

Procesos biológicos regulados por *quorum sensing*

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.ucm.es

Resumen: La comunicación entre células permite la transmisión de información desde el punto donde se origina un suceso hasta cualquier parte de un órgano o tejido. Nealson en 1979 describe por primera vez este fenómeno de transmisión de información entre bacterias. Este sistema de comunicación intercelular se denominó años más tarde *quorum sensing*. Desde entonces, se han descubierto numerosos sistemas de comunicación en procariotas, que controlan los fenómenos de bioluminiscencia, formación de biofilms, movimiento en enjambre o swarming o la producción de factores de virulencia entre otros. Más recientemente, se ha comprobado, que también en algunos microorganismos eucariotas (hongos y levaduras) existen sistemas de comunicación intercelular que regulan los fenómenos de dimorfismo y patogenicidad. El descubrimiento de los mecanismos que regulan estos procesos de señalización ha llevado asociado la identificación de numerosos sistemas capaces de conmutarlos. A los diversos mecanismos de interferencia de los procesos regulados por *quorum sensing* se les ha denominado sistemas de quorum quenching.

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

INTRODUCCION

Los sistemas de comunicación entre células permiten la transmisión de la información desde el punto donde se produce un suceso hasta todo el conjunto celular que constituye un tejido o un órgano. Hasta hace pocos años, se pensaba que estos mecanismos de comunicación eran propios de las células eucariotas de los seres superiores, pero en 1977, NEALSON (1979) describe el primer sistema de comunicación intercelular bacteriano en bacterias productoras de *bioluminiscencia*. Años más tarde FUQUA (1994) denominaría a estos sistemas de comunicación *quorum sensing* o percepción de quórum en castellano.

Desde entonces hasta la actualidad se han descubierto numerosos procesos fisiológicos microbianos regulados por sistemas de quórum sensing, tanto en bacterias como en levaduras y hongos filamentosos.

Debido a la gran variedad de **autoinductores** y a la complejidad de los sistemas de regulación de los sistemas de *quorum sensing* ya descritos en trabajos anteriores MARQUINA y SANTOS (2010), no es posible establecer una pauta común en estos procesos, de forma que un mismo autoinductor puede ejercer efectos fisiológicos antagónicos en distintos microorganismos.

Los sistemas regulados por *quorum sensing* permiten a los microorganismos que los poseen comunicarse entre sí desarrollando un comportamiento multicelular de tipo cooperativo. Este comportamiento les permite vivir en un hábitat concreto confiriéndoles ventajas selectivas frente a los que no lo poseen. De esta forma, los primeros microorganismos pueden desplazar a los segundos colonizando nuevos ambientes. Por estas circunstancias, a veces, los microorganismos han desarrollado nuevas estrategias de supervivencia basadas en la interrupción de las señales de comunicación, bloqueando de esta forma el comportamiento multicelular cooperativo. Este fenómeno recientemente descubierto recibe el nombre de **quorum quenching** o interferencia sobre los mecanismos de *quorum sensing* en castellano.

A lo largo de las siguientes páginas mostramos distintos procesos regulados por *quorum sensing* que han servido para poder comprender mejor la fisiología microbiana. De la misma manera, analizaremos los distintos sistemas de interferencia del *quorum sensing* y sus posibles aplicaciones a nivel biotecnológico, sanitario y ecológico.

SISTEMAS MICROBIANOS REGULADOS POR QUORUM SENSING EN PROCARIOTAS

Existen multitud de procesos en la vida de las bacterias regulados por sistemas de *quorum sensing* que les permiten colonizar y desarrollarse en ambientes naturales. Estos procesos abarcan desde el desplazamiento, la colonización de sustratos y la formación de **biofilms**, pasando por la emisión de luz o la producción de factores de virulencia entre otros. A medida que avanzan las investigaciones en fisiología microbiana se descubren nuevos sistemas con este tipo de regulación. Es de suponer que en poco tiempo se llegue a la conclusión que estos mecanismos que inicialmente parecían excepcionales sean mecanismos generales de comunicación como los sistemas de señalización celular descritos en eucariotas superiores.

La bioluminiscencia bacteriana

Los fenómenos de bioluminiscencia bacteriana permitieron poner de manifiesto la existencia de mecanismos de regulación por *quorum sensing* en bacterias. NEALSON y HASTINGS (1979) describen el fenómeno de la bioluminiscencia producido por la

bacteria *Vibrio fischeri* que coloniza el **órgano luminoso** del calamar hawaiano *Euprymna scolopes*. Esta bacteria establece una relación simbiótica mutualista en el órgano luminoso del calamar de forma que éste resulta beneficiado, pues la bioluminiscencia le permite camuflarse durante la noche y no ser detectado por depredadores y presas en un entorno con destellos procedentes de las estrellas del firmamento. El fenómeno de la bioluminiscencia en *V. fischeri* está controlado por un sistema de *quorum sensing* que está relacionado con la concentración celular bacteriana presente en el órgano luminoso. De forma que cuando ésta es inferior a 100 células por mililitro en el órgano luminoso, la bioluminiscencia tarda 48 horas en manifestarse. En cambio, cuando la concentración es de 500 células por mililitro este fenómeno sucede en tan sólo 10 horas. Para que se establezca la simbiosis entre *V. fischeri* y *E. scolopes* se requieren tres etapas secuenciales (Fig. 1).

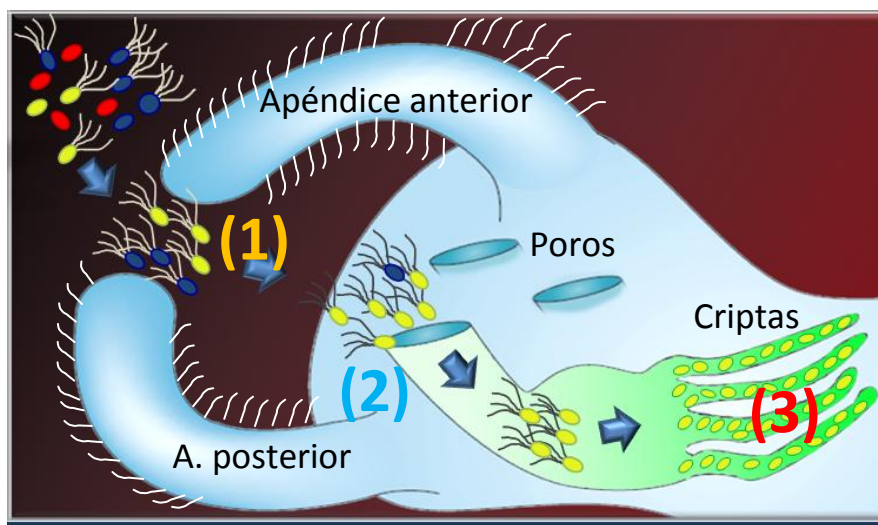


Figura 1. Etapas de la colonización de *E. scolopes* por *V. fischeri* en el establecimiento de su simbiosis mutualista.

- **Iniciación.** Se produce por la entrada en el órgano luminoso de bacterias tanto **gram positivas** como **gram negativas** presentes en el agua del mar. El **péptidoglicano** de su pared celular irrita el epitelio del órgano luminoso favoreciendo la secreción de mucus por parte de éste. Únicamente las bacterias gram negativas móviles son capaces de formar agregados celulares densos capaces de inducir de mayor forma la aparición de éste mucus.
- **Acomodación.** Los agregados celulares, en los que *V. fischeri* es mayoritario, se desplazan, llegan a los poros y penetran en los conductos del órgano luminoso colonizándolo y desplazando al resto de las bacterias gram negativas.
- **Persistencia.** Las células de *V. fischeri* pierden sus flagelos y se dividen en las criptas del órgano luminoso a partir de los nutrientes proporcionados por el calamar.

