

Artículo de revisión

Comparación genómica
en micoplasmas de interés médico

José Antonio Rivera-Tapia,* Lilia Cedillo Ramírez,* Silvia Giono Cerezo**

RESUMEN

La familia *Mycoplasmataceae*, la cual abarca al orden *Mycoplasmatales* clasificado bajo la clase *Mollicutes*, contiene a los géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Aunque los *Mollicutes* presentan un genoma notablemente pequeño, pudieron evolucionar a partir de un ancestro común Gram positivo con un contenido de G + C parecido al grupo de *Lactobacillus*, por la pérdida de una región considerable del genoma. En el humano son seis los *Mollicutes* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma penetrans* y *Mycoplasma fermentans*) que se asocian con enfermedades caracterizadas por alta morbilidad y baja mortalidad, infecciones que pueden ser sistémicas en neonatos y en pacientes inmunocomprometidos. Debido a que los *Mollicutes* representan un grupo filogenéticamente relacionado con patógenos, por su capacidad para colonizar diferentes huéspedes y sitios anatómicos, son considerados como un grupo de organismo ideal para realizar estudios de comparación genómica. El objetivo de este trabajo es presentar la comparación genómica entre cuatro *Mollicutes* involucrados con diversos padecimientos en el humano.

Palabras clave: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma penetrans*, *Ureaplasma urealyticum*, comparación genómica, COGs.

ABSTRACT

The *Mycoplasmataceae* family, which belong to the order *Mycoplasmatales* under *Mollicutes* class, contains the genera *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. It is thought that the *Mollicutes*, which possess a notably small genome, may have evolved from a common ancestral Gram-positive bacterium with G + C content like the *Lactobacillus* group, including *Bacillus subtilis*, by losing a considerable region of the genome. In humans six *Mollicutes* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma penetrans* and *Mycoplasma fermentans*) are associated with diseases characterized by high morbidity and low mortality; infections can be systemic in neonates and in immunocompromised patients. Because *Mollicutes* represent a phylogenetically coherent group comprised of pathogens, colonizing a broad range of different hosts and body sites, they offer, an ideal set of model organisms for comparative genomic studies. The objective of the work is to present the comparative genomic among four *Mollicutes* involved with several human diseases.

Key words: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma penetrans*, *Ureaplasma urealyticum*, comparative genomics, COGs.

INTRODUCCIÓN

Los micoplasmas (clase *Mollicutes*) son los microorganismos autorreplicables más pequeños de vida libre con un genoma reducido en comparación con el resto de las bacterias, además de

carecer de pared celular presentan capacidad biosintética limitada, su distribución es variada teniendo como huéspedes: peces, reptiles, aves y mamíferos, incluyendo al hombre. *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans* y *Ureaplasma urealyticum* se aíslan frecuentemente del tracto respiratorio y/o genitourinario, en enfermos con complicaciones neurológicas, en pacientes con padecimientos articulares y en sangre de seres humanos. Adicionalmente han despertado aún más el interés en la práctica médica por su papel que presenta *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans* como cofactores en la progresión del

* Centro de Investigaciones Microbiológicas, Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

** Laboratorio de Bacteriología Médica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

Recibido para publicación: 16/12/04. Aceptado: 03/01/05.

Correspondencia: M en C. José Antonio Rivera Tapia

Edificio 76, Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, 72570 Puebla, México. E-mail: jart70@yahoo.com

síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ya que estos microorganismos presentan capacidad inmunomoduladora, induciendo la producción de citocinas.¹

Los micoplasmas presentan una reducción en el tamaño de su genoma; sin embargo, presentan numerosas secuencias repetidas con importantes papeles evolutivos, como lo es el mimetismo con antígenos del huésped, supervivencia dentro de células fagocíticas y no fagocíticas y la variación antigénica que les ha permitido ser parásitos exitosos, además de la capacidad de evadir al sistema inmune de sus huéspedes.^{2,3}

Debido a que los micoplasmas representan un grupo potencialmente patógeno, por su capacidad para colonizar diferentes huéspedes y sitios anatómicos, se consideran microorganismos modelo para los estudios geonómicos comparativos.^{4,5} El objetivo de este trabajo es presentar la comparación genómica entre cuatro *Mollicutes* involucrados con diversos padecimientos en el humano.

