

EN LAS REDES DE LA REGULACIÓN BACTERIANA

Raquel Doña Díaz

El estudio de las bases moleculares de la vida se ha visto impulsado en los últimos años por el avance de las nuevas técnicas (genómica y proteómica), así como por el empleo de diferentes modelos de estudio, destacando siempre el uso de microorganismos. Dentro de todos estos estudios, se está prestando especial atención al conocimiento de las distintas reacciones que forman la red que regula el comportamiento de un determinado organismo, ya que una vez se conocen ciertas características (por ejemplo, la producción de antibióticos por parte de una bacteria) resulta de interés conocer en qué condiciones se produce para optimizar la obtención de este compuesto.

En cuanto al estudio de microorganismos, en los últimos años ha aumentado el interés por el control biológico de enfermedades en plantas, el cual implica el uso de microorganismos beneficiosos como hongos o bacterias para controlar una gran variedad de patógenos vegetales. Actualmente, se conocen cuatro mecanismos generales de control biológico: competición por los nichos y nutrientes (colonización microbiana de la rizosfera), predación (producción de enzimas líticas que permiten atacar a patógenos), antibiosis (producción de metabolitos secundarios, como compuestos volátiles, sideróforos, antibióticos, etc.) y la inducción de las defensas de la planta (resistencia sistémica inducida o ISR). Así, los estudios actuales usan este modelo de estudio para conocer la intrincada red de regulación y, como modelo de estudio, se está profundizando en la producción de antibióticos.

Se ha demostrado que el principal mecanismo de regulación de la producción de antibióticos está mediada por «quorum sensing» (QS). El QS es un mecanismo de comunicación entre las bacterias que permite detectar el número de células de su propia población gracias a la percepción de unas moléculas señales (autoinductores) y, así, regular la expresión de un conjunto de genes especializados en respuesta a la densidad de sus poblaciones (ver *Encuentros en la Biología* n° 63 y 68). En general, las bacterias Gram-negativas usan N-acil-homoserina lactonas (AHLs) como autoinductores, y las bacterias Gram-positivas utilizan oligopéptidos para comunicarse, y aunque la naturaleza de las señales químicas, los mecanismos de transmisión de señales, y los genes dianas controlados por sistemas de QS difieren, en cada caso la capacidad para

comunicarse con otros permite a la bacteria coordinar la expresión de sus genes, su fisiología y también el comportamiento de toda la comunidad (Miller y Bassler, 2001. *Ann. Rev. Microbiol.*, **55**: 165-199). Bajo ciertas circunstancias, la actuación colectiva de las bacterias es más eficiente que si las bacterias actuaran individualmente, como por ejemplo, a la hora de atacar a otros organismos, producir una elevada concentración de metabolitos, o para la supervivencia mediante la generación de distintos tipos celulares con diferentes capacidades para adaptarse a los cambios ambientales (Shapiro, 1998. *Ann. Rev. Microbiol.*, **52**: 81-104).

En el sistema de QS, se encuentran implicadas dos proteínas pertenecientes a la familia de reguladores de respuesta. Una primera proteína codifica una sintasa, que produce la molécula señal o autoinductor cuando es activada por distintos estímulos ambientales que, generalmente, suelen ocasionar estrés bacteriano. Cuando la población bacteriana aumenta, el nivel de autoinductor se incrementa, y como es una molécula pequeña puede incorporarse de nuevo al interior celular y forma un complejo con una segunda proteína, un regulador transcripcional, y activa la transcripción de los genes encargados de producir bioluminiscencia, exoenzimas, o antibióticos, como en el caso de *Pseudomonas*.

En la producción de antibióticos de la familia de las fenacinas, otros sistemas de regulación, que actúan a un nivel más general, son los determinados sistemas globales de regulación que también intervienen en la producción de metabolitos secundarios. En algunas cepas de *Pseudomonas fluorescens*, la expresión de antibióticos como 2,4-diacetil-floroglucinol, pioluteorina y pirrolnitrina, está regulada por el sistema global de regulación *gacS* y *gacA*. Estos sistemas de regulación global funcionan mediante diferentes estímulos ambientales, que son recogidos por la proteína de membrana GacS, que a su vez estimula a GacA, que es una proteína quinasa que interviene en múltiples procesos, y que incluye entre sus acciones la propia regulación de los sistemas de QS (Ching-A-Woeng et al. 2000. *MPMI* **13**: 1340-1345).

