

A la caza de las señales reconocidas por receptores bacterianos

ELIZABET MONTEAGUDO-CASCALES¹, MARIO CANO-MUÑOZ¹, ROBERTA GENOVA¹, DAVID CORREDERA¹, GEMA LOZANO-TEROL¹, RAQUEL VÁZQUEZ-SANTIAGO¹ AND TINO KRELL¹

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

 tino.krell@eez.csic.es

El grupo de investigación *Bacterial Sensing & Signal Transduction* liderado por Tino Krell se consolidó como línea de investigación independiente alrededor del año 2010, cuando Tino empezó a ser sistemáticamente autor de correspondencia en sus publicaciones. En los inicios de su investigación se centró en la transducción de señales en bacterias, con especial enfoque en reguladores transcripcionales. La ausencia de información sobre las moléculas señal que activan otros sistemas de transducción de señales más sofisticados como los sistemas quimiosensoriales, propició una nueva orientación de su línea de investigación. Actualmente su grupo estudia el proceso de quimiotaxis con énfasis en la identificación de señales que reconocen los quimiorreceptores usando patógenos de relevancia clínica y agrícola como *Pseudomonas aeruginosa* y *Pectobacterium atrosepticum*. Desde entonces, nuestro grupo ha contribuido de manera transversal a la comprensión de cómo las bacterias detectan señales ambientales combinando enfoques bioquímicos, estructurales, funcionales y computacionales estableciendo sólidas colaboraciones con científicos como el biólogo estructural José A. Gavira (Laboratorio de Estudios Cristalográficos, Granada) y el bioinformático Igor B. Zhulin (Ohio State University, EE.UU).

La capacidad de percibir y responder a señales ambientales es esencial para la adaptación bacteriana a entornos complejos. La percepción de señales ocurre a través de sistemas de transducción de señales en el que participan receptores que contienen un dominio sensor al cual se une una molécula señal desencadenando una respuesta fisiológica. Estos sistemas de percepción no solo permiten la adaptación en entornos cambiantes, sino que también pueden influir directamente en la colonización del huésped e incluso

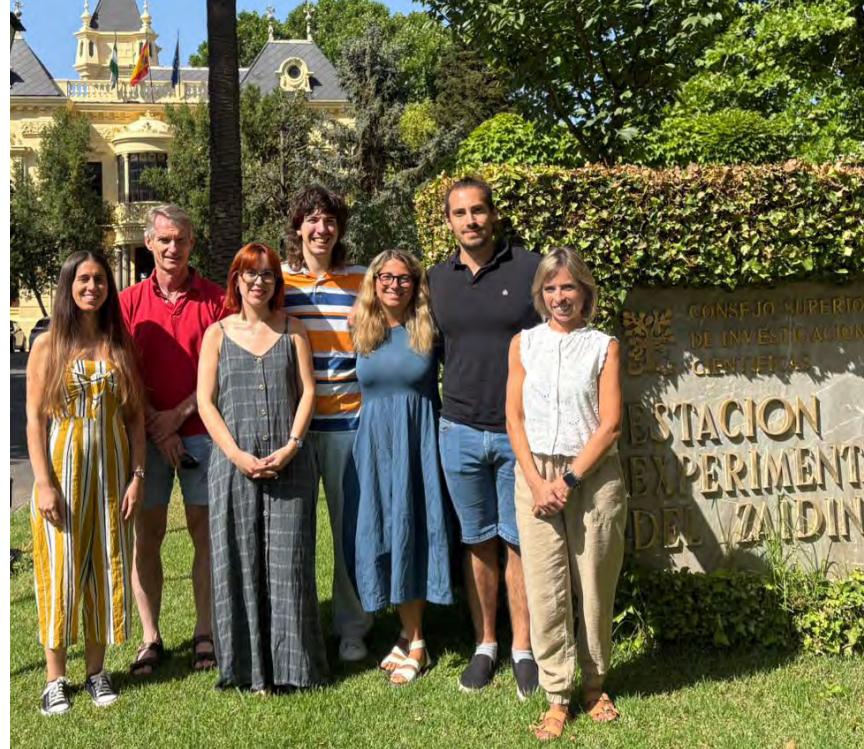


Figura 1. Miembros del grupo de investigación *Bacterial Sensing & Signal Transduction*.