GENOMAS SECUENCIADOS

La secuencia completa de nucleótidos de *Mycoplasma genitalium* consta de 580,070 pares de bases, siendo uno de los genomas más pequeños en un microorganismo de vida libre reportado hasta la fecha. La comparación de este genoma con el de *Haemophilus influenzae* sugiere que las diferencias en sus contenidos son reflejo de profundas diferencias a nivel fisiológico y capacidad metabólica entre estos microorganismos.⁶

Ureaplasma urealyticum tiene un genoma de 751,719 pares de bases y presenta características únicas entre los demás micoplasmas y el resto de bacterias. Casi toda la síntesis de ATP es resultado de la hidrólisis de urea, lo cual genera una producción energética de gradiente electroquímico. Además, se ha reportado transporte de hierro a través de su membrana, lo cual aparentemente origina la duplicación genética, sugiriéndose que este tipo de sistema de respiración no está presente en otras bacterias con un genoma tan reducido.⁷

El genoma de *Mycoplasma pneumoniae* consta de 816,394 pares de bases, explicándose que su reducción genómica se relaciona con la ausencia de vías metabólicas para la síntesis de aminoácidos. Por tal razón, este micoplasma en la naturaleza es considerado un parásito obligado, el cual requiere de metabolitos exógenos esenciales que dan como resultado daño a los tejidos que coloniza.⁸

Por su parte, *Mycoplasma penetrans* cuenta con 1'358,633 pares de bases; presenta un sistema de dos componentes, pero carece de genes esenciales. Este micoplasma se caracteriza por mostrar una considerable variación antigénica, lo cual le permite inducir infecciones persistentes en el humano.⁹

GENES ORTÓLOGOS Y MICOPLASMAS

Los COGs se refieren a “clusters of orthologous groups”, es decir, grupos de genes ortólogos; tienen como principal objetivo clasificar a las proteínas de aquellos microorganismos de los que se conoce el genoma completo. El catalogar las proteínas en grupos ortólogos es útil para predecir la función de las mismas, ya que ésta se suele conservar en los ortólogos, por tanto, conociendo la función de al menos una de las proteínas del grupo, se puede saber cuál es la función de las otras. Además, para comparar genomas también es necesario conocer las relaciones de ortología, ya sea para comparar el contenido de los genomas o su organización.^{10,11}

El genoma de *Mycoplasma genitalium* codifica para 484 proteínas distribuidas en COGs, de las cuales 371 presentan funciones conocidas, 14 funciones desconocidas y 99 no se han establecido en COGs. Este genoma presenta el porcentaje más elevado de COGs en lo referente a traducción y biogénesis de membrana, respecto al resto de micoplasmas comparados (*Cuadro I*).

Ureaplasma urealyticum presenta 614 proteínas distribuidas en COGs, 390 se clasifican en funciones descritas, 28 en funciones desconocidas y 196 no se consideran en COGs. Este género se caracteriza por presentar un COGs referente a transporte de carbohidratos y metabolismo de

un 2.44%, siendo el más reducido del grupo comparado (*Cuadro I*).

Mycoplasma pneumoniae se encuentra conformado por 689 proteínas distribuidas en COGs, 415 con función descrita, 16 con función desconocida y 258 no considerados en COGs. En lo que respecta a transcripción, replicación, recombinación y reparación, presenta los porcentajes de COGs más reducidos. Y en lo referente a mecanismos de defensa, su porcentaje es uno de los más altos en comparación con los otros micoplasmas presentados (*Cuadro I*).

Por su parte, *Mycoplasma penetrans* con uno de los genomas más grandes presenta 1,037 proteínas clasificadas en COGs, de las cuales 719 tienen una función descrita, 29 con función desconocida y 289 sin COGs. Este micoplasma tiene un porcentaje elevado de COGs

en lo que respecta a replicación, recombinación y reparación, en mecanismos de defensa y es el único que presenta información para motilidad celular (*Cuadro I*).