Una tercera vía de regulación son los llamados sistemas globales de respuesta a estrés, que también intervienen en la regulación de los sistemas QS. Generalmente, determinados genes recogen las señales que indican una situación de estrés bacteriano (presencia de sustancias fruto de su

actividad metabólica, estímulos climáticos, etc.) y comienzan la inducción de la transcripción de algunos genes que a su vez regulan otros dando lugar a una cascada de inducción génica, para producir una proteína (una AHL-sintasa en este caso, o productora de autoinductores) que será la que actúe sobre el sistema QS, induciendo la síntesis de antibióticos.

Finalmente, existe otro sistema de regulación de la producción de metabolitos secundarios, el factor RpoS, el cual está implicado en la regulación de la expresión de unos 30 genes que funcionan durante o en la transición de la fase estacionaria. Se ha demostrado que RpoS afecta a la producción de pioluteorina y 2,4-diacetilfloroglucinol y a la actividad de control biológico en *P. fluorescens*. Existen evidencias de que *rpoS* está regulado directamente tanto por el sistema de QS como por

los componentes reguladores *gacS/gacA*.

El descubrimiento de nuevos antibióticos producidos por bacterias que puedan aplicarse como agentes de biocontrol es constante, y comprender cómo se regula la expresión de estos productos es esencial para el desarrollo de una agricultura ecológica, cada vez más demandada, evitando así la utilización de sustancias químicas para controlar enfermedades de las plantas que puedan ser perjudiciales para los seres vivos y el ambiente. Sin embargo, desenmarañar la red de los procesos, hasta ahora conocidos, que están implicados en la regulación de la producción de antibióticos es un proceso arduo que está siendo llevado a cabo por los investigadores y que, con la presencia de herramientas como la genómica funcional, terminarán por ser desentrañados, aunque la red...cada vez es más compleja.

ACUPUNTURA Y SISTEMAS MODULADORES DEL DOLOR

José Carlos Dávila

La acupuntura es una técnica terapéutica usada ampliamente para aliviar ciertos síntomas asociados con muchas enfermedades, y que consiste en la inserción de delgadas agujas en la piel en determinados puntos anatómicos del cuerpo denominados '**puntos de acupuntura**' (el nombre de acupuntura deriva de las palabras latinas *acus*, aguja, y *pungue*, penetrar). La acupuntura es una de las prácticas médicas más antiguas que se conoce, cuyo origen se remonta a unos 5.000 años. Se cree que la acupuntura se originó en China, desde donde se extendió hasta Occidente.

De acuerdo con las teorías de la medicina tradicional china, el cuerpo humano tiene más de 2.000 puntos de acupuntura, clasificados en 14 grupos separados. A la línea imaginaria que conecta los puntos de cada grupo se denomina '**meridiano**'. Hay, por tanto, 14 meridianos, 12 de los cuales se encuentran a ambos lados del cuerpo (son bilaterales) mientras que los dos restantes se encuentran en la línea media (uno delante y otro detrás, figura 1). Según la medicina tradicional china, estos meridianos conectan los puntos de acupuntura de la superficie del cuerpo con los órganos internos, formando unas vías o canales a través de las cuales fluye la energía vital (denominada '**Qi**') por todo el cuerpo. Un desequilibrio en el flujo del Qi puede ser la causa de las enfermedades, las cuales pueden ser tratadas introduciendo las agujas en esos canales, a través de los puntos de acupuntura, y así corregir los

desequilibrios.

Esto es aproximadamente en qué consiste la acupuntura según la medicina tradicional china. Creamos o no en el Qi, lo cierto es que numerosos estudios han documentado los efectos beneficiosos de la acupuntura, especialmente en el alivio del dolor, aunque en ningún caso se haya explicado de forma completamente satisfactoria cómo funciona la acupuntura en el contexto de la medicina occidental, o lo que es lo mismo, cuáles son las bases anatómicas de esta técnica milenaria.

Muy recientemente ha sido publicada en la prestigiosa revista *Trends in Neurosciences* una revisión sobre los efectos de la acupuntura en los sistemas endógenos de control del dolor, donde se pone de manifiesto la relación que existe entre esta práctica terapéutica (y en general la estimulación eléctrica periférica) y la analgesia mediada por opioides internos (Ji-Sheng Han, TINS, 26: 17-22; 2003).

Como es bien sabido, la percepción del dolor se origina normalmente por la estimulación de terminaciones nerviosas desnudas, que actúan de nociceptores, localizados en la piel y tejidos profundos. A partir de aquí, las señales nociceptivas son conducidas al sistema nervioso central a través de delgadas fibras nerviosas (axones mielínicos finos - fibras Ad- y amielínicos - fibras C) que establecen sinapsis con neuronas localizadas en el asta dorsal de la médula espinal. Las conexiones de las fibras nociceptivas sobre las células de la