

Encuentros con las novedades

Superbacteria: ¿el final del camino?



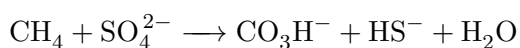
[Yi-Yun y otros (2015) en *The Lancet* y McGann y otros (2016) en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*]. Como decía Jeff Goldblum en Parque Jurásico, «La vida siempre encuentra un camino»; en este caso, el camino hacia la resistencia frente a antibióticos. Durante los últimos años hemos visto como han ido apareciendo noticias sobre bacterias resistentes incluso frente a antibióticos considerados como último recurso, ejemplo de ello son las bacterias resistentes a meticilina, vancomicina, carbapenemas y más recientemente polymixina-E (colistina). Así pues, las bacterias no han dejado de hacer su trabajo, mientras que la gestión del nuestro es cuestionable. En noviembre de 2015, *The Lancet* publica la identificación en China de enterobacterias con el gen *mcr-1*, que confiere resistencia a polymixinas, en un plásmido *IncF*, vehículo para la diseminación de genes de virulencia y resistencia a antibióticos entre las enterobacterias. La relevancia de la noticia radica no ya en la aparición de resistencia a Colistina (uno de los últimos recursos en la lucha contra infecciones por bacterias Gram-negativas poliresistentes) sino en el mecanismo adoptado para incorporar dicha resistencia. Al haber sido incorporado el gen *mcr-1* en un plásmido *IncF* puede ahora transmitirse horizontalmente, favoreciendo la rápida propagación de este mecanismo de resistencia entre las enterobacterias. Por eso, no es extraño que en el momento actual, a tan sólo 7 meses de la identificación en China de dichas bacterias, ya se hallan detectado enterobacterias portadoras del gen *mcr-1* en muestras procedentes de comida, ganado y pacientes humanos en distintos puntos del mundo. Concretamente, la cepa de *E. coli* hallada el mes pasado en una paciente de Pensilvania, EEUU (paciente que no había salido del país en los últimos 5 meses), contiene 15 genes de resistencia

frente antibióticos en su ADN cromosómico, además de dos plásmidos en los que porta otros 15 genes de resistencia, entre los cuales se encuentran *mcr-1* y dos genes para la resistencia a Carbapenemas. ¿Qué hace posible la aparición de estos genes? Bueno, sólo hay que entender mínimamente los principios de la teoría de la evolución. Estas bacterias han estado sometidas a una presión de selección mediada por dosis sub-letales de estos antibióticos el tiempo suficiente como para permitir la aparición de cepas resistentes a todos ellos. Pero ¿cómo es esto posible, si los tratamientos con este tipo de antibióticos no se administran a pacientes hasta haber comprobado que es el último recurso? Pues es posible por el uso de estos antibióticos para la profilaxis y la promoción del crecimiento en explotaciones ganaderas, incluso aquellos antibióticos considerados de último recurso. Según los datos de la FDA del 2012, el 80% de los antibióticos empleados en EEUU se utilizaban en explotaciones ganaderas y, aunque estos datos son más difíciles de contrastar, se estima que esta cifra a nivel mundial es del 70%. A ello hemos de sumar que el desarrollo de antibióticos no es rentable para las empresas farmacéuticas y que la inversión en este tipo de medicamentos es escasa. Debemos recordar que el desarrollo y aplicación de antibióticos fue una de las causas que permitió la expansión de población humana que conocemos actualmente, así pues, quizás sea el momento de atender a la Reina Roja y empezar a correr, a correr lo más rápido posible sólo para poder permanecer en el sitio, pues las bacterias nunca cesarán en la carrera por la adquisición de mecanismos de resistencia con los que defenderse de nuestros ataques.

Transferencia directa de electrones entre microbios sintróficos

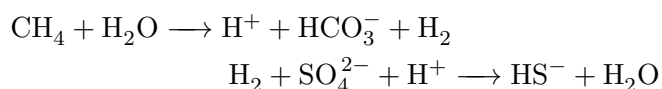
[McGlynn y otros y Wegener y otros ambos en *Nature* 526 2015]. Las comunidades microbianas que habitan ambientes anaeróbicos frecuentemente se organizan formando consorcios multispecíficos mutualistas, donde la intervención cooperativa de los diferentes miembros resulta imprescindible para asegurar el flujo de energía y el reciclado de la materia en la asociación. Trabajando en régimen cooperativo, los microorganismos anaeróbicos son incluso capaces de conseguir que se produzcan reacciones redox que serían termodinámicamente imposibles de forma aislada (mutualismo sintrófico). Este es el caso de la oxidación anaeróbica del metano, un proceso microbiano con importantes implicaciones globales, ya que reduce en gran medida las emisiones de este potente gas de efecto invernadero desde los sedimentos oceáni-

cos hacia la atmósfera. El proceso lo lleva a cabo un consorcio mutualista sintrófico constituido por arqueas metanotróficas anaeróbicas (aunque en realidad parece que se trata de arqueas metanogénicas que trabajan en forma reversa) y bacterias sulfatorreductoras, y se localiza en una estrecha franja del sedimento oceánico donde coincide la presencia simultánea de metano y sulfato. Las bacterias sulfatorreductoras son incapaces de usar directamente el metano, y las arqueas necesitan poder oxidante, que no pueden obtener por si solas del sulfato. Se establece entonces el acoplamiento estos dos tipos metabólicos, de modo que consiguen transportar los electrones necesarios, actuando finalmente el metano como agente reductor para la sulfatorreducción. La reacción global del proceso es:



con $\Delta G^0 = -20 \text{ kJ/mol}$.

