

LES MICROBIOLOGIES I ELS CANVIS DE PARADIGMES

RICARD GUERRERO,¹ MERCÈ BERLANGA² I RAMON MASSANA³

¹ *Departament de Microbiologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona*

² *Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona*

³ *Departament de Biologia Marina i Oceanografia, Institut de Ciències del Mar, CSIC, Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Ricard Guerrero. Institut d'Estudis Catalans.
C. del Carme, 47. 08001 Barcelona. Tel.: 932 701 626. Adreça electrònica: rguerrero@iec.cat.

RESUM

Els éssers vius sorprenen per la seva diversitat. El nombre total d'espècies actuals es calcula en més de trenta milions, i ara sabem que moltes més espècies han viscut, i s'han extingit, al llarg de la història de la vida. De totes les espècies que hi ha o hi ha hagut a la Terra, la immensa majoria són microorganismes. La ciència que estudia els microorganismes és la microbiologia. Les idees i avançaments de la microbiologia influeixen en la vida quotidiana i ajuden a crear noves perspectives per al benestar de la humanitat. Les interaccions entre els humans i els microorganismes tenen conseqüències molt importants que, positivament o negativament, afecten la nostra espècie: *a)* els microorganismes són els principals agents dels cicles biogeoquímics dels elements en la biosfera i els principals agents de degradació de contaminants, *b)* els microorganismes s'utilitzen en l'elaboració d'una gran varietat d'aliments i productes farmacèutics. Al contrari: *c)* els microorganismes poden ser la causa de malalties infeccioses i deteriorament dels aliments, materials, obres d'art, etc. No obstant això, els microorganismes aporten a la biosfera més beneficis que inconvenients. L'extrema varietat metabòlica i ecològica del món microbià representa un recurs ampli i inexplorat de biodiversitat d'enorme valor per al futur.

Paraules clau: microorganisme, protist, bacteri, arqueu, microbiota humana, concepte de vida.

THE MICROBIOLOGIES AND THE CHANGES OF PARADIGMS

SUMMARY

Living beings surprise because of their diversity. The total number of current species has been estimated to be more than 30 million and we know that many more species have lived and have become extinguished. A great majority of the species that are now or have been on Earth are microorganisms. The science that studies microorganisms is microbiology. The ideas and advancements of microbiology influence everyday life and help to create new perspectives for the welfare of humanity. The interactions between humans and microorganisms have very important consequences that, either positively or negatively, affect our species: *a)* microorganisms are the main agents of biogeochemical cycles of elements in the biosphere and the main agents of pollutants' degradation, *b)* microorganisms are used in the preparation of a great variety of foods and pharmaceuticals. On the contrary: *c)* microorganisms may be the cause of infectious diseases and deterioration of food, materials, artworks, et cetera. Nevertheless, microorganisms contribute to the biosphere with more benefits than disadvantages. The extreme metabolic and ecological variety of the microbial world represents a wide, unexplored resource for biodiversity of great value for the future.

Key words: microorganism, protist, bacterium, archaeon, human microbiota, concept of life.

INTRODUCCIÓ

El lector potser se sorprendrà en llegir el títol d'aquest capítol. Per què *microbiologies* en comptes de *microbiologia*, i per què *canvis de paradigmes*, i no *canvi de paradigma*? Després de poc més de cent cinquanta anys de ciència microbiològica —que podríem considerar que comença amb els experiments de Louis Pasteur (1822-1895) negant la generació espontània, al començament de la dècada de 1860— el concepte mateix de microbiologia ha canviat moltes vegades. Ha anat passant de ser un camp interessat principalment en la curació de malalties infeccioses a dedicar-se a diversos camps integradors de moltes altres ciències biològiques —fisiologia cel·lular, genètica, bioquímica, biologia molecular i, recentment, genòmica, taxonomia i evolució— en què els estudis dels microorganismes

aporten una nova llum sobre els mecanismes fonamentals de tots els éssers vius. Al llarg d'aquests cent cinquanta anys, la microbiologia ha anat abandonant plantejaments i estratègies d'estudi anteriors —paradigmes— i n'ha anat incorporant de nous, de tal manera que ha pogut aportar respostes a diferents problemes biològics generals abans inexplicats i ha permès ampliar i precisar el concepte mateix de la vida.

Quan parlem de microorganismes, o microbis, ens referim a organismes molt diferents, generalment, però no sempre, de mida microscòpica i freqüentment, però no sempre, d'estructura essencialment unicel·lular. Hi ha microorganismes eucariotes, com ara els protists o els llevats, i microorganismes procariotes, que són els bacteris i els arqueus. Però també hi ha organismes no cel·lulars, com ara els virus, que consi-

derem microorganismes. No hi ha dubte que els virus tenen un paper essencial en la biosfera, i que la seva importància com a agents patògens dels humans, altres animals i plantes ha estat, és i serà transcendental. Molts dels flagells de la humanitat al llarg de la història han estat malalties víriques. A més, els grans avenços de la genètica molecular a partir de la dècada de 1940 no haurien estat possibles sense els estudis fets amb bacteriòfags. Però també és cert que els virus representen unes estratègies diferents de les de les cèl·lules i que, molt possiblement, no són una etapa intermèdia en el camí evolutiu que va donar lloc a la vida que coneixem avui. En realitat, podríem dir, com hem dit anteriorment, que els virus no són éssers vius sinó éssers viscuts (Guerrero *et al.*, 2002). Per raons de limitació d'espai, i per considerar que parlar dels virus implicaria tractar temes allunyats de l'objectiu principal d'aquest treball, limitarem el capítol a parlar dels microorganismes cel·lulars, especialment dels procariotes. Aquesta posició està reforçada pel fet que diferents investigadors consideren que els virus no han d'estar considerats estrictament dins de les grans branques de l'arbre de la vida, sinó que van apareixent dins de cada línia evolucionant a partir dels organismes cel·lulars sobre els quals i dels quals viuen (Moreira i López-García, 2009).

Actualment, una de les grans divisions taxonòmiques més reconegudes és la proposada per Carl Woese el 1991 (Winker i Woese, 1991): el gran arbre de la vida, els éssers vius, es pot dividir en tres grans «dominis». El domini *Bacteria*, el domini *Archaea* i el domini *Eukarya*. Encara que molts dels fenòmens que descriurem a continuació són comuns a tots els procariotes, normalment s'han descobert i estudiat en els bacteris, i per això utilitzarem generalment aquest terme, *bacteri*, amb preferència

al de procariota, que inclou també els arqueus, que són organismes no tan ben estudiats i en els quals no s'han descobert, fins ara, espècies patògenes per a la resta d'organismes.

Els bacteris no són ni estructuralment ni funcionalment tan senzills com en un principi pensàvem. Els bacteris viuen i moren en comunitats complexes que podrien semblar organismes multicel·lulars. L'alliberació de feromones provoca en alguns bacteris canvis en l'expressió dels gens que determinen el comportament coordinat de tota la població, mitjançant un fenomen denominat *percepció de quòrum*. Els microorganismes volen allò que altres organismes volen: créixer, menjar, reproduir-se; si les condicions en què es troben els resulten favorables, s'hi quedaran; si les condicions són millors en altres llocs, marxaran; si detecten un perill, fugiran; si el món al seu voltant canvia, ells han de canviar. Tot això constitueix la base de la vida: accés als nutrients, consum dels nutrients per a la reproducció, per a la dispersió, per fugir dels depredadors i per a la diferenciació. Avui, sabem que els «microbis» porten a terme una funció essencial en el manteniment de la vida sobre la Terra. Nosaltres, com els altres «macrobis», depenem de les activitats de l'invisible món microbià. La minúscula mida dels seus membres no ens deixa veure la seva enorme importància a la biosfera.

LES EDATS D'OR DE LA MICROBIOLOGIA: *E PLURIBUS UNUM*

Els microorganismes són els responsables del reciclatge dels elements essencials per a la vida: carboni, nitrogen, sofre, hidrogen, oxigen, etc. Mitjançant el reciclatge d'aquests elements en el sòl, els microorga-

nismes regulen la disponibilitat de nutrients, governen la fertilitat del sòl i el desenvolupament de les plantes que sustenten la vida animal, inclosa la humana. Els microorganismes tenen un paper fonamental en l'equilibri i reciclatge dels gasos atmosfèrics i participen en la regulació del clima. No és agosarat afirmar que les plantes, els humans i els altres animals som completament dependents de la vida microbiana.