La producción de luz por parte de la bacteria es debida a la acción de la **enzima luciferasa** (dependiente de oxígeno), sintetizada por el operón *luxCDABE* regulado por el sistema de *quorum sensing luxI/luxR*. (Fig. 2), NACKERDIEN *et al.* (2008)

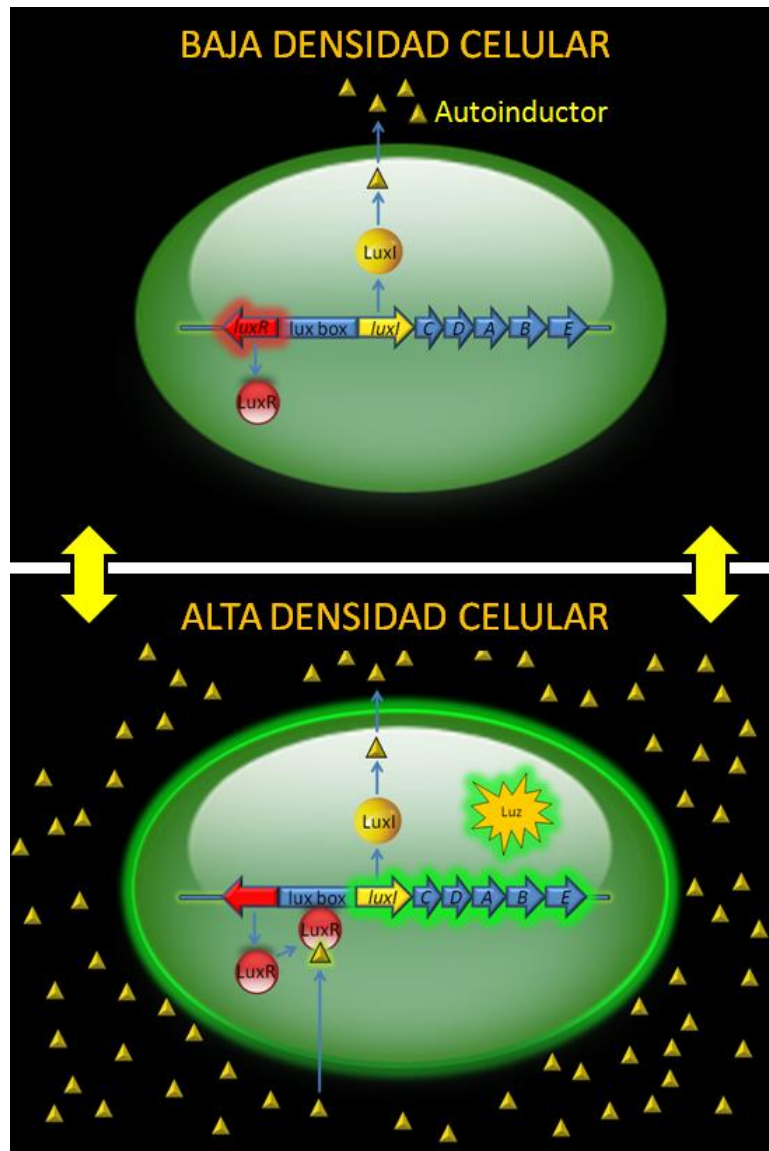


Figura 2. Circuito de control por *quorum sensing* de bioluminiscencia en *V. fischeri*.

Se ha comprobado que cepas mutantes para la síntesis de esta enzima (no productoras de luz) son incapaces de mantenerse en el órgano luminoso de forma simbiótica, siendo desplazadas por las cepas silvestres bioluminiscentes. Esto es debido a que al ser mutantes en los genes *luxI*, *luxR* o *luxA* tienen interferido o bien el sistema de *quorum sensing* que regula la inducción del operón *luxCDABE* o directamente al tener mutado el gen *luxA*, la luciferasa no es activa. Además, existe una población de **hemocitos** (células defensivas del sistema inmune de invertebrados) en las criptas del órgano luminoso del hospedador que tienen la enzima

mieloperoxidasa, enzima que cataliza la reacción entre el agua oxigenada procedente del metabolismo del oxígeno y el cloro, generando ácido hipocloroso para el cual no existen mecanismos de resistencia en bacterias (Fig. 3). En esas condiciones, cualquier bacteria que exista en las criptas sería eliminada (incluyendo los mutantes deficientes en los sistemas de *quorum sensing*).

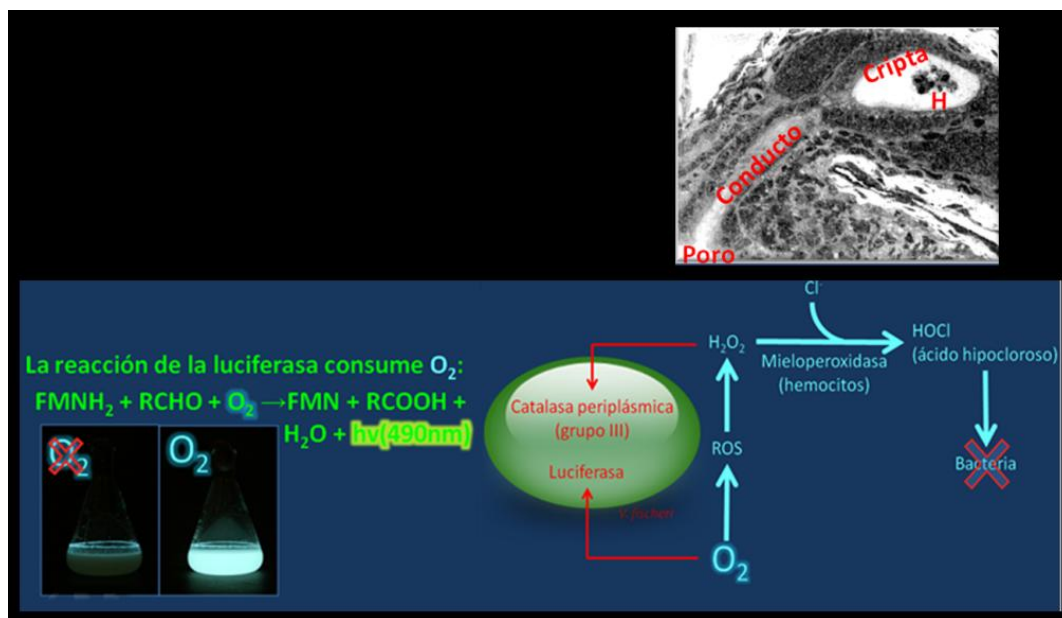


Figura 3. Papel del *quorum sensing* en la persistencia de la simbiosis entre *V. fischeri* y *E. scolopes*.

Las cepas silvestres de *V. fischeri* sobreviven gracias a que la luciferasa inducida por el sistema de *quorum sensing* consume oxígeno y no se produce agua oxigenada, sustrato de la mieloperoxidasa. Además *V. fischeri* tiene una catalasa periplásmica de tipo III encargada de degradar agua oxigenada, sustrato de la acción de la mieloperoxidasa.

