

Sistemas de quorum sensing en bacterias

Domingo Marquina Díaz. Antonio Santos de la Sen.

Departamento de Microbiología III. Facultad de Ciencias Biológicas.
Universidad Complutense de Madrid. c/ José Antonio Novais, 2. 28040 Madrid. España.
dommarq@bio.ucm.es ansantos@bio.cum.es

Resumen: Los seres vivos tienen sistemas de comunicación intercelular que les permiten relacionarse entre sí y con el medio ambiente. Durante mucho tiempo se pensó que estos sistemas de comunicación eran propios de los organismos pluricelulares, y que no existían en los microorganismos. En el año 1977 NEALSON estudia los primeros mecanismos de comunicación intercelular entre bacterias, que son la base del concepto de *quorum sensing* (Q.S.). Desde entonces se han descrito numerosos procesos biológicos regulados por estos sistemas mostrando en algunos casos una gran complejidad. En este trabajo se hace una clasificación de estos sistemas en función del número de autoinductores y de su efecto sinérgico o antagónico. OTERO *et al.* (2005)

Palabras clave: Quorum sensing. Bacteria. Comunicación intercelular. Luciferasa. Bioluminiscencia. *Vibrio*. Biofilms. Patogenicidad. Competencia. Esporulación.

DESCUBRIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE COMUNICACIÓN INTERCELULAR EN BACTERIAS

Los organismos superiores tienen [sistemas de comunicación intercelular](#) que abarcan desde el cigoto y su desarrollo hasta la formación de los tejidos y el desarrollo de cada una de sus funciones. Estos sistemas de comunicación intercelular están mediados por moléculas que regulan mecanismos de señalización más o menos complejos.

Hasta hace muy pocos años se pensaba que en las bacterias no existían estos mecanismos de comunicación intercelular, y que únicamente eran capaces de desarrollar mecanismos sencillos que les permitieran detectar cambios en la temperatura, la disponibilidad de nutrientes en el medio de cultivo o cambios de presión, tensión de oxígeno o variaciones en el pH extracelular.

Recientemente se ha constatado la existencia de otros mecanismos de cooperatividad entre microorganismos, tales como la formación de biopelículas, la dispersión celular como en el caso de la formación de [cuerpos fructíferos](#) en [mixobacterias](#), la formación de [heterocistos](#) (estructuras relacionadas con la fijación de

nitrógeno) en [cianobacterias](#), o el crecimiento en enjambre (*swarming*) que tienen algunos microorganismos.

Esto permite suponer que algunas bacterias pueden desarrollar un comportamiento “multicelular” que les suponga una ventaja selectiva frente a las que no poseen estos mecanismos, BASSLER y LOSICK (2006).

Los microorganismos tienen por tanto un comportamiento multicelular cuando reúnen tres condiciones:

- Ser capaces de generar una señal de comunicación.
- Que sea percibida por el resto de la población.
- Que la población reaccione mediante una acción concertada cuando la población alcanza una concentración determinada denominada *Quórum*.

En el año 1977 NEALSON, estudiando el fenómeno de la [bioluminiscencia](#) en *Vibrios* marinos, define el término [autoinducción](#), que en 1994 es rebautizado por FUQUA *et al.* (2006), por el de “*Quorum Sensing*” o [percepción de quórum](#) en castellano. Quedando definido como “El mecanismo bacteriano de comunicación intercelular que controla la expresión génica en función de la densidad celular”.

Desde el año 1994 hasta la actualidad, se han descrito numerosos procesos fisiológicos regulados por *quorum sensing*, DIGGLE *et al.* (2007), tales como:

- Bioluminiscencia.
- Maduración de [biofilms](#).
- Pigmentación.
- Producción de algunos metabolitos secundarios.
- Inducción del proceso de esporulación.
- Producción de exopolisacáridos.
- Producción de factores de virulencia por microorganismos patógenos en humanos, animales y vegetales.
- Motilidad.
- Transferencia de plásmidos conjugativos.
- Inducción de la competencia en bacterias.

El primer proceso fisiológico estudiado que estaba regulado por un sistema de *quorum sensing* fue la bioluminiscencia producida por dos bacterias marinas:

- *Vibrio fischeri* ([especie simbiote](#)).
- *Vibrio harveyi* ([especie pelágica](#)).

Se pudo observar que estas bacterias cuando se encuentran libres formando parte del plancton marino no eran capaces de producir bioluminiscencia, mientras que cuando eran cultivadas en el laboratorio en el medio de cultivo Sea-Water sí producían

este fenómeno. Esto hizo plantearse a los investigadores la posible relación entre la bioluminiscencia y la densidad celular.

Por esta razón NEALSON (1999) estudia cómo evoluciona la producción de bioluminiscencia en relación con la densidad celular de una cepa de *V. harveyi*. El estudio se realizó siguiendo el siguiente experimento:

En un matraz con medio de cultivo Sea-Water se inoculó una cepa de *V. harveyi* y se realizó un análisis de su crecimiento mediante la determinación de la evolución de la densidad óptica del cultivo medido espectrofotométricamente a 660 nm, se determinó la bioluminiscencia *in vivo* e *in vitro* empleando un luminómetro y por último se determinó la presencia de **luciferasa** (enzima que cataliza el proceso producción de la bioluminiscencia) mediante un método inmunológico (CRM).

Los resultados obtenidos por Nealson (Fig. 1) muestran que la producción de bioluminiscencia no es proporcional al aumento en la densidad óptica (aumento del número de microorganismos de la población) cuando ésta es baja. Existe una densidad óptica umbral (concentración de microorganismos) a partir de la cual el cultivo emite bioluminiscencia y que ésta es mayor que la esperada para la cantidad de microorganismos presentes en el cultivo. A partir de este punto, la cantidad de luciferasa producida es del orden de tres a cinco veces la esperada.

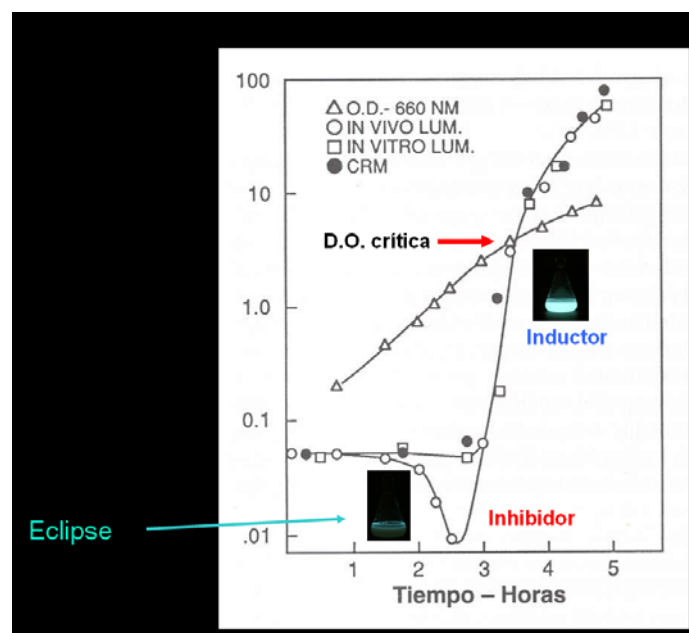


Figura 1. Evolución del fenómeno de la bioluminiscencia en relación con la densidad celular en *V. harveyi*. Modificado de: OTERO *et al.* (2005).