Per entendre què són i què fan els microorganismes cal anar enrere en el temps i repassar històricament la visió que els científics han anat tenint de l'immens i «invisible» món microbià. Així, podem destacar tres grans edats d'or de la microbiologia. En la primera (final del segle XIX i principi del XX), els avenços tecnològics (autoclaus, filtres, incubadors, etc.) i el desenvolupament de les tècniques bàsiques per a l'aïllament i cultiu axènic (o «pur»), van permetre als fundadors de la microbiologia, Louis Pasteur i Robert Koch (1843-1910), confirmar que els microorganismes eren la causa de les malalties infeccioses i els agents contaminants dels aliments i de les aigües. L'evolució intel·lectual i les aplicacions pràctiques d'aquesta primera edat d'or van impulsar la microbiologia a constituir una de les principals branques de la biologia i la medicina. Durant aquesta època, la microbiologia era una —encara que ben limitada— i estava centrada en l'estudi dels microorganismes patògens (infecciosos) i en la resposta de l'hoste infectat. Tant el Laboratori Microbiològic Municipal de Barcelona (creat el 1887), com els primers anys de la revista *TREBALLS DE LA SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA* (iniciada el 1913), són testimonis d'una gran activitat en molts dels camps pioners de la microbiologia i la immunologia durant l'esmentada primera edat d'or.

En la segona edat d'or (dècades de 1940 a 1970), els microbiòlegs van adquirir una

comprensió detallada del metabolisme, l'estructura i la genètica dels microorganismes gràcies, entre d'altres, als treballs pioners de Martinus W. Beijerinck (1851-1931) i Albert J. Kluyver (1888-1956). Beijerinck va establir la base per a una visió general del paper dels bacteris en el cicle dels nutrients a la biosfera, i per tant, de les interaccions entre la vida i la Terra. Va suggerir el concepte de Gaia més de trenta anys abans de la proposta explícita de Lovelock. Beijerinck va dir «tot està a tot arreu, però l'ambient selecciona», principi prevalent avui dia en els estudis moderns de biogeografia microbiana. Kluyver és el fundador de la bioquímica comparada, va proposar la idea de la unitat bioquímica de la vida i va utilitzar els microorganismes per elucidar les vies metabòliques i les transformacions energètiques de la matèria. Va suposar que tota la vida estava connectada pel reciclatge de la matèria i que tots els organismes estaven connectats a través de la xarxa dels ecosistemes. La continuïtat i unitat de la vida que coneixem es posa de manifest en la uniformitat dels sistemes genètics i de la composició molecular que la integren («El que és cert per a *Escherichia coli* ho és també per a l'elefant», va dir Jacques Monod [1910-1976]). Durant aquest període, la microbiologia estava totalment fragmentada, amb una total separació i comunicació entre els microbiòlegs clínics, d'una banda, i els microbiòlegs bioquímics, genètics i ambientals, de l'altra.

La tercera edat d'or comença amb la utilització de tècniques moleculars en general, i en especial de les darreres «òmiques» (genòmica-metagenòmica, transcriptòmica-metatranscriptòmica, proteòmica-metaproteòmica, o metabolòmica). Aquestes aproximacions han obert perspectives insospitades en la detecció, la identificació i l'estudi funcional dels microorganismes a

la natura, on fins fa poc es pensava que eren escassos, inconspicuos i indetectables. Actualment, la microbiologia ha tornat a unificar-se. Els camps de la fisiologia, genètica, ecologia, i patogènesi microbianes poden interaccionar, no solament perquè comparteixen bases de dades de genòmica i eines moleculars, sinó per la constatació que els microorganismes utilitzen mecanismes similars per dur a terme diverses funcions en els diversos camps en què s'estudien. Descobriments en la patogènesi microbiana tenen un impacte directe en el camp de l'ecologia microbiana, i la comprensió de l'ecologia microbiana és fonamental per a la comprensió de la transmissió i actuació de l'agent patògen. Els mecanismes moleculars de l'adherència a les superfícies, la percepció de quòrum, la transducció de senyals per respondre a tensions ambientals, etc., es troben en una gran varietat de microorganismes que viuen en una àmplia varietat d'hàbitats, des dels éssers humans fins al mar, de les fonts termals submarines al gel polar. Com a resultat, les subdisciplines de la microbiologia no són ara camps aïllats d'estudi (Maloy i Schaechter, 2006). En un poema menor (*Moretum*, versos 103-104) Virgili escriu: «*E pluribus unum*», és a dir, hi ha una unitat en la varietat. A tots els microbiòlegs ens uneix el mateix interès i entusiasme: la nostra ciència i els seus protagonistes, els microorganismes.

L'ús de microorganismes en la nanotecnologia ha portat la microbiologia a l'enginyeria i la física. Els microorganismes són cada vegada més utilitzats per formar molècules complexes amb propietats quirals (és a dir, que tenen simetria estructural enantiomèrica, o simetria òptica, com la descoberta per Pasteur amb l'àcid tartàric). Aquests isòmers òptics no poden ser sintetitzats en un tub d'assaig, de manera que la microbiologia pot ser un complement a

la química de valor incalculable. A més, descobriments recents indiquen que els microorganismes també podrien exercir una funció important en la determinació de la conducta animal, de manera que la microbiologia s'ha incorporat a l'àmbit de la psicologia (Maloy i Schaechter, 2006). Finalment, a una escala planetària, el paper dels microorganismes en geoquímica ha fet de la microbiologia un aspecte fonamental de la geologia. Se sap que les activitats de molts microorganismes influeixen profundament en la climatologia, amb la qual cosa la microbiologia s'ha integrat també en el camp de les ciències atmosfèriques (Maloy i Schaechter, 2006). Per tant, la microbiologia és una ciència integradora que té diversos impactes en altres disciplines científiques.

ELS BACTERIS COM A ORGANISMES COMPLEXOS: CANVIS DE PARADIGMA

Esbrinar quantes formes de vida hi ha i com estan relacionades evolutivament és un dels problemes més complexos en biologia. El 1962, Roger Y. Stanier (1916-1982) i Cornelis B. van Niel (1897-1985) van proposar el concepte de *bacteri*, que va permetre als (micro)biòlegs dividir els organismes vius en dos grans grups: procariotes i eucariotes. L'observació simple d'un bacteri al microscopi no és gaire reveladora, ja que la majoria hi apareixen com a bastonets o petites esferes, sense trets característics. Malgrat aquesta aparent simplicitat morfològica, els procariotes presenten una enorme diversitat metabòlica, que els permet ocupar els nínxols ecològics més diversos imaginables. Atès que les cèl·lules procariotes no tenen orgànuls distintius com els que es troben en els eucariotes, des de fa molts anys es va pensar que el seu ci-

toplasma no era més que un sac que contenia enzims solubles i els diferents components de la maquinària molecular, sense cap tipus d'estructuració interna. Però s'ha vist que els procariotes també tenen citosquelet com les cèl·lules eucariotes, la qual cosa demostra que el citosquelet no va ser una invenció dels eucariotes, sinó que es va originar ja en els procariotes. Processos essencials de la cèl·lula procariota, com ara el manteniment de la forma cel·lular, la segregació del DNA, i la divisió cel·lular, es basen en la presència d'un predecessor del citosquelet (Guerrero i Berlanga, 2007).

Si bé durant més d'un segle els bacteris han estat estudiats com a poblacions de cèl·lules que actuaven de manera independent l'una de l'altra, ara s'ha posat de manifest que les cèl·lules i les poblacions bacterianes es comuniquen i interaccionen entre si mitjançant la producció d'una enorme quantitat de compostos químics que permeten a les cèl·lules respondre a diferents estímuls ambientals. La percepció de quòrum no solament condueix a canvis en l'expressió gènica quan la població arriba a un cert nombre d'individus (comunicació intraespecífica), sinó que també participa en la comunicació entre espècies (interespecífica). La percepció de quòrum està molt estesa en el món bacterià. La comunicació cèl·lula-cèl·lula pot donar-se entre bacteris, i entre els bacteris i els seus hostes eucariotes, fet que suggereix que el lèxic químic existent és molt complex.

La formació de biofilms és un fenomen de percepció de quòrum molt freqüent en els bacteris. Els biofilms són comunitats de microorganismes que creixen adherits a una superfície i embeguts en una matriu de polisacàrids. La revelació que els biofilms predominen en pràcticament tots els ecosistemes naturals, industrials i clínics obliga a estudiar els bacteris de manera diferent. L'enfocament reduccionista d'estu-

diar una soca en cultiu axènic pot revelar-ne la fisiologia i la genètica en unes condicions concretes de laboratori, però els resultats no es poden extrapolar directament als processos bacterians que tenen lloc a la natura, o durant la infecció i malaltia d'un hoste (Hall-Stoodley i Stoodley, 2005).

