

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Glucanos extracelulares bacterianos: estructura, biosíntesis y función***Extracellular bacterial glucans: structure, biosynthesis and function***

Dra. Bárbara E. García Triana ^{I✉}, **Dr. Alberto Saldaña Bernabeu** ^{II}, **Dra. Maribel Basterrechea Milián** ^{III}

^IDoctora en Ciencias. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Titular. Facultad de Estomatología. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto", La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Profesora Auxiliar. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.



Citar como: García BE, Saldaña A, Basterrechea M. Glucanos extracelulares bacterianos: estructura, biosíntesis y función. Rev Cubana Estomatol. 2008;45(3-4):82-90.

RESUMEN

La caries dental es una de las enfermedades más frecuentes en el ser humano. En su etiología multifactorial, desempeñan un papel importante determinadas bacterias cariogénicas, que en interacción con la superficie del diente promueven su desmineralización. Dentro de los mecanismos mediadores de la adhesión bacteriana, se encuentra la producción de polisacáridos extracelulares bacterianos. En particular los glucanos sintetizados por las glucosiltransferasas, no solo permiten la adherencia, sino que también constituyen una fuente nutricional para las bacterias, por lo tanto, la actividad de dichas enzimas se considera un factor de virulencia bacteriana en la caries dental. Esta revisión bibliográfica tiene el objetivo de esclarecer los aspectos relacionados con la estructura, biosíntesis y función de los glucanos, y enfatizar en la aplicación de estos conocimientos en la prevención de la caries dental.

Palabras clave: glucanos, glucosiltransferasas, dextrano, mutano, biofilm, placa dental.

ABSTRACT

Dental caries is one of the most common diseases in the human being. Certain cariogenic bacteria play an important role in its multifactorial etiology, since in their interaction with the dental surface they promote its demineralization. The production of extracellular bacterial polysaccharides is among the mechanisms mediating bacterial adhesion. The glucans synthesized by glycosyltransferases not only allow the adherence, but they also are a nutritional source for bacteria and that's why the activity of such enzymes is considered a factor of bacterial virulence in dental caries. This bibliographic review is aimed at making clear the aspects related to the structure,

biosynthesis and function of glucans and at giving emphasis to the application of this knowledge in the prevention of dental caries.

Keywords: glucans, glycosyltransferases, dextran, mutan, biofilm, dental plaque.

INTRODUCCIÓN

La caries dental es un proceso patológico complejo de origen infeccioso y transmisible que afecta a las estructuras dentarias y se caracteriza por un desequilibrio bioquímico, que de no ser revertido a favor de los factores de resistencia, conduce a cavitación y alteraciones del complejo dentino-pulpar. Es una de las enfermedades más frecuentes en el ser humano.^{1,2,3} Su etiología tiene un carácter multifactorial, en la que se considera un factor importante, la presencia de determinadas bacterias como el *E. mutans* y varias especies de lactobacilos, entre otras.^{2,4,5}

El efecto dañino de estas bacterias, se manifiesta mediante la interacción de las mismas con la superficie del diente, lo cual es posible gracias a la formación de un biofilm denominado placa dental.^{2,4}

La formación de este biofilm consta de varias etapas, que conducen a la adherencia de las bacterias, su proliferación y producción de ácidos, los cuales pueden atacar la superficie del diente y promover su desmineralización.^{2,6,7}

En estos procesos desempeñan un papel importante los polisacáridos extracelulares, en especial los glucanos producidos por las bacterias, particularmente el *E. mutans*; y por lo tanto, la síntesis de estos polímeros constituye un factor de virulencia en el desarrollo de la caries dental.⁸

En este trabajo pretendemos profundizar en la estructura, síntesis y funciones de los glucanos extracelulares bacterianos, y enfatizar en la aplicación de estos conocimientos en la prevención de la caries dental.

MÉTODOS

Se revisaron artículos originales y de revisión, localizados a través de Pubmed y las Revistas Médicas Cubanas, que respondieron a las palabras claves seleccionadas: glucanos, glucosiltransferasas, dextrano, mutano, biofilm, placa dental. Se seleccionaron los trabajos publicados a partir del año 1986 hasta la fecha, y se hizo énfasis en los últimos 5 años.