Hasta ahora, se consideraba que los electrones se transferían desde la arquea metanotrófica a la bacteria sulfatorreductora a través de un compuesto intermediario, típicamente el hidrógeno, y que la reacción global sería posible por el acoplamiento de dos reacciones parciales sintróficas, la primera a cargo de la arquea y la segunda por la sulfatorreductora:

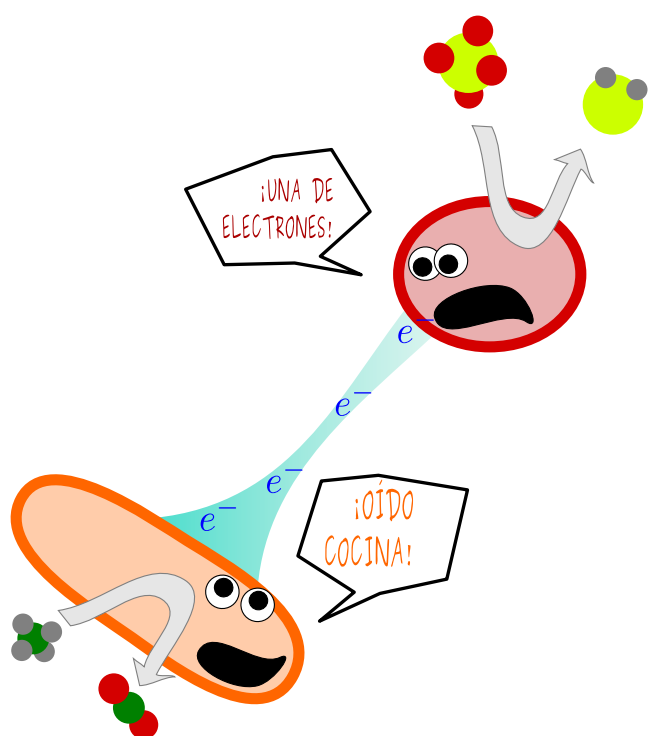


Sin embargo, los artículos referidos en la cabecera, publicados simultáneamente en la revista *Nature*, han cambiado esta visión tradicional.

En el primero, McGlynn y su grupo plantea que si el funcionamiento del proceso sintrófico estuviera basado en la difusión del hidrógeno, debería existir un íntimo contacto físico entre arqueas y bacterias sulfatorreductoras, y estas células deberían estar bien mezcladas dentro del consorcio, maximizando de esta forma su contacto. No obstante, la observación reiterada de asociaciones sintróficas oxidadoras de metano ha demostrado que, por el contrario, dentro del consorcio existe una notable segregación espacial entre arqueas y bacterias. Con el objetivo de resolver esta aparente paradoja, estos autores han utilizado aproximaciones experimentales y de modelado sobre un conjunto de consorcios microbianos muy diversos desde el punto de vista estructural. Sus resultados han demostrado que la actividad del consorcio no está relacionada con la distribución espacial de las células, ni tampoco con la distancia relativa entre arqueas y bacterias en la asociación, y proponen que el mecanismo de transferencia de electrones entre los socios del consorcio debe ser independiente de la difusión de compuestos intermediarios como el hidrógeno.

Como conclusión de su estudio, sugieren que sólo la transferencia directa de electrones entre arqueas y bacterias puede explicar el adecuado funcionamiento de esta sintrofia, y añaden que este proceso independiente del hidrógeno aporta una mayor estabilidad del sistema frente a cambios y perturbaciones ambientales.

En el segundo, Wegener y sus colaboradores han demostrado que, efectivamente, en los consorcios responsables de la oxidación anaeróbica del metano existe una transferencia directa de electrones entre los microorganismos asociados, sin que sea necesaria la participación de hidrógeno como compuesto intermediario en la translocación. Según lo expuesto en este trabajo, los electrones viajan directamente desde las arqueas a las bacterias sulfatorreductoras a través de unas estructuras extracelulares tipo *pili*, hoy conocidas como *nanohilos* (o «nanowires»), que conectan como cables microscópicos a los miembros del consorcio, formando una densa red. El análisis genómico del consorcio ha revelado que las bacterias sulfato-reductoras presentan los genes responsables de la biosíntesis de estos nanohilos. Además, las pruebas de microscopía electrónica realizadas han confirmado que las arqueas y bacterias del consorcio se encuentran conectadas mediante redes de nanohilos. Estos nanohilos tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 nanómetros, y su longitud puede ser de más de un micrómetro, esto es, muy superiores al tamaño medio de las células implicadas en la red sintrófica. Además, sobre la base de razonamientos termodinámicos y estequiométricos, estos autores afirman que el hidrógeno producido por las arqueas metanotróficas es insuficiente para mantener el funcionamiento del consorcio sintrófico, y que sólo la transferencia directa de



electrones, mucho más rápida y eficiente que la difusión de compuestos químicos, puede hacerlo.

A la vista de estas novedades, quizá deberíamos considerar a estos consorcios multiespecíficos de células procariotas mutualistas, interconectadas por conductores de impulsos eléctricos, como auténticos organismos multicelulares. En el mundo microbiano, que constituye

la mayor parte de la Biosfera, los conceptos de especie e individuo pierden relevancia, los límites de los organismos son también relativos y difusos, y las comunidades sólo funcionan si todos sus componentes coordinan sus funciones. En este contexto, resulta obligado considerar al mutualismo como factor clave en el desarrollo y evolución de los ecosistemas.

RAÚL MONTAÑEZ MARTÍNEZ Y ENRIQUE MORENO OSTOS

eb