

# Evolución de **YERSINIA** PSEUDOTUBERCULOSIS

Luis María **Ramírez Chamorro**  
Lucía **Soto Urzúa**  
Beatriz Eugenia **Baca**  
Luis Javier **Martínez Morales**

El género *Yersinia* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos Gram negativos, no esporulados, en general son más pequeños (0.5 a 0.8  $\mu\text{m}$  de diámetro y 1 a 3  $\mu\text{m}$  en longitud) que otros miembros de la familia y crecen lentamente. Las yersinias son anaerobias facultativas, oxidasa y lactosa negativas y catalasa positivas. El crecimiento de estas bacterias ocurre en un rango de temperatura entre 4 y 43°C. *Yersinia pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* son móviles a 25°C, no así *Y. pestis*.<sup>1</sup>

Hasta el momento se han descrito 17 especies dentro del género *Yersinia* (Tabla 1), tres de las cuales como agentes zoonóticos causantes de procesos infecciosos en los seres humanos y en los animales: *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* y *Y. pestis*. La vía de transmisión de *Y. pseudotuberculosis* y de *Y. enterocolitica* es por la ingestión de agua o comida contaminada. *Y. pestis*, como agente etiológico de la peste, es transmitida

Species	Referencia
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	(Pfeiffer, 1989) en Williams. <sup>13</sup>
<i>Y. pestis</i>	(Yersin, 1894) en Petersen. <sup>1</sup>
<i>Y. ruckeri</i>	(Ewing y cols. 1978) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. enterocolitica</i>	(Scheleifstein y Coleman, 1939) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. kristensenii</i>	(Bercovier y cols. 1980) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. intermedia</i>	(Brenner y cols. 1980) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. frederiksenii</i>	(Ursing y cols. 1980) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. albovae</i>	(Bercovier y cols. 1984) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. rohdei</i>	(Aleksic y cols. 1987) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. bercovieri</i>	(Wauters y cols. 1988) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. mollareti</i>	(Wauters y cols. 1988) en Carniel. <sup>2</sup>
<i>Y. aleksiciae</i>	en Sprague. <sup>14</sup>
<i>Y. massiliensis</i>	en Merhej. <sup>15</sup>
<i>Y. similis</i>	en Sprague. <sup>16</sup>
<i>Y. entomophaga</i>	en Hurst. <sup>17</sup>
<i>Y. numii</i>	en Murros. <sup>18</sup>
<i>Y. pekkanenii</i>	en Murros. <sup>19</sup>

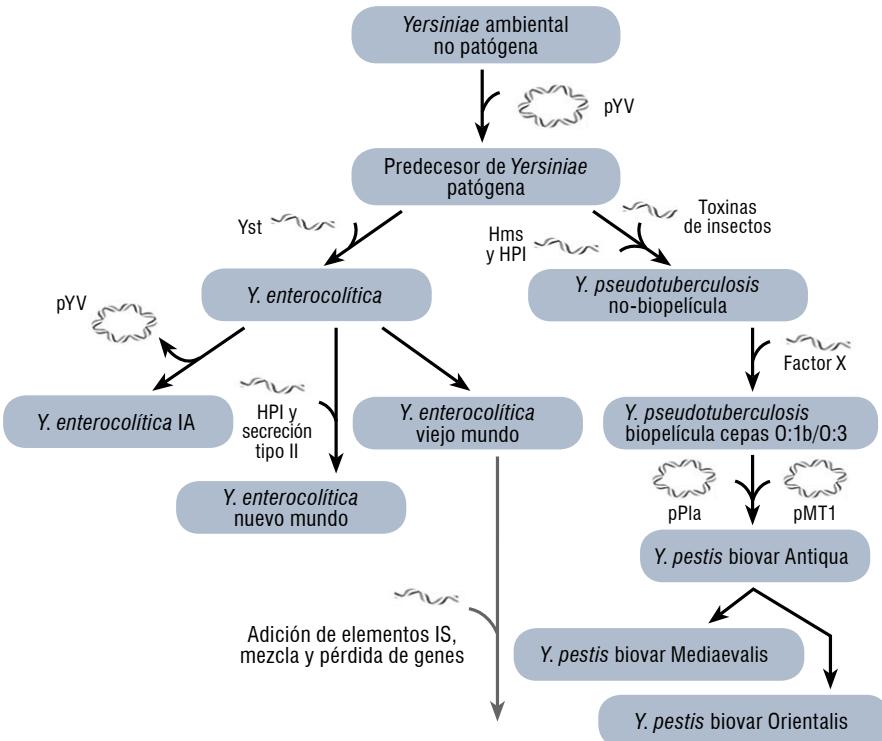
**Tabla 1.** Especies de *Yersinia*.

