

# BASES MOLECULARS DE LA PATOGENIA MICROBIANA

JORDI BARBÉ, ANTONI VILLAVERDE i RICARD GUERRERO

Departament de Microbiologia, Facultat de Ciències, i  
Institut de Biologia Fonamental «Vicenç Villar Palasi».  
Universitat Autònoma de Barcelona

## Introducció

La interacció entre microorganismes i animals superiors no condueix sempre a l'aparició d'una malaltia infecciosa. Depenent de les característiques d'aquesta relació, de la naturalesa de les dues espècies i de l'estat de l'hoste, les conseqüències d'aquesta convivència poden ser molt diverses. Així, es poden trobar relacions d'aquests tipus que no solament no representen per l'hoste estats patològics sinó que a més són altament beneficioses i fins i tot protegeixen de la infecció per part d'altres espècies potencialment perilloses. En l'home i altres animals superiors es troba de manera habitual una biota microbiana en les diferents superfícies del cos, tant a l'exterior com a l'interior, amb una riquesa i una variabilitat exuberant. Aquest és el cas del tracte digestiu, que inclou en els seus nínxols, microorganismes de naturalesa metabòlica tan variada com aerobis facultatius, fermentadors estrictes, facultatius i anaerobis metanogènics. La colonització dels epitelis interns es duu a terme en els primers dies de vida de l'animal, i la seva cinètica varia segons la soca bacteriana. Una demostració de la importància d'aquest fenomen es troba en que la manca d'aquesta biota en animals de laboratori mantinguts en condicions estèrils des del naixement (gnotobiòtics) origina una deficiència en el desenvolupament orgànic, ja que l'animal es veu privat dels productes de la microdigestió bacteriana i d'una font important de vitamines.

No són els microorganismes habituals els responsables, en condicions normals, de les malalties infeccioses, sempre i quan, per alguna alteració del medi, no hi hagi una proliferació desproporcionada que alteri l'equilibri de la població amb respecte a l'hoste. Pel contrari, en la majoria dels casos, es tracta de microorganismes que viuen en hàbitats diferents al del cos, i que per causes accidentals hi penetren i poden proliferar en condicions d'oportunisme. La infecció per clostridis, en la qual és necessària l'obertura d'una via d'entrada no natural (la ferida), i unes condicions d'anaerobiosi normalment creades per la infecció conjunta amb microorganismes aerobis facultatius o estrictes, n'és un bon exemple.

La patogenicitat potencial, és a dir, la capacitat d'un microorganisme de tenir efectes nocius pel cos en determinades condicions, depèn d'una sèrie de característiques específiques de la soca, genèticament determinades, que són responsables de la permanència, proliferació, resistència i activitat tòxica del microorganisme en el cos. És a dir, adherència, invasivitat, resistència a les defenses naturals i artificials de l'hoste, producció de toxines i lesions tisulars (Guerrero, 1976).

Fins i tot aquestes característiques no són tampoc tan determinants, ja que hi ha una gradació en elles depenent de la soca que les manifesti, de quin sigui l'hoste en cada un dels casos, i el seu estat immunològic circumstancial. D'aquesta manera, el grau «d'agressivitat» que els microorganismes tenen en el curs d'una infecció és variable, i així també l'efecte patològic; uns són més virulents que altres.

Un aspecte molt important a tenir en compte en parlar de la virulència, és la naturalesa i la localització dels determinants genètics de cada una d'aquestes funcions cel·lulars que possibiliten l'aparició de la situació patològica.

En molts casos, aquests gens es troben en elements extragenofòrics (plasmidis i bacteriòfags) que tenen mecanismes i ritmes de replicació independents dels del genòfor de la cèl·lula portadora (Taula 1), i sobretot mecanismes de transmissió horitzontals que faciliten la seva repartició en les poblacions, àdhuc que aquestes siguin heteroespecífiques (Figura 1). La mobilitat dels determinants genètics continguts en aquests dos tipus de vectors es veu augmentada si el gen està flanquejat per les anomenades seqüències d'inserció (IS), que permeten la recombinació amb qualsevol replicó que estigui present en la cèl·lula (genòfor cel·lular, plasmidis, profags), per un fenomen de transposició independent dels mecanismes de recombinació normals de la cèl·lula. El resultat d'aquest procés és la possibilitat de què per transmissió horitzontal en un ambient heterogeni, i posterior selecció per pressió del medi, es reuneixin en una sola cèl·lula vàries de les característiques determinants de patogenicitat o de resistència, amb les respectives conseqüències de virulència potenciada o dificultat en l'eliminació de la infecció (Figura 2).

La presència d'aquests plasmidis i bacteriòfags portadors de gens «peril·losos» extremadament mòbils és un fet real que es veu reflectit en l'existència de soques patògenes procedents d'ambients hospitalaris resistents a molts antibiòtics.