Biofilms microbianos

Un biofilm microbiano o biopelícula no es otra cosa que una comunidad de microorganismos que crecen en una **matriz** de **exopolímeros** y adheridos a una superficie inerte o a un tejido vivo. Los procesos relacionados con la formación de biofilms están regulados por sistemas de *quorum sensing*. Así pues, las etapas del desarrollo de un biofilm son las siguientes:

- **Adhesión a la superficie:** los microorganismos tras localizar la superficie donde se van a depositar desarrollan distintas estrategias para su unión a la misma. En el caso de las bacterias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*), las fimbrias y los flagelos juegan un papel muy importante en la adhesión a los sustratos, aunque no son fundamentales para conseguir la unión al sustrato. En el caso de bacterias gram

positivas no móviles, son las proteínas de superficie (Alt E; Bap; Esp) las que intervienen en los procesos de adhesión.

- **División celular y formación de colonias:** una vez que las bacterias han conseguido adherirse al soporte, en el caso de poseer flagelos los pierden y comienzan a dividirse hasta formar **microcolonias**. Este proceso es muy importante, pues cuando se alcanza una concentración celular límite, la concentración de moléculas autoinductoras liberadas al medio extracelular alcanza el nivel umbral y se establece la regulación de la formación de biofilm mediante *quorum sensing*.
- **Secreción de sustancias poliméricas extracelulares:** en las circunstancias anteriores, los microorganismos que forman el biofilm empiezan a secretar sustancias poliméricas extracelulares (ESP) que van a constituir la matriz del biofilm. La composición de estas sustancias suelen ser **polisacáridos extracelulares** que varían según los microorganismos como por ejemplo: *P. aeruginosa* que produce alginato, *S. typhimurium* celulosa y *S. aureus* poli-N-acetil-glucosamina. Además contienen proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN). La regulación del proceso de producción y secreción están controlados por *quorum sensing*.
- **Formación de canales:** una vez formado el biofilm se produce la diferenciación celular de la zona basal y la apical del mismo. Las células inferiores mueren por la falta de oxígeno y nutrientes, este proceso en muchos casos origina la **lisis celular**, que permite la creación de canales donde se produce la recircularización del medio de cultivo permitiendo la nutrición del biofilm en todas sus capas celulares.

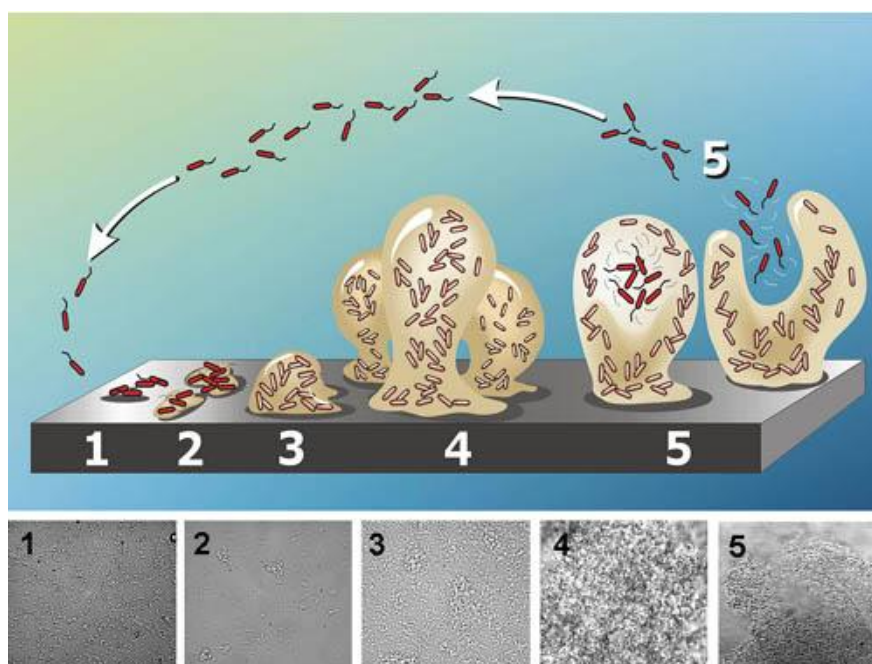


Figura 4. Etapas del desarrollo de un biofilm bacteriano mediado por *quorum sensing*.

- **Maduración y salida de células para formar nuevo biofilm:** una vez que el biofilm ha alcanzado un espesor determinado, se produce la diferenciación de las células de la zona apical del mismo, de forma que éstas células se desprenden de la matriz de exopolímeros, si son flageladas comienzan a moverse y migran hasta alcanzar un nuevo soporte al que se adhieren comenzando nuevamente el proceso (Fig.4).

Los ejemplos más característicos de formación de biofilms son el de la placa dentaria y el de los depósitos bacterianos que producen la **biocorrosión de metales**.

Las ventajas de que las bacterias crezcan formando biofilm son múltiples, entre otras están el poder disponer de nutrientes suministrados por otras bacterias que crezcan a su alrededor o la defensa frente a otros microorganismos o agentes antimicrobianos. El inconveniente principal es la dificultad en la diseminación para colonizar nuevos sustratos. Como se ha mencionado antes, estos procesos están controlados por *quorum sensing*, PARSEK y GREENBERG (2005).

En *S. aureus*, el sistema *agr* regulado por *quorum sensing* es el responsable de la formación y la dispersión de bacterias en el biofilm (Fig. 5). De forma que cuando el sistema *agr* está reprimido, se produce la agregación celular y por consiguiente la formación de biofilm; en cambio, cuando el sistema se induce se produce la liberación de las células debido a que se sintetiza una proteasa que despega las células de la matriz celular (Fig. 6).

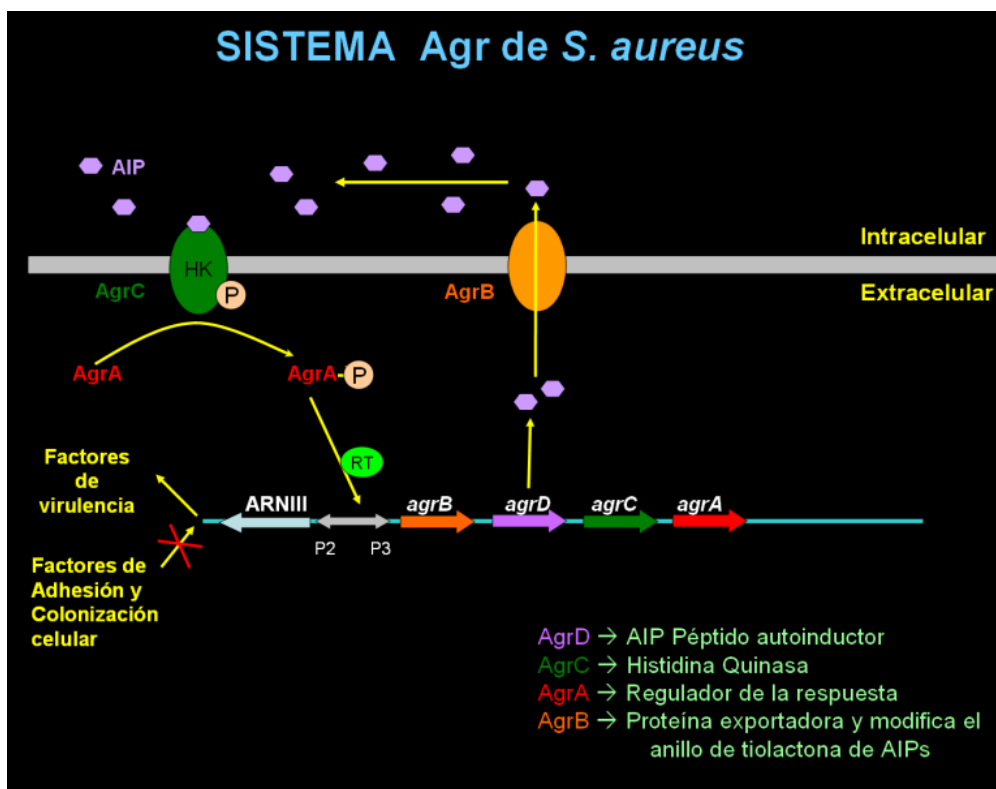


Figura 5. El sistema *agr* de *S. aureus* regula los fenómenos de adherencia y colonización celular en la formación de biofilms.

