

¿CONVERSAN LAS BACTERIAS?

*Comunicación efectuada
por el Académico Titular Dr. Marcelo A. Dankert
en la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires,
en la sesión plenaria del 21 de diciembre de 2009*

¿CONVERSAN LAS BACTERIAS?

Dr. MARCELO A. DANKERT

Parece sorprendente hablar de conversación entre bacterias, cuando es obvio que carecen de boca, orejas, capacidad para emitir sonidos, etc., etc. Sin embargo, estudios recientes revelan que el sistema de comunicaciones entre bacterias está resultando asombrosamente complejo y preciso.

Naturalmente no se trata de un sistema oral sino de otros, de complejidad y precisión inesperadas.

Ya desde los comienzos de la microbiología, a fines del siglo XIX, llamó la atención la forma en que las bacterias, en general, crecían en un medio salino controlado (medio mineral mínimo con un nutriente determinado). En la Fig. 1a se muestra una curva de crecimiento clásica, en la que se representa el número de bacterias, o la turbidez, del medio de cultivo, en función del tiempo. Se pueden observar tres, o cuatro, períodos característicos o fases. Nada pasa en los primeros momentos, o período de **latencia**, luego las bacterias

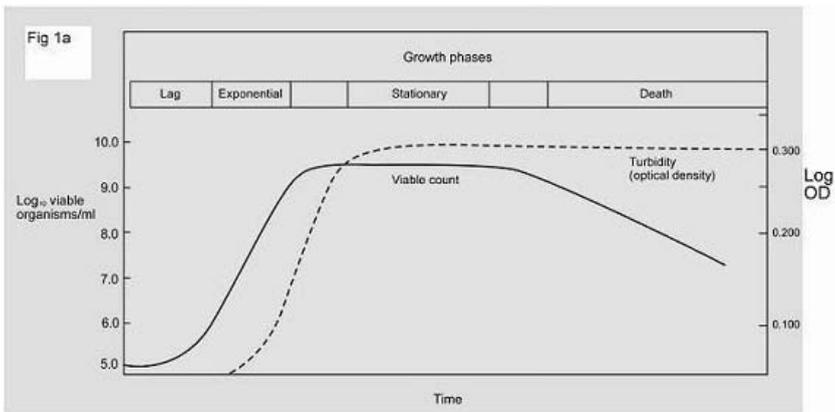


Fig. 1a

comienzan a crecer, haciéndolo en forma **exponencial**, hasta llegar a detener su desarrollo, por haber consumido el nutriente presente, en lo que se llama fase **estacionaria**. Finalmente el número de bacterias decrece por muerte (si se miden bacterias viables), o la opacidad del medio no varía más (pues los “cadáveres bacterianos” también absorben luz). Ya en estos primeros estudios sorprendió que si se tomaban muestras del cultivo en fase **exponencial**, o a principios de la **estacionaria** y se iniciaba un nuevo cultivo, el período de **latencia** se repetía, a pesar de provenir de un cultivo en plena actividad. Se pensó, entonces, que en ese medio inicial algún compuesto se habría originado, que inhibiría el crecimiento bacteriano y debía, previamente, ser destruido por las bacterias en crecimiento. Se repitió entonces el experimento pero agregando al nuevo cultivo cantidades crecientes de “medio viejo” centrifugado, libre de bacterias, es decir “medio usado” (sobrenadante). Se observó (Fig 1b), que si bien pequeñas cantidades agregadas no suprimían el período de **latencia**, cantidades mayores estimulaban significativamente el desarrollo bacteriano (viabilidad). Este resultado hizo pensar que las bacterias producían algo que liberaban al medio y que estimulaba el desarrollo. Estudiaron entonces la duración del período de **latencia** en función del tamaño del inóculo, es decir del número de células

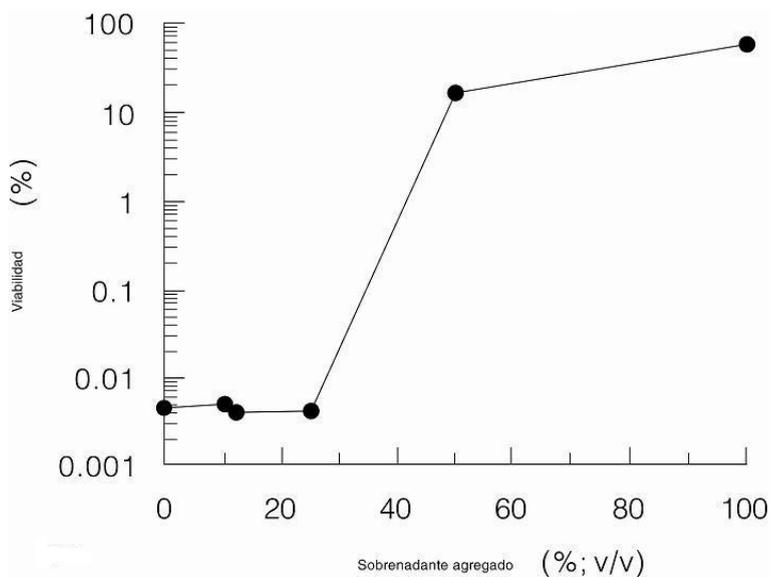


Fig. 1b

sembradas tanto en el medio mínimo en uso tal cual (círculos negros, Fig. 1c), como suplementado con cantidades iguales de “medio usado” (cuadrados, Fig. 1c). Resultó obvio y sorprendente que el “medio usado” contenía **algo** que estimulaba el crecimiento celular.