### **Colonització bacteriana de les superfícies del cos**

L'adhesió bacteriana a la superfície de les cèl·lules de l'hoste és una característica important que determina la colonització de les superfícies del cos per microorganismes patògens i és també responsable de la presència d'una biota microbiana habitual.

L'adherència és molt específica i té lloc per reconeixement de receptors en les superfícies de les cèl·lules epitelials, de manera que les poblacions microbianes varien segons la regió corporal, no solament per la diferència selectiva en les condicions del microambient, sinó per l'establiment d'enllaços específics. Així, *Escherichia coli* té una baixa capacitat de fixació a les cèl·lules de la mucosa bucal, i en canvi molt elevada en regions del tracte intestinal, a la inversa que *Streptococcus*, que es fixa preferentment a les mucoses bucals. Aquest fet explica la presència de poblacions bacterianes d'*E. coli* localitzades en regions del tracte tan allunyades de la cavitat bucal, que és el lloc d'entrada des de l'exterior. L'especificitat es troba també a la biota del tracte respiratori i gènito-urinari, tant la ubíqua com la patògena.

TAULA 1. Exemples de factors de virulència codificats per bacteriòfags o plasmidis

Factor	Codificat per	Bacteri
Resistència a:		
Antibiòtics	Plasmidi	Molts gèneres
Activitat bactericida del sèrum	Plasmidi	<i>Escherichia coli</i>
Producció de: Enterotoxines	Plasmidi	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Exfoliatina	Plasmidi	<i>Staphylococcus aureus</i>
Hemolisina	Plasmidi	<i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>
Toxina colèrica	Plasmidi	<i>Vibrio cholerae</i>

L'existència d'aquesta especificitat en el reconeixement i la fixació a receptors cel·lulars es basa en la presència d'estructures bacterianes destinades per aquest fi. Els polisacàrids capsulars i les fimbríes tenen aquesta funció. Els primers són importants sobre tot en la colonització de la cavitat bucal, i la seva síntesi depèn en gran mesura de la presència de sucres en el medi.

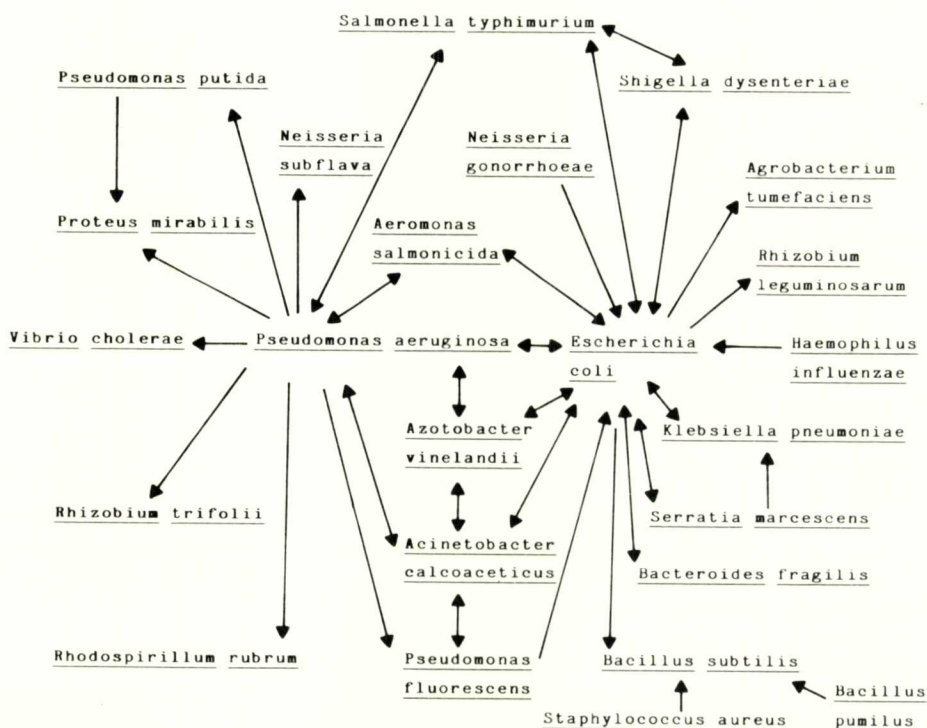


Fig. 1. Intercanvis genètics entre diferents grups bacterians mitjançant transformació o conjugació.