También se observó que a densidades ópticas muy bajas se apreciaba una fase de eclipse (ausencia de bioluminiscencia *in vitro*), lo que parecía indicar que podría existir un **inhibidor** en el **medio de cultivo** fresco que tuviera este efecto, que

desaparecería a medida que el microorganismo crece. Pero también podría existir un **autoinductor** que tuviera actividad a partir de una concentración umbral (D.O).

Para esclarecer el problema el equipo de Neelson inoculó la cepa de *V. harveyi* en el medio Sea-Water, dejándole crecer. Justo antes de que se produjera la bioluminiscencia, una alícuota del medio de cultivo (A) se centrifugó separando las células del medio de cultivo. En este punto el medio de cultivo debería contener una concentración muy elevada del inhibidor (en el caso de que éste existiera). El resto del cultivo (B) se dejó crecer hasta el punto en el que se detectara la máxima bioluminiscencia. En ese momento se centrifugó separando las células del medio. (Fig.2).

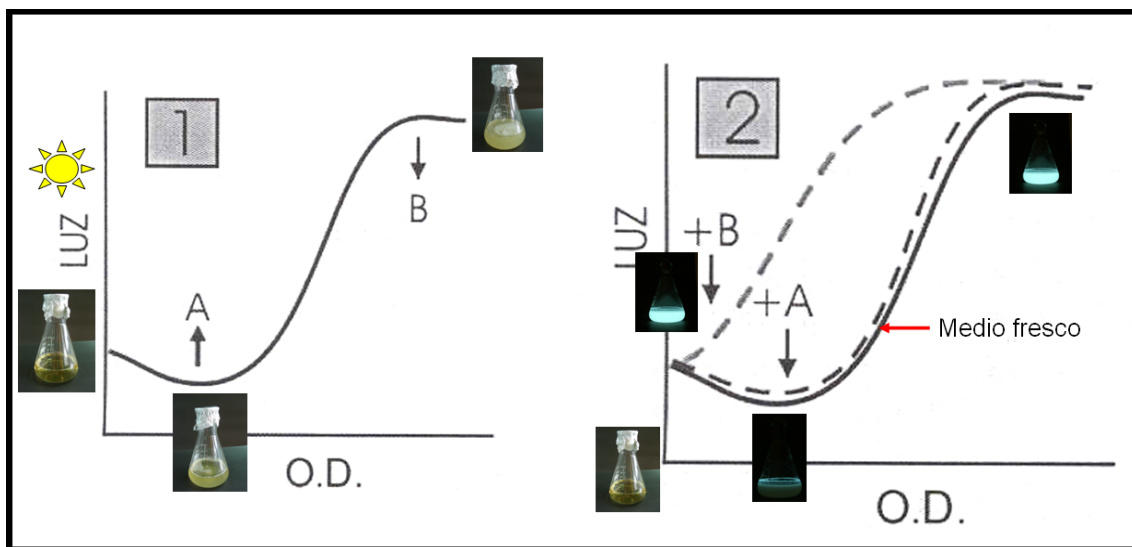


Figura 2. Esquema del experimento en el que se demostró que la bioluminiscencia de *V. harveyi* estaba causada por la acumulación de un autoinductor y no por la producción de agentes inhibidores presentes en el medio de cultivo. (A) extracción y filtración de medio antes de producirse la bioluminiscencia (concentración máxima de inhibidor). (B) Extracción y filtrado del medio en el punto de máxima luminiscencia (concentración de inductor máxima). Modificado de: OTERO *et al.* (2005).

En este momento la concentración de autoinductor en el medio de cultivo sería máxima y la del inhibidor mínima. A continuación sobre un medio fresco recién inoculado se añadió la alícuota +A (extracto con posible agente inhibidor). Observando que la producción de bioluminiscencia no se veía afectada ni para acelerar su producción ni para retrasarla.

Sobre el mismo medio de cultivo recién inoculado se añadió la alícuota "+B" (extracto con posible agente inductor) observando que tras la incorporación se inducía la aparición de la bioluminiscencia. Estos resultados permitieron concluir que en el medio de cultivo no existe ningún agente "inhibidor" de la producción de bioluminiscencia y que cuando en el medio de cultivo existe una abundante biomasa, los microorganismos producen una molécula que actúa como inductora de la bioluminiscencia.

Cuando se estudió la estructura química del autoinductor se descubrió que se trataba de la 3-oxo C-6 L-homoserín lactona. Esta molécula es un factor ubicuo, que actúa en muchos microorganismos produciendo efectos muy variados.

- *Erwinia carotovora* → Producción de antibióticos carbapenemos.
- *Chromobacterium violaceum* → Producción de pigmento.
- *Pseudomonas syringae* → Producción de **exopolisacáridos**.
- *Serratia marcescens* → Producción de **biosurfactante**.
- *Rhizobium leguminosarum* → Facilita la infección de la raíz.

Desde entonces hasta la actualidad se han descubierto numerosas moléculas que pueden actuar como autoinductores, (Fig. 3). KELLER y SURETTE (2006).

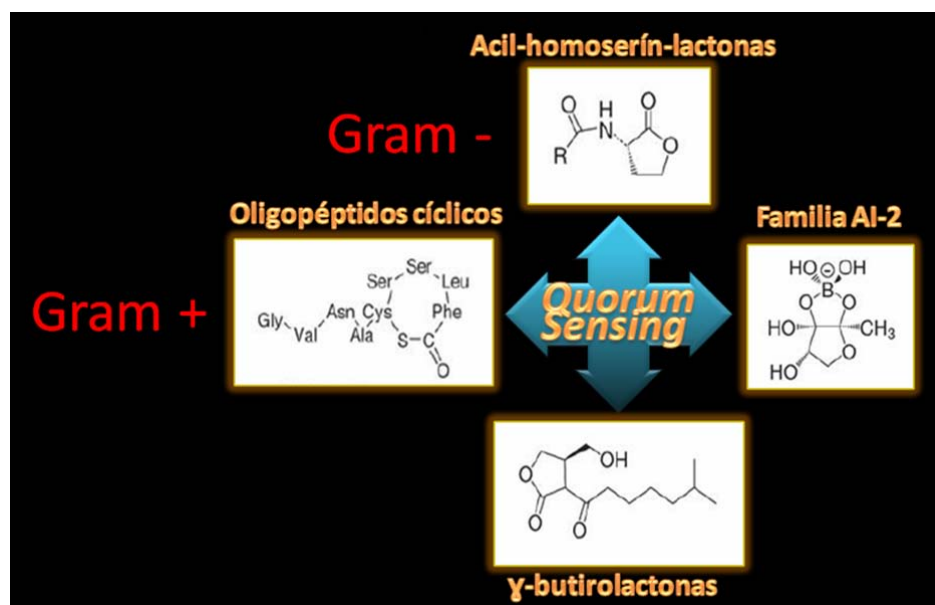


Figura 3. Moléculas que pueden actuar como autoinductores en procesos fisiológicos regulados *por quorum sensing*. Existen dos grupos principales de autoinductores típicos de gram + y gram -, son los oligopéptidos cíclicos y las homoserín lactonas, respectivamente. Además otros autoinductores de naturaleza diferente están sólo presentes en ciertos tipos de bacterias.

CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS DE QUORUM SENSING

Utilizando como base todas estas moléculas autoinductoras, en la actualidad se puede establecer una clasificación de los distintos sistemas bacterianos controlados *por quorum sensing*. Esta clasificación tiene en cuenta tanto la composición química, el número y las posibles interacciones que se establezcan entre las distintas moléculas autoinductoras. (Fig 4).

Así pues, esta clasificación permite diferenciar entre sistemas sencillos, regulados por una única molécula autoinductora y sistemas complejos donde existe más de un autoinductor, con una composición química que puede ser heterogénea. De la misma

forma, los autoinductores de los sistemas complejos pueden tener efectos sinérgicos o antagonicos sobre la ruta que regulan.

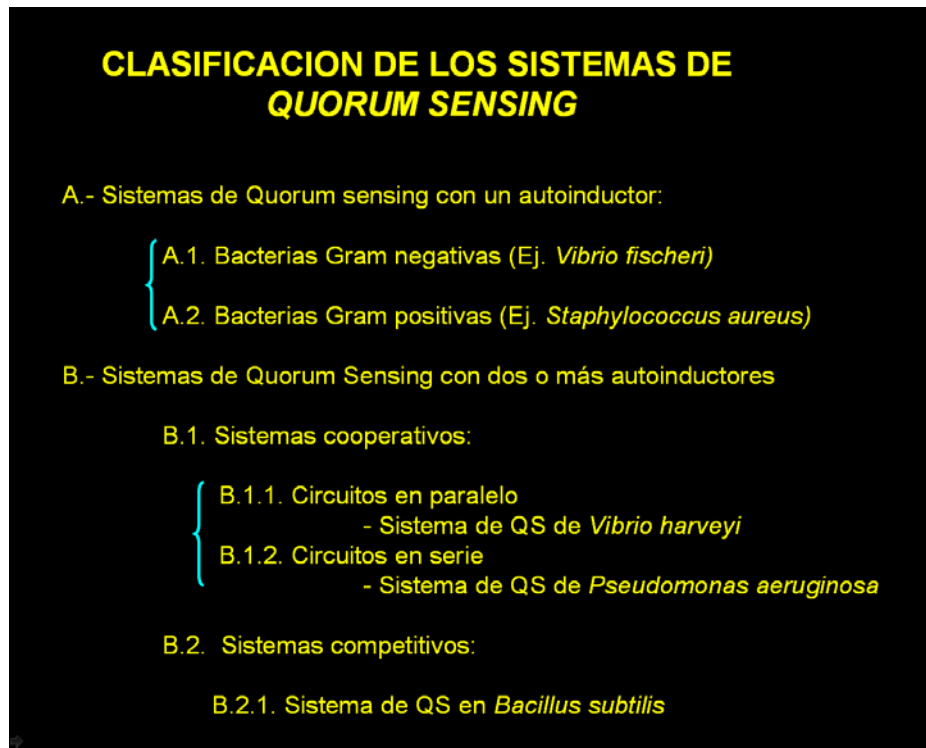


Figura 4. Clasificación de los sistemas de *quorum sensing* en función del número de moléculas autoinductoras y de sus posibles interacciones.

Sistemas de *quorum sensing* con un autoinductor

Son los sistemas más sencillos y los primeros que se empezaron a estudiar. Dentro de estos sistemas los más representativos son los modelos descritos para las bacterias **gram negativas** (ej. *Vibrio fischeri*) y las bacterias **gram positivas** (ej. *Staphylococcus aureus*).

- **Gram negativas**

El sistema de *quorum sensing* (Q.S.) de *Vibrio fischeri*

Este fue el primer sistema biológico regulado por Q.S. descrito en la bacteria *V. fischeri*, simbiote del calamar Hawaiano *Euprymna scolopes*, y responsable de su bioluminiscencia.

El sistema de Q.S. desarrollado por esta bacteria es el más sencillo descrito; tiene un único autoinductor, una **acil homoserín lactona**. El sistema está regulado por el operón *luxI/luxR*, que de forma constitutiva expresa niveles basales de la proteína LuxI (proteína que sintetiza el autoinductor) y la proteína receptora del mismo Lux R.

