

Mello nació en 1960 en Estados Unidos y actualmente investiga en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts. Ambos han recibido otros premios, juntos o por separado, de investigación gracias a sus hallazgos sobre la interferencia por RNA.

Desde las páginas de Encuentros en la Biología, hemos dejado constancia anteriormente de la importancia de este descubrimiento (<http://www.encuentros.uma.es/encuentros93/interferencias.htm> y <http://www.encuentros.uma.es/encuentros101/rnai.htm>). La revista Nature, por

su parte, ha colocado en libre acceso el artículo original de Fire y Mello (<http://ealerts.nature.com/cgi-bin24/DM/y/eaRA0Sppbj0HjB0BCR50Ec>) junto con el *News and Views* original (<http://ealerts.nature.com/cgi-bin24/DM/y/eaRA0Sppbj0HjB0BCka0El>) y el *RNAi in focus* (<http://www.nature.com/news/infocus/rnai.html>) en el que se pueden encontrar unas animaciones espectaculares sobre el tema. Por todo ello, animamos a los lectores a vistiar dichas páginas.

## NO ESTAMOS SOLOS, Y LA METAGENÓMICA NOS AYUDA A CONOCERLOS

**Juan Carlos Codina Escobar.**

*Profesor de Educación Secundaria en el I.E.S. Los Montes de Colmenar (Málaga), en licencia en el Departamento de Microbiología, Universidad de Málaga.*

No estamos solos, y no me refiero a la búsqueda de otras formas de vida en el espacio exterior. Incluso cuando creemos disfrutar de la tranquilidad que nos proporciona la soledad, no llegamos a estar solos de veras. Nos acompañan en nuestras solitarias reflexiones trillones de microorganismos, principalmente bacterias, que viven en diferentes partes de nuestro cuerpo. El conjunto de microorganismos que se encuentra de forma regular en diferentes lugares de la anatomía humana suele designarse como microbiota normal. La estructura de esta microbiota depende de varios factores, entre los que se incluyen factores genéticos, edad, sexo, situaciones de estrés, tipo de nutrición y dieta del individuo. La microbiota normal de la especie humana consta de unos pocos microorganismos eucariotas, fundamentalmente hongos y protistas, y algunas arqueas metanógenas que colonizan la parte más inferior del tubo digestivo; pero son las bacterias los componentes más numerosos de la microbiota normal [Todar, K. *Todar's online textbook of Bacteriology*. En [www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html](http://www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html) (2002)].

Tanto el hospedador como las bacterias obtienen beneficios mutuos, razón por la cual sus asociaciones son, en la mayoría de los casos, de tipo mutualista. La microbiota normal obtiene del hospedador un suministro continuo de nutrientes, un ambiente estable con unos valores de temperatura constante, protección y transporte. El hospedador obtiene de su microbiota normal ciertos beneficios nutricionales, la estimulación del sistema inmunitario y una protección basada en estrategias de colonización que impiden el desarrollo de los posibles patógenos.

Las bacterias que constituyen la microbiota normal de la especie humana están, obviamente, adaptadas al hospedador, probablemente mediante interacciones bioquímicas entre los componentes de la superficie bacteriana (ligandos o adhesinas) y los receptores

moleculares de la célula del hospedador. Existen tres justificaciones a la localización de la microbiota bacteriana normal en determinados lugares del cuerpo humano:

- 1<sup>a</sup>) La microbiota normal exhibe una preferencia con respecto al lugar de colonización, fenómeno denominado, a veces, como tropismo tisular. La causa de este tropismo es, probablemente, el suministro por parte del tejido de algún factor de crecimiento esencial para las bacterias.
- 2<sup>a</sup>) La mayoría de los componentes de la microbiota normal son capaces de colonizar específicamente un tejido o superficie particular mediante el empleo de sus propios elementos de superficie, tales como cápsulas, fimbrias, componentes de la pared celular, etc., que actúan como ligandos para la unión a receptores específicos.
- 3<sup>a</sup>) Algunas bacterias son capaces de construir biofilms bacterianos sobre la superficie de los tejidos, o bien, son capaces de colonizar el biofilm construido previamente por otras especies bacterianas.

La gran mayoría de estos microorganismos habita nuestro tubo digestivo, predominantemente la porción distal del intestino, donde sintetizan aminoácidos esenciales y vitaminas, y procesan componentes de nuestra dieta como los polisacáridos de origen vegetal que resultarían de otra manera indigeribles.

