

VIDA SOCIAL DE LAS BACTERIAS: AQUÍ NO HAY QUIEN VIVA

BACTERIAL SOCIAL LIFE: ANYONE CAN'T BE LIVES HERE

Clara Colmenero de Miguel, Beatriz Colomo Herranz, Alba Conejo Sánchez, M^a Teresa Cutuli de Simón¹

¹ Dpto. Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria. UCM. Madrid

RESUMEN

Desde hace varias décadas se están estudiando las relaciones interactivas que presentan las bacterias. A día de hoy se ha confirmado la existencia de sistemas de envío de información propia, así como el establecimiento de niveles de altruismo, cooperación, competición o incluso canibalismo. Por ello, los microbiólogos han establecido un símil entre el comportamiento de las bacterias en un mismo ecosistema, con el comportamiento de las comunidades animales y de los seres humanos. Así, se comienza a hablar de “*sociomicrobiología*” bacteriana.

En el presente trabajo se detallan dos tipos de comportamientos bacterianos, el canibalismo y la formación de biofilms. Así mismo se explican los mecanismos de comunicación célula-célula, el *quórum sensing* y los plásmidos, que permiten el establecimiento de un comportamiento más o menos global con un funcionamiento común.

Palabras clave: sociomicrobiología, canibalismo, biofilms, comportamiento bacteriano

SUMMARY

For several decades the bacterial interactive relationship have been studied. Today incredible discoveries confirm the existence of information systems, as well as the establishment of altruism, cooperation, competition or even cannibalism levels. The researchers have settled down a resemblance between the behavior of the bacteria in a same ecosystem, with the behaviour of the animal communities and human beings. Thus, it is begun to speak of bacterial “*sociomicrobiology*”.

In the present work two types of bacterian behaviour are detailed, the cannibalism and the formation of biofilms, Also are explained the mechanisms of communication cell-cell, the quorum sensing and the plásmidos ones, that allow the establishment of, more or less, a global behavior with a common operation.

Key words: sociomicrobiology, cannibalism, biofilms, bacterial behavior

INTRODUCCIÓN

Desde que Antonie van Leeuwenhoek observó por primera vez una serie de microorganismos con un microscopio hecho a mano por el mismo, el mundo microbiano no deja de sorprendernos. Se ha podido constatar hace varias décadas, que las bacterias no son entes aislados, sino que entre ellas se establecen sistemas de comunicación muy complejos, con el objeto de instaurar un determinado comportamiento más o menos global. Este comportamiento global supone la organización de niveles de altruismo, cooperación, competición o incluso canibalismo (West *et al.*, 2007).

Sin duda, estos comportamientos complejos resultan impropios de este tipo de seres, siendo más cercanos a los realizados por otros organismos evolutivamente superiores. Es por lo que los microbiólogos han establecido un símil entre el comportamiento de las bacterias en un mismo ecosistema, con el comportamiento de las comunidades animales y de los seres humanos (Popat *et al.*, 2008). Así, se ha comenzado a hablar de “**sociomicrobiología**” bacteriana, realizada entre los miembros de una misma especie y/o entre el conjunto de especies que integran un determinado hábitat de desarrollo.

En el presente trabajo trataremos dos tipos de comportamientos comunitarios: el canibalismo y la formación de biofilms. Se explican los mecanismos de comunicación célula-célula que se requieren para determinar dichos comportamientos. Y como ejemplos de las conductas seleccionadas se utiliza a la especie *Bacillus subtilis* con actuación de canibalismo y a la especie *Pseudomonas aeruginosa* con actuación cooperadora.

DESARROLLO

Para comenzar estableceremos unos conceptos claves en el comportamiento social de los animales y de los seres humanos que se aplican a la sociomicrobiología bacteriana (West *et al.*, 2006).

Altruismo: comportamiento entre bacterias de la misma especie que contribuye al bienestar ajeno a expensas del propio. Precisa un gasto de energía para el “actor”, pero con el cual son capaces de conseguir la supervivencia, reproducción o expansión de la especie. No siempre ocasiona una desventaja o peligro para la bacteria que lo practica. Sin embargo, en muchas ocasiones esta “buena acción” supone un sacrificio mayor, hecho que conlleva la muerte celular programada de un número de ellas para que el resto sobreviva.

