

# EFECTOS DE TOXINAS BACTERIANAS EN LA SEÑALIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA: MAPK, UBIQUITINACIÓN-DESUBIQUITINACIÓN\*

**Alejandro Benítez-Guzmán y M. Eugenia Torres-Márquez**

Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina, UNAM. Apdo. Postal 70-159 México 04510 DF.  
Correo E: metorres@servidor.unam.mx

## RESUMEN

La respuesta inflamatoria implica la generación de citocinas en la que participa el factor de transcripción NF $\kappa$ B, éste puede ser activado por la vía de MAPK u otras vías que estimulan a la cinasa IKK $\beta$ ; la cinasa también es regulada por ubiquitinación/desubiquitinación. Las bacterias para establecer la infección han desarrollado mecanismos de interferencia con ambas vías, con la ubiquitinación al mimetizar las reacciones de las E3 ligasas y las desubiquitinasas del hospedero, de manera que evade selectivamente la degradación de proteínas. Las toxinas bacterianas también interfieren con la vía de las MAPK ya sea por desfosforilación o modificación de sus componentes para evitar su activación. En esta revisión nos abocamos a las toxinas bacterianas con acción sobre la ubiquitinación/desubiquitinación y la influencia que tienen en la supresión de la inflamación por la interferencia con la cascada de las MAPK.

## ABSTRACT

The inflammatory response involves cytokines generation, in which NF $\kappa$ B transcription factor is activated by either MAPK or IKK $\beta$  kinase pathways; those pathways are also under the regulation of ubiquitination/deubiquitination process. To establish an infection, bacteria have developed interference mechanisms to host's ubiquitination and MAPK pathways. Ubiquitination is interfered when bacterial toxins mimic either host E3 ligases or deubiquitination reactions in order to selectively avoid protein degradation. Bacterial toxins also interfere with MAPK pathway by dephosphorylating or modifying its components to avoid their activation. In this review, we focus on bacterial toxins with ubiquitination/deubiquitination action and its influence on the inflammation response.

## INTRODUCCIÓN

En el medio ambiente existen algunos microorganismos (virus, bacterias, hongos) que se consideran patógenos para mamíferos, la supervivencia de dichos microorganismos en un proceso infeccioso depende de la respuesta de defensa que desencadene el hospedero. Los mecanismos de defensa son conservados en organismos multicelulares y se les conoce como inmunidad innata, ésta es considerada la primera línea de defensa en el reconocimiento de

agentes extraños y sus productos. La defensa se basa en la identificación de secuencias específicas conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los PAMP son reconocidos por receptores extracelulares e intracelulares como los "Toll like" y activan diferentes cascadas de señalización (Fig. 1) como la de cinasas activadas por mitógenos (MAPK) que estimulan la transcripción de genes, entre ellos el factor nuclear que aumenta la transcripción de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B) y la proteína activadora-1 (AP-1), que

## PALABRAS

### CLAVE:

Toxinas bacterianas, MAPK, ubiquitinación, respuesta inflamatoria.

