

DEL SÒL A LA TERRA, COM S'ESPANDEIX LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS?

Jordi Barbé
Dpt. Genètica i Microbiologia
Facultat de Biociències
Universitat Autònoma de Barcelona



UAB Universitat Autònoma
de Barcelona

Abril de 2021

GUIÓ DE LA XERRADA

1. FUNCIO BIOLÒGICA I SÍNTESI DELS ANTIBIÒTICS

QUAN ES FABRIQUEN? ON ES TROBEN ELS PRODUCTORS D'ANTIBIÒTICS?
COM EVITA UN PRODUCTOR D'ANTIBIÒTICS L'EFFECTE D'AQUESTS?

2. QUIN ÉS EL PRINCIPAL ORIGEN DE LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS EN BACTERIS PATÒGENS?

3. COM ÉS EL PROCÈS D'EXPANSIÓ DE LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS?

MECANISMES DE TRANSFERÈNCIA HORIZONTAL DE DNA EN BACTERIS

4. DES D'*Streptomyces* A *Salmonella*

TIPUS D'ANTIBACTERIANS DES D'UN PUNT DE VISTA DEL SEU ORIGEN i NO RELACIONATS AMB ELS SISTEMES IMMUNITARIS

**+ ANTIBACTERIANS NATURALS o ANTIBIÒTICS
SINTETITZATS EN LA SEVA TOTALITAT PER UN ORGANISME VIU**



**ELS PROTAGONISTES D'AQUESTA
XERRADA**

**+ ANTIBACTERIANS SEMISINTÈTICS
MODIFICACIONS QUÍMIQUES D'UN ANTIBACTERIÀ NATURAL DISSENYADES EN EL LABORATORI**

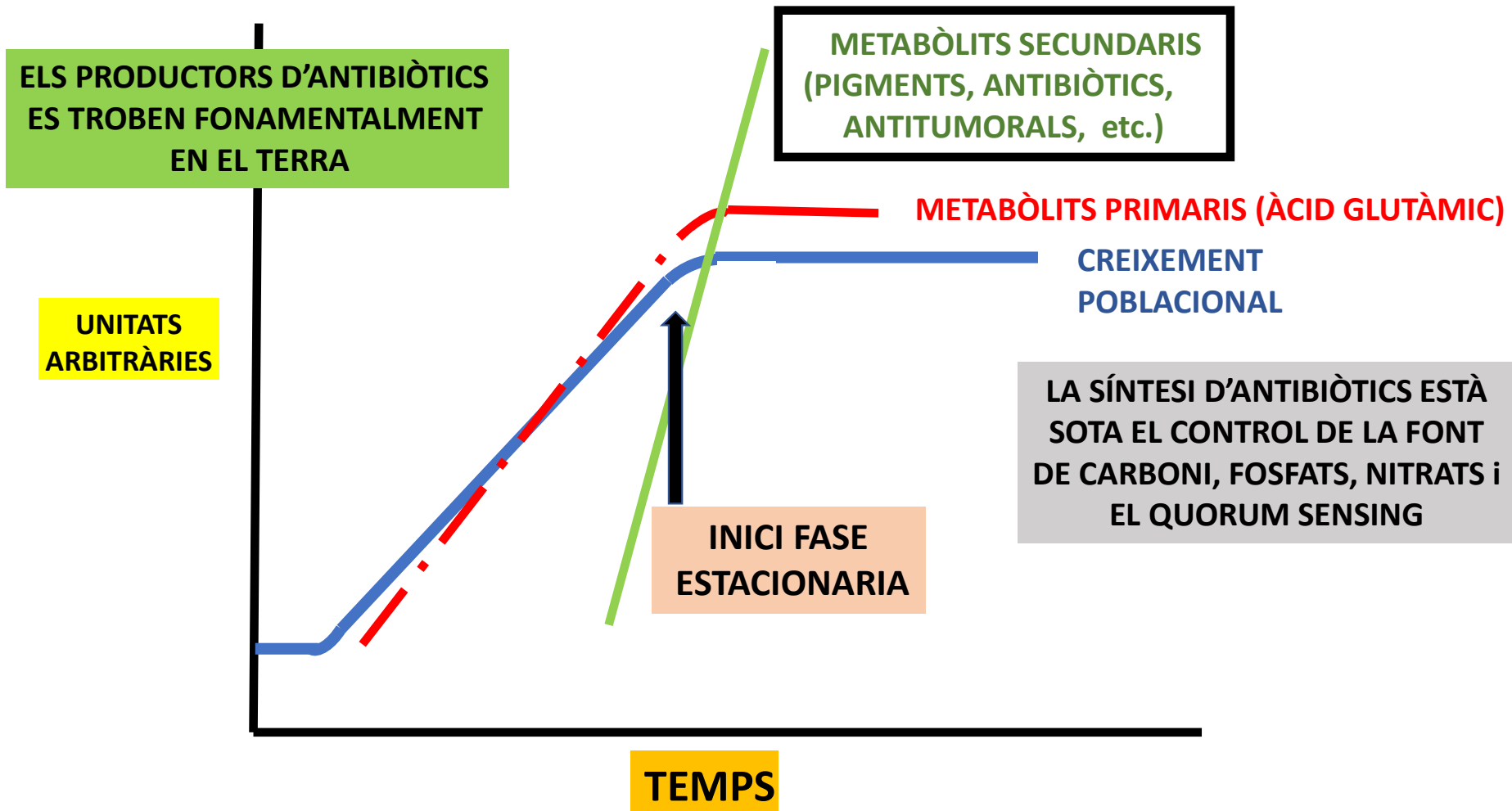
**+ ANTIBACTERIANS SINTÈTICS
DISSENYATS TANT DES D'UN PUNT DE VISTA FUNCIONAL COM QUÍMIC EN EL LABORATORI
(LES BALES MÀGIQUES)**

LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS FA MIL.LIONS D'ANYS QUE EXISTEIX

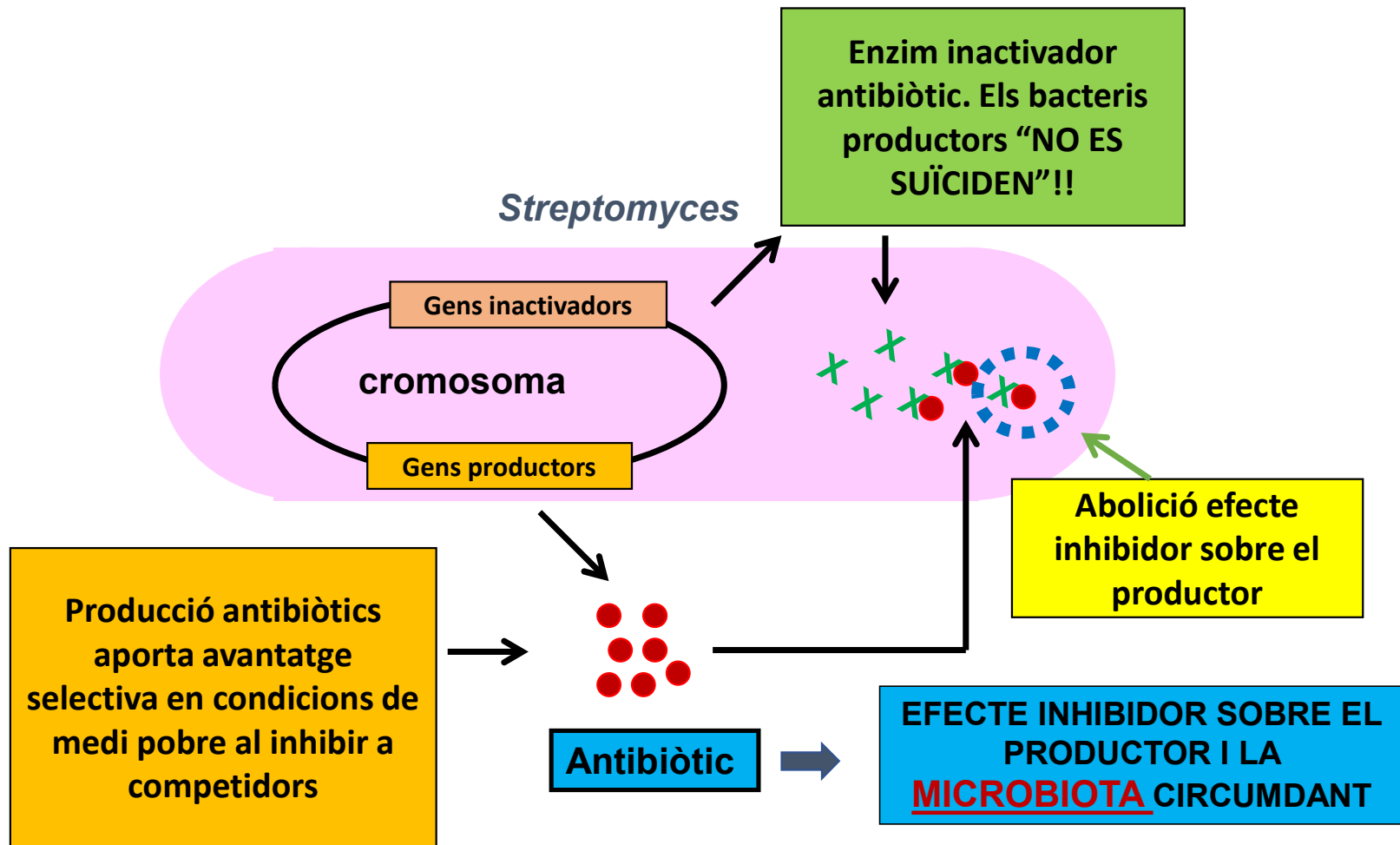
S'HAN TROBAT GENS DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS EN SEQÜÈNCIES DE DNA OBTINGUDES A PARTIR DE

- * MOSTRES DE PERMAFROST DE SIBERIA DATADES EN 4 MIL.LIONS D'ANYS D'ANTIGUETAT**
- * MOSTRES D'AVENCS D'ESTATS UNITS DATADES EN 3 MIL.LIONS D'ANYS D'ANTIGUETAT**

QUAN ES FABRIQUEN ELS ANTIBIÒTICS?



