

# Revisión de las características de los transportadores ABC involucrados en patogénesis fúngica

## Review of characteristics of ABC transporters involved in fungal pathogenesis

YENY LIZZET COUOH UICAB<sup>1</sup>, BLONDY BEATRIZ CANTO CANCHÉ<sup>1</sup> e IGNACIO ISLAS FLORES<sup>1,2</sup>

Recibido: Mayo 7, 2010

Aceptado: Agosto 4, 2010

### Resumen

Los transportadores ABC son proteínas con una amplia distribución entre los organismos procariontes y eucariontes; exhiben un mecanismo de transporte dependiente de energía, ya que necesitan de la unión e hidrólisis del ATP para realizar su función. En hongos, a los transportadores ABC se les han asignado múltiples funciones, entre ellas destaca su reciente asignación como factores de patogenicidad de hongos de importancia agronómica, tal es el caso de *Magnaporthe grisea*, *Botrytis cinerea*, *Gibberella pulicaris*, *Fusarium culmorum* y *Mycosphaerella graminicola*. En estos fitopatógenos, los genes ABC ortólogos que participan en la virulencia tienen un alto grado de conservación. No obstante, hasta el momento no existe evidencia sobre cómo estos transportadores ABC se especializaron con función en patogénesis. En este trabajo se resumen algunos de los hallazgos que se han realizado en la estructura de las proteínas transportadoras tipo ABC presuntamente involucradas en la patogenicidad de hongos fitopatógenos.

**Palabras clave:** Transportadores ABC, factores de patogenicidad, hongos.

### Abstract

ABC transporters are proteins with broad distribution in prokaryotic and eukaryotic kingdoms; these proteins bind and use the energy of ATP to transport substances across membranes. In fungi, the ABC transporters have been involved in multiple functions, including the new role of pathogenicity factors in fungi with agronomic importance such as *Magnaporthe grisea*, *Botrytis cinerea*, *Gibberella pulicaris*, *Fusarium culmorum* and *Mycosphaerella graminicola*. There is a high conservation of nucleotide and amino acid sequence levels in orthologous of virulence-related ABC transporters. However, so far, there is no evidence about how these fungal ABC transporters became specialized in pathogenesis. This review summarizes some of the relevant findings about the structure of ABC transporter involved in the infective process of pathogenic fungi.

**Keywords:** ABC transporters, pathogenicity factors, fungi.

### Introducción

Los transportadores ABC son proteínas integrales de membrana altamente conservadas y ubicuas en los organismos procariontes y eucariontes, de tal forma que en la actualidad los transportadores ABC constituyen una gran familia de proteínas parálogas, cuyo origen probablemente data de hace más de tres millones de años (Lee *et al.*, 2002; Saier *et al.*, 1998). La denominación ABC (ATP Binding Cassette; por sus siglas en inglés) se debe a que poseen dos dominios de unión a ATP los cuales han sido altamente conservados a lo largo del proceso evolutivo.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Científica de Yucatán. A.C. Calle 43 # 130 Col. Chuburna de Hidalgo, Mérida, Yucatán. CP. 97200. Tel. 9428330 ext: 225/265.

<sup>2</sup> Dirección electrónica del autor de correspondencia: islasign@cicy.mx

La ubicación celular de los transportadores ABC comprende las membranas de diversos compartimentos celulares entre los cuales se incluye la membrana plasmática, las membranas de las vacuolas, peroxisomas, mitocondrias y retículo endoplásmico (Stergiopoulos *et al.*, 2003). Entre los compuestos que transportan, se encuentran una gran cantidad de componentes hidrofóbicos, azúcares, aminoácidos, iones metálicos, péptidos y proteínas (Jones y George, 2002). Recientemente se ha demostrado que los transportadores ABC están involucrados en la resistencia a toxinas y xenobióticos, e interesantemente se han postulado a los transportadores ABC como factores de fitopatogenicidad necesarios para que el patógeno desarrolle la enfermedad en su hospedero (De Waard *et al.*, 2006).

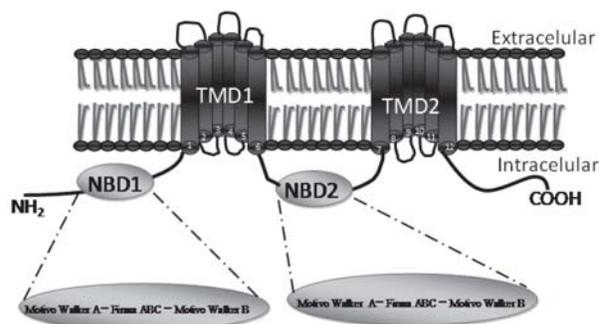
Los hongos fitopatógenos ocasionan elevadas pérdidas económicas en cultivos de importancia agronómica, como trigo, maíz, cebada, tomate, papa, entre otros. Ante dicha eventualidad, ha sido necesario realizar grandes inversiones en agroquímicos para implementar programas preventivos con el propósito de minimizar el desarrollo de las enfermedades en los cultivos de interés para el hombre.

