

Formación de linajes bacterianos en *Salmonella enterica* por mecanismos epigenéticos

Josep Casadesús

Departamento de Genética, Universidad de Sevilla

Mientras que la capacidad de las células eucarióticas para diversificarse en linajes se describe incluso en los libros de texto, tradicionalmente se ha considerado que las bacterias eran clones de células idénticas. Según este punto de vista, los programas bacterianos de desarrollo deberían considerarse excepcionales. Sin embargo, el desarrollo de tecnologías de análisis de células individuales ha revelado que la heterogeneidad fenotípica no se restringe a los programas bacterianos de desarrollo sino que es un fenómeno común. Aunque la formación de subpoblaciones bacterianas puede observarse en el laboratorio, tal vez sea especialmente relevante en ambientes naturales, ya sea como una estrategia adaptativa (ej., para evadir el sistema inmune u otras defensas) o como una apuesta anticipatoria que permita responder a posibles cambios ambientales. He aquí dos ejemplos de formación de subpoblaciones bacterianas por mecanismos no mutacionales:

Resistencia epigenética a kanamicina (*PNAS* 111: 355-360, 2014). El gen *ompC* de *Salmonella* codifica una porina que permite la entrada de la kanamicina en la célula. La expresión del gen *ompC* es ruidosa, y las células con bajo nivel de expresión son resistentes a kanamicina. A su vez, el estrés de membrana causado por la kanamicina reduce la expresión de *ompC*. En presencia de kanamicina, las células con poca porina OmpC sobreviven y la represión del gen *ompC* genera un lazo autocatalítico negativo que sostiene y/o amplifica el estado que permitió la supervivencia. De este modo se genera una subpoblación resistente a kanamicina.

Resistencia epigenética a fagos (*PLOS Genetics* 11:e1005667, 2015 y *Nucleic Acids Research* 44: 3595-3609, 2016). El operón *opvAB* de *Salmonella* codifica proteínas (OpvA y OpvB) que alteran la longitud del antígeno O del lipopolisacárido, confiriendo resistencia a diversos fagos y reduciendo la virulencia como contrapartida. La expresión de *opvAB* está sujeta a cambio de fase, y los estados *opvAB*-ON y *opvAB*-OFF son propagados mediante patrones heredables de metilación Dam en el promotor de *opvAB*. En presencia de un fago virulento que use el antígeno O como receptor, la población *opvAB*-OFF (virulenta) es lisada y la subpoblación *opvAB*-ON (avirulenta) sobrevive. Sin embargo, la variación de fase permite la resurrección de la subpoblación *opvAB*-OFF (virulenta) tan pronto como el fago desaparece. Por tanto, el control epigenético de la estructura del antígeno O preadapta *Salmonella* al encuentro con fagos con un coste que es meramente transitorio.