COM ES DEFENSEN DE L'EFFECTE DELS ANTIBIÒTICS LES CÈL·LULES BACTERIANES PRODUCTORES?



QUIN ÉS L'ORIGEN DELS BACTERIS PATÒGENS RESISTENTS ALS ANTIBIÒTICS?

ELS MECANISMES DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS PER PART DELS BACTERIS PRODUCTORS FONAMENTALMENT SON DEGUTS A

+ INACTIVACIÓ DE L'ANTIBIÒTIC

+ EXCRECIÓ DE L'ANTIBIÒTIC

+ PROTECCIÓ DE LA DIANA

ELS AÏLLATS CLÍNIC RESISTENTS ALS ANTIBIÒTICS PRESENTEN LES MATEIXES ESTRATÈGIES DE RESISTÈNCIA QUE ELS PRODUCTORS.

**ELS ENZIMS RESPONSABLES DE LA RESISTÈNCIA DELS PRODUCTORS I DE LES SOQUES CLÍNIQUES TENEN UNA ELEVADA HOMOLOGIA ENTRE ELLS
(AL VOLTANT, COM A MÍNIM, DEL 70 %)**

DES DE LA DÈCADA DELS ANYS 70 ESTÀ ASSUMIT QUE LES RESISTÈNCIES CLÍNIQUES A MOLTS ANTIBIÒTICS SON DEGUDES A GENS DE RESISTÈNCIA DE PRODUCTORS QUE S'HAN ESCAMPAT PER LES POBLACIONS BACTERIANES DEL MEDI AMBIENT

EL VIATGE D'UN GEN DE RESISTÈNCIA

POBLACIÓ SHERPA

CARACTERÍSTIQUES

Streptomyces

- + Bacteri grampositiu
- + Aerobi estricta
- + Creix al sòl
- + Capaç d'esporejar
- + Temperatura òptima 28-30°C
- + Degrada parets de restes vegetals

POBLACIÓ MAORI

CARACTERÍSTIQUES *Salmonella*

- + Bacteri gramnegatiu
- + Anaerobi facultatiu
- + No creix al sòl
- + Temperatura òptima 37°C
- + Glucosa és la font de carboni preferida

COHABITACIÓ COMPLICADA

VEHICLES DE TRANSPORT

MECANISMES DE TRANSFERÈNCIA
GÈNICA HORIZONTAL

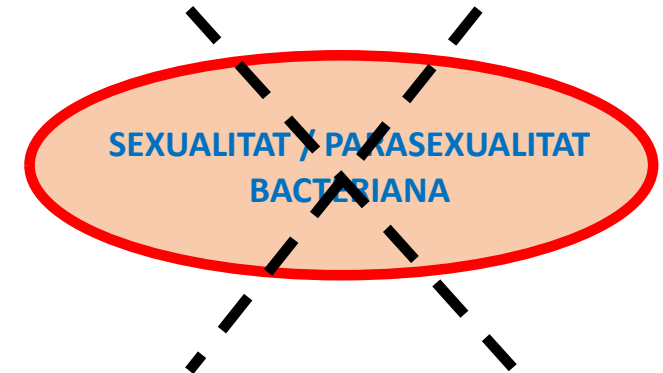
REQUEREIX ENERGIA i PER
TANT CONDICIONS DE
CREIXEMENT ÒPTIMES

CONCENTRACIÓ GRAN
DE CÈL·LULES

COM VIATGEN EL GENS DELS BACTERIS?

MECANISMES DE TRANSFERÈNCIA HORIZONTAL DEL DNA

- i) CONJUGACIÓ: LA CÈL·LULA QUE TRANSFEREIX EL DNA HA D'ENTRAR EN CONTACTE DIRECTE AMB LA QUE EL REP.
- ii) TRANSDUCCIÓ: EL DNA ÉS TRANSFEREIX A TRAVÉS D'UN VIRUS BACTERIÀ ANOMENAT BACTERIÒFAG.
- iii) TRANSFORMACIÓ: LA CÈL·LULA QUE REP EL MATERIAL GENÈTIC INCORPORA "DNA NU" PRESENT EN EL SEU ENTORN.
- iv) VESÍCULES: BACTERIS SECRETEN VESÍCULES QUE PODEN CONTENIR PLASMIDIS O FRAGMENTES CROMOSÒMICS DE LA QUE LES EMET.





ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Microbiology

Figure 3

The parasexual lifestyle of *Candida albicans*

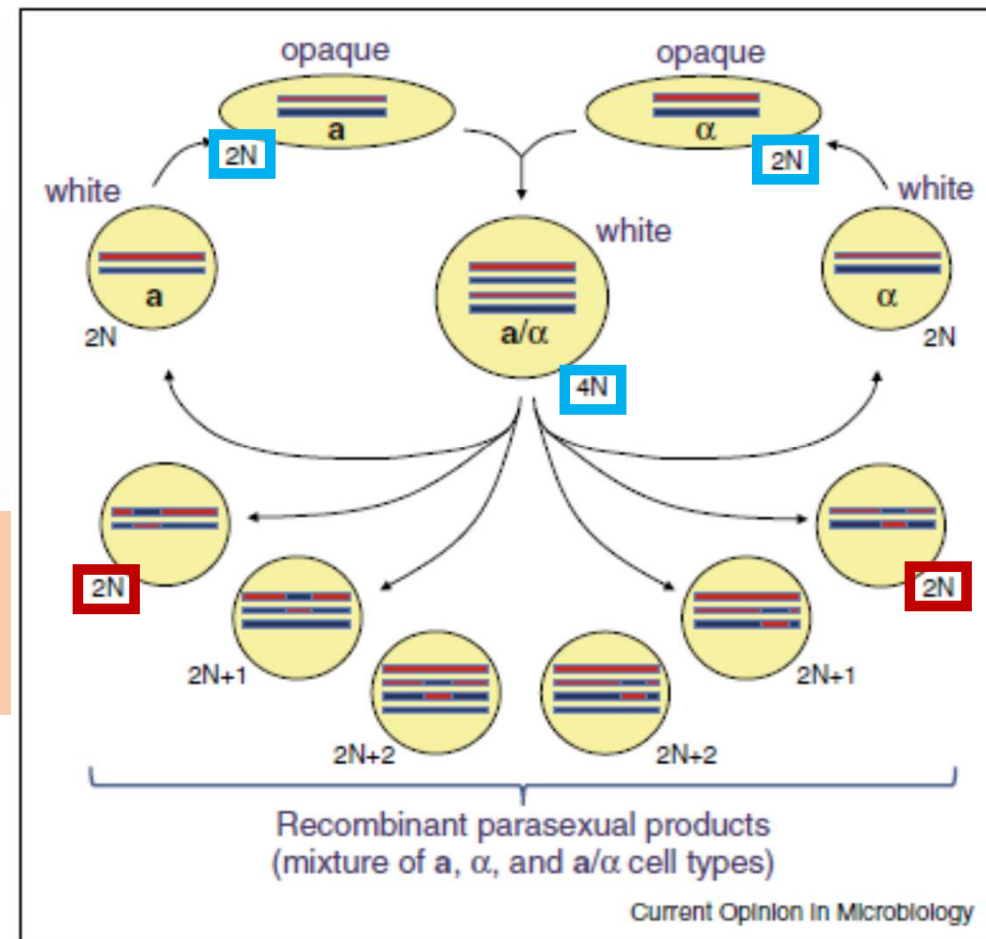
Richard J Bennett

Current Opinion in Microbiology 2015, 28:10–17

LA PARASEXUALITAT ESTÀ RELACIONADA AMB EL PROCÉS DE REPRODUCCIÓ D'ALGUNS FONGS o LLEVATS COM ARA *Aspergillus* i *Candida*, ENTRE D'ALTRES

ÉS UNA VIA PER ACONSEGUIR L'INTERCANVI ENTRE LES CROMÀTIDES QUE ES PRODUEIX DURANT LA MEIOSIS EN AQUELLS SISTEMES QUE NO PRESENTEN AQUESTA

LA TRANSFERÈNCIA GÈNICA EN BACTERIS NI ESTÀ LLIGADA A LA REPRODUCCIÓ NI SON INTERCANVIS DE DNA, SON “DONACIONS”



QUÈ HA DE SUCCEIR AMB EL DNA TRANSFERIT PERQUÈ TINGUI IMPACTE BIOLÒGIC?

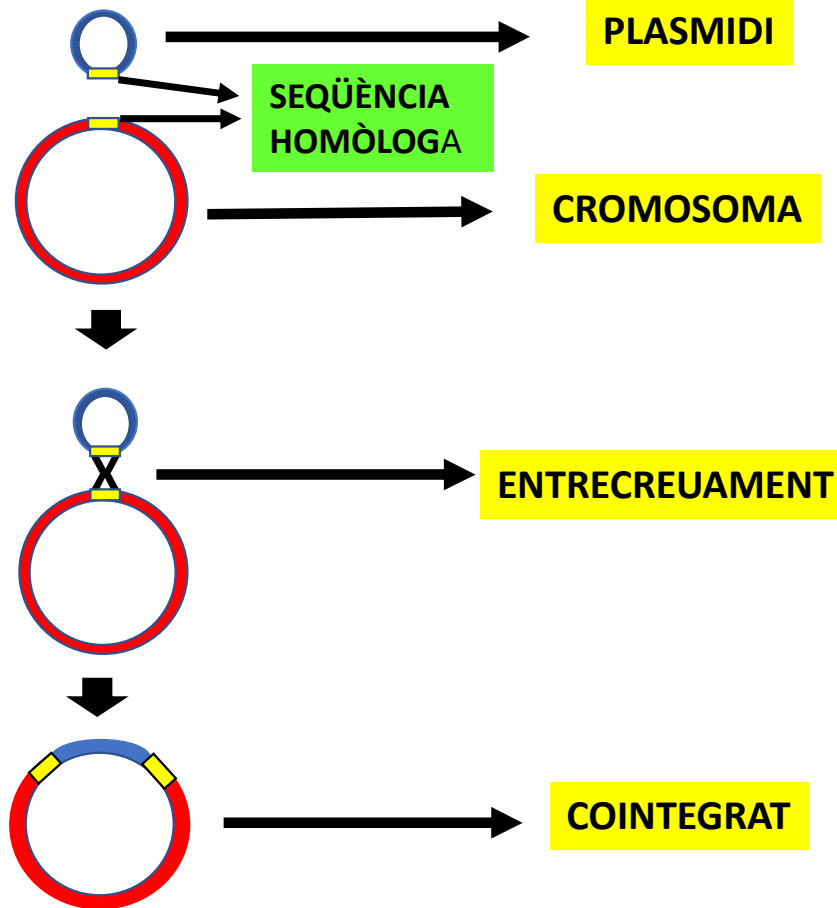
S'HA D'ESTABILITZAR!!

