



Papel de DisA y CdaA en los Eventos Mutagénicos Asociados al Crecimiento y a la Fase Estacionaria de *Bacillus subtilis*

Karen Abundiz Yáñez¹, Hilda Cecilia Leyva Sánchez¹ y Mario Pedraza Reyes¹

¹ Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. karenabya@gmail.com

Las bacterias utilizan señales químicas para comunicarse y establecer subpoblaciones con estados morfofisiológicos diferenciados que les permiten contender con situaciones estresantes como la falta de nutrientes y los efectos nocivos de los antibióticos. En *Bacillus subtilis*, el dinucleótido cíclico c-di-AMP regula distintas respuestas celulares; en condiciones de estrés nutricional, donde se gestan subpoblaciones con fenotipos hiper-mutagénicos, las proteínas que sintetizan el c-di-AMP, CdaA y DisA, se encuentran desreguladas.

En el presente estudio se utilizaron enfoques moleculares para generar cepas de *Bacillus subtilis* con mutaciones nulas en los genes *disA* y *cdaA* para investigar su papel en los procesos mutagénicos que permiten a esta bacteria generar variabilidad genética y escapar de las condiciones que limitan su crecimiento.

Para abordar este aspecto, se diseñó una construcción génica integrativa para interrumpir el gen *cdaA*, la cuál nos permitió generar mutantes nulas sencillas y dobles en los genes *disA* y *cdaA* en el fondo genético *Bacillus subtilis* YB955 (*hisC952, metB5 LeuC427*). Las cepas obtenidas fueron caracterizadas molecularmente y utilizadas en ensayos de frecuencia de mutación espontánea por resistencia a Rifampicina y ensayos de mutagénesis adaptativa analizando las revertantes a histidina, metionina y leucina. Se realizó un análisis estadístico usando el programa Origin 2018.

Se obtuvieron cepas con genotipos $\Delta cdaA$, $\Delta disA$, $\Delta cdaA disA$ y se corroboraron a nivel molecular. Respecto a la cepa parental YB955, la pérdida simultánea de CdaA y DisA disminuyó la mutagénesis espontánea, así como la producción de revertantes Met⁺ y Leu⁺ de células carentes de división. Estos resultados sugieren que alteraciones en los niveles celulares de c-di-AMP promueven eventos mutagénicos en esta bacteria.

En resumen, las enzimas CdaA y DisA reportan el estado metabólico de *B. subtilis* mediante la producción de mensajeros cíclicos que promueven variabilidad genética, con un impacto directo en la supervivencia y evolución de esta bacteria.