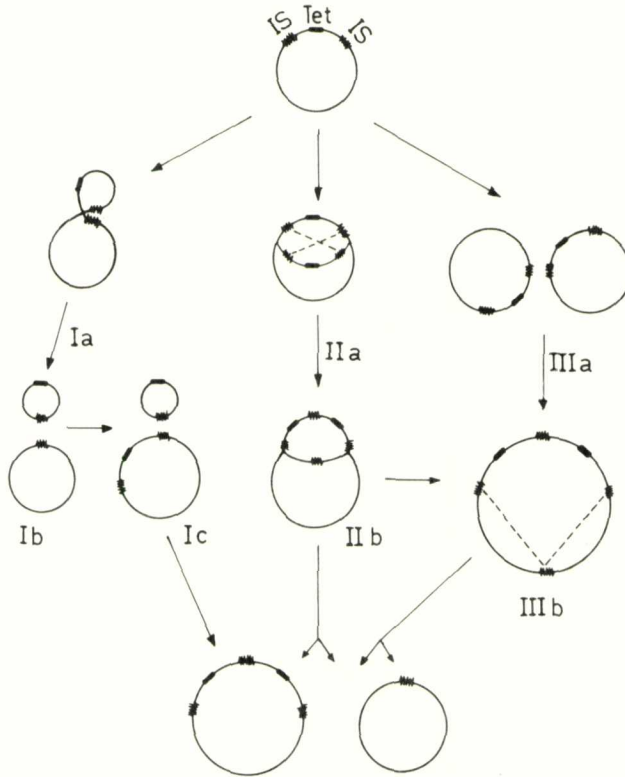


Fig. 2. Model per la generació de molècules de DNA plasmídica amb delecions o amb duplicacions del determinant genètic que codifica resistència a la tetraciclina. (I) Mitjançant la recombinació entre regions de la mateixa molècula plasmídica pot produir-se una duplicació. (II) La recombinació entre dues còpies d'una regió duplicada d'un plasmí duplicat pot donar lloc a un dímer (IIIb) o a dues molècules independents, una de les quals porta una duplicació i l'altra una deleción (IIb). La recombinació entre dues molècules plasmídiques senceres pot donar lloc a un dímer (IIIb).

Les fimbries estan presents principalment en la superfície dels bacteris entèrics que es fixen a les cèl·lules intestinals. La seva síntesi també està molt influenciada per les condicions del medi, com la presència de ferro.

Les subunitats estructurals de les fimbries d'adhesió són les proteïnes anomenades adhesines, estudiades i caracteritzades sobretot en soques d'*E. coli*, tant patògenes com ubíquies (Gaastra i de Graaf, 1982). El seu diàmetre i llargària són variables en una mateixa soca, depenent, com s'ha dit abans, de les condicions específiques del medi (Taula 2). Els estudis que s'han fet sobre la regulació genètica de la síntesi d'adhesines han revelat la localització extragenofòrica de molts dels seus gens i s'han aïllat plasmidis que en són portadors, encara i tot que aquests no sempre són conjugatius (Taula 3). El primer cas descrit va ésser el de l'adhesina K88, que necessita de dos plasmidis pel seu manteniment en la població. En un d'ells s'hi troba el determinant genètic de la seva síntesi, i en l'altre un factor de transferència responsable de la transmissió per conjugació d'aquest i d'altres marcadors genètics. Estudis posteriors han demostrat la naturalesa extragenofòrica

TAULA 1. (continuació). *Exemples de factors de virulència codificats per bacteriòfags o plasmidis*

Factor	Codificat per	Bacteri
Producció de:		
Toxina tetànica	Plasmidi	<i>Clostridium tetanii</i>
Toxina de la pesta bubònica	Plasmidi	<i>Yersinia pestis</i>
Toxina diftèrica	Bacteriòfag	<i>Corynebacterium dyptheriae</i>
Toxina eritrogènica	Bacteriòfag	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Toxina botulínica	Bacteriòfag	<i>Clostridium botulinum</i>

TAULA 2. *Algunes característiques de les adhesines de diferents soques enterotòxiques d'Escherichia coli*

Adhesina	Diàmetre de les fimbries (nm)	Pes molecular (subunitat)	Punt isoelèctric
K88	2,1	27540	4,2
987P	7	20000	3,7
K99	4,8	18500	9,7
F41	3,2	29500	4,6
CFA/I	3,2	15058	4,8
CFA/II	3,2	13000	-

TAULA 3. *Genètica de la producció d'adhesines*

Adhesina	Localització genètica	Pes molecular ( $\times 10^6$ )
K88	Plasmidi no conjugatiu	51
	Plasmidi conjugatiu	90
987P	Genofòrica	-
K99	Plasmidi conjugatiu	57
CFA/I	Plasmidi no conjugatiu	52-65
CFA/II	Plasmidi no conjugatiu	60

d'altres adhesines i la presència de seqüències IS1 en els extrems dels gens implicats, el qual fa possible la recombinació dels gens dins la cèl·lula per mecanismes de transposició independents del gen *recA*, que és el responsable dels processos de recombinació normals.