VIES D'ESTABILITZACIÓ

- + LA MOLÈCULA QUE EL CONTÉ TÉ AUTONOMIA DE REPLICACIÓ
(PER EXEMPLE UN PLASMIDI)**
- + SI LA MOLÈCULA QUE EL CONTÉ NO TÉ AUTONOMIA DE REPLICACIÓ,
LLAVORS HA D'HAYER RECOMBINACIÓ**

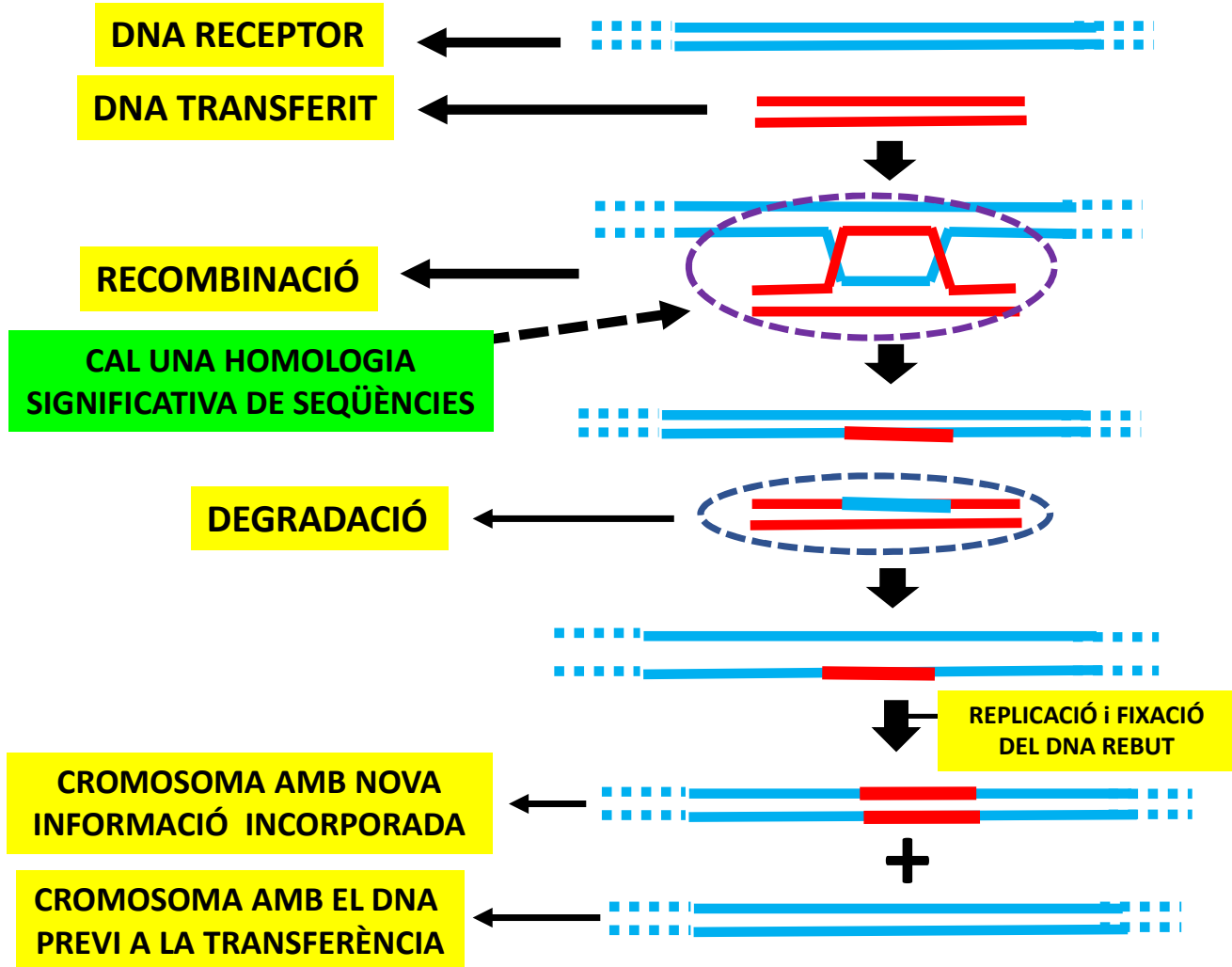
TIPUS DE RECOMBINACIÓ

(A) RECOMBINACIÓ ADDITIVA



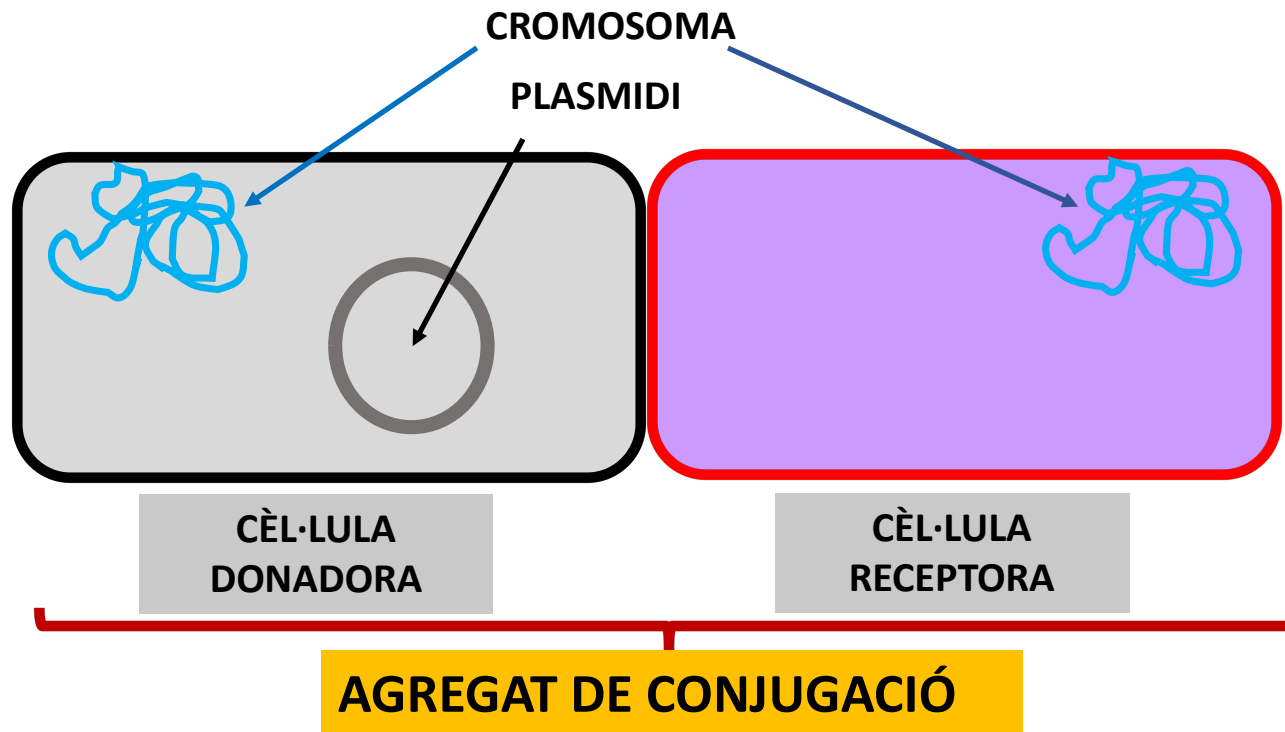
(B)

RECOMBINACIÓ SUSTITUTIVA



CONJUGACIÓ

LA CONJUGACIÓ ÉS LA TRANSFERÈNCIA D'UN PLASMIDI O D'UNA PART D'UN CROMOSOMA DES D'UNA CÈL·LULA DONADORA A UNA RECEPTORA, MITJANÇANT LA FORMACIÓ D'UN AGREGAT ENTRE AMBDUES CÈL·LULES



ELS PLASMIDIS CONJUGATIUS CODIFIQUEN UN GEN QUE IMPEDEIX AQUEST MECANISME DE TRANSFERÈNCIA DEL DNA ENTRE DUES CÈL·LULES QUE CONTINGUIN UN PLASMIDI DE LA MATEIXA FAMÍLIA MOLECULAR.

ETAPES EN EL PROCÉS DE CONJUGACIÓ

**1. FORMACIÓ D'AGREGATS ENTRE CÈL·LULES
DONADORES I RECEPTORES**

**2. TRANSFERÈNCIA DEL DNA DES DE UNA CÈL·LULA
DONADORA MITJANÇANT EL SISTEMA DE SECRECIÓ
DEL TIPUS 4 (T4SS)**

COM ES FORMEN ELS AGREGATS DE CONJUGACIÓ?

