

# Microbis entremaliats i gens promiscus

• Escrit per

• **Mercè Berlanga<sup>1</sup> i Ricard Guerrero<sup>2</sup>**

• <sup>1</sup> Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries de la Universitat de Barcelona

• <sup>2</sup> Departament de Microbiologia de la Universitat de Barcelona

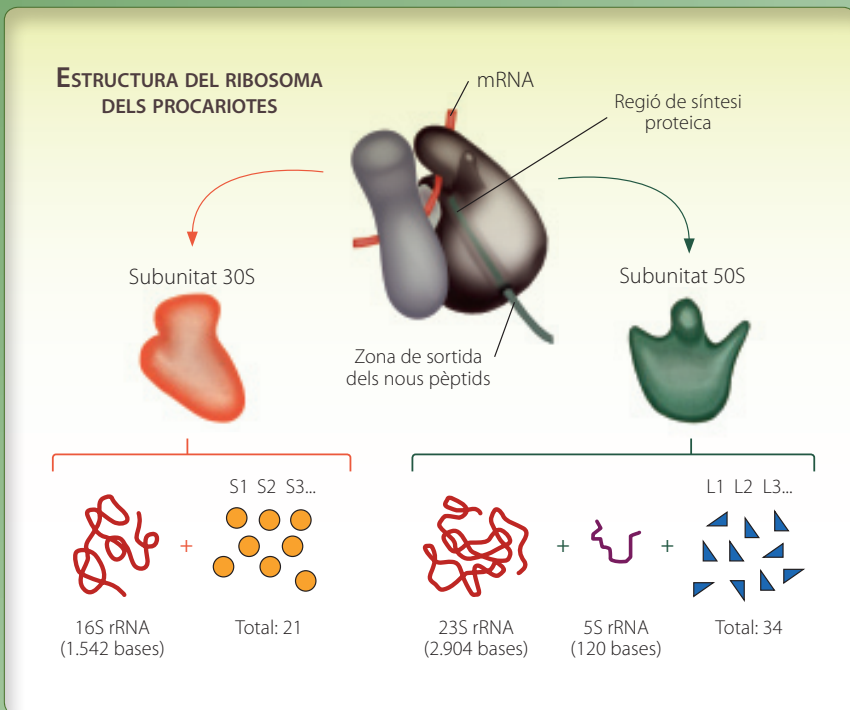
**F**a 3.000 milions d'anys, la vida va canviar el color dels mars; fa 2.500 milions, la composició de l'atmosfera, i fa 1.000 milions, el clima. Totes aquestes alteracions profundes han estat el resultat de l'activitat dels microorganismes, principalment dels procariotes: bacteris i arqueus. Els gens i els genomes de tots els organismes actuals són el resultat de més de 3.500 milions d'anys de replicació continuada i d'evolució a partir dels primers microorganismes. La continuïtat i la unitat de la vida que coneixem es posa de manifest en la similitud dels sistemes genètics i en la uniformitat de la composició de les molècules biològiques. Les primeres formes de vida autònoma van ser les cèl·lules procariotes, i durant el 85 % d'història de la vida sobre la Terra els procariotes han estat els únics habitants del planeta. Les plantes i animals van emergir d'un món microbià fa solament uns 600 milions d'anys, i mantenen un estret vincle de dependència amb els microorganismes. Cada pas evolutiu comporta alguna conquesta orgànica o fisiològica, però també implica moltes pèrdues metabòliques. Cada etapa evolutiva és absolutament dependent dels estats i de les formes anteriors.