Canibalismo: comportamiento social de las bacterias de una población de la misma especie, en el que mediante la coordinación de sus patrones de expresión genética, un determinado número de individuos producen una serie de sustancias que provocan la muerte del resto de

los miembros del grupo que, se utilizan como aporte de nutrientes para el desarrollo y diferenciación del resto.

Cooperación: comportamiento de varios grupos bacterianos de diferente especie las cuales sincronizan su desarrollo para la supervivencia de todas ellas. Con esta táctica los grupos implicados en la acción consiguen un beneficio mutuo.

Competición: comportamiento dentro de un ecosistema en el que dos o más especies bacterianas rivalizan por algún factor esencial para la supervivencia de todas ellas. En esta conducta, el grupo que logre imponerse obtendrá aquello que necesita y por tanto un beneficio. Por el contrario, el grupo más “débil” saldrá perjudicado.

Establecidos los conceptos, a continuación trataremos con mayor profundidad dos de los comportamientos comunitarios: el canibalismo y la cooperación en la que destacaremos la formación de biofilms. Posteriormente abordaremos los mecanismos de regulación y por último pondremos un ejemplo bacteriano.

A.- COMPORTAMIENTO COMUNITARIO

1.- CANIBALISMO

El comportamiento de canibalismo fue demostrado por González-Pastor *et al.* (2003) en la especie bacteriana *Bacillus subtilis* durante el proceso de esporulación y, constatado por otros

autores (Claverys y Havarstein, 2007). El esquema de actuación es el siguiente (Figura 1):

1) En situación de estrés (disminución de un factor esencial) un número determinado de miembros de la colonia *B. subtilis* comienza el proceso de esporulación (gobernado por el regulador genético *SpoOA-ON*) como sistema de resistencia a las condiciones adversas del medio.

2) Sincronización de sus patrones de expresión génica con la expresión del operón *skf*, que permite la síntesis y liberación de una toxina (*Skf killing factor*) inductora de muerte celular por lisis. Simultáneamente sintetizan un transportador tipo

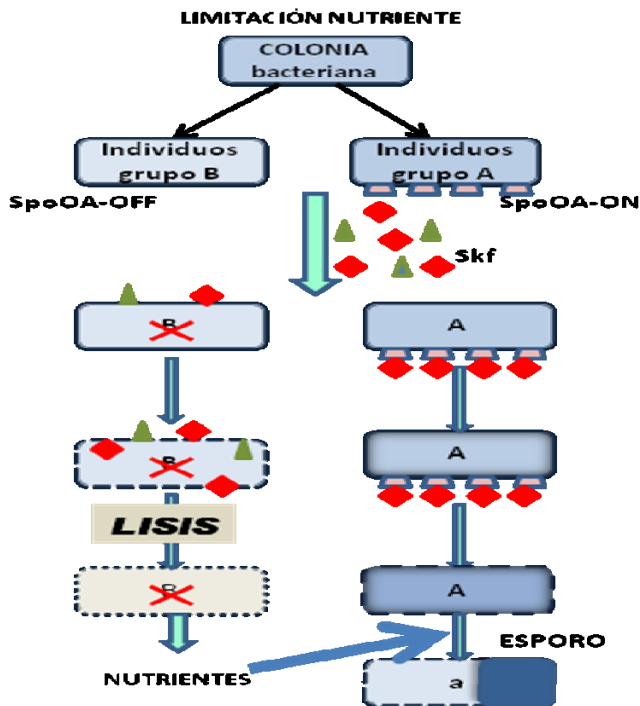


Figura 1.- Esquema canibalismo en *B. subtilis* (original de los autores)

factor) inductora de muerte celular por lisis. Simultáneamente sintetizan un transportador tipo

ABC de membrana, codificado por el mismo operón, que les confiere resistencia a dicha sustancia.

3) Muerte de aquellas bacterias de la misma colonia que no han activado el proceso de esporulación (*SpoOA-OFF*), por acción de la toxina *Skf killing factor*.

