

Ramón Díaz Orejas

Profesor vinculado ad honorem
ramondiaz@cib.csic.es



Dr. en CC. Químicas (Bioquímica), 1977
Universidad Complutense de Madrid

Posdoctorales, 1975-1981
Universidad de Leicester (UK)
Universidad de Odense (DK)
Instituto Max-Planck de Genética Molecular
(Berlín, Alemania)

Científico Titular, 1979
Jefe de Grupo en el CIB, 1981
Investigador Científico, 1989
Profesor de Investigación, 2004
Profesor vinculado ad honorem, 2014
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Ana María Hernández Arriaga
Juan López Villarejo
Damián Lobato Márquez

Inmaculada Moreno Córdoba
Srđja Drakulic
Lidia de Tapia Hernández

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=9>

Sistemas Toxina-antitoxina Bacterianos

Los sistemas toxina-antitoxina (TA) son pequeños módulos dispensables descubiertos en eubacterias capaces de inhibir condicionalmente la proliferación celular en respuesta a diferentes estímulos. Nuestros estudios focalizan en la regulación y función del sistema parD o kis-kid del plásmido R1 y más recientemente en el papel de los sistemas TA de *Salmonella enterica* en la biología de la infección.

Los sistemas TA microbianos son pequeños módulos de mantenimiento, frecuentemente operones bicistrónicos autorregulados, que incluyen los genes de una toxina estable que actúa intracelularmente y de una antitoxina inestable. Estos sistemas se activan en respuesta a distintos estímulos contribuyendo al mantenimiento del genoma microbiano variable, a la respuesta de las poblaciones bacterianas a distintas condiciones de estrés y a la colonización de nuevos nichos ecológicos. En contexto clínico los sistemas TA están vinculados a la persistencia de resistencias a antibióticos y factores de virulencia. Más recientemente distintos laboratorios, entre ellos el nuestro, han probado que los sistemas TA participan en la supervivencia de bacterias patógenas en células infectadas. Los sistemas TA se encuentran en plásmidos y cromosomas y son muy abundantes en bacterias y arqueas. Debido a su abundancia y a su interés básico, clínico y biotecnológico su estudio atrae un interés creciente.

Nuestro laboratorio descubrió el segundo sistema TA descrito, el sistema parD (kis, kid) del factor de resistencia a antibióticos R1; desde entonces estudiamos la biología de este sistema analizando desde una perspectiva integrada la estructura, regulación y función de sus componentes, las interrelaciones de este sistema con otros módulos de mantenimiento y con procesos celulares básicos así como las proyecciones biotecnológicas del mismo. Más recientemente hemos iniciado el estudio integral del papel de los sistemas TA de *Salmonella enterica* sr. Typhimurium en la biología de la infección. Hemos identificado y analizado 27 sistemas TA de tipo I y tipo II en y verificado que sólo un grupo reducido de los sistemas funcionales de este patógeno participa significativamente en la supervivencia de la bacteria en las células infectadas.