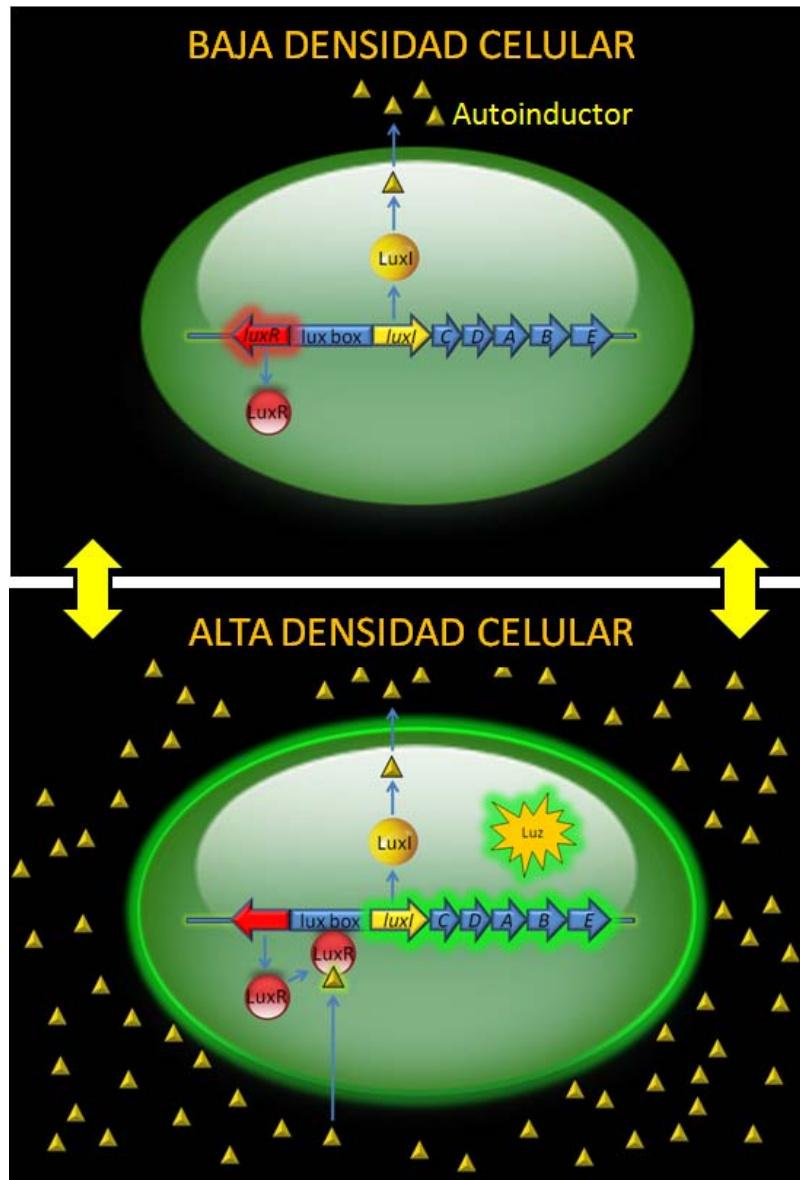


Figura 5. Circuito de control por *quorum sensing* de bioluminiscencia en *V. fischeri*. Cuando la densidad celular es baja la concentración de la molécula autoinductora sintetizada por la proteína LuxI es pequeña y los genes estructurales del operón *lux* no se transcriben. La existencia de una mayor densidad celular supone una mayor producción del autoinductor. Cuando la concentración alcanza un umbral, la molécula autoinductora se une a su receptor intracelular (LuxR), activándolo. El receptor activado se une al promotor (caja *lux*) y se activa la transcripción de los genes del operón *lux*, propiciándose la producción de luz.

Cuando la concentración de la bacteria es muy baja la molécula autoinductora se produce en muy baja concentración y es secretada por difusión al medio extracelular donde se acumula. En estas condiciones, la bacteria no produce luz. Cuando los microorganismos se reproducen y alcanzan valores de 10^{10} - 10^{11} células/ml, la concentración de autoinductor está entorno a 1-10nM. En esas circunstancias el autoinductor entra al interior de la célula, también por difusión y se une a su proteína receptora LuxR, momento en el que se induce la

expresión del operón *luxI/luxR* sintetizándose la proteína receptora LuxR y la sintetasa del autoinductor LuxI, produciéndose una autoinducción del sistema. La unión del autoinductor a su proteína receptora LuxR induce también la expresión del operón luciferasa *luxC,D,A,B,E*, con la correspondiente producción de bioluminiscencia. FUQUA (2002) (Fig. 5).

- **Gram positivas**

- **El sistema de quorum sensing (Q.S.) de *Staphylococcus aureus***

Los sistemas de Q.S. de bacterias gram positivas se describieron con posterioridad a los presentes en bacterias gram negativas. Esto es debido a que no utilizan autoinductores de tipo acil-homoserín lactonas.

Las moléculas autoinductoras en bacterias gram positivas son **oligopéptidos modificados**. Estas moléculas, a diferencia de las acil-homoserín lactonas son muy específicas y confieren a la cepa que las posee capacidad de comunicarse de forma intraespecífica. Los oligopéptidos no difunden a través de la membrana plasmática, y necesitan un transportador específico, que generalmente modifica la estructura del autoinductor. También necesita dos receptores; una **histidín-quinasa** de membrana y una proteína que interaccionen con el DNA y activen la transcripción. La señal producida se transmite por una cascada de fosforilación/defosforilación. Por tanto este mecanismo es mucho más complejo que el descrito en bacterias gram negativas.

El ejemplo más sencillo de estos sistemas de Q.S. es el descrito en la bacteria *S. aureus*. SCHERTZER *et al.* (2009). Se trata de una bacteria de la **microbiota normal** del ser humano, que en determinadas circunstancias se convierte en virulenta e invade los tejidos. Este microorganismo desarrolla una estrategia bifásica para generar su patogenicidad. Cuando se encuentra a bajas concentraciones, *S. aureus* expresa factores proteicos que le permiten adherirse y colonizar superficies. Sin embargo, a elevadas concentraciones celulares la síntesis de estos factores se reprime y comienza a secretar factores de virulencia. Todos estos procesos están regulados por el sistema Agr de Q.S. (Fig. 6).

El sistema Agr de *S. aureus*, está constituido por cuatro genes que codifican la expresión de cuatro proteínas:

AgrD: sintetiza el autoinductor peptídico (AIP).

AgrC: sintetiza la histidín-quinasa encargada de transmitir la señal desde la membrana plasmática hasta la molécula reguladora de la respuesta transcripcional.

AgrA: sintetiza la molécula reguladora de la respuesta transcripcional.

AgrB: proteína exportadora (excretora) que modifica el anillo de tiolactona del autoinductor peptídico.

Cuando la concentración de *S. aureus* es muy baja, el sistema Agr está funcionando de forma constitutiva, produciéndose niveles basales del autoinductor proteico, de su proteína transportadora, de la histidín-quinasa y del regulador de la respuesta transcripcional. De esta forma el autoinductor sale al medio extracelular, y se producen los factores de adhesión y colonización a superficies.