4) Utilización de los productos de la degradación celular, resultante del grupo de bacterias muertas, por los miembros supervivientes que continúan el proceso de diferenciación celular (esporulación).

2.- COOPERACIÓN: FORMACIÓN DE BIOFILMS

Se trata de un comportamiento comunitario cooperador en donde una o más especies bacterianas crecen adheridas a una superficie inerte o a un tejido vivo, embebidas en una matriz extracelular sintetizada por ellas. Están compuestos básicamente por agua y el resto depende de las bacterias que lo forman, aunque comúnmente se detectan componentes citoplasmáticos como ADN, proteínas o moléculas de polisacáridos.

En tejidos orgánicos distinguimos dos tipos de biofilms: protectores para el ser que colonizan e infecciosos que provocan daños en el mismo. Un ejemplo de los primeros son los biofilms de especies de *Lactobacillus* spp presentes en la vagina, que fermentan el glucógeno producido por las células epiteliales inducidas por los estrógenos, produciendo ácidos que disminuyen el pH vaginal; de esta manera previenen la colonización de microorganismos patógenos. Como ejemplo de los segundos utilizaremos, posteriormente, a la especie *P. aeruginosa* bacteria patógena oportunista con capacidad de formar biofilms, cuya expresión ocasiona, durante la colonización de un individuo, patologías con graves daños tisulares e incluso la muerte.

Las etapas comunes en la formación de un biofilm son: a) Fijación bacteriana sobre la superficie adecuada, por medio de fimbrias y/o flagelos. Las bacterias que carecen de estos anexos extramatriciales, utilizan proteínas de superficie. b) Tras la adhesión comienza la multiplicación y las células hijas se extienden por los alrededores de la zona inicial. c) La colonia comienza a secretar la matriz extracelular, componentes citoplasmáticos y polisacáridos que se mezclan con el agua, que formará la base del biofilm. d) Tras esta secreción se forman canales por los cuales las bacterias de capas profundas pueden adquirir nutrientes. e) Finalmente las bacterias de las zonas más superficiales del biofilm se disgregan y migran para colonizar otras superficies y forman otros biofilms.

B.- MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LOS COMPORTAMIENTOS SELECCIONADOS:

Para que se produzcan estos comportamientos bacterianos se precisa el establecimiento de mecanismos de comunicación célula-célula, tales como el *quórum sensing* y los plásmidos, los cuales permiten el establecimiento de un comportamiento más o menos global con un funcionamiento común.

1.- QUORUM SENSING

En los trabajos realizados por Neelson en 1970, citado por Lyon (2007), sobre *Vibrio fischeri* se postuló que pequeñas moléculas difusibles (autoinductores) producidas y emitidas a concentraciones determinadas por un grupo de bacterias, podían ser detectadas por otras células bacterianas y, en base a esta señal química se induce un comportamiento determinado en todas las células implicadas. El autoinductor fue identificado como un compuesto perteneciente a la familia de las homoserinas lactonas (AHLs). Desde entonces la existencia de estos sistemas de señal química se ha demostrado en especies de bacterias Gram-negativas y Gram.-positivas.