a humanos por el piquete de pulgas de mamíferos silvestres.<sup>1</sup> Todas, excepto *Y. pestis*, son microorganismos que se encuentran en el ambiente, y solamente estas tres son patógenos en mamíferos; existen trabajos que argumentan que el ancestro de las yersinias pudo haber sido una bacteria no patógena, y una subpoblación adquirió factores de virulencia.<sup>2</sup>

Se ha propuesto que las especies patógenas y las no patógenas han evolucionado de una bacteria ancestral. La sintenia (localización idéntica de los genes en regiones del genoma en diferentes géneros, especies o cepas) casi perfecta entre los genomas de *Y. pestis* y *Y. pseudotuberculosis* llevó a pensar que estas dos especies están evolutivamente relacionadas. En bacterias en las que la transferencia horizontal (transmisión de material genético entre bacterias) es poco frecuente, los polimorfismos de secuencia (variaciones en la secuencia de un sitio determinado de DNA entre individuos de una población) reflejan la acumulación de mutaciones en una tasa cronológica uniforme y se correlaciona con el tiempo transcurrido a partir de la divergencia del

ancestro común. Comparando con la tasa cronológica de divergencia de la bacteria *Escherichia coli* se ha establecido a *Y. pestis* como una clona muy conservada de *Y. pseudotuberculosis*.<sup>3</sup> Se ha calculado que el ancestro común de las yersinias emergió hace 42 a 187 millones de años (Figura 1). *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* divergieron hace 0.4 a 0.9 millones de años, finalmente *Y. pestis* emergió de *Y. pseudotuberculosis*, hace mil 500 a 20 mil años.<sup>2,3</sup> Esta última corresponde a un periodo de tiempo muy corto, ya que existe casi la misma distancia evolutiva entre estas dos especies, que entre *E. coli* y las especies de *Salmonella*, estimándose que este último evento tomó millones de años.<sup>4</sup>

En el estudio de Hinchliffe y cols. (2003) basado en microarreglos del genoma completo (repertorio de la expresión de genes, RNAm bajo una condición determinada) de varios aislamientos de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* se encontró que las secuencias relacionadas al parasitismo de insectos incluyen complejos de toxinas insecticidas que se encuentran presentes en varias cepas de *Y. pseudotuberculosis*; esto implica que la adaptación de *Y. pestis* al intestino de las pulgas no habría sido un evento único, sino progresivo.<sup>5</sup>