Debido a la importancia que tienen los hongos, es que vale la pena realizar un análisis de la función y conservación de los transportadores ABC en la patogénesis de hongos fitopatógenos. Está bien establecido que los transportadores ABC pertenecen a familias multigénicas; no obstante, surgen cuestionamientos totalmente válidos acerca de sus similitudes y diferencias, por ejemplo, si los transportadores ABC son altamente conservados, entonces, ¿Cuál es la diferencia entre los transportadores ABC de hongos patógenos y no patógenos?, ¿Existe diferencia en su estructura y topología? Por dichas razones, en esta revisión se describe y analiza el mecanismo de transporte, la estructura y la topología de diversos transportadores ABC, todo ello con el objetivo de tratar de entender cómo funcionan los

transportadores ABC en hongos fitopatógenos.

*Estructura general de los Transportadores ABC.* Los transportadores ABC (Figura 1), están constituidos por dos dominios transmembranales (TMD) y dos dominios de unión a ATP (NBD, por sus siglas en inglés "Nucleotide Binding Domain"). Los TMD están formados, cada uno, de seis hélices que atraviesan varias veces la membrana; esta región es la más divergente de los transportadores ABC, y es la que determina la especificidad hacia el sustrato. La unión de los dos TMD forma un canal que permite la translocación del sustrato a través de la membrana (Hollenstein *et al.*, 2007; Dawson *et al.*, 2007). El número de hélices transmembranales es variable y depende de la masa y la naturaleza química del sustrato que translocan (Saurin *et al.*, 1999; Dawson *et al.*, 2007).

**Figura 1.** Esquematización de la estructura de un transportador ABC. Dos dominios transmembranales (TMD's) cada una con seis hélices, dos dominios de unión a ATP (NBD's) conteniendo los motivos Walker A, B y firma ABC.



Los dominios NBD están orientados hacia el citoplasma (Figura 1); cada dominio NBD contiene tres motivos consenso denominados Walker A, Walker B y el motivo C o LSGGQ, además de dichos motivos conservados existen otros como el D-loop, Q-loop (Jones y George 2002; Nikaido, 2002; Stergiopoulos *et al.*, 2007).

El motivo Walker A, también denominado P-Loop (GX4GK/CT/S), forma una horquilla rica

en glicina, seguida de un alfa hélice; esta estructura permite la unión electrostática del adenosin trifosfato (ATP). El motivo Walker B (I (Hy) 4D) provee el residuo carboxilato que coordina y estabiliza el  $Mg^{2+}$ , el cual es un cofactor en la hidrólisis del ATP, además participa en el mantenimiento de la geometría del sitio activo (Schneider y Hunke, 1998; Moody *et al.*, 2002). El Q-loop ubicado cercanamente al motivo Walker A es importante, ya que media la señalización entre el TMD y el sitio activo del NBD. El D-loop ubicado debajo el motivo Walker B contiene una secuencia conservada de aminoácidos "SALD" la cual está involucrada en la actividad catalítica y la intercomunicación de los sitios activos; la firma ABC o LSGGQ está altamente conservada entre los NBD y es la que transduce la señal entre el NBD y el TMD; la interacción entre el motivo A y LSGGQ es de vital importancia para la hidrólisis del ATP (Higgins, 1998).

La estructura tridimensional sugiere que los dominios NBD forman un dímero simétrico en el cual dos moléculas de ATP están contenidas dentro de los motivos Walker A y Walker B de uno de los NBD y la firma ABC del otro dominio NBD. Sugiere además que la firma ABC del NBD contribuye a la activación del sitio de unión formado por el hidrógeno de la ribosa y el fosfato gamma del ATP. Aunque existen diferencias de estructura y función en los diferentes transportadores ABC, el grado de conservación en los motivos consenso es alto (Jones y George, 2004).

*Mecanismo de translocación en los transportadores ABC.* Los transportadores ABC realizan un transporte dependiente de energía, ya que necesitan de la hidrólisis del ATP para efectuar su función. La interfase TMD-NBD es crucial en la coordinación de la unión con el sustrato, y su posterior translocación está acoplada a la hidrólisis de ATP (Gang *et al.*, 2005; Oswald *et al.*, 2006).

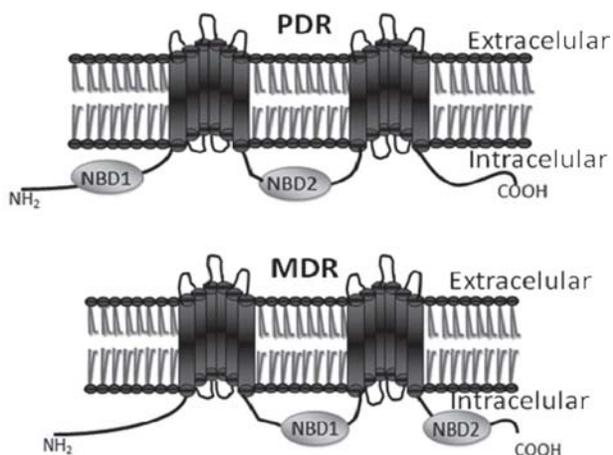
Para explicar el mecanismo de transporte de los transportadores ABC se han propuesto dos modelos: el primero, también conocido