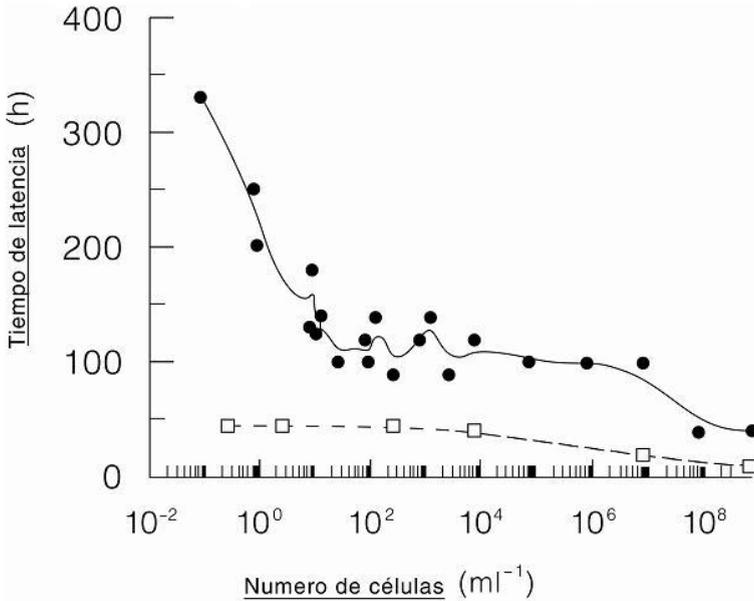
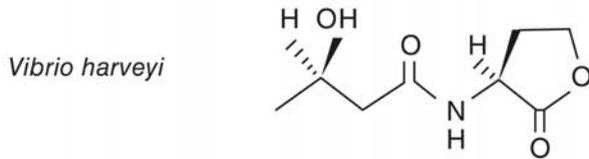


Fig. 1c

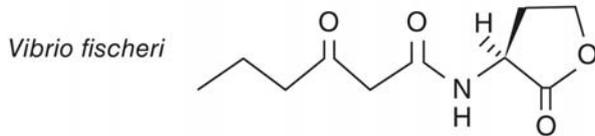
Estudios de este tipo se llevaron a cabo con infinidad de bacterias y condiciones y se estudió la naturaleza del o de los factores que estimulaban el crecimiento. Se utilizaron los dos grandes grupos en que se clasifican las bacterias, gram positivos (gram +) y gram negativos (gram -), definidos por su capacidad de teñirse, o no, en ciertas condiciones, con el colorante Violeta de Genciana (o Violeta Cristal). Este procedimiento fue diseñado ya en los primeros tiempos de la microbiología, en 1884, por el microbiólogo danés Hans Christian Gram, de ahí su nombre. Además, las bacterias gram negativas se caracterizan por poseer una cubierta doble, o doble membrana, en tanto que las gram positivas sólo tienen una, aunque de mayor espesor.

En los casos mostrados en la Fig. 1, se utilizó un gram positivo, *Micrococcus luteus*, y el factor de crecimiento resultó ser una pequeña proteína, un péptido. Pero en muchos otros casos los activadores

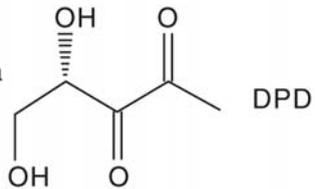
N-(3-hydroxybutanoyl)-L-homoserine lactone (HBHL)



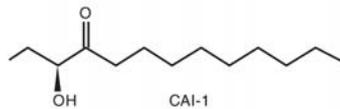
N-(3-oxohexanoyl)-L-homoserine lactone (OHHL)



4,5-dihidroxi-2,3-pentane-diona



3-hidroxitridecanona



Streptococcus aureus

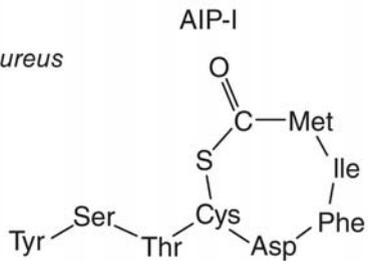


Tabla 1

resultaron ser de estructura relativamente sencilla (Tabla I). Consisten principalmente en derivados de la homoserina, un aminoácido similar a los componentes habituales de las proteínas, pero ciclado sobre sí mismo en forma de lactona, y substituido en su grupo amino por un grupo ácido: en el primer caso por el ácido 3-hidroxi-butanoico (HBHL). Este compuesto es producido por la bacteria *Vibrio harveyi*. En el segundo ejemplo el substituyente es un poco más complejo: 3-oxihexanoico y el producto resultó llamarse 3-(oxihexanoil)-L-homoserina lactona (OHHL). Lo produce otro vibrio, el *Vibrio fischeri*. Y así muchos otros compuestos. La pregunta ahora es ¿cómo actúan estos compuestos?