DINÁMICA GENÉTICA

La patogenicidad de los micoplasmas se asocia con la producción de exotoxinas, fosfolipasas, proteasas, hemolisinas, ureasa y/o radicales libres. Además, se ha demostrado que los micoplasmas han desarrollado estrategias eficientes para evadir al sistema inmunológico por medio de la variación antigénica.¹²

Debido a que estos microorganismos carecen de pared celular no presentan lipopolisacáridos ni peptidoglicanos, siendo su principal antígeno de superficie las lipoproteínas, las cuales son inmunógenos dominantes durante la infección.¹³

Cuadro I. Porcentajes de proteínas a partir de genomas secuenciados, en representantes de la clase *Mollicutes*, clasificados en grupos de genes ortólogos.

Descripción	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma penetrans</i>
Traducción	20.86	16.77	14.80	10.51
Transcripción	2.89	3.09	2.03	3.18
Replicación, recombinación y reparación	8.26	8.30	6.24	9.37
Ciclo celular	1.03	0.65	0.72	2.79
Mecanismos de defensa	1.65	2.60	3.19	3.47
Señales de transducción	0.62	0.48	0.43	0.48
Biogénesis de membrana	2.47	0.97	1.74	1.63
Motilidad celular	0.00	0.00	0.00	1.15
Tráfico intracelular y secreción	1.23	1.14	1.01	3.18
Modificaciones posreduccionales	4.13	3.09	2.90	3.37
Producción energética y conversión	4.13	2.60	2.90	3.08
Transporte de carbohidratos y metabolismo	5.37	2.44	5.37	5.59
Transporte de aminoácidos y metabolismo	3.09	3.25	3.48	2.98
Transporte de nucleótidos y metabolismo	4.33	3.42	3.04	3.76
Transporte de coenzimas y metabolismo	2.89	1.46	2.03	1.35
Transporte de lípidos y metabolismo	1.85	1.30	1.30	1.54
Transporte inorgánico y metabolismo	3.51	4.56	2.46	2.31
Metabolitos secundarios	0.00	0.00	0.00	0.48
Funciones generales	8.26	7.32	6.53	8.67
Funciones desconocidas	2.89	4.56	2.32	2.79
No clasificadas en COGs	20.45	31.92	37.44	27.86

Fuente: Colección de secuencias de referencia (<ftp://ftp.ncbi.nih.gov/genomes/Bacteria>) MOLLIGEN DATA.

Dependiendo de la especie, estas lipoproteínas son codificadas por uno o múltiples genes;^{14,15} por consiguiente una variedad de mecanismos genéticos son utilizados para modular la expresión de estos genes, incluyendo rearrreglos de ADN, inversión y eliminación, conversión genética y recombinación sitio específica.¹⁶⁻²⁰

Los mecanismos de evasión a la respuesta inmune aún no han sido descritos en su totalidad; sin embargo, se ha demostrado que algunas especies de micoplasmas pueden modificar sus moléculas antigénicas de superficie con frecuencia.^{14,15} Los cambios en las moléculas de superficie generan heterogeneidad fenotípica durante la propagación de la población de micoplasmas, dando ventajas no sólo para la evasión del sistema inmune, sino también a otros mecanismos de supervivencia, como lo es la adaptación a ambientes cambiantes.²¹

Los aislamientos de *Mycoplasma hominis* a partir de muestras clínicas han demostrado que la variación en la adhesina Vaa es causada por ganancia o pérdida de secuencias repetidas en la región central de dicha proteína, también por la divergencia de la secuencia C-terminal de Vaa que conduce a la variación antigénica entre cepas y por la inserción simple de nucleótidos o la delección en una región de poliadenina dentro del extremo 5' terminal de la región que codifica para Vaa, promoviendo cambios que conducen a la expresión variable de esta adhesina.²²

En *Mycoplasma pneumoniae* se ha reportado que el gen que codifica para la adhesina P1 presenta múltiples copias en el genoma. De tal forma, la recombinación entre el gen P1 y las secuencias repetidas que están fuera de este gen pueden generar una considerable variación antigénica, lo cual le facilita escapar a la respuesta inmune.²³

Se ha descrito que en las cepas de *Mycoplasma pneumoniae* (165, 170, 199 y 309) el gen P1 tiende a conservarse no obstante que éstas cepas fueron aisladas de diferentes localidades y en diferentes tiempos. Esta característica indica que la secuencia del gen P1 se conserva estable a través de las generaciones celulares.²⁴

Características similares se han reportado para los genes de la adhesina MgPa que expresa

