

ENCUENTROS CON LA
CIENCIA
Del macrocosmos al microcosmos



Los contenidos de este libro se publican bajo la licencia
Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 3.0
de **Creative Commons**
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>)

www.encuentrosconlaciencia.es

Tráfico de genes y sexo en bacterias

Carmen Beuzón López, investigadora del Área de Genética. Universidad de Málaga

Hoy en día todos estamos acostumbrados a oír hablar de bacterias, en la consulta del médico, en las noticias, y hasta en los anuncios de lavavajillas «con efecto antibacteriano». De igual manera estamos acostumbrados a asociar a las bacterias con el origen de muchas de las infecciones más habituales. Pero ¿qué es una bacteria?

Una bacteria es un microorganismo unicelular, que sólo puede visualizarse utilizando un microscopio, y que es capaz de multiplicarse rápidamente, si las condiciones son las adecuadas, originando colonias compuestas por miles de millones de bacterias detectables a simple vista. Las bacterias fueron los primeros pobladores de nuestro planeta, y desde que aparecieron no han parado de multiplicarse y evolucionar. Están por todas partes, en un increíble número de variedades y desde lugares tan inhóspitos como fumarolas volcánicas de profundidades abisales a otros tan cotidianos como quesos y yogures, que son producidos gracias a ellas. Incluso tan cercanos como nuestro propio cuerpo. En un individuo adulto de unos 80 kilos, sano y limpio, entre 2 y 3 kilos de su peso está constituido por bacterias que viven en su interior. Y deberíamos añadir que son «sólo» 2 ó 3 kilos porque las bacterias son muchísimo más pequeñas que las células de nuestro cuerpo (ver foto en figuras 3 y 4), porque si en lugar de pesarlas las contáramos descubriríamos que ¡el 90% de las células de nuestro cuerpo son bacterias y sólo el 10% células humanas!. Así que muchas bacterias tienen que ser buenas, ¿no? Un grupo de organismos tan variado y extendido no puede estar compuesto únicamente por bacterias infecciosas, o los seres humanos no habríamos sobrevivido hasta el día de hoy.

En realidad, la inmensa mayoría de las bacterias conviven con nosotros sin causarnos daño alguno, en muchos casos siéndonos de gran utilidad. Son bacterias las que producen queso y yogurt, las que degradan y reciclan muchos tipos de desechos manteniendo el equilibrio en la naturaleza y las que nos ayudan a mantenernos sanos facilitándonos la digestión o incluso protegiéndonos de infecciones.

Pero también son bacterias las causantes de enfermedades como infecciones de orina, meningitis, tuberculosis, o peste negra. Indiscutiblemente hay algo que diferencia a la bacteria que vive en nuestro intestino, y nos ayuda a digerir mejor lo que comemos, de la que nos causa una gastroenteritis o algo peor. Y sin embargo, ambas provienen de un mismo ancestro, y presentan muchos elementos comunes. Entonces, ¿qué hace que una bacteria intestinal inofensiva se convierta en un agente patógeno causante de enfermedades?

Las bacterias como grupo extraordinariamente heterogéneo

Las bacterias se reproducen asexualmente. Cada bacteria es por sí sola capaz de dividirse en dos bacterias hijas idénticas, que llevan la misma información genética y por tanto son también idénticas a la madre (clones). En ocasiones, durante su ciclo vital, se puede producir un error que provoque que la información genética resultante no sea exactamente igual a la original. En ese caso se produce una mutación que, en un gran número de ocasiones, supone una desventaja y el individuo mutante no sobrevive. Pero, si ésta ofrece alguna ventaja de supervivencia en su medio, la bacteria mutada sobrevivirá, dicha mutación será pasada a sus células hijas cuando se divida y pronto resultará predominante en ese medio (selección natural).

Al carecer de reproducción sexual, que permite que los hijos no sean idénticos a sus padres, la evolución de las bacterias depende exclusivamente de la frecuencia con la que se producen las mutaciones. Y, dado que el proceso de mutación es aleatorio, la mayoría de las mutaciones que pueden darse tienen efectos perjudiciales para la bacteria, poniendo en peligro su supervivencia, de tal manera que una especie con una tasa de mutación excesivamente alta se extinguiría.