© Dibuix: Mercè Berlanga

## «Res en la biologia no té sentit, si no és en el context de l'evolució»

Aquesta frase és el títol d'un famós article del genetista Theodosius Dobzhansky (1900-1975). No hi ha dubte que cap grup animal o de plantes no pot ser comprès i interpretat si prescindim de la seva filogènia; és a dir, del camí evolutiu que els ha donat origen. Però, i en el cas dels microorganismes? Com es pot conèixer l'evolució dels bacteris, que sembla que no han deixat fòssils? Efectivament, fins ben avançada la dècada dels quaranta no es van poder fer treballs de genètica en els microorganismes. Els estudis de genètica es limitaven als que es podien fer amb plantes o animals. Els d'evolució, als grups que havien deixat fòssils abundants i conspi-

cus. Però, en les dècades dels anys quaranta i cinquanta es va descobrir no solament que els bacteris tenien sistemes genètics comparables als dels éssers *superiors*, sinó que, a més, oferien un material idoni per als estudis de genètica i evolució. Els coneguts experiments pioners de Delbrück i Luria, el 1943 (mutació espontània en bacteris); d'Avery, Macleod i McCarty, el 1944 (el material genètic és el DNA); de Lederberg i Tatum, el 1946 (conjugació en bacteris), i de tots els que van seguir després, van permetre establir les sòlides bases de la genètica molecular bacteriana, sobre les quals s'eleva l'esplendorós edifici de la genòmica actual.



**Figura 1.** Estructura del ribosoma d'un bacteri.

La mida petita dels bacteris i la rapidesa de la seva reproducció permetien tenir en poques hores, i en unes quantes plaques de Petri o tubs d'assaig, els canvis genètics que haurien necessitat mil·lennis i grans espais si s'haguessin fet amb animals o plantes. Però els estudis d'evolució en bacteris estaven limitats per alguns inconvenients insuperables. Els bacteris no havien deixat fòssils (o així es creia) i la major part no es podien cultivar al laboratori. De totes les espècies d'éssers vius conegudes actualment, s'estima que s'han descrit del 85 al 90 % de les de plantes i vertebrats, menys del 5 % dels fongs, i menys de l'1 % de les espècies de procariotes.

Estudiar l'evolució dels procariotes, i la possible relació existent entre els diferents grups, havia estat molt difícil fins fa pocs anys. Abans de la utilització de les tècniques moleculars actuals, la classificació es basava en dades recollides de l'observació microscòpica. Per exemple, Ferdinand Cohn (1828-1898) va reconèixer que les diferents formes i mides de microorganismes que observava representaven probablement diferents espècies, i no diferents estadis del cicle de vida d'un mateix microorganisme. El 1870 va classificar els bacteris en quatre grups, els quals es relacionaven amb les plantes per mitjà de les *algues blaves* (actualment, cianobacteris o cianòfits). Per tant, els va classificar junts. Encara ara, en molts llibres de text, els bacteris (esquizomicets) i els cianobacteris (esquizofícies) apareixen com les dues primeres divisions del regne vegetal.

**Figura 2.** El gran arbre de la vida: els tres dominis. ▶

Però a partir del 1965, els cultius axènics i la utilització d'ordinadors per analitzar les dades fenotípiques (taxonomia numèrica) van reforçar una classificació determinativa, i els procariotes es van classificar segons les similituds fenotípiques. Emile Zuckerkandl (1922) i Linus Pauling (1901-1994) van suggerir que la història de la vida podria quedar reflectida en les seqüències d'àcids nucleics i proteïnes [*J. Theor. Biol.*, vol. 8, p. 357-366]. Aquest article va representar l'acta fundacional de la taxonomia bacteriana actual. El 1977, Carl Woese [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 74, p. 5088-5090], va utilitzar, com a eina filogenètica de classificació dels procariotes, la seqüència de bases del RNA ribosòmic de la subunitat petita (16S per a procariotes, i 18S per a eucariotes [S indica unitats de massa Svedberg]). El ribosoma procariòtic conté tres molècules de RNA ribosòmic: el 5S (120 bases), el 16S (1.542 bases) i el 23S (2.904 bases). Els RNA ribosòmics contenen zones de seqüència molt conservades i d'altres prou variables per ser utilitzades com a cronòmetres filogenètics. Per primera vegada, la microbiologia es va inserir dins un marc filogenètic i es va convertir en una disciplina autènticament biològica (inductiva i deductiva), en la qual l'estudi de la diversitat microbiana passava d'una mera col·lecció de resultats aïllats a poder fer un estudi més profund de les relacions de la història evolutiva de cada grup. Com a conseqüència, es va descobrir l'enorme diversitat del món microbià.