1. Pili

EN BACTERIS GRAMNEGATIUS

2. Feromones (Pèptids petits que s'excreten)

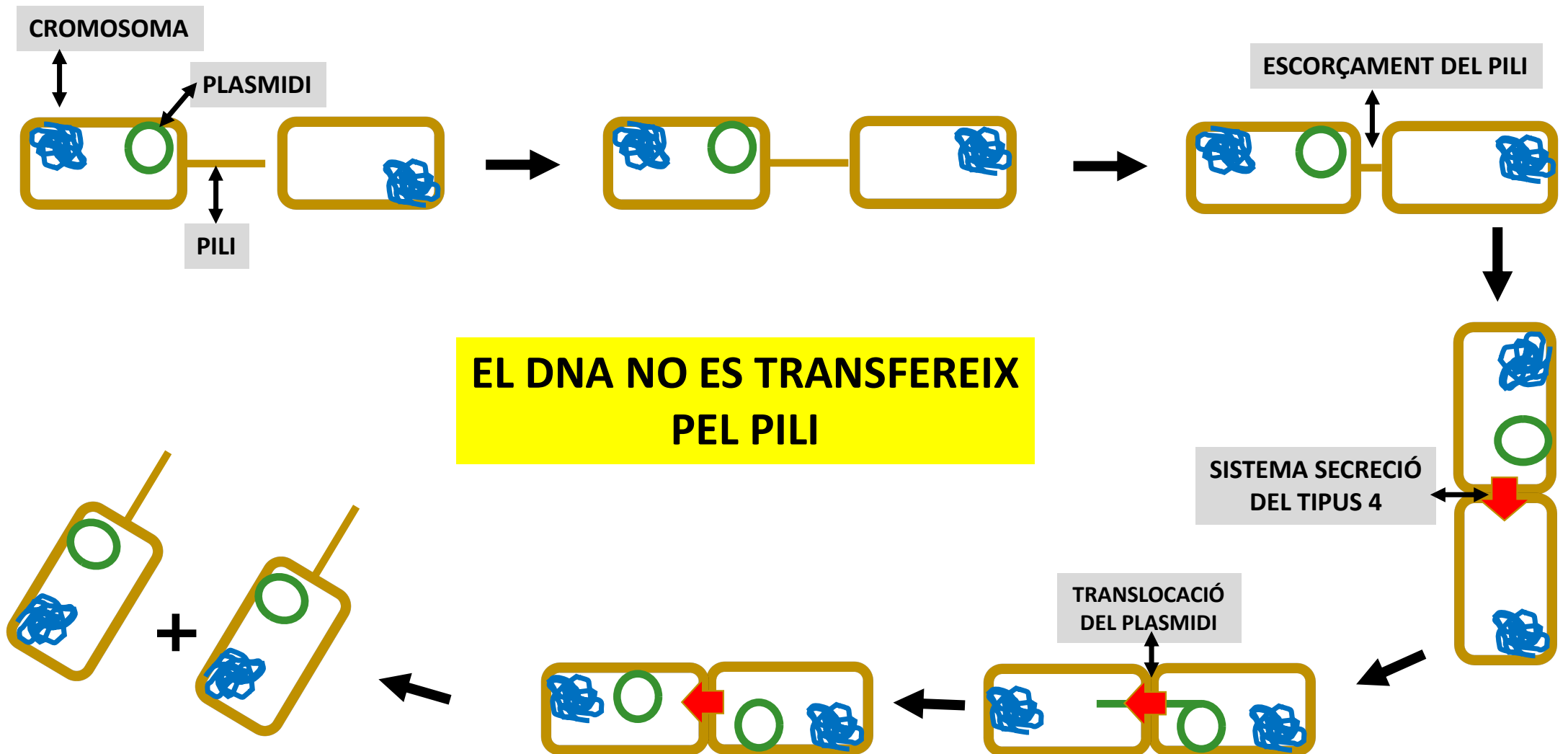
EN BACTERIS GRAMPOSITIUS

3. Espontàniament

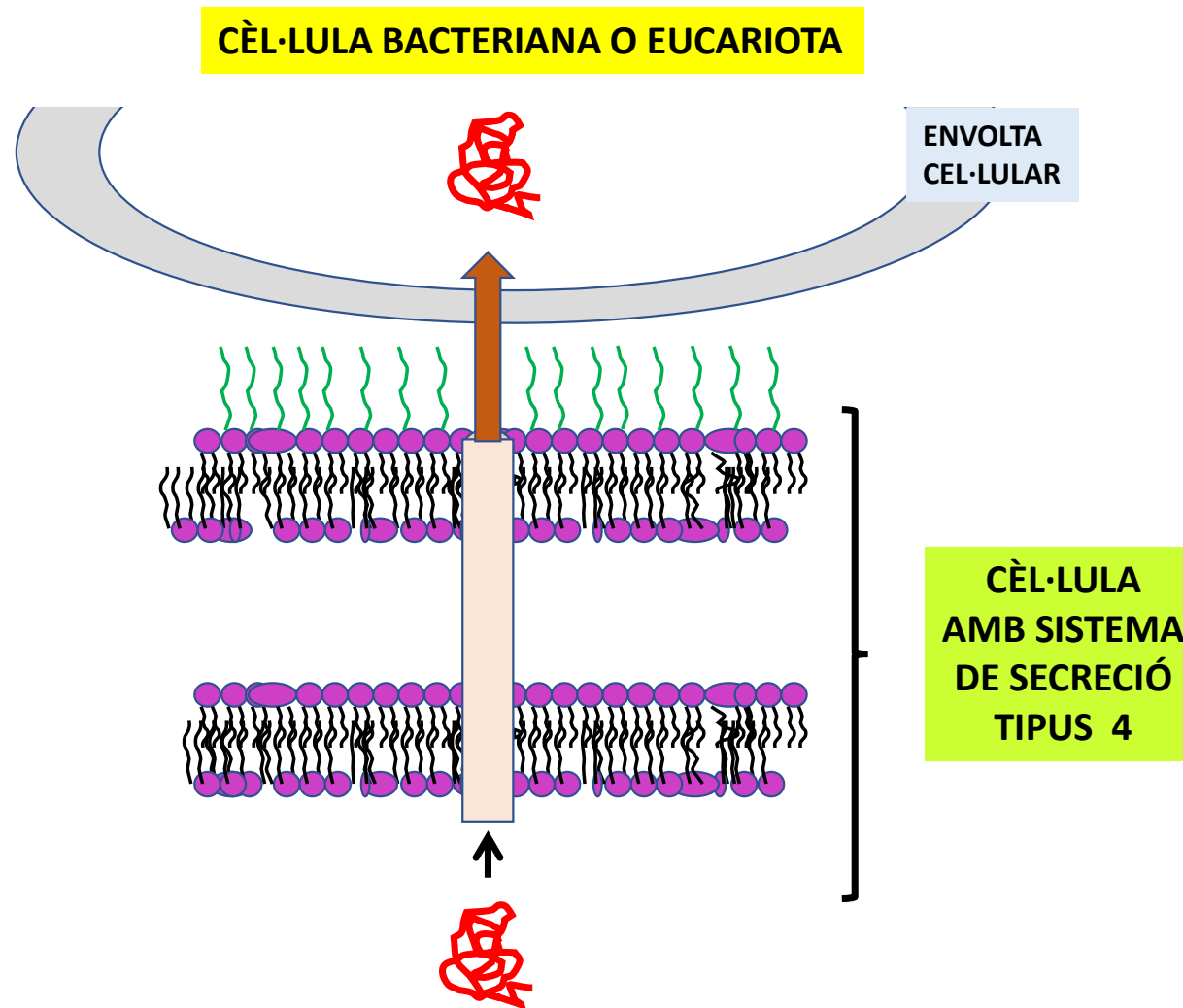
ELS EXOPOLISACÀRIDS EXCRETATS PER LES CÈL·LULES ESTABILITZEN ELS AGREGATS QUE ES FORMEN I PERMETEN LA TRANSFERÈNCIA GÈNICA (ÉS EL CAS DELS BIOFILMS)