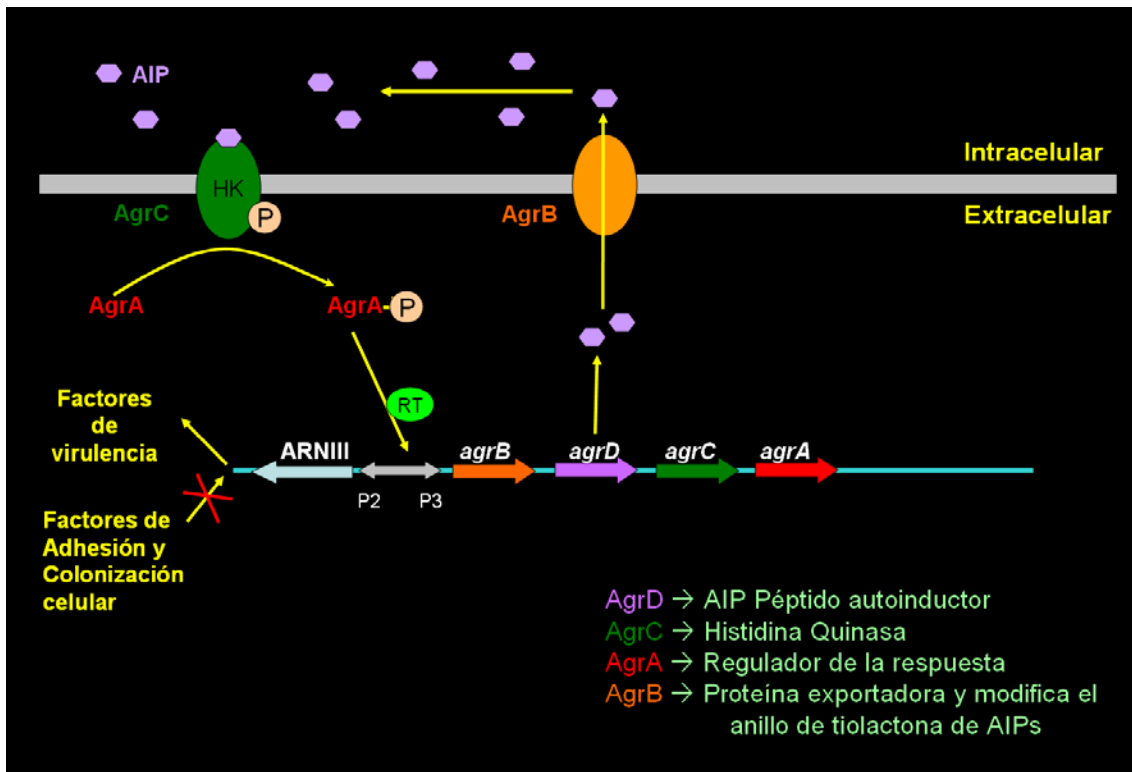


Figura 6. Regulación de la inducción de la patogenicidad mediante *quorum sensing* en la bacteria simbiote del ser humano *S. aureus*.

Cuando los niveles de *S. aureus* aumentan, el autoinductor peptídico se une a la histidín-quinasa de membrana y produce su fosforilación. Esta produce a su vez la fosforilación del regulador transcripcional que se une al DNA con dos efectos:

- ✓ Induce la transcripción de un ARN de regulación, el ARN III que permite la expresión de los factores de virulencia y reprime la expresión de los factores de colonización y adhesión a superficies.
- ✓ Induce la expresión del operón Agr (D,C,A,B) con lo que se produce la reactivación del sistema.

Sistemas de *quorum sensing* con dos o más autoinductores

En general, los sistemas bacterianos regulados por Q.S. son muchos más complejos que los anteriormente descritos, y generalmente tienen dos o más

moléculas autoinductoras. Así pues, dentro de estos sistemas podemos encontrar dos tipos en función de la forma en que actúan los autoinductores: **sistemas cooperativos** y **sistemas competitivos**.

- **Sistemas cooperativos**

Son aquellos en los que la acción de las distintas moléculas autoinductoras tiene una acción positiva sobre los mismos.

Dentro de estos sistemas se encuentran: **circuitos en paralelo** (son aquellos en los que las moléculas autoinductoras se producen a la vez y tienen un efecto positivo sinérgico sobre el sistema que regulan. El caso más destacable de estos circuitos es el del sistema que regula la bioluminiscencia en *V. harveyi*) y **circuitos en serie** (son aquellos en los que las moléculas autoinductoras se producen secuencialmente ejerciendo un efecto beneficioso sobre el sistema que regulan. Uno de los ejemplos clásicos es el de la regulación de la inducción a la patogenicidad en *Pseudomonas aeruginosa*).

- ✓ **Circuitos en paralelo**
Sistema de quorum sensing en *Vibrio harveyi*

V. harveyi es una bacteria pelágica, bioluminiscente. El sistema que regula la producción de luz en este microorganismo es mucho más complicado que el descrito para *V. fischeri*. Tiene tres autoinductores y tres receptores de membrana, WATERS y BASSLER (2005).

Los componentes del sistema son los siguientes:

HAI-1 → 3OHC4-Homoserín lactona (primer autoinductor).

Lux N: receptor de membrana de HAI-1 (Histidin kinasa).

Lux M: sintetasa de HAI-1 (sin homología estructural con Lux-I).

IA-2 → diéster de furanosil borato (segundo autoinductor).

Lux P: receptor de membrana de IA-2.

Lux S: sintetasa de IA-2.

Lux Q: histidín-quinasa receptora del complejo Lux P-AI-2.

CAI-1 → (S)-3-hydroxytridecan-4-ona (tercer autoinductor).

CqsS: histidín-quinasa receptora de CAI-1.

CqsA: sintetasa de CAI-1.

Cuando la concentración de *V. harveyi* en el agua marina es muy baja, se están produciendo las tres moléculas autoinductoras (HAI-1, IA-2 y CAI-1) de forma constitutiva. En estas condiciones sus histidin-quinasas receptoras de membrana se encuentran fosforiladas. LuxU es un **regulador de la respuesta transcripcional** citoplásmico que en estas condiciones se

fosforila, y esta fosforilación induce la fosforilación de otro regulador transcripcional LuxO. Esta molécula regula una cascada de señalización celular compleja que al final no permite la expresión del gen *Lux-R* del sistema *luxI/luxR*. Con lo que no se permite la expresión del operón *luxCDABE* y como consecuencia el microorganismo no emite bioluminiscencia. (Fig. 7).

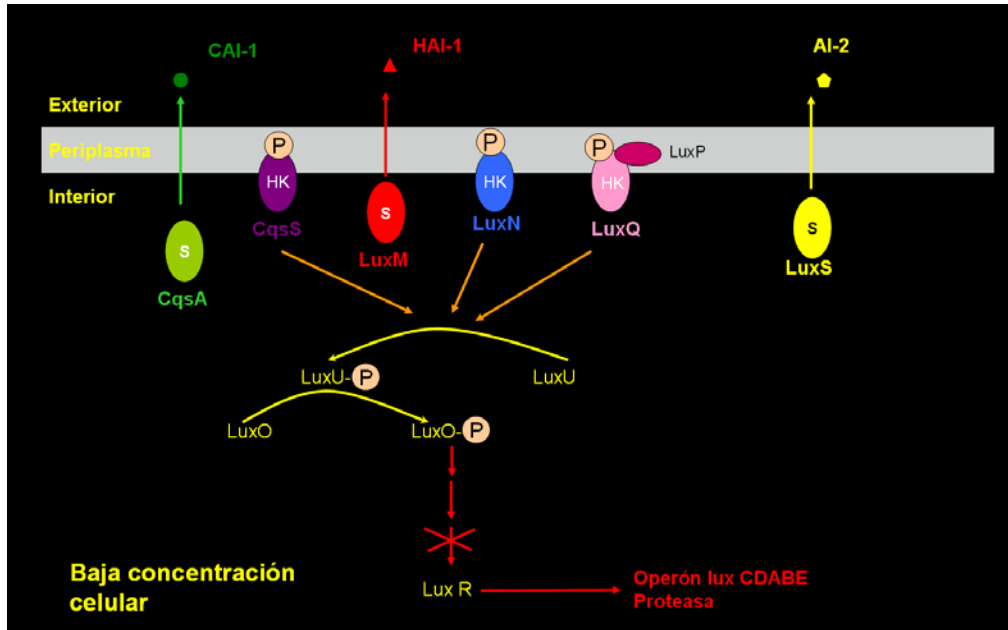


Figura 7. Inhibición de la producción de bioluminiscencia en la bacteria *V. harvey* mediante su regulación por sistemas de *quorum sensing* con circuitos en paralelo.

