

18 DE SEPTIEMBRE DE 09

Aminoácidos zurdos ayudan en la adaptación de las bacterias

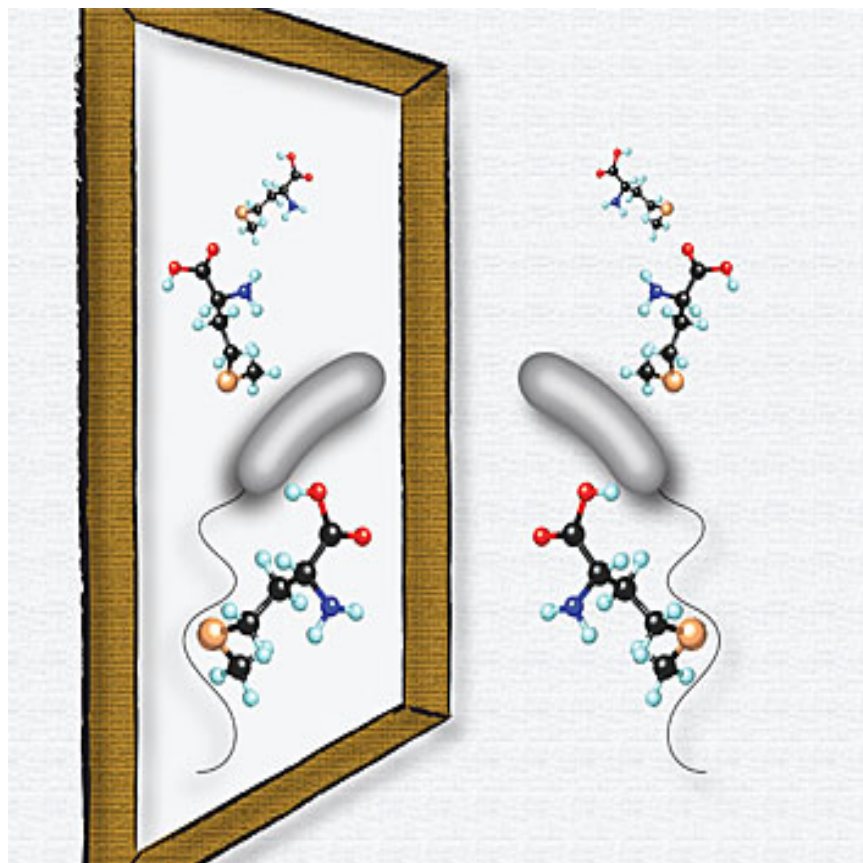


Image Title: Muchas bacterias producen varios D-aminoácidos (imágenes especulares de los L-aminoácidos más comunes) para gobernar los procesos químicos de sus paredes celulares. La ilustración muestra las imágenes especulares de L y D-metionina con *Vibrio cholerae*, la bacteria que causa el cólera. - Hue Lam

Los interiores de las células están inundados con aminoácidos, que son los ladrillos de construcción químicos esenciales de la vida. Pero si se invierte

una de estas moléculas, de modo que se transforme en una imagen especular de su forma anterior, la célula lo notará. Nueva investigación de científicos del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) indica que en el mundo de los aminoácidos que en su mayoría es “izquierdo”, las versiones “derechas” de algunas de estas moléculas actúan como señales que pueden estimular la adaptación de las bacterias a cambios en las condiciones ambientales.

Los aminoácidos son más conocidos como los ladrillos de construcción de las proteínas, que a su vez forman la maquinaria biológica de todas las células. Los 20 aminoácidos que componen las proteínas consisten en cuatro racimos de átomos que se ramifican desde un átomo de carbono central, como los dedos de una palma. Estas cadenas laterales químicas pueden estar ordenadas en sentido horario o antihorario –orientaciones que los químicos llaman “D” y “L”–. Al igual que las manos izquierda y derecha, un D-aminoácido tiene exactamente los mismos “dedos” que su contraparte L, pero es una imagen especular.

Esta diferencia es biológicamente crucial, dado que los aminoácidos actúan recíprocamente con moléculas que son muy sensibles y sólo pueden reconocer una de las dos orientaciones. En el mundo biológico, casi siempre es la forma L. Nadie sabe bien por qué los D-aminoácidos son escasos, pero una posibilidad es que un evento aleatorio estableció la tendencia hacia esta orientación hace mil millones de años, en el antepasado común de la vida moderna.

El investigador del HHMI, Matthew Waldor, y sus colegas encontraron que ciertas bacterias convierten aminoácidos específicos en formas D cuando deben ralentizar el crecimiento. Cuando estos D-aminoácidos se liberan en el ambiente, cambian la manera en que las bacterias cercanas construyen sus membranas celulares. Waldor y sus colegas publicaron sus resultados en el número del 18 de septiembre de 2009, de la revista *Science*.