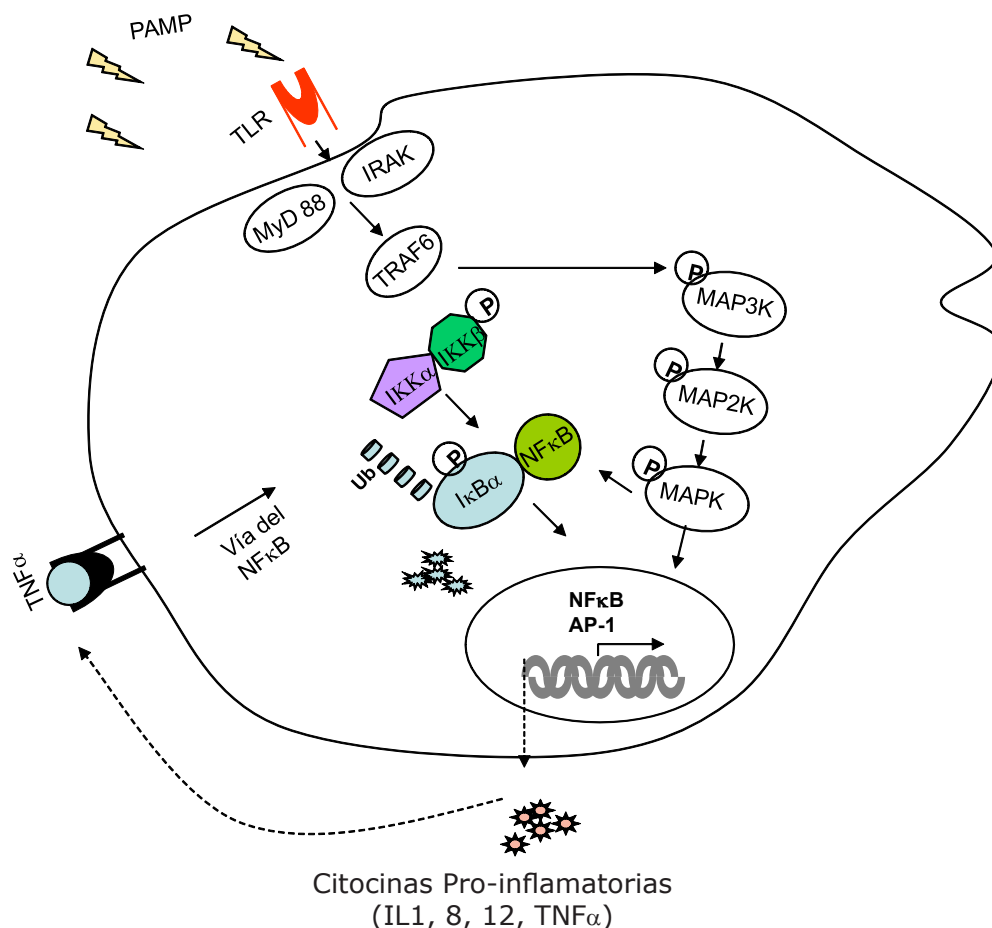
## KEY WORDS:

Bacterial toxins, MAPK, ubiquitination, inflammation.

**Figura 1.** Señalización de la respuesta inducida por bacterias.

Se presenta de manera muy simplificada la señalización de la respuesta inducida por las bacterias conducente a la generación de citocinas e inflamación en el huésped.

IL=Interleucinas,  
TNF $\alpha$  =factor de necrosis tumoral alfa,  
-P= proteína fosforilada,  
UB = Ubiquitina,  
TLR= receptores "Toll like",  
PAMP= patrones moleculares asociados a microbios,  
AP1=proteína activadora 1, I $\kappa$ B= inhibidor del NF $\kappa$ B,  
MAPK= cinasas activadas por mitógenos,  
NF $\kappa$ B= factor nuclear  $\kappa$ B.



finalmente desencadenan la producción de citocinas pro-inflamatorias. Además de las MAPK, existen otras vías de señalización que modulan la actividad de NF $\kappa$ B, estas vías actúan a través de la cinasa  $\alpha$  inhibidora de las proteínas que unen al NF $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ), la cual también es regulada por procesos de ubiquitinación.

