos, celulosa, N-acetilglucosamina, glucosa+glucosamina, y forman una matriz donde las bacterias quedan atrapadas y establecen colonias con diferentes requerimientos metabólicos [22-24]. Las biopelículas se forman cuando las bacterias en libre flotación (células planctónicas) perciben una superficie, se adhieren a ella y a continuación elaboran señales químicas que controlan la diferenciación y la formación de estructuras especializadas (incluyendo la producción de una cubierta protectora de polisacáridos) [25]. Así el primer paso para la formación de una biopelícula es la asociación entre bacterias por un proceso llamado “congregación”, el cual consiste en el reconocimiento célula a célula y en la adherencia mediante adhesinas [26]. Actualmente se sabe que el ciclo vital de una biopelícula se divide en 3 partes: adhesión, crecimiento y separación o desprendimiento de las células organizadas en la biopelícula y dispuestas de forma regular [27]. En las biopelículas los microorganismos interactúan para adaptarse a diversas condiciones ambientales [4,6,19]. Se ha observado, en algunos casos, que las biopelículas formadas incrementan la resistencia a los antibióticos en

una proporción de cientos a miles de veces [23,24]. Debido a eso, se hace difícil la erradicación de *P. aeruginosa* en pacientes que cursan con enfermedades respiratorias agudas (las biopelículas se forman en vías respiratorias inferiores y dificultan el tratamiento y su erradicación) [13,18,23,28]. Otro ejemplo se tiene en la cavidad oral, donde es frecuente encontrar biopelículas constituidas por *Streptococcus mutans* y otros microorganismos asociados a la placa dental; estos son los agentes causales de la caries y la gingivitis [20,21,23,29]. Sin embargo, se conocen otras situaciones en las que las biopelículas resultan benéficas para el ser humano; nos referimos a los microorganismos que forman parte de la flora normal del tracto digestivo, de la piel y de otros sitios anatómicos como la vagina [30]. La flora normal constituye una eficiente barrera que impide el establecimiento, crecimiento y desarrollo de bacterias patógenas [19,23,28,30]. Se ha reportado que la formación de biopelículas bacterianas también puede generarse en respuesta a condiciones extremas del ambiente, por ejemplo la limitación de nutrientes, la disponibilidad de oxígeno, pH extremo, la presencia de antibióticos, etc. [6,22-24,28,31]. Actúan como eficientes barreras físicas que impiden el libre acceso de los antibióticos a sus sitios blanco, incrementando con ello la resistencia bacteriana [23,24,31]. En *E. coli* se ha observado que la formación de biopelículas sólo ocurre cuando la disponibilidad de nutrientes es abundante, mientras que la bacteria se desarrolla en vida libre cuando los sustratos se agotan. En otros casos se ha observado que *E. coli* forma biopelículas cuando se desarrolla bajo condiciones anaeróbicas [6,12]. Así la disponibilidad de nutrientes y la tensión de oxígeno parecen ser dos de los elementos reguladores para la formación de biopelículas en las comunidades bacterianas [1,28]. Actualmente, el estudio de las biopelículas ha despertado el interés de muchos grupos de investigación, siendo una de las formas de asociación bacteriana que ha trascendido a diversas áreas del conocimiento.

En el área clínica, las infecciones reincidentes y crónicas son producidas por bacterias que forman biopelículas [13,15,18,21-23]. Dentro de los ejemplos mejor estudiados se pueden citar las biopelículas formadas por *P. aeruginosa* y *Streptococcus mutans*. Las infecciones causadas por *P. aeruginosa* representan un serio problema de salud mundial, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Esta bacteria produce una variedad de infecciones crónicas y agudas, así como infecciones nosocomiales [32]. Entre los factores de virulencia, la bacteria cuenta con enzimas extracelulares de degradación como elastasa, proteasa alcalina y exotoxina A; la formación de biopelículas también juega un papel importante en la patogénesis de la bacteria, sobre todo en infecciones crónicas de tracto respiratorio como panbronquiolitis, bronquiectasia y fibrosis quística [33]. Las biopelículas de *P. aeruginosa* son reguladas por acil-homoserin lactonas (acil-HSL) como la N-(3-oxododecanoil)-L-HSL y la N-butilil-L-HSL, que activan los receptores LasR y RhIR coordinando la expresión de otros genes de virulencia [34]. Actualmente, se han probado con