Poques coses han captivat tan poderosament la imaginació humana com la idea de viure més temps. Però, encara que sembli estrany, l'envelliment i la mort no són una característica necessària de la vida. La clàssica definició d'un ésser viu com aquell que «neix, creix, es reproduïx i mor» no pot aplicar-se de la mateixa manera als organismes procariotes que als eucariotes. Sempre que l'entorn ho permeti, els procariotes poden créixer i dividir-se sense envellir. Encara que hi ha variacions del model general, la divisió cel·lular típica dels bacteris es produeix per fissió binària, que resulta en dues cèl·lules equivalents (no se sap quina és la «mare» i quina és la «filla»). Amb aquest tipus de divisions, en principi, les cèl·lules no moren. Òbviament, com tota forma de vida, els bacteris poden «morir» per fam (absència de nutrients), altes temperatures, alta concentració de sal, dessecació, deshidratació, etc.

La mort cel·lular programada, o apoptosi, és un procés fonamental en eucariotes, molt conservat evolutivament, i que és crucial per a una embriogènesi adequada, el manteniment del sistema immunitari i l'eliminació de les cèl·lules danyades. L'apoptosi és diferent del procés aleatori de la mort cel·lular necròtica, ja que elimina les cèl·lules individuals sense induir una resposta inflamatòria. L'apoptosi també existeix en diversos protists (eucariotes unicel·lulars). Però l'apoptosi també sembla important en alguns processos bacterians, com la lisi de la cèl·lula mare en l' esporulació en les bacil·làcies, la lisi de les cèl·lules vegetatives en la formació dels cossos fructífers en els mi-

xobacteris, i la transformació del DNA alliberat de les cèl·lules dels estreptococs sotmesos a autòlisi espontània. En els bacteris, un dels sistemes més estudiats d'apoptosi està determinat per una unitat genètica composta de dos gens. El segon gen codifica una toxina estable, i el primer gen codifica una antitoxina làbil que interfereix amb l'acció letal de la toxina. Aquest sistema genètic toxina-antitoxina (per exemple, el sistema *mazEF*) s'ha trobat en *E. coli* i en altres bacteris, incloent-hi diversos patògens.

Estem acostumats a veure i estudiar els éssers vius que són com nosaltres (els animals) o ens produeixen aliments (les plantes). Però tant els animals, com les plantes, com els fongs, són organismes «nouvintuts» a la Terra. S'han originat —per evolució a partir de microorganismes eucariòtics— molt «recentment», essencialment en els últims 650 milions d'anys del nostre «vell» planeta. Durant més del 85 % de la història de la vida sobre la Terra, els seus únics habitants han estat els microorganismes. I en els microorganismes s'ha desenvolupat i fixat per selecció natural la gran part de les estratègies de la vida.

ELS MICROORGANISMES SÓN FONAMENTALS EN ECOLOGIA I EVOLUCIÓ

Diversitat i flexibilitat: la base energètica de la vida

La superfície del nostre planeta ha canviat com a resposta a la vida que s'hi desenvolupa, de la mateixa manera que la vida mateixa ha canviat en resposta a l'evolució de la Terra. La vida que coneixem actualment es va originar fa uns 3.850 milions d'anys, només uns set-cents milions d'anys menys que l'edat del planeta (4550

± 20 milions d'anys). L'origen de la vida, o biopoesi, potser es va produir diverses vegades, però només una, la que coneixem, s'ha mantingut ininterrompudament fins avui. Les característiques dels dos planetes més propers al nostre, Venus i Mart, podrien haver permès el desenvolupament de vida en aquesta època. Si la biopoesi es va produir a Venus i Mart en algun moment de la seva història «geològica», possiblement no hi va poder continuar. El que va fer possible el manteniment de la vida a la Terra va ser el desenvolupament dels ecosistemes, o *ecopoesi*, que va evitar l'esgotament dels elements biogènics de la superfície del planeta, cosa que hauria passat en un temps màxim de dos-cents o tres-cents milions d'anys i que hauria provocat l'extinció primigènia de la vida (és a dir, fa uns 3.550 milions d'anys). L'activitat d'aquests primitius ecosistemes microbians va determinar l'evolució posterior del planeta, que fins fa aproximadament 1.800 milions d'anys va tenir com a únics habitants els procariotes (vegeu la figura 1).

El destí d'una cèl·lula, d'un bacteri, de qualsevol vida, és reproduir-se i retardar l'augment de l'entropia, és a dir, ocupar un espai i mantenir-se un cert temps. Els bacteris converteixen un ambient eutròfic en oligotròfic. Qualsevol població exhaureix l'ambient on es troba. A més, excreten productes «inútils» a l'ambient que els envolta. A partir de la metabolització o utilització d'uns productes se'n produeixen d'altres que no podran ser utilitzats per la població que els genera. És a dir, tota població bacteriana, quan creix en un medi, no solament l'esgota sinó que també l'intoxica. L'evolució i diversificació dels primers procariotes, originant formes que van permetre l'aprofitament màxim de l'energia i l'establiment del reciclatge, va assegurar la continuïtat i permanència de la vida sobre la Terra.

Els microorganismes proporcionen la millor evidència de la gairebé infinita capacitat d'adaptació a la immensa varietat de condicions externes que es troben a la Terra i de colonitzar tots aquells hàbitats on hi ha aigua líquida. En el món procariota la diversitat s'expressa en termes del metabolisme, en comptes de fer-ho en termes d'estructura, com passa en els organismes eucariotes. En l'origen de la vida, certs processos de biosíntesi de compostos orgànics probablement van ocórrer de manera espontània a causa de les condicions fisicoquímiques en la superfície de la Terra primitiva. L'evolució posterior va dependre

de mecanismes biològics per conservar l'energia mitjançant diverses rutes catabòliques. Tots els sistemes vius produeixen dues formes d'energia útil: *a*) els enllaços químics rics en energia d'ATP (i molècules similars, inclosos els nucleòsids trifosfat), i *b*) els gradients iònics transmembrana com els utilitzats en el moviment flagellar i en l'absorció de certs nutrients. L'ATP es pot generar per fosforilació a escala de substrat (els passos clau en les vies de fermentació) o per gradients electroquímics generats en la cadena de transport d'electrons durant la respiració o la fotosíntesi. Els procariotes són capaços d'utilitzar una àmplia gamma

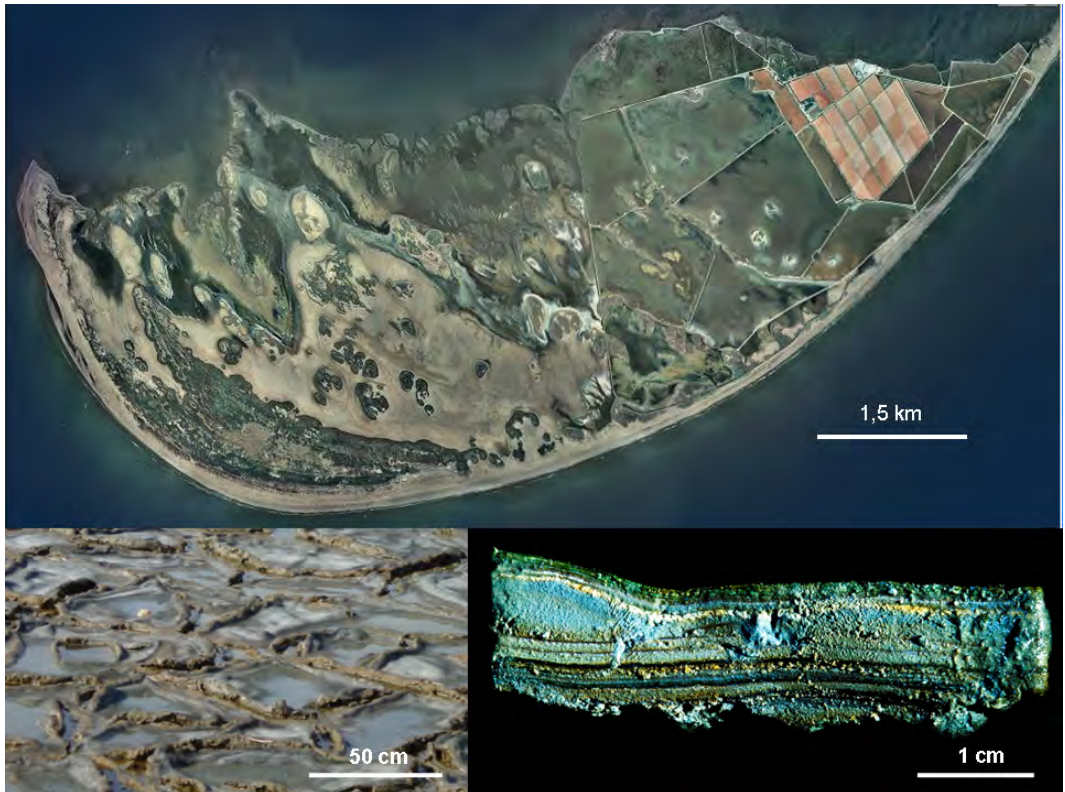


FIGURA 1. Ecosistemes primigenis. Els tapisos microbians són uns dels primers ecosistemes de l'eó arqueà, que s'han mantingut pràcticament invariables fins als nostres dies. A la foto superior la imatge de satèl·lit (Google Earth) de la punta de la Banya, del delta de l'Ebre; a la inferior esquerra el paisatge de tapisos (foto de M. Berlanga); i a la inferior dreta el tall transversal d'un tapis (foto de R. Duro).

de substàncies reduïdes (orgàniques i inorgàniques) i d'agents oxidadors (oxigen, nitràt, sulfat, Fe(III), As(IV), Se(VI), etc.) per generar gradients electroquímics. Els eucariotes, per contra, generalment utilitzen uns pocs compostos orgànics reduïts (glucosa, piruvat, etc.) i preferentment un únic agent oxidant (l'oxigen).