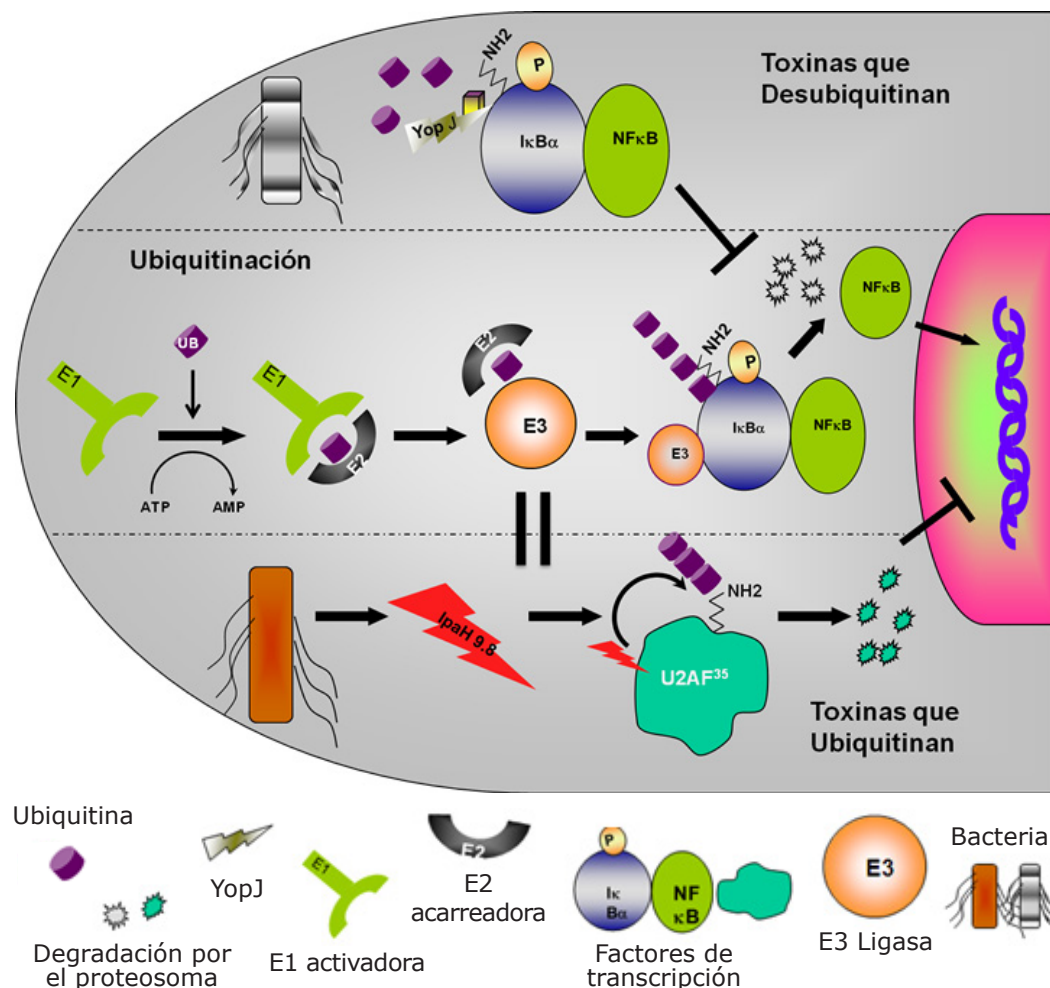
A continuación describiremos brevemente la vía de regulación de NF $\kappa$ B (como parte de la respuesta inflamatoria) por ubiquitinación y la vía MAPK, para entender el proceso de virulencia del que se están valiendo las bacterias para evadir la respuesta inmune.

## LA UBIQUITINACIÓN Y LA DESUBIQUITINACIÓN COMO PROCESOS REGULADORES DE LA RESPUESTA INMUNE

La ubiquitinación es la adición covalente de monómeros o polímeros de ubiquitina (Ub) a residuos de lisina de las proteínas blanco, entre otras funciones, para ser degradadas en el proteosoma (Fig. 2). Este proceso se realiza a través de la participación de las enzimas Ub-activadora (E1), Ub-conjugadora (E2) y Ub-ligasa

(E3). El proceso que lleva a cabo normalmente la célula consiste en la activación de la ubiquitina en la región C-terminal mediante la acción de E1. La ubiquitina activada se transfiere a una cisteína que se encuentra en el sitio activo de la enzima acarreadora de ubiquitina o E2. Finalmente, la proteína ligasa de la ubiquitina o E3 cataliza la unión de la región C-terminal de la ubiquitina al grupo  $\epsilon$ -amino de un residuo K de la proteína que será degradada. El destino de proteínas ubiquitinadas depende de la combinación e interacción de las enzimas E2, E3, además de la longitud y enlaces de las cadenas de Ub. Cadenas de 4 o mas moléculas de Ub (poli-ubiquitinación) ligadas a K-48, marcarán a la proteína para que se degrade por el proteosoma. Cuando la mono-ubiquitinación está en la K-63 regula varios eventos celulares y participa en la señalización de manera semejante a la fosforilación. El reconocimiento de las E1, E2 y E3, no necesariamente se han vislumbrado a través de su actividad, sino que algunas de ellas se han identificado por su estructura primaria o secuencia nucleotídica. Dentro de las características de estructura primaria de las

**Figura 2.** La interferencia de las toxinas bacterianas en la ubiquitinación y desubiquitinación. Las toxinas bacterianas afectan el proceso de ubiquitinación y desubiquitinación. Por un lado, mimetizando enzimas E3 que tendrán proteínas blanco diferentes al hospedero (IpaH9.8) con el fin de conducir a su degradación. Por otro lado, producen proteínas que eliminan la ubiquitinación (DUB) de las proteínas marcadas por el hospedero (YopJ) para evitar su degradación. Estos mecanismos disminuyen la respuesta inmune del hospedero e inclinan la balanza en favor de la sobrevivencia bacteriana.



proteínas E2 y principalmente E3, se han hecho distinciones que han sentado las bases para la sub-clasificación en familias. La ubiquitinación de una proteína es un proceso reversible, la separación de la Ub, es catalizada por las enzimas de desubiquitinación (DUB), estas proteínas funcionan editando a las proteínas conjugadas con Ub y removiendo la Ub de éstas (Fig. 2). Aún se conoce poco sobre la función de las enzimas participantes en la DUB, pero se sabe que están presentes en todas las células eucariotas.

