



Revisión [Review]

**SISTEMA DE DOS COMPONENTES: UN DIÁLOGO MOLECULAR
ENTRE LAS BACTERIAS RUMINALES Y PARTÍCULAS DE ALIMENTO
(PLANTAS FORRAJERAS)¹**

**[TWO-COMPONENT SYSTEM: A MOLECULAR DIALOGUE BETWEEN
RUMINAL BACTERIA AND FEED PARTICLES (FORAGE PLANTS)]**

**Mónica Marcela Galicia-Jiménez^{1*}, Serafín Jacobo López-Garrido¹,
Narciso Ysac Ávila-Serrano² and Silvia E. Murialdo³.**

¹*Instituto de Genética, Universidad del Mar, Puerto Escondido, Oaxaca, México
Email: nmgaliciaj@gmail.com*

²*Instituto de Recursos, Universidad del Mar, Puerto Escondido, Oaxaca, México*

³*Grupo de Ingeniería Bioquímica, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional
de Mar del Plata, J. B. Justo 4302, (7600) Mar del Plata, Argentina*

**Corresponding author*

RESUMEN

La capacidad de adaptarse rápidamente a los cambios del entorno es una de las principales características de la célula bacteriana; el rumen es un entorno altamente dinámico, y ninguno de los cambios es permanente debido a las diversas especies microbianas que se encuentran en el rumen. Redes de transducción de señales son las vías de procesamiento de información que reconocen diversos estímulos físicos y químicos, amplificación, procesamiento de señales y que desencadenan las respuestas de adaptación de la célula bacteriana. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer la importancia de estos sistemas de dos componentes en las bacterias ruminales, porque está basada en el conocimiento de los principios que rigen la comunicación población bacteriana, sus principales interacciones y productos del metabolismo, podemos abordar la manipulación de la fermentación ruminal para mejorar la salud animal, la productividad y la inocuidad de los alimentos.

Palabras Clave: Bacterias ruminales; regulación; sistemas de dos componentes; interacción planta-microorganismo.

SUMMARY

The ability to adapt rapidly to changes in the environment is one of the main characteristics of the bacterial cell. The rumen is a highly dynamic environment, and none of the changes are permanent due to the various microbial species found in the rumen. Signal transduction networks are information processing pathways that recognize various physical and chemical stimuli, amplification, signal processing, and trigger responses of the bacterial cell. The aim of the present review is to show the importance of these two component systems in rumen bacteria, because it is based on the knowledge of the principles governing the bacterial population communication, its main interactions and products of metabolism, we can approach the manipulation of Ruminal fermentation to improve animal health, productivity and food safety.

Key words: Ruminant bacteria; regulation; two-component systems; plant-microorganism interaction.

INTRODUCCIÓN

El rumen es un entorno altamente dinámico, y ninguno de los cambios es permanente debido a las especies microbianas (bacterias, arqueas, hongos y protozoos), que se encuentran en él. Cada especie microbiana tiene una afinidad por un sustrato y/o subproductos de fermentación (Janssen y Kirs, 2008) de ahí la capacidad de adaptarse rápidamente a los

cambios del entorno, una de las principales características de las funciones de las células bacterianas es la percepción y respuesta a las cambiantes condiciones ambientales (presencia o ausencia de iones, fuentes de energía, aceptores finales de la energía, aceptores finales de electrones, la temperatura, la presión hidrostática u osmótica, carbohidratos o aminoácidos). El éxito de la adaptación de una bacteria, y de muchos

¹ Submitted February 02, 2017 – Accepted November 22, 2017. This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

microorganismos, a un nuevo entorno se debe a unos circuitos moleculares conocidos como sistemas de transducción de señales, ellos se encargan de detectar y amplificar señales que regulan la expresión de genes (Galperin, 2005).

