

Biología y genética de las paredes bacterianas

FELIPE CAVA

Department of Molecular Biology, Molecular Infection Medicine Sweden (MIMS), Umeå University (España)

✉ felipe.cava@umu.se

En nuestro laboratorio investigamos cómo las bacterias adaptan sus envolturas celulares frente a situaciones de estrés. Nuestro objetivo es comprender los mecanismos fundamentales que regulan estos procesos y, contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para tratar infecciones.

A continuación, presentamos dos de nuestras principales líneas de investigación:

➤ D-aminoácidos en la guerra microbiana

Lejos de ser simples curiosidades químicas, los D-aminoácidos se han revelado como piezas clave en la biología bacteriana. Nuestros estudios han demostrado que muchas bacterias los producen de manera natural y los incorporan a su pared celular, lo que les permite adaptarse a distintos entornos y mejorar su supervivencia (Lam, Oh, Cava *et al.*, 2009; Cava *et al.*, 2011) (Figura 1). En especies como *Vibrio cholerae*, la acumulación de estos compuestos coincide con la transición a la fase estacionaria y parece estar asociada a una reducción en la síntesis de la pared celular. Esto sugiere que los D-aminoácidos ayudan a coordinar el “ralenti” metabólico entre la envoltura y el interior de la célula cuando los recursos escasean.

Además, hemos visto que los D-aminoácidos se liberan al medio en altas concentraciones por una gran variedad de bacterias, lo que les otorga un papel relevante en comunidades polimicrobianas. Estas moléculas pueden ser incorporadas por especies que no las producen, generando efectos beneficiosos o perjudiciales según el contexto. Así, los D-aminoácidos funcionan como señales de comunicación que modulan la cooperación y la compe-



Foto de grupo. De pie (de izquierda a derecha): Ilyas Mohammad, Gabriel Torrens, Diamond Jain, Neeraj Kumar, Michael Gilmore, Emilio Bueno, Barbara Walenkiewicz, Francisco-Javier Contreras, Megha Megha, Martina Wölflingseder. Agachados (de izquierda a derecha): Daniel Rea, Yin Cheung, Felipe Cava, Yingzheng Liu. * No sale en la foto: Laura Alvarez.

tencia entre especies (Figura 1) (Alvarez *et al.*, 2018).

Un ejemplo fascinante es la D-arginina, que identificamos como un potente agente bactericida para muchas especies y capaz de inducir una respuesta quimiotáctica en *V. cholerae*, permitiéndole así escapar de ambientes hostiles (Alvarez *et al.* 2018, Irazoki *et al.*, 2023). Hemos caracterizado los componentes moleculares de esta vía, incluido un receptor específico de *Vibrio*, y resuelto su estructura en complejo con D-arginina (Figura 1). De este modo, la producción de D-arginina por parte de *V. cholerae* desencadena respuestas de “lucha y huida” que influyen en la dinámica de las comunidades microbianas. Además, su producción está regulada

por estímulos que activan el regulador del estrés RpoS, el mismo que controla la formación de biopelículas en *V. cholerae* (del Peso Santos *et al.*, 2021). Esto nos lleva a pensar que los D-aminoácidos podrían estar implicados en la dispersión de biopelículas, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas.

Durante el crecimiento bacteriano, también se liberan fragmentos de pared celular modificados con D-aminoácidos. Estos fragmentos, actúan como señales y mediadores de regulación cruzada entre especies (Hernández *et al.*, 2020). Actualmente, investigamos si estas moléculas pueden transmitir información específica en la comunicación entre distintos reinos biológicos, como plantas, animales y bacterias.

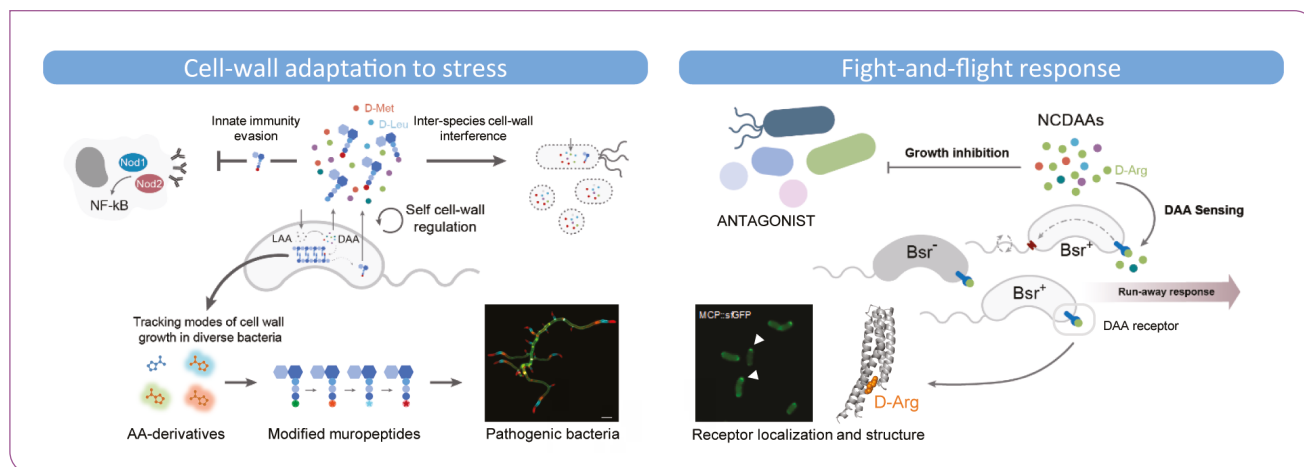


Figura 1. Funciones biológicas de los D-aminoácidos. LAA: L-aminoácidos; DAA: D-aminoácidos; MCP: proteína quimiorreceptora; Bsr: racemasa de Amplio espectro.