Las DUB incluyen metaloproteasas (JAMM/MPN+) y cisteína proteasas, que se secretan como enzimas activas, pero requieren de la presencia de Ub para formar la triada catalítica activa (1).

### MECANISMOS BACTERIANOS QUE INTERVIENEN EN LA UBIQUITINACIÓN-DESUBIQUITINACIÓN

Estudios de la interacción entre la bacteria y la célula blanco, han revelado en la última década

una enorme diversidad de procesos celulares que son modulados por patógenos Gram-positivos y Gram-negativos. En el caso de las bacterias Gram negativas existen cinco\* diferentes tipos de secreción (TSS), divididos en dos grupos: el dependiente de translocación/contacto, en el cual el patógeno libera la toxina directamente al citosol de la célula blanco TSS3 y TSS4 y el de secreción al ambiente extracelular TSS1, TSS2, TSS5 (2). Se ha observado que las proteínas efectoras transportadas por los TSS3/4, tales como SopB, SopD1, SopE1 y AvrA, tienen similitud con proteínas eucariotas. SopB/SopD, son fosfatasa de fosfatidil inositol semejantes a las PI4 fosfatasa de eucariotes, SopE1 es un eficiente intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF) para las Rac y Cdc42 de eucariotes y la AvrA es una proteína con semejanza estructural y funcional a las desubiquitinasa de eucariotes. La importancia de estas proteínas estriba en que

\*Durante la edición de éste trabajo se reconocieron otros dos tipos de TSS, por lo que ahora son siete y no cinco.

participan en procesos como: la modulación del citoesqueleto, donde interfieren con microtúbulos de actina y filamentos intermedios (Rac y Cdc42); también alteran etapas específicas de las vías endocíticas (fosfatasa de PI4P) y vías de señalización en donde el proceso de ubiquitinación (AvrA) juega un papel importante.

Se ha encontrado que las toxinas bacterianas interfieren con la respuesta inflamatoria, modulando la ubiquitinación a través de generar señales distintas a las del hospedero (por sus proteínas semejantes a E3) o eliminar la ubiquitinación regulada por el hospedero (con sus proteínas semejantes a DUB). Las toxinas con actividades semejantes a E3 o DUB se enlistan en la Tabla 1 y las más estudiadas se describen a continuación.

### EFFECTORES BACTERIANOS CON ACTIVIDAD DE E3-LIGASA

**SopA.** Es secretada mediante el TSS3 por *Salmonella* entérica sero-variedad *Typhimurium*, patógeno intracelular facultativo que coloniza el intestino delgado y sobrevive al ataque de las células fagocíticas dentro del fagosoma. SopA tiene un papel importante en la inducción de la respuesta inflamatoria al promover la migración trans-epitelial de leucocitos polimorfonucleares (PMN). Recientemente (3) se ha encontrado que SopA es una E3 de la familia HECT (Fig. 2), que tiene como enzimas conjugantes (E2) *in vitro* a las Ubch5a, Ubch5c y Ubch7, mismas que participan en el proceso inflamatorio. La actividad de ligasa es importante para la migración trans-epitelial, pero los sustratos a ser ubiquitinados por esta enzima aún no se conocen.

**IpaH 9.8.** Es otro efector secretado por *Shigella* dentro de las células blanco, donde ésta se transloca al núcleo. Recientemente se demostró que IpaH9.8 es una ligasa E3Ub (Fig. 2). Su caracterización bioquímica fue llevada a cabo usando el modelo de *Saccharomyces* como célula adoptiva (4). En este sistema, IpaH9.8 mostró interferencia con la respuesta en la ruta de señalización de feromona, pues al ubiquitinar a la MAP2K Ste7, interrumpe la cascada hacia MAPK. IpaH9.8 une a U2AF<sup>35</sup>, proteína que participa en la síntesis de interleucinas (IL) inflamatorias, y se ha propuesto que IpaH9.8 participa en la ubiquitinación dirigiendo a U2AF<sup>35</sup> hacia su degradación para disminuir la inflamación. Otras proteínas bacterianas como la SspH1 de *Salmonella* con homología en el dominio de ligasa E3 interactúan con la proteína cinasa N1 (PKN1) de sus hospederos (5).