en el establecimiento de la virulencia. Tal es el caso del patógeno humano *P. aeruginosa* que reconoce los neurotransmisores acetilcolina e histamina a través de determinados quimiorreceptores (Matilla *et al.*, 2022; Corral-Lugo *et al.*, 2018).

A pesar de los avances recientes en la identificación de nuevos dominios sensoriales, aún existe una gran laguna en el conocimiento sobre qué moléculas actúan como señales naturales para la mayoría de los receptores. Esta falta de información limita la comprensión de cómo las bacterias interactúan con su entorno. En este contexto, abordar de manera sistemática la identifica-

ción de señales mediante aproximaciones uno-a-uno representa una buena estrategia para descubrir nuevas interacciones relevantes en ecología, salud y biotecnología. La estrategia uno-a-uno consiste en analizar individualmente el dominio sensor de cada receptor empleando una librería de compuestos químicos, con el objetivo de identificar qué señales específicas es capaz de reconocer. En lugar de estudiar respuestas globales o poblacionales, esta aproximación se centra en la purificación de un único dominio sensor, en el cribado de alta resolución utilizando ensayos de desplazamiento térmico y en la evaluación de la interacción directa proteína-ligando

mediante técnicas biofísicas o bioquímicas como calorimetría de titulación isotérmica (Fig. 2A). Esta aproximación ha sido clave para revelar mecanismos de detección novedosos, como la unión directa de nitrato al dominio sensor PilJ del quimiorreceptor McpN (Martín-Mora *et al.*, 2019), entender la evolución de la especificidad de ligandos (Gavira *et al.*, 2020) así como para la identificación de agonistas y antagonistas del regulador transcripcional AdmX implicado en la biosíntesis del antibiótico "andrimid" (Matilla *et al.*, 2019).

La rápida evolución de los dominios sensores como consecuencia de la elevada presión selectiva a la que están sometidos, conlleva que la especificidad de ligando no se vea reflejada en la similitud de secuencia. Es por ello que una misma familia de dominios sensores puede reconocer múltiples señales de diferente naturaleza. Este hecho dificulta notablemente la anotación funcional de receptores no caracterizados. No obstante, la conservación de los aminoácidos del bolsillo de unión que interaccionan con el ligando es clave para dilucidar la naturaleza de la señal. Una estrategia alternativa a la aproximación uno-a-uno consiste en la identificación a gran escala de señales basándose en la identificación de motivos de secuencias conservados en el bolsillo de unión (Fig. 2B). Gracias a ello se ha logrado identificar la señal de más de 32000 receptores presentes a lo largo del Árbol de la Vida que reconocen específicamente aminoácidos (Gumerov *et al.*, 2022), aminas biogénicas (Cerna-Vargas *et al.*, 2023), purinas (Monteagudo-Cascales *et al.*, 2024), formato (Monteagudo-Cascales *et al.*, 2025) y compuestos C3-fosforilados (Velando *et al.*, 2025).

La identificación de señales de miles de receptores establece las bases para la búsqueda de terapias alternativas al uso de antibióticos, como la interferencia en la señalización mediada por antagonistas. La experiencia adquirida durante estos años será crucial para abordar desafíos derivados del cambio climático como la migración de agentes exóticos por el aumento de la temperatura media de los océanos. Tal es el caso de *Vibrio cholerae*, el agente causante de la 7^a pandemia del cólera. A largo plazo, se obtendría información metagenómica de receptores al explorar diferentes entornos naturales como el microbioma humano, de plantas y marino con el fin de identificar las señales que regulan el funcionamiento de estos nichos ecológicos.