como el modelo del ciclo catalítico alternante, sugiere la existencia de un ciclo catalítico alternante entre los dos NBD durante la hidrólisis del ATP, es decir, propone que los dos sitios de unión a ATP son necesarios para la funcionalidad del transportador y para que tenga lugar la hidrólisis del ATP, pero establece que ambos sitios no hidrolizan el ATP al mismo tiempo, sino que se alternan (Senior *et al.*, 1995). Dicho modelo asume que la principal fuente de energía para el transporte de sustratos procede de la hidrólisis del ATP, y que los NBD al funcionar de manera alterna, están acoplados a distintas etapas del ciclo de transporte. No obstante, estudios bioquímicos sugieren que es la unión del ATP más que su hidrólisis, lo que ocasiona los cambios conformacionales en el transportador, mismos que promueven el transporte de sustratos (Higgins, 1998). Este último hallazgo llevó a proponer el segundo modelo llamado de interruptor de ATP, el cual se basa en dos cambios alternantes en la conformación de los NBD: La formación de un dímero cerrado tras la unión de dos moléculas de ATP en la interfase del mismo y la disociación del dímero abierto tras la hidrólisis del ATP y la liberación del Pi y ADP (Jones y George, 1999; Vander Does y Tampe, 2004). Estudios cinéticos de este último modelo indican que existe cooperatividad entre los sitios de unión a ATP, hecho que puede ser finamente regulado por señales procedentes de los TMD. El cambio procedente de la conformación cerrada y abierta del dímero causa cambios conformacionales de los TMD, factor que es necesario para el transporte del sustrato a través de la membrana; lo anterior sugiere que la fuerza para transportar al sustrato es producida por la formación cerrada (asociación) y abierta (disociación) del dímero (Altenberg, 2003).

*Clasificación de los transportadores ABC en eucariontes.* Los transportadores ABC se clasifican en importadores o exportadores, de acuerdo a la dirección hacia donde realizan el transporte; en eucariontes se sugiere que son exportadores, mientras que en procariontes

pueden tener ambas funciones (Anjard *et al.*, 2002). Los transportadores ABC también han sido clasificados con base en su topología, por ejemplo, en eucariontes se han descrito dos topologías (Figura 2); el tipo MDR (de sus siglas en inglés "Multidrug resistance"), el cual presenta la topología TMD<sub>6</sub>-NBD<sub>2</sub> y el tipo PDR (de sus siglas en inglés "Pleiotropic resistance") presenta la topología NBD<sub>2</sub>-TMD<sub>6</sub> (Stergiopoulos *et al.*, 2003). En bacterias, los TMD-NBD pueden encontrarse como polipéptidos de cadena separada (NBD, TMD, NBD, TMD) cuyo acoplamiento permite la funcionalidad del transportador, o también pueden encontrarse con un dominio TMD unido a un motivo NBD (NBD-TMD), formando la mitad de un transportador inactivo; este TMD-NBD requiere dimerizarse para ser funcional (Schneider y Junke, 1998). En el caso de eucariontes, los dominios TMD-NBD-TMD-NBD se encuentran como un solo polipéptido (De Waard *et al.*, 2006).

**Figura 2.** Representación esquemática de los transportadores ABC eucariontes y su clasificación de acuerdo a su disposición topológica. PDR) si la topología es NBD-TMD<sub>6</sub>-NBD-TMD<sub>6</sub>. MDR) si la topología es TMD<sub>6</sub>-NBD-TMD<sub>6</sub>-NBD. Los NBD's se encuentran localizados en la cara citoplásmica, al igual que el amino (NH<sub>2</sub>) y carboxilo (COOH) terminal.



En los ABC importadores, cada dominio TMD-NBD cuenta con varios sitios de unión al sustrato; se postula que los TMD-NBD deben poseer alta especificidad. Por su parte; los ABC exportadores, reclutan su sustrato en el citoplasma o en la bicapa lipídica aunque el mecanismo no está bien establecido (Dawson *et al.*, 2007). Algunos ejemplos de transportadores ABC tipo PDR incluyen a *atrC* de *Aspergillus nidulans*, *BcatrB*, *BcatrK*, de *B. cinerea*, *GpAbc1* de *G. pulicaris*, *ABC1* de *M. grisea*, *MgAtr1*, *MgAtr2*, *MgAtr3*, *MgAtr4* y *MgAtr5* de *M. graminicola*, *PMR1*, *PMR5* de *A. digitatum*, *LMABC1*, *LMABC2* de *Leptosphaeria maculans*, *ViABC1*, y *ViABC2* de *Venturia inaequalis*, entre otros. En el caso de los transportadores tipo MDR se puede mencionar a *AfIMDR1* de *A. flavus*, *ViABC4* de *V. inaequalis*, *Sng2* de *S. cerevisiae*, *atrC*, *atrD* de *A. nidulans*, y *CDR1*, *CDR2* de *Candida albicans*, entre otros.

*Transportadores ABC involucrados en la virulencia de hongos fitopatógenos.* Los transportadores ABC de hongos tienen funciones diversas, entre ellas se han descrito la protección contra compuestos tóxicos naturales presentes en el medio ambiente (e.g. antibióticos en el suelo), la secreción de metabolitos tóxicos, secreción de factores de apareamiento, excreción de xenobióticos (e.g. fungicidas). Además de las funciones arriba descritas, también están involucrados en la protección contra compuestos de defensa de la planta (fitoalexinas) y en la secreción de factores de virulencia (micotoxinas) (Stergiopoulos *et al.*, 2003; De Waard *et al.*, 2006).