A pesar de todo esto, es un hecho que las bacterias han debido evolucionar muy rápidamente para poder haber dado lugar a la extraordinaria variedad que existe en la actualidad, tanto en lo que se refiere a sus propiedades metabólicas y estructuras celulares, como en sus estilos de vida. Incluso dentro de un grupo más reducido como las bacterias entero-patogénicas (causantes de enfermedades intestinales) su variabilidad sigue resultando sorprendente porque, a pesar de vivir en un mismo entorno y compartir una gran cantidad de elementos que denotan su origen común, sus mecanismos de infección son extraordinariamente variados.

Este hecho llevó a los científicos a pensar en la existencia de una fuente de variabilidad adicional a la de la mutación y selección natural, que habría permitido a las bacterias adquirir nuevas funciones más rápidamente. Esta fuente de variabilidad se encontró en los procesos de transferencia horizontal de la información genética.

Transferencia horizontal de información genética

Los primeros indicios de que en la evolución de las bacterias debía haber una fuente de variabilidad genética adicional a la mutación de genes ya existentes surgieron en los años 50 con la aparición en hospitales de estirpes de bacterias que presentaban resistencia a un gran número de antibióticos. La evolución por mutación al azar y selección natural no podía explicar la repentina adquisición de múltiples mecanismos de resistencia en una sola bacteria, y mucho menos aún justificar que dicha adquisición se produjera al mismo tiempo en distintos patógenos, que no tenían mucho en común más allá del hecho de ser patógenos de humanos y por tanto encontrarse con frecuencia en hospitales. Esto hizo pensar que debía ser posible y frecuente que genes que confieren resistencia a un determinado antibiótico fueran transferidos de una bacteria a otra distinta. Este fenómeno se denomina transferencia horizontal, por oposición a la transferencia vertical de la información genética, que es la que se da de padres a hijos (o de bacterias a bacterias hijas).