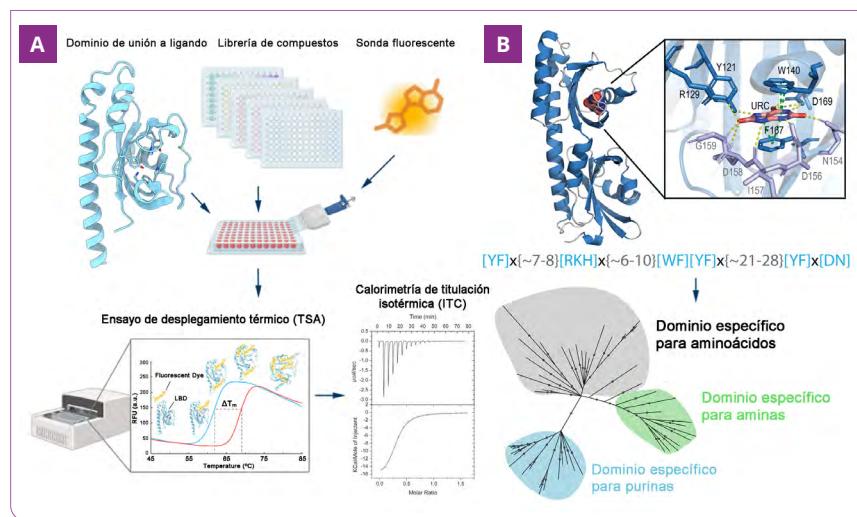


Figura 2. Estrategias complementarias para la caracterización de receptores bacterianos desarrolladas en el laboratorio *Bacterial Sensing & Signal Transduction*. A. Estrategia uno-a-uno basada en la caracterización individual de un dominio sensor. B. Definición funcional de familias de receptores que reconocen específicamente aminoácidos, aminas y purinas basada en motivos de secuencias conservados del bolsillo de unión a ligando.

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.
- Corral-Lugo A., Matilla M.A., Martín-Mora D., Silva Jiménez H., Mesa Torres N., Kato J., Hida A., Oku S., Conejero-Muriel M., Gavira J.A. & Krell T. (2018) High-Affinity Chemotaxis to Histamine Mediated by the TlpQ Chemoreceptor of the Human Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *mbio*. 9:e01894-18.
- Gavira J.A., Gumerov V.M., Rico-Jiménez M., Petukh M., Upadhyay A.A., Ortega A., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2020) How Bacterial Chemoreceptors Evolve Novel Ligand Specificities. *mbio*. 11:e03066-19.
- 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 humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 119:e2110415119. (*autor de correspondencia)
- Martín-Mora D., Ortega Á., Matilla M.A., Martínez-Rodríguez S., Gavira J.A. & Krell T. (2019) The Molecular Mechanism of Nitrate Chemotaxis via Direct Ligand Binding to the PilJ Domain of McpN. *mbio*. 10:e02334-18.
- Matilla M.A., Daddaoua A., Chini A., Morel B. & Krell T. (2018) An auxin controls bacterial antibiotics production. *Nucleic Acids Res*. 46:11229-11238.
- Matilla M.A., Velando F., Tajuuelo A., Martín-Mora D., Xu W., Sourjik V., Gavira J.A. & Krell T. (2022) Chemotaxis of the Human Pathogen *Pseudomonas aeruginosa* to the Neurotransmitter Acetylcholine. *mbio*. 13:e0345821.
- Monteagudo-Cascales E., Gavira J.A., Xing J., Velando F., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2025) Bacterial sensor evolved by decreasing complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 122:e2409881122.
- 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. *Nature Commun*. 15:5867.
- Velando F., Xing J., Genova R., Cerna-Vargas J.P., Vázquez-Santiago R., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2025) Chemoreceptor family in plant-associated bacteria responds preferentially to the plant signal molecule glycerol 3-phosphate. *Genome Biol*. 26:260.