éxito diversas furanonas halogenadas contra la formación de biopelículas de *P. aeruginosa*; esas sustancias se han extraído a partir de algas marinas (*Delisea pulchra*). Además de las furanonas, se han aislado algunas enzimas bacterianas que interfieren en la función de las acil-HSL, así se puede mencionar a la N-acil HSL-acilasa y a la N-acil-homoserin lactonasa obtenidas de los géneros *Streptomyces* y *Bacillus* respectivamente [35]. En *S. mutans* la formación de biopelículas y de otros factores de virulencia como la conjugación y la producción de bacteriocinas son regulados por un péptido de señalización denominado “péptido estimulante de la competencia”, esto también ocurre en *S. pneumoniae*. Además, *S. mutans* sintetiza un autoinductor que se ha denominado “autoinductor-2 (AI-2)”, el cual es codificado por el gen *luxS* y está presente no sólo en bacterias grampositivas sino también en gramnegativas [36,37].

**Estimulación del crecimiento bacteriano:** Tradicionalmente se ha considerado que un medio de cultivo provisto de nutrientes, vitaminas y oligoelementos representa la condición ideal para el crecimiento de las bacterias. También se ha aplicado el postulado de que a partir de una célula viable se pueden generar poblaciones de células idénticas a su antecesor, sin considerar que se requieren además factores especiales de crecimiento [1]. En los últimos años se ha obtenido evidencia de que el crecimiento bacteriano se encuentra bajo el control de factores de crecimiento producidos y excretados por las mismas bacterias, sobre todo cuando éstas se enfrentan a situaciones estresantes como la limitación de nutrientes [3,4,6,9]. Tales sustancias son excretadas por las bacterias y se acumulan en el medio de cultivo, constituyendo moléculas de señalización bacterianas. Una evidencia de lo anterior es la disminución del tiempo que dura la fase lag (de latencia) de *Bacillus* sp. y *Achromobacter delmarvae* en presencia de autoinductores y bajo condiciones limitadas de nutrientes. También se observó que la reducción de la fase lag depende de la cantidad del inóculo presente, por lo que se concluyó que la concentración del inóculo bacteriano representa una forma para medir indirectamente la cantidad de moléculas de señalización presentes [1,12,28]. A la fecha se han publicado algunos trabajos sobre la naturaleza química de las sustancias que reducen el tiempo de la fase lag bacteriana. En el caso de *Bacillus* sp. se ha determinado que se trata de sideróforos; algo similar ocurre con la adición de N-(3-oxo-hexanoil)-HSL en cultivos de *Nitrosomonas europaea*. En este caso se observó que la fase lag se redujo considerablemente a pesar que las bacterias habían estado almacenadas por más de seis semanas, antes de ser inoculadas en medio fresco [35]. También se ha reportado la sensibilidad bacteriana a hormonas típicas de mamíferos. Por ejemplo, la norepinefrina estimula el crecimiento de algunas bacterias grampositivas y gramnegativas presentes en el tracto digestivo e incrementa la virulencia de las cepas de *P. aeruginosa* a través de una vía de *quorum sensing*. Lo anterior aporta valiosa información acerca de la participación de las hormonas de organismos eucariotas que funcionan

como moléculas de señalización y que promueven la proliferación y división celular en bacterias [38-40].

Por otro lado, se ha determinado que las células de *Micrococcus luteus* secretan una proteína a la que se denominó “factor promotor de la resurrección” (Rpf). Posee una masa molecular de 19 kDa y ejerce su acción “revitalizante” a muy bajas concentraciones (en el orden de pM) en células de *M. luteus* en estado de latencia. Al Rpf se le ha considerado como promotor de la proliferación celular, por lo tanto funciona como una “citocina bacteriana” [40,41]. Los Rpfs estimulan la proliferación de las células de *M. luteus* cuando crecen en medios muy pobres. Debido a su baja concentración ha sido difícil estudiar más acerca del papel de los Rpfs en el crecimiento microbiano, sin embargo se han obtenido las mutantes carentes de dicho factor y se ha demostrado que esas proteínas son necesarias para el crecimiento de los micrococos [41]. No se conoce el mecanismo exacto por el que los Rpfs estimulan el crecimiento bacteriano, sin embargo a partir de la homología estructural encontrada entre los dominios conservados de Rpfs y algunas enzimas líticas del tipo de la lisozima, se ha propuesto que son proteínas hidrolíticas que modifican la pared celular bacteriana. Así los Rpfs parecen participar en la remodelación de la pared de la endospora, como lo hacen las trans-glucosilasas líticas que se inducen en las etapas tempranas de la esporulación [43].