ES DÓNA EN ELS BACTERIS GRAMPOSITIUS, EN ELS GRAMNEGATIUS I ENTRE ELLS

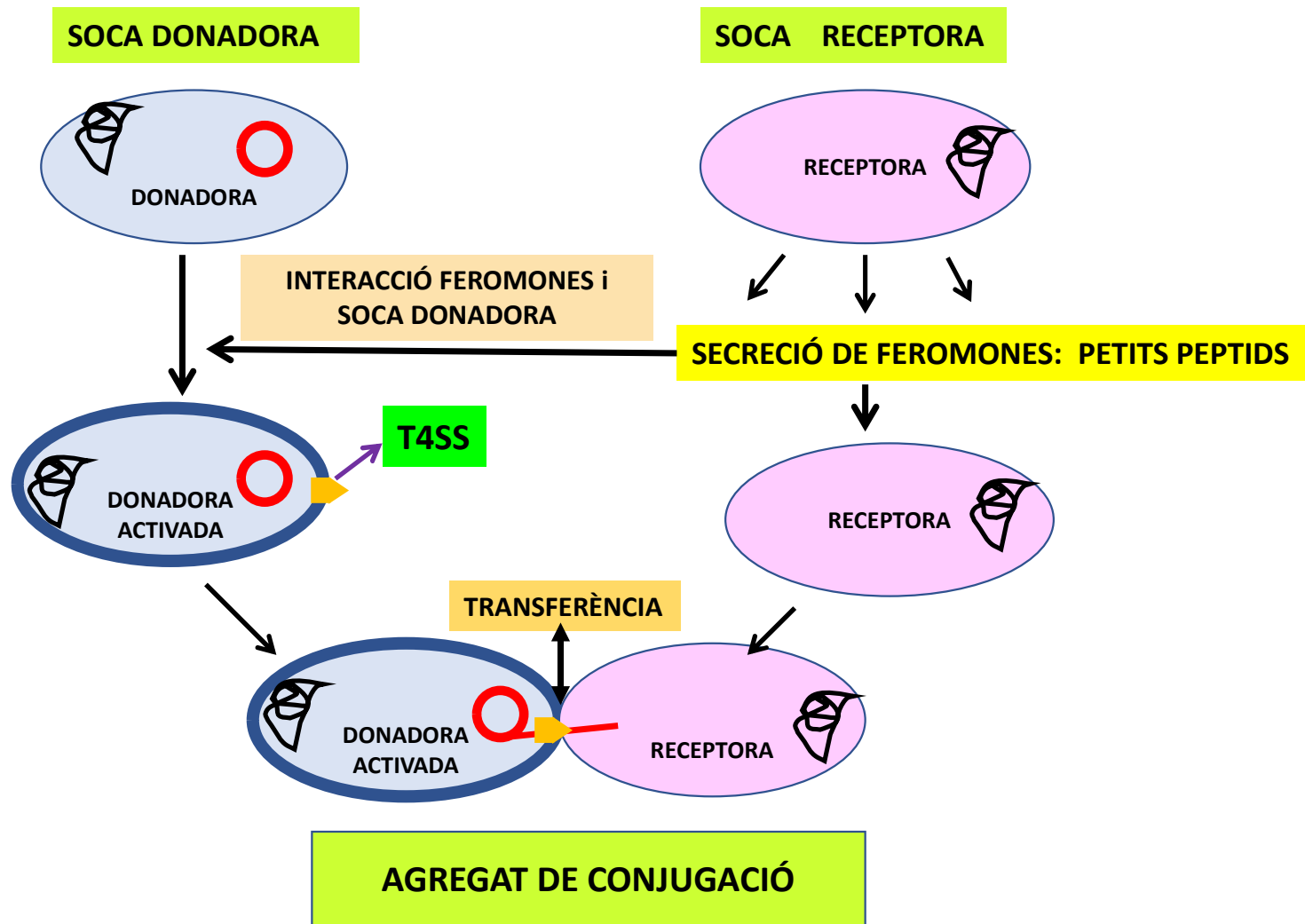
PROCÈS DE CONJUGACIÓ EN BACTERIS GRAMNEGATIUS



SISTEMA DE SECRECIÓ TIPUS IV Ó ESTRATÈGIA DE LA XERINGA



ESTABLIMENT DEL PROCÉS DE CONJUGACIÓ EN BACTERIS GRAMPOSITIUS



QUÈ LI POT PASSAR A UN PLASMIDI DINS D'UNA CÈL·LULA BACTERIANA?

INTEGRACIÓ EN EL CROMOSOMA

Plasmidi F

Cromosoma

INTEGRACIÓ PER
RECOMBINACIÓ
ADDITIVA ENTRE
DUES SEQÜÈNCIES
HOMÓLOGUES

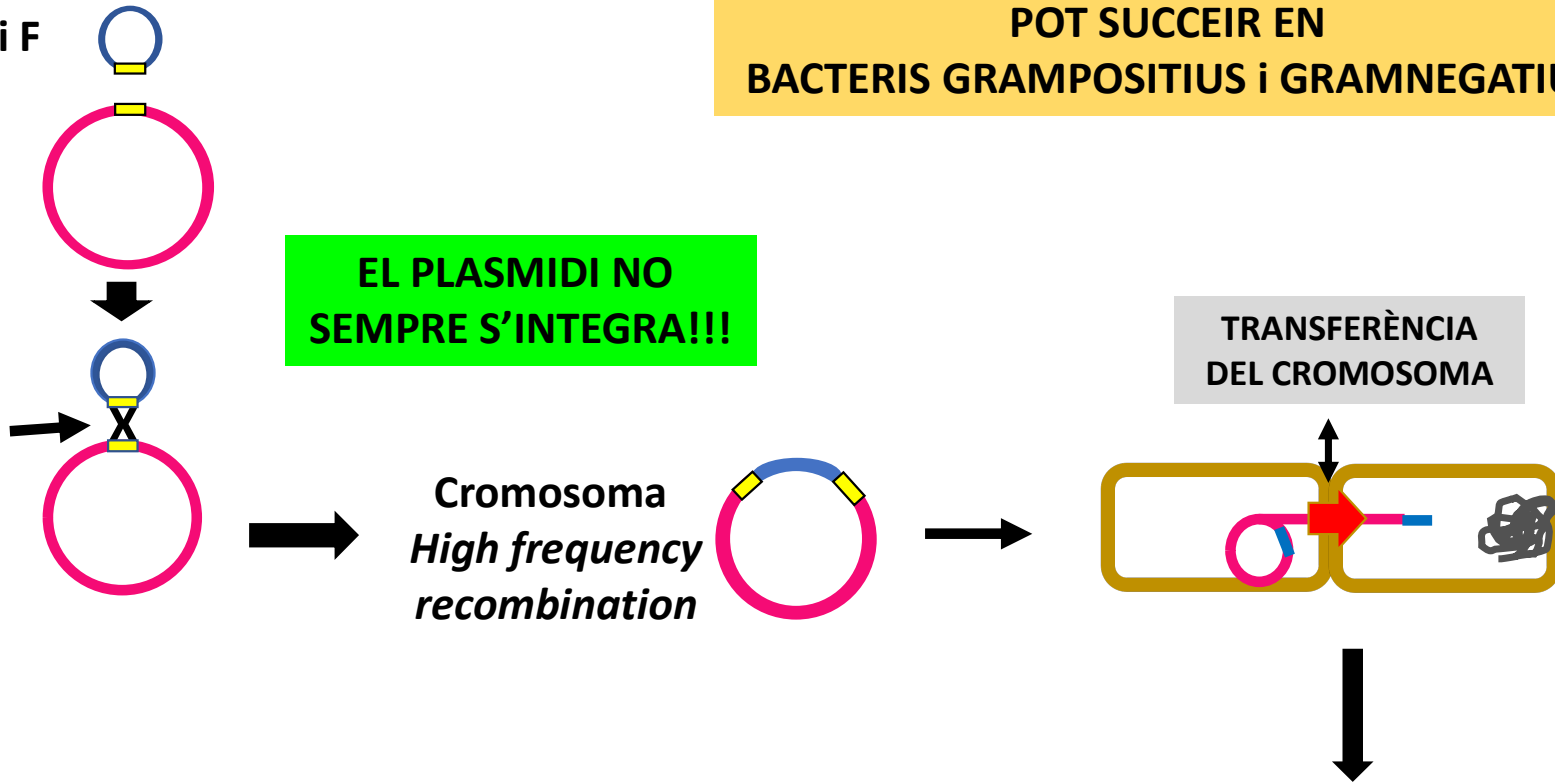
EL PLASMIDI NO
SEMPRE S'INTEGRA!!!

Cromosoma
*High frequency
recombination*

POT SUCCEIR EN
BACTERIS GRAMPOSITIUS I GRAMNEGATIUS

TRANSFERÈNCIA
DEL CROMOSOMA

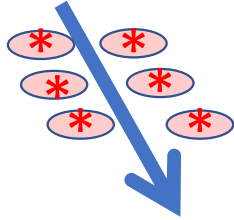
RECOMBINANTS CROMOSÒMICS
EN LA CÈL·LULA RECEPTORA



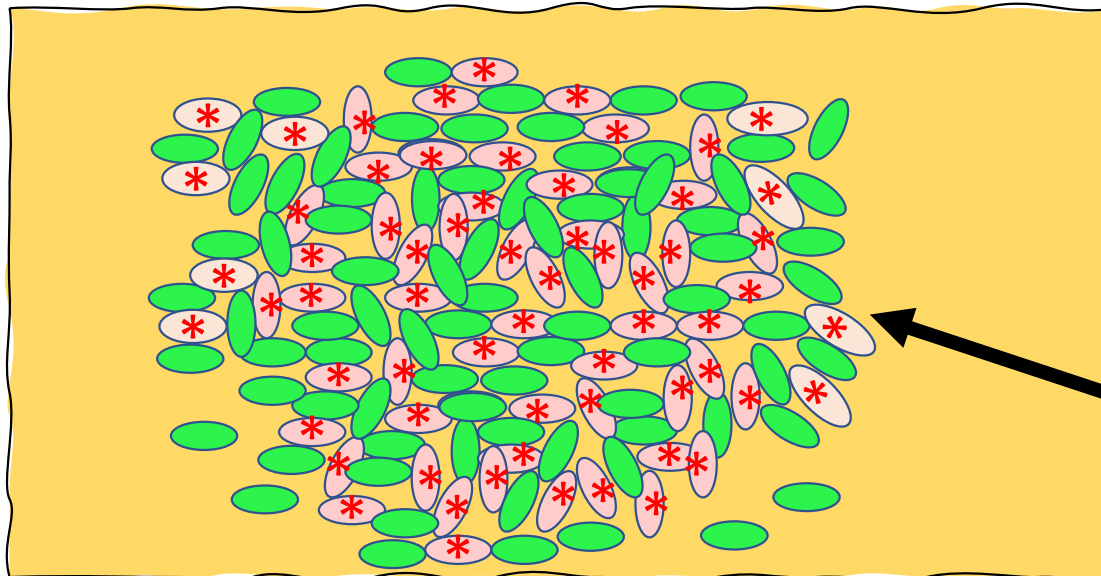
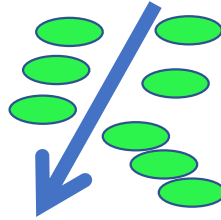
FORMACIÓ ESPONTÀNEA D'AGREGATS DE CONJUGACIÓ

POBLACIÓ
DONADORA

CONTÉ UN PLASMIDI
AMB UN SISTEMA DE
SECRECIÓ Tipus 4



POBLACIÓ
RECEPTORA



MESCLA DE POBLACIONS EN LA QUE LES CÈL·LULES PODEN
ESPONTÀNIAMENT FORMAR AGREGATS, POSSIBILITANT LA
TRANSFERÈNCIA DE MATERIAL GENÈTIC ENTRE ELS BACTERIS
GRAMPOSITIUS, ELS GRAMNEGATIUS I ENTRE AMBDÓS

LES INTERACCIONS ESPONTÀNIES ENTRE LES
CÈL·LULES DE LES DIVERSES ESPÈCIES/SOQUES
SÓN ESTABILITZADES PELS EXOPOLISACÀRIDS
QUE AQUESTES EXCRETEN.