### EFFECTORES BACTERIANOS CON ACCIÓN DE DESUBQUITINACIÓN

**YopJ/P.** Son toxinas secretadas por el TSS3 de *Yersinia pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* respectivamente, inhiben la conjugación de SUMO-1 (proteína parecida a la ubiquitina) con sus proteínas blanco en el hospedero. Particularmente pueden desubiquitinar a la proteína que enlaza a la cinasa inhibidora de NFκB (IKBα) y evitar con esto su degradación por el proteosoma, ver Fig. 2 (6).

**Ssel.** Es una toxina de *Salmonella* capaz de enlazar Ub, *in vitro* muestra actividad de DUB (Fig. 2) y su efecto al infectar células epiteliales o macrófagos con una mutante inactiva es el de aumentar proteínas ubiquitinadas, lo que sugiere que también *in vivo* participa con su actividad DUB (7). El efecto de Ssel no es sobre la IKBα, pero sí sobre blancos que estimulan los efectos citotóxicos de la bacteria en el estado tardío de la infección y dado que sus blancos de preferencia son aquellos ubiquitinados en la K63, es posible que interfiera con procesos de transducción.

**Chla-Dub1 y Chla-Dub2.** La actividad de éstas toxinas se determinó gracias a la existencia de compuestos enlazados a ubiquitina, al utilizar lisados de células HeLa infectadas con *Chlamydia trachomatis*. La inmunoprecipitación de las proteínas con la Ub reveló dos proteínas que se caracterizaron por espectrofotometría de masas y se determinaron como pertenecientes a las DUB (8). Su actividad de desubiquitinación (Fig. 2) y desnubilación (NEDD es otro homólogo de la ubiquitina) fue comprobada *in vitro* pero sus blancos celulares aun no se establecen.

**OspG.** No es precisamente una DUB, pero se agrupa con éstas pues inhibe la ubiquitinación en los eventos que se dan entre la acción de E2 y E3. Esta toxina de *Shigella* puede inhibir la degradación de IKBα inducida por TNF, tiene actividad de cinasa e interactúa con la E2 Ubch5b. La actividad de cinasa no tiene ningún efecto sobre la actividad conjugadora de ubiquitina de la E2, no obstante se piensa que interfiere en el proceso de ubiquitinación de la fosfo-IKBα, posiblemente fosforilando algún componente del complejo SCF<sup>βtrCP</sup> (9).

Otra toxina no identificada de *Salmonella* no patógena interfiere con la ubiquitinación de IKBα, sin interferir con la fosforilación, lo que inhibe su degradación. La inhibición de la ubiquitinación es específica para los sustratos IKBα y α-catenina del complejo E3-SCF<sup>βtrCP</sup> (10).