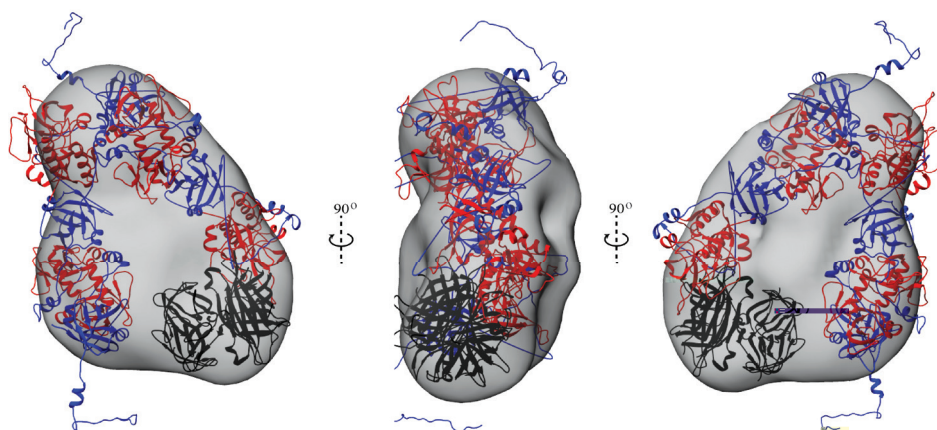


Figura 1 | Figure 1

Tres vistas características del volumen 3DEM de un complejo kiskid:5-ADN streptavidina marcado con tinción negativa. Los modelos atómicos de los octámeros Kiskid y del tetrámero de estreptavidina están coloreados como: dímero de Kis en rojo; dímeros de Kis en azul y estreptavidina en negro.

Three characteristic views of the 3DEM volume of the negative stained Kiskid:5-template DNA:streptavidin complex as indicated. The fitted atomic models of Kiskid octamers and streptavidin tetramer are coloured as: Kid dimer red; Kis dimer blue; streptavidin-black.

Financiación | Funding

- CSD2008-00013 (MICINN)
- BFU2011-25939 (MICINN)

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Ana María Hernández-Arriaga, Wai-tin Chan, Manuel Espinosa Padrón and Ramón Díaz-Orejas [2014] *Conditional activation of toxin-antitoxin systems: post-segregational killing and beyond*. **Microbiology Spectrum** 2 (5): PLAS-0009-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0009-2013.
- Juan López-Villarejo, Damián Lobato-Márquez and Ramón Díaz-Orejas. [2015] *Coupling between the basic replicon and the kis-kid maintenance system of*

plasmid R1: Modulation by Kis antitoxin levels and involvement in ccontrol of plasmid replication. **Toxins** 7 (2): 478-492.

- Damián Lobato-Marquez, Inmaculada Moreno-Córdoba, Virginia Figueroa, Ramón Díaz-Orejas and Francisco-García del portillo. [2015] *Distinct type I and type II toxin-antitoxin modules control Salmonella lifestyle inside eukaryotic cells*. **Sci. Rep.** 5, 9374; DOI:10.1038/srep09374.
- Diago-Navarro E, Hernandez-Arriaga AM, Diaz-Orejas R [2013] Type II Toxin-Antitoxin Loci Encoded by Plasmids. In: K. Gerdes (ed.): **Prokaryotic Toxin-Antitoxins**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 267-294. ISBN 978-3-642-33252-4 ISBN 978-3-642-33253-1 (eBook) DOI 10.1007/978-3-642-33253-1.

Bacterial Toxin-Antitoxin Systems

Toxin-antitoxin (TA) systems were discovered in eubacteria and characterized as dispensable small modules able to inhibit proliferation and cell viability in response to different stress conditions. Our interest focus on the regulation and function of the *parD* (*kis*, *kid*) TA system of plasmid R1 and more recently in the role of TA systems of *Salmonella enterica* in the infection of eukaryotic cells.

Bacterial TA systems are small bifunctional modules containing the genes of a growth inhibitor, a toxin, and a second component, an antitoxin, that inhibits toxin synthesis or neutralizes its activity. TA systems are activated due to the decay of the antitoxin and this occurs in response to different conditions. Their activation contribute to the maintenance of variable bacterial genome and also to the survival of bacteria to stress conditions thus favouring colonization of new ecological niches. In a clinical context TA systems are linked to the persistence of antibiotic resistances and virulence determinants. More recently it has been found that these systems

contribute in a significant way to the survival of bacterial pathogens in infected cells. Due to their abundance, to the range of processes affected by the different toxins and to their clinical and biotechnological implications, the study of TA systems is a very active field in Microbiology.

Our laboratory discovered one of the first TA systems described: the *parD* (*kis*, *kid*) system of the antibiotic resistance plasmid R1 of enterobacteria. Since then we have studied the biology of this system. For this purpose we characterized at the structural and functional levels their individual components; we

analyzed the regulation of this system; studied its interactions with other TA modules and analysed its relationships with the replication functions of the plasmid and explored its biotechnological potential in eukaryotes. More recently we initiated an integral study of the role of TA de *Salmonella* in the infection biology of this pathogen. We identified and analyzed 27 TA system of *Salmonella enterica* *srv. Typhimurium* and found that only a reduced group of the “bona fide” TA systems found, contribute in a significant way to bacterial survival within infected cells.