Durant molt de temps, alguns metabolismes bacterians, com el creixement anaeròbic a partir de compostos de metà o amoni, es va pensar que no existien i fins i tot que no eren possibles. Això va portar a la idea que l'amoni i el metà eren inerts en condicions d'anòxia. No obstant això, es va observar que un consorci microbià de sediments anòxics podia oxidar el metà a diòxid de carboni acoblat a la desnitrificació, procés que tenia lloc en absència total d'oxigen. D'altra banda, l'oxidació anaeròbica de l'amoni (*anammox*, com s'ha denominat aquest procés) contribueix de manera significativa al reciclatge biològic de nitrogen, i s'estima que representa fins al 50 % de la producció de N₂ al mar. L'*anammox* és un procés fet per un grup monofilètic del domini *Bacteria*, el filum *Planctomycetes*.

Contribució dels microorganismes a l'evolució

Durant els primers dos mil milions d'anys d'evolució, els procariotes van ser els únics habitants de la Terra i van preparar el terreny per a l'assentament posterior d'altres formes de vida més complexes. Els procariotes van ser els inventors de totes les estratègies metabòliques que coneixem. Un error metabòlic, la producció d'oxigen, va originar la vida aeròbica; un d'estratègic, l'endosimbiosi, va originar la cèl·lula eucariota. Alguns orgànuls de la cèl·lula eucariota es van formar directament a par-

tir d'associacions permanents de determinats organismes procariotes. Els més evidents són els mitocondris, que deriven dels proteobacteris, i els cloroplasts, que deriven dels cianobacteris. Aquests orgànuls, i potser d'altres, es van allotjar permanentment en cèl·lules que tenien característiques compartides de bacteris i arqueus.

Cap entitat biològica no ha evolucionat sense ser modificada per la presència d'altres organismes. Els animals i les plantes tenen molts microorganismes cobrint la superfície del seu cos, i sovint també el seu interior. La relació que hi estableixen varia des de les beneficioses o mutualistes, a les perjudicials o paràsites. El terme *simbiosi* (en el seu sentit etimològic, 'vida junts') va ser encunyat per Heinrich Anton de Bary (1831-1888) per descriure una associació a llarg termini física entre organismes. L'endosimbiosi és una simbiosi amb una condició topològica, és a dir, una de les dues parts de la parella viu a l'interior de l'altra. Tradicionalment, els biòlegs han vist com a principal font de variació les mutacions en gens individuals que condueixen a l'adaptació per selecció natural. Avui dia, tot i que la idea és encara polèmica, es podria considerar també l'evolució del microbioma (conjunt d'informació genètica de la microbiota d'un hoste eucariota) en el procés d'evolució de l'individu (planta o animal) (Zilber-Rosenberg i Rosenberg, 2008).

Els hostes eucariotes poden adquirir els seus simbionts microbians per herència materna (transovàrica o adquisició a l'úter) o per adquisició del medi ambient (a través de l'hàbitat circumdant, amb una nova infecció en cada generació). El principal repté és conèixer les característiques dels hostes que garanteixen el manteniment fidel d'una comunitat complexa de socis bacterians específics durant la vida d'un organisme, durant les diferents generacions, i durant el temps evolutiu de l'espècie. Les

associacions entre animals i microorganismes són dinàmiques i responen sovint a consideracions de necessitats fisiològiques i de supervivència dels diferents organismes implicats. El mutualisme obligat en insectes sembla que permet al seu amfitrió sobreviure amb dietes restrictives que consisteixen normalment en una sola font d'aliment (com, per exemple, saba o fusta) amb mancança d'aminoàcids i vitamines. Aquests suplementos imprescindibles són proporcionats pels simbiotes microbians i la pèrdua condueix a l'escurçament de la vida de l'insecte.

Contribució al funcionament dels ecosistemes

Els microorganismes són els responsables de passos clau en tots els cicles biogeoquímics de la Terra, ja que són els únics que catalitzen certes reaccions d'oxidació/reducció lligades a la generació d'energia i a la síntesi de matèria orgànica (Falkowski *et al.*, 2008). Per exemple, en el cicle del nitrogen, catalitzen la conversió d'amoni (producte del metabolisme d'animals i tòxic a altes concentracions) en nitrit i nitrat (que no són tòxics), la conversió de nitrat a nitrogen molecular, i el pas revers, la fixació de nitrogen. Cada un d'aquests processos, exclusivament procariontics, és fonamental per entendre i tancar el cicle global del nitrogen. Papers igualment importants es donen en els cicles del sofre, del ferro i també el cicle que regula tots els altres, el del carboni.

Els procariontes són molt abundants i, tot i ser extremament petits, contribueixen de manera molt significativa a la biomassa i activitat en els ecosistemes naturals. Per exemple, en sistemes aquàtics es poden trobar, per cada mil·lilitre d'aigua, uns 10^6 - 10^7 bacteris; en sòls i sediments hi pot ha-

ver fins a 10^9 bacteris per gram. De fet, s'ha estimat una abundància global a la Terra de $4\text{-}6 \times 10^{30}$ bacteris, dels quals la majoria es troba en capes geològiques sota de sòls i sediments marins (Whitman *et al.*, 1998). Els microorganismes són els principals, si no els únics, responsables de la degradació d'una gran varietat de compostos orgànics, com ara la cel·lulosa, hemicel·lulosa, lignina i quitina (els compostos orgànics més abundants a la Terra). Si no fos per la degradació microbiana, tota aquesta matèria orgànica s'acumularia en els boscos i els sediments. A més, són responsables de la degradació de compostos químics tòxics derivats de l'activitat antropogènica, com ara els policlorurs de bifenil (PCB), dioxines, plaguicides, etc. Són els grans recicladors de la Terra, n'han permès la sostenibilitat, i han evitat l'acumulació de biomassa morta. Els sistemes aquàtics, i particularment els oceans, que cobreixen el 70 % de la superfície de la Terra, són l'escenari d'aproximadament el 50 % de la producció primària global, i aquest procés és degut principalment a cianobacteris i protists molt petits. Així doncs, els microorganismes fixen tant CO_2 com totes les plantes terrestres juntes. A més, els microorganismes fotosintètics representen la base de les xarxes tròfiques marines, que són, en gran part, microbiànes. Finalment, els microorganismes participen en l'intercanvi de gasos entre hidrosfera i atmosfera i, per tant, en la regulació del clima. Els microorganismes dominen la respiració en sistemes marins, i són els responsables de l'aparició de gasos amb propietats bioclimàtiques, com el sulfur de dimetil (DMS). Aquest darrer compost s'ha postulat com un dels vectors clau en la interacció entre l'ecosistema marí i el clima, en l'anomenada *hipòtesi CLAW* (Charlson *et al.*, 1987). Segons aquesta, el DMS produït durant la fotosíntesi pot tenir un paper en mantenir la radiació solar dins dels límits

òptims per al sistema: una radiació solar continuada deriva en la ventilació de DMS a l'atmosfera, que actua com a nucli de condensació en la formació de núvols i, per tant, atenua la radiació solar.