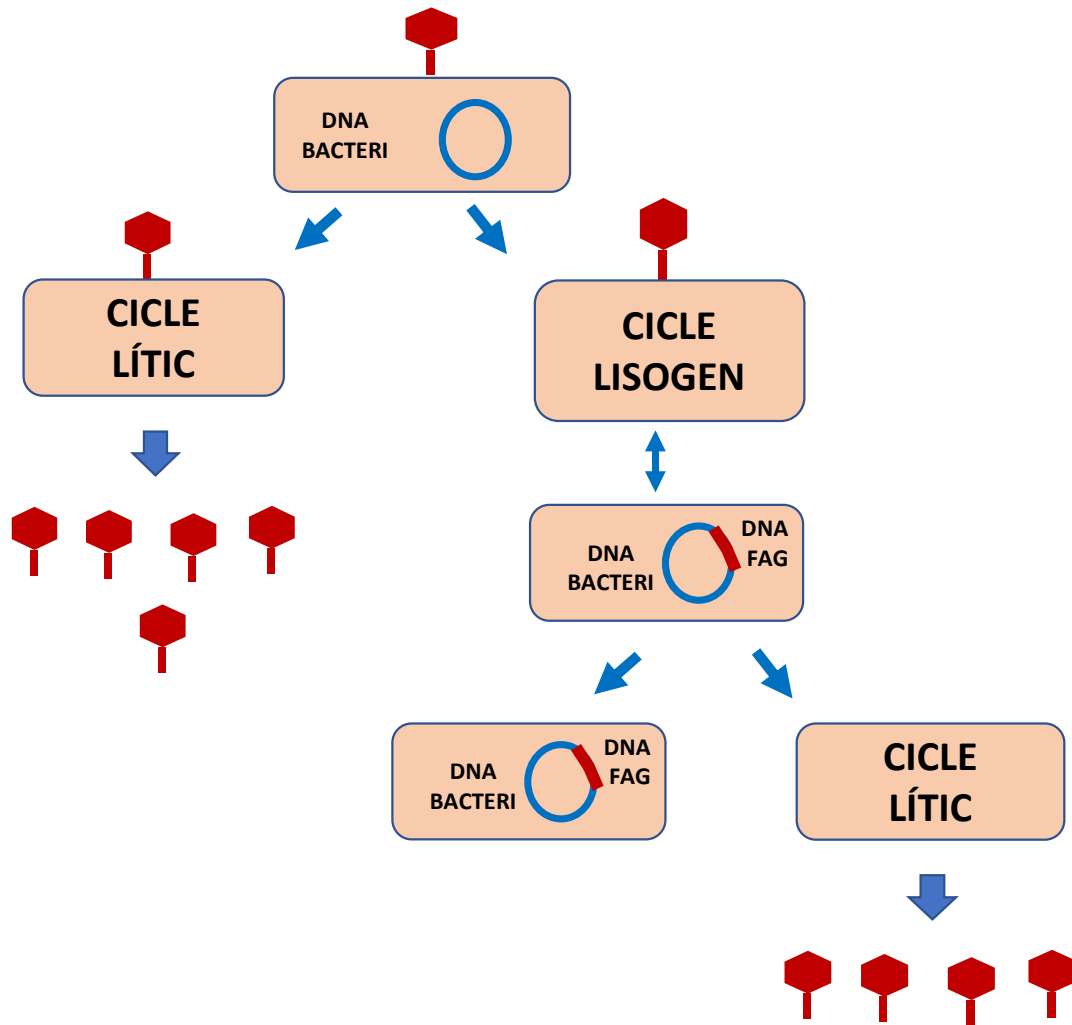
UN COP ESTABILITZADES LES INTERACCIONS,
EL SISTEMA DE SECRECIÓ DEL TIPUS 4
CODIFICAT EN
ELS PLASMIDIS PERMET LA CONJUGACIÓ.