TABLA 1  
TOXINAS QUE MODIFICAN LA UB/DUB

Proteína Bacteriana	Bacteria que la secreta	Proteína blanco del hospedero	Efecto sobre la ubiquitinación	Degradación en el proteosoma	Modo de acción del efector	Papel en la virulencia bacteriana
AvrPtoB	<i>Pseudomonas syringae</i> pv <i>tomato</i>	?	Auto ubiquitinación de AvrPtoB	?	Ligasa E3-Ub de la caja U de RING	Ligasa E3-Ub de AvrPtoB supresión de la muerte celular
ExoU	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	?	ExoU K63 bi-Ub	No	?	?
GALA	<i>Ralstonia solanacearum</i>	?	?	?	Proteínas de caja F semejante en plantas	GALAs requeridas para la virulencia completa en diferentes plantas
HopM1	<i>Pseudomonas syringae</i> pv <i>tomato</i>	AtMIN7	AtMIN7	AtMIN7	Reclutamiento de AtMIN7 por HopM1 para la degradación.	HopM1 suprime la inmunidad innata del hospedero
OspG	<i>Shigella flexneri</i>	Ubiquitinada UbcH5b	Previene fosfo-IκBα K48 poli-Ub	Previene la degradación de fosfo-IκBα	Inhibe SCF <sup>βTrCP</sup> , une UbcH5 E2	OspG previene la ubiquitinación y degradación de fosfo-IκBα
SopA	<i>Salmonella typhimurium</i>	HsRMA1	SopA K48-poli-Ub	SopA	?	Ubiquitinación de SopA por HsRMA1 es necesaria para que <i>Salmonella</i> salga de las vacuolas
SopA	<i>Salmonella typhimurium</i>	?	Auto ubiquitinación de SopA (mono-Ub)	?	SopA es una Ub ligasa de HECT E3	Mono Ub de SopA no es requerida para que <i>Salmonella</i> salga de las vacuolas, incluida en la migración transepitelial de neutrófilos
SopB	<i>Salmonella typhimurium</i>	?	SopB k48-poli-Ub	degradación independiente de proteosoma SopB	?	SopB induce la polimerización de actina y la entrada de la bacteria
Chla-Dub1 y Chla-Dub2	<i>Chlamydia trachomatis</i>	?	Inhibe SCF <sup>βTrCP</sup> , une UbcH5 E2	?	?	?
Ssel	<i>Salmonella</i>	?	?	?	?	Enlaza de Ub
SopE	<i>Salmonella typhimurium</i>	?	SopE k48-poli-Ub	SopE	?	SopE induce el arreglo de la actina y la internalización bacteriana
VirF	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	VIP1	?	Degradación directa de VIP1 e indirecta de VirE2 por el proteosoma	Proteína de la caja F	Inhibición química del proteosoma, inhibe la transformación natural de T-DNA
YopE	<i>Yersinia enterocolítica</i>		YopE k48-poli-Ub	YopE	?	?
YopJ	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	IKKβ	IKKβ mono-Ub	No	Desubiquitinasa	YopJ inhibe el complejo IKK, de ahí que inhibe la activación de NF-κB
YopJ	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	TRAF2, TRAF6, IκBα	TRAF2 y TRAF6 K63-poli-Ub	Previene la degradación de IκBα	Desubiquitinasa	YopJ bloquea la respuesta inflamatoria por inhibición de NF-κB y rutas MAPK
YopP	<i>Yersinia enterocolítica</i>	TRAF6, NEMO	NEMO y TRAF6 K63-poli-Ub	Previene la degradación de IκBα	Desubiquitinasa	YopP bloquea la respuesta inflamatoria por inhibición de NF-κB y rutas MAPK
YopP	<i>Yersinia enterocolítica</i>	TAK1, TAB1	?	?	Une TAB1 para inhibir la actividad TAK1. Afecta la ubiquitinación de TAB1 y TAK1	Bloquea la respuesta inflamatoria por inhibición de NF-κB y rutas MAPK



TABLA 2  
TOXINAS QUE MODIFICAN LA ACTIVACIÓN DE MAPK EN LA ACTIVACIÓN DE NFκB

Toxina	Bacteria que la secreta	Proteína blanco del hospedero	Mecanismo de acción del efector	Papel en la virulencia bacteriana
Yop J	<i>Yersinia</i>	MEK6, MEK2	Acetilación y prevención de la fosforilación	Disminuye la respuesta inmune
YopJ	<i>Yersinia</i>	IKK $\alpha$ y $\beta$	Acetilación y prevención de la fosforilación	Inhibe la síntesis de factores antiapoptóticos
IpaH9.8	<i>Shigella</i>	MEK (Ste7)	Ubiquitinación de U2AF35	Disminución de la inflamación
SptP	<i>Salmonella</i>	Raf-1	?	Inhibe la activación de MAPK 42/44 vía Raf
SspH	<i>Salmonella typhimurium</i>	PKN1	Ubiquitinación de PKN1	Interviene en la señalización de NFκB

Los procesos de regulación de los eventos de UB-DUB en los que participan las toxinas bacterianas intervienen en la respuesta inflamatoria teniendo como consecuencia la inhibición de NFκB. Otra de las cascadas involucradas en la regulación de éste factor de transcripción son las MAPK y a continuación se analiza lo que se ha estudiado de estos mecanismos hasta ahora y en la Tabla 2 se enlistan las toxinas que afectan a esta vía.

### LA FAMILIA DE LAS MAPK CINASAS

De manera breve se puede decir que una vez que los receptores a los PAMP se activan, se desencadena la fosforilación secuencial que lleva a la activación de las MAPK p38.