Els mecanismes pels quals les adhesines fixen les cèl·lules a l'epiteli no són massa ben coneguts, però cal destacar, en primer lloc, la fortalesa de l'enllaç que és capaç de resistir la tracció mecànica deguda al moviment intestinal, i, en segon lloc, l'elevada especificitat en l'elecció del receptor. Un bon exemple el tenim en la gonorrea. Les soques virulentes de *Neisseria gonorrhoeae* porten fimbries en la seva superfície, mentre que les no virulentes no en tenen (Guerrero, 1976). Les cèl·lules del canal vaginal sobre les que es desenvolupen els gonococs són capaces d'adsorbir

unes mil fimbries purificades de gonococs virulents, mentre que les cèl·lules HeLa adsorbeixen entre una i deu. La fixació de gonococs amb fimbries d'un tipus antigènic no protegeix de la fixació d'altres soques portadores de fimbries d'un altre tipus antigènic. Això mateix és aplicable a altres sistemes bacteri-cèl·lula receptora, el qual demostra l'elevada especificitat entre les dues estructures (Arbuthnot i Smyth, 1979).

La presència de mecanismes de fixació del tipus de les adhesines no és determinant de la patogènia, però pot ser el factor que permeti l'expressió d'activitats bacterianes nocives en soques que d'altra manera no podrien mantenir-se en el cos, en oferir-les un suport físic sobre el qual desenvolupar-se, i àdhuc produir lesions tissulars que facilitin la posterior proliferació de la població (Taula 4).

TAULA 4. *Enzims extracel·lulars d'origen microbià amb importància patogènica*

Enzim	Acció	Bacteri
Hialuronidasa	Hidròlisi de l'àcid hialurònic	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Coagulasa	Coagulació del plasma	<i>Staphylococcus aureus</i>
Fosfolipasa	Lisi dels eritròcits	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lecitinasa	Destrucció d'eritròcits i de cèl·lules d'altres teixits	<i>Clostridium perfringens</i>
Col·lagenasa	Hidròlisi del col·lagen	<i>Clostridium perfringens</i>
Fibrinolisisina	Dissolució dels coàguls sanguinis	<i>Streptococcus pyogenes</i>

### Producció de toxines

La producció de toxines és, degut al potent efecte d'aquestes substàncies (Taula 5), la causa principal de la patogènia en moltes infeccions. Les exotoxines dels clostridis, la tetànica i la botulínica, són els verins més potents coneguts en l'actualitat, actuant selectivament sobre terminals sinàptics de tipus específic (Gill, 1982). Les dues són produïdes per microorganismes fermentadors estrictes que es desenvolupen normalment en el sòl, i que només accidentalment es troben en el cos dels animals.

Molts dels gens que codifiquen les exotoxines estan localitzats en el material genètic de bacteriòfags temperats, com és el cas de les toxines diftèrica, botulínica i de la toxina eritrogènica d'estreptococs. Altres, en plasmidis, com és el cas de l'exfoliantina dels estafilococs i la neurotoxina tetànica (Finn et al., 1984). En els dos tipus de localització, la mobilitat genètica és bastant més elevada que la que hi trobaríem si la localització fos genofòrica. És important tenir en compte que mentre un plasmidi només és transmissible per contacte físic entre la cèl·lula donadora i la cèl·lula receptora, un bacteriòfag és força estable en el medi i el seu DNA està protegit per la càpsida proteica. En microambients específics, com és el tracte intestinal, la introducció d'una soca lisogènica per un bacteriòfag portador de gens determinants de la producció de toxines, o de bacteriòfags transductants lliures, pot provocar la infecció i la consegüent conversió fàgica d'una part important de la població original. Tanmateix, el fet de que la freqüència de producció de partícules fàgiques sigui baixa

TAULA 5. *Principals exotoxines produïdes per bacteris patògens per l'home*

Bacteri	Malaltia	Toxina	Acció
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulisme	Set neurotoxines diferents	Paralítica
<i>Clostridium tetanii</i>	Tetanus	Tetanospasmina Tetanolisina	Espàstica sobre les neurones motores Cardiotoxina hemolítica
<i>Clostridium perfringens</i>	Gangresa gasosa	$\epsilon$ -Toxina $R$ -Toxina $\lambda$ -Toxina	Necrotitzant Col-lagenasa Proteolítica
<i>Clostridium septicum</i>	Gangrena gasosa	$\alpha$ -Toxina	Hemolítica
<i>Clostridium novyi</i>	Gangrega gasosa	$\alpha$ -Toxina $\beta$ -Toxina $\epsilon$ -Toxina	Necrotitzant Necrotitzant i hemolítica Lipasa i hemolítica
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diftèria	Diftèrica	Bloqueig de la síntesi proteica a nivell de traducció del mRNA
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infeccions piogèniques	$\alpha$ -Toxina $\delta$ -Toxina	Necrotitzant i hemolítica Leucolítica
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Infeccions piogèniques	Estreptolisina O Estreptolisina S	Hemolítica Hemolítica
<i>Yersinia pestis</i>	Pesta bubònica	Pesta bubònica	Necrotitzant
<i>Shyella dysenteriae</i>	Disenteria	Neurotoxina	Hemorràgica i paralítica
<i>Vibrio cholerae</i>	Còlera	Enterotoxina	Diarrea
<i>Escherichia coli</i> (algunes soques)	Gastroenteritis	Enterotoxina	Diarrea

no és inconvenient perquè es pugui dur a terme el procés de transducció, ja que, per exemple, cada cèl·lula de *Salmonella typhimurium* pot adsorbir a la seva paret fins a 1000 partícules viriques (Barbé et al., 1982), augmentant en conseqüència la possibilitat de què es produeixi en la població bacteriana la transferència genètica.