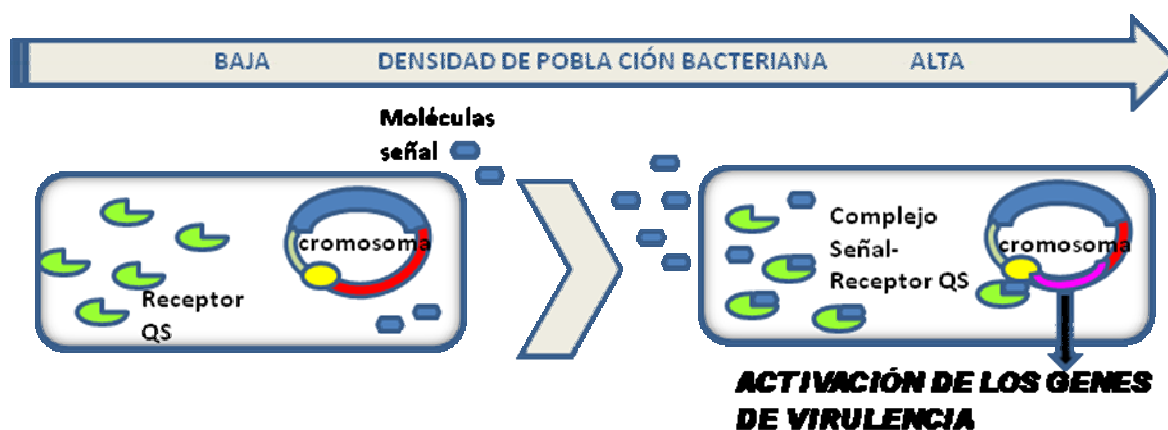


Figura 2.- Esquema del mecanismo de *quorum sensing* (original de los autores)

Este concepto de comunicación bacteriana célula-célula se denominó *QUORUM SENSING*, ya que es similar a los procesos de toma de decisiones sobre leyes en las cortes, en los cuales esta toma de decisiones solo se realiza cuando un número mínimo establecido de miembros se encuentra presente.

El mecanismo general de autoinducción ocurre cuando la molécula señal se une a su receptor que se encuentra en la superficie o en el interior de la célula bacteriana receptora (Figura 2). Ahora bien esta molécula debe tener una concentración mínima (umbral) que corresponde o correlaciona con el número de bacterias presentes. Una vez que el complejo señal-receptor está formado, se une a una región promotor del gen señal *sin*tasa. Este último da lugar a una autoinducción para la síntesis de moléculas que conllevan un cambio de comportamiento de la población bacteriana. Esta autoinducción se sabe que regula un gran número de

comportamientos y de fenotipos, como producción de pigmentos o exotoxinas, conjugación, establecimiento de la virulencia, formación de biofilms...etc.

2.- PLÁSMIDOS

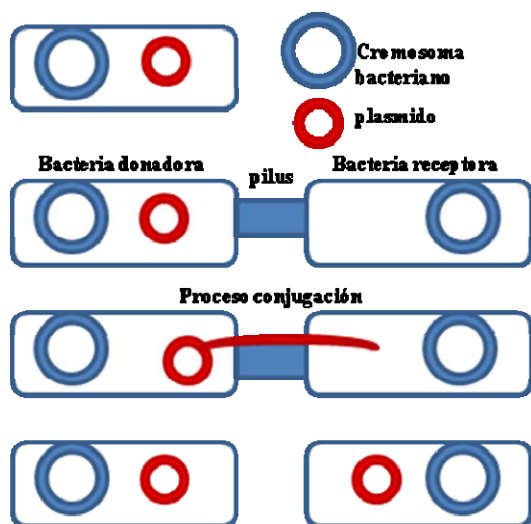


Figura 3.- Esquema del proceso de conjugación bacteriana (original de los autores)

Los plásmidos son moléculas de ADN circulares capaces de replicarse independientemente del genoma de una célula. Contienen información genética importante para las bacterias y se encuentran en el interior celular o libres en el medio de desarrollo. Los plásmidos son transportados de una célula a otra por medio del mecanismo de conjugación bacteriana (Figura 3).

C.- EJEMPLO DE COMPORTAMIENTO COOPERADOR Y *QUORUM SENSING*

Quizás los mecanismos de comunicación para la cooperación más estudiados sean los de la bacteria Gram-negativa *P. aeruginosa*, bacteria patógena oportunista capaz de ocasionar enfermedad en plantas, animales y seres humanos. Coloniza una amplia variedad de regiones anatómicas ya que genera un arsenal muy grande de factores de virulencia que ocasionan daños tisulares que permiten su penetración en el torrente circulatorio y la muerte.

La bacteria *P. aeruginosa* es muy resistente al tratamiento con antibióticos gracias, en cierta medida, a los biofilms que produce. Es capaz de adherirse a una superficie orgánica y secretar una matriz polimérica que mantiene a toda la colonia unida y la protege de la acción de los antibióticos y de la respuesta inmune.