La cascada de MAPK, está integrada por 3 componentes secuenciales que se activan por fosforilación: las proteínas llamadas proteínas cinasas de las cinasas de MAPK (MAP3-K), que activan a las MAP 2- cinasas (MAP2K), que a su vez activan a las MAPK. Todas tienen como característica general un motivo de TXY, difieren entre ellas por el aminoácido intermedio. La fosforilación de la T y la Y dentro del asa de activación es necesaria para que se encuentren en su forma activa. Las MAPK se dividen en tres familias principales: a) las originalmente denominadas cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2 o p42/44), cuyo dominio de modulación es TEY, esta gran familia se divide en 2 grupos: ERK1 y ERK2, y el otro grupo conformado por: ERK3, ERK5, ERK7 y ERK8, estas últimas consideradas como las cinasas de gran tamaño pues sus pesos radican entre 60 y 100kD. b) las cinasas p38 (incluyen a la  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) con un dominio de activación TGY. c) las

cinasas del amino terminal de c-Jun (JNK) que contienen la secuencia TPY como dominio de activación y se dividen en JNK1, JNK2 y JNK3.

La respuesta a la activación de los receptores a PAMP inicia con el encendido de las dos MAP3K: las cinasas-1 activadas por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TAK1) y las cinasas del linaje mixto (MLK), las que son reclutadas por el factor-6 asociado al receptor de TNF (TRAF6) para su activación. El siguiente eslabón en la cascada corresponde a las MAP2K 3/6, que fosforilan a la MAPK p38.

### INHIBICIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE MAPK

**OspF.** Es una toxina producida por *Shigella flexneri*, una bacteria intracelular facultativa que afecta al humano causándole diarrea severa; la toxina es inyectada a la célula blanco por medio del TSS3 o inyectosoma. Esta toxina entre sus diferentes acciones tiene actividad de fosfotreonina liasa en la cascada de las MAPK, lo que implica que hidroliza al fosfohidroxilo del residuo de fosfotreonina del sitio activo de la cinasa. Esta acción no solo previene la activación de la MAPK, sino que además evita que ésta se realice posteriormente, pues deja al residuo de treonina sin el hidroxilo fosforilable y por lo tanto, mientras la proteína no se recambia no será sensible a la activación. Esta acción difiere de las vías convencionales de regulación de las MAPK, llevada a cabo por las fosfatasa, pues en este caso la fosforilación resultante dependerá de la velocidad de reacción hacia un lado u otro de la vía, mientras que la acción de la liasa es irreversible. OspF tiene como blanco a p42/44 y p38 a tiempos cortos (30 min), mientras que

JNK puede ser inactivada pero a tiempos mas largos (3 h), en el sistema sustituto de levaduras puede tener como blanco al equivalente de p42/44 (KSS1 y FUS3) o de p38 (HOG1) y a SLT2 que participa en la formación de la pared celular, sin equivalente aparente en células animales (11). Otra toxina con posible actividad de liasa es la SpvC de *Salmonella*.

### INTERFERENCIA CON REACCIONES CASCA-DA ARRIBA DE MAPK

La toxina Yop J, suprime la respuesta inmune por medio de la acetilación del sitio activo de las cinasas de las cascadas de MAPK y de NF $\kappa$ B y por tanto previene su activación. Yop J acetila los residuos S y T del asa de activación de MAP2K6 (12), también acetila dos residuos S en la MAP2K y un residuo de T conservado en las IKK $\alpha$  y  $\beta$  (13). La inhibición cascada arriba de MAPK, previene entonces su activación y el encendido de genes como el que codifica para la IL8 que participan en el proceso inflamatorio.

SptP es una toxina de *Salmonella* que inhibe la activación de MAPK42/44 mediada por Raf-1, que es una MAP3K (14). La SptP contiene dos dominios funcionales independientes: el amino terminal tiene función activadora de GTPasa (GAP) y el extremo carboxilo contiene la actividad de fosfatasa de Y (15). Ambos dominios se requieren para que realice su función, aunque se desconoce exactamente si la interferencia de la toxina es por inhibición de la actividad de cinasa de la MAP3K o de la MAP2K. Es de interés determinar la participación de Raf-1 en la respuesta inmune para dar cuenta de la especificidad de SptP, pues la toxina no interfiere con la activación de MAPK42/44 mediada por las MAP2K 1/2.