En realidad, lo que llamó la atención a muchos investigadores fue la capacidad de producir luz que tenían muchos seres vivos. Y al estudiar un pequeño calamar (*Euprymna scolopes*) que vive en las playas de Hawai, se observó que los órganos productores de luz eran en realidad pequeñas bolsitas, o vesículas, saturadas de bacterias, *Vibrio fischeri*, en este caso. Esta bacteria es muy común en aguas marinas, pero en esas condiciones no emite luz. Un investigador, H. W. Hastings, decidió estudiar el tema.

El fenómeno estrictamente ya se conocía, pues las luciérnagas (un insecto masticador o coleóptero) ya habían sido estudiadas, y la substancia emisora de luz, la luciferina, caracterizada como una proteína, así como la enzima, la luciferasa, que, en presencia de oxígeno le permitía emitir luz. Hastings observó que tanto la producción de luz como la cantidad de luciferasa no acompañaban el crecimiento exponencial de las bacterias, sino que más bien disminuía un poco, para aumentar bruscamente en la zona exponencial tardía (Fig. 1a). Y pudo calcular que en vida libre, en el mar, había menos de 100 bacterias por mililitro, en tanto que en las vesículas del simbiote llegaban a 10^{11} células/ml y recién entonces emitían luz.

Otro grupo de investigadores consideró que este retardo en producir luz se debía a la presencia de un inhibidor que con el tiempo se destruía. Pero en 1966 Hastings y colaboradores demostraron que se trataba de una **autoinducción**, y al agente se lo llamó **inductor o autoinductor**.

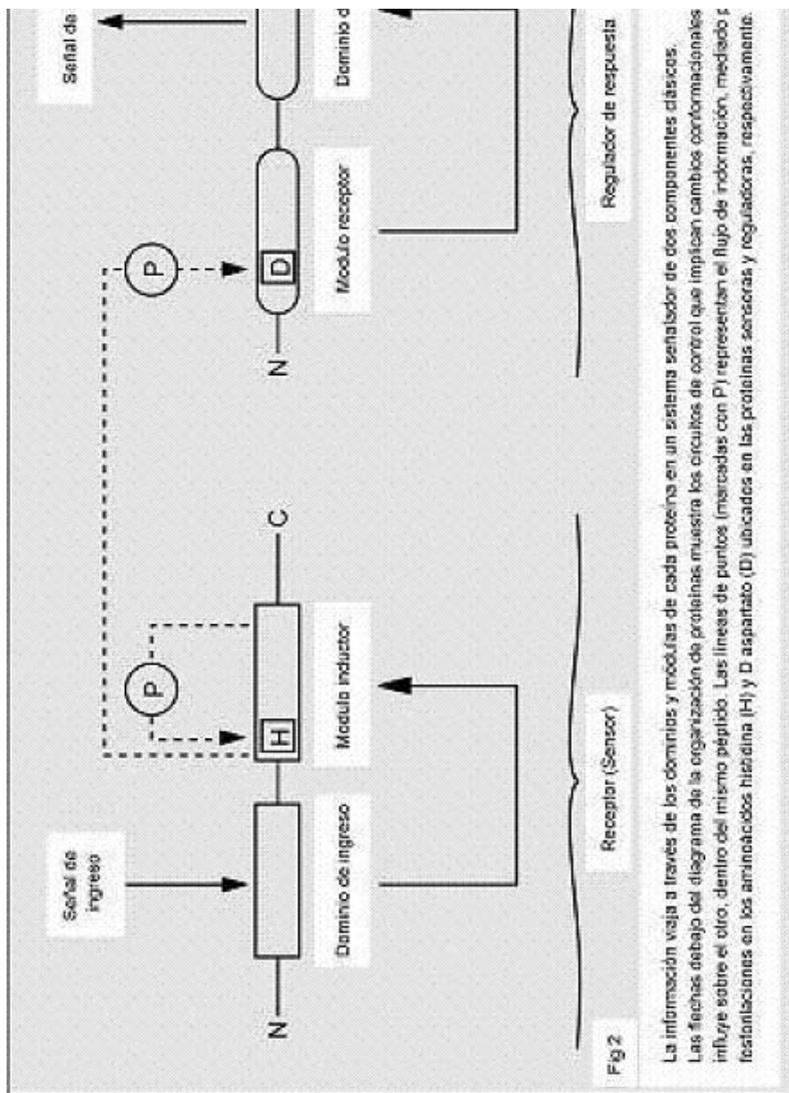
En 1980 se aclara la estructura del inductor que resultó ser una acil homoserina lactona (Tabla I, OHHL). Hastings resuelve entonces clonar, es decir, ubicar a los genes responsables de su síntesis, dentro del cromosoma bacteriano del *V. fischeri*. Esta operación se realiza cortando el ácido desoxiribonucleico (ADN) del mismo en pequeños trocitos, e incorporando los distintos fragmentos en una

cepa conocida, *Escherichia coli*, en este caso. Y tiene la enorme fortuna de que todos los genes responsables se hallaran juntos, en el mismo fragmento, y por lo tanto se pudieran expresar en un “huésped” extraño, el *Escherichia coli*.