**Unitat mínima de vida: la cèl·lula procariota i eucariota**

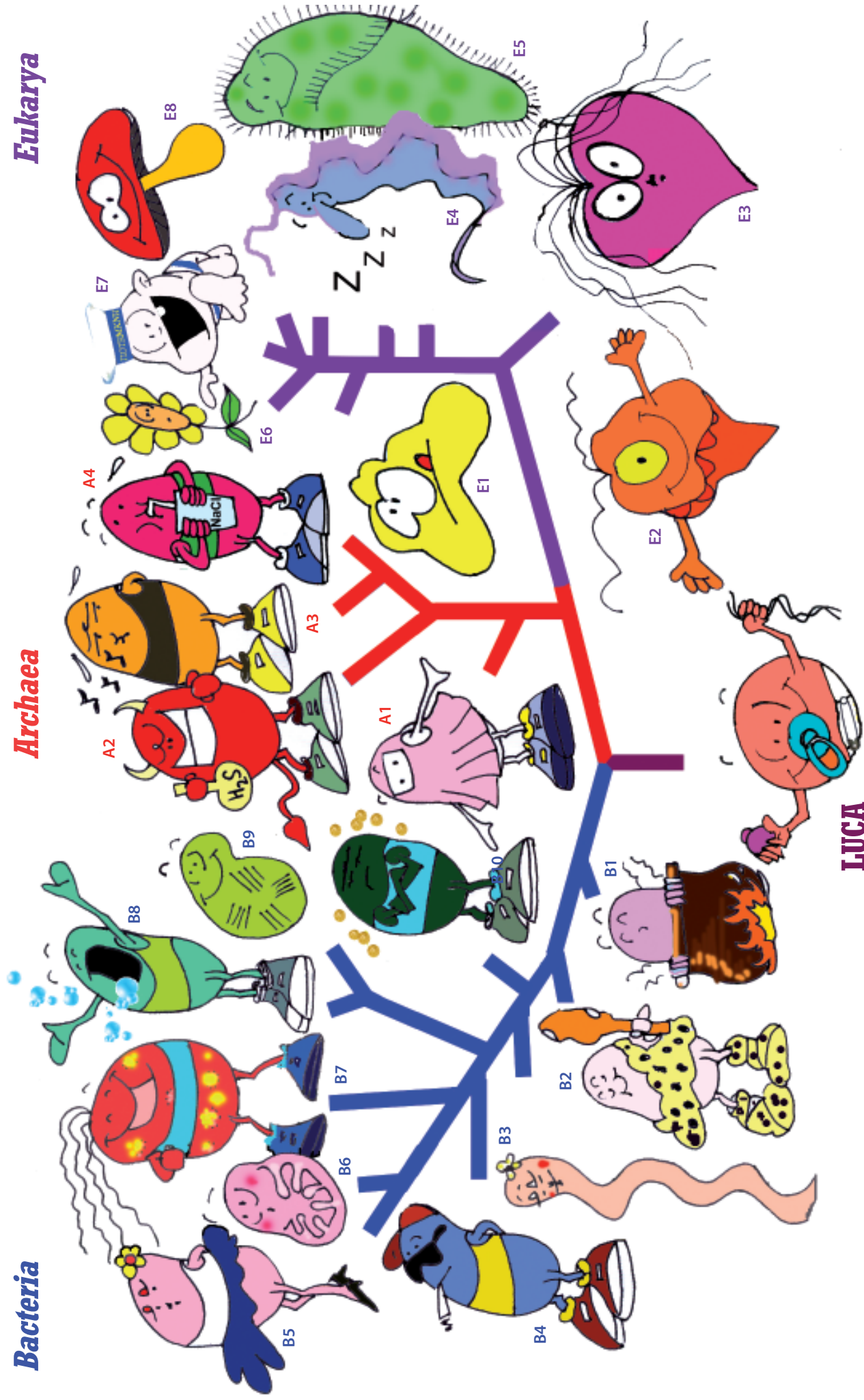
Els procariotes (bacteris i arqueus) són organismes en els quals les cèl·lules no tenen membrana nuclear, ni òrgànuls com ara els mitocondris o els cloroplasts. Els eucariotes tenen cèl·lules amb membrana nuclear i òrgànuls amb membrana, i es divideixen per mitosi. El 1977, Woese va dividir els procariotes en dos grups o dominis: *Eubacteria* i *Archaeobacteria*. En la dècada de 1990-1999, va proposar rebatejar els grups eubacteris, arqueobacteris i eucariotes en *Bacteria*, *Archaea* i *Eukarya*. Finalment, Woese i el seu col·laborador, Norman Pace, van insistir que encara que reconeixien que els principals òrgànuls de la cèl·lula eucariota —mitocondris i cloroplasts— eren d'origen bacterià (com ja havia dit, en la dècada dels seixanta, Lynn Margulis), la línia de descendència nuclear era tan antiga com els bacteris i arqueus, i, per tant, el nucli no provenia dels procariotes. Així doncs, segons Woese i Pace, el model procariota/eucariota d'evolució i