En los últimos cinco o diez años se están estudiando aquellos genes que permiten a dicha bacteria formar biofilms en superficies abióticas, con el objeto de comprender los mecanismos de formación de estos biofilms y trasladarlo a la clínica para desarrollar terapias antibiofilms. Dichos estudios han revelado ciertos datos significativos:

1. Se requieren unas condiciones previas que influyen en la colonia la cual debe presentar algún factor específico. En este caso, el requerimiento de un solo flagelo polar para llevar a cabo el ataque inicial depende de la cantidad de carbono presente en el ambiente.

2. Su capacidad para formar dos tipos especiales de biofilms: un agregado “amorfo” o un agregado “estructurado”, siendo los primeros más sensibles a los antimicrobianos que los segundos (Figura 4).

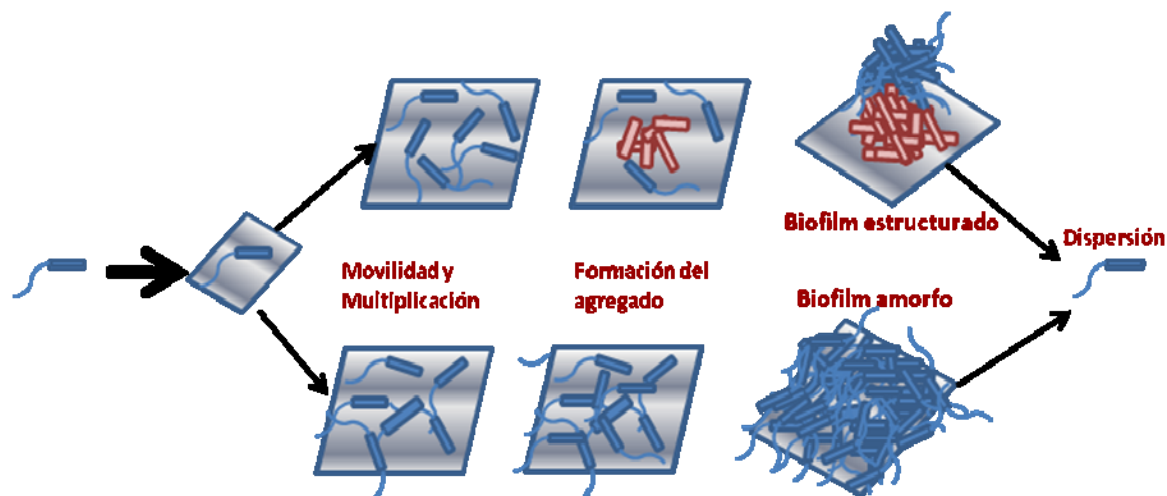


Figura 4.- Esquema formación de biofilms por *P. aeruginosa* (original de los autores)

Muchos factores parecen estar relacionados con el hecho de que *P. aeruginosa* decida elegir una forma u otra siendo la disponibilidad de nutrientes fundamental en este aspecto, de modo que si la bacteria crece en un medio rico en glucosa como único alimento carbonado, formará biofilms estructurados; mientras que si en el medio hay además glutamato se observa una predisposición para la formación del biofilm denominado amorfo.

Ahora bien, el mecanismo de *quórum sensing* en *P. aeruginosa* tiene un papel fundamental en la formación de los biofilms y en el mantenimiento de éstos (Kirisists y Parsek, 2006). Como señal química se emplea un ramnolípido necesario para el mantenimiento de los espacios abiertos entre las células agregadas en el biofilm estructurado. Otro factor que interviene es el sideróforo pioverdina, que es clave para adquirir metales, de tal forma que los mutantes incapaces de producir pioverdina son incapaces de formar biofilms estructurados. Pero no solo se forma el biofilm sino que también se induce la expresión de genes de virulencia, que transcriben para la producción de elastasas (LasA y LasB) que a su vez actúan alterando las células de las paredes arteriales, o para la producción de exotoxina A que inhibe la síntesis proteica de las células del hígado, del corazón, del riñón, del pulmón y del bazo, etc.