La gran biodiversitat oculta

Durant gran part de la història, els microorganismes han passat inadvertits per als humans. Solament al final del segle xx ens hem adonat que eren elements cabdals per al funcionament dels ecosistemes. Tanmateix, aquesta constatació encara amagava una nova sorpresa: l'enorme diversitat microbiana oculta dels sistemes naturals. Certament, estudiar la diversitat microbiana ha estat sempre problemàtic. Al microscopi només es poden identificar unes poques morfologies (cocs, bacils, espiroquetes, filaments), i la caracterització metabòlica basada en cultius axènics té el problema que gran part de la microbiota dels ecosistemes naturals no creix fàcilment en condicions de laboratori. S'estima que solament entre el 0,1-1 % dels procariotes han pogut ser cultivats. Les tècniques moleculars aplicades a l'ecologia microbiana van permetre, per primer cop, estudiar la diversitat ambiental. En general, es tractava d'amplificar i seqüenciar directament de la mostra ambiental les diferents còpies d'un gen marcador de diversitat, i el gen que codifica l'rRNA de la subunitat petita del ribosoma (16S rRNA en procariotes i 18S rRNA en eucariotes) és el més utilitzat. Des de la primera aplicació per esbrinar la diversitat de bacteris marins (Giovannoni *et al.*, 1990) s'han estudiat molts altres sistemes i, mentre que la composició en cada un pot variar, hi ha dues propietats que semblen universals en la majoria d'hàbitats. La primera és que la diversitat microbiana és molt gran, tant a escala de filums

com de gèneres/espècies. La segona propietat és que s'han detectat grups nous en tots els dominis de la vida, llinatges amb una història evolutiva particular (probablement amb propietats característiques) que havien romàs desconeguts. Les noves tècniques de seqüenciació massiva estan ajudant a revelar la magnitud i significació de la diversitat microbiana. S'ha observat que el bacteri marí més cosmopolita, anomenat inicialment SAR11, havia passat desapercbut fins a l'arribada de les tècniques moleculars, tot i que representa el 30 % de bacteris en ambients oligotròfics. Aquesta descoberta va fer renovar els esforços d'intentar cultivar-lo en condicions de laboratori i ara ja es pot fer; també se n'ha seqüenciat el genoma i se n'ha estudiat en detall el paper ecològic en el mar. Evidentment, per establir el paper ecològic d'un microorganisme determinat primer cal saber que existeix! Casos semblants podrien descriure's dins del domini *Archaea* o, fins i tot, dins del domini *Eukarya*: els protists (Massana, 2011). No és agosarat pensar que queda una enorme biodiversitat per descobrir.

ELS HUMANS COM A ECOSISTEMA

Microbiota del cos humà

Els éssers humans viuen en un estat dinàmic de coexistència amb una miriada de formes de vida microbiana. Ningú no nega que els microorganismes patògens han representat i representen una amenaça tant per als éssers humans com per a altres formes de vida. No obstant això, tots els organismes hem après a coexistir amb els microorganismes i avui sabem que les interaccions més nombroses i representatives entre els microorganismes i els altres organismes no són les patògenes sinó les

simbiòtiques. De fet, els éssers humans encara habitem la Terra perquè els patògens que ens han atacat han tingut «interès» en la nostra supervivència. La mort de l'hoste no és el principal «objectiu» d'un patògen, sinó un «dany col·lateral». La interacció prolongada entre l'hoste humà i els organismes infecciosos, duta a terme a través de moltes generacions i entre les poblacions convenientment nombroses a cada banda, genera un patró d'adaptació mútua que permet sobreviure a tots dos. Un organisme patògen que mata el seu hoste ràpidament es trobarà amb problemes si no troba un nou hoste per a les properes generacions. I un hoste que és totalment resistent a la infecció serà un problema per a la supervivència de l'agent infecciós. Un patògen amb èxit és aquell que persisteix en els hostes sans o prou sans; d'aquesta manera a) s'assegura la continuïtat del transport i la viabilitat i b) promou la difusió eficaç a altres hostes.

Si calculem la relació existent entre l'àrea d'un humà mitjà d'1,70 m i el diàmetre de la Terra, 12.756 km, dóna $7,5 \times 10^6$; si fem el mateix càlcul entre l'humà i el bacteri de vida lliure més petit conegut, *Mycoplasma genitalium*, que pot tenir uns 230 nm de longitud, obtenim una relació similar. Per a un bacteri, el cos humà és la seva biosfera; biosfera que, com la de la Terra, conté una enorme diversitat d'hàbitats. La microbiota humana colonitza totes les superfícies externes del cos: l'àrid desert del front, els boscos freds de l'avantbraç, les selves humides de l'aixel·la, els llacs àcids de l'estómac, etc. La distribució dels tàxons no és homogènia, sinó que depèn de quatre factors principals: a) les variables fisicoquímiques de l'hàbitat (boca, vagina, aixel·les, etc.), b) la competència biològica amb altres microorganismes presents, c) les característiques genètiques i metabòliques de cada microorganisme en concret, i d) el

seu grau de tolerància respecte al sistema immunitari de l'hoste (vegeu la figura 2).

Només els nostres primers nou mesos d'existència estem lliures de microorganismes. Des del naixement fins a la mort, i definitivament després, el nostre cos està colonitzat per molts tipus de virus, bacteris, protists i fongs. Una persona adulta pot tenir deu vegades més cèl·lules microbianes (procariotes, com ara els bacteris, o eucariotes, com ara els llevats i altres fongs) que cèl·lules humanes: el cos humà té 10^{13} cèl·lules eucariotes i 10^{14} cèl·lules procariotes. Els procariotes representen aproximadament 1,25 kg del nostre pes total (Grice i Segre, 2010). Som la llar de més de 1.500 tàxons microbians diferents, que no es distribueixen homogèniament per tot el cos, sinó que cadascun ocupa uns hàbitats determinats, com ara la pell, l'intestí, l'aparell respiratori superior, l'aparell genital, les vies urinàries o la conjuntiva (Turnbaugh *et al.*, 2007). Certs microorganismes mantenen un pacte de permanència (el sistema immunitari en tolera la presència) sobre determinades superfícies del cos. No obstant això, un mateix microorganisme en zones diferents pot provocar respostes diverses (per exemple, *E. coli*, que és un bacteri comensal molt abundant a l'intestí, si es troba en les vies urinàries pot causar una infecció i malaltia). Un desequilibri de la microbiota pot ser responsable de malalties inflamatòries cròniques del tracte intestinal, o pot estar relacionat amb l'obesitat. Actualment, se sap poc sobre els mecanismes que permeten la supervivència i la tolerància a llarg termini de les comunitats indígenes microbianes o per què aquests microorganismes no produeixen una resposta inflamatòria crònica perjudicial. La nostra microbiota manté la salut humana de múltiples maneres, com ara protegint-nos contra els patògens exògens, regulant el desenvolupament del nostre sistema im-

munitari, proporcionant-nos nutrients i vitamines, destoxicant compostos nocius de la dieta, etc.

El regal letal de la Revolució Neolítica

Fa uns deu mil anys, en diversos llocs de l'Orient Mitjà (al voltant del gran arc que formen les terres que avui ocupen Iran, Iraq, Síria, Jordània, Palestina i Israel) es van dur a terme tres domesticacions (del llatí *domus*, 'casa, llar'): la de plantes (agricultura), la d'animals (ramaderia) i la de microorganismes. L'agricultura i la rama-

deria van contribuir al subministrament continuat d'aliments, com ara la llet i la carn, i aquests aliments depenien de certs microorganismes per ser conservats en forma de formatge, mantega i iogurt o embotits. Aquestes millores òbvies per als humans prehistòrics van portar associades la formació de nuclis de població i uns canvis d'hàbits que van permetre la proliferació de malalties.

L'impacte d'una malaltia depèn de diversos factors, com ara la densitat de població, la freqüència de contacte entre les persones, el contacte amb animals, la qualitat de l'aigua i el subministrament d'ali-



FIGURA 2. Interaccions entre els microorganismes i el cos humà. Adam i Eva, d'A. Dürer (Museo del Prado, Madrid). Foto de dues plaques amb medi nutritiu en què es mostra el creixement dels microorganismes presents en el palmell i en la cama d'una persona (fotos de M. Berlanga).

ments. Algunes malalties infeccioses per a la humanitat en la nostra història recent —la verola, la grip, la pesta, el xarampió o el còlera— van evolucionar a partir de malalties pròpies dels animals, encara que ara, paradoxalment, aquests patògens estan quasi limitats als éssers humans. La probabilitat de transmissió de les malalties infeccioses és més elevada entre una població humana en creixement i concentrada en determinades zones (pobles, ciutats). En zones densament poblades és més fàcil que persones infectades amb patògens intestinals transmetin la malaltia a altres persones a través de les seves femtes; per exemple, si els excrements contaminen el subministrament d'aigua. Per tal que una infecció persisteixi en una població, cada individu infectat, de mitjana, ha de transmetre la infecció almenys a una altra persona.