La aplicación de diversas dietas se ha enfocado en buscar una mejora en el desempeño productivo de los rumiantes variando el alimento del animal, afectando así a la población microbiana ruminal. Las bacterias, como el resto de los microorganismos, son capaces de comunicarse entre ellas y con otros organismos por estímulos, los cuales son liberados al ambiente y las células bacterianas cercanas a la inducción lo traducen e informan a otras células bacterianas como respuesta a él. El contenido bioquímico en plantas son parte de la dieta del rumiante y estos componentes bioactivos (polifenoles, fitoestrogenos, glicoalcaloides entre otros) pueden causar efectos diversos y hasta contrastantes en la fisiología animal (Reed et al., 2000), ya que estos componentes son moléculas señal que permiten a las bacterias regular su propia densidad poblacional y coordinar la expresión de genes en la comunidad bacteriana. Por ende, la importancia de considerar este diálogo molecular que se lleva a cabo entre componentes bioactivos, bacterias y el ambiente ruminal. Por ello, nuestro objetivo es dar a conocer la importancia de estos sistemas de señalización en las bacterias ruminales, ya que, elucidando algunos de los procesos moleculares que tienen lugar en el ecosistema ruminal, y basándonos en el conocimiento de los principios que rigen la comunicación de la población bacteriana, sus principales interacciones y productos del metabolismo, podríamos hacer frente a la manipulación de la fermentación ruminal para crear cultivos prebióticos, probióticos y simbióticos para el ganado (Chaucheyras-Durand y Durand, 2011; Lettat et al., 2012), la reducción de la producción de metano (Li et al., 2014) y para el desarrollo de agentes antibacterianos (Gotoh et al., 2010).

Sistemas de transducción de señales

El sistema de transducción de señales son las vías de procesamiento de información que reconocen diversos estímulos físicos y químicos, amplificando, procesando señales y dando respuestas de adaptación a la célula bacteriana. Estos sistemas de señalización incluyen proteínas quinasa histidínicas (HK) (Serina / Treonina), que en asociación con su regulador de respuesta específico (RR), forman sistemas que continuamente median la expresión genética diferencial, llamado sistemas de dos componentes (SDC) (Krell, 2010, Szurman y Hoch, 2010). Los dominios sensores al monitorear cambios ambientales o intracelulares, transfieren la señal detectada al dominio de salida, lo que genera una variedad de respuestas, incluyendo cambios en la expresión de los genes o niveles de

segundos mensajeros y modificación de proteínas (Galperin, 2005).

Componente 1: Histidina quinasa

Las HKs (por sus siglas en inglés) son proteínas homodiméricas, en su mayoría transmembranal que actúan como transferasas de grupos fosfatos, pueden operar como receptores celulares para moléculas señalizadoras. Las moléculas receptoras multifuncionales, tal como HKs, típicamente presentan porporciones en el exterior de la célula, es decir, un dominio sensor que consiste en una región N-terminal expuesta al periplasma, donde se unirá la molécula señal. Además, posee un dominio transmisor o de salida con una región catalítica C-terminal orientado hacia el citoplasma (Figura 1). En resumen, las HK básicamente transfieren un grupo fosfato desde el ATP a un residuo histidina de la propia quinasa, para luego transportar este grupo fosfato a un residuo aspartato en el dominio receptor de otra proteína (Proteína Reguladora de respuesta variable, RR) ese residuo de aspartil fosfato pasa entonces a encontrarse activado para las proteínas RR y así, desencadenar una cascada de señales al interior de la célula (Figura 1).

Las HKs tienen una arquitectura modular con tres dominios que juegan diferentes papeles funcionales (Stewart, 2010).

1. Sensor de dominio comprende un dominio de detección N-terminal expuesto al periplasma. El dominio de detección presenta una secuencia variable capaz de detectar diversos estímulos ambientales.
2. Dominio de aceptación de llamada DHP (Dominio de dimerización) contiene el sitio de fosforilación (histidina fosforilable) y almacena la información en la forma de un grupo fosfato
3. Dominio catalítico llamado CA (catalítico de unión a ATP) núcleo catalítico citoplásmico de quinasa, que es esencial para la actividad enzimática. Se está altamente conservada dentro de los diferentes miembros de esta familia de proteínas.

Componente 2. Regulador de la proteína de respuesta variable (RR)

Las proteínas reguladoras de respuesta variable comprenden una importante familia de proteínas de señalización en procariotas. Tienen una arquitectura modular (Figura 1) con dos dominios distintos (Bourret, 2010; Galperin, 2010):

1. Receptor de dominio conservado (REC): El REC participa en la catálisis de la transferencia del grupo fosforilo desde la HK para el propio dominio y regula la actividad del dominio efector que depende de la fosforilación
2. Dominio efector variable (de salida): El dominio efector desencadena la respuesta de salida.

La combinación de abundancia y diversidad estructural de los dominios efectores sugiere que las fusiones entre dominio REC y los diferentes dominios efectores permiten que las bacterias regulen diversos procesos tales como la transcripción, la actividad enzimática o la asociación de proteínas en respuesta a los cambios ambientales, utilizando el mismo mecanismo.