DESARROLLO

Placa dental

La placa dental es la comunidad de microorganismos que se localizan en la superficie de un diente en forma de biofilm, embebida en una matriz de polímeros provenientes del hospedero y de las bacterias.^{6,7}

De acuerdo con la "hipótesis de la placa ecológica", en este biofilm los diferentes tipos de microorganismos se encuentran en interacción, formando un ecosistema cuyo balance puede alterarse por condiciones ambientales tales como: el consumo de alimentos azucarados, la disminución del pH, alteraciones en el flujo y calidad de la saliva, entre otros. Esto puede promover el incremento en la proporción de bacterias cariogénicas y por lo tanto, el inicio de la caries dental.⁹

Etapas en la formación de la placa dental

La formación de dicha placa pasa por diferentes etapas, como son: ^{2,4,10}

1. Formación de la película adquirida. Se origina a partir de la precipitación de proteínas salivales, como la mucina y las proteínas ricas en prolina.
2. Colonización bacteriana, que incluye 2 tipos de interacciones:

- Adhesión bacteriana reversible. Involucra interacciones físico-químicas débiles de largo alcance entre la superficie y la película adquirida (fuerzas de Van der Waals o interacciones electrostáticas).

- Adhesión bacteriana irreversible. Involucra interacciones fuertes de corto alcance, mediadas por la unión entre las adhesinas de la superficie bacteriana (proteínas fibrilares denominadas antígeno I/II o PAc en el *E. mutans*) y sus receptores glucídicos en las glicoproteínas de la película adquirida (interacciones proteína-proteína, proteína-glúcidos).

3. Co-adhesión: unión de colonizadores secundarios a las células bacterianas ya adheridas.

4. Multiplicación y formación del biofilm. Incluye la síntesis de polisacáridos extracelulares.

5. Maduración de la placa. Incluye la muerte o el desprendimiento de microorganismos que van a colonizar otros sitios, y el predominio de microorganismos anaerobios.

Estructura de los glucanos extracelulares bacterianos

Los polisacáridos extracelulares sintetizados por las bacterias incluyen glucanos (aquellos formados por polimerización de unidades de glucosa), fructanos (los constituidos por unidades de fructuosa) y heteropolisacáridos, entre otros.¹¹

Los glucanos constituyen uno de los componentes principales del biofilm de la placa dental. Se pueden distinguir 2 tipos fundamentales de glucanos extracelulares bacterianos: uno similar al dextrano y el denominado mutano. Ambos están formados por la polimerización de unidades de alfa D-glucosa unidas por enlaces o-glicosídicos alfa (1-3) y alfa (1-6) con diferente grado de ramificación.¹²

Dextrano

En su estructura predominan las uniones alfa (1-6), su aspecto es gelatinoso y es soluble en agua. Se considera que puede servir de base para la síntesis de mutano.^{12,13}

Mutano

El mutano está constituido por un 67 % de uniones alfa (1-3), en un esqueleto contiguo al restante 33 %, que se presenta con uniones alfa (1-6), posiblemente como residuos lineales que se extienden desde los puntos de ramificación alfa (1-6).

De los residuos, 14 % son puntos de ramificación que aparecen como promedio cada 10 unidades de glucosa y la relación de residuos lineales alfa (1-3) en el esqueleto: residuos alfa (1-6) en la cadena lateral es de 5:2. El predominio de uniones alfa (1-3) y el alto grado de ramificación, le confiere aspecto fibrilar y lo hace insoluble en agua.^{12,13,14} Así, la habilidad del *E. mutans* de sintetizar mutano, es esencial para la colonización eficiente y el desarrollo de la caries.¹⁴

Síntesis de los glucanos extracelulares bacterianos

Este proceso se produce por la acción de enzimas extracelulares sintetizadas por las bacterias, denominadas glucosiltransferasas (EC.2.4.1.5), que constituyen un factor de virulencia significativo en el inicio de la caries dental.⁸