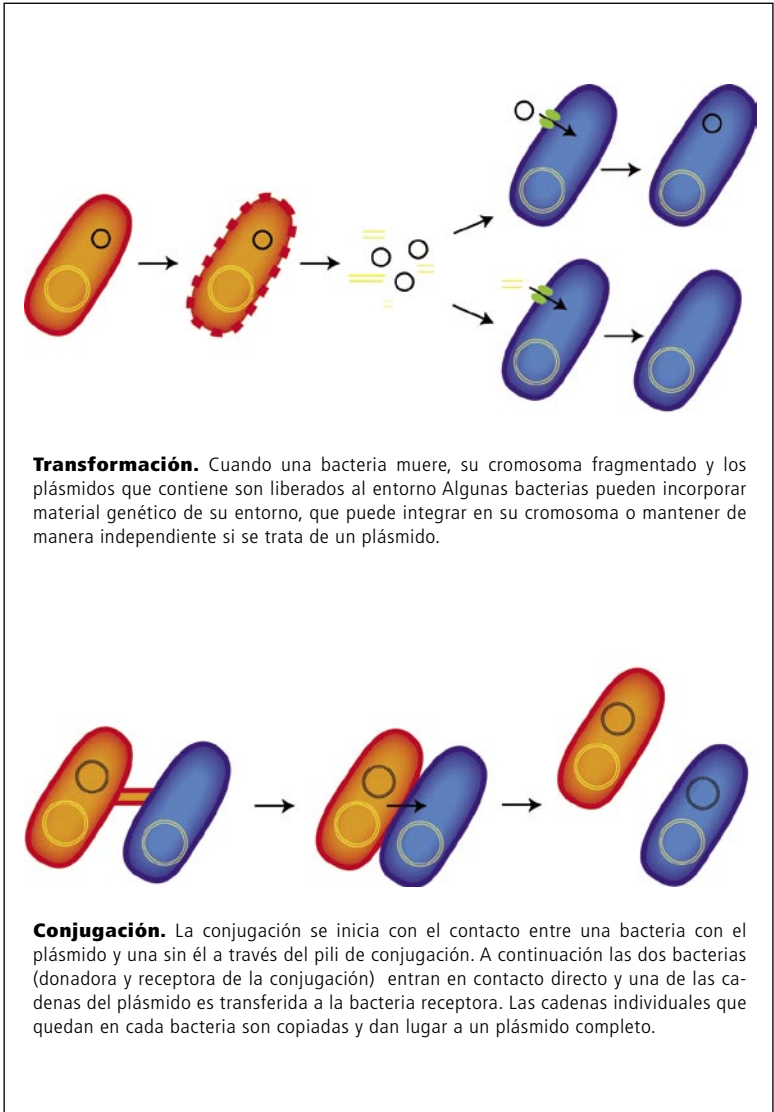


Figura 1. Ilustración de los procesos de transferencia horizontal: transformación y conjugación

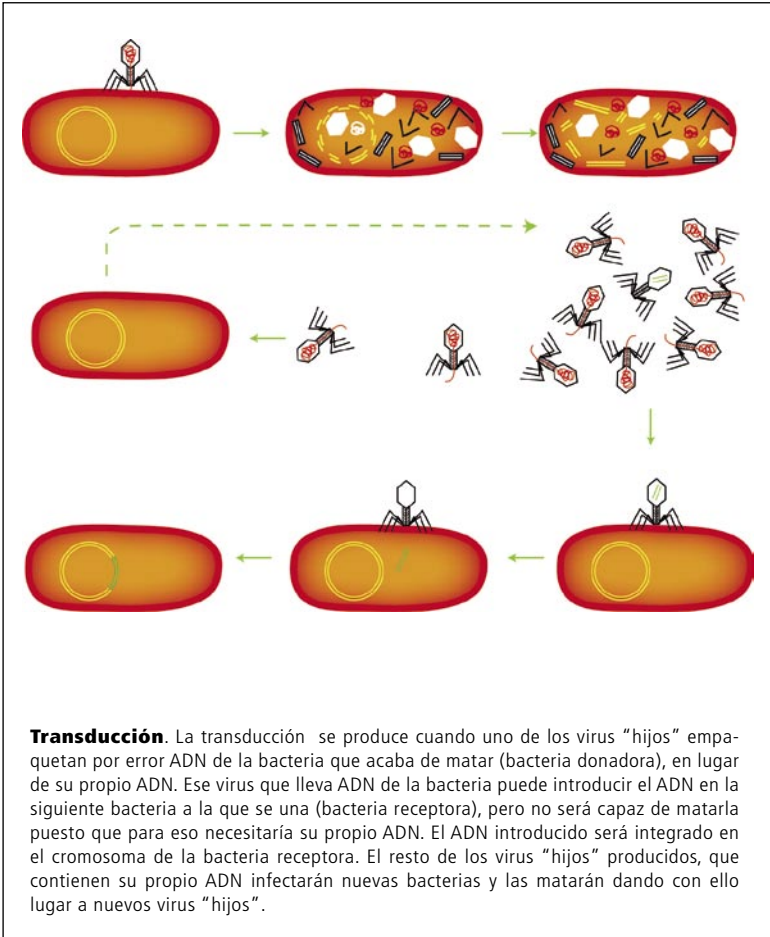


Figura 2. **Ilustración de los procesos de transferencia horizontal: transducción**

El impacto que la transferencia horizontal puede tener en la evolución de un organismo, frente a la evolución por mutación y selección, es comparable a la diferencia que le supone al entrenador del equipo de la selección española de fútbol elegir futbolistas ya formados por otros clubes, frente a elegirlos por su potencial entre la población de electricistas o conserjes y entrenarlos para que representen a España en el mundial. Si los seleccionadores tuvieran que hacer esto último,

¡podemos imaginar lo que tardaría en tener un equipo presentable para llevar al mundial! De igual manera, la transferencia horizontal supone la adquisición de genes que confieren nuevas funciones de manera directa (un gen de resistencia a antibióticos por ejemplo), frente a tener que esperar a que se modifiquen otros genes por mutación, genes que confieren otras funciones distintas a la resistencia a antibióticos y que, por ensayo y error (selección natural), se obtuviera dicha resistencia.