# El gran arbre de la vida

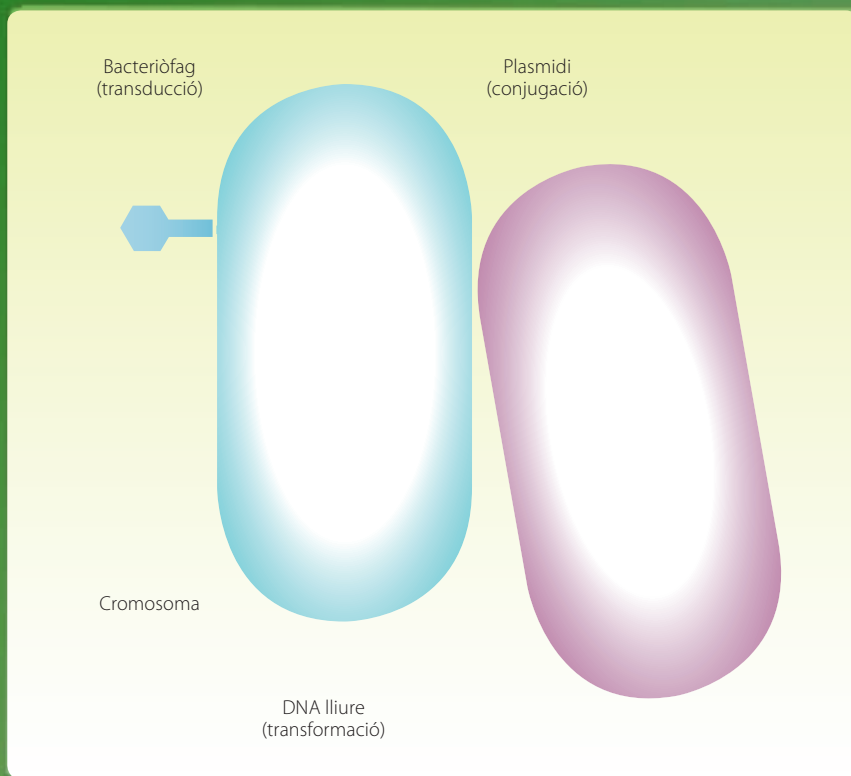
**Bacteria**

**Archaea**

**Eukarya**



Qui és qui, a l'arbre de la vida. **Domini Bacteria:** B1, Aquífex; B2, *Thermotoga*; B3, espiroquet; B4, grampositius (p. ex., *Bacillus*); B5, proteobacteris (p. ex., *Salmonella*); B6, mitocòndria; B7, bacteris vermells del sofre (p. ex., *Chromatium*); B8, bacteris verds del sofre (p. ex., *Chlorobium*). **Domini Archaea:** A1, Xorariques (fenotip desconegut); A2, termocòccils; A3, metanògens; A4, halòfils extrems. **Domini Eukarya:** E1, entamebes (p. ex., *Amoeba*); E2, diplomonadins (p. ex., *Giardia*); E3, tricomonadins (p. ex., *Trichomonas*); E4, flagel·lats-tripanosomes (p. ex., *Trypanosoma*); E5, ciliats (p. ex., *Paramecium*); E6, plantes; E7, animals (p. ex., tu); E8, fongs. **LUCA:** Last Universal Common Ancestor (fenotip i genotip desconeguts).



**Figura 3.** Esquemes de transformació, transducció i conjugació procariòtiques. Adaptació de Levy i Marshall, «Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses», *Nature Medicine*, 2004.

diversitat no era vàlid, i el concepte de procariota s'havia d'abandonar, amb la qual cosa no estan d'acord la majoria de microbiòlegs. Comparacions recents dels genomes microbianos sencers han donat la volta a la història: els eucariotes tenen gens tant d'arqueus com de bacteris. Els gens d'arqueus tendeixen a codificar processos que impliquen el DNA i RNA: són gens d'informació, mentre que els gens d'origen bacterià són els responsables del metabolisme (o *housekeeping*), i són gens operacionals.

### Gens promiscus

Al començament de la vida, abans que s'haguessin format les tres línies de descendència (o Dominis) actuals, la transferència horitzontal (o lateral) era molt intensa: es transferien promiscuament gens amb determinades propietats entre les poblacions d'organismes primitius derivats d'una cèl·lula ancestral comuna (LUCA, *Last Universal Common Ancestor*). Això podria explicar per què totes les cèl·lules, independentment del Domini al qual pertanyen, tenen gens importants comuns. Amb el temps, van sortir barreres que limitaven el flux il·limitat de gens, com ara separacions estructurals (membranes) o enzimàtiques (endonucleases). Com a resultat, la població inicial, molt promiscua genèticament, va començar a separar-se lentament en les tres línies principals de descendència evolutiva. Mentre cada una continuava evolucionant, determinats trets genètics característics es van fixar dins

de cada grup. Cap dels organismes que viuen actualment i que estan representats en l'arbre universal (fig. 2), són primitius. Tota forma de vida existent ara correspon a organismes moderns, ben adaptats als seus nínxols, encara que sempre mantenen moltes característiques filogenètiques ancestrals que reflecteixen d'on provenen.

Els canvis genòmics en l'evolució microbiana actuen mitjançant dues classes de mecanismes: intracel·lulars i intercel·lulars. Els processos que es consideren intracel·lulars inclouen mutacions, amplificacions, delecions, etc.; mentre que la principal font de canvi extrínsec (intercel·lular) és la transferència horitzontal, en què un microorganisme adquireix DNA d'altre(s) microorganisme(s). Els clàssics mecanismes de transferència horitzontal en procariotes són: la transformació, la transducció i la conjugació (fig. 3). La transformació és un procés en el qual el DNA lliure entra en una cèl·lula receptora. En la transducció, el DNA es transfereix d'una cèl·lula a una altra mitjançant un bacteriòfag. La conjugació bacteriana és un procés de transferència genètica mitjançant un plasmidi, que requereix contacte entre cèl·lula i cèl·lula. En els dos primers processos, la cèl·lula donadora del DNA ha estat lisada prèviament. En el tercer, es necessita que les dues cèl·lules (donadora i receptora) siguin vives.