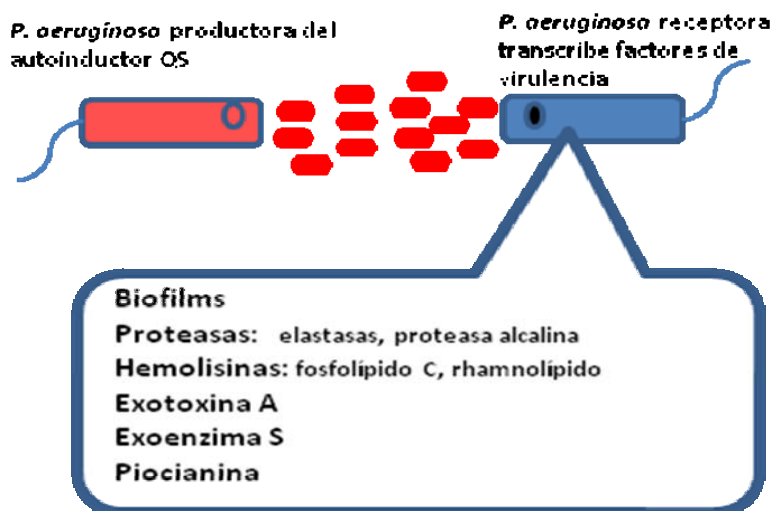


Figura 3.- Esquema del quórum sensing (QS) en *P. Aeruginosa* (original de los autores)

Por añadidura, *P. aeruginosa* no solo coopera y actúa en forma de colonia única (bacterias de la misma especie), si no también con otras especies bacterianas, como son *Burkholderia cenocepacia* bacteria Gram-negativa o *Staphylococcus aureus* bacteria Gram.-positiva, estableciendo biofilms muy complejos que provocan una amplia variedad de infecciones crónicas.

En la actualidad varios estudios han demostrado que la relación entre los comportamientos bacterianos y sus mecanismos inductores es muy dinámica (Joint *et al.*, 2007). Como hemos comentado bajo ciertas circunstancias los *quórum sensing* son un intermediario fundamental en la formación de biofilms; pero por otro la formación de biofilms puede ayudar a que la colonia alcance el número de individuos necesarios para producir los *quórum sensing*. Por último, no debemos olvidar que el ecosistema influye de forma decisiva, esta última idea no debe de resultarnos demasiado chocante, ya que tiene una influencia directa en la expresión de los genes, y tanto los biofilms como los *quórum sensing* se producen, ni más ni menos, que por expresión del genotipo.

CONCLUSION

Sin duda no podemos menospreciar la complejidad de los comportamientos “*sociales*” bacterianos y, aunque queda mucho por avanzar en su comprensión, es evidente que el conocimiento profundo de estas acciones nos llevará a mejorar el control y tratamiento de las patologías que producen las bacterias implicadas.

BIBLIOGRAFIA

- Claverys JP y Havarstein LS** (2007). Cannibalism and fratricide: mechanisms and raisons d' être. *Nature Rev. Microbiol.* 5: 219-229.
- González-Pastor JE, Hobbs EC y Losick R** (2003). Cannibalism by sporulating bacteria. *Science* 301: 510-513.
- Kirisists MJ y Parsek MR** (2006). Does *Pseudomonas aeruginosa* use intercellular signalling to build biofilm communities. *Cel. Microbiol.* 8: 1841-1849.
- Joint I, Downie JA y Williams P** (2007). Introduction to bacterial conversations. *Phil. Trans. Royal Soc.* 362: 1115- 1117
- Lyon P** (2007). From quorum to cooperation: lessons from bacterial sociality for evolutionary theory. *Stud. Hist. Phil. Biol. and Biomed. Sci.* 38: 820-833
- Popat R, Cruz ShA y Diggle SP** (2008). The social behaviours of bacterial pathogens. *British Med. Bull.* 87: 63-75
- West SA, Griffin AS y Gardner A** (2006). Social semantics: altruism, cooperation, mutualism, strong reciprocity and group selection. *Europ. Soc. Evol. Biol.*, 20: 415- 432
- West SA, Diggle SP, Buckling A, Gardner A y Griffin AS** (2007). The Social Lives of Microbes. *Ann. Rev. Ecol. Evol. and Syst.* 38: 53-77.