Tipos de glucosiltransferasas (GTFs)

Una clasificación para las GTFs se basa en las características de solubilidad en agua del glucano que producen.¹⁵ Según este criterio el *E. mutans* produce 3 formas diferentes de glucosiltransferasas, cada una de las cuales sintetiza un polímero de glucano a partir de la sacarosa.¹⁶

Estas son:

1. La GTF-I (GTFB) produce al glucano insoluble en agua denominado mutano, rico en uniones glicosídicas alfa (1-3).

2. La GTF-S (GTFD) produce un glucano similar al dextrano, pues es soluble en agua y rico en enlaces alfa (1-6).
3. La GTF-SI (GTFC) produce una mezcla de glucanos solubles e insolubles en agua.^{13, 14,15}

Los símbolos que aparecen entre paréntesis (GTFB, GTFC y GTFD) corresponden a otra nomenclatura, basada en el nombre que recibe el gen que codifica a cada una de las enzimas. La GTFB y la GTFC, se localizan en la superficie de la célula, mientras que la GTFD es liberada hacia el espacio extracelular.¹⁷

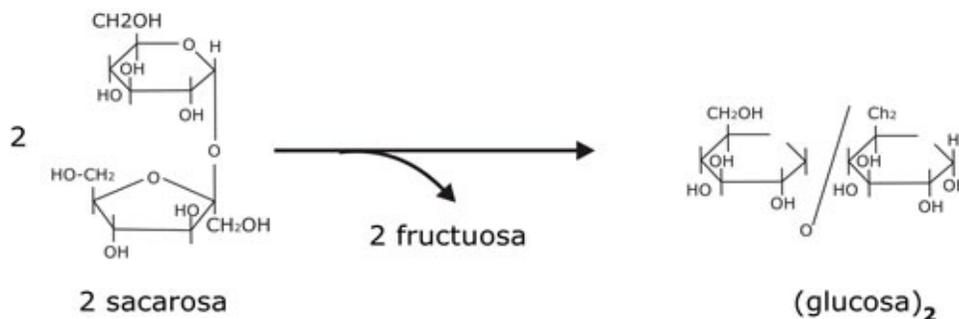
Las GTFs son proteínas muy grandes de aproximadamente 1,300-1,700 residuos, que presentan gran homología de secuencias. La enzima puede dividirse en 2 dominios: un dominio catalítico (CAT) en el tercio N-terminal, que une e hidroliza a la sacarosa y un dominio de unión al glucano (GLU), en el tercio C-terminal, que contiene múltiples secuencias repetitivas.^{2, 8, 12,18}

Las predicciones sobre la estructura secundaria sugieren que las GTFs son miembros de la superfamilia alfa-amilasa y como tal contienen una estructura de barril-(alfa/beta)₈. Después de una secuencia señal conservada, seguida de una región no conservada de aproximadamente 200 aminoácidos, el dominio catalítico de aproximadamente 1 000 aminoácidos, contiene aminoácidos conservados necesarios para la hidrólisis de la sacarosa.^{18,19} El tercio carboxilo-terminal consiste en una serie de secuencias repetitivas que participan en la unión al glucano.^{15, 19}

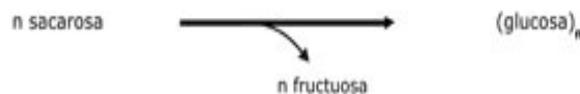
Además del *E. mutans*, otros estreptococos bucales producen glucosiltransferasas y sintetizan glucanos a partir de la sacarosa. Entre ellos se encuentran el *E. oralis*, *E. gordonii*, *E. sanguis*, quienes producen un solo tipo de GTF que es capaz de sintetizar glucanos de diferentes proporciones de enlaces alfa (1-3) y alfa (-6). Por otra parte, el *E. sobrinus* produce 3 GTF-S y una GTF-I, mientras el *E. salivarius* produce 2 GTF-S y 2 GTF-I. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el papel biológico de los glucanos sintetizados por estas bacterias.^{15,19-23}