Pero antes de continuar se tiene que entender como funciona un **sistema de dos componentes**, que, básicamente, es el mecanismo molecular encargado de transmitir información.

En la Fig. 2 se muestran esquemáticamente dos proteínas, una **receptora** y otra **reguladora**. En ambas se indica el extremo terminal amino (N), y el carboxílico (C). Ambas proteínas están integradas por regiones especiales, o módulos, y dentro de los módulos se destaca la presencia del aminoácido **histidina (H)** y del aminoácido **aspartato (D)**. En este caso la información se transmite a través de fosforilaciones y desfosforilaciones (Introducción y /o transferencia de un grupo fosfato (P) en dichos aminoácidos). Y estos procesos implican cambios **conformacionales**, es decir, de forma, en las proteínas involucradas. De este modo la información viaja de una proteína a la otra, que precisamente por ese cambio conformacional adquiere alguna propiedad particular, por ejemplo, una actividad catalítica, enzimática, característica.

La Fig. 2 muestra también lo que se ha llamado un **sistema de dos componentes** clásico; pero puede haber más componentes transfiriendo información con mecanismos similares. El sistema consta básicamente de dos proteínas: la **receptora**, que recibe el mensaje, y la **reguladora**, que lo transmite al blanco correspondiente. La receptora en este caso es una histidina quinasa, que, ante una señal dada, es capaz de autofosforilarse, es decir, de adquirir un grupo fosfato proveniente del trifosfato de adenosina (ATP) (no representado), en el aminoácido histidina (H) que contiene. Pero esa unión fosfato-histidina es muy lábil e inmediatamente transmite el grupo fosfato al aminoácido aspártico (D) de la proteína reguladora. Pero esta unión fosfato-aspártico provoca un cambio conformacional y adquiere una actividad enzimática específica, que estaba latente. Las flechas debajo del diagrama de la organización de las dos proteínas representan los circuitos de control que implican los cambios conformacionales mencionados, en los que un dominio influye sobre el otro dentro del mismo péptido (o proteína). Las líneas de puntos (marcadas con (P)) representan el flujo de información mediado por fosforilaciones y desfosforilaciones en los aminoácidos histidina (H) y aspartato (D) ubicados en las proteínas sensoras y reguladoras, respectivamente. Las señales de ingreso y de salida son específicas de cada sistema.



La información viaja a través de los dominios y módulos de cada proteína en un sistema señalador de dos componentes clásicos. Las flechas debajo del diagrama de la organización de proteínas muestra los circuitos de control que implican cambios conformacionales influye sobre el otro, dentro del mismo péptido. Las líneas de puntos (marcadas con P) representan el flujo de información, mediado por fosforilaciones en los aminoácidos histidina (H) y D aspartato (D) ubicados en las proteínas sensoras y reguladoras, respectivamente.

Fig. 2

Estos sistemas de dos componentes son característicos de bacterias y las señales de ingreso como de salida pueden ser de lo más variadas: los cambios conformacionales y de actividad pueden ser causados por toda una gama de substancias.

A esta altura tal vez convenga recordar que las proteínas se sintetizan en tres etapas: en la primera, sobre el **ADN correspondiente** a un determinado **gen**, una enzima llamado ARN polimerasa, copia una réplica del mismo, en una operación que recibe el nombre de **transcripción**, pero la copia es en forma de ARN (ÁcidoRiboNucleico), llamada **ARN mensajero**, pues es el encargado de llevar la información de la secuencia proteica al ribosoma, la partícula sobre la cual, en una segunda etapa, se sintetizará la proteína, pues recibirá a otro ARN más pequeño, el **ARN de transferencia**, que lleva el código específico para el aminoácido que transporta. Previamente, un ARN de transferencia especial (llamado de iniciación) ha llevado la información para iniciar el montaje de la proteína a construir (a ese nivel llamado **péptido naciente**). En una tercera etapa y siempre asociado al ARN mensajero (pegado al ribosoma), el aminoácido portado por el ARN de transferencia es transferido al péptido naciente hasta que, en sucesivas transferencias (a partir de ARN de transferencia específicos para cada aminoácido), se complete la información llevada por el ARN mensajero, con lo que finaliza la síntesis y se libera **la proteína codificada en el gen del ADN original**. Se debe destacar que este proceso se puede acelerar o frenar mediante unas proteínas llamadas **reguladoras de la transcripción**, que actúan precisamente a nivel de la síntesis de ARN mensajero activándola o frenándola.