Mycoplasma genitalium, la cual es parecida a P1. En el caso de *Mycoplasma genitalium* la función de las secuencias repetidas es proporcionar variación antigénica, ya que el polimorfismo en el gen MgPa se observa frecuentemente en aislamientos clínicos.¹⁵

Los trabajos de perfiles de proteínas en *Mycoplasma penetrans* muestran que la cepa GTU y HF-2 presentan proteínas de 34 y 46 kDa, respectivamente. Ambas proteínas pertenecen a la familia P35 (productos del gen *mpl*), siendo la causa de los diferentes patrones de expresión entre las cepas mencionadas.²⁴

El demostrar que *Mycoplasma fermentans* es un patógeno del humano o un cofactor del SIDA no ha sido fácil debido a la complejidad en su variación proteica que expresa.^{25,26} Estudios de serología determinan que las cepas de *Mycoplasma fermentans* aparentemente difieren entre ellas; no obstante, esta característica fenotípica "inestable" favorece el establecimiento en su huésped.^{27,28}

¿UN GENOMA PEQUEÑO? EJEMPLO DE ADAPTACIÓN

El estudio de la comparación genómica entre micoplasmas ha permitido dilucidar diversos mecanismos de interacción con sus células huéspedes. Tal es el caso de la adherencia, paso esencial en el mecanismo de colonización y subsecuente patogénesis de la enfermedad.²⁹

Otra adaptación que muestran estos microorganismos es su facilidad para interactuar con sustratos, tal es el caso de *Mycoplasma pneumoniae* que presenta las proteínas de superficie (P1 y P30) con función de adhesinas en el epitelio respiratorio humano. Como proteínas esenciales para *Mycoplasma pneumoniae* se han descrito a P40, P90, HMW1, HMW2 y HMW3, las cuales no son adhesinas, pero la ausencia de alguna de ellas se asocia con la falta de adherencia; no obstante, se plantea que HMW3 contribuye a la arquitectura y estabilidad del organelo de adhesión, denominado Tip.^{30,31}

La capacidad de ser microorganismos intracelulares proporciona ventajas, como protec-

ción contra el sistema inmune y/o de la acción de diversos antibióticos. *Mycoplasma penetrans* tiene la capacidad de invadir y sobrevivir intracelularmente; mientras que otros micoplasmas, como son *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium* y *Mycoplasma gallisepticum*, bajo ciertas condiciones, residen dentro de células no fagocíticas.^{32,33} Para lograr establecer la relación con la célula huésped, a nivel genético son codificadas señales para la síntesis de invasinas, reconocimiento de sus respectivos receptores y la inducción de cambios en el citoesqueleto de la célula huésped.³

El carecer de una pared celular rígida permite en los micoplasmas un contacto íntimo con la membrana de sus células huéspedes; esta capacidad ha sido evidenciada por medio de microscopía electrónica y métodos de fluorescencia.³⁴ La capacidad de fusión depende esencialmente del contenido de colesterol y de la presencia de una fracción lípido polar en las membranas de los micoplasmas. Por su parte *Mycoplasma fermentans*, además de contar con estos factores de fusión, se ha descrito que su capacidad para fusionarse a células Molt-3 es marcadamente estimulada por Ca^{+2} y depende de un gradiente de protones a través de la membrana celular del micoplasma.³⁵

CONCLUSIÓN

El análisis genómico de los micoplasmas ha revelado limitaciones en su capacidad biosintética, ya que aparentemente carecen de genes involucrados en la biosíntesis de aminoácidos, ácidos grasos, cofactores y vitaminas, dependiendo en su totalidad del microambiente del hospedero, tomando todo el espectro de precursores bioquímicos necesarios para la biosíntesis de macromoléculas.³⁶ La "competencia" por estos precursores entre el micoplasma y su célula huésped provoca alteraciones en esta última. Tal es el caso de las especies de micoplasmas no fermentadores, quienes requieren de arginina para generar ATP, de tal forma la célula huésped sufre una descompensación en la reserva de argi-

nina afectando su propia síntesis de proteínas, su división celular y crecimiento.³⁷

Se ha demostrado que ciertas cepas de micoplasmas que requieren arginina, inducen aberraciones a nivel cromosómico en la célula hospedera. Debido a que las histonas son ricas en arginina, se plantea que la utilización de este aminoácido por parte de los micoplasmas inhibe la síntesis de histonas.³⁷

Por otro lado, también se ha observado que *Mycoplasma fermentans* infecta astrocitos de ratas provocando una deficiencia de colina e inducción de apoptosis; y en el entendido de que la colina es un componente esencial en la integridad estructural y funciones de señalización en las membranas celulares, es importante considerar a este micoplasma como patógeno.³⁸ En un futuro cercano esperamos conocer la secuencia completa del genoma de *Mycoplasma fermentans*, ya que así se podrán explicar mejor diversos mecanismos que presenta como cofactor en el SIDA.