Reacción que catalizan las glucosiltransferasas bacterianas

Las GTFs hidrolizan a la sacarosa en sus unidades de glucosa y fructuosa componentes, los residuos de glucosa resultantes son polimerizados originando a los glucanos.⁸



La enzima continúa transfiriendo residuos de glucosa al polímero, a partir de la sacarosa e introduce ramificaciones. La reacción general puede representarse como:



La actividad de algunas GTF depende o es incrementada por la presencia de moléculas de glucano pre-existentes, aceptoras de los residuos de glucosa. De tal forma, estas enzimas catalizan la transferencia de un residuo de glucosa desde la sacarosa hacia una cadena de glucano en crecimiento.¹⁵

En los organismos que como el *E. mutans*, producen múltiples enzimas GTFs, los dextranos alfa (1-6) sintetizados por las GTF-S, pueden funcionar como aceptores para las GTF-I. Así, una especie bacteriana puede producir gran variedad de productos glucanos, y la acción cooperativa de las 3 enzimas es esencial para la adhesión del microorganismo dependiente de sacarosa.^{15,17}

Los parámetros cinéticos identificados para la GTF-I de *E. mutans* son:⁸

$K_m = 5,7 \pm 1,4 \text{ mM}$

$V_{max} = 12,4 \pm 1,3 \text{ } \mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$

Genes que codifican a las glucosiltransferasas y regulación de su expresión

Se han identificado los genes que codifican a las GTFs en el *E. mutans*.¹⁷ Estos son:

1. *gtfB*: tiene como producto a la GTFB (GTF-I).
2. *gtfC*: tiene como producto a la GTFC (GTF-SI).
3. *gtfD*: tiene como producto a la GTFD (GTF-S).

El análisis de su secuencia reveló que estos genes poseen regiones altamente conservadas como son:¹⁷

- a) Una secuencia señal 5',
- b) Un dominio catalítico 5', y
- c) Un dominio 3' de unión al glucano.

La actividad de las enzimas GTFs puede ser modulada por condiciones ambientales tales como el pH, la concentración de iones, y el potencial de oxidación-reducción.^{24,25} Por otra parte, se creía inicialmente que la expresión de los genes *gtf* era constitutiva, pero se ha identificado que varias señales ambientales como pH, disponibilidad de glúcidos, y fase de crecimiento, tienen profundos efectos en la expresión de estos genes.^{17,24}

Se ha demostrado que cuando se somete al *E. mutans* a diferentes condiciones, los niveles de expresión relativos son: *gtfB* > *gtfD* > *gtfC*. La sacarosa incrementa la expresión de *gtfD*, pero reduce la de *gtfB* y *gtfC*. El análisis cuantitativo demostró además, coincidencia entre la relación de expresión de cada gen *gtf* y la relación óptima para la adhesión del *E. mutans* dependiente de sacarosa *in vitro*.¹⁷

Como los genes *gtfB* y *gtfC* están muy próximos en el genoma, se creyó originalmente que su expresión estaba vinculada. Sin embargo, ahora se conoce que no es así.^{17,24,25}

Los sistemas de transducción de señales de 2 componentes desempeñan un papel importante en la expresión genética bacteriana en respuesta a una variedad de estímulos.^{24,26} Forman parte de la red regulatoria esencial para la adaptación, supervivencia y virulencia bacteriana. Funcionan como "interruptores moleculares" en la modulación de la expresión genética en respuesta a los cambios en el medio externo. Estos sistemas consisten en un sensor quinasa y un efector, o regulador de la respuesta (RR), quien generalmente es una proteína de unión al ADN que modula la expresión de determinados genes.^{24,25}

Un ejemplo de ello es el sistema de transducción de señales de 2 componentes CovR/S, un regulador global de la expresión de genes de virulencia en los estreptococos de los grupos A y B. El RR CovR regula alrededor del 15 % de los genes en los estreptococos del grupo A, muchos de los cuales están involucrados en la producción de enfermedades.^{24,27}