Les característiques de la transducció fàgica fan possible que no sigui necessària l'entrada en el cos d'un microorganisme viu perquè tingui lloc la malaltia. La introducció sols d'un gen mitjançant un vector adequat pot ser suficient si hi troba un mi-

croorganisme adient per a poder-se expressar. Un gen nociu pot convertir una soca inofensiva en patògena dins mateix del cos.

A més de les exotoxines, i des del punt de vista de la regulació genètica, cal destacar el paper de les enterotoxines, localitzades en la membrana externa de la paret dels bacteris Gram-negatius. En les soques enteropatògenes d'*E. coli* se'n troben de dos tipus, termolàbils i termoestables, totes elles codificades en plasmidis. Fenotípicament hi ha un alt grau de coincidència entre la presència de fimbries d'adhesió i dels dos tipus d'enterotoxines, i s'ha demostrat la presència de plasmidis multifuncionals que són portadors de dos i fins i tot de tres d'aquests caràcters (Gaastra i de Graaff, 1982). Aquests plasmidis són exclusius de determinats serogrupos. La raó d'aquesta relació entre un caràcter genofòric (la composició de la paret bacteriana) i els caràcters extragenofòrics relacionats amb la patogenicitat de les soques no és del tot clara.

### Resistència als antibiòtics

En el tractament de les malalties infeccioses hom es troba amb un greu problema. L'eina més adient per a tallar la infecció és l'ús terapèutic d'antibiòtics, produïts originalment per fongs i bacteris i sintetitzats o modificats ara molts d'ells en el laboratori. Moltes soques bacterianes, i sobretot les aïllades en ambients hospitalaris, presenten resistències a l'acció dels antibiòtics i substàncies quimioteràpiques, mentre que les soques salvatges presenten la sensibilitat esperada, si evidentment no en són també productors. Hi ha casos en els quals es presenta multiresistència a un nombre variable d'antibiòtics de diferent naturalesa química. Tant les resistències senzilles com les multiresistències es transmeten dins de la població verticalment i, en molts casos, també horitzontalment, ja que els determinants genètics de moltes resistències es troben lligats a plasmidis de naturalesa conjugativa, com és el cas del plasmidi R100. Aquest plasmidi té un origen de replicació i un operó *tra*, compost de diversos gens, que regulen la seva transmissió conjugativa a través de la síntesi d'una fimbria conjugativa, que reconeix, fixa i atrau, per despolimerització dels seus monòmers, a les cèl·lules receptores, tenint lloc la transferència del plasmidi per fusió de les parets i les membranes cel·lulars. Té també una regió d'immunitat, que evita que la cèl·lula rebí per conjugació altres plasmidis de la mateixa família, i pot transportar un nombre variable de gens de resistència a antibiòtics i a metalls pesants (Figura 3). Tanmateix, es poden trobar plasmidis R als que els manca l'operó *tra*, però que poden ser mobilitzats per altres plasmidis conjugatius, que es troben aproximadament en el 50 % de les espècies entèriques. A l'igual que el cas dels determinants de la producció d'adhesines i de toxines, molts dels gens de resistència estan flanquejats per seqüències IS, constituint un transposó, i poden ésser transportats per bacteriòfags.

Entre la gran varietat d'enzims que codifiquen aquests plasmidis de resistència (Foster, 1983), es poden trobar des d'enzims que interfereixen en els mecanismes d'entrada de l'antibiòtic a les cèl·lules fins d'altres que hidrolitzen o modifiquen el compost actiu (Taula 6). Un cas particularment interessant es troba en el transposó *Tn10* (Figura 4), que codifica resistència a la tetraciclina. Aquest element genètic presenta en la seva regió central el gen *tetR* que codifica una proteïna repressora de l'operó *tet*. Aquest operó porta la informació genètica necessària per a la síntesi de les proteïnes responsables del bloqueig de l'entrada de l'antibiòtic a la cèl·lula. En absència de tetraciclina en el medi, la proteïna repressora (TetR) impedeix la trans-



cripció dels gens TetA i TetB. No obstant això, quan s'afegeix l'antibiòtic, aquest és capaç d'unir-se al repressor i permetre l'expressió dels esmentats gens *tet*. En aquest cas en concret, el mecanisme de regulació és tan fi que àdhuc el promotor del gen repressor es troba solapat amb la regió de control de l'operó *tet* (Beck et al., 1982).