S'ha de destacar que els genomes procariòtics no varien gaire de mida, en comparació amb els genomes eucariòtics. El genoma bacterià manté una mida determinada en la major part de les espècies, fet que suggereix que durant l'evolució l'adquisició de gens es compensa amb un procés paral·lel de pèrdua. El genoma dels bacteris varia entre uns 10 milions de bases (el dels mixobacteris) i 1 milió de bases (*Escherichia coli* K12, p. ex., té un genoma intermedi, de 4.639 kb). Per sota del milió de bases, pocs bacteris poden mantenir-se en cultius axènics. Una característica comuna dels microorganismes paràsits estrictes i endosimbionts és la mida reduïda dels seus genomes, que és el resultat d'un llarg procés evolutiu d'adaptació als amfitrions eucariòtics. Aquesta reducció del genoma reflecteix l'associació estreta amb la fisiologia i l'ecologia dels procariotes. Així doncs, el context *eco - evo* en què evolucionen i funcionen els patrimonis genètics dels organismes és l'ambient, i d'aquest depenen, en últim extrem, la supervivència, l'organització i la modulació del genoma de les poblacions; és a dir, la resposta del sistema mateix a les variacions constants de l'ambient.

## Microbis entremaliats

Els bacteris patògens no tenen cap interès a fer emmalaltir l'hoste. La gravetat de la simptomatologia o intensitat de virulència podria ser conseqüència de diferents errors per part del patògen i de l'hoste, p. ex.: a) el patògen està en l'hoste equivocament; b) el patògen està en l'hoste habitual, però no es troba en el lloc correcte, i c) a vegades, una resposta immunitària desmesurada de l'hoste per fer front a la infecció provoca danys importants en el mateix hoste.

Les estratègies emprades pels patògens bacterians, el nombre i la naturalesa dels factors de virulència i el control de l'expressió d'aquests factors de virulència són el resultat de la coevolució entre els bacteris patògens i els seus hostes, animals o plantes. L'aparició d'un nou o sobtat patògen *professional* (un organisme adaptat a la vida dins un hoste com a patògen) a partir d'un microorganisme no patògen és un fenomen relativament rar, ja que requereix múltiples canvis adaptatius. No obstant això, sembla que les oportunitats que té un microorganisme de tornar-se patògen són limitades. Del nombre estimat de 30 milions d'espècies de procariotes, només s'han enregistrat 632 bacteris causants de malalties en els éssers humans (no s'ha trobat, encara, cap arqueu patògen). L'OMS considera patògens uns dos mil organismes (entre prions, virus, bacteris, protists i fongs, més alguns cucs i artròpodes).

Els estudis de la seqüència dels genomes bacterians mostren que la posició dels gens en el cromosoma (o genòfor) bacterià no és aleatòria, sinó que és resultat de la selecció; està demostrat que les posicions relatives dels gens poden influir en la seva expressió, en la tendència mutacional, en la reorganització, etc. A més del conjunt de gens propis o originals del bacteri, un genoma bacterià pot contenir altres elements d'altres bacteris, com ara illes genòmiques i plasmidis, i diversos bacteriòfags. Una illa genòmica és una part del genoma d'alguns procariotes que ha estat adquirida per transferència horitzontal i confereix noves característiques al microorganisme receptor, de tal manera que poden sobreviure i persistir en un nou ambient. Un tipus d'illes genòmiques són les illes de patogenicitat. L'adquisició d'aquestes illes permeten que un bacteri tingui propietats per infectar un hoste i multiplicar-se.

Des del seu origen, l'espècie humana (com qualsevol altra espècie) ha estat atacada per diversos patògens. Les malalties infeccioses ens

han acompanyat i influït en el curs de la nostra història, sobretot les desconegudes prèviament, com la verola a Amèrica o la sífilis a Europa al començament del segle XVI. És molt probable que els elements genètics o les funcions necessàries per a la invasió i la infecció de l'hoste modern hagin evolucionat a partir d'interaccions anteriors amb els protists o els invertebrats. Així doncs, els factors de virulència dels bacteris no s'han desenvolupat simplement per causar malaltia als humans, sinó que són part d'un mecanisme general de coexistència, adhesió i/o penetració en les cèl·lules eucariotes.