La relació de la transmissió d'una malaltia, R_0 , es defineix com el nombre de segons casos conseqüència d'un sol individu infectat en una població d'individus susceptibles. Si $R_0 > 1$, la transmissió de la malaltia condueix a una epidèmia. Cada epidèmia tendeix a reduir-se amb el temps, atès que el conjunt d'individus susceptibles disminueix. Pot donar-se un rebrot epidèmic si en la població s'incorporen nous individus susceptibles, com ara nous naixements o immigració. Si $R_0 < 1$, cada individu infectat produeix menys d'una transmissió i el patògen no pot establir-se en la població.

Abans de la Revolució Neolítica, les poblacions de caçadors recol·lectors eren petites i aïllades (grups de 10-20 persones), de manera que sembla poc probable que les malalties de transmissió persona-persona, típiques de les societats civilitzades, com ara el xarampió, la grip o la verola, es poguessin estendre. Aquestes malalties són dependents de la densitat poblacional i re-

quereixen un nombre crític de persones per a la transmissió. Òbviament, les poblacions humanes petites són susceptibles a les infeccions, però només les de certs tipus, com ara aquelles causades per microorganismes capaços de mantenir-se en els animals o el sòl —de manera que constantment estan disponibles per infectar les persones—, o les malalties de desenvolupament lent o cròniques —per exemple, lepra, tuberculosi. En aquests casos, atès que la malaltia pot trigar molt de temps a matar el seu hoste, l'individu infectat actua com a reservori de microorganismes per infectar altres hostes potencials. Els caçadors recol·lectors normalment no patien les infeccions intestinals epidèmiques que serien típiques de la població que vivia en ciutats, ja que canviaven de lloc molt sovint, de manera que no s'acumulaven els excrements i no es contaminaven els rierols o altres subministraments d'aigua.

Perspectives de futur de les teràpies microbianes

La resistència a les teràpies químiques convencionals en pacients amb tumors sòlids avançats ha portat a la necessitat de cercar teràpies alternatives, amb l'objectiu de trobar un atac efectiu contra les cèl·lules tumorals sense danyar els teixits normals. Alguns bacteris vius, atenuats o modificats genèticament, són capaços de multiplicar-se de manera selectiva en els tumors i provocar-ne la inhibició del creixement. Atesa aquesta selectivitat per als teixits tumorals, aquests bacteris també poden servir com a vectors per al lliurament de molècules terapèutiques dins els tumors. L'estratègia més prometedora és l'ús de bacteris modificats genèticament que expressen un gen «terapèutic específic». Tot i que s'han observat resultats positius en aquest tipus de terà-

pia *in vivo* amb animals de laboratori, encara s'han de fer més proves per usar-ho en el tractament dels càncers humans (Bentley i Sebaihia, 2007).

Un dels organismes que s'ha convertit en un bon candidat per al tractament contra alguns tumors és *Clostridium novyi*, un bacteri anaerobi estrictament grampositiu que forma endòspores. *C. novyi* és un patògen que conté molts factors de virulència, com la toxina α . El gen que codifica la toxina α es troba en un profag, i *C. novyi* té virulència atenuada quan perd el profag. La soca no productora de toxina, *C. novyi* NT, s'ha provat experimentalment com a agent antitumoral en ratolins. L'anàlisi del transcryptoma de *C. novyi* NT en el tumor demostra l'expressió de determinats enzims extracel·lulars. Un d'aquests, la fosfolipasa C, se sap que pot desencadenar la resposta inflamàtoria de l'hoste i induir la immunitat antitumoral. Els efectes citotòxics de les proteases i lipases, juntament amb la resposta de l'hoste a la fosfolipasa C, podrien contribuir a la destrucció del tumor. Altres bacteris utilitzats com a possibles candidats en teràpia antitumoral són *Salmonella typhimurium* i *Bifidobacterium* spp.

L'augment dels nivells de resistència als antibiòtics constitueix un dels principals reptes en la medicina actual, de manera que hi ha l'interès de trobar i d'utilitzar altres agents antibacterians. Els bacteriòfags són una possible alternativa per combatre els bacteris multiresistents. A diferència dels antibiòtics, els bacteriòfags es poden multiplicar en el lloc de la infecció mentre hi estigui el seu bacteri hoste. A més, els bacteriòfags són molt específics pel que fa a les espècies bacterianes que infecten; de fet, normalment només infecten certes varietats d'una espècie determinada. Aquesta gran especificitat és un avantatge i un desavantatge de la teràpia amb bacteriòfags, en comparació del tractament amb antibiò-

tics. Com a avantatge hi ha que, un cop es disposa del bacteriòfag aïllat, aquest tindria un efecte específic sobre el bacteri infectant sense alterar la microbiota normal. Com a desavantatge hi ha la necessitat de la identificació precisa del bacteri objecte de ser tractat, i l'aïllament del bacteriòfag apropiat. La teràpia amb bacteriòfags (fagoteràpia), però, encara ha de superar els obstacles científics, financers i reguladors necessaris per a l'adopció en la pràctica clínica. Tot i l'escassetat d'estudis en humans, les dades farmacocinètiques i els resultats clínics en animals estan proporcionant proves convincentes a favor de la seguretat i eficàcia d'aquesta teràpia per al segle XXI.

Ja des del final del segle XIX hi ha intents de la utilització de microorganismes «innocus» per lluitar contra els «perillosos», ja que algunes espècies microbianes produeixen substàncies que inhibeixen o maten altres espècies. Un probiòtic és un microorganisme viu que, ingerit en determinades quantitats, produeix un efecte beneficiós per a la salut del consumidor. La major part dels productes probiòtics contenen lactobacils, bifidobacteris i estreptococs. El pioner d'aquesta teràpia va ser Ilia Ilich Mechnikov (1845-1916), Premi Nobel de Fisiologia o Medicina el 1908 pels seus estudis sobre la immunitat cel·lular i la fagocitosi. Mechnikov va observar que l'intestí es podia mantenir lliure de bacteris patògens amb la ingestió regular de iogurt i altres llets àcides. Fins i tot va pensar que el iogurt podria prolongar la vida humana, atesa l'observació de la longevitat dels pastors búlgars i altres poblacions que prenen iogurt habitualment al llarg de la seva vida. Mechnikov va establir el concepte de *probiòtic* a partir de les seves observacions de l'efecte beneficiós dels productes fermentats en la microbiota intestinal. Finalment, una altra estratègia per aconseguir efectes beneficiosos per a la salut és la in-

gestió de prebiòtics, substàncies no assimilables directament a través de l'epiteli intestinal però que serveixen per estimular el creixement de determinats grups de bacteris simbiòtics intestinals. La ingestió de probiòtics i prebiòtics és recomanable en qualsevol dieta, però especialment després d'un tractament intensiu amb antibiòtics.

MÉS ENLLÀ DEL QUE AVUI CONEIXEM

Ampliació del concepte de vida

Sembla una llei general: allà on pot haver-hi vida, trobarem microorganismes. La vida microbiana és tremendament tenaç. S'han trobat microorganismes a fondàries de 3 o 4 km a dins de l'escorça terrestre, al bell mig de granit o basalt. En trobem en llocs impensables per als humans o altres organismes «superiors», en el que denominem ambients «extremes». Aquests ambients tenen pH molt àcids o molt alcalins, elevades concentracions de sals o aigua pràcticament pura, temperatures molt altes o molt baixes, són totalment anòxics, etc. Els microorganismes que hi viuen els denominem *extremòfils*. S'han observat microorganismes que viuen en el gel a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, o en xemeneies magmàtiques submarines a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (amb gran pressió hidrostàtica). La capacitat dels microorganismes per sobreviure i créixer en ambients extrems és el resultat d'adaptacions moleculars i fisiològiques molt específiques i elaborades. El descobriment dels microorganismes extremòfils ens ha permès ampliar els límits de la vida i ens ha fet pensar que aquesta «vida» de la Terra podria també haver evolucionat en alguna altra part del sistema solar o en planetes extrasolars.

Durant molts segles s'havia anat pensant quines eren les condicions que necessita-

ven els éssers vius per créixer i desenvolupar-se. Estava clar que es necessitava la llum solar, per alimentar les plantes, i la presència d'oxigen molecular, per respirar. Però ja Pasteur va descobrir la vida anaeròbica (sense oxigen) i Winogradski la vida quimiolitotròfica (l'energia ve de les reaccions químiques, no del Sol). Avui pensem que les tres condicions que necessita la vida tal com la coneixem a la Terra són: a) presència d'aigua en estat líquid, b) disponibilitat dels elements químics essencials, i c) funcionament d'un sistema redox de donadors i acceptadors d'electrons (Guerrero i Berlanga, 2006). Tenim proves de la presència d'aigua líquida i de fonts d'energia en alguns cossos del sistema solar, com el planeta Mart i els satèl·lits Europa (de Júpiter) i Encèlade (de Saturn).