Volviendo a los estudios de clonación realizados por el grupo de Hastings, el fragmento de ADN del *V. fischeri* insertado en *E. coli* resultó contener la información necesaria para producir siete proteínas. A los respectivos genes los llamaron **Lux**, y a las correspondientes proteínas (enzimas), **Lux**, siguiendo la notación convencional. De esta manera Lux I pasó a ser la proteína **inductora** (o receptora), codificada por el gen *LuxI*. Y LuxR pasó a ser la proteína **reguladora**, codificada por el gen *LuxR*. Pero aparecieron además cinco genes que llamaron *LuxA*, *LuxB*, *LuxC*, *LuxD* y *LuxE*. Los genes *LuxA* y *LuxB* resultaron codificar la información para sintetizar las dos proteínas del complejo luciferasa, y *LuxC*, *LuxD* y *LuxE*, codifican las proteínas necesarias para obtener el sustrato de la luciferasa, un aldehído graso de cadena larga, que, en presencia de oxígeno, se oxida al correspondiente ácido y produce luz. Hoy sabemos que el pro-

ducto de la proteína LuxI es la enzima que sintetiza la acilhomoserina lactona OHHL presentada en la Tabla I y, originalmente, bautizada AI (Activator Inducer), por ser el primer eslabón en la producción de luz.

En la Fig. 3 se representa, esquemática y artísticamente, cómo funciona este mecanismo tan complejo. En la parte superior (a), se muestra lo que ocurre en un cultivo de *V. fischeri* en condiciones de baja densidad celular. El cordón representa al ADN, sobre el que se han destacado, con letras mayúsculas, los distintos genes: *LuxR*, donde se produce la proteína reguladora LuxR, que estrictamente es

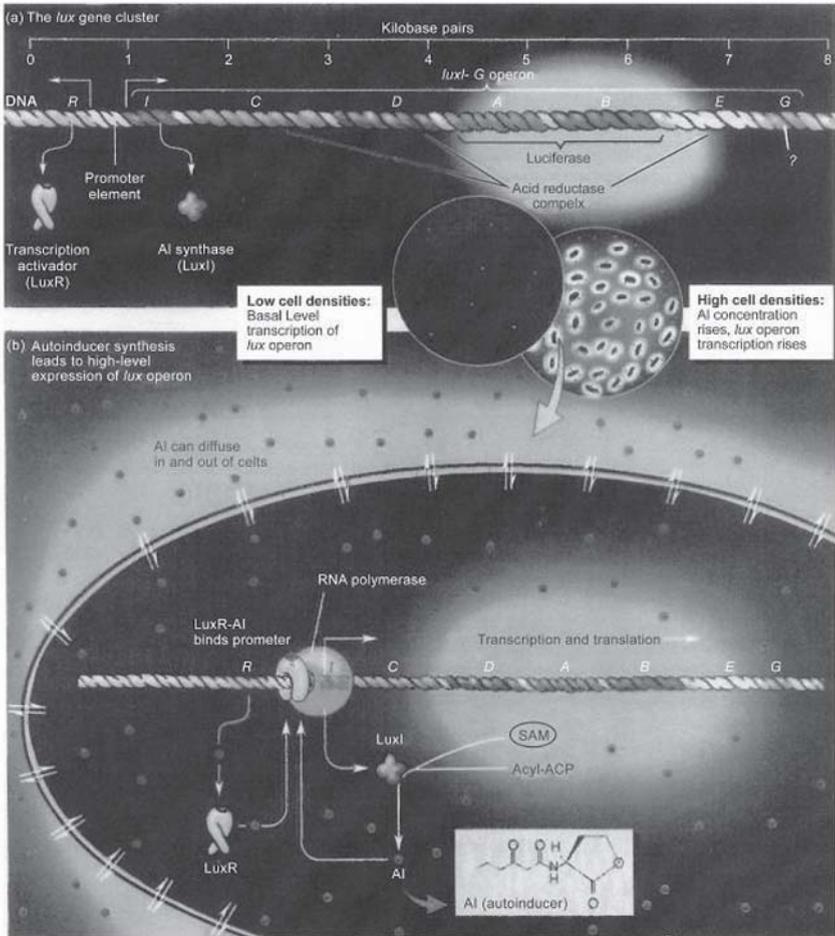


Fig. 3

un regulador de la transcripción; *LuxI*, que codifica y produce Lux I, y los genes *LuxC*, *LuxD*, *LuxA*, *LuxB* y *LuxE* (porque se encuentran en ese orden), responsables de la síntesis de la luciferasa y de su sustrato, como se aclaró más arriba.

Todos los detalles de la síntesis se han omitido y solamente se muestran los genes y sus productos finales. Como ya se mencionó, en la parte superior de la figura 3, (a), se muestra entonces lo que ocurre cuando la **densidad de bacterias es baja**: todos los genes del sistema están en relativo reposo y la producción de la enzima Lux I, que produce el inductor AI, es decir, la acilhomoserina lactona OHHL, ya vista (Tabla 1), es baja. Y la poca que se produce puede pasar a través de la membrana celular y se pierde. Por lo tanto el regulador (o activador) de la transcripción Lux R no funciona y no se sintetizan ni luciferasa ni su sustrato, el aldehído graso. En otras palabras, no se produce luz.

En la parte inferior de la Fig. 3 (b), se muestra en cambio lo que ocurre cuando la **densidad de bacterias es alta**: la cantidad de OHHL, (AI), aumenta pues a la propia producción de la célula se debe agregar la incorporada a través de la doble membrana bacteriana (representada por el doble óvalo con flechitas reversibles para expresar su permeabilidad a AI) producida por la gran cantidad de bacterias externas. Además AI activa a Lux R, con lo que se comienza a activar no solamente la producción de más Lux I (y consecuentemente de AI) sino también de todos los genes involucrados en la producción de luciferasa y de su sustrato, y por lo tanto de luz, casi en forma explosiva, como lo había observado Hastings en sus estudios.