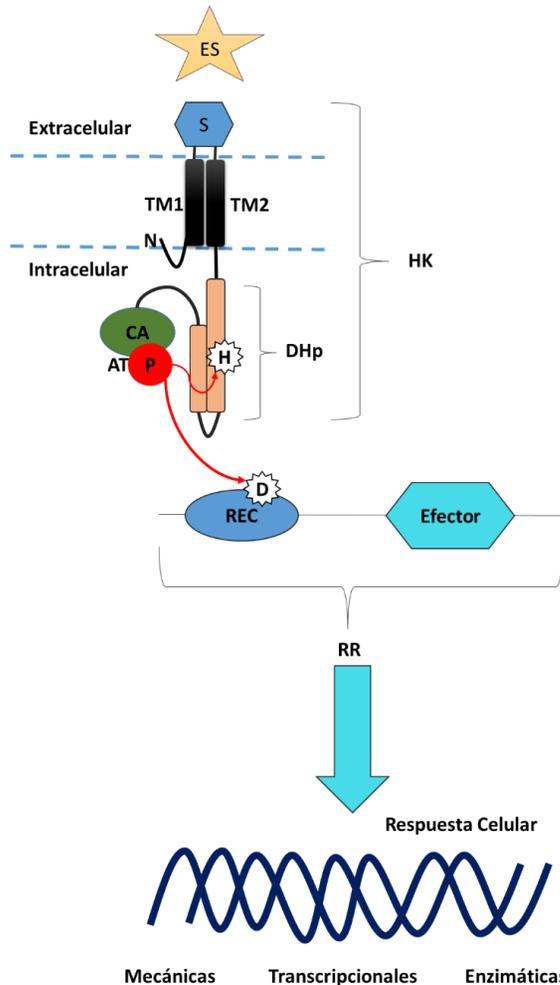


Figura 1. Representación esquemática del proceso básico de transducción de señales mediada por el sistema de dos componentes. La llegada de una señal (ES) al dominio sensor (S) de la histidina quinasa (HK) estimula la autofosforilación en el dominio CA induciendo la fosforilación en el residuo histidina (H) en el dominio aceptor (DHp) y posteriormente la transferencia del grupo fosforilo al residuo ácido aspártico (D) del dominio receptor (REC) de la proteína reguladora de respuesta (RR), de esta manera el dominio efector controla diversos procesos que pueden variar desde la activación o represión de la transcripción de genes hasta diversas actividades enzimáticas.

Sistema de dos componentes en bacterias ruminales

Para maximizar la productividad de rumiantes, es necesario entender mejor el papel del microbioma ruminal y su dialogo molecular para la degradación de la fibra. Numerosos tipos de bacterias constituyen una comunidad microbiana en células de alta densidad (10^{10} - 10^{11} células por gramo) que degradan varios tipos de partículas de alimentos (Brulc et al., 2009).

Algunas bacterias usan sistemas reguladores de dos componentes para detectar moléculas pequeñas que se acumulan extracelularmente a medida que aumenta la densidad celular (por ejemplo, detección de quórum). Quorum sensing (QS) es un mecanismo de comunicación entre bacterias que permite controlar procesos específicos, tales como formación de biopelículas, expresión de factores de virulencia, producción de metabolitos secundarios entre otros. Las moléculas generadoras de señal conocidas como autoinductores (AI) pueden regular el ambiente bacteriano acorde a la densidad de la población, capaces de inhibir el QS en bacterias patógenas y simbióticas, por medio de la producción de metabolitos secundarios. Pocos son las aportaciones sobre este tema como Mitsumori et al., (2003) que detectó actividad de AI-2 en muestras de rumen, Ghali et al., (2016) detectaron los genes (*luxS*) que codifica la AI-2 sintasa (*LuxS*) *in silico* y Ran et al., (2016) que buscan detectar la actividad de los autoinductores AI-2 *in vivo* e *in vitro*, además de lograr clonar genes homólogos de *luxS* en *Prevotella ruminicola*, indicando que los rumiantes tienen el potencial de secretar moléculas de señalización AI-2 y comunicarse entre sí a través de QS.

La genómica comparativa habilita a los investigadores para realizar estudios sobre los componentes de los sistemas de señalización de los microorganismos y confronta la manera de como estos están organizados. De acuerdo a Konstantinidis y Tiedje (2004) estos dominios se encuentran predominantemente en las bacterias de vida libre y con menos frecuencia en patógenos obligados, considerando que las bacterias de vida libre viven bajo entornos muy variables, por ende, sus sistemas de señalización son más diversas y complejas que aquellas que viven en entornos más estables como las bacterias patógenas obligadas (Galperin, 2005).