El análisis transcripcional ha revelado que CovR reprime al menos 2 importantes genes: *gtfD* y *gtfC*, en el *E. mutans*, es decir, ambos genes son regulados por CovR al nivel transcripcional.^{28,29} La proteína CovR se une directamente con grandes regiones

de los promotores de *gtfB* y *gtfC*, cerca de los sitios de inicio de la transcripción, y de esta manera, CovR regula negativamente la expresión de dichos genes.^{24,30}

Otros sistemas de transducción de señales de 2 componentes pueden estar también involucrados en la regulación de la expresión de estos genes.²⁸ En realidad, se considera que hay múltiples mecanismos reguladores involucrados en la expresión de los genes que codifican a las enzimas productoras de polisacáridos extracelulares bacterianos.^{28,31}

Función que desempeñan los glucanos extracelulares bacterianos

Los glucanos tienen 2 funciones fundamentales: mediar la adherencia bacteriana y servir como fuente nutricional.

1. Adherencia.

Los variados grados de ramificación del mutano y el predominio de enlaces alfa (1-3), ocasionan que este polisacárido presente alto grado de adhesividad.¹⁵ De esta forma, los glucanos adhesivos como el mutano, median la unión de las bacterias a la superficie del diente, así como a otras bacterias. Por lo tanto, promueven la adherencia y co-adherencia, así como la permanencia y maduración de la placa dental. Constituyen así elementos críticos en el incremento de las proporciones del *E. mutans* en la placa y de su cariogenicidad, es decir, su capacidad de producir caries dental.^{14,17}

2. Fuente nutricional.

Los polisacáridos extracelulares pueden también ser utilizados por las bacterias como fuente de nutrientes, gracias a la síntesis de enzimas glucanohidrolasas como la dextranasa [alfa-(1-6) glucanasa; EC 3.2.1.11], y la mutanasa [alfa-(1-3) glucanasa; EC 3.2.1.59], por parte de las propias bacterias.³²

Se conoce que la dextranasa puede ubicarse en la superficie de la pared o ser liberada al espacio extracelular. En ambos casos, su acción permite la utilización de los glucanos como fuente nutricional. La dextranasa unida con la pared, se considera que también participa en el control de las propiedades adhesivas del glucano extracelular. En su anclaje a la pared celular bacteriana interviene una proteína denominada sortasa.³³

Ambas glucanohidrolasas, presentes en el biofilm de la placa dental, pueden influir sobre la síntesis y estructura de los glucanos formados por las glucosiltransferasas a partir de la sacarosa. Las glucanohidrolasas, incluso en presencia de las GTFs, influyen en la síntesis de glucanos, el remodelado de sus enlaces polimerizantes y sus ramificaciones, lo que puede tener un impacto en la formación, maduración, propiedades físicas y sitios de unión bacteriana de los polisacáridos de la matriz de la placa dental.³²

Aplicación en la prevención de la caries dental

Estos conocimientos han servido de base al diseño de algunas estrategias dirigidas al control de la placa dental, con el objetivo de prevenir el desarrollo de la caries dental, que se encuentran en investigación. Ejemplos de ello son:

1. El uso de sustancias inhibitoras de la actividad de las GTFs, como son los polifenoles del té y sustancias de la cáscara del cacao.^{34,35}

2. El diseño de vacunas que tienen como blanco a las glucosiltransferasas. Aunque aún se encuentran en etapa experimental, hay grandes esperanzas en los posibles beneficios de su uso en la prevención de la caries dental.^{2,10,36}

3. La inhibición de la expresión de las GTFs. Se ha propuesto el empleo de oligonucleótidos antisentido, los cuales al unirse con el ARN mensajero que codifica para dichas enzimas, impiden la síntesis de las mismas.³⁷

4. La utilización de glucano hidrolasas como la dextranasa y particularmente la mutanasa, en preparaciones de uso dental, con el fin de contribuir a la degradación de los glucanos.³⁸