**UN EXEMPLE PARADIGMÀTIC
D'AQUEST
FENOMEN ES DÓNA EN ELS BIOFILMS
BACTERIANS**

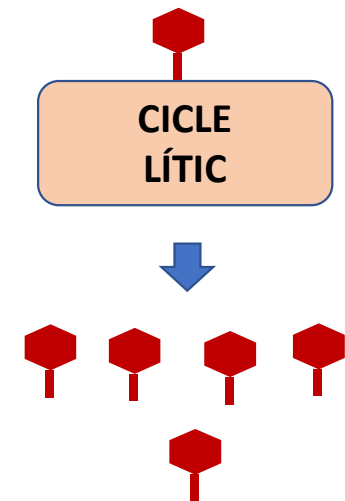
TRANSDUCCIÓ

BACTERIÒFAGS

ATENUATS

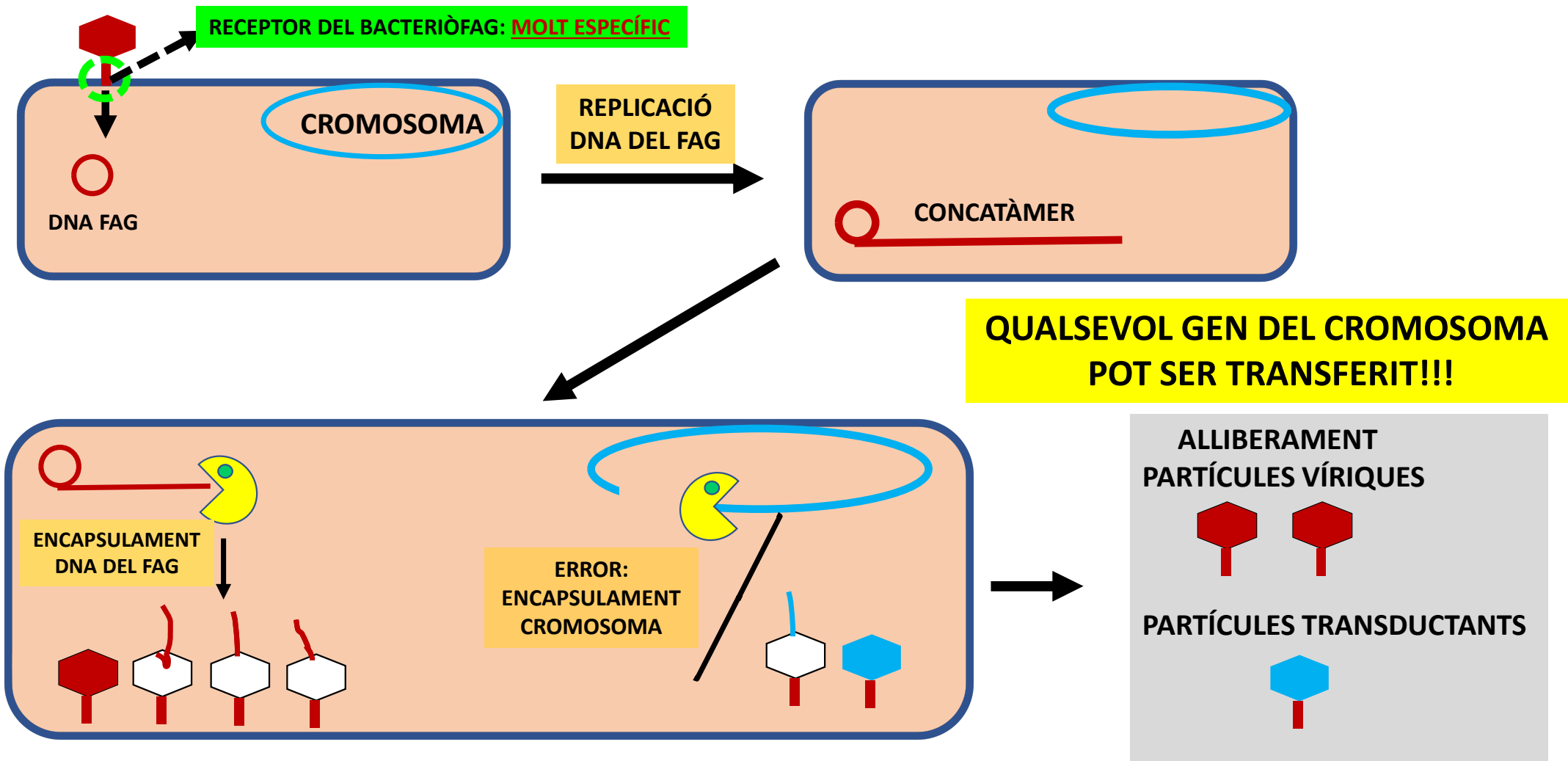


VIRULENTS



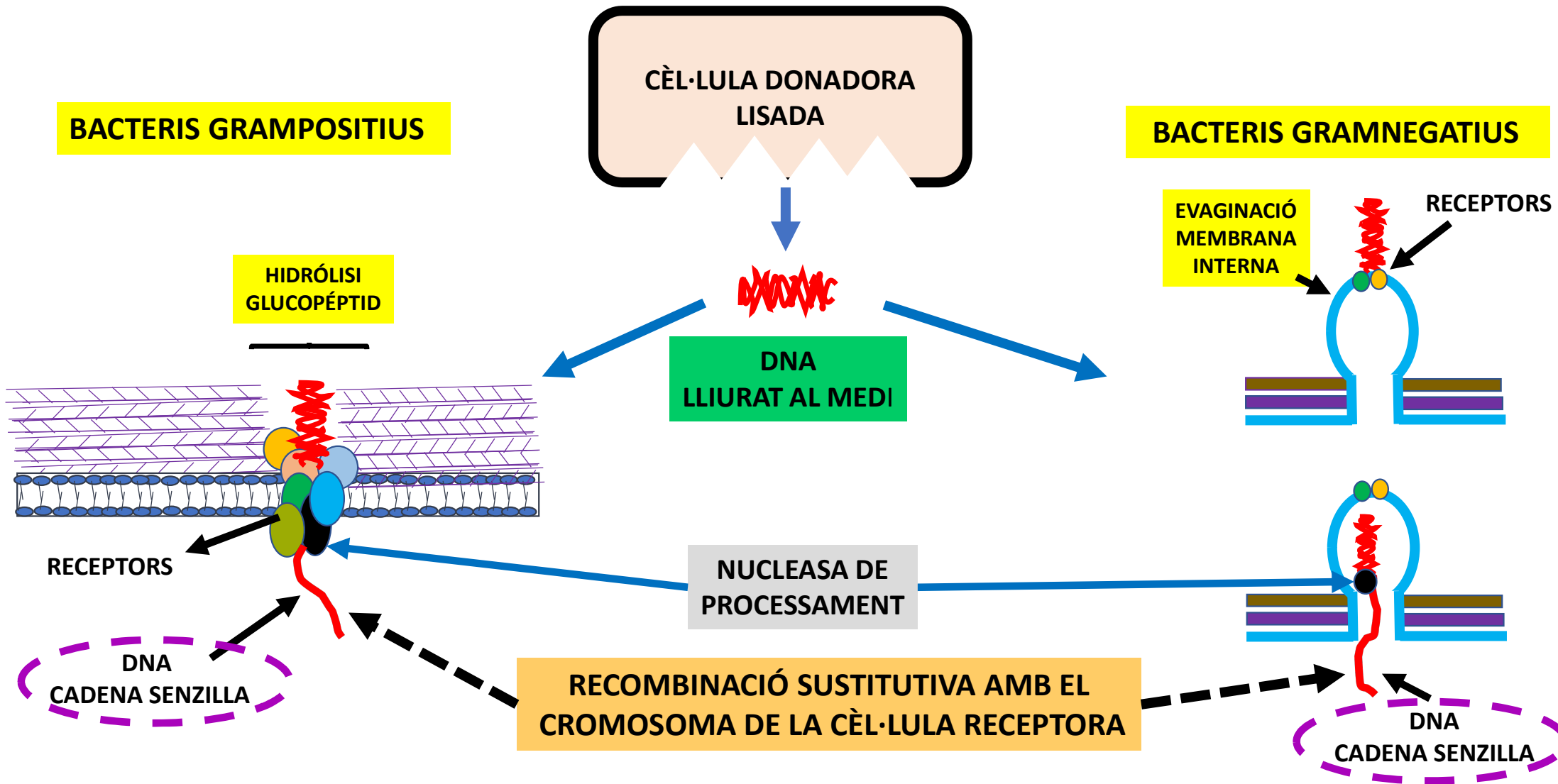
QUÈ PASSA QUAN HI HA UN CICLE LÍTIC DESPRÈS DE LA INFECCIÓ PER UN BACTERIÒFAG?

↳ TRANSDUCCIÓ GENERALITZADA

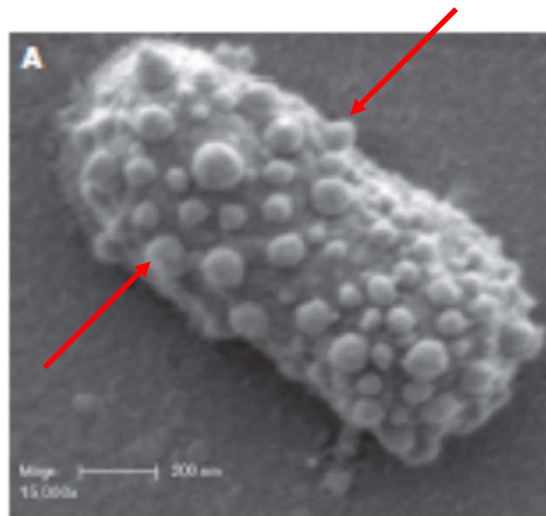


TRANSFORMACIÓ

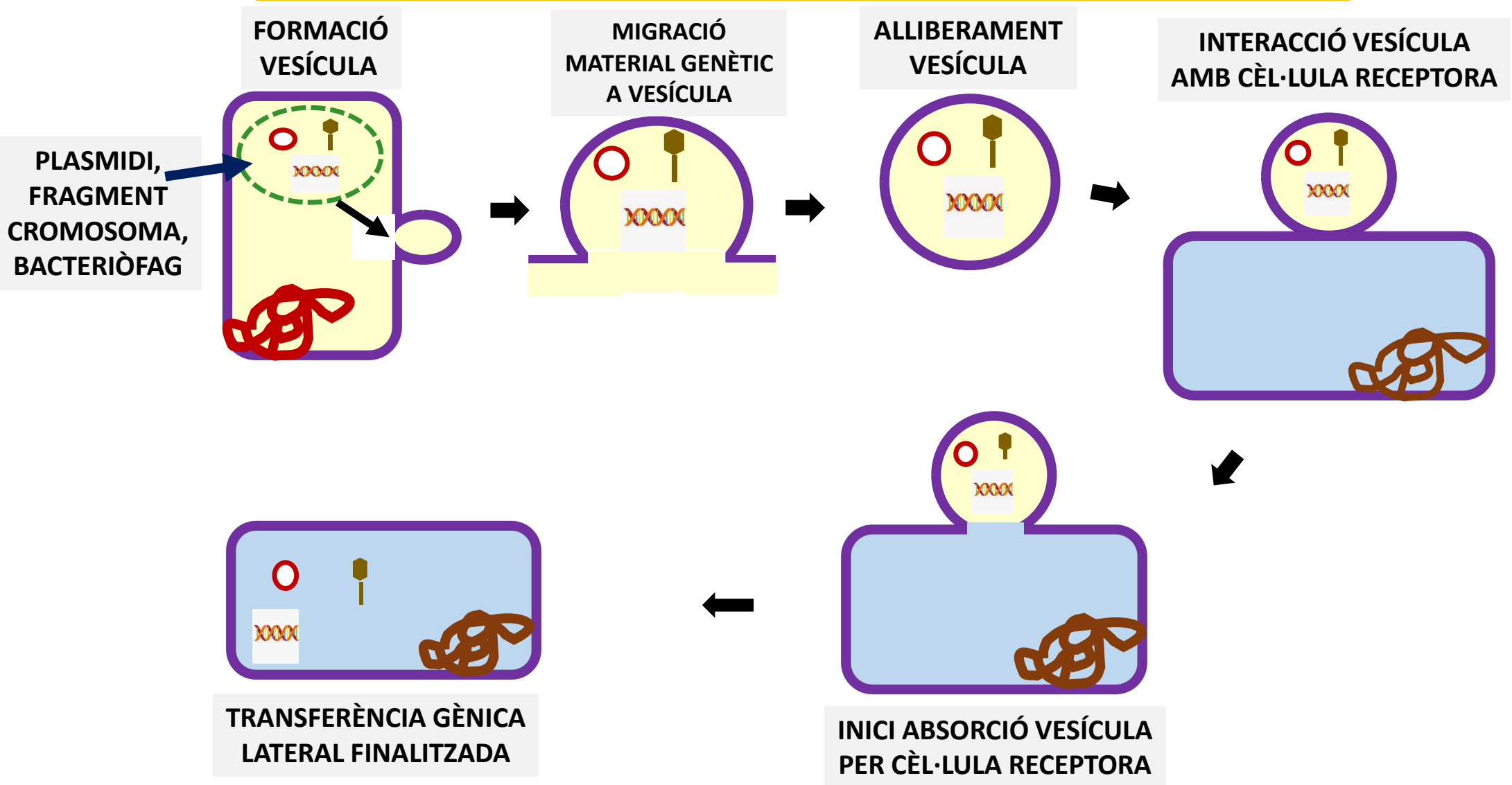
TRANSFORMACIÓ NATURAL



VESÍCULAS



TRANSFERÈNCIA GÈNICA LATERAL PER VESÍCULES



EL VIATGE D'UN GEN DE RESISTÈNCIA

AQUEST PROCÈS HA OCURREGUT EN EL PASSAT, ES DÓNA EN EL PRESENT I ES PRODUIRÀ EN EL EL FUTUR

ELS PROTAGONISTES (GENS, SOQUES DONADORES I RECEPTORES) I ELS MECANISMES CONCRETS DE TRANSFERÈNCIA PODEN VARIAR EN CADA OCASIÓ QUE ES DÓNA EL PROCÈS



PERSPECTIVES D'ESTABILITACIÓ D'UN GEN DE RESISTÈNCIA EN EL VIATGE D'*Streptomyces* a *Salmonella* EN LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA SEGONS ELS DIFERENTS MECANISMES DE TRANSMISSIÓ GENICA HORIZONTAL (1)

TRANSFORMACIÓ

EL DNA CROMOSÒMIC QUE CONTÉ EL GEN DE RESISTÈNCIA, DONAT QUE NO TÉ CAPACITAT AUTOREPLICATIVA, TAN SOLS ES POT ESTABILITZAR

└→ MITJANÇANT RECOMBINACIÓ AMB EL DNA CROMOSÒMIC DE LA CÈL·LULA RECEPTORA

AQUESTA RECOMBINACIÓ NO ES DURÀ A TERME DONAT QUE EL DNA DE LA SOCA RECEPTORA NO TINDRÀ PROU HOMOLOGIA AMB EL D'*Streptomyces* PERQUÈ ES PUGUIN FORMAR ELS ENTRECUEJAMENTS NECESSARIS.

TRANSDUCCIÓ

ELS BACTERIÒFAGS NECESSITEN UNES ESTRUCTURES DE L'ENVOLTA PER ADSORBIR-SE A LES CÈL·LULES.