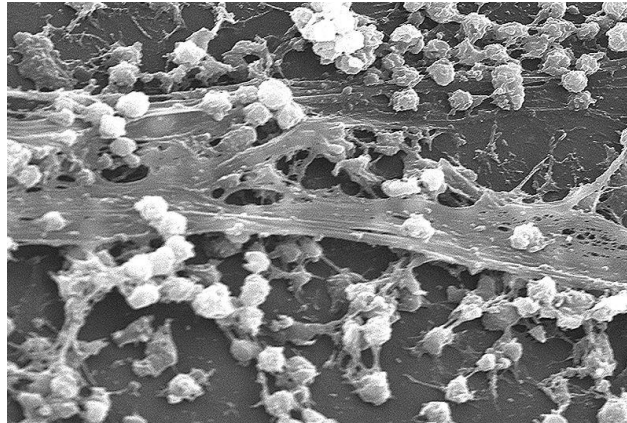


Figura 6. Formación de un biofilm por *S. aureus* con la secreción de los polímeros extracelulares.

Swarming (movimiento en enjambre)

El *swarming* ó **movimiento en enjambre** es un tipo de desplazamiento microbiano que se produce exclusivamente en bacterias que crecen sobre superficies, no se detecta en medios de cultivo líquidos, y depende de la composición del medio. En este tipo de movimiento las bacterias tienen un contacto íntimo entre ellas a lo largo de su eje longitudinal. (Fig. 7).

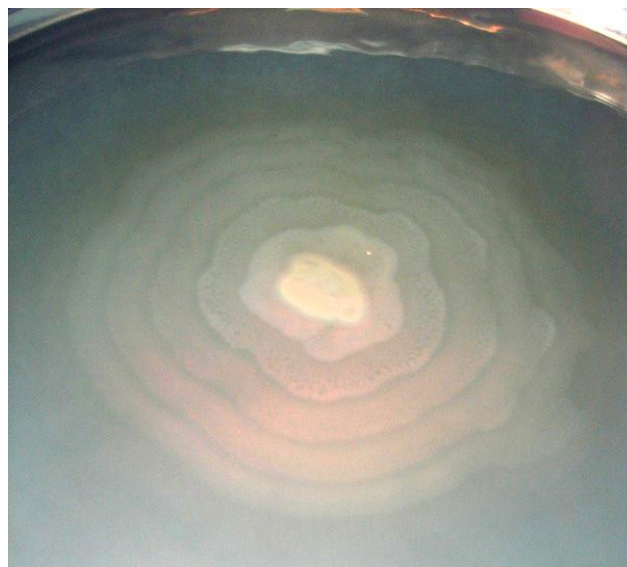


Figura 7. Colonias de *Proteus mirabilis* cultivadas en el medio TSA (Trypticase Soja Agar) creciendo en *swarming*.

Para que las bacterias puedan formar colonias con movimiento de tipo *swarming* en medios sólidos, se tienen que producir tres procesos secuenciales:

- La formación de una colonia regular en el punto de inoculación del medio de cultivo.

- A continuación y tras el crecimiento se produce la diferenciación de las células del borde de la colonia, de forma que se vuelven más largas (hasta 50 μm), pierden los septos, hiperdesarrollan el **sistema flagelar**, presentando un movimiento direccional hacia delante sobre la superficie del medio de cultivo donde se encuentran.
- Como consecuencia de todo lo anterior, se produce un desplazamiento rápido de las células del margen de la colonia, en torno a 10 mm/h.

El ejemplo más conocido de movimiento en swarming es el de la bacteria *Serratia liquefaciens*.

Swarming en *Serratia liquefaciens*

El movimiento en *swarming* de *Serratia liquefaciens* está controlado por dos sistemas de regulación:

- *Operon flhD* (operón maestro): Este operón permite la expresión del sistema flagelar constituido por 50 genes relacionados con la formación y la estructura del flagelo, los fenómenos de movimiento por quimiotaxis y la división celular.

La proteína FlhD (que se expresa en este operón) es un receptor de superficie celular. De forma que las células de la periferia de la colonia presentan niveles elevados de esta proteína.

- Sistema de *quorum sensing* con dos autoinductores de tipo acil homoserin lactona:

N-butiril homoserin lactona (BHL)

N-hexanoil homoserin lactona (HHL)

Ambos autoinductores detectan niveles de densidad celular. Este sistema de detección celular es similar al sistema *luxI/R* de *V. fischeri*.

El sistema de *quorum sensing* se regula por el *operón swr*, que codifica para la expresión de tres genes:

swrA: codifica para síntesis de un **complejo multienzimático** productor de un surfactante, la serrawetina W2 que reduce la tensión superficial del medio de cultivo permitiendo una lubricación y un desplazamiento mayor de las bacterias.

swrI: codifica para la sintetasa de las acil homoserin lactonas.

swrR: gen homólogo a *luxR*.

Las células de *S. liquefaciens* que crecen en superficie generan una película que aumenta la humedad sobre el agar y modifica la tensión superficial. Fig 8. Además inducen la formación de **flagelos apicales** que generan un movimiento de tipo unidireccional permitiendo el desplazamiento de los microorganismos únicamente hacia la periferia de la colonia, induce una rápida división celular, y al final del proceso se produce la reversión al fenotipo celular de fenotipo normal. WATERS y BASSLER (2005).