CONSIDERACIONES FINALES

De lo tratado se desprende que la participación de los glucanos en la formación y desarrollo de la placa dental, los convierte en elementos clave para la supervivencia y patogenicidad de los microorganismos cariogénicos. Es por ello que la síntesis de estos polisacáridos extracelulares bacterianos, constituye un factor de virulencia bacteriana a tener en cuenta en la prevención de la caries dental. El conocimiento de la estructura y biosíntesis de los glucanos, así como la regulación de la expresión genética de las enzimas que los sintetizan, puede conducir a estrategias efectivas en la erradicación de esta extendida enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duque de Estrada J, Hidalgo-Gato I, Pérez JA. Técnicas actuales utilizadas en el tratamiento de la caries dental. Rev Cubana Estomatol [online]. 2006;43(2) [serie en Internet]. [citado 8 Sep 2007]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072006000200009&lng=es&nrm=iso
2. Smith DJ. Dental caries vaccines: Prospects and concerns. Crit Rev Oral Biol Med 2002;13(4):335-49.
3. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral disease and risks to oral health. Bull WHO 2005;3:661-9.
4. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community implications for health and disease BMC Oral Health 2006;6(Suppl 1):S14.
5. Dickson EM, Riggio MP, Macpherson L. A novel species-specific PCR assay for identifying *Lactobacillus fermentum*. J Med Microbiol 2005;54:299-303.
6. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. Periodontology 2002;28:12-55.
7. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. Caries Res 2004;38:204-11.
8. Kumari S, Devulapalle KS, Goodman SD, Gao Q, Hemsley A, Mooser G. Knowledge-based model of a glucosyltransferase from the oral bacterial group of mutans streptococci. Prot Sci 1997;6:2489-93.
9. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology 2003;149:279-94.
10. Alcota M, González F. Avances en el desarrollo de una vacuna contra la caries dental. Rev Hosp Clín Univ Chile 2002;13:116-9.
11. Barrancos Money J. Operatoria dental. 3. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana;1999.
12. Davis HM, Hines HB, Edwards JR. Structural elucidation of a water-insoluble glucan produced by a cariogenic oral Streptococcus. Carbohydr Res 1986;156:69-77.
13. Kaseda K, Yokota H, Ishii Y, Yanagida T, Inoue T, Fukui K, Kodama I. Single-Molecule imaging of interaction between dextran and glucosyltransferase from Streptococcus sobrinus. J Bacteriol 2000;182:1162-6.
14. Haas W, Banas JA. Ligand-binding properties of the carboxyl-terminal repeat domain of Streptococcus mutans glucan-binding protein A. J Bacteriol 2000;182:728-33.
15. Banas JA, Vickerman MM. Glucan-binding proteins of the oral Streptococci. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:89-99.
16. Kopec LK, Vacca-Smith AM, Wunder D, Ng-Evans L, Bowen WH. Influence of antibody on the structure of glucans. Caries Res 2002;36:108-15.
17. Fujiwara T, Hoshino T, Ooshima T, Hamada S. Differential and quantitative analyses of mRNA expression of glucosyltransferases from Streptococcus mutans MT8148. J Dent Res 2002;81:109-13.
18. Shah DSH, Russell RRB. A novel glucan-binding protein with lipase activity from the oral pathogen Streptococcus mutans. Microbiology 2004;150:1947-56.