Los micoplasmas pueden crecer en íntima interacción con células de mamíferos, de forma silenciosa y por periodos largos. Esta interacción prolongada puede inducir inestabilidad cromosómica, promoviendo la aparición de tumores. Además, es conocido que diversas especies de micoplasmas pueden activar monocitos, macrófagos y astrocitos cerebrales e inducir la secreción de citocinas proinflamatorias, siendo importante resaltar que no todas las infecciones por micoplasmas se asocian a respuestas inflamatorias, ya que algunas especies de micoplasmas colonizan tracto respiratorio y urogenital con ausencia de síntomas clínicos.

También es importante señalar que además de presentar un genoma reducido, los micoplasmas contienen un porcentaje considerable de proteínas no clasificadas en COGs, lo cual les da mayor importancia a estos microorganismos, ya que permite sugerir que en su reducido genoma hay un potencial de adaptabilidad que les ha posibilitado evolucionar exitosamente; y si se toman en cuenta estos datos en la práctica médica diaria, se podrá avanzar en el conocimiento de diversas enfermedades en las que no se consideran a estos microorganismos como agentes etiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1094-1056.
2. Rocha EPC, Blanchard A. Genomic repeats, genome plasticity and the dynamics of mycoplasma evolution. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 2031-2042.
3. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiol Rev* 2003; 83: 417-432.
4. Jaffe JD, Stange-Thomann N, Smith C, DeCarpio D, Fisher S, Butler J, Calvo S et al. The complete genome and proteome of *Mycoplasma mobile*. *Genome Res* 2004; 14: 1447-1461.
5. Barré A, de Daruvar A, Blanchard A. MolliGen, a database dedicated to the comparative genomics of Mollicutes. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 307-310.
6. Fraser CM, Gocayne JD, White O, Adams MD, Clayton RA, Fleischmann RD, Bult CJ et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science* 1995; 270: 397-403.
7. Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass JS, Heiner CR, Chen EY, Cassell GH. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*. *Nature* 2000; 407: 757-762.
8. Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H, Pirkel E, Li BC, Herrmann R. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 4420-4449.
9. Sasaki Y, Ishikawa J, Yamashita A, Oshima K, Kenri T, Furuya K, Yoshino C et al. The complete genomic sequence of *Mycoplasma penetrans*, an intracellular bacterial pathogen in humans. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 5293-5300.
10. Tatusov RL, Koonin EV, Lipman DJ. A genomic perspective on protein families. *Science* 1997; 278: 631-637.
11. Tatusov RL, Federova ND, Jackson JD. The COG database: an update version includes eukaryotes. *BMC Bioinformatics* 2003; 4: 41.
12. Rivera-Tapia JA. Variación antigénica en micoplasmas. *Gac Med Mex* 2002; 138: 289-290.
13. Roske K, Blanchard A, Chambaud I. Phase variation among major surface antigens of *Mycoplasma penetrans*. *Infect Immun* 2001; 69: 7642-7651.
14. Rosengarten R, Citti C, Glew M. Host-pathogen interactions in mycoplasma pathogenesis: Virulence and survival strategies of minimalist prokaryotes. *Int J Med Microbiol* 2000; 290: 15-25.
15. Rosengarten R, Wise KS. Phenotypic switching in mycoplasmas: phase variation of diverse surface lipoproteins. *Science* 1990; 247: 315-318.
16. Bhugra B, Voelker LL, Zou N. Mechanism of antigenic variation in *Mycoplasma pulmonis*: Interwoven, site-specific DNA inversions. *Mol Microbiol* 1995; 18: 703-714.
17. Glew MD, Browning GF, Markman PF. pMGA phenotypic variation in *Mycoplasma gallisepticum* occurs *in vivo* and is mediated by trinucleotide repeat length variation. *Infect Immun* 2000; 68: 6027-6033.