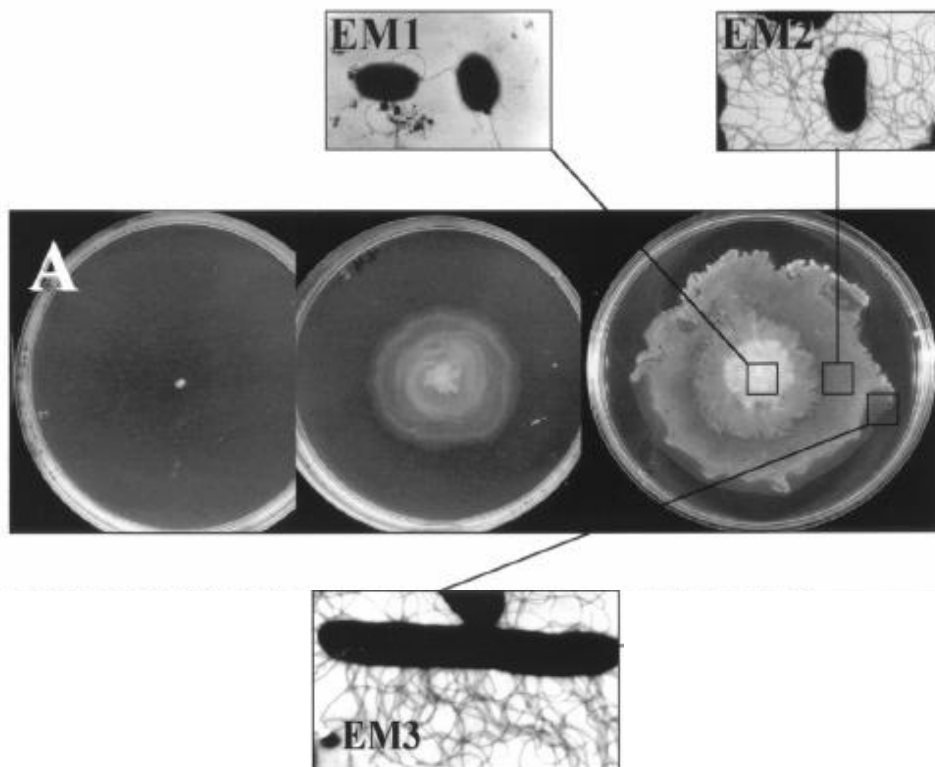


Figura 8. Aspecto microscópico de una colonia bacteriana con crecimiento en swarming. A: tras la inoculación de los microorganismos en el medio de cultivo, se produce el crecimiento del mismo formando una colonia con crecimiento en olas (swarming). Las células correspondientes al punto de inoculación (EM1), presentan una morfología normal, ovaladas, con algunos flagelos peritricos. Las bacterias de la zona intermedia de la colonia (EM2) empiezan a aumentar su tamaño y el número y longitud del sistema flagelar. Por último, las bacterias del borde de la colonia (EM3) presentan una morfología muy diferente de la inicial, son células muy alargadas con un hiperdesarrollo del sistema flagelar.

Factores de virulencia asociados a la regulación por *quorum sensing*

Los factores de virulencia son moléculas que permiten a un microorganismo patógeno infectar o causar daños a los tejidos del huésped. Estas moléculas tienen una naturaleza muy variada, pueden ser adhesinas, pigmentos, toxinas o incluso polisacáridos.

En *P. aeruginosa* y en *V. cholerae*, los factores de virulencia están regulados por sistemas de *quorum sensing*.

Factores de virulencia regulados por *quorum sensing* en *P. aeruginosa*

El 10 % del **genoma** de *P. aeruginosa* se encuentra regulado por sistemas de *quorum sensing*, y una parte de este genoma corresponde a genes que codifican para la síntesis de factores de virulencia.

Existen tres sistemas de *quorum sensing* que se encargan de estos procesos.

El sistema *las I/R* que codifica para una C12 acil homoserin lactona.

El sistema *rhl I/R* que codifica para una C4 acil homoserin lactona.

La síntesis de estos dos sistemas está controlada por dos operones, el operón *pqs ABCDE* y el operón *phn AB*.

El sistema *PQS (Pseudomonas Quinolone Signal)* que codifica para la síntesis de 2 Heptil-3-hidroxiquinolona, molécula con actividad antibiótica, y que a su vez ejerce un control positivo sobre el sistema *las*, y un control negativo sobre el sistema *rhl*.

Muchas de las infecciones producidas por *P. aeruginosa* se producen por la formación de biofilms sobre **catéteres** o en pulmones de pacientes con mucosidad viscosa o por **resistencia múltiple** para antibióticos. Para evitar la formación de factores de virulencia por este microorganismo se pueden llevar a cabo dos estrategias:

- Inhibir la aparición de los biofilms.
- Emplear sustancias antipatogénicas en lugar de antibacterianos. En este sentido se pueden ejercer distintas acciones:
 - ✓ Inhibición de la regulación positiva del QS inhibiendo los sistemas *LasI/R* ó *RhII/R*.
 - ✓ Degradando o inhibiendo la síntesis de las acil homoserin lactonas.
 - ✓ Inhibiendo o bloqueando en receptor de las acil homoserin lactonas.

Factores de virulencia de *Vibrio cholerae*

Vibrio cholerae es la bacteria productora del **cólera**, enfermedad intestinal que provoca anualmente miles de muertes en países del tercer mundo. Esta bacteria es capaz de producir ocho factores de virulencia distintos:

- Endotoxina colérica: constituida por dos subunidades A y B. Activa la adenilato ciclasa intestinal produce alteración del balance electrolítico, hemoconcentración y shock hipovolémico.
- Neuroaminidasa.
- Mucinasas.
- Adhesinas.

- Proteínas flagelares.
- NTC (Nueva toxina colérica).
- Lipopolisacáridos de pared.
- Proteínas de la membrana externa.

La producción de todos estos factores de virulencia está regulada por diversos sistemas de *quorum sensing*, que son muy similares a los presentes en *V. harvey*.

En *V. cholerae*, existe un sistema doble de *quorum sensing* y se postula actualmente la existencia de un tercer sistema regulador. En *V. cholerae* a diferencia del resto de los patógenos los sistemas de *quorum sensing* reprimen la expresión de los factores de virulencia. MILLER *et al.* (2002). (Fig. 9).

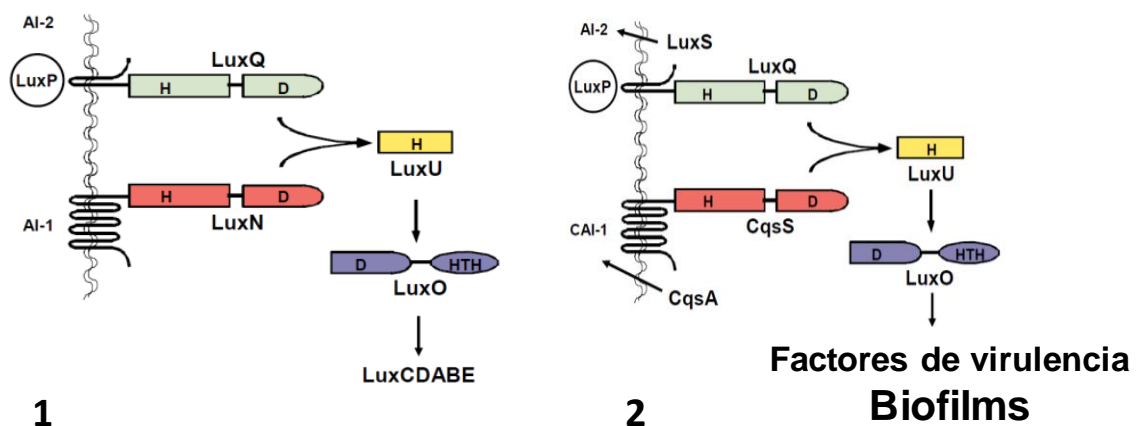


Figura 9. Sistema que regula la producción de bioluminiscencia en *V. harvey*, con dos autoinductores: AI-1 y AI-2, encargadas de regular el operón lux (1). De la misma forma, el sistema que regula los factores de virulencia en *V. cholerae* posee dos autoinductores: CAI-1 y AI-2 que controlan el operón lux (2). Modificado de MILLER *et al.* (2002).

Cuando la concentración celular de *V. cholerae* en el intestino es muy baja, la proteína lux O, reprime la expresión de la proteína HapR, que es un **represor** de los factores de virulencia, con lo que se produce la expresión de los mismos, se permite la colonización intestinal por parte de la bacteria (formación de biofilm), y se produce la enfermedad en el hospedador.

En cambio, cuando la concentración celular en el intestino alcanza un nivel muy elevado, los autoinductores CAI-1 y AI-2, activan los dos sistemas de QS que inactivan la proteína LuxO. La proteína HapR no se reprime y bloquea la expresión de los factores de virulencia e induce la expresión de la proteasa HapA que libera a *V. cholerae* de su unión con las células del epitelio intestinal permitiendo la diseminación por las heces, Fig. 10.