Todo parecía claro, pero ocurren dos cosas. Por una parte, estamos en 1996, tres investigadores Fuqua, Steve Winnans y Greenberg están escribiendo un trabajo de revisión sobre el tema y en la comida de Navidad tratan de explicarle el proceso, que bautizaron **autoinducción**, al cuñado de Winnans, un abogado, que entendió todo perfectamente. Pero repentinamente exclama: ¡pero lo que ustedes están observando es simplemente una decisión por mayoría, las bacterias han obtenido **quórum** y deciden algo! A los investigadores les pareció simpático el latinazgo y adoptaron **la medida de quórum, quórum sensing**, en inglés, para describir este complejo mecanismo, que, ya se verá, resultó bastante más complicado en muchos otros casos.

Por otra parte otro investigador, Gordon Williams, estudiando la producción del antibiótico carbapenem, un tipo de penicilina, en la

bacteria *Erwinia carotovora*, obtuvo varias cepas mutadas que no lo producían. Pero una de ellas sí lo producía si se cultivaba en presencia de *Vibrio fischeri*. ¿Por qué?

Hoy se sabe que *E. carotovora* también produce un autoinductor análogo al de *V. fischeri* y que lo necesita para fabricar la penicilina. En la cepa mutada, defectiva en su producción, lo estaba tomando del *V. fischeri* vecino.

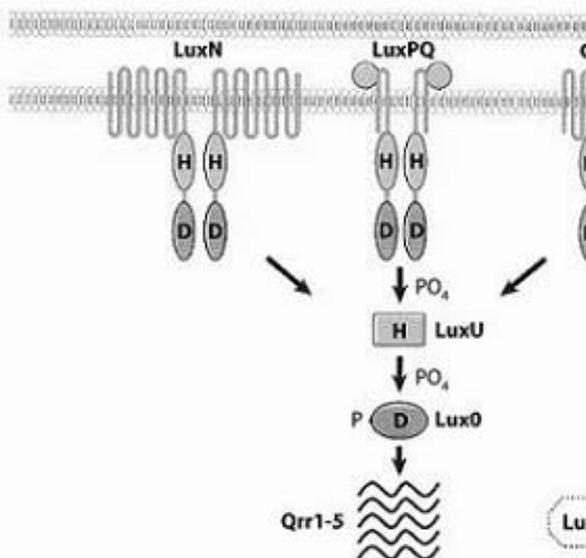
Este sistema de comunicaciones entre bacterias de distintas especies es bastante complejo y sólo vamos a ver con cierto detalle el sistema de otros *Vibrios*, estudiado con gran éxito por el grupo de Bonnie Bassler.

Se trata de *V. harveyi*, también capaz de producir luz, y de *V. cholerae*, no luminescente, de vida acuática y patógeno en humanos: produce el cólera.

Ambos son gram negativos y por lo tanto poseen doble membrana. Ambos producen el sistema Lux IR, pero, a diferencia de *V. fischeri*, operan de distinta manera. Las proteínas equivalentes a Lux I no se hallan en el citoplasma sino que están insertadas en la lámina interna de la doble membrana y están por lo tanto inmovilizadas y hay varias similares (Fig. 4). En *V. Harveyi* hay tres diferentes y operan por transferencia de fosfatos (Fig. 2), pero con más de dos componentes, y se las llamó LuxN, LuxPQ y CqsS. Las tres tienen propiedades de histidina quinasa. Y las tres son enzimas bifuncionales de dos componentes, que poseen actividad tanto de quinasa como de fosfatasa, según que estén libres o unidas al inductor. En el caso de LuxN, la señal de entrada la da una acilhomoserina lactona diferente: N-3-hidroxibutanoil homoserina lactona (HBHL) (Tabla 1). Las señales subsiguientes se transmiten por fosforilación (Fig. 4), y pasan de Lux N a Lux U (a su histidina H) y luego a Lux O (a su aspartato, que queda fosforilado).

Y aquí hay que hacer una aclaración. Se mencionó que la expresión de un gen, codificado como ADN, se realiza mediante una copia que la enzima ARN polimerasa obtiene en forma de lo que se ha llamado **ARN mensajero**. Una pequeña organela, o partícula, llamada **ribosoma**, por estar constituido por un par de proteínas y de tres fragmentos de ARN, recibe al mensajero y mediante la incorporación de los aminoácidos programados llevados por el **ARN de transferencia** se fabrica la proteína codificada en el ADN genómico, como se explicó más arriba. Se debe agregar ahora un cuarto ARN, que por ser de pequeño tamaño se lo ha llamado, en inglés, *small ARN*, en castellano, **pequeño RNA**, y cuya misión es regular la expresión del

