

Las purinas como señales que regulan diversos procesos bacterianos

ELIZABET MONTEAGUDO-CASCALES¹, VADIM M. GUMEROV², MATILDE FERNÁNDEZ³, MIGUEL A. MATILLA¹, JOSÉ A. GAVIRA⁴, IGOR B. ZHULIN² AND TINO KRELL¹

¹Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada (España).

²Department of Microbiology and Translational Data Analytics Institute, The Ohio State University, Columbus, Ohio, (Estados Unidos).

³Departamento de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (España).

⁴Laboratorio de Estudios Cristalográficos, IACT (CSIC-UGR), Armilla (España).

✉ elizabet.monteagudo@eez.csic.es | miguel.matilla@eez.csic.es | tino.krell@eez.csic.es

Las bacterias perciben y responden a señales ambientales y de sus hospedadores gracias a una amplia diversidad de receptores intra- y extracelulares, los cuales les permiten captar información del entorno y adaptarse eficientemente. La enorme diversidad de señales incluye aminoácidos, ácidos orgánicos, aminos, azúcares y hormonas. Las purinas (PUs) son las unidades formadoras de las principales moléculas de la vida: los ácidos nucleicos. No obstante, las PUs pueden también actuar como moléculas señal en bacterias regulando la expresión génica, el metabolismo celular, la motilidad, la homeostasis de segundos mensajeros e incluso la virulencia.

En general, los receptores bacterianos presentan dominios sensores (DS) implicados en el reconocimiento de señales. Una de las principales limitaciones que existen actualmente en el campo de la microbiología es el desconocimiento de las señales reconocidas por la mayoría de los DS. Entre estos, los dominios de tipo dCache_1 son los dominios extracelulares más abundantes en procariontes. Previamente, usando dominios dCache_1 como modelo, empleamos aproximaciones multidisciplinarias para definir motivos de secuencias responsables del reconocimiento de aminoácidos (Gumerov *et al.*, 2022) y de aminos (Cerna-Vargas *et al.*, 2023); permitiendo predecir los ligandos reconocidos por miles de receptores.

En el actual trabajo, se ha determinado la estructura tridimensional del DS del quimiorreceptor de purinas McpH de *Pseudomonas putida*. Esta estructura permitió identificar los residuos clave del reconocimiento de purinas y definir el motivo_PU (Fig. A-B) (Monteagudo-Cascales *et al.*, 2024). Este motivo, contenido exclusiva-