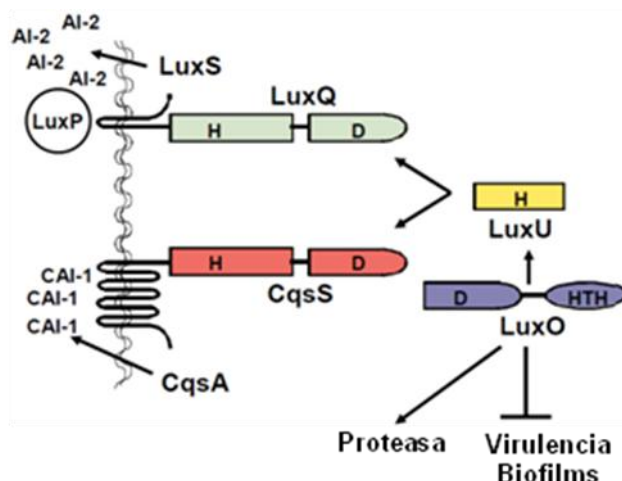


Figura 10. Sistema de *quorum sensing* que reprime los genes responsables del desarrollo de factores de virulencia en *V. cholerae* cuando la concentración celular es muy elevada. Modificado de MILLER *et al.* (2002).

Una de las posibles aplicaciones terapéutica de los sistemas de *quorum sensing* de *V. cholerae* sería la utilización de uno de sus autoinductores, la CAI-1 → 3-(S)-hidroxi-4-decanona como agente quimioterápico (Fig. 11).

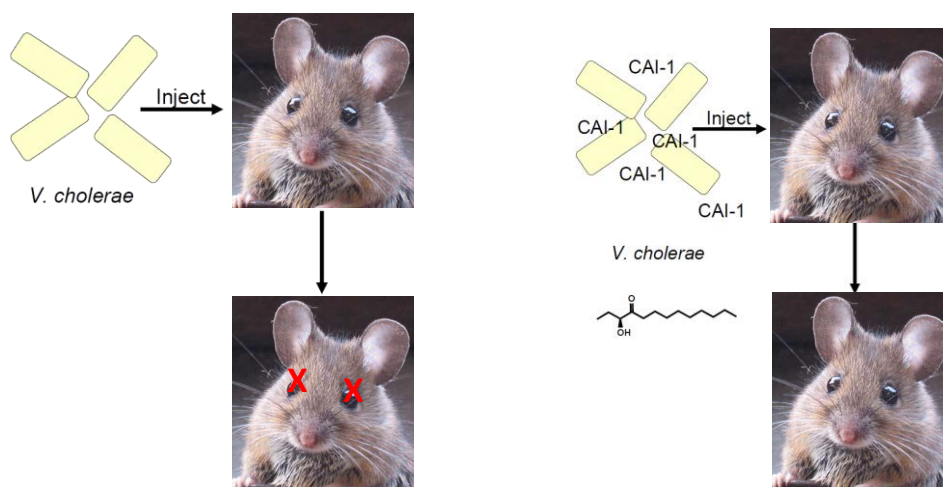


Figura 11. Cuando se administra una solución conteniendo *V. cholerae* a un ratón de laboratorio, este muere al cabo de pocas horas. En cambio, si tras la administración del microorganismo se inyecta al ratón una dosis de CAI-1 éste sobrevive no desarrollando la enfermedad.

QUORUM SENSING EN EUKARIOTAS

Hasta hace muy recientemente se creía que los procesos fisiológicos regulados por sistemas de *quorum sensing* eran propios de bacterias, pero en la actualidad se

han descrito tanto en levaduras como en hongos filamentosos procesos controlados por este tipo de sistemas.

Regulación del dimorfismo (*Candida albicans*)

Candida albicans es la principal **levadura patógena** del ser humano, se trata de una levadura que puede desarrollarse en **estado levaduriforme o miceliar (dimorfismo)**, formando biofilm en catéteres, material ortopédico, piel, mucosas o tejidos. Cuando crece en forma filamentosa es cuando únicamente produce biofilms resultando entonces muy virulenta.

La regulación del paso del estado unicelular a filamentoso se creía que era ocasionado por algunos factores ambientales como la presencia de suero sanguíneo de mamíferos, la temperatura (37°C), o incluso el pH neutro. No obstante, en la actualidad se ha visto el importante papel que juega la regulación por sistemas de *quorum sensing*.

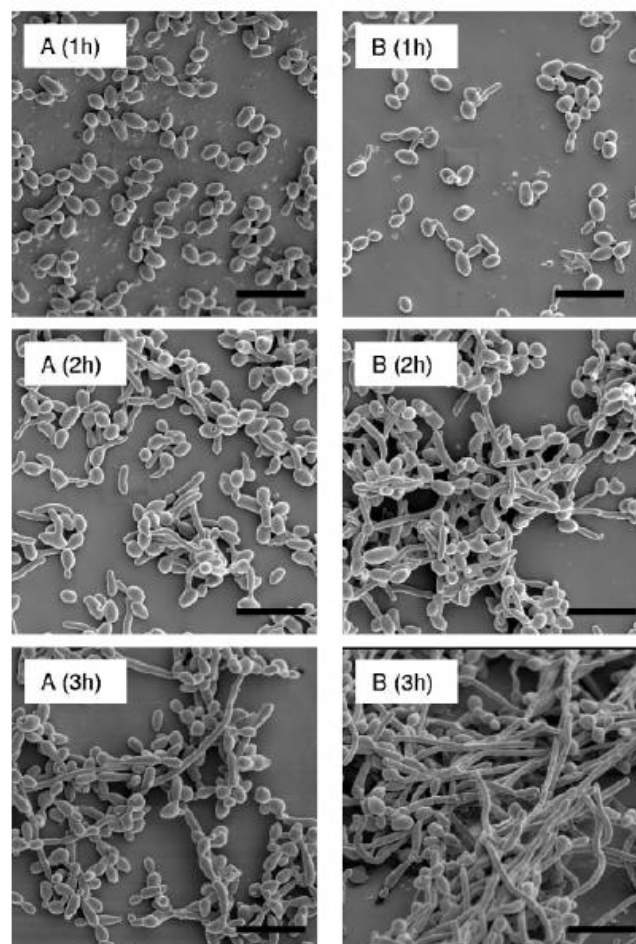


Figura 12. Efecto de la incorporación de farnesol sobre un cultivo de células de *Candida albicans*. (A): células tratadas con 50µg/ml de farnesol. (B): células control. Imagen tomada de: WEBER *et al.* (2008) Secretion of E,E-Farnesol and Biofilm formation in Eight different *Candida* Species Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 52: 1859-1861

Candida albicans, en determinadas condiciones es capaz de producir farnesol, que es capaz de regular la formación de biofilms por esta levadura. En estudios *in vitro* se ha observado que cuando se añade a un cultivo en estado levaduriforme de *Candida albicans* 50 µg/ml de farnesol se observa una reducción significativa de la filamentación de la levadura con la consiguiente reducción de patogenicidad (Fig. 12), MAC ALESTER *et al.* (2008).

