

## ¿COMO REGULA UNA BACTERIA PATOGENA LA EXPRESION DE SUS FACTORES DE VIRULENCIA? EL CASO DE *ESCHERICHIA COLI* ENTEROPATOGENA.

Puente, J.L.

Departamento de Microbiología Molecular. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 2001. Col. Chamilpa. Cuernavaca, Mor., 62210. puente@ibt.unam.mx

*Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) y enterohemorrágica (EHEC), así como *Citrobacter rodentium*, conforman una familia de patógenos bacterianos que se unen íntimamente al epitelio intestinal y destruyen las microvellosidades, formando lesiones denominadas de adherencia y esfasclamiento/destrucción ("attaching and effacing" lesions, A/E). EPEC es una de las principales causas de diarrea, particularmente en niños menores de seis meses de edad que viven en países en desarrollo. EHEC es el agente causal de colitis hemorrágica y el síndrome urémico hemolítico, trastorno secundario que puede ser fatal. Ambas clases representan importantes patógenos para el hombre y siguen causando altos índices de mortalidad y morbilidad alrededor del mundo. *C. rodentium* es la causa de una enfermedad conocida como hiperplasia del colon transmisible en ratones, caracterizada por la hiperproliferación de las células epiteliales en la parte distal del colon.

La capacidad de formar la lesión A/E de estos patógenos la confieren una serie de proteínas codificadas en una isla de patogenicidad denominada LEE ("Locus of enterocyte effacement"). Los genes de esta isla se encuentran organizados en varios operones, incluyendo los operones *LEE1* a *LEE3* donde se encuentran principalmente los genes necesarios para la producción de un sistema de secreción tipo III (SSTT); el *LEE4* que codifica para las proteínas translocadoras del SSTT, y el *LEE5* donde se encuentran los genes que codifican para Tir, intimina (*eae*) y una proteína chaperona de Tir, llamada CstT. A lo largo del LEE o en otras regiones del cromosoma se encuentran los genes que codifican para las proteínas efectoras que son translocadas hacia la célula hospedera a través del SSTT y que son, en parte, las responsables de subvertir procesos celulares en la célula eucariote que dan lugar al cuadro clínico que caracteriza a las infecciones causadas por estas bacterias.

El análisis de la regulación de genes codificados en el LEE en EPEC nos ha permitido establecer un modelo de la cascada reguladora que coordina dicha expresión. Ler, codificado por el primer gen del operón *LEE1*, regula positivamente la transcripción de los operones *LEE2* a *LEE5*, además de otros promotores dentro o fuera del LEE como *espC*. Ler actúa como un desrepresor que contrarresta el efecto negativo que ejerce H-NS sobre la expresión de estos genes. Ler y H-NS son proteínas homólogas.

Al ser Ler el regulador más importante, la regulación de su expresión a nivel transcripcional es compleja e involucra reguladores globales también presentes en bacterias no patógenas, tales como IHF, Fis, el regulador de "quorum sensing" QseA, y la GTPasa BipA como moduladores positivos, así como H-NS como regulador negativo. Sin embargo, el control de su expresión requiere también de

elementos reguladores positivos sólo presentes en los organismos A/E. El gen del LEE previamente identificado como *orf11*, codifica para un activador transcripcional denominado GrIA (Global Regulator of LEE Activator) que pertenece a una familia novedosa de reguladores y que a la fecha cuenta sólo con tres miembros. GrIA es esencial para la eficiente activación de los genes de la isla y activa directamente al gen que codifica para Ler, con quien establece un circuito regulador positivo ya que Ler también activa la expresión del operón *grIRA*. Por su parte, GrIR actúa como modulador negativo de la actividad del mencionado circuito Ler-GrIA.

EPEC, a diferencia de otros organismos A/E, posee el operón *per*, el cual está contenido en el plásmido EAF, que también codifica para la fimbria BFP. Este operón codifica para las proteínas PerA, PerB y PerC. PerA regula la producción de la fimbria BFP a través de la activación de los genes *bfpA* y *perA*. Por su parte PerC activa la expresión del gen *ler*, dando lugar a una cascada reguladora dependiente de PerA ya que éste autorregula la expresión del operón *per*. En EPEC PerC y GrIA tienen una función redundante en la activación de *ler*, pero no en las mismas condiciones de crecimiento, lo cual sugiere que podrían actuar durante diferentes etapas de la infección.

Además de la regulación directa que establecen estos reguladores sobre genes de virulencia en organismos A/E, también pueden regular indirectamente la abundancia relativa y niveles de secreción de proteínas efectoras, a través de controlar la expresión de proteínas que son esenciales para la estabilidad (CesT) o el orden y eficiencia con la que serán secretas (SepD y SepL).

Agradecimientos: A los integrantes del laboratorio por todo su trabajo y compromiso. Al CONACYT, PAPIIT-DGAPA y HHMI por el financiamiento.