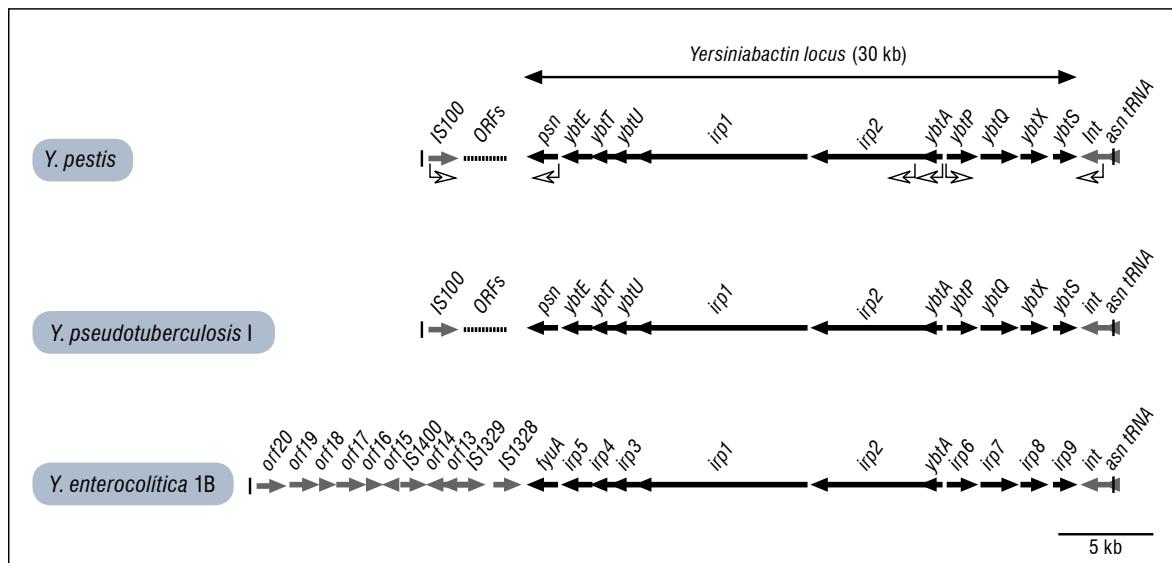


**Figura 1.** Modelo de evolución de especies de *Yersinia*. *Y. pseudotuberculosis* adquirió la habilidad de parasitar insectos y generar biopelículas (ecosistema bacteriano que se une a una superficie viva o inerte por una matriz de exopolisacáridos) en hospederos antes de sufrir tres eventos clave que la llevarían a ser *Y. pestis*: adquirir los plásmidos pPla y pMT1, reordenamiento genómico y decaimiento genómico. (Hms: almacenamiento de hemina; HPI y HPI\*: islas de alta patogenicidad; IS: secuencias de inserción) (modificado de Wren).<sup>4</sup>

Aunque *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* están relacionadas, no tienen el mismo grado de virulencia, puesto que la dosis letal media ( $DL_{50}$ ), para inoculación subcutánea, es de  $\geq 10^5$  CFU y  $\leq 10$  CFU respectivamente,<sup>2</sup> además poseen diferentes características ecológicas, epidemiológicas y clínicas. Producen infecciones no relacionadas, a pesar de su similitud genómica; entre tanto, *Y. enterocolitica*, es responsable de infecciones con espectro clínico muy similar al que produce *Y. pseudotuberculosis*, estos hechos constituyen la “paradoja de *Yersinia*”. Salvando las diferencias sindrómicas (cada especie induce una enfermedad con síntomas y signos diferentes) que existen entre ellas, las tres especies son patógenas de mamíferos, atacan los tejidos linfáticos durante la infección y llevan el plásmido de virulencia pYV de 70 kb (replicón de DNA autorreplicable, pero dependiente de la maquinaria bioquímica de la célula). Este replicón es esencial para superar las defensas del hospedero pues porta genes que codifican para las proteínas que median la virulencia denominadas Yops, las cuales son “inyectadas al citoplasma” de la célula eucariota hospedera por una maquinaria de secreción

denominada el sistema de secreción tipo III (inyectosoma). El papel de las Yops es interferir con la transducción de señales del macrófago.<sup>4</sup>

Usando métodos modernos de secuenciación, se registraron en el banco de datos y compararon los genomas de *Y. albovæ*, *Y. bercovieri*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. mollaretii*, *Y. rodhei*, *Y. ruckeri*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis* y *Y. enterocolitica*. Los genomas de las 17 especies descritas constan de 3.7 a 4.8 Mb (mega bases son  $10^9$  bases), *Y. ruckeri*, cuya clasificación en el género es controversial, es la especie evolutivamente más distante y posee el genoma más pequeño. *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* perdieron grupos de genes para la biosíntesis de cobalamina (*cbi*), para la utilización de 1, 2-propanediol (*pdu*) y para el uso de tetratiónato (*ttr*) como acceptor final de electrones, esta capacidad metabólica aumentó las tasas de crecimiento en anaerobiosis. En el caso de la *Salmonella*, la pérdida de este gen protege a la bacteria contra especies reactivas de oxígeno producidas por el sistema inmune del



**Figura 2.** Organización génica de la isla de alta patogenicidad (HPI) en especies de *Yersinia*. El locus conservado de yersiniabactina (flechas en negro), las regiones menos conservadas (flechas en gris) y los operones (flechas en blanco). Los ORFs corresponden a probables genes crípticos provenientes de fagos (modificado de Carniel).<sup>20</sup>

hospedero.<sup>6</sup> *Y. pestis* ha perdido los genes esenciales para la síntesis de los glucanos periplásmicos ramificados que actúan como osmoprotectores,<sup>7</sup> quizás sea esta alguna de las causas por las que *Y. pestis* no puede sobrevivir sin un hospedero.