**Transformación y esporulación bacterianas:** A continuación se describirán algunas de las proteínas involucradas en la transformación y esporulación de *B. subtilis*. En *B. subtilis* se ha reportado que los autoinductores están constituidos por decapeptidos y pentapeptidos [35,43,44]. Los decapeptidos ejercen un control importante para la captura del ADN exógeno durante la transformación con células de *Bacillus* sp. (Figura 1). El proceso se inicia con el decapeptido ComX excretado por la bacteria, que se une al receptor de membrana ComP el cual posee actividad de histidin cinasa, fosforila al factor de transcripción ComA y se transcriben los genes *comA*, *comP*, *comS* y *comK* [43]. El gen *comA*

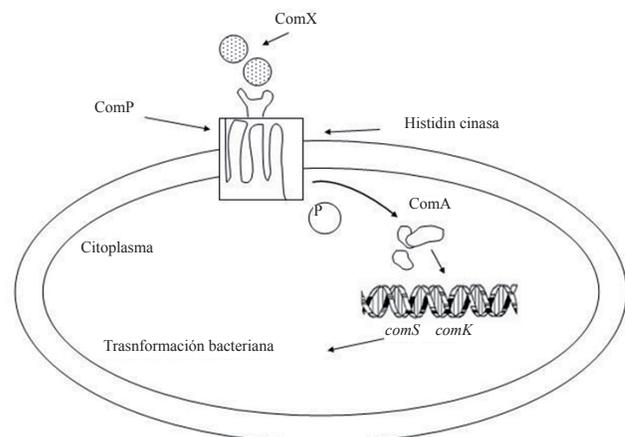


Figura. 1 La transformación de células de *B. subtilis* es inducida por el decapeptido ComX. ComP- histidin cinasa; ComA- regulador transcripcional.

codifica para el regulador transcripcional ComA, *comP* para el receptor de ComX (ComP). El gen *comS* codifica para las proteínas involucradas en la transformación bacteriana y *comK* interviene en la síntesis de ComX. Esos genes constituyen un sistema de señalización encontrado no sólo en el género *Bacillus*, también están presentes en otras especies grampositivas como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y otras bacterias [5,43,44]. Además de los decapeptidos es frecuente encontrar pentapeptidos, los cuales pueden inducir tanto la esporulación como la transformación. La respuesta generada depende de la concentración de los pentapeptidos en el medio de cultivo y la presencia de un transportador de tipo ABC (ATP-binding cassette) o permeasa de oligopeptidos (Opp) [1]. A los pentapeptidos se les ha denominado “factores de esporulación y competencia” (Csf). A bajas concentraciones de Csf se favorece la transcripción de *comS* y con ello, la transformación bacteriana, mientras que a concentraciones altas de Csf se activa la transcripción de los genes involucrados en la esporulación de *Bacillus* sp. (Figura 2) [1]. Las altas concentraciones de Csf estimulan la actividad de la fosfatasa RapB, que actúa sobre otra proteína denominada “SpoF” (regulador de respuesta); el resultado de la transferencia de un grupo fosfato al factor SpoA (factor de transcripción) es el inicio de la esporulación. La esporulación representa una estrategia para la supervivencia de la bacteria ante una alta densidad celular y una deficiencia nutricional. En este caso el *quorum sensing* debe jugar un papel esencial para el intercambio de material genético ya que la transferencia de ADN entre las bacterias se incrementa en relación directa con la densidad poblacional [43]. Este mecanismo de señalización intracelular que utiliza al transportador ABC también es empleado por las bacterias gramnegativas para llevar a cabo la conjugación. En *E. faecalis* se ha reportado que la conjugación se inicia cuando el oligopeptido cCF10 (producido por las células F<sup>-</sup> receptoras), se encuentra en el citoplasma de las células F<sup>+</sup>. cCF10 juega un papel importante, ya que induce la síntesis de proteínas para la conjugación en las células donadoras F<sup>+</sup> y con ello tiene lugar la replicación del plásmido [45, 46]. Una vez que el plásmido es transferido desde F<sup>+</sup>, cCF10 bloquea la sensibilidad celular. Este sistema de señalización