### CONCLUSIÓN

La eliminación de patógenos es uno de los procesos que regula la inmunidad innata. El primer

evento en este proceso es el reconocimiento de regiones específicas de éstos mediante receptores, el siguiente evento es la cascada de señalización que transduce esta señal, para que en tercer lugar se promueva la respuesta inflamatoria. Es la transducción de señales el evento que se ve interrumpido por toxinas bacterianas, puesto que una de sus estrategias es interferir y/o mimetizar los procesos de UB-DUB. La interferencia de las toxinas en la vía de la Ub, impide la degradación de las proteínas que inhiben la respuesta inflamatoria (ie. IKK $\beta$ ), y protege a algunas proteínas bacterianas marcadas para su degradación. El conocimiento de este mecanismo de acción patógena bacteriana es relativamente nuevo y el número de toxinas que tienen ésta función va en aumento. Algunas toxinas como YopJ inhiben además la vía de activación de MAPK en el marco de la respuesta inflamatoria, pues evitan la activación de NF $\kappa$ B y por tanto la síntesis de IL. Algunas toxinas contienen, dentro de su estructura, más de una función como es el caso de YopJ, lo que fortalece su virulencia por varios flancos que posiblemente estén participando en diferentes estadios de la infección. Se desconoce si estos mecanismos de acción de las toxinas bacterianas son exclusivos para aquellas que entran directamente en contacto con el interior de las células, pertenecientes al TSS3/4, pues son hasta ahora de las que se ha reportado. El conocimiento de los efectos que las toxinas bacterianas tienen sobre sus hospederos permitirá eventualmente establecer terapias más eficaces, para combatir las infecciones, y para evitar los daños que se generan como secuelas de la infección bacteriana.

Agradecimientos. Agradecemos la lectura crítica a este trabajo de las Doctoras Claudia González Espinosa y Bertha González Pedrajo, el que se realizó con el apoyo parcial del donativo DGAPA IN224606.



## REFERENCIAS

1. Amerik AY, Hochstrasser M (2004) Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1695:189-207.
2. Cambronne ED, Roy CR (2006) Recognition and Delivery of Effector Proteins into Eukaryotic Cells by Bacterial Secretion Systems. *Traffic* 7:929-939.
3. Zhang Y, Dong C (2005) MAP Kinases in Immune Responses. *Cell Mol Immunol* 2:20-27.
4. Rohde JR, Breitzkreutz A, Chenal A, Sansonetti PJ, Parsot C (2007) Type III secretion effectors of the IpaH family are E3 ubiquitin ligases. *Cell Host & Microbe* 1:77-83.
5. Rosenberger CM, Finlay BB (2003) Phagocyte sabotage: disruption of macrophage signaling by bacterial pathogens. *Mol Cell Biol* 4:385-396.
6. Orth K, Xu Z, Mudgett MB, Bao ZQ, Palmer LE, Bliska JB, Mangel WF, Staskawicz B, Dixon JE (2000) Disruption of signaling by *Yersinia* effector YopJ, a ubiquitin-like protein protease. *Science* 290:1594-1597.
7. Rytönen A, Poh P, Garmendia J, Boyle C, Thompson A, Liu M, Freemont P, Hinton JCD, Holden DW (2007) SseL, a *Salmonella* deubiquitinase required for macrophage killing and virulence. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:3502-3507.
8. Misaghi S, Balsara ZR, Catic A, Spooner E, Ploegh HL, Starnbach MN (2006) *Chlamydia trachomatis* -derived deubiquitinating enzymes in mammalian cells during infection. *Mol Microbiol* 61:142-150.
9. Arbibe L, Kim DW, Batsche E, Pedro T, Mateescu B, Muchardt C, Parsot C, Sansonetti PJ (2007) An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF-kappaB to alter transcription of host genes involved in immune responses. *Nat Immunol* 8:47-56.
10. Collier-Hyams LS, Sloane V, Batten BC, Neish AS (2005) Cutting edge: Bacterial modulation of epithelial signaling via changes in neddylation of cullin-1. *J Immunol* 175:4194-4198.
11. Angot A, Vergunst A, Genin S, Peeters N (2007) Exploitation of eukaryotic ubiquitin signaling pathways by effectors translocated by bacterial type III and type IV secretion systems. *PLoS Pathog* 1:1-13.
12. Mukherjee S, Keitany G, Li Y, Wang Y, Ball HL, Goldsmith EJ, Orth K (2006) *Yersinia* YopJ acetylates and inhibits kinase activation by blocking phosphorylation. *Science* 312:1211-1214.
13. Mittal R, Peak-Chew SY, McMahon HT (2006) Acetylation of MEK2 and I kappa B kinase (IKK) activation loop residues by YopJ inhibits signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:18574-18579.
14. Li H, Xu H, Zhou Y, Zhang J, Long C, Li S, Chen S, Zhou JM, Shao F (2007) The phosphothreonine lyase activity of a bacterial type III effector family. *Science* 315:1000-1003.
15. Stebbins CE, Galan JE (2001) Structural mimicry in bacterial virulence. *Nature* 412:701-705.