La transferencia horizontal tiene lugar cuando una bacteria adquiere información genética proveniente de otra bacteria y es capaz de mantenerla, expresarla, y transmitirla a la descendencia. En la naturaleza, esto puede producirse mediante varios mecanismos: el proceso de «transformación», si una bacteria es capaz de introducir en su interior material genético (ADN) liberado por otra bacteria que haya muerto en su entorno; o de «conjugación», proceso en el cual dos bacterias entran en contacto físico directo permitiendo así el paso de material genético (ADN) de una a otra bacteria. Si el ADN que se adquiere por uno de estos dos mecanismos es capaz de mantenerse como un elemento independiente del cromosoma, y puede copiarse y repartirse entre las bacterias hijas, se le conoce como plásmido. Por último, como nosotros, las bacterias pueden sufrir infecciones por virus que llamamos bacteriófagos. Algunos bacteriófagos pueden llevarse consigo material genético de la bacteria infectada e introducirlo directamente en el genoma (ADN) de la próxima bacteria que infecten, proceso que se conoce como «transducción».

Estos tres mecanismos ocurren de manera natural, facilitando la transferencia horizontal de información genética y acelerando así el proceso evolutivo de las bacterias. Este tipo de procesos y el impacto que los mismos podían tener en los procesos evolutivos cambiaron la manera más bien estática en la que tradicionalmente se consideraban los genomas, dándonos una imagen mucho más dinámica de cómo estos se mantienen y evolucionan, y de cómo los organismos adquieren nuevas funciones. Apoyando aún más esta imagen dinámica de los genomas, tenemos que considerar unos elementos genéticos que están presentes en todos los organismos, desde bacterias a seres humanos, y que son capaces de cambiar por sí solos de posición en el genoma, saltando de un punto a otro de una misma molécula de ADN, o de una molécula a otra. Estos elementos se conocen como transposones,

y son capaces de escindirse de la molécula en la que se encuentren e insertarse en una nueva molécula sin ayuda externa, pudiendo en ocasiones llevarse información genética adicional con ellos. Un transposón puede, además, pasar de un organismo a otro gracias a los procesos de intercambio de información genética ya mencionados.

En resumen, existen mecanismos en la naturaleza más que suficientes para explicar cómo la evolución de las bacterias ha dado lugar a la variedad actual que conocemos. No obstante, la magnitud del impacto que estos mecanismos han tenido realmente en dicha evolución no ha sido reconocida hasta hace poco, cuando se la transferencia horizontal se ha establecido como una de las principales causas de la aparición de enfermedades emergentes.

Transferencia horizontal y la evolución de una bacteria patógena

No todas las bacterias pueden recibir en todo momento material genético mediante todos los mecanismos que pueden mediar la transferencia horizontal. Por ejemplo, la capacidad de adquirir material genético por transformación es poco frecuente. No obstante, algunas bacterias pueden activar dicha capacidad según las condiciones fisiológicas en las que se encuentren. *Streptococcus pneumoniae* es una de ellas. Se trata de una bacteria, patógena en humanos, que puede causar neumonía, otitis media, sinusitis, meningitis, y septicemia (envenenamiento de la sangre) y, en los casos más graves, provocar la muerte en niños, ancianos o individuos inmunodeprimidos. Aunque en *S. pneumoniae* no existen plásmidos nativos (es decir, que habitualmente se encuentran en estas bacterias) que confieran resistencia a antibióticos, se han aislado muestras de esta bacteria resistentes a eritromicina y tetraciclina (antibióticos de amplio espectro), gracias a que contienen un plásmido, que podrían haberse adquirido por transformación.

Otros patógenos como *Neisseria gonorrhoeae*, responsable de la gonorrea (una enfermedad de transmisión sexual) y *Haemophilus influenzae*, causante en niños de infecciones de oído, infecciones oculares, neu-

monía, y meningitis, son capaces de adquirir material genético por transformación en cualquier momento, independientemente de las condiciones fisiológicas en las que se encuentren. Existe una lista creciente de genes que han sido adquiridos por *N. gonorrhoeae* mediante transferencia horizontal (aún se desconoce por cual de los mecanismos), que provienen de *H. influenzae* y confieren funciones de virulencia y, por tanto, permiten el desarrollo del proceso infeccioso.