### Resistència a les defenses de l'hoste

A més de la resistència als antibiòtics cal també tenir en compte els mecanismes de defensa enfront del sistema immunològic de l'hoste. Aquests es basen en la resistència deguda a canvis en les propietats antigèniques del bacteri. En citarem tres exemples significatius. En primer lloc, la presència de càpsula bacteriana (que és un compost macromolecular de polisacàrids d'activitat antigènica nul·la) fa als bacteris resistents a la fagocitosi per part dels macròfags. Això va ser descobert en *Streptococcus pneumoniae*, que es pot trobar en dues varietats; la varietat R, no virulenta, sense càpsula, i la varietat S, virulenta i portadora de càpsula. La presència de càpsula està determinada per un gen genofònic. A part d'aquest caràcter, les dues varietats són absolutament iguals, i el determinant de la virulència és només la capacitat d'eludir el reconeixement per part dels macròfags de l'hoste.

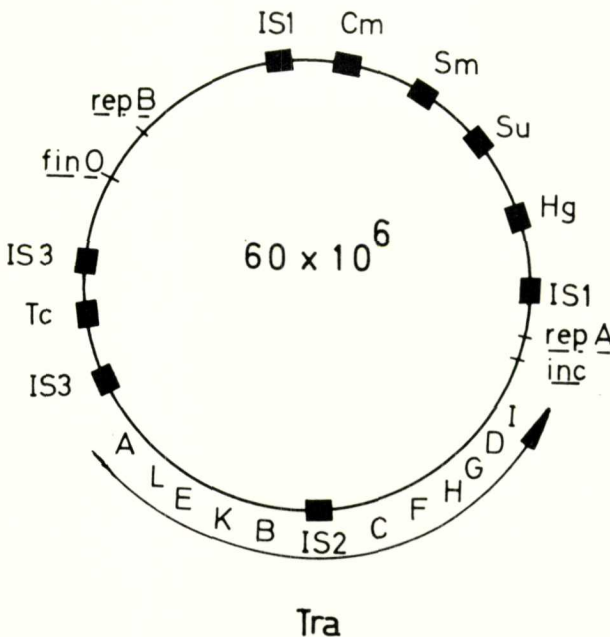


Fig. 3. Estructura genètica del plasmidi R100. La fletxa assenyalava el sentit de transcripció de l'operó *tra* responsable de la transferència del plasmidi. Els gens *repA* i *repB* intervien en la replicació vegetativa del plasmidi. El gen *inc* regula l'estabilitat en el citoplasma d'altres plasmidis de diferents grups d'incompatibilitat. El gen *finO* controla la expressió de l'operó *tra*. Aquest plasmidi codifica resistència a la tetraciclina (Tc), cloramfenicol (Cm), sulfonamides (Su), estreptomicina (Sm) i al mercuri (Hg). Cal fer notar la presència de diferents seqüències d'inserció (IS1, IS2 i IS3).

TAULA 6. *Mecanismes de la resistència bacteriana als antibiòtics*

Antibiòtic	Mecanismes d'acció	Mecanisme de resistència plasmídica
$\beta$ -Lactàmics	Inhibició de la síntesi de la paret i lisi cel·lular	Síntesi de $\beta$ -lactamases. Hidròlisi de l'enllaç $\beta$ -lactàmic de l'antibiòtic
Sulfonamides	Inhibidor competitiu de la dihidroptera-sintetasa i atur de la síntesi d'àcid fòlic	Dihidroptera sintetasa plasmídica resistent a les sulfonamides
Trimetroprim	Inhibidor de la dihidrofolat-reductasa i atur de la síntesi d'àcid fòlic	Dihidrofolat reductasa plasmídica resistent al trimetroprim
Tetraciclina	Inhibició de la unió de l'aminoacil-tRNA al lloc «A» del ribosoma bacterià	Inhibició de l'entrada de l'antibiòtic per la activitat de noves proteïnes de membrana
Cloramfenicol	Interacció amb la subunitat 50S del ribosoma bacterià inhibint l'actuació de l'enzim peptidiltransferasa durant la traducció del mRNA	Destoxificació de l'antibiòtic per l'acció d'un enzim cloramfenicol transacetilasa
Estreptomicina	Unió a la subunitat 30S del ribosoma bacterià i inhibició de la formació del complex iniciador de la traducció del mRNA i de la correcta interacció tRNA-ribosoma	Destoxificació de l'antibiòtic per l'acció de fosforilases i adenilases
Eritromicina	Unió a la subunitat 50S del ribosoma bacterià bloquejant la reacció de transferència del pèptid des del lloc «A» del ribosoma al «P»	Metilació del rRNA 23S de la subunitat ribosòmica 50S