a *V.harveyi* BDB



Fig

1 **b** *V.harveyi* ADB

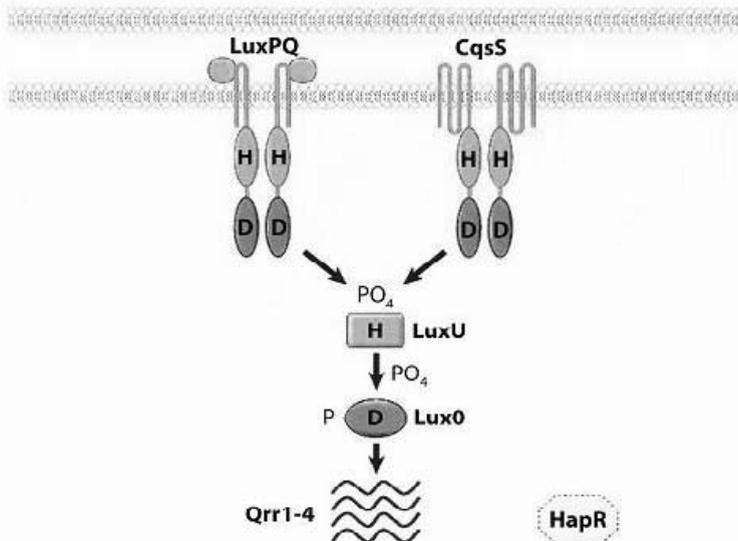


ARN mensajero, ya sintetizado, uniéndose a él y bloqueando así su traducción a proteína. Es **otra manera de regular** la síntesis de proteínas. Y esto es precisamente lo que ocurre con la proteína Lux O (Fig. 4), que es una activadora transcripcional, cuando está fosforilada, y de esta manera desencadena la producción de 5 distintos **pequeños ARN**, llamados Qrr1-5, que se encargan de bloquear, y destruir, el ARN mensajero producido por el gen *Lux R*. (Se debe aclarar que este *Lux R* no tiene nada que ver con el *Lux R* visto en el caso de *V. fischeri*. Es una sinonimia desafortunada.) Como consecuencia de este bloqueo la proteína Lux R, que actúa como reguladora de la transcripción de todo el sistema, no se produce y la síntesis de la enzima que fabrica el inductor, HBHL, es pequeña. Esto es lo que ocurre cuando en el cultivo hay una baja densidad de bacterias (BDB) (Fig. 4 a, parte superior).

Cuando la densidad celular del cultivo aumenta, y correspondientemente aumenta la concentración del autoinductor, pues todas las células contribuyen a producirlo (alta densidad de bacterias, ADB) (Fig. 4 b), la proteína Lux N lo recibe y cambia su conformación transformando su actividad de quinasa en la de fosfatasa y consecuentemente transfiriendo esta actividad a Lux U y ésta a su vez a Lux O, un activador de la transcripción que solo funciona si está fosforilado, con lo que los **pequeños Qrr1-5 no se sintetizan** y el mensajero de Lux R puede transcribirse y la proteína formada podrá estimular la síntesis de Lux M, que sintetizará más HBHL (los pequeños pentágonos de la Fig. 4) y a producir luz y además de otras 50 proteínas.

¿Y que pasa con LuxPQ y con CqsS? Al expresarse Lux R, entre la 50 proteínas sintetizadas están también las enzimas, LuxS y CqsA. LuxS sintetizará al autoinductor AI-2 (AutoInductor 2) (hexágonos estirados, en la Fig. 4 b) que no es una acil homoserina lactona, como en los casos anteriores, sino un compuesto de sólo cinco carbonos: 4,5-dihidroxi-2,3-pentane-diona, o simplemente DPD (Tabla 1). Como si esto fuera poco, también se sintetizará la enzima CqsA que fabricará a un tercer autoinductor, cuya estructura es también diferente, pues es una 3-hidroxitridecanona, también llamada CAI-1 (cholera auto inductor, donde fue descrita por primera vez) (Tabla 1). Pero como era de esperar, con todos los inductores ocurre lo mismo: se produce luz y se sintetizan las 50 proteínas. Para entender lo que ocurre con esta complejidad y triplicación informativa se debe estudiar otro sistema bacteriano, el de otro *Vibrio*, *Vibrio cholerae*, el causante de esa terrible enfermedad (Fig. 5).