18. Noormohammadi AH, Markham PF, Kanci A. A novel mechanism for control of antigenic variation in the haemagglutinin gene family of *Mycoplasma synoviae*. *Mol Microbiol* 2000; 35: 9119-9123.
19. Theiss P, Wise KS. Localized frameshift mutation generates selective, high-frequency phase variation of a surface lipoproteins encoded by a mycoplasma ABC transporter operon. *J Bacteriol* 1997; 179: 4013-4022.
20. Henderson IR, Owen P, Nataro JP. Molecular switches the ON and OFF of bacterial phase variation. *Mol Microbiol* 1999; 33: 919-932.
21. Rivera-Tapia JA. La importancia de la heterogeneidad fenotípica en micoplasmas. SIIC- 2004, (www.sicisalud.com/des/des037/04416000.htm).
22. Zhang Q, Wise KS. Coupled phase-variable expression and epitope masking of selective surface lipoproteins increase surface phenotypic diversity in *Mycoplasma hominis*. *Infect Immun* 2001; 69: 5177-5181.
23. Kenri T, Taniguchi R, Sasaid Y. Identification of a new variable sequence in the P1 cytoadhesin gene of *Mycoplasma pneumoniae*: evidence for the generation of antigenic variation by DNA recombination between repetitive sequences. *Infect Immun* 1999; 67: 4557-4562.
24. Horino A, Sasaki Y, Sasaki T. Multiple promoter inversion generate surface antigenic variation in *Mycoplasma penetrans*. *J Bacteriol* 2003; 158: 231-242.
25. Dawson MS, Hayes MM, Wang RYH. Detection and isolation of *Mycoplasma fermentans* from urine of HIV-1 infected patients. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 511-514.
26. Lo SC, Tsai S, Benis JR. Enhancement of HIV-1 cytotoxic effects in CD+4 lymphocytes by the AIDS-associated Mycoplasmas. *Nature* 1991; 251: 1074-1076.
27. Saillard C, Carle P, Bové JM. Genetic and serologic relatedness between *Mycoplasma fermentans* strain and a mycoplasma recently identified in tissue of AIDS and non-AIDS patients. *Res Virol* 1990; 141: 385-395.
28. Stadlander CT, Zuhua C, Watson HL. Protein and antigen heterogeneity among strains of *Mycoplasma fermentans*. *Infect Immun* 1991; 59: 3319-3322.
29. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, reemerging and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Immun* 1999; 67: 4456-4462.
30. Krause DC. *Mycoplasma pneumoniae* cytoadherence: Unraveling the tie that binds. *Mol Microbiol* 1996; 20: 247-253.
31. Willby MJ, Krause DC. Characterization of a *Mycoplasma pneumoniae* hmw3 mutant: implications for attachment organelle assembly. *J Bacteriol* 2002; 184: 3061-3068.
32. Stadlander CT, Watson HL, Simecka JW. Cytopathogenicity of *Mycoplasma fermentans* (including strain incognitus). *Clin Infect Dis* 1993; 17: S289-301.
33. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P. Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. *Int J Exp Pathol* 1991; 72: 705-714.
34. Franzoso G, Dimitrov DS, Blumenthal R. Fusion of *Mycoplasma fermentans*, strain incognitus, with T lymphocytes. *FEBS Lett* 1992; 303: 251-254.
35. Dimitrov DS, Franzoso G, Salman M. *Mycoplasma fermentans*, incognitus strain, cells are able to fuse with T-lymphocytes. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S305-308.
36. Pollack JD, Williams MV, McElhaney RN. The comparative metabolism of the mollicutes (mycoplasmas): the utility for taxonomic classification and the relationship of putative gene annotation and phylogeny to enzymatic function. *Crit Rev Microbiol* 1997; 23: 269-354.
37. Rottem S, Barile MF. Beware of mycoplasmas. *Trends Biotechnol* 1993; 11: 17-24.
38. Ben-Menachem G, Mousa A, Brenner T. Choline-deficiency induced by *Mycoplasma fermentans* enhances apoptosis of rat astrocytes. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 201: 157-162.