En cuanto a la conjugación, la gran mayoría de las bacterias pueden llevar a cabo este proceso, que hace posible la transferencia entre organismos tan alejados evolutivamente como bacterias y levaduras, o bacterias y plantas. Un ejemplo claro del papel de la conjugación en la evolución de bacterias patógenas se da en *Salmonella enterica*, una especie de bacteria que incluye variantes (o serovares, es decir, que causan distintas enfermedades) capaces de causar en humanos gastroenteritis (*S. enterica* serovar Typhimurium), fiebres tifoideas (*S. enterica* serovar Typhi), e infecciones de diversa índole en varias especies animales como ovejas, cerdos, caballos o pollos. *S. enterica* posee un plásmido en el que se localizan genes que generan funciones de virulencia, y genes que lo hacen transferible por conjugación (plásmido conjugativo). Otro ejemplo similar lo constituye *S. pneumoniae*, que ha adquirido un plásmido conjugativo, con genes de resistencia a cloranfenicol (antibiótico de amplio espectro), que es originario de *Staphylococcus aureus* (otra bacteria patógena de humanos).

En cuanto a los procesos de transducción, dependen fundamentalmente del virus (bacteriófago) implicado. Los bacteriófagos, como el resto de los virus, se multiplican en el interior de la bacteria a la que infectan, destruyéndola al finalizar la infección y liberándose con ello todos los nuevos virus (resultantes de su multiplicación). Algunos bacteriófagos, pueden equivocarse durante el proceso de multiplicación y empaquetar en los virus «hijos» material genético de la bacteria a la que están destruyendo. Así, el virus introducirá el material genético bacteriano que se ha llevado por equivocación en la próxima bacteria a la que infecte. No todos los bacteriófagos se «equivocan», ni lo hacen con igual frecuencia. No obstante, existen numerosos ejemplos del papel que la transducción ha tenido en la evolución de las bacterias patógenas. En *S. enterica*, las bacterias pertenecientes a distintos

serovares tienen genes adquiridos a través de este proceso que difieren entre sí. Esto plantea la posibilidad de que las diferencias entre las enfermedades que producen sean, al menos en parte, debidas a que las bacterias hayan adquirido por transducción información genética distinta. Otro ejemplo de este proceso es el caso de *Vibrio cholerae*, agente causante del cólera, en el que algunos de los genes responsables de los síntomas más dramáticos de la enfermedad (la toxina del cólera) están localizados dentro de los restos de dos bacteriófagos distintos, ya inactivos e integrados en el cromosoma de la bacteria. A estos bacteriófagos inactivos se les conoce como profagos.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo por un grupo norteamericano en 2003 mostraron que los aislados de *V. cholerae* obtenidos de episodios epidémicos contienen ambos profagos en sus genomas, mientras que estirpes menos virulentas -que causan infecciones menos graves y menos frecuentemente- no los tienen.

¿Que tipo de información se adquiere por transferencia horizontal?

Los procesos que hemos explicado -transformación, conjugación y transducción- son responsables del paso de material genético de una bacteria a otra distinta. No obstante, para que tenga efecto sobre la evolución de la especie bacteriana, el material transferido debe poseer la información genética y ésta debe poder ser incorporada al genoma de la bacteria receptora, de modo que puede ser mantenida, expresada, y transmitida a la descendencia, como vimos anteriormente.

Una molécula de ADN puede ser mantenida y transmitida a la descendencia si pasa a formar parte del genoma de la bacteria, bien integrándose en el cromosoma o como moléculas independientes del cromosoma, estables y heredables (plásmidos), de modo que la bacteria mantendrá y transmitirá la información contenida en esa molécula de DNA al tiempo que conserva y transmite la información de su propio genoma. Si dicha molécula de ADN funciona, es decir, tiene genes funcionales que expresen dicha función, y además confiere a la

bacteria una ventaja evolutiva, la nueva bacteria se beneficiará de la selección natural.

Y estos son los principales requisitos que determinan el tipo de información que puede adquirirse por transferencia horizontal. El número de funciones que se pueden adquirir por transferencia horizontales extraordinariamente amplio. En cuanto a la evolución de enfermedades infecciosas, que es lo que nos ocupa, las funciones que se pueden adquirir por esta vía también son muy variadas, aunque podríamos clasificarlas en dos grandes grupos: genes que confieren resistencia a antibióticos y genes que confieren funciones de virulencia (funciones implicadas en el desarrollo de la infección).