a *V. cholerae* BDB



b *V. cholerae* ADB

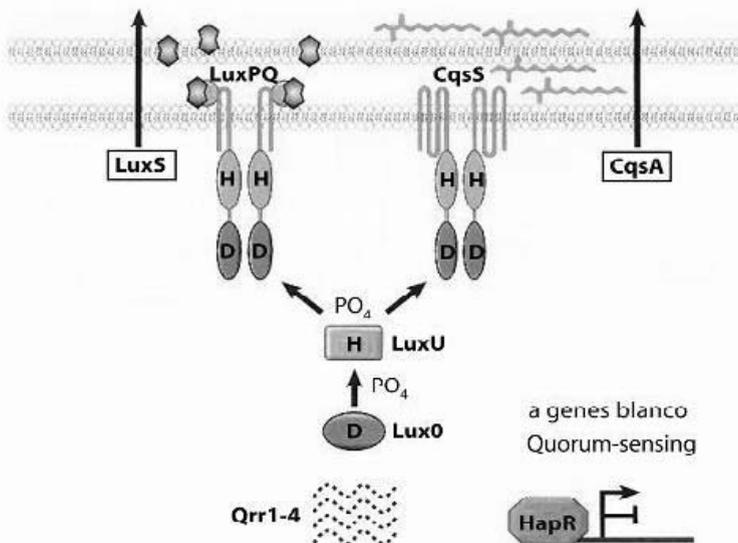


Fig. 5

El sistema es casi idéntico, con dos pequeñas diferencias: 1° *V. cholera* no produce luz; por lo tanto carece del sistema LuxN-LuxM; y no produce HBHL. Y 2° se producen solamente cuatro ARN pequeños Qrr1-4. Por otra parte el regulador general equivalente a LuxR se llama HapR y puede expresarse para activar la producción de LuxS, de CqsA y de un gen que produce la proteasa Hap, y a reprimir la fabricación de las enzimas que sintetizan el biofilm (la cubierta mucoide que estas bacterias producen), y la formación del factor de virulencia. Como era de esperar y en forma análoga a lo visto más arriba, tanto en presencia de exceso de DPD como de CAI-1 se produce la proteasa Hap y se reprime la formación de biofilm y del factor de virulencia.

Pero el tema es aún más complejo. Se ha observado que una gran cantidad de otras especies bacterianas, *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*, entre ellas, también producen DPD.

Y recientemente se ha visto que *V. fischeri*, además del sistema LuxR/LuxI estudiado por Hastings inicialmente, también posee un sistema análogo a LuxM/LuxN y a LuxS/LuxPQ, que a su vez activan a análogos de LuxU y de LuxO, que finalmente activan la síntesis de un ARN pequeño, tipo el Qrr, visto, con lo que se regula la producción del equivalente de LuxR (de *V. Harveyi*), llamado en este caso LitR. Y lo más sorprendente es que este LitR activa también al sistema LuxR/LuxI visto, con lo que los dos sistemas se integran y refuerzan, en *V. fischeri*.

Por lo que se sabe hasta el momento en bacterias gram negativas ocurriría lo siguiente: el sistema LuxPQ-LuxS, que produce DPD, sería utilizado por todas las especies, sería una especie de **esperanto bacteriano**.

El sistema CqsS- CqsA, que produce CAI-1, sería utilizado solamente por las bacterias del Género *Vibrio*. Sería un lenguaje **genérico**.

El sistema LuxM-LuxN que produce una acil-homoserina lactona diferente para cada especie, sería **específico** de cada especie.

Y los tres “idiomas” se integran armoniosamente. De esta manera cada individuo y cada especie recibe información de su medio y evalúa su circunstancia: sabe si son muchas o pocas, si hay bacterias de otros géneros, y aún de otras especies, y de esa manera sabe qué decisiones tomar. Por ejemplo, puede decidir fabricar un flagelo y huir de ese medio poco apto. O todo lo contrario: puede decidir instalarse allí produciendo un biofilm mucoso que las cobijará (y aún a otras bacterias afines), porque hay alimento de sobra, etc., etc.

¿Y qué ocurre con las bacterias gram positivas? Su “lenguaje” se ha estudiado menos, pero se saben por lo pronto dos cosas: los **auto-inductores** son **oligopéptidos ligeramente modificados** (Tabla 1). Se sintetizan como cualquier proteína y son luego modificados (o ciclados) y exportados a través de la membrana-pared única, característica de los gram positivos, por mecanismos específicos. Y los **receptores** están también en la membrana única y funcionan como sistemas de dos componentes a través de fosforilaciones y desfosforilaciones, como se vio más arriba (Fig. 2). En el ejemplo mencionado en la Fig. 1, estudiando cultivos de *Microoccus luteus*, una bacteria gram positiva, el autoinductor resultó ser un péptido. Por lo demás es probable que estos sistemas sean análogos a los ya vistos para gram negativos.

Y aunque no ha sido estudiado todavía, es probable que también exista intercambio entre gram positivos y gram negativos.

Pero no termina aquí el sistema de comunicación de las bacterias. Pueden intercambiar información mucho más compleja en forma de ADN. Y para ello disponen de varios sistemas: virus específicos, llamados bacteriofagos; plásmidos; transposones y muchos otros mecanismos que sería muy largo describir aquí en detalle.

Para terminar debo sólo recordar que los sistemas químicos de transmisión de información hoy vistos, los llamados “mamíferos”, en cierta forma los hemos heredado en dos de nuestros sentidos: el gusto y el olfato.

Bibliografía

- J. W. Hastings, W. H. Riley and J. Massa. *J. Biol. Chem.*, **240**, 1473 (1965).
B. L. Bassler, E. P. Greenberg and A. Stevens. *J. Bacteriol.*, **179**, 4043 (1997).
P. M. Fidoplastis, C. M. Miyamoto, M. G. Jobling, E. A. Melghen and E. G. Ruby, *Mol. Microbiol.*, **451**, 131 (2002).
S. C. J. Dee Keesrmaecker and J. Vanderleyden. *Microbiol*, **149**, 1953 (2003).
C. Lupp and E. G. Ruby, *J. Biol. Chem.*, **186**. 3873 (2004).
W.-L. Ng and B. Bassler, *Ann. Rev. Genet.*, 197 (2009).