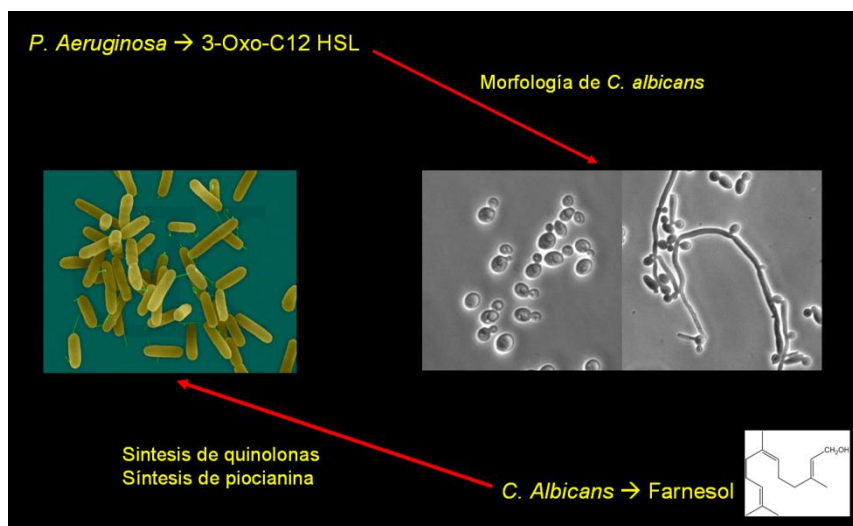


Figura 13. Efecto del farnesol sobre la producción de factores de virulencia en *P. aeruginosa*, y acción de la 3- Oxo-C12 acil homoserin lactona producida por *P. aeruginosa* en el dimorfismo celular de *C. albicans*.

Así mismo, se ha podido constatar que el farnesol producido por *C. albicans* actúa como una molécula autoinductora de *quorum sensing* en bacterias como *P. aeruginosa* induciendo la producción de factores de virulencia (piocianina y quinolonas), y que la 3-Oxo-C12 acil homoserin lactona producida por esta bacteria puede inducir la filamentación de *C. albicans* (Fig. 13) WEBER *et al.* (2008). Pero el farnesol tiene además efectos sobre algunas especies de hongos filamentosos patógenos para el hombre y los animales.

Paracoccidioides brasiliensis es el principal agente productor de la paracoccidiomicosis en Sudamérica. Es un hongo dimórfico, que regula la transición del proceso de dimorfismo por la temperatura ambiente, de forma que a 28°C permanece en forma levaduriforme, y a 37°C se encuentra en forma micelial. La patogenicidad de este microorganismo depende de su estadio. Siendo patógeno en forma micelial.

Se han realizado ensayos en los que se ha añadido a un cultivo en estadio levaduriforme a 37°C de *P. brasiliensis* 25 µM de farnesol, observando que no se desarrolla micelio, estos estudios abren posibilidades a nuevos tratamientos más específicos y menos agresivos en las micosis (Fig. 14), DERENGOWSKI *et al.* (2009).

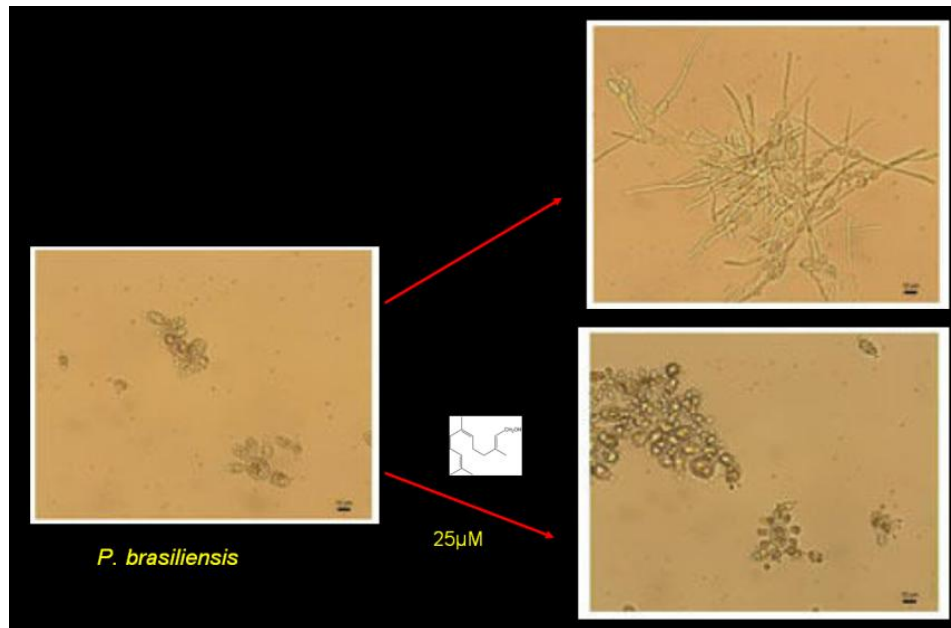


Figura 14. Efectos del farnesol producido por *C. albicans* en la filamentación de *P. brasiliensis*.

QUORUM QUENCHING

El descubrimiento de los distintos mecanismos de señalización en microorganismos mediante *quorum sensing*, ha llevado asociado la identificación de numerosos sistemas capaces de conmutar esta señalización tanto de tipo enzimático como no enzimático, capaces de interrumpir estas señales de *quorum sensing*. A estos mecanismos de interferencia del *quorum sensing* se les ha denominado *quorum quenching*. Las especies microbianas capaces de sabotear la comunicación entre células pueden desarrollar ventajas selectivas frente a las que no tienen. El estudio y caracterización de estos sistemas de *quorum quenching* puede suponer una estrategia muy prometedora tanto para el control de enfermedades microbianas como en procesos relacionados con la ecología microbiana, ZHANG y DONG (2004).

Los mecanismos de *quorum quenching* pueden actuar bloqueando distintos pasos implicados en *quorum sensing*, tales como la generación del agente autoinductor, la acumulación del agente señal, o bien la recepción de la señal. De este modo, se han identificado al menos cinco estrategias distintas de *quorum quenching*. DONG (2007)

- **Inhibidores no enzimáticos (furanonas)**

Son compuestos químicos que mimetizan las señales de *quorum sensing*, tienen un tamaño pequeño, son análogos estructurales de las acil homoserin lactonas, de forma que impiden que la molécula señal se una a su receptor, LION *et al.* (2000), (Fig. 15).

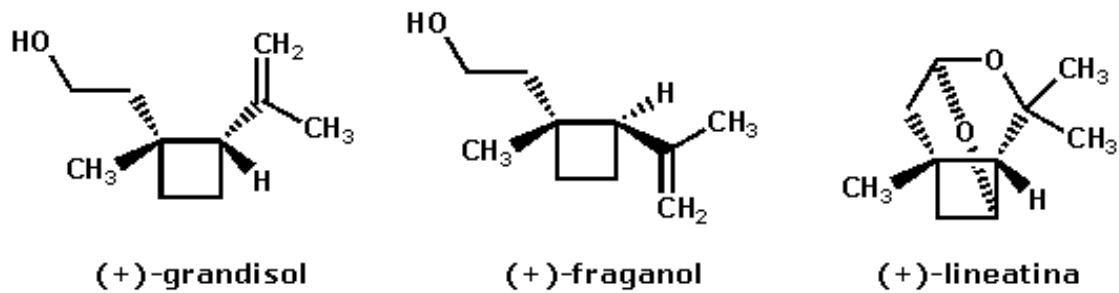


Figura 15. Moléculas de furanonas capaces de inhibir la unión de las acil homoserin lactonas a su receptor.

- **Compuestos químicos que actúan como inhibidores enzimáticos**

Se trata de pequeñas moléculas que actúan como inhibidores enzimáticos. Uno de estos compuestos es el [Triclosan](#); que es capaz de inhibir la enoil-ACPO reductasa, cuyo producto es fundamental en la biosíntesis de las acil homoserin lactonas.