En hongos fitopatógenos, existen pocos estudios, sobre la participación de los transportadores ABC en virulencia; en uno de tales estudios se estableció que en *Magnaporthe grisea*, se requiere del transportador *ABC1* para invadir exitosamente al hospedero, además de que dicho transportador permite que *M. grisea* sea capaz de tolerar la exposición a los componentes fitotóxicos. Para analizar la participación del gen

ABC1 durante la interacción planta-patógeno, se realizaron ensayos con una mutante generada por inserción del gen de la higromicina (HPH) a 718 pb corriente arriba del codón de inicio a nivel de la región promotora. La mutación en el gen ABC1 ocasionó una reducción drástica del nivel de transcrito de dicho gen, cuando se expuso a compuestos fúngicos y fitoalexinas del arroz; dicha mutante también mostró una reducción en el crecimiento y en su patogenicidad. Este reporte fue el primero que mostró evidencias de la participación de un transportador ABC en la patogénesis (Urban *et al.*, 1999).

Se ha observado que *Botrytis cinerea* es capaz de contrarrestar el efecto de compuestos tóxicos a través de un transportador ABC codificado por el gen *BcatrB*, el cual tiene entre 31-67 % de identidad con otros transportadores ABC de hongos. Los tratamientos con revestirazol y fenpiclonil en cepas mutantes en el gen *BcatrB* han evidenciado un mayor efecto de los fungicidas sobre las cepas mutantes respecto a la cepa silvestre. Las mutantes en el gen *BcatrB* presentaron un bajo nivel de virulencia, lo que sugirió que dicho gen es determinante en la sensibilidad a fungicidas y virulencia (Schoonbeeck *et al.*, 2001).

En *Gibberella pullicaris*, hongo necrotrófico que infecta a *Solanum tuberosum*, se ha visto que durante la infección, el patógeno se expone a las fitoalexinas rishitina y lubimina. Se ha demostrado que en este patógeno, el gen *Gpabc1* codifica para un transportador ABC, el cual es necesario para la tolerancia a fitoalexinas y virulencia en papa. El gen *Gpabc1* muestra alta homología con el gen ABC de *M. grisea*. Mutantes en el gen *Gpabc1* muestran una disminución en su virulencia y en su capacidad para metabolizar rishitina y lubimina (Fleibner *et al.*, 2002).

En el caso de *Fusarium culmorum*, patógeno que afecta las raíces de cebada, se identificó el gen *FcABC1*, el cual codifica para un transportador ABC homólogo a los transportadores ABC1 de *M. grisea* y *Gpabc1*

de *G. pullicaris*. Estudios de mutación de este gen mediante el gen de la higromicina mostraron una reducción de la agresividad de *F. culmorum*; análisis posteriores de las mutantes demostraron que el transportador *FcABC1* desempeña un papel fundamental en la patogénesis. Experimentos de Northern blot permitieron demostrar que el gen *FcABC1* se expresa fuertemente durante la infección en cebada. *FcABC1* tiene un alto nivel de similaridad con el transportador ABC de *Fusarium graminearum* involucrado en patogénesis (Skov *et al.*, 2004).

En el hongo *Mycosphaerella graminicola*, agente causal de la mancha de la hoja del trigo, Stergiopoulos *et al.* (2003) aislaron cinco transportadores ABC denominados *MgAtr1*, *MgAtr2*, *MgAtr3*, *MgAtr4* y *MgAtr5*, dichos transportadores fueron clonados y caracterizados. La caracterización mostró que los transportadores *MgAtr1-5* proveen al patógeno protección contra fungicidas y compuestos tóxicos de la planta, aunque en particular se demostró que el transportador *MgAtr4* es un factor de virulencia necesario para que el hongo desarrolle la enfermedad en las plantas de trigo (Stergiopoulos *et al.*, 2003). Dada la importancia de los transportadores ABC en la patogenicidad de los hongos arriba descritos, en la Figura 3 se muestra el alineamiento realizado con el programa Antheptot de los dominios NBD1 y NBD2, con sus respectivos motivos Walker A, Walker B y firma ABC de *M. grisea*, *B. cinerea*, *G. pullicaris* y *M. graminicola*. Asimismo, se resaltan sus similitudes y diferencias. No se incluyó el transportador *FcABC1* debido a que sólo se tiene una secuencia parcial del gen y corresponde a una región transmembranal.