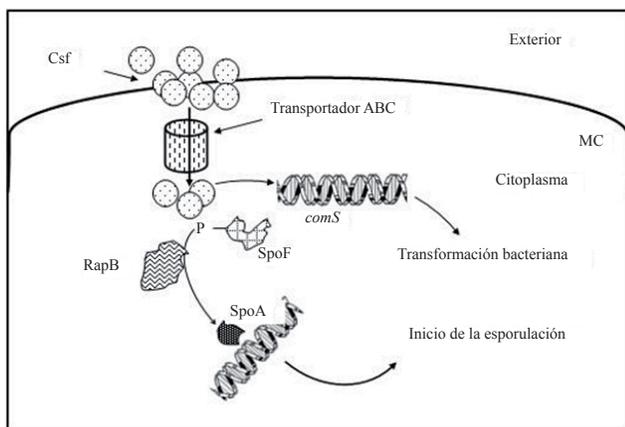


Figura. 2 Los factores de esporulación y competencia (Csf) promueven la transformación o la esporulación del género *Bacillus* sp.

le confiere a la célula F<sup>-</sup> la habilidad para detectar a la célula F<sup>+</sup> y poder conjugarse con ella [45]. Este proceso es muy importante en la bacteria ya que promueve la transferencia del plásmido cCF10 y por lo tanto, favorece ampliamente la diseminación de la resistencia a antibióticos. La conjugación mediada por plásmidos en *E. faecalis* incrementa de manera sustancial la virulencia de este microorganismo oportunista [46].

*Papel regulatorio del Factor A en los estreptomicetos: producción de antimicrobianos:* Se ha determinado la naturaleza química del Factor A presente en los estreptomicetos y se ha descrito que es una butiril-HSL. Fue la primera molécula autoinductora encontrada en bacterias. Más tarde se encontró que otros estreptomicetos también la producían [47]. Utilizando algunas mutantes de *S. griseus* incapaces de sintetizar estreptomina se pudo comprobar el papel del Factor A como autoinductor en la producción del antimicrobiano. Así la adición exógena en pequeñas cantidades del Factor A (en el orden de nM) en las mutantes restableció completamente tanto la producción de estreptomina como la esporulación de la bacteria. Se ha reportado que el receptor del Factor A es la proteína citoplasmática ArpA codificada por el gen *arpA*. ArpA es una proteína dimerica compuesta de 276 aminoácidos y su estructura presenta alfa hélices con regiones peptídicas no ordenadas, característica importante de las proteínas de unión al ADN [8]. ArpA al unirse al promotor del gen *adp* reprime la transcripción de los genes involucrados en la síntesis de estreptomina, por lo que se le ha atribuido una función reguladora. Por lo tanto, la interacción del Factor A con su receptor ArpA facilita la liberación de esta última a partir del promotor *adp*, iniciando con ello la transcripción del gen. Luego se activan los genes *strR* y *aphD* que controlan tanto la síntesis de estreptomina como la resistencia de los estreptomicetos a este antibiótico. Además del Factor A se han descrito otras moléculas que funcionan como autoinductores para la producción de antibióticos como el Factor B para la producción de rifamicina por *Nocardia mediterranei* o el diéster de borato de furanosilo, un autoinductor de *quorum sensing* en bacterias gramnegativas [48].

*Producción de caries por Streptococcus sp:* *S. mutans* es el agente etiológico primario de la caries en humanos. Uno de los factores de patogenicidad de la bacteria es su capacidad para formar biopelículas, que se conoce comúnmente como placa dental y que se acumula sobre la superficie de los dientes [21,23,29,49]. La placa dental representa una compleja comunidad de microorganismos que incluye a más de 500 especies [20,21,49]. *S. mutans* posee tres glucosiltransferasas, involucradas en la producción de glucanos solubles e insolubles en agua. También contiene proteínas de unión a glucanos: GbpA, GbpB y GbpC. Su función es incrementar la adherencia de *S. mutans* a las superficies dentales. Así las Gbps y los glucanos constituyen uno de los mecanismos de patogenicidad presente en la

bacteria que contribuye a la adherencia dentobacteriana [29]. En *S. mutans* también se ha detectado la presencia de la molécula autoinductora AI-2. El precursor de AI-2 es la 4,5-dihidroxi-2,3-pentanediona sintetizada por la proteína LuxS. LuxS convierte la ribosa-homocisteína en homocisteína y 4,5-dihidroxi-2,3-pentanediona [12,13,49]. Se ha reportado que el gen *luxS*, originalmente identificado en *V. harveyi*, se encuentra en una gran variedad de bacterias presentes en los tejidos periodontales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. El AI-2 generado por estas bacterias es capaz de producir luminiscencia en *V. harveyi* [50-52]. En *P. gingivalis* el gen *luxS* es responsable de la regulación de la captura de hierro en este microorganismo. Resulta novedoso que el sistema de señalización LuxS represente un elemento de comunicación intergénero, ya que facilita la interacción y comunicación entre diversas bacterias y sobre todo en aquellas que se encuentran formando biopelículas [2,52,53].