➤ Nuevos puntos de vulnerabilidad en la pared celular

Motivados por el impacto de los D-aminoácidos en la arquitectura bacteriana, nos propusimos investigar cómo varía el ensamblaje de la envoltura celular entre distintas especies. Para ello, desarrollamos innovaciones tecnológicas que han hecho posible, por primera vez, estudios ómicos de la pared bacteriana, permitiendo así comprender mejor los principios que rigen su homeostasis y facilitando la identificación de nuevos blancos antimicrobianos en una gran diversidad de especies.

Uno de los avances más recientes de nuestro grupo ha sido la identificación de dos familias de transportadores que fueron un enigma durante décadas. Estos transportadores son esenciales para el reciclaje del undecaprenol (también conocido como bacteroprenol), un lípido clave en la biogénesis del peptidoglicano y de otros polímeros de la superficie bacteriana (Sit, Srisuknimit, Bueno *et al.*, 2023). Además, hemos descubierto un nuevo importador de fragmentos de peptidoglicano, implicado en la inducción de β -lactamasas en patógenos intracelulares facultativos (Gilmore *et al.*, 2022), así como una nueva familia de sintetetas de peptidoglicano conservada en numerosas bacterias (Espaillat, Alvarez, Torrens *et al.*, 2024) que produce un tipo de entrecruzamiento que es capaz de inhibir la actividad de proteínas degradativas exógenas, aumentando así la resiliencia bacteriana frente a amenazas ambientales, incluidos

los ataques de fagos (Alvarez, Hernandez *et al.*, 2024). Estos hallazgos, junto con los proyectos en marcha, están revelando vulnerabilidades inéditas en la pared bacteriana y abren nuevas oportunidades para el desarrollo de antimicrobianos innovadores.

Para potenciar el avance de la comunidad científica, estamos desarrollando *The MUREINome*, la primera base de datos integral dedicada a la pared celular bacteriana. Este recurso ya está inspirando nuevas hipótesis en biología, evolución y adaptación bacteriana, y abre caminos para diseñar estrategias antimicrobianas específicas para distintos grupos bacterianos.

Referencias

- Alvarez L, Aliashkevich A, de Pedro MA, Cava F. Bacterial secretion of D-arginine controls environmental microbial biodiversity. *ISME J.* 2018;12(2):438-450.
- Alvarez L, Hernandez SB, Torrens G, Weaver AI, Dörr T, Cava F. Control of bacterial cell wall autolysins by peptidoglycan crosslinking mode. *Nature Communications.* 2024;15(1):7937.
- Cava F, Lam H, de Pedro MA, Waldor MK. Emerging knowledge of regulatory roles of D-amino acids in bacteria. *EMBO J.* 2011;30(16):3442-3453.
- Espaillat A, Alvarez L, Torrens G, ter Beek J, Miguel-Ruano V, Irazoki O, Gago F, Hermoso JA, Berntsson R, Cava F. A distinctive family of L,D-transpepti-

dases catalyzing L-Ala-mDAP crosslinks in Alpha- and Betaproteobacteria. *Nature Communications.* 2024;15(1):7937.

Gilmore MC, Cava F. Peptidoglycan recycling mediated by an ABC transporter in the plant pathogen *Agrobacterium tumefaciens*. *Nature Communications.* 2022;13(1):7927.

Hernández SB, Dörr T, Waldor MK, Cava F. Modulation of Peptidoglycan Synthesis by Recycled Cell Wall Tetrapeptides. *Cell Reports.* 2020;31(4):107578.

Irazoki O, ter Beek J, Alvarez L, Mateus A, Colin R, Typas A, Savitski MM, Sourjik V, Berntsson R, Cava F. D-amino acids signal a stress-dependent run-away response in *Vibrio cholerae*. *Nature Microbiology.* 2023;8:1549-1560.

Lam H*, Oh DC*, Cava F*, Takacs CN, Clardy J, de Pedro MA, Waldor MK. D-amino acids govern stationary phase cell wall re-modeling in bacteria. *Science.* 2009;325(5947):1552-5.

del Peso Santos T, Alvarez L, Sit B, Irazoki O, Blake J, Warner BR, Warr AR, Bala A, Benes V, Waldor MK, Fredrick K, Cava F. BipA exerts temperature-dependent translational control of bio-film-associated colony morphology in *Vibrio cholerae*. *eLife.* 2021;10:e60607.

Sit B, Srisuknimit V, Bueno E, Zingl FG, Hullahalli K, Cava F, Waldor MK. Undecaprenyl phosphate translocases confer conditional microbial fitness. *Nature.* 2023;613(7945):721-728.