La matèria viva es compon sobretot dels elements carboni, hidrogen, nitrogen, oxigen, sofre i fòsfor. Aquests sis elements formen els àcids nucleics, les proteïnes, els lípids i els carbohidrats. També hi ha una varietat d'altres elements, en general metalls, presents en petites quantitats, que exerceixen funcions essencials cel·lulars, com ara cofactors d'alguns enzims. Hi ha molts casos en què aquests oligoelements són substituïts per altres amb què comparteixen semblances, com la substitució del ferro per coure en les proteïnes que transporten oxigen en alguns artròpodes i molluscs. Teòricament, seria possible que altres elements de la taula periòdica complissin les mateixes funcions dels sis elements essencials suara esmentats. Tot i que és objecte d'una gran polèmica, recentment s'ha descrit un bacteri (soca GFAJ-1, de la família *Halomonadaceae*) aïllat en el Mono Lake, Califòrnia, EUA, en què es proposa que l'arsènic substitueix el fòsfor en les macromolècules d'àcids nucleics i proteïnes (Wolfe-Simon *et al.*, 2011). L'arsènic (As) és un anàleg químic del fòsfor (P), que

es troba per sota del P en la taula periòdica i que té un radi atòmic i electronegativitat similars al P. La forma més comuna de P en biologia és el fosfat (PO_4^{3-}), que es comporta de manera similar a l'arsenat (AsO_4^{3-}) en el rang de pH biològicament rellevant i en els gradients redox. Tot i així, els compostos amb P són molt estables en comparació dels de As, que s'hidrolitzen ràpidament. L'experiment va consistir a cultivar aquest bacteri amb concentracions creixents d'arsenat i en absència de fosfat. El bacteri va sobreviure a aquestes condicions, però la proposta de Wolfe-Simon i col·laboradors no ha estat demostrada, i diversos articles, com ara el de Silver i Phung (2011), han afirmat que els autors es van precipitar en l'anunci, i que els revisors de *Science* no havien d'haver acceptat el treball sense més comprovacions. Per tant, el sorprenent resultat segons el qual el As era capaç de substituir el P en el DNA segurament és un error, atès que és molt difícil eliminar totalment el P d'un medi i que Wolfe-Simon i col·laboradors no van aïllar el DNA i demostrar directament la substitució d'un element per l'altre. Les halomonadàcies no són uns microorganismes insòlits o que tenen una forma de vida desconeguda. Són gammaproteobacteris, són força ubics en ambients aquàtics, i estan adaptats a diferents concentracions de sals. Tot i que no s'ha pogut demostrar que poden sobreviure amb arsenat en absència de fosfat, aquests bacteris són bons exemples de la tenacitat de la vida microbiana.

Es coneix des de fa temps que l'activitat microbiana és responsable de la transformació d'almenys un terç dels elements de la taula periòdica. Aquestes transformacions són el resultat de processos d'assimilació, desassimilació, o de destoxicació que formen part dels cicles biogeoquímics d'aquests elements. L'arsènic és necessari en petites quantitats per al creixement i el me-

tabolisme, però és tòxic en concentracions elevades. L'ús d'arsènic com a oxoanions per generar energia està molt estès en els procariotes, com ara els *Crenarchaeota* (arqueus), els bacteris termòfils, els bacteris grampositius de baix i alt percentatge G+C i els proteobacteris. L'aparició de múltiples mecanismes en què intervenen diferents enzims per a la transformació de l'arsènic suggereix l'existència de diverses vies evolutives, com ara la convergència i transferència lateral de gens, i la importància del medi ambient com a agent seleccionador en l'evolució microbiana.

Potencial genètic i metabòlic dels microorganismes

En la base de la gran versatilitat metabòlica dels microorganismes i de la seva capacitat d'adaptació i colonització d'ambients diversos hi ha el gran potencial genètic que tenen. Això es va fer evident en el moment que les noves tècniques moleculars van permetre la seqüenciació completa del genoma. El primer genoma seqüenciat d'un organisme de vida lliure va ser el del bacteri *Haemophilus influenzae* (Fleischmann *et al.*, 1995). En el moment d'escriure aquest treball ja s'han publicat prop de 1.800 genomes (1.498 de bacteris, 110 d'arqueus i 154 d'eucariotes) i n'hi ha de milers en curs. L'augment exponencial en el nombre de genomes ha anat paral·lel al desenvolupament de les noves tècniques de seqüenciació massiva, que han reduït dràsticament els costos i el temps requerit. Cada un d'aquests projectes identifica els gens que conformen la «vida» de l'organisme: els que determinen l'estructura cel·lular (membranes, citosquelet, ribosomes); els implicats en el metabolisme cel·lular (rutes biosintètiques i catabòliques); els responsables de la resposta de l'organisme a l'en-

torn (locomoció, intercanvi de nutrients, comunicació química); o els que modulen la reproducció. La comparació del contingut genètic entre diferents organismes permet entendre les seves adaptacions particulars i estableix la base per a futures exploracions experimentals. Per exemple, els cianobacteris marins *Synechococcus* i *Prochlorococcus* mostren una sèrie de gens únics en cada un que semblen explicar la dominància de *Synechococcus* en sistemes costaners i afloraments, en ser l'únic capaç d'incorporar nitrat, i la de *Prochlorococcus* en zones oligotròfiques, per la seva capacitat d'utilitzar compostos regenerats de nitrogen (amoni, urea i aminoàcids) i la seva gran eficiència en la utilització de ferro (Fuhrman, 2003).

La genòmica actual s'ha estudiat en microorganismes cultivables, però sabem que als ecosistemes naturals hi ha gran quantitat de diversitat no cultivada que podria amagar un enorme i interessant potencial genètic. Aquesta visió ha alimentat els estudis de metagenòmica, basats a seqüenciar directament el DNA ambiental amb la intenció de conèixer el contingut genètic de la comunitat natural i, en el millor dels casos, reconstruir els genomes dels seus organismes integrants. En un dels primers treballs de metagenòmica marina, es va observar que un gammaproteobacteri, SAR86, tenia un gen que codificava un pigment relacionat amb la rodopsina (Béjà *et al.*, 2000). Els estudis d'expressió duts a terme amb aquest gen van demostrar que la proteorodopsina descoberta funcionava com a bomba de protons dependent de la llum, i representava, doncs, un nou mecanisme per generar energia a partir de la llum. Posteriorment s'ha vist que aquesta proteorodopsina està àmpliament distribuïda entre els procariotes marins i que podria ser rellevant en el flux de carboni en el mar.

Avui dia, la majoria d'estudis de metagenòmica es basen en seqüenciació massiva, que genera fragments curts. Aquests fragments s'alineen amb eines bioinformàtiques per trobar la seqüència consens, la qual es fa servir per assignar gens putatius dins de la comunitat natural. Tanmateix, potser un dels resultats més espectaculars d'aquesta aproximació és la gran quantitat de gens putatius detectats que no tenen una funció coneguda, de manera que caracteritzar aquests nous gens és una de les tasques més urgents de la microbiologia actual (Simon i Daniel, 2011). Això es pot estudiar clonant i fent assaigs d'activitat d'aquests gens nous, o mitjançant una anàlisi comparativa de seqüències. La metagenòmica podria ser una eina molt poderosa per aïllar nous enzims i drogues d'importància industrial. Finalment, la combinació de la metagenòmica amb la metatranscriptòmica (anàlisi de l'RNA missatge ambiental) i la metaproteòmica (anàlisi de les proteïnes ambientals), ambdues aproximacions indicadores de l'expressió gènica de la comunitat, contribuirà a elucidar millor les composicions i funcions de les comunitats microbianes i la seva relació amb l'ambient.

CONCLUSIÓ

El manteniment de la biodiversitat és imprescindible per a la Terra, perquè hi ha una interacció constant —unes vegades de manera evident, altres de manera menys notòria— entre les diferents espècies que poble el nostre planeta. El manteniment de la diversitat dels microorganismes, a vegades negligit, és essencial per a la sostenibilitat de la vida i per a la diversitat dels «macroorganismes». L'evolució és més que la «selecció natural dels organismes». Avui dia la veiem com un procés planetari que

sempre es produeix per la interacció entre l'ambient i els éssers vius. Les roques, els sòls, els rius, els llacs, els mars, els ambients «corrents» o «extremes» —com ara els salins, els àcids, els marins o de roques profundes—, estan íntimament relacionats amb les miríades d'organismes que els habiten, fent un únic sistema d'evolució gaiana. Aquest sistema regula el clima i les condicions que mantenen habitable aquest planeta especial que és la Terra.