*Factores de patogenicidad y virulencia bacterianos:* Los autoinductores controlan importantes procesos biológicos, sin embargo también es importante mencionar que los autoinductores y el *quorum sensing* son utilizados por las bacterias para regular la expresión de los factores de virulencia. En *Aeromonas hydrophila* y *A. salmonicida* los autoinductores estimulan la liberación de exoproteasas; en *Agrobacterium tumefaciens* la 3-oxo-octanoil-HSL da inicio a la conjugación; en el género *Pseudomonas* la butanoil-HSL, 3-oxo-dodecanoil-HSL, hexanoil-HSL y 3-oxo-hexanoil-HSL están involucradas en la formación de biopelículas, en la liberación de exoenzimas (proteasas), en la motilidad y en la producción de exopolisacáridos, respectivamente. En *Yersinia pseudotuberculosis* la hexanoil-HSL y octanoil-HSL inducen la motilidad y la agregación bacteriana. En algunas bacterias como *Rhizobium leguminosarum* bv viciae, la simbiosis, la nodulación radicular y la transferencia plasmídica, son favorecidas por la 7-*cis*-tetradecanoil/hexanoil-HSL, heptanoil/octanoil-HSL [9,12,16,29,53]. En *Helicobacter pylori* se ha determinado la existencia de autoinductores AI-2, los cuales contribuyen con la formación de las biopelículas, la motilidad y la expresión de proteínas de secreción de tipo III [54]. Rader *et al.* demostraron en *H. pylori* que AI-2 regula la expresión del gen flagelar en esta bacteria, por lo que propusieron que AI-2 funciona como molécula de señalización intracelular [54]. Una densidad celular incrementada y una alta concentración de AI-2 deben beneficiar la síntesis de flagelos de *H. pylori* e incrementar notablemente la motilidad para poder dispersarse a través del estómago. En *P. aeruginosa* se reportó que la 3-oxo-dodecanoil-HSL posee actividad antimicrobiana dirigida contra bacterias grampositivas y que esta sustancia no tiene efecto alguno en *P. aeruginosa* y en otras bacterias gramnegativas. Se ha propuesto que la 3-oxo-dodecanoil-HSL posee actividad antimicrobiana similar a la registrada por las bacteriocinas de clase I (antibióticos) [55,56]. Las bacteriocinas son pequeñas moléculas de naturaleza proteica

producidas por bacterias grampositivas; generalmente tienen un espectro de acción restringido a especies muy relacionadas a la cepa productora de la bacteriocina. De esta forma se establecen relaciones de competencia entre los microorganismos por el mismo nicho ecológico [55].

Son numerosos los ejemplos de bacterias productoras de homoserín lactonas: la mayoría de las enterobacterias las producen, excepto *E. coli* y *Salmonella* spp. [17]. Se ha reportado que *E. coli* es incapaz de sintetizar moléculas de homoserín lactona debido a que carece del gen que codifica para la homoserín lactona sintasa [17,57]. *Salmonella enterica* es una bacteria capaz de responder a las homoserín lactonas producidas por otras enterobacterias (a través de la expresión del operón *rck* y de algunos otros genes). Se cree que este proceso le permite a la bacteria protegerse de los mecanismos de defensa del hospedero. Otras bacterias como *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* no producen homoserín lactonas. También se ha reportado que los autoinductores pueden influir en diversos procesos llevados a cabo en las células eucariotas [58]. A este fenómeno se le ha denominado “señalización inter-reino”. Tal es el caso de N-3-oxo-decanoil-HSL producida por *P. aeruginosa*, que actúa en células de mamífero. En macrófagos de peritoneo murino se ha demostrado que la N-3-oxo-decanoil-HSL realiza actividad inmunoreguladora, ya que inhibe la interleucina 12 (IL-12) y activa el factor de necrosis tumoral alfa (dependiente del lipopolisacárido); también se ha demostrado *in vitro* que la N-3-oxo-decanoil-HSL favorece la actividad pro-inflamatoria y acelera la apoptosis en varios tipos celulares, incluyendo los macrófagos, neutrófilos y células de carcinoma de seno [58,59]. Esto último plantea la posibilidad de poder utilizar a la N-3-oxo-decanoil-HSL como una posible estrategia terapéutica con el fin de inducir apoptosis en aquellas células alteradas en su ciclo celular. También se ha descrito el efecto farmacológico de la N-3-oxo-decanoil-HSL al inhibir la vasoconstricción de arterias coronarias de cerdo y producir bradicardia [60,61]. En los años venideros se podrá conocer más acerca de los usos potenciales de las moléculas de señalización bacterianas y su efecto en células y tejidos de organismos superiores.