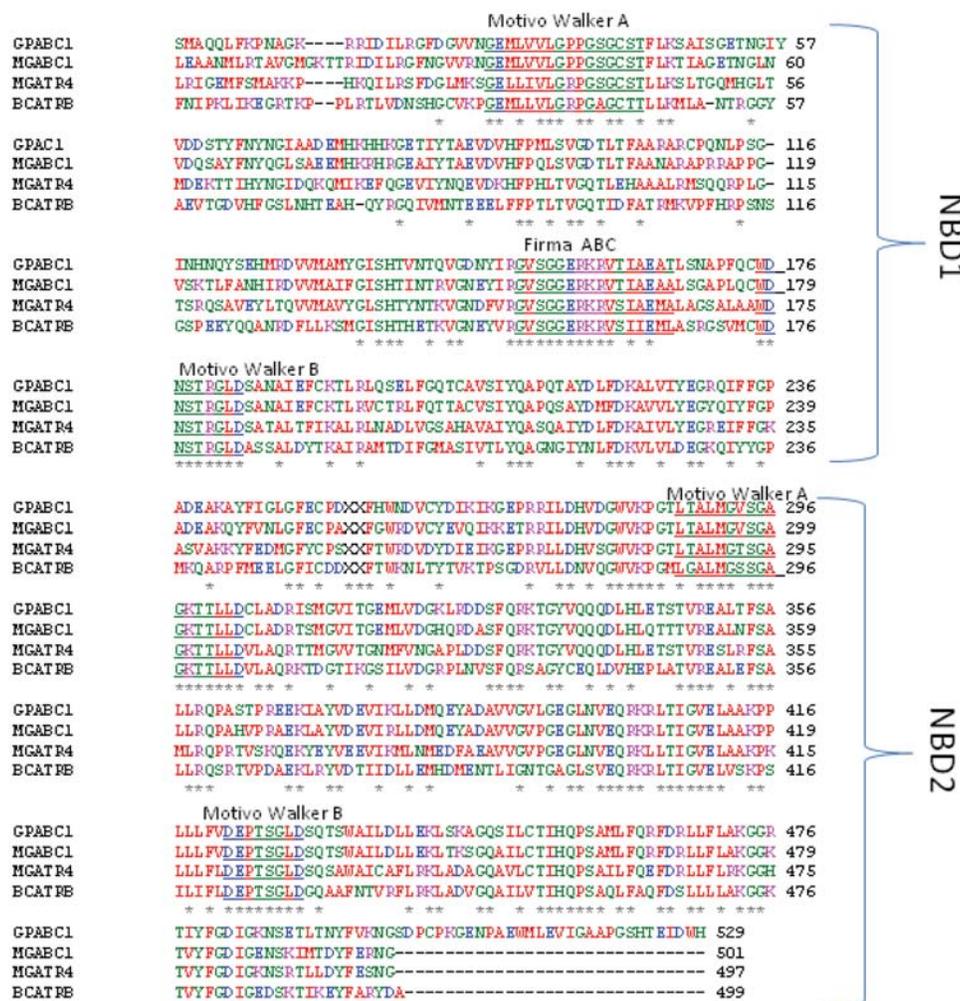
*Conservación de los transportadores ABC en fitopatógenos.* En el genoma de hongos de 10 a 30 genes por megabase de ADN genómico codifican para transportadores, siendo mayoritarios los transportadores MFS (Major Facilitator Superfamily por sus siglas en inglés), respecto a los transportadores ABC. No obstante, parece no haber correlación entre la

cantidad de transportadores ABC codificados por el hongo con su patogenicidad; por ejemplo, en *Aspergillus nidulans* (saprófito) y *Aspergillus fumigatus* (patógeno) dos especies relativamente cercanas, se observó que el genoma de ambas especies contiene 45 transportadores ABC (Coleman y Milonakys, 2009). Por tanto, ¿Qué ha llevado a ciertos transportadores ABC en adjudicarse la función de patogenicidad?

Young *et al.* (2001) realizaron un estudio sobre la distribución de las secuencias consenso de transportadores ABC en diversos

fitopatógenos como *B. cinerea*, *M. grisea*, *Phytophthora infestans*, *Alternaria alternata*, *Colletotrichum lagenarium* y *Fusarium oxysporum*. Para confirmar la presencia de los transportadores ABC en los fitopatógenos, realizaron análisis de Southern blot, utilizando como sonda un fragmento del gen PMR1 (involucrado en patogenicidad), mediante PCR con oligonucleótidos degenerados y utilizando como templado el DNA genómico de los diversos fitopatógenos; amplificaron un fragmento del gen de interés a partir de cada una de las especies en estudio y los

**Figura 3.** Alineamiento de los dominios NBD1 y NBD2 de *M. grisea* (NCBI; accesión AAB86640), *B. cinerea* (NCBI, accesión CAB52402), *G. pulicaris* (NCBI; accesión CAC40023) y *M. graminicola* (NCBI; accesión AAK153149); con el programa Clustalw. La línea indica los motivos Walker A, B y la firma ABC característica de la familia de transportadores ABC. \*indica los aminoácidos conservados.



secuenciaron. El alineamiento de las secuencias que contienen los tres motivos característicos de los transportadores ABC, mostró que en los fitopatógenos analizados, la secuencias consensos están altamente conservadas (De Hertogh *et al.*, 2006) aunque esto no necesariamente indica asociación directa con la patogénesis. Estudios de funcionalidad han sugerido una especialización de ciertos transportadores ABC en la patogénesis; tal es el caso del gen *ABC1* (*M. grisea*), *BcatrB* (*B. cinerea*), *Gpabc1* (*G. pulicaris*), *FcABC1* (*F. culmorum*) y *MgAtr4* (*M. graminicola*). La mayoría de los genes antes citados han sido ubicados dentro de la familia PDR (Coleman y Mylonakis, 2009). No obstante, aún no es clara la forma en que esos transportadores ABC se especializaron en la virulencia y cómo adquirieron esa función. Por medio de análisis filogenéticos entre transportadores ABC y MFS de hongos ascomicetos y basidiomicetos, se ha demostrado que existen notables diferencias en la evolución de las familias y subfamilias de dichos genes, pues se ha observado que en las familias de genes, las características estructurales adquiridas se conservan extraordinariamente durante el proceso evolutivo (Gbelska *et al.*, 2006). Este hecho sugiere que miembros de la familia ABC han sido sujetos a las fuerzas evolutivas, originando con ello la especialización de transportadores ABC a múltiples funciones, entre las que se destaca su participación en la patogénesis (Anjard *et al.*, 2002; Gbelska *et al.*, 2006).