Ya hemos mencionado algunos casos de adquisición de *resistencia a antibióticos*, pero hay muchísimos más, ya que la transferencia horizontal es la principal fuente de resistencia a antibióticos en la mayoría de las bacterias patógenas. Quizás uno de los casos más llamativos es el caso de *V. cholerae* del que, por una combinación varios mecanismos, se han aislado variantes que contienen genes de resistencia a más de cinco antibióticos distintos.

Estos procesos, como comentábamos antes, se producen de manera natural, aunque el uso indiscriminado de antibióticos ha favorecido la selección de aquellas bacterias que adquirieron estas resistencias frente a las que no las tienen, por lo que en la actualidad hay más patógenos resistentes a antibióticos que hace unos años. ¿Pero de dónde procedían originalmente estos genes de resistencia? Del mismo sitio que los genes de producción de antibióticos, de otras bacterias. Y es que, lo que poca gente sabe, es que muchas bacterias producen, de forma natural, antibióticos que utilizan para eliminar a la competencia (otras bacterias) en la lucha por colonizar un determinado nicho ecológico. Todos los antibióticos clásicos, y algunos de los más nuevos, son fabricados de manera natural por microorganismos. Pero claro, una bacteria que es capaz de producir un antibiótico debe ser resistente a dicho antibiótico o se moriría. Así, la existencia misma de un antibiótico está ligada a la existencia de un gen de resistencia. Si de manera natural existe el antibiótico, de manera natural existe también el mecanismo de resistencia. Eso quiere decir que la información

genética que hace que una bacteria resista a ese antibiótico también existe, y por lo tanto se corre el riesgo de que dicha información sea transferida por procesos de transferencia horizontal de una bacteria a otra hasta llegar a la bacteria patógena a la que queremos eliminar usando ese antibiótico, y entonces ese antibiótico dejará de ser efectivo y necesitaremos utilizar otro. Por esta razón, la investigación destinada a la obtención de antibióticos de nueva generación es una lucha constante para mantener a la medicina al menos un paso por delante de los patógenos de los que nos debe defender, de manera que siempre haya al menos un antibiótico que pueda acabar con cada una de las distintas infecciones que las bacterias patógenas pueden causar.

La adquisición de funciones de virulencia por mecanismos de transferencia horizontal puede observarse en la evolución de la mayoría de los patógenos que conocemos en profundidad, con ejemplos muy abundantes. En algunos casos, la transferencia horizontal parece haber determinado en gran medida la especificidad de hospedador, o en otras palabras, a qué organismos infecta dicha bacteria. En otros casos, la transferencia horizontal determina que una misma especie bacteriana pueda producir en el mismo organismo distintas enfermedades. Por último, la adquisición de funciones puede permitir a un patógeno colonizar un nuevo nicho extendiendo así su capacidad infectiva. Un ejemplo de este caso lo constituye *Streptococcus pneumoniae*, que causa en humanos neumonía y meningitis, entre otros. Una de las capacidades que debe tener un patógeno para sobrevivir en el interior de un mamífero es la de obtener hierro, que es un componente fundamental de toda célula (ya sea una célula humana o una bacteria) de manera que, para sobrevivir, una bacteria necesita tomar hierro de su entorno. Pero en el interior de un mamífero, el hierro es un tesoro preciado y bien guardado. De modo para sobrevivir dentro de nuestro cuerpo, las bacterias necesitan mecanismos que les permita obtener hierro, generalmente robándoselo a las proteínas de nuestra célula. *Streptococcus pneumoniae*, dispone de tres sistemas de obtención de hierro y al menos uno de ellos ha sido adquirido por transferencia horizontal.