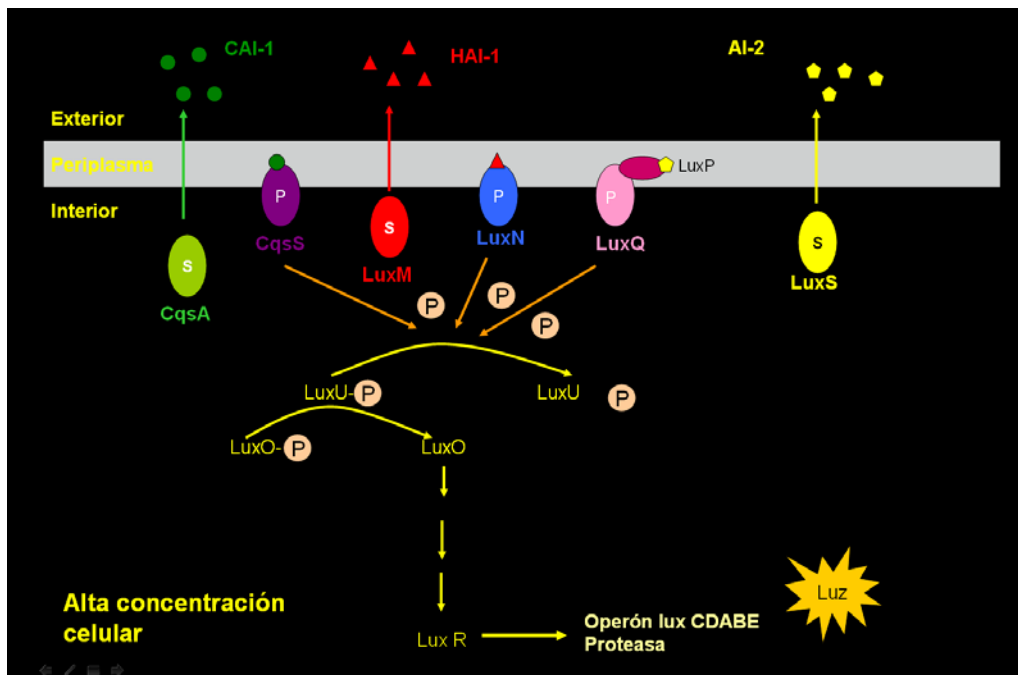


Figura 8. Inducción de la producción de bioluminiscencia en la bacteria *V. harvey* mediante su regulación por sistemas de *quorum sensing* con circuitos en paralelo.

Cuando la concentración de *V. harveyi* alcanza en el mar un nivel elevado (10^9 - 10^{10} cel/ml) las tres moléculas autoinductoras se acumulan en el medio extracelular y se unen a sus histidín-quinadas de membrana correspondientes. Esta unión provoca su **defosforilación**, que a su vez origina la defosforilación de LuxU, que a su vez transmite la señal de defosforilación al LuxO. La cascada de señalización celular regulada por esta molécula induce la expresión del sistema *luxI/luxR*, que a su vez induce la expresión del operon *luxCDABE* y genera la emisión de luz en el sistema. (Fig.8).

✓ **Circuitos en serie**

Sistema de quorum sensing en *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa es un microorganismo que vive en el suelo y en el agua. Es capaz de alimentarse de hidrocarburos y de generar biocorrosión. Pero también se puede comportar como patógena oportunista. Precisamente este carácter patogénico viene controlado por un sistema de *quorum sensing*, que determina el control de la adhesión sobre el hospedador, la capacidad de formación de biofilms y la producción de **factores de virulencia**. Estas tres características son fundamentales para que se desarrolle el proceso de patogénesis.

P. aeruginosa tiene dos circuitos de *quorum sensing* que actúan secuencialmente (circuitos en serie), WATERS y BASSLER (2005).

El circuito *lasI/R* que es el primero en actuar. Está constituido por dos genes el gen *lasI* y el *lasR*; *lasI*: produce la proteína LasI que sintetiza el primer autoinductor (3OC12 homoserin lactona); *lasR*: produce la proteína LasR que es el receptor de la 3OC12 homoserin lactona.

El segundo en actuar es el circuito *rhli/rhlR*, que también posee dos genes, el gen *rhli* y el gen *rhlR*; *rhli*: produce la proteína Rhli que sintetiza el segundo autoinductor (C4 homoserin lactona); *rhlR*: codifica para la proteína RhlR que es el receptor de la C4 homoserin lactona.

Cuando sobre la superficie de la piel o en el interior del cuerpo con una infección por *P. aeruginosa*, su concentración es muy baja, el sistema *lasI/R* se está expresando basalmente, así los niveles de la proteína LasI son muy bajos y la cantidad de autoinductor producido es escaso y se excreta al medio extracelular. La Proteína receptora intracitoplasmática LasR también se encuentra a un nivel basal y no hay por tanto patogénesis.

Cuando los niveles celulares aumentan, se produce un incremento de los niveles del autoinductor sintetizado por LasI (3OC12 homoserin lactona), que difunde al medio extracelular, se acumula y vuelve a entrar a la célula por mecanismos de difusión. La 3OC12 homoserin lactona se une a su

receptor intracitoplasmático (LasR) y genera dos respuestas. Por un lado, se produce la inducción del sistema *lasI/R*, con lo que se produce la reactivación del sistema, y por otro lado se induce la expresión del regulón *rhl*, con la expresión de los genes *rhlR* y *rhlI*.

La Proteína RhlI sintetiza el segundo autoinductor (C4 homoserin lactona) y su receptor intracitoplasmático. Mientras que la concentración del autoinductor es baja, el microorganismo no muestra su patogenicidad, sin embargo al aumentar la concentración del autoinductor en el medio extracelular, este penetra en las células, se une al receptor RhIR y esta unión reactiva la expresión del regulón *rhl* e induce la síntesis de los factores de adhesión y virulencia. En esta situación *P. aeruginosa* se vuelve patógena para su hospedador (Fig. 9).