El segon exemple es refereix a la flexibilitat antigènica de les proteïnes flagel·lars de *Salmonella*, mecanisme descobert fa poc temps (Silverman et al., 1981), i que es pot pensar que és present en altres caràcters i espècies bacterianes (Silverman i Simon, 1983). L'antigen flagel·lar de *Salmonella* està regulat per dos gens, *h1* i *h2*, independents estructuralment i que determinen cada un d'ells la síntesi d'una proteïna flagel·lar amb característiques antigèniques prou diferents. Quan es transcriu el gen *h2* també es transcriu un altre gen successiu (*rh1*) que codifica una proteïna represora de la transcripció d'*h1*, amb la qual cosa només hi ha antigen H2 en la superfi-

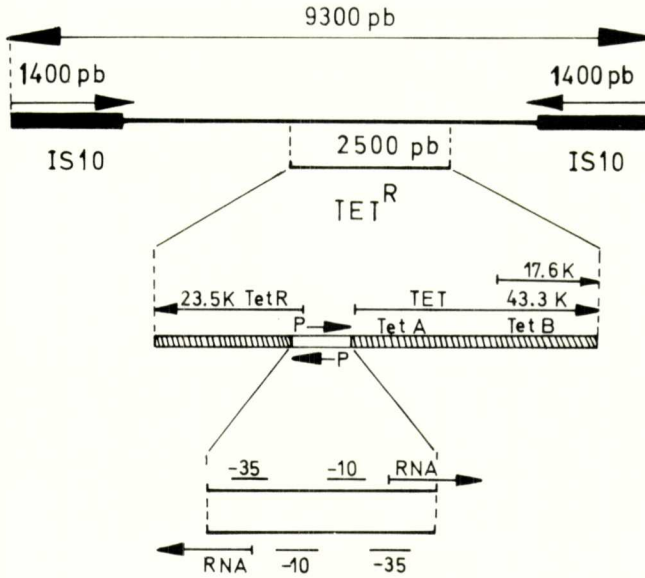


Fig. 4. Organització genètica i regulació dels gens de resistència a la tetraciclina del transposó Tn10. Aquest transposó està constituït per dues còpies (una a cada extrem) de la seqüència d'inserció IS10 (1400 parells de bases) amb orientació inversa, i una regió central que porta entre d'altres funcions els gens TET<sup>R</sup> (2500 pb), que codifiquen la resistència a la tetraciclina. La regió TET<sup>R</sup> presenta el gen tetR i l'operó tet format pels gens tetA i tetB, els quals estan regulats negativament pel producte del gen tetR. El gen tetR i l'operó tet tenen solapats els seus respectius promotors, encara que el sentit de transcripció de cada un d'ells és oposat. Les regions -35 i -10 de tetR i tet són els punts on la RNA polimerasa bacteriana s'uneix al DNA per tal de portar a terme la transcripció que s'inicia en els punts assenyalats (-).

cie cel·lular. Davant del promotor d'*h2* hi ha una regió específica voltada de seqüències IS, que per transposició sobre si mateixa, canvia la seva fase, donant lloc a una inversió molt concreta i impedit així la lectura d'*h2* i del represor d'*h1* (Figura 5). Aquesta transposició sobre el lloc es duu a terme espontàniament amb una freqüència baixa. Quan passa això, només hi ha antigen flagel·lar H1 en la superfície de la cèl·lula. La freqüència de transposició en un sentit de lectura o en un altre és similar, de manera que en una població de *Salmonella* hi ha si més no la mateixa proporció d'un que de l'altre. Cada una de les cèl·lules però, té la capacitat d'expressar els dos caràcters independentment de quin estigui manifestant en cada moment, de manera que l'eliminació de la part de la població corresponent antigènica a H1, no implica la pèrdua del caràcter –com passaria en el cas de l'actuació d'al·lels–, sinó que la resta de la població tornarà a manifestar les característiques antigèniques d'H1 quan desapareixi la font de selecció. D'aquesta manera, les cèl·lules asseguren la permanència constant de caràcters seleccionables i es manté la variabilitat permanentment, el que des d'un punt de vista immunològic és molt important.

En tercer lloc, cal destacar els mecanismes d'actuació d'un paràsit intracel·lular, *Bordetella pertusis*, que causa malalties respiratòries cròniques i recurrents en molts animals, normalment acompanyades per infeccions secundàries. Aquest bacteri té en el seu material genètic un gen que codifica una adenilat ciclase molt estable i ac-