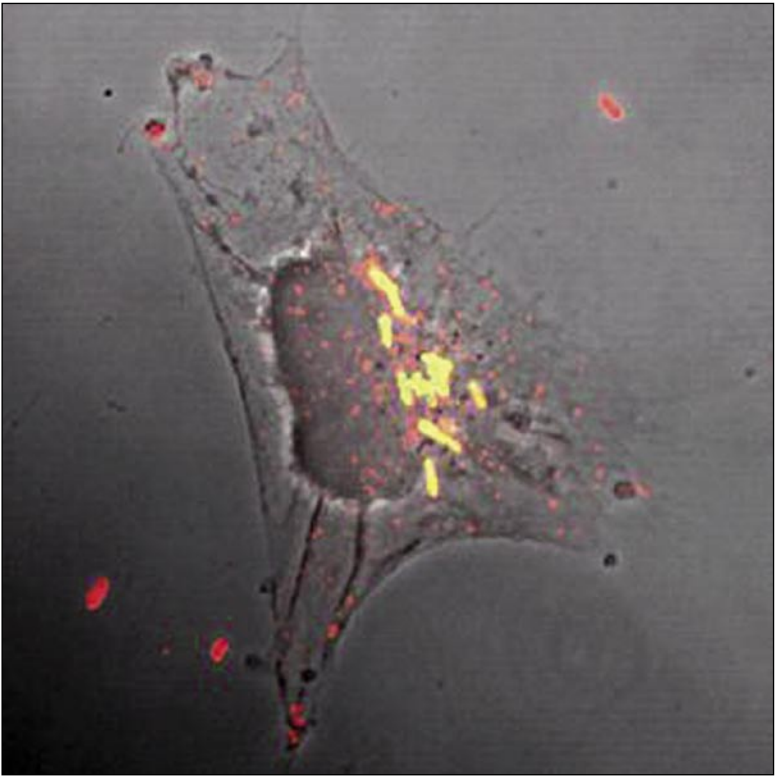


Figura 3. **La capacidad de *Salmonella* de invadir células humanas depende de genes adquiridos por transferencia horizontal.** El contorno de la célula humana puede verse por contraste (gris oscuro). En su interior pueden verse más de 10 bacterias (amarillo) y en su exterior 3 bacterias (rojo). La imagen ha sido tomada usando un microscopio de fluorescencia sobre una preparación de células humanas infectadas con *Salmonella* y teñidas para detectar todas las bacterias presentes (rojo). Además, aquellas bacterias que se encuentran dentro de la célula expresan una proteína verde fluorescente (fluorescencia roja + fluorescencia verde= fluorescencia amarilla).

¿Cómo sabemos que un gen ó genes se han obtenido por transferencia horizontal?

Sería ideal que uno pudiera presenciar cómo una bacteria adquiere una nueva función por transferencia horizontal, pero eso no es posible. Y aunque algunos de estos mecanismos pueden inducirse en el laboratorio para ser investigados, no podemos reproducir el proceso evolutivo completo que, mediante la transferencia horizontal, ha dado lugar a las distintas variantes de bacterias patógenas que se encuentran en la naturaleza hoy en día.

¿Cómo podemos saber entonces si un determinado gen ha sido adquirido por transferencia vertical? ¿Cómo podemos determinar la historia evolutiva de ese gen? Pues de la misma manera que un arqueólogo busca huellas de nuestra historia, el investigador ha de buscar huellas en la secuencia del gen, que le permita determinar su origen. Sin embargo, aunque los mecanismos que pueden dar lugar a la transferencia horizontal se conocen desde los años cincuenta, sólo muy recientemente, al disponer de los genomas secuenciados de muchas bacterias, se ha comenzado realmente a buscar secuencias obtenidas por transferencia horizontal.

En arqueología, el investigador trata de identificar en el objeto de estudio marcas de un origen conocido. Por ejemplo, determinadas técnicas de pintura permiten saber a qué civilización pertenece una jarra. De manera similar, ciertas características en la secuencia genética permite asociar su origen a un proceso u otro. Por ejemplo, restos de secuencias características de bacteriófagos flanqueando a un gen nos indican que su origen podría estar relacionado con un proceso de transferencia horizontal por transducción.