## Conclusiones

Los autoinductores son las moléculas esenciales de la comunicación entre bacterias, desencadenando diferentes respuestas celulares. En los últimos años se ha comprobado que los autoinductores poseen un amplio espectro de acción ya que son capaces de inducir diferentes respuestas tanto *in vivo* como *in vitro* en las células de organismos eucariotas. En las bacterias, se ha comprobado su participación en diversos mecanismos de patogenicidad y virulencia. Como ejemplos se pueden citar la formación de biopelículas, la síntesis de exopolisacáridos, la excreción de proteínas hidrolíticas, toxinas, la producción de endosporas y cápsulas, la síntesis del flagelo, así como la transferencia de información genética mediada por la transformación y conjugación bacterianas.

Todos ellos son ejemplos de las estrategias funcionales que han desarrollado ciertos grupos de bacterias y que las convierte en agentes infecciosos de alto riesgo para la salud, debido a sus amplias capacidades infectivas e invasivas. Por ello es importante profundizar en el conocimiento y estudio de los eventos de señalización y especialmente de las sustancias autoinductoras que pueden sintetizar las bacterias.

El uso de algunos autoinductores y sus análogos podría representar una estrategia encaminada a combatir tanto procesos infecciosos como células anormales que han tenido alteración en su ciclo celular. Eso se podría lograr modificando el comportamiento "conductual" de las bacterias a través de sus eventos de señalización. Se ha propuesto la utilización de las moléculas de señalización en el ser humano, con la posibilidad de inducir la expresión temprana de los factores de patogenicidad bacterianos y una pronta respuesta por el sistema inmunológico. Sin embargo, la mayoría de los autoinductores utilizados han resultado tóxicos, por lo que se están buscando nuevos derivados que sean menos agresivos.

### Agradecimientos

Agradecemos el valioso apoyo otorgado por el programa PROMEP para la realización del presente trabajo. Así mismo la generosa ayuda técnica ofrecida por el M.I.B. Abraham Concha Sodi y a la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por las facilidades brindadas.