19. Fujiwara T, Hoshino T, Ooshima T, Sobue S, Hamada S. Purification, characterization, and molecular analysis of the gene encoding glucosyltransferase from *Streptococcus oralis*. *Infect Immunol* 2000;68:2475-83.
20. MacGregor EA, Janecek S, Svensson B. Relationship of sequence and structure to specificity in the alfa-amylase family of enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2001;1546:1-20.
21. Kopec LK, Vacca-Smith AM, Wunder D, Ng-Evans L, Bowen WH. Properties of *Streptococcus sanguis* glucans formed under various conditions. *Caries Res* 2001;35:67-74.
22. Hanada N, Fukushima K, Nomura Y, Senpuku H, Hayakawa M, Mukasa H, et al. Cloning and nucleotide sequence analysis of the *Streptococcus sobrinus* gtfU gene that produces a highly branched water-soluble glucan. *Biochim Biophys Acta* 2002;1570:75-9.
23. Simpson CL, Giffard PM, Jacques NA. *Streptococcus salivarius* ATCC 25975 possesses at least two genes coding for primer-independent glucosyltransferases. *Infect Immunol* 1995;63:609-21.
24. Biswas S, Biswas I. Regulation of the glucosyltransferase (gtfBC) operon by CovR in *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol* 2006;188:988-98.
25. Goodman SD, Gao Q. Characterization of the gtfB and gtfC promoters from *Streptococcus mutans* GS-5. *Plasmid* 2000;43:85-98.
26. Monchois V, Willemot RM, Monsan P. Glucansucrases: Mechanism of action and structure-function relationships. *FEMS Microbiol Rev* 1999;23:131-51.
27. Graham MR, Smoot LM, Migliaccio CA, Virtaneva K, Sturdevant DE, Porcella SF, et al. Virulence control in group A streptococcus by a two-component gene regulatory system: Global expression profiling and in vivo infection modeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13855-60.
28. Fabret C, Feher VA, Hoch JA. Two-component signal transduction in *Bacillus subtilis*: how one organism sees its world. *J Bacteriol* 1999;181:1975-83.
29. Senadheera MD, Lee AW, Hung DC, Spatafora GA, Goodman SD, Cvitkovitch DG. The *Streptococcus mutans* vicX gene product modulates gtfB/C expression, biofilm formation, genetic competence, and oxidative stress tolerance. *J Bacteriol* 2007;189:1451-8.
30. Idone V, Brendtro S, Gillespie R, Kocaj S, Peterson E, Rendi M, et al. Effect of an orphan response regulator on *Streptococcus mutans* sucrose-dependent adherence and cariogenesis. *Infect Immunol* 2003;71:4351-60.
31. Wang B, Kuramitsu HK. A pleiotropic regulator, Frp, affects exopolysaccharide synthesis, biofilm formation, and competence development in *Streptococcus mutans*. *Infect Immunol* 2006;74:4581-9.
32. Hayacibara MF, Koo H, Vacca-Smith AM, Kopec LK, Scott-Anne K, Cury JA, Bowen WH. The influence of mutanase and dextranase on the production and structure of glucans synthesized by streptococcal glucosyltransferases. *Carbohydr Res* 2004;339:2127-37.
33. Igarashi T, Asaga E, Goto N. Roles of *Streptococcus mutans* dextranase anchored to the cell wall by sortase. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:102-5.
34. Matsumoto M, Hamada S, Ooshima T. Molecular analysis of the inhibitory effects of oolong tea polyphenols on glucan-binding domain of recombinant glucosyltransferases from *Streptococcus mutans* MT8148. *FEMS Microbiol Lett* 2003;228:73-80.
35. Osawa K, Miyazaki K, Shimura S, Okuda J, Matsumoto M, Ooshima T. Identification of cariostatic substances in the cacao bean husk: Their anti-glucosyltransferase and antibacterial activities. *J Dent Res* 2001;80:2000-4.
36. Taubman MA, Smith DJ, Holmberg CJ, Eastcott JW. Coimmunization with complementary glucosyltransferase peptides results in enhanced immunogenicity and protection against dental caries. *Infect Immunol* 2000;68:2698-703.

37. Guo QY, Xiao G , Li R , Guan SM , Zhu XL , Wu JZ . Treatment of Streptococcus mutans with antisense oligodeoxyribonucleotides to gtfB mRNA inhibits GtfB expression and function. FEMS Microbiol Lett 2006;264:8-14.

38. Wiater A, Szczodrak J, Pleszczyńska M, Próchniak K. Production and use of mutanase from Trichoderma harzianum for effective degradation of streptococcal mutans. Braz J Microbiol 2005;36:137-46.

Recibido: 11 de junio del 2008.

Aprobado: 6 de septiembre del 2008.

	<p>Este artículo de <i>Revista Cubana de Estomatología</i> está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, <i>Revista Cubana de Estomatología</i>.</p>
---	---