Otro tipo de indicios son los parecidos aberrantes. Por ejemplo, un gen *Salmonella enterica* serovar Typhimurium que se parezca mucho a genes de *Staphylococcus aureus* (una bacteria evolutivamente muy alejada de *Salmonella*), y que esté ausente en *Salmonella enterica* serovar Typhi, ha sido probablemente adquirido por transferencia horizontal. De este modo, conforme se va incrementando el número de genomas de bacterias que conocemos, se va incrementando nuestro conoci-

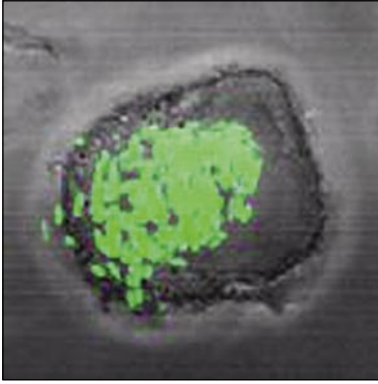
miento de cómo estos procesos han ido modelando la evolución de las enfermedades infecciosas.

¿Cómo de frecuente es la transferencia horizontal y qué repercusiones puede tener para nuestra salud?

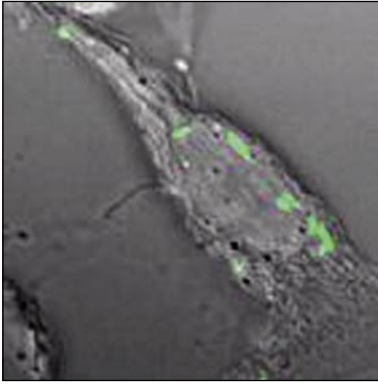
Utilizando el mismo tipo de análisis de secuencia implicado en determinar si un gen se ha adquirido por transferencia horizontal, podemos estimar, aunque de manera muy burda, la frecuencia con la cual un organismo determinado adquiere nuevas funciones por este tipo de mecanismos. Así, se estima que *Escherichia coli*, una bacteria que se utiliza como paradigma de estudio en microbiología, ha adquirido el equivalente a una secuencia de 16 kilobases de largo -equivalente a un 0,34% del tamaño total de su genoma- cada millón de años. Si estos mecanismos de intercambio de información fueran muy frecuentes, las fronteras entre las especies habrían desaparecido hace tiempo, y no lo han hecho. Estudios en este sentido indican que la frecuencia de estos procesos no debe ser muy alta o que, alternativamente, parte de la secuencia adquirida se pierde.

Actualmente se cree que los genomas tienen una tendencia al reduccionismo, y parece existir un límite para la cantidad de información que cada organismo puede mantener y preservar, por lo que se estaría restringiendo así la cantidad de información nueva que se incorpora. Para imaginarnos lo que este concepto supone, imaginemos la utilidad que tiene para nosotros llevar encima herramientas que puedan hacernos falta. Todos llevamos encima la cartera, las llaves, el móvil, etc., pero ¿por qué no llevamos también un secador de pelo, un taladro, una muda de ropa o unos zapatos cómodos? Porque iríamos demasiado cargados. Por eso seleccionamos aquello que usamos con más frecuencia, y eso es lo que llevamos siempre con nosotros. De la misma manera, información potencialmente útil pero necesitada en muy escasas ocasiones, se iría perdiendo en las bacterias.

Sin embargo, aunque estos procesos no ocurran frecuentemente, es importante tener muy presente la posibilidad de que sucedan a la hora



Salmonella multiplicándose dentro de una célula humana



Mutante de *Salmonella* incapaz de multiplicarse dentro de una célula humana

Figura 4. **La capacidad de *Salmonella* de multiplicarse en el interior de células humanas depende de genes adquiridos por transferencia horizontal.** El contorno de las células humanas puede verse por contraste (gris oscuro). La imagen ha sido tomada usando un microscopio de fluorescencia sobre una preparación de células humanas infectadas con *Salmonella*. Todas las bacterias expresan una proteína verde fluorescente y pueden identificarse en la imagen como bacilos (formas alargadas) verdes.

de tomar decisiones de amplio ámbito, con posibles repercusiones a largo plazo, como las estrategias de utilización de antibióticos en hospitales, uso veterinario o agrícola, o cuando las prácticas sociales o clínicas puedan favorecer en contacto de especies bacterianas normalmente aisladas entre sí, que den pie a fenómenos de transferencia horizontal entre ellas y, en consecuencia, a la aparición de patógenos con nuevas capacidades infecciosas.