El laboratorio de Waldor en el Hospital Brigham and Women’s estudia microorganismos que causan enfermedades en el aparato gastrointestinal humano. Casi todas esas bacterias, entre las que se encuentran las que causan el cólera, *Vibrio cholerae*, tienen forma de bastones doblados. El equipo de Waldor había estado tratando de satisfacer su curiosidad sobre si esta forma común tiene alguna relación con la virulencia de los microbios, buscando mutaciones génicas que harían que estas bacterias asumieran formas distintas. Eventualmente, encontraron que las bacterias que llevaban una mutación en un gen llamado *mrcA* tenían forma de bastón y de esferas.

El *Vibrio cholerae* comienza la vida con un período de crecimiento exponencial, después deja de crecer y se hace estacionario antes de comenzar a dividirse otra vez. La cepa mutante de cólera con la que el grupo se había tropezado parecía ser cólera bastón doblado normal durante su fase de crecimiento exponencial, pero se hacía esférica en la fase estacionaria. Waldor y sus colegas se sorprendieron al descubrir que las bacterias parecían liberar alguna sustancia en su propio ambiente que activaba este cambio de

forma.

Las bacterias están protegidas por una pared celular hecha de un polímero fuerte y elástico llamado peptidoglicano que determina la forma de una bacteria. La inserción de elementos adicionales del polímero permite que una célula se amplíe, e inversamente, cuando una célula deja de crecer, puede enlentecer la síntesis de peptidoglicano para conservar recursos. Waldor dice que los investigadores han estado intrigados por mucho tiempo por la regulación de la producción y el ensamblaje de peptidoglicano, porque estos procesos ocurren en el exterior de las membranas internas, lejos del compartimiento principal de la célula –el citoplasma– donde residen casi todos los factores reguladores.

Cuando el equipo se dio cuenta de que su cambiante mutante del cólera podría ofrecer pistas sobre cómo se regula la síntesis de peptidoglicano, reenfocaron su investigación y se propusieron identificar el factor que activaba el cambio de forma. Comenzaron observando detenidamente el tipo de moléculas que flotaban en el medio de cultivo de las células, y descubrieron la presencia de algunos aminoácidos inusuales: las formas D de los aminoácidos metionina y leucina.

Encontraron que las bacterias del cólera utilizan una enzima llamada racemasa para crear grandes cantidades de D-metionina y de D-leucina a partir de sus contrapartes L. El equipo encontró que la racemasa habita el espacio periplásmico de la célula, que es el espacio entre las membranas internas y externas. La racemasa comienza a sintetizar D-aminoácidos cuando la célula para de crecer. Los D-aminoácidos entonces alertan a las proteínas de construcción de la pared celular para que disminuyan la producción de peptidoglicano, dado que la demanda ha disminuido.

El equipo construyó una mutante que no produce la racemasa, y por lo tanto no podía fabricar los D-aminoácidos. Así que cuando dejaron de crecer, sus paredes continuaron expandiéndose. Tienen más cadenas de peptidoglicano –pero más débiles–, lo que hace que las células sean unas 20 veces más frágiles que las células normales con forma de bastones. Waldor dice que esto indica que los D-aminoácidos sirven como control de la producción de peptidoglicano. “Nuestro trabajo sugiere que esto es un nuevo mecanismo [regulador] fundamental”, dice.

La importancia de los D-aminoácidos no termina allí, agrega Hubert Lam, quien es co-autor e investigador postdoctoral en el laboratorio de Waldor. Después de examinar las bacterias del cólera, el equipo buscó los efectos de los D-aminoácidos en otras especies. Utilizaron *Bacillus subtilis*, que es una bacteria comúnmente estudiada que está lejos de *V. cholerae* en el árbol evolutivo. Encontraron evidencia de que la presencia de D-aminoácidos también redujo la producción de peptidoglicano en *B. subtilis*. Especulan que los D-aminoácidos pueden actuar como moléculas de señalización entre las células individuales de *B. subtilis* en una población.

“Los D-aminoácidos parecen ser producidos cuando las bacterias están con otras bacterias”, dice Lam. La adición de D-aminoácidos a los cultivos *B. subtilis* en crecimiento parece detener el crecimiento de sus paredes celulares, lo que sugiere que las moléculas pueden servir como una clase de freno para el crecimiento de la población. A medida que una población se amplía, las bacterias pueden liberar D-aminoácidos esencialmente para comunicarse su presencia y para que la población en su conjunto disminuya el crecimiento para evitar consumir demasiado rápidamente los limitados recursos.

El equipo dice que todavía queda mucho por aprender. Si bien está claro que los D-aminoácidos afectan la estructura de la pared celular, los mecanismos moleculares involucrados todavía tienen que ser resueltos. Además, hay mucho por aprender sobre la posible función de los aminoácidos en la señalización entre individuos –o incluso entre distintas especies–. Según Lam, “la cantidad desmedida de D-aminoácidos que son producidos es muy inesperada”. Dice que el producir tanto de cualquier cosa toma mucha energía, así que debe ser evolutivamente importante.