## «El planeta dels bacteris»

Aquest és el títol d'un article de Stephen J. Gould (1941-2002). No és una exageració del paleontòleg nord-americà. Els bacteris i els arqueus són els primers habitants cel·lulars de la Terra, i durant una gran part de la història de la vida n'han estat els únics ocupants. Els procariotes no són ni estructuralment ni fisiològicament tan simples com habitualment es creu, o com es veia en els cultius de laboratori que han dominat la microbiologia durant més de cent anys. Fins fa molt poc, es considerava que els procariotes tenien una vida aïllada i asocial, i es deixava als eucariotes la pluricel·lularitat i la formació de teixits i òrgans. La recerca actual demostra que, de fet, els procariotes tenen sistemes de senyalització química molt elaborats, que els permet comunicar-se, tant dins la pròpia espècie com amb espècies diferents. Els procariotes viuen i moren en la natura en comunitats complexes que, en molts aspectes, s'assemblen a les dels organismes pluricel·lulars. Els procariotes són els organismes que s'adapten més bé al medi ambient. L'única constant de l'ambient és que sempre canvia. Quan les condicions són desfavorables, per exemple, per manca d'aliments, pot ser avantatjós que una part de la població es lisi i proporcioni nutrients per a les altres cèl·lules. Recentment, s'ha observat en diverses poblacions bacterianes que en les microcolònies madures una subpoblació experimenta autolisi, fet que permet la dispersió de les cèl·lules viables que queden. Aquest fenomen, seleccionat per l'evolució, estableix un lligam entre les cèl·lules individuals, d'una banda, i la pluricel·lularitat i la cooperació, de l'altra. Des d'una perspectiva ecoevolutiva, la dispersió d'una part de la població assegura l'exploració continuada de l'hàbitat i és una garantia de persistència i domini de l'ambient. Així van conquerir els procariotes tots els ambients de la Terra, i així persistiran quan la resta d'organismes, els quals erròniament anomenem *superiors*, s'hagin extingit sobre el nostre planeta. |