Hasta la fecha se han caracterizado siete sistemas de traducción de señales de dos componentes en bacterias ruminales (Tabla 1). Estas vías se utilizan para regular una amplia variedad de funciones celulares, incluyendo la quimiotaxis (Galicia-Jiménez et al., 2011a, Galicia-Jiménez et al., 2011b), degradación del xilano (Miyazaki et al., 2003), detección de señales anóxicas (Jung et al., 2008),

estimulación de la fermentación ruminal del citrato (Su et al., 2008), quórum sensing, señalización feromonas-peptido (Asanuma et al., 2010) y protección bacteriana promoviendo su supervivencia (Yun et al., 2015).

CONCLUSIÓN

La degradación ruminal de los alimentos consumidos por los rumiantes y la producción de metano son funciones que pudieran ser manipuladas al tener un conocimiento profundo de la microbiota ruminal. Los

avances en la genómica están mejorando la comprensión de este diálogo molecular entre estas bacterias y partículas de alimentos, de esta manera, en un futuro plantear la creación de un catálogo de genes microbianos del rumen para comprender la función de la microbiota y su interacción con el animal huésped y los alimentos, y proporcionar una base para los modelos integradores microbiota-huesped-alimento e informar estrategias que promuevan rumiantes más robustos y eficientes, amonirando la contaminación.

Tabla 1. Sistema de dos componentes reportados en bacterias ruminales

Sistema de dos componentes	Función	Bacteria donde se encontró	Importancia de la bacteria en el rumiante	Referencia
XynR	Degradación del xilano	<i>Prevotella bryantii</i>	Degradación de xilano	Miyazaki et al., 2003
arcB/A	Condiciones redox anóxicas o bajas.	<i>Mannheimia succiniciproducens</i>	Producción de ácido succínico	Jung et al., 2008
CitA/DcuS-like HPKs	Metabolismo de citrato o C ₄ -dicarboxilato.	Fluido ruminal de Belmont Red	Microbiota ruminal	Sun et al., 2008
ComD/E	Competencia, quorum-sensing, feromonas-peptido	<i>Streptococcus bovis</i>	Asociado con acidosis ruminal aguda	Asanuma et al., 2010
MCP/HAMP/Che Y/Che W	Motilidad, quimiotaxis	<i>Ruminococcus albus</i>	Bacteria altamente celulolítica	Galicia-Jiménez et al., 2011
CpxR/A	Supervivencia.	<i>Mannheimia succiniciproducens</i>	Producción de ácido succínico	Yun et al., 2015
Flv	Bacteriocinas	<i>R. flavefaciens</i> FD-1	Producción de 9 diferentes bacteriocinas	Zhao X. and van der Donk, 2016

REFERENCIAS

- Asanuma N., T. Yoshii, K. Kanada, K. Yoshizawa, Y. Arai, T. Ichikawa, A. Kawamura and T. Hino. 2010. Involvement of two-component signal transduction system, ComDE, in the regulation of growth and genetic transformation, in the ruminal bacterium *Streptococcus bovis*. *Anaerobe*. 16: 405-411. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.05.005>
- Bourret R. B. 2010. Receiver domain structure and function in response regulator proteins. *Current Opinion in Microbiology*. 13:142-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.01.015>
- Chaucheyras-Durand F. and H Durand. 2011. Probiotics in animal nutrition and health. *Beneficial Microbes*. 1(1): 3-9. <http://dx.doi.org/10.3920/BM2008.1002>
- Ghali, I., Shinkai, T., and Mitsumori, M. 2016. Mining of luxS genes from rumen microbial consortia by metagenomic and metatranscriptomic approaches. *Animal Science Journal*, 87: 666-673. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/asj.12476/abstract>
- Galicia-Jiménez M. M., R. Rojas-Herrera, C. Sandoval-Castro and H. Magaña-Sevilla. 2011a. Possible Chemotaxis in *Ruminococcus albus*: Comparative Genomics. *Journal of Applied Animal Research*. 39(3): 189-191 <http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2011.607705>
- Galicia-Jiménez M. M., R. Rojas-Herrera, C. Sandoval-Castro and H. Magaña-Sevilla.