- **Mecanismos basados en acil homoserin lactonas**

Se trata de enzimas del grupo de las [metalohidrolasas](#), a la que también pertenecen las enzimas β -lactamasas. Su función es hidrolizar el [anillo de lactona](#) de las acil homoserin lactonas (Fig. 16).

Este mecanismo interfiere en los sistemas de quórum sensing de bacterias gram negativas, pero no afecta a las gram positivas que tienen [oligopéptidos cíclicos](#) como moléculas autoinductoras.

- **Mecanismos basados en las acil homoserin lactona acilasas**

Estas enzimas catalizan la hidrólisis del [enlace amida](#) de las acil homoserin lactonas dando como productos de reacción el núcleo de homoserin lactona y la cadena lateral correspondiente, (Fig. 16).

- **Mecanismos basados en paraoxonasas**

Son un grupo de enzimas PON1, PON2 y PON3 que poseen actividad lactonasa/[esterasa](#). Estas enzimas están muy conservadas en mamíferos y tienen importantes funciones fisiológicas, tales como el metabolismo de drogas, o la detoxificación de organofosfatos. Estas enzimas catalizan la hidrólisis del anillo de homoserin lactona, (Fig. 16), [HORMIGO \(2009\)](#).

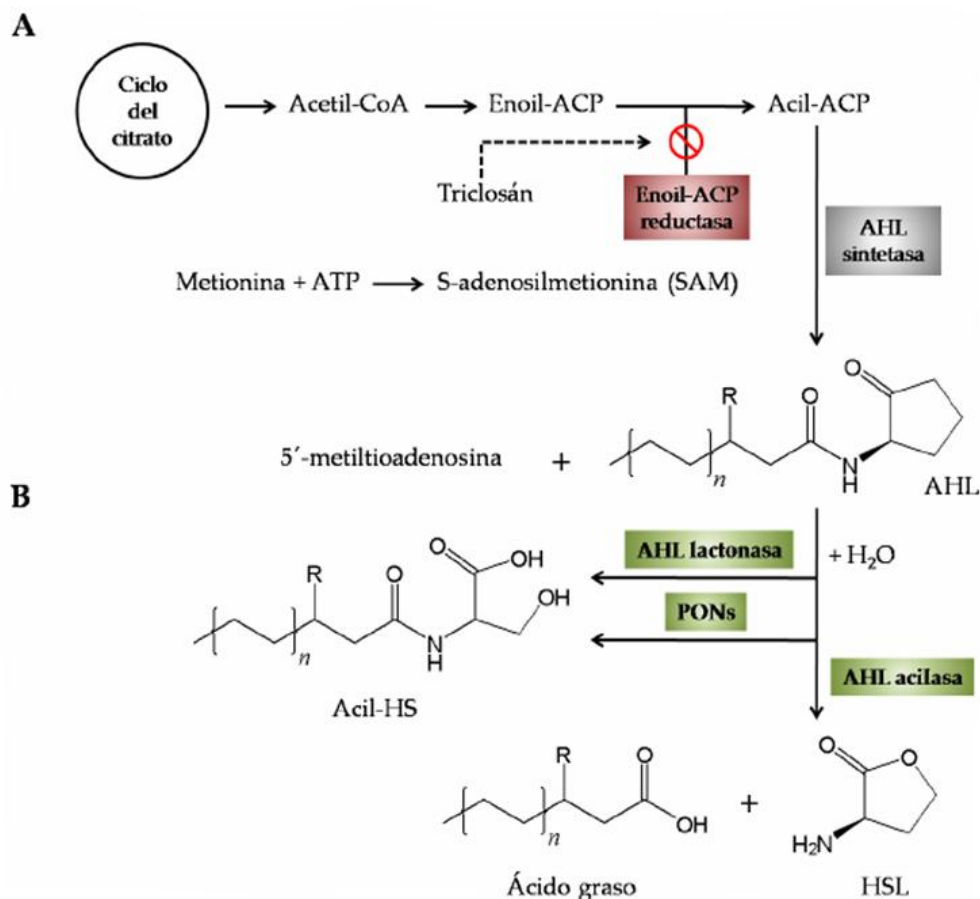


Figura 16. Mecanismos enzimáticos de *quorum quenching*. HORMIGO (2009).

BIBLIOGRAFIA

- Derengowski L.S., De-Souza-Silva, C., Braz, S.V., Mello-De-Sousa, T.M., Bao, S., Kyaw, C.M. y Silva-Pereira, I. 2009. Antimicrobial effect of farnesol, a *Candida albicans* *quorum sensing* molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8:13. doi: 10.1186/1476-0711-8-13.
- Dong, Y.H., Wang, L.Y. y Zhang, L.H. 2007. *Quorum quenching* microbial infections, mechanisms and implications. *Philos. Trans. R. Soc. London. B. Biol. Sci.*, 362: 1201-1211.
- Fuqua, C.; Winans, S C. 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.
- Hormigo, F. 2009. Caracterización del centro activo de las acilasas de *Streptomyces lavendulae* y *Actinoplanes utahensis*. Búsqueda de nuevas actividades e inmovilización. Tesis Doctoral, Madrid, 2009.

- Lyon, G.J., Mayville, P., Muir, T.W. y Novick, R.P. 2000. Rational design of a global inhibitor of the virulence response in *Staphylococcus aureus*, based in part on localization of the site of inhibition to the receptor-histidine kinase. *AgrC. PNAS*, 97: 13330-13335.
- Nealson, K.H. y Hastings, J.W. 1979. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiological Reviews*, 43(4) 496-518.
- Marquina, D. Y Santos, A. 2010. Sistemas de *quorum sensing* en bacterias. *Reduca (Biología). Serie Microbiología*, 3(5): 39-55.
- Mc Alester., O'Gara, F y Morrissey J. P. 2008. Signal-mediated interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Journal of Medical Microbiology*, 57: 563-569.
- Miller, M.B., Skorupski, K. Lentz, D.B., Taylor, R.K. y Bassler, B.L. 2002. Parallel *quorum sensing* systems converge to regulate virulence in *Vibrio cholerae*. *Cell*. 110, 303-314.
- Nackerdien, Z.E., Keynan, A., Bassler, B., Lederberg, J. y Thaler, D. 2008. *Quorum sensing* influences *Vibrio harveyi* growth rates in manner not fully accounted for by the marker effect of bioluminescence. *Plos one.*, 3(2): e1671. doi:10.1371/journal.pone.0001671
- Otero Casal, A.M., Muñoz Crego, A.; Bernardez Hermida, M.I. y Fabregas Casal, J. 2005. *Quorum sensing*: El lenguaje de las bacterias. Editorial Acribia. Zaragoza, España. 120 pp.
- Parsek, M. y Greenberg, E.P. 2005. Sociomicrobiology: the connections between *quorum sensing* and biofilms. *Trends in Microbiology*, 13(1) 27-32
- Waters, C. and Bassler, B. L. 2005. *Quorum sensing*: Cell to Cell Communication in Bacteria. *Annual Reviews and Cellular Developmental Biology*, 21: 319-346.
- Weber, K., Sohr, R., Schulz., B. Fleischhacker, M., y Ruhnke, M. 2008. Secretion of E,E-Farnesol and Biofilm formation in Eight different *Candida* Species Antimicrobial. *Agents and Chemotherapy*, 52: 1859-1861.
- Zhang, G.P. and Dong, Y.H. 2004. *Quorum sensing* and signal interference, diverse implications. *Molecular Microbiology*. 53, 1563-1571.

Recibido: 8 julio 2010.

Aceptado: 14 noviembre 2010.