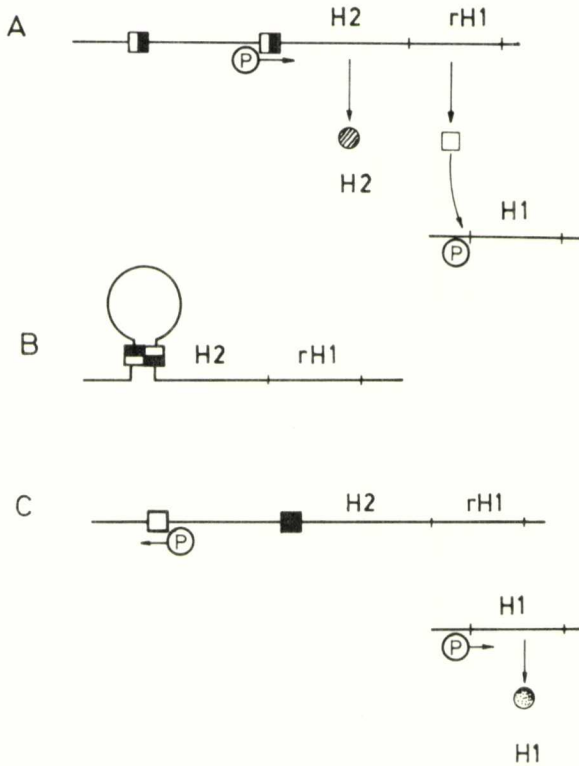


Fig. 5. Reordenacions genètiques que controlen el tipus de flagel·lina que es sintetitza a *Salmonella typhimurium*. La inversió d'una regió de DNA d'aproximadament 1000 parells de bases desplaça el promotor P (B). Quan el promotor es troba davant de l'operó h2, es sintetitza aquesta flagel·lina H2; així com el producte del gen rh1 que bloqueja l'expressió del gen que codifica la flagel·lina H1 (A). Si el promotor P és separat de davant de l'operó h2, aquest es converteix en un conjunt de gens silenciosos i, en conseqüència, no es pot transcriure el gen rh1 que permet la síntesi de la flagel·lina H1 al no estar reprimint el gen h1 (C).

tiva, que es creu penetra en el citoplasma dels macròfags durant la fagocitosi del paràsit i actua en la cèl·lula eucariòtica produint AMP cíclic, que és un potent inhibidor de la fagocitosi. Això permet el manteniment de la infecció per aquest bacteri i l'aparició de noves per d'altres microorganismes degut al descens d'activitat fagocitària dels macròfags de l'hoste (Confer i Eaton, 1982).

Per a finalitzar aquest resum d'algunes de les idees actuals sobre les bases moleculars de la patogènia bacteriana, caldria dir que la comprensió d'aquests fenòmens és de gran importància no tan sols pel tractament adequat de les infeccions ja manifestes, sinó també per la profilaxi d'aquestes mitjançant la utilització de vacunes, substàncies inhibidores dels factors de virulència o àdhuc de microorganismes antagonistes de les espècies patògenes. En aquest sentit, no cal oblidar que les modernes tècniques de manipulació del DNA estan permetent en la actualitat la aplicació d'aquests mètodes en facilitar tant l'atenuació de soques bacterianes virulentes, com la construcció de vacunes amb un grau d'especificitat molt més elevat.

**Bibliografia**

- ARBUTHNOTT, J.P. i SMYTH, C.J. 1979. *Bacterial Adhesines in host/pathogen interaction in animals*. En: Adhesion of microorganismes to surfaces. (Eds) Ellmodd, D.C., Melling, J. i Rutter, P. Academic Press. London, pp. 165-198.
- BARBÉ, J., VILLAVARDE, A. i GUERRERO, R. 1982. *Cell death induced by phage at high multiplicity of infection is not due to lysis in Salmonella typhimurium*. FEMS Microbiol. Letters. 15: 291-294.
- BECK, C.F., MUTZEL, R., BARBÉ, J. i MÜLLER, W. 1982. *A multifunctional gene (tetR) controls Tn10-encoded tetracycline resistance*. J. Bacteriol. 150: 633-642.
- CONFER, D.L. i EATON, J.W. 1982. *Phagocyte impotence caused by an invasive bacterial adenylate-cyclase*. Science. 217: 948-950.
- FOSTER, T.J. 1983. *Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria*. Microbiol. Rev. 47: 361-409.
- FINN, C.W., SILVER, P.R., HABIG, W.W., HARDEGREE, M.C., ZON, G. i GARON, C. 1984. *The structural gene for tetanus neurotoxin is on a plasmid*. Science. 224: 881-884.
- GAASTRA, W. i DE GRAAF, F.K. 1982. *Host-specific fimbrial adhesins of non invasive enterotoxigenic Escherichia coli strains*. Microbiol. Rev. 46: 129-161.
- GILL, M. 1982. *Bacterial toxins: a table of lethal amounts*. Microbiol. Rev. 46: 86-94.
- GUERRERO, R. 1976. *Determinació ecològica i genètica de les relacions hoste-patogen. Competència, invasivitat, toxigenicitat i resistència dels microorganismes*. En: Dinàmica de la infecció. Xè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana, Perpinyà. Vol. I, pp. 5-24.
- SILVERMAN, M. i SIMON, M. 1983. *Phase variation and related systems*. En: Mobile Genetic Elements. (Ed) Shapiro, J.A. Academic Press. New York, pp. 537-559.
- SILVERMAN, M., ZIWIG, J., MANDEL, G. i SIMON, M. 1981. *Analysis of the functional components of the phase variation system*. Cold Spring Harbor Symposia of Quantitative Biology. 45: 17-26.