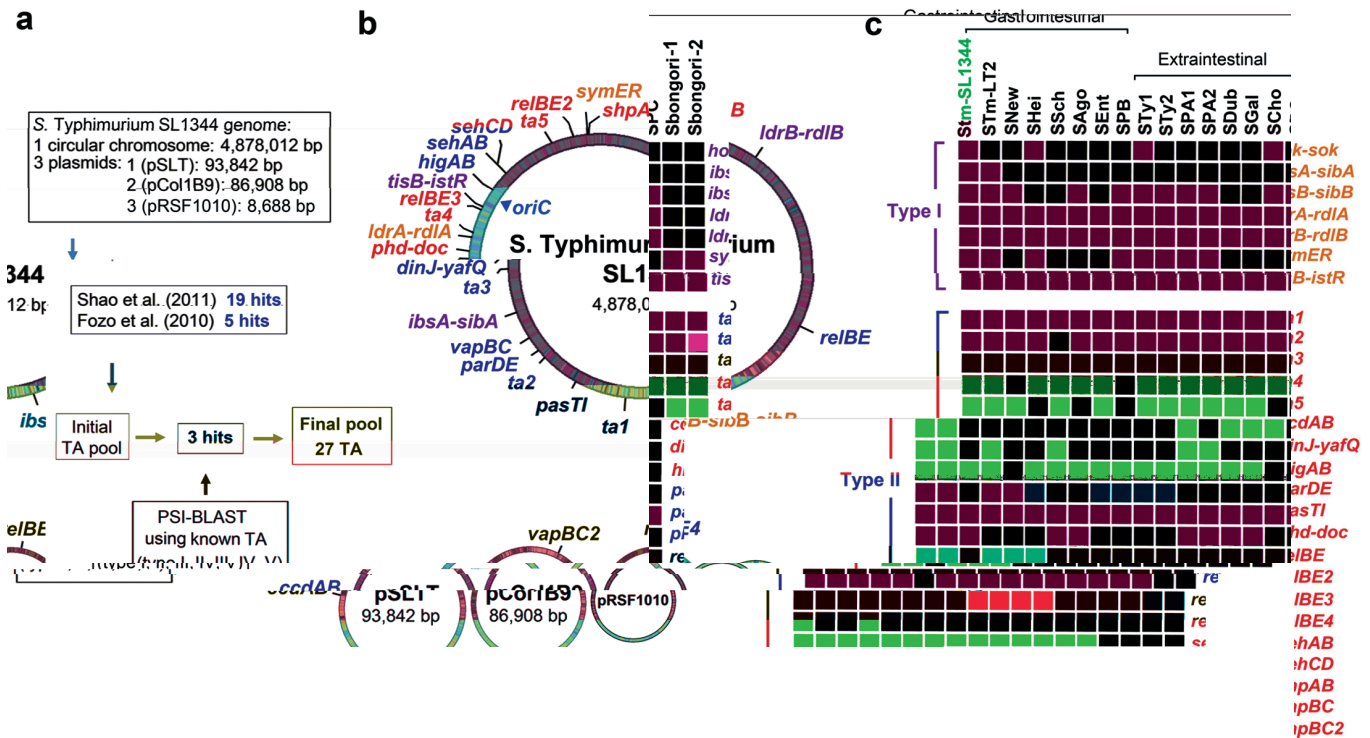


Figura 2 | Figure 2

Sistemas TA de *Salmonella*: localización de sistemas TA en el genoma de *Salmonella enterica* *srv. Typhimurium* y distribución de estos sistemas en estirpes patógenas y no patógenas. TA systems of *Salmonella*: localization of TA systems in the genome of *Salmonella enterica* *srv. Typhimurium* and distribution of TA systems in pathogenic and non-pathogenic strains.