AQUESTS RECEPTORS SÓN MOLT ESPECÍFICS I AL NO ESTAR PRESENTS EN D'ALTRES ESPÈCIES I NO POT HAVER TRANSDUCCIÓ INTERESPECÍFICA

PERSPECTIVES D'ESTABILITACIÓ D'UN GEN DE RESISTÈNCIA EN EL VIATGE D'*Streptomyces* a *Salmonella* EN LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA SEGONS ELS DIFERENTS MECANISMES DE TRANSMISSIÓ GENÈTICA HORIZONTAL (2)

VESÍCULES

SI LES VESÍCULES TRANSFEREIXEN DNA CROMOSÒMIC ESTEM EN EL MATEIX CAS QUE EN LA TRANSFORMACIÓ.

EL GEN SÍ QUE ES POT ESTABILITZAR QUAN FORMA PART D'UN PLASMIDI JA QUE AQUEST ÉS AUTOREPLICATIU

CONJUGACIÓ

SI ES TRANSFEREIX UN FRAGMENT DE CROMOSOMA QUE CONTÉ EL GEN, PASSARÀ EL MATEIX QUE EN LA TRANSFORMACIÓ.

EL GEN SI QUE S'ESTABILITZARÀ QUAN FORMI PART D'UN PLASMIDI QUE ES TRANSFEREIXI

**PERSPECTIVES D'ESTABILITACIÓ D'UN GEN DE RESISTÈNCIA EN EL VIATGE D'*Streptomyces* a *Salmonella*
EN LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA SEGONS ELS DIFERENTS MECANISMES DE TRANSMISSIÓ GENÈTICA
HORITZONTAL (3)**

RESUM

**EL GEN DE RESISTÈNCIA ES POT ESTABILITZAR SI ENTRA
A LA CÈL·LULA RECEPTORA FORMANT PART D'UN PLASMIDI**

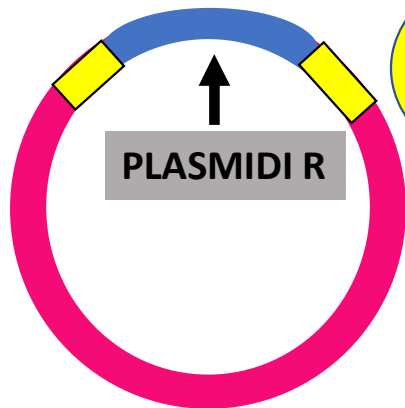
**PERÒ EL GEN DE RESISTÈNCIA EN QÜESTIÓ FORMA PART
DEL CROMOSOMA!!!**

**COM POT PASSAR DONCS EL GEN DEL
CROMOSOMA A UN PLASMIDI?**

COM POT PASSAR UN GEN DES D'UN CROMOSOMA A UN PLASMIDI?

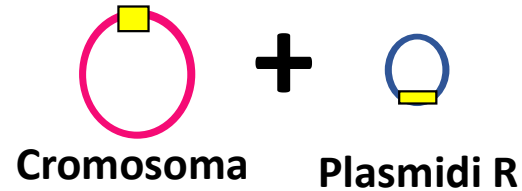
CROMOSOMA AMB UN PLASMIDI R INTEGRAT

Cromosoma
High frequency recombination

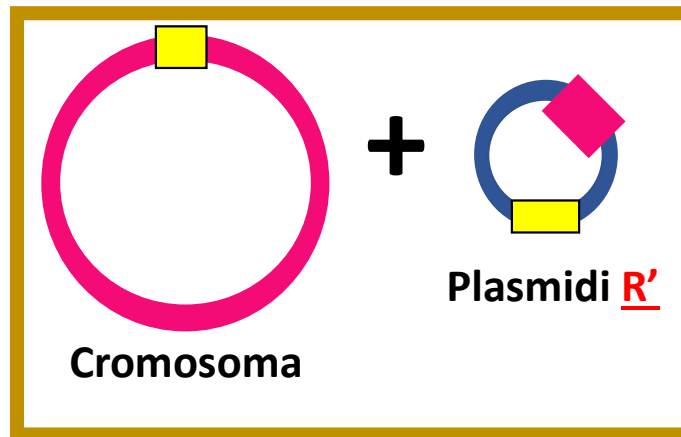


ESCISSIÓ
DEL
PLASMIDI

Escissió correcta



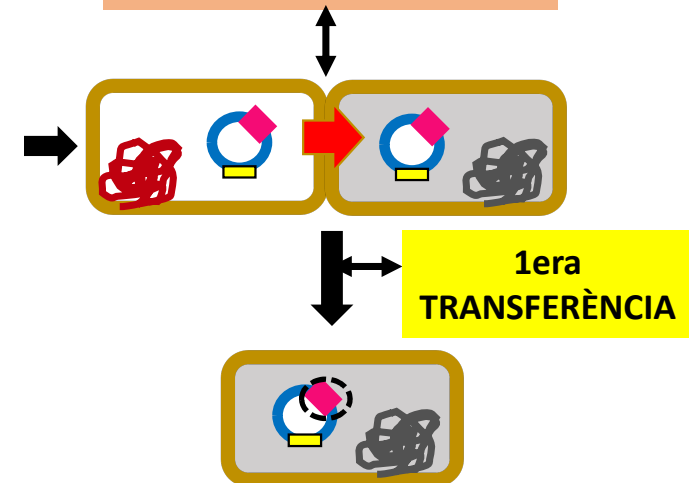
Ó



Escissió incorrecta
Plasmidi s'emporta un
fragment del cromosoma

LA TRANSFERÈNCIA DEL
PLASMIDI POT SER
PER CONJUGACIÓ o
MITJANÇANT VESICLES

TRANSFERÈNCIA
PLASMIDI R'
A UNA ALTRA
ESPÈCIE



LA TRANSFORMACIÓ I LA TRANSDUCCIÓ, QUAN PODEN SER EFICAÇOS EN ELS PROCESSOS DE TRANSFERÈNCIA LATERAL GÈNICA?

EL FRAGMENT DE DNA CROMOSÒMIC QUE POT REBRE UNA CÈL·LULA PER TRANSFORMACIÓ, DONAT QUE NO ÉS CAPAÇ D'AUTOREPLICAR-SE AL NO SER UN PLASMIDI, TAN SOLS ES POT ESTABILITZAR PER RECOMBINACIÓ SUSTITUTIVA

AQUEST TIPUS RECOMBINACIÓ REQUEREIX UN ELEVAT GRAU D'HOMOLOGIA ENTRE EL DNA REBUT I EL DE LA SOCA RECEPTORA. EN CONSEQÜÈNCIA TAN

SOLS SERÀ FACTIBLE

ENTRE CÈL·LULES DE LA MATEIXA ESPÈCIE o DE MOLT PROPERES

LA TRANSFORMACIÓ I LA TRANSDUCCIÓ, QUAN PODEN SER EFICAÇOS EN ELS PROCESSOS DE TRANSFERÈNCIA LATERAL GÈNICA?

LA TRANSDUCCIÓ REQUEREIX LA INFECCIÓ TANT DE LA CÈL·LULA DONADORA COM DE LA RECEPTORA PER UN BACTERIÒFAG

PER QUÈ UN BACTERIÒFAG INFECTI UNA CÈL·LULA BACTERIANA S'HA D'UNIR A UNA ESTRUCTURA ESPECÍFICA DE LA SEVA ENVOLTA ANOMENADA RECEPTOR

ELS COMPONENTS DE LES ENVOLTES BACTERIANES VARIEN MOLT ENTRE ESPÈCIES DIFERENTS

**EN CONSEQÜÈNCIA, UN BACTERIÒFAG DETERMINAT PODRÀ INFECTAR I FER TRANSDUCCIÓ
SOLS ENTRE CÈL·LULES DE LA MATEIXA ESPÈCIE o DE MOLT PROPERES**

QUÈ HI HA RESPECTE EL RECEPTOR DE LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA?

LES CADENES DE TRANSFERÈNCIA DE GENS HAN OCURREGUT EN EL PASSAT,
ES DONEN EN EL PRESENT I ES PRODUIRAN EN EL FUTUR

ELS PROTAGONISTES D'AQUESTES CADENES (GENS, SOQUES DONADORES I RECEPTORES) I ELS MECANISMES
CONCRETS DE TRANSFERÈNCIA PODEN VARIAR EN CADA OCASIÓ QUE ES DÓNA EL PROCÈS

EL RECEPTOR DE LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA HA DE SER UN MEBRE DE LA MICROBIOTA DEL SÒL PERÒ
NO CAL QUE SIGUI GRAMPOSITIU
ATÈS QUE POT DONAR-SE CONJUGACIÓ ENTRE BACTERIS D'AMBDOS TIPUS

ENTRE D'ALTRES POSSIBLES CANDIDATS A LA PRIMERA TRANSFERÈNCIA HI HA:

<i>Acinetobacter</i> spp	GRAMNEGATIU
<i>Providencia stutzeri</i>	GRAMNEGATIU
<i>Brucella</i> spp	GRAMNEGATIU
Diverses espècies de <i>Mycobacterium</i>	GRAMPOSITIU
<i>Staphylococcus</i> spp	GRAMPOSITIU
<i>Bacillus</i> spp	GRAMPOSITIU

LES TRANSFERÈNCIES POSTERIORIS FINS ARRIBAR AL DESTÍ PODEN ANAR PRODUINT-SE EN BACTERIS
DE GRAM DIFERENT A LA DE L'IMMEDIAT ANTECESSOR EN LA CADENA

IMPORTÀNCIA DE L'ENTORN FÍSIC EN LA DISSEMINACIÓ DE RESISTÈNCIES

UN COP ENCETADA LA CADENA DE TRANSFERÈNCIES, DIVERSOS FACTORS AMBIENTALS PODEN AFECTAR A LA DISSEMINACIÓ DE LES TRANSFERÈNCIES NO DEFINITIVES I FACILITAR QUE AQUESTS ENTRIN EN CONTACTE AMB SOQUES PATÒGENES FINS ARRIBAR AL DESTÍ FINAL