A causa de la elevada acidez del jugo gástrico, muy pocas bacterias, sólo las bacterias acidotolerantes, pueden residir en el estómago. La porción proximal del intestino delgado presenta una microbiota relativamente escasa a base de bacterias grampositivas, principalmente lactobacilos y *Enterococcus faecalis*. La porción distal, en cambio, presenta mayor cantidad de bacterias, que incluyen las especies coliformes y *Bacteroides*. La microbiota del intestino grueso es cualitativamente similar a la encontrada en las heces, predominando las especies pertenecientes a *Bacteroides* y a *Bifidobacterium*. También se observan

cantidades relevantes de bacterias metanógenas anaerobias que residen en el colon.

Para tratar de identificar la función que realizan las bacterias en el intestino, y en general en el estado de salud, se ha procedido a realizar un análisis mediante técnicas de metagenómica. La metagenómica es un campo nuevo en el que se persigue obtener secuencias del genoma de los diferentes microorganismos, bacterias en este caso, que componen una comunidad, extrayendo y analizando su ADN de forma global. Este ADN del metagenoma representa a todos los genomas de las bacterias que conforman la población [Gill y cols. *Science* 312: 1355-1359 (2006)]. El procedimiento empleado [Shelswell, K.J. *The Science Creative Quarterly* 2 sep-nov (2006)] consiste en:

- Aislar el material genético. La muestra a emplear debe ser representativa de la comunidad bacteriana. Las células de los microorganismos se rompen mediante el empleo de métodos físicos o químicos. Una vez que el ADN de dichas células se encuentra libre, se debe separar del resto de la muestra por procedimientos convencionales.
- Manipular el material genético. El ADN genómico es relativamente grande, por lo que se debe cortar en fragmentos más pequeños mediante el empleo de endonucleasas de restricción. Posteriormente, los fragmentos se ligan a los vectores.
- Construir genotecas de ADN. Los vectores, que portan los fragmentos de ADN metagenómico se introducen en organismos de fácil cultivo y expresión como *Escherichia coli*. Esto permite que el ADN de las bacterias del intestino, que no crecerían o lo harían con dificultad en las condiciones del laboratorio, pueda expresarse y ser estudiado. Las células transformadas de *E. coli* se hacen crecer sobre medios selectivos, de forma que sólo las células portadoras de los vectores puedan crecer. Se consigue así la construcción de librerías metagenómicas.
- Analizar el material genético de las genotecas metagenómicas. Se realizan tanto análisis fenotípicos, basados en ensayos químicos de las actividades enzimáticas adquiridas por *E. coli*, como análisis genotípicos, basados en la comparación de las secuencias con las bases de datos de ADN microbiano.

A causa de la estrecha relación entre estos microorganismos

y el ser humano, algunos investigadores empiezan a hablar del segundo proyecto genoma humano. Existe, por otro lado, una tendencia a considerar que las bacterias no realizan sus tareas específicas de forma aislada. Parecen existir señales que se transmiten entre algunos grupos de microorganismos. Además, la microbiota bacteriana puede variar entre diferentes individuos en función de su edad, tipo de nutrición o estado de salud. Por este motivo, aunque los análisis de metagenómica empiezan a definir el contenido genético y las funciones que determina en el microbioma del intestino de individuos sanos, se requieren estudios más profundos para comprobar los efectos de factores, como la edad, la dieta y los estados patológicos, sobre tal microbioma.

Los resultados de estos estudios deberían proporcionar una visión más amplia de la biología humana, entre ellos, nuevos marcadores biológicos para definir el estado de salud, nuevas vías para optimizar nuestra nutrición personal, nuevas formas de predecir la biodisponibilidad de los medicamentos de administración oral y nuevos caminos para pronosticar la predisposición individual o poblacional a trastornos tales como infecciones, colon irritable, enfermedad de Crohn, obesidad y respuestas inmunes no adecuadas que se puedan producir en el intestino [Gill y cols. *Science* 312: 1355-1359 (2006)].

Así pues, al igual que sucede con el suelo y con los océanos, los análisis de metagenómica de comunidades complejas ofrecen la oportunidad de examinar de una manera integral cómo responden los ecosistemas a las perturbaciones ambientales y, en el caso de los seres humanos, cómo los ecosistemas microbianos en él asentados contribuyen al estado de salud o enfermedad. La metagenómica se convierte así en una herramienta útil para acceder a la elevada biodiversidad de las muestras ambientales. La propiedad más valiosa de la metagenómica es la de proporcionar la capacidad de caracterizar de forma eficaz la diversidad genética presente en dichas muestras, obviando las dificultades encontradas en el cultivo en laboratorio de determinados microorganismos. La información que proporcionen las librerías metagenómicas enriquecerá el conocimiento y, por tanto, las aplicaciones prácticas en campos como la industria, la investigación terapéutica o la sostenibilidad del medio ambiente.