Los genes de virulencia se localizan en segmentos de DNA, han sido adquiridos en el proceso evolutivo por las bacterias patógenas y se denominan islas de alta patogenicidad, HPI (acrónimo del inglés *High Pathogenicity Island*). *Y. pseudotuberculosis* no es la excepción (Figura 2). Dichos genes son capaces de movilizarse de un sitio a otro en el genoma; su alto grado de conservación en varias especies bacterianas indica que la adquisición de esta isla es reciente y que ha retenido su capacidad de movilizarse. Las condiciones que afectan a la eficiencia en la transferencia de material genético en forma horizontal, en el ambiente, son en general desconocidas. El estudio de Lesic y Carniel en 2005 concluyó que las temperaturas bajas y los medios líquidos favorecen la transferencia de la isla de alta patogenicidad entre las cepas de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis*, aunque también determinan que no todos los serotipos sean capaces de recibir dicha isla, los serotipos II y IV, no poseen este elemento genético.<sup>8</sup>

#### YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS

*Y. pseudotuberculosis* es un organismo robusto capaz de sobrevivir por mucho tiempo en ambientes naturales debido a su habilidad de mantenerse metabólicamente activo a temperaturas extremas, se puede encontrar en el agua, en el suelo, y en diversos animales. El organismo se encuentra probablemente en todo el mundo, pero es más común en Europa del Norte y en Asia. Los principales reservorios son los roedores y aves silvestres. Los animales infectados son portadores crónicos y contaminan aguas y alimentos.<sup>1</sup>

Así como otras especies del género, *Y. pseudotuberculosis* puede multiplicarse de 5 a 42 °C, forma colonias visibles a 26 °C en 24 a 36 horas en medio gelificado en presencia de sales inorgánicas y un carbohidrato fermentable, como dextrosa, ramnosa o melibiosa. A diferencia de *Y. pestis*, puede sintetizar metionina, fenilalanina, treonina, glicina, isoleucina y valina. Solo es móvil a 26 °C, y no a 37 °C. *Y. enterocolitica* reprime la expresión de la flagelina a 37 °C,<sup>9,10</sup> esta podría ser la causa de la pérdida de movilidad de *Yersinia pseudotuberculosis* a 37 °C.

#### GENOMA DE *Y. PSEUDOTUBERCULOSIS*

El genoma de *Y. pseudotuberculosis* YPIII es de 4.7 megapares de bases (Mb), el cromosoma es único, posee un

plásmido de virulencia denominado pIB1 (68.5 kilobases, kb), que en *Y. enterocolitica* W227 se le conoce como pYV227 (69.5 kb) y en *Y. pestis* KIM es nombrado pCD1 (70.5 kb);<sup>11</sup> en *Y. pseudotuberculosis* puede encontrarse un plásmido críptico, pYptb32953 (27.7 kb). El porcentaje G+C del genoma de *Y. pseudotuberculosis* es de 47.6 % y las regiones codificantes constituyen el 83.6 % del genoma. El tamaño del cromosoma de *Y. pestis* y *Y. enterocolitica* es de 4.6 Mb.<sup>7,12</sup> En las tres especies se localizan elementos móviles llamados secuencias de inserción (IS), pequeños segmentos de DNA con capacidad de moverse en el genoma de la bacteria que propician cambios estructurales y funcionales en esta, como inserciones, eliminaciones y cambios en la expresión de genes; estos cambios responden a la constante necesidad de adaptarse al estrés ambiental y contrastan con la compactación y reducción que caracterizan a otras bacterias intracelulares (obligadas). Esta aparente paradoja solo refleja diferentes mecanismos de la evolución reductiva (Figura 1).

## CONCLUSIÓN

El desarrollo de técnicas masivas de secuenciación y el avance de la bioinformática ha hecho posible secuenciar una significativa cantidad de genomas bacterianos, lo que ha permitido analizar a nivel estructural la similitud y/o divergencia de estos; y de esta manera poder inferir funciones y mecanismos de regulación de los genes. Los esfuerzos para explicar las diferencias fenotípicas y sindrómicas entre *Y. pestis* y *Y. pseudotuberculosis* por la evolución de sus genomas sugieren que *Y. pestis* ha sufrido una pérdida de genes por el proceso de evolución reductiva. No obstante, los estudios se basaron en la comparación de una cantidad limitada de secuencias, por tanto, debe considerarse como un punto de partida para las investigaciones experimentales. Un ejemplo de estas investigaciones es el estudio de los sistemas de transporte en donde una gama de modalidades están presentes.