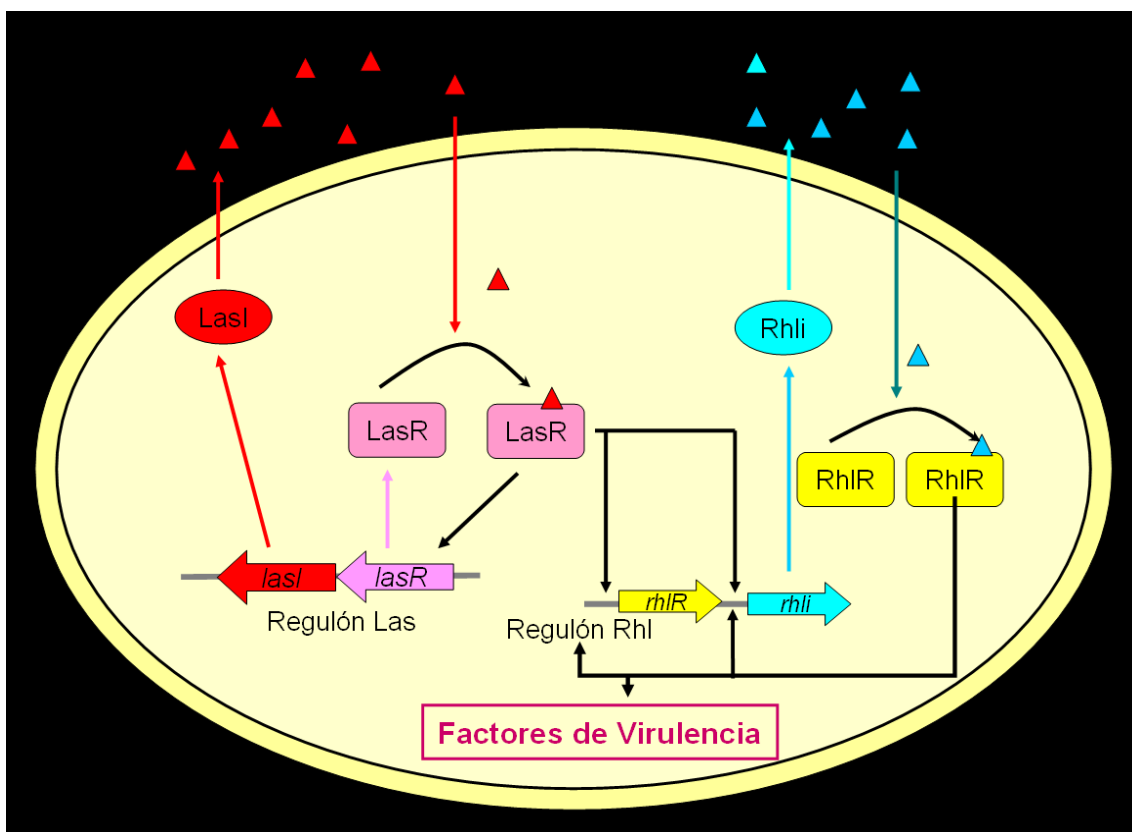


Figura 9. Inducción de los procesos de patogenicidad en la bacteria *P. aeruginosa* regulados por sistemas en serie de *quorum sensing*.

- **Sistemas competitivos:** Son aquellos en los que la acción de las moléculas autoinducidas tiene efectos antagónicos sobre el proceso que regulan. Generalmente estos sistemas regulan rutas alternativas en los microorganismos. Es el caso de la regulación del ciclo de Esporulación/Competencia en *Bacillus subtilis*.

Los mecanismos biológicos regulados por sistemas de *quorum sensing* de tipo competitivo son aquellos que implican el desarrollo de vías alternativas, es decir, que el desarrollo de uno implica la inhibición de su alternativo, como es el caso del mecanismo que regula la formación de las **esporas de resistencia** en bacterias del género *Bacillus* y su entrada en **estado de competencia** para el desarrollo de fenómenos de tipo sexual.

Sistema de *quorum sensing* en *Bacillus subtilis*

Los circuitos descritos anteriormente tienen distintas señales que actúan de forma sinérgica, *B. subtilis* tiene dos péptidos autoinductores que actúan en canales alternativos según su ciclo vital: Desarrollo de la competencia para captar ADN exógeno o desarrollo de los mecanismos para la formación de esporas de resistencia.

Los componentes que constituyen este sistema son los siguientes:

ComX: (autoinductor 1).

ComQ: proteína procesadora y secretora de ComX.

Comp: histidín-quinasa a la que se une ComX.

ComA: proteína reguladora de la expresión transcripcional de genes de competencia.

CSF: (autoinductor 2).

RapC: proteína reguladora de la competencia.

RapB: proteína reguladora de la esporulación.

SpoOF: regulador de la esporulación.

Cuando en el medio de cultivo existen nutrientes adecuados y el microorganismo se encuentra en fase de crecimiento exponencial, las moléculas autoinductoras CSF y ComX se están produciendo en el citoplasma celular de forma basal y son secretadas al medio extracelular a través de sus transportadores de membrana. A estas concentraciones, ComX se une a su proteína receptora de membrana la hexoquinasa ComP y la fosforila. Esta fosforilación produce la fosforilación de la proteína citoplasmática ComA, que actúa como un regulador de la expresión transcripcional de los genes relacionados con la competencia celular. Este sistema de señalización está controlado por los niveles de otra proteína citoplásmica la proteína RapC. La entrada al citoplasma de la segunda molécula autoinductora, CSF se realiza a través del transportador Opp. Debido a su baja concentración en el citoplasma no se une a la proteína reguladora de la competencia RapC manteniéndola inactiva y permitiendo la expresión de los factores que inducen la competencia celular (Fig. 10).

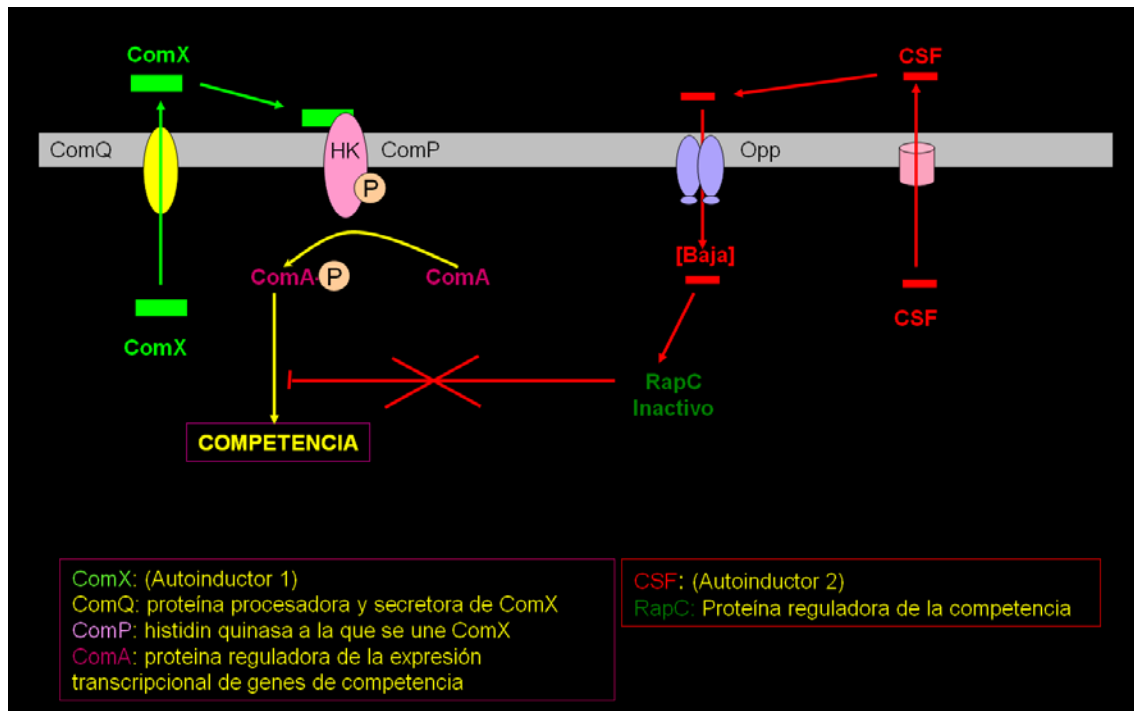


Figura 10. Inducción de la competencia bacteriana en *B. subtilis* regulada por sistemas competitivos de *quorum sensing*.