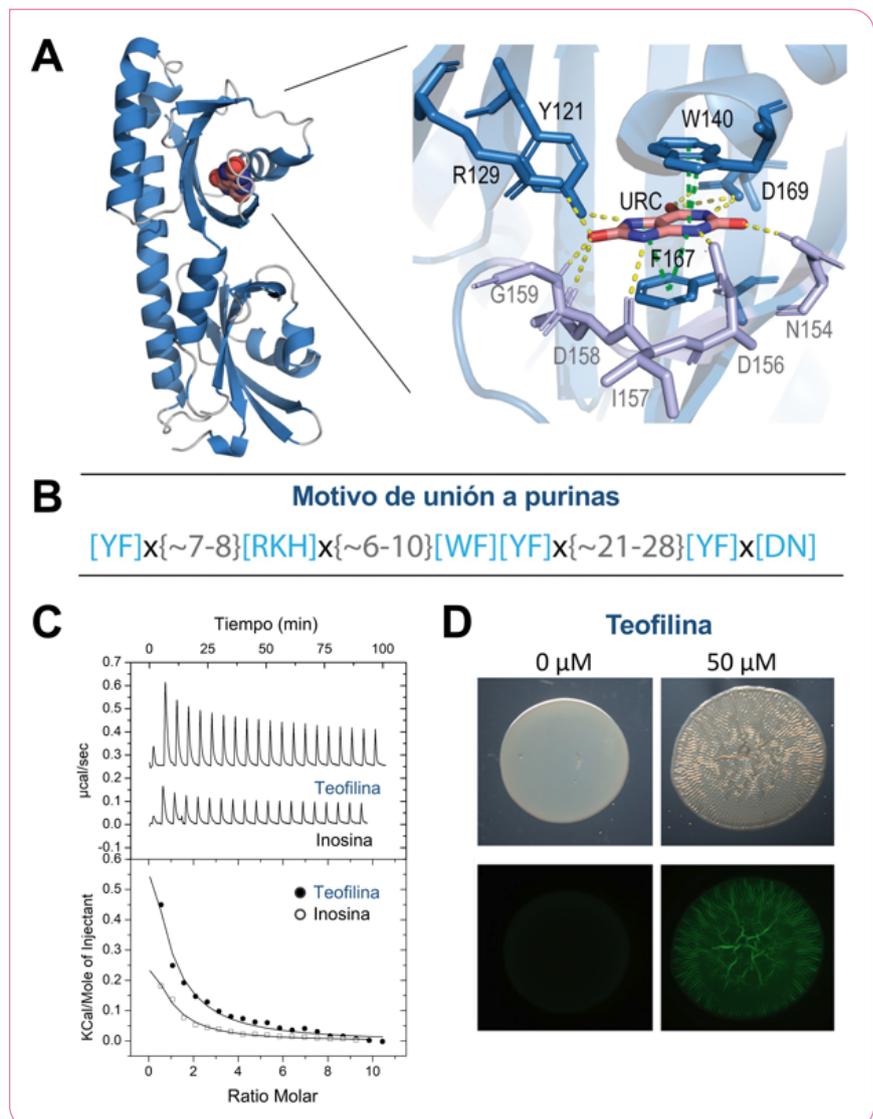


Figura 1. Identificación del dominio dCache_1PU para el reconocimiento específico de purinas. **A:** Estructura del dominio dCache_1PU del quimiorreceptor McpH de *P. putida* y detalles de la interacción de los residuos con el ácido úrico. **B:** Secuencia consenso del motivo_PU. **C:** Ensayos de microcalorimetría que muestran la unión de teofilina e inosina al dominio dCache_1PU de la diguanilato ciclasa VC2224 de *V. cholerae*. **D:** Efecto de la teofilina en la morfología de colonia y en los niveles de di-GMPc tras expresar VC2224 en *P. putida*.

mente en DS de tipo dCache_1 (denominados dCache_1PU) se encontró presente en 6,300 receptores bacterianos, incluyendo relevantes patógenos humanos y de plantas como *Vibrio cholerae*, *Clostridioides difficile* y *Dickeya zeae*. Los dominios dCache_1PU se encontraron en receptores pertenecientes a múltiples familias como quimiorreceptores, histidina quinasa, serina/treonina fosfatasa y diguanilato ciclasas. Estudios de calorimetría de titulación isotérmica realizados con dominios dCache_1PU presentes en varias familias de receptores, permitió validar las predicciones bioinformáticas. Además, se mostró que la teofilina, un compuesto abundante en el té, actuaba como señal para todos los receptores analizados. De manera notable, se demostró que las PUs modulan la actividad *in vivo* de una diguanilato ciclasa de *V. cholerae* que contiene un dCache_1PU

(Fig. C-D). Así, la adición de teofilina incrementó los niveles del segundo mensajero diguanilato cíclico (di-GMPc), resultando en un típico fenotipo de morfología de colonia arrugada (Fig. D).

La identificación de las señales de miles de receptores bacterianos permite sentar las bases para la búsqueda de terapias alternativas a los antibióticos como, por ejemplo, la interferencia en la señalización mediada por antagonistas. Esta aproximación puede ser complementaria al uso de antibióticos, minimizando así los problemas clínicos derivados de la multi-resistencia. Estos resultados han sido fruto de la colaboración internacional multidisciplinar entre investigadores de la Estación Experimental del Zaidín (EEZ, CSIC), el Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra (IACT, CSIC) y *The Ohio State University* (EEUU).

Referencias

- ▶ **Cerna-Vargas J.P., Gumerov V.M., Krell T., Zhulin I.B.** (2023). Amine-recognizing domain in diverse receptors from bacteria and archaea evolved from the universal amino acid sensor. **Proc Natl Acad Sci USA**, 120:e2305837120.
- ▶ **Gumerov V.M., Andrianova E.P., Matilla M.A., Page K.M., Monteagudo-Cascales E., Dolphin A.C., Krell T., Zhulin, I.B.** (2022). Amino acid sensor conserved from bacteria to human. **Proc Natl Acad Sci USA**, 119:e2110415119.
- ▶ **Monteagudo-Cascales E., Gumerov V.M., Fernández M., Matilla M.A., Gavira J.A., Zhulin I.B., Krell T.** (2024). Ubiquitous purine sensor modulates diverse signal transduction pathways in bacteria. **Nat Commun**, 15:5867.

Monteagudo-Cascales E., Gumerov V.M., Fernández M., Matilla M.A., Gavira J.A., Zhulin I.B., Krell T. (2024). Ubiquitous purine sensor modulates diverse signal transduction pathways in bacteria. *Nat Commun*, 15:5867. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50275-3>