## Discusiones y conclusiones

Estudios filogenéticos han demostrado que existe una alta conservación entre los dominios de unión a ATP (NBD) presentes en los organismos eucariontes y los dominios de unión a ATP de los organismos procariontes (Seret *et al.*, 2009). El alto nivel de homología ha dado pie a la hipótesis de que los dominios NBD de los transportadores ABC de animales, hongos y plantas provienen de un ancestro común, el cual probablemente tuvo su origen en las

bacterias (Anjard *et al.*, 2002). Posterior a su transferencia a los organismos superiores, los dominios NBD de los transportadores ABC se vieron sujetos a eventos de multiplicación/delección, como resultado de las presiones de selección a la que están sujetos los organismos. Esta propuesta se sustenta en el hecho de que actualmente en los procariontes, los transportadores ABC constan de dos o más polipéptidos y requieren dimerizarse para ser funcionales. En contraste, en los eucariontes, los transportadores ABC son codificados como un solo polipéptido, generalmente funcional (Anjard *et al.*, 2002). El hecho anterior establece que aunque los NBD comparten el mismo origen evolutivo y mecanismos de transporte comunes, todo indica que a lo largo de la evolución los dominios NBD se han acoplado al evento catalítico de distintas subfamilias de transportadores hasta dar origen a lo que hoy conocemos como los transportadores ABC.

En *Saccharomyces cerevisiae*, organismo cuyo genoma fue el primero en ser secuenciado, es donde mejor se ha estudiado el mecanismo de acción de los transportadores ABC. En este hongo levaduriforme Rank y Hansen (1973) reportaron el primer fenotipo PDR (de sus siglas en inglés; pleiotropic drug resistance) y sugirieron que una sola mutación en los factores de transcripción Pdr1 y Pdr3 era la responsable del fenotipo PDR, la cual generalmente se asocia con la resistencia a múltiples drogas (Seret *et al.*, 2009). La mutación *per se* incrementa la expresión de genes tales como Pdr5p, Snq2p, Pdr10p, Pdr15p y YNR70wp; análisis del genoma de *S. cerevisiae* confirmaron que esos genes son miembros de la subfamilia de transportadores ABC.

Los estudios acerca de los transportadores ABC realizados en *S. cerevisiae*, *Candida albicans* y *Aspergillus nidulans*, han sido fundamentales para entender la función de los transportadores ABC, particularmente en la adquisición de la resistencia a diferentes drogas y medicamentos (Sukla *et al.*, 2003; De Waard *et al.*, 2006). En humanos, por ejemplo, los transportadores ABC de los hongos patógenos

*C. albicans* y *Aspergillus nidulans* son motivo de creciente atención debido a su función de resistencia a medicamentos de uso clínico. En el caso de hongos fitopatógenos se han identificado numerosos transportadores ABC, y su función más común es el transporte de compuestos tóxicos (Sukla *et al.*, 2003; De Waard *et al.*, 2006). No obstante, existen al menos cinco reportes de estudios de funcionalidad de genes que codifican para transportadores ABC (*ABC1*, *BcAtrb*, *GpABC1*, *FcABC1*, *MgAtr4*) y en ellos se ha evidenciado que algunos de los transportadores ABC de hongos se han especializado o tienen cierta participación en la virulencia de hongos tales como *Magnaporthe grisea*, *Botrytis cinerea*, *Gibberella pulicaris*, *Fusarium culmorum* y *Mycosphaerella graminicola*. Mutaciones en los genes arriba mencionados ocasionan una disminución en la capacidad infectiva de los organismos portadores. No obstante, en dichos estudios no se considera el hecho de que la patogénesis no es un evento que sea determinado únicamente por el transportador ABC, sino que pueden existir otros elementos de regulación génica o químicos (metabolitos secundarios) que contribuyan a dicho fenómeno.

Debido al interés por entender cómo es que los transportadores ABC participan en la patogenicidad/virulencia de los transportadores ABC, Skov *et al.* (2004) realizaron alineamientos tipo Blast y comparación de la secuencia de los transportadores *ABC1*, *BcAtrb*, *GpABC1*, *FcABC1*, *MgAtr4* y seis transportadores hipotéticos de *Gibberella zeae* (accesión EAA72194, EAA70810, EAA76260, EAA78585, EAA67787 y EAA77558) donde su análisis demostró que entre los transportadores existen diferentes niveles de homología, por ejemplo, la proteína *FcABC1* tiene 98 % de homología con una proteína hipotética de *G. zeae* (Accesión EAA72194) y 91 % y 63 % con las proteínas *GpABC1* y *ABC1* de *Magnaporthe grisea*, respectivamente. La mayor divergencia de *FcABC1* (homología menor o igual al 50 %)