## R E F E R E N C I A S

- <sup>1</sup> Petersen J and Schriefer M (2010). Chapter 36: *Yersinia*. In Versalovic J., Carroll K. C., Funke G., Jorgensen J. H., Landry M. L., Warnock D. W. (ed.). Manual of clinical microbiology, 10th ed. ASM Press, Washington, DC.
- <sup>2</sup> Carniel E (2003). Evolution of pathogenic *Yersinia*, some lights in the dark. *Adv. Exp. Med. Biol.* 529:3-12.
- <sup>3</sup> Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A and Carniel E (1999). *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:14043-14048.
- <sup>4</sup> Wren BW (2003). The *Yersiniae*-a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. *Nature Reviews Microbiology* 1:55-64.
- <sup>5</sup> Hinchliffe SJ, Isherwood KE, Stabler RA, Prentice MB, Rakin A, Nichols RA, Oyston PC, Hinds J, Titball RW and Wren BW (2003). Application of DNA microarrays to study the evolutionary genomics of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Genome Res.* 13:2018-2029.
- <sup>6</sup> Winter SE, Thiennimitr P, Winter M, Butler B, Huseby D, Crawford R, Russell J, Bevins C, Adams G, Tsolis R, Roth J and Bäumler A (2010). Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for *Salmonella*. *Nature* 467:426-429.
- <sup>7</sup> Chen PE, Cook C, Stewart AC, Nagarajan N, Sommer D, Pop M, Thomason B, Kiley Thomason MP, Lentz S, Nolan N, Sozhamannan S, Sulakvelidze A, Mateczun A, Du L, Zwick M and Read T (2010). Genomic characterization of the *Yersinia* genus. *Genome Biology* 11 R1.
- <sup>8</sup> Lesic B and Carniel E (2005). Horizontal transfer of the high-pathogenicity island of *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Bacteriol.* 187:3352-3358.
- <sup>9</sup> Kapatral V, Olson JW, Pepe JC, Miller VL and Minnich SA (1996). Temperature-dependent regulation of *Yersinia enterocolitica* class III flagellar genes. *Mol. Microbiol.* 19:1061-1071.
- <sup>10</sup> Minnich SA and Rohde HN (2007). A rationale for repression and/or loss of motility by pathogenic *Yersinia* in the mammalian host. *Adv. Exp. Biol.* 602:298-310.
- <sup>11</sup> Cornelis GR, Boland A, Boyd AP, Geurtsen C, Iriarte M, Neyt C, Sory MP and Stainier I (1998). The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62:1315-1352.
- <sup>12</sup> Chain PSG, Carniel E, Larimer FW, Lamerdin J, Stoutland PO, Regala WM, Georgescu AM, Vergez LM, Land ML, Motin VL, Brubaker RR, Fowler J, Hinnebusch J, Marceau M, Medigue C, Simonet M, Chenal-Francisque V, Souza B, Dacheux D, Elliot JM, Derbise A, Hauser LJ and Garcia E (2004). Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis*, USA. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101:13826-13831.
- <sup>13</sup> Williams JE (1984). Proposal to reject the new combination *Yersina pseudotuberculosis* subsp. *pestis* for violation of the first principle of the International Code of Nomenclature of Bacteria: request for an opinion. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 34:268-269.
- <sup>14</sup> Sprague LD and Neubauer H (2005). *Yersinia aleksiciae* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 55:831-835.
- <sup>15</sup> Merhej V, Adékambi T, Pagnier I, Raoult D and Drancourt M (2008). *Yersinia maliensis* sp. nov., isolated from fresh water. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 58:779-784.
- <sup>16</sup> Sprague LD, Scholz HC, Amann S, Busse HJ and Neubauer H (2008). *Yersinia similis* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 58:952-8. doi: 10.1099/ijns.0.65417-0.
- <sup>17</sup> Hurst MRH, Becher S, Young S, Nelson T and Glare T (2011). *Yersinia entomophaga* sp. nov., isolated from the New Zealand grass grub *Costelytra zealandica*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 61:844-849.
- <sup>18</sup> Murros-Kontiainen AE, Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H, Johansson P, Rahkila P and Bjorkroth J (2011a). *Yersinia nurmii* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 61:2368-2372.
- <sup>19</sup> Murros-Kontiainen AE, Johansson P, Niskanen T, Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H and Bjorkroth J (2011b). *Yersinia pekkanenii* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 61:2363-2367
- <sup>20</sup> Carniel E (2001). The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. *Microb. Infect.* 3:561-569.

**Luis María Ramírez Chamorro**

**Posgrado en Microbiología**

**Instituto de Ciencias**

**BUAP**

**Lucía Soto Urzúa**

**Beatriz Eugenia Baca**

**Luis Javier Martínez Morales**

**[luis.martinez@correo.buap.mx](mailto:luis.martinez@correo.buap.mx)**

**[jlmartin2859@gmail.com](mailto:jlmartin2859@gmail.com)**

**Centro de Investigaciones en Ciencias**

**Microbiológicas**