### Referencias

- Voloshin SA, Kaprelyants AS. Cell-cell interactions in bacterial populations. *Biochemistry (Mosc)*. 2004; 69:1268-75.
- Shank EA, Kolter R. New developments in microbial interspecies signaling. *Curr Opin Microbiol*. 2009; 12:205-14.
- Gobbetti M, De Angelis M, Di Cagno R, Minervini F, Limitone A. Cell-cell communication in food related bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2007; 120:34-45.
- Miller LD, Rusell MH, Alexandre G. Diversity in bacterial chemotactic responses and niche adaptation. *Adv Appl Microbiol*. 2009; 66:53-75.
- Lyon GJ, Novick RP. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other Gram-positive bacteria. *Peptides*. 2004; 25:1389-403.
- Ruiz N, Silhavy TJ. Sensing external stress: watchdogs of the *Escherichia coli* cell envelope. *Curr Opin Microbiol*. 2005; 8:122-6.
- Armitage JP, Holland IB, Jenal U, Kenny B. Meeting review. "Neural networks" in bacteria: making connections. *J Bacteriol*. 2005; 187:26-36.
- Takano E, Nihira T, Hara Y, Jones JJ, Gershater CJ, Yamada Y, Bibb M. Purification and structural determination of SCB1, a  $\gamma$ -butyrolactone that elicits antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J Biol Chem*. 2000; 275:11010-6.
- Winzer K, Williams P. Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria. *Int J Med Microbiol*. 2001; 291:131-43.
- Dunlap PV. Quorum regulation of luminescence in *Vibrio fischeri*. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 1999; 1:5-12.
- Kaiser D. Signaling in mixobacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2004; 58:75-98.
- Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55:165-99.
- Abraham WR. Controlling biofilms of Gram-positive pathogenic bacteria. *Curr Med Chem*. 2006; 13:1509-24.
- Mitrophanov AY, Groisman EA. Signal integration in bacterial two-component regulatory systems. *Genes Dev*. 2008; 22:2601-11.
- Molina L, Rezzonico F, De'fago G, Duffy B. Autoinduction in *Erwinia amylovora*: Evidence of an acyl-homoserine lactone signal in the fire blight pathogen. *J Bacteriol*. 2005; 187:3206-13.
- Williams P, Winzer K, Chan WC, Camara M. Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2007; 362:1119-34.
- Janssens JC, Steenackers H, Robijns S, Gellens E, Levin J, Zhao H *et al*. Brominated furanones inhibit biofilm formation by *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74:6639-48.
- Aparna MS, Yadav S. Biofilms: microbes and disease. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12:526-30.
- Costerton JW, Lewandowski DE, Cadwell DR, Corber HM, Lappin-Scott H. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995; 49:711-45.
- Kolenblander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions and genetic system. *Annu Rev Microbiol*. 2000; 54:413-37.
- Kolenblander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PJ, Foster JS, Palmer RJ Jr. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002; 66:486-505.
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 2:95-108.
- Flores-Encarnación M, Cortés-Maldonado L, Guzmán-Flores JE, García-Nito Francisco, Márquez-Rojas CP. El papel de las biopelículas bacterianas en el mecanismo de resistencia a los antibióticos en infecciones crónicas. En: Lozano PZ, Rocha RCG, Martínez YL, editores. *Antibióticos: uso, mecanismos de acción, de resistencia y antibioticoterapia*. 1ª Edición. México. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2009. p. 271-85.
- Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358:135-8.
- Scott C, Mannin SC. Basics of biofilm in clinical otolaryngology. *Ear Nose Throat J*. 2003; 82:18-20.
- Mateo MM, Maestre JRV. Biofilm: modelo de comunicación bacteriana y resistencia a los antibióticos. *Rev Esp Quimioterap*. 2004; 15:26-8.
- Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132:414-7.
- O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Ann Rev Microbiol*. 2000; 54:49-79.
- Matsumura M, Izumi T, Matsumoto M, Tsuji M, Fujiwara