se registró con los transportadores *MgAtr4* y *BcAtrB*. El resultado anterior parece contradictorio dado que se debería esperar que los transportadores ABC involucrados en virulencia mantuvieran una elevada conservación entre ellos. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia filogenética que establezca que los transportadores asociados a virulencia deban agruparse en un solo clado. De igual manera, hasta el día de hoy no se ha determinado una diferencia estructural o filogenética que permita distinguir a los transportadores ABC involucrados en virulencia con respecto de otros transportadores ABC de hongos. Una posibilidad para establecer tales diferencias pudiera basarse en estudios cristalográficos de asociación sustrato-ligando con el fin de determinar los aminoácidos que participan o son esenciales para la unión de las micotoxinas y su transporte hacia el hospedero.

Actualmente, una de las limitantes para tener una mejor comprensión acerca de la importancia de los transportadores ABC involucrados en fitopatogenicidad, es el limitado número de estudios que existen en dicha área. No obstante, también representa un área de oportunidad debido a la alta demanda de productos que permitan un mejor control de los microorganismos que inciden sobre los cultivos de importancia agronómica. El desarrollo de investigación en los transportadores ABC de fitopatógenos, particularmente de aquellos involucrados en la fitopatogenicidad pudiera conducir a la síntesis o descubrimiento de nuevos productos (fungitóxicos) o de blancos potenciales en las proteínas transportadoras, en cuyo caso representarían alternativas de control de fitopatógenos.

## Agradecimientos

A CONACyT por el apoyo económico al proyecto No. 45788-Z y la beca Núm. 204766 otorgada a Couoh-Uicab Yeny. De manera particular a los dos revisores anónimos que contribuyeron con sus observaciones a enriquecer el manuscrito