- 2011b. Quimiotaxis bacteriana y flavonoides: Perspectivas para el uso de probióticos. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*. 14:891-900. <http://www.revista.ccba.uady.mx/ojs/index.php/TSA/article/view/1087>
- Galperin M. Y. 2005. A census of membrane-bound and intracellular signal transduction proteins in bacteria: Bacterial IQ, extroverts and introverts. *BMC Microbiology*. 5:2-19. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-5-35>
- Galperin M. Y. 2010. Diversity of structure and function of response regulator output domains. *Curr Opin Microbiol*. 13:150-159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.01.005>
- Gotoh Y., Y. Eguchi, T. Watanabe, S. Okamoto, A. Doi and R. Utsumi. 2010. Two-component signal transduction as potential drug targets in pathogenic bacteria. *Current Opinion in Microbiology*. 13: 232-239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.01.008>
- Janssen P. H. and M. Kirs. 2008. Structure of the Archaeal Community of the Rumen. *Applied and Environmental Microbiology*. 74(12): 3619-3625. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02812-07>
- Jung W. S., Y. R. Jung, D. Oh, H. A. Kang, S. Y. Lee, Ma. Chavez-Canales, D. Georgellis and O. Kwon. 2008. Characterization of the Arc two-component signal transduction system of the capnophilic rumen bacterium *Mannheimia succiniciproducens*. *FEMS Microbiology Letters*. 284: 109-119. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01187.x>
- Konstantinidis K. T. and J. M. Tiedje. 2004. Trends between gene content and genome size in prokaryotic species with larger genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 101(9): 3160-3165. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0308653100>
- Krell T., J. Laca, A. Busch, H. Silva-Jiménez, M. E. Guazzaroni and J. L. Ramos. 2010. Bacterial sensor kinases: diversity in the recognition of environmental signals. *Annual Review of Microbiology*. 64: 539-559. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134054>
- Lettat A., P. Nozière, M. Silberberg, D. P. Morgavi, C. Berger and C. Martin. 2012. Rumen microbial and fermentation characteristics are affected differently by bacterial probiotic supplementation during induced lactic and subacute acidosis in sheep. *BMC Microbiology*. 12: 142-154. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-12-142>
- Li J., X. Zheng, X. Guo, L. Qi and D. Xiuzhu. 2014. Characterization of an Archaeal Two-Component System That Regulates Methanogenesis in *Methanosaeta harundinacea*. *PLoS ONE*. 9(4): 1-11. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095502>
- Miyazaki K, H. Miyamoto, D. K. Mercer, T. Hirase, J. C. Martin, Kojima Y and H. J. Flint. 2003. Involvement of the multidomain regulatory protein XynR in positive control of xylanase gene expression in the ruminal anaerobe *Prevotella bryantii* B₁₄. *Journal of Bacteriology*. 185(7): 2219-2226. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.185.7.2219-2226.2003>
- Reed, J. D., Krueger, C., Rodríguez, G., Hanson, J. 2000. Secondary plant compounds and forage evaluation. In: Givens D. I., Owen E., Axford R. F. E., Omed H. M. (eds.). *Forage Evaluation in Ruminant Nutrition*. CAB International, Uk. pp 433-448. <http://www.cabi.org/cabebooks/ebook/2001414568>
- Sun W, M. Mitsori and Takenaka. 2008. The detection of possible sensor histidine kinases regulating citrate/malate metabolism from the bovine rumen microbial ecosystem. *Letters in Applied Microbiology*. 47: 462-466. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-765X.2008.02460.x/abstract>
- Ran T, Ch. Zhou, L. Xu, M. Geng, Z. Tan, S. Tang, M. Wang, X. Han, J. Kang. 2016. Initial detection of the quorum sensing autoinducer activity in the rumen of goats in vivo and in vitro. *Journal of Integrative Agriculture*, 15(10): 2343-2352. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(16\)61417-X](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(16)61417-X)
- Yun S., E. Lee, S. Kim, J. M. Shin, W. S. Jung, D. Oh, S. Y. Lee and O. Kwon. 2015. The CpxRA Two-Component System is involved in the Maintenance of the Integrity of the Cell Envelope in the

Rumen Bacterium *Mannheimia succiniciproducens*. Current Microbiology. 70: 103-109.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00284-014-0686-5>

the two-component lantibiotic Flv system from a ruminant bacterium. Cell chemical biology 23: 246–256
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.11.014>

Zhao X. and van der Donk W. A. 2016. Structural characterization and bioactivity analysis of