- T, Ooshima T. The role of glucan-binding proteins in the cariogenicity of *Streptococcus mutans*. Microbiol Immunol. 2003; 47:213-5.
30. Domingue PA, Sadhu K, Costerton JW, Bartlett K, Chow AW. The human vagina: normal flora considered as an in situ tissue-associated, adherent biofilm. Genitourin Med. 1991; 67:226-31.
  31. Flores-Encarnación M, Cabrera-Maldonado C, Fernández-Jaramillo N, Aguilar-Gutiérrez GR, González-González L, Guzmán-Flores JE. Antibióticos: Mecanismos de resistencia bacterianos. De Medicinis Expertis. 2010; 1:45-52.
  32. Bjarnsholt T, Jensen OP, Rasmussen TB, Christophersen L, Calum H, Hentzer M, Hougen HP *et al.* Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. Microbiol. 2005; 151:3873-80.
  33. Kobayashi H. Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. Treat Respir Med. 2005; 4:241-53.
  34. Adonizio A, Kong KF, Mathee K. Inhibition of quorum sensing-controlled virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* by south Florida plant extracts. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:198-203.
  35. Musthafa KS, Saroja V, Karutha SP, Ravi AV. Antipathogenic potential of marine *Bacillus sp.* SS4 on N-acyl-homoserine-lactone-mediated virulence factors production in *Pseudomonas aeruginosa* (PAO1). J Biosci. 2011; 36:55-67.
  36. Sztajer H, Lemme A, Vilchez R, Schulz S, Geffers R, Ying Yin CY *et al.* Autoinducer-2-regulated genes in *Streptococcus mutans* UA159 and global metabolic effect of the *luxS* mutation. J Bacteriol. 2008; 190:401-15.
  37. Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways. Science. 2006; 311: 1113-6.
  38. Hegde M, Thomas KW, Jayaraman A. The neuroendocrine hormone norepinephrine increases *Pseudomonas aeruginosa* PA14 virulence through the quorum-sensing pathway. Appl Microbiol Biotechnol. 2009; 84:763-76.
  39. Batchelor SE, Cooper M, Chhabra SR, Glover LA, Stewart GS, Williams P *et al.* Cell-to-cell regulated recovery of starved biofilm populations of ammonia-oxidising bacteria. Appl Environ Microbiol. 1997; 63:2281-2.
  40. Kendall MM, Rasko DA, Sperandio V. Global effects of the cell-to-cell signaling molecules autoinducer-2, autoinducer-3, and epinephrine in a *luxS* mutant of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Infect Immun. 2007; 75:4875-84.
  41. Mukamolova GV, Kaprelyants AS, Young DI, Young M, Kell DB. A bacterial cytokine. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:8916-21.
  42. Mukamolova GV, Turapov OA, Young DI, Kaprelyants AS, Kell DB, Young M. A family of autocrine growth factors in *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Microbiol. 2002; 46:623-35.
  43. Atrith A, Foster SJ. Bacterial endospores the ultimate survivors. Int Dairy J. 2002; 12:217-23.
  44. Lazazzera B, Grossman A. The ins and outs of peptide signaling. Trends Microbiol. 1998; 6:288-94.
  45. Dunny GM. The peptide pheromone-inducible conjugation system of *Enterococcus faecalis* plasmid pCF10: cell-cell signalling, gene transfer, complexity and evolution. Phil Trans R Soc B. 2007; 362:1185-93.
  46. Dunny GM, Leonard BA, Hedberg PJ. Pheromone-inducible conjugation in *Enterococcus faecalis*: interbacterial and host-parasite chemical communication. J Bacteriol. 1995; 177:871-6.
  47. Horinouchi S, Beppu T. Review. A-Factor and streptomycin biosynthesis in *Streptomyces griseus*. Anton Van Leeuwen. 1993; 64:177-86.
  48. Recio E, Colinas A, Rumbero A, Aparicio JF, Martín JF. PI factor, a novel type quorum-sensing inducer elicits pimaricin production in *Streptomyces natalensis*. J Biol Chem. 2004; 279:41586-93.
  49. Yoshida A, Ansai T, Takehara T, Kuramitsu HK. LuxS-based signaling affects *Streptococcus mutans* biofilm formation. Appl Environ Microbiol. 2005; 71:2372-80.
  50. Chung WO, Park Y, Lamont RJ, McNab R, Barbieri B, Demuth DR. Signaling system in *Porphyromonas gingivalis* based on a LuxS protein. J Bacteriol. 2001; 183:3903-9.
  51. Fong KP, Chung WO, Lamont RJ. Intra- and interspecies regulation of gene expression of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* LuxS. Infect Immun. 1995; 69:7625-34.
  52. Frias J, Olle E, Alsina M. Periodontal pathogens produce quorum sensing signals molecules. Infect Immun. 2001; 69:3431-4.
  53. McLean RJ, Whiteley M, Stickler DJ, Fuqua WC. Evidence of autoinducer activity in naturally occurring biofilms. FEMS Microbiol Lett. 1997; 154:259-63.
  54. Rader BA, Campagna SR, Semmelhack MF, Bassler BL, Guillemin K. The quorum-sensing molecule autoinducer 2 regulates motility and flagellar morphogenesis in *Helicobacter pylori*. J Bacteriol. 2007; 189:6109-17.
  55. Turovskiy Y, Kashtanov D, Pashover B, Chikindas ML. Quorum sensing: fact, fiction, and everything in between. Adv Appl Microbiol. 2007; 62:191-234.
  56. Kleerebezem M. Quorum sensing control of lantibiotic production; nisin and subtilin autoregulate their own biosynthesis. Peptides. 2004; 25:1405-14.
  57. Van Houdt R, Aertsen A, Moons P, Vanoirbeek K, Michiels CW. N-acyl-L-homoserine lactone signal interception by *Escherichia coli*. FEMS Microbiol Lett. 2006; 256:83-9.
  58. Li L, Hooi D, Chhabra SR, Pritchard D, Shaw PE. Bacterial N-acylhomoserine lactone-induced apoptosis in breast carcinoma cells correlated with downmodulation of STAT3. Oncogene. 2004; 23:4894-902.
  59. Telford G, Wheeler D, Williams P, Tomkins PT, Appleby P, Sewell H. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone has immunomodulatory activity. Infect Immun. 1998; 66: 36-42.
  60. Smith RS, Kelly R, Iglewski BH, Phipps RP. The *Pseudomonas* autoinducer N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 production in human lung fibroblasts: implications for inflammation. J Immunol. 2002; 169:2636-42.
  61. Gardiner SM, Chhabra SR, Harty C, Williams P, Pritchard DI, Bycroft BW *et al.* Haemodynamic effects of the bacterial quorum sensing signal molecule, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone, in conscious, normal and endotoxaemic rats. Br J Pharmacol. 2001; 133:1047-54.