## Literatura citada

- ALTENBERG, G. 2003. The engine of ABC proteins. *New Physiology Science* 18: 191-195.
- ANJARD, C. and F. William. 2002. Evolutionary analysis of ABC transporter of *Dictyostelium discoideum*. *Journal Molecular Evolution* 48: 22-41.
- COLEMAN, J. and E. Mylonakis. 2009. Efflux in Fungi: La Piece de Resistance. *PLoS Pathogens* 5(6): 1-7.
- DAWSON, R., K. Hollenstein, and K. Locher. 2007. Uptake or extrusion: crystal structures of full ABC transporter suggest a common mechanism. *Molecular Microbiology* 65 (2): 250-257.
- DE HERTOIGH, B., F. Hancy, A. Goffeau, and P. V. Baret. 2006. Emergence of species- specific transporters during evolution of the Hemiascomycete phylum. *Genetics* 172: 771-781.
- DE WAARD, M., A. Andrade, K. Hayashi, H. Schoonbeek, I. Stergiopoulos, and L. Zwieter. 2006. Impact of fungal drug transporters on fungicide sensitivity, multidrug resistance and virulence. *Review Pesticide Manager Science* 62: 195-207.
- FLEIBNER, A., C. Sopalla, and K. M. Weltring. 2002. An ATP-binding cassette multidrug-resistance transporter is necessary for tolerance of *Gibberella pulicaris* to phytoalexins and virulence on potato tubers. *Molecular Plant Mycology Interaction* 15(2): 102-108.
- GBELSKA, Y., J. Krijger, and K. D. Breunig. 2006. Evolution of gene families: the multidrug resistance transporter genes in five related yeast species. *FEMS Yeast Research* 6: 345-355.
- HIGGINS, C. F. 1998. ABC transporter: from microorganism to man. *Annual Review of Cell Biology* 8: 67-113.
- HOLLENSTEIN C., D. C. Frei, and K. Locher. 2007. Protein structure of an ABC transporter in complex with its binding. *Nature* 446 (7132): 213-216.
- JONES, P. M. and A. M. George. 1999. Subunits interactions in ABC transporter: toward a functional or architecture. *FEMS Microbiology Letter* 179(2): 187-202.
- JONES, P. M. and A. M. George. 2002. Mechanism of ABC transporter: a molecular dynamics simulation of a well characterized nucleotide binding subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 99(2): 12639-12644.
- JONES, P. M. and A. M. George. 2004. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cellular and Molecular Life Sciences* 61: 682-699.
- LEE, J., I. L. Urbastch, A. E. Senior, and S. Wilkens. 2002. Projection structure of P-glycoprotein by electron microscopy. Evidence for a closed conformation of the nucleotide binding domains. *Journal of Biological Chemistry* 277: 40125-10131.
- GANG, L., J. Westbrooks, A. Davidson, and J. Chen. 2005. ATP hydrolysis is required to reset the ATP-binding cassette dimer into the resting-state conformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 102(50): 17969-17974.
- MOODY, J., L. Millen, D. Binns, and T. Philips. 2002. Cooperative ATP dependent association of the nucleotide binding cassettes during the catalytic cycle of ATP binding cassette transporter. *Journal of Biological Chemistry* 277(24): 21111-21114.
- NIKAIDO, H. 2002. ¿How are the ABC transporters energized?. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 23: 9609-9610.
- OSWALD, C., L. B. Hollan, and T. Schmitt. 2006. The motor domains of ABC transporter. ¿What can structures tell us?. *Archives of Pharmacology* 372: 385-399.
- RANK, G. H., and B. Hansen. 1973. Single nuclear gene inherited cross resistance and collateral sensitivity to 17 inhibitors of mitochondrial function in *S. cerevisiae*. *Molecular and General Genetics* 126: 93-102.
- SAIER, M. Jr., M. Sliwinski, S. Pao, R. Skurray, and H. Nikaído. 1998. Evolutionary origins of multidrug and drug specific pumps in bacteria. *The FASEB Journal* 12: 265-274.
- SAURIN, W., M. Hofnung, and E. Dassa. 1999. Getting In or Out: early segregation between importers and exporters in the evolution of ATP-Binding Cassette (ABC) transporters. *Journal of Molecular Evolution* 48: 22-41.
- SCHNEIDER, E. and S. Hunke. 1998. ATP binding cassette (ABC) transport system: functional and structural aspects of the ATP hydrolysis subunits domains. *FEMS Microbiology Review* 1: 1-20.
- SENIOR, M., A. Shawi, and W. Bastch. 1995. The catalytic cycle of P-glycoprotein. *FEBS Letter* 377: 285-289.
- SERET, M., J. F. Diffels, A. Goffeau, and P. Baret. 2009. Combined phylogeny and neighborhood analysis of the evolution of the ABC transporters conferring multiple drug resistance in hemiascomycete yeasts. *BMC Genomics* 10: 459.
- SCHOONBEEK, H., G. Del Sorbo, and M. A. De Waard. 2001. The ABC transporter *BcatrB* affects the sensitivity of *Botrytis cinerea* to the phytoalexin resveratrol and the fungicide fenpiclonil. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 14(4): 562-571.
- SKOV, J., M. Lemmens, and H. Giese. 2004. Role of a *Fusarium culmorum* ABC transporter (*FcABC1*) during infection of wheat and barley. *Physiological and Molecular Plant Pathology* 64: 245-254.
- STERGIOPOULOS, I., L. Zwieter, and M. De Waard. 2003. The ABC Transporter *MgAtr4* is a virulence factor of *Mycosphaerella graminicola* that affects colonization of substomatal cavities in wheat leaves. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 16(8): 689-698.
- STERGIOPOULOS, I., M. Groenewald, M. Staats, P. Lindhout, P. Cerous, and J. Pierre. 2007. Mating-type genes and the genetic structure of a world-wide collection of the tomato pathogen *Cladosporium fulvum*. *Fungal Genetic and Biology* 44: 415-429.
- SUKLA, S., P. Saini, S., Ambudkar, and R. Prasad. 2003. Functional characterization of *Candida albicans* ABC transporter *cdr1p*. *Eukaryotic Cell* 2: 1136-1375.
- URBAN, M., T. Bhargava, and J. E. Hamer. 1999. An ATP-driven efflux pump is a novel pathogenicity factor in rice blast disease. *EMBO Journal* 18(3): 512-521.
- VANDER DOES, C. and R. Tampe. 2004. How do ABC transporters drive transport?. *Biological Chemistry* 385: 927-933.
- YOUNG, L., H. Hamamoto, R. Nakaune, O. Nawata, K. Akutsu, and T. Hibi. 2001. Distribution of the consensus sequences of ABC transporter gene among several taxonomically distinct phytopathogenic fungi. *Journal of General Plant Pathology* 67: 106-110. 

Este artículo es citado así:

Couoh-Uicab, Y., B. Canto-Canché e I. Islas-Flores. 2010. *Revisión de las características de los transportadores ABC involucrados en patogénesis fúngica.* *TECNOCENCIA Chihuahua* 4(2): 87-96.

## Resúmenes curriculares de autor y coautores

**YENY LIZZET COUOH UICAB.** Cursó la carrera de Biología en el Instituto Tecnológico de Conkal. Actualmente cursa el Doctorado en Ciencias y Biotecnología de Plantas en el Centro de Investigación Científica de Yucatán. e-mail: liz@cicy.mx.

**IGNACIO ISLAS FLORES.** Cursó la carrera de Biología en la Facultad de Ciencias de la UNAM, la maestría en Biotecnología Vegetal en el Instituto Tecnológico de Mérida, y el Doctorado en Ciencias y Biotecnología de Plantas en el Centro de Investigación Científica de Yucatán. Realizó un Posdoctorado en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Tiene 16 publicaciones internacionales, 6 artículos de divulgación nacional y 5 capítulos de libro. Actualmente es investigador titular B del Centro de Investigación Científica de Yucatán y es miembro nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadores. e-mail: islasign@cicy.mx.

**BLONDY BEATRIZ CANTO CANCHÉ.** Cursó la carrera de Químico Biólogo Bromatólogo en la Facultad de Química de la UADY, tiene un Doctorado en Ciencias y Biotecnología de Plantas en el Centro de Investigación Científica de Yucatán. Realizó un Posdoctorado en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Tiene 13 publicaciones internacionales, 3 artículos de divulgación nacional y 1 capítulo de libro. Actualmente es investigador titular A del Centro de Investigación Científica de Yucatán y es miembro nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadores. e-mail: cantocanche@cicy.mx.