En cambio, cuando en el medio de cultivo se ha agotado alguno de los nutrientes convirtiéndose en factor limitante, o bien, el pH o la temperatura no permiten del desarrollo microbiano. Se empiezan a acumular los dos autoinductores en el medio extracelular. ComX se une a su receptor de membrana que se fosforila, y nuevamente esto induce la fosforilación de la proteína ComA, permitiendo la expresión de los factores de competencia. Pero, a la vez, los niveles del segundo autoinductor CSF aumentan en el citoplasma. A esos niveles CSF interacciona con RapC, modificando su conformación y convirtiéndolo en un modulador negativo de la respuesta transcripcional regulada por ComA, de forma que se bloquea la transcripción de los factores de competencia.

Niveles elevados de CSF activan a la proteína RapB, que es un regulador de la esporulación. Esta proteína RapB, induce la fosforilación de los factores SpoOF que por un sistema de transducción de señales complejo genera los factores de esporulación. De esta forma, se bloquea el proceso de competencia y se induce la esporulación WATERS y BASSLER (2005) (Fig. 11).

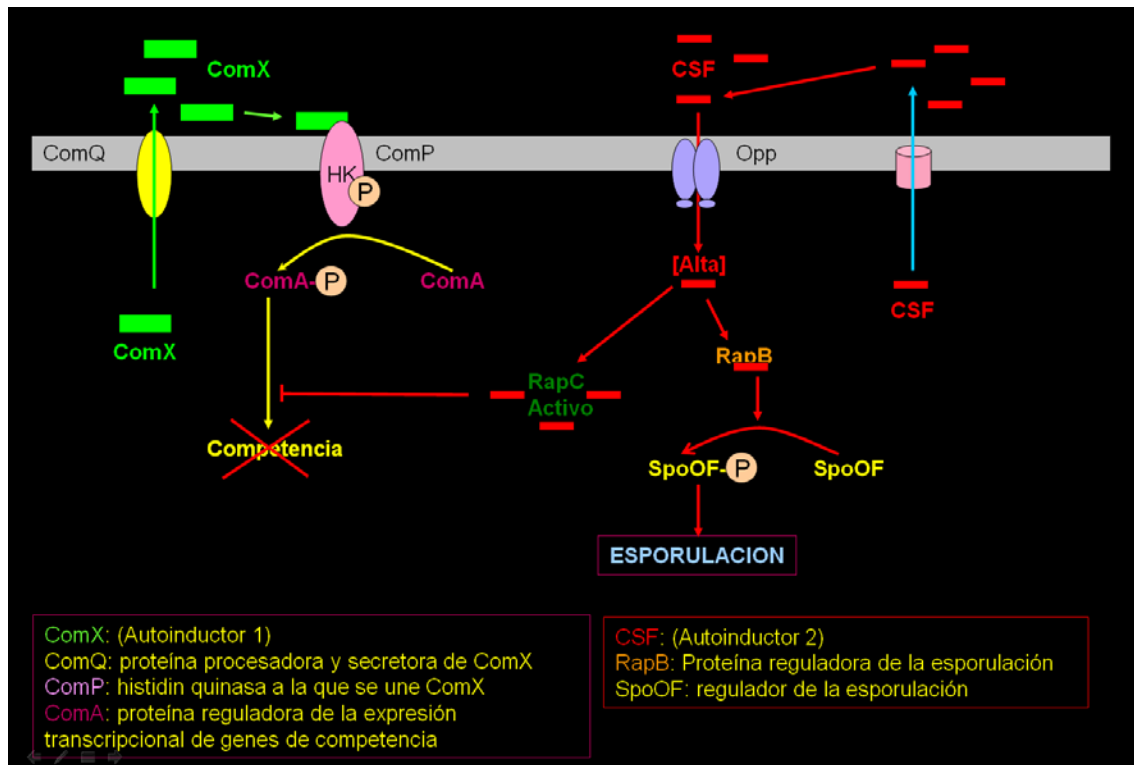


Figura 11. Inducción de la esporulación bacteriana en *B. subtilis* regulada por sistemas competitivos de quorum sensing.

BIBLIOGRAFIA

- Bassler, B.L. y Losick, R. 2006. Bacterially Speaking. *Cell*, 125: 237-246.
- Diggle, S.P.; Cruz, S.A. y Cámara, M. 2007. Quorum sensing. *Current Biology*, 17 (21): 907-910.
- Fuqua, C.; Stephen, C. Winans, y Greenberg, E.P. 1994. Quorum Sensing in Bacteria: the LuxR-LuxI Family of Cell Density-Responsive Transcriptional Regulators. *Journal of Bacteriology*, 176 (2): 269-275.
- Fuqua, C. y Greenberg, E.P. 2006. Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 3: 685-695.
- Keller, L. y Surette, M.G. 2006. Communication in bacteria: and ecological and evolutionary perspective. *Nature Reviews Microbiology*, 4: 249-258.
- Nealson, K.H. 1977. Autoinduction of bacterial luciferase: occurrence, mechanism and significance. *Arch. Microbiol.*, 112:73-79.

Nealson, K.H. y Hastings, J.W. 1979. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiological Reviews*, 43(4): 496-518.

Nealson, K.H. 1999. Early observations defining quorum-dependent gene expression. En: *Cell-cell signaling in Bacteria*. Dunny, G.M. y Winans, S.C. (eds). American Society for Microbiology, Washington, D.C. USA, 277-289.

Otero Casal, A.M.; Muñoz Crego, A.; Bernardez Hermida, M.I. y Fabregas Casal, J. 2005. *Quórum sensing: El lenguaje de las bacterias*. Editorial Acribia. Zaragoza, España. 120pp.

Schertzer, J.W.; Boulette, L.M. y Whiteley, M. 2009. More than a signal: non-signalling properties of quorum sensing molecules. *Trends in Microbiology*, 17 (5): 189-195.

Waters, C. y Bassler, B. L. 2005. Quorum sensing: Cell to Cell Communication in Bacteria. *Annual Reviews and Cellular Developmental Biology*, 21: 319-346.

Recibido: 13 mayo 2010.

Aceptado: 5 noviembre 2010.