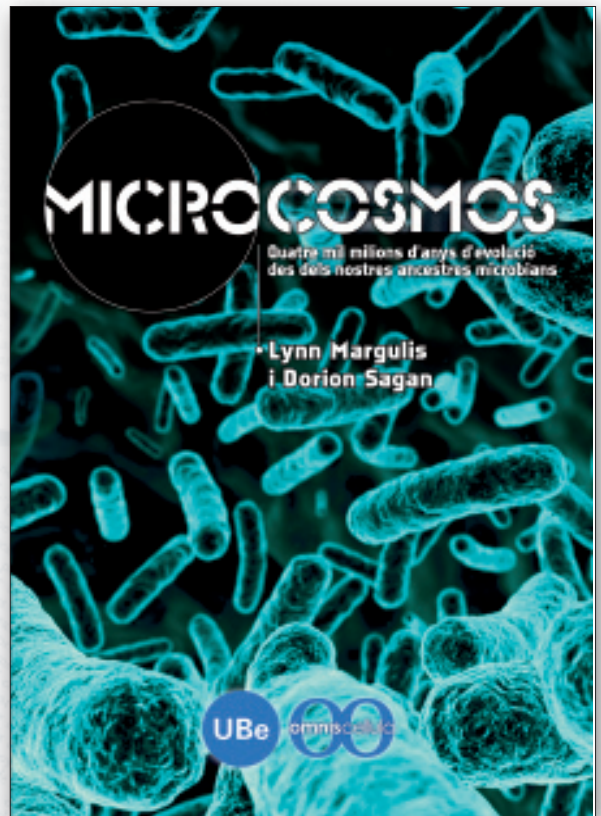
## Per saber-ne més

- DOBRIINDT, U. [et al.] (2004). «Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms». *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 2, p. 414-424.
- DOBZHANSKY, T. (1973). «Nothing in biology makes sense except in the light of evolution». *The American Biology Teacher*, vol. 35, p. 125-129.
- GUERRERO, R.; BERLANGA, M. (2007). «The hidden side of the prokaryotic cell: rediscovering the microbial world». *Int. Microbiol.*, vol. 10, p. 157-168.
- FRASER, C. [et al.] (2009). «The bacterial species challenge: making sense of genetic and ecological diversity». *Science*, vol. 323, p. 741-746.
- PALLEN, M. J.; WREN, B. W. (2007). «Bacterial pathogenomics». *Nature*, vol. 449, p. 835-842.

# Quan els microbis escriuen la història de la vida

**D**e Copèrnic vam aprendre que no érem el centre de l'Univers, i de Darwin, que no érem el centre de la creació (més ben dit, que no érem *creació*). Però, malgrat les evidències científiques que van revolucionar la perspectiva de quin lloc ocupa l'ésser humà, l'antropocentrisme ha continuat sent la doctrina que ha guiat els passos de la humanitat. Encara faltava una revolució més: entendre que els passos de la humanitat, i de la vida en general, han estat marcats des de l'inici pels bacteris. El 1986, Lynn Margulis i Dorion Sagan van fer un esforç recopilatori i divulgatiu per mostrar-nos la història de la vida des del punt de vista dels microbis a *Microcosmos*. Com expliquen els autors, «els bacteris, unicel·lulars i multicel·lulars, de mida petita i d'una enorme influència mediambiental, van ser els únics habitants de la Terra des del començament de la vida, fa gairebé 4.000 milions d'anys, fins a l'època en què van aparèixer les cèl·lules amb nucli, uns 2.000 milions d'anys més tard.»

Dins de la col·lecció «Ictini, Clàssics de la Divulgació», Omnis cellula i Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona editen aquesta «microjoia» de la divulgació científica en català, gairebé una reivindicació d'un text que, vint anys després d'haver aparegut, encara sorprèn i reclama atenció. Com Lewis Thomas escrivia en la presentació original, «és diferent de qualsevol altre tractament divulgatiu de l'evolució amb el qual m'hagi trobat abans». Només cal fer una petita observació numèrica per adonar-se'n: en el total de 254 pàgines d'aquest llibre, els primers animals marins de cos tou apareixen a la pàgina 93 i no és fins a la 129 que trobem els primers mamífers. Fins i tot quan superem aquestes aparicions i ens endinsem en



## Fitxa tècnica

*Microcosmos. Quatre mil milions d'anys d'evolució des dels nostres ancestres microbians*

Lynn Margulis i Dorion Sagan

Col·lecció Ictini, Clàssics de la Divulgació  
Omnis cellula i Publicacions i Edicions  
de la Universitat de Barcelona (Barcelona, 2008)

254 pàgines

els inicis de l'ésser humà, els microbis continuen tenint una part molt important del protagonisme. Els autors ho diuen clarament: «El 80 % de la història de la vida ha estat microbiana.»

La capacitat dels bacteris per crear equips bacterians òptims, l'adaptabilitat ràpida a l'entorn o la flexibilitat genètica —de la qual no gaudeixen els individus del macrocosmos— són algunes de

les característiques que converteixen aquests petits individus en el centre de la història. Aquest fascinant trajecte ens ofereix també la possibilitat de fixar-nos en les investigacions que han fet possible el coneixement que transmet *Microcosmos*. El llibre no solament ens diu què se sap, sinó quines són les investigacions que, pas a pas, ens han permès desplaçar-nos del centre de l'Univers per oferir el podi principal als microbis. |