I si la Terra, Gaia, ens pogués parlar, tal vegada ens diria: «I encara creus que no estic viva? Pensa per un moment... si no estigués viva, no podria hostatjar miríades d'organismes, d'animals corrents i estrafo-laris, de plantes de formes i propietats molt variades, de microorganismes diminuts que estan per tot arreu, encara que no els vegeu. Encara que sóc un dels molts astres fills del Sol, tinc una pell viva, una pell que acull tota la vida, una pell que ha anat canviant al llarg de la meua història».

BIBLIOGRAFIA

- BÉJA, O.; ARAVIND, L.; KOONIN, E. V.; SUZUKI, M. T.; HADD, A.; NGUYEN, L. P.; JOVANOVIČ, S. B.; GATESS, C. M.; FELDMAN, R. A.; SPUDICH, J. L.; SPUDICH, E. N.; DELONG, E. F. (2000). «Bacterial rhodopsin: Evidence for a new type of phototrophy in the sea». *Science*, 289: 1902-1906.
- BENTLEY, S.; SEBAIHIA, M. (2007). «Bacterial therapeutics». *Nat. Rev. Microbiol.*, 5: 170-171.
- CHARLSON, R. J.; LOVELOCK, J. E.; ANDREAE, M. O.; WARREN, S. G. (1987). «Oceanic phytoplankton, atmospheric sulphur, cloud albedo and climate». *Nature*, 326: 655-661.
- FALKOWSKI, P. G.; FENCHEL, T.; DELONG, E. F. (2008). «The microbial engines that drive Earth's biogeochemical cycles». *Science*, 320: 1034-1039.
- FLEISCHMANN, R. [et al.] (1995). «Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd». *Science*, 269: 496-512.
- FUHRMAN, J. (2003). «Genome sequences from the sea». *Nature*, 424: 1001-1002.
- GIOVANNONI, S. J.; BRITSCHGL, T. B.; MOYER, C. L.; FIELD, K. G. (1990). «Genetic diversity in Sargasso Sea bacterioplankton». *Nature*, 345: 60-63.
- GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. (2010). «Skin microbiome». *Nat. Rev. Microbiol.*, 9: 244-253.
- GUERRERO, R.; BERLANGA, M. (2006). «Life's unity and flexibility: the ecological link». *Int. Microbiol.*, 9: 225-235.
- (2007). «The hidden side of the prokaryotic cell: rediscovering the microbial world». *Int. Microbiol.*, 10: 157-168.
- GUERRERO, R.; PIQUERAS, M.; BERLANGA, M. (2002). «Microbial mats and the search for minimal ecosystems». *Int. Microbiol.*, 5: 177-188.
- HALL-STOODLEY, L.; STOODLEY, P. (2005). «Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens». *Trends Microbiol.*, 13: 7-10.
- MALLOY, S.; SCHAECHTER, M. (2006). «The era of microbiology: a Golden Phoenix». *Int. Microbiol.*, 9: 1-7.
- MASSANA, R. (2011). «Eukaryotic picoplankton in surface oceans». *Annu. Rev. Microbiol.*, 65: 91-110.
- MOREIRA, D.; LÓPEZ-GARCÍA, P. (2009). «Ten reasons to exclude viruses from the tree of life». *Nat. Rev. Microbiol.*, 7: 306-311.
- SILVER, S.; PHUNG, L. T. (2011). «Novel expansion of living chemistry or just a serious mistake». *FEMS Microbiol. Lett.*, 315: 79-80.
- SIMON, C.; DANIEL, R. (2011). «Metagenomic analyses: Past and future trends». *Appl. Environ. Microbiol.*, 77: 1153-1161.
- TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C. M.; KNIGHT, R.; GORDON, J. I. (2007). «The human microbiome project». *Nature*, 449: 804-810.
- WHITMAN, W. B.; COLEMAN, D. C.; WIEBE, W. J. (1998). «Prokaryotes: The unseen majority». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 6578-6583.
- WINKER, S.; WOESE, C. R. (1991). «A definition of the domains Archaea, Bacteria and Eucarya in terms of small subunit ribosomal RNA characteristics». *Syst. Appl. Microbiol.*, 14: 305-310.
- WOLFE-SIMON, F.; SWITZER-BLUM, J.; KULP, T. R.; GORDON, G. W.; HOEFT, S. E.; PETT-RIDGE, J.; STOLZ, J. F.; WEBB, S. M.; WEBER, P. K.; DAVIES, P. C. W.; ANBAR, A. D.; OREMLAND, R. S. (2010). «A bacterium that can grow by using arsenic instead of phosphorus». *Science*, 332: 1163-1166.
- ZILBER-ROSENBERG, I.; ROSENBERG, E. (2008). «Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution». *FEMS Microbiol. Rev.*, 32: 723-735.

SOBRE ELS AUTORS

Ricard Guerrero i Moreno (Madrid, 1943). Catedràtic de microbiologia de la Universitat de Barcelona. *Adjunt professor* de la Universitat de Massachusetts, en Amherst, EUA. És membre i secretari científic de l'Institut d'Estudis Catalans i president de la Sociedad Española de Microbiología. Fou president de la Societat Catalana de Biologia i vicepresident fundador de la Sociedad Española de Biotecnología. És *fellow* de la Linnean Society i de l'American Academy of Microbiology. Premi Narcís Monturiol al mèrit científic de la Generalitat de Catalunya. Els seus estudis sobre l'ecologia microbiana de les comunitats fotosintètiques anaeròbiques de l'àrea càrstica del llac de Banyoles i dels tapissos microbians del delta de l'Ebre han contribuït de manera destacada al coneixement de les primeres etapes de les comunitats de microorganismes que van aparèixer a la Terra i al fet que la comunitat científica internacional estudiï aquest tipus d'ecosistemes. Ha col·laborat en la redacció de diverses obres de caràcter didàctic i de divulgació en català, en castellà i en anglès. Ha participat en la redacció de l'obra *Biosfera*, d'Enciclopèdia Catalana. També ha col·laborat en la redacció del *Diccionari enciclopèdic de medicina*, publicat per Enciclopèdia Catalana. Actualment és el comissari de l'exposició permanent del nou Museu de Ciències Naturals de Barcelona (Museu Blau, al Fòrum).

Mercè Berlanga i Herranz (Badalona, 1970). Doctora en biologia (microbiologia) per la Universitat de Barcelona. Professora lectora del Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona. Imparteix docència en el grau de ciència i tecnologia dels aliments, de dietètica i nutrició i de farmàcia; en diferents màsters de la Facul-

tat de Farmàcia i l'Institut Universitari de Ciència i Tecnologia (IUCT), Mollet. Ha dirigit cursos en línia per a la Universitat Oberta de Catalunya (UOC) i per a la Sociedad Española de Microbiología. Ha participat en la docència de cursos per a professors d'ensenyament mitjà organitzats per l'ICE de la Universitat Politècnica de Catalunya, i en diferents cursos avançats d'ecologia microbiana, organitzats per la Societat Catalana de Biologia. Autora d'articles científics en microbiologia clínica, ecogenètica microbiana, i diversitat i filogènia de poblacions procariòtiques. Autora també de diversos articles de divulgació científica, tant en llengua catalana com castellana. Col·laboradora de les revistes *Omnis Cellula* i *Mètode*. Coordinadora de la Secció de Microbiologia de la Societat Catalana de Biologia. *Associate editor* de la revista *International Microbiology*. Dissenyadora de material gràfic i logotips per a reunions científiques i activitats culturals, àmbit en què ha guanyat diferents premis.

Ramon Massana i Molera (Barcelona, 1964). Investigador del CSIC a l'Institut de Ciències del Mar de Barcelona. Es va llicenciar en Biologia a la Universitat Autònoma de Barcelona l'any 1987 i hi va presentar el doctorat l'any 1993 sobre l'estudi de les interaccions tròfiques entre microorganismes d'un petit llac prop de Banyoles. Va fer una estada postdoctoral a la Universitat de Califòrnia, Santa Bàrbara (EUA), on va participar en el descobriment dels arqueus marins, i va tornar a l'Institut de Ciències del Mar el 1997, primer amb contractes postdoctorals i des del 2005 com a investigador en plantilla. Amb formació d'ecòleg microbià, la seva recerca actual se centra en l'estudi de la diversitat microbiana mitjançant tècniques moleculars, i la caracterització ecològica de grups nous de protists marins encara no descrits ni cultivats. Coordinador de la Secció d'Ecologia

Aquàtica de la Societat Catalana de Biologia. Ha participat en diverses campanyes oceanogràfiques arreu del món, ha dirigit diverses tesis doctorals, i ha estat l'investigador principal de nombrosos projectes de

recerca. Els resultats de la seva recerca han estat presentats en congressos científics i en més de vuitanta articles publicats en revistes internacionals.